

Inherited thrombophilia in pregnancy. Study by questionnaire method in a group of pregnant women

Trombofilia moștenită în sarcină. Studiu prin metoda chestionarului la un lot de gravide

Drd. Dr. Mohammed Bashir MADALAH¹, Prof. Dr. Eduard CIRCO¹, Dr. Cătălin GRIGORE²,
Dr. Bogdan CIORNEI³

¹ Universitatea „Ovidius”, Constanța, România

² Clinica Aqua, Constanța, România

³ Spital Privat Isis, Constanța, România

ABSTRACT

Thrombophilia, blood clotting abnormalities that increase the risk of thrombosis, can be inherited (congenital thrombophilia) or acquired during life. We conducted a study using the questionnaire method, which included 38 questions. The questionnaire was posted on social media groups dedicated to patients with thrombophilia in Romania. 99 patients responded to our request to complete the questionnaire, 91 performed tests for the diagnosis of thrombophilia and 85 were diagnosed with thrombophilia (81 diagnosed with inherited thrombophilia, 1 with acquired thrombophilia and 3 with mixed thrombophilia). It was shown that, in our group, the most common inherited thrombophilias are the factor V mutation (FVL) and the MTHFR gene mutation, in over 95% of cases. The results of the study may be a starting point for larger batch studies on the presence of genetic mutations in patients with inherited thrombophilia, to more effectively prevent pregnancy complications.

Keywords: inherited thrombophilia, pregnancy complications, thromboembolic events, recurrent pregnancy loss, thromboprophylaxis

REZUMAT

Trombofiliile, anomalii ale coagulării sângelui care cresc riscul de tromboză, pot fi moștenite (trombofiliile congenitale) sau dobândite în timpul vieții. Am efectuat un studiu folosind metoda chestionarului, care a cuprins 38 de întrebări. Chestionarul a fost postat pe grupurile social media dedicate pacienților cu trombofilie din România. 99 pacienți au răspuns solicitării noastre de completare a chestionarului, 91 au efectuat analize pentru diagnosticarea trombofiliei, 85 fiind diagnosticate cu trombofilie (81 diagnosticate cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă). S-a evidențiat că, în lotul nostru, cele mai frecvente trombofilii moștenite sunt mutația factorului V (FVL) și mutația genei MTHFR, în peste 95% dintre cazuri. Rezultatele studiului pot constitui un punct de plecare pentru studii pe loturi mai largi referitoare la prezența unor mutații genetice la pacienții cu trombofilie moștenită, pentru prevenirea mai eficientă a complicațiilor sarcinii.

Cuvinte cheie: trombofilie moștenită, complicații ale sarcinii, evenimente tromboembolice, pierderi recurente de sarcină, tromboprofilaxie

Autor de corespondență:

Drd. Dr. Mohammed Bashir Madalah
E-mail: besmart1122@yahoo.com

Abrevieri

FVL – factorul 5 Leiden

UFH – heparină nefracționată

MGP – mutația genei protrombinei

LMWH – heparină cu greutate moleculară mică

AT – antitrombină

TVP – tromboză venoasă profundă

TEV – tromboembolism venos

INTRODUCERE

Trombofiliile sunt anomalii ale coagulării sângelui care cresc riscul de tromboză, fiind considerate din acest motiv stări de hipercoagulabilitate sau stări protrombotice. Trombofiliile pot fi moștenite (trombofiliile congenitale) sau dobândite în timpul vieții (1).

Cele mai comune semne ale trombofiliilor sunt trombozele venoase recurente, istoricul familial de tromboză, apariția trombozelor idiopatice în sarcină sau postpartum, cu risc crescut de complicații ale sarcinii, cum sunt pierderile recurente de sarcină, abrupție placentară, preeclampsia severă sau sindromul HELLP (hemoliza, creșterea enzimelor hepatice și scăderea numărului de trombocite) (2). Ultimele două, preeclampsia și sindromul HELLP, sunt cauzele principale ale mortalității maternale și perinatale. Rata evenimentelor tromboembolice poate crește peste 50% în cazul femeilor însărcinate cu trombofilie confirmată prin teste diagnostice (3).

Tromboembolismul venos apare la 10 la 100.000 de femei aflate la vârstă fertilă și afectează 100 la 100.000 de sarcini. Trombofilia moștenită este prezentă la 30-50% dintre femeile cu tromboembolism venos asociat sarcinii, factorul V Leiden fiind cel mai frecvent identificat la trombofiliile moștenite din populația albă (4).

Screening-ul pentru trombofiliile moștenite include testele pentru mutația FVL, mutația genei protrombinei și deficiențele de antitrombină AT, proteină C și proteină S. Nu se recomandă testarea nivelului homocisteinei, mutațiile genei MTHFR (C677T, A1298C) sau polimorfismul PAI-1 (4).

Trombofiliile moștenite sunt condiții genetice care cresc riscul de boală tromboembolică (5). Ele constituie un grup de anomalii ale coagulării sângelui, reprezentate de mutațiile factorului V, mutațiile genei protrombinei (FII) de 50-60% de trombofilie moștenită dar mai puțin (<1%) cu deficiențele anticoagulanților endogeni (proteina C, proteina S, antitrombina III) (6). Tratamentul include management antepartum și postpartum și este reprezentat de supraveghere și/sau LMWH sau UFH sau anticoagulant oral de depinde de scenariul clinic, durata tratamentului și preferința pacientei.

În ultimii 20 de ani, relația între trombofilie și sarcină a beneficiat de atenția sporită a clinicienilor ca urmare a complicațiilor placentare asociate stărilor de hipercoagulabilitate: avorturile repetate (precoce sau tardive), preeclampsia, abrupție placentară, întârzierile în dez-

voltarea intrauterină a fătului (7,8). Date recente sugerează că acest risc persistă și după săptămâna 6 a perioadei postpartum, menținându-se cel puțin până la săptămâna 12, dar riscul absolut de tromboză în perioada 7-12 săptămâni postpartum, deși semnificativ crescut, este modest (9).

Factorul V Leiden (FVL) reprezintă cea mai frecventă trombofilie moștenită. Mutația are penetranță incompletă, ceea ce înseamnă că nu toate persoanele afectate vor dezvolta boala. Heterozigoții au un risc de 5-7 ori mai mare decât populația generală pentru evenimente tromboembolice, în timp ce la homozigoți acest risc poate crește de 80-100 de ori (10). Descoperită în 1996, mutația genei protrombinei G20210A (MGP) este al doilea cel mai frecvent defect moștenit (după factorul V Leiden) și crește riscul trombozelor venoase profunde de 2-8 ori (11). Mutațiile genei metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR) constituie una dintre cele trei trombofilii moștenite considerate a fi responsabile de evenimentele tromboembolice la pacienții care nu au alte condiții de risc pentru tromboza venoasă (12). Screening-ul pentru deficiența de proteină S este recomandat a fi efectuat în afara perioadelor de sarcină (13). Prevalența deficiențelor de proteină C este de 0,2-0,5%. Riscul de tromboembolism venos în sarcină sau în postpartum apare la 2-7% dintre gravide (14). Deficiența de antitrombină (AT) este cea mai trombogenică dintre trombofiliile moștenite, riscul de tromboembolism fiind de 70-90%. Deficiența este rară. În sarcină, deficitul este asociat cu risc crescut de tromboză venoasă, majoritatea în perioada postpartum. Riscul de pierdere a sarcinilor este relativ mic, chiar în absența tromboprofilaxiei (15).

Tratament în trombofiliile moștenite pe baza indicațiilor de la ACOG 2018 (8)

1) pacientele cu risc scăzut (care nu are TEV anterior, dar cu istoric familial) constituie indicație de supraveghere în perioada antepartum, iar postpartum la cele fără TEV se indică supraveghere sau terapie profilactică cu anticoagulant. La cele cu istoric familial, se recomandă terapie profilactică sau doză intermediară LMWH/UFH, iar la același pacient (risc scăzut), dar cu un episod anterior de TEV, și la cele cu risc crescut, dar fără TEV în antecedente, se indică antenatal și postnatal terapie profilactică cu anticoagulant sau doză intermediară.

2) la cele cu risc crescut cu singur episod de TEV sau cu o rudă de grad I cu un episod de TEV sau la paciente cu două sau mai multe episoade de TEV, se indică doză profilactică și intermediară sau ajustată de LMWH/UFH în perioada ante și postpartum (6 săptămâni).

3) la paciente cu două sau mai multe TEV, se indică terapie cu doză ajustată de LMWH/UFH în ante și postpartum (pe termen lung). Anticoagulatele orale pot fi luate în considerare postpartum în funcție de durata planificată a tratamentului, alăptării și în funcție de preferințele pacientei.

MATERIAL ȘI METODĂ

Alcătuirea bazei de date bibliografice

Au fost consultate mai multe surse împărțite pe trei categorii:

- Baze de date conținând informații aparținând domeniului medical
- Reviste online de specialitate
- Site-uri cu conținut medical.

Selecția pacientelor

Pentru colectarea datelor necesare în realizarea studiului, am utilizat metoda chestionarului. Care a cuprins 38 de întrebări, dintre care 7 cu răspuns închis de tip Da/Nu, 15 de selecție a unor variante potrivite și 16 cu răspuns deschis de către paciente la distanță. Pentru aplicarea acestui chestionar, s-a procedat la postarea sa pe grupurile social media dedicate pacientelor cu trombofilie din România. Din totalul de 1180 de membre ale acestor grupuri la data postării, 99 au răspuns solicitării noastre de completare a chestionarului, prin completarea voluntară. Pacientele au fost informate asupra prelucrării datelor în scop științific.

În urma interpretării analizelor efectuate de către paciente de către medicul cu specializare în hematologie, rezultă că, dintre cele 99 de femei care au răspuns la chestionarul aplicat, 91 au efectuat analize pentru diagnosticarea trombofiliei, 85 fiind diagnosticate cu trombofilie. Structura lotului de studiu, potrivit tipului de trombofilie la care se încadrează, este: 81 de femei diagnosticate cu trombofilie moștenită, 1 caz cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă.

Prelucrarea datelor

Cercetarea s-a fundamentat pe studiul corelațiilor dintre prezența trombofiliei și complicațiile sarcinii la femeia trombofilică diagnosticată, precum și incidența evenimentelor patologice asupra sarcinilor la femeia cu trombofilie. Pentru o mai facilă prelucrare, datele s-au exportat în Microsoft Excel 2017. Tot în completarea metodologiei, am apelat la utilizarea analizei statistice pe baza utilizării programului IBM SPSS Statistic versiunile 20-22.

REZULTATE

85 de paciente au îndeplinit criteriile de includere în studiu, diagnosticul de trombofilie (moștenită) confirmat de un medic specialist hematolog după interpretarea rezultatelor investigațiilor efectuate (menționate în chestionar).

Vârsta minimă a pacientelor respondente a fost de 22 de ani, iar vârsta maximă de 46 de ani, cu o vârstă medie de 32,05 ani. Centralizarea răspunsurilor la chestionarul aplicat relevă aspectul că 68 de paciente, reprezentând un procent de 80%, au domiciliul în mediul urban, iar 17 paciente, constituind 20% dintre acestea, au domiciliul în mediul rural; 22,4% sunt domiciliate în București, iar 17,5% au ca județ de domiciliu Constanța. De asemenea, o pondere însemnată o au și județele Argeș, Cluj, Iași, Satu Mare, Sibiu și Timiș, care împreună constituie 28,2% dintre respondente (câte 4,7% fiecare). Se constată că 3,5% (3 paciente) nu au fost niciodată însărcinate, iar 96,5% (82 de paciente) au avut cel puțin o sarcină. Pacientele chestionate sunt toate aflate în intervalul de vârstă fertilă 20-35 de ani, iar trombofiliile moștenite pure sau în asocieră cu cele dobândite sunt prezente în 98,8% dintre cazuri (Tabel 1).

Cele mai importante trombofilii moștenite, recunoscute a fi implicate în patologia sarcinii, sunt reprezentate de mutațiile factorului V (factorul V Leiden) și mutațiile factorului II, care reprezintă 27,06%, respectiv 15,29% din totalul celor 85 de paciente. Mutațiile genei MTHFR și mutațiile factorului XIII sunt, practic, cel mai des întâlnite, dar contribuția lor în apariția complicațiilor obstetricale este contestată sau, cel puțin, controversată.

TABEL 1. Tipul trombofiliei diagnosticate

Tip trombofilie diagnosticată	Frecvență la lotul de studiu	Pondere în total lot de studiu (85 paciente)	Frecvență la lotul de paciente cu trombofilie și cel puțin o sarcină (82 paciente)	Pondere în total paciente cu trombofilie și cel puțin o sarcină
Moștenită	81	95,3	78	95,1
Dobândită	1	1,2	1	1,2
Mixtă	3	3,5	3	3,7
Total	85	100,0	82	100,0

În ceea ce privește combinațiile de mutații trombofilice în trombofiliile identificate la lotul de studiu cu cele 85 de paciente, în urma analizei datelor, rezultă că 32 de paciente au o singură mutație trombofilică, alte 32 de paciente au câte 2 mutații trombofilice, 14 paciente au câte 3 mutații trombofilice, iar 5 paciente au combinație de 4 mutații, o pacientă cu combinație de 5 mutații și o alta cu combinație de 6 mutații. La cele două mutații trombofilice care conțineau și homocisteina am exclus acest deficit, fără a lua în calcul homocisteinemia.

Se constată că mutația factorului V Leiden este mutație prezentă în 18 cazuri la pacientele cu pierderi precoce de sarcină, la 4 paciente cu cel puțin două sau mai multe pierderi de sarcină și la o pacientă cu trei sau mai mult de pierderi de sarcină recurente precoce și la trei paciente cu pierderi de sarcină tardive și la două cazuri de preeclampsie și un caz de IUGR. Prezența factorului II protrombină este constatată în 9 cazuri de paciente cu pierderi precoce de sarcină, dintre care 3 au avut cel puțin două pierderi și 2 cel puțin trei cazuri de pierderi de sarcină recurente precoce, și o pierdere tardivă de sarcină și 2 cazuri de IUGR. Pacientele cu deficiență de proteină C, proteină S și de antitrombină au înregistrat TEV la fiecare, o pacientă cu deficiența proteinei S și o pacientă cu hiperhomocisteinemie au pierderi de sarcină precoce la fiecare.

Dintre cele 82 de paciente respondente cu cel puțin o sarcină, 74,4%, respectiv 61 paciente, au înregistrat cel puțin o pierdere de sarcină de primul trimestru, din-

tre care 38 paciente (46,3% dintre cele 61) au înregistrat o singură pierdere de sarcină, 13 cu câte 2 pierderi de sarcină (15,9%), 5 cu 3 pierderi de sarcină (6,1%), 3 cu 4 pierderi de sarcină (3,7%), o pacientă (1,2%) cu 5 pierderi de sarcină și încă una (1,2%) cu 6 pierderi de sarcină.

Din același eșantion, 16 paciente, adică 19,5%, au înregistrat pierderi de sarcină aferente perioadei trimestrului II sau III (tardive), toate cu diagnostic de trombofilie moștenită.

Se constată că, dintre cele 82 de paciente cu trombofilie și cel puțin o sarcină, 61 paciente au pierderi de sarcină în primul trimestru, dintre care 58 de paciente cu trombofilie moștenită, reprezentând 70,73% dintre pacientele din lot, și una cu trombofilie dobândită (1,22%) și 2 paciente cu trombofilie mixtă (2,44%) au înregistrat pierderi precoce de sarcină. Dintre acestea, 24 au avut cel puțin două pierderi recurente de sarcină de primul trimestru, dintre care 23 paciente (28,05%) cu trombofilie moștenită și una cu trombofilie mixtă (1,22%), iar 10 cu trombofilie moștenită au înregistrat cel puțin trei pierderi de sarcină.

Analiza statistică la nivelul grupului de studiu format din cele 81 femei cu trombofilie moștenită și cu cel puțin o sarcină relevă aspectul că 5 femei (6,4%) au menționat prezența unui episod de preeclampsie (niciuna nu a înregistrat istoric de tromboză venoasă profundă) și 7 femei (9%) au prezentat nașteri premature și același număr au prezentat nașteri cu feți cu gre-

TABEL 2. Rezumat al asocierilor între trombofilia moștenită și complicațiile sarcinii

	TEV	Pierdere precoce de sarcină	Pierdere recurentă precoce de sarcină ≥ 2	Pierdere precoce de sarcină ≥ 3	Pierdere tardivă de sarcină	Preeclampsie	FGR/IUGR
Factor V Leiden	0	18	4	1	3	2	2
Protrombină G20210A	0	9	3	2	1	0	2
Deficiența proteinei C	1	0	0	0	0	0	0
Deficiența proteinei S	1	1	0	0	0	0	0
Deficiența de antitrombină	1	0	0	0	0	0	0
Hiperhomocisteinemie	0	1	0	0	0	0	1

TABEL 3. Frecvența numărului de pierderi sarcină per total și per trimestru

Pierderi de sarcină total înregistrate		69 paciente		
Pierderi de sarcină de I trimestru (precoce)				
Număr paciente/număr pierderi sarcină T1		Frecvență	Procent	
61	dintre care:	1	38	46,3
		2	13	15,9
		3	5	6,1
		4	3	3,7
		5	1	1,2
		6	1	1,2
Pierderi de sarcină de al II-lea și al III-lea trimestru (tardive)				
Număr paciente/număr pierderi sarcină T2,3		Frecvență	Procent	
16	din care:	1	11	13,4
		2	5	6,1

utatea mai mică de 2.500 g, adică (RCIU), iar, dintre acestea, 6 paciente au avut o singură naștere și una are două nașteri.

Dintre cele 10 paciente cu istoric de tromboză venoasă profundă, 7 au suferit pierderi de sarcină, dintre care 6 cu pierderi de sarcină recurentă și precoce și doar una a înregistrat pierderi de sarcină recurente de 2 sau mai mult de două, iar niciuna nu a avut 3 pierderi de sarcină.

TABEL 4. Evidențierea complicațiilor sarcinii la pacientele cu trombofilie

Complicații ale sarcinii la pacientele cu trombofilie	Numeric	Procentual
Pierderi sarcină recurente precoce mai mare sau egal cu 2	24	29,3%
Pierderi sarcină recurente precoce mai mare sau egal cu 3	10	12,2%
Pierderi sarcină tardive – total	16	19,5%
Pierderi sarcină recurente tardive mai mare sau egal cu 2	5	6,1%
IUGR	7	8,5%
Preeclampsie	5	5,9%
Paciente cu naștere prematură	7	8,5%
Paciente cu tromboză venoasă profundă	10	11%

Asocieri de complicații

Avorturile precoce recurente nu au fost asociate cu nașteri premature, restricție de dezvoltare intrauterină sau istoric de preeclampsie, dar au fost asociate cu pierderea tardivă de sarcină.

TABEL 5. Asocierea dintre pierderile de sarcină recurente precoce mai mare sau egal cu 3 cu existența de pierderi sarcină de al doilea și al treilea trimestru în 3 cazuri (dintre cele 16)

Număr cazuri	Existență pierderi sarcină de al doilea și al treilea trimestru		Total	
	Nu	Da		
Existență pierderi sarcină recurente precoce mai mare sau egal cu 3 (DA/NU)	Nu	55	13	68
	Da	7	3	10
Total		62	16	78

Avorturile tardive au fost asociate cu istoricul de preeclampsie într-un singur caz (1,28% din lotul de studiu). cu pierderile precoce recurente de sarcină în 3 cazuri, dar nu au fost asociate cu nașteri premature și restricție de dezvoltare intrauterină a fătului.

Istoricul de preeclampsie se asociază cu nașterea prematură în 2 cazuri și, la același număr de cazuri, cu restricție de dezvoltare intrauterină, reprezentând 2,56%, și la un caz cu pierdere tardivă de sarcină corespunzând la 1,28 % din populația studiată, dar istoricul de preeclampsie nu se asociază cu pierderile recurente

precoce de sarcină (≥ 3). Nașterile premature se asociază cu istoricul de preeclampsie în 2 cazuri dintre cele 7, nașterile premature reprezentând 28,57% dintre acestea, respectiv la 2,56% dintre femeile incluse în lotul de studiu (78 de paciente).

TABEL 6. Asocierea dintre pierderile de sarcină de al doilea și al treilea trimestru și preeclampsie

Număr cazuri	Istoric de preeclampsie		Total	
	Nu	Da		
Existență pierderi sarcină de al doilea și al treilea trimestru	Nu	58	4	62
	Da	15	1	16
Total		73	5	78

TABEL 7. Asocierea dintre nașterile premature și preeclampsie

Număr cazuri	Istoric de preeclampsie		Total	
	Nu	Da		
Existență nașteri premature	Nu	68	3	71
	Da	5	2	7
Total		73	5	78

Toate cele 7 cazuri de nașteri premature se asociază cu restricția de dezvoltare intrauterină (greutatea mai mică de 2.500 grame).

TABEL 8. Asocierea dintre nașterile premature și restricție de dezvoltare intrauterină

Număr cazuri	Cu restricție de dezvoltare – mai mic de 2500 g			Total	
	0	1	2		
Existență nașteri premature	NU	71	0	0	71
	DA	0	6	1	7
Total		71	6	1	78

Nașterea prematură nu e asociată cu pierderi de sarcină recurente precoce sau tardive.

Restricția de dezvoltare intrauterină se înregistrează în cele 7 cazuri de naștere prematură (100%) și în 2 cazuri de preeclampsie (28,57% dintre acestea). Restricția de dezvoltare intrauterină nu este asociată cu pierderile de sarcină (recurente precoce sau tardive).

Tratamentul efectuat la pacientele cu trombofilie moștenită din lotul de studiu relevă că există paciente tratate (51 paciente, dintre care 47 cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă) mai multe decât cele netratate (34 paciente).

TABEL 9. Tratament administrat înainte, în timpul sau după sarcină

		Tratament administrat		Total
		NU	DA	
Tip trombofilie	Moștenită	34	47	81
	Dobândită	0	1	1
	Mixtă	0	3	3
Total		34	51	85

TABEL 10. Repartiția cazurilor de trombofilie dobândită și mixtă pe tip de tratament

		Tratament înainte, în timpul și ulterior sarcinii				Total
		Nu	Aspenter	Heparină	Aspenter + Heparină	
Tip trombofilie diagnosticată	Moștenită	18	16	21	26	81
	Dobândită	0	0	0	1	1
	Mixtă	0	0	0	3	3
Total cazuri		18	16	21	30	85

Studiul evidențiază aspectul că numărul pacientelor tratate cu Aspenter plus Heparină (30 paciente, dintre care 26 cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă) este mai mare decât al celor tratate numai cu Heparină (21 paciente = 2,47%) sau numai cu Aspenter (16 paci-ente = 18,8%), iar numărul celor tratate numai cu Heparină este mai ridicat decât celor tratate numai cu Aspenter. Pacientele tratate numai cu Heparină sau numai cu Aspenter și pacientele care nu au fost tratate (18 paciente) sunt paciente numai cu trombofilie moștenită.

DISCUȚII

Principale circumstanțe care au determinat efectuarea analizelor medicale specifice depistării trombofiliei au constat în pierderi de sarcină, infertilitate idiopatică, flux crescut artere uterine, hematom cu sângerare și complicații postpartum. Femeile cu trombofilie (80%) sunt la vârsta optim reproductivă (20-35 de ani). Cele mai frecvente trombofilii moștenite sunt mutația factorului V (FVL) și mutația genei MTHFR în peste 95% dintre cazuri.

Cea mai frecventă patologie obstetricală asociată trombofiliilor a fost pierderea tardivă de sarcină (19,5%), urmată de pierderile de sarcină precoce recurente ≥ 3 (12,2%). Pierderea tardivă de sarcină se asociază cu pierderile de sarcină precoce recurente ≥ 3 (în 3 cazuri din 16) și cu preeclampsie în 1 caz.

Restricția de dezvoltare intrauterină a fost înregistrată în toate cazuri de nașteri premature și în 2 cazuri la preeclampsie. Istoricul de preeclampsie a fost cel mai rar întâlnit, fiind prezent în 5,9% dintre cazuri, dar se realizează cele mai multe asocieri cu pierderea tardivă de sarcină, nașterea prematură și restricția de dezvoltare intrauterină, însă fără semnificație statistică.

Din cauza lipsei de efect negativ asupra prognosticului sarcinii, inclusiv orice risc de tromboză venoasă profundă, screening-ul pentru orice mutație MTHFR sau analiza nivelului seric à jeun al homocisteinei nu este recomandată.

Rezultatele studiului nostru se înscriu în cele ale studiilor existente în literatura științifică de specialitate, care tratează legătura dintre trombofiliile moștenite și pierderile de sarcină și alte complicații ale sarcinii.

Cu toate că se cunoaște că polimorfismul genelor trombofilice este un factor de risc pentru pierderea recurentă a sarcinii, puține studii au confirmat un posibil rol al polimorfismului genelor trombofilice în riscul pierderilor recurente de sarcină. Un studiu realizat în rândul pacientelor diagnosticate anterior cu avort obișnuit la ambulatoriile de obstetrică și ginecologie din Turcia, între 2012 și 2016, a comparat pacientele cu 2 avorturi cu pacientele cu 3 sau mai multe avorturi. Studiul a constatat că diagnosticul polimorfismului genelor trombofilice este util pentru a determina cauzele pierderilor recurente de sarcină (16).

Un studiu efectuat în 1996 pe 1384 de femei înscrise în cohorta europeană prospectivă de trombofilie (EPCOT) a constatat că femeile cu trombofilie familială, în special cele cu defecte combinate sau deficit de anti-trombină, prezintă un risc crescut de pierdere a fătului, în special de feți născuți morți (17).

A fost efectuat și în 2004 un studiu prospectiv pentru a investiga relația dintre trombofilia moștenită și pierderea de sarcină și influența trombofilaxiei asupra rezultatului sarcinii, luând ca lot de studiu femeile înscrise în cohorta europeană prospectivă de trombofilie (EPCOT). Concluzia acestui nou studiu a fost că femeile cu trombofilie par să aibă un risc crescut de pierdere a sarcinii, deși probabilitatea unui rezultat pozitiv este mare atât la femeile cu trombofilie, cât și la grupurile de control (18).

O revizuire sistematică și o metaanaliză a studiilor prospective de cohortă a fost efectuată în 2010 pentru a estima asocierea stării purtătoare materne de factor V Leiden (FVL) sau deficiența genetică de protrombină (MGP) și a complicațiilor sarcinii mediate de placentă. Concluzia acestui studiu a fost că femeile cu FVL par să prezinte un risc crescut absolut mic de pierdere tardivă a sarcinii. Femeile cu FVL și MGP par să nu aibă un risc crescut de preeclampsie sau de naștere a feților cu greutate mică față de vârsta gestațională (19).

Un studiu realizat în 2020 pe un lot de femei algeriene cu pierderi recurente de sarcină a avut ca scop determinarea frecvenței mutațiilor genei factorului V Leiden și protrombinei G20210A și corelarea prezenței acestora cu apariția unei astfel de probleme de sănătate. Studiul a evidențiat că există o asociere semnificativă între mutația FVL și pierderea recurentă de sarcină, în special pierderea care apare în timpul celui de-al doilea trimestru. Nu s-a găsit nicio corelație cu privire la mutația protrombinei G20210A (20).

Pentru a determina dacă factorul V Leiden (FVL) sau mutația genei protrombinei (MGP) au fost asociate cu complicații ale sarcinii mediate de placentă, s-a ales, într-un studiu publicat în 2014, o cohortă de femei însărcinate neselectate din trei spitale canadiene de îngrijire terțiară, cărora li s-a prelevat sânge la începutul celui de-al doilea trimestru și au fost genotipate pentru FVL și MGP după naștere. Studiul a evidențiat că purtătoarele de FVL sau MGP nu prezintă un risc semnificativ crescut de apariție a acestor complicații ale sarcinii (21).

Un studiu efectuat în 2005 a testat femeile însărcinate și fără antecedente de tromboembolism din 13 centre clinice înainte de săptămâna a 14-a de gestație, din aprilie 2000 până în august 2001. Fiecare dintre ele a fost testată pentru mutația FVL. Incidența tromboembolismului și a altor efecte adverse a fost comparată între purtătoarele mutației FVL și cele care nu sunt purtătoare. De asemenea, s-au comparat complicațiile sarcinii și la purtătoarele de alte deficite genetice trombo-

filice (deficit de proteină C, deficit de proteină S, deficit de antitrombină III, rezistență activă la proteina C sau lupus anticoagulant pozitiv, heterozigot pentru protrombină G20210A sau homozigot pentru mutațiile de 5,10metilenetetrahidrofolatreductază). S-a constatat că, la femeile fără antecedente de tromboembolism, transportul heterozigot matern al mutației FVL este asociat cu un risc scăzut de tromboembolism venos în timpul sarcinii (22).

CONCLUZII

Pentru femeile cu istoric personal de tromboză venoasă profundă, se recomandă teste de screening pentru trombofiliile moștenite reprezentate de mutația factorului V Leiden, mutația genei protrombinei G20210A, deficitul de antitrombină, proteină C și proteină S. Tratamentul depinde de statusul clinic.

BIBLIOGRAFIE

- Mitchell RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Chapter 4. In: Robbins Basic Pathology (8th ed.). Philadelphia: Saunders, 2007.
- Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res*. 2009; 123(Suppl. 3):S16-S21.
- Calderwood CJ, Thanoon OI. Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2009;19:12.
- Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ*. 2007;334(7607):1318-21.
- Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilia in pregnancy. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy>.
- Abu-Heija A. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: Is heparin still the drug of choice? *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014; 14(1):e26-36.
- Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. DRW Metroplex Recurrent Miscarriage Syndrome Cooperative Group. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6(3):115-25.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(1):e18-e34.
- Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Richard B, Devereux RB, Elkind MSV. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. *N Engl J Med* 2014; 370:1307-1315.
- Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(2):333-41.
- Deitcher SR, Caiola E, Jaffer A. Demystifying two common genetic predispositions to venous thrombosis. *Cleve Clin J Med*. 2000;67(11):825-6, 829, 833-6.
- Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1:111.
- Fardella P, Parra M, Conte G, et al. [Free protein S (PS) in normal pregnancy: a comparison between two analytical methods]. *Revista Medica de Chile*. 2005; 133(6):633-638.
- Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecomte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost*. 1990; 63(2):319-20. T
- Vicente V, Rodriguez C, Soto I, Fernández M, Moraleda JM. Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol*. 1994 Jun; 46(2):151-2.
- Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yildirim E, Imirzalioglu N, Kubar A, Sak S, Ağaçayak E, Aksu T, Çoksüer H. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit*. 2018; 24:4288-4294.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348(9032):913-916.
- Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, Palareti G, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):592-6.
- Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2010;7(6):e1000292.
- Nassour-Mokhtari, I., Loukidi, B., Moussouni, A. et al. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a single-center case-control study in North-Western Algeria. *Egypt J Med Hum Genet*. 2020;21:33.
- Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):469-78.
- Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Cotroneo MA, Moawad A, Sorokin Y, Meis P, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(3):517-24.