

Povezanost trombofilija i habitualnih pobačaja

Vesna Sokol¹, Josip Đelmiš^{1,2}

¹Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Unatoč brojnim istraživanjima, habitualni pobačaji i dalje su jedan od vodećih problema suvremene opstetricije. Iako su poznati brojni anatomski, strukturni, genski, hormonski, autoimunosni i upalni čimbenici koji mogu biti uzrok habitualnoga pobačaja, današnje znanje uspješno pomaže u rasvjetljavanju samo 40% neuspjelih trudnoća. Kao jedan od mogućih uzroka, sve se češće spominje trombofilija, točnije stanje koje povećava rizik za nastanak tromboembolije. Neke prirodene trombofilije te sindrom antifosfolipidnih protutijela, kao predstavnik stečenih poremećaja koagulacije, povećavaju rizik za komplikacije u trudnoći, kao što su: habitualni pobačaj, intrauterina smrt ploda, teška preeklampsija, intrauterini zastoje rasta fetusa te abrupcija posteljice. Povezanost između sindroma antifosfolipidnih protutijela (AFLP) i pobačaja dobro je poznata. Gotovo 20% žena koje imaju ovaj poremećaj imaju barem jedan spontani pobačaj u anamnezi, dok je povezanost nasljednih trombofilija i ponavljanih pobačaja manje jasna i dalje uzrokuje brojne kontroverzije.

KLJUČNE RIJEČI habitualni pobačaji; nasljedna trombofilija; spontani pobačaji

Ponavljani spontani gubitak tri ili više trudnoća naziva se habitualnim pobačajem.¹⁻³ Pobačaji se tipično ponavljaju u istom razdoblju trudnoće. Uz opće poznate uzroke ponavljanih pobačaja (morfološki i genski čimbenici, anomalije reproduktivnoga trakta, endokrinološki čimbenici, infekcije, imunološki čimbenici, socio-okolišni čimbenici) pozornost sve više zaokupljaju trombofilije. No, unatoč brojnim studijama, povezanost trombofilije i patoloških ishoda trudnoće i dalje se smatra kontroverzijom.⁴ Trombofilija je poremećaj hemostaze koji dovodi do povećane sklonosti zgrušavanju krvi. Kod ljudi rođenih s mutacijom gena za pojedine čimbenike zgrušavanja govori se o nasljednoj trombofiliji. Ako mutacija gena nastane nakon začeća, govori se o spontanoj mutaciji.

Trombofilija u trudnoći može biti uzrok brojnih patoloških ishoda. Tromboza spiralnih arterija i intervilozna prostora smanjuje opskrbu majčine strane posteljice dovoljnim količinama krvi i može usporiti proces transformacije spiralnih arterija u uteroplacentne krvne žile. Svrha je posteljice da osigura optimalne uvjete za razvoj fetusa. Za to je važan njen normalan razvoj. Rast posteljice reguliran je lokalnom produkcijom čimbenika rasta koji djeluju autokrinim i parakrinim mehanizmom u svrhu utjecaja na razne funkcije stanice. Osim toga što je opskrbljuje cirkulacija majke, posteljica sadržava krvnožilni kompleks koji je u potpunosti fetalan i nastavlja se na krvne žile fetusa. Fetalnoplacentne krvne žile nalaze se u korionskim resicama koje oplakuje majčina krv, i ova neposredna blizina dopušta učinkovitu izmjenu otopljenih tvari i plinova između majčine

i fetalne cirkulacije, što omogućuje razvoj, rast i pregradnju fetoplacentnih krvnih žila prema potrebi fetusa, no istodobno ih čini osjetljivima na promjene s obiju strana, i majčine i fetalne strane placente.⁵ Disfunkcija endotelnih stanica, aktivacija koagulacije, odlaganje fibrina, odnosno uteroplacentna tromboza rezultirat će lošim ishodom trudnoće. Pojačana sklonost trombozi trudnica s trombofilijom oslabit će invaziju trofoblasta u spiralne arterije i onemogućit će fiziološku promjenu spiralnih arterija. No, mogu li opisane promjene uzrokovane trombozom uzrokovati i rani gubitak trudnoće?!

STEČENE TROMBOFILIJE

Trombofilije mogu biti stečene i nasljedne. Uvođenjem prijekoncepcijskih obrada utvrđen je veliki postotak trombofilija u žena s habitualnim pobačajima. No, unatoč brojnim studijama i dalje se raspravlja o povezanosti trombofilija s ponavljanim ranim gubitcima trudnoće.

Sindrom antifosfolipidnih protutijela (AFS), ili stečena trombofilija, poremećaj je koji je obilježen pojavom brojnih autoprotutijela u plazmi, koja mogu prouzročiti arterijsku ili vensku trombozu. Uz sklonost trombozi, povišeni titar antifosfolipida povezan je i s trombocitopenijom te učestalim (habitualnim) pobačajima u trudnica, što čini patognomoničan trijas klinički prepoznatljivog AFS-a.⁶ Prema suvremenom gledištu, kliničkoj pojavi i pristupu razlikujemo primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom; primarni AFS očituje se kao zaseban entitet, dok je sekundarni oblik poremećaja čest pratilac SLE-a i drugih reumatskih bolesti. Posljednjih godina

bilježi se znatan porast učestalosti primarnog AFS-a i to poglavito na račun novoootkrivenih opstetričkih slučajeva. Mehanizam nastanka tromboze, trombocitopenije i opstetričkih komplikacija nije u potpunosti istražen. Vjeruje se da su habitualni pobačaji i intrauterina fetalna smrt u AFS-u posljedica posebnog oblika tromboze koja primarno zahvaća posteljicu. Tromboza posteljice i decidue, infarkti i smanjenje ukupne mase posteljice često su opisivane promjene u trudnica s AFS-om.⁷

Patogeneza poremećaja hemostaze koju uzrokuje AFLP nije u potpunosti razjašnjena. Regulacija koagulacije složen je fiziološki proces stvaranja ugruška u kojemu endotelne stanice i trombociti imaju ključnu, a koagulacijski čimbenici, zajedno s pripadajućim inhibitorima (AT-III, protein C i S) te fibrinolitičkim sustavom, nezaobilaznu ulogu. Endotelne stanice nisu samo dio citoarhitektonike krvnih žila već i vrlo aktivni sudionici u metaboličkim zbivanjima uz činjenicu da stvaraju i brojne tvari odgovorne za hemostazu. Tvari endotelna podrijetla, koje imaju inhibirajući učinak na hemostazu jesu prostaciklin, protein C i protein S, tkivni aktivator plazminogena (tPA) i trombomodulin. Nadalje, prokoagulantne tvari koje se stvaraju u endotelu jesu tromboplastin (tkivni čimbenik), von Willebrandov čimbenik, čimbenik aktivacije trombocita, inhibitor plazminogena i proakcelerin (čimbenik V).

Fetalna smrt u žena s AFS-om najčešće nastupa zbog hipoksije, odnosno placentne insuficijencije, kao posljedica smanjenoga uteroplacentnog protoka. Iznimno velik broj objavljenih istraživanja tijekom dvaju posljednjih desetljeća konzistentno dokazuje povezanost između AFLP-a i komplikacija trudnoće. Titar protutijela u krvi u izravnoj je vezi s rizikom ishoda i komplikacijama u trudnoći.⁶ Općenito uzevši, u žena s povišenom razinom antifosfolipida učestalost komplikacija u prosjeku iznosi oko 50–75%. Neliječene primigravide koje boluju od SLE-a ili sindroma sličnog lupusu, u kojih su uz osnovnu bolest dokazana i protutijela na fosfolipide imaju gotovo 30%-tni rizik spontanoga pobačaja/fetalne smrti koji se najčešće događaju tijekom II. tromjesečja.⁸

U općoj opstetričkoj populaciji incidencija AFLP-a ne razlikuje se znatno u odnosu na opću negravidnu populaciju. U manje od 2% trudnica s urednom opstetričkom anamnezom mogu se dokazati pozitivna antikardiolipinska (ACL) protutijela IgG, i u manje od 4% trudnica IgM. Od svih pozitivnih seruma oko 80% ih je niskoga titra, dok se umjereno povišen i izrazito visok titar pozitivnih AFLP-a nađe u svega 0,2–0,7% plazmi. Nasuprot tomu, određivanje AFLP-protutijela u svih žena koje su imale nepovoljan ishod trudnoće (učestali pobačaji, IUGR, rani početak preeklampsije, intrauterina smrt fetusa) ili neobjašnjive tromboembolijske epizode, klinički je daleko produktivnije. U ovako ugroženim skupinama prevalencija antifosfolipidnih protutijela kreće se oko 10–15%, a k tome se pozitivan lupusni antikoagulant može dokazati i u dodatnih 10% trudnica u kojih antikardiolipinska protutijela nisu nađena. Upravo zbog ovakvih epidemioloških podataka gotovo svi autori slažu se da svakoj trudnici s nepovolj-

nom reproduktivnom anamnezom ili anamnestičkim podatkom o prethodnoj tromboembolijskoj epizodi treba učiniti probir antifosfolipidnih protutijela najmanje jednom od metoda koje se danas primjenjuju.

Unatoč općem slaganju o povezanosti AFS-a i kasnije intrauterine fetalne smrti, velik broj autora teško se slaže o izravnoj povezanosti lupusnoga antikoagulant (LAC) i AFLP-a s pobačajima u prvome tromjesečju trudnoće. MacLean i sur. u manjoj su skupini trudnica s habitualnim pobačajima utvrdili povećanu učestalost LAC-a i ACL-protutijela, ali kasniji radovi ta zapažanja nisu potvrdili.⁹ Slično, u prospektivnom istraživanju 869 trudnica u kojih je učinjen probir na ACL u ranoj trudnoći (prije 9. tjedna), Yasuda i sur. nalaze znatno više komplikacija u trudnica s povišenim titrom protutijela. U toj skupini izračunani rizik (RR) za rane spontane pobačaje, preeklampsije, zastoj u rastu ploda i fetalne smrti prije navršenih 24 tjedna trudnoće iznosio je 26,6 (95%; CI 2,38 – 298,1). Ovi su rezultati u skladu s još nekim novijim izvješćima, iako nekoliko naknadno provedenih istraživanja nije bilo u stanju ponoviti njihove rezultate.

NASLJEDNA TROMBOFILIJA

Nasljedna trombofilija je stanje koje karakterizira poremećaj stvaranja adekvatne količine normalnog proteina potrebnoga za zgrušavanje krvi ili stvaranja proteina koji ne funkcionira normalno.^{10–11} U nasljedne trombofilije ubrajaju se: mutacija gena za čimbenik V koagulacije (Leiden), što znači nemogućnost inaktiviranja aktivnog čimbenika V (Va) od aktiviranoga proteina C; mutacija gena za protrombin, što rezultira porastom njegove koncentracije u plazmi; poremećaj enzima metilentetrahidrofolat-reduktaze (MTHFR), što rezultira porastom homocisteina u plazmi, a to opet oštećuje funkciju endotela koji ima antikoagulantno djelovanje; deficijencija prirodnih antikoagulanata – proteina C, proteina S i antitrombina III.¹²

Nasljedna trombofilija može ostati nedijagnosticirana čitavog života, ali se često slučajno otkrije upravo u stanjima koja su sama po sebi hiperkoagulabilna kao što je trudnoća. Ona povećava rizik maternalne tromboze i dovodi do tromboze na materno-placentnoj površini, što može dovesti do brojnih patoloških ishoda trudnoće, kao što su zadržani pobačaj, fetalna smrt, preeklampsija, zastoj u rastu fetusa i abrupcija posteljice.^{13,14} No, unatoč brojnim studijama posljednjeg desetljeća, povezanost nasljedne trombofilije i patoloških ishoda, posebice rane trudnoće nije apsolutno potvrđena.

Marik PE i sur., 2008. godine, dokazali su da je u 50% žena koje su razvile dubinskovensku trombozu tijekom trudnoće utvrđena dijagnoza nasljedne ili stečene trombofilije.¹⁵ Drugo prospektivno istraživanje rađeno je 2010. godine na 1.707 žena s urednom osobnom i obiteljskom anamnezom.¹⁶ Navedena istraživanja nisu dovoljno jaka da potvrde povezanost FVL-a i DVT-a, ali jasno naglašavaju nizak rizik za razvoj tromboze kod asimptomatskih nosilaca mutacije za nasljednu trombofiliju.

Velik broj istraživanja rađen je da bi se utvrdila povezanost trombofilija sa spontanim pobačajima, intrauterinom smrću čeda i mrtvorodenošću. Europska prospektivna kohortna studija na trombofilijama (EPCOT) obuhvatila je 843 žene s dokazanom trombofilijom te kontrolnu skupinu od 542 zdrave žene.¹⁷ Stopa fetalne smrti bila je povećana u skupini žena s nasljednom trombofilijom (29,4% u odnosu na 23,5%, OR 1,35, 95%; CI 1,01–1,82). Ali, OR je bio statistički značajan samo za mrtvorodenošću (OR 3,6, 95%; CI 1,4–9,4 za mrtvorodenošću, nasuprot OR 1,27, 95%; CI 0,94–1,71 za pobačaj). U žena s multiplim trombofilijama OR za mrtvorodenošću bio je veći u odnosu na žene s pojedinačnim mutacijama. Uzimajući u obzir pojedinačne mutacije, najveću učestalost mrtvorodene djece imale su žene s deficijencijom antitrombina, 5,2%. Zaključak EPCOT-studije, kao i studija prije i nakon nje, jest slaba povezanost nasljednih trombofilija s pobačajima u odnosu na povezanost s kasnijim fetalnim gubitcima – nakon 28. tjedna. U skladu s tim spoznajama, 2004. godine rađena je kohortna studija koja je uključila 491 ženu s trombofilijom i lošim perinatalnim ishodom te je dokazala povezanost trombofilija s fetalnim gubitcima nakon 14. tjedna trudnoće, predlažući tezu o protektivnom djelovanju trombofilije na rani fetalni gubitak (prije 14. tjedna).¹⁸

Intrauterini zastoj rasta kao posljedica trombofilije i dalje je kontroverzija. Metaanalize su pokazale jasnu povezanost deficijencije proteina S i zastoja rasta, dok se druge mutacije nisu pokazale odgovornima.^{19–21} Nasuprot tomu, Alfirević i sur. sistematskim su pregledom studija upozorili na veću učestalost intrauterinog zastoja rasta kod homozigota za MTHFR te kod heterozigotnih nosilaca mutacije za protrombinski gen G20210A.^{22,23}

Osim slabe povezanosti nosilaca mutacije za FVL i

MTHFR-homozigota za C677T gen, većina dosadašnjih istraživanja ne nalazi uzročno-posljedičnu vezu trombofilija i preeklampsije.^{19–22} Također, nosioci mutacija imaju male izgleda za razvoj prepartalne komplikacije, kao što je abrupcija posteljice.^{22–25} S obzirom na navedeno, rutinsko testiranje na nasljednu trombofiliju danas nije preporučljivo. Američko društvo opstetričara i ginekologa (ACOG) probir preporučuje u žena reproduktivne dobi s DVT-om u osobnoj anamnezi te u asimptomatskih žena koje imaju DVT u bližjoj obitelji.^{26,27}

ZAKLJUČAK

Manifestacija trombofilija u trudnoći izaziva sve veći interes u posljednjem desetljeću. Tijekom dosadašnjih istraživanja, brojne su studije dokazale povezanost trombofilija i patoloških ishoda u kasnoj trudnoći, kao što su intrauterina smrt čeda, zastoj rasta fetusa, preeklampsija ili abrupcija posteljice. Združenost trombofilija i ranih gubitaka trudnoće i dalje ostaje tema koja povlači brojne rasprave i nedoumice. Dok određene studije naglašavaju mogući patološki efekt trombofilija koje uzrokuju smanjenu perfuziju posteljice zbog ekscesivnog odlaganja fibrina i tromboze u uterinim i placentnim krvnim žilama, određene studije to opovrgavaju navodeći čak mogućnost protektivnoga djelovanja ranoga hipoksičnog okruženja za embrionalni razvoj.

Brojni kontradiktorni rezultati mogu se tumačiti malim ispitivanim skupinama, različitim dijagnostičkim kriterijima te retrospektivnim karakterom pojedinih studija. Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se pokušao rasvijetliti učinak trombofilije na sve češću problematiku habitualnih pobačaja, a samim time i prevenirala njihova pojava primjenom antikoagulantne terapije.

Association between thrombophilias and recurrent early pregnancy loss

SUMMARY Despite numerous clinical studies, recurrent pregnancy loss remains one of the leading problems in perinatology. Although there are known numerous risk factors for early pregnancy loss, such as genetic, uterine and hormonal abnormalities or reproductive tract infections, we can successfully illuminate only 40% of pregnancy failures. One of the risk factors receiving increased attention over the last decade is thrombophilia, a condition that increases the risk of venous thromboembolism. It is thought that inherited and acquired thrombophilia may predispose to adverse pregnancy outcome. Some inherited thrombophilias and acquired thrombophilias, such as antiphospholipid syndrome, have been associated with recurrent pregnancy loss, intrauterine fetal death, preeclampsia, intrauterine growth restriction and placental abruption. The association between antiphospholipid syndrome and pregnancy loss is well-known. In addition, 20% of women with this disorder had at least one early fetal loss, while the association between inherited thrombophilia and recurrent miscarriage remains controversial.

KEY WORDS abortion, habitual; abortion, spontaneous; thrombophilia, hereditary

LITERATURA

1. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1345–50.
2. Norwitz ER, Schorge JO. *Obstetrics and Gynecology at a Glance.* 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010:36–38.
3. Coddington CC, Jones RO. Pregnancy loss and spontaneous abortion. In: Evans AT, ed. *Manual of Obstetrics.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:111–123.
4. Alfirević Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(1):6–14.
5. Challier JC, Vervelle C, Uzan S. Ontogenesis of villi and fetal vessels in the human placenta. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(4):218–26.
6. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2009;113(5):985–94.
7. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):37–50.
8. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376(9751):1498–509.
9. MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Walker JJ. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(2):103–6.
10. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):1–6.
11. Kane WH, Davie EW. Blood coagulation factors V

and VIII: structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders. *Blood*. 1988;71(3):539-55.

12. **Brenner B.** Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):311-20.

13. **Greer IA.** The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med*. 2000;342(6):424-5.

14. **Mierla D, Szmaj C, Neagos D, Cretu R, Stojan V, Jordan D.** Association of Prothrombin (A20210G) and Factor V Leiden (A506G) with Recurrent Pregnancy Loss. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(3):222-6.

15. **Marik PE, Plante LA.** Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2025-33.

16. **Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al.** Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):5-13.

17. **Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al.** Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996;348(9032):913-6.

18. **Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ.** Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 2004;91(2):290-5.

19. **Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, et al.** Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(1):266-70.

20. **Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA.** The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol*. 2008;140(2):236-40.

21. **Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B.** Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost*. 1999;81(4):532-7.

22. **Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al.** Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*.

1999;340(1):9-13.

23. **de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP.** Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(11):1248-54.

24. **Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al.** Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):14-20.

25. **Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V.** How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101(1):6-14.

26. **Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins- Obstetrics.** Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):730-40.

27. **Hammerová L, Chabada J, Drobny J, Bátorová A.** Factor V Leiden mutation and its impact on pregnancy complications. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2011;54(3):117-21.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Vesna Sokol, dr. med.

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

Petrova 13, 10000 Zagreb

E-mail: vesnasokol83@yahoo.com

Telefon: +385 1 4604 629