

ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

Ορισμός

Ένας ορισμός των επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών (ΕΑΑ) με γενικότερη αποδοχή είναι ο εξής: > 3 συνεχόμενες αυτόματες απώλειες κύησης, η σύλληψη του οποίου έγινε με τον ίδιο σύντροφο και εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό γέννησης περισσότερων του ενός ζώντων εμβρύων. Στον ίδιο ορισμό ανήκουν και περιπτώσεις αποτυχίας ευόδωσης εγκυμοσύνης, μετά από επαναλαμβανόμενες εμβρυομεταφορές.

Στατιστικά στοιχεία

Γενικότερα το 55% των γονιμοποιημένων ωαρίων χάνονται κατά την περίοδο προ της εμφύτευσης (0-6 ημέρες). Μετά την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, τα ποσοστά διακοπής της κύησης είναι: 25% μεταξύ της 7^{ης} και 13^{ης} ημέρας, 0,85% μεταξύ της 18^{ης} και 21^{ης} εβδομάδας και 0,35% μετά την 21^η εβδομάδα.

Αίτια

- 1). Γενετικοί παράγοντες 6%
- 2). Ανατομικοί παράγοντες 6-10%
- 3). Λοιμώδεις παράγοντες <1%
- 4). Ενδοκρινολογικοί παράγοντες 8-29%
- 5). Μεταβολικοί παράγοντες
- 6). Θρομβοφιλία
- 7). Ανοσολογικοί παράγοντες 1-40%
- 8). Περιβαλλοντικοί, ψυχολογικοί παράγοντες
- 9). Άγνωστα αίτια 15-79%

1). Γενετικοί παράγοντες

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες – Καρυότυπος

α) Εμβρύου

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου προκαλούν απώλεια εμβρύου μέχρι τη 12^η εβδομάδα σε ποσοστό >50%. Σε ένα μικρότερο ποσοστό (5%) γεννιέται νεκρό έμβρυο και σπανιότατα (0,5%) ζωντανό έμβρυο.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες βρέθηκαν στο 60% του υλικού έκτρωσης των γυναικών με ιστορικό ΕΑΑ.

β) Γονέων

Σε ποσοστό 4-5% των ζευγαριών με ιστορικό ΕΑΑ, ένας από τους δυο αποδεικνύεται ότι είναι φορέας κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Διαπίστωση χρωμοσωμικής ανωμαλίας στους γονείς επιβάλλει καρυοτυπικό έλεγχο του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Παρατηρήσεις

Η εξέταση καρυότυπου δεν αποκαλύπτει το σύνολο των περιπτώσεων αποβολών που οφείλονται σε γενετικά αίτια. Αποβολές μπορεί να οφείλονται

και σε ανωμαλίες μεμονωμένων γονιδίων, χωρίς να μπορεί να γίνει η διάγνωσή τους με καρυοτυπικό έλεγχο.

Ενδείξεις κυτταρογενετικού ελέγχου

Νεογνά

- ◆ Κλασικές τρισωμίες (21,18,13)
- ◆ Συγγενείς Διαμαρτίες
- ◆ Νεογνό κορίτσι με βουβωνοκήλη (Testicular Feminization)
- ◆ Νεογνό κορίτσι με λεμφικό οίδημα (Turner)
- ◆ Αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα

Βρέφη και παιδιά

- ◆ Ψυχοκινητική καθυστέρηση
- ◆ Χαμηλό ανάστημα σε κορίτσι (Turner)

Έφηβοι

- ◆ Πρωτοπαθής αμηνόρροια (Turner)
- ◆ Έλλειψη δευτερογενών χαρακτήρων φύλου (Turner, Klinefelter)

Ενήλικες

- ◆ Καθ' έξιν αποβολές
- ◆ Ζευγάρι που γέννησε παιδί με συγγενείς ανωμαλίες, που απεβίωσε χωρίς να προλάβει να ελεγχθεί κυτταρογενετικά
- ◆ Γενικά σε κάθε άτομο που παρουσιάζει 3 ανεξάρτητες φαινοτυπικές ανωμαλίες
- ◆ Σε εφήβους και ενήλικες κάθε ηλικίας, που εμφανίζουν ψυχοκινητική καθυστέρηση
- ◆ Σε άτομα που παρουσιάζουν υπογοναδισμό ή και αζωοσπερμία (Klinefelter)

Σχέση χρωμοσωμικών ανωμαλιών - Ηλικία κύησης

- Υπολογίζεται ότι η αναλογία είναι μεγαλύτερη πριν από την 6^η εβδομάδα κύησης. Κανείς, όμως, δεν μπορεί να είναι απόλυτα ακριβής για πολύ πρώιμες αποβολές, που όχι μόνο λανθάνουν των εργαστηριακών εξετάσεων, αφού δε γίνεται απόξεση, αλλά οι περισσότερες διαφεύγουν της επίγνωσης.
- Η τρισωμία 16 ανιχνεύεται πιο συχνά σε υλικά από βιοψία λαχνών (11^η-12^η εβδομάδα) ή από λάχνες που προέρχονται από απόξεση ύστερα από αποβολή ή παλινδρόμηση.

Σχέση χρωμοσωμικών ανωμαλιών - φύλο - ηλικία μητέρας

- Αξιοσημείωτη είναι η διαφορά υπέρ των αρρένων σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
- Γενικά σε αυτόματες αποβολές, η συχνότητα των τρισωμικών είναι περίπου 45%, της μονοσωμίας X 24% και της τριπλοειδίας 16%. Οι υπόλοιπες

ανωμαλίες είναι διπλές τρισωμίες, τετραπλοειδίες, αμοιβαίες μεταθέσεις και μωσαϊκισμοί.

Χρωμοσωμικές διαταραχές – Γενετικές

Ανωμαλίες της διάπλασης και νοσήματα, που οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες, συμβαίνουν στο 3% όλων των νεογνών. Το γεγονός ότι πολλές διαταραχές δεν ανιχνεύονται μέχρι την παιδική ηλικία ανεβάζει το ποσοστό στο 6-8%.

Και οι 70 γνωστές διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορούν να διαγνωστούν προγεννητικά. Η εξέταση αυτή ενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών ή αν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό για χρωμοσωμική ανωμαλία.

Οι πιο κοινές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι:

- Σύνδρομο Down, 47+21, 1:600, αρσενικό και θηλυκό
- Σύνδρομο Klinefelter, 47 XXY, 1:800, αρσενικό
- Σύνδρομο YY, 47 XXY, 1:900, αρσενικό
- Σύνδρομο τριπλό X, 47 XXX, 1:1000, θηλυκό
- Σύνδρομο Turner, 45 X, 1:2500, θηλυκό
- Σύνδρομο Patau, 47+13, αρσενικό και θηλυκό
- Σύνδρομο Edwards, 47+18, αρσενικό και θηλυκό

2). Ανατομικοί παράγοντες

Ανατομικές ανωμαλίες μήτρας σχετίζονται με απώλεια εμβρύου μετά το πρώτο τρίμηνο. Συγγενείς ανωμαλίες μήτρας (δίκερω, μονόκερω μήτρα, ύπαρξη διαφράγματος) έχουν αναφερθεί σε αυξημένο ποσοστό μεταξύ των γυναικών με ΕΑΑ.

3). Λοιμώδεις παράγοντες

- CMV ή HHV5 στο σπέρμα του συζύγου
 - Μυκόπλασμα – ουρεόπλασμα
 - Χλαμύδια
 - Έρπη I, II στο περιφερικό αίμα της γυναίκας ή στο σπέρμα του συζύγου
 - Έρπη 6, 7, 8 στο σπέρμα του συζύγου
- Εξετάζοντας το σπέρμα του συζύγου, βλέπουμε ότι σε πολλές περιπτώσεις οι ιοί που ανιχνεύονται στα καθαρά εμβρυϊκά στοιχεία περιέχονται αυτούσιοι στο σπέρμα, ενώ δεν ανιχνεύονται στη γυναίκα, ούτε πριν ούτε μετά από μια αποτυχημένη εγκυμοσύνη.
- Ειδικά για τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV ή HHV5) πρέπει να τονιστεί ότι (με βάση πρώτες παρατηρήσεις) ταυτίζεται με την παρουσία της αγγειακής συμφόρησης, θρομβώσεων και αιμορραγικών νεκρώσεων, που συχνά παρατηρούνται στα υλικά απόξεσης μετά από μια παλίνδρομη κύηση.

Ο τροπισμός του ιού στα αγγεία είναι γνωστός, δεν έχει περιγραφεί όμως η σχέση του με τα αγγεία του φθαρθού.

- Η εργαστηριακή έρευνα για μυκόπλασμα – ουρεόπλασμα και χλαμύδια πρέπει να γίνεται με PCR. Στις μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενες μεθόδους (καλλιέργεια, ανοσοενζυμικές μέθοδοι), η ευαισθησία είναι γύρω στο 75%. Με τη μοριακή μέθοδο PCR, η ευαισθησία αγγίζει το 97%.

4). Ενδοκρινολογικοί παράγοντες

Ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης παρατηρείται συχνά (16-60%). Σακχαρώδης διαβήτης (καλά ρυθμιζόμενος) και δυσλειτουργία θυρεοειδούς (όχι μόνο η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων) βρίσκεται σπάνια. Η ύπαρξη πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί παράγοντα κινδύνου (25-40%) σε γυναίκες με ΕΑΑ.

5). Μεταβολικοί παράγοντες

- A) Νόσος του Wilson
- B) Υπεροομοκυστεϊναιμία

A) Η συχνή εμφάνιση απώλειας εμβρύου σε γυναίκες με νόσο του Wilson φαίνεται ότι έχει άμεση σχέση με τα υψηλά επίπεδα του χαλκού. Η νόσος είναι σπάνια.

B) Η υπεροομοκυστεϊναιμία είναι μεταβολική δυσλειτουργία, που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά αποβολών. Υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης έχουν συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης και αγγειοπάθειας.

Για την εργαστηριακή διερεύνηση συνίστανται οι μετρήσεις:

- Ομοκυστεϊνης
- Φυλλικού οξέος
- Ανίχνευση μεταλλάξεων MTHFR, C677T με PCR

6). Θρομβοφιλία

Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια προδιάθεση για θρόμβωση των αρτηριών ή των φλεβών. Τόσο η φλεβική όσο και η αρτηριακή θρόμβωση αποτελούν πολύπλοκες νοσολογικές οντότητες, όπου διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συνεισφέρουν στην εκδήλωση της νόσου (π.χ αρτηριακή υπέρταση, ελαττωμένη ροή, φλεγμονή, αθηρωμάτωση). Παρόλα αυτά, επειδή η παθογένεση της αρτηριακής διαφέρει από αυτή της φλεβικής θρόμβωσης είθισται να τις θεωρούμε δυο ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες.

Σήμερα, στις δυτικές χώρες, η θρομβοφιλία χρησιμοποιείται κυρίως στο πλαίσιο της φλεβικής θρόμβωσης για να περιγράψει μια ομάδα ασθενών με:

- α) νεαρή ηλικία εμφάνισης 1^{ου} θρομβωτικού επεισοδίου

- β) υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια
- γ) θετικό οικογενειακό ιστορικό
- δ) ασυνήθιστη εντόπιση ή
- ε) αυτόματο επεισόδιο, στο οποίο δεν είναι δυνατό να αναγνωριστεί κάποιος εκλυτικός παράγοντας (Bertina et al, 2001, Lane et al 1996)

Επίκτητοι ή περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για τη φλεβική θρόμβωση είναι:

- Παρατεταμένη ακινησία
- Χειρουργικές επεμβάσεις
- Τραυματισμοί
- Χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα ή σκευασμάτων ορμονικής υποκατάστασης
- Κόηση
- Λοχεία
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Κακοήθεις παθήσεις
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Κιρσοί κάτω άκρων
- Παχυσαρκία
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Ομοκυστεϊναιμία
- ΣΕΛ

Από την άλλη μεριά, τα τελευταία 35 χρόνια έχουν αναγνωριστεί πολλοί γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για φλεβική θρόμβωση, με τη βοήθεια οικογενειακών μελετών (έλλειψη AT, PC, PS αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης PC με ή χωρίς τη μετάλλαξη V Leiden ή με πληθυσμιακές μελέτες ασθενών-μαρτύρων (μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης II G20210A).

Εδώ, θα έπρεπε να τονιστεί ότι σήμερα η θρομβοφιλία θεωρείται μια πολύπλοκη οντότητα με:

- α) ατελή διεισδυτικότητα, δηλαδή κάποια άτομα με γενετική προδιάθεση μπορεί να μην εκδηλώσουν ποτέ τη νόσο
- β) φαινο-αντιγραφή, δηλαδή άτομα χωρίς γενετική προδιάθεση μπορεί να εκδηλώσουν τη νόσο
- γ) γενετική ετερογένεια, αφού μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε από τα υπεύθυνα γονίδια έχουν σαν αποτέλεσμα παρόμοιους κλινικούς φαινότυπους
- δ) πολυγονιδιακή κληρονομικότητα, δηλαδή κάποιοι κλινικοί ή λειτουργικοί φαινότυποι απαιτούν την ταυτόχρονη παρουσία μεταλλάξεων σε πολλαπλά γονίδια.

Ενδείξεις

- Φλεβική θρόμβωση σε ηλικία < 50 ετών
- Γυναίκες πριν πάρουν αντισυλληπτικά ή ορμονικά σκευάσματα
- Ασθενείς ανεξαρτήτου ηλικίας με ιστορικό θρόμβωσης καθώς και τα μέλη της οικογένειάς τους

- Μέλη οικογένειας, όπου ανιχνεύτηκε μετάλλαξη FV Leiden ή MTHFR ή μετάλλαξη προθρομβίνης
- Ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών (ΕΑΑ)
- Αποκόλληση πλακούντα
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Τοξιναιμία κύησης
- Ενδομήτριος θάνατος
- Ελλειποβαρή νεογνά
- Πρόωρα νεογνά
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Πάνελ εξετάσεων για θρομβοφιλία

- PT
- PTT
- Πρωτεΐνη C
- Πρωτεΐνη S
- Αντιθρομβίνη III
- Factor VIII
- Factor IX
- Ανίχνευση μετάλλαξης V-Leiden
- Ανίχνευση μετάλλαξης ομοκυστεΐνης MTHFR
- Ανίχνευση μετάλλαξης προθρομβίνης G20210A
- APCR
- D Dimmers
- Αντιπηκτικό του λύκου (LAC)
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα:
κατά καρδιολιπίνης Cl,
φωσφατιδυλοσερίνης PS,
φωσφατιδυλαιθανολαμίνης PE,
φωσφατιδυλοινωσιτόλης PI,
φωσφατιδυλοχολίνης PC,
φωσφατοδυλογλυκερόλης PG,
φωσφατιδικού οξέος PA

Φυσιολογική κύηση και αιμοστατικές μεταβολές

Η φυσιολογική κύηση συνοδεύεται από αλλαγές στην αιμοστατική λειτουργία. Παρατηρείται:

- α) αύξηση της συγκέντρωσης των προπηκτικών παραγόντων VIII, V και ινωδογόνου
- β) παράλληλη ελάττωση φυσικών αντιπηκτικών (πρωτεΐνη S - PS)
- γ) αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C - PC (activated protein C resistance - aPC-r)
- δ) ελαττωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα, λόγω αύξησης της συγκέντρωσης των αναστολέων των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (Plasminogen activator inhibitors, PAI 1/2).

Όλες αυτές οι φυσιολογικές προσαρμογές του οργανισμού σχετίζονται με την ανάπτυξη επαρκούς πλακούντιας κυκλοφορίας, ενώ παρέχουν κι ένα προστατευτικό μηχανισμό αιμόστασης κατά τη διάρκεια του τοκετού. Παράλληλα, όμως, δημιουργούν και μια υπερπηκτική κατάσταση κατά την κύηση και την επακόλουθη περίοδο της λοχείας και κατά συνέπεια έναν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Είναι επόμενο ότι ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες με θρομβοφιλική διάθεση (Alonso et al, 2002). Επιπλέον γυναίκες με θρομβοφιλική διάθεση μπορούν ευκολότερα να έχουν διαταραχή της πλακούντιας κυκλοφορίας με επακόλουθη αυτόματη αποβολή (Kupferminc et al, 2003).

Θρομβοφιλία και καθ' ἑξιν αποβολές

Η γνώση των αιμοστατικών μεταβολών κατά τη διάρκεια της κύησης αποτέλεσε το ερέθισμα να μελετηθεί ο ρόλος της κληρονομικής θρομβοφιλίας στην παθογένεση επιπλοκών της κύησης, όπως είναι ο ενδομήτριος θάνατος και οι καθ' ἑξιν αποβολές. Η αρχική υπόθεση ήταν αν η μητρική θρομβοφιλία θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αποβολές, εξαιτίας μικροθρομβώσεων στα αγγεία του πλακούντα, με αποτέλεσμα διαταραχή στην εμβρυομητρική κυκλοφορία, ελαττωμένη αιμάτωση του πλακούντα και τελική αποβολή του εμβρύου. Επιπλέον, θα μπορούσε να διαταράσσει τον αρχικό σχηματισμό της αιματικής κυκλοφορίας μεταξύ χοριακών λαχνών και σπειροειδών αρτηριών (Alonso et al, 2002).

Για το σκοπό αυτό έχουν εκπονηθεί πληθώρα εργασιών (περίπου 137) με συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά το βαθμό συσχέτισης μεταξύ θρομβοφιλίας και καθ' ἑξιν αποβολών. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας διαφορών στην επιλογή των ομάδων ελέγχου και μαρτύρων ή και διαφορών στη μεθοδολογία ανάλυσης των θρομβοφιλικών παραγόντων.

APC resistance / μετάλλαξη FV-Leiden και καθ' ἑξιν αποβολές

Φυσιολογία

Η πρωτεΐνη C είναι μια βιταμινο-K εξαρτώμενη πρωτεΐνη, η οποία συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Είναι βασικός ρυθμιστής της αιμοστατικής λειτουργίας. Μετατρέπεται σε μια ενεργή πρωτεΐνωση, την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, που επαλείφουν τον αυλό των αγγείων. Συνδέεται με έναν μεμβρανικό υποδοχέα (endothelial C protein receptor -EPCR). Κατόπιν ενεργοποιείται με τη θρομβίνη, που είναι συνδεδεμένη σε μια παρακείμενη μεμβρανική πρωτεΐνη, τη θρομβομοντουλίνη (Tm). Η aPC μαζί με μια άλλη βιταμινο-K εξαρτώμενη πρωτεΐνη, που αποτελεί τον συμπαράγοντά της, την πρωτεΐνη S (PS) σχηματίζει ένα σύμπλεγμα στην κυτταρική μεμβράνη και πρωτεολυτικά διασπά τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης V (Va) και VIII (VIIIa), απενεργοποιώντας τους.

Ο παράγοντας Va απενεργοποιείται διασπώμενος στις θέσεις Arg506 Arg306. Αν συμβεί μετάλλαξη στη θέση Arg506 του παράγοντα V και αντικατασταθεί αυτή από Gln (παράγοντας V Leiden), τότε ο παράγοντας Va απενεργοποιείται 10 φορές αργότερα από την aPC, με συνέπεια να

κυκλοφορεί περισσότερος ενεργοποιημένος παράγοντας στο πλάσμα και αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα. Το 1993, η ομάδα του Dahlback (Dahlback et al, 1993) περιέγραψαν το φαινότυπο της κατάστασης αυτής ως μια αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης PC.

Αργότερα, η ομάδα του Bertina από το Leiden ανακάλυψε τη γενετική βλάβη, που είναι υπεύθυνη για αυτήν την κατάσταση: πρόκειται για μια αντικατάσταση στη θέση G1691 του γονιδίου του παράγοντα V από A, που έχει ως συνέπεια την αντικατάσταση του αμινοξέος Arg506 από Gln. Αυτή η μετάλλαξη ονομάστηκε από τότε παράγοντας V Leiden.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Στη μετα-ανάλυση των Rey et al, αξιολογήθηκαν δεδομένα 18 εργασιών, που πληρούσαν τα κριτήρια για να ενταχθούν στη μελέτη. Έτσι, φαίνεται ότι:

- Η συχνότητα του παράγοντα V Leiden είναι υψηλότερη σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές πρώτου τριμήνου.
- Υπήρχε υψηλότερη συσχέτιση μεταξύ παράγοντα V Leiden και καθ' ἑξιν αποβολών, όταν αποκλείονταν άλλα δυνητικά αίτια αποβολών.

Εργαστηριακή διερεύνηση

Από τα παραπάνω ευρήματα γίνεται σαφές ότι, γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές θα έπρεπε να ελέγχονται αρχικά με δοκιμασία aPCr και αν αυτή είναι παθολογική, να ακολουθεί μοριακή ανίχνευση της μετάλλαξης FV Leiden.

Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C (PC) και καθ' ἑξιν αποβολές

Φυσιολογία

Η πρωτεΐνη C είναι μια βιταμινο-K εξαρτώμενη πρωτεΐνη, η οποία συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Μετά την ενεργοποίησή της σε σερίνο-πρωτεάση, είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ρύθμιση της πήξης του αίματος. Αποτελείται από μια βαριά και μια ελαφριά αλυσίδα ενωμένες με δισουλφιδικό δεσμό, ενώ το υπεύθυνο γονίδιο για το σχηματισμό της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 (q13-14). Αποτελεί βασικό ρυθμιστή της αιμοστατικής λειτουργίας.

Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C προκαλεί υπερπηκτική κατάσταση και περιγράφηκε το 1981 από τον Griffin. Έκτοτε έχουν περιγραφεί πάνω από 160 μεταλλάξεις στο γονίδιο, δυσκολεύοντας πολύ τη γενετική της διάγνωση. Οι μεταλλάξεις που ευθύνονται για την ανεπάρκεια της PC μπορούν να ταξινομηθούν σε μεταλλάξεις τύπου I και II. Οι ανεπάρκειες τύπου I είναι πιο συχνές (75%) και χαρακτηρίζονται από σύγχρονη ελάττωση τόσο του αντιγόνου όσο και της δραστηριότητας της PC, ως αποτέλεσμα ελαττωμένης σύνθεσης. Οι ανεπάρκειες τύπου II οφείλονται στη σύνθεση δεσλοειτουργικών μορίων PC, με ελαττωμένη δραστηριότητα, αλλά φυσιολογικά αντιγονικά επίπεδα της πρωτεΐνης (Kottke-Marchant, 2002).

Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S (PS) και καθ' ἑξιν αποβολές

Φυσιολογία

Η πρωτεΐνη S είναι μια βιταμινο-Κ εξαρτώμενη πλασματική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά έχει ανιχνευθεί επίσης σε μεγακαρυοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στον εγκέφαλο και στα κύτταρα Leydig. Η πρωτεΐνη S δρα ως συμπαράγοντας της πρωτεΐνης C.

Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S προκαλεί υπερπηκτική κατάσταση.

Έχουν ανιχνευθεί πάνω από 120 μεταλλάξεις και 19 πολυμορφισμοί που προκαλούν ανεπάρκεια της PS, οι οποίες διακρίνονται σε μεταλλάξεις τύπου I, II και III:

<u>ΤΥΠΟΥ I</u>	<u>ΤΥΠΟΥ II</u>	<u>ΤΥΠΟΥ III</u>
(2/3 των ασθενών) Ελάττωση ολικού αντιγόνου Ελάττωση ελεύθερου αντιγόνου Ελάττωση δραστηριότητας PS	(σπάνια) Φυσιολογικό ολικό αντιγόνο Φυσιολογικό ελεύθερο αντιγόνο Ελάττωση δραστηριότητας PS	(1/3 των ασθενών) Φυσιολογικό ή χαμηλό ολικό αντιγόνο Ελάττωση ελεύθερου αντιγόνου Ελάττωση δραστηριότητας PS

Επιδημιολογικά δεδομένα

Φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση της ανεπάρκειας της PS με τις καθ' ἑξιν αποβολές.

Εργαστηριακή διερεύνηση

A) Η ολική αντιγονική PS με μέθοδο Laurell, με τη χρήση πολυκλωνικού αντισώματος αρχικά και με Elisa αργότερα.

B) Η ελεύθερη PS μετριέται με ανοσοηλεκτροφόρηση διπλής κατεύθυνσης ή ανοσοενζυμικό προσδιορισμό της PS ε κατεργασμένο με PEG πλάσμα.

Γ) Η δραστηριότητα της PS ως συμπαράγοντας της aPC μπορεί να μετρηθεί με πηξιολογικές μεθόδους βασιζόμενες στο χρόνο APTT, PT. Οι μέθοδοι αυτοί δίνουν συχνά ψευδώς παθολογικά αποτελέσματα, εξαιτίας ύπαρξης αντίστασης στην ενεργοποιημένη PC, αντιπηκτικών λύκου, υψηλών συγκεντρώσεων παράγοντα VIII, VII ή II.

Εξαιτίας όλων αυτών των προβλημάτων των λειτουργικών δοκιμασιών, συνίσταται η αρχική δοκιμασία ελέγχου να είναι ο αντιγονικός προσδιορισμός της ελεύθερης PS.

Ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης (AT) και καθ' ἑξιν αποβολές

Φυσιολογία

Η αντιθρομβίνη III ανήκει στην οικογένεια των σερπινών και συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Είναι συμπαράγοντας της ηπαρίνης και δρα ως φυσιολογικός αναστολέας των σερινο-πρωτεασών θρομβίνη και Χα ενώ μπορεί να αναστέλλει τους παράγοντες IXa, XIa, XIIa, καλλικρείνη και πλασμίνη. Ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης.

Η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης προκαλεί υπερπηκτική κατάσταση.

Έχουν ανιχνευθεί πάνω από 150 μεταλλάξεις, οι οποίες διακρίνονται σε μεταλλάξεις τύπου I και II:

<u>ΤΥΠΟΥ I</u>	<u>ΤΥΠΟΥ II</u>
Ελάττωση αντιγόνου Ελάττωση δραστικότητας	(40% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση και ανεπάρκεια AT) Φυσιολογικά αντιγονικά επίπεδα Ελαττωμένη δραστικότητα

Καταστάσεις που συνοδεύονται από

ανεπάρκεια AT:

ηπατοπάθεια
προωρότητα
κακή διατροφή
φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

ή

αυξημένη κατανάλωση:

ΔΕΠ
κακοήθεια
οξεία αιμολυτική αντίδραση
οξεία θρομβωτικά επεισόδια
θεραπεία με L-asparaginase ή με ηπαρίνη

Εργαστηριακή διερεύνηση

Μέθοδοι:

A) Αντιγονικές μέθοδοι (Laurell, Elisa, ηλεκτροφόρηση)

B) Λειτουργικές μέθοδοι (πηκτικές ή χρήση χρωμογόνων

υποστρωμάτων)

Επειδή τα αντιγονικά επίπεδα της AT ελαττώνονται μόνο στην ανεπάρκεια τύπου I, συνίσταται ο αρχικός προσδιορισμός της λειτουργικότητας του μορίου και αν αυτός είναι παθολογικός, τότε να προσδιορίζεται και η αντιγονικότητα.

[Μετάλλαξη της προθρομβίνης \(G20210A\) και καθ' ἑξίν αποβολές](#)

Φυσιολογία

Η 20210A μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης περιγράφηκε από τους Poort et al το 1996. Μελέτες οικογενειών με τη μετάλλαξη 20210A έδειξαν ότι υπάρχει στενή σύνδεση μεταξύ ενός γονιδιακού τόπου που καθορίζει τα επίπεδα της προθρομβίνης και της μετάλλαξης 20210A (Soria et al, 2000). Τα αυξημένα επίπεδα της προθρομβίνης στο πλάσμα έχουν σαν αποτέλεσμα θρόμβους με λεπτότερα ινίδια ινικής, οι οποίοι θα είναι πιο ανθεκτικοί στην ινωδόλυση (Wolberg et al, 2003).

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ετεροζυγωτία στο αλληλόμορφο 20210A αυξάνει τον κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση, περίπου 3 φορές, ενώ αλληλεπιδρά και με άλλους παράγοντες (π.χ κάπνισμα) και αυξάνει τον κίνδυνο για αρτηριακή θρόμβωση (Mc Glennen et al, 2002). **Ο έλεγχος της μετάλλαξης κρίνεται απαραίτητος πριν δοθούν αντισυλληπτικά ή ορμονικά σκευάσματα.** Όσον

αφορά στις καθ'έξιν αποβολές, υπάρχουν δεδομένα από μελέτες που δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των καθ'έξιν αποβολών πριν τη 13^η εβδομάδα ή πριν την 25^η εβδομάδα και της μετάλλαξης 20210A. Η συσχέτιση είναι σημαντική όταν οι ασθενείς έχουν δυο ή περισσότερες αποβολές.

Εργαστηριακή διερεύνηση

Επειδή η ποσότητα της προθρομβίνης στο πλάσμα εμφανίζει μεγάλες φυσιολογικές διακυμάνσεις, η μέτρηση της δε θεωρείται αρκετά ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση της μετάλλαξης 20210A. Έτσι, προτιμούνται τα γενετικά τεστ, τα οποία βασίζονται στη μέθοδο PCR, με ενίσχυση τμήματος κοντά στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου της προθρομβίνης, που περιλαμβάνει και τον 20210A πολυμορφισμό.

Υπερομοκυστεϊναιμία / Μετάλλαξη του γονιδίου της ομοκυστεϊνης (MTHFR) και καθ'έξιν αποβολές

Φυσιολογία

Η ομοκυστεϊνη είναι ένα σουλφυδρυλικό αμινοξύ, που σχηματίζεται από την ενδοκυττάρια απομεθυλίωση της μεθειονίνης της τροφής. Όταν υπάρχει περίσσεια μεθειονίνης ή όταν απαιτείται σύνθεση κυστεϊνης, τότε η ομοκυστεϊνη εισέρχεται στο δρόμο της τρανσ-σουλφουρίωσης. Η επαναμεθυλίωση είναι κυρίως υπεύθυνη για τη ρύθμιση των επιπέδων της νηστείας της ομοκυστεϊνης, ενώ η τρανσ-σουλφουρίωση ρυθμίζει υψηλότερες συγκεντρώσεις ομοκυστεϊνης, όπως αυτές που παρατηρούνται μετά από φόρτιση μεθειονίνης.

Το γονίδιο για την MTHFR βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1. Αν και η βαριά ανεπάρκεια MTHFR είναι πολύ σπάνια αιτία ομοκυστεϊνουρίας, μια μορφή του ενζύμου μπορεί να οδηγήσει σε ελαφριά αύξηση της ομοκυστεϊνης του πλάσματος. Περίπου 5-15% του πληθυσμού είναι ομόζυγο για τη μετάλλαξη αυτή και μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία εκδηλώνεται όταν τα επίπεδα του φυλλικού οξέος είναι χαμηλά.

Είναι αξιοσημείωτο ότι τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης βελτιώνονται με τη λήψη φυλλικού.

Επιδημιολογικά δεδομένα

- Υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης έχουν συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης και αρτηριακής αγγειοπάθειας.
- Συσχέτιση μεταξύ ομοζυγωτίας της μετάλλαξης και καθ'έξιν αποβολών.
- Αυξημένη αναλογία αγγειοπάθειας του πλακούντα σε ασθενείς ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη MTHFR C677T.
- Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης συσχετίζονται με καθ'έξιν αποβολές, κυρίως 1^ο τριμήνου.

Εργαστηριακή διερεύνηση

Περίπου 70% της ομοκυστεϊνης στο πλάσμα είναι συνδεδεμένο με αλβουμίνη, 30% είναι οξειδωμένο σε δισουλφίδια και 2% είναι ελεύθερο. Η μέτρηση της ολικής ομοκυστεϊνης προϋποθέτει την αναγωγή όλων των μορφών ομοκυστεϊνης σε ομοκυστεϊνη.

Η δειγματοληψία γίνεται με 2 τρόπους:

- 1) τυχαία λήψη αίματος

2) λήψη αίματος μετά από ολονύχτια νηστεία ή μετά από 3-6 ώρες από τη φόρτιση με μεθειονίνη. Η μέθοδος αυτή πλεονεκτεί, γιατί η ειδικότητα και η ευαισθησία στην αποκάλυψη της υπερομοκουστεϊναιμίας φτάνει το 100%.

Τέλος, η μετάλλαξη MTHFR C677T μπορεί να ανιχνευθεί με μοριακές μεθόδους, με PCR στο αντίστοιχο γονίδιο.

Μετάλλαξη του παράγοντα πήξης του αίματος V (FV-Leiden) και καθ' ἑξιν αποβολές

Επδημιολογικά δεδομένα

Περίπου 1 στους 7 Έλληνες πάσχει από θρομβοφιλία. Η σημειακή μετάλλαξη FV-Leiden (G1691A ή R506Q) αποτελεί τον κυριότερο γενετικό παράγοντα θρομβοφιλίας στο γενικό πληθυσμό. Το μεταλλαγμένο γονίδιο ανακαλύφθηκε το 1994. Βρίσκεται στο 20% των ιδιοπαθών φλεβικών θρομβώσεων και στο 60% των φλεβικών θρομβώσεων στις έγκυες γυναίκες.

Φυσιολογικά, ο ενεργοποιημένος παράγοντας V απενεργοποιείται διασπώμενος στις θέσεις αργινίνη 506 και αργινίνη 306 από την ενεργοποιημένη PC, που έχει συμπαράγοντα την PS. Αν υπάρχει η μετάλλαξη στη θέση 506, ο παράγοντας απενεργοποιείται 10 φορές αργότερα από την PC με αποτέλεσμα να κυκλοφορεί περισσότερος ενεργοποιημένος παράγοντας στο πλάσμα και αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα. Ο φαινότυπος αυτής της κατάστασης ονομάζεται αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης PC. Περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων με μειωμένη αντίσταση στη δράση της APC οφείλεται στη μετάλλαξη αυτή.

Η ανίχνευσή της μετάλλαξης ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- ◆ φλεβική θρόμβωση σε ηλικία <50 ετών
- ◆ γυναίκες πριν πάρουν αντισυλληπτικά ή ορμονικά σκευάσματα
- ◆ ασθενείς ανεξαρτήτου ηλικίας με ιστορικό θρόμβωσης
- ◆ μέλη οικογένειας ατόμου με ανίχνευση FV-Leiden
- ◆ γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών, αποκόλληση πλακούντα, ΔΕΠ, τοξιναιμία, ενδομήτριος θάνατος, ελλειποβαρή νεογνά, προωρότητα, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Εργαστηριακή διερεύνηση

Γίνεται απομόνωση DNA από περιφερικό αίμα με EDTA και ακολουθεί ενίσχυση του επιθυμητού γονιδίου του παράγοντα V με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και ανιχνεύεται η ύπαρξή ή μη της μετάλλαξης FV G1691A (Leiden).

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ (Press et al, 2002)

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ (%ΛΕΥΚΟΙ)					
Θρομβοφιλική βλάβη	Τυχαίο VTE	Υποτροπιάζον VTE	Φυσιολογικός πληθυσμός	Σχετικός κίνδυνος	Γενετικές βλάβες
Ανεπάρκεια AT	1 - 2%	2 - 5%	0,02 - 0,04	5 φορές	Ετερογενείς
Ανεπάρκεια PC	2 - 5%	5 - 10%	0,2 - 0,5	6 - 10	Ετερογενείς
Ανεπάρκεια PS	1 - 3%	5 - 10%	0,1 - 1	3 - 7	Ετερογενείς
APC-r/FVL	20%	5 - 10%	3 - 7	ετεροζυγώτες 50 - 100 ομοζυγώτες	SNP
G20210A	3 - 8%	5 - 10%	1 - 3	2 - 8 ετεροζυγώτες	SNP

AT= αντιθρομβίνη, PC= πρωτεΐνη C, PS= πρωτεΐνη S, APC-r= αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, FVL= παράγοντας V Leiden, VTE= φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolic disease), SNP= μονός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (single nucleotide polymorphism)

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ (Kupferminc, 2003)

	ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΕΣ 1ΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ	ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΕΣ 2ΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ
Ανεπάρκεια AT		
Ανεπάρκεια PC		
Ανεπάρκεια PS	++	++
APC-r	++	
FV Leiden	++	++
MTHFR C677T		
Υπερομοκυστεΐναιμία	++	++
G20210A	++	++
Συνδυασμένη θρομβοφιλία	++	++
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	++	++

++ σημαίνει τεκμηριωμένη συσχέτιση

Η λογική της διερεύνησης της θρομβοφιλίας στις καθ' έξιν αποβολές στηρίζεται στο ενδεχόμενο θεραπευτικής υποστήριξης των ασθενών, ώστε αυτές να καταφέρουν να περατώσουν με επιτυχία την επόμενη κύηση. Πράγματι, είναι ελκυστικό να υποθέσει κανείς ότι η αντιπηκτική θεραπεία (κυρίως με LMWHs) με ή χωρίς ασπιρίνη μπορεί να έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα.

7). Ανοσολογικοί παράγοντες

Οι ΕΑΑ με ανοσολογικούς παθογενετικούς μηχανισμούς διακρίνονται σε αλλοάνοσες (80%) και αυτοάνοσες (3-5%).

A) Αλλοάνοσες ΕΑΑ

Το κύημα, δεδομένου ότι φέρει γενετικά στοιχεία μητρικής και πατρικής προέλευσης, αποτελεί για τον οργανισμό της εγκύου ένα «ημι-αλλομόσχευμα», ένα μόσχευμα δηλαδή το οποίο φέρει και στοιχεία διαφορετικά, ξένα προς εκείνα του οργανισμού της μητέρας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το «ημι-αλλομόσχευμα» εγκαθίσταται στο τοίχωμα της μήτρας και αναπτύσσεται, χωρίς να ενεργοποιεί στο ανοσολογικό σύστημα της εγκύου μηχανισμούς απόρριψής του, κάτι φαινομενικά αντίθετο προς τους κανόνες λειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος.

Νεότερα δεδομένα:

Το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας αναγνωρίζει το «ημι-αλλομόσχευμα» και εγείρει ειδική, μη βλαπτική, όμως, για το έμβρυο και τον πλακούντα, ανοσολογική απόκριση. Σημείο «κλειδί» στην ειδική αυτή ανοσολογική απάντηση αποτελούν οι δομές του πλακούντα.

Μηχανισμός απόρριψης:

Αρχικά, εμφανίζεται μια αντίδραση απόρριψης κατά του κήματος τύπου TH1, κατά την οποία εκκρίνονται IL-2, IFN- γ , TNF α και η οποία αντίδραση είναι χρήσιμη για την εγκατάσταση του κήματος. Σύντομα, όμως, αυτή η αντίδραση μετατρέπεται σε TH2 απάντηση, όπου εκκρίνονται IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TGF- β κυτταροκίνες και άλλοι αυξητικοί παράγοντες. Η αντίδραση αυτή βοηθάει στην αύξηση του πλακούντα και προστατεύει το έμβρυο. Αδυναμία μετατροφής της TH1 σε TH2 έχει ως αποτέλεσμα απόρριψη, δηλαδή απώλεια του εμβρύου και αυξημένες ανοσοϊστολογικές αντιδράσεις στον πλακούντα, παρόμοιες με εκείνες των μεταμοσχευμένων οργάνων. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονται από αύξηση της ενεργοποίησης μηχανισμών πήξης και ινωδόλυσης, διήθηση των αποβαλλόμενων εμβρύων με κυτταροτοξικά κύτταρα, αύξηση των ενεργοποιημένων (CD3+, HLA DR+) T λεμφοκυττάρων και αύξηση των TH1 κυτταροκινών.

Διάφοροι παράγοντες, όπως το stress, λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα διατηρούν ή αυξάνουν την TH1 απάντηση και συμβάλλουν στην εμφάνιση ΕΑΑ.

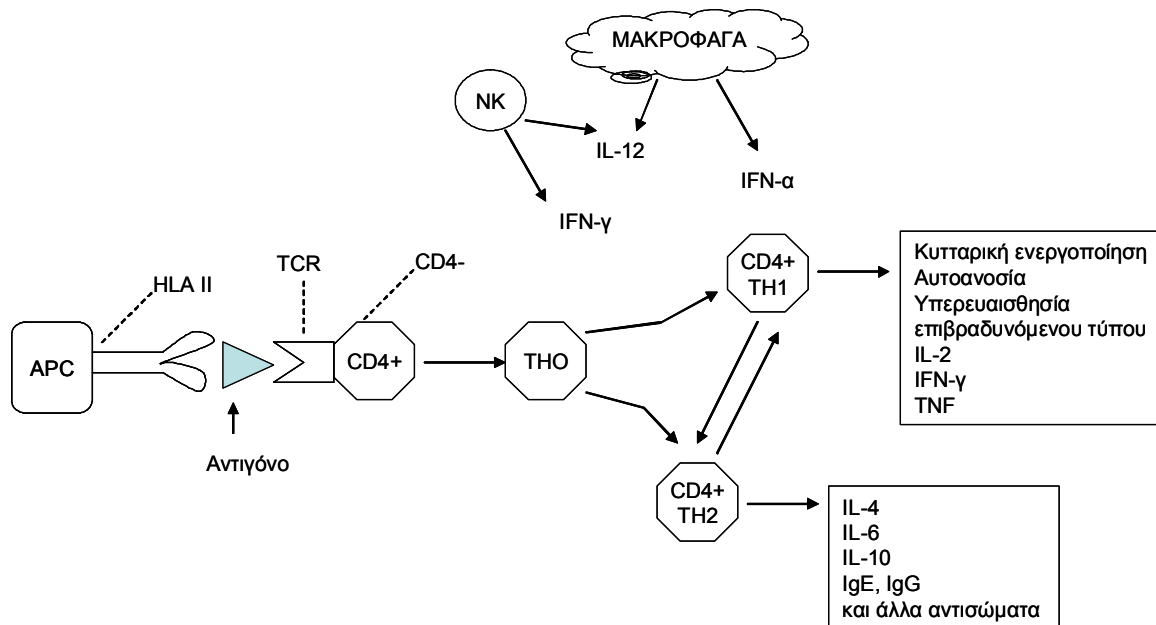
Ο ρόλος των NK κυττάρων

Σημαντικό ρόλο στους παραπάνω μηχανισμούς διαδραματίζουν τα NK κύτταρα του φθαρτού. Τα NK κύτταρα διακρίνονται σε:

- CD3-, CD56+, CD16+ κυτταροτοξικά
- CD3-, CD56+, CD16- μη κυτταροτοξικά κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν TGF α

Τα NK κύτταρα ενεργοποιούνται και λειτουργούν μέσω υποδοχέων (διέγερσης ή καταστολής), οι οποίοι υπάρχουν στα κύτταρα της τροφοβλάστης. Η ενεργοποίηση των NK κυττάρων οδηγεί, αναλόγως, σε TH1 ή TH2 απάντηση.

Η TH1 τύπου ανοσοαπάντηση, κυρίως σε τοπικό επίπεδο και ιδιαίτερα στον πλακούντα, σχετίζεται με τη δημιουργία φλεγμονωδών απαντήσεων, έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του κυτταρικού σκέλους της ανοσιακής απάντησης και συσχετίζεται με αυτόματες εκτρώσεις, μη βιώσιμες κήσεις και επαναλαμβανόμενες ανεπιτυχείς συνεδρίες εξωσωματικής γονιμοποίηση και γενικότερα με αναπαραγωγική δυσχέρεια (Siu Cui and Gilman-Sachs, 2002).



Σχήμα: Σχηματική παράσταση των ανοσοαποκρίσεων των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων τύπου 1 (TH1) και τύπου 2 (TH2) και συσχετίσή τους με την αναπαραγωγή.

APC = κυτταροπαρουσίαση αντιγόνων

NK = φυσικό κυτταροκτόνο

Τα NK κύτταρα του φθαρτού έχουν ως αποστολή, αφενός μεν τον έλεγχο της υπερβολικής διείσδυσης της τροφοβλάστης, αφετέρου τον έλεγχο των τοπικών λοιμώξεων.

Εργαστηριακά ευρήματα των NK κυττάρων

- Στις ΕΑΑ έχει παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού των ενεργοποιημένων CD69+ κυτταροτοξικών NK κυττάρων και ελάττωση των κατασταλτικών NK τοπικά στο ενδομήτριο.

- Αύξηση των κυτταροτοξικών NK στο περιφερικό αίμα της εγκύου. Η αύξηση αυτή φαίνεται να συσχετίζεται με την παρουσία μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο, αλλά και στην περιφέρεια.

Τέτοιοι μολυσματικοί παράγοντες πρέπει να αναζητώνται στο σπέρμα του άνδρα (HSV1, II, HHV5, HHV6, HHV7, HHV8, μυκόπλασμα, χλαμύδια με PCR). Ειδικά για τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV ή HHV5), πρέπει να τονιστεί ότι ταυτίζεται με την παρουσία της αγγειακής συμφόρησης, θρομβώσεων και αιμορραγικών νεκρώσεων, που συχνά παρατηρούνται στο υλικό απόξεσης, ύστερα από μια παλίνδρομη κήση.

B) Αυτοάνοσες ΕΑΑ

Αποτελούν το Αυτοάνοσο Σύνδρομο Αναπαραγωγής (Reproductive autoimmune syndrome - RAS) και χαρακτηρίζονται από αυτοάνοσες αντιδράσεις, οι οποίες επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου και του πλακούντα.

Το σύνδρομο RAS, με βάση κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, διακρίνεται σε:

- Σύνδρομο Αποτυχίας Αναπαραγωγής (Reproductive Autoimmune Failure Syndrome - RAFS)
- Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (Anti-phospholipid Syndrome - APS)

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Αρχικά το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο θεωρήθηκε ως νόσος συστηματικής θρόμβωσης. Η μεγάλη και ειδική συσχέτισή του με επιπλοκές της εγκυμοσύνης οδήγησαν στο χαρακτηρισμό του ως ένα σύνδρομο εγκυμοσύνης.

Γενικά

Οι αποβολές οι οποίες εντάσσονται στα πλαίσια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, είναι οι πλέον αποδεκτές ως ανοσολογικής αιτιολογίας αποβολές και αποτελούν το 7 - 25% των ΕΑΑ.

Ορισμός

Το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια πολυσυστηματική νόσος με κυριαρχούντα χαρακτηριστικά φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις μικρών αγγείων σε οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, αυτοάνοση θρομβοπενία, επανειλημμένες αποτυχίες κύησης (>3 αλληπάλληλες προ ή εμβρυονικές απώλειες ή ≥ 1 ανεξήγητους θανάτους εμβρύου >10 εβδομάδων) και παρουσία αντισωμάτων έναντι φωσφολιπιδίων (antiphospholipid antibodies - APA).

Τι είναι τα φωσφολιπίδια:

Είναι μια ομάδα αρνητικά φορτισμένων μορίων, η οποία περιλαμβάνει:

- την καρδιολιπίνη
- τη φωσφατιδυλοσερίνη
- τη φωσφατιδυλαιθανολαμίνη
- τη φωσφατιδυλοινσιτόλη
- τη φωσφατιδυλοχολίνη
- τη φωσφατοδυλογλυκερόλη
- το φωσφατιδικό οξύ

Πως λειτουργούν τα φωσφολιπίδια:

- 1) Ως μόρια προσκόλλησης, συγκρατώντας τα διαιρούμενα κύτταρα σε στενή επαφή μεταξύ τους, διευκολύνοντας έτσι την τροφοβλαστική σύνταξη και την ανάπτυξη του πλακούντα.
- 2) Ως ηθμός για ουσίες από τη μητρική κυκλοφορία προς το έμβρυο και αντιστρόφως, για προϊόντα μεταβολισμού του εμβρύου προς την κυκλοφορία της μητέρας.

Μηχανισμοί απώλειας του κηήματος

Γενικά τα APA δημιουργούν στην τροφοβλάστη, που εκτίθεται στη μητρική κυκλοφορία, μια επιφάνεια που προάγει την πήκτικότητα. Προδιαθέτουν σε θρομβοφιλική νόσο με ποικίλους δυνατούς μηχανισμούς, που μεταβάλλουν σημαντικά τη λειτουργία της τροφοβλάστης ως εξής:

- Εμποδίζουν το σχηματισμό συγκυτίου και παρεμποδίζουν τη διείσδυση της τροφοβλάστης στο μυομήτριο.
- Ελαττώνουν την παραγωγή των ορμονών, που σχετίζονται με την κήση.
- Παρεμβάλλονται στην αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων (βλάβη αιμοπεταλίων και προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο, συσσώρευση και τοπική θρόμβωση).
- Προκαλούν μεταβολή του λόγου θρομβοξάνης / προστακυκλίνης, λόγω ελαττωμένης παραγωγής προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η θρομβοξάνη, που κυριαρχεί προδιαθέτει σε συσσώρευση αιμοπεταλίων και ενδοαγγειακή θρόμβωση.
- Αναστολή της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C σε πρωτεΐνη S (παρεμπόδιση της ινωδολυτικής της δράσης).

Συμμετοχή των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (ΑΡΑ) στο μηχανισμό απόρριψης του κηήματος

- Προσκόλληση κινινογόνων στη φωσφολιπιδική στιβάδα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Έτσι, προκύπτει ένα «νεοαντιγόνο», που οδηγεί σε σχηματισμό ΑΡΑ.
- Αυτά με τη σειρά τους συνδέονται με το σύμπλεγμα αυτό και εξουδετερώνουν τη δράση των κινινογόνων, που είναι η δέσμευση του υποδοχέα της θρομβίνης. Τα φωσφολιπίδια λειτουργούν ως μόρια προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων της τροφοβλάστης για το σχηματισμό του συγκυτίου.
- Η φωσφατιδυλοσερίνη (PS) διαρκώς εκφράζεται στην τροφοβλάστη – είναι το πιο συχνό από τα ΑΡΑ στην εσωτερική στιβάδα των κυτταρικών μεμβρανών – και συμμετέχει στη φυσιολογική διαδικασία της κυτταρικής σύντηξης για το σχηματισμό του συγκυτίου.
- Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες μπορεί να προβάλλει στην εσωτερική επιφάνεια και έτσι να εκτίθεται στην επίδραση των ΑΡΑ, καθιστώντας το κήμα ευάλωτο.
- Τα ΑΡΑ τότε μπορούν να συνδέονται με τα εξωτερικευμένα αυτά μόρια των PS και να προκαλούν ατελή διαφοροποίηση και σύντηξη ή και απευθείας βλάβη στην τροφοβλάστη. Έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν σε θρόμβωση το τμήμα της μητρικής κυκλοφορίας, που επαλείφεται από τροφοβλαστικά κύτταρα.
- Τα ΑΡΑ ακόμη μπορούν να παρεμβαίνουν στη μετάδοση μηνύματος στην τροφοβλάστη και να παρεμποδίζουν την παραγωγή ορμονών από τη συγκυτιοτροφοβλάστη. Η μετάδοση αυτή του μηνύματος για την παραγωγή ορμονών γίνεται μέσω της φωσφολιπάσης C και της πρωτεϊνικής κινάσης C ή μέσω της ορμόνης που απελευθερώνει

γοναδοτροπίνη. Η δράση της πρωτεϊνικής κινάσης C εξαρτάται από τα φωσφολιπίδια και ειδικά από την PS.

Ποια είναι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APA):

- Αντιπηκτικό Λύκου (Lupus Anticoagulant - LA ή LAC).
- Αντισώματα κατά καρδιολιπίνης (CardioLipine - CL).
- Αντισώματα κατά φωσφατιδυλοσερίνης (Phosphatidylserine - P).
- Αντισώματα κατά φωσφατιδυλαιθανολαμίνης (Phosphatidylethanolamine - PE).
- Αντισώματα κατά φωσφατιδυλοινσιτόλης (Phosphatidylinositol - PI).
- Αντισώματα κατά φωσφατιδυλοχολίνης (Phosphatidylcholine - PC).
- Αντισώματα κατά φωσφατοδυλογλυκερόλης (Phosphatidylglycerol - PG).
- Αντισώματα κατά φωσφατιδικού οξέος (Phosphate Acid - PA).

Το αντιπηκτικό του λύκου (LA) είναι μια ανοσοσφαιρίνη τύπου IgG ή και IgM. Το όνομα που του αποδόθηκε είναι παραπλανητικό για τους εξής λόγους: πρώτον, ότι παρόλο που αποκαλείται αντιπηκτικό συχνά συνδέεται με θρομβοεμβολικά φαινόμενα και δεύτερον, συχνά ανιχνεύεται σε ασθενείς που δεν πάσχουν από Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο.

Αξιολόγηση αποτελεσμάτων

Για τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACA), θετικές τιμές θεωρούνται για κάθε ισότυπο αντίστοιχα > 20GPL, >20 MPL, >30APL. Είναι επιβεβλημένο οι τιμές να εκφράζονται με ημιποσοτικό τρόπο, ως αρνητικές, οριακές, θετικές και έντονα θετικές. Πρέπει το θετικό αποτέλεσμα να επιβεβαιώνεται σε 6-8 εβδομάδες.

Σύμφωνα με μελέτες αρκετών ερευνητών, για τη διερεύνηση γυναικών με αποβολές έχει αξία η εκτέλεση ενός πάνελ APA (CL, PI, PG, PS, PE, PC) αντισωμάτων και όχι μόνο των CL (Yetman and Kuttech, 1996).

Κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση του RAFS

Διάγνωση	Τουλάχιστον 1 κλινικό και 2 εργαστηριακά κριτήρια. Επειδή τα APA μπορεί να είναι παροδικά θετικά και σε φυσιολογικά άτομα, η εξέταση πρέπει να επαναληφθεί σε 6 εβδομάδες.
Κλινικά κριτήρια <ul style="list-style-type: none">• Αναπαραγωγή	Επανελημμένες αποτυχίες αναπαραγωγής, ελαττωμένη ανάπτυξη του εμβρύου (intrauterine growth retardation -IUGR), ενδομητρίωση, σοβαρή προεκλαμψία, αποκόλληση του πλακούντα, ανεξήγητη στειρότητα.
Εργαστηριακά κριτήρια <ul style="list-style-type: none">• Αντιπηκτικό Λύκου (LAC)	Παράταση δοκιμασιών πήξης, που δε

<ul style="list-style-type: none"> • Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (ACA) • Γαμμαπάθεια • ANA • Οργανοειδικά αυτοαντισώματα 	<p>διορθώνεται με πλάσμα, αλλά με περίσσεια φωσφολιπιδίων.</p> <p>Τάξης IgG κυρίως, αλλά και IgM ή IgA.</p> <p>Πολυκλωνική, κυρίως IgM, αλλά και IgG ή IgA. Και κατά ιστονών.</p> <p>Αντιθυροειδικά και ASMA.</p>
---	---

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Το υψηλό ποσοστό απώλειας του κηήματος σε γυναίκες με APA οδήγησε στην ανάγκη θεραπείας τους και έτσι η επιβίωση των εμβρύων βελτιώνεται ουσιαστικά. Ακόμη, η καλή διαγνωστική προσέγγιση οδηγεί στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Οι θεραπείες που έχουν εφαρμοστεί βασίζονται στη διόρθωση των παθογενετικών μηχανισμών, που προκάλεσαν την απώλεια του κηήματος:

- 1) τα στεροειδή και η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIg) καταστέλλουν το ανοσιακό σύστημα και την παραγωγή αντισωμάτων.
- 2) Η ηπαρίνη και άλλα αντιπηκτικά θεωρείται ότι προφυλάσσουν από θρομβώσεις την εμβρυομητρική κυκλοφορία. Ακόμη, η χαμηλή ημερήσια δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (LDA 60-100mg) μπορεί να βελτιώσει την αιματική ροή στον πλακούντα, ελαττώνοντας το λόγο θρομβοξάνης / προστακυκλίνης.

Διάφορες πολυκεντρικές μελέτες δείχνουν καλά ποσοστά επιτυχίας με συνδυασμό ηπαρίνης / ασπιρίνης και πρενιζολόνης / ασπιρίνης. Παρόλο που και τα δυο θεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν παρόμοια ποσοστά επιτυχίας, κάποιες επιπλοκές, όπως προεκλαμψία και πρόωμη ρήξη υμένων, παρουσιάζονται συχνότερα στο σχήμα πρενιζολόνης / ασπιρίνης. Για το λόγο αυτό, προτιμάται η χρήση ηπαρίνης / ασπιρίνης σαν πρωταρχικό σχήμα, εφόσον και λιγότερες επιπλοκές έχουν και δυνητικά μειώνουν τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Η έναρξη και η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από το ιστορικό και τη βαρύτητα της περίπτωσης. Το σύνηθες σχήμα είναι αντιπηκτική αγωγή (ηπαρίνη / ασπιρίνη) μόλις θετικοποιηθεί το τεστ κήσης και ως το τέλος της εγκυμοσύνης.

Γυναίκες με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο πρέπει να ακολουθούν προγεννητικές συμβουλευτικές συνεδρίες, σχετικά με τους κινδύνους απώλειας του κηήματος, προεκλαμψία, κακή ανάπτυξη του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, καισαρική τομή και θρομβώσεις.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗΣ

ΗΛΙΚΙΑ	Στο γενικό πληθυσμό: < 40 ετών - κίνδυνος 1/10000 60-69 ετών - κίνδυνος /1000 >80 ετών - κίνδυνος 1/100
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	3x κίνδυνος αν υπάρχει παχυσαρκία (δείκτης σωματικής μάζας $\geq 30\text{Kg}/\text{m}^2$)
ΚΙΡΣΩΔΕΙΣ ΦΛΕΒΕΣ	1,5x κίνδυνος έπειτα από χειρουργική ή ορθοπεδική επέμβαση Ο κίνδυνος είναι μικρότερος αν έχει γίνει επέμβαση στις φλέβες
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	Ποσοστό 5% /έτος, αυξάνεται με επεμβάσεις
ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	Χαμηλοί αναστολείς πήξης (αντιθρομβίνη, πρωτεΐνες C, S) Αναστολή στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C Υψηλοί παράγοντες πήξης (I, II, VIII, IX, XI) Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης
ΑΛΛΕΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	Εγκυμοσύνη 7x κίνδυνος στο γενικό πληθυσμό Καρδιακή ανεπάρκεια Εγκεφαλικό Οξεία λοίμωξη
ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Αντισυλληπτικά, raloxifene, tamoxifen 3x κίνδυνος Υψηλή δόση οιστιών με προεμμηνοριακή δράση 6x κίνδυνος
ΚΥΗΣΗ, ΛΟΧΕΙΑ	10x κίνδυνος
ΑΚΙΝΗΣΙΑ	Κλινήρης > 3 μέρες, παράλυση 10x κίνδυνος και αυξάνεται με τη διάρκεια
ΝΟΣΗΛΕΙΑ	Οξύ τραύμα, ασθένεια ή χειρουργική επέμβαση 10x κίνδυνος
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ	2x κίνδυνος στο γενικό πληθυσμό

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

1. Γενικά μέτρα

- Κίνηση και ασκήσεις στα πόδια
Η κίνηση και οι ασκήσεις στα πόδια θα πρέπει να προτείνονται σε άτομα που ήταν πρόσφατα ακινητοποιημένα, γιατί η ακινησία αυξάνει τον κίνδυνο εμβολής περίπου 10 φορές.
- Λήψη νερού
Τα άτομα που ήταν πρόσφατα ακινητοποιημένα θα πρέπει να πίνουν πολύ νερό.
- Φλεβοτομή
Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδείκνυται η φλεβοτομή, αρκεί να υπερέχουν τα πλεονεκτήματα αυτής έναντι των μειονεκτημάτων.

2. Μηχανικοί τρόποι

- Ελαστικές κάλτσες πίεσης
Οι ελαστικές κάλτσες είναι αποτελεσματικές στην αντιθρομβωτική προφύλαξη σε άτομα που έχουν εγχειριστεί. Υπάρχουν σε δυο τύπους: πάνω από το γόνατο και κάτω από το γόνατο και αυτές πάνω από το γόνατο είναι προτιμότερες σύμφωνα με τις έρευνες που έχουν γίνει.
- Μηχανικές αντλίες ποδιών
Οι αντλίες ποδιών είναι αποτελεσματικές στην προφύλαξη ασυμπτωματικών ατόμων που έχουν κάνει ορθοπεδικές επεμβάσεις.

3. Αντι-αιμοπεταλιακοί παράγοντες (ασπιρίνη)

- Η ασπιρίνη οδηγεί σε σημαντική μείωση του κινδύνου φλεβικής και πνευμονικής εμβολής.
- Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης έχει καθιερωθεί σε εμφράγματα του μυοκαρδίου και σε οξεία ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.
- Δοσολογία 150mg/ημέρα για 35 μέρες είναι αποτελεσματική στην προφύλαξη ασυμπτωματικών και συμπτωματικών φλεβικών εμβολών σε άτομα που έχουν χειρουργηθεί.

4. Ηπαρίνες

- Για την προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής, οι ηπαρίνες χορηγούνται υποδόρια σε χαμηλότερη δοσολογία από αυτή που χορηγείται για τη θεραπεία εμβολής.
- Οι χαμηλού μοριακού βάρους έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, οπότε μπορούν να χορηγούνται μια φορά την ημέρα σε σύγκριση με τις μη τεμαχισμένες που πρέπει να χορηγούνται κάθε 8-10 ώρες.
- Η χορήγηση ηπαρίνης γίνεται για 5 μέρες τουλάχιστον. Μεγαλύτεροι χρόνοι χορήγησης συστήνονται σε περιπτώσεις σε ασθενείς με συνεχή ασθένεια και ακινησία και σε ασθενείς της ορθοπεδικής.

- Για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής είναι προτιμότερη η μέτρηση του anti-Xa από τη μέτρηση APTT, γιατί οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες έχουν μικρή δράση στο APTT. Η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται σε περιπτώσεις, όπως:
 - Υψηλού κινδύνου κύηση
 - Ασθενείς με λήψη υψηλών δόσεων ηπαρίνης
 - Επιπλοκές όπως αιμορραγία ή υπερδοσολογία
- Για την ανίχνευση θρομβοκυτοπενίας σχετιζόμενη με την ηπαρίνη, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των αιμοπεταλίων σε όσους ασθενείς λαμβάνουν ηπαρίνη για 5 μέρες ή περισσότερο.
- Η χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει να σταματήσει σε περίπτωση θρομβοκυτοπενίας ή αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει 50% ή περισσότερο.
- Η warfarin είναι κατάλληλο εναλλακτικό αντιπηκτικό, μόλις ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέλθει σε $100 \times 10^9/L$.
- Η χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει να σταματήσει σε περίπτωση ήπιας αιμορραγίας και αν αυτή συνεχιστεί μπορεί να χορηγηθεί protamine sulphate.

Αντενδείξεις και προσοχή στη χορήγηση ασπιρίνης και ηπαρίνης

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Περιπτώσεις όπως: <ul style="list-style-type: none"> ○ Αιμοφιλίες ○ Λήψη αντιπηκτικών ○ Αριθμός αιμοπεταλίων $< 70 \times 10^9/L$ ○ Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος εν ενεργεία ○ Ανεύρυσμα ή αγγείωμα στο κρανίο ○ Αλλεργία ○ Θρομβοκυτοπενία ή θρόμβωση σχετιζόμενη με ηπαρίνη 	Σε περιπτώσεις όπως: <ul style="list-style-type: none"> ○ Άσθμα ○ Οξεία ηπατική βλάβη ○ Οξεία νεφρική βλάβη ○ Σοβαρό τραύμα ή επέμβαση στον εγκέφαλο, το μάτι ή τη σπονδυλική στήλη ○ Αναιμία (Hb $< 10g/dl$)

5. Ηπαρινοειδή

- Το ηπαρινοειδές danaparoid είναι αποτελεσματικό στην προφύλαξη φλεβικού θρομβοεμβολισμού σε άτομα που έχουν χειρουργηθεί.
- Από τη στιγμή που δεν υπάρχει καμιά αναφορά, θεωρείται ότι μπορεί να αντικαταστήσει την ηπαρίνη σε περίπτωση θρομβοκυτοπενίας σχετιζόμενης με την ηπαρίνη.

6. Τρουδίνες

- Οι τρουδίνες είναι ειδικοί αναστολείς της θρομβίνης, οι οποίες σε αντίθεση με την ηπαρίνη δεν απαιτούν την ύπαρξη της αντιθρομβίνης.

- Η desirudin είναι πιο ασφαλής από τις ηπαρίνες στην αποφυγή θρόμβωσης έπειτα από αντικατάσταση γόνατος.
- Η Ierirudin είναι αποτελεσματική τη θεραπεία ασθενών με θρομβοκυτοπενία σχετιζόμενη με την ηπαρίνη.

7. Πεντασακχαρίδια

- Το fondaparinux είναι επιλεκτικός έμμεσος αναστολέας του ενεργού παράγοντα Χα. Θεωρείται αποτελεσματικότερο από τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες στην προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή.

8. Δεξτράνες

- Οι δεξτράνες δε θεωρούνται αποτελεσματικότερες από τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες στην προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή, αλλά εξίσου αποτελεσματικές στην περίπτωση πνευμονικής εμβολής.
- Οι δεξτράνες θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ

Υπάρχει δεκαπλάσιος θρομβωτικός κίνδυνος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας.

- Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες είναι ασφαλέστερες από τις μη τεμαχισμένες και προτιμότερες από την warfarin κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Η warfarin και οι κουμαρίνες θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά μεταξύ 6-12 εβδομάδες και μετά τις 36 εβδομάδες.
- Όλες οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται για τους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή.
- Όλες οι έγκυες γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής θα πρέπει να ελέγχονται για θρομβοφιλία.

Προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο χωρίς αναγνωρισμένη θρομβοφιλία

- Στις γυναίκες στις οποίες δεν έχει αναγνωριστεί θρομβοφιλία, αλλά είχαν προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο, η προφυλακτική αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει όσο νωρίτερα γίνεται κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει:
 - Υποδόρια χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (π.χ 40mg enoxaparin καθημερινά ή 5000IU dalteparin καθημερινά). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελεγχθεί πριν και μια εβδομάδα μετά τη χορήγηση ηπαρίνης.
 - Αν το βάρος της εγκύου είναι χαμηλό (<50kg), απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις ηπαρίνης (π.χ 20mg enoxaparin καθημερινά ή 2500IU dalteparin καθημερινά
 - Σε παχιές έγκυες απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ηπαρίνης

Προηγούμενη λήψη αντιπηκτικών ή κληρονομική θρομβοφιλία

A) υψηλός κίνδυνος φλεβική θρομβοεμβολής (> 1:40)

- γυναίκες με παρατεταμένη λήψη αντιπηκτικών
- γυναίκες με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης
- Η προφύλαξη θα πρέπει να περιλαμβάνει υποδόρια χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (π.χ 0,5-1mg/kg enoxaparin κάθε 12 ώρες ή 50-100 IU/kg dalteparin κάθε 12 ώρες).

A) μέσος κίνδυνος φλεβική θρομβοεμβολής (1:40 - 1:200)

- γυναίκες με προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο με θρομβοφιλία
- γυναίκες με ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή ομόζυγες για μια μετάλλαξη σχετιζόμενη με θρομβοφιλία

- Η προφύλαξη θα πρέπει να περιλαμβάνει υποδόρια χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (π.χ 40mg enoxaparin καθημερινά ή 5000 IU dalteparin καθημερινά).

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

- Οι γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και κανένα προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο, θα πρέπει να πάρουν χαμηλή δόση ασπιρίνης (75mg την ημέρα).
- Οι γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο ή προηγούμενη αποβολή, θα πρέπει να πάρουν αντιπηκτική θεραπεία με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη από την έναρξη της κύησης (π.χ 40mg enoxaparin καθημερινά ή 5000IU dalteparin καθημερινά) και χαμηλή δόση ασπιρίνης (75mg την ημέρα).

Τοκετός και λοχεία

- Αν γίνει αναισθησία κατά τη διάρκεια του τοκετού, η χορήγηση αντιπηκτικών θα πρέπει να σταματήσει.
- Η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της λοχείας και σε περίπτωση επιπλοκών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ελαστικές κάλτσες πίεσης.