

Θρομβοφιλικές διαταραχές και κύηση - Σύγχρονες τάσεις διάγνωσης και αντιμετώπισης

Κυριακίδης Δημήτριος, Θανασάς Ιωάννης, Τζιομάκη Μαρία

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τριπόλων

Αλληλογραφία: Κυριακίδης Δημήτριος, Επικουρικός Επιμελητής Β' Μαιευτήρας-Γυναικολόγος
Αμαλίας 20, 42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 2431-350272, 6979-388775
E-mail: dkiriakidis@yahoo.com

Περίληψη

Η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Μια σειρά παθήσεων, κληρονομικών και επίκτητων που περιλαμβάνονται στον όρο θρομβοφιλία εμπλέκονται στην παθογένεση της θρομβοεμβολικής νόσου καθώς και δυσμενών συμβαμάτων της κύησης όπως καθ' εξιν αποβολές, ενδομήτριος θάνατος, προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα. Ο πηκτικός μηχανισμός και οι διαταραχές του είναι σήμερα πεδίο έντονης διερεύνησης. Η αναζήτηση της ιδανικής προσέγγισης στη διάγνωση, πρόληψη και αντιμετώπιση της θρομβοφιλίας είναι σε εξέλιξη. Στην παρούσα εργασία μετά από συστηματική μελέτη της σύγχρονης βιβλιογραφίας περιγράφονται οι κλινικές οντότητες που περιλαμβάνει ο όρος θρομβοφιλία στην κύηση, η παθογένεση και οι κλινικές τους εκδηλώσεις. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι σύγχρονες τάσεις διάγνωσης και αντιμετώπισης της θρομβοφιλίας στην κύηση, με έμφαση σε δεδομένα βασισμένα στην τεκμηρίωση, κατευθυντήριες οδηγίες και απόψεις ειδημόνων, όπου αυτά υπάρχουν.

Λέξεις κλειδιά: κύηση, θρομβοφιλία, υπερπηκτικότητα, θρομβοπροφύλαξη

Εισαγωγή

Η εγκυμοσύνη αποτελεί περίοδο αυξημένης πηκτικότητας. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου εμφανίζεται αυξημένος στις εγκύους και τις λεχωίδες κατά 5-6 φορές σε σχέση με τις μη έγκυες, ακόμη και απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (Schafer et al., 2003). Από τη διατύπωση το 1856 της κλασικής τριάδας του Virchow (φλεβική στάση, τοιχωματική βλάβη, διαταραχές κυκλοφορούντος αίματος) μέχρι την αναγνώριση της ανεπάρκειας αντιθρομβίνης III ως αιτίου οικογενούς υποτροπιάζουσας

θρομβώσεως τη δεκαετία του 1960, έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στην αποσαφήνιση του πολύπλοκου πηκτικού μηχανισμού καθώς και των διαταραχών του. Έκτοτε η γνώση μας για τις διαταραχές υπερπηκτικότητας αυξάνει καθημερινά, καθώς αποτελεί πεδίο έντονης διερεύνησης. Νέες κλινικές οντότητες προστίθενται, η σημασία θρομβοφιλικών διαταραχών για την έκβαση της κύησης αναγνωρίζεται και παράλληλα αναζητείται η ορθότερη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της θρομβο-

φιλίας στα πλαίσια της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Καθώς η έρευνα γύρω από αρκετές θρομβοφιλίες δεν έχει ακόμη τελεσίδικα καθορίσει την ιδανική προσέγγισή τους, είναι απαραίτητη από πλευράς του Μαιευτήρα-Γυναικολόγου η ενημέρωση για τις νεότερες εξελίξεις στο θέμα και τις σύγχρονες τάσεις διάγνωσης και αντιμετώπισης.

Ταξινόμηση

Οι διαταραχές πηκτικότητας που μπορεί να εμφανιστούν στην εγκυμοσύνη ταξινομούνται σε δύο ομάδες, ως διαταραχές υπερπηκτικότητας (θρομβοφιλίας) ή αιμορραγικής διάθεσης (αιμοφιλίας), ανάλογα με την κατεύθυνση εκτροπής της ισορροπίας πήξης-ινωδόλυσης. Η ταξινόμηση αυτή δεν είναι πάντοτε απόλυτη διότι υπάρχουν διαταραχές που εμφανίζουν μεικτή κλινική και εργαστηριακή εικόνα. Περαιτέρω, οι κατηγορίες αυτές υποδιαιρούνται σε διαταραχές επίκτητες ή κληρονομικές. Ο Πίνακας 1 απεικονίζει περιεκτικά την ταξινόμηση των μέχρι σήμερα γνωστών θρομβοφιλικών διαταραχών.

Θρομβοφιλία-κληρονομικές διαταραχές

Οι κληρονομικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από υπερπηκτικότητα, περιλαμβάνουν κλινικές οντότητες με κύριο χαρακτηριστικό την τροποποίηση ποσοτική ή ποιοτική ενός παράγοντα που εμπλέκεται στον πηκτικό μηχανισμό και κληροδοτούνται από γενιά σε γενιά. Τα αίτια της κληρονομικής θρομβοφιλίας μπορούν να ταξινομηθούν σε αποδεδειγμένα, σπάνια και πιθανά με βάση τη βεβαιότητα που υφίσταται σχετικά με την κλινική τους σημασία. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τη σχετική ταξινόμηση.

Παράγοντας V LEIDEN (FACTOR V LEIDEN, FVL)

Ο παράγοντας V Leiden (FVL) προκύπτει από μετάλλαξη του γονιδίου του φυσιολογικού παράγοντα V στη θέση 1691, όπου η αλλαγή από γουανίνη σε αδενίνη συνεπάγεται αντικατάσταση της αργινίνης 506 από γλουταμίνη. Ορισμένα περιστατικά έχουν αντικατάσταση της αργινίνης 306, ή περιστασιακά ετεροζυγη μετάλλαξη σε συνδυασμό με ανεπάρκεια του παράγοντα V τύπου I. Ο μεταλλαγμένος παράγοντας V δεν μπορεί να απενεργοποιηθεί από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-Resistance), με αποτέλεσμα κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η κύρια κλινική εκδήλωση του FVL είναι εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση με ή χωρίς πνευμονική εμβολή και ανεξήγητες καθ' ἑξιν εκτρώσεις λόγω θρομβώσεως των πλακουντιακών αγγείων (Ornstein and Cushman, 2003). Ο κίνδυνος θρομβωτικών επιπλοκών είναι 7-πλάσιος στα ετεροζυγα και 80-πλάσιος στα ομόζυγα άτομα. Η συχνότητα της ετεροζυγωτίας στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς κυμαίνεται από 5 ως 8% με ορισμένες περιοχές να φτάνουν το 15%. Η διάγνωση γίνεται αρχικά με εκτίμηση της ύπαρξης αντίστασης στην πρωτεΐνη C και του αντίκτυπου που έχει στο aPTT, και επιβεβαιώνεται με PCR και ηλεκτροφόρηση DNA.

Προθρομβίνη G20210A

Η μετάλλαξη του κωδικοποιητικού της προθρομβίνης (παράγοντα II) γονιδίου, λόγω αντικατάστασης στη θέση 20210 της γουανίνης από αδενίνη, τροποποιεί τη λειτουργικότητα της προθρομβίνης δημιουργώντας κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η συχνότητα ετεροζυγωτίας στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς

Πίνακας 1. Διαταραχές υπερπηκτικότητας

Κληρονομικές διαταραχές

Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και S, Παράγοντας V Leiden ή αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, Υπερομοκυστεϊναιμία, Προθρομβίνη G20210A, Δυσινωδογοναιμία, Ανεπάρκεια παράγοντα VII, XII και πλασμινογόνου, Αυξημένος παράγοντας VIII, IX, XI, tPA, PAI, αυξημένη Lp (a), Μετάλλαξη θρομβομοντουλίνης, Συμπαράγον ηπαρίνης II, Ανεπάρκεια Histidine rich glycoprotein, Γονιδιακοί πολυμορφισμοί αιμοπεταλιακών γλυκοπρωτεϊνών

Επίκτητες διαταραχές

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, Υπερομοκυστεϊναιμία, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, καρκίνος, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, νεφρωτικό σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης

Πίνακας 2. Αίτια κληρονομικής θρομβοφιλίας

Αποδεδειγμένα αίτια	Σπάνια αίτια	Πιθανά αίτια
Παράγοντας V Leiden	Δυσινωδογοναιμία	Αυξημένος παράγων VIII
Προθρομβίνη G20210A	Υπερομοκυστεϊναίμία	Αυξημένος παράγων IX
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C		Αυξημένος παράγων XI
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S		Ανεπάρκεια πλασμινογόνου
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης		Ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου
		Αυξημένη λιποπρωτεΐνη a
		Παράγων VII
		Παράγων XII
		Αιμοπεταλιακή γλυκοπρωτεΐνη
		Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου
		Συμπαράγων ηπαρίνης II
		Θρομβομοντουλίνη
		Γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε ιστιδίνη

σμούς κυμαίνεται σύμφωνα με διάφορες μελέτες από 0,7 έως 4%. Η μετάλλαξη προκαλεί την παρουσία αυξημένων κατά 30% επιπέδων προθρομβίνης πλάσματος στους ετεροζυγώτες σε σχέση με τα επίπεδα υγιών ατόμων. Ο κίνδυνος εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης είναι αυξημένος κατά 2,8 φορές. Η διάγνωση γίνεται με εξέταση DNA καθώς τα επίπεδα της προθρομβίνης στο πλάσμα δεν βοηθούν (Varga and Moll, 2004).

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C

Η ετερόζυγη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C προκαλείται από διάφορες ανωμαλίες του γονιδίου της (άνω των 160 διαφορετικές μεταλλάξεις) και υποδιαιρείται σε δύο κύριους υποτύπους. Ο τύπος I χαρακτηρίζεται από μειωμένες ποσότητες APC στο αίμα ενώ ο τύπος II από φυσιολογικές ποσότητες APC με μειωμένη δραστηριότητα. Η ανεπάρκεια κληροδοτείται κατά τον επικρατή αυτοσωματικό τύπο και σχετίζεται με οικογενή φλεβοθρόμβωση με φαινοτυπική ποικιλομορφία. Οι μελέτες τοποθετούν τη συχνότητα ετεροζυγωτίας στο 0,2%-0,5% του γενικού πληθυσμού. Η διαταραχή εμπλέκεται σε δυσμενή συμβάματα κύησης όπως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και καθ' ἑξιν εκτρώσεις,

και σε περιπτώσεις ομοζυγωτίας με νεογνική κεραινοβόλο πορφύρα. Ο κίνδυνος εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης είναι αυξημένος κατά 8-10 φορές στους ετεροζυγώτες. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης C παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση σε υγιή άτομα, και η διάγνωση γίνεται με ανοσολογικές μεθόδους όπως ELISA, RIA και EIA ή με λειτουργικές δοκιμασίες ορού αίματος (McLeod and Ellis, 2005).

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S

Η πρωτεΐνη S είναι συμπαράγοντας της πρωτεΐνης C που κωδικοποιείται από δύο γονίδια καλούμενα PROS1 και PROS2. Έχει βρεθεί σημαντικός αριθμός μεταλλάξεων που οδηγούν στην ανεπάρκειά της, η οποία εμφανίζει τρεις διακριτούς φαινότυπους. Ο τύπος I ή κλασικός τύπος χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποσότητα ολικής και ελεύθερης πρωτεΐνης και μειωμένη λειτουργική δραστηριότητα. Ο τύπος II χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ποσότητα ολικής και ελεύθερης πρωτεΐνης αλλά μειωμένη λειτουργική δραστηριότητα. Ο τύπος III ή Πα χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ποσότητα ολικής πρωτεΐνης, μειωμένη ποσότητα ελεύθερης πρωτεΐνης και μειωμένη λειτουργική δραστηριότητα (Khan and Dickerman, 2006). Η συχνότητα και οι κλινικές εκδηλώσεις της διαταραχής είναι παρό-

Πίνακας 3. Δυσμενείς εκβάσεις κύησης και συσχέτιση με συγκεκριμένες θρομβοφιλίες

Επιπλοκή κύησης	Θρομβοφιλία
Πρώιμη αποβολή	Ομόζυγος FVL, υπερομοκυστεϊναιμία, ετερόζυγος μετάλλαξη προθρομβίνης
Καθ' ἑξιν αποβολή 1ου τριμήνου	Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, υπερομοκυστεϊναιμία
Αποβολή 2ου τριμήνου	Ετερόζυγος FVL, ετερόζυγος μετάλλαξη προθρομβίνης
Ώσιμη αποβολή	Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, ετερόζυγος FVL, ετερόζυγος μετάλλαξη προθρομβίνης
Προεκλαμψία	Υπερομοκυστεϊναιμία, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Αποκόλληση πλακούντα	Ετερόζυγος μετάλλαξη προθρομβίνης, ετερόζυγος FVL
Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης	Ομόζυγος FVL, ετερόζυγος μετάλλαξη προθρομβίνης

μοιες με αυτές της ανεπάρκειας πρωτεΐνης C και της ανεπάρκειας αντιθρομβίνης. Ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι αυξημένος 11,5 φορές σε σχέση με υγιή άτομα. Η ομόζυγη μορφή συνήθως εμφανίζεται στη νεογνική ηλικία με κεραυνοβόλο πορφύρα. Η διάγνωση γίνεται με μέτρηση των επιπέδων του ολικού και ελεύθερου αντιγόνου S στον ορό και μέτρηση της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης.

Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης

Η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης είναι ετερογενής διαταραχή κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατή τύπο και διακρίνεται σε τρεις τύπους. Ο τύπος I όπου τα επίπεδα ορού και η δραστηριότητα της αντιθρομβίνης είναι μειωμένα, ο τύπος II όπου τα επίπεδα είναι φυσιολογικά αλλά η δραστηριότητα μειωμένη, και ο τύπος III όπου επηρεάζεται η αλληλεπίδραση μεταξύ αντιθρομβίνης και ηπαρίνης, λόγω μετάλλαξης στο αμινοτελικό άκρο του μορίου της αντιθρομβίνης. Η συχνότητα της διαταραχής εκτιμάται μικρότερη από αυτή του παράγοντα V Leiden, της προθρομβίνης G20210A και της ανεπάρκειας πρωτεΐνης C και S. Ο κίνδυνος θρόμβωσης εκτιμάται αυξημένος κατά 8,1 φορές στους ετεροζυγώτες σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η διάγνωση γίνεται με χρήση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων μέτρησης επιπέδων αντιθρομβίνης ή με λειτουργικές μεθόδους εκτίμησης της δραστηριότητας του συμπαραγόντα ηπαρίνης-αντιθρομβίνης (Patnaik and Moll, 2008).

Δυσινωδογοναιμία

Η διαταραχή αυτή είναι επίσης ετερογενής (πάνω από 330 διαφορετικές μεταλλάξεις) κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατή τύπο. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ανώμαλη παραγωγή ινωδογόνου προκαλεί θρομβώσεις δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ενώ άλλες φορές η διαταραχή εκδηλώνεται με αιμορραγική διάθεση ή με μεικτή εικόνα θρομβώσεως και αιμορραγίας.

Η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλείται από κληρονομήσιμα καθώς και από επίκτητα αίτια. Οφείλεται σε διαταραχές, γενετικές ή επίκτητες, των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης προς κυστεΐνη ή μεθειονίνη, με συχνότερη τη μετάλλαξη της αναγωγάσης του τετραϋδροφολικού (MTHFR), τη διαιτητική έλλειψη βιταμινών όπως πυριδοξάλη και B12, ορισμένες χρόνιες παθήσεις και λήψη ορισμένων φαρμάκων. (den Heijer et al., 2005). Βαριά υπερομοκυστεϊναιμία είναι σπάνια αλλά η ήπια μορφή απαντάται σε 5-7% του γενικού πληθυσμού και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή. Η διάγνωση γίνεται με μέτρηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης νηστείας.

Υπερομοκυστεϊναιμία

Η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλείται από κληρονομήσιμα καθώς και από επίκτητα αίτια. Οφείλεται σε διαταραχές, γενετικές ή επίκτητες, των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης προς κυστεΐνη ή μεθειονίνη, με συχνότερη τη μετάλλαξη της αναγωγάσης του τετραϋδροφολικού (MTHFR), τη διαιτητική έλλειψη βιταμινών όπως πυριδοξάλη και B12, ορισμένες χρόνιες παθήσεις και λήψη ορισμένων φαρμάκων. (den Heijer et al., 2005). Βαριά υπερομοκυστεϊναιμία είναι σπάνια αλλά η ήπια μορφή απαντάται σε 5-7% του γενικού πληθυσμού και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή. Η διάγνωση γίνεται με μέτρηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης νηστείας.

Πιθανά αίτια θρομβώσεων

Η ομάδα των πιθανών αιτίων θρομβώσεων περιλαμβάνει μια σειρά διαταραχών (βλ. Πίνακα 2) για τις οποίες πιθανολογείται κάποιος παθοφυσιολογικός ρόλος αλλά δεν έχει καθοριστεί πλήρως η σημασία και η βαρύτητά τους στη θρομβοεμβολική νόσο (Martinelli et al., 2000). Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται διαταραχές όπως η αυξημένη λιποπρωτεΐνη α (Lp a), η ανεπάρκεια πλασμινογόνου, το αυξημένο tPA, η θρομβομοντουλίνη και η πλούσια σε ιστιδίνη γλυκοπρωτεΐνη (HRG) (Sacher, 1999).

Πίνακας 4. Ενδείξεις ελέγχου θρομβοφιλίας

- Ιδιοπαθές πρώτο επεισόδιο
 - Δευτεροπαθές, μη σχετιζόμενο με καρκίνο, πρώτο επεισόδιο σε ηλικία <50 ετών, περιλαμβανομένου θρόμβωσης επί λήψεως αντισυλληπτικών ή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.
 - Επαναλαμβανόμενα, ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή, μη σχετιζόμενα με καρκίνο επεισόδια, ιδίως σε διαφορετικές θέσεις
 - Θρόμβωση παρουσία ελάχιστου παράγοντα κινδύνου ή παρά τη χορήγηση επαρκούς θρομβοπροφύλαξης
 - Θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις: σπλαγχνικές, εγκεφαλικές ή φλέβες άνω άκρου
 - Δερματική νέκρωση με την έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας με κουμαδινικά
 - Καθ' έξιν εκπτώσεις
- Δινητικές ενδείξεις:**
- Γυναίκες με προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ή αποκόλληση πλακούντα
 - Ασυμπτωματικά άτομα με συγγενή πρώτου βαθμού που φέρει θρομβοφιλική διαταραχή
 - Ασυμπτωματικές γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό φλεβοθρόμβωσης προκειμένου να λάβουν αντισυλληπτικά, θεραπεία υποκαταστάσεως ή να μείνουν έγκυες

Συνδυασμένες ανεπάρκειες

Ορισμένα άτομα φέρουν παραπάνω από μια κληρονομικές διαταραχές και κατά συνέπεια έχουν πολλαπλάσια αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Για παράδειγμα, οι διπλοί ετεροζυγώτες για παράγοντα V Leiden και προθρομβίνη G20210A, έχουν 20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με υγιή άτομα σε αντίθεση με τους απλούς ετεροζυγώτες για παράγοντα V Leiden (4,9 φορές) και για προθρομβίνη G20210A (3,8 φορές). Ποικίλοι συνδυασμοί είναι πιθανοί και το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για την ορθή διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών με θρομβοεμβολικά συμβάματα (De Stefano et al., 2002).

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ-ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο**

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται κλινικά από επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια, θρομβοκυτοπενία, και ενδομήτριο θάνατο στο δεύτερο ήμισυ της κύησης. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα περιλαμβάνουν το αντιπηκτικό λύκου (Lupus anticoagulant, LAC) και τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης (Anticardiolipin antibodies, ACA), που μπορεί να ανήκουν στην τάξη IgG, IgM ή IgA. Ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως γνωστός και είναι μάλλον πολυπαραγοντικός, υπάρχει επίσης συσχέτισή τους με ενδομήτρια καθυστέρηση

της ανάπτυξης, πρόωμη προεκλαμψία και πλακουντιακά έμφρακτα (Wahl et al., 1998). Τα αυτοαντισώματα αυτά ανιχνεύονται στο 5% του γενικού μαιευτικού πληθυσμού. Η ανίχνευση των LAC γίνεται έμμεσα με την παράταση των δοκιμασιών πηκτικότητας που προκαλούν αυτά τα αυτοαντισώματα (χρόνος προθρομβίνης, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης και χρόνος Russel viper venom). Τα ACA ανιχνεύονται ορολογικά με δοκιμασία ELISA.

Υπερομοκυστεϊναιμία

Η κλινική σημασία της υπερομοκυστεϊναιμίας και η επίδραση της διαταραχής στα θρομβωτικά φαινόμενα αναφέρθηκε ανωτέρω. Η διαταραχή αυτή μπορεί να προκληθεί και από επίκτητα αίτια με κυριότερα τη μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση βιταμινών όπως το φολικό οξύ, η Β6 και η Β12, την λήψη ορισμένων φαρμάκων και στα πλαίσια χρόνιων παθήσεων. Μελέτες που επιχειρήσαν να αντιστρέψουν τον κίνδυνο θρόμβωσης με υποκατάσταση των βιταμινών απέτυχαν να δείξουν προληπτική δράση παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης αποκαταστάθηκαν (Cushman, 2007). Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η ομοκυστεϊνη αποτελεί δείκτη και όχι αίτιο αγγειακής νόσου.

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Ένα σχετικά σπάνιο αίτιο θρομβώσεων στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει θρομβώσεις στα αγγεία των κάτω άκρων, του ήπατος και του κεντρικού νευρικού συστήματος (Rosse,

Πίνακας 5. Εργαστηριακή διερεύνηση θρομβοφιλίας

- Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
- Αντιπηκτικό λύκου
- Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα
- Δραστικότητα αντιθρομβίνης
- Δραστικότητα πρωτεΐνης C
- Δραστικότητα πρωτεΐνης S
- Ομοκυστεΐνη νηστείας
- Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A
- Δραστικότητα παράγοντα VIII

2001). Η διαταραχή είναι μια δυσκρασία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων προκαλούμενη από επίκτητη μετάλλαξη του γονιδίου Φωσφατιδύλ-ινουσιτόλη γλυκάνη A (PIGA). Η εγκυμοσύνη επιδεινώνει την κλινική πορεία της πάθησης και αυξάνει τις αιμορραγικές κρίσεις. Η διάγνωση γίνεται με το Ham test, και για μεγαλύτερη ευαισθησία με κυτταρομετρία ροής με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Άλλες επίκτητες διαταραχές

Διάφορες παθήσεις στις οποίες επηρεάζεται δυσμενώς η πηκτική-ινωδολυτική ισορροπία συγκαταλέγονται στις επίκτητες αιτίες θρομβώσεως στην εγκυμοσύνη. Μεταξύ αυτών είναι ο καρκίνος, οι μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, το νεφρωτικό σύνδρομο, η καρδιακή ανεπάρκεια, φλεγμονώδεις νόσοι όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet και άλλες λιγότερο συχνές στην εγκυμοσύνη παθήσεις. Ακόμη, στην εγκυμοσύνη και το περιβάλλον υπερπηκτικότητας που τη συνοδεύει,

ιδιαίτερη σημασία έχουν παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης καθώς και το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών στα πλαίσια μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών συσχετίζεται με θρομβώσεις στις φλέβες των άνω άκρων, κεφαλής και αυχένα.

Κλινικές εκδηλώσεις

Οι θρομβωτικές διαταραχές στην κήση εμφανίζουν αξιόλογη ποικιλομορφία όσον αφορά την αιτιολογία, αλλά μοιράζονται παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις. Αυτές περιλαμβάνουν την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα και πνευμονική εμβολή (Kupferminc, 2003). Παράλληλα, διάφορες μορφές θρομβοφιλίας έχουν συσχετισθεί σε σημαντικό βαθμό με δυσμενείς εξελίξεις της κήσης όπως: προεκλαμψία, εκλαμψία και HELLP, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, αποκόλληση πλακούντα, καθ' εξίν εκτρώσεις και ενδομήτριο θάνατο. Στον Πίνακα 3 καταγράφονται οι ισχυρότερες παρατηρούμενες συσχετίσεις μεταξύ δυσμενών εκβάσεων της κήσης και συγκεκριμένων θρομβοφιλιών.

Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση εκδηλώνεται με οξεία εμφάνιση πόνου και οιδήματος κάτω άκρου, συνηθέστερα αριστερού, σημείο Homan και σε περίπτωση συνοδού αρτηριακού σπασμού με ωχρό, ψυχρό, άσφυγμο σκέλος. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με συμπιεστική υπερηχογραφία εγγύς φλεβών και επί αμφίβολων αποτελεσμάτων ή έντονης κλινικής υποψίας με απλή ή μαγνητική φλεβογραφία (Scarsbrook et al., 2006). Η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα αντιθέτως διαγιγνώσκεται και αντιμετωπίζεται εύκολα με αναλγησία, ελαστικές κάλτσες και ξεκούραση (De Maeseneer, 2005).

Πίνακας 6. Θεραπευτικές δόσεις ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και κλασικής ηπαρίνης στην κήση

Αρχική δόση	Σωματικό βάρος στην έναρξη της κήσης (kg)			
	<50	60-69	70-89	>90
Ενοξαπαρίνη	40mg x2	60mg x2	80mg x2	100mg x2
Δαλτεπαρίνη	5000iu x2	6000iu x2	8000iu x2	10.000iu x2
Τινζαπαρίνη	175u/kg x1			
Κλασική ηπαρίνη-ρυθμός έγχυσης ανάλογα με το aPTT				
aPTT	Αλλαγή δόσης (u/kg/hr)	Επιπρόσθετα	Επόμενο aPTT (hrs)	
<1,2	+4	Bolus 80u/kg	6	
1,2-1,5	+2	Bolus 40u/kg	6	
1,5-2,5	-		24	
2,5-3,0	-2		6	
>3,0	-3	Παύση για 1 ώρα	6	

Πίνακας 7. Παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή στην κύηση

Χρονικό διάστημα	Παράγοντες κινδύνου
Προϋπάρχοντες	Προηγούμενη φλεβική θρομβοεμβολή Θρομβοφιλία, κληρονομική (Ανεπάρκεια AT-III, πρωτεΐνης C και S, FVL, προθρομβίνη G20210A) και επίκτητη (επίμονο αντιπηκτικό λύκου, επίμονα αντικαρδιολιπινικά ή αντι-β2-γλυκοπρωτεϊνικά αντισώματα) Άλλες παθήσεις όπως καρδιολογικές ή πνευμονολογικές, νεφρωτικό σύνδρομο, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, κακοήθεις νόσοι, στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας, φλεγμονώδης νόσος εντέρου, χρήση ουσιών Ηλικία > 35, κάπνισμα, πολυτοκία (>3), παχυσαρκία, φλεβική ανεπάρκεια, παραπληγία
Μαιευτικοί	Πολύδυμη κύηση, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Προεκλαμψία. Καισαρική τομή ή σοβαρή αιμορραγία μετά τον τοκετό επί παρατεταμένου τοκετού ή μέσης εμβρυουλκίας
Νέας έναρξης/ παροδικοί	Χειρουργική επέμβαση στην κύηση ή τη λοχεία (απόξεση, σκωληκοειδεκτομή, στειροποίηση μετά τον τοκετό)
Δυνητικά αναστρέψιμοι	Υπερέμεση, αφυδάτωση. Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών. Παρατεταμένη ακινησία (>3 ημέρες), ταξίδι σε μεγάλη απόσταση (>4ώρες). Συστηματική λοίμωξη (πυελονεφρίτιδα, πνευμονία, επιμόλυνση τραύματος μετά τον τοκετό)

Τα συμπτώματα πνευμονικής εμβολής περιλαμβάνουν: δύσπνοια, θωρακικό άλγος, βήχα, λιποθυμία και αιμόπτυση (Ros et al., 2002). Ο διαγνωστικός έλεγχος ξεκινά με σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης και σε περιπτώσεις αμφίβολων αποτελεσμάτων επιβεβαιώνεται με πνευμονική αγγειογραφία, ωστόσο νεότεροι αλγόριθμοι έχουν ενσωματώσει διαγνωστικές μεθόδους λιγότερο επίπονες ή επεμβατικές όπως τη συμπιεστική υπερηχογραφία ή το spiral CT.

Ενδείξεις ελέγχου θρομβοφιλίας

Δεν υπάρχει γενική συμφωνία μεταξύ των ερευνητικών ομάδων σχετικά με το αν και πότε ενδείκνυται να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος θρομβοφιλίας στις εγκυμονούσες. Μελέτες όπως η CVTE και η LETS του 2003 αμφισβητούν έντονα τη χρησιμότητα του προληπτικού ελέγχου για θρομβοφιλία, καθώς απέτυχαν να αναδείξουν προβλεπτική αξία του προληπτικού ελέγχου για επανάλυση της θρόμβωσης στη διατία. Στην άποψη αυτή υπήρξε αντίλογος, καθώς αρκετοί ερευνητές θεωρούν ότι οι έρευνες αυτές έθεταν υπερβολικά αυστηρά κριτήρια ανάδειξης οφέλους.

Περαιτέρω, τμήμα της μελέτης TREATS του 2006 που αφορούσε τις εγκύους συμπέρανε κατόπιν με-

τα- ανάλυσης προηγούμενων ερευνών ότι ο γενικός πληθυσμιακός έλεγχος όλων των εγκύων για θρομβοφιλία δεν συνιστάται με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία (Wu et al., 2006). Αντί του γενικού προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου προτείνεται επιλεκτικός έλεγχος. Παράγοντες που θεωρούνται ότι καθιστούν χρήσιμο τον προληπτικό έλεγχο είναι το ιστορικό προηγούμενης φλεβοθρόμβωσης, η παρουσία οικογενειακού ιστορικού, και η εμφάνιση φλεβοθρομβώσεως ελλείψει επιβαρυντικών παραγόντων κινδύνου. Στον Πίνακα 4 περιλαμβάνονται τα χαρακτηριστικά που θεωρούνται ενδείξεις ελέγχου θρομβοφιλίας από τους περισσότερους συγγραφείς. Δεδομένου ότι η κλινική βαρύτητα αρκετών από τις θρομβοφιλίες είναι υπό διερεύνηση, η λογικότερη προσέγγιση σχετικά με τον έλεγχο στις έγκυες φαίνεται να είναι η εξατομικευμένη, στην κάθε εγκυμονούσα, απόφαση για διενέργεια των σχετικών εξετάσεων. Αναμφίβολα, στοιχεία που είναι απαραίτητα από πλευράς του Μαιευτήρα-Γυναικολόγου είναι η επαρκής ενημέρωση, η ορθή κλινική κρίση, η σωστή λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, για τον ορθό διαχωρισμό των περιπτώσεων όπου ενδείκνυται ή όχι η εργαστηριακή αναζήτηση θρομβοφιλίας (Cleary-Goldman et al., 2007).

Ο κατάλληλος χρόνος διενέργειας των εξετάσεων

Πίνακας 8. Προτεινόμενες θρομβοπροφυλακτικές δόσεις ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους πριν και μετά τον τοκετό

Βάρος (kg)	Ενοξαπαρίνη	Δαλτεπαρίνη	Τινζαπαρίνη (75u/kg/ημέρα)
<50	20mg	2500u/ημ.	3500u/ημ.
50-90	40mg	5000u/ημ.	4500u/ημ.
91-130	60mg	7500u/ημ.	7000u/ημ.
131-170	80mg	10000u/ημ.	9000u/ημ.
>170	0,6mg/kg/ημ.	75u/kg/ημ.	75u/kg/ημ.
Υψηλή προφυλακτική (ενδιάμεση) δόση για γυναίκες 50-90kg	40mg x2	5000u x2	4500u x2
Θεραπευτική δόση	1mg/kg/12h πριν τον τοκετό, 1,5mg/kg/ημ. στη λοχεία	100u/kg/12h ή 200u/kg/ημ. στη λοχεία	175u/kg/ημ. πριν και μετά τον τοκετό

είναι ένα σημαντικό ζήτημα. Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι δεν πρέπει να γίνονται στην οξεία φάση του θρομβωτικού συμβάματος καθώς δεν αναμένεται να αλλάξουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση (με την εξαίρεση της ανεπάρκειας αντιθρομβίνης και του αντιπηκτικού λύκου) και επίσης εμφανίζουν υψηλό ποσοστό ψευδών αποτελεσμάτων. Θεωρείται απαραίτητο να μεσολαβήσει διάστημα 3-4 εβδομάδων μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας προτού ζητηθεί ο εργαστηριακός έλεγχος. Ο έλεγχος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή λόγω των φυσιολογικών αλλαγών (π.χ. τα επίπεδα της πρωτεΐνης S μειώνονται, ενώ αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C παρατηρείται στο 40% των κυήσεων χωρίς παράγοντα V Leiden).

Σχετικά με τον αριθμό και το είδος των εξετάσεων που θα διενεργηθούν δεν υπάρχει πλήρης ομοφωνία (Salvagno et al., 2007). Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει έναν κατάλογο των πιο συχνά συνιστώμενων εξετάσεων ως μέρους της εργαστηριακής διερεύνησης θρομβοφιλίας.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της British Committee for Standards in Hematology (2009), τα επίπεδα αντιθρομβίνης και πρωτεΐνης C συνιστάται να μετρώνται με λειτουργικές δοκιμασίες. Η χρωμογονική μέθοδος προτιμάται για τη μέτρηση της δραστηριότητας πρωτεΐνης C αντί δοκιμασιών πήξης. Η ελεύθερη πρωτεΐνη S προτείνεται να μετράται με ανοσοδραστική παρά με λειτουργική μέθοδο. Προκειμένου για τον παράγοντα V Leiden συνιστάται μέτρηση με τροποποιημένη δοκιμασία ευαισθησίας APC και στη συνέχεια επιβεβαίωση με DNA τεστ. Η διάγνωση

ανεπάρκειας πρωτεΐνης C, S, ή αντιθρομβίνης πρέπει να επιβεβαιώνεται με επανάληψη της μέτρησης.

Ο έλεγχος στην οικογένεια ατόμων με θρομβοφιλία είναι μια αμφιλεγόμενη διάσταση του προβλήματος με υποστηρικτές και επικριτές. Σύμφωνα με τους πρώτους ο έλεγχος αυτός αποκαλύπτει άλλους πάσχοντες, μειώνει τη συχνότητα φλεβοθρόμβωσης στην οικογένεια και στο γενικό πληθυσμό, βελτιώνει την επαρκή χημειοπροφύλαξη σε περιόδους κινδύνου, παρέχει παράπλευρα οφέλη όπως ευκαιρία προληπτικού ελέγχου για δυσλιπιδαιμίες και αρτηριακή υπέρταση και άλλα (Hunt et al., 2002). Οι επικριτές τονίζουν το ψυχολογικό στρες του ελέγχου, τον ψευδή εφησυχασμό ενός αρνητικού αποτελέσματος (καθώς τα άτομα πιθανότατα θα έχουν πράγματι αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης παρά το αρνητικό αποτέλεσμα) και την επίδραση στο κόστος της ιατρικής ασφάλισης και ασφάλισης ζωής για τους πάσχοντες (Merriman and Greaves, 2006). Επίσης ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται με βάση και το είδος της θρομβοφιλίας, εστιάζοντας στις περισσότερες βαριές, όπως την ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, παρά στις πιο ήπιες όπως η μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A (Baglin, 2004).

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των οξέων συμβάτων θρόμβωσης και εμβολής είναι επί θρομβοφιλίας πανομοιότυπη με την προτεινόμενη αντιμετώπιση απουσία θρομβοφιλικής τάσης. Εξαιρέσεις αποτελούν η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Cushman et al.,

2005). Στην περίπτωση της ανεπάρκειας αντιθρομβίνης, η επιλογή αντιπηκτικού παράγοντα και πιθανώς συμπτωκωμένου υποκατάστατου αντιθρομβίνης, η δοσολογία και διάρκεια αγωγής εξαρτάται από τον τύπο της ανεπάρκειας, και απαραίτητη θεωρείται η συμβουλή ειδικού αιματολόγου (Cavenagh and Colvin, 1996). Η αντιμετώπιση φλεβικής θρομβοεμβολής επί αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις αντιπηκτικής αγωγής και για μεγαλύτερο διάστημα από ό,τι στις υπόλοιπες θρομβοφιλίες, και πιθανώς χορήγηση ασπιρίνης (Pauzner et al., 2001). Η βάση της θεραπευτικής προσέγγισης είναι η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και στην πνευμονική εμβολή με κλασική ηπαρίνη (Paidas et al., 2005). Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει τις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και κλασικής ηπαρίνης στην αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής στην κύηση.

Ενδείξεις θρομβοπροφύλαξης

Η παρουσία θρομβοφιλίας αξιολογείται όχι μεμονωμένα, αλλά στα πλαίσια της εκτίμησης του κινδύνου θρόμβωσης που γίνεται σε όλες τις εγκυμονούσες στην αρχή της κύησης και επαναλαμβάνεται όταν υπάρχει ένδειξη καθώς και στον τοκετό (RCOG, 2009). Η διάγνωση μιας θρομβοφιλικής διαταραχής δεν συνιστά αφ' εαυτής ένδειξη για χημειοπροφύλαξη, με ορισμένες εξαιρέσεις. Οι σημαντικότερες εξαιρέσεις αφορούν ασυμπτωματικές έγκυες με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, με περισσότερες της μιας θρομβοφιλικές νόσους (συμπεριλαμβανομένης της ομοζυγωτίας για τον παράγοντα V Leiden), και αυτές με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπου ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης δικαιολογεί την έναρξη θρομβοπροφύλαξης το ωρύτερο δυνατό στην κύηση (Bates et al., 2008). Οι υπόλοιπες έγκυες με ασυμπτωματική θρομβοφιλία μπορούν να αντιμετωπισθούν προγεννητικά με στενή παρακολούθηση. Μετά τον τοκετό θεωρείται σκόπιμο για όλες τις γυναίκες με θρομβοφιλία να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη για μια εβδομάδα ή, εάν υπάρχουν περισσότεροι παράγοντες κινδύνου ή οικογενειακό ιστορικό, για έξι εβδομάδες. Στον Πίνακα 7 περιέχονται οι παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής στην κύηση που πρέπει να αναζητώνται στην εκτίμηση κινδύνου θρομβώσεως.

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν μπορεί να υπολογιστεί ο ακριβής κίνδυνος για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση από συνδυασμούς των παραγόν-

των κινδύνου που αναφέρει ο Πίνακας 7. Ωστόσο, η παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Εγκυμονούσες με θρομβοφιλία και ιστορικό φλεβοθρόμβωσης πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη και στη διάρκεια της κύησης. Επί ιστορικού παλαιάς θρομβώσεως απαιτείται η εκτίμηση κινδύνου νέας θρομβώσεως για να καθοριστεί η ανάγκη ή μη προφύλαξης. Προτείνεται η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης πριν τον τοκετό εάν υφίστανται τρεις ή περισσότεροι από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου (πλην της θρομβοφιλίας και του ιστορικού εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης) και στη λοχεία εάν υφίστανται δύο τουλάχιστον (RCOG, 2007). Τα προφυλακτικά δοσολογικά σχήματα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Οι παρουσιαζόμενες δοσολογίες είναι οι προτεινόμενες από το RCOG ελλείψει δεδομένων βασισμένων στην τεκμηρίωση.

Thrombophilic disorders in pregnancy: current trends in diagnosis and treatment

Kyriakidis, D., Thanassas, I., Tziomaki, M.

Dept of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Trikala, Greece

Correspondence: Kyriakidis D., General Hospital of Trikala, 42100 Trikala, Greece, Tel:2431350272, e-mail: dkiriakidis@yahoo.com

Summary

Pregnancy is characterized by increased risk for thromboembolic disease. A number of diseases, both inherited and acquired, included in the term thrombophilia, are implicated in the pathogenesis of thromboembolic disease as well as of pregnancy complications such as repeated abortions, intrauterine fetal demise, preeclampsia and abruption placenta. The clotting mechanism and its disorders are currently a field of intense research. The ideal approach in diagnosis, prevention and treatment of thrombophilia is evolving. In the present paper, after systematic study of current literature we describe the clinical entities included in the term thrombophilia,

their pathogenesis and clinical manifestations. Consequently, we present the current trends in diagnosis and treatment of thrombophilia in pregnancy, emphasizing in evidence based data, guidelines published, and expert opinion where available.

Key words: pregnancy, thrombophilia, hypercoagulability, thromboprophylaxis.

Βιβλιογραφία

- Baglin, T. (2004) Management of thrombophilia: Who to screen? *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 33,401-404.
- Bates, S.M., Greer, I.A. and Pabinger, I. (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest*, 133,844S-886S.
- British Committee for Standards in Haematology (2009) Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia, 1-19.
- Cavenagh, J.D. and Colvin, B.T. (1996) Guidelines for the management of thrombophilia. *Postgrad. Med. J.* 72,87-94.
- Cleary-Goldman, J., Bettes, B., Robinson, J.N. et al. (2007) Thrombophilia and the obstetric patient. *Obstet. Gynecol.* 110,669-674.
- Cushman, M. (2007) Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin. Hematol.* 44,62-69.
- Cushman, M., Prandoni, P., Ortel, T.L. (2005) Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematol.* 452-457.
- De Maeseneer, M.G.R. (2005) Superficial thrombophlebitis of the lower limb: Practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir. Belg.* 105,145-147.
- De Stefano, V., Rossi, E., Paciaroni, K. et al. (2002) Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications. *Haematologica*, 87,1095-1108.
- Den Heijer, M., Lewington, S. and Clarke, R. (2005) Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 3,292-299.
- Hunt, B.J., Shannon, M., Bevan, D. et al. (2002) Is a nihilistic attitude to thrombophilia screening justified? *Thromb. Haemost.* 87,918.
- Khan, S. and Dickerman, J.D. (2006) Hereditary Thrombophilia. *Thromb. J.* 4,15.
- Kupferminc, M.J. (2003) Thrombophilia and pregnancy. *Reproduct. Biol. Endocrinol.* 1,111.
- Martinelli, I., Taioli, E., Cetin, I. et al. (2000) Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N. Engl. J. Med.* 343,1015-1018.
- McLeod, A. and Ellis, C. (2005) Prevention and treatment of venous thromboembolism in high risk situations in pregnancy. *Fet. Matern. Med. Review*, 16,51-70.
- Merriman, L. and Greaves, M. (2006) Testing for thrombophilia: An evidence-based approach. *Postgrad. Med. J.* 82,699-704.
- Ornstein, D.L. and Cushman, M. (2003) Factor V Leiden. *Circulation*, 107,94-97.
- Paidas, M.J., Ku D.W., Langhoff-Roos J. et al. (2005) Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: screening and management. *Semin. Perinatol.* 29,150-163.
- Patnaik, M.M. and Moll, S. (2008) Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophil.* 14,1229-1239.
- Pauzner, R., Dulitzki, M. and Langievitz, P. (2001) Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb. Haemost.* 86,1379-1384.
- Ros, H.S., Lichtenstein, P., Bellocco, R. et al. (2002) Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186,198-203.
- Rosse, W.F. (2001) New insights in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr. Opin. Hematol.* 8,61-67.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2007) Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. *Green-top Guideline No.28.*
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2009) Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. *Green-top Guideline No.37.*
- Sacher, R.A. (1999) Thrombophilia: A genetic predisposition to thrombosis. *Transactions of the American clinical and climatological association* 110,51-61.
- Salvagno, G.L., Lippi, G. and Franchini, M. (2007) The cost-benefit ratio of screening pregnant women for thrombophilia. *Blood Transfus.* 5,189-203.
- Scarsbrook, A.F., Evans, A.L., Owen, A.R. et al. (2006) Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin. Radiol.* 61,1-12.
- Schafer, A.I., Levine, M. N., Konkle, B. A., et al. (2003) Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment. *Hematology*, 520-539.
- Varga, E.A. and Moll, S.M. (2004) Prothrombin 20210 mutation (Factor II mutation) *Circulation.* 110,15-18.
- Wahl, D.G., Guillemin, F, de Maistre, E. et al. (1998) Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*, 7,15-22.
- Wu, O., Robertson, L., Twaddle, S. et al. (2006) Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol. Assess.* 10(11).