

## Αναιμία της κύησης

Θεώνη Λεωνιδοπούλου

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η αναιμία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της κύησης. Στην κύηση επιτελούνται φυσιολογικά κάποιες μεταβολές με σκοπό την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου και την προετοιμασία της μητέρας για τον τοκετό. Η δυσανάλογα μεγαλύτερη αύξηση του όγκου του πλάσματος συγκριτικά με την αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων, έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση αναιμίας από αραίωση. Η φυσιολογική αναιμία ή αναιμία από αραίωση της κύησης, παρατηρείται στις περισσότερες γυναίκες και συνήθως είναι ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική. Τα παθολογικά αίτια αναιμίας είναι επίσης συχνά. Κυρίως συνδέονται με έλλειψη σιδήρου και δευτερευόντως με έλλειψη φυλλικού οξέος. Άλλα λιγότερα συχνά αίτια αναιμίας, είναι η έλλειψη της βιταμίνης B12, κάποιες επιπλοκές της κύησης όπως σήψη, προεκλαμψία, οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η αιμολυτική αναιμία και σπανιότατα η απλαστική αναιμία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει ως αναιμία της κύησης τιμές αιμοσφαιρίνης (Hb) κάτω από 11 g/dL σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης. Το Centers for Disease Control (CDC) ορίζει ως αναιμία της κύησης επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 11 g/dL στο πρώτο και τρίτο τρίμηνο της κύησης ή κάτω από 10,5 g/dL στο δεύτερο τρίμηνο. Οι γυναίκες που εμφανίζουν τιμές αιμοσφαιρίνης κατώτερες από τις προαναφερθείσες, θεωρείται ότι χρήζουν διερεύνησης για παθολογικό αίτιο αναιμίας. Από όλες τις αναιμίες που διαγιγνώσκονται στην εγκυμοσύνη, το 75% αφορά σε έλλειψη σιδήρου. Η σιδηροπενική αναιμία αυξάνει τη μητρική και περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα και προκαλεί μακροπρόθεσμα επιπλοκές και στο νεογέννητο. Οι απαιτήσεις σε σίδηρο αυξάνουν κατά την κύηση και η διαιτητική πρόσληψή του δεν επαρκεί για την ελάττωση της επίπτωσης της σιδηροπενικής αναιμίας. Η λήψη από του στόματος σκευασμάτων σιδήρου από την αρχή της κύησης ως τον τοκετό, προλαμβάνουν αποτελεσματικά την εκδήλωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Η ένδεια φυλλικού οξέος αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο αναιμίας στην κύηση μετά τη σιδηροπενία. Η περί τη σύλληψη και τουλάχιστον στο πρώτο τρίμηνο χορήγηση φυλλικού οξέος συστήνεται για την ελάττωση των συγγενών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Επίσης οι γυναίκες με συγγενείς ή επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες και αυτές που λαμβάνουν φάρμακα όπως αντιεπιληπτικά έχουν ανάγκη λήψης φυλλικού οξέος. Η έλλειψη βιταμίνης B12 είναι σπάνια στην κύηση. Οι αποθήκες B12 της μητέρας είναι 3000 μg και επαρκούν για τις ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου που υπολογίζονται στα 50 μg. Κατά την εγκυμοσύνη, τα επίπεδα της B12 μειώνονται, ως αποτέλεσμα της αιμοαραίωσης και ορμονικών αλλαγών. Μετά τον τοκετό επανέρχονται στο φυσιολογικό χωρίς υποκατάσταση. Άλλες οντότητες, όπως οι αιμοσφαιρινοπάθειες, επίσης συμβάλλουν στην εμφάνιση αναιμίας. Τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα και οι θαλασσαιμίες κυρίως δημιουργούν προβλήματα στην εγκυμοσύνη. Οι ετερόζυγες μορφές των παραπάνω νοσημάτων δεν προκαλούν συνήθως επιπλοκές. Το σημαντικότερο είναι να ταυτοποιούνται οι γυναίκες υψηλού κινδύνου να εκδηλώσουν επιπλοκές, ώστε να τύχουν ειδικού χειρισμού κατά την πορεία της κύησης και επίσης να εντοπισθούν τα ζευγάρια με αυξημένες πιθανότητες απόκτησης παιδιού με σοβαρή νόσο. Οι αυτοάνοσες διαταραχές είναι συχνές στις γυναίκες. Τα αντισώματα δυνατό να διαπεράσουν τον πλακούντα και να προκαλέσουν αιμόλυση στο έμβρυο. Η θεραπεία με κορτικοειδή είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της αιμολυτικής αναιμίας στην κύηση. Απλαστική αναιμία δυνατό να εμφανισθεί κατά την κύηση και μερικές φορές υποχωρεί αυτόματα μετά τον τοκετό.

Haema 2013; 4(1): 90-99 Copyright EAE

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### Φυσιολογικές μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων κατά την κύηση

Στην κύηση επιτελούνται φυσιολογικές μεταβολές στις παραμέτρους του αίματος, που στοχεύουν στην επιβίωση του εμβρύου και στην προετοιμασία της μητέρας για τον τοκετό. Ο ολικός όγκος αίματος αυξάνει από την 6<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης για να φθάσει στο μέγιστο 35-45% των επιπέδων προ κύησης στην 28<sup>η</sup>-32<sup>η</sup> εβδομάδα. Έτσι ο ολικός όγκος αίματος τελικά αυξάνει κατά 1,5 l προκειμένου να εξυπηρετήσει τις ανάγκες του νέου αγγειακού δικτύου του πλακούντα. Υπολογίζεται ότι περίπου 1 l αίματος περιέχεται στη μήτρα και στα αγγεία της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας<sup>1,2</sup>.

Η αύξηση του όγκου αίματος επιτυγχάνεται μέσω μεταβολών του όγκου του πλάσματος και της μάζας των ερυθρών.

Η έκπτυξη του όγκου του πλάσματος, κατά περίπου 50-80% πάνω από τα προ κύησης επίπεδα, γίνεται προοδευτικά και φθάνει στο μέγιστο πριν την 32<sup>η</sup>-34<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Η αύξηση του πλάσματος δεν είναι η ίδια σε όλες τις γυναίκες και φαίνεται να επηρεάζεται από το μέγεθος του εμβρύου, τείνει δε να είναι μεγαλύτερη σε επόμενες κύησεις και σε πολύδυμες κύησεις<sup>3,4</sup>.

Η μάζα των ερυθρών αυξάνει κατά 10-20%, σταθερά από το τέλος του πρώτου τριμήνου έως το τέλος της κύησης, ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ερυθροποιητίνης που παρατηρείται στην εγκυμοσύνη<sup>5</sup>. Με αυτόν τον τρόπο, καλύπτονται οι αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο που δημιουργούνται κατά την κύηση. Οι γυναίκες που λαμβάνουν σκευάσματα σιδήρου θα έχουν μεγαλύτερη αύξηση της μάζας των ερυθρών τους (30%), σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς σιδηροθεραπεία (10-20%)<sup>6</sup>. Επίσης το μέγεθος του εμβρύου και οι πολύδυμες κύησεις συνεπάγονται μεγαλύτερες τιμές μάζας ερυθρών<sup>3</sup>. Η μάζα των ερυθρών ελαττώνεται απότομα στον τοκετό ως αποτέλεσμα της απώλειας αίματος<sup>7</sup>. Τα επίπεδα προ κύησης αποκαθίστανται περίπου τρεις εβδομάδες μετά τον τοκετό.

### Αναιμία από αραίωση

#### (Φυσιολογική αναιμία της κύησης)

Η μεγαλύτερη αύξηση στον όγκο του πλάσματος συγκριτικά με αυτή της μάζας των ερυθρών, έχει ως αποτέλεσμα αιμοαραίωση, που εκδηλώνεται κλινικά ως αναιμία, η οποία ονομάζεται φυσιολογική αναιμία της κύησης. Η αναιμία είναι συνήθως ορθόχρωμη ορθοκυτταρική. Όμως, δυνατό να είναι και μακροκυτταρική αφού ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV), αυξάνεται φυσιολογικά στην κύηση κατά περίπου 4 fl. Έτσι, μια φυσιολογική τιμή MCV δεν αποκλείει σιδηροπενία, όπως μια ήπια αυξημένη δεν συνεπάγεται έλλειψη B12 ή φυλλικού<sup>8</sup>. Η μείωση της τιμής

της αιμοσφαιρίνης (Hb) λόγω των προαναφερθεισών μεταβολών φθάνει τις χαμηλότερες τιμές της στο τέλος του δεύτερου τριμήνου (πέφτει κατά 1-2g/dL) και αυξάνεται ξανά στο τρίτο τρίμηνο<sup>6</sup>.

Το φαινόμενο της αιμοαραίωσης καθιστά το αίμα λιγότερο πυκνό ώστε να ρέει ευκολότερα στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και να διευκολύνεται η διάχυση ουσιών και οξυγόνου στον πλακούντα. Επιπρόσθετα προστατεύει τη μητέρα από την αιμορραγία κατά τον τοκετό και μετά από αυτόν. Σε ένα φυσιολογικό τοκετό, η απώλεια αίματος είναι περίπου 500 ml, ενώ σε μία καισαρική τομή υπολογίζεται στα 1000 ml. Η υπερογκαιμία βοηθά τη γυναίκα να αντιρροπήσει αυτή την οξεία απώλεια αίματος. Μετά τη γέννηση, ο όγκος του πλάσματος ελαττώνεται λόγω διούρησης, ο αιματοκρίτης αυξάνει και ο συνολικός όγκος αίματος επιστρέφει στα προ κύησης επίπεδα.

Η αναιμία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της κύησης. Η επίπτωση της αναιμίας στην εγκυμοσύνη ποικίλει από 18-25% στις ανεπτυγμένες χώρες έως περίπου 52% στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>9</sup>.

Η χαμηλότερη φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης σε υγιή μη έγκυο γυναίκα ορίζεται στα 12g/dl<sup>10</sup>. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει ως αναιμία της κύησης επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) κάτω από 11g/dL σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης<sup>11</sup>. Τα US Centers for Disease Control (CDC) με δεδομένη τη φυσιολογική αναιμία από αραίωση λόγω της αύξησης του όγκου του πλάσματος που μεγιστοποιείται στο δεύτερο τρίμηνο, ορίζει ως αναιμία της κύησης τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω από 11 g/dL στο πρώτο και τρίτο τρίμηνο και κάτω από 10,5 g/dL στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης.<sup>12</sup> Ως αναιμία μετά τον τοκετό σύμφωνα με τη WHO ορίζεται όταν η αιμοσφαιρίνη είναι κάτω από 10 g/dL.

Η φυσιολογική αναιμία της κύησης λόγω αιμοαραίωσης είναι ξεχωριστή από την ανάπτυξη σοβαρής αναιμίας που αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών. Το πλέον συχνό παθολογικό αίτιο αναιμίας είναι η σιδηροπενία και η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Αναιμία μπορεί όμως να εκδηλωθεί και στο πλαίσιο επιπλοκών της κύησης όπως σήψης, προεκλαμψίας, οξείας αιμορραγίας, μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, λοίμωξης, αλλά και άλλων νοσημάτων όπως συγγενών και επίκτητων αιμολυτικών αναιμιών, ΣΕΛ, διήθησης μυελού από αιματολογικά νοσήματα ή απλασία μυελού.

### Σιδηροπενική Αναιμία

Η σιδηροπενική αναιμία είναι το συνηθέστερο αιματολογικό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες παγκοσμίως. Από όλες τις αναιμίες που διαγιγνώσκονται στην κύηση, το 75% οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου<sup>13</sup>.

Η διατροφική έλλειψη σιδήρου διαφέρει μεταξύ των γυναικών των αναπτυσσόμενων και των ανεπτυγμένων

χωρών<sup>14</sup>. Ενώ στις πρώτες η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί τον κανόνα με επίπτωση 52%, στις δυτικές κοινωνίες, λόγω καλύτερης διατροφής, αφορά το 25% των γυναικών που δεν λαμβάνουν σκευάσματα σιδήρου και κάτω από το 5% αυτών που παίρνουν >40 mg δισθενούς σιδήρου την ημέρα<sup>14,15</sup>.

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι ιδιαίτερα ευάλωτες στην ανάπτυξη υποκλινικής σιδηροπενίας ή και σιδηροπενικής αναιμίας λόγω απώλειας αίματος με την έμμηνο ρύση και εξαιτίας των κυήσεων. Πολλές γυναίκες ήδη από την έναρξη της εγκυμοσύνης βρίσκονται έτσι σε αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου.

Στην κύηση οι απαιτήσεις σε σίδηρο είναι σημαντικά αυξημένες, ως αποτέλεσμα της αύξησης της μάζας των ερυθρών της μητέρας, των αυξημένων αναγκών του αναπτυσσόμενου εμβρύου και του πλακούντα, καθώς και της αιμορραγίας κατά τον τοκετό. Οι συνολικές απαιτήσεις σε σίδηρο σε μία εγκυμοσύνη, μαζί με την απώλεια αίματος στον τοκετό υπολογίζονται σε περίπου 1240 mg<sup>16</sup>. Για το θηλασμό χρειάζεται επιπλέον 1 mg σιδήρου ημερησίως. Κάθε επόμενη κύηση επιβαρύνει την έλλειψη σιδήρου. Για την αντικατάσταση του σιδήρου, που δαπανήθηκε σε κάθε κύηση, απαιτούνται 2 έτη φυσιολογικής διαιτητικής πρόσληψής του<sup>17</sup>.

Το ποσό του σιδήρου που απαιτείται αυξάνεται σταδιακά κατά την πορεία της εγκυμοσύνης από 0,8 mg/ημέρα το πρώτο τρίμηνο, σε 7,5 mg/ημέρα το τρίτο τρίμηνο (μέσος όρος 4,4 mg/ημέρα)<sup>17</sup>. Το μεγαλύτερο ποσό χρησιμοποιείται για την έκπτυξη της μάζας των ερυθρών. Το έμβryo προσλαμβάνει σίδηρο από τον ορό της μητέρας μέσω ενός συστήματος ενεργητικής μεταφοράς του πλακούντα κυρίως τις τέσσερις τελευταίες εβδομάδες της κύησης<sup>18</sup>.

Για να ανταποκριθεί ο οργανισμός της γυναίκας στα παραπάνω, κινητοποιείται σίδηρος από τις αποθήκες και αυξάνει η απορρόφησή του από το γαστρεντερικό. Πτώση της φερριτίνης κάτω από 12 µg/L διεγείρει την απορρόφηση, η οποία έως και τριπλασιάζεται στο δεύτερο μισό της κύησης<sup>19</sup>.

Η μέση ημερήσια πρόσληψη σιδήρου σε μία δυτικού τύπου δίαιτα είναι 15 mg. Από αυτά τελικά απορροφάται περίπου 1 mg. Η αύξηση του απορροφούμενου σιδήρου φαίνεται, ωστόσο, ότι δεν αρκεί για την κάλυψη των μεγάλων αναγκών της κύησης.

Η σιδηροπενική αναιμία αυξάνει τη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα συμπτώματα καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα που κυμαίνεται από αίσθημα εύκολης κόπωσης, ευερεθιστότητα, αδυναμία συγκέντρωσης, στην απλή σιδηροπενία, έως αδυναμία, ταχυκαρδία και δύσπνοια κατά την άσκηση, κεφαλαλγία, δυσφαγία, ρίχα, συχνές λοιμώξεις, στην έκδηλη αναιμία. Τα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν ωχρότητα, γλωσσίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα, κοιλονυχία. Σε βαριά αναιμία υπάρχει κίνδυνος συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας από την οποία κινδυνεύει η ζωή της εγκύου.

Εκτός από τη μητέρα, η σιδηροπενική αναιμία επηρεάζει και το κύημα. Ειδικότερα, η αναιμία συνεπάγεται συνθήκες υποξίας στους ιστούς του πλακούντα, που προκαλούν αυξημένη παραγωγή ενδοθηλιακού αυξητικού αγγειακού παράγοντα (VEGF), που με τη σειρά του προκαλεί αυξημένη αγγειογένεση και αύξηση του συνδετικού ιστού, η οποία οδηγεί σε υπερτροφία του πλακούντα. Η υπερτροφία του πλακούντα, συνδέεται με μειωμένη λειτουργικότητά του, με αποτέλεσμα επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR)<sup>20</sup>. Σιδηροπενία στα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης διπλασιάζει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και τριπλασιάζει την πιθανότητα χαμηλού βάρους γέννησης<sup>21</sup>. Νεογνά μητέρων με σιδηροπενική αναιμία έχουν χαμηλό Apgar score στη γέννηση<sup>22</sup> και έχουν και τα ίδια έλλειψη σιδήρου, που συνεπάγεται διαταραχές στην ανάπτυξη και στη συμπεριφορά<sup>23</sup>.

Οι εργαστηριακοί δείκτες για τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στην κύηση πρέπει να εκτιμώνται στα πλαίσια των αλλαγών που υφίστανται κατά την περίοδο αυτή. Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιείται ευρέως ως πρωταρχικός δείκτης για τη διάγνωση της αναιμίας, αλλά στερείται ειδικότητας για τη διαπίστωση της σιδηροπενίας και δίνει πληροφορίες μόνο σε λειτουργικό επίπεδο. Η μείωση των τιμών των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV και MCHC) που συναντάται χωρίς στη σιδηροπενία εκτός κύησης, δεν είναι τόσο αξιόπιστη στην κύηση. Αυτό, γιατί το MCV, όπως προαναφέρθηκε, αυξάνεται φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη, λόγω της παρουσίας περισσότερων νεαρών ερυθρών από την εντατικοποίηση της ερυθροποίησης. Έτσι μια φυσιολογική τιμή MCV δεν αποκλείει την σιδηροπενία. Επί μικροκυτταρικών υπόχρωμων δεικτών, στην κύηση πρέπει να διερευνηθεί τυχόν ύπαρξη θαλασσαιμίας.

Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρείται μια σταδιακή ελάττωση των τιμών της φερριτίνης ορού που φθάνει στο ναδίρ την 35<sup>η</sup>-38<sup>η</sup> εβδομάδα, ακολουθούμενη από ήπια αύξηση πριν τον τοκετό. Οι διακυμάνσεις αυτές οφείλονται στην αιμοαραίωση. Όμως, εξακολουθεί να υπάρχει κλινικά συσχέτιση μεταξύ της φερριτίνης ορού και του σιδήρου. Η φερριτίνη είναι ο καλύτερος δείκτης για την εκτίμηση του βαθμού της σιδηροπενίας στην κύηση. Επίπεδα φερριτίνης κάτω από 12 µg/L στην κύηση, θεωρούνται ενδεικτικά σιδηροπενικής αναιμίας. Σε γυναίκες με λοίμωξη ή φλεγμονή, η φερριτίνη, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένη, οπότε πρέπει να μετράται η CRP για επιβεβαίωση<sup>16</sup>. Οι διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης (sTfR) εμφανίζουν 100% ειδικότητα στην ταυτοποίηση της σιδηροπενικής αναιμίας στην κύηση και προτείνονται ως η εξέταση εκλογής ιδίως σε ψευδώς υψηλές τιμές φερριτίνης, λόγω υποκείμενης κατάστασης<sup>24</sup>. Η εξέταση όμως δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα κέντρα. Για πρακτικούς λόγους η αιμοσφαιρίνη και η φερριτίνη αρκούν για τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στις περισσότερες γυναίκες.

Για τη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας η χορήγηση από του στόματος σκευασμάτων σιδήρου είναι ένας αποτελεσματικός, φθηνός και αποτελεσματικός τρόπος πλήρωσης των ελλειμμάτων.

Δισκία δισθενούς σιδήρου προτιμώνται έναντι του τρισθενούς σιδήρου, που απορροφάται πολύ λιγότερο. Η συνιστώμενη δόση στοιχειακού σιδήρου είναι 100-200 mg ημερησίως, για τη θεραπεία της ήπιου βαθμού σιδηροπενικής αναιμίας (Hg 9-10,5 g/dL). Αναμένεται αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης κατά 1g/dL μετά από 14 ημέρες θεραπείας<sup>25</sup>. Επί επίτευξης Hg >10 g/dL συνεχίζεται η χορήγηση ως έχει. Αν η αιμοσφαιρίνη φθάσει σε φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να μειωθεί η δόση σε 60-80 mg ημερησίως σαν συντήρηση. Τα ενδοφλέβια σκευάσματα σιδήρου βελτιώνουν ταχύτερα την αιμοσφαιρίνη σε σχέση με τα από του στόματος χορηγούμενα. Δίνονται μόνο στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, για να αποφευχθεί η μετάγγιση ερυθρών σε μέτρια έως βαριά σιδηροπενική αναιμία (Hg <9 g/dL) και σε δυσανεξία ή σε αποτυχία των από του στόματος σκευασμάτων<sup>26</sup>. Ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη έχει χορηγηθεί σε δύσκολες περιπτώσεις αναιμίας στην κύηση, σε δόση 50-200 IU/Kg δύο με τρεις φορές την εβδομάδα. Δε διαπερνά τον πλακούντα, αλλά μπορεί να προκαλέσει υπέρταση και θρόμβωση στη μητέρα. Έχει συγχωρηγηθεί με ενδοφλέβιο σίδηρο σε ανθεκτική σιδηροπενική αναιμία και αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική λύση αντί της μετάγγισης<sup>27</sup>. Οι μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών έχουν απόλυτη ένδειξη σε οξεία απώλεια αίματος. Δεν ενδείκνυται στη σιδηροπενική αναιμία.

Με δεδομένο ότι μόνο το 20% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν αποθήκες σιδήρου πάνω από 500 mg, το 40% έχουν σίδηρο 100-500 mg και το υπόλοιπο 40% δεν έχει αποθέματα σιδήρου, είναι εμφανές ότι η πλειονότητα των γυναικών θα καταστούν σιδηροπενικές ή θα εμφανίσουν έκδηλη αναιμία κατά την πορεία της κύησης<sup>28</sup>. Η προφυλακτική χορήγηση σιδήρου, ανεξαρτέτως σε όλες τις γυναίκες που κυοφορούν, αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας, αφού δεν είναι αποδεδειγμένο ότι βελτιώνει την έκβαση της κύησης. Από τους διεθνείς οργανισμούς προτείνεται προφυλακτική χορήγηση σιδήρου και φυλλικού οξέος στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η επίπτωση της αναιμίας είναι μεγάλη. Στις ΗΠΑ, το American College of Obstetricians and Gynecologists και το Centers for Disease Control and Prevention συστήνουν τη λήψη 30 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως, ως προφύλαξη ρουτίνας σε όλες τις γυναίκες ανεξάρτητα από την επάρκεια των αποθηκών τους σε σίδηρο<sup>29</sup>. Υπάρχουν, από την άλλη, επιφυλάξεις για τη χορήγηση σιδήρου σε γυναίκες χωρίς έλλειψή του. Αυτές περιλαμβάνουν: α) το ενδεχόμενο αιμοσυμπύκνωσης λόγω υπερβολικής ερυθροποίησης, γεγονός που συνεπάγεται πλακουντιακή δυσλειτουργία και χαμηλό βάρος γέννησης, β) παραγωγή ελεύθερων ριζών λόγω της περίσσειας σιδήρου, με αποτέ-

λεσμα οξειδωτικές βλάβες στον πλακούντα γ) επιβάρυνση των γυναικών με αιμοχρωμάτωση<sup>22</sup>. Σε άλλες χώρες (πχ Αγγλία) η προσέγγιση είναι εξατομικευμένη. Γίνεται εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου, συνήθως με μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης στο πρώτο τρίμηνο, οπότε εντοπίζονται οι γυναίκες με χαμηλές ή κενές αποθήκες και σε αυτές χορηγείται προφυλακτικά σίδηρος (φερριτίνη <30-50 μg/L)<sup>22</sup>. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση<sup>30</sup> της Cochrane database που συμπεριέλαβε 43 μελέτες με 27402 γυναίκες, που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν προφυλακτικά σίδηρο ή όχι, καταδείχτη ότι η προφυλακτική χορήγηση σιδήρου μείωσε το ποσοστό αναιμίας της μητέρας και τη σιδηροπενία στην κύηση. Επίσης, τα νεογνά των γυναικών στο σκέλος της λήψης σιδήρου είχαν μεγαλύτερο βάρος γέννησης

## Μεγαλοβλαστική αναιμία

Η έλλειψη φυλλικού οξέος και/ή βιταμίνης B12 προκαλούν μεγαλοβλαστική αναιμία. Συνήθως τίθεται η υποψία επί παρουσίας μακροκυτταρικών ερυθρών. Όπως προαναφέρθηκε, πάντως, στην κύηση χρήζει προσοχής η εκτίμηση των ερυθροκυτταρικών δεικτών, λόγω φυσιολογικής αύξησης του MCV, αλλά και επειδή μπορεί να συνυπάρχει σιδηροπενία που θα ελαττώσει το MCV δίνοντας ορθοκυτταρικούς δείκτες. Η μελέτη του επιχρίσματος αίματος θα δώσει στοιχεία που θα διευκολύνουν τη διάγνωση (υπερκατάμητα ουδετερόφιλα, μακροκύτταρα, ή/και μικροκύτταρα επί ταυτόχρονης έλλειψης σιδήρου).

### 1) Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος

Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος είναι το συχνότερο αίτιο μεγαλοβλαστικής αναιμίας στην κύηση. Οι ανάγκες σε φυλλικό οξύ αυξάνονται κατά την εγκυμοσύνη σε περίπου 400μg την ημέρα, εξαιτίας των απαιτήσεων του αναπτυσσόμενου εμβρύου και του αυξημένου καταβολισμού του φυλλικού, με αποτέλεσμα προοδευτική μείωση των επιπέδων του, προϊούσης της κύησης. Αυτό, σε συνδυασμό με ανεπαρκή διατροφική του πρόσληψη μπορεί να οδηγήσουν σε μακροκυτταρική αναιμία.

Η επίπτωση της ανεπάρκειας φυλλικού είναι <5% στις ανεπτυγμένες χώρες και μπορεί να φθάσει στο 0,5% όπου εφαρμόζονται προγράμματα προφυλακτικής χορήγησής του. Η διάγνωση της ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος δεν πρέπει να στηρίζεται μόνο στη μέτρηση των επιπέδων του στον ορό, καθώς αυτά επηρεάζονται από τη διατροφή και άλλους παράγοντες. Πιο αξιόπιστος διαγνωστικός δείκτης είναι η μέτρηση της ομοκυστεϊνης ορού, σε συνδυασμό με τη μέτρηση του μεθυλμαλονικού οξέος.

Η ήπια έλλειψη φυλλικού οξέος συνδέεται με συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα<sup>31</sup>, οπότε συνιστάται προφύλαξη ρουτίνας με φυλλικό σε δόση 400μg ημερησίως στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η σύγκλιση

του νευρικού σωλήνα επιτελείται ως την τέταρτη εβδομάδα μετά τη σύλληψη, όταν οι περισσότερες γυναίκες αγνοούν ότι κυοφορούν. Ιδανικά, η λήψη φυλλικού θα έπρεπε να αρχίζει πριν τη σύλληψη και να συνεχίζεται σε όλο το πρώτο τρίμηνο σε δόση 400μg ημερησίως<sup>32,33</sup>.

Προφυλακτική θεραπεία με φυλλικό ενδείκνυται σε γυναίκες με χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες ή όταν λαμβάνουν φάρμακα που ανταγωνίζονται το φυλλικό (π.χ. αντιεπιληπτικά) σε δόση 5 mg ημερησίως.

Σε αποδεδειγμένη αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος χορηγείται από το στόμα φυλλικό σε δόση 5 mg τρεις φορές την ημέρα. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να αποκλεισθεί η έλλειψη B12, αφού η λήψη φυλλικού βελτιώνει την αναιμία, αλλά επιδεινώνει τις νευρολογικές εκδηλώσεις που συνδέονται με την έλλειψη B12. Στις γυναίκες που εμφανίζουν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος καλό είναι να παρέχονται διατροφικές συμβουλές για εμπλουτισμό της διατροφής τους με τροφές πλούσιες σε φυλλικό.

## 2) Ανεπάρκεια βιταμίνης B12

Η έλλειψη βιταμίνης B12 είναι σπάνια στην κύηση. Η πρόσληψη και απορρόφηση της B12 (περίπου 4μg στις περισσότερες δυτικού τύπου δίαιτες) υπερβαίνει τις ημερήσιες ανάγκες (1μg) και οι αποθήκες της βιταμίνης στον οργανισμό είναι περίπου 3mg, οπότε σε τουλάχιστον 5 έτη εκδηλώνεται έλλειψή της. Η κύηση δεν επηρεάζει τις αποθήκες της B12 της μητέρας, αφού το αναπτυσσόμενο έμβryo απαιτεί περίπου 50μg βιταμίνης B12<sup>34</sup>.

Η έλλειψη βιταμίνης B12 κλινικά εκδηλώνεται με αναιμία και ενδεχόμενα με νευροψυχιατρικές διαταραχές. Η εμμένουσα έλλειψη B12 συνδέεται επιπλέον με υπογονιμότητα. Η B12 συμμετέχει στην ανάπτυξη νέων ιστών, έτσι οι γυναίκες με έλλειψή της μπορεί να μην έχουν ωορρηξία ή ένα γονιμοποιημένο ωάριο να μην αναπτύσσεται και να καταλήγει σε αποβολή<sup>35</sup>. Η ήπια έλλειψη είναι συμβατή με καλή έκβαση της κύησης, αλλά το νεογνό έχει χαμηλή B12. Αυτό γίνεται αντιληπτό ως καθυστέρηση της ανάπτυξης και αναιμία του παιδιού. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας περιορίζει τη νευρολογική βλάβη.

Το συνηθέστερο αίτιο της έλλειψης B12 στο γενικό πληθυσμό, η κακοήθης αναιμία, απαντάται σπάνια στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Άλλα αίτια περιλαμβάνουν τη γαστρεκτομή, την εκτομή ειλεού, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, τη νόσο Crohn, την τροπική στεατόρροια, την κατάχρηση αλκοόλ. Ένδεια της βιταμίνης λόγω ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης παρατηρείται μόνο σε αυστηρά φυτοφάγα (vegans) άτομα, που αποφεύγουν εντελώς τις τροφές ζωικής προέλευσης.

Κατά την κύηση παρατηρείται μια «φυσιολογική» ελάττωση των επιπέδων της B12, κατά 30-50%<sup>36</sup>. Αυτό συμβαίνει παρά την επαρκή σε βιταμίνη B12 διατροφή και μπορεί να οφείλεται σε ένα συνδυασμό παραγόντων, όπως η αύξηση του όγκου του πλάσματος της μητέρας,

οι ορμονικές αλλαγές της εγκυμοσύνης, και η μεταφορά στο έμβryo. Αυτές οι χαμηλές τιμές της B12, δεν αντιστοιχούν σε πραγματική ένδεια και δεν συνοδεύονται από αλλαγές στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και του μεθυλμαλονικού οξέως, ούτε και από αναιμία.<sup>36</sup> Αμέσως μετά τον τοκετό τα επίπεδα της B12 αποκαθίστανται στο φυσιολογικό, χωρίς θεραπεία υποκατάστασης. Καλό είναι να αποφεύγεται ο προσδιορισμός της B12 στη διάρκεια της κύησης, με δεδομένο ότι οι τιμές αναφοράς των εργαστηρίων αφορούν στο γενικό πληθυσμό. Μόνο επί κλινικών συμπτωμάτων και αναιμίας να ζητούνται επίπεδα B12. Συνήθως τιμές κάτω από 130 ng/ml, μαζί με μακροκυττάρωση και/ή νευρολογικά συμπτώματα χρήζουν θεραπείας. Επειδή οι περισσότεροι μηχανισμοί που οδηγούν σε ανεπάρκεια της B12 αφορούν καταστάσεις δυσαπορρόφησης, η θεραπεία συνίσταται σε παρεντερική χορήγησή της. Δίδεται υδροξυκοβαλαμίνη ή κυανοκοβαλαμίνη 1mg ημερησίως τρεις φορές την εβδομάδα, για δύο εβδομάδες και μετά ανά τρίμηνο. Επί νευρολογικών εκδηλώσεων μπορεί να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις.

## Αιμοσφαιρινοπάθειες

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι ομάδες ετερογενών κληρονομικών νοσημάτων, με ποικίλη γεωγραφική κατανομή, στα οποία η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων μπορεί να είναι κατασταλαμένη, ελλειπής ή ελαττωματική. Εν προκειμένω, η κύηση μπορεί να επιφυλάσσει επιπλοκές τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου, οπότε είναι αναγκαία η επίβλεψη από αιματολόγο που γνωρίζει το χειρισμό των αιμοσφαιρινοπαθειών.

Περίπου 5% του πληθυσμού παγκοσμίως είναι φορείς ή νοσούν από κάποιο είδος αιμοσφαιρινοπάθειας<sup>37</sup>. Στη χώρα μας η συχνότητα φορέων β-Μεσογειακής αναιμίας κυμαίνεται από 8% έως 15%. Οι φορείς Δρεπανοκυτταρικής νόσου ακολουθούν με συχνότητα 1% έως 1,5%<sup>39</sup>. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι κάθε χρόνο γεννιούνται 365000 παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο (70%) ή με μεσογειακά σύνδρομα (30%)<sup>38</sup>. Σε πολλές χώρες εφαρμόζονται προγράμματα πρόληψης των αιμοσφαιρινοπαθειών, με την διενέργεια προγεννητικού ελέγχου στα ζευγάρια που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν προκειμένου να εντοπισθούν οι φορείς ή και σε ορισμένες περιπτώσεις (SC, Sβ+, β ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία) αδιάγνωστοι, ασυμπτωματικοί ασθενείς (SC, Sβ+, β ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία).<sup>40</sup> Όταν το ζευγάρι έχει πιθανότητες γέννησης πάσχοντος παιδιού γίνεται προγεννητική διάγνωση είτε με λήψη δείγματος χοριακής λάχνης (CVS) κατά την 10<sup>η</sup>-12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ή με αμνιοπαρακέντηση μετά την 15<sup>η</sup> εβδομάδα. Επί πάσχοντος εμβρύου ενημερώνονται οι γονείς και ανάλογα αποφασίζεται τερματισμός της κύησης ή όχι.

## Δρεπανοκυτταρική νόσος

Η εμφάνιση επιπλοκών στην κύηση στις γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) συνδέεται άμεσα με την βαρύτητα της νόσου. Έτσι η ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) και η HbSβ<sup>0</sup> θαλασσαιμία συνοδεύονται από συχνές επιπλοκές, σε αντίθεση με τις ηπιότερες Hb-SC και HbSβ<sup>+</sup> θαλασσαιμία, όπου ο κίνδυνος επιπλοκών είναι χαμηλότερος. Παρά τις δυνητικές επιπλοκές, ωστόσο, περίπου το ένα τέταρτο αυτών των κυήσεων διαδράμει χωρίς προβλήματα. Η ετερόζυγη κατάσταση (HbAS) συνήθως δεν επηρεάζει την κύηση και είναι σημαντική μόνο στο πλαίσιο του προγεννητικού ελέγχου. Έχει, ωστόσο, ανακοινωθεί διπλάσια επίπτωση λοιμώξεων του ουροποιητικού<sup>41</sup> και προεκλαμψίας<sup>42</sup> στις γυναίκες με φορεία της ΔΝ. Απόλυτες αντενδείξεις για εγκυμοσύνη στη ΔΝ είναι η βαριά πνευμονική υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια. Η γονιμότητα των γυναικών με ΔΝ συνήθως είναι φυσιολογική<sup>43</sup>.

Ορισμένες γυναίκες εμφανίζουν περιοδικές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε όλη την κύηση, αλλά στις περισσότερες οι επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και στη λοχεία<sup>44</sup>. Οι επιπλοκές της μητέρας περιλαμβάνουν επώδυνες κρίσεις, οξύ θωρακικό σύνδρομο, πνευμονική εμβολή, λοιμώξεις, θρομβώσεις, πνευμονική υπέρταση, προεκλαμψία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αυξημένη μητρική θνητότητα<sup>45</sup>.

Οι επιπλοκές του εμβρύου περιλαμβάνουν αποκόλληση πλακούντα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρη ρήξη υμένων, πρόωρο τοκετό, αυτόματες αποβολές, αύξηση περιγεννητικής θνησιμότητας<sup>46</sup>.

Με τη διαπίστωση της κύησης η γυναίκα πρέπει να υποβληθεί σε εργαστηριακό έλεγχο με γενική αίματος, ΔΕΚ, ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, φερριτίνη, φυλλικό οξύ, βιοχημικές εξετάσεις, ιολογικό έλεγχο για ηπατίτιδες και HIV, να γίνει πλήρης φαινότυπος των ερυθρών και ταυτοποίηση αλλοαντισωμάτων. Γίνεται ακόμα εκτίμηση, με υπερηχογράφημα καρδιάς, της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και των πιέσεων των πνευμονικών αγγείων. Τέλος, απαραίτητη για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου είναι η λήψη ιστορικού αναφορικά με τη συχνότητα και αντιμετώπιση των κρίσεων, τις μεταγίσεις, τις προηγούμενες κυήσεις, ή τις ενδείξεις για χρόνια βλάβη οργάνων.

Οι περισσότερες γυναίκες λαμβάνουν ήδη κάποια φαρμακευτική αγωγή. Η υδροξουρία χορηγείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου, μέσω αύξησης των επιπέδων της HbF. Το φάρμακο εμφανίζει τερατογόνο δράση σε πειραματόζωα<sup>47</sup>. Συνιστάται η διακοπή της χορήγησής του τουλάχιστον 3 μήνες πριν τη σύλληψη. Αν διαπιστωθεί κύηση υπό θεραπεία με υδροξουρία πρέπει το φάρμακο να διακόπτεται άμεσα<sup>48</sup>. Η λήψη οπιοειδών αναλγητικών, χωρίς αλλαγή της δόσης, μπορεί

να συνεχισθεί στην κύηση, αφού δεν έχει διαπιστωθεί ότι προκαλούν συγγενείς ανωμαλίες<sup>49</sup>. Συνεχίζεται επίσης η χορήγηση φυλλικού οξέος σε δόση 5 mg ημερησίως σε όλη την κύηση, ενώ σίδηρος δίδεται μόνο στις γυναίκες με χαμηλές ή οριακές τιμές φερριτίνης.

Η έγκυος χρήζει στενής παρακολούθησης και συστήνεται αυξημένη πρόσληψη υγρών, αντιμετώπιση της υπερεμεσίας προς αποφυγή αφυδάτωσης, εγρήγορση για αναγνώριση πρώιμων συμπτωμάτων προεκλαμψίας, έγκαιρη αντιμετώπιση των επώδυνων κρίσεων, έλεγχος για ύπαρξη λοίμωξης. Το έμβρυο εκτός από την καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση και το βιοφυσικό προφίλ του, μετά την 28<sup>η</sup> εβδομάδα πρέπει να υποβάλλεται σε μέτρηση της ροής της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler. Τα παθολογικά ευρήματα από το Doppler σχετίζονται με μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα<sup>50</sup>.

Ο ρόλος της προφυλακτικής μετάγγισης αίματος παραμένει υπό αμφισβήτηση, αν και είναι γενικά αποδεκτό ότι στην ανεπίπλεκτη κύηση στη ΔΝ δεν απαιτείται μετάγγιση. Μία τυχαioποιημένη μελέτη, όπου οι έγκυες με ομόζυγο ΔΝ ελάμβαναν προφυλακτικές μεταγίσεις από την αρχή της κύησης ώστε να διατηρούν Hb μεταξύ 10 – 11 g/dL, δεν κατέδειξε μείωση των επιπλοκών της κύησης ή του εμβρύου, συγκριτικά με γυναίκες που μεταγγίζονταν επί ενδείξεων<sup>51</sup>. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν επόμενες αναδρομικές μελέτες<sup>44,52</sup>. Ενδείξεις για μετάγγιση στις γυναίκες με ΔΝ αποτελούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 6 g/dL, η μείωση αιμοσφαιρίνης κατά 20% από τις συνήθεις τιμές, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, η υποξαιμία, η προεκλαμψία - εκλαμψία, η επικείμενη χειρουργική επέμβαση, οι συχνές επώδυνες κρίσεις, η σηψαιμία, η διδύμη κύηση. Οι απλές μεταγίσεις χρησιμοποιούνται σε Hg <6 g/dL, ενώ οι αφαιματοξομεταγίσεις (ΑΦΜ) με στόχο την ελάττωση της HbS <50% όταν Hg = 8-10 g/dL<sup>53</sup>.

Οι επώδυνες κρίσεις αντιμετωπίζονται, όπως και εκτός κύησης, με εντατική ενυδάτωση, αναλγησία, αντιβιοτικά επί υπόνοιας λοίμωξης, ανάπαυση, θερμό περιβάλλον. Το οξύ θωρακικό σύνδρομο, χαρακτηρίζεται από πυρετό, ταχύπνοια, λευκοκυττάρωση και πνευμονικές διηθήσεις και εκδηλώνεται στο 20% των κυήσεων στη ΔΝ<sup>46</sup>. Κυρίως είναι αγγειοαποφρακτικό φαινόμενο και απαντά καλά στις μεταγίσεις. Αντιμετωπίζεται με ενυδάτωση, ευρέως φάσματος αντιβιοτικά που περιλαμβάνουν και μακρολίδη, οξυγόνο, βρογχοδιασταλτικά. Μεταγίσεις απλές ή ΑΦΜ γίνονται επί υποξαιμίας, ή κλινικής επιδείνωσης.

Προς το παρόν, παρά τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής κατά την κύηση συνιστάται μόνο σε γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης. Στη λοχεία δίνεται προφύλαξη με LMWH σε όλες τις γυναίκες για 6 εβδομάδες.

Ο φυσιολογικός τοκετός προτιμάται διότι αποφεύγονται οι επιπλοκές της μετεγχειρητικής περιόδου<sup>54</sup>. Η και-

σαρική τομή γίνεται μόνο επί μαιευτικών ενδείξεων. Η γενική αναισθησία αποφεύγεται λόγω δυνητικών επιπλοκών όπως οξύ θωρακικό συνδρόμο και επιλέγεται εφόσον προηγηθεί ΑΦΜ ή απλές μεταγγίσεις. Η επισκληρίδιος αναισθησία συνήθως προτιμάται.

### Μεσογειακή αναιμία

Οι γυναίκες με φορεία α ή β μεσογειακής αναιμίας (MA)<sup>55</sup>, με αιμοσφαιρινοπάθεια Η (HbH) και με ήπιες μορφές ενδιάμεσης θαλασσαιμίας μπορούν να αντιμετωπισθούν ως φυσιολογικές κήσεις. Η αναιμία δυνατό να επιδεινωθεί λόγω του φαινομένου της αιμοαιμωσίας. Σίδηρος χορηγείται μόνο σε έλλειψή του.

Η HbBarts είναι ασύμβατη με τη ζωή και το έμβρυο πεθαίνει ενδομητρίως στις 34-40 εβδομάδες ή αμέσως μετά τη γέννηση. Η μητέρα μπορεί να αναπτύξει «mirgor syndrome», δηλαδή βαριά προεκλαμψία, πολυδράμιο, αιμορραγία<sup>56</sup>. Η β μείζων μεσογειακή αναιμία και οι σοβαρές μορφές ενδιάμεσης θαλασσαιμίας, είναι κλινικά σημαντικές στην κύηση και χρήζουν χειρισμό από ομάδα ειδικών.

Η αιμοσιδήρωση οδηγεί σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, με αποτέλεσμα προβλήματα γονιμότητας που δυνατό να χρήζουν υποβοηθούμενης αναπαραγωγής<sup>57</sup>. Μικρός αριθμός κήσεων έχουν ανακοινωθεί στη βιβλιογραφία σε αυτές τις γυναίκες. Το 50% των κήσεων αυτών ενεπλάκη με ενδομήτριο θάνατο, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό<sup>58</sup>.

Επιτυχείς κήσεις έχουν ανακοινωθεί με υποστήριξη μεταγγίσεων για διατήρηση Hb πάνω από 10g/dL και στενή παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου<sup>59</sup>. Στη β μείζων MA στόχος είναι η διατήρηση, με τις μεταγγίσεις, αιμοσφαιρίνης πάνω από 10 g/dL, σε όλη την κύηση, για την καλή έκβαση μητέρας και κήματος. Στην β ενδιάμεση MA η τακτική που ακολουθείται στα διάφορα κέντρα ως προς τις μεταγγίσεις διαφέρει, αφού δεν έχει μελετηθεί η σχέση μεταξύ αιμοσφαιρίνης και έκβασης της κύησης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Άλλοι μεταγγίζουν τις γυναίκες με Hb <10 g/dL, ενώ άλλοι σε βαριά αναιμία ή σε ένδειξη ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR)<sup>60</sup>.

Η υπερφόρτωση με σίδηρο, αφορά επίσης την καρδιά, το ήπαρ, τους ενδοκρινείς αδένες. Πριν τη σύλληψη πρέπει να γίνει καρδιολογική εκτίμηση με υπερηχογράφημα και T2 MRI, δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης ή ρύθμιση αγωγής σε διαβήτη, αντιμετώπιση θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες και HIV και ρύθμιση της αποσιδήρωσης.

Συστήνεται η διακοπή χορήγησης των χηλικών παραγόντων με τη διαπίστωση της κύησης. Ο ρυθμός συσσώρευσης του σιδήρου στην εγκυμοσύνη είναι χαμηλός, Το φάρμακο που έχει περισσότερο μελετηθεί στην κύηση είναι η δεσφερριζαμίνη. Επαναχορηγούνται μετά τον

τοκετό. Έχουν ανακοινωθεί περιστατικά γυναικών που λάμβαναν δεσφερριζαμίνη κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, χωρίς να παρατηρηθεί τερατογόνα δράση στα έμβρυα.<sup>61</sup>

Το ποσοστό διενέργειας καισαρικής τομής είναι αυξημένο στις γυναίκες με θαλασσαιμία, λόγω κεφαλοπυελικής δυσαναλογίας, ως αποτέλεσμα του χαμηλού αναστήματος της μητέρας και του φυσιολογικά αναπτυσσόμενου εμβρύου<sup>62</sup>.

Το συχνότερο αίτιο θανάτου στους θαλασσαιμικούς ασθενείς είναι η καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας της εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο. Οι καρδιαγγειακές αλλαγές που συμβαίνουν στην κύηση, η αναιμία, η αύξηση του όγκου του πλάσματος και της καρδιακής παροχής, μπορεί να επιδεινώσουν ή να επισπεύσουν την καρδιακή ανεπάρκεια. Έχει ανακοινωθεί στη βιβλιογραφία εξαιρετικά υψηλό ποσοστό μητρικής θνησιμότητας ασθενών με μείζων MA και γνωστή εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο<sup>62</sup>. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν καλύτερα αποτελέσματα ως προς την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με β μείζων MA, όταν προηγείται επιθετική αποσιδήρωση και δεν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια<sup>60</sup>.

### Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία (AAA)

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AAA) είναι σπάνια στην κύηση, με επίπτωση 1:50000 κήσεις.<sup>63</sup> Η κύηση δρα ως εκλυτικός παράγοντας στην εκδήλωση AAA, αφού η συχνότητά της είναι τετραπλάσια σε σύγκριση με μη έγκυες γυναίκες ίδιας ηλικίας.

Η νόσος μπορεί να προϋπάρχει και να υποτροπιάζει στην κύηση ή να εμφανίζεται για πρώτη φορά. Είναι δυνατό να επιδεινώνεται η αιμόλυση με την πρόοδο της κύησης και σε ορισμένες περιπτώσεις υφίεται μετά τον τοκετό. Σε επόμενες κήσεις συχνά επανεμφανίζεται AAA<sup>64</sup>. Στην AAA ο κυριότερος κίνδυνος είναι η αιφνίδια πτώση της αιμοσφαιρίνης, που συνεπάγεται συμπτωματική αναιμία και αυτόματη αποβολή του κήματος.

Η αντιμετώπιση στοχεύει στη διατήρηση κατάλληλης τιμής της αιμοσφαιρίνης, με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών (όταν αυτό απαιτείται) και με χορήγηση ειδικής θεραπείας. Σε περίπτωση μετάγγισης πρέπει με προσοχή να αποκλεισθεί τυχόν αλλοαντίσωμα, αφού τα αυτοαντισώματα στον ορό της μητέρας μπορεί να καλύψουν την ύπαρξή του. Θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελούν τα κορτικοειδή. Συνήθως χορηγείται από το στόμα πρεδνιζολόνη σε δόση 1-2 mg/kg βάρους σώματος, που προοδευτικά την μειώνουμε με ρυθμό 5-10mg/kg ανά εβδομάδα, έως μια ελάχιστη δόση συντήρησης που απαιτείται για να ελέγχεται η αιμόλυση<sup>64</sup>. Αυτό γίνεται για να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των μεγάλων δόσεων κορτικοειδών στη μητέρα (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, οστεοπόρωση), σε παρατεταμένη

χορήγηση. Σε αποτυχία ή αντένδειξη των κορτικοειδών, δίνεται ενδοφλέβια γ σφαιρίνη (IVIg). Επιπρόσθετα, χορηγείται φυλλικό οξύ σε δόση 5mg ημερησίως, για την πρόληψη της ένδειας φυλλικού, ως αποτέλεσμα της αυξημένης αιμοποίησης. Η αιμόλυση είναι προθρομβωτική κατάσταση, οπότε πρέπει να γίνεται εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης φλεβοθρόμβωσης (VTE) και ανάλογα χορήγησης θρομβοπροφύλαξης.

Σε αιμόλυση μέσω IgG αντισωμάτων, αυτά μπορεί να μεταφερθούν διαπλακουντιακά στο έμβρυο, συνήθως όμως δεν προκαλείται αναιμία ενδομητρίως. Τα νεογνά κατά κανόνα έχουν μόνο άμεση Coombs θετική χωρίς αναιμία, ενώ αν συνυπάρχει αιμολυτική αναιμία είναι ήπια, αυτοπεριοριζόμενη και είναι σπανιότατο να απαιτηθεί θεραπεία<sup>63</sup>.

### Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία μπορεί να εκδηλωθεί για πρώ-

τη φορά στη διάρκεια της κύησης ή να προϋπάρχει ως υποκείμενο νόσημα<sup>65</sup>. Η κύηση δρα ευοδωτικά στην εμφάνισή της μέσω ανασταλτικής δράσης στην αιμοποίηση, των οιστρογόνων και άλλων ορμονών<sup>66</sup>.

Η αντιμετώπιση συνίσταται σε υποστηρικτική αγωγή με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων και χορήγηση αυξητικών παραγόντων της λευκής σειράς. Σε ορισμένες περιπτώσεις χορηγείται κυκλοσπορίνη<sup>67</sup>.

Η μητρική θνησιμότητα κυμαίνεται από 20-50% και αποδίδεται σε βαριά αιμορραγία ή λοίμωξη<sup>68,69</sup>. Στις εμβρυικές επιπλοκές περιλαμβάνονται ενδομήτριος θάνατος στο ένα τρίτο των περιπτώσεων και πρόωρος τοκετός λόγω χοριοαμνιονίτιδας<sup>70</sup>.

Ένα ποσοστό 50-70% των γυναικών με επαγόμενη από την κύηση απλαστική αναιμία, που κατορθώνουν να επιβιώσουν, εμφανίζουν αυτόματη ύφεση της νόσου, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό απαιτεί θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG), ανοσοκαταστολή και/ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων<sup>65,71</sup>.

---

## Anemia in pregnancy

by Theoni Leonidopoulou

*Hematology Clinic, Sismanogleio General Hospital, Athens, Greece*

**ABSTRACT:** Anemia is the most common complication of pregnancy. Pregnancy is associated with normal physiological changes that assist fetal development and prepares the mother for delivery. The greater increase in plasma volume than in red cell mass results in a dilutional anemia. Physiological or dilutional anemia of pregnancy is seen in most women and is often normochromic and normocytic. Pathological anemias are also common. They are almost always related to nutritional deficiencies, particularly iron deficiency or folic acid deficiency. Minor causes of anemia are vitamin B12 deficiency, pregnancy associated complications, such as sepsis, preeclampsia, hemoglobinopathies, hemolytic anemia, aplasia. The WHO defines anemia in pregnancy as an hemoglobin value below 11g/dl at any point during pregnancy. The Centers for Disease Control has defined anemia in pregnancy as hemoglobin levels less than 11g/dl in the first and third trimesters or less than 10,5 g/dl in the second trimester. Women with values less than these are considered to have a pathological anemia. Of all anemias diagnosed in pregnancy, 75% are due to iron deficiency. Iron deficiency anemia (IDA) is associated with increased maternal and perinatal morbidity and mortality and long term adverse effects in the newborn. Requirements for absorbed iron increase during pregnancy and dietary measures are inadequate to reduce the frequency of IDA. Oral iron supplements from early pregnancy to delivery, efficiently prevent IDA. Folic acid deficiency is the second most common cause of anemia in pregnancy after iron deficiency. Periconceptual folic acid is advised to reduce the incidence of neural tube defects. It should be continued throughout at least the first trimester. Folate prophylaxis should be considered in at risk groups such as those on anticonvulsants and with chronic hereditary or acquired red cell disorders. Deficiency of vitamin B12 is rare in pregnancy. Maternal cobalamin stores are about 3000μg, more than adequate for the developing fetus whose requirement is around 50 μg. During late pregnancy, B12 levels fall as a result of hemodilution and hormonal changes. After delivery levels return rapidly to normal without supplementation. Other disorders, such as hemoglobinopathies, also contribute to the high prevalence of anemia worldwide. Problems of pregnancy are nearly always restricted to sickle cell disorders and the thalassemias. Pregnancy in heterozygotes for any of these conditions is usually not accompanied by complications. In the management of hemoglobinopathies, it is important to identify women who require special management or prophylaxis to overcome the extra hematological stress of pregnancy and couples whose off-



spring are at risk of serious hemoglobinopathy. Autoimmune disorders are common in young women. The antibodies can cross the placenta and cause hemolysis in the fetus. Steroids are usually effective in controlling IgG mediated hemolysis presenting in pregnancy. Aplastic anemia may develop during pregnancy and sometimes improves spontaneously after delivery.

## Βιβλιογραφία

- Clark P, Greer I. Hematology measurements in pregnancy. In: Practical Obstetric Hematology. Taylor and Francis, 2006:1-14.
- Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. In: Letsky, EA, ed. Haematological Disorders in Pregnancy. W.B. Saunders, London, 1985:601-612.
- Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1973;80:884-887.
- Rovinsky JJ, Jaffin H. Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. I. Blood and plasma volumes in multiple pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1965;93:1.
- Harstad TW, Mason RA, Cox SM. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol*. 1992;9:233-235.
- Taylor DJ, Lind T. Red cell mass during and after normal pregnancy. *Br J Obst Gyn*. 1979;86:364-370.
- De Leeuw NK, Lowenstein L, Tucker EC, Dayal S. Correlation of red cell loss at delivery with changes in red cell mass. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:1092-1101.
- Milman N, Bergholt T, Byg KE, et al. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol*. 2007;79:39-46.
- Bergmann RL, Gravens-Müller L, Hertwig K, et al. Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102:155-160.
- World Health Organization. Nutritional Anaemias. WHO, Geneva, 1972.
- World Health Organization. The Prevalence of Nutritional Anaemia in Women. WHO, Geneva 1992.
- Dowdle W. Centers for Disease Control: CDC Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1989;38:400-404.
- Sifakis S, Pharmakidis G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:125-136.
- World Health Organization (2001). Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. WHO/NHD/01.3
- Milman N. Peripartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008;87:949-959.
- Milman N. Iron and pregnancy-a delicate balance. *Ann Hematol* 2006;85:559-565.
- Milman N, Bergholt T, Byg KE, et al. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1999;78:749-757.
- Fletcher J, Suter PE. The transport of iron by the human placenta. *Clin Sci*. 1969;36:209-220.
- Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, et al. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J*. 1994;309:(79-82).
- Kadyrov M, Kosanke G, Kingdom J, et al. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anemic women. *Lancet*. 1998;352:1747-1749.
- Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, et al. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:985-988.
- Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;156:588-600.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med*. 1991;325:687-694.
- Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, et al. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1241-1246.
- Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:577-580.
- Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, et al. Intravenous Versus Oral Iron for Treatment of Anemia in Pregnancy. A Randomized Trial. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1335-1340.
- Sifakis S, Angelakis E, Vardaki E, et al. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51:150-156.
- Cuervo LG, Mahomed K. Treatments of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2:CD 003094.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 1998;47:1-29.
- Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736.
- Hibbrand ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;I:1254.
- Rosenberg IH. Folic acid and neural tube defects – time for action? *N Engl J Med*. 1992;327:1875-1877.
- van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, et al. Folate, homocysteine and neural tube defects. An overview. *Exp Biol Med*. (Maywood) 2001;226:243-270.
- Murphy MM, Molloy AM, Ueland PM, et al. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring. *The Journal of Nutrition*. 2007;137:1863-1866.
- Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid

- fortification. *Pediatrics* March 1, 2009;123:917-923.
36. Pardo J, Gindes L, Orvieto R. Cobalamin (vitamin B12) metabolism during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;84:77-78.
  37. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:251-269.
  38. Alfred Ian Lee, Maureen M. Okam. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25:241-259.
  39. Μανίτσα Α. Μεσογειακή αναιμία στην κύηση. Παθήσεις του αίματος και κύηση. University Studio Press. 2003:59-62.
  40. Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematology* 2012; 2012:208-214.
  41. Blattner P, Dar H, Nitowsky HM. Pregnancy outcome in women with sickle cell trait. *JAMA.* 1997;238:1392-1394.
  42. Larrabee KD, Monga M. Women with sickle cell trait are at increased risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:425-428.
  43. Alleyne SI, Rauseo RD, Serjeant GR. Sexual development and fertility of Jamaican female patients with homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1981;141:1295-1297.
  44. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicenter survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:947-951.
  45. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, et al. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:125.e1-5.
  46. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, et al. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstetrics and Gynaecology* 2004;103:1278-1285.
  47. Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of hydroxyurea in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology.* 1975;11:169-178.
  48. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148:939-955.
  49. Keegan J, Parva M, Finnegan M, Gerson A, Belden M. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis.* 2010;29:175-191.
  50. Maulik D, Mundy D, Heitmann E. Evidence-based approach to umbilical artery Doppler fetal surveillance in high-risk pregnancies: An update. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53:869-878.
  51. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med.* 1988;319:1447-1452.
  52. Grossetti E, Carles G, El Guindi W, et al. Selective prophylactic transfusion in sickle cell disease. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:1090-1094.
  53. Koshy M. Sickle cell disease and pregnancy. *Blood Rev* 1995;9:157-164.
  54. Hassell K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:903-916.
  55. Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, et al. Beta-Thalassemia Minor During Pregnancy. *Ostet Gynecol.* 2004;103:1273-1277.
  56. Liang ST, Wong VC, So WW, et al. Homozygous alpha-thalassaemia: clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. *Br J Obstet Gynecol.* 1985;92:680-684.
  57. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, et al. Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood.* 2004;104:34-39.
  58. Kilpatrick SJ, Laros RK. Thalassemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38:485-496.
  59. Mordel N, Birkenfeld A, Goldfarb AN, Rachmilewitz EA. Successful full-term pregnancy in homozygous beta-thalassemia major: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1989;73:837-840.
  60. Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: An Italian multicenter experience. *Haematologica.* 2010;95:376-381.
  61. Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: Is it harmful? *Am J Hematol.* 1999;60:24-26.
  62. Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:300-307.
  63. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis and pregnancy. *Vox Sanguinis* 1982;43:169-176.
  64. Clark P, Greer I. AIHA in pregnancy. In: *Practical Obstetric Hematology.* Taylor and Francis. 2006:56-58.
  65. Aitchison RG, Marsh JC, Hows JM, Russell NH, Gordon-Smith EC. Pregnancy associated aplastic anaemia: a report of five cases and review of current management. *Br J Haematol.* 1989;73:541-545.
  66. Fleming AF. Hypoplastic anemia in pregnancy. *Clin Hematol.* 1973;2:477-496.
  67. Kwon JY, Lee Y, Shin JC, Lee JW, RHA JG, Kim SP. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;95:115-120.
  68. Knispel JW, Lynch VA, Viele BD. Aplastic anemia in pregnancy: A case report, review of the literature and a re-evaluation of management. *Obst Gyne Survey.* 1976;31:523-528.
  69. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Eng J Med* 1982;306:645-652.
  70. Choudhry VP, Gupta S, Gupta M, et al. Pregnancy associated aplastic anemia-a series of 10 cases with review of literature. *Hematology* 2002;7:233-238.
  71. Doney K, Storb R, Buckner CD, Sanders J, Witherspoon R, Thomas ED. Marrow transplantation for treatment of pregnancy-associated aplastic anemia. *Exp Hematol.* 1985;13:1080-1083.