

Antifoszfolipid-szindróma és a terhesség

Gadó Klára dr. ■ Domján Gyula dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az antifoszfolipid-szindrómára thromboemboliás események kialakulása mellett antifoszfolipid-antitestek jelenléte jellemző. A szindróma további diagnosztikus kritériuma terhességi komplikációk jelenléte. Ez az egyik legkifejezettebb thrombosis hajlamosító kórállapot. Terhesség során és a gyermekágyi időszakban egészséges terhesség esetén is fokozott a thrombosis hajlam, az anyai halálozás vezető oka a thromboembolia. Ha ehhez még más tényező is hozzájárul, az mind az anyára, mind a magzatra nézve komoly veszélyt jelent. A habituális vetélés, koraszülés, halvaszülés, eclampsia szintén jellemző klinikai megnyilvánulása a szindrómának. A megfelelően alkalmazott tromboprofilaxis segítségével egyrészt megelőzhetjük a jelentős morbiditást és mortalitást okozó thromboemboliás szövődmények kialakulását, másrészt hozzásegíthetjük a párokat egészséges gyermek világra hozatalához. Fontos az antifoszfolipid-szindrómás betegeknek centrumba irányítása, ez a szakszerű ellátás mellett a komoly problémával szembesülő várandós édesanyák empatikus gondozását is szolgálja. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1207–1218.

Kulcsszavak: terhesség, thrombosis, habituális vetélés, alvadásgátló kezelés, heparin

Antiphospholipid syndrome and pregnancy

Antiphospholipid syndrome is characterized by arterial and venous thromboembolic events and persistent laboratory evidence of antiphospholipid antibodies. Obstetric complications such as recurrent miscarriage, early delivery, oligohydramnios, prematurity, intrauterine growth restriction, fetal distress, fetal or neonatal thrombosis, pre-eclampsia/eclampsia, and HELLP syndrome are also hallmarks of antiphospholipid syndrome. This syndrome is one of the diseases associated with the most severe thrombotic risk. Changes in the hemostatic system during normal pregnancy also result in a hypercoagulable state resulting in elevated thrombotic risk. Thromboembolic events are responsible of the vast majority of maternal and fetal deaths. Administration of appropriate thromboprophylaxis helps prevent thromboembolic complications during pregnancy in women with antiphospholipid syndrome and also give birth to healthy children. It is important to centralize the medication and management of these patients. It helps in the thoughtful care of these pregnant women encountering serious problems. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1207–1218.

Keywords: pregnancy, thrombosis, habitual miscarriage, anticoagulant treatment, heparin

(Beérkezett: 2012. május 30.; elfogadva: 2012. június 21.)

Rövidítések

ACA = antikardiolipin-antitest; APC = aktivált protein C rezisztencia; aPL = antifoszfolipid-antitest; APS = antifoszfolipid-szindróma; β_2 -GPI = β_2 -glikoprotein-I; FVL = V. faktor G1691A Leiden-mutációja; HIT = heparin indukálta thrombocytopenia; IVIG = intravénás immunglobulin; LA = lupus antikoaguláns; PT = protrombin; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TF = szöveti faktor; VEGF = vascularis endothelnövekedési faktor; VTE = vénás thromboembolia

Történeti áttekintés

Az 1960-as és 1970-es években észlelték, hogy szisztémás autoimmun betegségekben, például szisztémás lupus erythematosusban (SLE) gyakran a szifilisz diagnosztizálására használt szűrőtesztek (VDRL, RPR, Kolmer agglutinációs és precipitációs próbák) pozitív eredményt adtak, de a megerősítés céljából elvégzett Treponema immobilizációs teszt végül nem erősítette

meg a szifilisz fennállását. Különösen kényes problémát jelentett, amikor autoimmun betegek terhesek lettek és ezek a kötelezően elvégzett szűrőtesztek pozitivitást mutattak. Az idősebbek emlékeznek még arra, hogy a pozitívitas nemibeteg-bejelentési kötelezettséggel járt, és ilyenkor elindult a kontaktuskutatás is. Mire igazolódott, hogy a pozitív szűrőtesztek hátterében nem szifilisz áll, az anyák sokszor már el is vetéltek.

A jelenség magyarázata, hogy a laboratóriumi vizsgálat során az inaktivált plazma aktiválásához használt foszfolipidet (például kardiolipint) is megkötik a beteg vérében jelen lévő antifoszfolipid-antitestek. Így a foszfolipidek kevésbé tudták aktiválni az alvadási folyamatot, ezáltal in vitro az alvadási idő megnyúlása következett be. Ennek alapján nevezték el ezeket az antitesteket lupus antikoagulánsnak, noha, ma már tudjuk, hogy a szervezetben épp ellenkezőleg, fokozott vérrögképződést eredményeznek.

Az antifoszfolipid-szindróma

Az antifoszfolipid-szindróma (APS) artériás és vénás thrombosis kialakulásával és terhességi komplikációkkal járó autoimmun betegség, amelyre jellemző, hogy a vérben foszfolipid-fehérje komplexek ellen irányuló autoantitesteket (antifoszfolipid-antitestek) lehet tartósan kimutatni.

A szindrómát először *Hughes* írta le 1983-ban [1].

Amennyiben az APS hátterében alapbetegség nem igazolható, primer APS-ről, ha más kórképhez társulva jelentkezik, szekunder APS-ről van szó. Rendszerint szisztémás autoimmun betegséghez, többnyire SLE-hez társul, de krónikus májbetegség vagy lymphoproliferatív betegség is állhat a háttérben.

Az APS klinikai képe nagyon sokféle lehet: szinte minden szervrendszert érinthet a folyamat. Kardiológiai, idegrendszeri, szemészeti, vesemanifestáció csakúgy előfordul, mint a bőr, a vérképzőrendszer vagy a tüdő érintettsége [2]. A katasztrofális APS (CAPS) esetében több (legalább három) szerv érintettsége kimutatható, igen gyorsan progrediáló, nagyon súlyos, sokszor minden terápiás erőfeszítés ellenére halállal végződő folyamat [3, 4, 5].

Az artériás thrombosis leggyakrabban stroke formájában jelentkezik, de heveny szívinfarktus vagy a végtagok artériás elzáródása is előfordulhat.

Az idegrendszer különösen sérülékeny APS-ben, a számos neurológiai megnyilvánulás között szerepel az epilepszia, a migrén, kognitív zavarok. Ennek többféle oka van, így például az agyi endothel eltérő tulajdonságai, valamint az, hogy az aPL-ek közvetlenül képesek kapcsolódni bizonyos neuronális antigénekhez [6].

Nagyon markáns, jellegzetes bőrjelenség az APS-betegeken megfigyelhető livedo reticularis vagy livedo racemosa, amely a leggyakoribb dermatológiai eltérés. Nemcsak a végtagokon, hanem a törzsön is jelentkezik

(1. ábra). Gyakran társul agyi, illetve okuláris artériás történéshöz [7] (1. táblázat).

Thrombocytopenia 20%-ban van jelen, de SLE-hez társuló szekunder APS esetén elérheti a 40%-ot is. Általában mérsékelt fokú, $100\text{--}150 \times 10^9/\text{L}$. Differenciáldiagnosztikai szempontból az immun thrombocytopeniát kell említeni. A thrombocytopenia és thrombosis egyidejű megjelenésének hátterében az áll, hogy az aPL-ek thrombocytákhoz történő kapcsolódása thrombocytaaktivációt, az alvadási folyamat indukcióját eredményezi.

Az antifoszfolipid-antitestek valójában nem elsősorban a foszfolipidekhez, hanem foszfolipidkötő fehérjékhez kapcsolódnak [1].

Az aPL-ek közé tartozik a lupus antikoaguláns (LA), amely in vitro megnyújtja az alvadási időt a foszfolipid jelenlétét igénylő alvadási teszteken (például aPTT) [8]. Míg klinikailag elősegíti a véralvadást, thrombosis kialakulását idézi elő, a laboratóriumban, az in vitro tesztek során úgy tűnik, mintha gátolná a véralvadást, erre utal az elnevezés is.

A másik fontos aPL a kardiolipinellenes antitest (ACA), amelynek kimutatása ELISA-módszerrel történik. Emellett még számos, fehérjekofaktor jelenlétében különböző foszfolipidhez kapcsolódó aPL-t ismerünk. Ilyen fehérje például a protrombin, a β_2 -glikoprotein-I (β_2 -GPI), az aktivált protein C (APC) [9]. A legkifejezettebb ACA aktivitása leginkább a β_2 -GPI-ellenes antitestek kardiolipinnel alkotott komplexének van, míg a protrombin- és β_2 -GPI-ellenes antitestek felelősek leginkább az LA-hatásért [10].

A protrombinellenes antitestek néha vérzést is okozhatnak, súlyos hypoprothrombinaemia előidézése révén [11].

Még mindig nem ismert pontosan, hogy az aPL hogyan vezet thrombosis kialakulásához. Többféle me-

1. táblázat | Az antifoszfolipid-szindróma klinikai megjelenési formái

Szervrendszer	Klinikai megjelenés
Artériás thrombosis	Stroke, TIA, végtaggangréna, mesenterialis infarktus
Vénás thrombosis	Mélyvénás thrombosis, tüdőembólia, vena mesenterica, hepatica, renalis, v. portae thrombosis
Szülészeti komplikáció	Habitualis vetélés, koraszülés, halvaszülés, a magzat intrauterin retardációja, praeclampsia, eclampsia
Hematológiai rendellenesség	Haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, Evans-szindróma
Bőrjelenség	Livedo reticularis, bőrnekrozis
Idegrendszeri megjelenés	Epilepszia, migrén, stroke, sclerosis multiplexszerű szindróma
Vesemanifestáció	Veseinfarktus
Kardiális szövődmény	Mitrális és/vagy aortainsufficiencia, intrakardiális thrombosis, koszorúér-thrombosis



1. ábra | Livedo reticularis

chanizmus feltételezhető, így az endogén antikoaguláns mechanizmusok (protein C rendszer, antitrombin) befolyásolása, a thrombocyták aktiválása, az endothel-sejtek szövetifaktor- és adhéziósmolekula-expresszió fokozása, valamint a komplementkaszád aktiválása [10].

Az antifoszfolipid-antitestek kimutatása

Az antikardiolipin-antitestek (ACA) és a β_2 -GPI-ellenes antitestek kimutatása ELISA- (enzimhez kötött immunosorbens esszé) módszerrel történik. Bár a módszer standardizálása igen fontos az egységes diagnosztikus kritériumrendszer szempontjából, és erre nézve számos próbálkozás történt az elmúlt két évtizedben, a kérdés a mai napig nem megoldott. A XIII. Nemzetközi Antifoszfolipid Antitest Kongresszus (2010. április, Galveston) részletesen tárgyalta ezt a témakört, és ajánlásokat fogalmazott meg a vizsgálati minta előkészítésével, tárolásával, valamint a különböző immunglobulin-alkosztályok mérésének jelentőségével kapcsolatban. A preanalitikai kérdések mellett számos analitikai ajánlás is született az antigének típusával, a mérés kvantifikálásával kapcsolatosan [12].

A lupus antikoaguláns (LA) mérése alvadási tesztek segítségével történik. Mivel valamennyi LA nem mutatható ki egyetlen vizsgálattal, legalább két teszt alkalmazása javasolt. Ennél több vizsont nem ajánlott az



2. táblázat | Az antifoszfolipid-szindróma diagnosztikus kritériumai

1. Legalább egy klinikai történéis:
Artériás és/vagy vénás thrombosis kialakulása és/vagy terhességi komplikáció
2. Legalább egy antifoszfolipid-antitest tartós jelenléte legalább két alkalommal, 12 hét különbséggel mérve
Lupus antikoaguláns A Nemzetközi Trombózis és Hemosztázis Társaság ajánlása szerint meghatározva
Antikardiolipin-antitest IgG és/vagy IgM izotípus, közepes vagy magas titer, standardizált ELISA-technikával mérve
β_2 -glikoprotein-I-ellenes antitest IgG és/vagy IgM izotípus 99. percentilisével nagyobb titerben

álpozitív eredmények nagy száma miatt. A két legalkalmasabbnak tartott módszer a dRVVT (hígított Russel viperaméreg-tesztidő) és az érzékenyített aPTI-teszt. Mivel az alvadásgátló gyógyszerek (elsősorban a K-vitamin-antagonisták) befolyásolják a vizsgálatokat, célszerű ezeket a terápia bevezetése előtt elvégezni [13].

Mivel az aPL-ek tartós jelenléte diagnosztikus kritérium, a laboratóriumi vizsgálatokat a pozitív eredményt követően 12 hét múlva meg kell ismételni, és csak ismételt pozitívitás esetén mondható ki az APS fennállása (2. táblázat).

Epidemiológia

Egészséges nők 1–5%-ában mutatható ki aPL. Antifoszfolipidantitest-pozitivitás az első trimeszterben bekövetkező habituális vetélést elszenvedők között 15% gyakorisággal észlelhető. SLE-ben körülbelül 40%-os az antitest-pozitivitás, és a pozitív betegek 40%-a szenved el thrombosit életében. Az APS valódi gyakorisága nehezen becsülhető meg, de az átlagos népesség mintegy 0,5%-át érintheti. Az átlagéletkor 34 év a diagnózis felállításakor, a nő/férfi arány 3,5:1 primer APS esetében, de SLE-hez társuló APS-nél ez az arány 7:1. Az APS okozta halálozást 5%-ra becsülik [14].

A terhességek 15%-a végződik vetéléssel (sporadikus vetelés), habituális vetelés a fogamzóképes korú nők 1%-át érinti. Ennek hátterében számos ok állhat, így kromoszóma-rendellenesség, endokrinológiai vagy anatómiai eltérés, a véralvadás zavara.

Az összes habituális vetélést figyelembe véve, aPL-pozitivitás 5–20%-ban mutatható ki, és körülbelül 10–15%-ban tekinthető az APS a vetélést előidéző tényezőnek [15].

A magzati elhalás az összes terhesség 5%-ában fordul elő. Az APS gyakorisága, mint a magzati halál oka, nem ismert. A praeclampsia az APS-es terhességek egyharmadát érintik, amennyiben nem részesülnek megfelelő kezelésben, és ezeknek a nőknek több mint 10%-a hoz világra kis súlyú újszülöttet [16, 17].

Az APS szülészeti manifesztációi

Az APS gyakran különböző terhességi komplikációkat okoz. Az 1970-es évektől ismert, hogy a habituális vetelés (háromnál több spontán vetelés), koraszülés, halvaszülés, a magzat intrauterin retardációja, praeclampsia, eclampsia esetében gyakran ki lehet mutatni aPL jelenlétét. Az 1980-as évektől kezdve egyre inkább kutatott terület lett az aPL szerepe a magzat elvesztésének hátterében.

Habituális vetelés

A habituális vetelés az átlagpopulációban 1%-os gyakoriságú [18, 19]. Más adat szerint a habituális vetelők 20%-ában lehet LA-t kimutatni [20]. Ez a leggyakoribb APS-sel összefüggő terhességi komplikáció.

Az egyes közlemények közötti számadatbeli különbség a diagnosztikus módszerek alkalmazásának különbözőségében rejlik. A szaporói kritériumok [21] szerinti aPL-meghatározás (két alkalommal végzett mérés két hónap különbséggel, csak a magas titerű antitestek figyelembevétele) következetes alkalmazása esetén az aPL szerepe kisebb mértékű [22].

A 10. terhességi hetet követő spontán vetélések gyakrabban fordulnak elő APS esetében, mint más ok következtében [23]. LA jelenléte esetén a 24. hetet megelőzően bekövetkező terhességvesztés a jellemző.

Az aPL jelenlétéhez kapcsolódó habituális vetélések fele következik be az első trimeszterben. A diagnózis kimondásához aPL jelenléte és három vagy annál több, más okkal nem magyarázható vetelés szükséges. A terhesség elvesztésére nézve a legnagyobb rizikófaktort a magas titerű ACA IgG antitest jelenléte és a korábbi vetelés jelenti: ezeknél a betegeknél a következő terhesség elvesztésének körülbelül 80%-os a kockázata [24, 25].

Az egyes antitestek és a habituális vetelés közötti korrelációt tanulmányozták *Sater és mtsai*: 277 habituális vetelő asszony és 288 kontroll vizsgálata alapján az ACA IgM és IgG, valamint az antifoszfatidilszerin IgG-pozitív összefüggést mutatott a habituális vetéléssel, míg a protrombinellenes és a β_2 -GPI-ellenes antitestek jelenléte nem fokozta a habituális vetelés kialakulásának valószínűségét [26].

A korai terhesség elvesztésekor a leggyakoribb szövettani eltérés a károsodott endovascularis deciduális trofoblasztinvaszió [27].

Az APS terhességi komplikációi közé tartozik a habituális vetelésen kívül a koraszülés, oligohidramnion, az újszülöttel kapcsolatos problémák, mint az intrauterin retardáció és a fetális distressz, a szülészeti komplikációk: a praeclampsia, eclampsia, HELLP-szindróma.

Praeclampsia

A praeclampsia az egyik vezető anyai és magzati morbiditási és mortalitási tényező. Az átlagpopulációban előfordulása 2–10%, a praeclampsia diagnosztikus kritériumaitól függően [28]. Más adatok szerint a terhességek 0,5–1%-a a 34. hét előtt terminálást igénylő praeclampsia [21]. Az APS jelentősen megnöveli a praeclampsia kialakulásának kockázatát: vizsgálatok szerint a legerősebb kockázatonövelő tényező a korábbi terhesség során kialakult praeclampsia mellett (relatív kockázat: 9,7) [29].

Egy amszterdami munkacsoport vizsgálata szerint 300 praeclampsziás nő közül 21% volt ACA-pozitív. Ugyanakkor alacsony titerű IgG vagy IgM ACA-pozitivitást egészséges nőknél is viszonylag magas arányban mutattak ki, így mintegy 16%-os ACA-pozitivitást véltek reális értéknek praeclampsziához társuló jelenséggé [30].

Az APS-ben szenvedő nőknél a terhességek egyharmadában alakul ki praeclampsia [17, 31].

A praeclampsia és placentaéltelenség kialakulásának mechanizmusát tekintve APS esetében is az emelkedett szolúbilis s-Flt-1-szintnek (a vascularis endothel-növekedési faktor [VEGF] szolúbilis receptora) tulajdonítanak jelentőséget [16, 32].

HELLP-szindróma

A HELLP-szindróma (hemolízis, emelkedett májenzimek és thrombocytopenia) APS esetében gyakrabban fordul elő, mint az átlagnépességben. Ritkán, de elő-

fordul, hogy az APS-re HELLP-szindróma kialakulása kapcsán derül fény. HELLP-szindróma esetén kötelező aPL-antitestek jelenlétét keresni. APS esetében a HELLP-szindróma többnyire praeeclampsiahoz, eclampsiahoz társul, és a terhesség korábbi szakában (15–20. terhességi héten) lép fel és rendszerint súlyosabb formában jelentkezik, mint az átlagpopulációban [33]. A HELLP-szindróma a katasztrófális APS részjelensége is lehet [34].

Az esetek egy részében a HELLP megoldódik a terhesség terminálásával és szupportív kezeléssel (immunszuppresszió, antikoaguláció). A betegek másik része refrakter kortikoszteroiddal és alvadástgátlóval szemben. Bár a refrakter HELLP-szindróma kezelése nem standardizált, a plazmaferézist sikerrel alkalmazták, friss fagyasztott plazmával együtt történő alkalmazása javasolható [35, 36].

Halvaszülés, intrauterin retardáció

A 20. hét után elhalt magzatok esetében 10–15%-os gyakorisággal mutatható ki aPL [37]. Az APS az intrauterin retardáció szempontjából is fontos (körülbelül 30%-os) kockázati tényező. Egy vizsgálat tanúsága szerint az intrauterin retardált magzatot szülő nők 24%-a volt közepek vagy nagy titerben ACA-pozitív [38].

Terhesség indukálta APS

A terhesség maga is indukálhatja APS kialakulását vagy a már meglévő betegség fokozódását eredményezheti.

Ennek felismeréséhez szükséges a terhesség különböző időpontjaiban aPL-meghatározást végezni azoknál a terhes nőknél, akiknek a kórelőzményében ismeretlen eredetű habituális vetélés szerepel, mivel ilyenkor a terhesség előtt nem lehet az antitesteket kimutatni. *Honig* egy 32 éves nő esetét közli, aki négy második trimeszterben bekövetkezett vetélést követően szült egészséges gyermeket. Az ő esetében a terhesség előtt és az ötödik terhességi hétig nem volt aPL kimutatható, majd a 10–13. héttől kezdve a terhesség végéig növekvő titerű IgM-típusú anti- β 2-GPI-t és ACA-t detektáltak. Az ötödik terhesség során heparin, aszpirin és granulocytakolónia-stimuláló faktor adására került sor [39].

A terhességi komplikációk kialakulásának mechanizmusa APS-ben

Korábban az egyedüli tényezőnek azt tartották, hogy a placenta ereiben kialakuló microthrombusok rontják a placenta véráramlását, a méhlepényben kialakuló infarktusok következtében az embrió megfelelő fejlődéséhez elégtelen perfúzió vezet elhaláshoz. A thrombosis kialakulásában a trofoblasztok által termelt annexin V-tel interferáló aPL-eknek van szerepük. A trofoblaszt

és az endothelsejtek apicalis felszínén lévő foszfolipidnek, az annexin V-nek antithromboticus szerepe van. Az aPL-ek kapcsolódása megakadályozza az annexin V alvadástgátló hatásának kialakulását [40].

Az aPL-ek, a trofoblasztok a hormontermelést is gátolják: humán trofoblasztkultúrában a humán koriongonadotropin (HCG) és humán placentalis laktogén (HPL-) termelést 40%-kal gátolták, ez is hozzájárul az uteroplacentalis elégtelenség kialakulásához [41].

Ma már tudjuk, hogy az ismételt vetélések, a magzati halál kialakulásában nemcsak thromboticus mechanizmusok játszanak szerepet. Habituális vetélések kapcsán a placenta vizsgálata során sok esetben nem mutatható ki thrombosis. Primer APS esetén igen gyakran csak a terhességi komplikációk jelentkeznek klinikai eseményként, thrombosis nem alakul ki.

A kialakuló placentalis szövetskárosodásban gyulladós folyamatok is részt vesznek. A komplementrendszer kóros működése is bizonyított. Az aPL-ek a klasszikus úton aktiválják a komplementrendszert. A keletkező anafilatoxinok (C3a és C5a komplementkomponensek) odavonzzák a neutrofil sejteket, monocytákat és thrombocytákat, gyulladós mediátorok, kemokinek, citokinek, komplementfaktorok felszabadulását eredményezik. A gyulladós sejtek a lokális alternatív komplement-jelátviteli út aktivációjához vezetnek, és ez az amplifikációs hurok további C3-aktivációhoz és szöveti depozícióhoz vezet. A kialakuló gyulladás a placentában szövetskárosodáshoz vezet, ennek mértékétől függően vagy a magzat növekedésben való elmaradása, vagy elhalása következik be (2. ábra). Az aPL-ek által indukált komplementaktiváció indította gyulladós folyamat legfontosabb közvetítője a TNF- α [42]. Hogy a komplementaktiváció indukálta gyulladás milyen fontos szerepet játszik a placentaelégtelenség kialakulásában, azt alátámasztja, hogy a heparin in vitro gátolja a komplementaktivációt, és az a tény is, hogy a terhességek megtartásához az antikoaguláns hatást el nem érő heparindózis is elegendő [43].

A thrombosis és a gyulladás folyamata számos ponton érintkezik egymással, és több olyan klinikai állapot ismert, amely esetében együttesen vannak jelen [44]. Az egyik legfontosabb kapocs a két patológiai folyamat között a szöveti faktor (TF). APS-ben fokozott mértékű TF-expresszió mutatható ki. Az a tény, hogy a TF az aPL indukálta gyulladás igen fontos effektora, lehetőséget nyújt arra, hogy új terápiás célpontként használhassuk fel az APS okozta terhességi komplikációk kivédésében. Állatkísérletben a statinok csökkentik a TF indukálta gyulladást és javítják az aPL-ekkel kezelt egerek terhességének kimenetelét [45].

Thrombosishajlam-fokozódás az egészséges terhesség során

A Virchow-triász mindhárom eleme szerepet játszik abban, hogy normális terhesség esetén és a gyermek-

ágyas időszakban is megnövekszik a thrombosiskész-ség (3. ábra). Az alsó végtagon, főként a bal oldalon kialakuló vénás pangás, csökkent vérátáramlás a terhesség előrehaladtával egyre kifejezettebbé válik, elsősorban a megnagyobbodott uterusnak a bal oldali v. iliaca communisra gyakorolt kompressziója következtében. Hormonális hatások, így a megnövekedett szisztémás ösztrogén-szint, a helyileg termelődő prosztaciklin és nitrogén-oxid további tényezők, amelyek hozzájárulnak a mélyvénák kapacitásának fokozódásához.

A vascularis traumához a vénák feszülése vezet, amely az endothel sérülését, ennek következtében prokoaguláns hatású anyagok felszabadulását okozza [46].

A harmadik tényező, a hiperkoagulabilitás szintén jellemző a normális terhességre. Alvadási faktorok emelkedett szintje, a természetes antikoagulánsok csökkent aktivitása, a csökkent fibrinolízis egyaránt jól dokumentált eltérések [46].

A szülés, különösen a császármetszés, a vénás kompresszió és az endothelsérülés fokozódásán keresztül jelentősen fokozza a thrombosishajlamot.

A VTE kockázata fokozatosan növekszik a terhesség előrehaladtával, de nem terhes nőkhöz képest emelkedett már az első trimeszter során is. A szülés, elsősorban a császármetszés, még tovább fokozza a thrombosis kialakulásának kockázatát, amely a post partum időszakban éri el a csúcst: a szülést követő héten százszor nagyobb, mint nem terheseken. A VTE gyakorisága ma 0,49–1,72/1000 terhesség [47, 48].

A thrombophilia egyéb formái és a vetélés kapcsolata

A habituális vetélés leggyakoribb oka a thrombophilia, körülbelül 40%-ban ez áll a habituális vetélések, különösen a korai vetélések hátterében. Ugyanakkor az alkalmi (nem ismétlődő) vetélések leggyakrabban (90%) kromoszómahiba miatt következnek be [49].

Az APS-en kívül a fokozott thrombosishajlam számos egyéb szerzett vagy örökletes oka ismert.

Az örökletes thrombophilák közé tartozik az V. faktor G1691A Leiden-mutációja (FVL) és a protrombin (PT) gén G20210A mutációja. Szerepüket kiterjedten vizsgálták habituális vetélés hátterében [49]. Mindkettő fennállása esetében gyakoribbak a terhességi komplikációk (habituális vetélés, IUGR, praeclampsia), ezt több eset-kontrollos metaanalízis bizonyítja [50]. Ugyanakkor más vizsgálat nem találta az élveszüléseket ritkábbnak a fenti mutációk jelenléte esetén [51]. Lund randomizált, kontrollált vizsgálata sem igazolták, hogy örökletes thrombophilás terhesek élveszülési aránya alacsonyabb lenne az ilyen eltéréssel nem rendelkezőkhöz képest. További evidenciák szükségesek annak igazolásához, hogy FVL/PT mutáció esetén az antikoaguláció hatékony megelőzést jelent a terhesség megtartása szempontjából [52].

A természetes antikoagulánsok (protein C, protein S, antitrombin-deficiencia) szintén fokozzák a habituális vetélés kialakulásának gyakoriságát [53].

Az alvadási faktorok közül csak a fibrinogén és a XIII. faktor deficienciája társul habituális vetéléssel. Mindkét alvadási faktornak fontos szerepe van a beágyazásban és a terhesség fennmaradásában [54]. A XIII. faktor deficienciáján kívül a kódoló gén több, habituális vetéléssel összefüggést mutató polimorfizmusát is leírták [55].

Az utóbbi években a PAI-1 4G/5G hipofibrinolízist eredményező génpolimorfizmusának is szerepet tulajdonítanak a vetélés gyakoriságának fokozásában, különösen akkor, ha a kórelőzményben thromboembolia is szerepel [56].

Több – veleszületett és/vagy szerzett – eltérés együttes előfordulását szintén sikerült azonosítani mind a korai, mind a késői terhességvesztés hátterében [57].

VTE kialakulása APS-es terheseken, thrombosisdiagnosztika terhességben

Terhesség alatt sokszor nehezebb a VTE-t diagnosztizálni. Egyrészt a terhes asszonyt nem szívesen tesszük ki sugárterhelésnek, másrészt a normális terhességben is előforduló panaszok, tünetek elfedhetik a VTE klinikai jeleit. További problémát jelent, hogy a koaguláció aktíválására utaló laborparaméterek, például a D-dimer normális terhesség esetén is emelkedett lehet, így ezt sem értékelhetjük a VTE-t valószínűsítő tényezőként.

A mélyvénás thrombosis terhességben leggyakrabban a bal alsó végtagon és a bal v. iliaca területén (85%) alakul ki. Klinikai gyanú esetén Doppler-ultrahangvizsgálatot kell végezni.

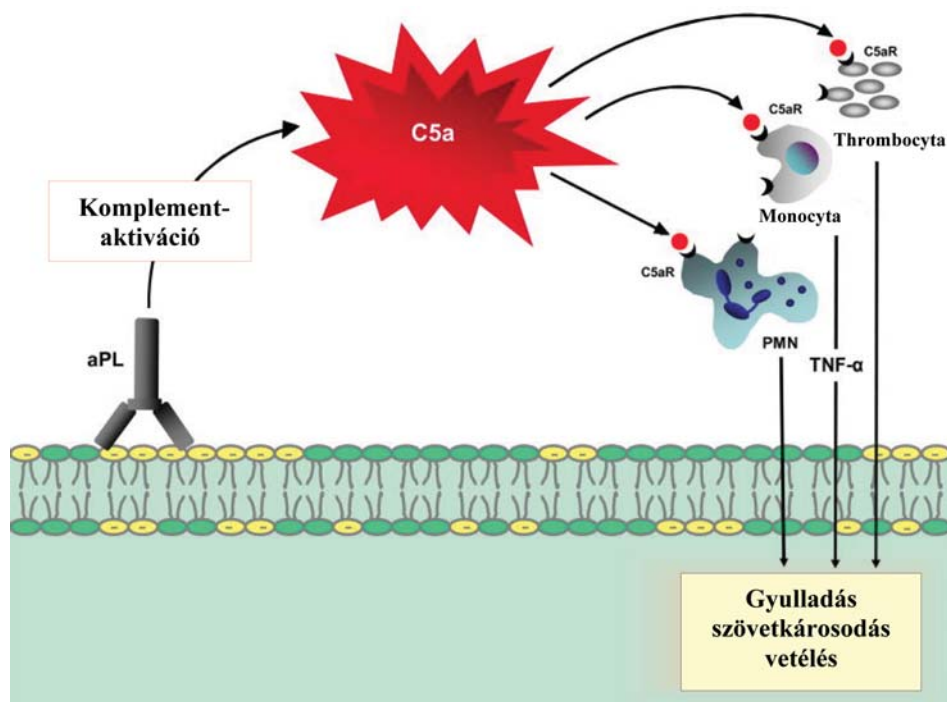
Hirtelen jelentkező mellkasi panaszok esetén mindenképpen kivizsgálás szükséges: az adekvát, legkisebb sugárterheléssel járó képalkotó eljárást célszerű választani a lehetőségek függvényében (ventilációs/perfüziós tüdőszcintigráfia). A mellkasröntgen csak differenciáldiagnosztikai szempontból fontos.

APS-sel összefüggő terhességi problémák megelőzése és kezelése

Kezelés nélkül az APS-ben szenvedő nők alig számíthatnak arra, hogy egészséges gyermekük szülessék, míg a megfelelő kezelés mellett a terhességek túlnyomó többsége sikeres lehet [58].

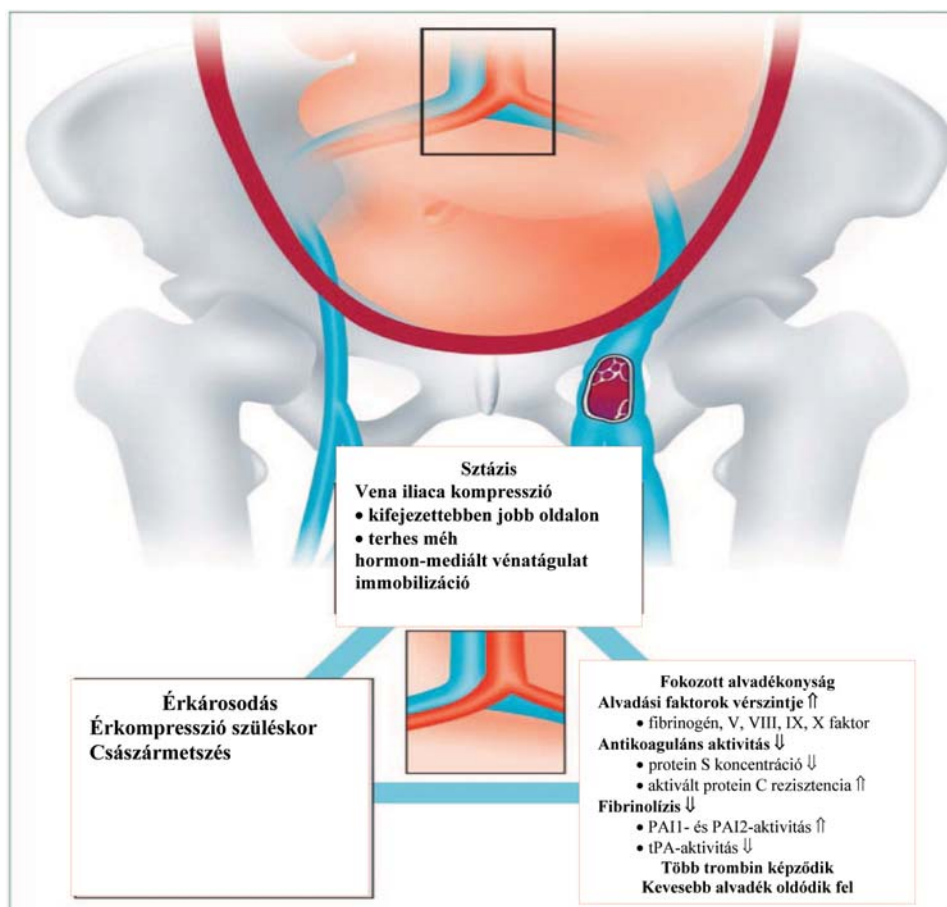
Prekoncepcionális kivizsgálás, gondozás

Az APS korai felismerése segít a további szövődmények megelőzésében, kivédésében. Ezért minden olyan esetben, amikor aPL jelenlétére az átlagosnál nagyobb arányban számíthatunk, fontos ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése. Így fontos, hogy minden olyan szisz-



2. ábra | Az antifoszfolipid-antitestek szöveti sérülést okozó feltételezett hatásmechanizmusa [82]

Az antifoszfolipid-antitestek a méhlepény károsítását a komplementrendszer klasszikus úton történő aktivációja útján érik el. Az ennek következtében létrejövő sejtaktiváció citokinfelszabadulást eredményez, amely gyulladást, a méhlepény károsodását okozza, végső soron a terhesség megszakad



3. ábra | Virchow-triász a terhességben [81]

témás autoimmun betegségben szenvedő nő esetében vizsgáljuk aPL jelenlétét, akik terhességet terveznek, illetve azoknak az asszonyoknak az esetében is, akiknek a kórtörténetében a már korábban részletezett terhességi komplikációk szerepelnek (3. táblázat) [59].

A prekonceptcionális kivizsgálás jelentőségét támasztja alá az a tény, hogy gyógyszeres prevenció nélkül 80%-os a terhesség elvesztésének aránya, míg profilaxis alkalmazásával az élveszülések aránya 70% fölé emelhető [60].

Optimális esetben még a fogamzás előtt kerülhet sor arra az orvos–beteg találkozásra, amely során az APS-es gyermeket kívánó asszony megismerheti a reá és leendő gyermekére váró veszélyeket, a terhesség által okozott kockázat mértékét, a szükséges terápia lehetséges negatív következményeit. Súlyos pulmonalis hypertonia esetén a nagy anyai halálozás miatt nem javasoljuk a terhességet. Kontrollálatlan magas vérnyomás, a közelmúltban lezajlott stroke esetén a terhesség halasztását javasoljuk. Szekunder APS esetén az alapbetegség (például SLE) aktivitásától is függ a terhesség vállalásának bátorítása (4. táblázat).

Fontos a leendő anyát felkészíteni a várható komplikációk által okozott tünetek felismerésére. A thrombosis, thromboemboliás történések, a súlyos praeclampsia tüneteinek ismerete, a csökkent magzatmozgásokra történő odafigyelés segít a problémák időben történő felismerésében és elhárításában [61].

Ajánlott a gyakori ellenőrzés (a középidegig havonta, majd ezt követően legalább kéthetente).

Habituális vetélés prevenciója APS esetén

Az APS okozta habituális vetélés standard kezelése kis dózisu aszpirin (75–81 mg) és heparin (frakcionált vagy nem frakcionált) együttes alkalmazása. A vizsgálatok egy része esetében az élveszülések aránya nem alacsonyabb azoknál, akik csak aszpirint kaptak terhességük során [62], de ennek hátterében többféle metodikai ok állhatott. A Cochrane adatbázis szisztematikus áttekintése alapján a heparin+aszpirin kombinált kezelés szignifikáns mértékben csökkenti a vetélés előfordulását (relatív rizikó 0,46) [63].

Az aszpirint már a terhesség előtt célszerű elkezdni. A heparin alkalmazásának javasolt kezdete a terhesség igazolásának időpontja. A kezelés időtartama vitatott, ez függ attól is, hogy a korábbi vetélések a terhesség melyik időszakában következtek be. Van, aki a heparin-kezelést csak a 12. terhességi hétig javasolja, mások a terhesség közepéig vagy a terhesség teljes ideje alatt. Az aszpirint általában a harmadik trimeszter közepéig vagy végéig ajánlják [64].

A heparin nem jut át a placentán, így alkalmazása biztonságos a magzat szempontjából.

A nem frakcionált heparinnal szemben az LMWH előnye a jobb biohasznosulás, kényelmesebb adagolás le-

3. táblázat | Mikor vizsgáljuk antifoszfolipid-antitestek jelenlétét?

Szisztémás autoimmun betegségben szenvedők

Ha a korábbi terhességek során előfordult:

- habituális vetélés
- intrauterin retardáció
- koraszülés
- hypertonia, súlyos praeclampsia vagy eclampsia
- HELLP-szindróma

Ha a kórelőzményben artériás és/vagy vénás thrombosis szerepel vagy az APS más klinikai manifesztációja

4. táblázat | Ellenjavallt az antifoszfolipid-szindrómában szenvedő nők terhessége az alábbi esetekben

- Súlyos pulmonalis hypertonia
- Szívelégtelenség
- Krónikus veseelégtelenség
- Korábbi súlyos praeclampsia vagy HELLP-szindróma
- Stroke a megelőző hat hónapban
- SLE aktiválódása a megelőző hat hónapban

hetősége, a heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) ritkább előfordulása, a 12-24 óránként történő adagolás lehetősége.

A terhesség elvesztésének megelőzése érdekében az LMWH preventív dózist alkalmazzuk (enoxaparin 40 mg 24 óránként sc.). Ilyenkor feltehetően nem az anti-thromboticus hatást, hanem a gyulladásgátló, komplementrendszer működését antagonizáló tulajdonságát használjuk ki.

Korábban kortikoszteroidok, intravénás immunglobulin (IVIG), valamint más immunszuppresszív szer adásával is próbálkoztak, ma már ennek csak abban az esetben van létjogosultsága, ha a szekunder APS hátterében álló autoimmun betegség súlyossága, esetleg CAPS kialakulása ezt megköveteli.

Az infertilitás és az APS közti kapcsolat nem egyértelmű. Igaz ugyan, hogy sorozatosan sikertelen in vitro fertilizáció esetén gyakran lehet aPL-t kimutatni, de nem nyert egyelőre igazolást ennek kivédésében az LMWH és kis dózisu aszpirin szerepe [65].

APS-es terhesek alvadásgátló kezelése

A kezelési ajánlás kis molekulású heparin (LMWH) teljes dózisban (például enoxaparin 1 mg/kg 12 óránként vagy dalteparin 100 U/kg) és kis dózisu aszpirin a terhesség teljes tartama alatt. Ha az orális antikoaguláns kezelés során alakul ki a terhesség, a warfarin vagy acenokumarol mielőbb abbahagyandó, helyette LMWH-t kell adni (5. táblázat).

A kumarinszármazékok az első trimeszter során a foetopathia nagy kockázata miatt nem javasolhatók. Különösen nagy a kockázat a 6–12. terhességi hét között, az organogenezis során [66].

A foetalis warfarinszindróma (FWS) vagy warfarin-embryopathia körülbelül 5–6%-os gyakorisággal alakul

5. táblázat | Ajánlás az antifoszfolipid-szindrómás terhesek kezelésére

Ha az APS klinikai megjelenése terhességi komplikáció volt:
kis dózisú aspirin-monoterápia, vagy együtt: profilaktikus dózisú LMWH-val
Thrombosis okozó APS esetén:
kis dózisú aspirin+terápiás dózisú LMWH
Minden esetben kiegészítő terápia:
kalcium 1000 mg/nap vitamin D 800 NE/nap

ki. Az arcfajlódási rendellenesség, nasalis hypoplasia, laryngomalacia, kardiális eltérések (pitvari septumdefektus, nyitott Botall-vezeték) és a növekedésben való elmaradás jellemzi az embryopathiát [67].

A 12. hetet követően a magzati vérzéses komplikációk rizikóját emelik a kumarinok, ezért csak kivételesen alkalmazhatók terhességben (például műbillentyűs terhesek, teljes dózisú LMWH mellett ismétlődő thrombosis), a terminus közelében akkor is LMWH-ra kell áttérni [64].

Epiduralis anaesthesia

Epiduralis anaesthesia alkalmazásakor, amennyiben profilaktikus dózisú LMWH-kezelésről van szó, az utolsó injekciót követő 12 óra múlva végezhető, és a beavatkozást követő hat–nyolc óra múlva alkalmazható ismét. Terápiás dózisú LMWH-kezelés esetében az injekció 24 órával a beavatkozás előtt adható utoljára és ezt követően 24 óra múlva adható ismét. Az aspirin adásának felfüggesztését az aneszteziológusok többsége legálább hét nappal a beavatkozás előtt javasolja [68].

A gyermekágy időszaka

A negyedik–hatodik hétig az alvadásgátló kezelést folytatni kell, függetlenül attól, hogy az APS járt-e thrombosisal korábban vagy nem. Van ugyan ezzel nem teljesen egybehangzó vélemény, amely szerint bizonyos esetekben rövidebb ideig is elég a thrombosisellenes kezelés alkalmazása [69].

Tartós alvadásgátló kezelés esetén a szülést követően minél korábban célszerű a kumarinkezelésre történő visszatérés. A szoptatás szempontjából az acenokumarol és a warfarin is biztonságosan alkalmazható.

Hypertonia és praeclampsia kezelése

Terhesség alatt az enyhe-középsúlyos hypertoniát alfa-metildopával kezeljük. Mellékhatásként depresszió és aluszékonyság alakulhat ki, erre is figyelemmel kell lennünk. Ismert, hogy a metildopa autoantitest-képződést indukálhat, autoimmun haemolyticus anaemia vagy

SLE alakulhat ki szedése kapcsán. A folyamat reverzibilis. Alternatív szerként vagy kiegészítésként labetalol vagy nifedipin típusú kalciumcsatorna-blokkoló adható. Atenolol a magzat növekedésben való elmaradását okozhatja, az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók szintén ellenjavalltak teratogén hatásuk, valamint oligohidramniont és magzati veseelégtelenséget okozó tulajdonságuk miatt [70].

A praeclampsianak nincsenek specifikus tünetei. Gyakran okoz epigastriális, jobb bordaív alatti fájdalmat, hányingert, fejfájást, látászavart. A praeclampsia legfontosabb rizikófaktora az aPL jelenléte azoknál a terheseknél, akiknek előző terhessége során is fellépett praeclampsia. Ezeknél az asszonyoknál különösen fontos figyelniük a praeclampsia megjelenésének korai tüneteit, hogy időben tudjuk a kezelést elkezdeni [71].

A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés alkalmazása jelentősen csökkenti a praeclampsia kialakulásának kockázatát [72].

Az antithromboticus kezelés mellékhatásai

Osteoporosis

A heparin osteoporosist okoz. A terhesség során egyébként is nő a szervezet kalciumigénye, fokozódik a csontanyagcsere. Ismert néhány tényező, amely hozzájárul a terhesség alatti csontsűrűség csökkenéséhez, például a dohányzás, a krónikus máj- és veseelégtelenség, a mozgáshiány, az alacsony testtömegindex, a diéta csökkent kalciumtartalma, a szteroidkezelés. A szoptatás a csontsűrűség helyreállítását késlelteti. A heparin okozta csontritkulás 2,2–5%-os gyakoriságú. Az LMWH-ra vonatkozóan pontos adatokkal nem rendelkezünk, de egy angol vizsgálat szerint alkalmazása lényegesen nem befolyásolja a normális terhesség során kialakuló csontvesztést [73]. Minden körülményt figyelembe véve, LMWH adását részesítjük előnyben terhesség alatt, és a csontritkulás megelőzésére napi 1000 mg kalcium, 800 NE D₃-vitamin adása ajánlott.

HIT

A heparinkezelés mellékhatásaként heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) is kialakulhat. Ennek II. típusú, immunmediált formája anti-PF4/heparin antitestek jelenlétéhez kapcsolódó, életveszélyes thromboticus történésekkel járó folyamat. A thrombosis kapcsán felhasználódnak a vérelemezkek, ez vezet másodlagosan thrombocytopeniához, a heparinkezelés megkezdésétől számított ötödik–tizedik napon. Előfordulása 2–5%, a halálozás 7–30% közötti a heparinnal kezelt felnőtt népességben. Az LMWH mellett ritkábban alakul ki HIT, mint nem fracionált heparin alkalmazásakor [74].

A teendő a heparin azonnali leállítása.

Terhességben igen ritka a HIT kialakulása, kezeléssel kapcsolatban kevés tapasztalattal rendelkezünk. Fondaparinux vagy danaparoid adható. A fondaparinux, amely szintetikus pentaszacharid, szintén a X faktort gátolja, kis mennyiségben átjut a placentán, de mellékhatást nem írtak le ennek kapcsán [75]. A danaparoid (X faktort gátló) biztonságosan alkalmazható, nem jut át a placentán [76]. A hirudinszármazékok, így a lepirudin állatokon teratogénnek bizonyult, használata csak alternatíva híján engedhető meg. A dabigatrannal és a rivaroxabannal nincs elegendő tapasztalat, adásuk ellenjavallt terhességben és szoptatás alatt [69].

Az aszpirin által okozott szövődmények

A terhesség alatt szedett aszpirinnel kapcsolatosan leírták az újszülöttkori pulmonalis hypertonia kialakulását. A prosztaglandin- és tromboxánszintézis gátlásán keresztül a ductus arteriosus korai záródását okozza, ez idézi elő a pulmonalis hypertóniát. Ez a szindróma világszerte az egyik legfőbb újszülöttkori halálok. Sem a megelőzése, sem a kezelése nem megoldott [77].

Újabb terápiás lehetőségek

A számos újabb terápiás lehetőség közül terhesség során csak a dipiridamol és a hidroxiklorokvin alkalmazása jön szóba. Az utóbbi elsősorban SLE-hez társuló szekunder APS esetén javasolt, a dipiridamol aszpirinnel kombinálva akkor kap szerepet, ha az antikoaguláció túl nagy kockázatot jelentene a beteg számára.

Gondozás, betegkövetés

A betegek terhesség alatti szoros követése rendkívül fontos a problémák időben történő felismerése szempontjából. Az uteroplacentalis keringés Doppler-ultrahangvizsgálata segít a méhlepény funkciójának, a magzat növekedésének nyomon követésében, a praeclampsia, magzati distressz felismerésében. Ha a 20. terhességi hét körül elvégzett vizsgálat negatív, igen kicsi a valószínűsége praeclampsia kialakulásának. Amennyiben az eredmény kóros, célszerű a vizsgálatot négy héttel később megismételni [78].

CAPS kezelése

A katasztrofális antifoszfolipid-szindróma (vagy más néven Asherson-szindróma) ritka (<1%), de igen súlyos kórforma, amely főként a kiserekben kialakuló thrombosis következtében sokszervi elégtelenség kialakulását eredményezi, gyakran a kezelés ellenére is halálhoz vezet [3].

Az esetek felében valamilyen kiváltó tényező áll a háttérben, ilyen például infekció, trauma, sebészeti beavatkozás, SLE aktiválódása, alvadásgátló kezelés fel-

függesztése [34]. Ritkán (a CAPS-betegek 6%-a) terhesség alatt vagy a gyermekágyas időszakban is kialakulhat, leginkább császármetszés vagy vetélés kapcsán. Előfordul, hogy ez az APS első megnyilvánulása.

Igen fontos a potenciális kiváltó tényezők (például infekció) megelőzése, és megfelelő antikoaguláns terápia folyamatos alkalmazása APS, illetve aPL jelenléte esetén. Amennyiben a magzat érett, a terhesség befejezése javasolt. Plazmaferézis azonnali megkezdése szükséges, különös tekintettel arra, hogy igen nehéz differenciálni az egyes thromboticus microangiopathiás kórformák között. Ezenkívül immunszuppresszív terápia alkalmazása, valamint intravénás immunglobulin adása jön még szóba [34].

Új terápiás lehetőség a komplementrendszer aktivációjának gátlásán alapuló gyógyszer, az anti-C5 monoklonális antitest, az eculizumab alkalmazása [79].

Mindig szem előtt kell tartanunk, hogy bár a terhesség befejezése éretlen magzat esetén az újszülöttmorbidityt jelentős mértékben fokozza, de az anya túlélése szempontjából sokszor nélkülözhetetlen megoldás [80].

Az antifoszfolipid-szindróma következtében kialakuló habituális vetélés viszonylag egyszerűen megelőzhető. A birtokunkban lévő terápia megfelelő alkalmazása nagyon sok családot hozzásegít a problémamentes terhességhez, a gyermekáldáshoz és a zavartalan gyermekágyas időszakhoz. Az orvos számára az egyik legfelelőbb érzés ehhez a sikerhez hozzájárulni, ennek a folyamatnak részesévé válni.

Irodalom

- [1] Hughes, G. R.: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1983, 287, 1088–1089.
- [2] Edwards, C. J., Hughes, G. R.: Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): 25 years old. *Mod. Rheumatol.*, 2008, 18, 119–124.
- [3] Asherson, R. A.: The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 508–512.
- [4] Soltész, P., Veres, K., Szomják, E., et al.: Catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome) associated with cytokeratin 7-positive endometrial cancer. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2007, 9, 891–893.
- [5] Erkan, D., Espinosa, G., Cervera, R.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun. Rev.*, 2010, 10, 74–79.
- [6] Sanna, G., D'Cruz, D., Cuadrado, M. J.: Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2006, 32, 465–490.
- [7] Francés, C., Niang, S., Laffitte, E., et al.: Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1785–1793.
- [8] Brandt, J. T., Barna, L. K., Triplett, D. A.: Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for identification of lupus anticoagulants. On behalf of the subcommittee on lupus anticoagulants antiphospholipid antibodies of the ISTH. *Thromb. Haemost.*, 1995, 74, 1597–1603.

- [9] *Oosting, J. D., Derksen, R. H., Bobbink, I. W., et al.*: Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood*, 1993, 81, 2618–2625.
- [10] *Permpikul, P., Rao, L. V., Rapaport, S. I.*: Functional and binding studies of the roles of prothrombin and b2-glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity. *Blood*, 1994, 83, 2878–2892.
- [11] *Forastiero, R.*: Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology*, 2012, 17 (Suppl. 1), S153–S155.
- [12] *Lakos, G., Favaloro, E. J., Harris, E. N., et al.*: International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.*, 2012, 64, 1–10.
- [13] *Pengo, V., Tripodi, A., Reber, G., et al.*: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, 7, 1737–1740.
- [14] *Ruiz-Irastorza, G., Crowther, M., Branch, W., et al.*: Antiphospholipid syndrome. *Lancet*, 2010, 376, 1498–1509.
- [15] *Branch, D. W., Gibson, M., Silver, R. M.*: Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 1740–1747.
- [16] *Branch, D. W., Silver, R. M., Porter, T. F.*: Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus*, 2010, 19, 446–452.
- [17] *Clark, E. A., Silver, R. M., Branch, D. W.*: Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2007, 9, 219–225.
- [18] *Stirrat, G. M.*: Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet*, 1990, 336, 673–675.
- [19] *Rai, R. S., Regan, L., Clifford, K., et al.*: Antiphospholipid antibodies and s2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum. Reprod.*, 1995, 10, 2001–2005.
- [20] *MacLean, M. A., Cumming, G. P., McCall, F., et al.*: The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *BJOG*, 1994, 101, 103–110.
- [21] *Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., et al.*: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 295–306.
- [22] *Levy, R. A., Jesús, G. R. R., Jesús, N. R.*: Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge. *Lupus*, 2010, 19, 457–459.
- [23] *Oshiro, B. T., Silver, R. M., Scott, J. R., et al.*: Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 489–493.
- [24] *Opatrný, L., David, M., Kahn, S. R., et al.*: Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J. Rheumatol.*, 2006, 33, 2214–2221.
- [25] *Lockshin, M. D., Quamar, T., Drusin, M. L., et al.*: Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant, and fetal death. *J. Rheumatol.*, 1987, 14, 259–262.
- [26] *Sater, M. S., Finan, R. R., Abu-Hijleh, F. M., et al.*: Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- β 2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8–12 gestational weeks. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Available online 1 May 2012.
- [27] *Ernest, J. M., Marshburn, P. B., Kutteh, W. H.*: Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin. Reprod. Med.*, 2011, 29, 522–539.
- [28] Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 158, 80–83.
- [29] *Duckitt, K., Harrington, D.*: Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005, 330, 565.
- [30] *Dekker, G. A., de Vries, J. I. P., Doelitzsch, P. M., et al.*: Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 173, 1042–1048.
- [31] *Kupferminc, M. J.*: Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2003, 1, 111.
- [32] *Carroll, T. Y., Mulla, M. J., Han, C. S., et al.*: Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2011, 66, 286–296.
- [33] *Appenzeller, S., Souza, F. H., Wagner Silva de Souza, A., et al.*: HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2011, 41, 517–523.
- [34] *Gómez-Puerta, J. A., Sanin-Blair, J., Galarza-Maldonado, C.*: Pregnancy and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2009, 36, 85–90.
- [35] *Nagayama, K., Izumi, N., Miyasaka, Y., et al.*: Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome associated with primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Intern. Med.*, 1997, 36, 661–666.
- [36] *Veres, K., Papp, K., Lakos, G., et al.*: Association of HELLP syndrome with primary antiphospholipid syndrome – a case report. *Clin. Rheumatol.*, 2008, 27, 111–113.
- [37] *Bocciolone, L., Meroni, P., Parazzini, F., et al.*: Antiphospholipid antibodies and risk of intrauterine late fetal death. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1994, 73, 389–392.
- [38] *Polzin, W. J., Kopelman, J. N., Robinson, R. D., et al.*: The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy complicated by fetal growth restriction. *Obstet. Gynecol.*, 1991, 78, 1108–1111.
- [39] *Honig, A., Engel, J. B., Segerer, S. E., et al.*: Pregnancy-triggered antiphospholipid syndrome in a patient with multiple late miscarriages. *Hum. Reprod.*, 2010, 25, 2753–2754.
- [40] *Rand, J. H., Wu, X-X., Andree, H. A. M., et al.*: Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 154–160.
- [41] *Katsuragawa, H., Kanzaki, H., Inoue, T., et al.*: Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol. Reprod.*, 1997, 56, 50–58.
- [42] *Salmon, J. E., Girardi, G.*: Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J. Reprod. Immunol.*, 2008, 77, 51–56.
- [43] *Girardi, G., Redecha, P., Salmon, J. E.*: Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat. Med.*, 2004, 10, 1222–1226.
- [44] *Pierangeli, S. S., Chen, P. P., Raschi, E., et al.*: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2008, 34, 236–250.
- [45] *Girardi, G.*: Role of tissue factor in the maternal immunological attack of the embryo in the antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2010, 39, 160–165.
- [46] *Franchini, M.*: Haemostasis and pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 2006, 95, 401–413.
- [47] *Pajor, A.*: Thromboembolism and antithrombotic management in pregnancy. [Thromboembolia – antithromboticus kezelési terheségben.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 815–821. [Hungarian]
- [48] *Heit, J. A., Kobbervig, C. E., James, A. H., et al.*: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 143, 697–706.
- [49] *McNamee, K., Dawood, F., Farquharson, R. G.*: Haematological disorders in pregnancy. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2012, 26, 91–102.

- [50] *Rey, E., Kahn, S. R., David, M., et al.*: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003, *361*, 901–908.
- [51] *Carp, H., Dolitzky, M., Tur-Kaspa, I., et al.*: Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil. Steril.*, 2002, *78*, 58–62.
- [52] *Lund, M., Nielsen, H. S., Hviid, T. V.*: Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum. Reprod.*, 2010, *25*, 2978–2984.
- [53] *Robertson, L., Wu, O., Langhorne, P., et al.*: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.*, 2006, *132*, 171–196.
- [54] *Inbal, A., Muszbek, L.*: Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2003, *29*, 171–174.
- [55] *Jeddi-Tebrani, M., Torabi, R., Mohammadzadeh, A., et al.*: Investigating association of three polymorphisms of coagulation factor XIII and recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, *64*, 212–217.
- [56] *Ozdemir, O., Yenicesu, G. I., Silan, F., et al.*: Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2012, *16*, 279–286.
- [57] *D’Uva, M., Micco, P. D., Strina, L., et al.*: Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *J. Clin. Med. Res.*, 2010, *2*, 18–22.
- [58] *Boda, Z., Schlammadinger, A., László, P., et al.*: Successful high-dose low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in pregnant women with antiphospholipid syndrome. [Nagy dózísú kis molekulatömegű heparinprofilaxis sikere antifoszfolipid szindrómás terhesekben.] *Orv. Hetil.*, 2003, *144*, 1131–1134. [Hungarian]
- [59] *Silver, R. M., Heuser, C. C.*: Stillbirth workup and delivery management. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, *53*, 681–690.
- [60] *Bramham, K., Hunt, B. J., Germain, S., et al.*: Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2010, *19*, 58–64.
- [61] *Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M. A.*: Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*, 2008, *17*, 416–420.
- [62] *Farquharson, R. G., Quenby, S., Greaves, M.*: Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet. Gynecol.*, 2002, *100*, 408–413.
- [63] *Empson, M., Lasserre, M., Craig, J., et al.*: Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, *2*, CD002859.
- [64] *Bates, S. M., Greer, I. A., Pabinger, I., et al.*: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, *133*, 844S–886S.
- [65] *Stern, C., Chamley, L., Norris, H., et al.*: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil. Steril.*, 2003, *80*, 3376–3383.
- [66] *Abadi, S., Einarson, A., Koren, G.*: Use of warfarin during pregnancy. *Can. Fam. Physician*, 2002, *48*, 695–697.
- [67] *Pauli, R. M., Lian, J. B., Mosher, D. F., et al.*: Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am. J. Hum. Genet.*, 1987, *41*, 566–583.
- [68] *Horlocker, T., Wedel, D., Rowlingson, J., et al.*: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2010, *35*, 64–101.
- [69] *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*: Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline no. 37. November 2009.
- [70] *Magee, L.*: Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Safety*, 2001, *24*, 457–474.
- [71] *Duckitt, K., Harrington, D.*: Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005, *330*, 565–571.
- [72] *Askie, L. M., Duley, L., Henderson-Smart, D. J., et al.*: Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2007, *369*, 1791–1798.
- [73] *Lefkoui, E., Khamashta, M., Hampson, G., et al.*: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus*, 2010, *19*, 3–12.
- [74] *Prechel, M., Walenga, J. M.*: Heparin-induced thrombocytopenia: An update. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2012 Mar 7. [Epub ahead of print]
- [75] *Kovacs, M. J.*: Successful treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. *Thromb. Haemost.*, 2005, *93*, 999–1000.
- [76] *Magnani, H. N.*: A review of 122 published outcomes of danaparoid anticoagulation for intermittent haemodialysis. *Thromb. Res.*, 2010, *125*, 171–176.
- [77] *Delaney, C., Cornfield, D. N.*: Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm. Circ.*, 2012, *2*, 15–20.
- [78] *Macé, G., Cynober, E., Carbonne, B.*: Ultrasound markers for the detection of women at risk of developing pre-eclampsia. *Clin. Chem. Lab. Med.*, Dec 13. 2011. [Epub ahead of print]
- [79] *Shapira, I., Andrade, D., Allen, S. L., et al.*: Induction of durable remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.*, 2012, Feb 21. doi: 10.1002/art.34440. [Epub ahead of print]
- [80] *Danza, A., Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M.*: Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.*, 2012, *26*, 65–76.
- [81] *Bourjeily, G., Paidas, M., Khalil, H., et al.*: Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*, 2010, *375*, 500–512.
- [82] *Salmon, J. E., Girardi, G.*: Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J. Reprod. Immunol.*, 2008, *77*, 51–56.

(Gadó Klára dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: gadok@freemail.hu)