



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **" ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ "**

υπό

**ΑΓΓΕΛΙΚΗΣ Ν. ΚΟΤΣΙΑΥΤΗ**

Ειδικευόμενης Αιματολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

### **Επιβλέπων:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής , Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
3. Κωνσταντίνος Σπανός , Αγγειοχειρουργός , Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική Κλινική ΠΓΝΛ

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός , Επιμελητής Α' ΕΣΥ

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Thrombosis of the upper extremity during pregnancy and postpartum period

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*«Τὸν ἰητρὸν δοκέει μοι ἄριστον εἶναι πρόνοιαν ἐπιτηδεύειν προγιγνώσκων γὰρ καὶ προλέγων παρὰ τοῖσι νοσέουσι τὰ τε παρεόντα καὶ τὰ προγεγονότα καὶ τὰ μέλλοντα ἔσεσθαι, ὅκόσα τε παραλείπουσιν οἱ ἀσθενέοντες ἐκδιηγούμενος, πιστεύοιτ' ἂν μᾶλλον γιγνώσκειν τὰ τῶν νοσεόντων πρήγματα, ὥστε τολμᾶν ἐπιτρέπειν τοὺς ἀνθρώπους σφέας ἑωυτοὺς τῷ ἰητρῷ. Τὴν δὲ θεραπείην ἄριστα ἂν ποιέοιτο, προειδὼς τὰ ἐσόμενα ἐκ τῶν παρεόντων παθημάτων».*

Ιπποκράτης ο Κῶος ( 460 π.Χ –370 π.Χ)"Προγνωστικόν"

Σύμφωνα με τον πατέρα της ιατρικής ,τον Ιπποκράτη, σημαντική αρετή που θα πρέπει να διέπει κάθε ιατρό είναι η ικανότητα της «πρόνοιας». Μέσω της αξιολόγησης των δεδομένων του παρελθόντος , του παρόντος μα και του μέλλοντος ο ιατρός – θεραπευτής θα είναι σε θέση να λάβει την ορθότερη θεραπευτική απόφαση ως προς τη διαχείριση του ασθενούς του ‘ καλλιεργώντας παράλληλα και κερδίζοντας την εμπιστοσύνη του.

Ολοκληρώνοντας το πόνημα της Διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να επιστήσω την προσοχή στη σημασία της ορθής αξιολόγησης και διαχείρισης γυναικών με θρόμβωση άνω άκρου κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας. Η κύηση αποτελεί γεγονός που συνοδεύεται από πληθώρα φυσιολογικών παθοφυσιολογικών μεταβολών που ορισμένες φορές μπορεί να επιπλακούν με παθολογικές καταστάσεις , καθιστώντας τη διαχείριση της ομάδας αυτής των ασθενών ιδιαίτερα περίπλοκη και απαιτητική , δεδομένου πως η γυναίκα δεν αντιμετωπίζεται ως απλή μονάδα αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αξιολογείται συνεχώς και ο παράγοντας – έμβρυο /νεογνό.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντά μου και επικεφαλής του Μεταπτυχιακού προγράμματος , καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, κύριο Ματσάγκα Μιλτιάδη για το υψηλό επίπεδο γνώσεων που μας πρόσφερε καθ’ όλη τη διάρκεια της εκπαίδευσής μας, καθώς επίσης και την Αιματολόγο, κυρία Λευκού Ελευθερία που μου έδωσε την ευκαιρία να εντρυφήσω σε ένα εξειδικευμένο πεδίο της Αιματολογίας της Κύησης , προσφέροντάς μου την αμέριστη στήριξη και καθοδήγησή της . Επιπροσθέτως , θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μητέρα μου, Όλγα και τον αδερφό μου, Κωνσταντίνο που είναι οι στυλοβάτες κάθε προσπάθειάς μου. Ειδική μνεία θα ήθελα να κάνω στον πατέρα μου , Νίκο που παρότι δεν βρίσκεται πλέον μαζί μας, αποτελούσε πάντα την εφελτήριο δύναμή μου.

Σας ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη και την υποστήριξή σας στην διεξαγωγή και ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Με εκτίμηση

Κοτσιαύτη Αγγελική

## Περίληψη

Η θρόμβωση του άνω άκρου αποτελεί ασυνήθιστο σημείο εκδήλωσης θρομβωτικού επεισοδίου στον γενικό πληθυσμό , ενώ η εκδήλωση θρόμβωσης άνω άκρου κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας καθίσταται ακόμα σπανιότερη κατάσταση. Κατανοώντας τις ιδιαίτερες παθοφυσιολογικές μεταβολές που διέπουν το φαινόμενο της εγκυμοσύνης καθώς και την περίοδο μετά τον τοκετό ,αντιλαμβανόμαστε τη σημασία ορθής διερεύνησης των αιτιολογικών παραγόντων που προκάλεσαν το θρομβωτικό επεισόδιο καθώς και την αξία της επιλογής της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης . Οι παράμετροι νεογνό και έμβρυο θα πρέπει να λαμβάνονται συνεχών υπόψη σε κάθε απόφαση τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική . Η παρούσα εργασία αποτελεί αναδρομική μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης περιστατικών θρόμβωσης άνω άκρου κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας . Στη μελέτη μας αξιολογήθηκαν οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες πρόκλησης του θρομβωτικού επεισοδίου , η θέση εντόπισης της θρόμβωσης, η χρονική στιγμή εκδήλωσής της καθώς και οι θεραπευτικές επιλογές που χρησιμοποιήθηκαν. Οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις με ολιγάριθμες δημοσιευμένες αναφορές στη βιβλιογραφία.

**Λέξεις- Κλειδιά:** θρόμβωση , άνω άκρο , κύηση, εγκυμοσύνη , λοχεία

## **Abstract**

Thrombosis of the upper extremity is an uncommon occurrence of a thrombotic episode in the general population, while the occurrence of upper extremity thrombosis during pregnancy and postpartum period becomes an even rarer condition. By understanding the particular pathophysiological changes that govern the phenomenon of pregnancy as well as the postpartum period, we understand the importance of properly investigating the etiological factors that caused the thrombotic episode as well as the value of choosing the appropriate treatment. Neonatal and fetal parameters should be constantly taken into consideration in every decision, both diagnostic and therapeutic. This work is a retrospective literature review study of cases of upper extremity thrombosis during pregnancy and postpartum period. In our study, the possible etiological factors causing the thrombotic episode, the location of the thrombosis, the time of its manifestation as well as the therapeutic options used were evaluated. These cases are rare clinical manifestations with few published reports in the literature.

**Key words:** thrombosis, upper extremity, pregnancy, postpartum

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου .....	7
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα.....	15

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης .....	16
2.2 Κριτήρια ένταξης .....	16
2.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	17
2.4 Εξαγωγή δεδομένων .....	18
2.5 Ορισμοί.....	19

#### Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών ή περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών .....	20
3.2 Επιλογή ασθενών.....	21
3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων .....	21

#### Κεφάλαιο 4 Συζήτηση ..... 25 |

#### Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα ..... 28 |

#### Σύνοψη Διατριβής..... 29 |

#### Βιβλιογραφία ..... 30 |

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

#### 1.1 Περιγραφή νόσου - θέματος

##### Εισαγωγή

Η θρόμβωση του άνω άκρου αποτελεί ασυνήθιστη θέση εκδήλωσης θρομβωτικού επεισοδίου, ενώ η εκδήλωση θρόμβωσης άνω άκρου κατά τη διάρκεια της κύησης ή/και της λοχείας αποτελεί ακόμα σπανιότερη κατάσταση. Η θρόμβωση άνω άκρου μπορεί να αφορά το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο και ακόμα σπανιότερα το επιπολής. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση του άνω άκρου αντιπροσωπεύει περίπου το 5-11%<sup>1,2</sup> του συνόλου των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων στο γενικό πληθυσμό με την ετήσια επίπτωσή της να υπολογίζεται περίπου στο 1-2/100.000<sup>3</sup>, ενώ η παθοφυσιολογία ποικίλει ανάλογα τον αιτιολογικό παράγοντα. Βασιζόμενη στον εκλυτικό παράγοντα ταξινομείται σε πρωτογενής ή δευτερογενής. Στα πρωτοπαθή αίτια, η πλειοψηφία των περιπτώσεων προκαλείται από μηχανικά αίτια. Η πρωτοπαθής θρόμβωση του άνω άκρου, επίσης γνωστή ως θρόμβωση προσπάθειας, περιλαμβάνει επιπλέον ανατομικές ανωμαλίες όπως η παρουσία υπεράριθμης αυχενικής πλευράς. Ιστορικά οι πρώτες αναφορές πρωτοπαθούς θρόμβωσης άνω άκρου περιγράφηκαν από τον James Paget το 1875 και τον Leopold van Schrotter το 1884.<sup>3</sup> Συνηθέστερα, η θρόμβωση του άνω άκρου αποτελεί δευτεροπαθή εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων όπως οι συμπαγείς όγκοι, αιματολογικές παθήσεις (κυρίως μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και λιγότερο συχνά θρομβοφιλίες) καθώς και αυτοάνοσα νοσήματα. Η κυριότερη αιτία δευτεροπαθούς θρόμβωσης άνω άκρου είναι η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων και PICCS (peripherally inserted central catheters).

##### Παθοφυσιολογία θρόμβωσης άνω άκρου

Η πρόκληση θρόμβωσης σε κλάδους του εν τω βάθει ή επιπολής φλεβικού δικτύου του άνω άκρου αποτελεί απόρροια πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών εκλυτικών παραγόντων που ανάλογα τη φύση τους διαφοροποιούνται τόσο ως προς τον μηχανισμό ανάπτυξης του θρόμβου όσο και ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την πρόγνωση των υποτροπών.

## Πρωτοπαθή αίτια

Η πρωτοπαθής θρόμβωση , γνωστή επίσης ως θρόμβωση προσπάθειας προκαλείται από μηχανικά αίτια και ανατομικές ανωμαλίες ή παραλλαγές ανατομικών δομών που παρακωλύουν τη φυσιολογική ροή του αίματος εντός του αγγείου. Τα κύρια αίτια περιλαμβάνουν μη φυσιολογική πλάγια είσοδο του ρομβοειδούς συνδέσμου (rhomboid ligament / costoclavicular ligament / Halsted's ligament ) εντός της πρώτης πλευράς , υπερτροφία σκαληνού μυός καθώς και στενή φλεβική θωρακική έξοδος .<sup>1</sup> Άτομα που κάνουν συχνές επαναλαμβανόμενες κινήσεις όπως αθλητές, ζωγράφοι, κ.ά. είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη θρόμβου. Η μασχालιαία και η υποκλείδια φλέβα είναι αυτές που συνήθως εμπλέκονται στην ανάπτυξη θρόμβου.<sup>1</sup>

Το σύνδρομο Paget-Schroetter (Paget-Schroetter syndrome -PSS) αναφέρεται στην πρόκληση φλεβικής θρόμβωσης στα πλαίσια του συνδρόμου θωρακικής εξόδου (Thoracic outlet syndrome –TOS ). Το TOS περιλαμβάνει ένα σύνολο συμπτωμάτων που προκύπτουν από τη συμπίεση του βραχιονίου πλέγματος, της υποκλείδιας φλέβας ή της υποκλειδίου αρτηρίας.<sup>4</sup> Συνήθως η επαναλαμβανόμενη εναέρια δραστηριότητα του βραχίονα επάγει την πρόκληση του θρόμβου. Κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας αυτός ο κίνδυνος αυξάνει περισσότερο δεδομένου ότι κατά το διάστημα αυτών των περιόδων ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου είναι τέσσερις και πέντε φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες.<sup>5</sup>

Οι παραλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα μικροτραυματισμούς στο ενδοθήλιο των φλεβών με αποτέλεσμα να προκαλείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής του αγγείου , διαταραχή της ροής , στάση και τελικά ανάπτυξη θρόμβου.

## Δευτεροπαθή αίτια

Το 80-90% <sup>1</sup> των περιπτώσεων θρόμβωσης άνω άκρου οφείλονται σε δευτεροπαθή αίτια , με τις κακοήθειες και την τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων και γραμμών να ευθύνονται για την πλειοψηφία των περιπτώσεων. Τόσο οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες που τοποθετούνται στην υποκλείδια ή την σφαγίτιδα φλέβα όσο και οι περιφερικοί καθετήρες έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη θρόμβου. Μελέτες δείχνουν ,μάλιστα, πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της διαμέτρου του καθετήρα και της διαμέτρου της φλέβας ως προς την επίδραση της αιματικής ροής εντός του αγγείου. Συγκεκριμένα όσο ελαττώνεται η αναλογία τόσο μειώνεται και η ταχύτητα ροής εντός του αγγείου .<sup>1,6</sup> Οι περιπτώσεις εν τω βάθει θρόμβωσης άνω άκρου οφειλόμενες σε χρήση καθετήρα κατά την κύηση είναι εξαιρετικά σπάνιες με τη συχνότητα παρουσίασης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης οφειλόμενης σε PICC κατά την εγκυμοσύνη να κυμαίνεται από 1.8% έως 8.4%.<sup>7-9</sup>

Η θρομβοφιλία αποτελεί παράγοντα που σχετίζεται με εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων όπως πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων κυρίως στα κάτω άκρα , ενώ η συσχέτισή της με εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις άνω άκρου είναι εξαιρετικά σπάνιες. Οι συχνότερες θρομβοφιλίες αφορούν γονιδιακούς πολυμορφισμούς του παράγοντα



V Leiden καθώς και μεταλλάξεις στο γονίδιο της προθρομβίνης G20210. Η μεταβίβασή τους πραγματοποιείται μέσω αυτοσωμικού κυρίαρχου τύπου κληρονομικότητας. Η συχνότητάς τους κυμαίνεται από 3% έως 7% στον γενικό πληθυσμό που αφορά τους κατοίκους της νότιας και βόρειας Ευρώπης, ενώ εμφανίζονται σπάνια στην Αφρική και την Ασία.<sup>10</sup> Άλλες πιο σπάνιες θρομβοφιλικές καταστάσεις περιλαμβάνουν την έλλειψη της αντιθρομβίνης III (AT), την έλλειψη πρωτεΐνης S και έλλειψη πρωτεΐνης C.

Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συσχετιστεί με εκδήλωση θρομβωτικών συμβάντων κυρίως όταν συνυπάρχει με μετάλλαξη του γονιδίου MTHFR 6777CT και του MTHFR 1298AC. Η υπερομοκυστεϊναιμία οφείλεται κυρίως σε ανεπάρκεια των βιταμινών του συμπλέγματος B (B6, B9, B12) ή σε μεταλλάξεις σε ειδικά ένζυμα όπως μεταλλάξεις στη β-συνθετάση κυσταθειονίνης (cystathionine b-synthase) ή στη μεθυλενοτετραϋδροφολική αναγωγή (cystathionine b-synthase).<sup>10</sup>

Στις επίκτητες θρομβοφιλίες συμπεριλαμβάνεται μια επιπλέον οντότητα το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), γνωστό επίσης και ως σύνδρομο Hughes. Πρόκειται για μια σπάνια συστηματική, αυτοάνοση διαταραχή, ανοσολογικής αρχής που εμπλέκει τόσο φλεβικές όσο και αρτηριακές θρομβώσεις καθώς επίσης και κλινικές μαιευτικές επιπλοκές, ενώ οφείλεται σε παρουσία αντισωμάτων έναντι των φωσfolιπιδίων. Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (antiphospholipid antibodies, aPLs), περιλαμβάνουν το αντιπηκτικό του λύκου (lupus anticoagulant, LA), IgM ή IgG αντισώματα αντικαρδιολιπίνης (anticardiolipin, aCL) καθώς και IgM ή IgG αντισώματα έναντι της β2 – γλυκοπρωτεΐνης-I (anti-b2-glycoprotein I, ab2-GP-I). Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή να εκδηλώνεται δευτεροπαθώς στα πλαίσια προϋπάρχοντος αυτοάνοσου νοσήματος, συνηθέστερα συνυπάρχει με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Σύμφωνα με τα κριτήρια Sapporo- Sydney, για να τεθεί η διάγνωση του ΑΦΣ απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός κλινικού κριτηρίου που να αφορά θρόμβωση μικρού αγγείου αρτηριακού ή φλεβικού σκέλους ή παρουσία μαιευτικής νοσηρότητας ‘ με ταυτόχρονη θετικότητα σε τουλάχιστον ένα αντιφωσfolιπιδικό αντίσωμα που ανιχνεύεται σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά δείγματα με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων. Στις μαιευτικές επιπλοκές περιλαμβάνονται καθ’ έξη αποβολές (3 ή περισσότερες) εμβρύων 1<sup>ου</sup> τριμήνου, ανεξήγητος θάνατος μετά τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ενός ή περισσότερων μορφολογικά φυσιολογικών εμβρύων, καθώς και πρόωρη γέννηση πριν από την 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ενός ή περισσότερων μορφολογικά φυσιολογικών νεογνών λόγω ανεπάρκειας του πλακούντα ή λόγω προεκλαμψίας. Από τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα το LA θεωρείται το πιο ειδικό αυτοαντίσωμα για τη διάγνωση του ΑΦΣ και για να πραγματοποιηθεί σωστός έλεγχος απαιτείται φρέσκο πλάσμα, ενώ η μέθοδος θα πρέπει να διεξάγεται σε εξειδικευμένο εργαστήριο.<sup>11</sup>

Το καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (Catastrophic antiphospholipid syndrome-CASP) αποτελεί σοβαρή οξεία επιπλοκή που σχετίζεται με πολυοργανική ανεπάρκεια εξαιτίας εκτεταμένης θρομβωτικής μικροαγγειοπαθητικής νόσου (thrombotic microvascular angiopathy, TMA).<sup>12</sup> Το CASP σχετίζεται με υψηλή θνητότητα στις έγκυες γυναίκες με συχνότητα μέχρι και μια στις τρεις πάσχουσες.<sup>12</sup> Η εκδήλωσή του βασίζεται στο μοντέλων των «πολλαπλών χτυπημάτων», γνωστό ως “multi-hit phenomenon”, κατά το οποίο

προηγείται μια αρχική ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλεί την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου με επακόλουθο το δεύτερο στάδιο δημιουργίας του θρόμβου.<sup>12,13</sup> Οι κύριοι εκλυτικοί παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με την εκδήλωση του φαινομένου περιλαμβάνουν λοιμώξεις, χειρουργικές παρεμβάσεις, τραυματισμούς, αιμορραγία, σύνδρομο απόσυρσης μετά τη διακοπή αναστολέων βιταμίνης K, καθώς επίσης καταστάσεις όπως ο τοκετός και η λοχεία. Το σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά με τη μορφή «θρομβωτικής καταιγίδας» (“thrombotic storm”) προκαλώντας ταυτόχρονη βλάβη σε πολλαπλά όργανα. Ακόμη μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης ή και ως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS), με υψηλή θνητότητα.

Μια ακόμη κλινική οντότητα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι το οροαρνητικό-αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (seronegative antiphospholipid syndrome – SN-APS) το οποίο χαρακτηρίζεται από παρουσία κλινικής εικόνας συμβατής με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο χωρίς να ανευρίσκονται θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Συνήθως αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού σε περιπτώσεις ασθενών με κλινική εικόνα συμβατή με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο – φλεβικές ή αρτηριακές θρομβώσεις, καθ’ έξυ αποβολές ή θρομβοπενία<sup>14</sup> - οι οποίοι ωστόσο παρουσιάζουν σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις αρνητικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Οι πρώτες αναφορές σχετικά με το οροαρνητικό-αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο παρουσιάζονται από τους Hughes και Khamashta το 2003<sup>15</sup>. Παράγοντες που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του SN-APS και βρίσκονται υπό μελέτη αποτελούν οι: φωσφατιδυλαιθανολαμίνη (phosphatidylethanolamine – PE), αρνητικά φορτισμένα λιπίδια όπως η φωσφατιδυλινοσιτόλη (phosphatidylinositol – PI), το φωσφατιδικό οξύ (phosphatidic acid – PA) και η φωσφατιδυλοσερίνη (phosphatidylserine – PS), η αντιπηκτική πρωτεΐνη Annexin A5, η προβρομβίνη, η βιμεντίνη (vimentin) καθώς και ο ισότοπος IgA αβ2GPI.<sup>14</sup>

Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές η παρουσία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άνω άκρου σε έδαφος θρομβοφιλίας αποτελεί εξαιρετικά σπάνια περίπτωση.<sup>10</sup>

Κατάσταση η οποία, επίσης, έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άνω άκρου αποτελεί η εφαρμογή τεχνολογίας τεχνητής αναπαραγωγής (artificial reproductive technology – ART), όπου κατά την οποία χορηγούνται εξωγενείς γοναδοτροπίνες καθώς και ανάλογα γοναδοτροπινών.<sup>16</sup> Σε ποσοστό 1-25% μπορεί να αναπτυχθεί σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (ovarian hyperstimulation syndrome – OHSS).<sup>16</sup> Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών αποτελεί μια από τις σημαντικότερες ανεπιθύμητες επιπλοκές της in vitro γονιμοποίησης (in-vitro fertilisation IVF) και σχετίζεται με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

Τα συνηθέστερα αίτια θρόμβωσης άνω άκρου κατά σειρά συχνότητας αποτελούν οι φλεβικοί καθετήρας τόσο σε περιφερικά αγγεία όσο και σε κεντρικές φλέβες, οι κακοήθειες, η θρομβοφιλία καθώς και τα καλώδια των βηματοδοτών.<sup>17</sup>

## ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ – ΜΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

### Φυσιολογικές μεταβολές κατά την κύηση

Η κύηση αποτελεί μια φυσική υπερπηκτική κατάσταση, δημιουργώντας συνθήκες επίκτητης θρομβοφιλίας, στα πλαίσια προετοιμασίας του οργανισμού για την αντιμετώπιση της επικείμενης αιμορραγίας που συνοδεύει τον τοκετό. Το φαινόμενο μάλιστα καθίσταται πιο έντονο κατά το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης ενώ οι μεταβολές παραμένουν και κατά την περίοδο της λοχείας, ενώ στη συνέχεια σταδιακά επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα. Πέρα από την υπερπηκτικότητα, τη μειωμένη φλεβική εκροή και την αυξημένη φλεβική στάση η κύηση συνοδεύεται και από φυσιολογικές ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να συμβάλουν στην εκδήλωση θρομβωτικού επεισοδίου. Η μεγεθυμένη μήτρα προκαλεί συμπίεση των πυελικών φλεβών καθώς και της κάτω κοίλης φλέβας.<sup>3</sup>

### ΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (Tissue Factor, TF)

Ο ιστικός παράγοντας αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη η οποία επενδύει το τοίχωμα των αγγείων λειτουργώντας ως αιμοστατικός φάκελος. Πρόκειται για διαμεμβρανικό κυτταρικό υποδοχέα του FVIIa, που εκφράζεται σε διάφορα είδη κυττάρων όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα του υπενδοθηλίου καθώς και στις λείες μυϊκές ίνες. Ακόμη, εκφράζεται και σε διάφορα όργανα όπως ο σπλήνας, το ήπαρ, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες και οι νεφροί.<sup>18</sup> Σε περιπτώσεις ενδοθηλιακής βλάβης ο ιστικός παράγοντας συνδέεται με τον FVIIa, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του παράγοντα X σε Xa καθώς και στην ενεργοποίηση του παράγοντα IX σε IXa. Ο ιστικός παράγοντας φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κατά τη διαδικασία της εμβρυογένεσης. Συγκεκριμένα το επιθήλιο της μήτρας<sup>18</sup> αλλά και τα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα φαίνεται να εκφράζουν υψηλές συγκεντρώσεις ιστικού παράγοντα. Ο ρόλος του TF φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικός κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης καθώς θεωρείται απαραίτητος για την εμφύτευση, την αγγειογένεση και την εμβρυογένεση ενώ παράλληλα συμβάλει στην αιμόσταση.<sup>18,19</sup> Μελέτες δείχνουν πως κατά τη διάρκεια του τοκετού παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του TF στο αμνιακό υγρό.<sup>18</sup> Ακόμη, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του tissue factor pathway inhibitor (TFPI) στο ωοθυλακικό υγρό και φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην θυλακιογένεση.<sup>18</sup>

### ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ (Factor I, FI)

Το ινωδογόνο αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από έξι πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Τα επίπεδα του ινωδογόνου παρουσιάζουν αύξηση κατά την κύηση, ιδίως από την 28<sup>η</sup> εβδομάδα<sup>20</sup> της κύησης όπου φτάνουν επίπεδα ως και δύο φορές υψηλότερα από τις μη

εγκύους έως το τέλος της κύησης και της περιγεννητικής περιόδου. τα αναμενόμενα επίπεδα ινωδογόνου κατά την κύηση κυμαίνονται από 350-650 mg/dl.<sup>20</sup>

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ V ( Factor V, FV )

Ο παράγοντας V είναι πρωτεΐνη που αποτελείται από μια άλυσο και ανευρίσκεται στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, στα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών καθώς και στο πλάσμα . Η σύνδεση του ενεργοποιημένου παράγοντα Va με τον Xa αποτελεί το σύμπλεγμα της τενάσης το οποίο διαδραματίζει προεξάρχοντα ρόλο στον καταρράκτη της πήξης. Κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα του FV όπως και τα επίπεδα του FII , δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές .Συνήθως παραμένουν φυσιολογικά ή παρουσιάζουν μικρή αύξηση.<sup>21</sup>

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ VII ( Factor VII, FVII )

Ο παράγοντας VII είναι μια πρωτεΐνη σερίνης , η σύνθεση της οποίας πραγματοποιείται στο ήπαρ. Ο FVIIa συνδέεται με τον ιστικό παράγοντα οδηγώντας στην ενεργοποίηση των παραγόντων Xa και IXa. Τα επίπεδά του αυξάνονται σημαντικά κατά την περίοδο της κύησης επιτυγχάνοντας τη μέγιστη συγκέντρωση κατά το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο.<sup>21</sup>

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ VIII (Factor VIII, FVIII )

Ο παράγοντας VIII συντίθεται στο ήπαρ καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στην κυκλοφορία ανευρίσκεται σε μη ενεργό μορφή ,συνδεδεμένος με τον μεταφορέα του, τον παράγοντα von Willebrand. Μετά την ενεργοποίησή του από τη θρομβίνη , απελευθερώνεται από τον von Willebrand , δρώντας πλέον ως συμπαράγοντας του FIXa επιταχύνοντας την ενεργοποίηση του FX. Ήδη από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης τόσο τα επίπεδα του FVIII όσο και του von Willebrand αυξάνονται προοδευτικά , φτάνοντας στα μέγιστα επίπεδά τους περιγεννητικά , ενώ μετά τον τοκετό αρχίζουν σταδιακά να ελαττώνονται φτάνοντας τελικά στα προ κύησης επίπεδα. Οι μεταβολές αυτές φαίνεται να επηρεάζονται από τα επίπεδα της οιστραδιόλης.<sup>22</sup> Τα επίπεδα του FVIII:Ag αρχίζουν να αυξάνουν ήδη από την 6<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης επιστρέφοντας στα φυσιολογικά επίπεδα περίπου 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.<sup>22,23</sup> Παρόμοια κινητικότητα παρουσιάζουν και τα επίπεδα των VWF:Ag ,FVIII:C, και VWF:Rco.<sup>22</sup>

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ IX ( Factor IX, FIX )

Ο παράγοντας IX αποτελεί μια βιταμίνο –K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Ο FIX έχει διπλή οδό ενεργοποίησης τόσο μέσω του συμπλέγματος TF/VIIa όσο και μέσω του FXIa. Ο FIXa συνδέεται με τον FVIIIa οδηγώντας στην ενεργοποίηση του

παράγοντα X. Κατά τη διάρκεια της κύησης και τις πρώτες μέρες της λοχείας παρατηρείται ήπια αύξηση των επιπέδων του IX , ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μη σημειωθούν ιδιαίτερες μεταβολές.<sup>21</sup>

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ X ( Factor X , FX )

Πρόκειται για μια βιταμινο-K – εξαρτώμενη σερινική ενδοπεπτιδάση , η σύνθεση της οποίας πραγματοποιείται στο ήπαρ. Κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα του παράγοντα X δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές .Συνήθως παρουσιάζουν μικρή αύξηση ή παραμένουν φυσιολογικά

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ XI ( Factor XI, FXI )

Ο παράγοντας XI συντίθεται στο ήπαρ και με την επίδραση της θρομβίνης και του FXIIa μετατρέπεται σε ενεργή πρωτεάση . Παρουσία ασβεστίου ο FXIa ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Κατά την κύηση μπορούν να παρατηρηθούν διάφορες μεταβολές ως προς τις τιμές του παράγοντα XI, γενικότερα ωστόσο επικρατεί η ήπια μείωση των επιπέδων του.<sup>21,24</sup> Πιθανότατα η μείωση των επιπέδων του FXI να αποσκοπεί στην αντιστάθμιση των προπηκτικών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα κατά την περίοδο της κύησης.<sup>24</sup>

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ XII ( Factor XII, FXII )

Ο παράγοντας XII συντίθεται στο ήπαρ και ανήκει στις πρωτεάσες σερίνης . Η ενεργοποίησή του επάγεται από ανόργανα πολυμερή των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων οδηγώντας τελικά στην παραγωγή θρομβίνης. Κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα του FXII παρουσιάζουν προοδευτική αύξηση.<sup>21,24</sup>

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ XIII ( Factor XIII, FXIII)

Ο παράγοντας XIII αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη που ανευρίσκεται στα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών , στα μακροφάγα, στο πλάσμα , καθώς και σε κύτταρα εντός της αιματικής κυκλοφορίας όπως είναι τα αιμοπετάλια και τα μονοκύτταρα. Παρουσία ασβεστίου ο παράγοντας XIII ενεργοποιείται από τη θρομβίνη , συμβάλλοντας στο σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των πολυμερών του ινώδους. Εξαιτίας αυτής της λειτουργίας του χαρακτηρίζεται και ως παράγοντας σταθεροποίησης του ινώδους. Κατά τα αρχικά στάδια έως και το μέσο της κύησης παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του FXIII τα οποία επανέρχονται εντός φυσιολογικού εύρους κατά το τρίτο τρίμηνο .<sup>24,25</sup>

Τόσο κατά την περίοδο της κύησης όσο και κατά την περίοδο της λοχείας σημειώνονται σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών της πήξης, με τις περισσότερες να αφορούν το σύστημα της πρωτεΐνης C. Με τον όρο σύστημα πρωτεΐνης C αναφερόμαστε στο σύνολο που περιλαμβάνει την πρωτεΐνη C, την πρωτεΐνη S, τον αναστολέα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, τη θρομβομοντουλίνη καθώς και την πρωτεΐνη δέσμευσης C4b.

## ΠΡΩΤΕΪΝΗ C

Η πρωτεΐνη C αποτελεί βιταμινο-K εξαρτώμενη πρωτεΐνη, η σύνθεση της οποίας λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Η ενεργοποίησή της πραγματοποιείται αφού προσδεθεί στον υποδοχέα της και αλληλεπιδράσει με το σύμπλεγμα θρομβομοντουλίνης / θρομβίνης. Με την αποδέσμευσή της από τον υποδοχέα της, συνδέεται με την πρωτεΐνη S, οδηγώντας στην αδρανοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa. Κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα της πρωτεΐνης C παραμένουν αμετάβλητα ή παρουσιάζουν μια ήπια αύξηση.<sup>21,24</sup> Παρότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης C δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας, η εγκυμοσύνη συνοδεύεται από επίκτητη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ( Activated protein C resistance – APCR ). Επίκτητη APCR φαίνεται να παρουσιάζεται στο 50% των φυσιολογικών κυήσεων<sup>24</sup>, ενώ η παθοφυσιολογία του φαινομένου φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII καθώς και μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης S.<sup>24</sup> Η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, οδηγεί σε αδυναμία της πρωτεΐνης C να διασπάσει τους ενεργοποιημένους παράγοντες VIIa και Va<sup>26</sup>, αυξάνοντας έτσι τον θρομβωτικό κίνδυνο.

## ΠΡΩΤΕΪΝΗ S

Η πρωτεΐνη S αποτελεί βιταμινο-K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη η οποία συντίθεται στο ήπαρ και κυκλοφορεί στο πλάσμα. Εκτός από το ήπαρ υπάρχουν και άλλα σημεία παραγωγής της πρωτεΐνης S όπως είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα Leyding των όρχεων καθώς και τα αιμοπετάλια. Η πρωτεΐνη S ανευρίσκεται στην κυκλοφορία με δύο μορφές, την ελεύθερη πρωτεΐνη S που αποτελεί και την ενεργό μορφή της και τη συνδεδεμένη στην πρωτεΐνη δεσμεύουσα το 4Cb η οποία αποτελεί την ανενεργό μορφή της. Η ελεύθερη μορφή της λειτουργεί ως συμπαράγοντας της πρωτεΐνης C, οδηγώντας στην αδρανοποίηση των παραγόντων πήξεως Va και VIIIa. Κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα τόσο της ολικής όσο και της ελεύθερης πρωτεΐνης S μειώνονται προοδευτικά<sup>24</sup> προδιαθέτοντας σε αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο.

## ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ III

Η αντιθρομβίνη III αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος, η οποία συντίθεται στο ήπαρ και ανήκει στην υπερικογένεια των σερπινών.<sup>27</sup> Ο ρόλος της έγκειται στην αναστολή της

πρωτεολυτικής δράσης προπηκτικών πρωτεασών της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού. Συγκεκριμένα η αντιθρομβίνη III αναστέλλει την πρωτεολυτική δράση της θρομβίνης καθώς και τους ενεργοποιημένους παράγοντες IXa, Xa, XIa και XIIa. Τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III φαίνεται να παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>24</sup> χωρίς να παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης .

Η συχνότητα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης κατά την κύηση περιλαμβάνει 1 ανά 1600 γεννήσεις .<sup>10</sup> Στο 20% με 40% των επεισοδίων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης κατά την εγκυμοσύνη ανευρίσκεται θρομβοφιλία .<sup>10</sup>

## 1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα

Η εν τω βάθει θρόμβωση του άνω άκρου αποτελεί ασυνήθιστη θέση θρόμβωσης ειδικότερα κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας. Ο αριθμός των καταγεγραμμένων περιστατικών στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένος , ενώ το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο του εκλυτικού παράγοντα και η θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελούν σημεία ειδικού ενδιαφέροντος , δεδομένου των φυσιολογικών μεταβολών που διέπουν την περίοδο της κύησης και της λοχείας. Παράλληλα , στο κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης οφείλουμε να λάβουμε υπόψη μας τους περιορισμούς ως προς την ασφάλεια του εμβρύου και του νεογνού που βρίσκεται υπό θηλασμό.

Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία ανευρέθηκαν κυρίως μεμονωμένες κλινικές περιπτώσεις γυναικών που παρουσίασαν θρόμβωση άνω άκρου είτε κατά την περίοδο της κύησης είτε κατά τη λοχεία. Οι κλινικές περιπτώσεις παρουσιάζουν ένα έως δυο περιστατικά σε κάθε άρθρο , ενώ ανευρέθηκε μόνο μια εργασία του Ghenassia-Fouillet και των συνεργατών του, η οποία περιλαμβάνει μια σειρά 13 περιπτώσεων .

Η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη προσπάθεια συγκέντρωσης των καταγεγραμμένων περιπτώσεων της βιβλιογραφίας σε ενιαίο άρθρο .

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

#### 2.1 Στόχος ανασκόπησης

Στόχος της παρούσας μελέτης αποτελεί η ανασκόπηση, συλλογή και καταγραφή περιστατικών της βιβλιογραφίας που αφορούν γυναίκες οι οποίες παρουσίασαν θρόμβωση άνω άκρου κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας. Η παρουσία θρόμβωσης στο άνω άκρο αποτελεί ασυνήθιστη θέση εντόπισης, ενώ η εκδήλωση του φαινομένου κατά τις περιόδους της κύησης και της λοχείας ' ακόμα πιο σπάνια κατάσταση. Μέσω της παρούσας εργασίας εξετάζονται οι αιτιολογικοί παράγοντες πρόκλησης του φαινομένου, η χρονική περίοδος εκδήλωσης του επεισοδίου, το σημείο εντόπισης της θρόμβωσης καθώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση. Απώτερος σκοπός είναι η προσπάθεια συλλογικής παρουσίασης των δεδομένων της βιβλιογραφίας.

#### 2.2 Κριτήρια ένταξης

Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας επιλέχθηκαν βάση των αναφορών τους σε περιπτώσεις τεκμηριωμένης παρουσίας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άνω άκρων σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης ή της λοχείας. Επιλέχθηκαν όλα τα άρθρα που παρουσίαζαν μια ή περισσότερες περιπτώσεις. Στα κριτήρια ένταξης περιλαμβάνονται όλες οι περιπτώσεις ανεξαρτήτου ηλικίας και εθνικότητας. Επιπλέον, η παρουσία θρόμβωσης θα πρέπει να είναι τεκμηριωμένη με διαπιστευμένη μέθοδο, όπως το υπερηχογράφημα triplex αγγείων. Η θρόμβωση μπορεί να αφορά οποιαδήποτε φλέβα κατά μήκος της επιφάνειας της άκρας χείρας μέχρι το επίπεδο της υποκλειδίου. Συμπεριλήφθηκαν όλα τα περιστατικά ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Στον πίνακα PICO παρουσιάζεται η δομή της ερώτησης που τέθηκε ως αρχική υπόθεση για την εργασία μας προ της έναρξής της. Ο όρος PICO αποτελεί ακρωνύμιο των λέξεων patient/population, intervention, comparison και outcomes. Στον πίνακα παρουσιάζονται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν.



Πίνακας 1. PICO

ΑΣΘΕΝΗΣ/ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας</li> <li>• Οποιαδήποτε ηλικία</li> <li>• Χωρίς φυλετικούς περιορισμούς</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνω άκρου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη διενέργεια σύγκρισης Δεδομένων (π.χ. σύγκριση με γενικό πληθυσμό)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εκλυτικός αιτιολογικός παράγοντας</li> <li>• Χρονική στιγμή</li> <li>• Θέση εντόπισης θρόμβωσης</li> <li>• Θεραπευτική παρέμβαση</li> </ul>

### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η μελέτη μας αποτελεί αναδρομική μελέτη συστηματικής ανασκόπησης περιστατικών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνω άκρου κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας. Το χρονικό εύρο αναζήτησης περιπτώσεων άρχεται από το 1978 μέχρι το 2023. Η γλώσσα των επιλεγμένων άρθρων είναι η αγγλική. Στις μηχανές αναζήτησης Pubmed, Cochrane Library και Google Scholar, αναζητήθηκαν οι όροι – «λέξεις κλειδιά» «pregnancy», «deep vein thrombosis», «upper extremity», «postpartum». Ο αλγόριθμος αναζήτησης των «λέξεων κλειδιών» στηρίχθηκε στη βάση της λογικής Boolean. Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί το αποτέλεσμα της αναζήτησης «λέξεις κλειδιά» συνδυάστηκαν σε διάφορους πιθανούς συνδυασμούς με τη χρήση των όρων «AND», «NOT», «OR». Συνολικά ανευρέθηκαν 13 άρθρα που να περιγράφουν περιστατικά που να ανταποκρίνονται στα κριτήρια αναζήτησής μας.

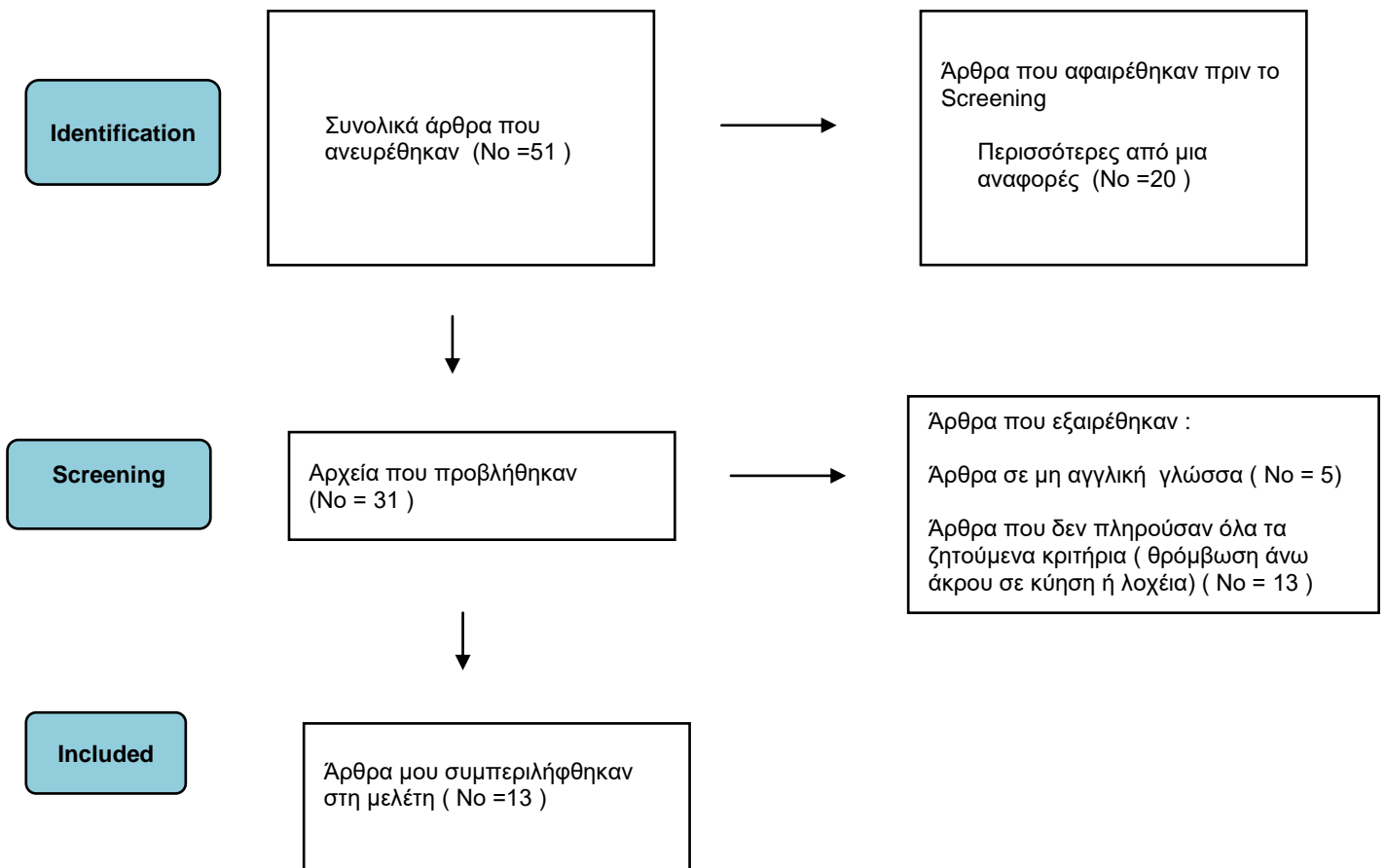
Η στρατηγική αναζήτησης ακολούθησε την τεχνική PRISMA, με τη διαδικασία να είναι ίδια κατά την αναζήτηση σε κάθε βάση δεδομένων. Δεν τέθηκαν περιορισμοί ως προς το χρονικό εύρος της αναζήτησης, μονάχα ως προς τη γλώσσα, όπου η αγγλική ορίστηκε ως γλώσσα επιλογής των άρθρων προς επιλογή. Δεν χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένα φίλτρα αναζήτησης.

## 2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Μέσω της στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήθηκε, ανευρέθηκαν συνολικά 51 άρθρα, εκ των οποίων τελικά 13 χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή δεδομένων της εργασίας μας.

Στο PRISMA Flowchart παρουσιάζεται η διαδικασία τελικής επιλογής .

Πίνακας 2. PRISMA Flowchart



Στη συνέχεια από κάθε άρθρο συλλέχθηκαν τα εξής στοιχεία :

ηλικία γυναίκας, χρονική στιγμή θρόμβωσης, θέση θρόμβωσης, αιτιολογικός παράγοντας που συσχετίστηκε και την πρόκληση του θρομβωτικού επεισοδίου, θεραπευτική προσέγγιση.

## 2.5 Ορισμοί

Ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνω άκρου ορίζεται η παρουσία θρόμβου σε οποιοδήποτε σημείο του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου μέσω του οποίου πραγματοποιείται η αιμάτωση κατά μήκος της άκρας χείρας .

Εγκυμοσύνη ορίζεται η περίοδος κατά την οποία η γυναίκα κυοφορεί ένα γονιμοποιημένο ωάριο , το οποίο αναπτύσσεται και εξελίσσεται εντός της μήτρας μέχρι τη διάρκεια του τοκετού.

Λοχεία ορίζεται η περίοδος μετά τον τοκετό κατά την οποία ο οργανισμός της γυναίκας βρίσκεται σε διαδικασία επαναπροσαρμογής στην προ – κύησης φυσιολογική λειτουργία. Η διάρκεια αυτής της περιόδου περιλαμβάνει τις 6 εβδομάδες αμέσως μετά τον τοκετό.

## Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

### 3.1 Επιλογή μελετών

Μέσω της διαδικασίας αξιολόγησης , τελικά στη μελέτη μας συμπεριλήφθησαν 13 άρθρα – δημοσιευμένα από το 1978 έως το 2023 - τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής. Η γλώσσα γραφής των επιλεγμένων άρθρων είναι η αγγλική. Πρόκειται για 12 μελέτες - άρθρα οι οποίες περιγράφουν μεμονωμένες κλινικές περιπτώσεις ασθενών. Στα άρθρα αυτά αναφέρονται μια έως τρεις κλινικές περιπτώσεις. Μονάχα ένα άρθρο περιλαμβάνει σειρά ασθενών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνω άκρου κατά τη περίοδο της κύησης και της λοχείας. Στη σειρά αυτή , περιλαμβάνονται 13 ασθενείς με κριτήρια επιλέξιμα για τη μελέτη μας. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία μας.

Πίνακας 3 . Εργασίες μελέτης

ΜΕΛΕΤΗ
1. Ghenassia-Fouillet et al. <sup>28</sup>
2. Osman et al. <sup>4</sup>
3. Viviani et al. <sup>7</sup>
4. Watanabe et al. <sup>29</sup>
5. Steward et al. <sup>30</sup>
6. McGowam et al. <sup>31</sup>
7. Doyle et al. <sup>32</sup>
8. Cai et al. <sup>3</sup>
9. Mackie et al. <sup>33</sup>
10. Alarab et al. <sup>34</sup>
11. Ben-Shlomo et al. <sup>35</sup>
12. Arstad et al. <sup>36</sup>
13. Seong et al. <sup>37</sup>

### 3.2 Επιλογή ασθενών

Συνολικά στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν 28 γυναίκες , ηλικίας από 24 έως 42 ετών , οι οποίες παρουσίασαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνω άκρου οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης ή της λοχείας. Η παράμετρος αυτή αποτέλεσε το κριτήριο επιλογής των ασθενών της μελέτης μας. Τόσο η μέθοδος σύλληψης ( φυσιολογική σύλληψη ή μέσω υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ) όσο και η ηλικία της γυναίκας δεν αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού. Καταγράφηκαν όλοι οι πιθανοί παράγοντες συσχέτισης με το θρομβωτικό επεισόδιο , η θέση της θρόμβωσης καθώς επίσης και η χρονική στιγμή παρουσίας του επεισοδίου.

### 3.3 Σύθεση αποτελεσμάτων

Συνολικά ανευρέθηκαν 28 περιπτώσεις γυναικών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνω άκρου κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας κατά το χρονικό διάστημα 1978 έως 2023. Το ηλικιακό εύρος κυμαίνεται από 24 έως 42 έτη . Οι 15 περιπτώσεις αφορούν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών στη βιβλιογραφία ενώ οι 13 περιπτώσεις προέρχονται από κοόρτη ανασκόπησης . Όσον αφορά τη χρονική περίοδο εκδήλωσης του θρομβωτικού επεισοδίου 16 γυναίκες βρίσκονταν στην περίοδο της κύησης , 11 σε περίοδο λοχείας ενώ σε μια ασθενή δεν κατέστη δυνατή η ακριβής ανεύρεση της χρονικής στιγμής του θρομβωτικού επεισοδίου.

Αναφορικά με τη θέση εντόπισης τα κύρια σημεία όπου αναφέρονται εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις αφορούν την υποκλείδιο , τη μασχालαία, τη βραχιόνιο, τη βραχιονοκεφαλική, την κεφαλική και τη βασιλική φλέβα. Η κύρια εντόπιση των θρομβώσεων αφορά την περιοχή άνωθεν του αγκωνιαίου βόθρου κατά μήκος του βραχίονα μέχρι την υποκλείδιο χώρα ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται επέκταση μέχρι τη σφαγίτιδα φλέβα.

Στα πλαίσια διερεύνησης του εκλυτικού θρομβογόνου παράγοντα στην πλειοψηφία των γυναικών καταγράφηκε το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, έξεις όπως το κάπνισμα αλλά και καταγραφή δραστηριοτήτων που εμπλέκονται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης εν τω βάθει θρόμβωσης άνω άκρου όπως είναι η παρατεταμένη ανύψωση του άκρου . Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε υπολογισμός σωματομετρικών αναλογιών ( δείκτης μάζας σώματος ) και διενεργήθηκε έλεγχος θρομβοφιλίας , αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και αυτοάνοσων παθήσεων όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Από τα δευτεροπαθή αίτια ο σημαντικότερος παράγοντας που ανευρέθηκε να σχετίζεται με την εκδήλωση θρόμβωσης άνω άκρου ήταν η τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα . Αναφορικά με τις περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης ανευρέθηκαν 3 περιπτώσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με το θρομβωτικό επεισόδιο ( In vitro fertilization – IVF ) καθώς και 2 περιπτώσεις συσχέτισης θρομβωτικού επεισοδίου μετά από μεταφορά γαμετών εντός της σάλπιγγας ( Gamete intra-Fallopian transfer – GIFT ) .

Αναλυτικά κατά σειρά συχνότητας τα κύρια αίτια που συσχετίστηκαν με την εκδήλωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άνω άκρου περιλαμβάνουν τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα ( 14

περιπτώσεις) , εξωσωματική γονιμοποίηση ( 3 περιπτώσεις, εκ των οποίων η 1 ήταν διπλή ετεροζυγώτης για τα γονίδια της προθρομβίνης και του V Leiden ), μεταφορά γαμετών εντός της σάλπιγγας (2 περιπτώσεις) , έλλειψη αντιθρομβίνης ( 2 περιπτώσεις ), σύνδρομο θωρακικής εξόδου ( 1 περίπτωση ), παρατεταμένη ανύψωση άνω άκρου ( 1 περίπτωση ), παρουσία anti –La ( 1 περίπτωση ), θρόμβωση μετά την καισαρική τομή σε γυναίκα με προεκλαμψία και διαβήτη κύησης ( 1 περίπτωση ). Σε δύο γυναίκες δεν ανευρέθηκε ο αιτιολογικός παράγοντας .

Θεραπευτικά η πλειοψηφία των γυναικών έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται αρχική θεραπεία με κλασσική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και εναλλαγή στη συνέχεια σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Άλλες θεραπευτικές επιλογές που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν τη χρήση Fondaparinux , ενώ σε μια περίπτωση χρησιμοποιήθηκε θρομβόλυση με alteplase ( tPA ) και σε μια περίπτωση θρομβόλυση με streptokinase. Στις μη φαρμακευτικές επιλογές αναφέρονται η εφαρμογή τοπικών μέτρων καθώς και η χρήση συμπιεστικών μέσων.

Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται συγκεντρωμένα τα αποτελέσματα.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα Ι

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΗΛΙΚΙΑ	ΑΙΤΙΟ	ΧΡΟΝΙΚΗ ΣΤΙΓΜΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ	ΘΕΣΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ
Ghenassia-Fouillet et al.	13	28-35	ΦΛΕΒΟΚΑΘΕΤΗΡΑΣ (12/13)	ΛΟΧΕΙΑ (10/13) ΚΥΗΣΗ (3/3)	
Osman et al.	1	35	ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥ ΣΤΟΜΙΟΥ	8 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΒΡΑΧΙΟΝΙΑ-ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ- ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΣ
Viviani et al.	1	38	ΦΛΕΒΟΚΑΘΕΤΗΡΑΣ	21 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΔΕΞΙΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ
Viviani et al.	1	40	ΦΛΕΒΟΚΑΘΕΤΗΡΑΣ	26 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΔΕΞΙΑ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ-ΒΡΑΧΙΟΝΙΑ
Watanabe et al.	1	39	ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΤ	10 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΣ
Steward et al.	1	34	IVF – BMI 30	5 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΑΠΟ IVF	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ
Steward et al.	1	34	GIFT	6 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΑΠΟ GIFT	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΣ – ΒΡΑΧΙΟΝΟΚΕΦΑΛΙΚΗ
Steward et al.	1	35	GIFT	7 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΑΠΟ GIFT	ΔΕΞΙΑ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΣ
McGowam et al.	1	30	IVF- ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΑ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ- ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΑ V LEIDEN	23 <sup>Η</sup> ΗΜΕΡΑ ΑΠΟ IVF	ΔΕΞΙΑ ΣΦΑΓΙΤΙΔΑ-ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΣ- ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ – ΒΡΑΧΙΟΝΙΑ
Doyle et al.	1	42	Anti-La – ΠΟΛΥΤΟΚΟΣ- ΝΟΣΟΣ ΕΞ’ ΟΝΥΧΩΝ ΓΑΛΗΣ	34 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ
Cai et al.	1	37	ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ- ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ- BMI 31,25	30 ΩΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ
Mackie et al.	1	27	ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΤ	ΚΥΗΣΗ	ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ
Alarab et al.	1	32	ΕΠΙΜΟΝΗ ΑΣΚΗΣΗ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ	12 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΔΕΞΙΑ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟ – ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ- ΒΡΑΧΙΟΝΙΑ
Ben-Shlomo et al.	1	32	ΠΟΛΥΤΟΚΟΣ- ΜΗ ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	32 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΔΕΞΙΑ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ
Arstad et al.	1	24	ΜΗ ΑΝΕΥΡΕΥΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	12 <sup>Η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΔΕΞΙΑ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑ
Seong et al.	1	34	IVF	-----	ΔΕΞΙΑ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΣ – ΒΡΑΧΙΟΝΟΚΕΦΑΛΙΚΗ

ΑΤ : αντιθρομβίνη, IVF :in vitro fertilization, BMI : body mass index, GIFT : gamete intra-Fallopian transfer

Πίνακας 5. Αποτελέσματα II

Αριθμός περιστατικών	28
Ηλικιακό εύρος	24-42
Αιτιολογικός Παράγοντας	
Φλεβοκαθετήρας	14
Σύνδρομο θωρακικής εξόδου	1
Έλλειψη ΑΤ	2
IVF	3
GIFT	2
Anti-La	1
Πολύτοκος	2
BMI > 30	2
Διπλή ετεροζυγωτία προθρομβίνης – V Leiden	1
Επίμονη άσκηση άνω άκρου	1
Καισαρική	1
Μη ανεύρεση αιτιολογικού παράγοντα	2
Περίοδος εκδήλωσης θρόμβωσης	
Κύηση	16
Λοχεία	11
Θέση θρόμβωσης	
Υποκλείδιος φλέβα	7
Μασχαλαία φλέβα	10
Βραχιόνιος φλέβα	3
Βασιλική φλέβα	1
Βραχιονοκεφαλική φλέβα	2
Κεφαλική φλέβα	1
Θεραπεία	
LMWH	14
UFH	3
Fondaparinux	2
Τοπικά μέτρα	11
Συμπιεστικά μέσα	5
tPA	1
Streptokinase	1

ΑΤ : αντιθρομβίνη, IVF :in vitro fertilization, BMI : body mass index, GIFT : gamete intra-Fallopian transfer , LMWH : low molecular weight heparin, UFH : unfractionated heparin, tPA: alteplase



## Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση του άνω άκρου κατά τις περιόδους της κύησης και της λοχείας αποτελεί ασυνήθιστη κατάσταση με τις καταγεγραμμένες βιβλιογραφικές αναφορές να είναι περιορισμένες. Μέσω της μελέτης μας συγκεντρώθηκαν μόλις 28 περιπτώσεις σε χρονικό διάστημα 45 ετών αναδεικνύοντας τη σπανιότητα της κλινικής αυτής κατάστασης. Τα περιστατικά αφορούν γυναίκες οποιασδήποτε αναπαραγωγικής ηλικίας που βρίσκονται σε κύηση ή λοχεία είτε με φυσιολογική σύλληψη είτε μέσω υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής διαδικασίας. Θρομβωτικά επεισόδια καταγράφηκαν τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και κατά το χρονικό διάστημα της λοχείας .

Τα θρομβωτικά συμβάντα μπορεί να αφορούν οποιοδήποτε φλεβικό σκέλος του άνω άκρου με κύρια εντόπιση την περιοχή άνωθεν του αγκωνιαίου βόθρου κατά μήκος του βραχίονα μέχρι την υποκλείδιο χώρα ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται επέκταση μέχρι τη σφαγίτιδα φλέβα. Οι κύριες φλέβες που φαίνεται να εμπλέκονται είναι η υποκλείδιος, η μασχαλιαία, η βραχιόνιος, η βραχιονοκεφαλική, η κεφαλική και η βασιλική .

Εξετάζοντας το αιτιο -παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, φαίνεται πως τα δευτεροπαθή αίτια -με κύριο εκπρόσωπό τους την εφαρμογή περιφερικών φλεβοκαθετήρων- αποτελούν τον προεξάρχον εκλυτικό παράγοντα. Παράγοντες όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση και η θρομβοφιλία ( συγγενής ή επίκτητη ) φαίνεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του φαινομένου. Τα πρωτοπαθή αίτια αποτελούν πιο σπάνιους εκλυτικούς παράγοντες , οι οποίοι ωστόσο θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να διερευνώνται . Το σύνδρομο θωρακικής εξόδου καθώς και η παρατεταμένη ανύψωση του άκρου μπορεί να οδηγήσουν σε φλεβική απόφραξη σε εγκύους και γυναίκες που βρίσκονται στη λοχεία. Σπανιότεροι αιτιολογικοί παράγοντες όπως αυτοάνοσα νοσήματα ή καταστάσεις που σχετίζονται με υπερπηκτικότητα θα πρέπει να εξετάζονται στα πλαίσια διερεύνησης.

Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να γίνεται από έμπειρο και εξειδικευμένο ιατρό δεδομένου ότι το φυσιολογικό φαινόμενο της κύησης συνοδεύεται από ποικίλες παθοφυσιολογικές μεταβολές οι οποίες θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να συναξιολογούνται. Οι παθοφυσιολογικές αυτές μεταβολές που διέπουν τις περιόδους της κύησης και της λοχείας μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση και να περιπλέξουν τη διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης γι αυτό και απαιτείται ειδική εμπειρία στον χειρισμό αυτής της ιδιαίτερης κατηγορίας ασθενών.

Η θεραπευτική προσέγγιση συνοδεύεται από συγκεκριμένους περιορισμούς που σχετίζονται με την ασφάλεια του εμβρύου και του νεογνού. Παράγοντες δηλαδή που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε κάθε χρονική στιγμή της κύησης και της λοχείας. Από τη σειρά των περιστατικών που μελετήθηκαν η πλειοψηφία των γυναικών έλαβε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται αρχική θεραπεία με κλασσική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και εναλλαγή στη συνέχεια σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Εναλλακτική ενέσιμη επιλογή αποτέλεσε η χρήση

Fondaparinux. Η επιλογή της θρομβόλυσης εφαρμόστηκε σε σπάνιες περιπτώσεις όπου χρησιμοποιήθηκε alteplase ή streptokinase.

Η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση θρομβωτικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της κύησης και συνήθως και κατά τη λοχεία βασίζεται στη χρήση των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους ( Low molecular weight heparin -LMWH). Οι LMWH αποτελούν ασφαλή σκευάσματα καθώς δεν διαπερνούν τον πλακούντα και ενδείκνυνται και κατά την περίοδο του θηλασμού. Δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένο ένα για τον προσδιορισμό της δοσολογίας θα πρέπει να χρησιμοποιείται το βάρος της γυναίκας πριν την κύηση ή το πραγματικό της βάρος κατά τη στιγμή του θρομβωτικού συμβάντος. Μελέτες προτείνουν την χρησιμοποίηση του πραγματικού βάρους της γυναίκας κατά τη στιγμή της θρόμβωσης.<sup>38</sup> Ένα επιπλέον αμφιλεγόμενο ζήτημα αποτελεί η αξιοπιστία προσδιορισμού των επιπέδων anti-Xa κατά την περίοδο της κύησης. Προτείνεται, ωστόσο, ο προσδιορισμός των επιπέδων anti-Xa 4 ώρες μετά την ένεση της LMWH με θεραπευτικό στόχο από 0,8 έως 1,6.<sup>38</sup> Επιπροσθέτως, η επιλογή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους που χορηγείται σε δύο δόσεις δεν φαίνεται να προσφέρει όφελος συγκριτικά με τη μονοδοσιακή χορήγηση.<sup>38</sup>

Σε γυναίκες που παρουσίασαν θρομβωτικό επεισόδιο κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης θα πρέπει να συνεχίζεται η αντιπηκτική αγωγή μέχρι και την περίοδο της λοχείας. Περιγεννητικά η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να αξιολογείται ο θρομβωτικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος του επικείμενου τοκετού ή της καισαρικής τομής. Προτείνεται η επανέναρξη την θεραπευτικής δόση LMWH εντός 12 με 24 ωρών μετά τον τοκετό<sup>38</sup>, ενώ σε περίπτωση όπου υπάρχει αυξημένος τόσο αιμορραγικός όσο και θρομβωτικός κίνδυνος συστήνεται έναρξη LMWH σε προφυλακτική δόση.<sup>38</sup>

Εκτός από τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους κατά την περίοδο της κύησης, ενδείκνυται επίσης η χρήση κλασσικής ηπαρίνης, η χρήση Danaparoid και πιθανώς η χρήση Fondaparinux. Τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά καθώς και οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, διαπερνούν τον πλακούντα και δεν ενδείκνυται η χρήση τους κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Κατά την περίοδο του θηλασμού αυξάνονται οι θεραπευτικές δυναμικές επιλογές καθώς εκτός των ηπαρινών – τόσο των κλασσικών όσο και των χαμηλού μοριακού βάρους – μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι ανταγωνιστές βιταμινών K, όπως είναι η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη. Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια τα Fontaparinux και Danaparoid.

Παρότι η επιπολής φλεβική θρόμβωση συγκριτικά με την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ενέχει μικρότερο κίνδυνο για πρόκληση πνευμονικής εμβολής ή θανατηφόρο θρομβωτικό επεισόδιο η πιθανότητα δεν θα πρέπει να υποεκτιμάται. Σύμφωνα με την μελέτη CALISTO<sup>39</sup> η χορήγηση ημερήσιας δόσης 2,5 mg Fondaparinux για 45 ημέρες αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή για την πρόληψη επέκτασης της θρόμβωσης στο εν τω βάθει δίκτυο, για πρόκληση πνευμονικής εμβολής, στην πρόληψη υποτροπιάζοντος επεισοδίου επιπολής φλεβικής θρόμβωσης καθώς και πρόληψη θανάτου από οποιοδήποτε θρομβωτικό επεισόδιο. Θα πρέπει ωστόσο, να επισημανθεί πως στη μελέτη CALISTO δεν

συμπεριλήφθηκαν γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας, καθώς επίσης ούτε ασθενείς με ενεργό καρκίνο ή με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Στη μελέτη του Ghenassia-Fouillet και των συνεργατών του, όπου μελετήθηκαν επιπολής θρομβωτικά επεισόδια άνω άκρου σε γυναίκες κατά την κύηση και τη λοχεία, χορηγήθηκε Fondaparinux σε προφυλακτική δόση σε γυναίκες κατά την περίοδο της λοχείας.<sup>28</sup>

Δεδομένου ότι τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τη διάρκεια της λοχείας οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους αποτελούν την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή για πρόληψη και θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων το Fondaparinux μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια στην ειδική αυτή κατηγορία ασθενών. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι το Fondaparinux διαπερνά τον πλακούντα και αποβάλλεται από τους νεφρούς μέσω της νεφρικής κάθαρσης.

Στον γενικό πληθυσμό, για τις περιπτώσεις μη προκλητής θρομβώσης το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians – ACCP) συστήνει λήψη αντιπηκτικής αγωγής για παρατεταμένο χρονικό διάστημα όταν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός ή μέτριος ( σύσταση Βαθμού 2B ).<sup>40</sup> Στις περιπτώσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου συστήνεται λήψη αντιπηκτικής αγωγής για τρεις μήνες ( σύσταση Βαθμού 1B ).<sup>40</sup> Σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει δύο ή περισσότερα επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης η ένδειξη είναι να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή επ' αόριστον πέραν των 3 μηνών<sup>40</sup>, επομένως η παρουσία ή μη θρομβοφιλίας δεν αλλάζει το θεραπευτικό πλάνο. Η κάθε περίπτωση όμως θα πρέπει να εξετασθεί και να συνυπολογίζεται πάντοτε ο αιμορραγικός κίνδυνος.

Γυναίκες που παρουσίασαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κατά την κύηση έχουν ένδειξη να λάβουν αντιπηκτική αγωγή και κατά την περίοδο της λοχείας ( 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό ) με ελάχιστη διάρκεια τους τρεις μήνες από την εκδήλωση του θρομβωτικού επεισοδίου.<sup>10</sup>

Παρότι δεν είναι απόλυτα επιβεβαιωμένο αναφέρεται πιθανή συσχέτιση θρόμβωσης άνω άκρου μετά από κατάκλιση σε πλάγια θέση, για το λόγο αυτό προτείνεται η αποφυγή κατάκλισης σε πλάγια θέση ιδίως μετά από χειρουργική παρέμβαση όπως η διενέργεια καισαρικής τομής.<sup>3,41</sup>

Σε ορισμένες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία στα προφυλακτικά μέτρα αντιμετώπισης θρομβωτικών επεισοδίων άνω άκρων αναφέρεται η εφαρμογή τοπικών μέσων συμπίεσης, χωρίς ωστόσο να είναι πλήρως αποσαφηνισμένος ο ευεργετικός τους ρόλος.

Το δείγμα των περιπτώσεων που ανευρέθηκαν στη βιβλιογραφία και χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι μικρό περιορίζοντας τη δυνατότητά μας να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα. Για τη διεξαγωγή αντικειμενικότερων αποτελεσμάτων απαιτείται συλλογή μεγαλύτερου αριθμού δείγματος στα οποία θα έχει ακολουθηθεί κοινή διαγνωστική προσέγγιση, ώστε να έχουν εξετασθεί όλες οι πιθανές παράμετροι. Εκτός του

περιορισμένου δείγματος , δυσκολίες με τις οποίες ήρθαμε αντιμέτωποι κατά τη συλλογή των στοιχείων , αποτέλεσε η μη πλήρης καταγραφή δεδομένων όπως για παράδειγμα πλήρης θρομβοφιλικός έλεγχος ή μη ενδεδειγμένος έλεγχος του ατομικού και του οικογενειακού ιστορικού . Παράγοντες, δηλαδή, που μπορεί να επηρεάσουν την ορθή διαγνωστική προσέγγιση. Αναγνωρίζοντας την σπανιότητα την κλινικής αυτής οντότητας κατανοούμε τη δυσκολία μιας τέτοιας προσπάθειας.

## **Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα**

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κλάδων του άνω άκρου κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας αποτελεί εξαιρετικά σπάνια κατάσταση με περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων στην παγκόσμια βιβλιογραφία.

Μέσω της μελέτης μας επιδιώξαμε να συγκεντρώσουμε τις περιπτώσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία και να οργανώσουμε μια συστηματική ανασκόπηση με σκοπό να αξιολογήσουμε τους αιτιολογικούς παράγοντες που μπορεί να συσχετιστούν με την εκδήλωση του θρομβωτικού επεισοδίου . Παράλληλα εξετάσαμε τη θέση εντόπισης καθώς και τις πιθανές θεραπευτικές επιλογές που μπορεί να εφαρμοστούν στις περιπτώσεις αυτές.

Εξετάζοντας το παθοφυσιολογικό αιτιολογικό υπόβαθρο, φαίνεται πως τα δευτεροπαθή αίτια παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα συσχέτισης συγκριτικά με τα πρωτοπαθή . Καταστάσεις όπως η τοποθέτηση περιφερικού φλεβικού καθετήρα, η εξωσωματική γονιμοποίηση, η θρομβοφιλική νόσος , αυτοάνοσες παθήσεις, νοσήματα που σχετίζονται με υπερπηκτικές καταστάσεις αλλά και σωματομετρικές παράμετροι όπως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος , έχουν συσχετιστεί με εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άνω άκρου κατά την κύηση και τη λοχεία και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να διερευνάται η πιθανή συσχέτισή του. Από τα πρωτοπαθή αίτια συχνότερα είναι το σύνδρομο θωρακικής εξόδου καθώς και η παρατεταμένη ανύψωση του άκρου.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται κυρίως στη χρήση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους , ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές επιλογές όπως η κλασσική ηπαρίνη , Fontaparinux και Danaparoid. Κατά τη διαδικασία θεραπευτικής επιλογής θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη η ασφάλεια του εμβρύου και του νεογνού . Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται και να γίνεται πάντα αξιολόγηση τόσο του θρομβωτικού όσο και του αιμορραγικού κινδύνου, ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια της γυναίκας αλλά και του κυήματος ( όταν το θρομβωτικό επεισόδιο λαμβάνει χώρα κατά την περίοδο της κύησης). Προφυλακτικά μέτρα μπορεί να εφαρμοστούν σε ορισμένες περιπτώσεις χωρίς ακόμα να έχει αποσαφηνιστεί το όφελός τους.

## Σύνοψη Διατριβής 6

Η παρούσα εργασία αποτελεί προσπάθεια συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας με σκοπό να εξετασθεί η ασυνήθιστη περίπτωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άνω άκρου σε γυναίκες που διανύουν την περίοδο της κύησης και της λοχείας. Μέσω της συλλογής των δεδομένων έγινε προσπάθεια καθορισμού των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων που συνδέονται με την εκδήλωση θρομβωτικού επεισοδίου καθώς και προσδιορισμός παραμέτρων όπως η θέση της θρόμβωσης, η χρονική στιγμή του επεισοδίου αλλά και οι πιθανές θεραπευτικές επιλογές που μπορούν να εφαρμοστούν.

## **Βιβλιογραφία** 7

- [1] **Khan O, Marmaro A, Cohen DA.** “A review of upper extremity deep vein thrombosis”. *Postgrad Med.* 2021 Aug;133(sup1):3-10.
- [2] **Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, et al** “Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist”. *Eur J Haematol.* 2019 Jan;102(1):53-62.
- [3] **Cai B, Li G.** “Axillary vein thrombosis 30 h after caesarean section: a case report and literature review”. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Oct 20;22(1):783.
- [4] **Osman M, Afridi FG, Sidawy AN, et al.** “Paget-Schroetter syndrome in pregnancy: A case report and discussion of management options”. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2020 Feb 12;6(1):59-62.
- [5] “American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics”. *ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy.* *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e1-e17.
- [6] **Nifong TP, McDevitt TJ.** “The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters”. *Chest.* 2011;140(1).
- [7] **Viviani C, Fierro G, Milan B, et al.** “Two Case Reports of Upper Extremity Venous Thrombosis From Midline Catheter Placement in Pregnancy”. *A A Pract.* 2020 May;14(7):e01216.
- [8] **Cape AV, Mogensen KM, Robinson MK, et al.** “Peripherally inserted central catheter (PICC) complications during pregnancy”, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Jul;38(5):595-601.
- [9] **Lisova K, Hromadkova J, Pavelková K, et al.** “The incidence of symptomatic upper limb venous thrombosis associated with midline catheter: Prospective observation”. *J Vasc Access.* 2018 Sep;19(5):492-495.
- [10] **Masuda EM, Lee RW, Okazaki IJ, et al.** “Thrombophilia testing has limited usefulness in clinical decision-making and should be used selectively”. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015 Apr;3(2):228-35.
- [11] **Branch DW.** “What's new in obstetric antiphospholipid syndrome”. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):421-425.
- [12] **Rovere-Querini P, Canti V, Erra R, et al.** “Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report”. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(40):e12584.
- [13] **Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Cervera R.** “Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies”. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:482.
- [14] **Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, et al.** “Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management”. *Haematologica.* 2020 Mar;105(3):562-572.
- [15] **Hughes GR, Khamashta MA.** Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1127
- [16] **Chan WS, Ginsberg JS.** “A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot”. *J Thromb Haemost.* 2006 Aug;4(8):1673-7.

- [17] **Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, et al.** “Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS). Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality”. *Thromb Res.* 2010 Jun;125(6):e335-8.
- [18] **Dusse LM, Carvalho Md, Cooper AJ, et al.** “Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor: a potential role in pregnancy and obstetric vascular complications?” *Clin Chim Acta.* 2006 Oct;372(1-2):43-6.
- [19] **Chen J, Bierhaus A, Schiekofer S, et al.** “Tissue factor—a receptor involved in the control of cellular properties, including angiogenesis”. *Thromb Haemost* 2001;86:334–45.
- [20] **Yoon HJ.** “Coagulation abnormalities and bleeding in pregnancy: an anesthesiologist's perspective”. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2019 Oct 31;14(4):371-379.
- [21] **Hellgren M.** “Hemostasis during normal pregnancy and puerperium”. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Apr;29(2):125-30.
- [22] **Huq FY, Kulkarni A, Agbim EC, et al.** “Changes in the levels of factor VIII and von Willebrand factor in the puerperium.” *Haemophilia.* 2012 Mar;18(2):241-5.
- [23] **Chan SYW, Chan PH, Ho PC, et al.** “Factor VIII-related antigen levels in normal pregnancy and the puerperium”. *Europ J Obstet Gynec reprod Biol* 1985; 19: 199– 204.
- [24] **Holmes VA, Wallace JM.** “Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act?” *Biochem Soc Trans.* 2005 Apr;33(Pt 2):428-32.
- [25] **Persson BL, Stenberg P, Holmberg L, et al.** “Transamidating enzymes in maternal plasma and placenta in human pregnancies complicated by intrauterine growth retardation.” *J Dev Physiol.* 1980 Feb-Apr;2(1-2):37-46.
- [26] **Beksac MS, Donmez HG.** “Association of increased C-Reactive Protein and hypocomplementemia with risk factors for thrombosis in women who have susceptibility for poor gestational outcome; importance of preconceptional counseling”. *Hum Antibodies.* 2021;29(4):249-254.
- [27] **Rezaie AR, Giri H.** “Anticoagulant and signaling functions of antithrombin”. *J Thromb Haemost.* 2020 Dec;18(12):3142-3153.
- [28] **Ghenassia-Fouillet L, Morel A, Frappé P, et al.** “Management of superficial venous thrombosis in unevaluated situations: Cancer, severe renal impairment, pregnancy and post-partum”. *Phlebology.* 2021 Jul;36(6):464-472.
- [29] **Watanabe C, Ichiba T, Naito H.** “Left subclavian and right femoral vein thrombosis in a pregnant patient with antithrombin deficiency”. *J Cardiol Cases.* 2018 Jul 23;18(4):149-151.
- [30] **Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP.** “Upper limb thrombosis associated with assisted conception treatment”. *Hum Reprod.* 1997 Oct;12(10):2174-5.
- [31] **McGowan BM, Kay LA, Perry DJ.** “Deep vein thrombosis followed by internal jugular vein thrombosis as a complication of in vitro fertilization in a woman heterozygous for the prothrombin 3' UTR and factor V Leiden mutations”. *Am J Hematol.* 2003 Aug;73(4):276-8.

- [32]**Doyle G, Simmons M, Granke K.** “Axillary vein thrombosis during pregnancy in association with a lupus anticoagulant”. *W V Med J.* 1998 Mar-Apr;94(2):87-9.
- [33]**Mackie M, Bennett B, Ogston D, et al.** “Familial thrombosis: inherited deficiency of antithrombin III”. *Br Med J.* 1978 Jan 21;1(6106):136-8.
- [34]**Alarab M, Geary M, Murphy K, et al.** “Axillary vein thrombosis induced by exercise during pregnancy”. *J Obstet Gynaecol.* 2003 Sep;23(5):571-2.
- [35]**Ben-Shlomo I, Azogui G, Prober A, et al.** “Axillary vein thrombosis during pregnancy: a case report”. *Obstet Gynecol.* 1992 Sep;80(3 Pt 2):495-7.
- [36]**Arstad BH, Bergsjø P, Eie H.** “Hydatidiform mole with large ovarian cysts and venous thrombosis: a case report”. *Int J Gynaecol Obstet.* 1980 Jan-Feb;17(4):323-7.
- [37]**Seong SW, Park JH, Shin SK, et al.** “A Case with Upper Extremity Deep Vein Thrombosis after in vitro Fertilization.” *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010 Sep;18(3):98-100. doi: 10.4250/jcu.2010.18.3.98. Epub 2010 Sep 30.
- [38]**Middeldorp S, Ganzevoort W.** “How I treat venous thromboembolism in pregnancy”. *Blood.* 2020 Nov 5;136(19):2133-2142.
- [39]**Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al.** “Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs”. *N Engl J Med* 2010; 363: 1222–1232.
- [40]**Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.** “Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis” 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.
- [41]**Hariri A, Nourissat G, Dumontier C et al.** “Pulmonary embolism following thrombosis of the brachial vein after shoulder arthroscopy. A case report.” *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95(5):377–9.



