

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID

Chu Chí Hiếu^{1*}, Đỗ Thị Tùng Lâm², Nguyễn Như Nguyệt¹, Vũ Thị Hằng¹

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Phòng khám Tâm Phúc

TÓM TẮT

Tiêu chuẩn phân loại APS của ACR/EULAR năm 2023 đã đưa ra hệ thống phân loại, tính điểm bao gồm cả các tiêu chí không huyết khối, giảm thời gian xuất hiện aPL xuống còn 3 năm so với tiêu chuẩn Sapporo sửa đổi năm 2006. Tuy nhiên, một số trường hợp bệnh nhân có các đặc điểm lâm sàng của APS nhưng dương tính aPL tạm thời hoặc âm tính với aPL dai dẳng, vì vậy định nghĩa về APS huyết thanh âm tính được đề xuất và chẩn đoán thường bằng phương pháp loại trừ. Do đó, trong bài này chúng tôi đưa ra những điểm cập nhật mới, đánh giá hiệu quả của tiêu chuẩn ACR/EULAR 2023 cũng như đưa ra các bằng chứng về aPL không có tiêu chí được nghiên cứu, liên quan của chúng với các đặc điểm lâm sàng trong bối cảnh APS và APS huyết thanh âm tính.

UPDATE DIAGNOSIS ON ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Chu Chi Hieu^{1*}, Do Thi Tung Lam², Nguyen Nhu Nguyet¹, Vu Thi Hang¹

¹Bach Mai Hospital

²Tam Phuc Clinic

The new ACR/EULAR APS classification criteria have introduced a classification and scoring system that includes nonthrombotic clinical manifestations, reducing the time to appear aPL to 3 years compared to the revised Sapporo criteria. However, some patients have clinical features of APS but with temporary positive and persistently negative titers of aPL, so the definition of seronegative APS (SN – APS) has been proposed and diagnosis is usually made by exclusion. Therefore, in this article, we provide new updates, evaluate the effectiveness of the ACR/EULAR criteria as well as present evidence on researched criteria-free aPL, and their relationship with clinical features in the setting of APS and seronegative APS.

Nhận bài: 10-3-2024; Phản biện: 15-4-2024; Chấp nhận: 05-6-2024

Người chịu trách nhiệm: Chu Chí Hiếu

Email: Chuchihieu@yahoo.fr

Địa chỉ: Bệnh viện Bạch Mai

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng kháng phospholipid (APS) là bệnh lý tự miễn hệ thống có biểu hiện lâm sàng gồm huyết khối động mạch, tĩnh mạch, tai biến sản khoa và các biểu hiện lâm sàng không có huyết khối với kháng thể kháng phospholipid (aPL) dai dẳng.[1] Hội chứng kháng phospholipid có thể được chia thành 2 loại: nguyên phát và thứ phát. Các bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng hoặc xét nghiệm liên quan tới bệnh lý hệ thống khác được xếp vào nhóm APS nguyên phát. APS thứ phát định nghĩa là các bệnh nhân mắc các bệnh lý đi kèm khác, phổ biến nhất là lupus ban đỏ hệ thống (SLE), ngoài ra APS thứ phát có thể liên quan với phản ứng thuốc, nhiễm trùng và bệnh lý ác tính khác.

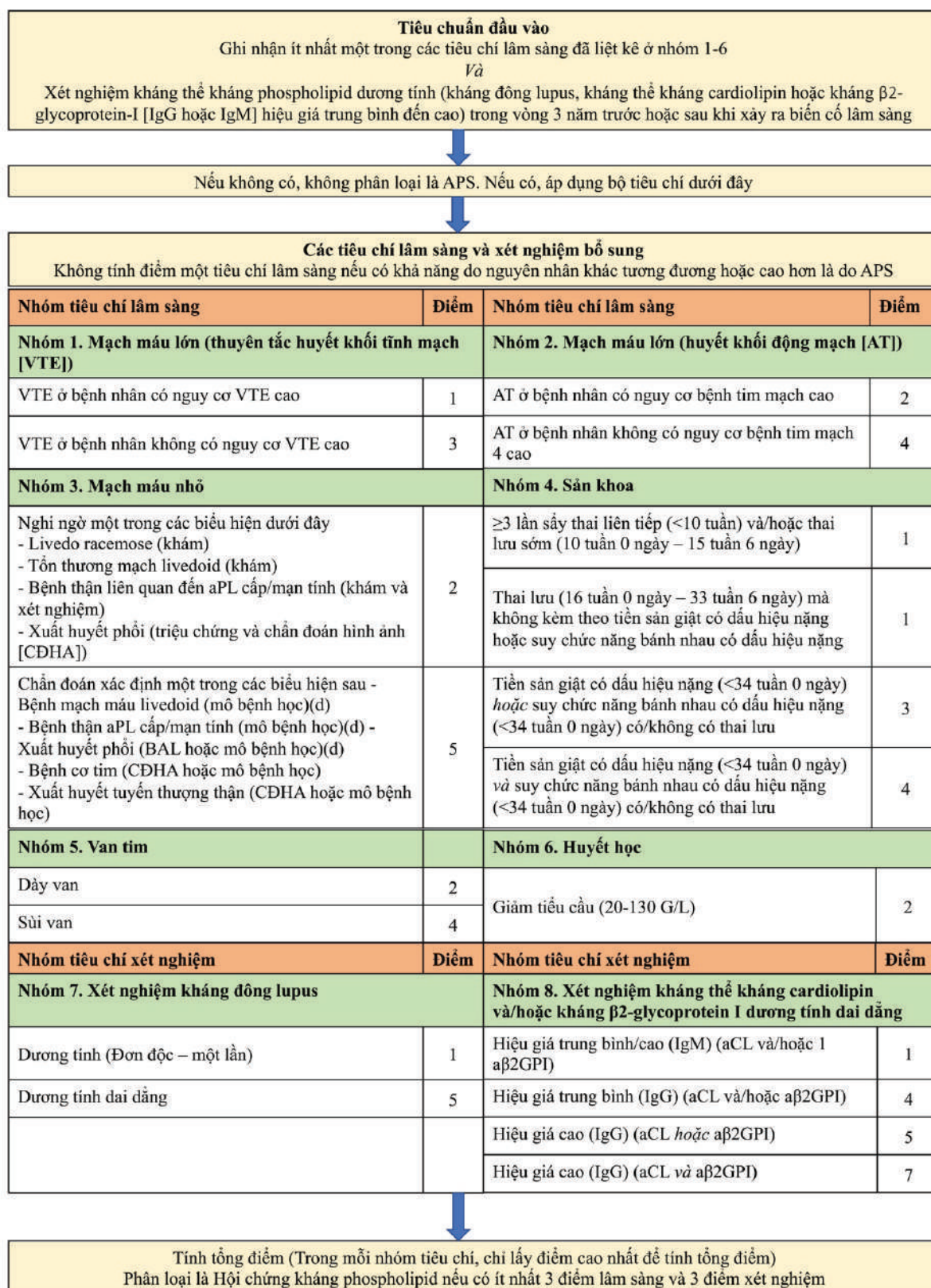
Cho tới thời điểm hiện tại, phân loại hội chứng kháng phospholipid dựa trên tiêu chuẩn Sapporo năm 1999[2] và được sửa đổi vào năm 2006.[3] Tiêu chuẩn Sapporo sửa đổi năm 2006 yêu cầu phải có ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng (huyết khối mạch máu và hoặc biến cố khi mang thai) và một tiêu chuẩn cận lâm sàng (kháng đông lupus và/hoặc kháng thể kháng β_2 -glycoprotein hoặc cardiolipin IgM hoặc IgG hiệu giá trung bình cao dai dẳng ít nhất 12 tuần).[3] Tuy nhiên, phân loại Sapporo chỉ đề cập tới các biểu hiện lâm sàng chính của APS là huyết khối và biến cố mang thai, không đưa các biểu hiện lâm sàng không liên quan tới huyết khối vào tiêu chuẩn chẩn đoán như giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu tự miễn, livedo, bệnh thận liên quan aPL, bệnh van tim và biểu hiện thần kinh.[3] Ngoài ra, điểm hạn chế ở tiêu chí Sapporo là có rất ít bằng chứng, các nghiên cứu xác nhận chủ yếu được thử nghiệm ở trên bệnh lupus ban đỏ hệ thống và bệnh giống lupus cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Nhưng khi sử dụng ở quần thể người lớn tuổi có tần suất aPL cao và bệnh huyết khối tắc mạch thì cho thấy

kém hiệu quả. Biểu hiện lâm sàng trong tiêu chuẩn Sapporo không được định nghĩa rõ ràng và không kết hợp các định nghĩa dựa trên bằng chứng. Do đó, cần một tiêu chuẩn phân loại APS mới bao gồm đầy đủ các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm của bệnh, phân biệt APS với các bệnh đồng mắc, đánh giá chính xác biểu hiện lâm sàng và các yếu tố khác dựa trên cơ sở bằng chứng cho định nghĩa về aPL dương tính hoặc tỉ lệ mắc bệnh khi mang thai.

II. ĐIỂM NỔI BẬT TRONG CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID CỦA EULAR/ACR NĂM 2023

Một nỗ lực quốc tế đã được khởi xướng với mục tiêu chung là phát triển hệ thống phân loại APS mới qua 4 giai đoạn do ACR (Hội thấp khớp Hoa Kỳ) và EULAR (Hội thấp khớp châu Âu) cùng nhau thực hiện dựa trên các bằng chứng nghiên cứu với sự tham gia của nhiều chuyên khoa từ nhiều quốc gia, sau đó đưa ra hệ thống tính điểm để tăng tính hợp lệ và hiệu quả của tiêu chuẩn phân loại APS.

Tiêu chuẩn phân loại APS của ACR/EULAR 2023 bao gồm tiêu chí đầu vào với ít nhất một xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid (anti-phospholipid, aPL) dương tính trong vòng 3 năm trước hoặc sau thời điểm xác định có biến cố lâm sàng liên quan tới aPL, tiếp theo các tiêu chí được tính điểm (phạm vi 1-7 điểm cho mỗi tiêu chí) được tập hợp thành 6 nhóm biểu hiện lâm sàng (thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch lớn, huyết khối động mạch lớn, vi mạch, sản khoa, van tim và huyết học) và 2 nhóm xét nghiệm (kháng đông lupus và và xét nghiệm kháng thể IgG/IgM kháng cardiolipin và/hoặc kháng thể IgG/IgM kháng β_2 -glycoprotein I bằng phương pháp ELISA). Bệnh nhân được phân loại có ít nhất 3 điểm từ các nhóm tiêu chí lâm sàng và 3 điểm từ nhóm các tiêu chí xét nghiệm[1].

**Sơ đồ 1.** Tiêu chuẩn phân loại Hội chứng kháng phospholipid ACR/EULAR 2023

Các tiêu chí mới trong phân loại APS của ACR/EULAR 2023 là một sự thay đổi mô hình trong phân loại APS do các tiêu chí lâm sàng và xét nghiệm được xác định cẩn thận, có tiêu chuẩn rõ ràng dựa trên đánh giá tài liệu, đồng thuận của chuyên gia, được tính điểm. khác nhau cho thấy độ đặc hiệu cao (99%) so với tiêu chuẩn Sapporo sửa đổi (86%).[1],[3]

Bảng 1. So sánh bộ tiêu chuẩn phân loại APS mới với bộ tiêu chuẩn của Sapporo sửa đổi năm 2006

Tiêu chuẩn	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Sapporo sửa đổi 2006	99%	86%
ACR/EULAR 2023	84%	99%

Ngược lại với tiêu chuẩn chẩn đoán đòi hỏi phải xem xét cả những đặc điểm không đồng nhất, hiếm gặp, các xét nghiệm chẩn đoán sẵn có và chẩn đoán phân biệt về dịch tễ, mục tiêu của tiêu chuẩn phân loại được sử dụng để xác định các nhóm bệnh nhân tương đối đồng nhất để đưa vào các thử nghiệm nghiên cứu quan sát, do đó tiêu chuẩn phân loại APS mới tiêu chuẩn hoá bệnh nhân tốt hơn cho có nghiên cứu về APS với độ đặc hiệu cao hơn nhưng đổi lại độ nhạy thấp hơn so với tiêu chuẩn Sapporo.

Điểm mới trong tiêu chuẩn ACR/EULAR 2023 đã đưa các đặc điểm lâm sàng mới vào tiêu chuẩn phân loại gồm[1]:

1. Phân tầng nguy cơ các biến cố mạch máu lớn theo các yếu tố nguy cơ truyền thống, mặc dù tiêu chuẩn Sapporo sửa đổi thừa nhận sự cần thiết công nhận các phân nhóm có và không có nguy cơ huyết khối, tuy nhiên trong tiêu chuẩn ACR/EULAR đã tính điểm cho các tiêu chí này theo phân tầng nguy cơ. Đối với các biến cố huyết khối tĩnh mạch với hồ sơ huyết khối tĩnh mạch nguy cơ cao tính 1 điểm so với không có nguy cơ tính 3 điểm, còn các biến cố huyết khối động mạch với hồ sơ tim mạch nguy cơ cao được tính 2 điểm so với không có nguy cơ tính 4 điểm.

2. Biểu hiện vi mạch được xác định rõ ràng, khác biệt về mặt cơ học với bệnh mạch máu trung bình tới lớn. Một loại các biểu hiện vi mạch như: tổn thương mạch livedo, bệnh thận liên quan aPL cấp/mạn, xuất huyết phế nang, bệnh cơ tim, xuất huyết tuyến thượng thận được đưa

vào tiêu chuẩn phân loại APS năm 2023. Do trên các nghiên cứu cho thấy rằng tỉ lệ của livedo trong APS khá phổ biến từ 16-25% liên quan tới tiến triển bệnh nặng với tổn thương động mạch và vi mạch của APS[4],[5] ngoài ra các biểu hiện lâm sàng ngoài huyết khối khác như: xuất huyết phế nang, tăng áp động mạch phổi, bệnh thận liên quan aPL ít gặp hơn nhưng có mối liên quan rõ ràng với APS.[6]

3. Cập nhật định nghĩa về bệnh khi mang thai, khác với tiêu chí theo tiêu chuẩn Sapporo sửa đổi năm 2006 thì các trường hợp sảy thai, thai chết lưu đưa vào tiêu chuẩn đều phải không giải thích được bằng nguyên nhân khác và thêm đã thêm tiêu chí tiền sản giật nặng, suy chức năng nhau thai có dấu hiệu nặng vào tiêu chuẩn phân loại để tính điểm.

4. Một loại các biểu hiện bệnh lý van tim và huyết học trước đây được coi là đặc điểm không tiêu chí giờ được đưa vào tiêu chuẩn phân loại cập nhật. Các bất thường về van tim được quan sát thấy ở 30 - 50% bệnh nhân APS chủ yếu gồm dày van và hở van hoặc nốt sùi ở van (ví dụ, viêm nội tâm mạc Libman - Sacks) và hẹp van có thể gặp. Tổn thương van thường gặp trong APS là van hai lá, theo sau van động mạch chủ.[6],[7] Tuy nhiên, định nghĩa tổn thương van tim trong APS phụ thuộc vào độ tuổi của bệnh nhân. Ngoài ra, giảm tiểu cầu cũng là biểu hiện thường gặp trong APS chiếm trên 30% và trong tiêu chuẩn giảm tiểu cầu được định nghĩa từ 20-130G/l và liên quan tới các biểu hiện khác của APS như biểu hiện sản khoa, huyết khối tĩnh mạch và/hoặc động mạch, nhồi máu cơ tim và bệnh van tim.[1],[8]

5. Điểm mới các xét nghiệm aPL của tiêu chuẩn phân loại APS mới gồm định lượng mức độ dương tính của một, hai và ba aPL dựa trên nhóm và tính điểm khác nhau; tách các kiểu hình aCL/anti- β_2 GP IgM và IgG để tránh trường hợp bệnh nhân chỉ dương tính với aCL/anti- β_2 GPI IgM đơn độc (tức không có aPL dương tính) và xác định 2 mức độ dương tính của aCL/anti- β_2 GPI được hiểu có liên quan tới biểu hiện lâm sàng. Trong tiêu chuẩn phân loại này, kháng đông lupus (LAC) thực hiện và diễn giải dựa trên hướng dẫn của Hiệp hội huyết khối và cầm máu quốc tế, các

kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng β_2 -glycoprotein I được xác định dựa trên phương pháp ELISA để đảm bảo tính thống nhất.

Tuy tiêu chuẩn phân loại mới của ACR/EULAR 2023 có rất nhiều điểm mạnh nhưng nó vẫn còn hạn chế do thiếu tiêu chuẩn vàng đáng tin cậy nên việc xác nhận hệ thống phân loại cho định nghĩa APS phát triển vẫn là một thách thức. Và trong tiêu chuẩn APS năm 2023 này cũng chưa đánh giá được các trường hợp có biểu hiện lâm sàng định hướng tới hội chứng kháng phospholipid nhưng xét nghiệm aPL tiêu chuẩn âm tính.

Tóm lại, tiêu chuẩn phân loại mới của APS 2023 đã kết hợp các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm không đồng nhất liên quan với aPL thành một tập hợp các nhóm được phân tầng, tính điểm và rủi ro về APS, mang tính đặc hiệu cao và là nền tảng cải tiến cho các nghiên cứu APS trong tương lai.

III. HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID HUYẾT THANH ÂM TÍNH

Một nghiên cứu trên 513 bệnh nhân SLE có biến cố mạch máu APS cho thấy rằng có tới 29% bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid âm tính trong suốt quá trình theo dõi và các bệnh nhân có khuyết thanh âm tính không có sự khác biệt với bệnh nhân dương tính với aPL liên tục về yếu tố nguy cơ huyết khối truyền thống.[9] Một kịch bản lâm sàng đã được đưa ra ở những bệnh nhân có tiền sử lâm sàng nhiều đợt huyết khối (đặc biệt huyết khối tái phát) mà không có các yếu tố nguy cơ tim mạch và không có nguyên nhân có thể xác định được của huyết khối gợi ý tình trạng huyết khối APS nhưng không có bất kỳ kháng thể aPL trong tiêu chuẩn dương tính. Do đó khái niệm định nghĩa về APS huyết thanh âm tính (SN - APS) được đề xuất.

SN - APS được đưa ra định nghĩa lần đầu tiên năm 2003 bởi Hughes và Khamashta, đã mô tả những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng gợi ý nhiều tới APS nhưng không có kháng thể dương tính như kháng đông lupus, aCL và $\alpha\beta_2$ GPI.[10] SN - APS thường là chẩn đoán loại trừ cần được nghi ngờ ở bệnh nhân có tiền sử lâm sàng gợi ý APS như những bệnh nhân có tiền sử huyết khối

động mạch tái phát, sảy thai liên tiếp hoặc giảm tiểu cầu không rõ, ngoài ra các nguyên nhân huyết khối khác được loại trừ như bệnh huyết khối di truyền (đột biến yếu tố V và II), ung thư, chấn thương, phẫu thuật lớn hoặc nằm bất động kéo dài, rối loạn đông máu do thiếu hụt protein C và protein S.

Nhiều loại kháng thể kháng phospholipid tương tác với bề mặt phospholipid tích điện âm của nhiều tế bào và mô bằng nhiều cơ chế khác nhau. Ngoài các aPL theo tiêu chuẩn phân loại APS thì còn có các kháng thể không theo tiêu chí APS như Kháng thể kháng β_2 -glycoprotein - 1 vùng I, kháng annexin V, kháng annexin II, kháng prothrombin (anti - PT), kháng phosphatidylserine/prothrombin (anti - PS/PT), kháng cardiolipin/vimentin (aCL/Vim), kháng protein S/protein C (anti - PS/PC) và một số loại khác cũng liên quan tới các biến cố huyết khối.[11] Do đó, với bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng gợi ý APS nhưng kháng thể tiêu chuẩn âm tính nên được kiểm tra các kháng thể ngoài tiêu chuẩn.

3.1. Kháng thể kháng β_2 -glycoprotein - 1 vùng I

Kháng thể kháng β_2 GPI liên quan tới huyết khối chủ yếu là các kháng thể chống lại một epitope nằm ở vùng I (DI) của β_2 GPI, sự xuất hiện của anti DI cùng với LA liên quan đáng kể với bệnh nhân SLE và huyết khối tĩnh mạch. Độ nhạy của anti - DI sau APS là 85% và độ đặc hiệu là 99.5% cho thấy sự hữu ích trong chẩn đoán APS. Tỷ lệ dương tính của anti - DI từ 42 - 45%[12],[13] và anti- DI dương tính liên quan đáng kể với bộ ba dương tính, ngược lại anti - DI âm tính có ý nghĩa ở các bệnh nhân liên quan tới sự hiện diện của các tiêu chí aPL khác.

3.2. Kháng thể IgA kháng cardiolipin và kháng β_2 -glycoprotein - 1

Các nghiên cứu cho thấy sự phổ biến của IgA aPL đã báo cáo tỷ lệ dương tính từ 14 - 72 % tuy nhiên các nghiên cứu này là hồi cứu và ngưỡng giá trị dương tính ở các nghiên cứu là khác nhau.[14] IgA anti β_2 GPI dương tính liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối động mạch, huyết khối tĩnh mạch và tất cả các huyết khối.[15] Phân tích nguy cơ cho thấy IgA $\alpha\beta_2$ GPI liên quan tới APS

tương tự IgG $\alpha\beta_2$ GPI và có mối liên quan cao hơn so với IgM $\alpha\beta_2$ GPI; IgA $\alpha\beta_2$ GPI chủ yếu liên quan tới biến cố huyết khối nhưng không liên quan tại biến sản khoa ở bệnh nhân APS.[16]

3.3. Phức hợp kháng vimentin/Cardiolipin

Vimentin là sợi trung gian loại III phong phú nhất của hệ thống tế bào, Vimentin cũng có thể tương tác điện với cardiolipin trên bề mặt tế bào apoptotic tạo ra phức hợp vimentin/cardiolipin. Các kháng thể chống lại phức hợp này (kháng thể vimentin/cardiolipin, AVA/CL) cho thấy tác dụng tạo huyết khối. Ortona và cộng sự đã chứng minh sự hoạt hoá qua trung gian AVA/CL của con đường phân tử TLR4/IRAK/Nf-kB dẫn đến giải phóng các yếu tố gây viêm và đông máu bởi các tế bào nội mô. Do đó, AVA/CL có thể đóng một vai trò nào đó trong huyết khối động mạch bằng cách kích hoạt dòng tiểu cầu và đông máu.[10] Trong nghiên cứu của Ortona và cộng sự thấy kháng thể AVA/CL dương tính ở hầu hết bệnh nhân APS (92%) và 55% ở bệnh nhân SN - APS.[17] Tuy nhiên sự xuất hiện chéo kháng thể AVA/CL trong SLE và APS có độ nhạy yếu dùng để chẩn đoán.

3.4. Kháng thể kháng phosphatidylserine/prothrombin

Năm 2015, Zigon và cộng sự đã cho thấy aPS/PT IgG hoặc IgM dương tính ở 13% trong số 169 bệnh nhân có biểu hiện sản khoa liên quan đến APS, nghiên cứu này cũng cho thấy aPS/PT liên quan đến sảy thai sớm hoặc muộn và nguy cơ sinh non độc lập với aPL khác.[18] Ngoài ra nghiên cứu của Fabris và cộng sự nghiên cứu ở 421 bệnh nhân được đánh giá kháng thể aPS/PT trong 6 tháng thấy rằng IgG và/hoặc IgM aPS/PT dương tính ở 49 (11.6%) bệnh nhân và aPS/PT dương tính ở bệnh nhân có LA dương tính có tỉ lệ cao hơn ở bệnh nhân có LA âm tính (56.1% so với 6.4%).[19] Các nghiên cứu cho thấy kháng thể aPS/PT liên quan mạnh với huyết khối tĩnh mạch và /hoặc động mạch hơn so với aPT nên xét nghiệm aPS/PT có thể hữu ích trong đánh giá nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân bị huyết khối trước đó hoặc SLE.

Bảng 2 . Liên quan biểu hiện lâm sàng và các kháng thể aPL không theo tiêu chuẩn

Kháng thể ngoài tiêu chuẩn	Biểu hiện lâm sàng
Kháng thể kháng prothrombin/phosphatidylserin	Huyết khối
Kháng thể annexin V/Kháng annexin V	Huyết khối và/hoặc tai biến sản khoa
Kháng thể của phức hợp vimentin/CL	Huyết khối động mạch
Phosphatidylethanolamine	Sảy thai và/hoặc huyết khối
Phosphatidylserine	Mất thai
Phosphatidylinositol	Mất thai
Kháng thể IgA aCL và $\alpha\beta_2$ GPI	Huyết khối

Phòng ngừa huyết khối ở bệnh nhân SN - APS cũng tương tự với bệnh nhân APS theo tiêu chuẩn EULAR 2019 chia làm ba nhóm bệnh nhân mang kháng thể kháng phospholipid, hội chứng kháng phospholipid thứ phát và hội chứng kháng phospholipid sản khoa.

IV. KẾT LUẬN

Tiêu chuẩn phân loại APS mới của ACR/EULAR năm 2023 là một công cụ mới cho phép đánh giá các tiêu chí riêng lẻ, các hồ sơ rủi ro khác nhau, chia các tiêu chí lâm sàng thành 6 nhóm (bao gồm biểu hiện huyết khối và không phải huyết khối) và 2 nhóm xét nghiệm được cho điểm từ 1 - 7 điểm. Tiêu chuẩn phân loại của ACR/EULAR có độ đặc hiệu cao 99% từ đó hỗ trợ các nghiên cứu dịch tễ, thử nghiệm lâm sàng phân tầng nguy cơ trong APS và đưa ra các khuyến cáo quản lí và chăm sóc bệnh nhân được cải thiện. Bên cạnh đó, hội chứng kháng phospholipid huyết thanh âm tính liên quan với kháng thể kháng phospholipid không tiêu chuẩn, được đưa ra sau khi loại trừ các nguyên nhân gây ra tình trạng huyết khối mắc phải và di truyền. Do đó, việc xét nghiệm thường quy các kháng thể không tiêu chuẩn này không được khuyến khích nhưng có thể xem xét ở những bệnh nhân có nghi ngờ lâm sàng liên quan APS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barbhaiya M, Zuily S, Naden R et al.** The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82(10):1258-1270. <https://doi.org/10.1002/art.42624>
2. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309-1311. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1309::AID-ANR1>3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3E3.0.CO;2-F)
3. **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;4(2):295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
4. **Toubi E, Shoenfeld Y.** Livedo reticularis as a criterion for antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32(2):138-144. <https://doi.org/10.1007/s12016-007-0004-0>
5. **Francès C, Niang S, Laffitte E et al.** Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1785-1793. <https://doi.org/10.1002/art.21041>
6. **Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D et al.** Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(9):548-560. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.124>
7. **Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G et al.** Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011;20(2):165-173. <https://doi.org/10.1177/0961203310395051>
8. **Krause I, Blank M, Fraser A et al.** The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005;210(10):749-754. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2005.10.005>
9. **Zen M, Loredó Martínez M, Benvenuti F et al.** Prevalence, outcome and management of patients with SLE and secondary antiphospholipid antibody syndrome after aPL seroconversion. *Rheumatology* 2021;60(3):1313-1320. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa463>
10. **Hughes G, Khamashta M.** Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1127. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.006163>
11. **Bradacova P, Slavik L, Ulehlova J et al.** Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Biomedicines* 2021;9(2):166. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020166>
12. **Radin M, Cecchi I, Roccatello D et al.** Prevalence and Thrombotic Risk Assessment of Anti- β_2 Glycoprotein I Domain I Antibodies: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2018;44(5):466-474. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603936>
13. **Tonello M, Mattia E, Del Ross T et al.** Clinical value of anti-domain I- β_2 Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta* 2018;485:74-78. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.06.037>
14. **Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D et al.** Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica* 2020;105(3):562-572. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221945>
15. **Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z et al.** Value of Isolated IgA anti- β_2 GPI Positivity in the Diagnosis of the Antiphospholipid

- Syndrome. *Arthritis Rheum* 2013;65(12):3186-3193. <https://doi.org/10.1002/art.38131>
16. **Pericleous C, Ferreira I, Borghi O et al.** Measuring IgA Anti- β_2 -Glycoprotein I and IgG/IgA Anti-Domain I Antibodies Adds Value to Current Serological Assays for the Antiphospholipid Syndrome. *PLoS One* 2016;11(6):e0156407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156407>
 17. **Ortona E, Capozzi A, Colasanti T et al.** Vimentin/cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010;116(16):2960-2967. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279208>
 18. **Žigon P, Perdan Pirkmajer K, Tomšič M et al.** Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies Are Associated with Adverse Pregnancy Outcomes. *J Immunol Res* 2015;2015:975704. <https://doi.org/10.1155/2015/975704>
 19. **Fabris M, Giacomello R, Poz A et al.** The introduction of anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies in the laboratory diagnostic process of anti-phospholipid antibody syndrome: 6 months of observation. *Auto Immun Highlights* 2014;5(2):63-67. <https://doi.org/10.1007/s13317-014-0061-3>