



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 66α
Ιούνιος 2024

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΟΔΗΓΙΑ: ΟΡΘΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ

Ιωάννης Τσακίριδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Εμμανουήλ Παπαδάκης

Αιματολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Μαμόπουλος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιείται για να περιγράψει κληρονομικές ή/και επίκτητες παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ). Ως **κληρονομική θρομβοφιλία** ορίζεται η κυρίως η παρουσία του παράγοντα V Leiden (FVL) (F5 G1691A), η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης (F2 G20210A), η έλλειψη της πρωτεΐνης C, η έλλειψη της πρωτεΐνης S και η έλλειψη αντιθρομβίνης (1).

- **Κληρονομική Θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου:** ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ή ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, ομόζυγη μετάλλαξη FVL, ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης (F2 G20210A), συνδυασμός διπλής ετεροζυγωτίας για μετάλλαξη FVL και προθρομβίνη (F2 G20210A) (2).
- **Κληρονομική Θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου:** ετερόζυγη μετάλλαξη FVL ή ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης (F2 G20210A) (2).

Ως **επίκτητη θρομβοφιλία** ορίζεται το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), και πολύ σπανιότερες καταστάσεις όπως η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα και η παρουσία της μετάλλαξης JAK2 σε απουσία μυελουπερπλαστικού νεοπλάσματος (3).

Σχετικά με τον νεότερο ορισμό του ΑΦΣ (4):

- **Θρομβωτικό ΑΦΣ:** ορίζεται η παρουσία αρτηριακής, φλεβικής ή μικροαγγειακής θρόμβωσης, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία ΑΦΣ αντισωμάτων.
- **Μαιευτικό ΑΦΣ:** ορίζεται ως το ιστορικό ≥ 3 ανεξήγητων διαδοχικών αποβολών πριν τη 16^η εβδομάδα της κύησης ή ≥ 1 αποβολής (έμβρυο χωρίς καρδιακή λειτουργία) 16-22 εβδομάδων ή ενδομήτριου θανάτου 22-34 εβδομάδων ή σοβαρής πρώιμης προεκλαμψίας (< 34 εβδομάδες) ή σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

(Η κλινική σημασία οντοτήτων όπως οι 2 ανεξήγητες αποβολές, η όψιμη προεκλαμψία, η αποκόλληση πλακούντα και οι αποτυχίες εμφύτευσης με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, δεν συμπεριλαμβάνονται στα κλινικά κριτήρια ορισμού του κλασσικού μαιευτικού ΑΦΣ.)

- **Βαλβιδικό (Καρδιολογικό) ΑΦΣ:** Ανεξήγητη σκλήρυνση ή εκβλαστήσεις καρδιακών βαλβίδων, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία ΑΦΣ αντισωμάτων.
- **Αιματολογικό ΑΦΣ:** Ανεξήγητη θρομβοπενία με αιμοπετάλια μεταξύ 20 και 130×10^9 /λίτρο, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία ΑΦΣ αντισωμάτων.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα των οποίων η εμμένουσα παρουσία, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, θέτει τη διάγνωση του ΑΦΣ είναι:

- Το Αντιπηκτικό του Λύκου (Lupus Anticoagulant-PTT-La)
- Οι μέτρια υψηλοί (40-79IU) ή υψηλοί (≥ 80 IU) τίτλοι των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων anti-aCL IgM & IgG
- Οι μέτρια υψηλοί (40-79IU) ή υψηλοί (≥ 80 IU) τίτλοι των αντισωμάτων anti-β2GPI IgM & IgG
- Οι χαμηλοί τίτλοι θετικότητας σε anti-aCL, ή anti-β2GPI δεν αποτελούν ισχυρό εργαστηριακό κριτήριο διάγνωσης και δεν θέτουν τη διάγνωση του ΑΦΣ.

Συστάσεις:

- Δεν συστήνεται ο έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασθενείς με συγγενείς πρώτου βαθμού και ιστορικό ΕΦΘ.
- Η διερεύνηση θρομβοφιλίας θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2-3 μήνες μετά τη διαχείριση της οξείας ΕΦΘ.
- Η διερεύνηση της κληρονομικής θρομβοφιλίας δεν θα πρέπει να γίνεται κατά την κύηση και τη λοχεία όπου τα επίπεδα πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης πέφτουν. Η κύηση συσχετίζεται με υπερπηκτικότητα λόγω φυσιολογικών αλλαγών τόσο στην πήξη όσο και στην ινωδόλυση.
- Σε ασθενείς με μη προκλητή από χειρουργείο ΕΦΘ που έλαβαν θεραπεία, δε συστήνεται έλεγχος θρομβοφιλίας για να κατευθύνει τη διάρκεια της θεραπείας διότι η θεραπεία έχει όφελος να συνεχιστεί σε όλες τις ασθενείς με μη προκλητή ΕΦΘ.
- Σε ασθενείς με προκλητή από χειρουργείο ΕΦΘ που έλαβαν θεραπεία, δεν απαιτείται έλεγχος θρομβοφιλίας για να κατευθύνει τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία δεν συνεχίζεται επ' αόριστο εφόσον οι παράγοντες κινδύνου δεν υφίστανται πλέον.
- Σε ασθενείς με ΕΦΘ σχετιζόμενη με την κύηση ή τη λοχεία ή με τη χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών, που έλαβαν θεραπεία, συστήνεται έλεγχος θρομβοφιλίας για να κατευθύνει τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία θα είχε όφελος να συνεχιστεί μόνο σε γυναίκες που έχουν θρομβοφιλία.
- Δεν συστήνεται ως ρουτίνα η διερεύνηση κληρονομικής θρομβοφιλίας σε γυναίκες με επιπλοκές της κύησης, όπως αποβολές, υπέρταση, περιορισμό της εμβρυϊκής αύξησης και αποκόλληση πλακούντα.
- Σε γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές συστήνεται κυρίως η διερεύνηση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (η μέτρησή τους θα πρέπει να εκτιμάται με προσοχή στην κύηση).
- Η διερεύνηση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων προτείνεται επίσης, σε ασθενείς με μη προκλητή ΕΦΘ ή προκλητή ΕΦΘ από έναν ήπιο παράγοντα ή σε πολλαπλές ΕΦΘ ή σε περιπτώσεις ΕΦΘ σε ασυνήθη σημεία.
- Η παρουσία μόνο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε μία γυναίκα που δεν πληρεί τα κλινικά κριτήρια δεν στοιχειοθετεί την ύπαρξη ΑΦΣ.
- Η διερεύνηση για παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα και παρουσία της μετάλλαξης JAK2 συστήνεται σε περιπτώσεις ΕΦΘ σε ασυνήθη σημεία.
- Δεν συστήνεται ο έλεγχος μεταλλάξεων γονιδίων (π.χ. MTHFR, ομοκυστεΐνης, PAI-1plasma) που δεν έχουν καμία αποδεδειγμένη συσχέτιση με ΕΦΘ.
- Σε ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση συστήνεται ο έλεγχος αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και όχι κληρονομικής θρομβοφιλίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Προτεινόμενος τυπικός έλεγχος θρομβοφιλίας.

Συγγενής	Επίκτητη
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης	
Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A	
Μετάλλαξη V Leiden G16910A	

* Επί ενδείξεων και κυρίως για τη διερεύνηση θρομβωτικών επεισοδίων ίσως θα είχε όφελος και ο έλεγχος των επιπέδων της ομοκυστεΐνης ή παραγόντων πήξης, όπως οι FVIII, FIX και VWf.

Βιβλιογραφία

1. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(1):50-60.
2. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 2023;7(22):7101-38.
3. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443-58.
4. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1687-702.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες εγκρίθηκαν από μεικτή ομάδα εξειδικευμένων ιατρών στον προγεννητικό έλεγχο και κλινικών γενετιστών, οι οποίοι συμμετείχαν στο 3^ο Forum προγεννητικού ελέγχου, που διοργανώθηκε από την Ελληνική εταιρεία υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συντάσσονται με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία και δεν απηχούν απαραίτητα τις προσωπικές απόψεις των συντακτών τους. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.