
Επαναλαμβανόμενες (καθ'έξιν) αποβολές
Ανοσολογικός παράγοντας

Αγγελική Σαρέλλα

Επαναλαμβανόμενες (καθ' έξιν) αποβολές

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων ορίζουν την επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης (RPL) ως τρεις διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων και των μη γνωστών με ηλικία κύησης (GA) πριν από την 22η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.

WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. Acta Obstet Gynecol Scand. 1977;56:247–253. [PubMed] [Google Scholar]

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Scientific Advisory Committee, Guideline No. 17. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage

Η Αμερικάνικη Ένωση Αναπαραγωγικής Ιατρικής δίνει ένα λίγο διαφορετικό ορισμό κατα τον οποίο οι καθ' έξιν αποβολές είναι οι αποβολές δύο ή περισσότερων κλινικών κυήσεων, αλλά όχι απαραίτητα συνεχόμενων.

Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018;2018(2):1–12. 21. Merviel P, Hannigsberg J, Tremouilhac C, Herrmann S, Saliou A, Dupré P, et al. Abortos espontáneos recurrentes. Elsevier. 2021;57(3):1–17.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE) δημοσίευσε τον Νοέμβριο του 2017 έναν οδηγό για την επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης όπου ορίζει τις καθ' έξιν αποβολές ως την απώλεια δύο ή περισσότερων κυήσεων πριν από τις 10 εβδομάδες κύησης.

Obstetricia Federaciòn Argentina de Sociedades de Ginecologia y. Consenso : Aborto Recurrente Federaciòn Argentina de Sociedades de Ginecologia y Obstetricia 2018. 2018;1–40.

Επαναλαμβανόμενες (καθ' έξιν) αποβολές

Ο όρος αποβολή (αυτόματη έκτρωση ή εκβολή) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την πρώιμη έξοδο είτε απομάκρυνση του νεκρού ή ζωντανού κυήματος από τη μήτρα , πριν αυτό καταστεί βιώσιμο.

Μαμόπουλος Μ.και Φαρμακίδης Γ. Εμβρυομητρική Ιατρική.
University Studio Press Θεσσαλονίκη 1996

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. ως αυτόματη αποβολή ορίζεται η έξοδος των προϊόντων της σύλληψης πριν από την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης (18 εβδομάδες μετά τη γονιμοποίηση) ή με βάρος εμβρύου μικρότερο των 400gr.
.

Το 10-15% των κυήσεων μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματες αποβολές κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (8η εβδομάδα-15η εβδομάδα)

Abdelazim IA, Abufaza M, Purohit P, Farag RH. Miscarriage Definitions, Causes and Management: Review of Literature. ARC J Gynecol Obstet. 2017;2(3).

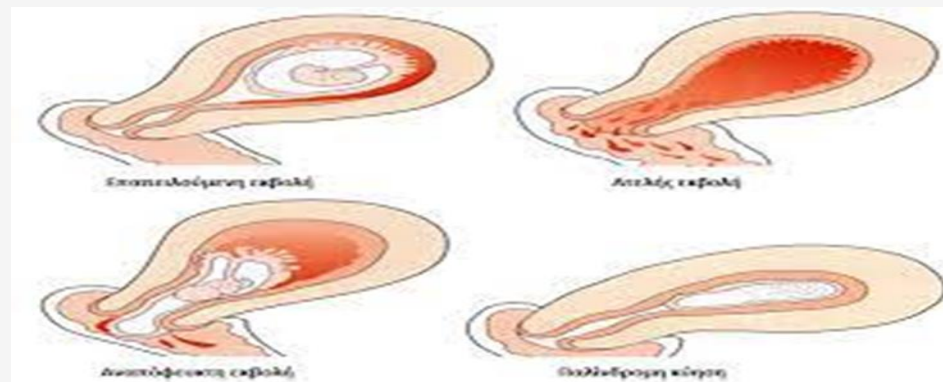
Είδη Απώλειας Εγκυμοσύνης

Συνήθη κλινικά συμπτώματα των αυτομάτων αποβολών

- κολπική αιμόρροια
- άλγος στο υπογάστριο.

Κατηγορίες και είδη αυτομάτων αποβολών ανάλογα με τη συμπτωματολογία και την εξέλιξη τους

- Επαπειλούμενη
- Αναπόφευκτη
- Παλίνδρομη
- Τέλεια
- Ατελής
- Σηπτική
- Καθ' έξιν – είτε επαναλαμβανόμενες – αποβολές



Επαπειλούμενη αποβολή

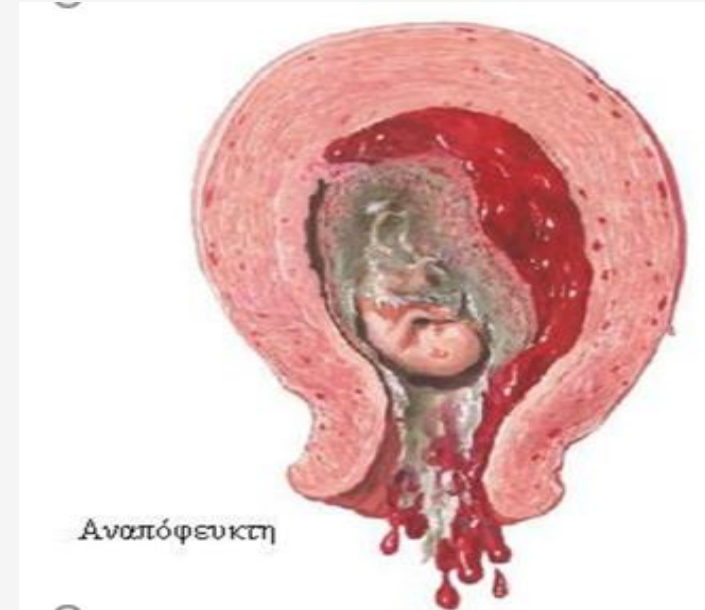
Αποτελεί το μόνο είδος αποβολής κατά την οποία η κύηση είναι δυνατόν να ολοκληρωθεί σε ποσοστό περίπου 50% φθάνοντας στο τέρμα της , ανεξάρτητα από τον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης της .

Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η εμφάνιση αιμόρροιας , συχνά με ήπιο , περιοδικό είτε συνεχές άλγος στο υπογάστριο, με κλειστό το έσω τραχηλικό στόμιο , ενώ η μήτρα αντιστοιχεί στην ηλικία της κύησης.



Αναπόφευκτη αποβολή

Συμβαίνει σε περιπτώσεις κατά τις οποίες επιτείνεται η συμπτωματολογία της επαπειλούμενης αποβολής με έντονες συσπάσεις, επίταση της αποκόλλησης του πλακούντα επίταση της κολπικής αιμόρροιας και εμφάνιση διαστολής του τραχήλου της μήτρας. Οι μεταβολές του τραχήλου είναι μη αναστρέψιμες.



Οι διαφορές της απειλούμενης από την αναπόφευκτη αποβολή είναι το ποσό του αίματος και η διαστολή του τραχήλου

Παλίνδρομη αποβολή

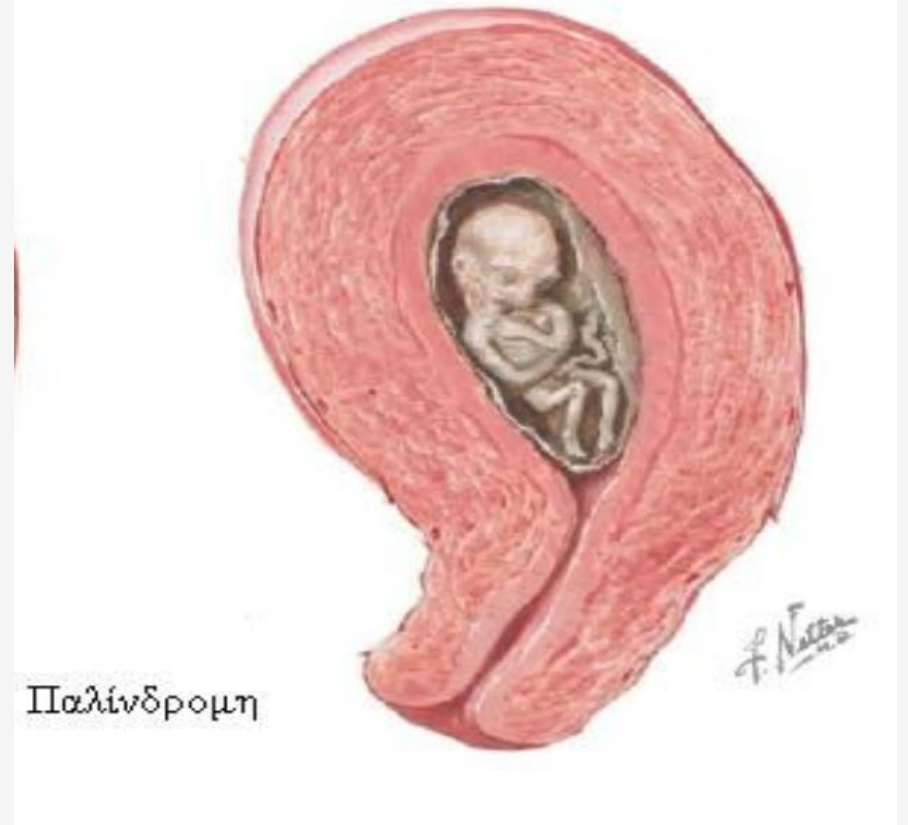
missed miscarriage

Διακοπή της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου χωρίς να έχει ακόμη συμβεί εκβολή των προϊόντων της σύλληψης.

Διάγνωση

Διαπιστώνεται

υπερηχογραφικά η ύπαρξη ενδομήτριας κύησης με εμβρυικό πόλο >6mm και αρνητική καρδιακή λειτουργία.



Παλίνδρομη

Στην παλίνδρομη , το έμβρυο έχει καταλήξει

Ανεμβρυϊκή κύηση

anembryonic pregnancy

- Παλίνδρομη κύηση στην οποία έχει συμβεί ανάπτυξη της τροφοβλάστης αλλά όχι και της εμβρυοβλάστης.
- Διάγνωση: υπερηχογραφικά.
- Τα συμπτώματα της κύησης εξαφανίζονται , ενώ το μέγεθος της μήτρας δεν αντιστοιχεί στην ηλικία της κύησης. Η τιμή της β -hCG παρουσιάζει πτώση, ενώ από θεραπευτικής πλευράς , πριν τη διενέργεια απόξεσης και εκκένωσης του περιεχομένου της μήτρας .
- Έλεγχος μηχανισμού αιμόστασης- πήξης , ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση συνδρόμου ενδαγγειακής πήξης .



Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. Hum Reprod 2001 16 (2) 365-369.

Τέλεια αποβολή

Η τέλεια αποβολή έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη έξοδο του εμβρύου και του πλακούντα και χαρακτηρίζεται από έντονο περιοδικό άλγος και αιμορραγία, συμπτώματα τα οποία κατά κανόνα υποχωρούν με την εκβολή. Στην αποβολή αυτού του είδους επιβάλλεται ο επιμελής έλεγχος του κυήματος για διαπίστωση τυχόν υπολειμμάτων εντός της μήτρας και η ιστολογική του εξέταση.

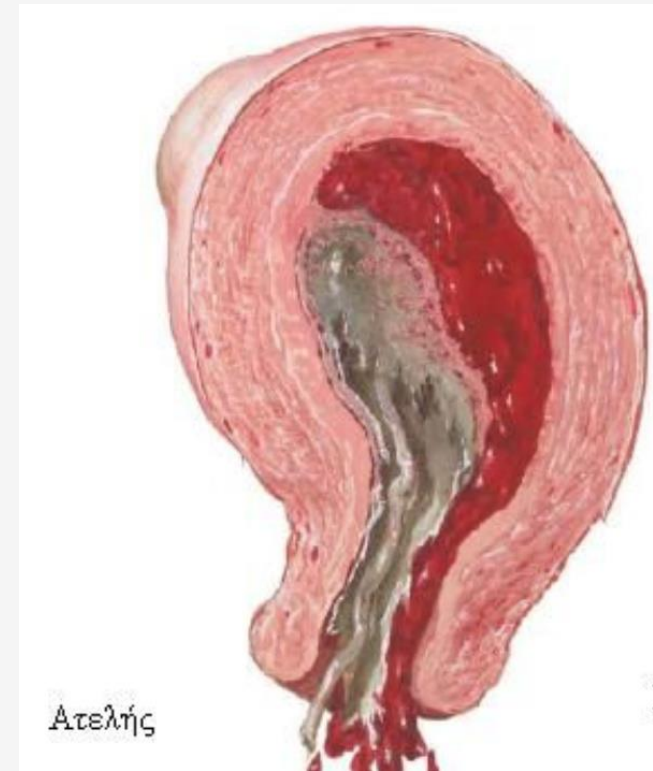


Ατελής αποβολή

Η ατελής αποβολή οφείλεται στην παραμονή εμβρυικών στοιχείων στην κοιλότητα της μήτρας και χαρακτηρίζεται από έντονη αιμορραγία .

Μετά την έξοδο ποσότητας υλικού από την μήτρα οι συσπάσεις της κατά κανόνα υποχωρούν και η ένταση τους μειώνεται .

Άμεση διενέργεια εκκένωσης της μήτρας με απόξεση , ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος έντονης αιμορραγίας και υποογκαιμίας.



Στην ατελή αποβολή υπάρχει μέσα στη μήτρα υπόλειμα ιστού .

Σηπτική αποβολή

Η σηπτική αποβολή χαρακτηρίζει την οποιαδήποτε μορφή αποβολής που επιπλέκεται με λοίμωξη, συνήθως από επιμόλυνση .

Εκδηλώνεται με πυώδη κολπική έκκριση , υψηλό πυρετό με ρίγος και κοιλιακό άλγος .

Συχνές επιπλοκές σηπτικό shock , υποθερμία , ολιγουρία και τελικά διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.



Υποομάδες Καθ' Έξιν Αποβολών

Γυναίκες με καθ'έξιν αποβολές (RPL) μπορεί να έχουν στο μαιευτικό ιστορικό τους κυήσεις που κατέληξαν σε γέννηση ζωντανού νεογνού.

Ανάλογα με το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό διακρίνουμε τρεις υποομάδες.

Δρακάκης ΠΕ. Αποβολές , Από Μαιευτική και Γυναικολογία .
Αντσακλής Α, εκδόσεις Παρισιάνου 2008 549-564.

➤ Η ομάδα πρωτοπαθών RPL αναφέρεται σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αποβολές χωρίς ιστορικό κύησης πέρα των 20 εβδομάδων.

➤ Η ομάδα δευτεροπαθών RPL αναφέρεται σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αποβολές που έπονται μιας κύησης που εξελίχθηκε πέρα από 20 εβδομάδες (μπορεί να κατέληξε σε γέννηση ζώντος νεογνού ή λιγότερο συχνά σε θνησιγενές έμβρυο ή νεογνικό θάνατο) .

➤ Η ομάδα τριτοπαθών RPL αναφέρεται σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης μεταξύ φυσιολογικών κυήσεων που εξελίχθηκαν πέρα των 20 εβδομάδων.

Συχνότητα εμφάνισης καθ' έξιν αποβολών

Η συχνότητα εμφάνισης καθ' έξιν αποβολών (RPL) ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τον ορισμό και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται.

Οι καθ' έξιν αποβολές επηρεάζουν περίπου το 1-2% των γόνιμων ζευγαριών. Υπάρχουν πολλαπλές αιτιολογίες για τη συγκεκριμένη παθολογία.

Η ταξινόμηση των αιτιών των επαναλαμβανόμενων αποβολών είναι απαραίτητη για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, τη διενέργεια εξετάσεων και τη λήψη απόφασης για τη θεραπεία.

Κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για τις καθ' έξιν αποβολές.

Κληρονομικές ή επίκτητες
θρομβοφιλίες
Ανοσολογικά αίτια
Ανδρικές αιτίες
Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ανωμαλίες της μήτρας
Χρωμοσωμικές και γενετικές
ανωμαλίες
Ορμονικές ή μεταβολικές
διαταραχές
Λοιμώδη αίτια

Κλινικά αναγνωρισμένη απώλεια της εγκυμοσύνης

- ❑ Κλινικά αναγνωρισμένη απώλεια της εγκυμοσύνης εμφανίζεται σε περίπου 15% έως 25% όλων των κυήσεων.

Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:1103-11.

- ❑ Οι προκλινικές απώλειες εγκυμοσύνης εκτιμάται ότι μπορεί να φτάνει και το 57% .
- ❑ Υπολογίζεται ότι κάτω από το 5% των γυναικών θα βιώσουν 2 διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης και ότι μόνο το 1% των γυναικών θα βιώσει 3 ή περισσότερες .

Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet 1990;336:673-5.

- ❑ Περίπου το 1% -3% των ζευγαριών που προσπαθούν να συλλάβουν επηρεάζονται, με το 80% των αποβολών να εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες της εγκυμοσύνης.

Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al. Early embryonic mortality in women. Fertil Steril 1982;38:447-53.

Διερεύνηση Ζεύγους Με Καθ' Έξιν Αποβολές:

- Ιστορικό (Μαιευτικό, ατομικό αναμνηστικό, οικογενειακό)
- Γενική εξέταση αίματος
- Καμπύλη σακχάρου, HbA1C
- Δοκιμασίες θυρεοειδούς
- Διακολπικό U/S / υστεροσαλπιγγογραφία
- Υστεροσκόπηση / Λαπαροσκόπηση
- Αντιφωσφολιπιδικά Ab (LAC, aCL)
- Ομοκυστεΐνη, MTHFR, φυλλικό οξύ
- Έλεγχος θρομβοφιλίας
- Καρυότυπος περιφερικού αίματος γονέων
- Κυτταρογενετική / Ιστοπαθολογική μελέτη προϊόντων αποβολής

Ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας

Το ανοσοποιητικό σύστημα της φυσιολογικής εγκύου μητέρας δεν απορρίπτει το έμβρυο, ως ξένη ουσία αλλά αναγνωρίζει και ανταποκρίνεται στα αντιγόνα από το αναπτυσσόμενο έμβρυο .

Bonney EA. Εναλλακτικές θεωρίες: Εγκυμοσύνη και ανοσολογική ανοχή. J Reprod

Immunol 2017, 123:65-71.

Ανοσοποιητικοί παράγοντες

Οι ανοσοποιητικοί παράγοντες ευθύνονται για το 60% των ανεξήγητων επαναλαμβανόμενων αυθόρμητων αμβλώσεων (URSA), εκ των οποίων η αλλοάνοση επαναλαμβανόμενη άμβλωση είναι πιο συχνή.

Αιτιολογία

Η αιτιολογία της επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης (RPL) παραμένει μια σημαντική πρόκληση της έρευνας στην αναπαραγωγική ιατρική.

Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, Toth B.
Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus
Current State of the Art. J Clin Med. 2021 Feb 20;10(4):869. doi:
10.3390/jcm10040869. PMID: 33672505; PMCID: PMC7923780.

Αιτιολογία

Οι ανατομικές δυσπλασίες της μήτρας, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι οι μόνες αιτίες για τις οποίες οι κατευθυντήριες γραμμές για την ανάγκη διερεύνησης σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης συμφωνούν πλήρως (Vomstein et al., 2021a).

Υποστηρίζεται ότι τα ζευγάρια θα πρέπει να ακολουθούν την διερεύνηση γονικών γενετικών και **χρωμοσωμικών ανωμαλιών**, μεταβολικών διαταραχών, κληρονομικής θρομβοφιλίας, αλλαγών στην ποιότητα του σπέρματος και διαταραχών του ανοσοποιητικού σε μια κύρια ή συμπληρωματική διαγνωστική εξέταση.

(Cheloufi et al., 2021, Kolanska et al., 2021, Vomstein et al., 2021b).

Αιτία απώλειας εγκυμοσύνης πρώτου τριμήνου

Η πιο συνηθισμένη αιτία απώλειας εγκυμοσύνης πρώτου τριμήνου είναι η παρουσία σοβαρής χρωμοσωμικής ανωμαλίας του εμβρύου.

Ο κίνδυνος των καθ' έξιν αποβολών (RPL) κυμαίνεται μεταξύ 9% και 12% στις γυναίκες ηλικίας ≤ 35 ετών, αλλά αυξάνεται στο 50% στις γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών.

Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447–53.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Ο προσδιορισμός της χρωμοσωμικής κατάστασης των προϊόντων αποβολής από γυναίκες με επαναλαμβανομένη απώλεια εγκυμοσύνης μπορεί να παρέχει την αιτία για τη συγκεκριμένη απώλεια που διερευνάται, αλλά δεν αποκλείει άλλες υποκείμενες αιτίες .

ΤΟ «ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΔΟΞΟ» ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Οι ανώτεροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί είναι ικανοί να διακρίνουν τα «ίδια» από τα «ξένα» στοιχεία και να επάγουν μια αλλογενή ανοσιακή απάντηση, προκειμένου να προστατευτούν έναντι ξένων οργανισμών.

Τα έμβρυα των κυοφορούντων θηλαστικών φέρουν αντιγόνα τόσο μητρικής όσο και πατρικής προέλευσης.

Τα πατρικής προέλευσης αντιγόνα του εμβρύου μπορεί να εκληφθούν ως ξένα από το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας, το οποίο δύναται να επάγει ανοσιακή απάντηση εναντίον τους.

Η απάντηση αυτή όμως αντί να οδηγήσει σε απόρριψη, επιτρέπει την επιβίωση και ανάπτυξη του «ημι-αλλομοσχεύματος».

Σημασία της ανοσολογικής απόκρισης

Ο Peter Medawar πρότεινε για πρώτη φορά τη σημασία της ανοσολογικής απόκρισης στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου στην επιτυχία της εγκυμοσύνης το 1953 .

Ο Medawar στήριξε τη θεωρία του σε τρεις πυλώνες για να εξηγήσει πώς το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα δεν ήταν σε θέση να αναγνωρίσει και να απορρίψει το έμβρυο, συμπεριλαμβανομένου

- του πλακούντα ως ανατομικό φραγμό μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου,
- της εμβρυϊκής αντιγονικής ανωριμότητας και
- της μητρικής ανοσοκαταστολής, αν και το έμβρυο θεωρούνταν ήδη αλλομόσχευμα

(Male, 2020, Barrientos et al., 2022).

(Medawar, 1953, Male, 2020).

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Οι ανοσολογικές αντιδράσεις εναντίον οποιουδήποτε παράγοντα του συστήματος πλακούς – έμβρυο μπορεί να συμβούν στην αρχή της κύησης ή σε προχωρημένη εγκυμοσύνη και μπορεί να επαναλαμβάνονται σε κάθε εγκυμοσύνη, αποτελώντας την αιτία των επανειλημμένων αυτών αποβολών σε ποσοστό 40%.

Τα μητρικά λεμφοκύτταρα που περιβάλλουν την τροφοβλάστη μπορούν να αναγνωρίσουν την τροφοβλάστη ως ξένο σώμα και να προκαλέσουν επαναλαμβανόμενες αποβολές.

Αυτοάνοσοι Παράγοντες

Ως αυτοάνοσα νοσήματα, ορίζονται οι παθήσεις που προκαλούνται από υπερβολική και λανθασμένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του ίδιου του οργανισμού, ο οποίος αναγνωρίζει σαν ξένα, δικά του στοιχεία, ενεργοποιώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση σε διάφορους ιστούς.

Στην εγκυμοσύνη, λόγω των αλλαγών στο ορμονικό περιβάλλον της γυναίκας, διαφοροποιείται η λειτουργικότητα κυττάρων του ανοσοποιητικού (των B- και T- κυττάρων και μονοκυττάρων), με αποτέλεσμα την τροποποίηση των συμπτωμάτων των αυτοανόσων νοσημάτων και την εμφάνιση διαφόρων επιπλοκών στην έκβαση της εγκυμοσύνης.

Αυτοάνοσοι Παράγοντες

Οι καθ' ἑξιν αποβολές είναι πιο κοινές σε γυναίκες με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο .

Πολλές από αυτές τις γυναίκες εμφανίζουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

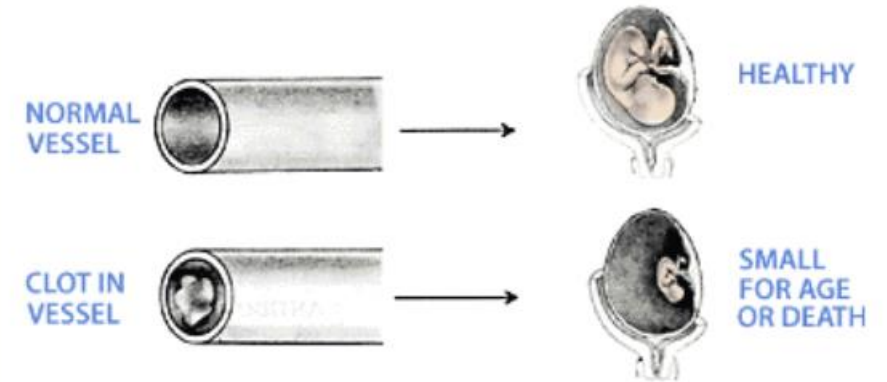
(οικογένεια αυτοαντισωμάτων που δεσμεύονται με αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια , ή πρωτεΐνες σύνδεσης , ή έναν συνδυασμό των δύο).

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

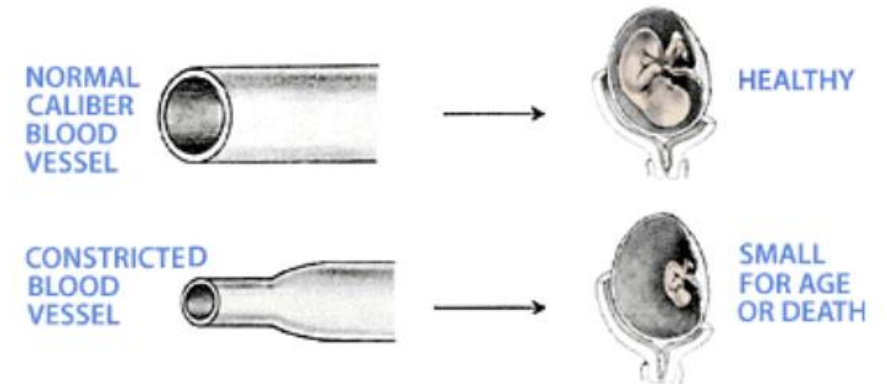
Επίκτητη μορφή θρομβοφιλίας.

Περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Dr. Graham Hughes, στο Hammersmith Hospital, το 1983.

Το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων προκαλεί υποτροπιάζουσες αυθόρμητες αποβολές ανοσολογικής προέλευσης (RSAI) λόγω της αύξησης του σχηματισμού θρόμβων αίματος και της ευαισθησίας της αναπτυσσόμενης αγγείωσης του πλακούντα και του εμβρύου.



Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορούν επίσης να προκαλέσουν συστολή των αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας μειωμένη ροή αίματος σε όλο το κυκλοφορικό σύστημα.

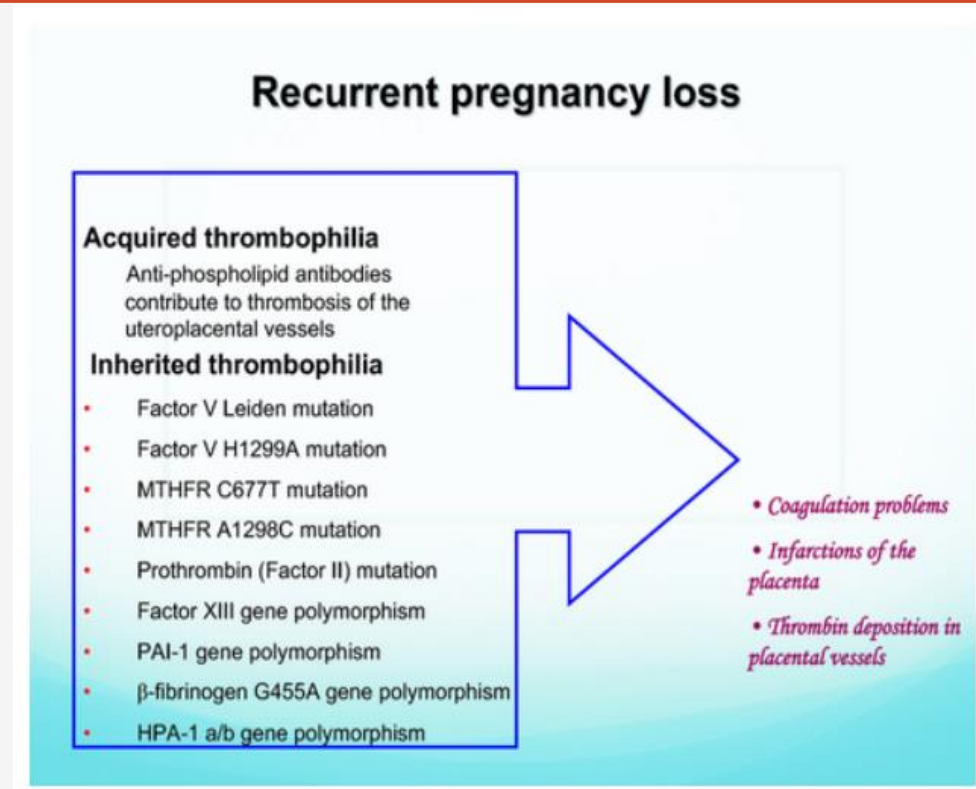


Ο συνδυασμός θρόμβων αίματος και συσταλμένων αιμοφόρων αγγείων μπορεί να βλάψει την παροχή αίματος στο έμβryo και τον πλακούντα, με αποτέλεσμα τον πλήρη θάνατο του εμβρύου ή την καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ανήκει στους παράγοντες που σχετίζονται με επαναλαμβανόμενες αποβολές και ανωμαλίες πήξης.

Όλοι μαζί οι παράγοντες μπορεί να έχουν αθροιστική αρνητική επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης.



Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

- **Πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο** - παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και αρνητικής έκβασης της κύησης ή αγγειακής θρόμβωσης.

Η αρνητική έκβαση των κυήσεων περιλαμβάνει:

- α) τρεις ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές πριν τη 10^η εβδομάδα της κύησης
- β) έναν ή περισσότερους θανάτους μορφολογικά φυσιολογικών εμβρύων μετά τη 10^η εβδομάδα της κύησης
- γ) μια ή περισσότερες πρόωρες γεννήσεις πριν την 34^η εβδομάδα εξαιτίας σοβαρής προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Δευτεροπαθής αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

συνυπάρχει με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

Παρόλο που η συχνότητα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στον γενικό πληθυσμό έχει ποσοστό 1-2%



20% των γυναικών με ανεξήγητες καθ' έξιν αποβολές έχουν είτε αντιπηκτικό του λύκου (LA) είτε αντι-καρδιολιπινικά αντισώματα (ACA).

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Σε γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που δεν λαμβάνουν θεραπεία και έχουν ιστορικό καθ' έξιν αποβολών, το ποσοστό των εμβρυϊκών απωλειών φτάνει στο 90%.

Κατά μία εκτίμηση, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι η αιτία για το 9% των απωλειών εγκυμοσύνης.

Οι έγκυες γυναίκες με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης ή αποβολών συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς το σύνδρομο.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από:

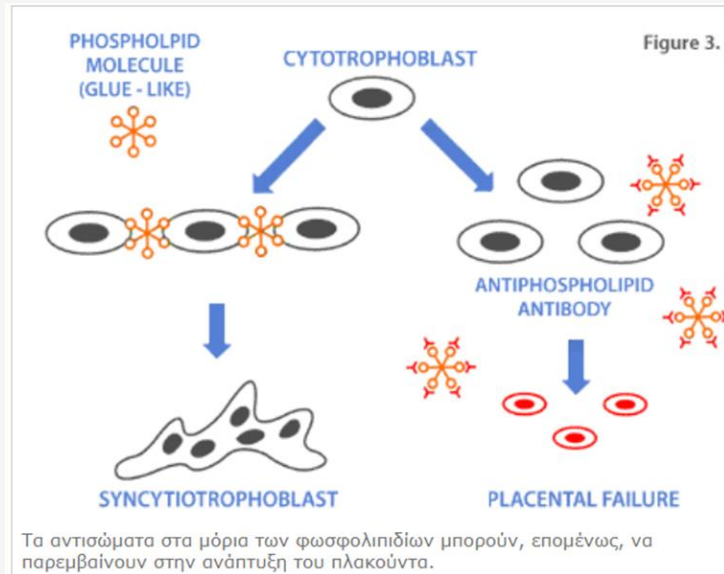
- **Αρτηριακές ή/και φλεβικές θρομβώσεις.**
- **Διαδοχικές αποβολές** πριν από τη 10η εβδομάδα της κύησης ή ανεξήγητο θάνατο εμβρύου μετά από την 10η εβδομάδα της κύησης ή πρόωρο τοκετό κατά ή πριν από την 34η εβδομάδα της κύησης. Εκτός από τις αποβολές μπορεί να προκληθεί πρόωρος τοκετός ή σοβαρή προεκλαμψία.
- **Παρουσία στο αίμα αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων ή αντιπηκτικού του λύκου ή αντισωμάτων β2-γλυκοπρωτεΐνης.**

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο- Μηχανισμός δράσης

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα



προκαλούν νοσηρότητα στην κύηση



καταστολή της
τροφοβλαστικής
λειτουργίας και
διαφοροποίησης

θρόμβωση στην
μητροπλακουντιακή
κυκλοφορία σε
προχωρημένη
εγκυμοσύνη

Παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων παρατηρείται στο 15% των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές, ενώ μόλις στο 2% των γυναικών με μαιευτικό ιστορικό χαμηλού κινδύνου.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο-Διάγνωση-Θεραπεία

Η Διάγνωση τίθεται, όταν υφίσταται τουλάχιστον μια κλινική εκδήλωση και ένα εργαστηριακό εύρημα που υποδεικνύει την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Εξέταση αντισωμάτων:

Θετική σε **δύο τουλάχιστον μετρήσεις οι οποίες απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 12 εβδομάδες.**

Σε γυναίκες με θρομβώσεις ή αποβολές συνιστάται η χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής ή/και χαμηλή δόση ασπιρίνης.

Θυρεοειδής-Αντισώματα

Η αυτοάνοση του θυρεοειδούς σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης, όπως ο πρόωρος τοκετός και η απώλεια εγκυμοσύνης, καθώς και η υπογονιμότητα.

Τα πιο κοινά αντισώματα που σχετίζονται με τις επαναλαμβανόμενες καθ' έξιν αποβολές είναι η αντιθυρεοειδική υπεροξειδάση (anti-TPO) και η αντιθυρεοσφαιρίνη (anti-TG)

Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., Grobman W.A., Laurberg P., Lazarus J.H., Mandel S.J., et al. 2017 guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457

ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ(ΗΛΑ)

Τα γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τύπου Ι (HLA Ι) κωδικοποιούν με αντιγονικές ιδιότητες στην επιφάνεια των κυττάρων. Ιδιαίτερη σημασία για την ανοσοβιολογία της κύησης έχουν τα HLA – C, HLA – E, και πρωτεύοντα ρόλο το HLA – G το οποίο εκφράζεται μόνο στον πλακουντικό ιστό, στα κύτταρα της τροφοβλάστης – τόσο λαχνικά όσο και εξωλαχνικά -, όπου έρχεται σε επαφή μητέρα και έμβρυο.

Έκφραση HLA κλασσικών αντιγόνων

Ικανή και αναγκαία συνθήκη για την ανοσοαντοχή του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του κύηματος είναι **η μη έκφραση των κλασσικών HLA I και II αντισωμάτων από το κύημα.** Όσο τα παραπάνω HLA δεν εκφράζονται, η τροφοβλάστη δεν αποτελεί στόχο των T CD8+ κυττάρων ή των NK κυττάρων και το κύημα δεν απορρίπτεται.

Αν για οποιοδήποτε λόγο όπως λοίμωξη ή αλλοανοσία παραχθεί INF γ ή Th2 κυτοκίνες θα διεγερθεί η έκφραση των κλασσικών HLA αντιγόνων στην τροφοβλάστη και τότε πιθανώς προκληθεί ανοσολογική αντίδραση έναντι του εμβρύου.

ΑΝΤΙ-ΗΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Η ανίχνευση αντισωμάτων αντί-ΗΥ στον ορό των γυναικών με RPL μπορεί να εμφανίσει κάποια αρνητική πρόγνωση. Οι γυναίκες χωρίς αυτά τα αντισώματα είχαν μια συχνότητα επομένης γεννήσεως 61% σε σύγκριση με 48% στις θετικές για αντισώματα αντί-ΗΥ αντισώματα σε μια μελέτη παρατήρησης αλλά απαιτούνται επιβεβαιωτικές μελέτες. Η μέτρηση αντισωμάτων αντί-ΗΥ σε γυναίκες με RPL δεν συνιστάται στην κλινική πρακτική.

ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Κυτοκίνες όπως ο TNF α , IFN γ και IL-1 εμποδίζουν την ανάπτυξη απ' το στάδιο των δύο κυττάρων στο μορίδιο ή εναντιώνονται στη φάση πριν ή και κατά την εμφύτευση του εμβρύου.

Τα λεμφοκύτταρα του ενδομητρίου ενεργοποιούνται από διάφορους παράγοντες όπως αντιγόνα του σπέρματος, του ίδιου του εμβρύου ή ακόμα και της τροφοβλάστης.

Πολλές φορές λοιμώδεις παράγοντες γίνονται αιτία ενεργοποίησης των παραπάνω λεμφοκυττάρων.

Μηχανισμός δράσης

Τόσο το έμβρυο όσο και ο πλακούντας είναι στόχοι του TNF α που φαίνεται να επιδρά και στο ενδοθήλιο των αγγείων.

TNF α προκαλεί :

- σύσπαση των λείων μυϊκών ινών επιφέροντας δυνητικά αποβολή.
- νέκρωση στην περιοχή εμφύτευσης
- θρόμβωση στα αγγεία καταργώντας την αιματική ροή προς το κύημα.

IFN γ , έχει αποδειχθεί πως είναι σημαντικός ρυθμιστής του HLA συστήματος

ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Κατά τη διάρκεια της κύησης επέρχεται μια αλλαγή της Th1/Th2 ισορροπίας στην ανοσιακή απάντηση, ώστε οι Th2 κυτταροκίνες (IL-4, IL-5, IL-10) να επικρατούν των Th1 κυτταροκινών (IL-2, IFN- γ). Αυτή η στροφή προς την Th2 ανοσιακή απάντηση ωφελεί την ανάπτυξη του εμβρύου, ενισχύοντας την ανάπτυξη και λειτουργικότητα του πλακούντα και προλαμβάνοντας ανεπιθύμητες κυτταροτοξικές αντιδράσεις έναντι της τροφοβλάστης.

Αδυναμία μεταστροφής της Th1 σε Th2 απάντηση έχει ως αποτέλεσμα απώλεια του εμβρύου, κατά την οποία παρατηρούνται αυξημένες ανοσοϊστολογικές αντιδράσεις στον πλακούντα παρόμοιες με εκείνες των μεταμοσχευμένων οργάνων, αύξηση της ενεργοποίησης μηχανισμών πήξης και ινοδύλωσης, διήθηση των αποβαλλομένων εμβρύων με κυτταροτοξικά κύτταρα, αύξηση των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων, αύξηση Th1 κυτταροκινών.

Διάφοροι παράγοντες, όπως το stress, λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα, οι οποίοι εισάγουν, διατηρούν ή αυξάνουν την Th1 απάντηση, συμβάλλουν στην εμφάνιση EAA.

Αναλογία κυτοκίνης TH1:TH2

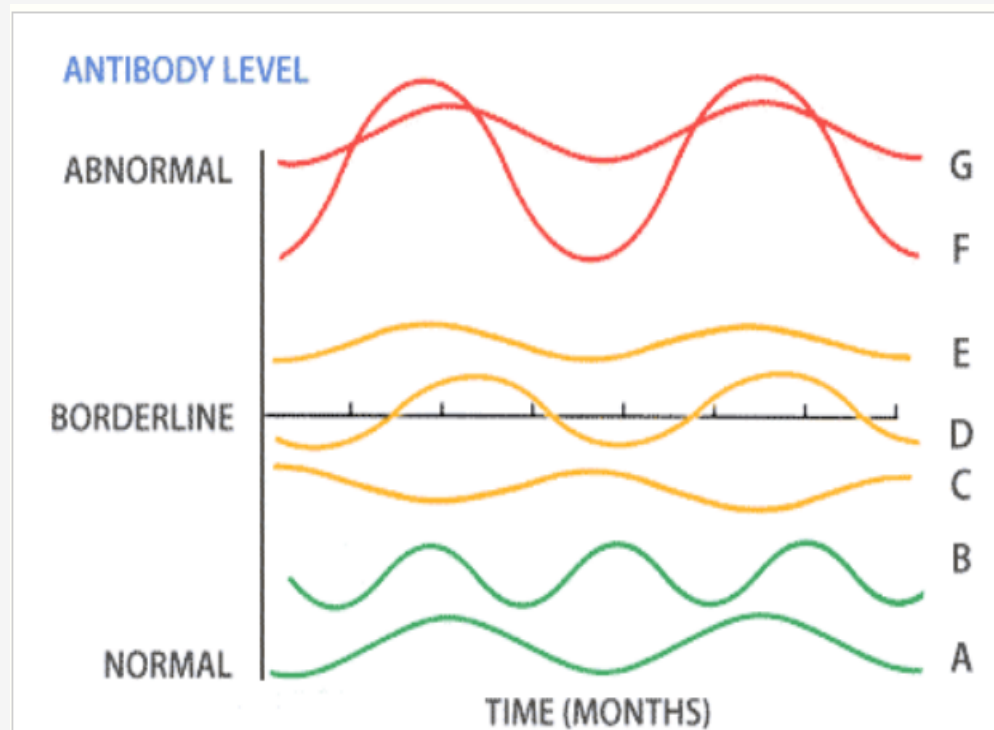
Οι κυτοκίνες είναι χημικοί αγγελιοφόροι στο αίμα. Τα υψηλά επίπεδα της προφλεγμονώδους κυτοκίνης TH1 –ειδικά ο TNF-άλφα– έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με μειωμένη ποιότητα ωαρίων, αποτυχία εμφύτευσης και αποβολή.

ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (ANA)

Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) -αντισώματα που στρέφονται κατά διαφόρων συστατικών των κυτταρικών πυρήνων, και συχνά ανιχνεύονται σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα .

Μηχανισμοί παθογένεσης των καθ' έξιν αποβολών

- (1) Μειωμένη ποιότητα ωαρίου και ανάπτυξη εμβρύου
- (2) Ενεργοποίηση ενός ενδοπλακουντιακού καταρράκτη
- (3) Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στον ιστό του πλακούντα
- (4) Ενεργοποίηση του πλασματοκυτταροειδούς δενδριτικού κυττάρου με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών.



Καθώς το σώμα είναι δυναμικό, τα επίπεδα αντισωμάτων μπορεί να αλλάξουν με την πάροδο του χρόνου. Αυτό φαίνεται στο παραπάνω σχήμα. Οι περισσότεροι άνθρωποι δεν έχουν αντιπυρηνικά αντισώματα όλη την ώρα (A, B). Πολλές γυναίκες που αποβάλλουν έχουν οριακά (C,D,E) ή μη φυσιολογικά επίπεδα αντιπυρηνικών αντισωμάτων (F,G).

Θεραπεία Αντιπυρηνικών Αντισωμάτων

Γυναίκες με αντιπυρηνικά αντισώματα λαμβάνουν θεραπεία με πρεδνιζόνη, κορτικοστεροειδές, που καταστέλλει τη φλεγμονώδη διαδικασία και σταθεροποιεί το κύτταρο.

Πρεδνιζόνη



δεν περνά εύκολα από τον πλακούντα

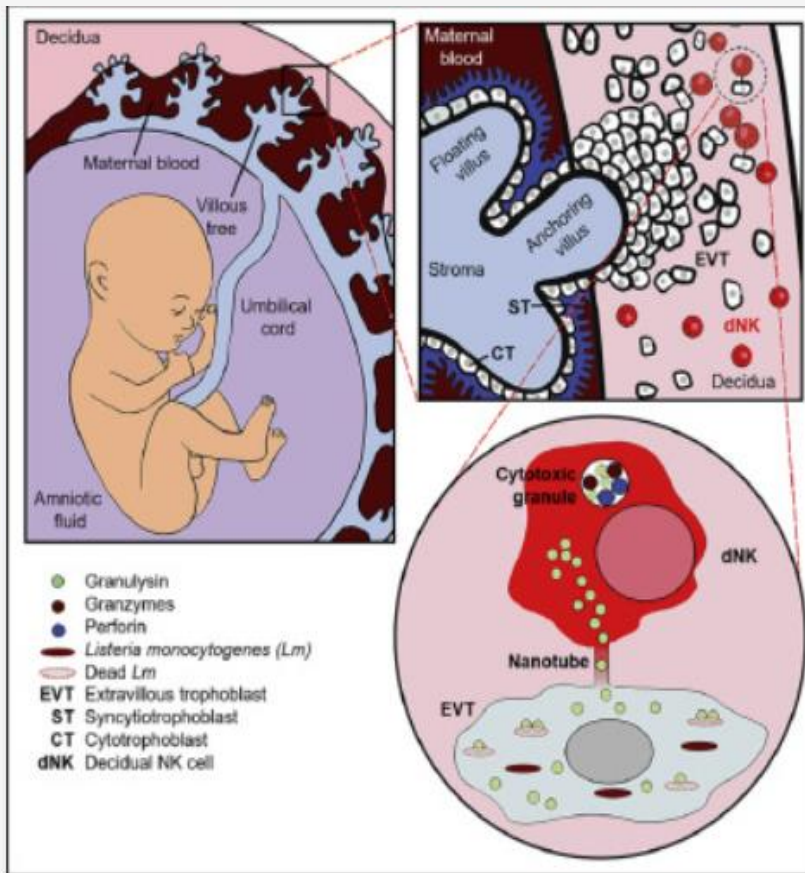
διασπάται από ένζυμα στον πλακούντα, έτσι ώστε το έμβρυο να εκτίθεται μόνο σε ίχνη.

Όταν ενδείκνυται, η πρεδνιζόνη θα πρέπει να ξεκινά πριν από τη σύλληψη.

Αλλοάνοσες αποβολές

Στις αλλοάνοσες αποβολές, το έμβρυο αναγνωρίζεται ως ξένο από τη μητέρα, αφού το μισό γενετικό υλικό προέρχεται από το σπέρμα του πατέρα και εκείνη το «απορρίπτει».

Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι μία κατηγορία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία συμβάλουν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων σε φυσιολογικές συνθήκες τα Natural Killer Cells (NK) - Κύτταρα Φονείς, μπορεί να επιτεθούν στο έμβρυο γιατί το αναγνωρίζουν ως εισβολέα και το θανατώνουν προκαλώντας αποβολή της εγκυμοσύνης. Αυτό συμβαίνει όταν τα NK κύτταρα είναι υπερδραστήρια ή αυξημένα στο αίμα της μέλλουσας μητέρας.

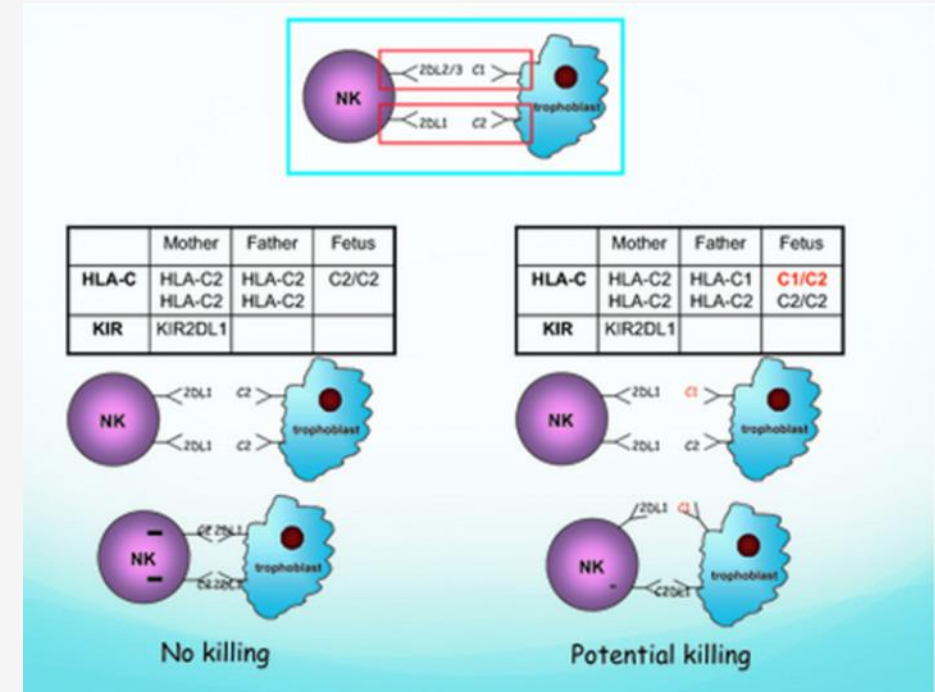


NATURAL KILLER CELLS (NK CELLS)

Η φυσιολογική λειτουργία των NK κυττάρων είναι να αναγνωρίζουν ξένο σώμα στον οργανισμό της γυναίκας και να προβαίνουν στην καταστροφή του.

Όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός αυτών των κυττάρων σημαίνει πως εμφανίζουν μεγάλη τοξικότητα και, κατ' επέκταση, κάνουν επίθεση στο έμβρυο και το θεωρούν ξένο σώμα.

Πολλές από τις μελέτες των δειγμάτων αίματος πριν από εγκυμοσύνη διαπίστωσαν σημαντικά αυξημένη κυτταροτοξικότητα κυττάρων NK σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές σε σύγκριση με τους μάρτυρες.



NATURAL KILLER CELLS (NK CELLS)

Έρευνες των κυττάρων NK σε σε αναλύσεις κυτταρομετρίας ροής ή δοκιμές κυτταροτοξικότητας κυττάρων NK των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και

(2) σε μελέτες κυττάρων NK από βιοψίες του ενδομητρίου πριν από την εγκυμοσύνη ή σε ιστό από αποβολές και εκτρώσεις .

