

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

"ΕΛΕΥΘΩ", 2: 66-73, 2012

---

## **Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο: Οι επιδράσεις του στην γυναικεία γονιμότητα**

---

**Αικατερίνη Ιορδανοπούλου**

Μαία, Κέντρο Υγείας Σερβίων - Κοζάνης

**Ελπινίκη Μαρκετάκη**

Μαία, Iasis Hospital Χανίων

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ) αποτελεί ένα χρόνιο πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα και συγκαταλέγεται σε ένα ευρύ φάσμα παθήσεων που προκαλούν υπερπηκτικές καταστάσεις. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις, νοσηρότητα της κύησης και παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL), με κύριες υποομάδες i) τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACL), ii) το αντιπηκτικό του λύκου (LA) και iii) τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GPI). Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στην επίπτωση του συνδρόμου αυτού κυρίως στις γυναίκες, δίνοντας έμφαση στην επίδρασή του στην γονιμότητά τους.

**Λέξεις – κλειδιά:** αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, θρόμβωση, αυτοάνοσο, νοσηρότητα κύησης, υπογονιμότητα, επαναλαμβανόμενες αποβολές

**Abstract**

Ekaterini Iordanopoulou, Elpiniki Marketaki: **Antiphospholipid Syndrome: The impact of the syndrome on female fertility**

Antiphospholipid Syndrome (APS) is a chronic polsystematic autoimmune disease and it is classified to a wide range of illnesses that cause hypercoagulative states in human organism. The main characteristics of APS are recurrent arterial and venous thrombosis, morbidity during pregnancy and prevalence of antiphospholipid antibodies (aPL). The basic subgroups of aPL are i) anticardiolipin antibodies (ACL), ii) Lupus anticoagulant (LA) and iii) anti β2-glycoprotein I antibodies (anti-β2GPI). This article will review the effects of APS mainly to the female health and especially to the female fertility.

**Key-words:** antiphospholipid syndrome, thrombosis, autoimmune, pregnancy morbidity, subfertility, recurrent pregnancy loss

### Πίνακας Συντομογραφιών

ACL – Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα  
 AEE – Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο  
 ΑΦΣ – Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο  
 anti-β2GPI – Αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης I  
 aPL – Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα  
 aPC-r – Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C  
 APS – Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο  
 ΗΧΜΒ – Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους  
 IUD – Ενδομήτριο σπείραμα  
 IUGR – Υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη  
 IVF – Εξωσωματική γονιμοποίηση  
 LA – Αντιπηκτικό του λύκου  
 PAI – Αναστολείς των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου  
 PT – Προθρομβίνη  
 ΣΕΛ – Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ) αποτελεί ένα χρόνιο πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα και συγκαταλέγεται σε ένα ευρύ φάσμα παθήσεων που προκαλούν υπερπηκτικές καταστάσεις (Miyakis S. et al., 2006). Το ΑΦΣ μπορεί να υφίσταται ως πρωτοπαθές ή ως δευτεροπαθές. Όταν το κλινικό αυτό σύνδρομο υπάρχει αυτοτελώς ονομάζεται πρωτοπαθές. Αντίθετα εάν συνυπάρχει με άλλη συστηματική αυτοάνοση πάθηση (συνηθεστέρα με τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο – ΣΕΛ) τότε χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθές (Grossman J.M., 2004).

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ανάλογα με την εντόπιση των θρομβωτικών επεισοδίων, διακρίνεται σε 6 κατηγορίες:

**σύνδρομο τύπου I:** φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή

**σύνδρομο τύπου II:** αρτηριακή θρόμβωση (στεφανιαίων ή και περιφερικών)

**σύνδρομο τύπου III:** θρόμβωση αγγείων εγκεφάλου ή και οφθαλμού

**σύνδρομο τύπου IV:** μικτές θρομβώσεις (φλεβικές και αρτηριακές)

**σύνδρομο τύπου V:** θρομβώσεις αγγείων του πλακούντα

**σύνδρομο τύπου VI:** ασυμπτωματική ανεύρεση ΑΦΣ (Μακρής Π., 2002).

### Διαγνωστικά κριτήρια

Για την εδραίωση της διάγνωσης του ΑΦΣ είναι απαραίτητο η ασθενής να παρουσιάζει ένα εργαστηριακό και ένα κλινικό

κριτήριο από τον Πίνακα 1. Τα κριτήρια αυτά τέθηκαν από την Διεθνή Επιτροπή αρχικά το 1999 στο Saroro της Ιαπωνίας και τροποποιήθηκαν το 2006 από την ίδια επιτροπή στο Sidney της Αυστραλίας (Wilson W.A. et al., 1999, Miyakis S. et al., 2006).

### Εργαστηριακοί δείκτες

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL) είναι επίκτητα αντισώματα τα οποία στρέφονται ενάντια στα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια (Ernest J.M. et al., 2011). Τα aPL κατηγοριοποιούνται σε διαφορές εργαστηριακά ανιχνευόμενες υποομάδες, με βασικότερες τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACL) και το αντιπηκτικό του λύκου (LA). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα aPL έχουν σαν στόχο την β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2GPI) και την προθρομβίνη (PT) (Vlachoyiannopoulos P.G. et al., 2010). Για τον λόγο αυτό, εκτός από την ανίχνευση των ACL και του LA, χρήσιμοι δείκτες για την διάγνωση του ΑΦΣ πλέον θεωρούνται και τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GPI) αλλά και τα αντισώματα έναντι της προθρομβίνης (anti-PT) (Vlagea A.D. et al., 2012).

### Κλινικές εκδηλώσεις εκτός εγκυμοσύνης

Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου εκτός κύησης περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων που προκαλούνται κυρίως λόγω των θρομβώσεων των αγγείων. Οι βασικότερες κλινικές εκδηλώσεις εκτός κύησης φαίνονται στον Πίνακα 2 (Ιωαννίδου Ε. και συν., 2000). Ωστόσο η συχνότερη κλινική εκδήλωση του ΑΦΣ εκτός κύησης και η πιο άμεσα αντιληπτή από την ίδια την ασθενή είναι οι συχνές υποτροπιάζουσες θρομβώσεις αρτηριών, φλεβών ή μικρών αγγείων σε οποιοδήποτε ιστό ή όργανο (Cervera R. et al., 2002).

### Κλινικές εκδηλώσεις κατά την εγκυμοσύνη

Κατά την διάρκεια της φυσιολογικής κύησης ο αιμοστατικός μηχανισμός της εγκύου μεταβάλλεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε ο οργανισμός της εισέρχεται σε μια ήπια μορφή υπερπηκτικότητας (Brenner B., 2006).

Μερικές από τις αλλαγές που παρατηρούνται είναι:

**α)** αύξηση της συγκέντρωσης των πηκτικών 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 αύ-

ξησης της συγκέντρωσης των αναστολέων των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (Plasminogen activator inhibitors, PAI1/2)

Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με οποιαδήποτε μορφή θρομβοφιλικής προδιάθεσης (όπως είναι το ΑΦΣ) είναι δυνατόν να προκαλέσει στην γυναίκα συμβάματα αγγειακής προέλευσης, τα οποία μάλιστα πολλές φορές γίνονται αντιληπτά για πρώτη φορά κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της λοχείας.

Η επίδραση του ΑΦΣ στην κύηση χαρακτηρίζεται από πληθώρα σοβαρών μαιευτικών επιπλοκών, με συχνότερη εκδήλωση την αυτόματη αποβολή είτε σε πρώιμο στάδιο (<10 εβδομάδες κύησης) είτε σε όψιμο (>10 εβδομάδες κύησης). Άλλες εκδηλώσεις που σχετίζονται με το ΑΦΣ είναι η προεκλαμψία, η εκλαμψία, το σύνδρομο HELLP, η πλακουντιακή ανεπάρκεια και η ρήξη του πλακούντα. Σε ασθενείς με το σύνδρομο HELLP και πολυοργανική ανεπάρκεια στη διάρκεια της κύησης και της λοχείας πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα του καταστροφικού ΑΦΣ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικά θρόμβωσης ή αυτόματων αποβολών (Gomez-Puerta J.A. et al., 2007).

Ο βασικός μηχανισμός παθογένειας του ΑΦΣ όσον αφορά στη νοσηρότητα της κύησης είναι η πλακουντιακή αγγειοπάθεια, η οποία προέρχεται από την θρόμβωση, δημιουργία εμφράκτων και νέκρωση του πλακούντα, με αποτέλεσμα την ελλιπή παροχή αιματικής ροής προς το έμβρυο. Συνέπεια του παραπάνω μηχανισμού είναι μαιευτικές επιπλοκές όπως ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος, ο πρόωρος τοκετός και η πρόωρη εμφάνιση προεκλαμψίας (πριν την 20η εβδομάδα της κύησης) (Bertolaccini M.L. et al., 2010). Επίσης, πολύ συχνά παρατηρείται ότι τα έμβρυα εγκύων με ΑΦΣ έχουν αυξημένο κίνδυνο για Υπολειπόμενη Ενδομήτρια Ανάπτυξη (IUGR) (Dadhwal V., 2011).

#### **Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και καθ' ἑξιν αποβολές**

Περίπου το 15 – 20% όλων των κύσεων στον γενικό πληθυσμό αποβάλλονται αυτόματα, με το 80% των αυτόματων αποβολών να συμβαίνει κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Επιπλέον οι τελευταίες έρευνες επί του θέματος, κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τεστ β-χοριακής γοναδοτροπίνης με αυξημένη ευαισθησία, κατέδειξαν ότι το ποσοστό των αυτόματων αποβολών στον γενικό πληθυσμό είναι δυνατόν να ανέρχεται στο 30 – 50%. Σε πολλές περιπτώσεις μάλιστα η ατυχής έκβαση της εγκυμοσύνης δεν γίνεται αντιληπτή από την γυναίκα (Younis J.S. et al., 2002).

Μια ειδική υποκατηγορία που ανήκει στις αυτόματες αποβολές είναι οι καθ' ἑξιν ή επανειλημμένες αυτόματες αποβολές. Καθ' ἑξιν αποβολές χαρακτηρίζονται οι επαναλαμβανόμενες συνεχείς αυτόματες αποβολές τριών ή περισσότερων κλινικά αναγνωρισμένων κυήσεων. Αν και η αιτιολογία τους είναι συνήθως πολυπαραγοντική (χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανατομικές δυσμορφίες της μήτρας, ενδοκρinoπάθειες κ.α) εντούτοις η πλειονότητα των αποβολών αυτών χαρακτηριζόταν ως «ανεξήγητης αιτιολογίας» για ένα μεγάλο ποσοστό ζευγαριών μέχρι πρόσφατα (Brenner B. et al., 2002).

Τελικά οι επιστήμονες κατάφεραν να συνδέσουν το ΑΦΣ με τις καθ' ἑξιν αποβολές, εντοπίζοντας θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή/και την παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου σε γυναίκες με ιστορικό επανειλημμένων ατυχών εκβάσεων στην κύηση. Για αυτό το λόγο και οι παραπάνω δείκτες είναι δυο από τα τρία χαρακτηριστικά εργαστηριακά κριτήρια που απαιτούνται ώστε να διαγνωστεί μια γυναίκα με ΑΦΣ. Το τρίτο εργαστηριακό κριτήριο είναι τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GPI). Για την ακρίβεια, ο εντοπισμός των anti-β2GPI φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ειδικότητα για την διάγνωση του ΑΦΣ σε σχέση με τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (Amengual O. et al., 1996).

#### **Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υπογονιμότητα**

Αν και το ΑΦΣ συνήθως συνδέεται με αυτόματες αποβολές, ωστόσο η παρουσία θετικών aPL φαίνεται ότι επηρεάζει δυσμενώς την εμφύτευση, τη δημιουργία πλακούντα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη, με αποτέλεσμα οι πάσχουσες από ΑΦΣ (πριν διαγνωσθούν) να χαρακτηρίζονται είτε ως πρωτοπαθώς υπογόνιμες είτε ως ανεξήγητα υπογόνιμες (Carp H.J. et al., 2007).

Πλήθος μελετών επί του θέματος κατάφεραν να συνδέσουν την «ανεξήγητη υπογονιμότητα», την επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης του εμβρύου κατά την διαδικασία διαφόρων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και την επαναλαμβανόμενη αποτυχία πλακουντοποίησης, με την ανεύρεση aPL στον ορό αίματος γυναικών που αντιμετώπιζαν όλα τα παραπάνω προβλήματα (Sauer R. et al., 2010, Blank M., et al., 2010, Cubillos J. et al., 1997).

Οι Sauer R. et al. (2010) μελέτησαν συνολικά 2995 γυναίκες, οι οποίες χωρίστηκαν σε 4 ομάδες:

**1.** 1325 γυναίκες με ιστορικό ανεξήγητης υπογονιμότητας

**2.** 676 γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενης αποτυχίας εμφύτευσης

**3.** 789 γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών

**4.** 205 γυναίκες με φυσιολογική γονιμότητα

Η πρώτη ομάδα βρέθηκε θετική στα aPL σε ποσοστό 8%, η δεύτερη ομάδα βρέθηκε θετική στα aPL σε ποσοστό 9% ενώ η τρίτη ομάδα βρέθηκε θετική στα aPL σε ποσοστό 11%. Η ομάδα των γυναικών με φυσιολογική γονιμότητα βρέθηκε θετική στα aPL σε ποσοστό 1.5 % .

Μια άλλη μελέτη των Roussev R.G. et al. (1996) αναζήτησε την παρουσία διαφόρων δεικτών για νοσήματα αυτοάνοσης αιτιολογίας (ανάμεσα σε αυτούς ήταν και τα aPL και το LA) σε 108 γυναίκες με προβλήματα όπως: επαναλαμβανόμενες αποβολές (n=45), ανεξήγητη υπογονιμότητα (n=35), αποτυχία εμφύτευσης του εμβρύου μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (n=10), ενδομητρίωση (n=10), πρόωρη ανεπάρκεια των ωοθηκών (n=5), πολυκυστικές ωοθήκες (n=3). Η παρουσία aPL ήταν το πιο συχνό παθολογικό εύρημα στο σύνολο των γυναικών, ενώ στην ομάδα των γυναικών με ανεξήγητη υπογονιμότητα τα aPL ανευρέθηκαν θετικά στο 42% της ομάδας.

Τέλος, μια πιο εξειδικευμένη έρευνα των Kaider B.D. et al. (1996) συνέκρινε τον ορό του αίματος 42 γυναικών με αποτυχία εμφύτευσης μετά από IVF και 42 γυναικών με επιτυχή εγκυμοσύνη μετά από IVF (ως επιτυχής έκβαση της IVF θεωρήθηκε ο διπλασιασμός της β-hcg σε δύο συνεχόμενες μετρήσεις στον ορό του αίματος και ο υπερηχογραφικός έλεγχος του κυήματος για την διαπίστωση της βιωσιμότητάς του). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα με τις αποτυχημένες IVF το ποσοστό των γυναικών με θετικά aPL ήταν 26,2% έναντι 4,8% στην ομάδα των επιτυχημένων IVF.

### **Θεραπευτική αντιμετώπιση**

#### **του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου**

Η κύρια θεραπευτική αρχή για την αντιμετώπιση του ΑΦΣ είναι η αντιπηκτική αγωγή με χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης, υποδόριας ηπαρίνης και συνδυασμό αυτών. Η ασπιρίνη, που πολλές φορές χορηγείται ακόμα και πριν την σύλληψη, δεν ξεπερνά τα 80 – 100mg ανά ημέρα, ενώ όσον αφορά την ηπαρίνη συνήθως χρησιμοποιείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ). Η ΗΧΜΒ αντικαθιστά μάλιστα τη αγωγή με βαρφαρίνη σε ασθενείς που προ εγκυμοσύνης λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, καθώς η βαρφαρίνη έχει ενοχοποιηθεί για εμβρυοτοξικό-

τητα ιδιαίτερα κατά την 6η– 12η εβδομάδα της κύησης. Η ΗΧΜΒ προτιμάται σε σχέση με τη νατριούχο μη κλασματική ηπαρίνη κυρίως διότι σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο θρομβοπενίας μετά από χορήγηση ηπαρίνης (Τεκτονίδου Μ., 2007) .

Προτεινόμενη προφυλακτική-θεραπευτική αγωγή σε γυναίκες με ΑΦΣ:

Σε γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς προηγούμενο ιστορικό θρομβώσεων ή αποβολών: παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της, συνιστάται μικρή δόση ασπιρίνης (80 mg ημερησίως).

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό υποτροπιάζουσών αποβολών 1ου τριμήνου χωρίς όμως προηγούμενο ιστορικό θρομβώσεων: μικρή δόση ασπιρίνης. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες μπορεί να προστεθεί και ηπαρίνη αν και είναι αμφιλεγόμενη η δράση της πριν την 13η εβδομάδα.

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό αποβολών 2ου και 3ου τριμήνου, σοβαρή προεκλαμψία, καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου: έναρξη μικρής δόσης ασπιρίνης πριν τη σύλληψη. Αμέσως μετά την επιβεβαίωση της κύησης προστίθεται ηπαρίνη ΧΜΒ (1 υποδόρια ένεση ημερησίως).

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης: μικρή δόση ασπιρίνης και ηπαρίνη ΧΜΒ (αρχικά 1 υποδόρια ένεση ημερησίως, από την 16η-20η εβδομάδα κύησης χορηγούνται 2 ενέσεις ημερησίως).

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης (π.χ. ΑΕΕ): μικρή δόση ασπιρίνης, ηπαρίνη, ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη ή ακόμη και μικρές δόσεις πρεδνιζολόνης ή αζαθειοπρίνης (Τεκτονίδου Μ., 2007).

### **Τι άλλο πρέπει να γνωρίζει η μαιία για το ΑΦΣ και τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα**

Οι γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με ΑΦΣ πρέπει να συμβουλευονται κατάλληλα για θέματα όπως ο οικογενειακός προγραμματισμός, καθώς αντισυλληπτικές μέθοδοι όπως τα αντισυλληπτικά δισκία πρέπει να αποφεύγονται, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε οιστρογόνα. Η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων μέσω αντισυλληπτικών δισκίων έχει συνδεθεί με αύξηση θρομβωτικών επεισοδίων τόσο σε ασθενείς με ΑΦΣ όσο και σε υγιείς γυναίκες (Lakasing L.et al., 2001). Έτσι οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβώσεων πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους φραγαμού (προφυλακτικό, διάφραγμα κλπ), ενδομήτρια

σπειράματα (IUD) ή αντισυλληπτικά δισκία μόνο με προγεστερόνη (Clowse M.E., 2010).

Γυναίκες που παρουσίασαν μετά από χρήση οιστρογόνων (θεραπείες υπογονιμότητας, αντισυλληπτικά δισκία, θεραπευτική ορμονική υποκατάσταση) θρομβωτικά συμβάματα θα πρέπει να ελεγχθούν για ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αλλά και για άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάζουν τον μηχανισμό πήξης (θρομβοφιλία, άλλο υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα).

Δεν συστήνεται καθολικός έλεγχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στις έγκυες γυναίκες του γενικού πληθυσμού (Ιατράκης Γ., 2012). Το ιατρικό, γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό είναι το πολυτιμότερο εργαλείο στα χέρια του επαγγελματία υγείας. Η μαία θα πρέπει να δίνει έμφαση ιδιαίτερα όταν το ιστορικό της γυναίκας περιλαμβάνει:

- 1.** Κλινικές εκδηλώσεις θρόμβωσης με συμβάματα σε μικρή ηλικία (<50 ετών) .
- 2.** Ημικρανίες καθώς έρευνες έδειξαν ότι ασθενείς με κρίσεις ημικρανίας συχνά ανευρίσκονται θετικοί στα aPL και ότι ίσως οι κρίσεις ημικρανίας να αποτελούν ένα πρώιμο σύμπτωμα για την αναγνώριση ασθενών με ΑΦΣ (Cavestro C. et al., 2011, Mialdea M. et al., 2009, Tghysescu R. et al., 2007).
- 3.** Συμπτώματα που συνάδουν με το φαινόμενο Raynaud όταν η ασθενής βρίσκεται σε συνθήκες ψύχους ή κάτω από ψυχολογική πίεση. Τα τρία βασικά σημεία του φαινομένου είναι η ωχρότητα του δέρματος των δακτύλων συνηθέστερα των άνω άκρων, έπειτα η κυάνωση και τέλος η ερυθρότητα των δακτύλων που συνοδεύεται από πόνο (Εικόνα 1). Συχνά στους ασθενείς με Raynaud παρατηρείται και δικτυωτή πελλίωση (livedoreticularis) της ραχιαίας ή/και της παλαμιαίας επιφάνειας του άκρου χεριού (Εικόνα 2). Όπως και οι ημικρανίες, το φαινόμενο Raynaud συνδέεται με παρουσία ΑΦΣ όσο και με τον ΣΕΛ (Annese V. et al., 2006) .
- 4.** Κυήσεις με ατυχείς εκβάσεις όπως: i) 3 ή παραπάνω αυτόματες αποβολές σε ηλικία κύησης <10 εβδομάδες κύησης, ii) τουλάχιστον 1 ανεξήγητος εμβρυϊκός θάνατος στο 2ο ή στο 3ο τρίμηνο (>10 εβδομάδες κύησης) και iii) τουλάχιστον ένας πρόωρος τοκετός (<34 εβδομάδες κύησης) λόγω προεκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας.
- 5.** Επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης μετά από IVF. Αρκετοί επιστήμονες προτείνουν καθιέρωση του ανοσολογικού ελέγχου στις ασθενείς που πρόκειται να προβούν σε προσπάθεια απόκτησης παιδιού μέσω

τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ως μέρος ενός σταθερού πρωτοκόλλου διερεύνησης της υπογονιμότητας του ζευγαριού (Cubillos J. et al., 1997, Kaider B.D. et al., 1996, Coulam C.B. et al., 1997) .

Η συνεργασία διαφόρων επαγγελματιών υγείας είναι απαραίτητη στην αντιμετώπιση γενικότερα των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η μαία δεν θα πρέπει να διστάζει να κατευθύνει την ασθενή της σε ειδικότητες που εξειδικεύονται στα αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματολόγος, αιματολόγος) αν θεωρήσει ότι ορισμένα συμπτώματα της ασθενούς άπτονται περαιτέρω διερεύνησης. Με αυτούς τους ιατρούς άλλωστε θα συνεργαστεί ακόμη πιο στενά όταν χρειαστεί να παράσχει τις υπηρεσίες της σε εγκυμονούσες και επιτόκους με ΑΦΣ και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς αρκετά από τα φαρμακευτικά σκευάσματα που λαμβάνουν οι ασθενείς θα πρέπει να διακοπούν, τροποποιηθούν ως προς την δοσολογία/συχνότητα ή αντικατασταθούν κατά την κύηση, τον τοκετό και την λοχεία από τους θεράποντες ιατρούς της γυναίκας.

Η εγκυμοσύνη μια ασθενούς με ΑΦΣ, ΣΕΛ ή οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο νόσημα θεωρείται κύηση υψηλού κινδύνου, αλλά δεν παύει να αποτελεί μια κατάσταση της οποίας σημαντικός αρωγός για την αντιμετώπιση της είναι η μαία. Η μαία οφείλει να ενημερώνει την ασθενή για όλες τις επιλογές που έχει, τόσο κατά την εγκυμοσύνη, τον τοκετό και την λοχεία όσο και για τον θηλασμό. Για παράδειγμα η ασθενής που λαμβάνει θεραπεία για την αντιμετώπιση του ΑΦΣ ή κάποιου άλλου αυτοάνοσου νοσήματος θα πρέπει να ενημερωθεί από την μαία που την παρακολουθεί για το αν ο θηλασμός είναι συμβατός με τα φάρμακα που ίσως λαμβάνει.



**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A., Koike T., Hughes G.R.: *Specificity of ELISA for antibody to beta 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. Br J Rheumatol.* 1996 Dec; 35(12):1239-43.
- Annese V., Tomietto P., Venturini P., D'Agostini S., Ferraccioli G. *Migraine in SLE: Role of antiphospholipid antibodies and Raynaud's phenomenon. Reumatismo.* 2006 Jan-Mar; 58(1):50-8.
- Bertolaccini M.L., Ateka-Barrutia O., Khamashta M.A.: *Antiphospholipid Syndrome Handbook.* London: Springer:2010: 21-56
- Blank M., Shoenfeld Y.: *Antiphospholipid antibody-mediated reproductive failure in antiphospholipid syndrome. Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr; 38(2-3):141-7.
- Brenner B.: *Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006 Sep; 33(3):443-56, ix.
- Brenner B.: *Thrombophilia and fetal loss In: Women's Issues in Thrombosis and Hemostasis (Brenner B, Marder V.J, Conard J) London: Martin Dunitz Ltd, 2002*
- Carp H.J., Shoenfeld Y.: *Anti-phospholipid antibodies and infertility. Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Apr; 32(2):159-61.
- Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Lakos G., Tincani A., Kontopoulou-Grival, Galeazzi M., Meroni P.L., Derksen R.H., deGroot P.G., Gromnica-Ihle E., Baleva M., Mosca M., Bombardieri S., Houssiau F., Gris J.C., Quiri I., Hachulla E., Vasconcelos C., Roch B., Fernandez-Nebro A., Boffa M.C., Hughes G.R., Ingelmo M.; *Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum.* 2002 Apr; 46(4):1019-27.
- Cavestro C., Micca G., Molinari F., Bazzan M., Di Pietrantonj C., Aloï R., Pedemonte E., Iannini R., Frigeri M.C., Roccatello D. *Migraineurs show a high prevalence of antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost.* 2011 Jul; 9(7):1350-4.
- Clowse M.E.: *Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Jun; 24(3):373-85.
- Coulam C.B., Kaider B.D., Kaider A.S., Janowicz P., Roussev R.G.: *Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. J Assist Reprod Genet.* 1997 Nov; 14(10):603-8.
- Cubillos J., Lucena A., Lucena C., Mendoza J.C., Ruiz H., Arango A., Quiroga G., Ferro J., Lucena E.: *Incidence of autoantibodies in the infertile population. Early Pregnancy.* 1997 Jun; 3(2):119-24.
- Dadhwal V., Sharma A.K., Deka D., Gupta B., Mittal S.: *The obstetric outcome following treatment in a cohort of patients with antiphospholipid antibody syndrome in a tertiary care center. J Postgrad Med.* 2011 Jan Mar; 57(1):16-9.
- Ernest J.M., Marshburn P.B., Kutteh W.H.: *Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. Semin Reprod Med.* 2011 Nov; 29(6):522-39.
- Gomez-Puerta J.A., Cervera R., Espinosa G., Asherson R.A., Garcia-Carrasco M., da Costa I.P., Andrade D.C., Borba E.F., Makatsaria A., Bucciarelli S., Ramos-Casals M., Font J.: *Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. Ann Rheum Dis* 2007; 66(6):740.
- Grossman J.M. *Primary versus secondary antiphospholipid syndrome: is this lupus or not? Curr Rheumatol Rep.* 2004 Dec; 6(6):445-50.
- Ιατράκης Γ. *Θρομβοεμβολική Νόσος στην Κύηση. Στο: Κύηση Υψηλού Κινδύνου. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2012.*
- Ιωαννίδου Ε., Μουρελάτος Ν., *Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Στο: 3ο Σεμινάριο Εναλλακτικής Θεραπείας - Αιμόσταση & Θρόμβωση (Μπαλτόπουλος Γ., Φίλντισης Γ., Αθήνα : Εκδόσεις Πασχαλίδης , 2000*
- Kaider B.D., Price D.E., Roussev R.G., Coulam C.B.: *Antiphospholipid antibody prevalence in patients with IVF failure. Am J Reprod Immunol.* 1996 Apr; 35(4):388-93.
- Lakasing L., Khamashta M.: *Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: what advice should we be giving? J Fam Plann Reprod Health Care.* 2001 Jan; 27(1):7-12.
- Μακρής Π. Αιμόσταση ΙΙΙ - Θρομβοεμβολικές Παθήσεις, 2η εκδοχή. Πασχαλίδης, Θεσσαλονίκη 2002:89

Mialdea M., Sangle S.R, D'Cruz D.P.: Antiphospholipid (Hughes) syndrome: *beyond pregnancy morbidity and thrombosis*. *J Autoimmune Dis*. 2009 May 19; 6:3.

Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H. Groot P.G., Koike T., Meroni .PL., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A.: *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. *J.Thromb Haemost*. 2006 Feb; 4(2):295-306

Roussev R.G., Kaider B.D., Price D.E., Coulam C.B.: *Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure*. *Am J Reprod Immunol*. 1996 Apr;35(4):415-20.

Sauer R., Roussev R., Jeyendran R.S., Coulam C.B.: *Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure* *Fertil Steril*. 2010 May 1;93 (7):2441-3.

Tynysescu R., Nicolau A., Caraiola S., Ticmeanu M., Cojocaru I.M., Frysioreanu A., Ionescu R., Hristea A., Ene A., Anghel D., Tynysescu R., Byicuľ C.: *Antiphospholipid antibodies and migraine: a retrospective study of 428 patients with inflammatory connective tissue diseases*. *Rom J Intern Med*. 2007;45(4):355-63.

Τεκτονίδου Μ. (2007) «Κύηση και γαλουχία στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο», *Πρακτικά Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων Ρευματολογίας*, 13-15 Δεκεμβρίου 2007, Ίδρυμα Ευγενίδου, Αθήνα, Ελλάδα.

Vlachoyiannopoulos P.G., Routsias J.G.: *A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome*. *J Autoimmun*. 2010 Nov; 35(3):248-55.

Vlagea A.D., Gil A., Cuesta M.V., Arribas F, Diez J., Lavilla P., Pascual-Salcedo D. *Antiphosphatidylserine/ Prothrombin Antibodies (aPS/PT) as Potential Markers of Antiphospholipid Syndrome*. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Mar 2. [Epub ahead of print] *Pub Med PMID:22387581*

Wilson W A , Gharavi L W , Koike T , Lockshin M D , Branch D W , Piette J C , Brey R , Derksen R , Harris E N , Hughes G R , Triplett D.A., Khamashta M.A.: *International consensus statement of preliminary*

*classification criteria for definite antophospholipid syndrome: report of an international workshop*. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309 – 1311.

Younis J.S., Shen O., Samueloff A.: *Introduction to the reproductive tract in women*. In: *Women's Issues in Thrombosis and Hemostasis* (Brenner B., Marder V.J., Conard J.) London : Martin Dunitz Ltd, 2002

### Πίνακες

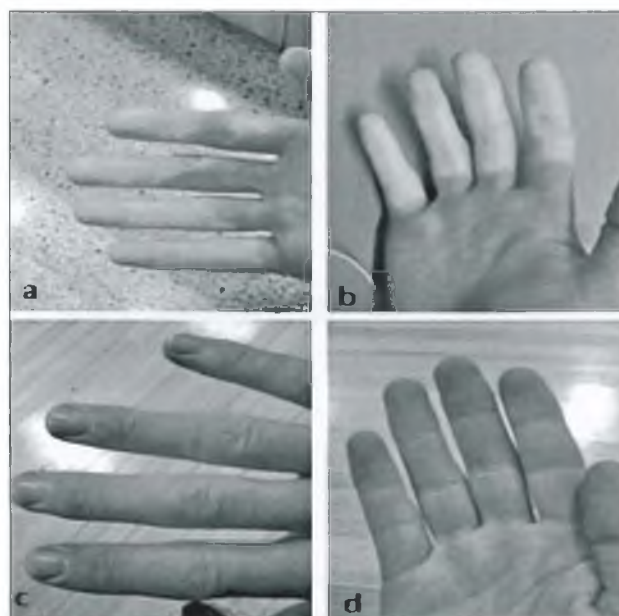
Εργαστηριακά κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> <li>- παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου (LA)</li> <li>- παρουσία αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης (aCL)</li> <li>- IgG μετρίως έως έντονα θετικά (&gt; 15 – 20GPL)</li> <li>- IgM μετρίως έως έντονα θετικά, αλλά με ταυτόχρονη παρουσία και του LA</li> </ul>
Κλινικά κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων</li> <li>- 3 ή περισσότερες αυτόματες αποβολές (&lt; 10 W)</li> <li>- τουλάχιστον 1 ανεξήγητος εμβρυϊκός θάνατος στο 2ο ή στο 3ο τρίμηνο (&gt; 10W)</li> <li>- τουλάχιστον 1 τοκετός σε ηλικία κύησης &lt; 34 W, λόγω προεκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας</li> </ul>
Λιγότερο σαφή και σημαντικά κλινικά κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> <li>- αυτοάνοση θρομβοπενία</li> <li>- αιμολυτική αναιμία με θετική αντίδραση Coombs</li> <li>- Δικτυωτή πελλίωση - Livedo reticularis</li> <li>- εγκεφαλική συμμετοχή</li> <li>- πνευμονική υπέρταση</li> <li>- βαλβιδοπάθεια</li> </ul>

**Πίνακας 1.** Κλινικοεργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

<b>Φλεβικές θρομβώσεις</b>
- Θρομβοεμβολική νόσος κάτω άκρων - Πνευμονικές εμβολές - Θρομβώσεις εγκεφαλικών φλεβών
<b>Αρτηριακές θρομβώσεις - εμβολικά επεισόδια</b>
- Εμφράγματα μυοκαρδίου
<b>Καταστροφή καρδιακών βαλβίδων</b>
<b>Νευρολογικές νόσοι</b>
- Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια - Θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια - Άνοια - Χορεία - Περιφερική νευροπάθεια - Ημικρανίες
<b>Διαταραχές της όρασης</b>
- Θρόμβωση της αρτηρίας ή της φλέβας του αμφιβληστροειδούς - Μερική ή ολική αμαύρωση
<b>Νόσοι του δέρματος</b>
- Φαινόμενο Raynaud - Ακροκυάνωση - Ισχαιμία - γάγγραινα δακτύλων - Δικτυωτή πελλίωση (Κυανωτικές δικτυωτές κηλίδες άκρων) - Κυανωτικές αγγειακές κηλίδες (Livedovasculitis) - Υπονύχιες αστεροειδείς αιμορραγίες - Κηλίδες σαν από λευκή πορσελάνη atrophieblanche - Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα
<b>Αιματολογικές</b>
- Θρομβοκυττοπενία - Υποπροθρομβιναιμία
<b>Καρδιαναπνευστικό</b>
- Εκβλαστήσεις βαλβίδων - Φυσήματα - Πνευμονική υπέρταση - Ανεπάρκεια επινεφριδίων

**Πίνακας 2.** Κλινικές εμφανίσεις του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου

### Εικόνες



**Εικόνα 1.** Σύνδρομο Raynaud  
a, b: Πρώτο στάδιο – ωχρότητα του δέρματος των δακτύλων μετά από έκθεση σε κρύο  
c, d: Δεύτερο στάδιο – κυάνωση του δέρματος



**Εικόνα 2.** Δικτυωτή πελλίωση - Livedoreticularis