

Revista FASGO



Volumen 18
Nº 5 - Diciembre de 2019

Federación Argentina de Sociedades
de Ginecología y Obstetricia

Lo nuevo en Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. Extra-Criterios y su impacto en la Trombosis Posparto.

Autores

Latino J. O., Udry S. P., de Larrañaga G., Peres Wingeyer S, Fernandez Romero D., Casavilla J., Voto L.

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre la presencia de extra-criterios en el síndrome antifosfolipidico obstétrico primario (POAPS) y el perfil de anticuerpos antifosfolipidicos (aPL). El segundo objetivo fue evaluar si la presencia de extra-criterios en el POAPS, aumenta el riesgo de desarrollar trombosis en función de un período de seguimiento (seguimiento medio: 5 años; rango 3 - 9 años).

Pacientes y Métodos: 79 mujeres con diagnóstico de POAPS (sin antecedentes de trombosis). Se dividió a las pacientes en grupos según la cantidad de extra-criterios y se realizó un análisis del perfil de aPL. La segunda parte del estudio consistió en la identificación de aquellos pacientes que desarrollaron trombosis durante el período de seguimiento.

Resultados: Los pacientes con tres o más Extra-criterios presentaron tasas altas de triple positividad (75%); en contraste, los pacientes sin Extra-criterios, presentaron tasas altas de simple positividad (81.6%) ($p < .001$). También encontramos una relación entre la presencia de extra-criterios y la presencia de títulos altos de aPL. Por ejemplo, el 91.7% (11/12) de los pacientes con tres o más extra-criterios tuvieron títulos altos de aPL, mientras que solo el 13.2% de los pacientes sin extra-criterios tuvieron títulos altos ($p < .01$).

Además, evaluamos el grupo de pacientes con POAPS de acuerdo con los eventos trombóticos durante el seguimiento. Entre estos pacientes, 6 pacientes (7,6%) presentaron trombosis. En particular, el 100% de los pacientes (6/6) con un evento trombótico durante el seguimiento, presentaban más de 3 extra-criterios.

Conclusión: La presencia de extra-criterios en el POAPS, podrían asociarse con un perfil de aPL de alto riesgo y trombosis.

Abstract

What's New in Obstetric Antiphospholipidic Syndrome. Extra-Criteria and its Impact on Postpartum Thrombosis

AIM: To evaluate the association between the presence of extra-criteria in primary obstetric antiphospholipid syndrome (POAPS) and antiphospholipid antibodies profile (aPL).

The second aim was to evaluate if the presence of extra-criteria in POAPS increases the risk of developing thrombosis based on a follow-up period (mean follow-up: 5 years; range 3 - 9 years).

Patients and Methods: 79 women with a diagnosis of POAPS (no history of thrombosis). Patients were divided in groups according to the amount of extra-criteria and an analysis of the aPL profile was performed. In the second part of the study we identified those patients who developed thrombosis during the follow-up period.

Results: Patients with three or more Extra-criteria presented high rates of triple positivity (75%); in contrast, patients without Extra-criteria presented high rates of simple positivity (81.6%) ($p < .001$). We also found a relationship between the presence of extra-criteria and the presence of high titles of aPL. For example, 91.7% (11/12) of patients with three or more extra-criteria had high aPL titers, while only 13.2% of patients without extra-criteria had high titers ($p < .01$).

In addition, we evaluated the group of patients with POAPS according to thrombotic events during follow-up. Among these patients, 6 patients (7.6%) presented thrombosis. In particular, 100% of patients (6/6) with a thrombotic event during follow-up presented more than 3 extra-criteria.

Conclusion: The presence of extra-criteria in POAPS could be associated with a high-risk aPL profile and thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (APS) es una enfermedad trombofílica autoinmune adquirida definida por la presencia de trombosis y / o morbilidad del embarazo, asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) (1). A pesar de esta definición, los pacientes con APS también pueden tener otras manifestaciones clínicas (llamadas extra-criterios) que no se incluyen en los criterios de Sydney, como livedo reticularis y otras manifestaciones cutáneas, manifestaciones neurológicas, enfermedad de la válvula cardíaca, trombocitopenia y microangiopatía renal (2).

Aunque estas manifestaciones no se observan específicamente en pacientes con APS, algunos estudios sugieren que su expresión clínica podría estar asociada con perfiles de anticuerpos de alto riesgo; como títulos elevados de anticuerpos y / o la presencia de más de una positividad (3,4,5) que define a los sujetos como "alto riesgo" para eventos futuros. No está completamente claro si un gran número de extra-criterios están asociados con un perfil

de laboratorio definido. De hecho, los extra-criterios pueden no ser relevantes en el momento del diagnóstico. Sin embargo, según la investigación y los estudios clínicos sobre el APS, algunas de estas manifestaciones podrían ser muy relevantes en relación con las correlaciones con la morbilidad y la mortalidad, ya que podrían ser importantes en el riesgo de trombosis (6, 7, 8, 9).

Anteriormente se demostró que el APS trombótico y el APS obstétrico son dos entidades clínicas diferentes y deberían estudiarse por separado en términos de riesgos y estratificaciones. Aunque estas estratificaciones se estudian más extensamente para el APS trombótico, no hay estudios relevantes sobre extra-criterios en APS obstétrico (2,9,3,10). El primer objetivo de nuestro estudio fue evaluar la asociación entre la presencia de extra-criterios en el APS obstétrico primario (POAPS) y el perfil anticuerpos antifosfolipídicos. El segundo objetivo de nuestro trabajo fue realizar un estudio profundo sobre los extra-criterios en una población de POAPS bien caracterizada para determinar una mejor estratificación de los riesgos.

OBJETIVOS

- Evaluar la asociación entre la presencia de extra-criterios en el APS obstétrico primario (POAPS) y el perfil de aPL.
- Evaluar si la presencia de extra-criterios en el POAPS aumenta el riesgo de desarrollar trombosis en función de un período de seguimiento (seguimiento medio: 5 años; rango 3 - 9 años).

DISEÑO

Trabajo Observacional retrospectivo

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN

Seleccionamos cuidadosamente a 79 mujeres (con datos completos) que asistieron a nuestros centros entre abril de 2010 y julio de 2016 y que presentaron diagnóstico de síndrome antifosfolipídico primario obstétrico (POAPS) (1).

Estas pacientes se incluyeron en nuestro estudio solo si presentaron diagnóstico de POAPS, sin antecedentes de trombosis previa y fueron reevaluadas posteriormente para detectar la presencia de trombosis después del período de seguimiento.

Las características clínicas y de laboratorio se evaluaron en el momento del diagnóstico y al final del período de seguimiento. También evaluamos la asociación entre el perfil de aPL con la presencia de extra-criterios.

La segunda parte del estudio consistió en la identificación de aquellos pacientes que desarrollaron trombosis durante el período de seguimiento entre 2010 y 2019 (mediana de

seguimiento: 5 años; rango de 3 a 9 años). Evaluamos la relación entre trombosis durante el seguimiento y los extra-criterios.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de POAPS, que atendieron su embarazo en nuestra institución del periodo 2010-2016
- Presentar ficha de datos completa, con un análisis completo de la paciente en cuanto a sus variables clínicas y de laboratorio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Falta de datos para evaluar variables
- Otra enfermedad autoinmunes.
- Otras trombofilias.
- Administración de cualquier tratamiento adicional para el APS.
- Historial de trombosis previa en el momento del diagnóstico.
- Falta de datos en la H.C.

MUESTREO

Secuencial: se ingresaron a todas las pacientes que consultaron al centro de estudio y cumplieron con los criterios de inclusión.

MÉTODOLOGIA DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio en 2 partes. La primera parte consistió en un análisis de las pacientes al momento del diagnóstico, acorde a sus características clínicas y de laboratorio. La segunda parte consistió en un seguimiento de las pacientes, en busca de manifestación tromboticas y la relación de estas trombosis con parámetros clínicos y de laboratorio. Se estableció una base de datos de Excel, con todos los datos y variables de las pacientes. Se realizó una evaluación estadística a través del programa SPSS 15.0.

LABORATORIO:

Todos los pacientes fueron diagnosticados con POAPS: los criterios de laboratorio fueron positivos en dos o más ocasiones al menos 12 semanas después de su primer resultado positivo. Se utilizaron las siguientes pruebas de aPL:

- Anticoagulante lupus (LA)
- Anticuerpo anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) IgG y / o IgM
- Anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG y / o IgM. (1)

TITULOS DE ANTICUERPOS

Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) se midieron utilizando inmunoensayos enzimáticos estandarizados de isotipos IgG e IgM que se desarrollaron internamente. Los títulos de β 2GPI se midieron mediante un kit de inmunoensayo enzimático comercial de isotipos IgG e IgM (BioSystems S.A., Barcelona, España). Los niveles séricos de aCL o a β 2GPI a títulos medios se consideraron un resultado positivo. Un título medio se definió como > percentil 99 (mayor que 40 GPL o MPL o mayor que 40 UG o UM según los criterios internacionales). Un título alto se

definió arbitrariamente como 80 GPL o MPL o como 80 UG o UM (según publicaciones anteriores) . (11,12)

PERFIL DE LABORATORIO DE ALTO RIESGO

- Pacientes con triple positividad para aPL
- Pacientes con títulos altos de aCL y / o a β 2GPI.

PERFIL DE LABORATORIO DE BAJO RIESGO

- Pacientes con positividad doble o simple para aPL
- Niveles séricos bajos o medios de aCL y / o a β 2GPI.

EXTRA-CRITEROS. DEFINICIONES.

Un inmunólogo del centro médico diagnosticó Livedo reticularis, ulceraciones de la piel y otras manifestaciones dermatológicas.

La trombocitopenia asociada a APS se definió como un nivel de plaquetas <100,000 mm³ (confirmado con al menos dos determinaciones). Se excluyó el bajo nivel de plaquetas durante el embarazo o el tratamiento con medicamentos como la heparina. Otras manifestaciones hematológicas se evaluaron con muestras de sangre y se confirmaron con al menos dos determinaciones.

La valvulopatía fue confirmada por la evaluación de un cardiólogo del centro médico.

La nefropatía relacionada con aPL se evaluó considerando las alteraciones del laboratorio renal. La evaluación de estas manifestaciones de criterios adicionales está limitada por la falta de biopsias renales de todos los pacientes.

Las manifestaciones del sistema nervioso central (migrañas, convulsiones y corea) fueron diagnosticadas por un médico clínico o neurólogo (previamente diagnosticadas). Otra limitación de este estudio fue que no utilizamos los Criterios de la International Headache Society .. Además, el estudio no incluyó imágenes cerebrales.

Los pacientes se subdividieron en 3 grupos según el número de manifestaciones de criterios adicionales:

- Grupo 1, Sin manifestaciones de criterios adicionales.
- Grupo 2, una o dos manifestaciones extra-criterio.
- Grupo 3, Tres o más manifestaciones extra-criterios.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete de software estadístico SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, EE. UU.). Debido a que los datos no se distribuyeron normalmente, se presentan como la mediana y el percentil (25 y 75) o porcentaje. Se utilizaron pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney) para comparar los datos cuantitativos, y la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para comparar las proporciones. Una $p < 0.05$ indicó significancia estadística.

PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los datos sensibles relacionados al paciente estarán al resguardo de la confidencialidad y privacidad como así también de los datos surgidos de la investigación, mediante codificación de los mismos. Solamente tendrán acceso a estas informaciones los investigadores directamente relacionados al ensayo, los integrantes del Comité de Docencia y del Comité de Ética y autoridades competentes. Todos estos aspectos son tenidos en cuenta según las normativas de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos UNESCO 1997, Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos UNESCO 2003, la Declaración Universal sobre Bioética, Derechos Humanos UNESCO 2005 y de la Declaración de Helsinki, versión 2008 y guía para Investigaciones en Salud Humana (GISH), resolución 1480/2011 MSN.

RESULTADOS

Este estudio incluyó 79 pacientes con diagnóstico de POAPS (edad media: 31 años; rango intercuartil: 28-36 años) que fueron tratadas en nuestro centro clínico entre 2010 y 2016.

Todos los pacientes tenían antecedentes de morbilidad durante el embarazo: 30 (38.0%) con pérdida fetal, 57 (72.2%) con aborto espontáneo temprano, 32 (40.5%) con aborto espontáneo tardío, 20 (25.3%) con parto prematuro, 10 (12.7%) con antecedentes de preeclampsia y 12 (17.9%) con una restricción de crecimiento intrauterina.

Distribución de los anticuerpos:

- aCL fue positivo en 57 casos (72.1%) y se presentó con títulos altos en 15 casos (19.0%).
- aβ2GPI fue positivo en 43 casos (54.4%) y presentó títulos altos en 15 casos (19.0%).
- LA fue positiva en 26 casos (32.9%).
- Los títulos altos de aPL (aCL y / o aβ2GPI) estuvieron presentes en 24 casos (30.4%).
- Se detectó un perfil de triple positividad para aPL en 16 pacientes (20,3%),
- Se detectó un perfil de doble positividad para aPL en 16 pacientes (20,3%)
- Se detectó un único perfil de positividad para aPL en 47 pacientes (59,4%).

Distribución de los Extra-criterios.

Las manifestaciones de criterios adicionales de APS estuvieron presentes en 41 pacientes (51,8%):

1. 20 (25,3%) con una manifestación de criterios adicionales,
2. 9 (11,4%) con dos manifestaciones de criterios adicionales
3. 12 (15,2%) con tres o más pacientes adicionales.

Un total de 27 pacientes (34,2%) tenían livedo reticularis, 9 pacientes (11,4%) tenían antecedentes de trombocitopenia confirmada, 6 pacientes (7,6%) tenían antecedentes de anemia hemolítica confirmada, 2 pacientes (2,5%) tenían antecedentes de valvulopatía, 1 paciente (1,3%) tenía antecedentes de nefropatía, 32 pacientes (40,5%) tenían antecedentes de migrañas (que era la manifestación de criterios extra más frecuentes), 2 pacientes tenían antecedentes de corea (2,5%) y 1 paciente (1,3%) tenía antecedentes de epilepsia. La trombosis superficial se presentó en 6 pacientes (7.6%)

Asociación de perfil de aPL y Extra-criterios:

Los pacientes con tres o más manifestaciones de criterios adicionales presentaron tasas altas de triple positividad para el perfil aPL (75%), mientras que los pacientes sin manifestaciones de criterios adicionales presentaron tasas altas de positividad simple para el perfil aPL (81.6%). Hubo una relación estrecha y estadísticamente significativa ($p < .001$) entre el número de manifestaciones de criterios adicionales y el perfil aPL (gráfico 1).

Relación entre el número de extra-criterios y la cantidad de positividades en el laboratorio para POAPS. Se observa que en la triple positividad, presenta una mayor cantidad de extra-criterios

También encontramos una relación entre la presencia de manifestaciones de criterios adicionales y la presencia de títulos altos de aPL: 91,7% (11/12) de los pacientes con 3 o más manifestaciones de criterios adicionales tuvieron títulos altos de aPL, mientras que solo el 13,2% de los pacientes sin manifestaciones de criterios extra tuvieron títulos altos ($p < .01$).

Asociación entre trombosis en el seguimiento:

Además, evaluamos el grupo de pacientes con POAPS de acuerdo con los eventos trombóticos durante el seguimiento, y entre estos pacientes, 6 (7,6%) presentaron trombosis. En particular, el 100% de los pacientes (6/6) con un evento trombótico durante el seguimiento tuvo más de 3 manifestaciones de criterios adicionales. Se presentaron trombocitopenia y livedo reticularis en el 100% de los pacientes (6/6) con manifestaciones trombóticas + POAPS.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las manifestaciones de criterios adicionales se observan con frecuencia en pacientes con APS (6). Aunque no están incluidos en los criterios de Sydney para la definición de APS, estudios recientes resaltan la importancia de las manifestaciones de criterios adicionales sobre el pronóstico o la morbilidad de los pacientes con APS; (2,3,10,13,14,15) sin embargo, hay pocos estudios que se centran en criterios adicionales en pacientes con POAPS. Por lo tanto, proponemos que se debe explorar la asociación entre las manifestaciones de criterios adicionales en POAPS y su asociación con el perfil aPL y el riesgo trombótico.

Para aumentar la especificidad de las manifestaciones de criterios adicionales de POAPS (considerando que no se observan exclusivamente en pacientes con APS), los subdividimos según su número. Encontramos que la distribución de los perfiles de aPL entre estos pacientes fue heterogénea y se asoció directamente con manifestaciones de criterios adicionales de APS, lo que indica que los pacientes con tres o más manifestaciones de criterios adicionales presentaron con mayor frecuencia un perfil de laboratorio de alto riesgo de aPL. Además, los pacientes sin manifestaciones de criterios adicionales presentaron con mayor frecuencia un perfil de aPL de laboratorio de bajo riesgo. Estos hallazgos están de acuerdo con los resultados de estudios previos de varios grupos en todo el mundo que informaron que las manifestaciones de criterios adicionales de APS se asociarían con títulos altos de anticuerpos (5,4) y / o con más de una positividad de anticuerpos (3), aunque esos estudios fueron en su mayoría realizados en pacientes con APS trombóticos. Planteamos la hipótesis de que la distribución de los extra-criterios, podría no ocurrir aleatoriamente en pacientes con POAPS, ya que esta distribución podría estar vinculada a mecanismos más complejos directamente relacionados con la presencia de aPL. Por lo tanto, podrían interpretarse como marcadores de autoinmunidad asociados con POAPS. (6,16,17) Por lo tanto, aquellos pacientes con perfiles de laboratorio de alto riesgo podrían desarrollar estas manifestaciones con mayor frecuencia.

El segundo objetivo de nuestro estudio fue evaluar el impacto de los extra-criterios en el riesgo de desarrollar trombosis durante un período de seguimiento. Encontramos una asociación entre la presencia de extra-criterios y el riesgo de desarrollar trombosis. Este riesgo podría aumentar de acuerdo con la cantidad. Sorprendentemente, los extra-criterios parecen predecir mejor los eventos vasculares que el perfil de triple positividad en los pacientes con POAPS en nuestra cohorte. (14)

Marasu Kato et y colaboradores propusieron en una revisión, incluir trombocitopenia en la evaluación del riesgo trombotico de pacientes con APS y se basan en la idea de que la trombocitopenia en presencia de aPL puede aumentar inesperadamente el riesgo de trombosis en pacientes con APS. (10,18) Esto se basó en una publicación de Ryo Hisada y colaboradores (19), quien demostró que un bajo recuento de plaquetas en pacientes con aPL se asocia con un alto riesgo de desarrollar trombosis. En nuestro estudio, el 100% de los pacientes que desarrollaron trombosis durante un período de seguimiento presentaron trombocitopenia y, sorprendentemente, el 66% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia desarrollaron trombosis. Este hallazgo también se ve reforzado por las observaciones de Potara y colaboradores, (9) que demostraron que los recuentos plaquetarios bajos ocurrieron temprano en pacientes con riesgo de desarrollar APS catastrófico y esto se consideró una señal de advertencia para la actividad de la enfermedad.

Marasu Kato y colaboradores, también propusieron que se incluyan otros extra-criterios, como livedo reticularis, enfermedad de la válvula cardíaca, trombosis venosa superficial y microangiopatía renal, en la evaluación del riesgo trombotico de pacientes con APS, ya que algunas publicaciones sugieren su asociación con la trombosis (10,20,8,21,22,23). Esta propuesta se ve reforzada por nuestros hallazgos de que todos los pacientes que presentaron trombosis tuvieron varias manifestaciones de criterios adicionales en sus características clínicas.

Las últimas publicaciones resaltan la idea de que existen dos variantes clínicas distintas de APS: obstétrica y trombotico (24). Según datos recientes del proyecto EUROAPS, el POAPS se asocia con una baja frecuencia de eventos tromboticos y requiere un tratamiento menos agresivo (24,25). La identificación de los factores de riesgo asociados con la trombosis en pacientes con POAPS, como la triple positividad de los anticuerpos y la presencia de una gran cantidad de extra-criterios, podría ser una herramienta para predecir eventos en POAPS y una forma de seleccionar pacientes adecuados que se someterán a una medida de trombopprofilaxis más allá del embarazo (6,7,26,27,19,8,20,28). De hecho, en nuestro estudio, aquellos pacientes que no presentaron extra-criterios y tenían "riesgo bajo".

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que los pacientes con POAPS con extra-criterios, suelen mostrar una asociación con un perfil de aPL de alto riesgo y un alto riesgo de desarrollar trombosis (especialmente cuando tienen una gran cantidad).

BIBLIOGRAFÍA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006.
2. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies

- Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 2015.
3. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum.* 2018.
 4. L. S, M. K, A. D, et al. Association between systemic non-criteria aps manifestations and antibody type and level: Results from the Serbian National Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol.* 2013.
 5. Erkan D, Barbhैया M, George D, Sammaritano L, Lockshin M. Moderate versus high-titer persistently anticardiolipin antibody positive patients: Are they clinically different and does high-titer anti- β 2-glycoprotein-I antibody positivity offer additional predictive information? *Lupus.* 2010.
 6. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017.
 7. de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, et al. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository: a retrospective study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019.
 8. Kontic M, Stojanovich L, Mijailović-Ivković M, Velinović M, Srnka J, Zdravkovic M. Are the cutaneous manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome a marker for predicting lung manifestations? *Clin Exp Rheumatol.* 2018.
 9. Pontara E, Banzato A, Bison E, et al. Thrombocytopenia in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018.
 10. Kato M, Hisada R, Atsumi T. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019.
 11. Latino JO, Udry S, Aranda FM, Perés Wingeyer SDA, Fernández Romero DS, De Larrañaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: The influence of a triple positive antibody profile. *Lupus.* 2017.
 12. Latino JO, Udry S, Wingeyer SP, Romero DF, Micone P, de Larrañaga G. What is the best time to assess the antiphospholipid antibodies (aPL) profile to better predict the obstetric outcome in antiphospholipid syndrome (APS) patients? *Immunol Res.* 2018.
 13. Žigon P, Podovšovnik A, Ambrožič A, et al. Added value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome: lessons learned from year-long routine measurements. *Clin Rheumatol.* 2019.
 14. Martínez-Valle F, Ordi-Ros J, Selva-O'Callaghan A, Balada E, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarres M. Livedo racemosa as a marker of increased risk of recurrent thrombosis in patients with negative anti-phospholipid antibodies. *Med Clin (Barc).* 2009.
 15. Toubi E, Krause I, Fraser A, et al. Livedo reticularis is a merker for predicting multi-system thrombosis in antiphopholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005.
 16. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie PY, Selton-Suty C, Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2013.
 17. Weinstein C, Miller MH, Axtens R, Buchanan R, Littlejohn GO. Livedo Reticularis Associated With Increased Titers of Anticardiolipin Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol.* 1987.

18. Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus*. 2005.
19. Hisada R, Kato M, Sugawara E, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. *J Thromb Haemost*. 2017.
20. Francès C, Niang S, Laffitte E, Le Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*. 2005.
21. Krause I, Lev S, Fraser A, et al. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005.
22. Shen Y, Chen XW, Sun CY, Dai M, Yan YC, Yang CD. Association between anti- β 2 glycoprotein I antibodies and renal glomerular C4d deposition in lupus nephritis patients with glomerular microthrombosis: A prospective study of 155 cases. *Lupus*. 2010.
23. Zuily S, Regnault V, Guillemin F, et al. Superficial vein thrombosis, thrombin generation and activated protein C resistance as predictors of thromboembolic events in lupus and antiphospholipid patients. A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2013.
24. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: Same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2018.
25. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019.
26. Drozidnsky G, Hadar E, Shmueli A, Gabbay-Benziv R, Shiber S. Obstetric antiphospholipid syndrome and long term arterial thrombosis risk. *J Thromb Thrombolysis*. 2017.
27. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: The NOH-APS observational study. *Blood*. 2012.
28. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: Effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum*. 2001.