

Ανασκόπηση

## Θρομβοφιλία και προεκλαμψία

Γ. Π. Ταμπακούδης  
Ι.Ν. Μπόντης

### Περίληψη

Η διαφορετική έκβαση μεταξύ των μελετών μπορεί να έχει σχέση με τις διαφορές των γυναικών οι οποίες εξετάζονται, με τους διαφορετικούς σχεδιασμούς και με τους διαφορετικούς ορισμούς της προεκλαμψίας. Μερικές μελέτες αναφέρονται σε ελαφράς και άλλες σε σοβαρής μορφής προεκλαμψία. Μερικές μελέτες περιλαμβάνουν μόνο πρωτοτόκες και άλλες πρωτοτόκες και πολυτόκες. Μερικές μελέτες περιλαμβάνουν γυναίκες με υποτροπιάζουσα προεκλαμψία. Επίσης, εξαρτάται από το έμβρυο στο κατά πόσο αυτό έχει κληρονομική θρομβοφιλία από τη μητέρα, οπότε τότε υπάρχει μία επιταχυνόμενη αναλογία θρόμβωσης στον πλακούντα και διάφορες άλλες επιπλοκές, συγκρινόμενες με αυτές σε έμβρυα χωρίς κληρονομική θρομβοφιλία. Καθώς η αναλογία φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης σε μαιευτικές επιπλοκές δεν είναι σημαντικά διαφορετικές μεταξύ φυλών, πολύ πιθανόν άλλες θρομβοφιλίες, άγνωστες μέχρι τώρα, να παίζουν ρόλο. Για παράδειγμα, η μετάλλαξη FV Leiden είναι συχνότερη στους Κανκάσιους, δηλαδή στη Σουηδία είναι 10-15%, στην Κεντρική Ευρώπη είναι 4-8%, στο Νότο 2% και 5% στις ΗΠΑ. Η ίδια μετάλλαξη σχεδόν δεν υπάρχει στην Ασία, στην Ιαπωνία, στην Αφρική και στη νότια Αμερική. Η προεκλαμψία είναι μία πολυγονιδιακή νόσος και υπάρχουν διαφορές στην πρόγνωση και αντιμετώπισή της μεταξύ της καθυστερημένης εμφάνισης προεκλαμψίας και της πρώιμης, σοβαρής μορφής. Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ θρομβοφιλίας και εμφάνισης σοβαρής προεκλαμψίας, αλλά όχι με την ελαφρά μορφή. Η χαμηλής πίεσης αιματική ροή μεταξύ των λαχών με την παρουσία μητρικής υπερπηκτικότητας μπορεί να προκαλέσει την εναπόθεση ινικής στον πλακούντα και να προκαλέσει έμφρακτα πλακούντα, που με τη σειρά τους αποτελούν το έναυσμα για την εμφάνιση πρώιμης σοβαρής νόσου. Η σοβαρή προεκλαμψία συνοδεύεται κυρίως με FV Leiden, με υπερομοκυστεϊναμία και με ανεπάρκεια πρωτεϊνών S, C, AT III. Δεν είναι ακόμα σαφές αν η σοβαρή προεκλαμψία συνοδεύεται από μεταλλάξεις της προθρομβίνης και της MTHFR.

*Όροι ευρητηρίου: Προεκλαμψία, θρομβοφιλία.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εγκυμοσύνη είναι μία κατάσταση υπερπηκτικότητας. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως η σοβαρή προεκλαμψία, η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), η αποκόλληση

Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική  
Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»  
Αλληλογραφία:  
Γεώργιος Ταμπακούδης  
Πλατεία Συντριβανίου 4, 54621  
Θεσσαλονίκη  
Τηλ. - Fax: 2310 228497  
Κατατέθηκε: 02/10/2005  
Εγκρίθηκε: 03/12/2005

του πλακούντα και ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος (IUFD) συνυπάρχουν με θρομβοφιλία. Η θρομβοφιλία μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα θρομβοεμβολισμού. Η ανεπάρκεια στην πρωτεΐνη S, C και η αντιθρομβίνη III είναι σπάνιες και καθεμία από αυτές βρίσκεται στο 3% των ασθενών με θρόμβωση. Πρόσφατα, τρεις σημαντικές κληρονομικές θρομβοφιλίες έχουν ανακαλυφθεί, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την πλειοψηφία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη εμφανείς άλλους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση. Ανθεκτικότητα στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C -που προκαλείται από την αντικατάσταση της αδενίνης 506 με γουανίνη (A506G) στον παράγοντα V (παράγοντας V Leiden)-έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολισμού<sup>(1,2)</sup>. Ετεροζυγωτία για τον παράγοντα V (παράγοντας V Leiden) βρέθηκε στο 5% του πληθυσμού και η μετάλλαξη αυτή είναι υπεύθυνη για το 20-30% των φλεβικών θρομβοεμβολικών φαινομένων. Μία πρόσφατα αναφερόμενη αντικατάσταση της γουανίνης 20210 με αδενίνη (G20210A) στην προθρομβίνη, συνοδεύεται με αυξημένη συγκέντρωση προθρομβίνης ορού και με αυξημένο κίνδυνο για φλεβικό θρομβοεμβολισμό και με εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση<sup>(1-3)</sup>. Ομοζυγωτία από την αντικατάσταση της κυτοσίνης 677 με θυμίνη (C677T) στη μεθυλενοτετραϋδροφολική αναγωγή (MTHFR) οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση του 5-μεθυλενοτετραϋδροφολικού, του πρωταρχικού δότη μεθυλίου στη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, με αποτέλεσμα την αύξηση της ομοκυστεΐνης του ορού, που είναι παράγοντας κινδύνου για φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση<sup>(2,3)</sup>. Η μετάλλαξη C677T είναι υπεύθυνη για την ελαττωμένη δραστηριότητα της MTHFR και αποτελεί τη συχνότερη αιτία ελαφράς υπερομοκυστεϊναιμίας σε ποσοστό 5-15% του πληθυσμού. Η ομοκυστεΐνη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση, αγγειακό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο και καρδιαγγειακή πάθηση. Η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης επηρεάζεται από τη διατροφή. Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος, της βιταμίνης B6 και/ή της βιταμίνης B12 μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της ομοκυστεΐνης. Η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης επηρεάζεται, επίσης, από γενετικούς παράγοντες όπως από την ανεπάρκεια της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης και της μετάλλαξης του C677T MTHFR γονιδίου<sup>(2,4)</sup>. Η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί αγγειακή βλάβη με διάφορους μηχανισμούς. Πολλές από τις ενδοθηλιακές αγγειακές αλλαγές βρίσκονται στην προεκλαμψία<sup>(5,6)</sup>.

Ο κίνδυνος φλεβικού θρομβοεμβολισμού (venous thromboembolism - VTE) με συνοδό επίκτητη και κληρονομική θρομβοφιλία μπορεί να ενισχυθεί και από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως τη μετεγχειρητική κατάσταση και την ακινησία<sup>(7,8)</sup>. Σύγχρονες αντιλήψεις

προτείνουν τον αυξημένο κίνδυνο μητρικού VTE σε περιπτώσεις με υποκείμενη θρομβοφιλία. Ο κίνδυνος VTE σε έγκυες γυναίκες μπορεί να ενισχυθεί παραπάνω από τον τύπο της γενετικής προδιάθεσης, για παράδειγμα ομοζυγωτίας για μία μετάλλαξη και την παρουσία πολλαπλών μεταλλάξεων ή θρομβοφιλικών ανωμαλιών<sup>(1,2)</sup>.

### ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η προεκλαμψία, η αποκόλληση του πλακούντα, η IUGR, ο IUFD συμβάλλουν στη μητρική και εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι αιτίες τους είναι άγνωστες, αλλά πολλές από αυτές συνυπάρχουν με παθολογική πλακουντιακή αγγείωση και με διαταραχές της αιμόστασης, προκαλώντας ανεπαρκή μητροπλακουντιακή κυκλοφορία<sup>(9)</sup>. Η αιτιολογία της προεκλαμψίας είναι άγνωστη. Συνυπάρχει με παθολογική πλακουντιακή ανάπτυξη και με διαταραχές της αιμόστασης, προκαλώντας ανεπαρκή εμβρυομητρική κυκλοφορία. Πρόσφατες έρευνες θεωρούν ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η αγγειοσύσπαση, η πλακουντιακή ισχαιμία και η αυξημένη πηκτικότητα συνυπάρχουν με παθολογική πλακουντιακή ανάπτυξη, προκαλώντας ανεπαρκή εμβρυομητρική κυκλοφορία και ελαττωμένη πλακουντιακή ροή<sup>(10)</sup>. Στη φυσιολογική κύηση, η τροφοβλάστη διεισδύει στις σπειροειδείς αρτηρίες, οι οποίες χάνουν το μυϊκό τους τοίχωμα και γίνονται χαλαρές, αφήνοντας πολύ μεγάλη ροή αίματος προς τον πλακούντα. Η παθολογική αλληλεπίδραση μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου στις παθολογικές κήσεις προκαλεί παθολογική τροφοβλαστική διείσδυση μέσα στις σπειροειδείς αρτηρίες, δημιουργώντας μικρά, μικρού διαμετρήματος αγγεία. Η επακόλουθη αγγειοπάθεια και η δευτεροπαθής θρόμβωση λόγω υπερχηκτικότητας μπορούν να προκαλέσουν ανεπαρκή τροφοδότηση του χώρου μεταξύ των λαχνών, προεκλαμψία, έμφρακτα πλακούντα, IUGR, αποκόλληση του πλακούντα και IUFD. Παθολογοανατόμοι του πλακούντα χρησιμοποιούν τον όρο «πλακουντιακή αγγειοπάθεια» προκειμένου να περιγράψουν τις αλλαγές των πλακούντα, οι οποίες χαρακτηρίζονται από επιφανειακή ενδοαγγειακή κυτταροτροφοβλαστική διείσδυση μέσα στις σπειροειδείς αρτηρίες, την οξεία αθηρωμάτωση και τις διαδικασίες θρόμβωσης μέσα στις σπειροειδείς αρτηρίες και/ή μέσα στο χώρο μεταξύ των λαχνών. Κλινικά, η «πλακουντιακή αγγειοπάθεια» συνυπάρχει με προεκλαμψία, IUGR, αποκόλληση του πλακούντα και σε μερικές περιπτώσεις, με απώλεια του εμβρύου και πρόωρο τοκετό<sup>(10)</sup>. Η γνωστή θρομβωτική φύση των πλακουντιακών αγγειακών βλαβών και ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης, που συνυπάρχουν με την παρουσία θρομβοφιλιών, υποδεικνύουν σαφέστατα μία σχέση αιτιατού - αποτελέ-

σματος μεταξύ κληρονομούμενων και επίκτητων θρομβοφιλιών και σοβαρών μαιευτικών επιπλοκών.

### ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΣΥΝΟΔΕΥΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΥΗΣΕΩΣ

Οι Many και συν<sup>(11)</sup> περιέγραψαν ευρήματα του πλακούντα σε γυναίκες που είχαν σοβαρές επιπλοκές κατά την κύηση και ήταν φορείς θρομβοφιλίας και τις συνέκριναν με γυναίκες με σοβαρές επιπλοκές, χωρίς όμως θρομβοφιλία. Γυναίκες που είχαν σοβαρή προεκλαμψία, IUGR, IUFD και αποκόλληση του πλακούντα συμπεριελήφθησαν στην υπό έρευνα ομάδα. Τριάντα δύο γυναίκες ήταν φορείς θρομβοφιλίας και 36 γυναίκες όχι. Ο αριθμός των γυναικών με έμφρακτα στις λάχνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στις γυναίκες με πολλαπλές θρομβοφιλίες (72% vs 39%,  $P < 0.01$ ). Η συχνότητα των πλακούντων με ινδοειδή νέκρωση των αγγείων του φθαρτού υμένα ήταν πολύ μεγαλύτερη σε γυναίκες με θρομβοφιλία ( $P < 0.05$ ). Παρόλα αυτά, σε μία παρόμοια έρευνα η οποία εξέταζε τη σχέση μεταξύ ιστολογίας του πλακούντα και της θρομβοφιλίας σε γυναίκες με σοβαρές επιπλοκές, δεν βρέθηκαν ειδικά ιστολογικά ευρήματα σε περίπτωση θρομβοφιλίας ή μη, όταν οι δύο αντίστοιχες αυτές ομάδες συγκρίθηκαν<sup>(12)</sup>. Παρόλα αυτά, ένα υψηλό ποσοστό πλακουντιακών εμφράκτων (50%) και θρομβώσεων επιβεβαιώθηκε και στις γυναίκες με και χωρίς θρομβοφιλία<sup>(12)</sup>. Κατά τον ίδιο τρόπο, η παθολογοανατομία του πλακούντα στην πρώιμη προεκλαμψία και IUGR ήταν παρόμοια σε γυναίκες με ή χωρίς θρομβοφιλία, αν και είχε βρεθεί ένα υψηλό ποσοστό ανωμαλιών του πλακούντα<sup>(13)</sup>. Το υψηλό ποσοστό πλακουντιακών βλαβών που βρέθηκε σε αυτές τις έρευνες και σε γυναίκες με θρομβοφιλία και χωρίς, με σοβαρές επιπλοκές και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να δείξει τη δυσκολία που υπάρχει στην εύρεση διαφορών μεταξύ θρομβοφιλικών γυναικών και μη, ή μπορεί να αντανάκλα την άγνωστη ακόμη κατάσταση της θρομβοφιλίας. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι σε αυτές τις έρευνες αξιολογήθηκαν μικτές κλινικές περιπτώσεις και όχι μόνο σοβαρή προεκλαμψία.

### ΣΟΒΑΡΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Η σχέση μεταξύ APS και προεκλαμψίας έχει αποδειχθεί σε μερικές μελέτες<sup>(14-16)</sup>. Σε μία σειρά από περισσότερες από 300 ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία<sup>(17)</sup>, η συχνότητα του 21% βρέθηκε να έχει σχέση με ανιχνεύσιμα ACA, με συχνότητα 27.4% στην ομάδα με ηλικία τοκετού λιγότερο των 28 εβδομάδων και με συχνότητα 19.3% στην ομάδα με ηλικία τοκετού πάνω των 28 εβδομάδων. Εντούτοις, με δεδομένο το σχεδόν 20% με χαμηλά θετικά IgG με/χωρίς IgM τίτλο στην ομάδα ελέγχου τους με υγιείς γυναίκες, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι το 16% είναι μία πραγματική εκτίμηση της συχνότη-

τας των θετικών σε αντοκαρδιολιπίνη (aCL), ασθενών με ιστορικό σοβαρής προεκλαμψίας, που είναι συμβατό με άλλες μελέτες<sup>(13,16)</sup>. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι μερικοί ερευνητές δεν βρήκαν σχέση μεταξύ APS και προεκλαμψίας. Επειδή στην πρώιμη σοβαρή προεκλαμψία οι περισσότερες μελέτες έχουν βρει συνύπαρξη με θετικά tests για aCL, έλεγχοι σε αυτές τις ασθενείς μπορεί να έχουν θεραπευτικές προεκτάσεις σε μελλοντικές κύσεις.

Οι Dekker και συν<sup>(18)</sup> ήλεγξαν γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία στις 10 εβδ. μετά τον τοκετό για την παρουσία κληρονομικών και επίκτητων θρομβοφιλιών. Ένα υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας πρωτεΐνης S, APCR, υπερομοκυστεϊναιμία, aCL IgM ή IgG έχει βρεθεί. Οι Dizon-Townson και συν<sup>(19)</sup> και οι Nagy και συν<sup>(20)</sup> περιέγραψαν αυξημένη επίπτωση FV Leiden μετάλλαξης σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη των Dizon-Townson και συν<sup>(19)</sup>, 158 άτοκες γυναίκες με μέση ηλικία κύησης 33 εβδ. συγκρίθηκαν με 403 γυναίκες με φυσιολογική πίεση. Οι Nagy και συν<sup>(20)</sup>, στην Ουγγαρία, περιέγραψαν υψηλή επίπτωση FV Leiden μετάλλαξης σε 69 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία, σε σχέση με 71 υγιείς γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Οι Rigo και συν<sup>(21)</sup> ερεύνησαν 120 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία (72% ήταν άτοκες) και 101 υγιείς γυναίκες. Ένα ποσοστό 18.3% γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία ήταν φορείς του FV Leiden, συγκρινόμενες με το 3% της ομάδας ελέγχου ( $P < 0.001$ ). Εντούτοις, δεν υπήρχε διαφορά σε ομοζυγωτία για MTHFR. Μεταξύ των θετικών για FV Leiden, υπήρχε μία στατιστικά μεγάλη επίπτωση του HELLP συνδρόμου, σε σχέση με FV Leiden αρνητικές. Η περιγεννητική έκβαση ήταν συγκρινόμενη για FV Leiden θετικές και αρνητικές γυναίκες. Οι Kupferminc και συν<sup>(22)</sup> σε μία μελέτη τους διερεύνησαν αν μαιευτικές επιπλοκές συνυπάρχουν με θρομβοφιλίες. Συμμετείχαν 110 υγιείς γυναίκες που είχαν κατά την κύηση προεκλαμψία, IUGR, σοβαρή αποκόλληση του πλακούντα και γέννηση νεκρού παιδιού. Η ομάδα ελέγχου συμπεριλάμβανε 110 υγιείς γυναίκες με φυσιολογική κύηση. Και οι 220 γυναίκες ελέγχθηκαν για γνωστές θρομβοφιλίες για τουλάχιστον 2 μήνες μετά τον τοκετό. Τριάντα τέσσερις από τις 110 ασθενείς είχαν σοβαρή προεκλαμψία. Όλες ήταν άτοκες. Ο FV Leiden και MTHFR ήταν στατιστικά σε υψηλό ποσοστό στις γυναίκες με προεκλαμψία (26% vs 6.4% και 20.6% vs 8.2% αντίστοιχα). Η μετάλλαξη της προθρομβίνης δεν ήταν συχνότερη στις γυναίκες με προεκλαμψία. Συνολικά, 52.9% των γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία είχαν μία γενετική θρομβοφιλική μετάλλαξη σε σχέση με το 17.3% της ομάδας ελέγχου. Σε ένα επιπρόσθετο ποσοστό 14.7% της ομάδας μελέτης βρέθηκαν άλλοι τύποι θρομβοφιλίας. Έτσι, η συνολική επίπτωση θρομβοφιλίας σε γυναίκες

με προεκλαμψία κυμάνθηκε στο 64.7%, συγκρινόμενη με το 18% της ομάδας ελέγχου. Σε γυναίκες με IUGR, αποκόλληση του πλακούντα και γέννηση νεκρού παιδιού, το ποσοστό θρομβοφιλίας ήταν 61.4%, 70% και 50% αντίστοιχα. Από τις 18 πολύτοκες γυναίκες σε αυτήν την ομάδα, οι 15 είχαν μαιευτικές επιπλοκές σε προηγούμενη κύηση. Στις 10 από τις 15 (67%) πολύτοκες γυναίκες, βρέθηκε θρομβοφιλία. Αυτό δείχνει το υψηλό ποσοστό υποτροπής σε πολύτοκες γυναίκες με θρομβοφιλία. Οι Van Rampus και συν<sup>(17)</sup>, στην Ολλανδία, περιέγραψαν 345 γυναίκες με ιστορικό σοβαρής προεκλαμψίας, διαγνωσμένης πριν τις 34 εβδ., οι οποίες είχαν ερευνηθεί μετά τον τοκετό για θρομβοφιλία. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 67 υγιείς γυναίκες με ιστορικό υγιών κύσεων. Οι γυναίκες με προεκλαμψία διαιρέθηκαν στη συνέχεια σε αυτές που γέννησαν πριν και μετά τις 28 εβδ. Και στις δύο ομάδες και σε όλες τις γυναίκες της μελέτης αυτής, βρέθηκε υψηλό ποσοστό APCR σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, με τη συχνότητα της μετάλλαξης FV Leiden να είναι παρόμοια με την ομάδα ελέγχου. Υπερομοκυστεϊναιμία ήταν συχνότερη στις γυναίκες με σοβαρή νόσο που είχαν γεννήσει πριν από 28 εβδ. Σε μία άλλη μελέτη, οι Kupferminc και συν<sup>(23)</sup> ήλεγξαν 63 υγιείς γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία (54 ήταν άτοκες) και 126 γυναίκες (ομάδα ελέγχου) για όλες τις θρομβοφιλίες. Πάλι FV Leiden μετάλλαξη και η μετάλλαξη MTHFR ήταν συχνότερες στις γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία, όχι όμως η μετάλλαξη της προθρομβίνης. Συνολικά, 56% των γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία είχαν θρομβοφιλική μετάλλαξη συγκρινόμενες με το 19% των γυναικών της ομάδας ελέγχου και η επίπτωση όλων των θρομβοφιλιών γενικά κυμάνθηκε στη σοβαρή προεκλαμψία στο 67%. Γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία και θρομβοφιλία γέννησαν νωρίτερα και τα νεογέννητά τους είχαν μικρότερο βάρος, σε σχέση με γυναίκες με προεκλαμψία αλλά χωρίς θρομβοφιλία (31 εβδ. v/s 33 εβδ.). Η συχνότητα συνδυασμού θρομβοφιλιών ήταν συχνότερη στη σοβαρή προεκλαμψία. Θρομβοφιλία βρέθηκε σε 4 από τις 7 πολύτοκες γυναίκες με προεκλαμψία (57%) που είχαν μαιευτικές επιπλοκές σε προηγούμενη κύηση, γεγονός που δείχνει υψηλό ποσοστό υποτροπών σε αυτές τις γυναίκες. Οι Von Tempelhof και συν<sup>(24)</sup>, στη Γερμανία, εξέτασαν τη μετάλλαξη του FV Leiden, PS, PC, AT III, aCL, LAC σε 61 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία (44 ήταν άτοκες), από τις οποίες οι 32 είχαν HELLP σύνδρομο. Η συχνότητα της μετάλλαξης FV Leiden ήταν μεγαλύτερη και στη σοβαρή προεκλαμψία και στο HELLP σύνδρομο. Το ίδιο ίσχυσε και για το aCL και LAC. Οι Liningstone και συν<sup>(25)</sup>, στις ΗΠΑ, εξέτασαν τις γενετικές θρομβοφιλικές μεταλλάξεις σε 110 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία και σε 97 γυναίκες

ελέγχου. Οι περισσότερες γυναίκες ήταν άτοκες και το 60% από αυτές νέγρες. Δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα θρομβοφιλιών μεταξύ γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία και γυναικών ελέγχου, ή και στις εμβρυικές γενετικές θρομβοφιλίες. Οι Laiνιοι και συν<sup>(26)</sup>, στη Φιλανδία, εξέτασαν 113 άτοκες γυναίκες με προεκλαμψία, από τις οποίες οι 100 είχαν σοβαρή νόσο, οι 13 είχαν ελαφρά νόσο, καθώς και 103 γυναίκες της ομάδας ελέγχου για τον πολυμορφισμό C677T του γονιδίου MTHFR. Δεν βρέθηκε διαφορά στην ομοζυγωτία για το MTHFR μεταξύ των δύο ομάδων (προεκλαμψία 3% v/s 6% της ομάδας ελέγχου). Οι Higgins και συν<sup>(27)</sup> εξέτασαν τη μετάλλαξη της προθρομβίνης σε 13 εκλαμπτικές και 74 προεκλαμπτικές γυναίκες με σοβαρή νόσο, προερχόμενες από 34 οικογένειες Αγγλοσαξονικής καταγωγής. Συγκρίθηκαν με 119 γυναίκες ομάδας ελέγχου. Η μετάλλαξη προθρομβίνης βρέθηκε σε μία μόνο οικογένεια από τις 34 εξεταζόμενες και ήταν παρόμοια στα περιστατικά της ομάδας ελέγχου. Οι Kupferminc και συν<sup>(28)</sup> εξέτασαν για τη μετάλλαξη της προθρομβίνης 222 ασθενείς με: σοβαρή προεκλαμψία (n=55), ελαφριά προεκλαμψία (n=25) και άλλες επιπλοκές σε 156 υγιείς γυναίκες. Είκοσι οκτώ (13%) ήταν ετεροζυγώτες για τη μετάλλαξη της προθρομβίνης σε σχέση με τις 5 (3.2%) της ομάδας ελέγχου (P <0.001). Στις γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία, η συχνότητα της μετάλλαξης ήταν 9% σε σχέση με το 3.2% της ομάδας ελέγχου (P =0.07). Αποκόλληση του πλακούντα και IUGR συνυπήρχαν σε σημαντικό ποσοστό. Στην ομάδα εξέτασης, από τις 9 πολύτοκες φορείς της μετάλλαξης, οι 6 (66%) είχαν επιπλοκές σε προηγούμενες κύσεις, σε σχέση με τις 27 από τις 112 (24%) των πολύτοκων γυναικών της ομάδας εξέτασης, χωρίς όμως τη μετάλλαξη (P =0.01). Οι Krauss και συν<sup>(29)</sup>, στη Γερμανία, βρήκαν υψηλότερο ποσοστό αντίστασης APC σε 21 γυναίκες που είχαν το σύνδρομο HELLP, 6 μήνες με 9 χρόνια μετά τη συμπλήρωση της κύησης, συγκρινόμενο με φυσιολογικές τιμές από 70 υγιείς μη-έγκυες γυναίκες.

#### ΕΛΑΦΡΥΣ Ή ΑΓΝΩΣΤΟΣ ΤΥΠΟΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Οι Grandone και συν<sup>(30)</sup> διερεύνησαν τη συχνότητα της μετάλλαξης της προθρομβίνης και της μετάλλαξης FV Leiden σε 140 γυναίκες (62% ήταν άτοκες) με υπέρταση κύησης (n=70), με ή χωρίς πρωτεϊνουρία (n=70) και σε 216 γυναίκες ως ομάδα ελέγχου. Η συχνότητα του FV και της μετάλλαξης της προθρομβίνης ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες με υπέρταση συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου, ενώ η συχνότητα της μετάλλαξης MTHFR ήταν παρόμοια στις προεκλαμπτικές και στην ομάδα ελέγχου. Σε 70 γυναίκες με προεκλαμψία, οι μεταλλάξεις της προθρομβίνης και του MTHFR ήταν

συχνότερες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όχι όμως η μετάλλαξη FV Leiden. Μεταξύ ασθενών με μη-προωτεινουργία βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική συνύπαρξη με τη μετάλλαξη FV Leiden. Οι O'Shaughnessy και συν<sup>(31)</sup> σύγκριναν σε μία προοπτική μελέτη 283 γυναίκες (230 θα γεννούσαν για πρώτη φορά) με προεκλαμψία, με 100 φυσιολογικές γυναίκες ίδιας ηλικίας και με άλλες 100 γυναίκες με φυσιολογική πίεση. Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα μετάλλαξης FV Leiden ή μετάλλαξης MTHFR σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Μία σημαντική αύξηση στην ομοζυγωτία για τη μετάλλαξη C677T MTHFR στην προεκλαμψία έχει αναφερθεί από τους Shoda και συν<sup>(32)</sup> στην Ιαπωνία, οι οποίοι εξέτασαν 67 γυναίκες και 98 έγκυες ως ομάδα ελέγχου. Οι Mello και συν<sup>(33)</sup> ερευνήσαν τη συχνότητα της θρομβοφιλίας σε 46 άτοκες γυναίκες με προεκλαμψία και σε γυναίκες με ιστορικό απώλειας εμβρύου στο β' και γ' τρίμηνο. Η συχνότητα του APCR και της μετάλλαξης FV Leiden ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις γυναίκες με προεκλαμψία και με το ιστορικό απώλειας εμβρύου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι Lindqvist και συν<sup>(34)</sup> σε μία αναδρομική μελέτη ερευνήσαν το ρόλο της APCR και της μετάλλαξης FV Leiden σε 2.480 γυναίκες στην αρχή της κύησης. Η συχνότητα της APCR ήταν 11% (270 από 2480). Η APCR υποομάδα (n=270) δεν διέφερε στατιστικά από τη μη-APCR υποομάδα (n=2210) σε σχέση με την προεκλαμψία ή με το IUGR, αλλά χαρακτηριζόταν από έναν 8πλάσιο κίνδυνο για φλεβικό θρομβοεμβολισμό. Οι De Groot και συν<sup>(35)</sup>, στην Ολλανδία, σε μία αναδρομική μελέτη εξέτασαν 163 γυναίκες που είχαν προεκλαμψία στην πρώτη τους κύηση, σε σχέση με μία ομάδα ελέγχου ίδιας ηλικίας και χρόνου τοκετού από 163 γυναίκες. Η συχνότητα της μετάλλαξης FV Leiden της μετάλλαξης της προθρομβίνης ήταν παρόμοια με αυτήν της ομάδας ελέγχου. Οι Morrison και συν<sup>(36)</sup>, στη Σκωτία, σε μία αναδρομική μελέτη εξέτασαν άτοκες γυναίκες με προεκλαμψία και με υπέρταση κύησης σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Εξέτασαν για γενετική θρομβοφιλία και για πολυμορφισμό του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor, PAI-1). Δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα της θρομβοφιλίας μεταξύ των γυναικών με προεκλαμψία, υπέρταση κύησης, καθώς και στην ομάδα ελέγχου. Οι Kim και συν<sup>(37)</sup>, σε μία αναδρομική μελέτη στις ΗΠΑ, εξέτασαν λευκές γυναίκες με προεκλαμψία σε σχέση με ομάδα ελέγχου για C677T MTHFR και FV Leiden μεταλλάξεις και για μετάλλαξη της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης. Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα αυτών των μεταλλάξεων είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με ελαφρά ή σοβαρή προεκλαμψία, ή με σύνδρομο HELLP. Μεταξύ πολυτόκων γυναικών με προεκλαμψία, η συχνότητα του MTHFR ήταν 15.7%, σε σχέση με 10.9% μεταξύ απόκων γυναικών με προεκλαμψία.

Αυτό δείχνει ότι γυναίκες με αυτή τη μετάλλαξη είναι σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση υποτροπιάζουσας προεκλαμψίας<sup>(37)</sup>. Οι Lachmeijer και συν<sup>(38)</sup>, στην Ολλανδία, εξέτασαν τις μεταλλάξεις MTHFR C677T και MTHFR A1298C σε σχέση με την προεκλαμψία.

Μία ομάδα αποτελούνταν από 47 διαδοχικές γυναίκες με προεκλαμψία. Μία άλλη ομάδα αποτελούνταν από 127 γυναίκες με προεκλαμψία από προσβεβλημένες συγγενείς εξ αίματος οικογένειες, σε σχέση με ομάδα ελέγχου από 120 φυσιολογικές γυναίκες. Άλλες 85 γυναίκες με προεκλαμψία και γνωστή κατάσταση ομοκυστεϊνης εξετάστηκαν για τυχόν σχέση μεταξύ C677T μετάλλαξης και υπερομοκυστεϊναιμίας. Και οι δύο μεταλλάξεις MTHFR δεν ήταν συχνότερες στις γυναίκες με προεκλαμψία. Γυναίκες με προεκλαμψία και υπερομοκυστεϊναιμία είχαν υψηλότερη συχνότητα για μετάλλαξη C677T, σε σχέση με τις γυναίκες με προεκλαμψία αλλά δίχως υπερομοκυστεϊναιμία, αλλά αυτό δεν ίσχυε για τη μετάλλαξη A1298C.

Μερικές μελέτες περιέγραφαν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεϊνης στην προεκλαμψία. Οι Rajkovic και συν<sup>(39)</sup> ανέφεραν ότι τα επίπεδα ομοκυστεϊνης ήταν διπλάσια σε 20 γυναίκες με προεκλαμψία, σε σχέση με 20 φυσιολογικές γυναίκες. Οι Vollset και συν<sup>(40)</sup>, στη μελέτη τους για την ομοκυστεϊνη που είναι η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα, αξιολόγησε τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης σε 5.883 γυναίκες σε 14.492 κύσεις. Αποδείχθηκε ότι όταν συγκρίνονταν το ανώτερο τεταρτημόριο της ομοκυστεϊνης του πλάσματος, ο κίνδυνος προεκλαμψίας ήταν 1.32, για πολύ χαμηλό βάρος 2.01 και για γέννηση νεκρού παιδιού 2.03. Οι Cotter και συν<sup>(41)</sup> βρήκαν ότι σε 56 γυναίκες που εμφάνισαν σοβαρή προεκλαμψία, τα επίπεδα ομοκυστεϊνης που μετρήθηκαν στις 15.3 εβδομάδες ήταν υψηλότερα, σε σχέση με αυτά που μετρήθηκαν σε 112 υγιείς γυναίκες της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική κύηση.

Οι Glueck και συν<sup>(42)</sup> εξέτασαν την υποϊνιδολυτική μετάλλαξη 4G/4G του γονιδίου PAI-1 ως ένα πιθανό παράγοντα που συμβάλλει σε μαιευτικές επιπλοκές. Συνέκριναν 31 γυναίκες που είχαν σοβαρή προεκλαμψία σε σχέση με γυναίκες της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική εγκυμοσύνη. Γυναίκες με μαιευτικές επιπλοκές ήταν πιο πιθανό να είναι ομοζυγώτες 4G/4G σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

#### ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ ΣΕ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΚΒΑΣΕΙΣ ΚΥΗΣΕΩΝ

Μερικές μελέτες έδειξαν υψηλό ποσοστό υποτροπών σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία / HELLP σύνδρομο (86-88%). Μερικές μελέτες, αν και μικρές, έδειξαν ότι σε πολύτοκες γυναίκες με θρομβοφιλία και με σοβαρές επιπλοκές κύησης υπήρχε ένα υψηλό ποσοστό υποτροπών (66-83%) σε επακόλουθες κύσεις, δοθέντος ότι

ο τύπος της επιπλοκής μπορούσε να αλλάξει από μία κύηση σε άλλη: π.χ. σοβαρή προεκλαμψία σε IUGR<sup>(22-24,34,43-45)</sup>. Σε 30 γυναίκες με θρομβοφιλία και με μαιευτικές επιπλοκές, το ποσοστό υποτροπής σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία ήταν 52%, αν και ο τύπος της επιπλοκής μπορούσε να αλλάξει σε επακόλουθη κύηση σε IUGR, γέννηση νεκρού παιδιού, ή αποκόλληση πλακούντα.

Οι περισσότερες μελέτες και μία πρόσφατη μετα-ανάλυση<sup>(36)</sup> προτείνουν μία σχέση μεταξύ θρομβοφιλίας και εμφάνισης σοβαρής προεκλαμψίας, αλλά όχι ελαφράς προεκλαμψίας. Η βραδεία αιματική ροή μεταξύ των λαγών, σε συνδυασμό με την παρουσία μητρικής υπερπηκτικότητας, μπορεί να προκαλέσουν την εναπόθεση ινικής στον πλακούντα και να αποτελέσουν την αιτία εμφράκτων του πλακούντα και της μετέπειτα εμφάνισης πρώιμης σοβαρής νόσου. Κυρίως η σοβαρή προεκλαμψία συνυπάρχει με τη μετάλλαξη FV Leiden, με την υπερομοκυστεϊναιμία και με ανεπάρκειες της πρωτεΐνης S και AT III. Δεν είναι ακόμη σαφές κατά πόσο η σοβαρή προεκλαμψία συνυπάρχει με τις μεταλλάξεις της προθρομβίνης και του MTHFR.

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΚΒΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Αν και προς το παρόν δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η καλύτερη θεραπεία στη διάρκεια της κύησης, τα δεδομένα δείχνουν ότι μερικές ομάδες κινδύνου, όπως οι έγκυες γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία, πρέπει να ελέγχονται για θρομβοφιλία. Έλεγχος πρέπει, επίσης, να διενεργείται σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσας α' τριμήνου απώλειας εμβρύου, IUGR, ή αποκόλλησης του πλακούντα. Είναι γυναίκες με επιπλοκές κύησης και/ή θρόμβωση πλακούντα υποψήφιες θρομβοφιλίας για αντιθρομβωτική θεραπεία, όπως κυρίως αυτές με φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση; Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες να μας οδηγήσουν στο πώς να αντιμετωπίσουμε γυναίκες με θρομβοφιλία και με προηγούμενη θρόμβωση πλακούντα και/ή με σοβαρές επιπλοκές κύησης. Εντούτοις, μερικά δεδομένα που αναφέρθηκαν εδώ προτείνουν υψηλό ποσοστό επιπλοκών σε μελλοντικές κύσεις, σε γυναίκες που έχουν ήδη παρουσιάσει σοβαρές επιπλοκές κύησης και που είναι φορείς θρομβοφιλίας.

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ηπαρίνης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης, είναι αποτελεσματικός σε υποτροπιάζουσα απώλεια εμβρύου στο APS σύνδρομο και μπορεί να εφαρμόζεται σε γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία και με ιστορικό σοβαρής προεκλαμψίας, IUGR, αποκόλληση του πλακούντα, απώλεια εμβρύου, αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες πάνω στο θέμα αυτό.

Ένα ενδιαφέρον για τη θεραπευτική αξία της ηπαρίνης στις επιπλοκές κύησης υπήρχε για πολλά χρόνια.

Μία από τις μεγαλύτερες μελέτες έγινε από τους North και συν<sup>(46)</sup>, στην οποία γυναίκες με νεφρική ασθένεια κατά την κύηση διαιρέθηκαν σε ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με χαμηλή δόση ασπιρίνης και σε γυναίκες με προφυλακτική δόση ηπαρίνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη και/ή διπυριδαμόλη. Προεκλαμψία ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα ηπαρίνης, σε σχέση με τη δίχως θεραπεία ομάδα και με την ομάδα της ασπιρίνης. Οι Kupferminc και συν<sup>(47)</sup> έχουν αναφερθεί στη χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης στην πρόληψη υποτροπιάζουσών ανεπιθύμητων εκβάσεων κύησης. Γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, αποκόλλησης πλακούντα, IUGR, ή γέννησης νεκρού παιδιού και με γνωστή θρομβοφιλία (n=33) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 40mg/d ενοχαπαρίν και με 100mg ασπιρίνη αρχόμενα από την 8η μέχρι την 12η εβδομ. κύησης. Ο μέσος όρος ηλικίας τοκετού ήταν 32.1 ± 5 εβδομ. συγκρινόμενος με την 37.6 ± 2.3 εβδομ. κύησης, στις κύσεις που υποβλήθηκαν με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (P <0.0001). Το μέσο βάρος γέννησης ήταν στα νεογνά 1175 ± 590g συγκρινόμενο με το χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (P <0.0001). Επιπλοκές κύησης εμφανίστηκαν μόνο σε 3 (9.1%) από τις γυναίκες και σοβαρή προεκλαμψία δεν εμφανίστηκε στις κύσεις που υποβλήθηκαν σε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Δεν σημειώθηκαν περιγεννητικοί θάνατοι σε μη θεραπευμένες κύσεις. Οι Ryazi και συν<sup>(48)</sup> αξιολόγησαν τη θεραπεία με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε συνδυασμό με ασπιρίνη, σε έγκυες με θρομβοφιλία και με ιστορικό πρώιμης προεκλαμψίας με/ή IUGR. Είκοσι έξι ασθενείς με θρομβοφιλία είχαν μία επακόλουθη κύηση και υποβλήθηκαν σε αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Η έκβαση της κύησης τους συγκρίθηκε με αυτή όλων των ασθενών που είχαν επακόλουθη κύηση χωρίς όμως θρομβοφιλία, με αγωγή μόνο με ασπιρίνη (n=19). Δεν υπήρξε διαφορά στο συνολικό βάρος γέννησης μεταξύ των δύο ομάδων. Εντούτοις, έχοντας υπόψη ότι 18 ασθενείς με μόνο μία διαταραχή πηκτικότητας (αποκλείοντας 8 ασθενείς με πολλαπλές θρομβοφιλίες), το βάρος γέννησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο (P <0.019), σε σχέση με τις 19 ασθενείς δίχως ανωμαλίες πηκτικότητας. Επιπλέον, υπήρξαν 2 περιγεννητικοί θάνατοι στην ομάδα ασπιρίνης, σε αντίθεση με την ομάδα θεραπείας με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και ασπιρίνη. Αυτά τα πρόδρομα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στην έκβαση της κύησης σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία και/ή IUGR και διαγνωσμένη θρομβοφιλία.

Γενικά, η τακτική μας είναι να επιτρέψουμε στις γυναίκες που βρισκόταν σε ηπαρίνη πριν τον τοκετό να αρχίσουν τον τοκετό αυτόματα. Εντούτοις, συμβουλευ-

ουμε ότι αυτές οι γυναίκες πρέπει να γεννήσουν στο νοσοκομείο και ότι πρέπει να διακόψουν την ηπαρίνη τους όταν πειστούν ότι ο τοκετός έχει ξεκινήσει<sup>(2,7,49-53)</sup>. Οι γυναίκες που ήταν σε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη πριν τον τοκετό μπορούν να υπολογίζονται στο ενδεχόμενο χρήσης επισκληρίδιας αναισθησίας, αν βέβαια η εικόνα του πηκτικού μηχανισμού (χρόνος προθρομβίνης, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, ινωδογόνο) είναι κανονική και τα αιμοπετάλια πάνω από 100.000/mm<sup>3</sup>. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους δεν παρατείνουν το χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης, όπως η κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Ο έλεγχος της δράσης των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους απαιτεί μια δοκιμή αντι-Χα, η οποία σε πολλά κέντρα δεν είναι συνήθως διαθέσιμη 24 ώρες το εικοσιτετράωρο. Πρόσφατες μελέτες έχουν δώσει έμφαση σε ένα μικρό αλλά σημαντικό κίνδυνο νοτιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων σε ηλικιωμένες, κυρίως, ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και αφορούν, είτε στην εισαγωγή των νοτιαίων ή επισκληρίδιων καθετήρων, είτε στην αφαίρεσή τους και οι σημεινές συστάσεις (που βασίζονται πάλι στην άποψη ειδικών) είναι ότι σε ασθενείς που παίρνουν ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι καθετήρες πρέπει να τοποθετηθούν μόνο εάν έχουν παρέλθει 12 τουλάχιστον ώρες από την τελευταία δόση<sup>(54)</sup>. Επιπλέον, η χορήγηση της επόμενης δόσης πρέπει να καθυστερήσει για τουλάχιστον δύο ώρες μετά από την τοποθέτηση της βελόνας. Οι επισκληρίδιοι καθετήρες πρέπει να αφαιρεθούν 12-24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και να γίνει χορήγηση της επόμενης δόσης με καθυστέρηση τουλάχιστον δύο ωρών. Όλες οι γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία από συμπτωματικές οικογένειες πρέπει να λάβουν αντιθρομβωτική θεραπεία στη μετά τον τοκετό περίοδο, για τουλάχιστον έξι εβδομάδες. Μερικοί προτιμούν την παρατάση της θρομβοπροφύλαξης για 12 εβδομάδες στις γυναίκες της ομάδας πολύ υψηλού ή υψηλού κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Οι McColl και Greer<sup>(55)</sup> αρχίζουν με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους 12 ώρες μετά την ολοκλήρωση του τοκετού, λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις σχετικά με τους επισκληρίδιους καθετήρες, εκτός αν υπάρχει υπερβολική αιμορραγία. Τα από του στόματος αντιπηκτικά, που είναι ασφαλή κατά τη διάρκεια του θηλασμού, μπορούμε να τα αρχίσουμε μία έως δύο ημέρες μετά τον τοκετό και η ηπαρίνη να διακοπεί, αφού η διεθνής αποδεκτή αναλογία είναι στα θεραπευτικά όρια για τρεις διαδοχικές ημέρες.

### Summary

Tampakoudis GP, Bontis JN

Thrombophilia and preeclampsia

Hellen Obstet Gynecol 18(1): 37-46, 2006

The different outcomes between the studies may be related to differences in the populations that were studied, differences in study design and the different definitions for preeclampsia. Some studies deal with mild preeclampsia and other severe disease. Several studies include only primigravidas and other studies both primigravidas and multiparous women. Some studies include women with recurrent preeclampsia. It is also may depend on the fetus since it may be that when the fetus has inherited thrombophilia from the mother there is accelerated rate of thrombosis in the placenta and complications compared to when the fetus has not inherited thrombophilia. It may be that, only when other genes unknown as yet are activated, thrombophilic states have significance in preeclampsia. Since the rate of venous and arterial thrombosis and of placental thrombosis in pregnancy complications is not essentially different between ethnic groups and races, it may be that other thrombophilias unknown as yet play a role. For example, the FV Leiden mutation is highly prevalent among the Caucasian population, the prevalence ranging from 10-15% in Sweden, 4-8% in central Europe, and 2% in the south, and 5% in USA. The FV mutation is almost non-existent in Asia, Japan, Africa and South America. Preeclampsia is a multigenetic disease, and there are important differences in prognosis and management between late-onset mild preeclampsia and early-onset severe disease. Most studies suggest that there is an association between thrombophilias and the development of severe preeclampsia but not mild preeclampsia. The low-pressure intervillous blood flow in the presence of a maternal hypercoagulable state may trigger fibrin deposition in the placenta and cause placental infarcts, which may incite development of early-onset severe disease. Severe preeclampsia is associated mainly with FV Leiden, hyperhomocysteinemia, and deficiencies of protein S, protein C and AT III. It is not clear yet whether severe preeclampsia is associated with the prothrombin and MTHFR mutations.

**Key words:** Preeclampsia, thrombophilia.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ταμπακούδης Π. Θρομβοεμβολική νόσος σε έγκυες με κληρονομική θρομβοφιλία. Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία 2002; 14(3):194-209.
2. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. Curr Pharm Des 2005; 11:735-748.
3. Dekker G. Prothrombotic mechanisms in preeclampsia. Thromb Res 2005; 115 Suppl 1:17-21.
4. Verspyck E, Marpeau L. [Thrombophilias and vascular placental pathology. A survey of the

- literature] [article in French]. *Rev Med Interne* 2005; 26:103-108.
5. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105:182-192.
  6. Ταμπακούδης Π. Κυτταροκίνες. Σχέση με: Παράγοντες εμφύτευσης γονιμοποιημένου ωαρίου. Έμβρυο και νεογνό. Πρόωρο τοκετό. Φλεγμονώδεις παράγοντες και άλλοι μεσολαβητές. Εγκεφαλική παράλυση νεογνών. Προεκλαμψία. Μονογραφία, 1η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2004.
  7. Bar J, Ben-Haroush A, Feldberg D, Hod M. The pharmacologic approach to the prevention of preeclampsia: from antiplatelet, antithrombosis and antioxidant therapy to anticonvulsants. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3:181-185.
  8. Seligsohn V, Ludetsky A. Genetic susceptibility to Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (16):1222-1231.
  9. Kupfermanc MC. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:111-133.
  10. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathophysiology of preeclampsia: current concepts. *AJOG review*. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359-1375.
  11. Many A, Schreiber L, Rosner S, et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98:1041-1044.
  12. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000; 15:1830-1833.
  13. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, et al. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 2002; 23:337-342.
  14. Branch DW, Silver RM, Blackwell L, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80:614-620.
  15. Branch DW, Andres R, Digre KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:541-555.
  16. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555-559.
  17. van Pampus MG, van mp, Dekker GA, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1146-1150.
  18. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, et al. Disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1042-1048.
  19. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, et al. The factor V Leiden may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:902-905.
  20. Nagy B, Toth T, Rigo J Jr. Detection of factor V Leiden in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin Genet* 1998; 53:478-481.
  21. Rigo J Jr, Nagy B, Fintor L, et al. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19:163-172.
  22. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9-13.
  23. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96:45-49.
  24. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, et al. Incidence of the factor V Leiden mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. *Thromb Res* 2000; 100:363-365.
  25. Livingstone JC, Barton JR, Park V, et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:153-157.
  26. Laivuori H, Kaaja R, Ylikorkala O, et al. 677 {Latin capital letter C with tilde}. T polymorphism of the MTHFR gene and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96:277-280.
  27. Higgins JR, Kaiser T, Moses EK, et al. Prothrombin G20210A mutation: is it associated with preeclampsia? *Gynecol Obstet Investig* 2000; 50:254-256.
  28. Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E, et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and 2nd trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:963-967.



29. Krauss T, Augustin HG, Osmers R, et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92:457-460.
30. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria. *Thromb Haemost* 1999; 81:349-352.
31. Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, et al. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an east Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* 1999; 33:1338-1341.
32. Sohda S, Arinami T, Hamada HM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and preeclampsia. *J Med Genet* 1997; 34:525-526.
33. Mello G, Parretti E, Martini E, et al. Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies. *Haemostasis* 1999; 29:197-203.
34. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81:532-537.
35. De Groot CJM, Bloemenkamp KWM, Duvekot EJ, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:975-980.
36. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Cambell DM, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002; 87:779-785.
37. Kim YJ, Williamson RA, Murray JC, et al. Genetic susceptibility to pre-eclampsia: roles of cytosinethymine substitution at nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68-basepair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathione-synthase, and factor V Leiden mutation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1211-1217.
38. Lachmeijer AMA, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, et al. Mutations in the gene for MTHFR, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of PE. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:394-402.
39. Rajkovic A, Catlano PM, Malinow MR, et al. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:168-171.
40. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:962-968.
41. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, et al. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:781-785.
42. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, et al. Increased frequency of the hypofibrinolytic 4G/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in women with obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97:44-48.
43. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:125-129.
44. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:422-426.
45. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1408-1412.
46. North RA, Ferrier C, Gamble G, et al. Prevention of preeclampsia with heparine and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35:357-362.
47. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:35-44.
48. Riyazi N, Leeda M, de Vries JI, et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:49-54.
49. Kupferminc MJ. Thrombophilia and preeclampsia: the evidence so far. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:406-415.
50. Walker ID. Inherited bleeding and thrombotic disorders. In: Bannar J. Editor. *Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology*. Churchill Livingstone, 1998.
51. Hunt B, Doughty H, Majundar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77:39-

- 43.
52. Nelson-Piercy C, Letsky E, deSwiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1062-1068.
53. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV et al. Use of low-molecular-weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652-656.
54. Alving B, Spivak J, Deloughery T. Consultative hematology: hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine – strategies to avoid spinal/epidural hematomas in perioperative patients receiving LMW heparin. *American Society for Hematology Education Program Book* 1998; 320-341.
55. McColl MD, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:756-766.