

Gruppo Tecnico
Regione Piemonte e Valle d'Aosta
sulla Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi.

**Documento condiviso per
la gestione della gravidanza
in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
e S. da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)**

Prima edizione – 2014 - curata da:

M. Tiziana Bertero, Luca Marozio, Guido Menato,

con la collaborazione di :

Rossella Attini, Mario Bazzan, Chiara Benedetto, Valentina Bounous, Renato Carignola,
Loredana Colla, Alberto Daniele, Francesca Di Giampaolo, Valentina Donvito, Elena Gibbone,
Anna Kuzenko, Aldo Maina, Marco Manganaro, Raffaele Pellerito, Dario Roccatello,
Savino Sciascia, Piero Stratta, Tullia Todros, Elsa Viora.

Seconda edizione – 2020 - curata da :

M. Tiziana Bertero, Luca Marozio, Savino Sciascia

INDICE

CONTRACCEZIONE

Cenni generali e Flowchart 1 pag. 1

TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA) pag. 4

LA GRAVIDANZA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO pag. 4

Complicanze materne

Complicanze fetali

Counseling Preconcezionale/ad inizio gravidanza

Flowchart 2

Follow-up della gravidanza

Parto e post-partum

LA GRAVIDANZA NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI pag. 14

Introduzione

Flowchart 3

Counselling Preconcezionale/a inizio gravidanza

Follow-up della gravidanza

Parto e post-partum

BIBLIOGRAFIA pag. 22

CENNI DI CONTRACCEZIONE IN DONNE CON MALATTIE AUTOIMMUNI

Partendo dall'assunto che la prognosi di una gravidanza in paziente affetta da malattia autoimmune sistemica migliora nel caso la gravidanza sia stata programmata, riteniamo utile fornire alcune indicazioni sulla corretta gestione della contraccezione in queste pazienti.

- In genere la fertilità non è ridotta, ad eccezion fatta di periodi di *flare* di malattia (per iperprolattinemia, anticorpi antiovaio ...). Alcune terapie usate per il controllo del LES, tuttavia, possono avere un effetto gonado-tossico (ciclofosfamide, NSAIDS).
- Le pazienti tendono a evitare la contraccezione per erronea convinzione che non sia necessaria, per timore degli effetti collaterali e/o interazione con altri farmaci
- La paziente va edotta sui diversi metodi contraccettivi e orientata (d'accordo con il Ginecologo Curante) sulla scelta di un metodo efficace e sicuro. Per quanto riguarda la contraccezione ormonale, deve essere indagata la presenza eventuale di 1) positività per anticorpi antifosfolipidi-aPL e 2) attività di malattia. In caso di positività per aPL devono essere evitati gli anticoncezionali contenenti estrogeni. Quelli a base di solo progestinico possono essere utilizzati in caso di basso profilo di rischio trombotico e solo se non esistono alternative accettabili. I metodi di barriera non sono controindicati ma comportano un maggior rischio di insuccesso.
- E' raccomandabile indagare, da parte del medico, l'eventuale desiderio di gravidanza da parte della paziente già al momento della diagnosi. Tale argomento andrà poi affrontato una volta all'anno e prima di avviare terapie che possano ridurre la fertilità (ciclofosfamide) o che comportino un rischio teratogeno (ad esempio, micofenolato, metotrexate, warfarin) . Vanno anche fornite informazioni sulla possibilità di ricorrere a tecniche di preservazione della fertilità in caso di terapie con effetto di tossicità ovarica (GnRh agonisti durante la terapia con EDX) e/o criopreservazione di ovociti o embrioni (per pazienti suscettibili di ritardo protratto nella ricerca di prole o per menopausa precoce).
- È consentita la contraccezione d'emergenza: il rischio è minore di quello di una gravidanza non pianificata

Vedi *flow chart* 1.

TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

- Il ricorso a tecniche di procreazione assistita è frequente nelle pazienti affette da malattie autoimmuni sistemiche che ritardano la ricerca di gravidanza per una serie di ragioni: attività di malattia, rischio di teratogenicità dei farmaci, timori di complicanze.

Le procedure di PMA non sono controindicate in queste pazienti salvo nella fase attiva di malattia. La presenza di compromissione renale, cardiaca e/o piastrinopenia impone cautela e il rischio della procedura va valutato singolarmente. L'eventuale presenza di aPL e SSA-Ro va sempre indagata (gli SSA-Ro anche in una eventuale *surrogate woman*).

In presenza di anticorpi aPL, di condizioni trombofiliche e/o di pregressa trombosi si raccomanda la profilassi con EBPM (Eparina a Basso Peso Molecolare), a dosi variabili a seconda della presenza o meno di evento trombotico all'anamnesi (dosi terapeutiche versus dosi profilattiche). Tale profilassi va attuata dall'inizio della stimolazione fino al momento del *pick-up*; poi – a causa dell'aumentato rischio di S. da iperstimolazione ovarica in queste pazienti – va ripresa: 1. in caso di insuccesso della PMA → fino alla riduzione del livello di estrogeni; 2. in caso di esito positivo → per tutta la gestazione.

L'aspirina a basso dosaggio (Low Dose Aspirin-LDA), eventualmente prescritta per motivi immunologici, va sospesa 5-7 gg prima del *pick-up*. In queste pazienti va inoltre valutata collegialmente l'eventualità di una stimolazione soft, che induca un picco di estrogeni meno elevato. Non é stato dimostrato in queste pazienti che la profilassi con prednisone in corso di PMA garantisca migliori risultati.

Va sottolineato che (anche) le pazienti con malattie autoimmuni che intendono avvalersi di tecniche di procreazione assistita vanno indirizzate per la valutazione, la scelta dei protocolli e follow-up ai centri di riferimento competenti.

LA GRAVIDANZA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Negli ultimi decenni l'esito della gravidanza nel LES è radicalmente cambiato: è aumentato il numero dei nati vivi, fino all'81% dei casi, ma lo è anche il rischio di complicanze: in particolare preeclampsia, parto pretermine, nato piccolo.

I dati dello studio PROMISSE (nota bene: studio prospettico di LES inattivi o stabili al concepimento) riportano una frequenza del 19% di eventi avversi in gravidanza di LES (15% senza e 43% con aPL), contro il 3% nel gruppo controllo. Vengono considerati eventi avversi : la morte fetale (>12 settimane), la morte neonatale, la nascita pretermine (<36 settimane), lo SGA (*Small for Gestational Age* < 5° percentile).

Fra le complicanze materne vanno citate la riacutizzazione della malattia lupica-flare, la preeclampsia, la sindrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*), la trombosi, la contrazione della funzione renale, ma anche l'ipertensione, i sanguinamenti, le infezioni. Unanimemente vengono considerate condizioni essenziali per il buon esito della gravidanza in queste pazienti 1. il fatto che la gravidanza sia pianificata nel momento opportuno, 2. che la gravidanza venga seguita presso un ambulatorio di gravidanze a rischio e in stretta collaborazione tra ginecologi e "lupus doctor". Con il termine di "lupus doctor" si intende la figura medica (Internista o specialista Immunologo o Reumatologo) di riferimento per la patologia autoimmune, persona con *expertise* sul campo e aggiornata. Nella gestione multidisciplinare della paziente verranno ovviamente inclusi, altri specialisti - in primis il Nefrologo - a seconda delle problematiche cliniche.

Sul versante fetale è aumentato il rischio di aborto spontaneo (17 vs 10-15 %), di morte endouterina (19 %), di restrizione di crescita intrauterina (5 vs 1%), di SGA (25 vs 4%), di parto pretermine (33 vs 12%). In caso di positività materna per anticorpi anti-SSA/Ro e/o anti-SSB, i neonati presentano una probabilità di blocco cardiaco congenito dell'1-3% (che aumenta al 17% circa, se precedente CHB), quale manifestazione di Lupus Neonatale. La positività per SSA rappresenterebbe un fattore di rischio anche per altre complicanze; secondo Placais e Coll 2019 l'11% di 244 donne con evento avverso gravidico risultava SSA+. In queste donne (di cui il 70 % asintomatiche) 83/99 gravidanze hanno avuto esito negativo.

E' stata segnalata l'associazione di Lupus Neonatale anche con U1RNP, che induce a suggerire un monitoraggio ecocardiografico fetale anche per la positività di questo anticorpo.

In conclusione è fortemente raccomandata la stretta collaborazione con i Colleghi Pediatri e i Centri Ostetrici che abbiano una consolidata esperienza in patologia materno-fetale.

Complicanze materne della gravidanza nel LES

La riacutizzazione della malattia durante la gravidanza o nell'immediato postpartum è riportato in letteratura con dati controversi (19-74%, a seconda del tipo di studio e di casistica), e nella maggior parte dei casi la severità è di grado lieve-moderato. Il rischio di *flare* correla con l'attività di malattia nei 6-12 mesi precedenti il concepimento, con il numero di riacutizzazioni di malattia prima del concepimento, con la scarsa *compliance* alla terapia (in particolare per quanto riguarda l'idrossiclorochina), con l'età e l'ipocomplementemia. Appare controverso il rischio di flare renale durante la gravidanza: in studi controllati non si è osservata una comparsa significativa, mentre in piccoli studi retrospettivi la frequenza è risultata pari al 50%. Il rischio è minimizzato dalla programmazione della gravidanza in una fase di remissione stabile di malattia. Fare diagnosi di *flare* lupica in gravidanza può essere difficoltoso, dal momento che alcuni segni e sintomi clinici possono mimare quelli che si riscontrano in una gravidanza fisiologica, come ad esempio la comparsa di affaticamento, artralgie, mialgie, edemi periferici, dispnea, lieve anemia o piastrinopenia. Le *flares* lupiche possono essere confuse non solo con condizioni parafisiologiche ma anche con patologie della gravidanza (pre-eclampsia e sindrome HELLP) per quanto riguarda segni, sintomi e dati laboratoristici. La corretta diagnosi differenziale in questi casi, più che in altri, risulta importante al fine di impostare l'adeguato approccio terapeutico; in certi casi le due condizioni patologiche coesistono (vedi Tabella 1). L'esperienza clinica rimane ancora il *gold standard* per la diagnosi di *flare* lupica e nella diagnosi differenziale tra *flare* e preeclampsia-PE o HELLP è fondamentale la valutazione di Nefrologi e Ostetrici esperti in patologia della gravidanza. Per la diagnosi differenziale può essere utile (nei centri in cui sia disponibile) la valutazione del rapporto sFlt-1/PIGF, (sFlt-1: soluble FMS-like tyrosine kinase-1 soluble, PIGF: Placental Growth Factor) che è aumentato in caso di preeclampsia e non si modifica in caso di flare renale. Particolare attenzione va posta anche al periodo del post-partum.

La preeclampsia (PE) nelle pazienti con il LES ha un'incidenza più che raddoppiata: 12-35% rispetto al 5-8% della popolazione generale. Fattori predisponenti la pre-eclampsia in donne con LES sono: la storia di nefrite lupica, la positività per anticorpi antifosfolipidi, l'ipertensione preesistente, la trombocitopenia e la riduzione dei livelli del complemento nella seconda metà della gravidanza. In tutte le gravidanze di LES è indicato uno screening dopplerflussimetrico delle arterie uterine nel II trimestre di gravidanza, in quanto un suo riscontro patologico può essere predittivo di insorgenza di PE, con VPP fino al 60% e un VPN fino al 92%. Si sottolinea però il basso VPN (8% di falsi negativi), per cui un riscontro di doppler uterino nella norma non deve attenuare la sorveglianza intensiva di queste gravidanze. Per la previsione di rischio di preeclampsia può essere utile il

dosaggio del PIGF plasmatico nel 1° trimestre di gravidanza: un valore basso sottintende un rischio aumentato. Tale test tuttavia non è ancora validato e non è inserito come test di pratica clinica nelle linee guida della *ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy)*. In ogni caso il dosaggio del PIGF NON deve essere usato come *rule-out* test se negativo, ma per mettere in atto un protocollo di più intensa sorveglianza se positivo.

Tabella 1 Diagnosi differenziale tra nefrite lupica, preeclampsia e sindrome HELLP

Dati clinici e laboratoristici	Nefrite lupica attiva	Preeclampsia	HELLP
IPERTENSIONE	> / < 20 Settimane +/-	>20 settimane +	>20 settimane +
PROTEINURIA	++	+	+/-
AST /ALT	-	-	++
SEDIMENTO URINARIO	ATTIVO+	-	-
ANTI-DNA	ELEVATO O IN CRESCITA	STABILE O NEGATIVO	STABILE O NEGATIVO
C3-C4*	RIDUZIONE \geq 25%	NORMALE	+/-
ACIDO URICO	-	+	+
CREATININA	NORMALE/ALTA	NORMALE/MODICO AUMENTO	NORMALE/MODICO AUMENTO
PIASTRINOPENIA sFlt-1/PIGF	+/- normale	- elevato	+/ ++ elevato

*N.B. il complemento può fisiologicamente aumentare in corso di gravidanza, mascherando eventuali riduzioni.

Complicanze fetali

La IUGR (IntraUterine Growth Restriction) ha un'incidenza del 10-30% ; il rischio aumenta in presenza di nefrite lupica, insufficienza renale e attività di malattia. Le probabilità di restrizione di crescita intrauterina aumentano con il grado di insufficienza renale

Il parto pretermine è la complicanza più comune. Le pazienti con LES hanno un rischio 6 volte superiore rispetto alla popolazione generale. il rischio aumenta in presenza di anticorpi antifosfolipidi e attività di malattia, ed è maggiore in soggetti sottoposti a trattamento con corticosteroidi a dosi medio-alte (prednisone > 7.5 mg/die).

La morte endouterina-MEU: l'incidenza di tale complicanza si è ridotta notevolmente nell'ultimo ventennio. Recenti studi riportano un tasso di nati vivi intorno al 85-90%. Lo studio di coorte di Liu 2011 ha evidenziato che il tasso di morte endouterina è significativamente maggiore nelle pazienti con lupus attivo (17%) rispetto alle pazienti con malattia quiescente (2%).

Lupus Neonatale (NLE): il passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-Ro e/o anti-La è alla base dell'insorgenza del NLE, caratterizzato da rash cutaneo, leuco-piastripenia, blocco cardiaco fetale-CHB (la manifestazione più temibile perchè in genere irreversibile). Il rischio di sviluppare CHB, intorno al 2% in donne con positività per anticorpi anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La, aumenta al 13-18% in caso di precedente gravidanza già complicata da NLE.

La presenza di insufficienza renale aumenta la probabilità di iposviluppo e parto pretermine in modo proporzionale al livello funzionale e indipendentemente dalla causa.

Counselling POSSIBILMENTE PRE-concezionale, oppure a inizio gravidanza nel LES

E' compito del ginecologo e del "*lupus doctor*", ciascuno per la sua parte e poi collegialmente, valutare approfonditamente la situazione clinica della paziente ed esprimere un parere prognostico, quando possibile prima del concepimento, altrimenti a inizio gravidanza.

Tale valutazione consta di

- una verifica della diagnosi immunologica,
- una valutazione della attività di malattia,
- la ricerca di eventuali danni d'organo irreversibili (*damage*),
- l'esame della terapia in atto al fine di sospendere eventuali farmaci teratogeni. Per quanto riguarda ciclofosamide, metotrexate, micofenolato andrebbero sospesi almeno 3-6 mesi preconcepimento: di qui l'importanza del fatto che la gravidanza sia "pianificata".

Altre terapie (sartanici, aceinibitori) possono essere variate anche a inizio gestazione. L'autosospensione di altri farmaci non controindicati (in particolare l'idrossiclorochina) è fortemente sconsigliata perchè espone ad un maggior rischio di riacutizzazione di malattia, la cui diagnosi e trattamento risulta più difficoltosa durante la gestazione.

Particolare attenzione va posta alla valutazione nefrologica per evidenziare una nefropatia lupica in atto o pregressa. In presenza di insufficienza renale cronica-IRC moderata e avanzata la valutazione pre-concezionale va discussa con il Nefrologo, al fine di valutare con la paziente l'opzione più idonea nell'ambito delle più avanzate possibilità di trattamento dell'IRC (dialisi in corso di gravidanza con trapianto successivo, trapianto pre-gravidanza). Nella maggioranza dei casi non si pone una controindicazione assoluta alla paziente che viene informata dei rischi. La gravidanza deve essere monitorata in un centro specializzato in patologia materno-fetale.

Si dovrebbe sconsigliare la gravidanza in presenza di:

- ipertensione polmonare grave
- pneumopatia restrittiva grave
- insufficienza renale grave
- insufficienza cardiaca

Si dovrebbe rimandare la gravidanza in presenza di:

- malattia attiva o flare gravi negli ultimi 6 mesi
- nefrite lupica attiva
- stroke negli ultimi 6 mesi

Vedi *flow chart* 1.

Il counselling comprende l' anamnesi, l'esame obbiettivo e l'esecuzione di esami:

- ematochimici: funzionalità epatica e renale, TSH, ATPO, esame urine con sedimento, emocromo, VES, PCR, anti-DNA, C3, C4, proteinuria 24 ore.
- esami immunologici anticorpi antifosfolipidi (INR, aPTT, anticoagulante lupico, anticardiolipina IgG e IgM, antibeta2GPI IgG e IgM), ENA, antiDNA.
- strumentali, eventualmente: ecografia addome, ecocardiogramma con CD per valutazione

valvole, pericardio e pressione in arteria polmonare, densitometria ossea-DMO, in previsione di terapia con eparina di lunga durata, almeno in casi selezionati (pregressa terapia steroidea, celiachia)

In corso di rivalutazione preconcezionale o a inizio gravidanza va anche riesaminata la terapia in corso:

- i farmaci teratogeni (ciclofosfamide, metotrexate, micofenolato) vanno sospesi almeno 3 mesi (dipende dal farmaco) prima del concepimento o immediatamente alla positivizzazione del test e sostituiti con farmaci consentiti in gravidanza (azatioprina, ciclosporina, tacrolimus). Per quanto riguarda i biologici: alcuni (antiTNF, certolizumab) possono essere continuati, altri (rituximab, belimumab, tocilizumab ...) vanno sospesi. Per altri, infine, non esistono ancora dati sufficienti. Nel caso sia il partner maschile ad assumere terapia immunosoppressiva vanno differenziati i farmaci con possibili effetti sulla fertilità da quelli con effetti teratogeni
- la terapia steroidea può essere mantenuta ma senza superare il dosaggio di 7,5 mg/die (nel caso del prednisone), possibilmente già da 3 mesi pre-concepimento
- l'idrossiclorochina non sembra avere effetti negativi sul feto: deve quindi essere continuata. Si tende anzi a iniziarla ex novo prima della gravidanza 1. in pazienti con aPL per il ruolo protettivo nei confronti della preeclampsia e 2. nelle pazienti con SSA, perchè sembra abbassare il rischio di CHB (i dati si riferiscono a chi ha già avuto CHB in una precedente gravidanza)
- la terapia anticoagulante orale -TAO va sospesa alla positivizzazione del test e sostituita con EBPM a dosi terapeutiche
- iniziare (per chi già non la assume) la profilassi con aspirina a basso dosaggio-LDA (100 -150 mg/die a seconda del peso corporeo; non esistono studi che confrontino i diversi dosaggi) per la prevenzione della preeclampsia, entro la 16° settimana. In caso di positività aPL meglio pre-concepimento. L'LDA va sospesa dalla 34-36° settimana per consentire tecniche di analgesia peridurale in travaglio a scopo antalgico. L'anestesia spinale per taglio cesareo può essere eseguita senza sospendere l'LDA se il dosaggio non supera i 100 mg/die.
- supplementare con acido folico, per almeno 3 mesi pre-concepimento. A maggior ragione in pazienti che assumevano Metotrexate
- aggiungere calcio e vitamina D
- incrementare il dosaggio di eventuale terapia sostitutiva con tiroxina

La valutazione preconcezionale o a inizio gravidanza si conclude con un colloquio con la paziente (meglio se CON entrambi i partner) durante il quale vengono illustrati eventuali rischi materno-fetali legati alla gravidanza, se ne verifica la comprensione e si lascia spazio a domande chiarificatrici.

Va sottolineata:

- l'importanza di un follow-up stretto, multidisciplinare
- il rischio di riacutizzazione lupica durante la gravidanza e nel postpartum
- la possibilità di un parto pretermine e/o sottopeso con necessità di cure neonatali intensive

Particolare cura va dedicata nell'illustrare il rischio di Lupus Neonatale in presenza di anticorpi anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La (nell'ambito degli ENA); va chiarita la rara eventualità che si sviluppi un blocco cardiaco congenito, con conseguenze potenzialmente molto gravi per il neonato (necessità di impianto PC oppure trapianto cardiaco) o addirittura exitus in utero.

Vedi *Flow chart 2.*

Follow-up della gravida con LES

Tabella 2 Monitoraggio clinico della gravidanza in paziente con LES

<i>Follow-up</i> nel I e II trimestre	<p>Visita ginecologica mensile con valutazione di peso, pressione arteriosa, battito cardiaco fetale</p> <p>Visita “<i>lupus doctor</i>” mensile: valutare attività malattia, peso, pressione arteriosa, infezioni e altri effetti iatrogeni.</p> <p>Esami ematochimici + agenda gravidanza + monitoraggio attività di malattia (C3 C4 antiDNA)</p> <p>Test di screening prenatale</p>
<i>Follow-up</i> nel III trimestre	<p>Visita ginecologica ogni due settimane fino a 36 settimane, poi settimanale, salvo criticità</p> <p>Visita “<i>lupus doctor</i>” / nefrologica ogni 4-6 settimane; poi ogni 2 settimane dopo la 32ª settimana. Eventuale monitoraggio quotidiano a domicilio di peso e valori pressori.</p> <p>Istruire sull'accesso in PS in caso di cefalea, disturbi visivi o neurologici, dolore epigastrico, dolore addominale a barra, emorragie retiniche, rapido incremento di peso. In caso di comparsa di proteinuria patologica e/o peggioramento funzionale, in ogni epoca gestazionale, indicato parere nefrologico</p>
Monitoraggio ecografico	<p>Ecografia per datazione entro le 9 settimane, per confermare la presenza di un embrione vitale ed iniziare così profilassi con LDA ed eventuale trattamento con eparina</p> <p>Ecografia screening malformazioni 19 – 21 settimane</p> <p>Ecografia per valutazione della crescita fetale (oltre alla misurazione sinfisi-fondo da effettuare ad ogni controllo ostetrico): due controlli nel III trimestre, a 28 – 30 e 32 – 34 settimane di età gestazionale. (x)</p> <p>In caso di restrizione di crescita si fa riferimento al protocollo per questa specifica patologia fetale (compreso monitoraggio CTG).</p> <p>In presenza di anticorpi anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, U1RNP: ecocardiografia fetale a 18-20 ed a 30-32 settimane. Monitoraggio ecografico del tempo di conduzione A-V fetale ogni due settimane a partire da 16 e fino a 28 settimane di età gestazionale.</p>
Dopplerflussimetria	<p>Dopplerflussimetria di screening delle arterie uterine tra le 20 e le 24 settimane di EG. In caso di IUGR, monitoraggio ecografico e valutazione dopplerflussimetria anche dei vasi fetali (a. ombelicale, cerebrale media, dotto venoso) secondo protocollo specifico.</p>
Monitoraggio cardiotocografico	<p>(x) In caso di IUGR: monitoraggio cardiotocografico a partire dalle 26 settimane, con cadenza di ripetizione in base alla gravità della patologia</p>
Terapia	<p>Vedi counselling PRE o a INIZIO gravidanza</p>

Parto e post-partum in LES

Non esistono indicazioni specifiche riguardo al timing o alla modalità del parto, se non in accordo con la presenza o lo sviluppo di eventuali patologie materno-fetali; il ricorso al taglio cesareo-TC non risulta pertanto indicato aprioristicamente in queste pazienti. Al contrario, il TC comporta un maggior rischio di complicanze trombotiche e infettive. Si può valutare un'eventuale induzione del parto vaginale. Non vi sono controindicazioni all'induzione del travaglio di parto mediante prostaglandine endovaginali. Non esistono controindicazioni al parto in analgesia, considerando le precauzioni necessarie in caso di piastrinopenia o assunzione di anticoagulanti.

Il periodo del post-partum comporta un aumentato rischio di infezioni, complicanze trombotiche-emorragiche e di riacutizzazione lupica (soprattutto precocemente, nelle 6-12 settimane successive al parto; ma non è indicato un aumento del dosaggio di steroidi, a scopo profilattico). Ai fini di prevenire l'iposurrenalismo iatrogeno, in pazienti con terapia steroidea protratta a dosi di prednisone < 7,5 mg/die, può essere utile l'incremento a 10 mg/die per 3 gg nel peripartum.

In pre-dimissione controllare emocromo, proteina C reattiva-PCR; si consiglia di consegnare l'esito degli esami alla paziente, per un confronto con i dati successivi e invitare la paziente a programmare una visita di controllo con il "lupus doctor", a distanza di 30-40 giorni. In generale i farmaci compatibili con la gravidanza lo sono anche con l'allattamento. Per alcune terapie immunosoppressive valutare di caso in caso il rapporto rischio/beneficio nella scelta tra allattamento e necessità di riprendere precocemente la terapia per il controllo della malattia materna. Non sottovalutare la depressione postpartum soprattutto in pazienti con manifestazioni articolari.

Tutte le pazienti con positività per aPL devono essere profilassate con EBPM per almeno 6 settimane, estendibili a 12 nelle paziente con APS ed alto profilo aPL di rischio (e.g., triplice positività). Va tuttavia segnalato che la durata della terapia con EBPM si basa su evidenze non univoche e potrà essere adattata nel caso specifico, secondo la valutazione del clinico.

Per aPL e APS vedi sotto, capitolo su APS.

LA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Introduzione

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi-APS viene definita come condizione autoimmune - rara, eterogenea - caratterizzata da eventi trombotici venosi o arteriosi e/o morbidità gravidica, associati a positività per anticorpi antifosfolipidi (anticoagulante lupico, anticardiolipina IgG e IgM, antibeta2GPI IgG e IgM). Il dato di laboratorio va confermato a distanza di almeno 12 settimane.

L'APS ostetrica (OAPS) differisce dall'APS vascolare-trombotica sia dal punto di vista fisiopatologico (sono coinvolti non solo la trombosi ma anche l'alterata funzione del trofoblasto con effetti negativi sulla placentazione precoce e sullo sviluppo delle arterie spirali; il tutto esita in una disfunzione placentare dovuta a trombosi + flogosi) sia per il pannello anticorpale. Nell'OAPS, infatti, le manifestazioni cliniche sono associate anche a basso titolo e isotipo IgM.

I criteri clinici per APS ostetrica, attualmente in vigore (Miyakis 2006) includono:

- ≥ 3 aborti spontanei consecutivi prima delle 10 settimane di gestazione con esclusione di cause anatomiche, cromosomiche, ormonali
- ≥ 1 aborto > 10 settimane con morfologia fetale normale
- parto prematuro < 34 settimane per pre-eclampsia severa o eclampsia (definite secondo linee guida ACOG *American College of Obstetricians and Gynecologists*) o insufficienza placentare definita come CTG anormale o non rassicurante, CTG non variabile, dopplerflussimetria a. ombelicale anormale (assenza di flusso in diastole), oligoamnios (AFI-*Amniotic Fluid Index* < 5 cm) o peso neonatale $< 10^\circ$ per l'EG.

Verosimilmente aborti precoci e morte fetale rappresentano due sottopopolazioni che differiscono per fisiopatologia, per pannello anticorpale e per fattori di rischio. La morte fetale (in media intorno alla 24° sett) sembra associata a positività LAC / tripla e più facilmente correla con complicanze più gravi (preeclampsia, HELLP, SGA, trombosi arteriose, CAPS). In queste pazienti si segnala più frequentemente un evento trombotico negli anni successivi la gravidanza.

La gravidanza in pazienti affette da APS comporta un maggiore rischio di complicanze sia materno sia fetali: tromboembolia, sanguinamenti, pre-eclampsia e disturbi ipertensivi gravidici sul versante materno e aborto precoce e tardivo, IUGR, nascita pretermine, necessità di cure intensive alla

nascita e anche morte neonatale sul versante fetale.

Alcune complicanze ostetriche, non incluse nei criteri sopracitati, possono essere associate agli anticorpi antifosfolipidi (trattasi della cosiddetta "OMAPS" = morbidità ostetrica associata con APS); esse sono: pre-eclampsia tardiva, distacco intempestivo di placenta, parto prematuro tardivo, ≥ 2 tentativi falliti di FIVET, 2 aborti precoci < 10 settimana.

Una complicanza che, seppure rarissima (1-2% delle APS), va segnalata è la Sindrome da Antifosfolipidi Catastrofica-CAPS. La CAPS è caratterizzata dalla grave compromissione di diversi organi, a causa di trombosi dei piccoli vasi con microangiopatia, a insorgenza rapidissima (< 1 settimana) in pazienti con positività per aPL. La mortalità risulta a tutt'oggi del 50% dei casi. I possibili fattori scatenanti sono: un intervento chirurgico, le infezioni, la sospensione della terapia anticoagulante, la contraccezione, i tumori, la S. HELLP. Nel 6% dei casi segnalati nel 2016 dal registro del Forum Europeo sugli aPL (n. 500 casi). la CAPS si è sviluppata durante la gravidanza o il puerperio. Le manifestazioni più frequenti della CAPS interessano sistema nervoso, rene, fegato e cute ma nella CAPS associata alla gravidanza si riscontrano anche HELLP, trombosi placentari, trombosi del miometrio. La terapia, da iniziare tempestivamente, prevede l'uso di steroidi, plasma exchange, immunosoppressori (ciclofosfamide, rituximab), anticoagulazione (eparina EV, SC), terapia antiflogistica, blocco del complemento (eculizumab), terapia di supporto, eventuale dialisi. Tutti questi provvedimenti vengono variamente combinati e il più delle volte avviati simultaneamente, dal momento che per la gravità della patologia e per la sua rarità risulta molto difficile impostare studi controllati. In certi casi si deve anticipare il parto; la prognosi del nascituro dipende dall'epoca di insorgenza della CAPS.

Come per altre malattie autoimmuni, la prognosi è radicalmente cambiata; anche qui, il buon esito della gravidanza dipende dal fatto che la gravidanza sia stata pianificata nel momento opportuno. Ne consegue l'importanza di affrontare con la paziente già al momento della diagnosi o della presa in carico il discorso "contraccezione". Si raccomanda il *follow-up* presso ambulatorio delle gravidanze a rischio, in stretta collaborazione tra ginecologi e "*lupus doctor*" con eventuali altri specialisti.

In alcune – rare - condizioni la gravidanza risulta controindicata: l'ipertensione polmonare, ictus nei precedenti 6 mesi, insufficienza cardiaca, HELLP nonostante profilassi adeguata con EBPM e LDA, precedente APS catastrofica-CAPS gravidanza-correlata.

Per le pazienti con associata malattia lupica e/o positività per anticorpi anti SSA-Ro, si rimanda alla parte precedente → LA GRAVIDANZA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Indicazioni per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi-aPL

- quali esami: richiedere SEMPRE TUTTO IL “PACCHETTO”: INR, aPTT, anticoagulante lupico, anticardiolipina IgG e IgM, antibeta2GPI IgG e IgM
- a chi richiedere gli aPL :
- Pazienti con LES o altre patologie autoimmuni sistemiche, obbligatoriamente pre-gravidanza;
- Pazienti con tromboembolismo venoso o arterioso idiopatico, in previsione di gravidanza
- Pazienti con anamnesi positiva per uno o più criteri clinici di APS ostetrica
- Pazienti con anamnesi positiva per OMAPS

Se positivi, confermare a distanza di 12 settimane.

NON richiedere aPL in assenza di indicazioni specifiche (è nota la prevalenza fino al 10% degli aPL nella popolazione generale).

Counselling pre-concezionale in APS e in portatrici di anticorpi antifosfolipidi-aPL

E' compito del ginecologo e del “*lupus doctor*”, ciascuno per la sua parte e poi collegialmente, valutare approfonditamente la situazione clinica della paziente ed esprimere un parere prognostico, quando possibile prima del concepimento, altrimenti a inizio gravidanza.

Tale valutazione consta di

- una verifica della diagnosi immunologica,
- la ricerca di eventuali danni d'organo irreversibili (damage): a carico di rene, cuore, sistema nervoso, esiti di TVP o TEP
- la programmazione di eventuali visite specialistiche per puntualizzare la situazione e le terapie in atto. Particolare attenzione va posta alla valutazione nefrologica: in presenza di IRC moderata e avanzata la valutazione pre-concezionale va discussa con il nefrologo e la gravidanza deve essere monitorata in un centro specializzato in patologia materno-fetale.
- La correzione dei fattori di rischio: stop fumo, calo ponderale
- la prescrizione di supplemento con acido folico (> 3 mesi pre-concepimento) e LDA (meglio se)

preconcezionale oppure alla positivizzazione del test di gravidanza

- il riesame della terapia in atto al fine di impostare le necessarie variazioni sia per la profilassi antitrombotica (antiaggreganti e anticoagulanti), sia per la terapia antiipertensiva, per l'epilessia e la terapia sostitutiva per l'ipotiroidismo. Vedi nella parte successiva la terapia in → Follow-up della gravidanza in APS.

Il counselling comprende l' anamnesi, l'esame obbiettivo e l'esecuzione di esami:

esami di laboratorio:

- rivalutare anticorpi antifosfolipidi ed esami immunologici: ANA, antiDNA, C3 C4, ENA (anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La) per escludere recente evoluzione di APS isolata, TSH, FT4, ATPO;
- funzionalità renale, epatica, es. urine
- quadro ematologico con particolare attenzione alle citopenie
- eventuale ricerca di trombofilia ereditaria associata (a discrezione del Curante)

esami strumentali:

- ecocardio con colordoppler e misurazione della pressione in arteria polmonare
- densitometria ossea-DMO in casi selezionati (pregressa terapia steroidea, celiachia, CBP) in previsione di terapia con eparina di lunga durata
- ecografia addome superiore

La valutazione preconcezionale o a inizio gravidanza si conclude con un colloquio con la paziente (meglio se con entrambi i partner) durante il quale vengono illustrati eventuali rischi materno-fetali legati alla gravidanza, se ne verifica la comprensione e si lascia spazio a domande chiarificatrici.

L'esito della gravidanza nelle pazienti con APS è condizionato in senso positivo dalla presenza dei seguenti fattori: positività di soli 1-2 anticorpi, titolo anticorpale basso, assenza di lupus associato, assenza di danno d'organo e di altre comorbidità gravi.

Viceversa, si considerano fattori prognostici NEGATIVI: aPL ad alto titolo, la positività LAC, la positività triplice, la positività per antiDomain1 (test specifico, non ancora disponibile per la routine diagnostica; predittivo di complicanze gravidiche tardive), la compresenza di LES, l'anamnesi positiva per eventi trombotici (in particolare stroke) oppure per eventi avversi in gravidanza, il fumo, il sovrappeso.

La coppia va informata anche:

- della necessità che la gravidanza sia seguita presso un centro con possibilità di gestione multidisciplinare e con esperienza nella gestione di gravidanze in malattie autoimmuni, afferente a un punto nascita attrezzato (HUB), per eventuale parto pretermine e/o sottopeso con la necessità di cure neonatali intensive
- dell'indicazione a stretto monitoraggio della gravidanza con visite ed esami più frequenti che nella popolazione generale

In caso di positività isolata per anticorpi antifosfolipidi (aPL +), senza pregressi eventi avversi ostetrici o trombotici non esistono raccomandazioni ufficiali per il monitoraggio della gravidanza. La gestione in gravidanza viene valutata caso per caso, stratificando il rischio delle pazienti (alto vs basso rischio).

Pazienti ad alto rischio: associata patologia autoimmune sistemica e/o trombofilia, pannello anticorpale pesante (più anticorpi e alto titolo), compresa triplice positività per anticorpi antifosfolipidi. La loro gestione è simile alla gestione delle pazienti con APS.

Pazienti a basso rischio: assenza di patologia autoimmune sistemica, isolata, a basso titolo o incostante positività per antifosfolipidi. In tali casi i controlli possono essere meno frequenti.

Per la terapia vedi sotto.

Non è ancora chiaro se la presenza di aPL abbia un ruolo sulla infertilità. Il meccanismo eventualmente sotteso potrebbe essere una interruzione nello sviluppo dell'ocita o in alternativa un'alterata decidualizzazione. Quest'ultima sarebbe mediata da ridotta espressione di proteine regolatorie protettive verso l'azione di lisi del complemento, con conseguente eccessiva flogosi locale. E' stato segnalato un incremento di anticorpi anticardiolipina in donne infertili, ma non ne è chiaro il significato (non si può escludere un epifenomeno). Al momento secondo la *American Society of Reproductive Medicine* non appare giustificata la ricerca degli aPL nelle pazienti con infertilità inspiegata (che rappresentano l'8-20% , nella popolazione generale). Per quanto riguarda la possibilità che la fertilità risulti ridotta nelle pazienti aPL/APS, si ipotizza che sia mediata dalla presenza di anticorpi anti-corpo luteo. Alcuni lavori metterebbero in evidenza un conteggio ridotto di follicoli antrali all'eco. Sulla correlazione fra presenza di aPL e riduzione del livello di ormone antimulleriano-AMH vi sono dati contrastanti; il recente lavoro di Sciascia non confermerebbe questa ipotesi (J Clin Rheumatol Immunol 2020). Più dati sono disponibili su infertilità e LES (vedi capitolo sul LES).

aPL e PMA

Si raccomanda lo switch da TAO a EBPM prima della stimolazione, lo stop dell'EBPM 12-24 h prima del *pick up* e ripristino 6-12 ore dopo. In OAPS e aPL + iniziare EBPM dopo *l'embryo transfer*. Si sconsiglia il trasferimento di più embrioni. Sulla base di segnalazioni di ridotta efficacia di PMA in pazienti aPL+, si stanno valutando varie strategie terapeutiche, fra cui basse dosi di steroidi e LDA nei tre mesi precedenti.

Follow-up della gravidanza in APS

Tabella 3 Monitoraggio clinico della gravidanza in paziente con APS (NB oltre ad agenda gravidanza)

<p><i>Follow-up</i> nel I e II trimestre</p>	<p>Visita ginecologica mensile con valutazione di peso, pressione arteriosa, battito cardiaco fetale</p> <p>Visita "<i>lupus doctor</i>" ogni 1-2 mesi: valutare obiettività, peso, pressione arteriosa, infezioni</p> <p>Esami ematochimici + agenda gravidanza + eventuale monitoraggio attività di malattia (C3 C4 antiDNA).</p> <p>Non ripetere aPL ad ogni visita (solo basale/pre-concepimento e un controllo nel 3° trimestre per decidere la tromboprofilassi nel postpartum).</p> <p>In casi selezionati, eventuale monitoraggio fattore Xa, per aggiustamenti dosaggio EBPM</p> <p>Test di screening prenatale</p>
<p>Follow-up nel III trim</p>	<p>Visita ginecologica ogni due settimane fino alla 36° settimana, poi settimanale, salvo criticità. Valutazione del benessere fetale ad ogni controllo clinico; se sospetta insufficienza placentare: monitoraggio quotidiano dei MAF, CTG e AFI con cadenza variabile a seconda dei casi. Durante la visita valutare: peso, pressione arteriosa, battito cardiaco fetale, controllo e prescrizione degli esami ematochimici, delle ecografie ostetriche e delle visite specialistiche effettuate.</p> <p>Visita da parte del "<i>lupus doctor</i>" ogni 2-4 settimane. Eventuale monitoraggio quotidiano a domicilio di peso e valori pressori.</p> <p>Monitoraggio del conteggio di piastrine e di proteinuria e valori pressori per rischio di microangiopatia trombotica renale.</p> <p>Istruire sull'accesso in PS in caso di cefalea, disturbi visivi o neurologici, dolore epigastrico, dolore addominale a barra, emorragie retiniche, rapido incremento di peso. In caso di comparsa di proteinuria patologica e/o peggioramento funzionale, in ogni epoca gestazionale, indicato parere nefrologico</p>
<p>Monitoraggio ecografico</p>	<p>Ecografia per datazione entro le 9 settimane, per confermare la presenza di un embrione vitale ed iniziare così profilassi con LDA ed eventuale trattamento con eparina</p> <p>Ecografia screening malformazioni 19 – 21 settimane</p> <p>Ecografia per valutazione della crescita fetale (oltre alla misurazione sinfisi-fondo da effettuare ad ogni controllo ostetrico): due controlli nel III trimestre, a 28 – 30 e 32 – 34 settimane di età gestazionale (x).</p> <p>In caso di restrizione di crescita si fa riferimento al protocollo per questa specifica patologia fetale (compreso monitoraggio CTG).</p> <p>In presenza di anticorpi anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La: vedi Follow-up della gravidanza in LES.</p>

Dopplerflussimetria	Dopplerflussimetria di screening delle arterie uterine tra le 20 e le 24 settimane di EG. Se normale, alto valore predittivo di buon esito fetale. In caso di IUGR, monitoraggio ecografico e valutazione dopplerflussimetria anche dei vasi fetali (a. ombelicale, cerebrale media, dotto venoso) secondo protocollo specifico.	
Monitoraggio cardiocografico	(X) In caso di IUGR monitoraggio cardiocografico a partire dalle 26 settimane, con cadenza di ripetizione in base alla gravità della patologia	
Terapia, sulla base dell'anamnesi clinica	Quadro clinico	Terapia consigliata
	Positività aPL confermata in assenza di precedenti eventi trombotici e complicanze ostetriche	LDA (alcuni propongono anche solo sorveglianza)
	Positività aPL confermata con profilo ad alto rischio, in assenza di eventi trombotici e complicanze ostetriche	LDA +/- EBPM a dosi profilattiche
	Positività aPL confermata in assenza di eventi trombotici ma con aborti precoci ricorrenti.	LDA + EBPM a dosi profilattiche (da valutare se da proseguire oltre al 20 settimana). Eventuale profilassi con idrossiclorochina
	Positività aPL confermata in assenza di eventi trombotici ma con complicanze gravidiche tardive (morte fetale, nascita pretermine per pre-eclampsia severa o insufficienza placentare)	LDA + EBPM a dosi profilattiche. Eventuale profilassi con idrossiclorochina
	Positività aPL confermata con precedenti eventi trombotici	LDA + EBPM a dosi terapeutiche. NB lo switch warfarin → EBPM va effettuato entro la 6° settimana. Eventuale profilassi con idrossiclorochina
	<ul style="list-style-type: none"> - NOTE - il dosaggio dell'EBPM (enoxaparina, dalteparina, tinzaparina) si intende 100 UI/kg/die; ai fini di anestesia spinale o analgesia peridurale l'eparina sc può essere continuata fino a 12 h pre se 1 dose, 24 ore pre se 2 dosi. - in casi selezionati è possibile ripristinare TAO dalla 14° alla 34° settimana (per esempio se pregressa CAPS, o anamnesi positiva per trombosi arteriose recidivanti) - la LDA va iniziata prima del concepimento, e continuare fino alla 36° sett <u>in tutte le pazienti aPL+</u>, salvo piastrinopenia con piastrine < 50000. In caso di sola LDA, dalla 36° sett sostituire con EPBM - il dosaggio consigliato per l'idrossiclorochina è 200-400 mg/die, da iniziare <u>prima del concepimento</u> - supplementare sempre con acido folico > 3 mesi, calcio, vit D - non pare indicata una variazione terapia in caso di flussimetria alterata (troppo tardiva dopo la 24° settimana) 	
OAPS refrattaria In caso di insuccesso gravidico nonostante la profilassi sopracitata (trattasi del 10-20% dei casi): si consiglia aggiungere idrossiclorochina 200-400 mg/die (l'opzione più usata) oppure basse dosi di prednisone (10 mg fino alla 14° settimana), statine, IVIg, plamaferesi. Non sono disponibili al momento evidenze sui risultati delle diverse strategie. Possibile opzione futura è l'uso di antiTNF, in particolare il Certolizumab-Cimzia: farmaco approvato per l'Artrite Reumatoide e il M. di Crohn.		

Parto e postpartum in APS

In genere si consiglia il parto vaginale (che riduce il rischio di trombosi post-partum) salvo nel caso sopravvengano complicanze materno-fetali. Si può valutare l'induzione del parto vaginale per gestire meglio la terapia anticoagulante: non vi sono controindicazioni all'induzione del travaglio di parto mediante prostaglandine endovaginali.

Se prevista anestesia spinale o analgesia peridurale, sospendere EBPM 12 h prima - se a dosi trombotoprolattiche - invece 24 h prima - se EBPM a dosi terapeutiche. Ripristinarla 12 h dopo rimozione del catetere peridurale. Evitare la reversione dell'effetto TAO con vitamina K. Riprendere la terapia anticoagulante, non appena siano state escluse complicanze emorragiche.

Nel postpartum continuare EBPM per una durata di almeno 6 settimane, estensibile a 12 in pazienti con alto profilo di rischio anticorpale (e.g., triplice positività) e pregressa storia di APS; si ricorda che la durata della terapia con EBPM si basa su evidenze non univoche e potrà essere adattata nel caso specifico, secondo la valutazione del clinico. Dopo la sospensione dell'EBPM si può riprendere LDA, se indicato, oppure nessuna terapia se positività isolata aPL senza malattia lupica attiva e senza fattori di rischio cardiovascolare. Quantificare le perdite ematiche al parto e controllare un emocromo entro le 48 ore dopo il parto o comunque pre-dimissione. Se possibile, richiedere l'esame istologico sulla placenta.

In caso di parto pretermine rivolgersi a un centro con possibilità di cure intensive neonatali. Per quanto riguarda l'allattamento: sono compatibili i seguenti farmaci: EBPM, Warfarin, LDA, idrossiclorochina. Non lo sono gli anticoagulanti diretti-DOAC. Si consiglia supplementare con calcio (1000 mg/die) e Vit D3 (800 UI/die), ed eventualmente con ferro e acido folico.

Si raccomanda fortemente l'invio delle pazienti con complicanze ostetriche aPL correlate ad un centro di Reumatologia-Immunologia-Ematologia affinché siano prese in carico sul LUNGO TERMINE.

In considerazione dell'AUMENTATO RISCHIO DI EVENTI VASCOLARI e di SVILUPPARE MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE in pazienti con aPL+, si sottolinea l'importanza di sorvegliare queste pazienti e profilassarle in caso di situazioni a rischio

Bibliografia relativa alla stesura del 2014:

- Bertero MT. Primary prevention in antiphospholipid antibody carriers. *Lupus*. 2012; 21:751.
- Buyon JP, Clancy Rm, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues fro the bench and bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2009; 5, 139.
- Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26:65.
- Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndome: a retrospective study. *J. Rheumatol*. 2013; 40: 425.
- Gleicher N, Elkayam U. Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies: a review of published literature and registered clinical trials. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1039
- Hall M. Brunskill N. Renal disease in pregnancy . *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2012; 23:2, 31.
- Hladunewich M.et al . Pregnancy in End Stage Renal Disease. *Seminars in dialysis*. 2011; 24:6, 634.
- Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. . 2013; 27: 435.
- Liu J, Zhao Y, Song Y, Zhang W, Bian X, Yang J, Liu D, Zeng X, Zhang F. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Mar;25(3):261-6
- Lockshin M. Anticoagulation in management of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013; 33: 367.
- Mitchell K, Kaul M, Clowse ME.The management of rheumatic diseases in pregnancy.*Scand J Rheumatol*. 2010 Mar;39(2):99-108
- Østensen M, Förger F.How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy ? *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:470.
- Peart E.,Clowse M.E.B. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and

review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2014, 26:118.

- Soh MC, Pasupathy D, Gray G, Nelson-Piercy C. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1642.

Voci bibliografiche relative all'aggiornamento del 2020

- Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A et al (EUROAPS Study Group Collaborators). The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2015 ;14:387
- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al; EUROAPS Study Group. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. *Med Clin (Barc)*. 2018 21;151(6):215
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76:476.
- Arslan E, Branche DW. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. [Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology](#) 2010, 64, 31
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015 ;163:153
- Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Does APS Impact Women's Fertility? *Current Rheumatology Reports* 2017, 19, 33
- Davis-Porada J, Kim MY, Guerra MM et al. Low Frequency of Flares During Pregnancy and Post-Partum in Stable Lupus Patients *Arthritis Res Ther* 2020; 22:52.
- De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmun Rev*. 2018; 17:956.
- Fischer-Betz R., Christof Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2017; 31: 397.
- He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus (2017-2019). *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:16.
- Liu L, Sun D. Pregnancy Outcomes in Patients With Primary Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019 ;98:e15733
- Lockshin M. Assisted Reproductive Technologies for Women With Rheumatic

AIDBest Pract Res Clin Obstet Gynaecol . 2020 ;64:85.

- Léo Placais L, Carrat F, , Lionel Carbillon L. Obstetrical Morbidity Related to anti-SSA Antibodies: Data From a French Monocentric Retrospective Study Joint Bone Spine 2019; 86: 523
- Petri M. Antiphospholipid syndrome. Transl. Res. 2020;
- Saccone G, Berghella V, Maruotti GM. Antiphospholipid Antibody Profile Based Obstetric Outcomes of Primary Antiphospholipid Syndrome: The PREGNANTS Study. Am J Obstet Gynecol 2017; 216:525
- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthr Rheum 2020 Arthritis Rheumatol. 2020;72:529.
- Schreiber K, Hunt BJ. Managing Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy Thromb Res 2019 ;181 Suppl 1:S41.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. RMD Open. 2019; 28;5(1):e000924.
- Sciascia S, Radin M, Menegatti E et al. Antiphospholipid Antibodies and Fertility: No Impact on Ovarian Reserve in Premenopausal Women J Clin Rheumatol Immunol 2020; 20:1.
- Vann VS, De Lorenzo, Privitera L et al. Safety of Fertility Treatments in Women With Systemic Autoimmune Diseases (SADs) Expert Opin Drug Saf 2019;18:841.
-