

Παρουσίαση στην Επιστημονική Συνάντηση της ΕΕΑΙ της 29<sup>ης</sup> Μαρτίου 2019  
με θέμα: Πρώιμη απώλεια κύησης.

## Ανοσολογικοί παράγοντες και αποβολή εμβρύου

Μιχαήλ Δανηλίδης  
Ομότιμος Καθηγητής ΑΠΘ

---

Είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι κατά την τελευταία εικοσαετία έχει σημειωθεί πολύ ενδιαφέρουσα πρόοδος για την κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους το γενετικά ανόμοιο κύημα επιβιώνει στον μητρικό οργανισμό, χωρίς φαινόμενα ανοσολογικής απόρριψης.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως **αυτόματη αποβολή** (ΑΑ), θεωρείται η απώλεια εμβρύου  $\leq 500$  γρ. με ηλικία κύησης  $\leq 20$  εβδομάδων. Ως **επανειλημμένες αποβολές** (ΕΑ) ή καθ' ἑξιν αποβολές (ΚΕΑ) ορίζονται οι τρεις ή περισσότερες διαδοχικές, κλινικά διαγνωσμένες αποτυχημένες κύσεις, πριν τις 20 εβδομάδες από την τελευταία έμμηνο ρύση, ενώ έχει προταθεί και ο ορισμός «δύο ή περισσότερες διαδοχικές απώλειες με τον ίδιο σύντροφο πριν τις 20–28 εβδομάδες κύησης».

Σνήθη μη ανοσολογικά αίτια αποτελούν οι γενετικοί παράγοντες (χρωμοσωμικοί κλπ), οι ανατομικοί, ενδοκρινικοί, συγγενείς θρομβοφιλίες, λοιμώδεις και περιβαλλοντικοί παράγοντες, κ.ά. Οι ΕΑ οι οποίες εμφανίζονται ύστερα από αρχική φυσιολογική κύηση και τοκετό, ορίζονται ως δευτεροπαθείς ΕΑ, σε αντίθεση με τις πρωτοπαθείς, κατά τις οποίες το ζευγάρι είναι άτεκνο.

Ο προσδιορισμός των ΕΑ ως «ανοσιακής αιτιολογίας», βασίζεται κατά κύριο λόγο στον αποκλεισμό άλλων αιτιών και σε αρκετές περιπτώσεις είναι δυνατόν να υποβοηθηθεί σε σημαντικό βαθμό από την προσεκτική λήψη του ατομικού και οικογενειακού αναμνηστικού.

Ανάλογα με τα ευρήματα του ειδικού ανοσολογικού εργαστηριακού ελέγχου, οι περισσότεροι ερευνητές διακρίνουν τις ανοσιακής αιτιολογίας αποβολές σε αυτοάνοσες και αλλοάνοσες, αν και η διάκριση τους δεν είναι πάντοτε σαφής.

Η κλινικά εκδηλωμένη –αλλά ακόμη και η υποκλινική– **αυτοανοσία**, αποτελεί σχετικά συχνή αιτία ΕΑ και επιβαρυντικό παράγοντα τόσο για τη διαδικασία της εμφύτευσης όσο και για την επιτυχή κύηση.

Οι πτωχές αναπαραγωγικές επιδόσεις ορισμένων γυναικών και ιδιαίτερα η εμφάνιση ΕΑ είναι δυνατόν να αποτελούν το αρχικό σύμπτωμα αυτοάνοσου νοσήματος (αυτοάνοση θυρεοειδίτις, συστηματικός ερυθρεναιμικός λύκος, κ.ά.). Κατά συνέπεια, η έγκαιρη διερεύνηση των ανοσολογικών αιτιών των αποβολών είναι δυνατόν να έχει καθοριστική σημασία όχι μόνον για την επιδιωκόμενη τεκνοποίηση, αλλά και για την υγεία της υποψήφιας μητέρας. Η ανίχνευση θετικών **αντιφωσφολιπιδικών** και ιδιαίτερα αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, αντισωμάτων έναντι της  $\beta 2$ -γλυκοπρωτεΐνης I (anti- $\beta 2$  GpI) ή και του αντιπηκτικού του λύκου, αποτελεί μείζον ανοσολογικό εύρημα με τεκμηριωμένη κλινική σημασία, το οποίο απαιτεί κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση και κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση.

Σε γυναίκες με **θυρεοειδική αυτοανοσία** εμφανίζεται σχεδόν τρεις φορές συχνότερα πολυκλωνική διέγερση των Β λεμφοκυττάρων η οποία σχετίζεται με αυξημένο τίτλο μη οργανοειδικών αυτοαντισωμάτων (π.χ. αντιπυρηνικών, αντιμιτοχονδριακών, κ.ά.).

Σε σχετική Ολλανδική μελέτη (meta-analysis) 38 δημοσιευμένων ερευνητικών εργασιών, διαπιστώθηκε ότι έγκυες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είτε με αντιθυρεοειδικά αντισώματα, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής είτε άλλων επιπλοκών, όπως προεκλαμψίας και αυξημένης περιγεννητικής θνησιμότητας. Σύμφωνα με μελέτη από το Ισραήλ σε γυναίκες με θυρεοειδική αυτοανοσία, διαπιστώθηκε ότι η υπερενεργοποίηση και αυξημένη μετανάστευση φυσικών κυττάρων φονέων (cytotoxic natural killer cells) είναι μέχρι και 40% συχνότερη, με αποτέλεσμα την αλλοίωση της ανοσοενδοκρινικής απάντησης της μητέρας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνύπαρξη θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων με μείζονες θρομβοφιλικούς παράγοντες, φαίνεται ότι ενισχύει ακόμη περισσότερο τη δράση των τελευταίων και απαιτεί ιδιαίτερη αντιμετώπιση.

Η ανεύρεση επίσης περισσότερων από δύο αυτοαντισωμάτων στον ορό γυναικών με ΕΑ είτε μη βιώσιμες κύησεις, έχει συσχετισθεί και με εμφάνιση διαφόρων επιπλοκών της κύησης

Στους **αλλοάνοσους** παράγοντες έχουν συμπεριληφθεί οι δράσεις ορισμένων συνδυασμών γονιδίων και απλοτύπων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (ΜΣΙ, Human Leukocyte Antigens) και η έλλειψη διαφόρων κατασταλτικών παραγόντων (MLC suppressing factors), οι οποίοι είναι δυνατόν να επάγουν την αναγκαία για την επιβίωση του εμβρυϊκού «ημιαλλομοσχεύματος» ανοσιακή ανοχή. Υπάρχει σχετική ομοφωνία ότι η ενεργός αναγνώριση του κύηματος από το μητρικό ανοσιακό σύστημα οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών καθώς και σε κυτταρικές και χυμικές ανοσοαπαντήσεις οι οποίες συνολικά λειτουργούν προστατευτικά

Η αδυναμία διαμόρφωσης σαφέστερων υποκατηγοριών με συγκεκριμένα για κάθε ομάδα ευρήματα, έχει οδηγήσει κατά τα τελευταία χρόνια στην πρόταση τροποποίησης της ονοματολογίας των ανοσιακής αιτιολογίας ΕΑ σε «επαναλαμβανόμενες **αποβολές φλεγμονώδους αιτιολογίας**» (Recurrent Miscarriage of Inflammatory origin, RMIO).

Σχετικά με τις επιδράσεις του ανοσιακού συστήματος στην κύηση, σύμφωνα με την επικρατούσα κατά την τελευταία δεκαετία άποψη, θεωρείται ότι οι ισχυρές ανοσοαπαντήσεις με πρωταγωνιστές βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα τύπου 1 (T helpers type 1, Th1), κατά τις οποίες επάγεται η παραγωγή IL-2, IFN-γ και TNF και η ενεργοποίηση κυτταρικών εκτελεστικών μηχανισμών, είναι δυνητικά επιβλαβείς για την κύηση. Τα Th1 βοηθητικά Τ-λ χαρακτηρίζονται από τον μεταγραφικό παράγοντα T-bet και τον μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής STAT4 (Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT). Καθοριστική δράση στη διαφοροποίηση των παρθένων Τ λεμφοκυττάρων σε Th1 τύπου ασκεί η IL-12.

Αντίθετα, οι ανοσοαπαντήσεις Th2 τύπου οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη χυμική ανοσία, επάγονται από την IL-10, η οποία παράγεται κυρίως από μονοκύτταρα και από Τ λεμφοκύτταρα τύπου 2 (TH2), σιτευτικά, αλλά και από CD4+CD25+Foxp3+ Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (regulatory T cells), τα οποία χαρακτηρίζονται από τον μεταγραφικό παράγοντα GATA-3 και τον STAT6 και θεωρούνται ανοσοαπαντήσεις επαγωγικές ομαλής κύησης.

Κατά την τελευταία δεκαετία το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει επικεντρωθεί στον Th17 υποπληθυσμό βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων, με παραγωγή IL-17 και αμυντική κυρίως στόχευση, έναντι εξωκυττάρων βακτηρίων είτε μυκήτων. Τα **Th17 κύτταρα** διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην επαγωγή φλεγμονής, αλλά και στην ανοσοπαθγένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων, της ενδομητρίωσης, του πρόωρου τοκετού αλλά και της προεκλαμψίας.

Η διερεύνηση των εκτελεστικών μηχανισμών της κυτταρικής ανοσίας και ιδιαίτερα των **κυττάρων φυσικών φονέων** (natural killer cells, **NK cells**), και των μηχανισμών διέγερσης είτε αναστολής φόνευσης (ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης, Kir), έχουν φωτίσει σημαντικά σημεία της συμμετοχής παραγόντων της φυσικής ανοσίας στην εμβρυομητρική σχέση. Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (natural killers, NK) είναι δραστικά κύτταρα, ικανά όχι μόνο να φονεύσουν μεγάλη ποικιλία κυττάρων στόχων, αλλά παράλληλα να επιτελέσουν και ανοσορυθμιστικές λειτουργίες, επάγοντας ανοσοαπαντήσεις με την παραγωγή συγκεκριμένων ισχυρών Th1 τύπου κυτταροκινών όπως IL-12, IFNγ, αλλά και GM-CSF, TNF-β, καθώς και χημειοκινών (π.χ. MIP-1, RANTES). Τα NK κύτταρα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηρίζονται από τα μόρια CD16, CD56 και CD57, ενώ δεν διαθέτουν θυμική προέλευση (CD3-).

Όπως είναι γνωστό, ο ανθρώπινος φθαρτός χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση διαφόρων εκτελεστικών κυττάρων του ανοσιακού συστήματος, όπως Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, NK, κ.ά. Όπως έχουν δείξει ορισμένες μελέτες, η φυσιολογική κύηση συνοδεύεται κατά το 1ο τρίμηνο από αύξηση των CD3+4+ Τ-λ τα οποία εκφράζουν IL-4. Αντίθετα, στις γυναίκες με ΚΕΑ υπερισχύουν συγκριτικά τα CD3+4+ Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν TNF-α ενώ μειώνονται σημαντικά τα CD3+8+ Τ-λ τα οποία παράγουν IL-10.

Τα **ρυθμιστικά Τ κύτταρα** τα οποία επάγουν ανοχή από πλευράς του μητρικού ανοσιακού συστήματος, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι είναι τα CD4+ CD25+ Treg.

Σημαντικός αριθμός μελετών συνηγορεί για το ότι σημαντικό ρόλο στην τελική εκδήλωση της αποβολής διαδραματίζει η λειτουργία των ανασταλτικών υποδοχέων φόνευσης στην επιφάνεια των κυττάρων φυσικών φονέων (NK).

Σε καλά οργανωμένη μελέτη των NK στο περιφερικό αίμα διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με ΕΑ παρουσιάζουν σημαντικές ποσοτικές διαταραχές. Τα NK ως ποσοστό % των λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για τη διάκριση από τις γυναίκες με φυσιολογικές ανεπίπλεκτες κύησεις, ενώ σε ΕΑ με σταθερά υψηλά επίπεδα NK είναι δυνατόν να παρουσιάζουν ανοσολογική διαταραχή.

Σημαντικό εύρημα στο οποίο δεν δόθηκε ενδεχομένως ακόμη η δέουσα βαρύτητα, αποτελεί η τεκμηρίωση της επαγωγής ισχυρών Th1 τύπου ανοσοαπαντήσεων, με παραγωγή διεγερμένων NK κατά τη λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, αλλά και σε κυτταρικές καλλιέργειες με αντιγόνα του ελικοβακτηριδίου.

Πρόσφατα, η γονιδιακή και ιδιαίτερα η μοριακή έρευνα έχουν στραφεί και στη μελέτη άλλων δομικών πολυμορφισμών, με εστίαση σε γονίδια της **φυσικής ανοσίας** και ιδιαίτερα σε ορισμένα στοιχεία του εξωκυττάρου πεδίου διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, όπως οι «επαναλήψεις πλούσιες σε λευκίνη» (leucine-rich repeats, LRRs).

Μεγάλος αριθμός μελετών συνηγορεί για τη συμμετοχή στην αναπαραγωγική διαδικασία των γονιδίων τάξης I και II του **μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC, HLA)**. Είναι γνωστό από παλαιότερες μελέτες ότι η ανάπτυξη αντισωμάτων τα οποία καταστέλλουν την αντίδραση στη μικτή καλλιέργεια λεμφοκυττάρων (Mixed Lymphocyte Culture Blocking Antibodies) δεν ανευρίσκονται συχνά σε γυναίκες με ΕΑ, ιδιαίτερα μάλιστα όταν υπάρχει HLA συμβατότητα με τον σύντροφο.

Η κύηση HLA ομοζυγωτικού εμβρύου, δηλαδή η συμβατότητα των δύο συντρόφων σε ολόκληρο HLA απλότυπο, όπως έδειξε παλαιότερη Αμερικανική μελέτη σε 256 κύησεις, παρουσιάζει αυξημένες πιθανότητες αποβολής, ενώ ύστερα από ορισμένες περιπτώσεις τοκετού έχει περιγραφεί η παραμονή επί δεκαετίες αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων άρρενος εμβρύου στο κυκλοφορικό σύστημα της μητέρας (χμιαρισμός) και η εμφάνιση αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (Graft Versus Host Reaction, GVHR) η οποία θεωρείται ότι είναι δυνατόν να οδηγήσει στην εμφάνιση άτυπων σκληροδερμικών αλλοιώσεων είτε και συστηματικού σκληροδέρματος.

Η ασυμβατότητα των HLA απλοτύπων μεταξύ μητέρας και εμβρύου, η απουσία δηλαδή μεταξύ των δύο συντρόφων «ομοιότητας» (συμβατότητας), φαίνεται ότι αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα για την έκλυση των ευνοϊκών Th2 τύπου ανοσοαπαντήσεων, την ομαλή κύηση και τον ανεπίπλεκτο τοκετό.

Η **διάγνωση** του τύπου των αποβολών είναι δυνατόν να υποβοηθηθεί σημαντικά από τη λεπτομερή λήψη του ατομικού και οικογενειακού αναμνηστικού, τη χρωμοσωμική και ανοσοϊστοχημική εξέταση των υπολειμμάτων της κύησης, τον ειδικό εργαστηριακό ανοσολογικό και ανοσογενετικό έλεγχο του ζεύγους, στον έλεγχο λοιμώξεων και στον αποκλεισμό θρομβοφιλικών διαταραχών. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι για την διαγνωστική διερεύνηση των αποβολών, **βασική προϋπόθεση** αποτελεί η προηγούμενη ολοκλήρωση του ελέγχου για τα ανατομικά, γυναικολογικά, ενδοκρινολογικά, λοιμώδη, αλλά και χρωμοσωμικά αίτια των αποβολών.

Η **αντιμετώπιση** των ανοσιακής αιτιολογίας αποβολών κατά τις τελευταίες δεκαετίες υπήρξε κατά κανόνα εμπειρική. Στη σύγχρονη ιατρική, η διαγνωστική προσέγγιση των μηχανισμών οι οποίοι ενδεχομένως επάγουν ανοσιακής αιτιολογίας αποβολές είναι πλέον επιβεβλημένη, προκειμένου να εφαρμοστεί μια **αιτιολογικά τεκμηριωμένη** ανοσοθεραπευτική αγωγή.

Οι σύγχρονες ανοσοπαρεμβατικές θεραπείες περιλαμβάνουν διάφορα σχήματα, βασισμένα συχνά στη χορήγηση 1) κορτικοστεροειδών, όπως πρεδνιζολόνη και η δεξαμεθαζόνη, 2) ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης, 3) ενδοδερμικής χορήγησης λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα του συντρόφου, 4) αντι-TNFα μονοκλωνικών αντισωμάτων, και 5) ενδοφλέβιων συμπληρωμάτων διατροφής, διαλυμάτων λευκωματίνης και φωσφολιπιδίων, κλπ. Τα παραπάνω σχήματα έχουν εφαρμοσθεί με βάση διάφορα από δοσολογικής πλευράς πρωτόκολλα, συχνά με την προσθήκη χαμηλών δόσεων σαλικυλικών είτε ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, με ποσοστά όμως επιτυχίας τα οποία δεν είναι πάντοτε ίδια. Στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, υψηλά ποσοστά επιτυχίας έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης, σε συνδυασμό -ή όχι- με μικρή δόση ασπιρίνης. Έχει ακόμη χορηγηθεί -είτε συγχωρηγηθεί- με ικανοποιητικά αποτελέσματα και ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη καθώς και κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα πρεδνιζολόνη, σε μικρές δόσεις.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ο ρόλος της **ψυχολογικής** και κοινωνικής στήριξης από εξειδικευμένες ομάδες επιστημόνων, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις γυναικών με επανειλημμένες αποβολές.

Η συμπλήρωση ικανοποιητικού αριθμού εκτεταμένων μελετών, με αυστηρή επιλογή ασθενών ύστερα από πλήρη ανοσολογικό και ανοσογενετικό έλεγχο και με απολύτως ενιαία σχεδίαση και θεραπευτική αντιμετώπιση, αποτελεί μάλλον την μοναδική οδό ώστε στο άμεσο μέλλον να υπάρξει μια αντικειμενικότερη θεώρηση του σύνθετου και αμφιλεγόμενου αυτού προβλήματος, καθώς και μία ορθολογικότερη αξιολόγηση των υπαρχόντων θεραπευτικών σχημάτων.

---

**Μιχαήλ Α. Λανηλίδης**  
**Καθηγητής Παθολογίας-Ανοσολογίας**  
**Ιατρικού Τμήματος ΑΠΘ**  
**Θεσσαλονίκη**