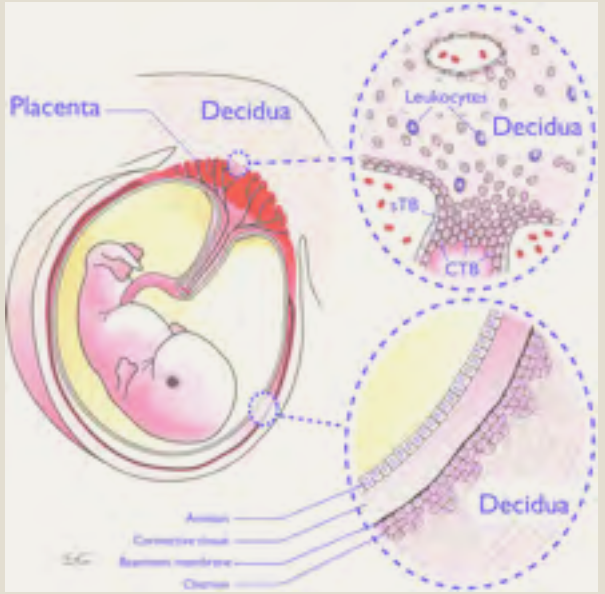
TERHESSÉGI IMMUNPATOLÓGIA, HABITUÁLIS ABORTUS

Szántó Antónia DE ÁOK Klinikai Immunológia Tanszék

Terhességi immunpatológia

- Fiziológiás terhesség alatti immunológiai változások
- Immunbetegségek hatása a terhességre
- Terhesség során manifesztálódó immun-patomechanizmusú kórkép(ek)

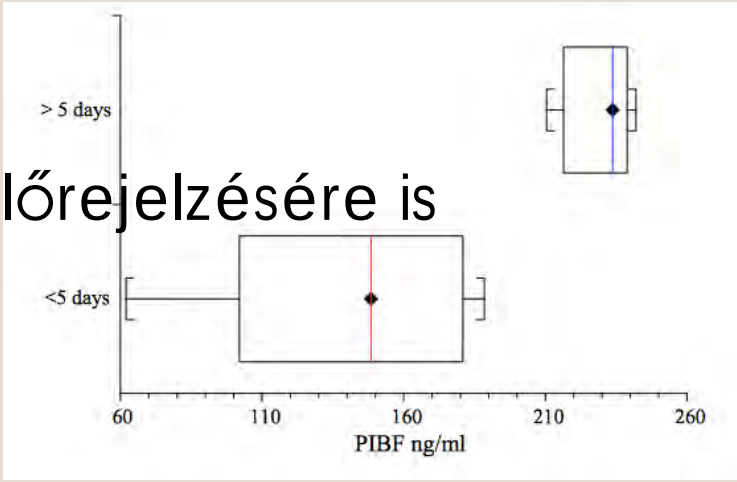
Terhesség alatti fiziológiás immunológiai változások



- magzat = semiallograft
- Az immunológiai változások célja a beágyazódás elősegítése, a magzat fejlődésének biztosítása
- Anyai immunrendszer: cellularis ⟶ HUMORALIS (TH1 ⟶ TH2 eltolódás)
- A magzat a trophoblast sejtek által rejtve él és fejlődik
- A trophoblast felszínén csak HLA C, E, F és G expresszálódik
- Az anyai lymphocyták progeszteron-érzékenysége megnő, PIBF (progeszteron-indukált blokkoló faktor) termelését indítják el
- Az adaptív immunitással szemben az innate immunitás aktiválódik

Progeszteron-indukált blokkoló faktor

- A terhesség 7-37. hete között szérumszintje fokozatosan emelkedik
- Gátolja az arachidonsav-felszabadulást
- Csökkenti a prosztaglandin-termelődést
- Th2-citokinek termelését indukálja, így segít alacsonyan tartani az NK aktivitást
- Megakadályozza a vetélést
- A PIBF szérumszintjének csökkenése a koraszülés előrejelzésére is alkalmas



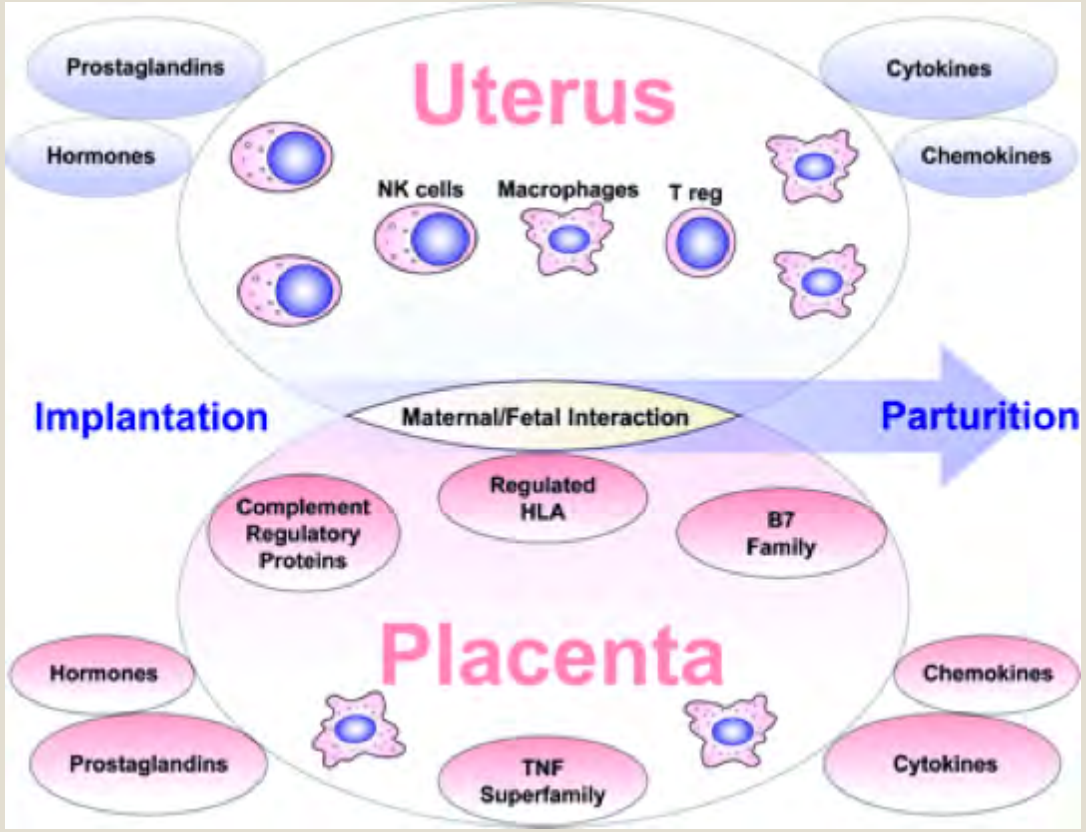
Szekeres-Bartho, J., Wegmann, T.G., 1996. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. J. Reprod. Immunol. 31, 81–95.
I. Hudič et al. / Journal of Reproductive Immunology 109 (2015) 36–40

- T-lymphocyták
  - A cytotoxicus T-lymphocyták elpusztulnak vagy csökken a CD8-expressziójuk
  - A TH1-típusú citokinek (TNF-α, IFN-γ, IL-2) termelése csökken
  - A TH2- típusú citokinek (IL-4, 5, 9, 10, 13) termelése fokozódik

- Dendritikus sejtek, mononuclearis fagocyták
  - A fagociták antiinflammatorikus citokineket termelnek és gátolt a működésük
  - Mivel a sejtmediált immunválasz szupprimált, a vírusokkal és intracellularis patogénekkel szembeni védekezés a terhes nőkben kevésbé hatékony (influenza!!)

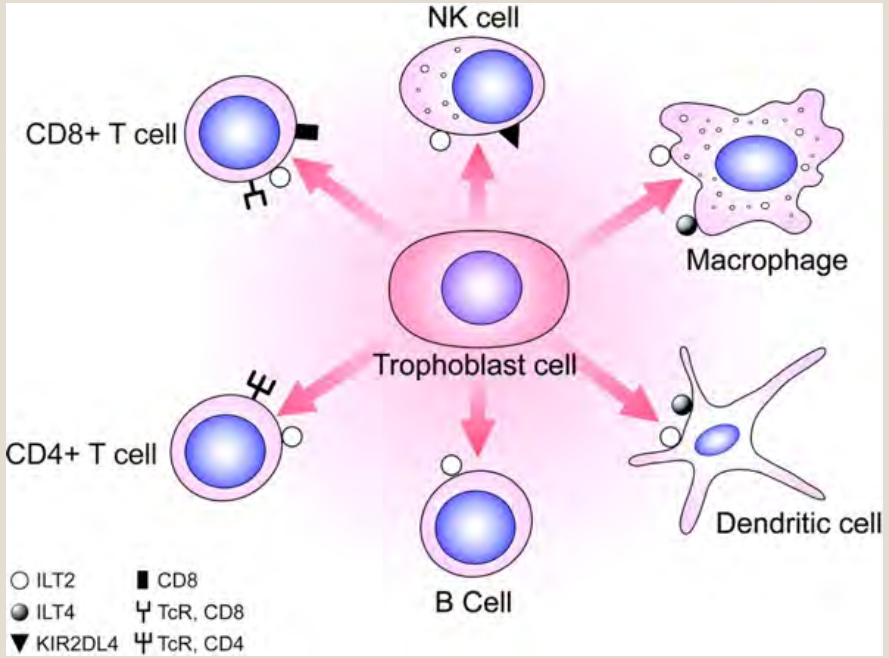
- NK sejtek
  - A perifériás NK sejtek száma és aktivitása csökken terhesség során
  - uNK (=uterine NK) sejtek képződnek, melyek gátló receptorokat expresszálnak, nem károsak
  - Az uNK sejtek trophoblast érésért és differenciálódásért felelős citokineket termelnek

Szabályozó mechanizmusok terhesség során



Hunt JS et al, FASEB Journal, 2005

HLA-G



- HLA-Ib antigének csoportjába tartozik (HLA-F és E is)
- a non-villosus cytotrophoblast sejtek felszínén expresszálódik
- Alternatív splicing által keletkezik, eddig 7 transzkriptjét azonosították, kevéssé polymorph
- Fő funkciója: TOLERANCIA INDUKCIÓ
- gátló ligandként szolgál az NK sejtek számára, migrációjukat és killing funkciójukat is gátolja
- szabályozza a mononuclearis sejtek és a cytotoxicus T-lymphocyták citokin termelését
- IFN-γ termelést csökkentik
- összességében az innate immunitás “finom-hangolását” végzi

Veenstra AL et al, Human Reproduction update, 2003Langevin et al, Reproductive Biology and Endocrinology, 2003

Szisztémás autoimmun betegségek hatása a terhességre

- A szisztémás autoimmun betegségek leggyakrabban fertilis korú nőkben kezdődnek
- Mind a magzati, mind az anyai komplikációk gyakoriak
- Az autoimmun betegségek terhesség vagy szülés kapcsán kiújulhatnak
- Nehézkes lehet a diagnosztika és a gyógyszeres kezelés is a foetotoxikus mellékhatások miatt
- Súlyos vese- szív vagy idegrendszeri érintettség esetén terhesség vállalása nem javallt
- Ha elengedhetetlen a foetotoxicus cytostaticus kezelés, a terhesség megszakítása indokolt
- Legjobbak az esélyek, ha a terhesség 6 hónapnyi remisszió után fogan
- A TERHESSÉGET TERVEZNI KELL!
- Prekoncepcionális tanácsadás

Lupus és terhesség

- Már a diagnóziskor fel kell mérni a reproduktív igényeket
- Javuló eredmények: vetélés 1960: 43%, 2000: 17%
- Terhesség során gyakori az alapbetegség relapsusa
- Vetélés és koraszülés prevalenciája a normál populáció 2x-ese
- Ha a terhesség fél évnyi remisszióban fogant, lényegesen jobbak a magzati esélyek
- A fertilitás általában nem csökken!
- PROMISSE study: a lupusos terhességek 80%-ában kedvező kimenetel!
- A vetélés kockázata emelkedett, ha a teherbeesés utáni első kontroll során a következők egyike jelen van:
  - Proteinuria
  - Antifoszfolipid antitest pozitivitás
  - Thrombocytopenia
  - Hypertonia

Dhar JP et al, Clinical Medicine and Research, 2006.
Carvalheiras et al, Autoimmunity Reviews 2012 (11) A520-530.
Petri M. Rheum Dis Clin North Am 2007-33:227-35.
Buyon et al. ACR 2011. Presentation number 1707

Terhesség ellenjavallatai SLE-ben

- Súlyos pulmonalis hypertonia (PAP>50Hgmm)
- Szívelégtelenség
- Súlyos restriktív tüdőbetegség
- Mérsékelt/súlyos veseelégtelenség
- Nagy steroid igény (25-30 mg prednisolon ekvivalens fölött)
- Betegség aktivitás a legutóbbi 6 hónap során
- Korábbi súlyos pre-ecclampsia vagy HELLP szindróma ASA és LMWH mellett

Ruiz-Irastorza et al. Eur J Clin Invest 2011;41(6):672-8.

Terhesség monitorozása SLE-ben

- ANF illetve aDNA titer emelkedése, komplementszint csökkenés, vvt cylinderek megjelenése KLINIKAI TÜNETEK NÉLKÜL IS relapsusra utal!
- 4-6 hetente kontroll a relapsus felismeréséhez!
- Hypertonia és anyai/magzati szövődményei fokozott figyelmet érdemelnek
- Thrombophilia: az első trimeszterben pontosan fel kell mérni a rizikóstatust
- Neonatalis lupus szűrése anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B pozitív terheseknél
- Chloroquin kedvező hatású, elhagyása relapsust okozhat
- Használható gyógyszerek: chloroquin, glükokortikoidok, azathioprin, cyclosporin-A, tacrolimus
- Mérsékelt-súlyos relapsus esetén: nagy dózisú steroid (akár pulzus), IVIG, plazmaferezis
- Cyclophosphamid: első trimeszterben semmiképp, utána csak életveszélyes vagy terápia refrakter esetekben
- Calcium, D-vitamin, folsav szubsztitúció!
- Szülés: lehetőleg a 32. hét után

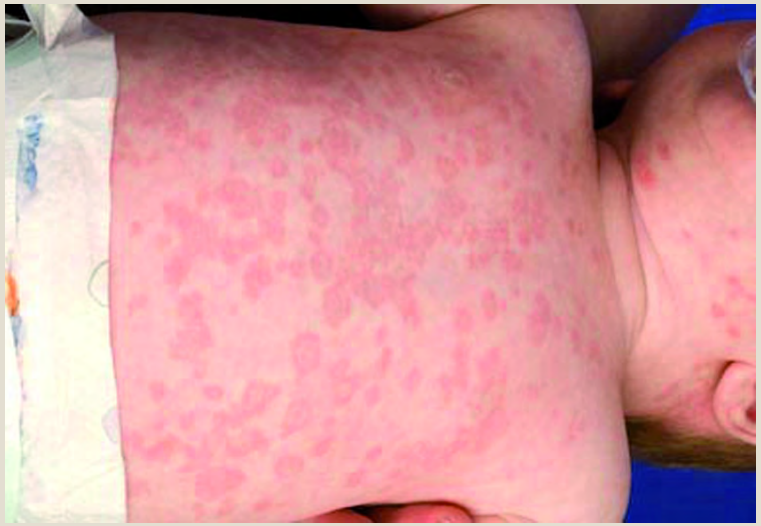
Andreoli et al, Ann Rheum Dis 2017

Neonatalis lupus

- gyakorlatilag passzívan szerzett autoimmunitás
- Oka: a placentán átjutó aSS-A/Ro illetve aSS-B/La autoantitestek, melyek az anyában akár autoimmun betegség tünetei nélkül is jelen lehetnek (50%!)
- megtévesztő elnevezés...
- SLE-s betegek 35%-a aSS-A, aSS-B pozitív, 2%-ukban lesz NL
- aSS-A- ill. aSS-B-pozitív nők 1-2%-ában alakulnak ki a tünetek (általában magas autoantitest koncentráció esetén gyakori)
- Ismétlődés esélye 15-20%!
- reverzibilis bőrtünetek és irreverzibilis ingerületvezetési zavarok jellemzik
- Pathogenesis: az L- típusú Ca-csatornák áramának redukcióját okozzák az antitest-pozitív szérumok

Buyon et al, Journal of Leukocyte Biology, 1998;63(3):281-7.
Gordon C. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004;18:359-79.

Neonatalis lupus - Bőrtünetek



- ✓ születéskor, vagy az után néhány nappal jelentkező maculopapulosus bőrtünetek
- ✓ gyakran hepatosplenomegalia, anaemia, thrombocytopenia is kíséri
- ✓ a tünetek az anyai autoantitestek eliminációjával - néhány hónapon belül - spontán és nyom nélkül elmúlnak

Buyon et al, Journal of Leukocyte Biology, 1998;63(3):281-7.

Neonatalis lupus – cardialis manifesztáció

- Congenitalis szívblokk: 66%-ban pacemakert igényel. Leggyakrabban komplett, de I. vagy II. fokú AV-blokk is előfordul
- QTc intervallum megnyúlás
- Sinus bradycardia: spontán rendeződhet
- myocarditis, késői DCM, endocardialis fibroelastosis, AV csomó fibrosisa jelentkezhet
- Szűrés: 18-28. terhességi hét között – magzati szívhangok vizsgálata, intrauterin echocardiographia
- Kezelés:
  - Dexamethasone (átjut a placentán)- komplett szívblokkban nincs tartós hatása
  - Hydroxychloroquine: talán csökkenti a kongenitális szívblokk előfordulásának kockázatát

Gordon C. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004;18:359-79.
Buyon et al, Journal of Leukocyte Biology, 1998

Terhesség egyéb szisztémás autoimmun betegségek során

Sjögren-szindróma

- aSS-A és aSS-B autoantitestek jelenléte miatt neonatalis lupus alakulhat ki

Dermatomyositis/polymyositis

- kissúlyú- és halvaszületések aránya nagyobb
- Inaktív betegség esetén lényegesen jobb eredmények (43% vs 13% magzati veszteség)

Scleroderma

- a terhesség életveszélyes helyzetet teremthet, szív- tüdő- és veseérintettség esetén ezért kontraindikált
- renalis krízis kockázata magasabb
- microkimérizmus (perzisztáló magzati sejtek az anya testében) szerepet játszhat a scleroderma pathogenesisében
- A kedvezőtlen kimenetel kockázata általában magasabb

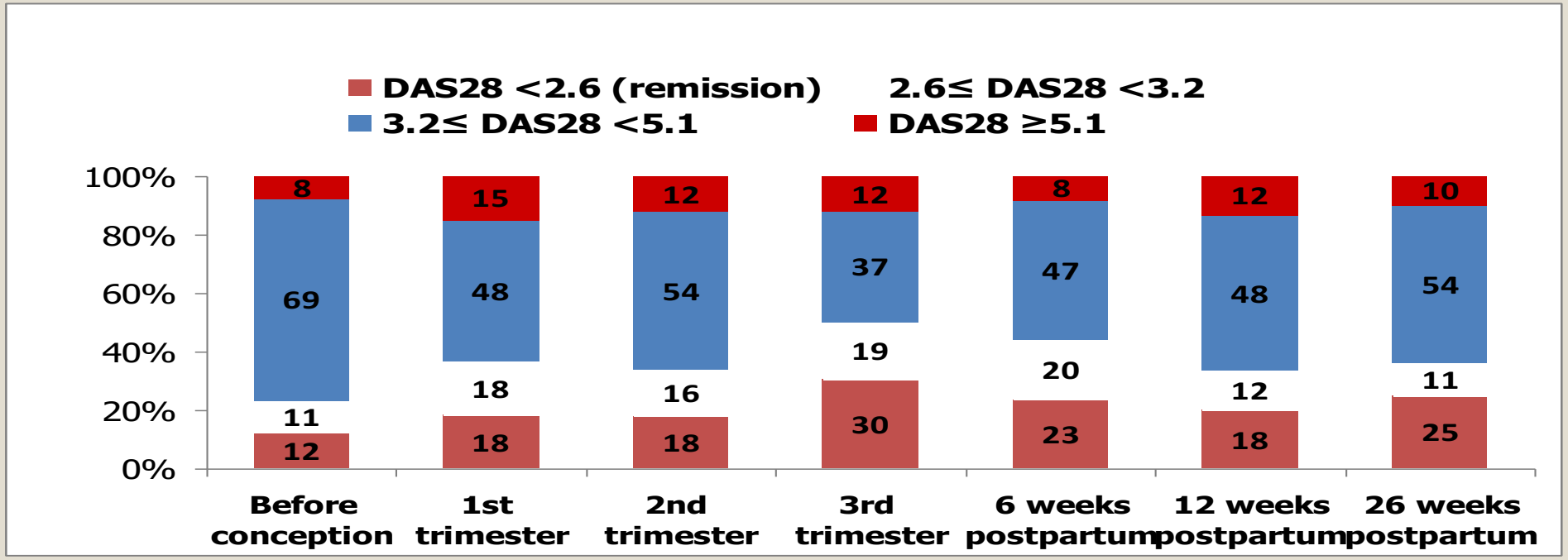
Carvalheiras et al, Autoimmunity Reviews 2012 (11) A520-530.

Rheumatoid arthritis és terhesség

- A terhességek túlnyomó részében (54-83%) az RA aktivitása mérséklődik, de előfordul, hogy a betegség aktív marad és folyamatos kezelés szükséges
- Az aktivitás csökkenése nem jár RF, ACPA csökkenéssel
- RF, ACPA negatív terhesek gyakrabban kerülnek remisszióba
- RA-s betegek 40-50%-a igényel kezelést terhesség során
- Az első 24 postpartum hónapban az RA prevaleciája emelkedik
  - shared epitop mikrokimérizmusa?
  - Prolaktin proinflammatorikus szerepe?
  - Th2 dominancia lassú lecsengése?
- A betegség aktivitása alacsony születési súllyal korrelál

Makol et al. Drugs. 2011; 71(15) 1973-87
de Man et al. Arthritis Rheum. 2009; 60(11): 3196-206
Norgaard et al. J Intern Med. 2010; 268(4): 329-37
Wallenius et al. Arthritis Rheum. 2011; 63: 1534-42
Wallenius et al. Ann Rheum Dis 2010: 69(2):332-6

RA betegségaktivitás terhesség során



- n=84 az 1. trimesztertől a 26. postpartum hétig, n=41 fogantatás előtt
- A betegek közel 50%-ánál alacsony volt a betegség aktivitása és 27% volt remisszióban a 3. trimeszterben
- A mérsékelt aktivitású betegek aránya csökkent a terhesség alatt, míg a magas betegségaktivitású betegek hányada nem változott

de Man et al, Arthritis Rheum 2008;59(9):1241-8.

A terhesség kimenetele RA-ban

	RA n (%)	No RA n (%)
Koraszülés (wk 32-36)	94 (7.8)	45754 (5.3)
Koraszülés (< 32 weeks)	17 (1.4)	8090 (0.9)
Apgar Score (at 5 min)	19 (1.6)	12246 (1.4)
Small for gestational age	71 (5.9)	32939 (3.8)
Halvaszülés	11 (0.9)	3862 (0.4)
Congenitalis abnormalitás	51 (4.3)	26519 (3.0)

- Terhesség kimenetelének összehasonlítása RA-s (n=1119) és nem RA-s (n=870380) nőkben
- RA-s terheseknek minden kedvezőtlen kimenetelre magasabb a prevalenciája, kivéve az alacsony Apgar score-t

Norgaard et al, *J Intern Med* 2010;268(4):329-37.

RA kezelése terhesség során

- Cél: már a fogantatás előtt stabilizálni a betegséget és olyan gyógyszereket használni, ahol a várható előnyök meghaladják az anyai és a magzati kockázatot

- Valójában: meg kell találni a törékeny egyensúlyt a potenciálisan magzatkárosító gyógyszerhasználat illetve az anyára és a magzatra egyaránt káros betegségfellángolás között

TERHESSÉG ALATTI GYÓGYSZERES KEZELÉS IMMUNBETEGSÉGEKBEN

Glükokortikoidok

- szinte változatlanul alkalmazhatóak terhesség és szoptatás alatt
- szájpadhasadék gyakoriság-fokozódásával kapcsolatban megnyugtatóan kizárták az összefüggést
- az inzulin rezisztenciát azonban rontja
- a magzatba az anyai dózis alig 10%-a jut át
- A fluorinált glükokortikoidok nagyobb hányada jut át a placentán (neonatalis lupus, tüdőérlelés)

Antimaláriás szerek

- Kezdeti túlzott óvatosság egyetlen 1964-es eset kapcsán (látási és hallási rendellenességeket tapasztaltak egy hydroxychloroquine-t (HCQ) szedő anya több gyermekénél)
- manapság talán a legegyértelműbben biztonságos DMARD terhesség és szoptatás során
- Lupusban igazolták, hogy a szedett HCQ leállítása a betegség fellángolását okozza
- a legtöbb a tapasztalat HCQ-val van, mely nálunk nincs forgalomban...

Bermas, Curr Opin Rheumatol 2014,26:334-40.

Sulfasalazine

- A SSZ és metabolitja, a sulfapyridine is átjut a placentán, nincsenek érdemi hatással a magzatra
- A folsav felszívódását gátolja, emiatt a SSZ-t szedő terhes nők folsav-pótlására fokozottan figyelni kell, ajánlott dózis napi 5 mg
- az egészséges, terminusra született csecsemőknél a szoptatáskor sem kell kihagyni
- icterusos újszülöttek anyatejes táplálása nem ajánlott a szedése esetén

Flint J et al, Rheumatology, epub ahead of print
Bermas, Curr Opin Rheumatol 2014,26:334-40.

Methotrexate

- Teratogén és embriotocixus, ectopiás terhességek terápiás abortus-indukciójára is használják
- In utero expositio: Mtx-szindróma (craniofacialis fejlődési rendellenességek, végtagrövidülés, mentális retardáció)
- Legalább 3 hónappal a tervezett fogamzás előtt ki kell hagyni, 5 mg/nap folsavpótlást folytatva terhesség alatt is
- Szoptatás alatt sem ajánlott

Bermas, Curr Opin Rheumatol 2014,26:334-40.
Soh et al, Rheumatology 2015;54:572-87.

Leflunomid

- 2 évvel a tervezett terhesség előtt ki kell hagyni
- VAGY: “washout” cholestiraminnal: 11 napig napi 3x8 gramm, addig ismételve, amíg a LEF plazmaszintje 0,02 mg/ml alá nem csökken - ezt véletlen expozíció esetén is ajánlott elvégezni
- Magyarországon a cholestiramin jelenleg nincs törzskönyvezve...
- LEF szedés során a szoptatás sem ajánlott

45 nő, aki prekoncepcionálisan vagy az első trimeszterig legalább 1 dózis LEF-et vett be

- Azok között, akik már terhesen is legalább egy dózist bevettek:
  - 2/16 (=12,5%) major rendellenesség
  - 11/16 (=68,75%) két vagy több minor anomália
- Akik csak prekoncepcionálisan szedték (2 éven belül):
  - 15/29 (51,72%) két vagy több minor anomália

Cassina et al, Arthritis Rheum 2012;64:20285-94.
Flint et al Rheumatology, epub ahead of print

Azathioprin

- a placenta nem bontja le az aktív metabolitra, így a magzatra nincs hatással
- ellentmondásos adatok vannak a kissúlyú újszülöttek számának növekedését illetően, de a legújabb adatok ez ellen szólnak
- egyre több, transzplantált és IBD-s beteg terhességéből nyerünk bizonyítékokat, mely az ártalmatlanságot támogatja, különösen 2mg/ttkg alatti napi dózisokban
- szoptatás során is biztonságos

Casanova et al, Am J Gastroenterol 2013;108:433-40.
Flint J et al, Rheumatology, epub ahead of print

Calcineurin-inhibitorok

- ciklosporin-A, takrolimus
  - Metaanalízis alapján nem teratogén
  - Biztonsággal adható terhesség során, a legkisebb hatásos dózisban
  - Adható szoptatás során, bár az anyatejbe változó koncentrációban kiválasztódik

Ciklofoszfamid

- embryotoxicus, teratogén, magas a kiváltott vetélések száma
- gonadotoxicus
- Lehetőség szerint kerülni kell az alkalmazását
- Ha az első trimeszterben elkerülhetetlen az alkalmazása, abortus indikációja megfontolandó
- A 2-3. trimeszterben életet veszélyeztető anyai szituációban megfontolható az alkalmazása
- Szoptatással kapcsolatban nincs elég adat, nem ajánlott

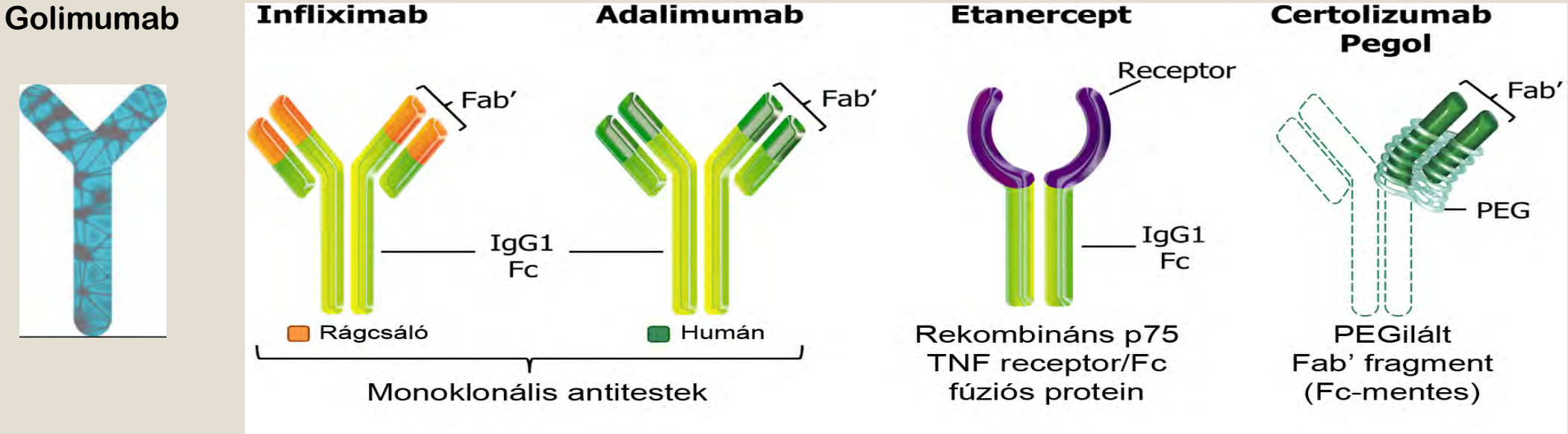
Flint J et al, Rheumatology, epub ahead of print
Soh et al, Rheumatology 2015;54:572-87

Anti-TNF szerek és terhesség

- Ellentmondásos a megítélésük terhességben
- izolált congenitalis anomáliákról vannak esetismertetések, de nincs egyértelmű mintázat, nem lehet belőlük általánosítani
- a gastroenterologus társadalom is érdekelt a tapasztalatszerzésben
- Az extrém elővigyázatosság oka egyetlen eset: IBD-s nő infliximab kezelését fenntartották terhesség alatt, a csecsemőt 3 hónaposan BCG-zték, 4,5 hónaposan disszeminált Tbc-ben meghalt
- Konklúzió: in utero 3. trimeszterben anti-TNF-nek kitett csecsemők NE kapjanak ÉLŐ vakcinát 6 (7?) hónapos korig
- Szoptatás alatt az anti-TNF szerek biztonságosak (az anyatejbe az IgA molekulák szekretálódnak leginkább), ha IgG mégis átjut, az a csecsemő gastrointestinalis traktusában lebomlik
- Összességében több mint 15 év tapasztalat
- Két nagyobb (40, ill. 83 anti-TNF felhasználó terhest vizsgáló) prospektív vizsgálat sem találta fokozottabbnak a magzati károsodás kockázatát az átlagpopulációhoz képest

Cheent K et al, J Crohns Colitis 2010;4:603-5.
Soh et al, Rheumatology 2015;54:572-87.
Chambers et al, Birth Defects A Clin Mol Teratol 2012;94:607-611.

Anti-TNF szerek és terhesség



- A placentán csak az IgG típusú immunglobulinok jutnak át, aktív transzporttal
- Az aktív transzport a neonatalis Fcγ receptorokon keresztül valósul meg
- A neonatalis Fcγ receptorok a 13. hét után kezdenek expresszálódni
- A magzati IgG szint a 20. héttől kezdve logaritmikusan emelkedik

McConnell et al. Inflamm Bowel Dis 2016;22:213-223.

Tehát...

- Mivel az organogenezis a 11. terhességi hétig megtörténik, valószerűtlen, hogy a TNF-α inhibitorok malformációt, congenitalis anomáliákat okozzanak – hiszen addig át sem jutnak a magzatba...
- A TNF-α inhibitorok kihagyása a megjósolhatatlan hosszúságú prekoncepcionális időszakban szükségtelen.
- Mivel a certolizumab PEGolnak nincsen Fc fragmentuma, mely a neonatális Fcγ-receptorhoz kapcsolódhatna, és egyébként sem IgG1, hanem IgG4 típusú molekula, aktív transzplacentális transzportja nem valósul meg.
- Az etanercept pedig nem intakt IgG molekula, kevéssé kötődik a placentán lévő Fcγ-receptorhoz, emiatt szintén sokkal kisebb arányban jut a magzati keringésbe, mint a többi TNF-α inhibitor
- Az agresszív RA-ban szenvedő, mással remisszióba nem hozható betegeknél biztonságosabb NEM kihagyni a prekoncepcionális időszakban a TNF-α inhibitorokat

Ostensen M, Curr Opin Pharmacology 2013;13:470-475

Ahol már adható terhesség alatt is...

A terhesség során mikor állítsuk le?

- Infliximab: 30-32. hét között
- Golimumab: 34-36. hét között
- Adalimumab: 36-38. hét között
- Certolizumab PEGol: nem kell kihagyni
- Etanercept: 3. trimeszterben

Újraindítás: 24 órával hüvelyi szülés után
48 órával császármetszés után

DE: ezekben az esetekben 6-12 hónapos koráig élő vakcinát (BCG, rotavírus) NEM kaphat az újszülött

McConnell et al. Inflamm Bowel Dis 2016;22:213-223.

Egyéb biológiai terápiák

Tocilizumab

- IgG1 molekula - aktív transzplacentaris transzport
- 3 hónappal a fogamzás előtt el kell hagyni, de a véletlen első trimeszteri expozíció valószínűleg nem káros
- szoptatás: nincsenek adatok

Rituximab

- 6 (12?) hónappal fogamzás előtt le kell állítani
- De van néhány adat arra vonatkozóan, hogy nem teratogén, és csak a 2-3. trimeszteri expozíció okoz B-sejt depléciót
- Emiatt, korai első trimeszteri véletlen expozíció valószínűleg nem káros
- Szoptatással kapcsolatban nincs adat

Abatacept, anakinra

- Kevés adat áll rendelkezésre, nem javasolt
- Véletlen, kora-első trimeszteri expozíció ártalmatlan lehet
- Nincs adat a szoptatáskori használatra

Gerosa et al, Expert Opin Pharmacotherapy 2016;17(11):1539-1547.

HABITUÁLIS ABORTUS

Habitualis abortus háttere

- Anatómiai okok
- Hormonális okok
- Thrombophilia
- Infekció
- Férfi tényezők
- Alloimmun tényezők
- Környezeti és pszichológiai tényezők
- Genetikai abnormalitások
- Antifoszfolipid szindróma

Antifoszfolipid szindróma (APS) - Epidemiológia

- A habituális vetélők 20%-ának van valamilyen autoimmun rendellenessége
- A habitualis vetélés hátterében a leggyakoribb autoimmun tényező az antifoszfolipid antitest pozitivitás
- A 3x vagy többször vetélt nők 15%-a antifoszfolipid antitest pozitív
- Az antifoszfolipid antitest pozitív nők vetélésének aránya kezelés nélkül 50-90%

APS – laboratóriumi kritériumok

- Anti-kardiolipin antitest
- Anti-β2-glikoprotein I antitest

} Közepes vagy magas titerben

- Lupus anticoagulans jelenség

} 12 hét különbséggel ismételve

Miyakis S et al, J Thromb Hemost 2006;4:295-306.

Antifoszfolipid szindróma terhességi vonatkozásai

Nem csak a habituális vetélés klinikai kritériumtünet!

- Ultrahanggal vagy a magzat közvetlen vizsgálatával bizonyítottan morfológiailag normális foetus halála a 10. gestatiós héten vagy később, egy vagy több alkalommal
- Súlyos praeeclampsia, eclampsia vagy súlyos placentaelégtelenség miatt bekövetkező koraszülés morfológiailag normális újszülöttel a 34. gestatiós hétig
- Egyéb okkal nem magyarázható spontán vetélés a 10. gestatiós hét előtt 3 vagy több alkalommal

Miyakis et al. J Thomb Haemost. 2006;4:295-306.

APS - Immunpatológia

- Az antifoszfolipid antitestek (aPL) megnövelik a thrombocyták membránjának glikoprotein IIb/IIIa illetve IIIa expresszióját, ezzel elősegítve a thrombocyta aggregációt
- Endothelsejteket és monocytákat aktiválnak az aPL-ek, következményesen a sejtadhéziós molekulák expressziója fokozódik ezen sejtek felszínén
- aPL trombózist generál a placentában az annexin A5 antikoaguláns pajzsával interferálva
- aPL-ek megváltoztatják a trophoblast sejtek érését, mozgását és inváziós képességét
- Az anti-β2-glikoprotein I antitestek gyulladásos választ generálnak a trophoblast sejtekben
- Komplement-aktiváció útján gyulladásos mechanizmusok is aktiválódnak
- A patogenezis egyik alapelemének a gyulladást tartják
- A foeto-placentaris egység szöveti károsodását a mikroangiopathia és a gyulladás együttesen okozza

Anticoagulánsok hatásai az immunválaszra

Aspirin

- Gátolja a tromboxán A2-t, ezzel növeli az uterus ereinek véráramlását
- Stimulálja az IL3-at, mely a beágyazódáshoz és a placenta növekedéséhez szükséges

Heparin

- Csökkenti az NK sejtek citotoxicitását
- Megelőzi az aPL indukált trophoblast gyulladást és –sejthalált
- Gátolja a fehérvérsejtek adhézióját
- Blokkolja az IFNγ-szignalizációt
- Gátolja a komplement-aktivációt
- Megszünteti az I. trimeszterbeli villosus trophoblast apoptózist

Kwak-Kim et al, Am J Reprod Immunol 2013;69:596-607.

Antifoszfolipid szindróma terhességi vonatkozásai

- Lupus anticoagulans pozitivitás jobb prediktora a kedvezőtlen kimenetelnek, mint az aCL és az aβ2GPI jelenléte
- Protrombin elleni antitestek is gyakoribbak habituális vetélés esetén
- Hydroxychloroquin jótékony hatása valószínű
- Kezelés:
  - APA pozitivitás esetén aszpirin (2. trimeszter végéig) (de LMWH jótékony hatású itt is)
  - Definitív APS: aszpirin (100 mg) + preventív dózisú LMWH (UFH-ra több adat...)
  - Intermedier esetek: egyedi mérlegelés (ld. később)
  - Terápia refrakteritás: IVIG? Steroid? Plazmaferezis?

Vashisht A. JR Coll Physicians Edinb 2005;35:337-9.
Carvalheiras et al, Autoimmunity Reviews 2012 (11) A520-530.
Akimoto et al. Am J Med 2001;110:188-91.
Arai et al Am J Reprod Imunol 2003;50(3):202-8
Andreoli et al, Ann Rheum Dis 2017;76:476-85.

Intermedier esetek...

- Magas aPL titer: 5,7x-es rizikó az adverz terhességi kimetetelre (kiegészítő kezelés?)
- Alacsony aPL koncentráció, de típusos klinikum: “kritériumot nem teljesítő APS” – kezelni APS-ként kell
- Egyszeres illetve többszörös aPL pozitivitás: ugyanolyan kezelés esetén nincs különbség a kimenetelben
- “csak IgM” aPL: ha konzekvens, ugyanúgy kell értékelni és kezelni, mint az IgG-t
- “ritka” antifoszfolipid antitestek: típusos klinikum esetén APS-ként kell kezelni
- Asszisztált reprodukció esetén:
  - ASA-t szedő betegek 3 nappal a petesejt punkció előtt függesszék fel az ASA-t, másnap kezdjék újra
  - Ha nem szed tartósan ASA-t, az embrió transzfer napján kell elkezdeni LMWH-val együtt
  - LMWH-t 12 órával a punkció előtt elhagyni, ha nincs vérzés, aznap újraindítani

Kwak-Kim et al, Am J Reprod Immunol 2013;69:596-607.

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!