



Patologia autoimmune: *outcome* gravidico e neonatale

Giulia Ruffinazzi¹, Roberta Maragliano¹, Alessandra Rossi Ricci¹, Amelia Licari¹,
Nunzia Decembrino¹, Véronique Ramoni², Fausta Beneventi³,
Carlomaurizio Montecucco², Arsenio Spinillo³, Mauro Stronati¹

¹Clinica Pediatrica, ²Clinica Reumatologica, e ³Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Patologia autoimmune: outcome gravidico e neonatale

La gravidanza di una donna con patologia autoimmune deve essere considerata a rischio a causa del processo infiammatorio, per il possibile passaggio transplacentare degli autoanticorpi materni al feto e per le possibili conseguenze della terapia effettuata durante la gravidanza.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'influenza della patologia autoimmune o della positività autoanticorpale materna sugli esiti della gravidanza e sull'*outcome* neonatale. Sono stati raccolti i dati relativi a 60 neonati nati da 55 donne affette da patologia autoimmune o risultate positive ad autoanticorpi negli *screening* effettuati durante la gravidanza. Dai risultati è emersa una maggiore incidenza di abortività (24.3% vs 10-15%), di parti pretermine (21% vs 5-9%) e di basso peso alla nascita (<2500 g) (23.3% vs 5-10%) nelle donne con patologia autoimmune rispetto alla popolazione generale. Non è stata invece riscontrata differenza significativa relativa al numero di IUGR (6.7% vs 3-7%). Nel 45% delle gravide si sono manifestate complicanze ostetriche. Dalla valutazione dei titoli anticorpali nei neonati è emersa una positività nel 67.3% dei nati da madre ANA positiva; 16/16 (100%) dei nati da madre anti-SSA/Ro positiva sono risultati positivi, così come l'unico caso di positività agli ENA Scl-70 è stata trasmessa; 4/5 (80%) dei nati da madre anti-SSB/La positiva sono risultati positivi. Nella nostra casistica gli anticorpi anti-SSA/Ro erano presenti, alla nascita, in 16 neonati, ma nessun neonato ha sviluppato blocco cardiaco atrio-ventricolare, in accordo con la bassa frequenza riscontrata anche negli studi più recenti. Non sono stati documentati casi di alterazioni elettrocardiografiche di significato patologico: alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione (22.91%), prevalenza destra (33.3%), QTc lievemente allungato (4.17%). Le indagini ecografiche hanno permesso di documentare 2 casi di difetto interventricolare a livello cardiaco, e a livello cerebrale 3 casi di emorragia intraventricolare con esito di leucomalacia multicistica, 2 casi di leucodistrofia della sostanza bianca con agenesia del corpo calloso. Nel 12.3% dei casi è stata riscontrata anemia di grado lieve e nel 5.4% piastrinopenia. Nella nostra casistica non sono stati rilevati casi di colestasi. In conclusione, per l'aumentato rischio di complicanze ostetriche e per i possibili effetti negativi sul neonato, è necessario un attento monitoraggio delle gravidanze di donne affette da patologia autoimmune e un approfondito *follow-up* dei neonati.

Autoimmune disease: gestational and neonatal outcomes

The pregnancy of a woman with autoimmune disease should be considered at risk because of the inflammation process, the possible transplacental passage of maternal autoantibodies to the fetus and the possible consequences of the therapy performed during pregnancy.

The purpose of this study was to evaluate the influence of autoimmune disease or autoantibody positivity on pregnancy and neonatal outcome. Data from 60 infants born to 55 women with autoimmune disease or with autoantibody positivity during pregnancy were collected. The results revealed a higher incidence of miscarriage (24.3% vs 10-15%), preterm (21% vs 5-9%) and low birth weight (<2500 g) (23.3% vs 10.5%) in women with autoimmune disease than the general population. There was however no significant difference on the number of IUGR (6.7% vs 3-7%). The 45% of pregnant women presented obstetric complications. The assessment of antibody titers in infants showed positivity in 67.3% of those born from ANA positive mothers, 16/16 (100%) infants born to anti-SSA/Ro positive mothers were positive, as the only case of ENA Scl-70 positivity was transmitted, 4/5 (80%) of those born from mothers anti-SSB/La positive were positive. In our series, anti-SSA/Ro antibodies were present at birth in 16 infants, but no baby developed atrioventricular heart block, in agreement with the low rates found even in recent studies. There were no significant electrocardiographic abnormalities: nonspecific abnormalities of repolarization (22.91%), prevalence of right heart (33.3%), slightly lengthened cQT interval (4.17%). Ecographic investigations documented 2 cases of cardiac interventricular defect, and at cerebral ultrasound 3 cases of intra-ventricular hemorrhage which resulted in multicystic leukomalacia, 2 cases of white matter leukodystrophy with agenesis of the *corpus callosum*. Mild anemia (12.3% of the cases) and thrombocytopenia (5.4%) were detected. No cases of cholestasis were reported. In conclusion, for the increased risk of obstetric complications and the possible negative effects on the newborn, a careful monitoring of pregnancies of women with autoimmune disease and a complete follow up of infants is necessary.

Introduzione

Le malattie autoimmuni sono patologie in cui il sistema immunitario sviluppa risposte immuni contro componenti proprie dell'organismo, viene meno la tolleranza immunologica nei confronti del *self* e si instaura un'alterazione funzionale o anatomica del distretto colpito [1]. Questo può avvenire sia attraverso una reazione cellulo-mediata con attivazione dei linfociti T citotossici CD8+, sia attraverso l'attivazione dei linfociti T CD4+ con rilascio di citochine che stimolano la produzione di autoanticorpi da parte delle plasmacellule [2]. La diagnosi di queste patologie si basa sul riscontro di autoanticorpi nel siero associati a manifestazioni cliniche, secondo criteri classificativi ben precisi e specifici per ogni malattia. I principali autoanticorpi riscontrati sono: gli anticorpi anti-nucleo (ANA), gli anti-antigeni nucleari estraibili (ENA) e tra questi in particolare gli anti-SSA/Ro e anti-SSB/La più frequentemente associati alla sindrome di Sjögren, il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-fosfolipidi [3]. Le malattie autoimmuni sono presenti nell'1% della popolazione, con prevalenza nel sesso femminile, con la conseguente possibilità che una donna affetta da tale patologia vada incontro a una gravidanza. La gravidanza di una donna con patologia autoimmune dovrebbe essere considerata a rischio [4], poiché dalla letteratura si riscontra un'augmentata frequenza di aborti spontanei (11-24%) [5], parti prematuri (13.9%) [6] e restrizioni di crescita intrauterina (2.3%) [6-7]. Il passaggio transplacentare di autoanticorpi materni può causare nel neonato fenomeni di autoimmunità transitoria (lupus cutaneo neonatale, alterazione degli indici di funzionalità epatica e dei valori dell'esame emocromocitometrico) [8], oppure alterazioni persistenti nel tempo (blocco cardiaco congenito) [6]. La terapia in gravidanza per il controllo della patologia materna, può influire negativamente sul prodotto del concepimento [9].

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se la presenza di patologia autoimmune o di positività autoanticorpale nella madre possa influire sugli esiti della gravidanza e sulle caratteristiche antropometriche, laboratoristiche e cliniche dei neonati.

Materiali e Metodi

Nel periodo compreso tra Giugno 2005 e Giugno 2010, presso il Dipartimento Materno-Infantile della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, sono stati esaminati i dati dei neonati nati da gravide con patologia autoimmune nota, o risultate positive agli autoanticorpi durante gli *screening* effettuati in gravidanza, pur in assenza di una diagnosi certa di patologia autoimmune. Nella valutazione dell'anamnesi ostetrica sono state prese in considerazione le gravidanze precedenti di ogni singola donna rispettivamente suddivise in aborti spontanei, interruzioni volontarie di gravidanza e parti precedenti, in modo da valutare la frequenza di abortività e confrontarlo con quella della popolazione generale.

Alla nascita sono stati rilevati: età gestazionale, tipo di parto, complicanze ostetriche, peso, lunghezza, circonferenza cranica, punteggio di Apgar e pH cordonale. Sono stati effettuati controlli ematologici (esame emocromocitometrico e funzionalità epatica) corretti per età gestazionale e cronologica [10] e il dosaggio dei titoli autoanticorpali materni nel neonato.

Quarantotto neonati sono stati sottoposti ad esame elettrocardiografico entro la prima settimana di vita, con particolare attenzione all'intervallo QT corretto secondo la formula di Bazett (QTc) (valori normali < 440 ms, valore lievemente allungato se di 440-470 ms, francamente patologico se > 470 ms), all'intervallo PR (v.n. < 140 ms) e alla frequenza cardiaca [10]. Su indicazione clinica sono state effettuate indagini ecografiche cardiache su 11 neonati e ecografie cerebrali su 20 neonati.

Analisi statistica

Le variabili quantitative sono state descritte tramite media e deviazione standard o mediana e 25° e 75° percentile e confrontate tramite test t di Student, analisi della varianza o test di Mann-Whitney o di Kruskal-Wallis; le variabili qualitative sono state descritte tramite conteggi e percentuali e confrontate tramite test esatto di Fisher.

Risultati

Sono stati arruolati 60 neonati nati da 55 donne affette da patologia autoimmune o risultate positive ad autoanticorpi durante gli *screening* effettuati durante la gravidanza. Tra queste, erano presenti 2 gravidanze gemellari e 3 secondogeniti. Le caratteristiche delle madri sono enunciate nella tabella 1.

Tra le patologie autoimmuni risulta una prevalenza di connettivite indifferenziate (25.45%), seguita da lupus eritematoso sistemico (12.72%), sindrome di Sjögren (9.09%) e artrite reumatoide (7.27%); 16 donne (29.09%) presentavano positività autoanticorpale in assenza di sintomi clinici. Gli autoanticorpi presenti nelle gravide mostrano una prevalenza di ANA positività (94.8%), mentre gli ENA risultano presenti nel 27.6% dei casi con 15 casi anti-SSA/Ro positivi e 5 anti-SSB/La positivi.

Il 50% (29/58) delle gravide era sottoposto a terapia sintomatica, terapia steroidea a base di prednisone (n 18), con aggiunta dell'antimalarico idrossiclorochina (n 4); aspirina a basse dosi (n 4) ed eparina a basso peso molecolare (n 6). L'anamnesi pregravidica rilevava abortività spontanea nel 24.3% dei casi.

In 26 casi (circa il 45%) si sono riscontrate complicanze ostetriche, tra cui: 5 alterazioni del battito cardiaco fetale (8.6%), 5 casi di liquido amniotico tinto di meconio (8.6%), 3 oligoidramnios (5.2%), 2 polidramnios (3.4%), 3 minacce di parto pretermine (5.2%), 1 caso di positività al test di Coombs indiretto (1.7%), 8 casi di complicanza materna (13.8%). Tra queste: 1 caso di diabete gestazionale, 1 caso di ipertensione gravidica e nefropatia, 3 casi di ipertensione gestazionale, 1 caso di distacco di umor vitreo e uveite autoimmune, 1 caso di colestasi intraepatica, 1 caso di embolia polmonare massiva.

Le caratteristiche dei neonati sono riportate nella tabella 2. L'età gestazionale media è stata di 38 settimane, con il 21% di nascite pretermine. Su 58 gravidanze, 32 (55.2%) sono state portate a termine con taglio cesareo. Il sesso dei neonati è equamente distribuito tra maschi e femmine (28 f vs 32 m). Il punteggio Apgar al 1' e al 5' mostrano valori medi di 9.1 e 9.8; in media il pH cordonale ha mostrato il valore di 7.27. Le misure antropometriche alla nascita hanno mostrato i seguenti valori medi: peso 3008 g, lunghezza 49 cm, circonferenza cranica 34 cm. Il 23.3 % dei neonati presentava un peso inferiore a 2500 g (LBW), mentre 1.7 % era VLBW (PN < 1500 g) e 1.7% ELBW. Sono stati riscontrati 4 casi (6.7%) di restrizioni di crescita intrauterina (IUGR) alla nascita.

Nelle tabelle 3 e 4 sono riportati rispettivamente l'esame emocromocitometrico e i test di funzionalità epatica. Non sono stati riscontrati casi di leucopenia, né di neutropenia (neutropenia con N < 1000/ μ l); in 7 neonati (12.3%) è stata riscontrata anemia di grado lieve (anemia se Hb < 14.5 g/dl nel nato a termine; Hb < 12.8 g/dl nel pretermine) e in 3 casi (5.4%) piastrinopenia (con PLT < 150000/ μ l).

Non sono stati registrati casi di colestasi.

Alla nascita è stato effettuato il dosaggio degli autoanticorpi per valutare il passaggio per via transplacentare. 37/55 (67.3%) nati da madre ANA positiva sono risultati positivi. 16/16 (100%) dei nati da madre anti-SSA/Ro positiva sono risultati anche loro positivi, così come l'unico caso di positività agli ENA Scl-70 è stata trasmessa. 4/5 (80%) dei nati da madre anti-SSB/La positiva sono risultati positivi. All'indagine elettrocardiografica, effettuata in 48 neonati (Tabella 5), non sono stati evidenziati casi di blocco atrioventricolare (PR > 140 ms), di bradicardia sinusale (FC < 90 bpm) o QTc francamente patologico (> 470 ms). Alcuni casi di alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione (22.91%) o prevalenza destra (33.3%) erano compatibili con l'età neonatale. Solo in 2 casi (4.17%) si è registrato un intervallo QT corretto lievemente aumentato, con valori rispettivamente di 448 ms e 462 ms.

L'esame ecocardiografico, effettuato in 11 neonati, ha permesso di evidenziare quadri malformativi minori (2 casi di difetto interventricolare).

Sono state effettuate 20 ecografie cerebrali nei primi giorni di vita che hanno mostrato iperecogenicità periventricolare (n 3), emorragia intraventricolare (IVH) con esiti di pseudocisti e leucomalacia multicistica (n 3), leucodistrofia della sostanza bianca associata ad agenesia del corpo calloso (n 2).

Discussione

L'aumentata incidenza di malattie autoimmunitarie diagnosticate negli ultimi anni è responsabile di un maggior numero di donne affette da patologia autoimmune che vanno incontro a gravidanza, fatto che ha determinato un crescente interesse sulle reciproche influenze della patologia materna e la gravidanza stessa. La presenza di patologia autoimmune, possibile causa di complicanze ostetriche e di ripercussioni negative sul feto/neonato, richiede un attento monitoraggio della gravidanza, considerata a rischio, e un approfondito *follow-up* dei neonati.

Nel nostro studio sono state valutate le caratteristiche della gravidanza (anamnesi ostetrica, terapia nel corso della gravidanza, tipo di parto, età gestazionale, eventuali complicanze ostetriche), e i dati alla nascita (parametri antropometrici, Apgar, pH cordonale, esame emocromocitometrico, indici di funzionalità epatica, esame elettrocardiografico e, per alcuni, ecografia cardiaca e cerebrale) dei nati da madre con patologia autoimmune o positività autoanticorpale.

Dall'analisi dei dati è emersa una maggiore frequenza di abortività (24.3% vs 10-15%) [11], di parti pretermine (21% vs 5-9%) [12] e di basso peso alla nascita (<2500 g) (23.3% vs 5-10%) [10] nelle donne con patologia autoimmune rispetto alla popolazione generale. Non è stata invece riscontrata differenza significativa relativa al numero degli IUGR (6.7% vs 3-7%) [13]. Questi dati suggeriscono un possibile ruolo della patologia materna, del processo infiammatorio e del danno mediato dagli autoanticorpi, oltre all'effetto della terapia materna sull'esito della gravidanza. Inoltre sono state riscontrate complicanze ostetriche nel 45% dei casi, fatto che potrebbe trovare una correlazione con l'aumentato rischio dovuto al processo infiammatorio della patologia materna o a un possibile ruolo svolto dai farmaci assunti in gravidanza.

Gli anticorpi anti-SSA/Ro sono spesso associati ad alterazioni cardiologiche (ma anche a lupus cutaneo, anomalie ematologiche ed epatobiliari), soprattutto al blocco cardiaco congenito. In letteratura sono stati riscontrati anche quadri di cardiomiopia dilatativa e fibroelastosi endocardica. Nella nostra casistica tali anticorpi erano presenti, alla nascita, in 16 neonati. Tuttavia, nessun neonato ha sviluppato blocco cardiaco atrio-ventricolare, in accordo con la bassa frequenza riscontrata anche negli studi più recenti (2% delle gravidanze anti-SSA/Ro positive [14]). Benché alcune esperienze abbiano sottolineato l'associazione di positività anticorpale con bradicardia sinusale [14] o con QTc allungato [15-16], nel nostro studio non si sono evidenziati casi di alterazioni all'ECG di certo significato patologico. Anche dall'ecografia cardiaca non sono emerse malformazioni maggiori, ma solo 2 casi di difetto interventricolare.

Dalla valutazione dell'esame emocromocitometrico non sono emersi casi di leucopenia né di neutropenia, fatto che conferma che la terapia immunosoppressiva materna effettuata per il controllo della patologia autoimmune non influenza lo sviluppo del sistema immunitario del neonato, probabilmente grazie al basso dosaggio dei farmaci utilizzati [17]. La positività agli anticorpi anti-SSA/Ro è stata anche associata ad alterazioni epatobiliari, con il riscontro in letteratura di casi di epatite fulminante, colestasi e rialzo transitorio delle transaminasi [8]. I nostri dati non confermano quelli della letteratura. Nella letteratura la positività degli Ab anti-SSA/Ro è stata correlata con alterazioni del parenchima cerebrale (emorragie e pseudocisti subependimali, iperrecogenicità e vasculopatia lenticolostriata) [19, 20, 21]. Rare le complicanze trombotiche legate agli anticorpi anti-fosfolipidi [22] o complicanze emorragiche associate agli anticorpi anti-piastrine [23]. Noi riteniamo che non è possibile affermare con certezza che le alterazioni ecografiche riscontrate nella nostra casistica siano correlabili alla patologia materna, in quanto altri fattori eziopatogenetici potrebbero essere entrati in causa, come predisposizione genetica o fattori di rischio legati alla prematurità.

In conclusione, la gravidanza di una donna affetta da patologia autoimmune deve essere considerata a rischio e seguita con particolare attenzione per i possibili effetti negativi che il processo infiammatorio, gli autoanticorpi o i farmaci assunti in gravidanza possono avere sull'esito della gravidanza stessa e sul feto-neonato. Un aumentato rischio di abortività, parti pretermine e basso peso alla nascita è presente in questa popolazione di donne. La terapia materna non influenza lo sviluppo del sistema immunitario del neonato, grazie al basso dosaggio dei farmaci assunti, ma potrebbe contribuire all'insorgenza di complicanze ostetriche. La presenza di anticorpi anti-SSA/Ro deve essere adeguatamente monitorata, per la possibile associazione al grave, anche se raro, blocco cardiaco congenito. Dal nostro studio non sono emerse rilevanti alterazioni cardiologiche in accordo con la bassa frequenza riscontrata negli studi più recenti. Alterazioni all'esame emocromocitometrico e degli indici di funzionalità epatica possono essere presenti, anche se non particolarmente significativi.

Tabelle e figure

Tabella 1. Principali caratteristiche delle madri (Legenda: *Patologie diverse da quelle enunciate ma ANA positive ; §Donne che presentano autoanticorpi nel siero senza che le caratteristiche cliniche permettano la diagnosi di patologia autoimmune).

Caratteristiche delle madri	Numero (%)
<i>Numero di soggetti</i>	55
<i>Età media (anni)</i>	33.7
<i>Patologia autoimmune (su 55 donne)</i>	
• Sindrome di Sjögren	5 (9.09%)
• LES	7 (12.72%)
• Artrite reumatoide	4 (7.27%)
• S. anticorpi anti-fosfolipidi	2 (3.63%)
• Connettivite indifferenziata	14 (25.45%)
• Altre patologie*	7 (12.72%)
• Nessuna patologia§	16 (29.09%)
<i>Terapia in gravidanza</i>	
• Nessuna terapia	29 (50%)
• Terapia steroidea (prednisone)	18 (31%)
• Idrossiclorochina	4 (6.9%)
• Aspirina (100 mg/die)	11 (19%)
• Eparina	6 (10.3%)
<i>Positività anticorpale (su 58 gravidanze)</i>	
• ANA	55 (94.8%)
• ENA	16 (27.6%)
• Anti-SSA/Ro	15 (25.9%)
• Anti-SSB/La	5 (8.6%)
• Anti-Scl-70	1 (1.7%)
<i>Presenza di aborti precedenti in anamnesi</i>	16 (27.6%)

Tabella 2. Principali caratteristiche dei neonati (legenda: *Low Body Weight (PN <2500 g); §Very Low Body Weight (PN <1500 g); #Extremely Low Body Weight (PN <1000g)).

Caratteristiche dei neonati	Numero (%)
Numero di soggetti	60
Età gestazionale (media)	38 settimane
Esito del parto <ul style="list-style-type: none"> • Parti a termine • Parti pretermine 	46 (79%) 12 (21%)
Tipo di parto (su 58 parti) <ul style="list-style-type: none"> • PVN • TC 	26 (44.8%) 32 (55.2%)
Sesso <ul style="list-style-type: none"> • Maschi • Femmine 	28 (46.7%) 32 (53.3%)
APGAR al 1' e 5' (media)	9.1/9.8
pH funicolo (media)	7.27
Caratteristiche antropometriche (media) <ul style="list-style-type: none"> • Peso alla nascita (g) • Lunghezza (cm) • Circonferenza cranica (cm) 	3008 49 34
Low body weight <ul style="list-style-type: none"> • LBW* • VLBW§ • ELBW# 	14 (23.3%) 1 (1.7%) 1 (1.7%)
IUGR	4 (6.7%)

Tabella 3. Esame emocromocitometrico alla nascita (media).

WBC (x10 ³ /µl)	Neutrofili (x10 ³ /µl)	Hb (g/dl)	Hct (%)	PLT (x 10 ³ /µl)
15.71	8.88	17	50.9	260.4

Tabella 4. Indici di funzionalità epatica alla nascita (media).

GOT (UI/l)	GPT (UI/l)	γGT (UI/l)
52.7	16.3	123.4

Tabella 5. Parametri elettrocardiografici (media).

FC (bpm)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)
128	101	60	415.56

Bibliografia

1. Principi di Medicina Interna, 16° edizione. *Mc Graw Hill*, Milano 2005.
2. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2008;155:1-15.
3. Reumatologia, 1° edizione. *Idelson-Gnocchi*, Napoli 2008.
4. Saar P, Hermann W, Muller-Ladner U. Connective tissue diseases and pregnancy. *Rheumatology* 2006;45:30-32.
5. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34(12):1538-1545.
6. 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;11:716-721.

7. Motta M, Tincani A, Meroni PL et al. Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology* 2008;47:32-34.
8. Lela AL. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmunity Reviews* 2005;4:207-213.
9. Tincani A, Biasini Rebaioli C, Frassi M et al. Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome. *Autoimmunity Reviews* 2005;4:423-428.
10. Neonatologia, 2° edizione. *Verduci Editore*, Milano 2008.
11. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489-493.
12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84.
13. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6(suppl. 3):332-336.
14. Brucato A, Frassi M, Franceschini F et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-SSA/Ro antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis & Reumatism* 2001;44(8):1832-1835.
15. Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A et al. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2000;43:1049-1053.
16. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E et al. anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than a complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis Res Ther* 2005;7:69-73.
17. Biggioggero M, Borghi MO, Gerosa M et al. Immune function in children born to mothers with autoimmune diseases and exposed in utero to immunosuppressants. *Lupus* 2007;16(8):651-656.
18. Motta M, Rodriguez-Perez C, Tincani A et al. Neonates born from mothers with autoimmune disorders. *Early Human Development* 2009;85:67-70.
19. Zuppa AA, Gallini F, De Luca D et al. Cerebral ultrasound findings in neonatal lupus syndrome. *Biol Neonate* 2004;86(4):230-234.
20. Zuppa AA, Fracchiolla A, Cota F et al. Infants born to mothers with anti-SSA/Ro autoantibodies: neonatal outcome and follow-up. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:231.
21. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ et al. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2003;20(1):60-67.
22. Chow D, Mellor D. Neonatal cerebral ischaemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(6):412-413.
23. Özkan H, Çetinkaya M, Köksal N et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Perinatology* 2010;30:38-44.