

# Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο και Κύηση: Διάγνωση και Θεράπεια

Ιωάννης Γραμματικάκης, Νικόλαος Ευαγγελινάκης, Γεώργιος Σαλαμαλέκης, Δημήτριος Κασσάνος

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν».

Αλληλογραφία: Νικόλαος Ευαγγελινάκης, Επιστημονικός συνεργάτης  
Γ' Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν».  
Ρίμνι 1, 12464 Αθήνα  
Τηλ.: 210-5832244, 6947008415, Fax: 210-5326447  
E-mail: evangelinakisnikos@yahoo.gr

## Περίληψη

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αποτελεί παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μία ή περισσότερες θρομβωτικές εκδηλώσεις σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Πρόκειται για μία από τις λίγες παθολογικές καταστάσεις της κύησης η έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπιση της οποίας έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του ποσοστού των αποβολών. Ο συνδυασμός χορήγησης ηπαρίνης και χαμηλών δόσεων ασπιρίνης δίδεται σε ασθενείς με υψηλό ποσοστό κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια. Η κύηση σε γυναίκες με το σύνδρομο αυτό επιπλέκεται με προεκλαμψία, πλακουντιακή ανεπάρκεια και πρόωρο τοκετό. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ασθενείς με μικρό ποσοστό κινδύνου για θρόμβωση αντιμετωπίζονται με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη αναπάντητα ερωτήματα και διαφορετικές απόψεις σχετικά με τη θεραπευτική προσέγγιση. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των νέων ερευνητικών μελετών.

Λέξεις κλειδιά: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κύηση

## Εισαγωγή

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι αυτοαντισώματα, τα οποία συνδέονται με φωσφολιπίδια με αρνητικό φορτίο ή με πρωτεΐνες που συνδέονται με τα φωσφολιπίδια αυτά ή τέλος και με τα δύο. Προ 50 ετών ερευνητές παρατήρησαν τη συσχέτιση μεταξύ αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και υπερπηκτικότητας. Στη δεκαετία του 1970 οι αποβολές συσχετίστηκαν με το σύνδρομο αυτό. Ο όρος «σύν-

δρομο» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1986, προκειμένου να περιγραφούν οι κλινικές εκδηλώσεις της κατάστασης αυτής σε συσχέτιση με τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Τις δεκαετίες που ακολούθησαν οι ερευνητές κατέληξαν στη θέσπιση συγκεκριμένων κριτηρίων για την οριστική διάγνωση του συνδρόμου και αφού είχαν προηγηθεί σειρά μελετών και εργαστηριακών ερευνών (Wilson et al., 1999). Ωστόσο, υπάρχει ακόμη η άποψη ότι τα

κριτήρια αυτά χρήζουν αναθεώρησης (Levine et al., 2002). Έτσι, γίνεται φανερό για ποιο λόγο το συγκεκριμένο σύνδρομο αποτελεί πεδίο συνεχών συζητήσεων και διαφοροποιήσεων. Στην παρούσα ανασκόπηση καταγράφεται η παθογένεια του συνδρόμου, η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση ενώ περιγράφονται και οι διαφορετικές απόψεις των ερευνητών.

Κάνοντας μία ιστορική αναδρομή βλέπουμε ότι το πρώτο αντιφωσφολιπιδικό αντισώμα ανακαλύφθηκε σε ψευδώς-θετική αντίδραση Wassermann, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Το αντιπηκτικό του λύκου περιγράφεται για πρώτη φορά τη δεκαετία του '50, ενώ λίγα χρόνια αργότερα συσχετίζεται με ψευδώς θετικά αποτελέσματα στον έλεγχο της σύφιλης και παραδόξως με θρομβώσεις. Ο κύριος αντιγονικός παράγοντας για την αντίδραση Wassermann ήταν η καρδιολιπίνη, ένα φωσφολιπίδιο της μιτοχονδριακής μεμβράνης. Αργότερα, η χρήση αντισωμάτων καρδιολιπίνης έκανε φανερή τη συσχέτιση με το αντιπηκτικό του λύκου και με τις θρομβώσεις.

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 μελέτες έδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ αντισωμάτων καρδιολιπίνης και ύπαρξης της β2-γλυκοπρωτεΐνης I στο πλάσμα η οποία συνδέεται με φωσφολιπίδια προκειμένου τα αντισώματα αυτά να συνδεθούν με την καρδιολιπίνη. Αντίθετα, αντισώματα καρδιολιπίνης από ασθενείς με σύφιλη ή άλλη λοίμωξη δεν χρειάζονταν την ύπαρξη της β2-γλυκοπρωτεΐνης I, προκειμένου τα αντισώματα αυτά να συνδεθούν με την καρδιολιπίνη. Η περαιτέρω έρευνα εστιάστηκε σε πρωτεΐνες που συνδέονται με φωσφολιπίδια και λιγότερο στα φωσφολιπίδια αυτά καθ' εαυτά (Roubey, 1994).

Σήμερα η ακτινολογική συσχέτιση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και θρομβώσης-αποβολών είναι αποδεκτή. Η διάγνωση του συνδρόμου είναι ιδιαίτερα σημαντική, λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής των θρομβώσεων που παρατηρείται, ενώ απαιτείται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (Khamashta et al., 1995). Ακόμη, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου έχουν σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος, αλλά και την πρόληψη θρομβώσεων της μητέρας (Branch et al., 1992; Lima et al., 1996). Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα παρατηρούνται σε ποσοστό άνω του 5% σε υγιή άτομα, ενώ το ποσοστό φτάνει στο 35% σε περιπτώσεις ατόμων με ερυθματώδη λύκο. Άγνωστο εξακολουθεί να παραμένει το εάν τα υγιή άτομα με αντιφωσφολιπιδικά αντι-

σώματα αντιμετωπίζουν δυνητικά μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών στα πλαίσια του συνδρόμου.

### **Παθογενετικοί μηχανισμοί μαιευτικών εκδηλώσεων του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου**

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν μέχρι σήμερα περιγραφεί σχετικά με την πρόκληση θρομβωτικών επεισοδίων και αποβολών στα πλαίσια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Πιθανότατα, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ενώνονται με φωσφολιπίδια ή πρωτεΐνες που συνδέονται με φωσφολιπίδια, που φυσιολογικά συμμετέχουν στους μηχανισμούς πήξης προκαλώντας έτσι μεταβολές με συνέπεια τις διάφορες εκδηλώσεις του συνδρόμου. Τέτοιες πρωτεΐνες που ενοχοποιούνται για την παθογένεια του συνδρόμου είναι η β2-γλυκοπρωτεΐνη (έχει αντιπηκτικές ιδιότητες), η προστακυκλίνη, η προθρομβίνη, η πρωτεΐνη C, η ανεξίνη V καθώς και άλλοι ιστικοί παράγοντες.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα φαίνεται ότι ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως προκύπτει από την αυξημένη παρουσία συνδετικών μορίων, την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και τέλος από αυξημένη παραγωγή αραχιδονικού οξέος και των μεταβολιτών του. Σύμφωνα με άλλες απόψεις τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν διασταυρούμενη αντίδραση με οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και συνδέονται μόνο με οξειδωμένη καρδιολιπίνη, καθιστώντας έτσι σαφές ότι τα αντισώματα αυτά προκαλούν τραυματισμό του ενδοθηλίου των αγγείων μέσω οξειδωτικών μηχανισμών. Οι *in vivo* στόχοι των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων παραμένουν άγνωστοι. Φυσιολογικά τα κύτταρα δεν εμφανίζουν στην επιφάνειά τους φωσφολιπίδια που είναι συνδεδεμένα με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Ωστόσο, τα αντισώματα συνδέονται με φωσφολιπίδια κυττάρων, όπως τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή αποπτωτικά κύτταρα. Πρόσφατες έρευνες αναφέρουν ότι σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αποβολής φαίνεται να έχει το συμπλήρωμα. Ειδικότερα, σε πειράματα με ποντίκια η ενεργοποίηση του συμπληρώματος C3 είχε ως αποτέλεσμα την αποβολή του κνήματος (Holers et al., 2002).

Ακόμη, η αρνητική επίδραση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στην εγκυμοσύνη φαίνεται να συσχετίζεται και με πλακουντιακή δυσλειτουργία. Έτσι, ορισμένοι συγγραφείς συσχετίζουν τις ανωμαλίες των σπироειδών αρτηριών ως το κύριο αίτιο αποβολής σε κνήσεις με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ορισμένοι ερευνητές περιγράφουν πάχυν-

ση της έσω στοιβάδας των αγγείων, οξεία αθηρωμάτωση και νέκρωση του ινώδους σε περιπτώσεις αποβολών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Σύμφωνα με άλλους, παρατηρούνται εκτεταμένη πλακουντιακή νέκρωση, έμφρακτα και θρομβώσεις κατά την ανάπτυξη της μητροπλακουντιακής μονάδας, πιθανότατα μέσω μηχανισμών στους οποίους συμμετέχει η ανεξίνη V της τροποβλάστης (Rand et al., 1997).

### Διαγνωστική προσέγγιση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου

Η διάγνωση του συνδρόμου είναι πρωτίστως κλινική. Στο ιστορικό της ασθενούς θα πρέπει να αναφέρονται ένα ή περισσότερα θρομβωτικά επεισόδια και μαιευτικές επιπλοκές του συνδρόμου. Η εργαστηριακή ανίχνευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων επιβεβαιώνει ή αποκλείει τη διάγνωση. Από το 1999 υπάρχουν κριτήρια προκειμένου να οριστεί η ύπαρξη του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Έτσι, η ασθενής θα πρέπει να έχει εκδηλώσει τουλάχιστον ένα από τα δύο κλινικά κριτήρια του συνδρόμου (αγγειακή θρόμβωση ή μαιευτική επιπλοκή) και ένα από τα δύο εργαστηριακά κριτήρια (θετικό αντιπηκτικό του λύκου ή μικρή έως μεγάλη αύξηση του τίτλου των IgG αντισωμάτων της β2-γλυκοπρωτεΐνης I ή IgM αντικαρδιολιπικά αντισώματα) σε δύο διαφορετικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων.

Οι αγγειακές θρομβώσεις μπορεί να γίνουν σε οποιαδήποτε όργανο ή ιστό και αφορούν αγγεία όλων των μεγεθών, ακόμη και τα τριχοειδή τόσο στο αρτηριακό όσο και στο φλεβικό σύστημα. Οι μαιευτικές επιπλοκές αφορούν τόσο την ενδομήτριο ζωή του εμβρύου όσο και τη νεογνική περίοδο και ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις αποβολές και οι άλλες δύο τις επιπλοκές του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου. Η «πρωτοπαθής» μορφή του συνδρόμου αφορά άτομα χωρίς την ύπαρξη άλλου αυτοάνοσου νοσήματος, ενώ η «δευτεροπαθής» μορφή αφορά άτομα με υποκείμενες αυτόνοσες νόσους ή άλλες παθήσεις.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που ανιχνεύονται συχνότερα και τα οποία αναγνωρίζονται ως παθολογικά είναι το αντιπηκτικό του λύκου και τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης. Το αντιπηκτικό του λύκου ανιχνεύεται *in vitro* με μεθόδους πήξης, ενώ τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης ανιχνεύονται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, όπου μετρώνται τα αντισώματα IgG και IgM που συσχετίζονται

με τη γλυκοπρωτεΐνη I. Ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός των αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης αποτελεί ευαίσθητη δοκιμασία διάγνωσης του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου σε αντίθεση με το αντιπηκτικό του λύκου που εμφανίζει μεγαλύτερη ειδικότητα. Πάντως, η ειδικότητα των αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης αυξάνει με την αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων. Αποτελέσματα με ελαφρώς θετική δοκιμασία αντισωμάτων καρδιολιπίνης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή καθώς το εύρημα αυτό απαντάται σε ποσοστό περίπου 5% των ατόμων, χωρίς να υπάρχει υποκείμενη νόσος. Έτσι, μόνο μέτρια έως αρκετά αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων καρδιολιπίνης θα πρέπει να θεωρούνται ως παθολογικά. Ακόμη να σημειωθεί ότι τα IgG αντισώματα έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα συγκριτικά με τα IgM.

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση συγκεκριμένων κλινικών εκδηλώσεων και επιπέδων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, διάφορες δοκιμασίες θα πρέπει να γίνονται (συνηθέστερα έλεγχος αντιπηκτικού του λύκου και IgG-IgM αντισώματα καρδιολιπίνης), έτσι ώστε να στηριχθεί η διάγνωση του συνδρόμου.

Θα πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι για τη διάγνωση του συνδρόμου απαιτούνται τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά ευρήματα. Έτσι, η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται εάν βρεθούν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντιπηκτικό του λύκου ή μέτρια έως σημαντική αύξηση αντισωμάτων καρδιολιπίνης) σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο κλινικές εκδηλώσεις σε μεσοδιάστημα 6 εβδομάδων.

Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπίσει οι διεθνείς οργανισμοί αποτελούν πρώτιστα προσπάθεια ενιαίου τύπου προσέγγισης της νόσου, καθώς και προσπάθεια ερευνητικής αξιοποίησης των ευρημάτων. Παρόλα αυτά υπάρχουν περιπτώσεις που ενώ υπάρχουν ένα ή περισσότερα διαγνωστικά κριτήρια η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα. Στις περιπτώσεις αυτές σημασία έχει η κλινική εμπειρία του ιατρού.

### Θεραπευτική προσέγγιση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στην κύηση

Η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου κατά την κύηση θα πρέπει να στοχεύει στη βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος με την πρόληψη μίας πιθανής αποβολής, μίας προεκλαμψίας, μίας πλακουντιακής ανεπάρκειας ή ενός προώρου τοκετού, καθώς και

στην ελαχιστοποίηση μίας πιθανής θρόμβωσης της μητέρας. Έτσι, ενώ αρχικά υπήρξε ενθουσιασμός για τα αποτελέσματα μετά από χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, μία τυχαίοποιημένη μελέτη που έγινε έδειξε ότι το αποτέλεσμα είναι το ίδιο με τη χορήγηση ηπαρίνης. Σήμερα ως θεραπεία εκλογής θεωρείται η χορήγηση ηπαρίνης (di Simone et al., 2000) από το 1ο τρίμηνο της κύησης.

Ωστόσο, διαφορετικές απόψεις υπάρχουν σχετικά με το ενδεικνυόμενο δοσολογικό σχήμα. Σύμφωνα με μία μελέτη 100 γυναικών, τα 2/3 των οποίων είχαν στο ιστορικό τους καθ' ἑξιν αποβολές αλλά κανένα θρομβωτικό επεισόδιο, η χορήγηση 5000 μονάδων ηπαρίνης δις ημερησίως συσχετίστηκε με ποσοστό γέννησης νεογνών της τάξης του 71% (Cowchock et al., 1992). Σε άλλη μελέτη γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών αλλά χωρίς κανένα θρομβωτικό επεισόδιο αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση ηπαρίνης με δοσολογικό σχήμα τέτοιο, ώστε τα επίπεδα της μερικής θρομβοπλαστίνης να είναι 1.5 φορές μεγαλύτερα από την κανονική τιμή. Το αποτέλεσμα ήταν ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών της τάξεως του 80% (Rai et al., 1997). Τέλος, να αναφερθεί ότι στα περισσότερα θεραπευτικά σχήματα χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε καθημερινή βάση.

Σχετικά τώρα με τις απαιτούμενες δόσεις ηπαρίνης σε γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης, αυτές είναι αρκετά μεγαλύτερες από ό,τι σε περιπτώσεις χωρίς ιστορικό (5000 μονάδες σύμφωνα με τους Rai et al (1997)). Μάλιστα ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν τη χορήγηση πλήρους αντιπηκτικής αγωγής (Kutteh, 1996). Η ιδανική δόση ηπαρίνης είναι αμφιλεγόμενη για περιπτώσεις όπου το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο διαγιγνώσκεται με καθ' ἑξιν αποβολές ή με εμβρυϊκό θάνατο σε ηλικία κύησης μικρότερη από τις 34 εβδομάδες, ο οποίος αποδίδεται σε σοβαρή προεκλαμψία ή πλακουντιακή ανεπάρκεια και επιπρόσθετα δεν υπάρχει ιστορικό θρόμβωσης. Οι γυναίκες αυτές αντιμετωπίζουν σοβαρό κίνδυνο θρόμβωσης και θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντιπηκτική αγωγή.

Στην Ευρώπη το σύνδρομο αντιμετωπίζεται με χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, σε αντίθεση με τις ΗΠΑ όπου για οικονομικούς λόγους η χρήση είναι περιορισμένη.

Γυναίκες με ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων π.χ. θρόμβωσεις, εγκεφαλικές, είναι αυτονόητο ότι αποτελούν εξαιρετικά υψηλού κινδύνου ομάδα για θρόμβωση κατά την κύηση. Στις περιπτώσεις αυτές ορισμένοι συνιστούν αντιπηκτική αγωγή με βαρφα-

ρίνη αντί ηπαρίνης.

Σχετικά τώρα με τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με ηπαρίνη και ασπιρίνη χαμηλής δόσης ιδιαίτερα σε γυναίκες με αμφιλεγόμενο ιστορικό ή με καθ' ἑξιν αποβολές κατά τη χορήγηση ηπαρίνης, οι πρόσφατες μελέτες δεν αναφέρουν κάποιο επιπλέον όφελος συγκριτικά με τη χορήγηση ηπαρίνης και ασπιρίνης (Ginsberg et al., 2001).

Η αντιπηκτική κάλυψη της περιόδου μετά τον τοκετό σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης είναι σημαντική (Kutteh, 1996). Η χορήγηση βαρφαρίνης προτιμάται εφόσον κλινικά η γυναίκα μετά τον τοκετό είναι σε καλή και σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, δεν υπάρχει σε διεθνές επίπεδο ομοφωνία σε ό,τι αφορά τη θρομβοπροφύλαξη σε γυναίκες χωρίς ιστορικό θρόμβωσης αλλά με διάγνωση του συνδρόμου λόγω καθ' ἑξιν αποβολών ή εμβρυϊκού θανάτου προ της 34ης εβδομάδας, η οποία οφειλόταν σε σοβαρή προεκλαμψία ή πλακουντιακή ανεπάρκεια και παρά το γεγονός ότι όλοι συμφωνούν για το διατρεχόμενο υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης. Στο Ηνωμένο Βασίλειο συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση ηπαρίνης 3-5 ημέρες μετά τον τοκετό, ιδιαίτερα μετά από καισαρική τομή, ενώ στις ΗΠΑ συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

### **Επιπλοκές του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου κατά την κύηση**

Οι επιπλοκές του συνδρόμου εκδηλώνονται ως καθ' ἑξιν αποβολές (συμπεριλαμβανομένου και του εμβρυϊκού θανάτου), προεκλαμψία, πλακουντιακή ανεπάρκεια, θρόμβωση της μητέρας ή στα πλαίσια της χορηγούμενης θεραπείας. Στις δυνητικές επιπλοκές συμπεριλαμβάνεται η ἑξάρση του λύκου, στις περιπτώσεις όπου η μητέρα πάσχει από ερυθρεματώδη λύκο. Σε περιπτώσεις κύησης με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ερυθρεματώδη λύκο και ιστορικό θρόμβωσης εμφανίζεται υπερτασική νόσος της κύησης ή και προεκλαμψία σε ποσοστό 32-50% (Lockshin, 1989; Branch et al., 1992; Caruso et al, 1993; Lima et al., 1996; Branch et al., 2000; Pauzner et al., 2001;). Ακόμη η πλακουντιακή ανεπάρκεια είναι συχνότερη σε αυτές τις περιπτώσεις (Branch et al., 1992; Lima et al., 1996; Branch et al., 2001). Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ο πρόωρος τοκετός στις περιπτώσεις αυτές κυμαίνεται μεταξύ 32-65% (Lockshin et al., 1989; Branch et al., 1992; Caruso et al., 1993; Lima et al., 1996; Branch

et al., 2000; Pauzner et al., 2001).

Σε αντίθεση με την αυξημένη συχνότητα προεκλαμψίας που παρατηρείται σε γυναίκες με ιστορικό διεγνωσμένου αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δεν παρατηρούνται συχνότερα σε προεκλαμπτικές γυναίκες (Huong et al., 2001) ή σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας (π.χ. γυναίκες με υπερτασική νόσο της κύησης ή χρόνια υπέρταση) (Dreyfus et al., 2001).

Επιπλοκές που οφείλονται στη χορήγηση ηπαρίνης κατά την κύηση περιλαμβάνουν αιμορραγία, οστεοπόρωση ακόμη και με κατάγματα και θρομβοπενία. Ωστόσο, ευτυχώς δεν αναφέρεται υψηλό ποσοστό οστεοπόρωσης και καταγμάτων (Lima et al., 1996). Ο κίνδυνος επιπλοκών είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες με υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα και οι οποίες λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Τέλος, η θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από τη χορηγούμενη ηπαρίνη, ευτυχώς, αποτελεί ασυνήθη επιπλοκή κατά την κύηση (Branch et al., 2001).

Λόγω των δυνητικών επιπλοκών που προαναφέρθηκαν η έγκυος θα πρέπει να βρίσκεται σε συστηματική μαιευτική παρακολούθηση. Έτσι, συνιστάται η επίσκεψη στο μαιευτήρα της τουλάχιστον ανά δύο εβδομάδες έως τα μισά της κύησής της και ανά εβδομάδα ακολούθως. Στον τακτικό αυτό έλεγχο περιλαμβάνεται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, η μέτρηση του όγκου του αμνιακού υγρού και η εξέταση της ανάπτυξης του εμβρύου.

### **Διαφωνίες σχετικά με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο κατά την κύηση**

#### *Εργαστηριακός έλεγχος αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων*

Παρά την προσπάθεια που γίνεται διεθνώς να θεσπιστούν κοινά κριτήρια εργαστηριακού ελέγχου του συνδρόμου (Levine et al., 2002), υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Έτσι, μεγάλες διαφορές παρατηρούνται στις δοκιμασίες ταυτοποίησης των αντισωμάτων καρδιολιπίνης (Fausett et al., 2001). Δεν είναι κατά συνέπεια τυχαίο το γεγονός ότι τα αντισώματα που ανιχνεύονται διαφέρουν από κέντρο σε κέντρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να περιπλέκεται η πραγματική κατανόηση του συνδρόμου.

Υπάρχουν, ωστόσο, και άλλα σημεία διαφορετικών ερμηνειών σχετικά με τον εργαστηριακό έλεγχο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, τα οποία

είναι: 1) ο ορισμός και η αξιολόγηση ελαφρώς θετικών IgG αντισωμάτων, 2) η αξιολόγηση της μεμονωμένης ανίχνευσης IgM ή IgA αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (δηλαδή χωρίς τη συνύπαρξη αντιπηκτικού του λύκου ή αντισωμάτων καρδιολιπίνης), 3) η αξιολόγηση άλλων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, εκτός από το αντιπηκτικό του λύκου και τα αντισώματα καρδιολιπίνης (π.χ. αντιφωσφατιδυλσερίνη), και 4) η αξιολόγηση αντισωμάτων έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης.

Πολλές μελέτες ασθενών με καθ' ἑξιν αποβολές και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα περιλάμβαναν ασθενείς με χαμηλά επίπεδα IgG αντισωμάτων (Favaloro et al., 1999; Pauzner et al., 2001). Ορισμένοι ερευνητές (Aoki et al., 1993; Farquharson et al., 2002) αναφέρουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ καθ' ἑξιν αποβολών και χαμηλών επιπέδων IgG αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης (ορισμός: περισσότερο από την 95η ή 99η εκατοστιαία θέση). Μία από τις μελέτες αυτές αναφέρει αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των χαμηλών επιπέδων των αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης σε ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές και σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζονταν από εμβρυϊκό θάνατο ή θρόμβωση (πολύ υψηλότερα επίπεδα) (Branch et al., 1997). Επίσης, οι Silver et al. (1994) αναφέρουν ότι δεν υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος επιπλοκών μεταξύ των γυναικών με αρνητικό αποτέλεσμα ανίχνευσης αντισωμάτων. Συμπερασματικά, σήμερα τα χαμηλά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών IgG αντισωμάτων θα πρέπει να ερμηνεύονται σε εύρημα με δυνητική κλινική σημασία.

Η μεμονωμένη επίσης ανίχνευση IgM ή IgA αντισωμάτων αποτελεί εύρημα με ασαφή κλινική σημασία. Αρχικά τα IgM αντισώματα αντικαρδιολιπίνης δεν αποτελούσαν κριτήριο για τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Ο Silver et al. αναφέρει ότι δεν παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών σε γυναίκες με μεμονωμένη ανίχνευση IgM αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς αντισώματα (Silver et al., 1994). Από το 1999 τα μέτρια έως αρκετά αυξημένα επίπεδα IgM αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης αναγνωρίζονται διεθνώς ως ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου. Η διάγνωση, όμως, του συνδρόμου που στηρίζεται αποκλειστικά στο εύρημα αυτό θα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη.

Για τη μεμονωμένη ανίχνευση IgA αντισωμάτων ισχύουν τα όσα ελέχθησαν για τα IgM αντισώματα. Ειδικότερα, ορισμένοι ερευνητές θεωρούν την ανίχνευση των αντισωμάτων IgA ως ένα επιπρόσθετο διαγνωστικό στοιχείο συγκριτικά με τα IgG και

IgM αντισώματα, ενώ από το 1999 τα IgA αντισώματα αντικαρδιολιπίνης δεν αναγνωρίζονται ως κριτήριο διάγνωσης του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Τα IgA αντισώματα για την πρωτεΐνη β2-γλυκοπρωτεΐνη I συσχετίστηκαν αρχικά με θρόμβωση σε ασθενείς με ΣΕΛ. Παρόλα αυτά δεν προσέφεραν περαιτέρω στοιχεία για τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, συγκριτικά με το αντιπηκτικό του λύκου ή τα IgG-IgM αντισώματα. Άλλοι ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν τις καθ' ἑξιν αποβολές με άλλα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εκτός από το αντιπηκτικό του λύκου και αντισώματα αντικαρδιολιπίνης. Ειδικότερα μελετήθηκαν αντισώματα της φωσφατιδυλσερίνης, της φωσφατιδυλαιθανολαμίνης, της φωσφατιδυλινωσιτόλης, της φωσφατιδυλγλυκερόλης, της φωσφατιδυλχολίνης και του φωσφατιδικού οξέος (Silver et al., 1996; Farcuharson et al., 2002). Αντίθετα, άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι τα αντισώματα αυτά δε συσχετίζονται με καθ' ἑξιν αποβολές (Aoki et al., 1993). Παρόμοια, άλλη ομάδα μελετητών αναφέρει ότι ο έλεγχος για περισσότερα αντισώματα δεν φαίνεται να αυξάνει τη διαγνωστική αξία (Yetman and Kutteh, 1996).

Η άποψη ότι τα αυτοαντισώματα αντικαρδιολιπίνης συνδέονται άμεσα με την πρωτεΐνη β2-γλυκοπρωτεΐνη I ή με ένα επίτοπό της προκύπτει από τη συνένωση της πρωτεΐνης με φωσφολιπίδιο, οδηγούνται στην ανάπτυξη θεωριών για β2-γλυκοπρωτεϊνικά αντισώματα (Roubey, 1994). Σήμερα, τα αντισώματα αυτά δεν αποτελούν διεθνώς κριτήριο για της διάγνωση του συνδρόμου, συσχετίζονται όμως σημαντικά με θρομβώσεις και άλλες εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (Bertolaccini et al., 1998). Για το λόγο αυτό ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν τον έλεγχο για αυτά τα αντισώματα σε ασθενείς με σοβαρή υποψία για υποκείμενο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και στους οποίους οι δοκιμασίες για το αντιπηκτικό του λύκου και για τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης είναι αρνητικές (Bertolaccini et al., 1998; Levine et al., 2002). Μελλοντικά ενδέχεται τα αντισώματα αυτά να αντικαταστήσουν τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και το αντιπηκτικό του λύκου για τη διάγνωση του συνδρόμου.

#### *Κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση*

Η αποβολή αποτελεί το μαιευτικό κριτήριο διάγνωσης του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (Wilson et al., 1999). Πράγματι, με βάση σειρά μελετών το ποσοστό αποβολών σε γυναίκες με αντιπηκτικό του λύκου ή μέτρια έως αυξημένα επίπεδα αντισωμά-

των αντικαρδιολιπίνης IgG ανέρχεται στο 40% ή και ακόμη υψηλότερα. Οι αποβολές αυτές συμβαίνουν μετά τη 10η εβδομάδα της κύησης. Αντίθετα, γυναίκες με σποραδικές αποβολές απέβαλαν σε εβδομάδα κύησης μικρότερη της 6ης ή μεταξύ 6ης και 9ης εβδομάδας. Επίσης, σε γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης και ερυθριματώδους λύκου παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό υπερτασικής νόσου της κύησης, πρόωρου τοκετού, προεκλαμψίας, πλακουντιακής ανεπάρκειας, ολιγοϋδράμιου και IUGR (Branch et al., 1992; Caruso et al., 1993; Lima et al., 1996).

Νεότερες μελέτες που εστιάζουν σε καθ' ἑξιν αποβολές έως και την 9η εβδομάδα κύησης χωρίς να υπάρχει βεβαρυμένο ιστορικό αναφέρουν ότι σε ποσοστό 10-20% ανιχνεύθηκαν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (Aoki et al., 1993; Silver et al., 1996). Σε έξι από επτά προοπτικές μελέτες όπου ερευνάται η πορεία της κύησης σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και απουσία βεβαρυμένου ιστορικού αναφέρεται πτωχό αποτέλεσμα για το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Έτσι, αναφέρονται κατά μέσο όρο εμβρυϊκός θάνατος σε ποσοστό 4.5% (0-15%, προεκλαμψία σε ποσοστό 10.5% (0-15%) και πρόωρος τοκετός 10.5% (5-40%). Σε όλες αυτές τις μελέτες που περιελάμβαναν περισσότερους από 300 ασθενείς αναφέρεται μόνο ένα επεισόδιο θρόμβωσης, ενώ δεν περιγράφεται κανένας νεογνικός θάνατος λόγω προωρότητας (Cowchock et al., 1992; Kutteh, 1996; Rai et al., 1997; Carreras et al., 2000; di Simone et al., 2000).

Η σχέση μεταξύ των περιστατικών αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στα οποία οι επιπλοκές εμφανίζονται στην εμβρυϊκή περίοδο (εμβρυϊκός θάνατος ή πρόωρος τοκετός λόγω μαιευτικών επιπλοκών) ή εμφανίζονται στην εμβρυονική περίοδο (καθ' ἑξιν αποβολές) ερμηνεύεται με διαφορετικό τρόπο από τους ερευνητές (Silver et al., 1993; Clark et al., 2001). Άλλοι θεωρούν ότι πρόκειται απλά για τον ίδιο παθογενετικό μηχανισμό (π.χ. υπερπηκτικότητα που οφείλεται στα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα) που εκδηλώνεται με διαφορετικό τρόπο ανάλογα με την εβδομάδα κύησης: ως καθ' ἑξιν αποβολές στο πρώτο τρίμηνο και ως πρόωρος τοκετός, εμβρυϊκός θάνατος ή ως άλλες μαιευτικές επιπλοκές στο 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης. Εναλλακτικά, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι καθ' ἑξιν αποβολές του 1ου τριμήνου της κύησης οφείλονται σε άλλους μηχανισμούς και όχι μόνο στην υπερπηκτικότητα του αίματος, οπότε οι αποβολές μέχρι την 9η εβδομάδα κύησης πιθανότατα οφείλονται σε άλλα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ή σε μηχανι-

σμούς διαφορετικούς από τους ήδη περιγραφέντες.

#### *Θεραπευτική προσέγγιση*

Η θεραπευτική αντιμετώπιση γυναικών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης είναι αποδεκτή από όλους τους ερευνητές με ελάχιστες εξαιρέσεις. Με δεδομένο τον υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της κύησης χορηγούμε ηπαρίνη, ενώ ορισμένοι συνιστούν πλήρη αντιπηκτική αγωγή (Caruso et al., 1993). Αντίθετα, γυναίκες με διεγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου κατατάσσονται στις ακόλουθες 2 κατηγορίες: 1) Σε αυτές με ιστορικό μίας ή περισσότερων εμβρυϊκών απωλειών ή εμβρυϊκών θανάτων σε εβδομάδα κύησης μικρότερης της 34ης, ως συνέπεια σοβαρής προεκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας, και 2) Σε αυτές με καθ' ἑξιν αποβολές προ της 9ης εβδομάδας.

Σχετικά με την πρώτη κατηγορία οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν τη χορήγηση ηπαρίνης τόσο για τη μητέρα όσο και για το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Σε σχετική τυχαίοποιημένη μελέτη γυναίκες με ιστορικό μίας ή περισσότερων εμβρυϊκών απωλειών αντιμετωπίστηκαν με ηπαρίνη 17.000 και 20.000 μονάδων ημερησίως διαιρεμένες σε δόσεις. Όλες οι γυναίκες γέννησαν ζωντανά νεογνά, ενώ σε καμία δεν παρατηρήθηκε θρόμβωση. Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν και γυναίκες με ΣΕΛ και ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου (Ginsberg et al., 2001).

Αντίθετα, υπάρχουν ἑξι δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες συμπεριελήφθησαν γυναίκες με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (διάγνωση με βάση το ιστορικό αποβολών στο πρώτο τρίμηνο) (Cowchock et al., 1992; Kutteh, 1996; Rai et al., 1997; Carreras et al., 2000; Fausett et al., 2001). Πέντε ήταν τυχαίοποιημένες, ενώ σε μία κάθε ασθενής ελάμβανε διαφορετική θεραπεία. Οι διαφορές που καταγράφησαν στις μελέτες αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία. Πρώτα απ' όλα η αναλογία των γυναικών με μία ή περισσότερες εμβρυϊκές απώλειες κυμαίνεται μεταξύ 11% (Rai et al., 1997) και 47% (Carreras et al., 2000). Τέσσερις άλλες μελέτες δεν συμπεριέλαβαν γυναίκες με ιστορικό ΣΕΛ και θρομβοεμβολικού επεισοδίου (Cowchock et al., 1992; Rai et al., 1997), και τέλος σε μία μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν γυναίκες με αντιπηκτικό του λύκου. Ακόμη, σε πέντε μελέτες μελετήθηκαν γυναίκες με ελαφρώς θετικά IgG αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και μεμονωμένα IgM αντισώματα, ενώ μία έρευνα είχε και γυναίκες με αντισώματα

στη φωσφατιδυλσερίνη (Cowchock et al., 1992; Carreras et al., 2000; di Simone et al., 2000; Fausett et al., 2001).

Καθίσταται λοιπόν αντιληπτό ότι οι σημαντικές αυτές διαφορές ως προς την επιλογή του πληθυσμού θα έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικές διαφορές στο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Ακόμη, μία μελέτη συνέκρινε τη χορήγηση προεδνιζολόνης και ασπιρίνης χαμηλής δόσης με τη χορήγηση ηπαρίνης και ασπιρίνης χαμηλής δόσης. Και στις δύο αυτές ομάδες το ποσοστό των ζώντων νεογνών ήταν 75%. Άλλη μελέτη αναφέρει ότι η χορήγηση ασπιρίνης χαμηλής δοσολογίας είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη χορήγηση με τη χορήγηση placebo. Δύο άλλες έρευνες αναφέρουν ότι ο συνδυασμός ηπαρίνης και ασπιρίνης χαμηλής δοσολογίας είναι περισσότερο αποτελεσματικός από ό,τι η χορήγηση μόνο ασπιρίνης χαμηλής δόσης. Στις μελέτες αυτές το ποσοστό των ζώντων νεογνών ήταν 71% και 80%, ενώ στην ομάδα που έλαβε μόνο ασπιρίνη το ποσοστό αυτό ήταν κάτω από 50% (Cowchock et al., 1992; Rai et al., 1997).

Οι μεγάλες διαφορές στα αποτελέσματα που παρατηρούνται στις παραπάνω εργασίες επιδέχονται πολλές ερμηνείες. Το βασικότερο πρόβλημα φαίνεται να είναι η επιλογή του δείγματος των ασθενών με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Έτσι, με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες: 1) γυναίκες με ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου, 2) γυναίκες χωρίς ιστορικό, 3) γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές πρώτου τριμήνου, 4) γυναίκες με εμβρυϊκή απώλεια. Επίσης, διάκριση θα πρέπει να γίνεται μεταξύ γυναικών με χαμηλά επίπεδα IgG αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης ή μόνο με αντισώματα αντικαρδιολιπίνης IgM, από αυτές με αντιπηκτικό του λύκου ή μέτρια έως υψηλά επίπεδα IgG αντισωμάτων καρδιολιπίνης.

#### *Θεραπεία υποτροπιάζουσας μορφής του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου*

Παρά τη θεραπεία με ηπαρίνη, οι καθ' ἑξιν αποβολές εξακολουθούν να καταγράφονται στις περισσότερες περιπτώσεις σε ποσοστό 20-30%. Άγνωστο παραμένει εάν η προσθήκη κάποιας άλλης ουσίας θα επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα. Αρχικά στη δεκαετία του 1990 συγχορηγήθηκαν γλυκοκορτικοειδή. Η χορήγηση αυτή μπορεί κατά περίπτωση να έχει θετικά αποτελέσματα χρίζει όμως περαιτέρω έρευνας με μελέτες. Ακόμη, προτάθηκε η συγχορήγηση ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως μαζί με ηπαρίνη και ασπιρίνη χαμηλής δόσης.

Ακόμη, λίγες αναφορές περιστατικών υπάρχουν σχετικά με τη χορήγηση υδροξυγλωροκίνης (Levy et al., 2001).

Συμπερασματικά, σε γυναίκες που εξακολουθούν να αποβάλλουν παρά τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής στην επόμενη κύηση συνιστάται πλήρης θρομβοπροφυλακτική αγωγή. Εάν και μετά αυτή τη θεραπεία οι αποβολές εξακολουθούν, τότε θα πρέπει να προστεθεί στη θεραπεία ανοσοσφαιρίνη, γλυκοκορτικοειδές ή υδροξυγλωροκίνη.

## Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Diagnosis and Treatment

Grammatikakis I., Evagelinakis E. N., Salamalekis N., Kassanos D.

3rd Dept of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, "Attikon" Hospital

Correspondence: Evagelinakis N., 3rd Dept of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, "Attikon" Hospital  
1 Rimini str., 12464 Athens, Greece  
Tel.: +30 210-5832244, +30 6947008415,  
Fax: +30 210-5326447  
E-mail: evagelinakisnikos@yahoo.gr

### Summary

Antiphospholipid syndrome is a condition characterized by one or more episodes of thrombosis in combination with high blood levels of antiphospholipid antibodies. Antiphospholipid syndrome is one of the few treatable causes of pregnancy loss, when early detected. Heparin, usually combined with low-dose aspirin, is used in patients at risk for thrombosis. Pregnancy in these women is associated with increased rates of preeclampsia, placental insufficiency, and preterm delivery. Recent studies indicate that women at low risk for thrombosis may be treated with low-dose aspirin. However, remaining controversies and unanswered questions in the field of antiphospholipid syndrome are a source of clinical confusion. This review highlights the most important controversies, taking into account the results of recent obstetric treatment trials and our own clinical experience.

*Key words:* antiphospholipid syndrome, pregnancy

### Βιβλιογραφία

- Aoki, K., Hayashi, Y., Hirao, Y. and Yagami, Y. (1993) Specific antiphospholipid antibodies as a predictive variable in patients with recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 29, 82-87.
- Bertolaccini, M.L., Roch, B., Amengual, O. et al. (1998), Multiple antiphospholipid tests do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol.* 37,1229-1232.
- Branch, D.W., Peaceman, A.M., Druzin, M. et al. (2000), A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182,122-127.
- Branch, D.W., Porter, T.F., Rittenhouse, L. et al. (2001), Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 825-832.
- Branch, D.W., Silver, R., Blackwell, J.L. et al. (1992) Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet. Gynecol.* 80,614-620.
- Branch, D.W., Silver, R., Pierangeli, S. et al. (1997) Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome. *Obstet. Gynecol.* 89,549-555.
- Carreras, L.O., Forastiero, R.R. and Martinuzzo, M.E.(2000) Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J. Autoimmun.* 15,163-172.
- Caruso, A., de Carolis, S., Ferrazzani, S. et al. (1993) Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet. Gynecol.* 82,970-977.
- Clark, C.A., Spitzer, K.A. and Laskin, C.A. (2001) The spectrum of the antiphospholipid syndrome: A matter of perspective. *J. Rheumatol.* 28,1939-1941.
- Cowchock, F.S., Reece, E.A., Balaban, D. et al. (1992) Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166,1318-1323.
- di Simone, N., Meroni, P.L., Del Papa, N. et al. (2000) Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 43,140-150.
- Dreyfus, M., Hedelin, G., Kutnahorsky, R. et al. (2001) Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: A case-control study. *Obstet. Gynecol.* 97,29-34.
- Farquharson, R.G., Quenby, S. and Greaves, M. (2002) Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized, controlled trial of treatment. *Obstet. Gynecol.* 100,408-413.
- Fausett, M.B., Vogtlander, M., Lee, R.M. et al. (2001) Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185,148-152.
- Favaloro, E.J., Silvestrini, R. and Mohammed, A. (1999)



- Clinical utility of anticardiolipin antibody assays: High inter-laboratory variation and limited consensus by participants of external quality assurance programs signals a cautious approach. *Pathology*,31,142-147.
- Ginsberg, J.S., Greer, I. and Hirsh, J. (2001) Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest*. 119 Suppl, 1,122S-131S.
- Holers, V.M., Girardi, G., Mo, L. et al.(2002) Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J. Exp. Med.* 195,211-220.
- Huong, D.L.T., Wechsler, B., Bletry, O. et al. (2001) A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 28,2025-2030.
- Khamashta, M.A., Cuadrado, M.J., Mujic, F. et al. (1995) The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 332,993-997.
- Kutteh, W.H. (1996) Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*174,1584-1589.
- Levine, J.S., Rauch, J. and Branch, D.W. (2002) Antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 346,752-763.
- Levy, R.A., Vilela, V.S., Cataldo, M.J. et al. (2001) Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: Double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 10,401-404.
- Lima, F., Khamashta, M.A., Buchanan, N.M. et al. (1996) A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 14,131-136.
- Lockshin, M.D., Druzin, M.L. and Qamar, T. (1989) Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160,439-443.
- Pauzner, R., Dulitzki, M., Langevitz, P. et al. (2001) Low molecular weight heparin and warfarin the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb. Haemost.* 86,1379-1384.
- Rai, R., Cohen, H., Dave, M. and Regan, L. (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ*, 314, 253-257.
- Rand, J.H., Wu, S., Andree, H.A.M. et al. (1997) Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *N. Engl. J. Med.* 337,154-160.
- Roubey, R.A.S. (1994) Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" antibodies. *Blood*, 84, 2854-2867.
- Silver, R.K., MacGregor, S.N., Sholl, J.S. et al. (1993) Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.*169,1411-1417.
- Silver, R.M., Draper, M.L., Scott, J.R. et al. (1994) Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: An historic cohort study. *Obstet. Gynecol.* 83,372-377.
- Silver, R.M., Porter, T.F., van Leeuwen, I. et al. (1996) Anticardiolipin antibodies: Clinical consequences of "low titers." *Obstet. Gynecol.* 87,494-500.
- Wilson, W.A., Gharavi, A.E., Koike, T. et al. (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 42,1309-1311.
- Yetman, D.L. and Kutteh, W.H. (1996) Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil. Steril.* 66,540-546.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 03/02/2009 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 17/03/2009