

IL LES IN GRAVIDANZA. FATTORI PROGNOSTICI, IMPLICAZIONI OSTETRICHE E RISCHI MATERNO-FETALI; MODALITÀ DI SORVEGLIANZA E OPZIONI DI TRATTAMENTO

Tullio Ghi, Raffaella Morandi, Tiziana Arcangeli, Laura D'Emidio, Elisa Maroni,
Giuseppe Pelusi

Clinica Ostetrica e Ginecologica. Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Tullio Ghi

Istituto "P. Sfamini" - I Clinica Ostetrica-Ginecologica, Università di Bologna

Via Massarenti 13 - 40138 Bologna

tel: +39 051 636 4411; fax: +39 051 301994; e-mail: tullioghi@yahoo.com

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (LES) is one of the most common immune system disorders that primarily affects young women and the changes in the functioning of the immune system during pregnancy can flare self reactions and the resulting signs (anaemia, thrombocytopenia, hypertension, nephropathy, rashes, arthritis). Furthermore, the presence of non specific antibodies (anticardiolipin and LAC) increases the risk of miscarriage, placental detachment or insufficiency, whilst anti-Ro and/or anti- LA antibodies can cause fetal heart damage with severe congenital heart block. The abovementioned reasons have contributed to the consideration that pregnancy in a LES patient is a very dangerous and sometimes deadly condition.

Recent studies helped reconsider prognostic outcome in LES pregnancies, thanks to the use of particular drugs and the recognition of adverse risk factors. Furthermore, progress in the ultrasound examination technique has made early identification of maternal hypertension and fetal growth restriction or cardiac anomalies possible

Key words: *Systemic Lupus Erythematosus, pregnancy*

RIASSUNTO

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è tra i disordini immunitari più frequenti nelle donne in età fertile e le modificazioni funzionali del sistema immunitario tipiche dello stato gravidico, spesso accentuano i fenomeni contro il self e le manifestazioni ad esso legate (anemia, piastrinopenia, ipertensione, nefropatia, rash, artralgie). Inoltre la presenza di alcuni gruppi di anticorpi non organo specifici frequenti nelle pazienti affette da LES (anti cardiolipina, anti LAC) aumenta il rischio di abortività, insufficienza placentare e distacco di placenta, mentre anticorpi materni del tipo anti-ENA (anti-Ro e anti LA) possono danneggiare il sistema elettrico del cuore fetale causando gravi bradiaritmie. Questo ha contribuito a radicare la convinzione che nella donna con il LES la gravidanza ha esito molto spesso sfavorevole e talora fatale.

Recenti segnalazioni hanno portato a rivedere il giudizio prognostico sulla gravidanza nelle donne con LES, in particolare grazie all'impiego di alcuni farmaci e all'individuazione di alcuni fattori di rischio associati ad eventi ostetrici avversi. Infine lo sviluppo dell'ecografia consente di identificare i casi di patologia ipertensiva materna, restrizione di crescita ed anomalie di funzionamento cardiaco fetali.

Parole chiave: *Lupus Eritematoso Sistemico, gravidanza*

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è uno dei disordini immunitari più frequenti e il picco di incidenza si colloca tra i 25 e 35 anni, con forte prevalenza nelle femmine (85%) con 1 donna di razza caucasica colpita su 1000.

Il LES è una patologia a meccanismo autoimmune ad eziologia idiopatica, senza specificità d'organo che si presenta in modo multiforme. Si ritrovano lesioni del tessuto connettivale, a livello del derma, dei glomeruli renali, delle membrane sierose, delle articolazioni e dei vasi sanguigni.

L'evoluzione è cronica con episodi di riacutizzazione, con interessamento prevalente di organi diversi a seconda del soggetto e della fase di malattia

considerata. Tra le manifestazioni cliniche più caratteristiche troviamo a livello cutaneo il rash malare o discoide e la fotosensibilità; a livello articolare le artriti non erosive periferiche; a livello delle membrane sierose pleuriti e pericarditi; a livello renale nefropatia proteinurica; a livello ematologico presenza di piastrinopenia, linfopenia, anemia (1).

L'associazione di questa malattia con la gravidanza, espone al rischio di gravi complicanze, sia la madre che il feto. Per quanto riguarda la gestante, si rilevano modificazioni della malattia dovute alla gravidanza e modificazioni del normale decorso della gravidanza a causa della malattia (2).

Le modificazioni funzionali del sistema immunitario indotte dallo stato gravidico spesso accentuano i fenomeni contro il self e le manifestazioni cliniche ad esso correlati. Questo è ulteriormente favorito dal limitato

impiego di alcuni dei farmaci immunosoppressori specifici, il cui uso è generalmente proscritto soprattutto nel primo trimestre di gravidanza.

La diagnosi di malattia è spesso difficile: viene fatta grazie ad un'accurata anamnesi e al risultato di test di laboratorio sia routinari che specifici per la valutazione del sistema immunitario. Non esiste a tutt'oggi un test singolo, con cui si può fare diagnosi di lupus.

L'American College of Rheumatology nel 1982 ha stilato una lista, recentemente aggiornata (1997), di 11 segni e sintomi, che aiuta il clinico nella diagnosi qualora ne siano presenti più di 4 contemporaneamente (3,4).

Il disturbo immunologico è determinato dalla presenza di numerosi autoanticorpi di diverso tipo:

- **Anti-Nucleo** (ANA, presenti nel 98% dei pazienti) dotati di alta sensibilità per la diagnosi, ma poco specifici, in quanto presenti anche in molte altre condizioni (malattie del connettivo, sclerodermia, artrite reumatoide, lebbra lepromatosa, malaria, malattie epatiche, uso di farmaci quali isoniazide, clorpromazina, procainamide).
- **Anti-DNA** (ad esempio anti-double strain/ds DNA, presenti nel 70% dei pazienti) che sono i più specifici per la diagnosi di LES.
- **Anti-fosfoproteine/anti-LA-SSB** e **anti-polipeptidi associati ad RNA/anti-Ro-SSA** presenti anche in altre malattie del connettivo.
- **Anti-fosfolipidi o anticorpi non organo specifici/NOS** (Lupus anticoagulante/LAC, Beta2 glicoproteina 1, cardiolipina) non strettamente specifici del LES, diretti contro varie combinazioni di fosfolipidi o complessi proteina-fosfolipidi e che spesso si associano alla "sindrome da anticorpo antifosfolipide", la quale aggrava le manifestazioni del lupus soprattutto in gravidanza, in quanto la positività per questi anticorpi determina trombophilia e predispone ad aborti ricorrenti.

Ci si può ritrovare di fronte a due scenari possibili: diagnosi di LES durante la gravidanza e l'insorgenza di una gravidanza in una paziente affetta da LES.

La diagnosi di LES in gravidanza (10 % dei casi) si definisce molto difficilmente, in base alla coesistenza di manifestazioni cliniche e dati di laboratorio, spesso molto aspecifici e variabili tra caso e caso. A complicare il quadro talora ci si può trovare in presenza di collagenopatie miste (LES e Sindrome di Sjogren), oppure si devono differenziare manifestazioni del lupus, da complicanze ostetriche (proteinuria, piastrinopenia) di altra origine.

Il LES non interferisce con la fertilità femminile, ma riduce la probabilità che la donna porti a termine la gravidanza, in quanto aumenta l'incidenza di aborto spontaneo, morte fetale tardiva e parto pretermine.

La convinzione radicata da tempo è quella che la donna affetta da LES sia a rischio di incorrere in gravi complicanze, anche mortali, non solo per lei, ma anche per il feto. Di recente molte segnalazioni apparse in letteratura hanno portato a rivedere il giudizio prognostico sulla gravidanza nelle donne con lupus (5-7).

IMPLICAZIONI CLINICHE

Il LES colpisce prevalentemente le donne in età fertile, per cui valutare la possibilità di intraprendere una gravidanza, è un problema attuale e rilevante. Fino al 1970 era loro sconsigliato, ma negli ultimi anni la situazione di queste pazienti è drasticamente cambiata ed è possibile, per la maggior parte di loro, portare a termine con successo una gravidanza.

Attualmente più del 50% delle gravidanze con LES sono fisiologiche, il 25% delle pazienti partoriscono prematuramente e meno del 20% dei casi sono ad esito infausto con perdita del prodotto del concepimento per aborto spontaneo o per morte endouterina fetale (2).

Non tutti i problemi medici delle pazienti con LES in gravidanza sono

stati superati, ma l'esito positivo è la regola, anche se è opportuno sempre considerarle come gravidanze ad alto rischio (8,9).

Studi sul sistema immunitario hanno fatto luce su alcuni degli effetti clinici che hanno gli ormoni della gravidanza sul LES. Le alterazioni immunologiche comprendono sia un'attivazione policlonale, che antigenica specifica dei linfociti T e B con inadeguata regolazione di questa attivazione. Più precisamente si ha un'iperattivazione idiopatica dei linfociti T helper 2, con maggior rilascio di citochine (IL₆ - IL₁₀) che stimolano la produzione di anticorpi contro il self, i quali a loro volta, determinano un danno tissutale mediante vari meccanismi: distruzione diretta (anemia, piastrinopenia), attivazione del complemento (riduzione di C₃ e C₄) e deposizione di immunocomplessi (danno renale) (10). L'eziologia di questa risposta abnorme è ancora quasi sconosciuta e legata probabilmente ad un'interazione tra un substrato di suscettibilità genetica e vari fattori ambientali, tra cui sono inclusi gli ormoni sessuali.

In gravidanza si assiste ad un aumento progressivo, passando dal I al III trimestre, della produzione delle citochine implicate nella patogenesi del LES, come IL₆ e IL₁₀ e dell'attività dei linfociti T helper 2.

Questo è determinato probabilmente da ormoni placentari (estrogeni), dall'incremento della prolattina (5) e potrebbe spiegare l'andamento clinico del LES in gravidanza.

L'effetto della gravidanza sul LES si rende evidente in varie manifestazioni, anche associate fra loro. C'è un' aumentata tendenza alle riacceriazioni soprattutto nei primi due trimestri e durante il puerperio.

L'incidenza è minore nel terzo trimestre, perché in questo periodo la placenta "lupica" produce meno progesterone, con un calo relativo delle citochine più implicate nella malattia.

La quota di pazienti gravide che ha una riaccensione dei sintomi lupici è pari al 50%; in genere si tratta di flares lievi tra cui i più frequenti sono rash cutanei, artrite ed astenia.

Il 33% delle pazienti gravide con LES, avrà una riduzione delle piastrine e nel 20% compariranno o aumenteranno le proteine urinarie (10). Queste alterazioni dei dati di laboratorio potrebbero dipendere dalla gravidanza e non strettamente dal LES e solitamente ritornano a valori normali dopo il parto. Differenziare le due condizioni è molto importante, ma non facile.

I flares lupici sono più rari se il concepimento avviene dopo 5-6 mesi di remissione, mentre sono più frequenti se ciò avviene durante la fase attiva della malattia. Nel 10% dei casi i flares sono così severi da richiedere l'ospedalizzazione o l'aumento delle dosi di cortisonici.

Le pazienti che hanno già alterazioni renali (es. nefrite lupica) o ipertensione, sono a più rischio di sviluppare complicanze in gravidanza, come ad esempio una pre-eclampsia.

La **nefrite lupica** è il fattore prognostico più importante ed è caratterizzata da glomerulopatia da immunocomplessi con proteinuria e se è presente al concepimento evolve in insufficienza renale nel 10-15% dei casi. La gravidanza al contrario, non pare comportare un rischio aggiuntivo di deterioramento renale (11).

Infine, è importante differenziare cambiamenti fisici propri della gravidanza dai sintomi di un flare lupico: infatti si può assistere durante la gravidanza ad un'edema delle articolazioni dovuto ad un accumulo di liquido sinoviale da lassità dei legamenti, che potrebbe mimare un'artrite lupica; similmente, si può avere un'eritema dovuto all'aumento della circolazione cutanea che può essere scambiato per un rash da LES.

TERAPIA

Una **terapia anti-LES** sicura in gravidanza è stata oggetto di numerosi studi perché è fondamentale poter garantire un'adeguata immu-

nosoppressione in queste pazienti, minimizzando da un lato i rischi dovuti alla malattia e dall'altro riducendo le complicanze materne e perinatali legate alla terapia stessa (7). La terapia si basa sull'impiego di Prednisione, Idrossiclorochina e farmaci immunomodulatori come l'azatioprina.

La terapia con Prednisione non dovrebbe essere discontinuata dalla donna in gravidanza soprattutto perché è stato escluso il passaggio transplacentare al feto, ma dovrebbe essere rivalutata e adattata alle nuove esigenze della donna.

L'impiego fin dal primo trimestre di idrossiclorochina si è dimostrato sicuro ed efficace nel contrastare le manifestazioni della malattia e ridurre il fabbisogno di steroidi ad alte dosi tradizionalmente utilizzati in passato. L'idrossiclorochina è un farmaco antimalarico, utile nel controllare soprattutto i sintomi a livello cutaneo e articolare e sembra, da recenti revisioni della letteratura, che non sia rischioso per la retina e per l'orecchio (12).

Alcuni recenti studi hanno proposto l'assunzione basale profilattica di prednisione e clorochina anche con LES inattivo, mentre l'assunzione di alte dosi (>20 mg/die) di prednisione e azatioprina danno un maggior rischio di complicazioni ostetriche (tra cui parto pretermine, basso peso alla nascita, ipertensione, diabete ed oligoidramnios) soprattutto per il maggior passaggio transplacentare di farmaco, che si ha all'aumentare delle dosi (13).

Da evitare assolutamente la Ciclofosfamide e i dicumarolici, a causa del rischio di malformazioni fetali.

Nel sottogruppo di pazienti con anticorpi antifosfolipidi, è stata dimostrata l'efficacia dell'assunzione profilattica di aspirinetta nel ridurre l'incidenza di effetti ostetrici avversi.

COMPLICAZIONI OSTETRICHE

Le **complicazioni ostetriche** sono più frequenti nelle gravidanze associate a LES: riguardano il feto, con aumentato rischio di aborto, morte, IUGR, prematurità, e la madre con predisposizione a sviluppare preeclampsia e tromboembolie.

La maggior incidenza delle complicazioni ostetriche nel LES deriva per lo più da anomalie di impianto o della funzionalità placentare. Sono stati descritti anche fenomeni di estesa trombosi dei villi coriali (14,15). Il rischio aumenta ulteriormente se al LES è associata una positività per anticorpi antifosfolipidi, i quali inibiscono l'aggregazione piastrinica e predispongono alla trombosi dei vasi coriali.

Uno studio di coorte condotto al Hopkins Lupus Center dal 1987 al 2002 su 166 gravide con LES dal I trimestre in avanti ha mostrato che gli aborti incorrono nel 16% delle gravidanze e che se sono presenti determinati fattori, quali proteinuria o ipertensione nel I trimestre, associazione con la sindrome da anticorpo antifosfolipide e trombocitopenia, il rischio di perdita fetale aumenta fino a tre volte. L'acronimo inglese PATH (Proteinuria, Antiphospholipid Syndrome, Thrombocytopenia, Hypertension) può servire al clinico per monitorare i vari fattori di rischio e controllarli al fine di migliorare l'outcome materno (14).

L'esperienza della Clinica Ostetrica di Bologna dal 1998 al 2006 su 18 gravidanze affette da LES, ricalca i risultati degli studi citati prima. Si sono registrati l'83% di nati vivi, con una mediana di epoca gestazionale pari a 37 settimane e una percentuale di nati piccoli del 22%. Le complicanze materne sono state l'insorgenza di preeclampsia nell'11% dei casi e la riaccensione di sintomi (lupus flares) in un'uguale percentuale di donne.

Alcuni autori hanno valutato le complicanze ostetriche delle pazienti gravide prime e dopo la diagnosi di lupus, calcolando un rischio maggiore nel secondo gruppo per aborto e parto pretermine (16).

Altri studi sono stati fatti per monitorare l'esito delle gravidanze in relazione alla gravità dei sintomi di malattia con un maggior rischio di parto prematuro e morti perinatali nelle gravide ad alto score per il LES (14). Cortes Hernandez studiando tra il 1984 al 1999 103 gravide con LES ha associato vari fattori predittivi all'outcome della gravidanza concludendo che aborto e MEF hanno come fattori di rischio ipertensione, riduzione del C3, anti-fosfolipidi; la prematurità e lo IUGR hanno come fattori di rischio la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, ipertensione, riduzione del C4 e terapia con prednisione. Le complicanze materne hanno come fattori predittivi la presenza di LES attivo, la sospensione della terapia con clorochina e presenza di anticorpi anti-ds DNA (15).

Circa il 33% delle gravide con LES presenta anticorpi anti-Ro/SSA oppure anti-LA/SSB e il 10% dei nati da queste, è affetto da lupus neonatale, quadro clinico variabile per severità ed espressione che può dare reperti postnatali e/o prenatali (12). L'incidenza dopo un precedente figlio affetto è del 20%, forse per la presenza di una particolare suscettibilità individuale.

Il quadro neonatale è caratterizzato da reperti transitori a buona prognosi come ad esempio rash, epatomegalia, anemia e trombocitopenia. In utero, invece, gli anticorpi possono distruggere il tessuto elettrico del cuore con comparsa di bradicardia fetale (fino al BAV) e miocardite. Solitamente il BAV è completo (III grado), anche se si possono osservare BAV di I e II grado. La mortalità legata a questo difetto della conduzione riguarda soprattutto il feto e il neonato nei primi mesi di vita ed è stimata pari al 16-19% (12). In utero si riscontra un quadro di idropneumone fetale fatale, mentre alla nascita si può avere insufficienza cardiaca con necessità di impianto di pacemaker nel 66% dei casi.

GESTIONE OSTETRICA E STRATEGIE DI CONTROLLO

La gestione clinica delle pazienti affette da LES necessita di un approccio multidisciplinare con collaborazione tra ostetrico, reumatologo, neurologo, angiologo e cardiologo pediatrico.

Negli ultimi anni grazie al miglior controllo della malattia, l'outcome riproduttivo di queste pazienti è notevolmente migliorato. Studi retrospettivi hanno calcolato che le perdite fetali negli ultimi 40 anni sono calate da 43% del quinquennio 1960-1965, al 17% del triennio 2000-2003 (9).

Questo è stato possibile per lo sviluppo di conoscenze sulla patogenesi di malattia, di tecniche di monitoraggio prenatale e dell'introduzione nella terapia di farmaci aggiuntivi (Idrossiclorochina).

E' necessario riconoscere le controindicazioni alla gravidanza nelle donne affette da LES, che esporrebbero ad esiti sfavorevoli, come ad esempio LES attivo, con nefropatia o patologia vascolare in atto; insufficienza renale; pregressa trombosi arteriosa cerebrale; ipertensione polmonare; valvulopatia cardiaca mal compensata. Una volta escluse queste ultime, occorre programmare la gravidanza dopo un periodo di almeno 6 mesi di assenza di flares, aspettando circa 3-6 mesi dalla sospensione di farmaci teratogeni quali Metotrexate e Ciclofosfamide. Prima del concepimento è necessario rideterminare i livelli di anticorpi antifosfolipidi e anti-ENA (17).

Vari autori hanno indicato che lo studio EcoDoppler durante il II trimestre, è il miglior predittore dell'outcome tardivo delle gravidanze con LES (17,18). Uno studio prospettico su 116 gravidanze ha calcolato che il riscontro di alterazioni nel Doppler uterino correlava meglio con il rischio di perdite fetali, IUGR e preeclampsia (sensibilità 40%; VPP: 96%).

La misura delle resistenze a livello delle arterie uterine è indicata a 20-22 settimane in tutti i casi e se vengono riscontrati valori abnormi si

deve rivedere la paziente ogni 4 settimane. Se i valori misurati sono normali il Doppler viene ripetuto tra la 28° e la 32° settimana di amenorrea.

Nella prevenzione farmacologica degli eventi ostetrici avversi, dati presi in considerazione da un'ampia revisione della letteratura del 2005 (19), mostrano che i migliori risultati si ottengono dalla combinazione di aspirinetta (100 mg/die) con eparina a basso peso molecolare (4000 UI/L) nelle pazienti con anamnesi ostetrica sfavorevole (≥ 3 aborti o positività per anticorpi antifosfolipidi). Nelle pazienti a basso rischio, il rapporto costo/beneficio della terapia combinata non è tale da garantire una sicura somministrazione.

Le pazienti con pregresse tromboflebiti necessitano di una profilassi antitromboembolica con eparina a basso peso molecolare ad alte dosi (6000 UI/L).

L'ecografia prenatale consente, con il Doppler uterino, da un lato di identificare i casi a maggior rischio di restrizione della crescita fetale, dall'altro di valutare la patologia ipertensiva materna. Inoltre, per la diagnosi e il monitoraggio del blocco atrio-ventricolare fetale nelle donne con anticorpi ENA, è necessario lo studio cardiaco con l'ecocar-

diografia, a partire dalla 16° fino alla 32° settimana.

In caso di precedente figlio affetto, non esiste a tutt'oggi un efficace metodo di profilassi, anche se sono stati fatti tentativi con Cortisone o Immunoglobuline e.v.

In caso di BAV fetale si somministrano corticosteroidi che attraversano la placenta in forma attiva, come ad esempio Betametasone (12 mg/settimana) (20). La riduzione dell'infiammazione riduce la funzione miocardica nei BAV di III grado e attenua molto i BAV di II grado.

Sono già disponibili linee guida da seguire per la terapia, ma sono necessari ulteriori studi per ottimizzare il trattamento (12).

CONCLUSIONE

Nella maggioranza delle pazienti è possibile portare a termine una gravidanza con esito favorevole. Grazie alle sempre maggiori conoscenze sulla patogenesi della malattia e all'esperienza sulla terapia e prevenzione delle complicanze ostetriche, per un numero sempre crescente di donne affette da lupus avere un figlio non è più da sconsigliare, ma evenienza possibile e che va seguita con particolare riguardo.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006; 332 (7546): 890-4
2. Petri M, Howard D, Repke J, et al. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:188-91
3. Tan EM. The 1982 Revised Criteria. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271
4. MC Hochberg. The 1997 Revised Criteria. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725
5. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North America* 1994; 20: 871-17
6. Fine LG, Barnett EV, Danovich GM, et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 667-677
7. Couchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-23
8. Buyon JP. Dispelling the preconceived notion that lupus pregnancies result in poor outcomes. *J Rheumatol* 2005; 32(9):1641-2
9. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40 year period. *J Reum* 2005; 32(9):630-4
10. Lakasing L, Williamson C. Obstetric complications due to antibodies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005; 19(1):149-75
11. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, et al. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthr and Rheum* 2004; 50(12): 3941-6
12. Costedoat Chalumeau N, Georgin Lavielle S, Amoura Z, et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus* 2005; 14(9):660-4
13. Cervera R, Abarca-Costalago M, Tincani A, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millenium: lessons from the Euro lupus project. *Autoimm Rev* 2006; 5(3):180-6
14. Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthr Rheum* 2005; 52(2): 514-21
15. Cortès-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(6): 643-50
16. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2002; 101(2): 129-34
17. Meyer J. Making pregnancy safer for patients with LES. *JBS* 2004; 71(3): 178-82
18. Le Thi HD, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(3): 332-8
19. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *The Cochrane collaboration*
20. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circul* 2005; 111(18): 287-8