

## Θρομβοφιλία στην κύηση

*Δέσποινα Μπαρμπαρούση, Ενκελέιντα Τράιτσε*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η κύηση αποτελεί εκ προοιμίου προθρομβωτική κατάσταση λόγω αύξησης των επιπέδων αρκετών παραγόντων πήξης, ελάττωσης των επιπέδων ορισμένων ανασταλτών αυτής καθώς και της αγγειοδιασταλτικής δράσης των οιστρογόνων. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος συμμετέχει στη νοσηρότητα των εγκύων γυναικών, ενώ η πνευμονική εμβολή αποτελεί την πρώτη αιτία μητρικού θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Η Θρομβοφιλία, όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση σε θρόμβωση, που αποδίδεται σήμερα σε ανώμαλη λειτουργικότητα ή έλλειψη παραγόντων πήξης ή ανασταλτών αντίστοιχα, πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο θρόμβωσης κατά την εγκυμοσύνη ιδιαίτερα όταν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες. Η θρομβοφιλία έχει επίσης συσχετισθεί με μαιευτικές επιπλοκές και πτωχή έκβαση της κύησης (εμβρυϊκό θάνατο, προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα, ενδομήτρια καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης), καθώς η θρόμβωση στην πλακουντιακή κυκλοφορία θεωρείται ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός των παραπάνω διαταραχών. Παρά ταύτα, δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις που στηρίζουν αυτή τη συσχέτιση, με εξαίρεση την ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Ακόμα περισσότερο, δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις βασισμένες σε καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, που να στηρίζουν αυτή τη θεωρία έτσι ώστε να δικαιολογείται η καθιέρωση του ελέγχου θρομβοφιλίας ως καθολικού προληπτικού ελέγχου (screening test) για την πρόβλεψη των μαιευτικών επιπλοκών στις έγκυες γυναίκες, πολύ δε περισσότερο η χρήση θρομβοπροφύλαξης για την αντιμετώπισή τους.

Haema 2014; 5(1): 89-98 Copyright EAE

### Εισαγωγή

Η κύηση είναι υπερπηκτική κατάσταση λόγω φυσιολογικών μεταβολών των παραγόντων πήξης όπως αύξηση APCR στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο, μείωση πρωτεΐνης S (PS), αύξηση ινωδογόνου και FII, FVII, FVIII και FX, αύξηση TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor), και PAI-1 και PAI-2 (Plasminogen Activator Inhibitor).<sup>1</sup>

Η υπερπηκτική κατάσταση επιτείνεται ακόμη περισσότερο από τη φλεβική στάση στα κάτω άκρα λόγω πίεσης της μήτρας στην κάτω κοίλη φλέβα και στις φλέβες της πυέλου, τη μειωμένη κινητικότητα αλλά και τη διαδικασία του τοκετού και ειδικά της καισαρικής τομής. Έτσι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE), στην οποία περιλαμβάνονται η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή στη μητέρα έχει συχνότητα 1/1600 κύσεις και είναι σημαντική αιτία θνητότητας στις ΗΠΑ.<sup>2</sup>

Η VTE στην κύηση επηρεάζεται και από την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου, όπως πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, ηλικία >35 ετών, πολλαπλές κύσεις, παχυσαρκία, κάπνισμα και ακινησία.<sup>3</sup>

Κληρονομική θρομβοφιλία είναι η παρουσία γενετικής τάσης προς φλεβική θρόμβωση και η συσχέτιση με VTE είναι αποδεδειγμένη, ενώ η αρτηριακή θρόμβωση είναι σπάνια.<sup>4</sup>

Η συσχέτιση κληρονομικής θρομβοφιλίας και κακής έκβασης της κύησης με μαιευτικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον πλακούντα, όπως είναι η απώλεια εμβρύου, η προεκλαμψία, η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR) και η αποκόλληση του πλακούντα είναι αμφιλεγόμενη.<sup>5</sup> Παρόλα αυτά, έχει οδηγήσει σε αυξημένο έλεγχο θρομβοφιλίας, αν και δεν υπάρχει καμία τεκμηρίωση του οφέλους από τη θεραπευτική αγωγή.<sup>1</sup>

### Αίτια κληρονομικής θρομβοφιλίας

Πιο συχνά αίτια είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (FVL) και η μετάλλαξη της προθρομβίνης

---

Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. "Αλεξάνδρα", Αθήνα  
Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Δέσποινα Μπαρμπαρούση, Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. "Αλεξάνδρα", Βασ Σοφίας 80, 115 28 Αθήνα, e-mail: barbarousi@gmail.com

FII 20210 (PGM), που αποτελούν 50-60% των περιπτώσεων στην Καυκάσια φυλή. Η έλλειψη PC, PS και AT είναι τα αίτια για τις υπόλοιπες περιπτώσεις. Αν και η κληρονομική θρομβοφιλία ανευρίσκεται μόνο στο 10% του πληθυσμού, είναι υπεύθυνη για το 50% της VTE στην κύηση.<sup>6</sup>

Ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται ακόμη περισσότερο όταν συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός παράγοντες θρομβοφιλίας, αν και οι θρομβοεμβολικοί παράγοντες δεν συνεισφέρουν στον ίδιο βαθμό στις θρομβωτικές επιπλοκές.<sup>7</sup>

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το ιστορικό θρόμβωσης στην ίδια την ασθενή ή στην οικογένεια (σε συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού και σε ηλικία <50 ετών).<sup>8</sup>

### **FV Leiden**

Η συχνότητα FVL στην Ευρώπη είναι περίπου 5% και είναι το αίτιο για σχεδόν το 40% της VTE στην κύηση.<sup>1</sup> Ο κίνδυνος VTE της εγκύου που είναι ετερόζυγος FVL, χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης είναι <0,2% και με ιστορικό θρόμβωσης αυξάνεται τουλάχιστον σε 10%. Ο κίνδυνος VTE της εγκύου που είναι ομόζυγη FVL, χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης είναι 1-2% και με ιστορικό θρόμβωσης αυξάνεται σε 17%.<sup>8,10</sup>

### **FII G20210 A**

Η συχνότητα PGM στην Ευρώπη είναι 3% και είναι το αίτιο για το 17% της VTE στην κύηση.<sup>10</sup>

Ο κίνδυνος VTE σε ετεροζυγωτία PGM και απουσία ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού θρόμβωσης είναι μικρότερος από 0,5%, ενώ σε ιστορικό θρόμβωσης ανέρχεται σε 10%.

Οι εγκυμονούσες με ομοζυγωτία PMG και με απουσία ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού θρόμβωσης έχουν κίνδυνο VTE 2-3%, ενώ με ιστορικό θρόμβωσης ο κίνδυνος ανέρχεται σε 17%. Η ταυτόχρονη παρουσία FVL και PGM, αν και ανευρίσκεται σε 1/10.000 ασθενείς, αυξάνει τον κίνδυνο της VTE στο 4-5%, ακόμη και αν δεν υπάρχει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης.<sup>8,10</sup>

### **Έλλειψη πρωτεΐνης C (PC)**

Η συχνότητα της έλλειψης PC είναι 0,2-0,3 % και ο κίνδυνος της εγκύου με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης είναι 2-7%. Τα νεογνά που είναι ομόζυγα για έλλειψη PC εμφανίζουν κεραυνοβόλο νεογνική πορφύρα και χρήζουν χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής δια βίου.<sup>1</sup>

### **Έλλειψη πρωτεΐνης S (PS)**

Σε εγκύους με θετικό ιστορικό θρόμβωσης, ο κίνδυνος VTE στην κύηση είναι 6-7%. Τα νεογνά που είναι ομόζυγα για έλλειψη PS εμφανίζουν κεραυνοβόλο νεογνική πορφύρα.<sup>1</sup>

### **Έλλειψη αντιθρομβίνης (AT)**

Η έλλειψη AT είναι σημαντικός θρομβογόνος και πολύ σπάνια, με συχνότητα 1/2500 ασθενείς. Ο κίνδυνος VTE εκτός κύησης είναι αυξημένος 25 φορές και αυξάνεται ακόμη περισσότερο εντός κύησης. Ωστόσο ο κίνδυνος μπορεί να είναι μικρότερος όταν δεν υπάρχει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης.<sup>1</sup>

### **MTHFR - Ομοκυστεΐνης**

Η ομοζυγωτία MTHFR μετάλλαξης είναι συχνό αίτιο αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης, αλλά δεν αυξάνει τον κίνδυνο VTE είτε στην κύηση ή εκτός κύησης και δεν πρέπει να περιλαμβάνεται στον έλεγχο θρομβοφιλίας.<sup>1</sup> Δεν συνιστάται η μέτρηση επιπέδων ομοκυστεΐνης γιατί συνήθως οι εγκυμονούσες λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με φυλλικό οξύ.<sup>1</sup>

### **Άλλες θρομβοφιλίες**

Η συσχέτιση των μεταλλάξεων FVH299R και πρωτεΐνης Z με την VTE δεν είναι σαφής και δεν ενδείκνυται να συμπεριλαμβάνονται στον έλεγχο θρομβοφιλίας. Τα αυξημένα επίπεδα FVIII είναι παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση του 1<sup>ου</sup> επεισοδίου θρόμβωσης αλλά όχι για υποτροπή VTE και δεν πρέπει να εκλαμβάνονται ως παράγοντας θρομβοφιλίας.<sup>11</sup>

Η ομοζυγωτία PAI-1 (4G/4G) θεωρείται θρομβογόνος και συνδέεται με αύξηση των επιπέδων του PAI-1, που είναι ακόμη περισσότερο αυξημένα σε συνύπαρξη με το γονότυπο D/D του αγγειομετατροπικού ενζύμου (ACE). Προς το παρόν δεν υπάρχουν ενδείξεις για έλεγχο σε γυναίκες με μαιευτικές επιπλοκές.<sup>11</sup>

### **Κίνδυνος VTE στην κύηση σε γυναίκες με θρομβοφιλία από προοπτικές μελέτες**

Η συσχέτιση θρομβοφιλίας και VTE στην κύηση που αναφέρθηκε προκύπτει από αναδρομικές μελέτες, αλλά σε προοπτικές μελέτες καταγράφεται πολύ μικρότερος κίνδυνος. Σε δύο μελέτες 4885 και 1707 εγκύων<sup>12,13</sup> με χαμηλού κινδύνου θρομβοφιλία και χωρίς ιστορικό VTE καμία δεν εμφάνισε θρόμβωση στην κύηση και στη λοχεία.

## Θρομβοφιλία και μαιευτικές επιπλοκές

Οι επαναλαμβανόμενες αποβολές αποτελούν σημαντικό πρόβλημα και είναι γνωστό ότι 15% των κύσεων καταλήγουν σε αποβολή, 5% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν  $\geq 2$  αποβολές και 1-2 % έχουν  $\geq 3$  αποβολές.<sup>14</sup> Οι μαιευτικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον πλακούντα είναι οι πρώιμες αποβολές, η αποκόλληση του πλακούντα, η καθυστέρηση ανάπτυξης εμβρύου (IUGR) ή μικρά για την ηλικία έμβρυα, η όψιμη αποβολή και η προεκλαμψία, επηρεάζουν συνολικά το 25% όλων των κύσεων.

Οι περισσότερες από τις επιπλοκές παραμένουν ανεξήγητες και παρότι έχουν δοκιμασθεί πολλές ορμονικές και ανοσολογικές θεραπείες, δεν υπάρχει αποτελεσματική αντιμετώπιση.

Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ)<sup>15,16</sup> η επίκτητη θρομβοφιλία και η κληρονομική θρομβοφιλία (FVL και PMG) είναι καταστάσεις που συνδέονται με μαιευτικές επιπλοκές του πλακούντα.<sup>17</sup> Και ειδικά για το ΑΦΣ υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των μαιευτικών επιπλοκών.<sup>15,16</sup> Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι οι ανεξήγητες αποβολές μπορεί να είναι αποτέλεσμα προθρομβωτικής κατάστασης. Οι επαναλαμβανόμενες αποβολές μπορεί να είναι αποτέλεσμα όχι μόνο θρόμβωσης, αλλά και επίδρασης της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης στην αναπτυσσόμενη τροφοβλάστη, και η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής να δρα και με άλλους μηχανισμούς, εκτός της αντιθρομβωτικής δράσης.<sup>18</sup>

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες συσχέτισης συγγενούς ή επίκτητης θρομβοφιλίας και μαιευτικών αποβολών μέσω του πλακούντα, αλλά οι μελέτες διαφέρουν ως προς τον χαρακτηρισμό πρώιμης και όψιμης αποβολής, ως προς τον προσδιορισμό ή χαρακτηρισμό της νόσου και συνήθως η διάγνωση γίνεται με βάση την έκβαση της κύησης και όχι με την αιτία που την προκάλεσε. Συνήθως υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των χαρακτηριστικών που προκαλούν επιπλοκές κύησης και μπορεί να υπάρχει διαταραχή στην εμφύτευση, έμφρακτα του πλακούντα, μικροαγγειακές θρομβώσεις. Τα ερωτήματα που τίθενται είναι:

- Αν η διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού είναι κοινή οδός για όλες τις επιπλοκές που οφείλονται στον πλακούντα και
- Αν οι επιπλοκές της κύησης που οφείλονται στον πλακούντα οφείλονται σε αγγειακές θρομβώσεις ή και σε μη θρομβωτικούς μηχανισμούς.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι στην προεκλαμψία υπάρχει μικροαγγειακή εναπόθεση ινώδους και έμφρακτα στον πλακούντα, υπάρχουν όμως και πειραματικά μοντέλα αιμοστατικών μηχανισμών σε επιπλοκές του πλακούντα που δείχνουν ότι η προστατευτική δράση της ηπαρίνης στην τροφοβλάστη, δεν οφείλεται στην αντιθρομβωτική της δράση.<sup>19</sup>

## Κληρονομική θρομβοφιλία και μαιευτικές επιπλοκές

Η κληρονομική θρομβοφιλία στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την κακή έκβαση της κύησης με μαιευτικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον πλακούντα.

## Αυτόματη αποβολή, απώλεια εμβρύου και νεκρό έμβρυο

Στις αναδρομικές μελέτες υπάρχει συσχέτιση μητρικής θρομβοφιλίας με τη μεμονωμένη απώλεια εμβρύου  $>10^{15}$  εβδομάδας και ειδικά  $>20^{15}$  εβδομάδας κύησης και όχι με την πρώιμη αποβολή.<sup>20,21</sup> Για την αποσαφήνιση της συσχέτισης μητρικής θρομβοφιλίας και απώλειας εμβρύου σε μεγάλη ηλικία κύησης ακολούθησαν και προοπτικές μελέτες. Έτσι σε μελέτη 5001 εγκύων διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση FVL με τη γέννηση νεκρού εμβρύου, αλλά όχι με την πρώιμη αποβολή<sup>22</sup> και τα ίδια ευρήματα είχε και η μελέτη 102 αλληλοδιάδοχων γυναικών με απώλεια κύησης.<sup>23</sup>

Στην GOAL-Study<sup>24</sup> συμμετείχαν 4250 έγκυες, 3,5% ήταν φορείς FVL και δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με κακή έκβαση της κύησης και τα ίδια αποτελέσματα είχε μελέτη από τη Δανία.<sup>25</sup>

Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη 7343 εγκύων ελήφθη αίμα στην αρχή της κύησης, καταγράφηκε η έκβαση της κύησης και μετά τον τοκετό έγινε έλεγχος για FVL, PMG. Θρομβοφιλία είχε 6,9% των εγκύων και από αυτές 11,64% εμφάνισε μαιευτικές επιπλοκές σε σύγκριση με 11,23% της ομάδας ελέγχου.<sup>26</sup>

Σε μελέτη 491 ασθενών με θρομβοφιλία και απώλεια κύησης, η παρουσία ενός ή περισσότερων παραγόντων θρομβοφιλίας στη μητέρα φαίνεται ότι δρούσε προστατευτικά στις επανειλημμένες αποβολές  $<10^{11}$  εβδομάδα, αλλά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αποβολής  $>10^{11}$  εβδομάδα.<sup>27</sup>

Αυτή η παράδοξη παρατήρηση ότι η παρουσία θρομβοφιλίας στη μητέρα δρα προστατευτικά στις πρώιμες αποβολές, δεν είναι μη αναμενόμενη. Τα πρώιμα στάδια της κύησης έχουν φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα οξυγόνου και το οξυγόνο μπορεί να δρα και καταστροφικά στην εμβρυονική περίοδο.<sup>28</sup> Έτσι η επίδραση της μητρικής θρομβοφιλίας, στη μητροπλακούντια κυκλοφορία και στην παροχή του οξυγόνου θα αναμένετο να είναι καταστροφική στο τέλος της κύησης και όχι στο 1ο τρίμηνο της κύησης.

Σε μεγάλη μετά-ανάλυση προοπτικών μελετών η παρουσία FVL είχε αυξημένο κίνδυνο απώλειας εμβρύου αλλά όχι μαιευτικών επιπλοκών.<sup>29</sup>

Σε πολύ πρόσφατη μελέτη παρατήρησης από τη Γαλλία, οι γυναίκες με FVL ή PMG και τρεις συνεχόμενες

ανεξήγητες αποβολές πριν τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα είχαν την ίδια επίπτωση αυτόματων αποβολών (14%) με τις γυναίκες χωρίς θρομβοφιλία (19,2%). Καμμία από τις γυναίκες με πρώιμες αποβολές δεν πήρε αγωγή με ασπιρίνη ή ΧΜΒΗ. Ωστόσο με την πρόοδο της κύησης, οι γυναίκες με θρομβοφιλία είχαν στατιστικά μεγαλύτερη συχνότητα εμβρυικών θανάτων (8,8%) σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς θρομβοφιλία (2,3%).<sup>30</sup>

### **IUGR - Προεκλαμψία - Αποκόλληση του πλακούντα**

Από τις μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ θρομβοφιλίας και IUGR.<sup>31</sup>

Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση προεκλαμψίας και FVL.<sup>12</sup>

Επίσης δεν προκύπτει καμία συσχέτιση μεταξύ αποκόλλησης του πλακούντα και FVL ή PMG.<sup>32</sup>

### **Ποιες γυναίκες θα ελεγχθούν για θρομβοφιλία**

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας δεν πρέπει να γίνεται ως ρουτίνα. Σύμφωνα με τις οδηγίες του ACOG πρέπει να γίνει μόνο όταν τα αποτελέσματα θα επηρεάσουν την αντιμετώπιση στην κύηση ή στον τοκετό. Δεν πρέπει να γίνει όταν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου και η έγκυος θα λάβει οπωσδήποτε αντιπηκτική αγωγή.<sup>11</sup>

### **Έλεγχος θρομβοφιλίας συνιστάται:**

Σε γυναίκες με ιστορικό VTE που συνδέεται με παροδικό παράγοντα κινδύνου, όπως κάταγμα, χειρουργική επέμβαση ή παρατεταμένη ακινησία. Σε απουσία θρομβοφιλίας οι έγκυες έχουν χαμηλό κίνδυνο VTE και δεν χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής στην κύηση, ενώ αν έχουν θρομβοφιλία έχουν αυξημένο κίνδυνο που εξαρτάται από το είδος της θρομβοφιλίας.<sup>33</sup>

Σε γυναίκες χωρίς ιστορικό θρόμβωσης που έχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με ιστορικό υψηλού κινδύνου θρομβοφιλίας ή VTE σε ηλικία <50 ετών.<sup>11</sup>

### **Έλεγχος θρομβοφιλίας δεν συνιστάται:**

Σε γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ή μη επαναλαμβανόμενων πρώιμων αποβολών, αποκόλλησης πλακούντα, IUGR ή προεκλαμψία, γιατί δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση και γιατί δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής βελτιώνει την έκβαση της κύησης.<sup>11,34</sup>

Οι συστάσεις για έλεγχο γυναικών με ιστορικό απώλειας εμβρύου μετά τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης με ιστολο-

γικές ενδείξεις ισχαιμίας και εμφράκτων του πλακούντα ή θρόμβωσης των μητριαίων αγγείων είναι αντικρουόμενες. Ο κίνδυνος υποτροπής είναι σχετικά χαμηλός και δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής, ωστόσο στις γυναίκες αυτές πρέπει να γίνει έλεγχος για ΑΦΑ.

### **Πότε θα γίνει ο έλεγχος της θρομβοφιλίας;**

Οι ιδανικές συνθήκες για να γίνει ο εργαστηριακός έλεγχος θρομβοφιλίας είναι:

Τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά από το επεισόδιο θρόμβωσης, καθώς και οκτώ εβδομάδες μετά την τελευταία κύηση ή απώλεια κύησης.

Η γυναίκα δεν πρέπει να είναι εγκυμονούσα και δεν πρέπει να λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή ή θεραπεία με ορμονικά σκευάσματα.<sup>35</sup>

### **Ο εργαστηριακός έλεγχος θρομβοφιλίας περιλαμβάνει:**

- APCR και FVL: Η μέτρηση της APCR πρέπει να γίνεται με μεθόδους 2<sup>ης</sup> γενιάς και είναι αξιόπιστη στην κύηση και σε θρόμβωση, αλλά δεν είναι αξιόπιστη σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Σε χαμηλά επίπεδα APCR γίνεται μοριακός έλεγχος για FVL.
- FVL και PMG: γίνεται μοριακός έλεγχος και είναι αξιόπιστος, σε κύηση, σε θρόμβωση και σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής.
- PC: μετράται η δραστηριότητα της PC και είναι αξιόπιστη στην κύηση, αλλά δεν είναι αξιόπιστη σε θρόμβωση και σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής.
- PS: Η μέτρηση δεν είναι αξιόπιστη στην κύηση, σε θρόμβωση και σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Αν είναι απαραίτητη η μέτρηση στην κύηση, τα κατώτερα φυσιολογικά όρια είναι 30% στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο και 24% στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο.
- AT: Μετράται η δραστηριότητα της AT και η μέτρηση είναι αξιόπιστη στην κύηση αλλά δεν είναι αξιόπιστη σε θρόμβωση και σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής.
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα: Επιπρόσθετα οι ασθενείς πρέπει να ελεγχθούν για ΑΦΣ (επίκτητη θρομβοφιλία). Σε γυναίκες με ιστορικό απώλειας εμβρύου και ΑΦΣ μπορεί να βελτιωθεί η έκβαση της κύησης με θεραπευτική αγωγή.

### **Αντιπηκτική αγωγή στην κύηση**

Η απόφαση χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής στην εγκυμονούσα εξαρτάται από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης, την παρουσία θρομβοφιλίας και την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου (και-

σαρική τομή, παχυσαρκία, παρατεταμένη ακινησία), ενώ η εκτίμηση της κάθε εγκύου πρέπει να εξατομικεύεται.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν διά βίου αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη, στην κύηση τίθενται σε αγωγή με XMBH που προτιμάται έναντι της κλασικής ηπαρίνης.<sup>1</sup>

Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να αρχίζει νωρίς στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο γιατί ο κίνδυνος VTE αρχίζει νωρίς στην κύηση και είναι ακόμη υψηλότερος στη λοχεία. Γι' αυτό η αντιπηκτική αγωγή στη λοχεία είναι ίδια ή και πιο επιθετική της αγωγής στην κύηση και μερικές φορές υπάρχει ένδειξη θεραπείας στη λοχεία σε εγκύους που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή στην κύηση.

Σε όλες τις γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης συνιστάται η χρήση ελαστικών καλτσών στην κύηση και στη λοχεία.

Η χορήγηση θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης διακόπτεται 24-36 ώρες πριν τον προγραμματισμένο τοκετό ή την καισαρική τομή για να μειωθούν οι κίνδυνοι αιμορραγικών επιπλοκών και της επισκληριδίου αναισθησίας. Στις εγκυμονούσες που είναι σε προφυλακτική αγωγή συνιστάται με την έναρξη των ωδινών να διακόπτεται η χορήγηση. Δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών στον τοκετό, αν έχουν περάσει περισσότερες από 4 ώρες μετά τη χορήγηση. Η δράση της κλασικής ηπαρίνης μπορεί να αναστραφεί με θειική πρωταμίνη. Η αφαίρεση της κάνουλας της επισκληριδίου αναισθησίας πρέπει να γίνεται 12 ώρες μετά τη χορήγηση προφυλακτικής δόσης και 24 ώρες μετά τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης. Σε γυναίκες με φυσιολογικά λόχεια, η χορήγηση ηπαρίνης μπορεί να αρχίσει 4-6 ώρες μετά τον τοκετό και 6-12 ώρες μετά την καισαρική τομή. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη μπορεί να αρχίσει αμέσως μετά τον τοκετό, γιατί χρειάζονται μερικές μέρες για να επιτευχθεί αντιπηκτική δράση. Η βαρφαρίνη και η XMBH δεν απεκκρίνονται στο γάλα και επιτρέπεται ο θηλασμός.<sup>1</sup>

Τα χορηγούμενα σχήματα αντιπηκτικής αγωγής στην κύηση είναι:

#### **Προφυλακτική αγωγή με XMBH**

Χορήγηση ΥΔ μία φορά την ημέρα Enoxaparin 40 IU ή Dalteparin 5000 IU ή Tinzaparin 4500 IU.

#### **Θεραπευτική αγωγή με XMBH**

Χορήγηση ΥΔ Enoxaparin 1 mg/Kg κάθε 12 ώρες ή Dalteparin 200 IU/Kg ΥΔ/ημέρα ή Dalteparin 100 IU/Kg ΥΔ κάθε 12 ώρες ή Tinzaparin 175 IU/Kg ΥΔ/ημέρα.

#### **Προφυλακτική αγωγή με κλασική ηπαρίνη**

UFH είναι 5000 ΥΔ κάθε 12 ώρες (mini -dose)  
 UFH 5000 - 10.000 ΥΔ κάθε 12 ώρες  
 UFH 5000 - 7500 ΥΔ κάθε 12 ώρες στο 1ο τρίμηνο  
 UFH 7500 - 10.000 ΥΔ κάθε 12 ώρες στο 2ο τρίμηνο  
 UFH 10.000 ΥΔ κάθε 12 ώρες στο 3ο τρίμηνο.

#### **Θεραπευτική αγωγή με κλασική ηπαρίνη**

UFH 10.000 ΥΔ κάθε 12 ώρες και προσαρμογή της

δόσης βάσει του aPTT, με θεραπευτικό στόχο (1.5-2.5 του αρχικού aPTT) έξι ώρες μετά τη χορήγηση.

#### **Αντιπηκτική αγωγή μετά τον τοκετό**

Προφυλακτική αγωγή με XMBH ή Κλασική ηπαρίνη για 4-6 εβδομάδες.

Αντιπηκτικά από του στόματος για 4-6 εβδομάδες με στόχο INR 2-3 και ταυτόχρονη αρχική χορήγηση ηπαρίνης μέχρι το INR να είναι θεραπευτικό για δύο συνεχόμενες ημέρες.

### **Προφύλαξη από την VTE στην κύηση και στη λοχεία**

#### **Γυναίκες με θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου στην κύηση:**

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό VTE και την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου VTE.

**Με ιστορικό VTE:** Οι εγκυμονούσες με θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου (FVL, PMG, PC, PS) και ιστορικό επεισοδίου VTE, έχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και πρέπει να λάβουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή στην κύηση και στη λοχεία.<sup>1</sup>

**Χωρίς ιστορικό VTE:** Οι εγκυμονούσες με θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου και χωρίς ιστορικό θρόμβωσης δεν χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής στην κύηση. Θα πρέπει να εκτιμάται ο κίνδυνος θρόμβωσης στην κάθε γυναίκα και να γίνεται συχνή παρακολούθηση για κλινικά σημεία και συμπτώματα VTE.<sup>1</sup> Σε παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου, όπως παρατεταμένη ακινησία ή παχυσαρκία, ή επεισόδιο VTE στην οικογένεια είναι εύλογη η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

#### **Γυναίκες με θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου στη λοχεία:**

Η αντιμετώπιση γίνεται βάσει των οδηγιών ACOG ή ACCP ή RCOG.

**Οδηγίες ACOG:** Ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι αρκετά χαμηλός και μετά τον τοκετό συνιστάται στενή παρακολούθηση χωρίς αντιπηκτική αγωγή, εκτός αν υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, παρατεταμένη, ακινησία, επεισόδιο ιδιοπαθούς VTE σε συγγενή πρώτου βαθμού και σε ηλικία <50 ετών).<sup>11</sup> Η καισαρική τομή είναι παράγοντας κινδύνου και το 80% της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής μετά τον τοκετό συμβαίνει μετά από καισαρική τομή.<sup>36</sup> Για τον λόγο αυτόν συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής και η χρήση ελαστικών καλτσών.<sup>37</sup>

**Οδηγίες ACCP:** Συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής στη λοχεία, όταν υπάρχει

οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης ή καισαρική τομή.<sup>34</sup>

**Οδηγίες RCOG:** Χορηγείται προφυλακτική αγωγή για 7 μέρες μετά τον τοκετό ή για 6 εβδομάδες αν υπάρχει ιστορικό θρόμβωσης στην οικογένεια ή υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση.<sup>38</sup>

### **Γυναίκες με θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου στην κύηση και στη λοχεία:**

**Οδηγίες ACOG:** Γυναίκες με θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου, (ΑΤ, διπλή ετεροζυγωτία FVL και PMG, ομοζυγωτία FVL ή ομοζυγωτία PMG) λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή στην κύηση και στη λοχεία, ανεξάρτητα από την παρουσία ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού VTE.<sup>11</sup>

**Οδηγίες ACCP:** Λαμβάνονται υπ' όψιν το ιστορικό. Για γυναίκες με θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου και χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό VTE, συστήνεται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μόνο στη λοχεία. Σε παρουσία οικογενειακού ιστορικού VTE συστήνεται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στην κύηση και στη λοχεία.<sup>34</sup>

### **Πρόληψη των επιπλοκών της κύησης σε θρομβοφιλία**

Από τις μελέτες φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση κληρονομικής θρομβοφιλίας και επιπλοκών κύησης μέσω του πλακούντα και δεν υποστηρίζεται η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής για πρόληψη τους.<sup>34</sup>

Η κάθε περίπτωση πρέπει να εκτιμάται ξεχωριστά και να λαμβάνονται υπ' όψιν το ιατρικό και μαιευτικό ιστορικό, η ιστοπαθολογία του πλακούντα και η παρουσία άλλων αιτίων επιπλοκών της κύησης (μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανατομικές διαταραχές της μήτρας, ανωμαλία στο έμβρυο, λοίμωξη του εμβρύου, έκθεση μητέρας σε τερατογόνους ουσίες).

Η αντιμετώπιση αυτών των εγκύων είναι περίπλοκη και χρήζουν αντιμετώπισης σε εξειδικευμένα κέντρα.

Σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, η χορήγηση ασπιρίνης ή ασπιρίνης με ηπαρίνη δεν βελτίωσε την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με ανεξήγητη απώλεια εμβρύου πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα<sup>39</sup> ή μετά την 24<sup>η</sup> εβδομάδα<sup>40</sup> αλλά ο περιορισμός των μελετών είναι ότι δεν υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ πρώιμης και όψιμης αποβολής και ότι οι περισσότερες γυναίκες δεν είχαν θρομβοφιλία.

Στην NOH-APS-Study σε γυναίκες με θρομβοφιλία και ιστορικό απώλειας εμβρύου >10<sup>η</sup> εβδομάδα, η χορήγηση ηπαρίνης μείωσε τον κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου και τις επιπλοκές της κύησης μέσω του πλακούντα. Στις γυναίκες με θρομβοφιλία και ιστορικό αποβολών ≤10<sup>η</sup> εβδομάδας κύησης η χορήγηση ηπαρίνης πιθανόν να βοήθησε, αλλά οι αριθμοί της μελέτης είναι μικροί.<sup>30</sup>

Η μελέτη NOH-APS είναι ισχυρή λόγω του αριθμού

των ασθενών, την προσεκτική ταξινόμηση σύμφωνα με την έκβαση της κύησης, την ταξινόμηση των αποβολών πριν τη 10<sup>η</sup> και μετά τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, τον αποκλεισμό των γυναικών με ιστορικό θρόμβωσης και τον έλεγχο για θρομβοφιλία και ΑΦΑ που έγινε εκ των υστέρων. Τα αποτελέσματα συμφωνούν με τις τρέχουσες οδηγίες για χορήγηση XMBH σε γυναίκες με θρομβοφιλία (FV L ή PMG) και ιστορικό αποβολής σε μεγάλη ηλικία κύησης. Θέτουν βέβαια και ερωτηματικά, ως προς τις τρέχουσες οδηγίες του ACCP να μη χορηγείται αντιπηκτική αγωγή σε γυναίκες με θρομβοφιλία FVL ή PMG και ιστορικό πρώιμων αποβολών ή επιπλοκών κύησης μέσω του πλακούντα.

### **Παρακολούθηση του εμβρύου και προγραμματισμός τοκετού**

Μετά την 36<sup>η</sup> εβδομάδα συνιστάται έλεγχος του εμβρύου με NST (Non Stress Test) ανά εβδομάδα και τοκετός στις 39 εβδομάδες, αν δεν υπάρχουν μαιευτικές επιπλοκές. Σε παρουσία μαιευτικών επιπλοκών, ο έλεγχος του εμβρύου αρχίζει νωρίτερα και ο χρόνος τοκετού καθορίζεται ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές της μητέρας και του εμβρύου.

### **Κύηση σε γυναίκες με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο**

#### **Κύηση**

Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) χαρακτηρίζεται από την ταυτόχρονη παρουσία κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων<sup>41</sup> και στην κύηση μπορεί να εκδηλωθεί με αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση ή ως μαιευτικό ΑΦΣ.

#### **I. Κλινικά κριτήρια**

- Αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση ή θρόμβωση μικρών αγγείων, σε όργανο ή ιστό
- Επιπλοκές της κύησης, όπως
  - ≥1 ανεξήγητος εμβρυϊκός θάνατος τη ≥10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης με φυσιολογική μορφολογία εμβρύου, διαπιστωμένη είτε υπερηχογραφικά ή με άμεση παρατήρηση μετά την αποβολή.
  - ≥1 πρόωρος τοκετός με φυσιολογική μορφολογία νεογνού πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα, λόγω σοβαρής προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή ανεπάρκειας του πλακούντα.
  - ≥3 συνεχόμενες, ανεξήγητες, αυτόματες αποβολές πριν τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα μετά τον αποκλεισμό ανατομικών και ορμονικών διαταραχών στη μητέρα, και αποκλεισμό χρωμοσωμικών διαταραχών στη μητέρα και στον πατέρα.

## II. Εργαστηριακά κριτήρια

Η παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (ΑΦΑ) έναντι των πρωτεϊνών που συνδέονται με τα φωσfolιπίδια, σε 2 μετρήσεις και με διαφορά 12 εβδομάδων.

- Αντιπηκτικά λύκου (LA)
- Μέσος ή υψηλός τίτλος αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης, (ACA) IgG ή και IgM
- Μέσος ή υψηλός τίτλος αντισωμάτων έναντι β2 γλυκοπρωτεΐνης (β2-GPI) IgG ή και IgM

Τα ΑΦΑ που αφορούν μαιευτικές επιπλοκές είναι τα LA και τα ACA,<sup>41</sup> αν και η παρουσία β2 -GPI μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για όνιμες αποβολές και/ή θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

### Πρωτοπαθές Μαιευτικό Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Ειδική υποκατηγορία αποτελεί το πρωτοπαθές Μαιευτικό Αντιφωσfolιπιδικό Σύνδρομο (Μαιευτικό ΑΦΣ). Είναι αυτοάνοσο με πρώτη εκδήλωση στην κύηση, επίκτητο, άγνωστης αιτιολογίας και συνήθως τα αντισώματα είναι παροδικά. Εμφανίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, πρωτοτόκες αλλά και γυναίκες που έχουν ήδη άλλες επιτυχείς κύησεις. Εκδηλώνεται με καθ' ἑξιν αποβολές σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης, με πρόωρο τοκετό, ανεπάρκεια πλακούντα, IUGR, ενδομήτριο θάνατο εμβρύου και προεκλαμψία.

Συνήθως οι γυναίκες με Μαιευτικό ΑΦΣ «προστατεύονται» από άλλες θρομβωτικές εκδηλώσεις εκτός κύησης.

### Πιθανοί μηχανισμοί νοσηρότητας στην κύηση

Η παθογένεση της νοσηρότητας στην κύηση γυναικών με ΑΦΣ δεν είναι πλήρως γνωστή, αν και φαίνεται ότι παίζει ρόλο η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, του ενδοθηλίου και η προπηκτική δράση των αντισωμάτων.<sup>42</sup> Αν και η θρόμβωση είναι ένας μηχανισμός για την κακή έκβαση της κύησης, δεν έχουν όλοι οι πλακούντες ενδείξεις θρόμβωσης ή εμφράκτων.

Τα ΑΦΑ έχουν άμεση δράση στην τροφοβλάστη, αναστέλλουν τη χοριακή γοναδοτροπίνη, προκαλούν απόπτωση, μεταβάλλουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης περιορίζοντας τη διείσδυση της τροφοβλάστης και σε καλλιέργειες κυττάρων ενδομητρίου αναστέλλουν τη μετατροπή τους σε φθαρτό.<sup>43</sup>

Σημαντικό ρόλο έχει η πρωτεΐνη αννεξίνη V, που είναι σε αφθονία στην επιφάνεια της μεμβράνης της συγκυτιοτροφοβλάστης του πλακούντα. Με την παρουσία της στη θέση αυτή προστατεύει τα φωσfolιπίδια και προλαμβάνει την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης.<sup>44</sup>

## Αντιμετώπιση ΑΦΣ στην κύηση

### Έγκυες με ΑΦΣ και ιστορικό θρόμβωσης

Είναι υψηλού κινδύνου για υποτροπή θρόμβωσης και συνήθως λαμβάνουν αγωγή διά βίου με βαρφαρίνη. Σε ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης χορηγείται και χαμηλή δόση ασπιρίνης. Στην κύηση προτιμάται ΧΜΒΗ γιατί είναι πιο ασφαλής και αποτελεσματική από την κλασική ηπαρίνη, που ωστόσο παραμένει εναλλακτική επιλογή. Η ΧΜΒΗ χορηγείται σε δόση προσαρμοσμένη ή σε δόση 75% της θεραπευτικής.<sup>34</sup> Μετά τον τοκετό αρχίζει η χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος. Αν στις εγκύους με ΑΦΣ και ιστορικό θρόμβωσης, συνυπάρχει και ιστορικό νοσηρότητας σε προηγούμενη κύηση, η αντιμετώπιση είναι η ίδια.<sup>34</sup>

### Έγκυες με ΑΦΣ με ιστορικό νοσηρότητας στην κύηση

Στις εγκυμονούσες που η διάγνωση του ΑΦΣ τεκμηριώνεται από την παρουσία ΑΦΑ και ιστορικό νοσηρότητας στην κύηση, χορηγείται αγωγή. Μερικοί ειδικοί προτείνουν στενή παρακολούθηση. Ειδικότερα σε:

- Πρώιμη ή όψιμη απώλεια εμβρύου  
Για γυναίκες με ΑΦΑ και  $\geq 1$  απώλεια εμβρύου  $\geq 10^{\text{η}}$  εβδομάδα ή  $\geq 3$  ανεξήγητες συνεχόμενες αυτόματες αποβολές  $< 10^{\text{η}}$  εβδομάδα προτείνεται ασπιρίνη (50 - 100 mg/ημέρα), που αρχίζει με τις προσπάθειες σύλληψης, ενώ με την επιβεβαίωση της κύησης έναρξη προφυλακτικής αγωγής με ΧΜΒΗ.<sup>34</sup>
  - Πρόωρος τοκετός λόγω μητροπλακούντιας ανεπάρκειας  
Για γυναίκες με  $\geq 1$  πρόωρο τοκετό, πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα, λόγω σοβαρής προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή ανεπάρκειας του πλακούντα, προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης (50 - 100mg/ημέρα), από το τέλος του 1<sup>ου</sup> τριμήνου και μέχρι τον τοκετό.<sup>34,45</sup>
- Σε αποτυχία της ασπιρίνης ή όταν υπάρχουν εκτεταμένες θρομβώσεις στον πλακούντα, προτείνεται χορήγηση ΧΜΒΗ και ασπιρίνης.

### Παρουσία μόνο ΑΦΑ χωρίς κλινικά κριτήρια ΑΦΣ

Οι ασυμπτωματικές εγκυμονούσες με παρουσία ΑΦΑ και χωρίς κλινικά κριτήρια ΑΦΑ, αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία και είτε έχουν μικρή αύξηση του κινδύνου νοσηρότητας κύησης ή δεν έχουν καθόλου κίνδυνο.<sup>46</sup>

Επίσης η υγιής έγκυος με ΑΦΑ και χωρίς ιστορικό θρόμβωσης, δεν είναι βέβαιο ότι έχει κίνδυνο θρόμβωσης.<sup>34</sup> Δεν υπάρχουν οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών, ενώ επιτυχή έκβαση της κύησης χωρίς αγωγή θα έχει  $> 50\%$

των γυναικών. Οι επιλογές αντιμετώπισης είναι καμμία θεραπεία, μόνο ασπιρίνη, ή ασπιρίνης και ΧΜΒΗ.<sup>47</sup> Η απόφαση συνήθως εξατομικεύεται και η πλειονότητα των ειδικών συστήνει χορήγηση μόνο ασπιρίνης. Η ασπιρίνη εκτός από την αντιαιμοπεταλιακή δράση, δρα στην παραγωγή ιντερλευκίνης από τα λευκοκύτταρα, που προάγει τη φυσιολογική ανάπτυξη της τροφοβλάστης και έκφραση των ορμονών. Η χορήγηση ΧΜΒΗ πρέπει να αρχίζει μετά την επιβεβαίωση της κύησης.

### Εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες με ΑΦΑ

Δεν χορηγείται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε γυναίκες με ΑΦΑ, είτε ΑΑΑ ή ΛΑ, χωρίς κριτήρια ΑΦΣ που υποβάλλονται σε IVF γιατί η παρουσία των αντισωμάτων δεν επηρεάζει την έκβαση της κύησης. Οι οδηγίες για προληπτικό έλεγχο για ΑΦΑ σε IVF είναι αντικρουόμενες και η American Society for Reproductive Medicine<sup>48</sup> προτείνει να μην γίνεται έλεγχος, ενώ η American Society for Reproductive Immunology Antiphospholipid Antibody Committee διαφωνεί και προτείνει ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.<sup>49</sup>

### Παρακολούθηση μητέρας – εμβρύου σε κύηση με ΑΦΣ

Η κύηση με ΑΦΣ είναι υψηλού κινδύνου και χρήζει στενής παρακολούθησης της μητέρας και του εμβρύου προς αποφυγή επιπλοκών. Εκτός από τον συνήθη αρχικό έλεγχο, πρέπει να γίνεται μέτρηση αιμοπεταλίων, κρεατινίνης, τρανσαμινασών, λευκώματος και κρεατινίνης, ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης σε περίπτωση επιπλοκής του ΑΦΣ ή της κύησης. Έλεγχος με υπερηχογράφημα πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης για εκτίμηση ημερομηνίας τοκετού και στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο κάθε 3-4 εβδομάδες, για έλεγχο ανάπτυξης εμβρύου και ποσότητας αμνιακού υγρού.

### Αντιμετώπιση ΑΦΣ στον τοκετό

Η χορήγηση της ηπαρίνης διακόπτεται πριν τον τοκετό για να μπορεί να γίνει επισκληρίδιος αναισθησία και για να μειωθεί η αιμορραγία στον τοκετό.

Ο προγραμματισμός του τοκετού (είτε φυσιολογικός ή καισαρική τομή) γίνεται την 39<sup>η</sup> εβδομάδα.

Η ασπιρίνη μπορεί να διακοπεί μετά την 36<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και η ιδανική στιγμή είναι 7-10 ημέρες πριν τον τοκετό, για αποφυγή αυξημένης περιγεννητικής αιμορραγίας. Σε γυναίκες με ιστορικό σοβαρής αρτηριακής θρόμβωσης, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, θα πρέπει να εξατομικεύεται η εκτίμηση του κινδύνου διακοπής της ασπιρίνης σε σύγκριση με τον μικρό κίνδυνο περιγεννητικής αιμορραγίας.

### Αντιμετώπιση μετά τον τοκετό

Οι γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό θρόμβωσης, λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπής είναι σε αντιπηκτική αγωγή διά βίου και η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη αρχίζει άμεσα μετά τον τοκετό.

Δεν υπάρχουν οδηγίες για την αντιμετώπιση γυναικών με ΑΦΣ αλλά χωρίς ιστορικό θρόμβωσης ή γυναικών που έχουν μόνο ΑΦΑ.<sup>50</sup> Σε γυναίκες που ελάμβαναν πριν τοκετό ΧΜΒΗ και ασπιρίνη προτείνεται η συνέχιση της αγωγής για 6 εβδομάδες.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του ACCP, οι γυναίκες με ΑΦΑ και χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, σε παρουσία όμως ιστορικού θρόμβωσης προτείνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μετά τον τοκετό.<sup>34</sup>

### Αντισύλληψη

Οι γυναίκες με ΑΦΑ πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη ορμονών και αντισυλληπτικών που φαίνεται ότι δρουν σε συνέργεια με τα ΑΦΑ και αυξάνουν τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης. Οι γυναίκες με ΑΦΑ που πήραν αγωγή με αντισυλληπτικά είχαν πολύ αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

### Αποτυχία θεραπευτικής αγωγής

Για γυναίκες που έχουν κακή έκβαση της κύησης, παρά τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής, δεν υπάρχει θεραπεία δεύτερης γραμμής με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα.

**Ενδοφλέβια Ανοσοσφαιρίνη (IVIg):** Έχει δοκιμασθεί χορήγηση IVIG, 0.4g/kg/ημέρα × 5 μέρες κάθε μήνα, μετά την αποτυχία της κλασικής θεραπείας, χωρίς αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα. Η χρήση ανοσοσφαιρίνης πρέπει να γίνεται στα πλαίσια μελετών.

**Πλασμαφαίρεση:** Έχει δοκιμασθεί μετά την αποτυχία της κλασικής αγωγής, με περιορισμένα δεδομένα. Η χρήση της πλασμαφαίρεσης πρέπει να γίνεται στα πλαίσια μελετών.

**Υδροξυχλωροκίνη:** Η χορήγηση σε πειραματόζωα αναστρέφει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τις θρομβογόνες ιδιότητες των ΑΦΑ, και καταστέλλει τα επίπεδα των ΑΦΑ στον άνθρωπο. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα από χρήση σε εγκύους.

**Ιντερλευκίνη 3:** Σε πειραματόζωα με ΑΦΣ μειώνει σημαντικά τις αποβολές. Δεν υπάρχουν δεδομένα χορήγησης στον άνθρωπο.

**Γλυκοκορτικοειδή:** Τα γλυκοκορτικοειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως κυκλοφωσφαιμίδη και rituximab, δεν έχουν αποδεδειγμένη δράση σε γυναίκες χωρίς κύηση με ΑΦΣ και έχουν παρενέργειες. Τα επίπεδα των ΑΦΑ είναι ανθεκτικά στην ανοσοκατασταλτική αγωγή.



## Thrombophilia and Pregnancy

by Despoina Barbarousi, Trajce Enkeleida

*Haematology Department, General Hospital Alexandra, Athens, Greece*

**SUMMARY:** Pregnancy per se is a prothrombotic state due to the increment of the levels of many coagulation factors, the reduction of certain coagulation inhibitors and the vasodilating action of estrogens. Venous thromboembolism contributes in the morbidity of pregnant women, whereas pulmonary embolism is the primary cause of maternal death in the developed countries. Thrombophilia, namely the inherited or acquired susceptibility to thrombosis attributed lately to the abnormal function or deficiency of quite a few coagulation proteins or inhibitors, multiplies the risk of thrombosis during pregnancy specially when additional predisposing factors are present. Thrombophilia has also been related with obstetric complications and poor pregnancy outcome (fetal loss, pre-eclampsia, placental abruption, intrauterine growth retardation - IUGR) since thrombosis in the placental circulation is considered to be the possible underlying pathogenesis of the above disorders. Nevertheless, no prompt evidence supports this correlation, with the exception of antiphospholipid syndrome. Furthermore there is no clear evidence, based on well designed randomized trials, to justify the use of thrombophilia testing as 'screening' to predict obstetric complications in pregnant women population or much more, the use of anticoagulants to prevent them.

### Βιβλιογραφία

1. Inherited Thrombophilias in pregnancy, the American College of Obstetricians and Gynecologists. 2001; 124.
2. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance-United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003; 52:1-8.
3. Friederich PW. Frequency of pregnancy related venous thromboembolism in anticoagulant factor deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern-Med.* 1996; 125:955-960.
4. Kupferminc MJ, Yair D, Bornstein NM, et al. Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia. *Stroke.* 2000; 31:892.
5. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol.* 2008; 112:320.
6. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med.* 2000; 342:424.
7. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol.* 2007; 138:110.
8. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16:243.
9. Franco RF. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001; 109:396-384 (level III).
10. Gerhardt A. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and puerperum. *NEGM.* 2000; 342:374-80.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:706.
12. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:517.
13. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:5.
14. Younis JS, Ohel G, Brenner B, Ben-Ami M. Familial thrombophilia, the scientific rationale for thromboprophylaxis in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod.* 1997; 12:1389-90.
15. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:408-413.
16. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies or antiphospholipid antibodies. *BMJ.* 1997; 314:253-257.
17. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132:171-196.
18. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008; 14:623-645.
19. Jianzhong An, Magarya S, Waitara, Michelle Bordas, et al. Heparin rescues factor V Leiden-associated placental failure independent of anticoagulation in a murine high-risk pregnancy model. *Blood.* 2013; 121.
20. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361:901.
21. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996; 348:913.
22. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled

- study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127:68.
23. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, et al. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res.* 2006 117:681.
  24. Clark P, Walker ID, Govan L, et al. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol.* 2008; 140:236.
  25. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2012; 10:1320-1325.
  26. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2014; 12:469-78
  27. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004; 91:290.
  28. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1697.
  29. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010; 7:e1000292.
  30. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014; 123:414.
  31. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 113:1206.
  32. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101:6.
  33. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:1439.
  34. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141:e691S.
  35. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001; 114:512.
  36. Heyl PS, Sappenfield WM, Burch D, et al. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism: findings from two state-based mortality reviews. *Matern Child Health J* 2013; 17:1230.
  37. James A, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011; 118:718.
  38. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top 37a) <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/reducing-risk-of-thrombosis-green-top37a>.
  39. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010; 362:1586.
  40. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010; 115:4162.
  41. 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; 4:295.
  42. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002; 195:211.
  43. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132:171.
  44. Bogdanova N. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Hum Mol Genet.* 2007; 16:573-578.
  45. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012; 120:1514.
  46. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med.* 1991; 325:1063.
  47. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1028.
  48. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril.* 2008; 90:172.
  49. American Society for Reproductive Medicine 56th annual meeting. October 21-26, 2000. San Diego, California, USA. Abstracts. *Fertil Steril.* 2000; 74:S1
  50. Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA, et al. Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol.* 2007; 34:992.