

Diagnóstico y tratamiento clínico del síndrome antifosfolípido seronegativo



Diagnostic and clinical treatment of seronegative antiphospholipid syndrome

Diagnóstico e tratamiento clínico da síndrome antifosfolípide soronegativa

Mata Eguiguren, Loretto Charmaine; Villa Clavijo, Christian Gabriel

 **Loretto Charmaine Mata Eguiguren**
lorettocharmaine1999@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Christian Gabriel Villa Clavijo**
mdgabrielvilla@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 6, núm. 16, 2023
editor@revistavive.org

Recepción: 22 Noviembre 2022
Aprobación: 15 Diciembre 2022
Publicación: 14 Febrero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5414343011/>

DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.222>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: El Síndrome antifosfolípido (SAF) se describió por primera vez en el año de 1982 por el científico Graham R. V Hughes. En el año 2003 Hughes y Khamasht lograron identificar una variable poco común de SAF denominada seronegativa, la cual se manifiesta con el cuadro trombolítico característico de esta enfermedad sin embargo existe ausencia de positividad en las pruebas serológicas, debido a que es una patología de difícil identificación y diagnóstico requiere de especial atención puesto que puede conllevar a múltiples complicaciones al no ser tratada de manera oportuna. **Objetivo.** Describir el diagnóstico y tratamiento del Síndrome Antifosfolípido Seronegativo. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática donde se incluyeron estudios originales, metaanálisis y experimentales con fecha de publicación de los últimos 5 años en idioma inglés y español. Se utilizaron bases de datos virtuales como Pubmed, Scielo y Google Scholar. **Conclusión.** El Síndrome antifosfolípido seronegativo una patología de difícil reconocimiento debido a la negatividad que refleja en las pruebas serológicas, para el diagnóstico inicialmente se debe tomar en cuenta las manifestaciones clínicas del paciente para obtener una sospecha, posterior a ello, es importante la realización de pruebas serológicas en donde primero se realice la detección de anticuerpos que forman parte de los criterios de SAF.

Palabras clave: Síndrome Antifosfolípido, Diagnóstico, Terapéutica.

Abstract: Antiphospholipid syndrome (APS) was first described in 1982 by the scientist Graham R. V Hughes. In 2003 Hughes and Khamasht managed to identify an uncommon variable of FAS called seronegative, which manifests with the characteristic thrombotic picture of this disease however there is absence of positivity in serological tests, because it is a pathology of difficult identification and diagnosis requires special attention since it can lead to multiple complications if not treated in a timely manner. **Objective.** To describe the diagnosis and treatment of Seronegative Antiphospholipid Syndrome. **Methodology.** A systematic review was carried out including original studies, meta-analysis and experimental studies published in the last 5

years in English and Spanish. Virtual databases such as Pubmed, Scielo and Google Scholar were used. **Conclusion.** Seronegative antiphospholipid syndrome is a pathology that is difficult to recognize due to the negativity reflected in serological tests. For diagnosis, the clinical manifestations of the patient should be taken into account initially to obtain a suspicion, after which it is important to carry out serological tests in which the detection of antibodies that are part of the criteria for FAS should be performed first.

Keywords: Antiphospholipid Síndrome, Diagnosis, Therapeutics.

Resumo: A síndrome antifosfolípica (SAF) foi descrita pela primeira vez em 1982 pelo cientista Graham R. V Hughes. Em 2003, Hughes e Khamasht conseguiram identificar uma variável rara da SAF denominada soronegativa, que se manifesta com o quadro trombolítico característico dessa doença, porém há ausência de positividade nos testes sorológicos, pois se trata de uma patologia de difícil identificação e o diagnóstico requer atenção especial, uma vez que pode levar a múltiplas complicações se não for tratada em tempo hábil. **Objetivo.** Descrever o diagnóstico e o tratamento da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide Soronegativo. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática incluindo estudos originais, meta-análises e estudos experimentais publicados nos últimos 5 anos em inglês e espanhol. Foram utilizados bancos de dados virtuais como Pubmed, Scielo e Google Scholar. **Conclusão.** A síndrome antifosfolípide soronegativa é uma patologia de difícil reconhecimento devido à negatividade refletida nos testes sorológicos. Para o diagnóstico, inicialmente devem ser levadas em conta as manifestações clínicas do paciente para obter uma suspeita e, em seguida, é importante realizar testes sorológicos nos quais se realiza primeiro a detecção de anticorpos que fazem parte dos critérios da SAF.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípide, Diagnóstico, Terapêutica.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome antifosfolípido es una patología autoinmune compleja, que afecta a una parte significativa a la población, según datos estadísticos aproximadamente existen de 40 a 50 casos por cada 100 000 personas y en la actualidad se conoce que su mortalidad es elevada, se considera una enfermedad sistémica autoinmune, la cual fue descrita por primera vez por el científico Graham R. V Hughes, esta patología puede presentarse de manera aislada, denominándose SAF primario o a su vez puede ser secundario cuando se ve asociado a otras enfermedades autoinmunes. Con el paso de los años se observó que existen casos en los cuales los pacientes manifiestan un cuadro clínico altamente sugestivo de la enfermedad en ausencia repetida de anticuerpos antifosfolípidos habituales (AAF), a esta variante de SAF se le atribuyó el nombre de seronegativa (1,2).

El Síndrome antifosfolípido puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario o a su vez puede ser secundario cuando se ve asociado a otras enfermedades autoinmunes como Lupus

Eritematoso Sistémico (LES), el diagnóstico de esta patología debe hacerse mediante exclusión y su reconocimiento es fundamental para poder determinar la estrategia terapéutica antitrombótica más adecuada con el fin de reducir la recurrencia de la enfermedad y por ende el riesgo de complicaciones que puedan comprometer la vida de los pacientes (3,4). Durante los últimos años se han elaborado diversos estudios que han permitido tener mayor información sobre esta enfermedad, el diagnóstico, continúa siendo un reto en la actualidad, sin embargo, estudios han insistido en establecer la importancia de las pruebas serológicas en la detección de esta patología tomando en cuenta a anticuerpos sensibles y específicos que pueden guiar de forma útil en diagnóstico (4-6).

Además, ciertos anticuerpos contra diferentes fosfolípidos o cofactores proteicos en pacientes negativos a aPL convencional, han demostrado cierta utilidad en el diagnóstico serológico de SAF-SN. Estudios sugieren que las pruebas se deben emplear luego de realizar un correcto diagnóstico de exclusión, sobre todo en pacientes con antecedentes de eventos trombóticos, abortos a repetición y con negatividad persistente a las pruebas de anticuerpos en al menos dos ocasiones (6-8).

El presente estudio tiene el objetivo describir el diagnóstico y tratamiento del Síndrome Antifosfolipídico (SAF) Seronegativo, debido a la necesidad de establecer las estrategias efectivas para el diagnóstico y tratamiento de este síndrome en pacientes seronegativos, con el fin de proporcionar información útil para los profesionales de la salud que atienden a estos pacientes.

METODOLOGÍA

Se utilizó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para llevar a cabo la presente revisión sistemática. Se realizaron búsquedas exhaustivas de información en múltiples bases de datos, incluyendo PubMent, Scielo y Google Scholar, el cual fue empleado como motor de búsqueda, donde se encontraron la mayor cantidad de publicaciones de diferentes bases de datos. Para obtener información relevante, se establecieron criterios de inclusión, como estudios publicados en los 5 últimos años, tanto en español e inglés, además de ser de acceso libre, trabajos originales y de autoría. En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron estudios cualitativos, reporte de casos clínicos, guías de práctica clínica y tesis de grado, además de artículos que requieran remuneración por su uso, aquellos incompletos y publicados fuera del tiempo delimitado, ya que estos no son aptos para el objetivo del estudio.

Los criterios ya mencionados fueron aplicados bajo la intervención de operadores booleanos y los descriptores en ciencias de la salud (DeCS), de la mano de Medical Subject Headings (MeSH), tanto en español como en inglés. En español, los descriptores utilizados fueron: síndrome antifosfolipídico seronegativo OR (SAF), OR síndrome antifosfolipídico no convencional AND manifestaciones clínicas AND diagnóstico, tratamiento. En inglés, se usaron los descriptores seronegative antiphospholipid syndrome, OR (SAF), OR antiphospholipid syndrome not criteria AND clinical antiphospholipid AND seronegative APS, AND diagnostic, treatment).

El proceso de sistematización se dividió en dos secciones que se representan en dos matrices (Tabla 1, Tabla 2), estructurada con la información obtenida

en la búsqueda. En la primera matriz se tomaron en consideración múltiples variables, como el autor, año de publicación, método empleado, anticuerpos encontrados, porcentaje de especificidad y sensibilidad y la conclusión a la que llegó el autor luego de la finalización de su estudio. En la segunda matriz se consideró el nombre del autor, el año en el que publicó el trabajo, descripción, tratamiento farmacológico y obstétrico utilizado, porcentaje encontrado y valor P (importancia del resultado encontrado).

Finalizando con el proceso de sistematización, la obtención de información fue obtenida y se detalla de la siguiente manera (Figura 1): un total de 97 artículos y estudios fueron identificados en diferentes motores y bases de datos: Google Scholar (60), Scielo (1) y PubMed (36). De estos artículos encontrados, se eliminaron 16 artículos duplicados, 38 artículos que no cumplieron con los criterios de relevancia o exclusión, y 35 artículos fueron eliminados tras examinar el texto completo. Esto dejó un total de 8 artículos para ser analizados en este estudio.

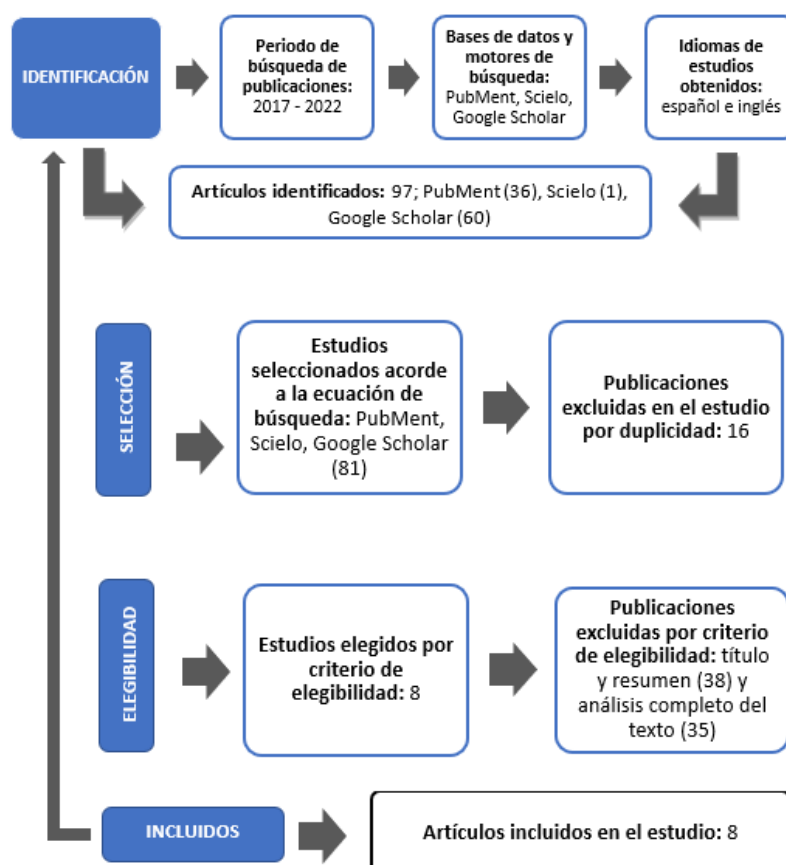


Figura 1

Esquematización de la búsqueda de artículos elegibles para el estudio

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Después de aplicar los estándares de inclusión y exclusión establecidos en la metodología para llevar a cabo una revisión sistemática, se escogieron los estudios que cumplieran con dichos estándares. Estos estudios han sido registrados en la Tabla 1 que muestra su progreso. Al emplear este método, se ha obtenido una

organización clara de la información, lo cual ha resultado de utilidad para el desarrollo del estudio actual.

Con respecto al diagnóstico del Síndrome antifosfolípido seronegativo, es indispensable tener en cuenta que el único método para la detección de esta patología es a través de pruebas serológicas, (Tabla 1), sin embargo, el cuadro clínico presentado por los pacientes permiten tener una sospecha diagnóstica importante, demostrando que esta patología se puede presentar por medio de manifestaciones pertenecientes a criterio de SAF tales como trombosis vascular de tipo venosa o arterial y morbilidad en el embarazo asociada a abortos recurrentes y partos prematuros debido a cuadros hipertensivos gestacionales o insuficiencia placentaria (7,9).

Tabla 1
Perfil serológico de pacientes con SAF seronegativo a través
de la valoración de anticuerpos antifosfolípidos no criterio

Autor	Año	Método	Anticuerpos	Serop. %	Biop. %	Conclusiones
Lammi et al. (10)	2018	Se analizaron 37 pacientes, de estos 15 y 22 años 41 con SAF, 17 con SAF-SN, 11 asintomáticos y 18 que presentaban un ser-tipo trombótico	aPS/PT IgG aPS/PT IgM aPTT IgG aPTT IgM PLT IgG PLT IgM	38.5 50 62.5 65.8 43.5 43.5	100 97.4 96.1 73.2 97.4 99.30	91.7 pacientes seronegativos fueron positivos para el ensayo uso de los anticuerpos no-criterio
Zhang et al. (11)	2019	Se evaluaron mediante ELISA en suero un total de 229 sujetos: 86 con SAF, 104 con SAF-SN y 39 controles sanos	aPS IgG aPTT IgM	17.44 10.47	99.30 99.30	Los aPTT que no cumplen los criterios se detectaron en el 10.0 % de los pacientes con SAF-SN
Vincenzo et al. (12)	2022	Anticuerpos empleados en la práctica clínica en relación con la seronegatividad de enfermedades autoinmunes	LAC Anticuerpos aCL	< 70 60-70	94-95 -80	Los pacientes SAF-SN deben someterse a pruebas adicionales para biomarcadores no-criterio, ya que pueden ser útiles en el diagnóstico, estratificación del riesgo trombótico y manejo
Liu et al. (13)	2020	Se incluyeron 532 pacientes con SAF, 90 con SAF-SN, 130 controles de enfermedades autoinmunes y 120 sanos	aPS/PT IgG aPS/PT IgM aPS/PT IgG aPS/PT IgM	-20 0.6213 0.636 0.6702	>95 0.9465 0.9395 0.9137	El 60.9 % de pacientes SAF-SN fueron detectados por el ensayo aPTT no-criterio. El aPS/PT IgG e IgM son los aPTT detectados con mayor frecuencia en estos pacientes

Por otro lado, autores coinciden en que esta patología también puede presentarse a través de manifestaciones atípicas denominadas “no-criterio” dentro de las cuales se encuentra principalmente el livedo reticularis, la corea, la trombocitopenia y la migraña, en cuanto a las manifestaciones obstétricas (9,10); se menciona que, adicional al cuadro clínico perteneciente a los criterios de SAF las pacientes pueden presentar retardo del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta y hematomas placentarios, además de esterilidad (10).

En cuanto a las pruebas serológicas empleadas en el diagnóstico de SAF-SN, en la actualidad pese a múltiples investigaciones no se ha logrado determinar un anticuerpo específico capaz de brindar un diagnóstico definitivo, sin embargo, según el análisis de los datos obtenidos se puede decir que el más empleado y aquel que ha mostrado una mayor prevalencia de positividad en pacientes SAF-SN es el anticuerpo antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) de tipo IgG e IgM. Asimismo, resulta favorable resultar ser útiles no solo al momento de realizar el diagnóstico de esta patología sino también en la predicción del riesgo trombótico (11,12).

Por otro lado, Vincenzo et al. (12) sugieren el uso del anticuerpo anticardiolipina/vimentina (aCL/Vim) puesto que según las investigaciones realizadas se ha positivizado de manera significativa en pacientes SAF-SN siendo muy eficiente en el diagnóstico, prevención del riesgo trombótico y morbilidad obstétrica permitiendo un enfoque en la evaluación clínica de estos pacientes, han coincidido en que el uso del anticuerpo anticardiolipina (aCL) probado por TLC-inmunostinción ha demostrado cierto resultado en una menor proporción de pacientes, finalmente se indica la utilidad del anticuerpo Anti-PE de tipo IgG

e IgM como una herramienta potencial para definir a pacientes con SAF-SN, siendo útiles en el diagnóstico de esta enfermedad (13,14).

Finalmente, los anticuerpos aCL, anti- β 2GPI y aPS/PT de isotipos IgG e IgA han demostrado ser marcadores de utilidad al momento de predecir eventos trombóticos y obstétricos debido a que en base a su estudio demostraron una correlación significativa con los mismos, por el contrario, ninguno de los anticuerpos aPL IgM demostró dicha asociación. Existe discrepancia en algunos autores con respecto al anticuerpo “no criterio” más útil y específico en el diagnóstico de SAF-SN, por lo cual es indispensable la realización de más estudios que puedan guiarnos hacia una estrategia diagnóstica en estos pacientes (15,16).

En cuanto al tratamiento de esta patología en pacientes obstétricas se detalla a continuación en la Tabla 2, donde se expresa que el uso de aspirina en bajas dosis ha demostrado un mejor resultado en estas pacientes (17), en contraste, en otro estudio afirman que el uso de aspirina en sinergia con heparina de bajo peso molecular ha reducido de manera significativa el riesgo de complicaciones trombóticas y obstétricas en estas pacientes por lo cual es el tratamiento farmacológico de elección en el manejo de SAF-SN obstétrico (18,19).

Tabla 2
Tratamiento clínico del Síndrome Antifosfolípídico seronegativo

Autor	Año	Descripción	Tratamiento farmacológico	Tratamiento obstétrico	%	Valor p
Da Rosa G et al., (18).	2022	Se incluyeron a 66 pacientes en el grupo SN-APS y 167 en el de grupo control todos con TROMBOSIS	Anticoagulación indefinida	Cualquier tratamiento	52,4	p = 0,209
			Tratamiento antiplaquetario	HBPM+aspirina	47,6	p = 0,401
			Antagonista de la vitamina K	Hidroxi-cloroquina	14,3	p = 0,169
Alijotas J et al., (19).	2020	Se incluyeron un total de 1650 mujeres con 5251 episodios, de los cuales 3601 fueron históricos y 1650 últimos episodios.	-	Sin tratamiento	23,9	p = 0.672
			-	Aspirina en bajas dosis	13,3	p = 0.024
			-	HBPM	4,2	p = 0.749
			-	HBPM+aspirina	58,6	p = 0.051
Abisror N et al., (20).	2020	Se incluyeron un total de 187 mujeres con SAF- SN de 14 centros y se compararon con 285 pacientes con SAF- seropositivo	-	Aspirina en bajas dosis	88	p<0,05
			-	HBPM	58	p<0,05
			-	Aspirina+HBPM	60	p<0,05
			-	Hidroxicloroquina	9	p<0,05
Fredí M et al., (21).	2018	Se recogieron características clínicas y de laboratorio de 283 embarazos entre el 2000 y 2014 en 200 mujeres.	-	Aspirina en bajas dosis	42,6	-
			-	Aspirina+HBPM	57,4	-
			-	Hidroxicloroquina	5,5	-

Una vez analizada la información recopilada en relación al tratamiento farmacológico de elección en pacientes con SAF-SN se puede concluir que el uso de anticoagulación indefinida es útil en el 60,6% de los pacientes, a su vez el uso de antagonistas de la vitamina K corresponden el tratamiento más empleado en el 42.4% de los pacientes, mostrando amplios beneficios (19). En cuanto al tratamiento farmacológico obstétrico se puede concluir que la combinación de aspirina y heparina de bajo peso molecular es el tratamiento más empleado en la actualidad, seguido de la aspirina en bajas dosis.

Para finalizar, Noemie et al. (20) informa la anticoagulación indefinida permite tener un mejor control de esta patología al prevenir eventos trombóticos importantes; a su vez mencionan que su tiempo de uso dependerá de cada paciente, sus manifestaciones clínicas, el riesgo trombótico y comorbilidades asociadas (21), por lo cual es un tratamiento individualizado en relación a cada paciente, posteriormente se destacan el uso de fármacos de elección en el manejo de esta patología son los antagonistas de la vitamina K, puesto que

han demostrado tener un perfil seguro en estos pacientes garantizando buenos resultados a corto y largo plazo (22-24).

CONCLUSIÓN

El Síndrome antifosfolípido seronegativo es una patología sumamente compleja de diagnosticar debido a la negatividad que refleja en las pruebas serológicas. Sin embargo, es posible obtener una sospecha diagnóstica a través de las manifestaciones clínicas del paciente. Es importante realizar pruebas serológicas específicas para detectar anticuerpos que forman parte de los criterios de SAF, como aPS/PT, aCL/Vim y aCL. En caso de obtener resultados negativos, se deben realizar pruebas "no criterio" para descartar otras patologías y confirmar el diagnóstico de SAF-SN.

En cuanto al tratamiento, se ha demostrado que la anticoagulación indefinida en conjunto con el uso de antagonistas de la vitamina K es el método de elección. Para el SAF-SN obstétrico, se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular en sinergia con aspirina, ya que ha demostrado múltiples beneficios en estas pacientes, reduciendo así el riesgo de complicaciones asociadas a eventos trombóticos y obstétricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. 2022 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30860701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860701/>
2. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021 Oct;20(10):102901. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102901. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34280554.
3. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020 Nov; 225:70-81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006. Epub 2020 May 12. PMID: 32413497; PMCID: PMC7487027. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7487027/>
4. El Hasbani G, Taher AT, Sciascia S, Uthman I. Antiphospholipid syndrome: the need for new international classification criteria. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Apr;17(4):385-394. doi: 10.1080/17446666X.2021.1900733. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33682558.
5. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021 Feb; 198:213-221. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.010. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33485122; PMCID: PMC7560059.
6. Da Rosa GP, Sousa-Pinto B, Ferreira E, Araújo O, Barilaro G, Bettencourt P, Cervera R, Espinosa G. The presence of non-criteria manifestations negatively affects the prognosis of seronegative antiphospholipid syndrome patients: a multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jan 3;24(1):9. doi: 10.1186/s13075-021-02702-9. PMID: 34980238; PMCID: PMC8721999.
7. Miyamae T, Kawabe T. Non-Criteria Manifestations of Juvenile Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Clinical Medicine* [Internet] 2021;10(6):1240. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10061240>

8. Funke A, et al. Anticuerpos antifosfolípidos sin criterio: una revisión narrativa. Scielo[Internet] 2020 [Oct 22]; 66 (11). Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/7KZ6HDzykDCYDNgG55fzFmS/?lang=en>
9. Yazici A. Definición y enfoque de tratamiento de las manifestaciones clínicas no de criterio del síndrome antifosfolípido. Pubmed [Internet] 2020 [Oct 22]; 7(4): 180–183. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7574762/>
10. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon M. Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Frontiers in immunology*[Internet] 2018[Updated 2022 Sep 22];9(1) 29-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302212/>
11. Zhang S. et al. Clinical performance of non-criteria antibodies to phospholipids in Chinese patients with antiphospholipid syndrome. Pubmed[Internet] 2019 [Updated Nov 2022]; 495:205-209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002781/>
12. Vincenzo M, et al. Seronegative autoimmune diseases: A challenging diagnosis. Pubmed[Internet] 2022[Updated Nov 2022]; 21(9):103-143. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35840037/>
13. Liu T, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. Pubmed[Internet] 2020 [Updated Nov 2022]; 21;22(1):33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085759/>
14. Misasi R, Longo A, Recalchi S, Caissutti D, Riitano G, Manganelli V, Garofalo T, Sorice M, Capozzi A. Molecular Mechanisms of "Antiphospholipid Antibodies" and Their Paradoxical Role in the Pathogenesis of "Seronegative APS". *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 9;21(21):8411. doi: 10.3390/ijms21218411. PMID: 33182499; PMCID: PMC7665122.
15. Enescu D, Basida B, Zalavadiya N, Akram R, Sarakbi H. A Diagnostic Dilemma: Catastrophic or Seronegative Antiphospholipid Syndrome. *Cureus*[Internet] 2021[Updated 2022 Sep 23]; 13(10) 187-245. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8588193/>
16. Pastori D, Misasi R, Sorice M, Cribari F, Menichelli D, Violi F, Pignatelli P. Multiple Arterial Thrombosis in Seronegative Antiphospholipid Syndrome: ¿Need for New Diagnostic Criteria? *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019 Sep 23;6(10):001180. doi: 10.12890/2019_001180. PMID: 31742196; PMCID: PMC6822671.
17. Pignatelli P, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*[Internet] 2020 [Updated 2022 Sep 25]; 105(3) 562–572. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049333/>
18. Da Rosa G, Sousa B, Ferreira E, Araújo O, Barilaro G, Bettencourt P, et al. The presence of non-criteria manifestations negatively affects the prognosis of seronegative antiphospholipid syndrome patients: a multicenter study. *Arthritis research & therapy*[Internet] 2022[Updated 2022 Sep 22]; 24(1) 9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8721999/>
19. Alijotas J, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. Pubmed[Internet] 2020 [Updated Nov 2022]; 59(6):1306-1314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580459/>

20. Abisror N, et al. Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. Pubmed[Internet] 2020 [Updated Nov 2022]; 6(2):0. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848089/>
21. Fredi M, et al. Risk Factors for Adverse Maternal and Fetal Outcomes in Women With Confirmed aPL Positivity: Results From a Multicenter Study of 283 Pregnancies. Pubmed[Internet] 2018[Updated Nov 2022]; 7; 9:864. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867924/>
22. Ghembaza A, Saadoun D. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines*. 2020 Nov 17;8(11):508. doi: 10.3390/biomedicines8110508. PMID: 33212808; PMCID: PMC7696303.
23. Abisror N, Nguyen Y, Marozio L, Esteve Valverde E, Udry S, Pleguezuelo DE, Billoir P, Mayer-Pickel K, Urbanski G, Zigon P, De Moreuil C, Hoxha A, Bezanahary H, Carbillon L, Kayem G, Bornes M, Yelnik C, Johanet C, Nicaise-Roland P, Lambert M, Salle V, Latino OJ, Hachulla E, Benedetto C, Bourrienne MC, Benhamou Y, Alijotas-Reig J, Fain O, Mekinian A; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. *RMD Open*. 2020 Aug;6(2):0. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001340. PMID: 32848089; PMCID: PMC7507995.
24. Klein Haneveld MJ, Lemmen CHC, Brunekreef TE, Bijl M, Jansen AJG, de Leeuw K, Spierings J, Limper M; ARCH Study Group. Diagnosis and treatment of patients with antiphospholipid syndrome: a mixed-method evaluation of care in The Netherlands. *Rheumatol Adv Pract*. 2020 Jun 12;4(2): rkaa021. doi: 10.1093/rap/rkaa021. Erratum in: *Rheumatol Adv Pract*. 2021 Jun 21;5(2): rkab028. PMID: 32914046; PMCID: PMC7474856.