

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και εγκυμοσύνη

Βιτωράτος Α. Νικόλαος, Αραβαντινός Δ. Λέων

Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών «Αρεταίειο» Νοσοκομείο

Αλληλογραφία: Ν. Α. Βιτωράτος

Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική «Αρεταίειο» Νοσοκομείο

Βασ. Σοφίας 76 (11528) - Αθήνα

Τηλ. 210 - 72 86 204, E-mail: nikolasvitoratos@yahoo.gr

Περίληψη

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΛΣ) είναι μία επίκτητη αυτοάνοση θρομβοφιλία. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι φωσφολιπιδίων ή πρωτεϊνών που σχετίζονται με φωσφολιπίδια. Κύριοι αντιπρόσωποι των τελευταίων είναι η β2-γλυκοπρωτεΐνη 1 (β2-GP1) και η αννεξίνη 5. Η συχνότητα του ΑΦΛΣ στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη, αν και γνωρίζουμε ότι η συχνότητα κυμαίνεται γύρω στο 0,3% στον εγκύμονα πληθυσμό. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από θρομβοεμβολικά επεισόδια και μαιευτική νοσηρότητα. Οι κυριότερες μαιευτικές επιπλοκές είναι οι καθ' ἑξιν αποβολές, η προεκλαμψία, ο πρόωρος τοκετός και η πλακουντιακή ανεπάρκεια. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός που το σύνδρομο προκαλεί τις μαιευτικές επιπλοκές είναι άγνωστος. Εν τούτοις, η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων προκαλεί απενεργοποίηση των πρωτεϊνών S και C και ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων. Η παρουσία επίσης αντισωμάτων έναντι της β2-GP1 προκαλεί ελαττωμένη πλακουντιακή διείσδυση, ενώ η παρουσία αντισωμάτων έναντι της αννεξίνης 5 προκαλεί θρομβώσεις στον πλακούντα. Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΑΦΛΣ και υπογονιμότητας όπως και μεταξύ του συνδρόμου και αποτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η θεραπεία με ασπιρίνη ή/και ηπαρίνη αυτών των γυναικών δεν βελτιώνει τη συχνότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης ή αυτής της γέννησης ζωντανών παιδιών. Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εντούτοις, η θεραπεία με ασπιρίνη (80mg) μαζί με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους βελτιώνει κατά πολύ το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Λέξεις κλειδιά: Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, καθ' ἑξιν αποβολές, προεκλαμψία, πλακουντιακή ανεπάρκεια.

Εισαγωγή

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΛΣ) είναι μία επίκτητη ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοφιλία. Αναφέρεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ορισμένες

κλινικές εκδηλώσεις παράλληλα με την παρουσία αντισωμάτων έναντι φωσφολιπιδίων ή αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών που σχετίζονται με τα φω-

σφολιπίδια. Συνήθως βρίσκει κανείς θετικά αντικαρδιολιπιδικά (aCL) αντισώματα (IgG ή/και IgM) και/ή μόνο παρουσία αντιπηκτικό του λύκου.¹

Η συνύπαρξη αντικαρδιολιπιδικών αντισωμάτων και αντιπηκτικό του λύκου ανιχνεύεται στο 70% των ασθενών με ΑΦΛΣ.⁽²⁾ Αντισώματα έναντι πρωτεϊνών είναι συνήθως αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2 GP1), έναντι της αννεξίνης 5 και έναντι της προθρομβίνης.²

Το σύνδρομο μπορεί να είναι πρωτοπαθές, ή δευτεροπαθές όταν συνυπάρχει και με άλλα νοσήματα, συνήθως με ερυθματώδη λύκο.³

Η συχνότητα του συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό δεν είναι επακριβώς γνωστή. Εν τούτοις aCL αντισώματα βρίσκονται στο γενικό πληθυσμό με συχνότητα 1-4,5%. Ακόμη η συχνότητα aCL αντισωμάτων σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση κυμαίνεται μεταξύ 5-16% και σ' αυτούς με αρτηριακή θρόμβωση μεταξύ 5-46%.^(4,5,6) Το ΑΦΛΣ σύνδρομο απαντάται σε ποσοστό 0,3% μεταξύ του εγκύμου πληθυσμού.⁷

Κριτήρια διάγνωσης του ΑΦΛΣ

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται εφ' όσον το άτομο παρουσιάσει τουλάχιστον μία κλινική εκδήλωση μαζί μ' ένα τουλάχιστον εργαστηριακό εύρημα. Η κλινική εκδήλωση μπορεί να είναι είτε θρόμβωση φλέβας ή αρτηρίας, ακόμη και μικρού διαμετρήματος, είτε αυξημένη μαιευτική νοσηρότητα. Το είδος της μαιευτικής νοσηρότητας αναφέρεται σε ιδιαίτερο κεφάλαιο.

Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα αντισώματα: α) αντιπηκτικό λύκου, σε δύο τουλάχιστον εξετάσεις αίματος με χρονική διαφορά 12 εβδομάδων, β) αντικαρδιολιπίνες (IgG ή/και IgM) σε τίτλο >20 UI, σε δύο τουλάχιστον εξετάσεις αίματος με χρονική διαφορά 12 εβδομάδων και γ) αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης σε δύο τουλάχιστον εξετάσεις αίματος με χρονική διαφορά 12 εβδομάδων.⁸ Η κλινική εικόνα της φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης παρατηρείται πιο συχνά στις γυναίκες που επιπλέον του συνδρόμου παρουσιάζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως: κάπνισμα, υπέρταση, διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.⁶

Το σύνδρομο παρουσιάζει όμως και άλλες κλινικές εκδηλώσεις, λιγότερο συχνές από τις αναφερόμενες. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν α) δικτυωτή πελίωση και εκδηλώσεις από την καρδιά, όπως βαλβιδικές ανωμαλίες και συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς,⁹ β) νεφροπάθεια, η

οποία εκδηλώνεται με υπέρταση, αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης και χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα,^{10,11} γ) πρόωμη αθηρωματική νόσο,¹² δ) άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου,¹³ και ε) καταστροφικό σύνδρομο. Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη θρόμβωση πολλαπλών οργάνων με θνησιμότητα που φθάνει το 50%.¹⁴

Η εμφάνιση μιας ή περισσότερων από τις αναφερόμενες εκδηλώσεις θα πρέπει να θέτει την υποψία ΑΦΛΣ και την αναζήτηση αντιφωσφολιπιδικών (aCL) αντισωμάτων ή αντιπηκτικό λύκου (LA). Η παρουσία aCL αντισωμάτων και σε ποσότητα >20UI ή/και θετικά LA θέτουν τη διάγνωση. Επί αρνητικών ευρημάτων ή χαμηλού τίτλου αντισωμάτων, χρειάζεται η επανάληψή τους. Εάν παραμένουν αρνητικά θα πρέπει να αναζητηθεί η ύπαρξη ή όχι αντισωμάτων έναντι της β2- γλυκοπρωτεΐνης (β2-GP1). Το αρνητικό αποτέλεσμα στα τελευταία αντισώματα θέτει μετά βεβαιότητας την ανυπαρξία του συνδρόμου.⁷

Πρέπει να τονισθεί ότι διεθνώς αποδεκτές οδηγίες για τον τρόπο εκτέλεσης και μέτρησης των ανωτέρω δοκιμασιών δεν υπάρχουν. Δεν υπάρχει επίσης διεθνώς αποδεκτό cut-off μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών τιμών. Πρόσφατα, ομάδα εργασίας, σε διεθνές συνέδριο που αφορούσε τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, αποφάσισε ότι θα πρέπει να θεσπιστούν αρχές που να διέπουν τον τρόπο εκτέλεσης και μέτρησης των aCL και anti-β2 GPI αντισωμάτων και να γίνουν αποδεκτές από τη διεθνή κοινότητα.¹⁵

Δευτεροπαθές ΑΦΛΣ

Σε πολλά νοσήματα ανιχνεύονται εκτός των άλλων αντισωμάτων και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις μιλάμε για δευτεροπαθές ΑΦΛΣ. Τέτοια νοσήματα είναι: 1) αυτοάνοσα νοσήματα και κυρίως ο ερυθματώδης λύκος, 2) αιματολογικά νοσήματα όπως η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, η πολυκυτταραιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και η νόσος Willebrand, 3) πρωτεϊναιμίες όπως πολλαπλούν μυέλωμα και μονοκλωνικές γαμοπάθειες, 4) λευχαιμίες, 5) νεοπλασμάτα όπως θύμωμα, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος παχέος εντέρου, προστάτου και ωοθηκών, 6) λοιμώξεις από ιούς ή βακτηρίδια, 7) το σύνδρομο Kleinefelter, 8) αντιδράσεις σε φάρμακα όπως στη χλωροπρομαζίνη, αντισυλληπτικά και φαινοθειαζίνες.¹⁶ Η εμφάνιση ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα σε

Πίνακας 1: Παρακολούθηση της εγκυμοσύνης

- Πλήρης έλεγχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων πριν τη σύλληψη.
- Συχνή παρακολούθηση (κάθε 2-4 εβδ. στο α' μισό και κάθε 1-2 εβδ. στο β' μισό της εγκυμοσύνης)
- Στο β' και γ' τρίμηνο, έλεγχος για υπέρταση, λευκωματουρία
- Συχνός υπερηχογραφικός έλεγχος (ανάπτυξη εμβρύου ποσότητα ΑΥ)
- Έλεγχος της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου από την 32η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ή και ενωρίτερα, εάν υπάρχει υποψία πλακουντιακής ανεπάρκειας
- Έλεγχος με Doppler υπερηχογραφία

γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αποκλείει τη διάγνωση πρωτοπαθούς ΑΦΛΣ. Τέτοια ευρήματα είναι: 1) Το δισκοειδές εξάνθημα παρειών, 2) έλκη στο στόμα ή στο φάρυγγα, 3) πλευρίτιδα σε απουσία πνευμονικής εμβολής, 4) περικαρδίτιδα σε απουσία εμφράγματος, 4) επίμονη πρωτεϊνουρία, 5) λεμφοπενία (<1000/μl λεμφοκύτταρα, 6) αντισώματα έναντι διπλής έλικος DNA, 7) τα αντι-ENA αντισώματα.¹⁷

Μαιευτική νοσηρότητα

Γυναίκες με πρωτοπαθές ΑΦΛΣ εμφανίζουν πολλές μαιευτικές επιπλοκές. Κατ' αρχάς παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα θρομβώσεων στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της λοχείας. Γυναίκες με ΑΦΛΣ έχουν πιθανότητα 5-12% να εμφανίσουν θρόμβωση στη διάρκεια της εγκυμοσύνης,¹⁸ ενώ 25% των θρομβωτικών επεισοδίων σε γυναίκες με ΑΦΛΣ συμβαίνουν στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.¹⁹ Μία άλλη σημαντική επιπλοκή είναι η αυξημένη συχνότητα αποβολών. Υποψία για το ΑΦΛΣ τίθεται όταν: α) έχουμε τρεις ή περισσότερες καθ' ἑξιν αποβολές πριν την 10η εβδ. είτε μία ή περισσότερες αποβολές μετά τη 10η εβδ., ή έναν ή περισσότερους ανεξήγητους ενδομήτριους θανάτους. Το έμβρυο στις αποβολές μετά τη 10η εβδομάδα ή στις περιπτώσεις του ενδομητρίου θανάτου, πρέπει να είναι μορφολογικά φυσιολογικό, καλής ενδομήτριας ανάπτυξης, χωρίς εμφανείς συγγενείς ανωμαλίες και τα άλλα αίτια αποβολής ή ενδομητρίου θανάτου να έχουν αποκλεισθεί. Ήδη από το 1996 ο Oshiro και συν.,²⁰ αναφέρει ότι 80% των γυναικών με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είχαν τουλάχιστον μία απώλεια κυήματος συγκριτικά με λιγότερο από 25% των γυναικών με αρνητικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Πιο πρόσφατα, ο Vashisht και Regan το 2005,²¹ αναφέρουν ότι 15% των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές α' τριμήνου είχαν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ποσοστό που αυξανόταν στο 21% στις

γυναίκες με αποβολή 2ου τριμήνου. Λίαν πρόσφατα, ο Bick και Baker,²² αναφέρουν ότι από τις αιματολογικές διαταραχές, υπεύθυνες για καθ' ἑξιν αποβολές (ποσοστό 60%), οφείλεται στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ακόμη, αναφέρεται από τον Khaskeli και συν.,²³ ότι μεταξύ 88 γυναικών με αποβολή α' τριμήνου το ΑΦΛΣ βρέθηκε σε ποσοστό 5,68%

Η σχέση του ΑΦΛΣ με την προεκλαμψία φαίνεται από μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση.²⁴ Εκεί φαίνεται ότι η παρουσία του συνδρόμου αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας κατά 2 φορές περισσότερο συγκριτικά με τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στον υγιή εγκύμονα πληθυσμό. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το σύνδρομο ενώ αυξάνει λίγο τη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας σε προχωρημένη εγκυμοσύνη, η πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας νωρίς στην εγκυμοσύνη (<34 εβδομάδες) αυξάνεται κατά 11 φορές.

Η συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου και της πλημμελούς ενδομήτριας ανάπτυξης δεν φαίνεται να είναι σαφής. Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν ότι η πλημμελής ενδομήτρια ανάπτυξη εμφανίζεται σε ποσοστό 15-30% των κήσεων σε γυναίκες με πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές ΑΦΛΣ.²⁵⁻²⁸ Άλλοι θεωρούν ότι τα θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δεν σχετίζονται με επιπλοκές της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα με πλημμελή ενδομήτρια ανάπτυξη.^{29, 30} Λόγω όλων των ανωτέρω επιπλοκών υπάρχουν περιπτώσεις γυναικών με ΑΦΛΣ που η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με πνευμονική υπέρταση, επίσης να αποφεύγεται ή να αναβάλλεται σε περιπτώσεις πρόσφατου θρομβωτικού επεισοδίου, ιδιαίτερα εγκεφαλικού θρομβωτικού επεισοδίου.³¹

Ακόμη γυναίκες με ΑΦΛΣ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται συχνά ακολουθώντας σε γενικές γραμμές τα αναφερόμενα στον πίνακα 1.³²

Η Doppler υπερηχογραφία θα πρέπει να γίνεται

συχνά σε περιπτώσεις που υπάρχει υποψία υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης καθώς και επί ευρημάτων από τις μητριαίες αρτηρίες που υποδηλώνουν πιθανή μελλοντική ανάπτυξη προεκλαμψίας.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί υπεύθυνοι για τις μαιευτικές επιπλοκές

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μειώνουν τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης S και κυρίως της πρωτεΐνης C. Η πρωτεΐνη C φυσιολογικά ενώνεται με προθρομβωτικές ουσίες, όπως είναι ο παράγων Va και VIIIa, απενεργοποιώντας αυτές τις ουσίες και κατ' ακολουθία τον σχηματισμό θρόμβου. Η μειωμένη δραστηριότητα έτσι ευνοεί τη θρομβογένεση.³³ Πρόσφατα φάνηκε η μεγάλη σημασία που έχουν τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης, τα οποία παρεμβαίνουν στην ένωση της πρωτεΐνης C με τις προθρομβωτικές ουσίες, αναστέλλοντας αυτή τη σύνδεση.³⁴

Επιπλέον τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προκαλούν: α) ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης και μειωμένη παραγωγή προστακυκλίνης,^{35, 36} β) βλάβη των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξημένη παραγωγή μορίων προσκόλλησης.^{37, 38}

Η αννεξίνη 5 είναι μία ουσία απαραίτητη για την αποφυγή πήξεως του αίματος στους μεσολάχιους χώρους. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι αυτής της ουσίας που παρατηρείται στο ΑΦΛΣ προκαλεί θρομβώσεις στον πλακούντα.³⁹ Από την άλλη πλευρά η β2-γλυκοπρωτεΐνη 1 είναι ουσία απαραίτητη για την ομαλή διείσδυση της τροφοβλάστης. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι της ανωτέρω ουσίας συμβάλλει στην ανώμαλη διείσδυση της τροφοβλάστης και την ανεπαρκή πλακουντοποίηση.⁴⁰ Είναι γνωστό δε ότι η ανεπαρκής διείσδυση της τροφοβλαστικής και η εξ αυτής πλακουντιακή ισχαιμία αποτελεί το πρωταρχικό στάδιο ανάπτυξης προεκλαμψίας. Οι μηχανισμοί εν συντομία φαίνονται στον πίνακα 2.

Η σχέση ΑΦΛΣ με τη γονιμότητα και την επιτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης

Πολλοί συγγραφείς μελέτησαν την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Βρέθηκε ότι η συχνότητα αυτών των αντισωμάτων ήταν μεταξύ 0-67%.^{41, 42} Δεν υπήρχε όμως ομοιομορφία στους υπό μελέτη πληθυσμούς. Άλλοι συγγραφείς συσχέτισαν την υπογονιμότητα με χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων, άλλοι με

μέτρια και υψηλά επίπεδα. Άλλοι συσχέτισαν την υπογονιμότητα με την παρουσία IgM αντισωμάτων και άλλοι με την παρουσία μόνο IgG αντισωμάτων.

Έτσι πρόσφατες κριτικές μελέτες αναφορικά με το ρόλο της παρουσίας των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στην αιτιολογία της ανεξήγητης υπογονιμότητας, δεν καταλήγουν ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση αυτών των αντισωμάτων με την κλινική εκδήλωση της υπογονιμότητας.^{43, 44}

Στις περιπτώσεις επανειλημμένων αποτυχιών εξωσωματικής γονιμοποίησης έχουν βρεθεί αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα σε συχνότητα από 4,2-65,9%,^{41,45} όπως και συχνότητα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων από 0-33,3% σε γυναίκες με επιτυχή εξωσωματική γονιμοποίηση.^{46,47} Τα προβλήματα και τα ερωτήματα παραμένουν όπως αυτά αναφέρθηκαν προηγουμένως. Πρόσφατες εντούτοις μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό της επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν το ίδιο (42,7%) σε γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα με αυτό (41,9%) γυναικών με αρνητικά τα ανωτέρω αντισώματα. Επίσης, η συχνότητα ζώντων νεογνών δεν διέφερε μεταξύ των γυναικών με θετικά και αυτών με αρνητικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.^{43,48} Έτσι πολλοί συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον και δεν θα πρέπει να αναζητώνται στη διερεύνηση της υπογονιμότητας ή της αποτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.^{49,50}

Μήπως όμως σ' αυτές τις γυναίκες η φαρμακευτική αγωγή θα μπορούσε να βοηθήσει στην αύξηση των ποσοστών επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ήδη από παλαιότερες μελέτες είχε φανεί ότι είτε χορηγώντας πρενδιζόνη ή μικρές δόσεις ασπιρίνης, ή μη χορηγώντας καμιά φαρμακευτική αγωγή, το ποσοστό εμβρυϊκής εμφύτευσης όπως και το ποσοστό εγκυμοσύνης δε διέφερε μεταξύ τους.⁵¹ Επιπλέον δεν υπήρχαν συγκριτικές μελέτες μεταξύ γυναικών θετικών για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που έλαβαν κάποιο είδος θεραπείας και γυναικών με θετικά αντισώματα που δεν έλαβαν θεραπεία.^{52,53} Έτσι, σήμερα έχει εδραιωθεί η άποψη ότι η θεραπευτική αγωγή δεν φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά επιτυχίας αναφορικά με την εμβρυϊκή εμφύτευση και την επίτευξη εγκυμοσύνης σε γυναίκες που έχουν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και υφίστανται εξωσωματική γονιμοποίηση.^{43, 49}

Θεραπεία εγκύων γυναικών με ΑΦΛΣ

Έγκυες με ΑΦΛΣ, έχουν μόνο 10% πιθανότητα επι-

Πίνακας 2: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ευθύνονται για τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης

- Δρουν στο αγγειακό ενδοθήλιο προκαλώντας ενεργοποίησή του και αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης
- Αναστέλλουν την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών S και C
- Προκαλούν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με \uparrow παραγωγή θρομβοξάνη, και \downarrow παραγωγή PGI
- Αναστέλλουν τη δράση της β 2-GP1 και της αννεξίνης⁵

τυχούς εγκυμοσύνης, εάν δεν λάβουν θεραπεία.²⁰

Η φαρμακευτική αγωγή που έχει προταθεί για την αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει τις ανοσοσφαιρίνες, την πρενδιζόνη, την ασπιρίνη, την ηπαρίνη όπως και το συνδυασμό αυτών των ουσιών. Η χορήγηση ανοσοσφαιρινών δεν μας δίνει καλύτερα αποτελέσματα, ούτε στα ποσοστά γέννησης ζώντων παιδιών, ούτε στα ποσοστά απώλειας του κνήματος στο α' τρίμηνο, συγκριτικά μ' αυτά που παρατηρούνται όταν χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μαζί με μικρή ποσότητα (80mg) ασπιρίνης.⁵⁴⁻⁵⁶

Η χορήγηση πρενδιζόνης έχει τα ίδια καλά αποτελέσματα στα ποσοστά γέννησης ζωντανών παιδιών, με αυτά που προκύπτουν όταν χορηγείται ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους. Εντούτοις η συχνότητα πρόωρου τοκετού και γενικά των μαιευτικών επιπλοκών είναι μεγαλύτερη μετά από χρήση πρενδιζόνης.⁵⁷⁻⁵⁹ Αρκετοί ερευνητές αναφέρουν ότι η χορήγηση μόνο ασπιρίνης έχει τα ίδια θεραπευτικά αποτελέσματα σε σύγκριση με εκείνα που παρατηρούνται όταν συνδυάζεται και με τη χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους.⁶⁰⁻⁶² Άλλη μερίδα συγγραφέων αναφέρει ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι τα ίδια είτε χορηγώντας ασπιρίνη είτε χορηγώντας placebo.^{63, 64} Αντίθετα, άλλοι θεωρούν ότι η χορήγηση ασπιρίνης μαζί με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους υπερτερεί στο θεραπευτικό αποτέλεσμα συγκριτικά με αυτό που παρατηρείται όταν χρησιμοποιείται μόνο η ασπιρίνη.⁶⁵⁻⁶⁷ Μία πρόσφατη μεταανάλυση του όλου θέματος δείχνει ότι η χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης και ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους μειώνει την πιθανότητα απώλειας του κνήματος στο α' τρίμηνο συγκριτικά μ' αυτήν όταν χορηγείται μόνο ασπιρίνη. Αντίθετα, η συχνότητα εμφάνισης άλλων επιπλοκών ήταν η ίδια είτε με τη χορήγηση ασπιρίνης είτε με τη χορήγηση ασπιρίνης μαζί με ηπαρίνη.⁶⁸

Πρόσφατες οδηγίες για το είδος της θεραπείας σε έγκυες με το ΑΦΛΣ αναφέρουν: α) γυναίκες χωρίς ιστορικό θρόμβωσης και μαιευτικών επιπλοκών θα

πρέπει να λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη ή συνδυασμό μικρής δόσης (80mg) ασπιρίνης με προφυλακτική δόση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, π.χ. (enoxaparin 20mg), β) γυναίκες χωρίς ιστορικό θρόμβωσης αλλά με ιστορικό αποβολών, προεκλαμψίας πριν την 34η εβδομάδα ή πλακουντιακής ανεπάρκειας πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη μαζί με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση, γ) γυναίκες με ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου θα πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη με θεραπευτική δόση ηπαρίνης, σ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας.⁶⁹

Γυναίκες που γεννούν με Καισαρική τομή χωρίς την παρουσία άλλων παραγόντων επικίνδυνων για θρόμβωση, όπως και αυτών χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή θρομβοφιλίας, θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτικά ηπαρίνη και τοποθέτηση ελαστικών καλτσών κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο. Γυναίκες με Καισαρική τομή που έχουν συγχρόνως και άλλους επικίνδυνους παράγοντες για θρόμβωση, όπως και γυναίκες με θρομβοφιλία ή με ιστορικό πρόσφατης ή παλαιάς θρομβοφιλίας θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό.⁷⁰

Οι κυριότερες παρενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν όταν χορηγείται αντιπηκτική θεραπεία είναι: α) θρομβοκυτταροπενία, β) οστεοπόρωση σε μακροχρόνια χορήγηση, γ) αιμορραγία, συνήθως μικρής έντασης αλλά και μέχρι εγκεφαλικού επεισοδίου και δ) ωθητική αιμορραγία.⁷¹

Τα παιδιά που γεννώνται από γυναίκες με ΑΦΛΣ δεν παρουσιάζουν θρομβώσεις κατά τη νεογνική περίοδο. Εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αναφορικά με τη μελλοντική τους νευροφυσιολογική ανάπτυξη.⁷²

Το θεραπευτικό μέλλον

Η μερική αντικατάσταση των β-λεμφοκυττάρων με μονοκλωνικά αντισώματα έχει χρησιμοποιηθεί σε λίγες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε γυναίκες με βαριά

μορφή ΑΦΛ συνδρόμου. Η θεραπευτική ανταπόκριση ήταν καλή σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των περιστατικών.⁷³

Ένα φάρμακο που πολλά υπόσχεται στη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι οι στατίνες. Οι στατίνες, εκτός της γνωστής δράσης τους στη μείωση της χοληστερίνης, δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή μορίων προσκόλλησης από τα επιθηλιακά κύτταρα.⁷⁴ Επιπλέον η χορήγηση στατινών ενδείκνυται σε άτομα με ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων, έστω και αν τα επίπεδα της χοληστερίνης είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.⁷⁵ Οι στατίνες όμως ανήκουν στην κατηγορία Χ και ως εκ τούτου αντενδείκνυται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μια άλλη ουσία που ήδη χρησιμοποιείται στον ερυθηματώδη λύκο είναι η υδροξυχλωροκίνη. Έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση αυτού του φαρμάκου μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και σε ασθενείς με ερυθηματώδη λύκο.⁷⁶ Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης σε γυναίκες με ΑΦΑΣ μειώνει τη διέγερση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου.^{77, 78}

Η υδροχλωροκίνη μπορεί να δοθεί στην διάρκεια της εγκυμοσύνης μιας και ανήκει στην κατηγορία C αναφορικά με τις βλάβες που μπορεί να προκαλέσει στο έμβryo.⁷⁹

Συμπερασματικά, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο πρέπει να αναζητείται όταν υπάρχουν θρομβοεμβολικά επεισόδια ή μαιευτικές επιπλοκές όπως αυτές αναφέρθηκαν, ώστε οι γυναίκες αυτές να λάβουν θεραπευτική αγωγή (Ηπαρίνη + Ασπιρίνη) και να μειωθούν έτσι αυτές οι επιπλοκές. Νέα θεραπευτικά σχήματα ίσως μειώσουν ακόμη περισσότερο τις βλαπτικές επιδράσεις που προκαλεί το σύνδρομο στην εγκυμοσύνη.

Antiphospholipid syndrome and pregnancy

Vitoratos A. N., Aravantinos L.

2nd Dept. of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital

Correspondence: Vitoratos A. N.

2nd Dept. of Obstetrics & Gynecology,
University of Athens, Aretaieio Hospital
76 Vas. Sofias str. 11528 Athens
Tel.: +30 210 - 72 86 204
E-mail: nikolasvitoratos@yahoo.gr

Summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune acquired thrombophilia disorder mediated by autoantibodies against phospholipids or phospholipids-binding plasma proteins, mainly β 2 glycoprotein (β 2-GP1). The incidence of APS is unknown in the general population although the rate is about 0,3% among pregnant women. The APS causes vascular thrombosis and/or obstetrical morbidity. The obstetrical complications attributed to the APS are: recurrent pregnancy loss, preeclampsia, preterm labor and placental insufficiency. The exact mechanism of obstetric complications caused by APS is unclear. However, antiphospholipids antibodies cause an inactivation of Protein S and protein C, activation of vascular endothelium and platelets inactivation. Furthermore the presence of anti- β 2-GP1 antibodies cause impair placentation and the presence of antiannexin antibodies predispose to thrombotic events in the placenta. The association between APS and infertility as well as with IVF failure is uncertain. Therapy with aspirine and/or heparin in the above women has not improved the pregnancy as well as the birth live rate. However, improvement in pregnancy outcome can be achieved by a combination of aspirin (80mg) and low-molecular-weight heparin.

Key words: Antiphospholipid syndrome, recurrent pregnancy loss, pre-eclampsia, placental insufficiency.

Βιβλιογραφία

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- Ζακάλα Μ. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα: εργαστηριακός προσδιορισμός, διαγνωστική αξία και ανοσοπαθογενετικός ρόλος. *Ελληνική Ρευματολογία.* 2007;18(1):36-51.
- Alarcon-Segovia D, Delezé M, Oria CV. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 1989 Nov;68(6):353-365.
- Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Range PJ, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol.* 1987;69(3):557-565.

5. Manoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. *Clin Immunol Immunopathol.* 1987;44(3):297-307.
6. Tektonidou M. Antiphospholipid syndrome. *Orphanet.* 2004;1-6.
7. Loncar D. Anticardiolipin antibodies in pathogenesis of infertility. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(3):216-219.
8. Donadini MP, Crowther M. Antiphospholipid syndrome: a challenging hypercoagulable state with systemic manifestations. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(4):669-676.
9. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:101.
10. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M, Moutsopoulos HM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 6:60-62.
11. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569-2579.
12. Thiagarajan P. Atherosclerosis, autoimmunity, and systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104(16):1876-1877.
13. Cervera R, Piette JC, Font J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-1027.
14. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530-534.
15. Pierangeli SS, de Groot PG, Dlott J, Favaloro E, Harris EN, Lakos G, Ortel T, Meroni PL, Otomo K, Pengo V, Tincani A, Wong R, Roubey R. "Criteria" aPL tests: Report of a Task Force and Preconference Workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Galveston, Texas, April 2010. *Lupus.* 2011;20:182-190.
16. Asherson RA. Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraproteinemias. *J Autoimmun.* 2000;15(2):117-122.
17. Harris EN, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. In Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M (eds). *Rheumatology*, 3rd edition. Mosby, Vol. 2, Toronto 2003, pp. 1445-1453.
18. Bergrem A, Jacobsen EM, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Skogstad M, Sandset PM. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis--a population-based case-control study. *Thromb Res.* 2010;125(5):e222-227.
19. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 2005;No68:357-373.
20. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1996;87(4):489-493.
21. Vashisht A, Regan L. Antiphospholipid Syndrome in pregnancy - an update. *J R Coll Physicians Edinb.* 2005;33:337-339.
22. Bick RL, Baker WF. Treatment options for patients who have antiphospholipid syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(1):145-153.
23. Khaskheli M, Baloch S, Baloch AS. Risk factors in early pregnancy complications. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010;20(11):744-747.
24. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1433-1443.
25. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1108-1111.
26. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992;80(4):614-620.
27. Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, Valesini G, Caforio L, Manuso S. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 1993;38(5):472-476.
28. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14(2):131-136.
29. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(10):909-911.
30. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1994;120(6):470-475.
31. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus.* 2008;17(5):416-20.
32. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, Lefebvre G, Piette JC. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy out-

- come in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):332-338.
33. Hanly JC. Antiphospholipid syndrome; An overview. *CMAJ*. 2003;168(13):1675-1682.
 34. Vlachoyiannopoulos PG, Routsias JG. A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2010;35(3):248-255.
 35. Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS. Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2911-2919.
 36. Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. (beta)2 Glycoprotein I (beta)2GPI binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;115(3):713-723.
 37. Hanly JG, Hong C, Issekutz A. Beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibody binding to resting and activated cultured human endothelial cells. *J Rheumatol*. 1996;23(9):1543-1549.
 38. Chen Q, Stone PR, Woon ST, Ching LM, Hung S, McCowan LM. Antiphospholipid antibodies bind to activated but not resting endothelial cells: is an independent triggering event required to induce antiphospholipid antibody-mediated disease? *Thromb Res*. 2004;114(2):101-111.
 39. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, McCrae KR, Bovil EG. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipids bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *Am J Pathol*. 2003;163:1193-200.
 40. Van Os GM, Urbanns RT, Agar C, Meijer JC, de Groot PG. Antiphospholipid Syndrome. Current insights into laboratory diagnosis and pathophysiology. *Hamostaseologie*, 2010;30(3):139-143.
 41. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Lessing J. Autoimmune disorders: another possible cause of in vitro fertilization and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 1995;10:2560-2563.
 42. Matsubayashi H, Sugi T, Arai T, Shida M, Kondo A, Suzuki T, Izumi S, McIntyre J. IgG-Antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. *Am J Reprod Immunol*. 2006;55:341-348.
 43. Buckingham KL, Chamley LW. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *J Reprod Immunol*. 2009;80:132-145.
 44. Blank M, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibody-mediated reproductive failure in antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2010;38:141-147.
 45. Martinuzzo M, Igelesias Varela M, Adamczuk Y, Broze G, Forastiero R. Antiphospholipid antibodies and antibodies to tissue factor pathway inhibitor in women with implantation failure or early and late pregnancy losses. *J Thromb Haem*. 2005;3:2587-2589.
 46. Birkenfeld A, Mukaida T, Minichiello L, Jackson M, Kase N, Yemini M. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol*. 1994;31:65-68.
 47. Eldar-Geva T, Wood C, Lolatgis N, Rombauts I, Kovacs G, Fuscaldo J, Trounson A. Cumulative pregnancy and live birth rates in women with antiphospholipid antibodies undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1999;14:1461-1466.
 48. Sanmarco M, Bardin N, Camoin L, Beziane A, Dignat-George F, Gamberre M, Porcu G. Antigenic profile prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1108:457-465.
 49. Caccavo D, Pellegrino NM, Lorusso F, Capotorto M, Vacca M, Vimeccati A, Depalo R. Anticardiolipin antibody levels in women undergoing first in vitro fertilization/embryo transfer. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2494-2500.
 50. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experience unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010;93:2441-2443.
 51. Hasegawa I, Yamanoto Y, Suzuki M, Murakawa H, Kurabayashi T, Takakuwa K, Tanaka K. Prednisolone plus low-dose aspirin improves the implantation rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;70:1044-1048.
 52. Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G, Matzner W, Chong P, Ching W. A rational basis for the use of combined heparin/spirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1998a;39:391-394.
 53. Sher G, Matzner W, Feinman M, Maassarani G, Zouves C, Chong P, Ching W. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody positive women undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol*. 1998b;40:74-82.
 54. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, Menghini S, Di Pierro G, Cesa F, Romanini C. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous, immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol*. 2001;45:174-179.
 55. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G. Random-

- ized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):728-731.
56. Eby C. Antiphospholipid syndrome review. *Clin Lab Med.* 2009;29(2):305-319.
 57. Cowchock FS, Reece A, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies. A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1318-1323.
 58. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1411-1417.
 59. Huong DL, Wechsler B, Bletry O, Vauthier-Brouzes G, Lefebvre M, Piette JC. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28:2025-2030.
 60. Farquharson RC, Quenby S, Creaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100:408-413.
 61. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized controlled HEPASA trial. *J Rheumatol.* 2009;32(2):279-287.
 62. Naru T, Khan RS, Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin : a retrospective study. *East Mediterr Health J.* 2010;16(3):308-312.
 63. Pattison NS, Chamley LW, Birdwall M. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with antiphospholipid antibody syndrome. A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1008-1012.
 64. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod.* 2002;17:2981-2985.
 65. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1584-1589.
 66. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipids antibodies. *BMJ.* 1997;314:253-257.
 67. Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, Fouda IM. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrents abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynecol.* 2010;30(8):842-846.
 68. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in Antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1256-1262.
 69. Ruiz-Irastorza Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376:1498-1504.
 70. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).* Chest. 2008;133:844S-886S.
 71. Middeldrop S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl., 276-282.
 72. Motta M, Lachassinne E, Boffa MC, Tihcanni A, Avcin T. European registry of infants born to mother with antiphospholipid syndrome: preliminary results. *Minerva Pediatr.* 2010;62(3 suppl.):25-27.
 73. Ramos-Casals M, Brito-Zer_n P, Munoz S. BIOGEAS study Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore):*2008;57:345-364.
 74. Meroni IL, Raschi E, Testoni C. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2850-2878.
 75. Jajoria P, Murphy V, Papalardo E, Romay-Penabad Z, Gleason C, Pierangeli SS. Statins for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1173:736-745.
 76. Kaiser R, Eleveland C, Criswell L, Criswell L. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:238-241.
 77. Espinola RG, Pierangeli SS, Chavari AE., Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002;87:518-522.
 78. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverse thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation.* 1997;96:4380-4384.
 79. Rand JH, Wu XX, Quinn AS. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for novel effect for an old antimalarial drug. *Blood.* 2010;115:2292-2299.