

# **GRUPO DE ESTUDIO SALUD REPRODUCTIVA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

## **GESAREA**

### **INTRODUCCIÓN**

La relación entre autoinmunidad y reproducción ha sido ampliamente reconocida. El impacto clínico de la disfunción del sistema inmune en los procesos reproductivos tiene una gran importancia. Esta relación es bidireccional e incluye diversos aspectos, como la influencia de la autoinmunidad en la infertilidad: la falla ovárica prematura (POF) y las pérdidas reproductivas recurrentes (PRR) por un lado, y el impacto del embarazo en la evolución de las enfermedades autoinmunes, por el otro.

Un aspecto controvertido es si la fertilidad está comprometida en hombres y en mujeres con enfermedades autoinmunes. Con excepción de la falla ovárica y la oligo-terato-azoospermia inducidas por drogas como la ciclofosfamida, o por la afectación de la barrera hemato-testicular en algunas vasculitis sistémicas, la infertilidad primaria no es prominente entre las pacientes con enfermedades autoinmunes, como el lupus. Aun así, existen discrepancias sobre el rol de varios autoanticuerpos que han sido descritos en mujeres con esterilidad de causa desconocida (ESCA), tengan o no una enfermedad autoinmune subyacente. A la inversa, la autoinmunidad órgano específica que produce falla ovárica, adrenal o tiroidea puede causar infertilidad femenina debido a POF.

Dada la importancia del deseo de fertilidad de todo ser humano, y del deseo de proyección en su descendencia, el estudio de las causas que limitan tales aspectos de la vida de los pacientes con enfermedades autoinmunes es mandatorio. Los pacientes con enfermedades autoinmunes sufren las limitaciones derivadas de su patología o bien las secuelas de sus tratamientos. Todo esto repercute en su bienestar y en su autoestima, comprometiendo la calidad de vida.

Se presenta la presente propuesta de Grupo de Estudio a los fines de investigar todos los aspectos inherentes a la salud reproductiva de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas

### **MARCO TEÓRICO - FUNDAMENTOS**

Las enfermedades autoinmunes ocurren preponderantemente en mujeres en edad fértil. Esto ha incentivado el concepto de que las hormonas sexuales juegan un importante rol tanto en el desarrollo como en la evolución de la enfermedad.

Durante el embarazo, ocurren profundos cambios en el contexto hormonal. El aumento de hormonas esteroideas libres, como glucocorticoides, progesterona y estrógenos conllevan cambios en la función de células inmunocompetentes como los linfocitos B, T y monocitos (1). En consecuencia, los síntomas de enfermedades reumáticas inmuno-mediadas son modificados por el proceso fisiopatológico dominante; algunas pacientes mejoran, otras permanecen estables y otras empeoran durante el embarazo.

La evolución del embarazo puede ser amenazada por un severo compromiso de órganos internos y la presencia de autoanticuerpos. Las enfermedades raras con experiencia

anecdótica en la ocurrencia de embarazos, como ocurre con las vasculitis, representan un problema en el manejo clínico del embarazo.

Los efectos fetales y neonatales de los autoanticuerpos son bien conocidos, mientras que la evolución a largo plazo de los niños nacidos de madres con enfermedades autoinmunes aún no ha sido suficientemente estudiada. Asimismo, las causas de alteración de la fertilidad en pacientes con enfermedades autoinmunes deben ser investigadas con mayor detalle, particularmente en varones. La investigación sistemática de la historia reproductiva de las/los pacientes con éstas enfermedades es un objetivo de corto a mediano plazo de la propuesta de Grupo de Estudio.

Las evidencias inmunológica, epidemiológica y clínica sugieren que las hormonas sexuales femeninas juegan un rol importante en la etiología y la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas.

La preponderancia de metabolitos de los estrógenos  $16\alpha$ -hidroxilados en el líquido sinovial de los pacientes con AR es desfavorable para el proceso inflamatorio, dado que estimulan la proliferación celular (3). Adicionalmente, el  $17\beta$ -estradiol administrado durante la terapia hormonal de reemplazo (THR) eleva rápidamente los niveles de sulfato de estrona, luego de su conversión en tejido adiposo por las aromatasas, por lo que la THR producen un efecto pro-inflamatorio al proveer estrona al tejido sinovial inflamado en la AR (1).

En el lupus, los mononucleares de sangre periférica muestran un incremento en los niveles de anticuerpos anti ADN nativo y de IL-10 en respuesta a los estrógenos (3-4). Las mujeres con lupus tienen niveles más bajos de dehidroepiandrosterona (DHEA), que resultan más reducidos por el tratamiento con prednisona. En ensayos clínicos, la suplementación con DHEA mejoró tanto la actividad de la enfermedad como la densidad mineral ósea de pacientes con lupus (5). La sustitución con estrógenos en mujeres posmenopáusicas con lupus incrementa la prevalencia de brotes leves a moderados de la enfermedad en forma significativa (6).

La administración de anovulatorios orales es un factor de riesgo establecido para el lupus (7). Este riesgo se incrementa en las mujeres que iniciaron recientemente su terapia contraceptiva, sugiriendo un efecto agudo en al menos un pequeño subgrupo de pacientes susceptibles (7). Los anovulatorios orales no aumentan la prevalencia de brotes en pacientes con lupus establecido con actividad moderada ó inactivo (8). En conclusión, es hoy se conoce que las hormonas gonadales ejercen un importante rol en la etiología y en la evolución de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas: el ciclo menstrual, el embarazo, la menopausia y los contraceptivos orales son factores determinantes (1).

El embarazo es un estado de alta concentración de hormonas sexuales y diálogo entre la madre y el feto. A través del mismo, el equilibrio hormonal, bioquímico e inmunológico en la madre sufre cambios sucesivos. En todos los estadíos, la tolerancia al feto semi-alogénico es mantenida por un contexto inmunológico particular (9). Respecto de la patogenia, los síntomas clínicos de las enfermedades autoinmunes varían: algunos mejoran espontáneamente durante el embarazo, otros permanecen activos o cursan

brotos. La evolución del embarazo dependerá del compromiso orgánico y la severidad de la enfermedad.

En todos los casos de enfermedad autoinmune se deberá realizar un diagnóstico pre-concepcional adecuado de la actividad de la enfermedad, eligiendo además el mejor momento clínico para planificar la gestación.

Se deben estudiar profundamente los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el desbalance de la relación bidireccional entre la enfermedad y la condición fisiológica del embarazo.

El manejo del embarazo requiere un seguimiento obstétrico estricto, con disponibilidad de equipos de intensivismo neonatal y el abordaje integral del binomio madre-hijo por un equipo multidisciplinario.

### **Artritis Reumatoidea y Espondilitis Anquilosante**

Los estudios tanto retrospectivos como prospectivos han demostrado que la AR mejora durante el embarazo y recae en el puerperio. El estudio prospectivo más importante acerca del efecto del embarazo en AR y el impacto de la AR en el embarazo se realizó en Holanda con más de 200 pacientes (10). Cuarenta y ocho por ciento de las pacientes mejoraron durante el embarazo de acuerdo con los criterios de respuesta de EULAR, mientras que el 41% recayó durante el puerperio (10).

No se registraron mejorías de la actividad de la AR durante el embarazo ni hubo asociación de los brotes puerperales en asociación con los niveles de anticuerpos anti-CCP ni FR (11). Las mujeres con anticuerpos negativos tuvieron una mejor evolución durante el embarazo.

Una mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo se asoció con un menor peso al nacer, relacionando un descenso promedio de 75 gramos por cada punto de incremento en el DAS-28. La edad gestacional en el momento del parto de las pacientes en tratamiento con prednisona fue significativamente menor (38 5/7 versus 39 6/7 semanas,  $P = 0.006$ ), al igual que la prematuridad: 8.6% en el grupo AR comparado con 6,2% en el grupo control (12).

La mejoría relacionada con el embarazo en la AR presenta una ventana de oportunidad para esclarecer los mecanismos patogénicos de la enfermedad, como el tráfico bidireccional de células o ADN entre la madre y el feto (microquimerismo, Tregs, etc.) (13-16).

El embarazo no parece agravar sustancialmente la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante (1).

### **Lupus**

En contraste con la AR, el lupus se mantiene activo frecuentemente, o bien sufre brotes durante el embarazo. Existen claras diferencias en los niveles de hormonas y citoquinas respecto de embarazos en pacientes sanas (17). Datos provenientes de estudios de pacientes embarazadas con LES muestran incrementos en la tasa de brotes renales,

aunque existen datos contradictorios respecto de la caída de la función renal y la intensidad de los brotes en comparación con pacientes no embarazadas con lupus (18-20).

Una actividad clínica alta combinada con caída de complemento y altos títulos de anticuerpos anti ADN nativo son predictivos de una mala evolución obstétrica (18). Las pérdidas reproductivas se incrementan con la existencia de proteinuria, anticuerpos anti-fosfolípidos, trombocitopenia o hipertensión arterial durante los primeros controles del embarazo (18).

Respecto del tratamiento, el uso de la hidroxicloroquina es recomendable durante el embarazo, dado que las pacientes embarazadas tratadas con esta droga tienen menos nacimientos de pretérmino y actividad clínica menos severa (21). En contraste, el tratamiento con altas dosis de esteroides se relacionó con más diabetes, hipertensión arterial y preeclampsia (22).

En estudios prospectivos sobre la evolución del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido y lupus, se identificaron factores predictores de mala evolución obstétrica (restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia ó muerte neonatal). Se estudiaron los mecanismos de activación del complemento y factores angiogénicos (22). Se observó que el 16% de las pacientes y el 2% de los controles habían tenido mala evolución obstétrica. La presencia de anticoagulante lúpico positivo fue predictiva de mala evolución respecto del resto de los anticuerpos antifosfolípido.

### **Lupus Neonatal**

La transferencia transplacentaria de anticuerpos anti-Ro puede inducir síndromes de lupus neonatal (rash cutáneo de resolución espontánea a los 6 meses de vida ó bloqueo cardíaco congénito (BCC). El 85% de los casos de BCC avanzado ocurren en madres asintomáticas (23). El riesgo de BCC en hijos de madres anti-Ro positivo es del 1-2% (23). La tasa de recurrencia es del 15-20% (24).

### **Síndrome por Anticuerpos Antifosfolípidos - SAF**

Los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con pérdidas reproductivas recurrentes. Esto puede deberse a eventos tromboticos placentarios, eventos inflamatorios placentarios por activación local del complemento y efectos directos de estos anticuerpos sobre las células del trofoblasto, inductores de de placentación inadecuada. En estudios patológicos de placentas de pacientes con pérdidas reproductivas recurrentes, la trombosis placentaria no fue más frecuente en pacientes con SAF respecto de pacientes con anticuerpos negativos. No se hallaron lesiones placentarias específicas o patrones de anomalías características del SAF primario, pero sí activación del complemento, aunque sin relación causal con el tratamiento ó la evolución del embarazo (25-26).

Los tratamientos habitualmente prescritos para pacientes embarazadas con SAF comprenden: aspirina en baja dosis sola o en combinación con heparina de bajo peso molecular, con una tasa de nacidos vivos del 80%. Esto implica que existe un 20% de pacientes que experimenta una mala evolución a pesar del tratamiento, por lo que se recurre a tratamientos complementarios como la hidroxicloroquina, el incremento de la

dosis de heparina de bajo peso molecular, la adición de glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa (27-28).

El riesgo de preeclampsia constituye una complicación severa tanto para el lupus como para el SAF. La disfunción placentaria ocurre por disfunción endothelial maternal, secundaria a polimorfismos genéticos, desregulación de factores angiogénicos y otros factores (29-32).

### **Esclerodermia - ES**

Hace algunos años, se consideraba que las pacientes embarazadas con esclerodermia tenían un riesgo elevado de mala evolución materno-fetal. Estudios recientes han demostrado que las pérdidas reproductivas son menos frecuentes entre las pacientes con ES respecto de las lúpicas, siendo la prematuridad la evolución adversa más prevalente en la ES. La preeclampsia y la hipertensión arterial fueron más frecuentes en el LES (33). Los tipos de esclerodermia no influyeron en la evolución; el compromiso cutáneo fue estable en el 69%, el Raynaud mejoró en el 40%, el reflujo gastro-esofágico empeoró en el 24%, se mantuvieron estables la funcionalidad respiratoria en el 72% y el ecocardiograma en el 98%. Este estudio confirmó que las mujeres con ES tienen embarazos no complicados y exitosos mientras la enfermedad es estable y el daño orgánico es leve. La mayor frecuencia de prematuridad se asoció al embarazo de alto riesgo (33).

### **Vasculitis**

El diagnóstico y tratamiento tempranos de las vasculitis sistémicas ha llevado a la mejora de las tasas de supervivencia y la calidad de vida. Por este motivo, la reproducción es un factor importante en los pacientes con éste diagnóstico. Los datos son escasos debido a su baja incidencia, la baja relación mujer:varón y a el inicio de la enfermedad en la edad posmenopáusicas.

Las pacientes con enfermedad de Behcet tienden a mejorar durante el embarazo y tienen un bajo riesgo de parto prematuro y de complicaciones obstétricas y fetales. Similares resultados se observaron en la mayoría de los pacientes con arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss, mientras la enfermedad estuviese bien controlada (34).

Existen pocos casos publicados de panarteritis nodosa ó poliangeítis microscópica y embarazo.

Las pacientes con vasculitis activa al momento de la concepción o con un inicio de la enfermedad durante el embarazo tienen mayor riesgo de evolución adversa. Un brote de la enfermedad durante el embarazo ó el posparto. La severidad de las manifestaciones iniciales de las vasculitis no predice la actividad de la enfermedad durante el embarazo. Un brote durante el embarazo ó el puerperio es posible aunque la enfermedad estuviera inactiva durante la concepción. Es imperativo el seguimiento frecuente de estas pacientes durante el embarazo y el puerperio.

## **Asesoramiento Preconcepcional en Embarazos de Alto Riesgo**

El cuidado coordinado médico-obstétrico es esencial que se potencie la posibilidad de un embarazo exitoso en mujeres con enfermedades autoinmunes. El control óptimo y preferiblemente la remisión ó baja actividad de la enfermedad son necesarios para una buena evolución (35).

Embarazos previos complicados, enfermedad renal, daño orgánico irreversible, anticuerpos anti-Ro y anti-fosfolípidos, así como tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, aumentan el riesgo de complicaciones obstétricas y fetales. El embarazo está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar sintomática, falla cardíaca, enfermedad pulmonar restrictiva severa, falla renal crónica severa, alta actividad de enfermedad reciente y trombosis arterial reciente.

Durante el embarazo, pueden utilizarse hidroxicloroquina, bajas dosis de esteroides y azatioprina. Los pulsos de esteroides se pueden administrar en casos severos de LES o brotes de vasculitis. Están contraindicados durante el embarazo y la lactancia: ciclofosfamida, methotrexate y micofenolato mofetil (36).

## **Seguimiento a largo plazo de Niños**

Además de la enfermedad neonatal y perinatal inducida por los anticuerpos antifosfolípidos y anti-Ro, existe muy poca información acerca del seguimiento a largo plazo de los niños nacidos de madres con SAF ó LES. Algunos estudios Un estudio prospectivo, de seguimiento de 38 niños nacidos de madres con diagnóstico de SAF, hitos de crecimiento ó anomalías del desarrollo se reportaron en el 23%, comparados con un promedio de 4% en la población general. Los desórdenes de atención se encontraron en 3 niños y dislexia en dos varones (37-38).

Los niños nacidos de madres con SAF son más frecuentemente prematuros, con bajo peso al nacer y tienen anomalías del Desarrollo neurológico más frecuentemente que los nacidos de madres sanas. Estas anomalías son mayormente el resultado del nacimiento de pretérmino que de la actividad de la enfermedad o de la medicación recibida durante el embarazo. Los trastornos del aprendizaje son más frecuentes en los hijos de pacientes lúpicos y de mujeres con SAF (38). Los factores genéticos pueden ser heredados y pueden predisponer al niño a la autoinmunidad a lo largo de su vida.

Otro aspect controvertido es la evolución a largo plazo de niños expuestos a drogas inmunosupresoras intra-útero. Varios estudios han evaluado las respuestas inmunes celular y humoral en niños expuestos a glucocorticoides solos o en combinaicón con azatioprina ó ciclosporina, o bien a altas dosis de dexamentasona para el BCC asociado a anti-Ro (39-40). No hubo diferencias significativas respecto de los controles apareados. Los niños expuestos a hidroxicloroquina durante el embarazo y la lactancia no mostraron signos de daño oftalmo ni otológico (33).

El seguimiento de niños expuestos a agentes anti-TNF durante el embarazo es aún muy escueto como para establecer conclusiones definitivas.

En conclusión, el seguimiento de niños expuestos a drogas inmunosupresoras necesita ser constantemente actualizado para fundamentar los datos existentes con mayor número de casos.

### **Fertilidad**

La infertilidad afecta al 10-15% de todas las parejas, y es mayor en pacientes –hombres y mujeres- con enfermedades autoinmunes (41). Los valores normales de los parámetros espermáticos fueron publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 y 2010, y para la morfología, por Kruger en 1998. Todos los valores son revisados periódicamente; es conocida la variabilidad periódica del recuento espermático en hombres sanos, en particular respecto de la morfología (39, 42).

Varios estudios revelaron el compromiso de las funciones gonadal y eréctil en pacientes con lupus (43). Estos pacientes tuvieron: volumen testicular promedio, recuento espermático y motilidad menores, además de disfunción de células de Sertoli en comparación a controles sanos tanto por la enfermedad como por el tratamiento con ciclofosfamida endovenosa (43-44).

### **Conclusiones.**

Algunos paradigmas previamente aceptados, como la mejoría espontánea en la mayoría de las mujeres embarazadas con AR y la evolución desfavorable de los embarazos de mujeres con LES, SAF y ES, han sido posteriormente desafiados.

Debido al creciente reconocimiento de los factores de riesgo y al enfoque multidisciplinario del monitoreo del embarazo, la mayoría de las mujeres con enfermedades autoinmunes pueden tener embarazos exitosos, siempre que ese embarazo sea planificado durante un periodo prolongado de remisión de la actividad de la enfermedad.

Una enfermedad deficientemente controlada y los brotes durante el embarazo pueden resultar en bajo peso al nacer y prematurez, siendo estos factores los que más prevalentemente generen evoluciones adversas de corto y largo plazo en la descendencia, por sobre la enfermedad materna o la medicación recibida durante el embarazo.

Las pacientes no respondedoras a los tratamientos habituales o con manifestaciones graves que comprometen la vida siguen representando un problema sin resolver.

Algunas áreas de estudio, previamente soslayadas, como la fertilidad en varones con enfermedades autoinmunes y los efectos a largo plazo de la enfermedad materna en su descendencia, están actualmente siendo estudiadas más fehacientemente.

El seguimiento de los hijos de estos pacientes durante su infancia y adolescencia, responderá preguntas relacionadas con posibles efectos adversos a largo plazo de la enfermedad materna o los tratamientos durante el embarazo. El conocimiento del riesgo de trastornos del aprendizaje en niños de madres con lupus ó SAF puede ayudar a su reconocimiento y manejo tempranos.

Adicionalmente, los problemas reproductivos necesitan ser evaluados en hombres y mujeres con enfermedades autoinmunes, así como los factores de riesgo para evoluciones desfavorables del embarazo o para la descendencia. Todo esto debe ser analizado y se debe brindar a los pacientes el asesoramiento y la atención experimentada por un equipo multidisciplinario.

La evaluación y seguimiento del embarazo por un equipo de expertos asegurará un embarazo exitoso para la mayoría de las mujeres con enfermedades autoinmunes.

## Bibliografía

1. Østensen M, Brucato A, Carp H, et al. Pregnancy and Reproduction in Autoimmune Rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2011;50(4):657-664.
2. Schmidt M, Hartung R, Capellino S *et al*. Estrone/17beta-estradiol conversion to, and tumor necrosis factor inhibition by, estrogen metabolites in synovial cells of patients with rheumatoid arthritis and patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2913-22.
3. Su KY, Pisetsky DS. The role of extracellular DNA in autoimmunity in SLE. *Scand J Immunol* 2009;70:175-83.
4. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:328-37.
5. Barry NN, McGuire JL, van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: relationship between dosage, serum levels, and clinical response. *J Rheumatol* 1998;25:2352-6.
6. Buyon JP, Petri MA, Kim MY *et al*. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:953-62.
7. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:476-81.
8. Petri M, Kim MY, Kalunian KC *et al*. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.
9. Østensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol* 2007;29: 185-191.
10. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy. Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1241-8.
11. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Dufour-van den Goorbergh DBCM *et al*. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-CCP and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 420-3.
12. de Man YA, Hazes JMW, van der Heide H *et al*. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;60: 3196-206.
13. Yan Z, Lambert NC, Østensen M, Adams KM, Guthrie KA, Nelson JL. Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2069-73.
14. Rak JM, Maestroni L, Balandraud N *et al*. Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:73-80.
15. Förger F, Marcoli N, Gadola S, Möller B, Villiger PM, Østensen M. Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:984-90.
16. Förger F, Villiger PM, Østensen M. Pregnancy in patients with ankylosing spondylitis: do regulatory T cells play a role? *Arthritis Rheum* 2009;61:279-8.
17. Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L *et al*. Pregnancy, cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;51:989-95.



18. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33: 227–35.
19. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3941–6.
20. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17:416–20.
21. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006; 107:293–9.
22. Salmon J, Kim MY, Rana S *et al.* Angiogenic factor imbalance in pregnant SLE patients may explain increased risk for complications. *Arthritis Rheum* 2009;60:s655.
23. Brucato A, Doria A, Frassi M *et al.* Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002; 11:716–21.
24. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A *et al.* Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2010;62:1147–52.
25. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:258–63.
26. Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojacono A, De Angelis V, Meroni P. Complement activation and pregnancy failure. *Clin Rev Allergy Immunol Advance Access published November 11, 2009*, doi:10.1007/s12016-009-8183-5.
27. Erkan D, Patel S, Nuzzo M *et al.* Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology* 2008;47(Suppl. 3):iii23–7.
28. Rotar Z, Rozman B, de Groot PG *et al.* Sixth meeting of the European Forum on antiphospholipid antibodies. How to improve the understanding of the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2009;18:53–60.
29. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol* 2009;8: 106–11.
30. Qazi U, Lam C, Karumanchi A, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:631.
31. Hahn S, Huppertz B, Holzgreve W. Fetal cells and cell-free fetal nucleic acids in maternal blood: new tools to study abnormal placentation? *Placenta* 2005;26:515–26.
32. Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Hahn S. Neutrophil NETs: a novel contributor to preeclampsia-associated placental hypoxia? *Semin Immunopathol* 2007;29:163–7.
33. Steen V. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:345–58.
34. Doria A, Bajocchi G, Tonon M, Salvarani C. Pre-pregnancy counselling of patients with vasculitis. *Rheumatology* 2008;47:iii13–5.
35. Østensen M, Khamashta MA, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
36. Vinet E, Pineau CA, Bernatsky S, Gordon C, Clarke AE. Long-term outcome of children born to mothers with SLE: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2008;57(9 Suppl. 1):S804.
37. Neri F, Chimini L, Bonomi F *et al.* Neuropsychological development of children born to patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:805–11.
38. Motta M, Tincani A, Meroni PL, Cimaz R. Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology* 2008;47(Suppl. 3):iii32–4.
39. Brucato A, Astori MG, Cimaz R *et al.* Normal neuropsychological development of children with congenital complete heart block exposed or not in utero to high dose dexamethasone. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1422–6.
40. Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:219–32.
41. Crazzolara S, Wunder D, Nageli E, Bodmer C, Graf S, Birkhauser MH. Semen parameters in a fertile Swiss population. *Swiss Med Wkly* 2007;137:166–72.
42. Crausaz M, Vargas J, Parapanov R *et al.* First evaluation of human sperm quality in various geographic regions of Switzerland. *Chimia* 2008;62:395–400.
43. Soares PM, Borba EF, Bonfa E, Hallak J, Corrêa AL, Silva CA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:2352–61.
44. Silva CA, Bonfá E, Borba EF *et al.* Reproductive health in male systemic lupus erythematosus. *Braz J Reumatol* 2009;49:207–22.

