

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2022

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

Conducător de doctorat:

Prof.Univ dr.Circo Eduard

Doctorand:

Mohammed Bashir Madalah

CONSTANȚA
2022

INTRODUCERE

În 1983, doctorul Graham Hughes face prima descriere a unui sindrom trombofilic dobândit, caracterizat prin prezența anticorpilor antifosfolipidici, tromboze arteriale și/sau venoase și pierderi de sarcină repetate.

În 1990 studiul membrilor familiilor care aveau istoric de tromboembolism venos raportează asocierea între trombofiliile moștenite și avorturile spontane repetate.

În ultimii 20 de ani relația între trombofilie și sarcină a beneficiat de atenția clinicienilor datorită complicațiilor placentare asociate stărilor de hipercoagulabilitate: avorturile repetate (precoce sau tardive), preeclamsia, abrupcio placentae, întârzierile în dezvoltarea intrauterină a fătului, trombozelor venoase periferice, tromboembolismul fiind una din principalele cauze ale mortalității maternale.

Asocierea între trombofilie și complicațiile sarcinii face obiectul a numeroase studii, dar rezultatele sunt deseori diferite, chiar contradictorii, din cauza heterogenității metodologiei folosite și focusarea frecventă doar pe anumite complicații sau anumite tipuri de trombofilii.

Există tendința, recomandată sau asumată, de a căuta existența unei trombofilii moștenite sau dobândite (uneori chiar înainte de prima sarcină), paneluri cu diverse teste fiind puse la dispoziție de marile laboratoare.

Totuși, screeningul de rutină pentru trombofilii în populația neselectată nu este recomandat datorită frecvenței reduse a formelor simptomatice și absenței unei metode sigure și cost – eficiență pe termen lung de prevenție a fenomenelor tromboembolice.

Cuvinte cheie:

Trombofilie moștenită, complicații ale sarcinii, evenimente tromboembolice, pierderi recurente de sarcină, tromboprofilaxie

Trombofilie dobândită, anticoagulant lupic, anticorpi antifosfolipidici, complicații placentare ale sarcinii

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

MODIFICĂRILE HEMOSTATICE ÎN SARCINĂ

Sarcina normală induce o stare fiziologică de hipercoagulabilitate , care crește totuși riscul maternal de tromboză venoasă profundă (TVP) de 6 până la 10 ori.

Modificările hemostatice protrombotice asociate sarcinii sunt exacerbate de staza venoasă din venele membrelor inferioare apărută prin compresia venei cave inferioare și a venelor pelvice de către uterul mărit de volum.

Apare o creștere de hormon mediată a complianței venelor profunde prin creșterea nivelului estrogenului și prostaciclina și oxid nitric .

Efectul secundar al acestor modificări este creșterea riscului de tromboză care se manifestă din primul trimestru până în săptămâna 4-6 din perioada postpartum.

Evenimentele tromboembolice sunt similare în cele trei trimestre ale sarcinii, dar cel mai crescut risc se înregistrează în perioada post partum.

Acest risc persistă și după săptămâna 6 a perioadei postpartum, până la săptămâna 12, dar riscul absolut de tromboză în perioada 7-12 săptămâni postpartum este modest crescut.

TROMBOFILIIILE

Trombofiliiile sunt anomalii ale coagulării sângelui care cresc riscul de tromboză, fiind considerate stări de hipercoagulabilitate sau stări protrombotice.

Trombofiliiile pot fi moștenite (trombofiliiile congenitale) sau dobândite în timpul vieții .

Cele mai frecvente trombofilii moștenite sunt heterozigoții factorului V Leiden, mutației genei protrombinei (G20210A) și homozigoții mutației metilenetetrahidrofolat-reductazei (C677T MTHFR). Trombofiliiile moștenite rare includ deficiențele autosomal dominante de antitrombină, proteina C și S.

Trombofiliiile dobândite apar după naștere, de-a lungul vieții și au cauze multiple (boli autoimune, neoplazii, infecții, boli cronice, medicamente, hiperestrogenism fiziologic sau iatrogen). Principala cauză de trombofilie dobândită este sindromul antifosfolipidic .

Cele mai comune semne ale trombofiliiilor sunt TVP, istoricul familial de tromboză, cu apariția trombozelor idiopatice, localizările atipice sau apariția la vârsta tânără, în sarcina sau în postpartum. În plus trombofilii asociate cu complicații ale sarcinii cum ar fi pierderile repetate de sarcină, abruptio placentae, preeclamsia severă sau sindromul HELLP . Preeclamsia 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.

TROMBOFILIIILE MOȘTENITE

Trombofiliile moștenite sunt condiții genetice care cresc riscul de boală tromboembolică .

În cazurile de trombofilie moștenită în rândul populației cauziene.

Dintre tulburările de hipercoagulabilitate moștenite, numai mutațiile factorului V și mutația genei protrombinei sunt exclusiv familiale. Deficiențele proteinelor C și S , antitrombinei, hiperhomocisteinemia și disfibrinemia pot fi transmise congeniactorului V și mutațiile genei protrombinei (FII) sunt responsabile de 50-60% din tal, dar și dobândite mai târziu în viață.

Mutațiile factorului V

Factorul V uman acționează ca un cofactor care potențează activitatea factorului X de clivare proteolitică a protrombinei și de formare a trombinei.

Procesul de coagulare este controlat (limitat) de proteina C activată, un anticoagulant natural, care acționează prin clivarea și degradarea factorului V.

Factorul V Leiden (FVL)

Factorul V Leiden este o variantă a factorului V uman și este rezultatul unei mutații cu transmitere genetică autosomal dominantă. Rezultă un factor V care nu poate fi degradat ușor de proteina C activată, ceea ce echivalează cu o rezistență crescută la acțiunea anticoagulantă a proteinei C activate și rezultă apariția trombozelor venoase recurente. Mutația are penetranță incompletă, ceea ce înseamnă că nu toate persoanele afectate vor dezvolta boala.

Asocierea FVL cu factorii de risc crește riscul de evenimente trombotice venoase.

Vandenbrouche și colaboratorii arată că riscul de TVP a femeilor tinere purtătoare de factor V Leiden și utilizatoare de anticoncepționale este de 30 de ori mai mare decât al femeilor de aceeași vârstă, dar fără cei doi factori de risc.

Incidența heterozigoților este apreciată între 3,6% și 6% în populația generală și se ridică la 21% în rândul celor cu TVP. Formele homozigote sunt mult mai rare, între 0,1% și 0,02% în populației generale, dar incidența lor crește de 20-100 de ori în rândul celor cu TVP (2%).

Efectele adverse ale FVL asupra sarcinii reprezintă obiectivul de cercetare a numeroase studii, studii retrospective de tip caz-control susținând creșterea riscului de evenimente tromboembolice și al pierderilor recurente de sarcină. Studiile prospective, arată că prezența FVL nu crește nesemnificativ riscul complicațiilor placentare și tromboembolice venoase la gravidele purtătoare ale acestei mutații.

Mutația genei protrombinei G20210A (PGM)

Mutația genei protrombinei este al doilea cel mai frecvent defect moștenit (după factorul V Leiden) care afectează hemostaza și determină cu predilecție tromboze venoase.

Se transmite într-o manieră dominant autosomală, determină o creștere cu 150-200% a nivelului seric de protrombină și crește riscul trombozelor venoase profunde de 2-8 ori .

Prevalența purtătorilor heterozigoți ai mutației genei protrombinei variază între 2% și 3% în nordul, respectiv sudul Europei .

Incidența cazurilor de purtători ai mutației este estimată între 1-4 % în populația generală și între 2%-8% în rândul celor cu TVP. Consumul de contraceptive orale la un heterozigot crește riscul relativ de tromboembolism venos de 16 ori.

Efectul mutației genei protrombinei asupra placentare și tromboembolice din sarcină este de asemenea controversat, susținut de mai multe studii retrospective (Rey et al 2003, Kovalevsky et al 2004) și este minimalizat de studiile prospective și de ultimul studiu prospectiv de cohortă publicat de Rodger și colaboratorii în 2014 .

Mutațiile combinate FVL și PGM

Combinațiile formelor heterozigote ale celor două mutații au o prevalență scăzută (1 din 10 000 de persoane) . Asocierea este considerată o trombofilie cu risc înalt și reprezintă o recomandare de tratament cu tromboprolifaxie.

Mutațiile genei metilenetetrahydrofolate reductazei (MTHFR)

Este responsabilă de majoritatea evenimentelor tromboembolice la pacienții care nu au alte condiții de risc pentru tromboza venoasă .

Gena MTHFR poate avea două mutații polimorfice. Cea mai importantă este mutația C677T a genei metilenetetrahydrofolat (MTHFR).

Homoziții pentru mutația genei MTHFR reprezintă cea mai frecventă cauză de hiperhomocisteinemie. Hiperhomocisteinemia este un factor de risc recunoscut pentru evenimentele trombotice venoase și arteriale prin lezarea endoteliului vascular și activarea plachetară .

Date recente susțin că nivelul crescut al homocisteinei este un factor de risc slab pentru tromboembolismul venos .

Deficiența de proteină S

Proteina S este o glicoproteină dependentă de vitamina K, care are o serie de funcții anticoagulante. Deficiența de proteină S are în general două cauze, o genă „tăcută” sau o mutație, din care rezultă o reducere a nivelului și activității proteinei libere. Deficiența de proteină S apare la 0,03% - 1,3% din populație și are transmitere autosomal dominantă.

În sarcina normală, în special în ultimele două trimestre scade nivelul plasmatic și gradul de activitate al proteinei , screeningul pentru proteina S fiind recomandat a fi efectuat în afara perioadelor de sarcină . Dintre pacienții cu evenimente tromboembolice venoase diagnosticate, 2% vor fi identificați drept pozitivi pentru deficiența proteinelor .

Deficiența de proteină C

Proteina C (PC) este o glicoproteină dependentă de vitamina K.

Deficiența de PC este legată de peste 160 de mutații .M utațiile genetice ale deficienței de proteina C au transmitere autosomal dominantă. Prevalența deficiențelor de proteină C este de 0,2 – 0,5% . Riscul de tromboembolism venos în timpul sarcinii sau în postpartum este relativ modest, fiind raportat la 2-7% din

gravide. De asemenea riscul avorturilor spontane în deficiența de proteină C este minimal sau nesemnificativ .

Deficiența de proteină S

Proteina S este o glicoproteină dependentă de vitamina K, care are o serie de funcții anticoagulante. Deficiența de proteină S are în general două cauze, o genă „tăcută” sau o mutație, din care rezultă o reducere a nivelului și activității proteinei libere. Deficiența de proteină S apare la 0,03% - 1,3% din populație și are transmitere autosomal dominantă.

În sarcina normală, în special în ultimele două trimestre scade nivelul plasmatic și gradul de activitate al proteinei , screeningul pentru proteina S fiind recomandat a fi efectuat în afara perioadelor de sarcină . Dintre pacienții cu evenimente tromboembolice venoase diagnosticate, 2% vor fi identificați drept pozitivi pentru deficiența proteinelor .

Deficitul de antitrombină (AT)

Antitrombina este a 3-a glicoproteină dependentă de vitamina K. Deficiența de AT este cea mai trombogenică dintre trombofiliile moștenite, riscul de tromboembolism în timpul vieții al purtătorilor acestei mutații fiind de 70-90%.

Majoritatea cazurilor sunt forme heterozigote. Deficiența de antitrombină poate fi cantitativă (tip I) sau calitativă (tip II).

În sarcină, deficitul de antitrombină este asociat cu risc crescut de TV, mai ales în cazul gravidelor cu istoric de tromboembolism, la care rata trombozelor venoase se ridică la 49%, majoritatea în perioada postpartum .

Riscul de pierdere a sarcinilor este relativ mic, chiar în absența tromboprofilaxiei, dar celelalte complicații ale sarcinii (subdezvoltarea intrauterină a fătului, abruptio placentae, preeclamsia și eclamsia), datele existente la ora actuală sunt insuficiente pentru a concluziona asocierea lor cu deficitul de antitrombină .

TROMBOFILII DOBÂNDITE

Sindromul antifosfolipidic (APS) este o afecțiune sistemică autoimună caracterizată prin evenimente trombotice și/sau obstetricale asociate cu pozitivarea persistentă a testelor pentru anticorpii antifosfolipidici (aPL) (anticoagulantul lupic (LA), anticorpii anticardiolipină (aCL) de tip IgM și IgG și anticorpii anti β 2glycoproteină-I (a β 2GPI)).

Pentru stabilirea diagnosticului prezența lor trebuie confirmată în două ocazii diferite la interval de cel puțin 12 săptămâni

Pacienții pot dezvolta ambele APS trombotic și APS obstetrical sau doar unul din cele două sindroame. Evidențierea aPL în absența manifestărilor clinice vasculare sau obstetricale definește starea de „purător de aPL”, riscul obstetrical al femeilor purtătoare de aPL nefiind cuantificat.

Trombozele din sindromul antifosfolipidic au localizare venoasă, arterială sau la nivelul microcirculației. Complicațiile obstetricale sunt reprezentate de pierderile de sarcină după 10 săptămâni de gestație, de avorturile recurente precoce (la mai puțin de 10 săptămâni de gestație), subdezvoltarea intrauterină a fătului sau preeclamsia severă.

Datorate evoluției nefavorabile a sarcinii, prezența unui număr crescut de avorturi spontane anterioare, forma trombotică a sindromului antifosfolipidic, asocierea lupusului eritematos diseminat (LES).

Anticoagulantul lupic pare a fi singurul anticorp antifosfolipidic asociat complicațiilor placentare apărute după primul trimestru .

Sindromul antifosfolipidic se poate prezenta în formă primară sau poate fi secundar altor boli, în special lupusului eritematos diseminat (LES), estimându-se un procent de 34-42% pacienți cu LES care vor dezvolta sindrom antifosfolipidic .

Prevalența sindromului antifosfolipidic este apreciată la 0,5% din populația generală, mai frecvent la femei decât la bărbați.

Anticorpii antifosfolipidici sunt prezenți la 5% din populația generală, dar prevalența lor crește la 15% în rândul femeilor cu avorturi repetate, sugerând că sindromul antifosfolipidic este una din cele mai frecvente etiologii dobândite ale pierderilor recurente de sarcină.

Diagnosticul sindromului antifosfolipidic include criterii clinice și criterii de laborator. Modificările hemostazei aduse de sarcină exacerbate de asocierea unei trombofilii, predispun la complicații ale sarcinii, care apare din momentul concepției și se menține în perioada postpartum pentru cel puțin 6 săptămâni.

Deși multe studii susțin asocierea între trombofilii și evenimentele adverse apărute în cursul sarcinii, altele neagă această legătură. Magnitudinea asocierii este modestă sugerând că, trombofilia este mai degrabă un factor contributiv, decât cauza primară a evenimentelor adverse din sarcină.

COMPLICAȚIILE SARCINII ÎN TROMBOFILIE: PIERDERILE ÎN SARCINĂ

Avortul („abortion” sau „miscarriage”) este definit drept pierderea de sarcină înainte de săptămâna 20 de gestație .

Pierderea precoce de sarcină (avortul precoce) se produce înainte de 10-12 săptămâni de gestație, iar pierderea tardivă de sarcină implică moartea fătului după această perioadă, de regulă după 12 săptămâni.

Nașterea unui făt mort (Engl. „Stillbirth”) este definită prin expulzia completă sau extracția unui făt mort după 22 săptămâni de gestație.

Aproximativ 60% din avorturile spontane din primul trimestru de sarcină sunt asociate cu anomalii ale cariotipului țesutului fetal, anomalii prezente la mai puțin de 30% în al 2-lea trimestru.

PIERDEREA DE SARCINĂ ÎN TROMBOFILIILE MOȘTENITE

Potrivit studiilor trombofiliile asociate pierderilor de sarcină au fost reprezentate de factorul V Leiden, rezistența la proteina C activată, homozigoții pentru mutația MTHFR 677C→T, heterozigoții genei protrombinei, deficiența de proteină C, de proteină S și antitrombină.

Pierderile de sarcină tardive non-recurente sunt asociate cu factorul V Leiden, mutația genei protrombinei și deficiența de proteină S. Între pierderile recurente tardive de sarcină (exclusiv după săptămâna 22) se raportează o asociere semnificativă cu factorul V Leiden . Mutația metilentetrahidrofolat reductazei, mutațiile proteinei C și deficiența de antitrombină nu au fost asociate cu pierderi fetale semnificative.

Aceste rezultate susțin testarea pentru factorul V Leiden în cazul femeilor cu pierderi recurente de sarcină în trimestrele doi/trei. Pierderea izolată a unei sarcini în trimestrul trei justifică testarea pentru factorul V Leiden.

Mutația genei protrombinei predispune la pierderi recurente de sarcină, într-o proporție asemănătoare cu FVL.

Metaanaliza studiilor prospective și studiul prospectiv de cohortă, arată că trombofiliile de tip factor V Leiden și mutația genei protrombinei cu un risc scăzut de pierdere a sarcinii la femeile purtatoare ale acestor mutații.

Pierderea sarcinii în trombofilia dobândită

Sindromul antifosfolipidic este o cauză recunoscută pentru pierderile recurente de sarcină.

Prevalența avorturilor spontane variază între 5% și 51% în cazul anticorpilor antifosfolipidici și între 0 și 20% pentru anticoagulantul lupic .

Se estimează ca sindromul antifosfolipidic poate fi principala cauză pentru 7% până la 25% din cazurile de pierdere recurentă de sarcină .

Pierderea precoce de sarcină (< 10 săptămâni) a fost cea mai frecventă complicație, fiind prezentă în 16,5% din cazuri.

Pierderea tardivă de sarcină (≥ 10 săptămâni) a fost întâlnită în 4,6% din cazuri .

Preeclamsie-eclamsie în trombofilii

Incidența preeclamsiei este de aproximativ 5% în rândul populației cauziene .

Preeclamsia severă este tensiunea arterială, are valori peste 160/110 mmHg la două determinări la cel puțin 6 ore interval și proteinurie >5g/24 ore.

Sindromul HELLP este considerat o formă atipică de preeclampsie.

În metaanaliza Robertson riscul de preeclamsie a fost semnificativ asociat cu heterozigoții factorului V Leiden, heterozigoții genei protrombinei ,homozigoții MTHFR ,anticorpii anticardiolipină .

Van Pampus și colaboratorii raportează un procentaj foarte ridicat de trombofilie (40%) la femeile cu preeclamsie severă.

Do Prado și colaboratorii confirmă asocierea sindromului antifosfolipidic cu preeclamsia severă pentru asocierea ei cu anticorpii anticardiolipină.

Abruptio placentae în trombofilii

Prezența acestei complicații placentare în trombofilii este greu de estimat.

Metaanaliza Robertson arată ca riscul de abruptio placentae este semnificativ asociat cu heterozigoții pentru mutația factorului ,heterozigoții pentru mutația protrombinei dar în cazul deficitelor de anticoagulanți naturali (proteină C, proteină S, antitrombină) sau în prezența anticorpilor anticardiolipină nu s-a constatat nici o asociere cu abruptio placentae.

De asemenea Alfirevic și colaboratorii (125) raportează în 2002, după o revizuire sistematică a literaturii, o strânsă legătura între abruptio placentae și homozigoții factorului V Leiden - OR 16,9 (95% CI: 2,0-141,9) și o semnificativă, dar mai redusă legătura cu starea de heterozigot a FVL (OR 6,7; 95% CI: 2,0-21,6).

Referitor la MTHFR, un studiu caz-control arată că homozigoții mutației C677CT nu prezintă risc crescut pentru abruptio-placentae ,în timp ce metaanaliza Ray arată ca homozigoții MTHFR cu un risc relativ de 2,3 pentru această complicație placentară.

Morbiditatea fetală (nașterea prematură, întârzierea dezvoltării intrauterine, moartea intrauterină a fătului)

Restricția de creștere intrauterină (Intrauterine growth restriction - IUGR) este definită prin greutate fetală Metaanaliza Robertson arată că singura asociere semnificativă s-a observat doar în prezența anticorpilor anticardiolipină .

Un recent studiu (estimată) sub vârsta gestațională (în concordanță cu datele ultrasonografice) și greutate fetală la naștere sub 10th percentile față de greutatea prezisă conform unei curbe de referință . retrospectiv românesc arată ca risc de IUGR crescut pentru FVL , mutația genei protrombinei G20210A , mutația C677T a genei , mutația A1298C a genei MTHFR .

Într-un studiu prospectiv arată că IUGR alături de nașterea prematură au reprezentat cele mai frecvente complicații ale sarcinii la gravidele cu sindrom antifosfolipidic.

Nașterea prematură

Nașterea prematură a fost cea mai frecventă complicație a sarcinii la femeile cu sindrom antifosfolipidic, fiind prezentă la 48,2% dintre cazuri .

Riscul evenimentelor tromboembolice în sarcină la femeile cu trombofilii

Riscul de apariție al evenimentelor tromboembolice venoase crește în timpul sarcinii la toate femeile.

Riscul absolut rămâne totuși scăzut, în jur de 0,1 %, dar este amplificat de prezența unor factori de risc adiționali (obezitatea, consumul de anticoncepționale, trombofilia, fumatul, vârsta > 35 ani, imobilizarea prelungită, etc) crește posibilitatea apariției trombozelor venoase, trombofiliile, moștenite sau dobândite, până la 50% din femeile gravide cu evenimente tromboembolice venoase au teste pozitive pentru una sau mai multe trombofilii .

Metaanaliza Ray arată că episoadele de tromboză venoasă profundă apar în timpul celor trei trimestre de sarcină, în timp ce 43-60% din emboliile pulmonare asociate sarcinii apar în primele 4-6 săptămâni din perioada postpartum.

Robertson și colaboratorii arătau că cel mai crescut risc se înregistrează în cazul homozigoților pentru FVL.

FVL în stare heterozigotă este cea mai frecventă trombofilie moștenită, este asociată de asemenea cu un risc crescut de tromboză .

Un risc asemănător se înregistrează și la gravidele heterozigote pentru mutația genei protrombinei. Femeile însărcinate, purtătoare homozigote ale mutației MTHFR nu au risc crescut de tromboză venoasă .

Gerhardt și colaboratorii atrag atenția asupra riscului superior de tromboză în sarcină a purtătoarelor mutației genei protrombinei față de FVL (0,5% față de 0,2%).

Andreoli și colaboratorii arătau că anticorpii antifosfolipidici au fost prezenți în 9,5% din cazurile de tromboză venoasă profundă .

În studiul TIPPS (The Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study) prevalența tromboemboliilor venoase simptomatice nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri 1,4% în absența tromboprofilaxiei cu dalteparin față de 0,7% la cele care au primit dalteparin profilactic .

RECOMANDĂRI DE SCREENING ȘI TRATAMENT ÎN TROMBOFILIILE MOȘTENITE

Ultimele recomandări de screening ale ACOG privind trombofiliile moștenite și sarcina sunt susținute de evidențe științifice limitate sau inconsistente (Nivel B) și de consensul opiniei experților (Nivel C).

Nu este recomandat screeningul pentru trombofiliile moștenite în cazul pierderilor recurente de sarcină sau altor complicații (abruptio placentae, preeclampsia, IUGR) deoarece există insuficiente dovezi clinice că profilaxia antepartum cu heparină nefracționată sau LMWH poate preveni recurențele la acești pacienți (Nivel B).

Nu este recomandat screeningul pentru orice mutație MTHFR sau analiza nivelului seric a jeun a homocisteinei din cauza lipsei de asociere între heterozigoții sau homozigoții pentru MTHR C677T și a oricărui efect negativ asupra prognosticului sarcinii, inclusiv orice risc de TVP (Nivel B).

Se recomandă screening pentru trombofiliile moștenite pentru femeile cu istoric TVP reprezentate de mutația factor V Leiden, mutația genei protrombinei G20210A , deficitul de antitrombină, proteină C și S (Nivel C).

O evaluare individuală a riscului la toți pacienții cu trombofilie moștenită, care poate modifica managementul deciziilor privind prevențiaTVP (Nivel C).

Utilizarea terapiei cu anticoagulante în timpul sarcinii din cauza complicațiilor materno fetale. Această orientare se axează pe managementul VTE și al trombofiliei, precum și pe utilizarea agenților antitrombotici în timpul sarcinii.

RECOMANDĂRI DE SCREENING ȘI TRATAMENT ÎN TROMBOFILIIILE DOBÂNDITE

American College of Chest Physicians efectuează o serie de recomandări referitoare la screening și tratament în trombofiliile dobândite :

- Pentru femeile cu pierderi recente de sarcină precoce (trei sau mai multe avorturi spontane înainte de 10 săptămâni de gestație) se recomandă depistarea APLA.
- Pentru femeile cu două sau mai multe avorturi, dar fără APLA sau trombofilie, nu se recomandă profilaxie antitrombotică
- Pentru femeile care îndeplinesc criteriile de laborator pentru sindromul APLA și îndeplinesc criteriile clinice APLA bazate pe istoricul a trei sau mai multe pierderi de sarcină, se recomandă administrarea anterioară a UFH profilactic sau intermediar sau LMWH profilactic combinat cu doze mici de aspirină, de la 75 la 100 mg / zi, mai degrabă decât lipsa de tratament.

RECOMANDĂRI DE SCREENING ȘI TRATAMENT ÎN SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC (APS)

Screeningul în APS cu:

- Femeile cu avorturi spontane recurente (trei sau mai multe) în primele 10 săptămâni de gestație .
- Unul sau mai multe decese inexplicabile ale unui făt normal morfologic la sau după săptămâna a 10-a de gestație, cu morfologie fetală normală documentată prin ultrasunete sau examinarea directă a fătului sau
- Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut normal morfologic înainte de săptămâna 34 de gestație din cauza eclampsiei sau preeclampsiei diagnosticate potrivit definiției standard sau prin caracteristici recunoscute ale insuficienței placentare.

Riscul complicațiilor în trombofilie este redus și screeningul universal nu este recomandat. Screeningului antepartum și a tromboprofilaxiei în sarcina asociată cu trombofilie rămâne controversată, dovezile clinice existente fiind insuficiente.

Este nevoie de studii prospective, cohorte largi și designuri bine gândite pentru a oferi evidențe clinice clare și sigure în această problemă.

CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

IMPORTANȚA TEMEI STUDIAȚE

În ultimii 20 de ani relația între trombofilie și sarcină a beneficiat de atenția sporită a clinicienilor datorită complicațiilor placentare asociate stărilor de hipercoagulabilitate: avorturile repetate (precoce sau tardive), preeclamsia, abruptio-placentare, întârzierile în dezvoltarea intrauterină a fătului.

Trombofiliile cresc riscul trombozelor venoase periferice, tromboembolismul pulmonar fiind una din principalele cauze ale mortalității maternale.

Asocierea între trombofilie și complicațiile sarcinii face obiectul a numeroase studii, dar rezultatele sunt deseori diferite, chiar contradictorii, având în vedere heterogenitatea metodologiei folosite și focusarea frecventă doar pe anumite complicații sau anumite tipuri de trombofilii.

Pierderea recurentă a sarcinii reprezintă pentru cupluri un mare cost psihosocial și economic, fiind la ora actuală cea mai importantă provocare în aria medicinei reproductive. Deoarece cauzele sunt multiple și deseori neidentificate, managementul legat de diagnosticul etiologic și strategiile de tratament sunt limitate.

Există tendința de a căuta existența unei trombofilii moștenite sau dobândite (uneori chiar înainte de prima sarcină), paneluri cu diverse teste fiind puse la dispoziție de marile laboratoare. Totuși, screeningul de rutină pentru trombofilii în populația neselectată nu este recomandat datorită frecvenței reduse a formelor simptomatice și absenței unei metode sigure și cost – eficiență pe termen lung de prevenție a fenomenelor tromboembolice.

Contribuția personală a acestei lucrări se axează pe cercetările proprii efectuate cu privire la prezența complicațiilor sarcinii și evenimentelor de tromboză venoasă profundă pe un lot de femei la vârstă sexual activă, diagnosticate cu trombofilii – moștenite, dobândite și mixte

SCOPUL TEZEI

Studiul și-a propus cercetarea complicațiilor sarcinii și evenimentelor trombotice venoase la femeile sexual active cu diagnostic precizat de trombofilie. Originalitatea studiului constă în modalitatea de alcătuire a lotului de studiu.

Participantele la studiu fiind recrutate prin metoda chestionatului (completarea online a unui formular postat pe grupurile social media dedicate pacientelor cu trombofilie din țara noastră).

IPOTEZE DE LUCRU

Ipotezele de lucru pornesc de la următoarele afirmații:

- Există o asociere între pierderile fetale recurente care apar înainte de săptămâna 13 și factorul V Leiden, rezistența la proteina C activată și mutația genei protrombinei.
- Există o asociere între pierderile recurente tardive de sarcină (exclusiv după săptămâna 22) și factorul V Leiden, iar pierderile de sarcină tardive non-recurente sunt asociate cu factorul V Leiden și deficiența de proteină S.

- Există o asociere între anticorpii antifosfolipidici și avorturile precoce, între sindromul antifosfo-lipidic și preeclamsia severă.
- Există o asociere între riscul crescut de IUGR în cazul trombofiliilor, pentru mutația genei protrombinei (G20210A).
- Există o asociere între avorturile spontane și trombofiliile moștenite la paciențele cu istoric de tromboembolism venos.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

OBIECTIVUL PRINCIPAL ale acestei cercetări constă în :

- evidențierea corelațiilor între tipurile de trombofilie cu patologia sarcinii și evenimentele tromboembolice venoase.

OBIECTIVELE SECUNDARE ale lucrării s-au axat pe verificări referitoare la:

- studiul corelațiilor între tipul de trombofilie și patologia sarcinii;
- studiul corelațiilor între tipurile de trombofilie și evenimentele tromboembolice venoase
- extragerea de concluzii privind respectarea recomandărilor de screening și respectiv oportunitatea sau inoportunitatea efectuării testelor de screening pentru depistarea trombofiliei pe lotul pacienților chestionate;
- oportunitatea efectuării tratamentului anticoagulant în sarcină la paciențele cu trombofilie din lotul de studiu.

MATERIAL ȘI METODE

1.ALCATUIREA BAZEI DE DATE BIBLIOGRAFICE

Au fost consultate mai multe surse și împărțite pe trei categorii:

- A. Baza de date medicale,
- B. Revista online de specialitate,
- C. Site-uri cu conținut medical

2.SELECȚIA PACIENȚILOR

Pentru colectarea datelor necesare realizării studiului s-a utilizat **metoda chestionarului**, care cuprinde 38 de întrebări dintre care 7 cu răspuns închis de tip **Da/Nu** și 15 de selecție a unor variante potrivite, dar și mai complexe, cum sunt cele cu răspuns deschis, unde paciențele au completat informația extinsă în funcție de particularitățile cazului lor clinic, în număr de 16 cu răspuns deschis de către paciențe la distanță.

Colectarea datelor s-a făcut prin completarea chestionarului online, utilizând interfața pusă la dispoziție de **Google**.

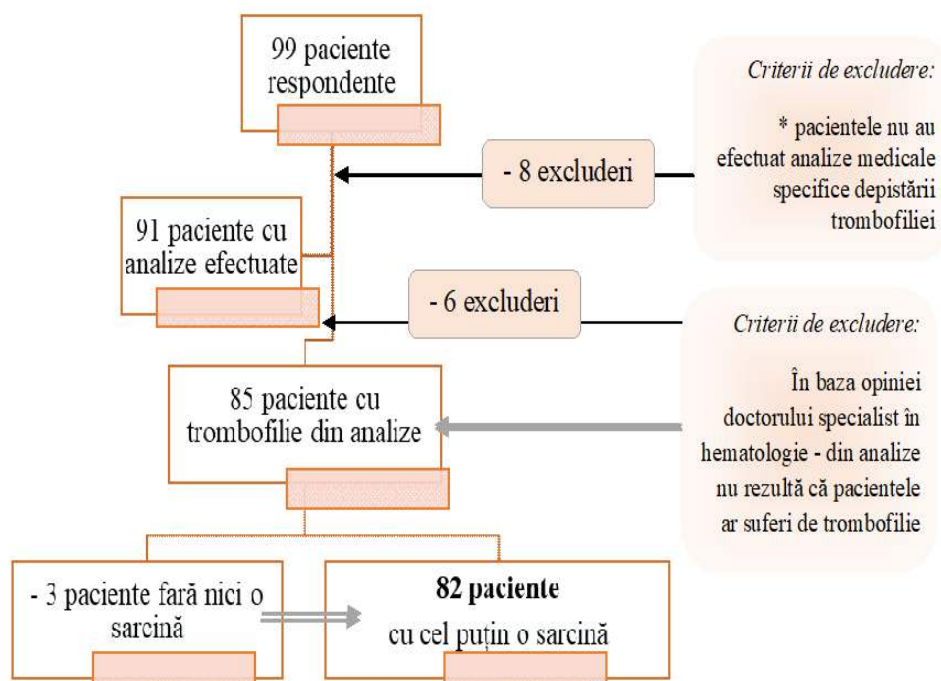


Fig.1.Diagrama participantelor la studiu

3.PRELUCRAREA DATELOR

Pentru o mai facilă prelucrare, datele au fost exportate în Microsoft Excel 2017. În completarea datelor am apelat la utilizarea analizei statistice pe bază de utilizare a programului IBM SPSS Statistic versiunile 20-22.

REZULTATE:

1.TIPURI DE TROMBOFILII

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 pacienți 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 (Tabel I).

Tabel I. 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

2. CARACTERE DEMOGRAFICE ALE LOTULUI DE STUDIU

Vârsta minimă a pacienților respondente a fost de 22 de ani, iar vârsta maximă de 46 de ani, cu o vârstă medie de 32,05 ani.

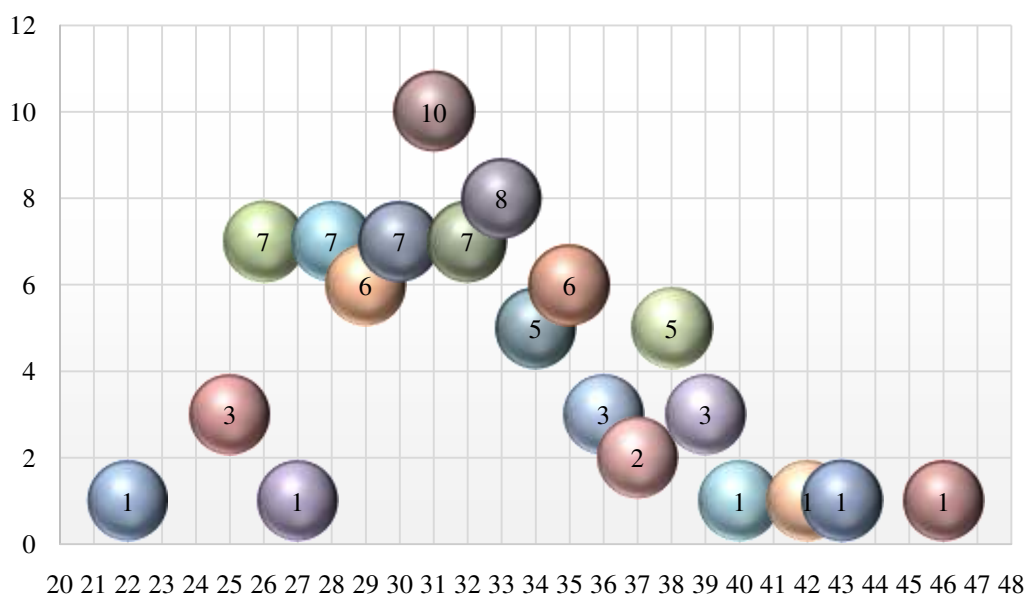


Fig2. Gruparea pacienților respondente potrivit încadrării în vârsta fertilă

Centralizarea răspunsurilor la chestionarul aplicat relevă aspectul că 68 de paciente, cu un procent de 80%, au domiciliul în mediul urban, iar 17 paciente, cu un procent 20% dintre acestea, au domiciliul în mediul rural (**Tabel II**).

Tabel II. Caracterile demografice ale pacientelor

Caractere demografice	Numeric	Procentual
Total paciente cu trombofilie	85	100%
Vârsta medie (ani)	32,05± 4,52	-
	22-46 ani	
Domiciliu urban	68	80%
Femei la reproductivă* 20-35 ani	68	80%

22,4% sunt domiciliate în București, iar 17,5% au ca județ de domiciliu Constanța (**Tabel II**). 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) (**Tabel III**).

Tabel III. Structura lotului de studiu potrivit județului de domiciliu al pacienților respondente

Județ	Frecvență	Procent	Județ	Frecvență	Procent
Argeș	4	4,7	Iași	4	4,7
Bihor	1	1,2	Ilfov	2	2,4
Bistrița Năsăud	1	1,2	Maramureș	2	2,4
Botoșani	1	1,2	Neamț	1	1,2
Brașov	1	1,2	Olt	2	2,4
București	19	22,4	Prahova	1	1,2
Buzău	1	1,2	Sălaj	1	1,2
Cluj	4	4,7	Satu Mare	4	4,7
Constanța	15	17,6	Sibiu	4	4,7
Dâmbovița	1	1,2	Suceava	1	1,2
Dolj	1	1,2	Timiș	4	4,7
Galați	1	1,2	Tulcea	1	1,2
Giurgiu	1	1,2	Vâlcea	2	2,4
Gorj	1	1,2	Vaslui	2	2,4
Ialomița	1	1,2	Vrancea	1	1,2
Total paciente				85	100%

REZULTATE:

3. CARACTERE OBSTRITICALE ALE LOTULUI DE STUDIU

Din cele 85 de paciente cu trombofilie un procent de 3,5% (3 paciente) nu au fost niciodată însărcinate, iar 96,5% (82 de paciente) au avut cel puțin o sarcină. (**Tabel IV**).

Pacientele chestionate sunt toate aflate în intervalul de vârstă fertilă 20-35 de ani, iar trombofiliile moștenite pure sau în asociere cu cele dobândite sunt prezente în 98,8%.

Tabel IV.Caracterele obstreticale ale pacientelor

Caractere obstreticale	Numeric	Procente
Istoric de sarcină	82	96,5%
Număăr mediu sarcini per pacientă	1,29± 1,495	-
	1-2	
Sarcini obținute prin FIV*	4	4,9%
Paciente cu avorturi la cerere*	11	13,4%
Paciente cu pierderi de sarcină*	69	84,2%
Paciente cu nașteri la termen*	49	59,8%
	39 cu o naștere	47,6%
	10 cu două nașteri	12,2%
Tratamente tromboprofilaxie	51	

REZULTATE:

4.STUDIUL 1: ANALIZA COMPLICAȚIILOR SARCINILOR LA FEMEILE CU TROMBOFILIE MOȘTENITĂ

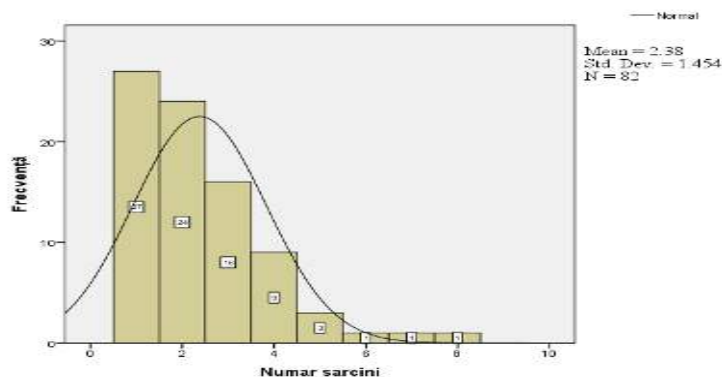


Fig.3.Evidențierea numărului de paciente cu cel puțin o sarcină

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 obstetrice este contestată sau cel puțin, controversată.

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**, **0** 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.

Mutația factorului V Leiden este prezentă la 18 paciente cu pierderi precoc de sarcină, dintre care 4 paciente cu cel puțin două și la 1 pacientă cu trei sau mai mult de pierderi de sarcină recurente precoc și la 3 paciente cu pierderi de sarcină tardive și la 2 cazuri de preeclampsie și 2 caz de IUGR (**Tabel V**).

Factorul II protrombină este constatată în 9 cazuri cu pierderi precoc de sarcină, dintre care 3 au avut cel puțin două pierderi și 2 cel puțin trei pierderi recurente precoc, și o pierdere tardivă și 2 cazuri de IUGR. Pacientele cu deficiență de proteină C, S și antitrombină au înregistrat TEV la fiecare, o pacientă cu deficiența proteinei S și o pacientă cu hiperhomocisteinemie au pierderi precoc la fiecare (**Tabel V**).

Tabel V.Asocierile 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

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, dintre 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 (82 de paciente) 16 paciente, adică 19,5%, au înregistrat pierderi de sarcină aferente perioadei trimestrului II sau III (tardive), toate cu diagnostic de trombofilie moștenită (**Tabel VI**).

Tabel VI.Frecvența numărului de pierderi de sarcină per total și per trimestru			
Pierderi de sarcină total înregistrate			61 paciente
Pierderi de sarcină de I trimestru (precoce)			
Număr paciente/număr pierderi sarcină T1		Frecvență	Procent
61 din 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

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 o pacientă 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, pe baza utilizării programului IBM SPSS Statistic versiunile 20-22, a nivelului grupului de studiu format din cele 81 femei cu trombofilie moștenită și cu cel puțin o sarcină relevă faptul 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 greutatea 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 1 a înregistrat pierderi de sarcină recurente de 2 sau mai mult de două ori, iar niciuna nu a avut 3 pierderi de sarcină (**Tabelul VII**).

Tabelul VII. Complicații ale 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	0	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, restricții de dezvoltare intrauterină sau istoric de preeclampsie, dar au fost asociate cu pierderea tardivă de sarcină, în trei cazuri din 16 (**Tabel VIII**).

Tabel VIII. 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		Existența pierderi sarcini de la al doilea și al treilea trimestru		Total
		Nu	Da	
Existența pierderi sarcini recurente precoce ≥ 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 (**Tabel IX**).

Tabel IX. Asocierea dintre pierderile de sarcină de al doilea și al treilea trimestru și preeclampsie				
Număr cazuri		Istoric de preeclampsie		Total
		Nu	Da	
Există pierderi sarcină în al doilea și al treilea trimestru	Nu	58	4	62
	Da	15	1	16
Total		73	5	78

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%. (**Tabel X**)

Istoricul de preeclampsie nu se asociază cu pierderile recurente precoce de sarcină ≥ 3 .

Tabel X. Asocierea dintre nașterile premature și preeclampsie				
Număr cazuri		Istoric de preeclampsie		Total
		Nu	Da	
Existența nașteri premature	Nu	68	3	71
	Da	5	2	7
Total		73	5	78

Nașterile premature reprezentând 28,57 % dintre acestea , respectiv la 2,56 % dintre femeile incluse în lotul de studiu (78 de pacinete) .

Toate cele 7 cazuri de nașteri premature se asociază cu restricția de dezvoltare intrauterină (greutatea mai mică de 2500 grame) (**Tabel XI**).

Tabel XI. Asocierea dintre nașterile premature și restricțiile de dezvoltare intrauterină					
Număr cazuri		Cu restricție de dezvoltare mai mic de 2500 g			Total
		0	1	2	
Existența 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 7 cazuri de naștere prematură (100%) și în 2 cazuri de preeclampsie (28,57%), ca în nașterea prematură.

Restricția de dezvoltare intrauterină nu este asociată cu pierderile de sarcină (recurente precoce sau tardive).

Tratamentul efectuat la paciențele cu trombofilii (moștenite , dobândite și mixte) (din lotul de studiu relevă că există paciențe tratate 51 paciențe, (dintre care 47 cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă) mai multe decât cele netratate (34 paciențe) (**Tabel XII**).

Tabel XII.Tratament administrat înainte , în timpul sau după sarcină				
Număr cazuri		Tratament administrat		Total
		Nu	Da	
Tip trombofilie diagnosticată	Moștenită	34	47	81
	Dobândită	0	1	1
	Mixtă	0	3	3
Total		34	51	85

Studiul evidențiază aspectul că numărul paciențelor tratate cu Aspenter plus Heparină 30 paciențe, (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 paciențe = 2,47%) sau numai cu Aspenter (16 paciențe = 18,8%), iar numărul celor tratate numai cu Heparină este mai ridicat decât celor tratate numai cu Aspenter (**Tabel XIII**).

Paciențele tratate numai cu Heparină sau numai cu Aspenter și paciențele care nu au fost tratate (18 paciențe) sunt paciențe numai cu trombofilie moștenită (**Tabel XIII**).

Tabel XIII.Repartiția cazurilor de trombofilie dobândită și mixtă de tip tratament						
Număr cazuri		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

CONCLUZIILE STUDIULUI AU EVIDENȚIAT URMĂTOARELE :

Majoritatea femeilor cu trombofilie moștenită (80%) sunt la vârsta optim reproductivă (20 – 35 de ani).

Testările pentru trombofiliile moștenite sunt majoritare, mutația factorului V (FVL) și mutația genei MTHFR fiind determinate în peste 95% din cazuri, în timp ce testările pentru trombofiliile dobândite (sindromul antifosfolipidic) au fost efectuate în 30% din 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%).

Restricția de dezvoltare intrauterină a fost înregistrată atât în cazul de naștere prematură, dar și în cazurile de preeclampsie.

Istoricul de preeclampsie a fost cel mai rar întâlnit, fiind prezent în 5,9 % din cazuri.

Pierderea tardivă de sarcină se asociază cu pierderile de sarcină precoce recurente ≥ 3 (în 3 cazuri din 16) și cu preeclampsie într-un singur caz.

Istoricul de preeclampsie realizează cele mai multe asocieri (nașterea prematură pierderea tardivă de sarcină și restricția de dezvoltare intrauterină), dar fără semnificație statistică.

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.

REZULTATE:

5.STUDIUL 2- ANALIZA COMPLICAȚIILOR SARCINII LA FEMEILE CU TROMBOFILIE DOBÂNDITĂ

În urma interpretării analizelor efectuate de către pacienți, de către medicul cu specializarea în hematologie, rezultă că, dintre cele 99 de femei care au răspuns la chestionarul aplicat, 91 femei au efectuat analize pentru diagnosticarea trombofiliei, 85 fiind diagnosticate cu trombofilie.

Structura lotului de studiu, potrivit tipului de trombofilie la care se încadrează, este de 81 femei diagnosticate cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă.

Vârsta medie a pacienților testate este de $32,29 \pm 5,583$ ani (22-46 ani). În 68% dintre cazuri (18 femei), pacientele testate au domiciliul în mediul urban.

Principala motivație a investigațiilor efectuate de către pacientele din lotul de studiu se regăsește în pierderile de sarcină ce au afectat un număr total de 51 de paciente, dintre care 23 cu pierderi de sarcină recurentă precoce (număr de pierderi de sarcină mai mare sau egal cu 2 pentru fiecare pacientă, potrivit definițiilor valabile în SUA), respectiv 10 paciente cu număr de pierderi recurente precoce mai mare sau egal cu 3 (potrivit definiției valabile în Europa).

Femeile care au răspuns chestionarului online au menționat testarea pentru anticorpi antifosfolipidici în 16,5% dintre cazuri (14 femei), fără a preciza însă tipul de anticorpi determinați. În plus, 28,2% dintre pacientele chestionate (24 femei) raportează determinarea anticoagulantului lupic, procentul de pozitivitate fiind de 16,7% (4 femei), în timp ce anticorpii antifosfolipidici sunt pozitivi doar în 2 cazuri.

Prezența LA și aPL a fost investigată în 3 din cele 7 nașteri premature (42,85%), în 4 dintre cele 10 pierderi de sarcină precoce recurentă ≥ 3 (30%) și în 6 dintre cele 16 pierderi tardive de sarcină (37,5%).

În cele patru cazuri de LA pozitiv, FVL și mutația pentru factorul II nu au fost testate sau au fost absente. Nu a fost testată prezența anticoagulanților serici (antitrombina III, proteina C și S). În cele 2 cazuri de aPL pozitiv (alții decât LA) nu există asocieri cu mutația factorului II (testarea a fost efectuată într-un singur caz), dar este prezent un caz de asociere cu factorul V Leiden (FVL) cu aPL. Anticoagulanții serici (antitrombina III, proteina C și S) sunt în limite normale (**Tabel XIV**).

Tabel XIV. Testarea încrucișată a anticorpilor antifosfolipidici LgG cu factorul V Leiden (G1691A)

Număr cazuri		Factorul V Leiden (G 1691 A)		Total
		Negativ/ mutație absentă	Pozitiv/ mutație prezentă	
Anticorpi Antifosfoli- pidici LgC	Negativ	11	1	12
	Pozitiv	1	1	2
Total		12	2	14

Niciuna dintre femeile testate pentru LA nu a prezentat asocieri cu tipuri de patologii obstetricale (**Tabel XV, Tabel XVI, Tabel XVII, Tabel XVIII, Tabel XIX**).

Tabel XV. Absența pierderilor de sarcină recurente precoce în număr mai mare sau egal cu 3 existente în cazul anticoagulantului lupic

Număr cazuri		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumuativ
Valid	Nu	4	100,0	100,0	100,0

Tabel XVI. Absența pierderilor de sarcină în al doilea și al treilea trimestru existente în cazul anticoagulantului lupic

Număr cazuri		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumuativ
Valid	Nu	4	100,0	100,0	100,0

Tabel XVII. Absența nașterilor premature în cazul anticoagulantului lupic

Număr cazuri		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumuativ
Valid	Nu	4	100,0	100,0	100,0

Similar LA, la aPL nu s-a confirmat prezența pierderilor de sarcină recurente precoce în număr mai mare de de 3 și a pierderilor de sarcină tardive, dar se confirmă prezența anticorpilor antifosfolipidici la 1 caz de naștere prematură (**Tabel XX**).

Tabel XVIII. Absența pierderilor de sarcină recurente precoce în număr mai mare sau egal cu 3 existente în cazul anticorpilor antifosfolipidici pozitivi

Număr cazuri		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumuativ
Valid	Nu	4	100,0	100,0	100,0

Tabel XIX. Absența pierderilor de sarcină în al doilea și al treilea trimestru existente în cazul anticorpilor

Număr cazuri		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumuativ
Valid	Nu	2	100,0	100,0	100,0

Tabel XX.Prezența anticorpilor antifosfolipidici pozitivi în cazul nașterilor premature existente

Număr cazuri		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	1	50,0	50,0	50,0
	Da	1	50,0	50,0	100,0
Total		2	100,0	100,0	

Dintre cele 4 paciente cu LA pozitiv, una (25%) a înregistrat istoric de TVP, dar niciuna cu anticorpi antifosfolipidici nu a înregistrat tromboză venoasă profundă.

În urma interpretării analizelor efectuate de către specialistul în hematologie, structura lotului de studiu, potrivit tipului de trombofilie la care se încadrează, se constată că, dintre cele 85 de paciente selectate pentru continuarea studiului (pe considerentul că au fost diagnosticate de trombofilie), 81 au fost diagnosticate cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă.

Tratamentul în toate cazurile de trombofilie dobândită și mixtă, a fost o combi-nație de Heparină și Aspenter, nici o pacientă nu a fost tratată cu o singură metodă de tratament (**Tabel XXI**).

Tabel XXI.Repartiția cazurilor de trombofilie dobândită și mixtă pe tip de tratament

Număr cazuri		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

CONCLUZIILE STUDIULUI AU EVIDENȚIAT URMĂTOARELE

Sindromul antifosfolipidic este căutat în mai puțin de jumătate din cazurile cu complicații obstetricale care pot apare în aceasta entitate clinică, ratele cele mai scăzute de investigare înregistrându-se în pierderile de sarcina tardive și în pierderile de sarcină precoce recurentă (30%).

Determinarea anticorpilor antifosfolipidici (inclusiv LA) s-a efectuat doar în 40% din cazurile cu istoric pozitiv de TVP.

Nu s-au evidențiat asocieri semnificative între prezența anticorpilor antifosfolipidici (inclusiv LA) și manifestările clinice specifice (evenimente trombotice sau patologii obstetricale) sindromului antifosfolipidic.

Screening-ul pentru anticorpii antifosfolipidici poate aduce informații în ceea ce privește diagnosticul pacientelor cu APS ce pot beneficia de tratament la sarcini ulterioare.

Rezultatele studiului nostru, referitoare la prezența anticorpilor antifosfolipidici în lotul ales, pot constitui un punct de plecare pentru studii pe loturi mai largi referitoare la corelația dintre prezența aPL la femeile cu trombofilie dobândită și complicațiile sarcinii și evenimente trombotice, pentru prevenirea mai eficientă a complicațiilor sarcinii.

REZULTATE:

6.STUDIUL 3 -CORELAȚII DINTRE TIPUL DE TROMBOFILIE, COMPLICAȚIILE SARCINII ȘI EVENIMENTE TROMBOTICE

În ceea ce privește verificarea corelațiilor între trombofilie și eventualele evenimente trombotice și complicații ale sarcinii, am realizat o serie de analize asupra datelor colectate aferente lotului de pacienți cu trombofilie, evidențiind o serie de aspecte .

Cele mai multe complicații trombofilice cu care a fost asociată trombofilia moștenită în lotul nostru de studiu includ hipertensiunea arterială pentru 17,65 % din cele 85 de pacienți cu trombofilie identificată din analize, edeme – la 12,2 % din cele 82 de pacienți cu cel puțin o sarcină, istoric de tromboză venoasă profundă la 9,76 % dintre paciențele cu cel puțin o sarcină, respectiv 9,41% dintre paciențele diagnosticate cu trombofilie.

Următoarea complicație ca frecvență la lotul de pacienți este preeclampsia, identificată la 6,10% dintre paciențele cu cel puțin o sarcină, din care un număr de 3 au născut la termen.

Dintre cele 49 de pacienți cu nașteri la termen un număr de 45 sunt pacienți cu trombofilie moștenită, una cu dobândită și trei cu mixtă (**Tabel XXII**).

Tabel XXII.Pacienți cu complicații și evenimente trombotice pe tip de trombofilie

Tip complicație	Trombofilie moștenită	Procent din 85	Procent din 82	Trombofilie dobândită	Trombofile mixtă
Preeclampsie	5	5,88%	6,10%	0	0
Hipertensiune arterială	15	17,65%	18,29%	0	0
Istoric de tromboză venoasă profundă	8	9,41%	9,76%	0	1
Istoric de AVC	1	11,8%	12,2%	0	0
IUGR	7	8,24%	8,54%	0	0
Istoric de tromboembolism pulmonar și TVP	1	1,18%	1,22%	0	0

Potrivit studiului se constată că dintre cele 82 de pacienți cu trombofilie și cel puțin o sarcină un număr de 61 pacienți cu pierdere precoce de cel puțin o sarcină, dintre care un număr de 58 de pacienți cu trombofilie moștenită, reprezentând 70,73% dintre paciențele din lotul sus amintit, una cu trombofilie dobândită (1,22%) și 2 pacienți cu trombofilie mixtă (2,44%) au înregistrat pierderi precoce de sarcină.

Dintre cele 61 de pacienți un număr de 23 (28,05%) de pacienți cu trombofilie moștenită și una cu trombofilie mixtă (1,22%) au înregistrat cel puțin 2 pierderi recurente de sarcină de primul trimestru, iar 10 pacienți cu cel puțin 3 pierderi de sarcină au fost diagnosticate numai cu trombofilie moștenită.

Din punct de vedere al pacientelor care au înregistrat pierderi tardive de sarcină, rezultă că un număr de 16 paciente cu astfel de incidente în sarcină, toate cu diagnostic de trombofilie moștenită, 3 cu mutație V Leiden prezentă (în trombofilie mixtă), 1 cu Factor II (G20210A), 10 cu MTHFR667T, 7 care au MTHFR A1298C, 4 cu factor XIII în diferite combinații.

Mai mult de 2 pierderi de sarcină tardive au fost înregistrate de un număr de 5 paciente din care 1 are mutație V Leiden, și toate 5 au și mutații MTHFR 6667T și MTHFR 1298C, 2 dintre ele având și combinație ale acestora cu Factor XIII.

Toate cele 7 nașteri premature și la toate cazurile de IUGR s-au produs la paciente cu trombofilie moștenită(**Tabel XXIII**).

Tabel XXIII.Paciente cu complicații ale sarcinii pe tip de trombofilie

Tip complicație sarcină la paciente cu nașteri la termen	Trom-bofilie moștenită	Pondere în total paciente cu cel puțin o sarcină (82)	Trom-bofile dobândită	Pondere în total paciente cu cel puțin o sarcină (82)	Trom-bofile mixtă	Pondere în total paciente cu cel puțin o sarcină(82)
Pierderi precoce de sarcină	58	70,73%	1	1,22%	2	2,44%
Pierdere recurentă precoce de sarcină ≥ 2	23	28,05%	0	0	1	1,22%
Pierdere precoce de sarcină ≥ 3	10	12,20%	0	0	0	0
Pierdere tardivă de sarcină	16	19,51%	0	0	0	0
Pierdere tardivă de sarcină ≥ 2	5	6,10%	0	0	0	0
Nașteri premature	7	8,54%	0	0	0	0
IUGR	7	8,54%	0	0	0	0

Se constată că **Factorul V Leiden** este prezentă în 18 cazuri la pacientele cu pierderi precoce de sarcină, la 4 paciente cu cel puțin două sau mai multe pierderi de sarcină recurente precoce și la o pacientă cu trei sau mai mult de trei pierderi de sarcină recurente precoce și la trei paciente cu pierderi de sarcină tardive . Factorului V Leiden, mutația factor prezentă și la două cazuri de preeclampsie și 2 cazuri de IUGR (**Tabel XXIV**).

Prezența factorului II Protrombină este constatată în 9 cazuri de paciente cu pierderi de sarcină, dintre care 3 au avut cel puțin două pierderi de sarcină recurente precoce și două cel puțin trei cazuri de pierderi de sarcină recurente precoce, și la o pacientă cu pierdere tardivă de sarcină și 2 cazuri de IUGR (fără preeclampsie).

Tabel XXIV.Rezumat al asocierilor între trombofilia moștenită și complicațiile sarcinii

	VTE	Pieredere precoce de sarcină	Pierdere recurentă precoce de sarcină ≥ 2	Pierdere precoce de sarcină ≥ 3	Pieredere tardivă de sarcină	Pre-clamsie	FGR/ IUGR
Factorul V Leiden	0	18	4	1	3	2	2
Protrombină G20210 A	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

Câte o pacientă cu deficiență de proteina C, S și de antitrombină a înregistrat VTE (**Tabel XXIV**)

DISCUȚII

Studiul nostru pornește de la certitudinea diagnosticului de trombofilie urmărind prezența complicațiilor obstetricale și a evenimentelor trombotice asociate sarcinii.

În literatura de specialitate majoritatea studiilor și metaanalizelor pornind de la patologia obstetricală, principalul criteriu de includere fiind reprezentat de pierderile recurente de sarcină.

În materialul bibliografic, doar câteva studii/metaanalize fac excepție analizând complicațiile placentare la femeile cu trombofilie cunoscută.

Lotul analizat cuprinde 85 de femei cu trombofilie recunoscută, aproape toate (n=81) purtătoare ale unei trombofilii moștenite (cu cel puțin o mutație trombofilică).

Trombofiliile moștenite cu o singură mutație au fost rare (n=32). Majoritatea trombofiliilor moștenite cu o singură mutație (84,37%) aparțin genei MTHFR.

Trombofiliile dobândite, reprezentate de sindromul antifosfolipidic, au fost confirmate prin prezența anticoagulantului lupic și/sau anticorpilor antifosfolipidici (n=4), un singur caz fiind înregistrat ca trombofilie exclusiv dobândită, restul fiind raportate ca trombofilii mixte (asociere cu mutația MTHFR C667T în majoritatea cazurilor).

Prezența diverselor forme de trombofilie la aceeași femeie (combinat sau, foarte rar, mixte) a îngreunat procesul evaluării, identificarea unor subgrupe bine definite fiind dificilă.

În studiu am realizat ca trei din cele mai frecvente trombofilii moștenite (FVL, FII G20210A, MTHFR C677T), la femeile care au completat chestionarul de interviu au efectuat determinări multiple, cum este în panelurile de screening ale laboratoarelor, fie cu recomandare medicală, fie din proprie inițiativă.

Profil trombofilie screening
•Anticoagulant lupic, Antitrombină III, Proteina C, Proteina S, Homocisteină, Rezistență la proteina C (APCR)
Profil trombofilie ereditară I
•Antitrombină III, Proteina C, Proteina S, Mutația factor V Leiden, Mutația factor II (protrombinică)
Profil trombofilie ereditară II
•Antitrombină III, Proteina C, Proteina S, Mutația factor V Leiden, Mutația factor II (protrombinică), Gena MTHFR
Gena MTHFR – Risc trombofilie
Profil sindrom antifosfolipidic
•Anticoagulant lupic, Anticorpi anticardiolipinici IgG, Anticorpi anti-beta2 glicoproteina 1 IgA, IgG, IgM
Markeri preeclampsie (sFlt-1 și PIGF)

Fig.4.Profile în screeningul trombofiliei

TESTAREA ÎN CAZUL COMPLICAȚIILOR OBSTETRICAL

Investigația exhaustivă pentru trombofiliile moștenite este deseori nejustificată, mai ales în cazul pierderilor de sarcină din primul trimestru, pentru că cele mai frecvente cauze fiind anomaliile cromozomiale fetale sau anomaliile anatomice materne.

În studiul nostru 49 femei au avut pierderi de sarcină doar în primul trimestru, avorturile recurente fiind întâlnite la 20 femei (≥ 2 avorturi), respectiv 7 femei (≥ 3 avorturi). Toate femeile cu avorturi spontane precoce au fost investigate cu întreg panelul trombofiliilor moștenite, din cauza lipsei oricărui efect negativ asupra prognosticului sarcinii, inclusiv a riscului de tromboză venoasă profundă, screeningul pentru orice mutațiile MTHFR sau analiza nivelului seric a jeun a homocisteinei nu este recomandat (Nivel B).

Screeningul pentru trombofilie nu este recomandat deoarece există insuficiente dovezi clinice că profilaxia antepartum cu heparină nefracționată sau heparină cu greutate molecular mică poate preveni recurențele la acești pacienți (Nivel B). Trebuie însă menționat că aceste recomandări se bazează pe dovezi științifice limitate sau inconsistente (Nivel B).

În cazul trombofiliilor dobândite (sindromului antifosfolipidic) testarea anticorpilor antifosfolipidici este recomandată femeilor cu avorturi precoce recurente (≥ 3 pierderi de sarcină înainte de săptămâna 10) sau cu una sau mai multe pierderi tardive de sarcină (după săptămâna 10) sau cu una sau mai multe nașteri premature (înainte de săptămâna 34 de gestație) din cauza eclamsiei sau preeclamsiei.

În studiul nostru, 27 de femei (31,7%) au fost testate pentru sindrom antifosfolipidic (determinarea anticoagulantului lupic sau a altor anticorpi antifosfolipidici), dar anticorpii antifosfolipidici nu au fost determinați la toate femeile cu indicație de screening. Au fost testate doar patru din cele 10 cazuri de avorturi precoce recurente ≥ 3 , șase din 16 cazuri de pierderi tardive de sarcină și trei 3 din cele 7 cazuri de naștere prematură.

TESTAREA ÎN CAZUL ISTORICULUI DE TVP

În lotul de studiu 10 femei au relatat istoric de TVP. Toate au fost testate pentru cel puțin una din mutațiile trombofilice moștenite și numai patru din ele au fost investigate pentru sindrom antifosfolipidic

TIPURI DE TROMBOFILIE

Cele mai frecvente sunt trombofilii moștenite reprezentate de mutațiile factorului V (heterozigoții factorului V Leiden), mutațiile factorului II (heterozigoții mutației genei protrombinei - F II G20210A) și mutațiile metilenetetrahidrofolat-reductazei (homozigoții mutației C677T MTHFR).

Trombofiliile moștenite rare includ deficiențele autosomal dominante de antitrombină, proteina C și proteina S.

În studiul nostru cele mai frecvente trombofilii moștenite identificate au fost mutația MTHFR, mutația factorului V și mutația factorului II

Deficiențele (antitrombina III, proteina C, proteina S) s-au înregistrat într-un număr scăzut de cazuri, dar și determinările acestora au fost în număr redus.

În comparație cu studiul EPCOT, studiul nostru evidențiază un procent asemănător al prezenței factorului V Leiden (FVL), dar un procent surprinzător de redus al deficiențelor anticoagulanților endogeni, în special pentru proteina C și antitrombina III.

În comparație cu Studiul TIPPS, care evidențiază un procent dublu de FVL, un procent similar al trombofiliilor prin deficiență de anticoagulanți și unul redus de pozitivare al anticorpilor antifosfolipidici (**Tabel XXVII**).

Tabel XXVII. Tipuri de trombofilie			
Tipul de trombofilie	EPCOT (n=843) (1996)	TIPPS (n=289) (2014)	BASHIR (n=85) (2021)
Factorul V Leiden	26,06%(141/541)	60,9%(176/289)	28%(23/82)
Mutația factorului II	-	22,83%(66/289)	18,8%(13/69)
Mutația MTHFR	-	-	38,3%(50/81)
Deficiența de proteină C	29,94%(162/541)	5,88%(17/289)	3,8%(1/26)
Deficiența de proteină S	26,80%(145/541)	8,3%(24/289)	11,5%(3/26)
Deficiența de antitrombină III	19,96%(108/541)	1,03%(3/289)	4,5%(1/22)
Anticorpi antifosfolipidici	-	6,57%(19/289)	22,22%(6/27)

COMPLICAȚIILE SARCINII ÎN TROMBOFILII

Patologia obstetricală în studiul nostru poate fi comparată cu studiul EPCOT (the European Prospective Cohort on Thrombophilia) care a inclus 843 femei cu trombofilie confirmată, Procentul de femei cu pierderi de sarcină este mult mai mare în lotul nostru, Nașterea unui făt mort este o complicație mai rară a sarcinii în contextul unei trombofilii.

Trebuie menționată, deasemeni, structura diferită a celor două loturi în ceea ce privește tipul trombofiliilor (**Tabel XXVIII**).

Tabel XXVIII. Patologia obstetricală în trombofilie		
Femei cu trombofilie	EPCOT(n=843) (1996)	BASHIR (n=85) (2021)
Femei cu cel puțin o sarcină	571/ 843 (67,73%)	82/85 (96,47%)
Număr de sarcini	1524 (raport = 2,67)	196 (raport= 2,50)
Femei cu pierderi de sarcină	168/ 571 (29,4 %)	69/ 85 (81,17 %)
Număr de sarcini pierdute	246 (16,1%)	123/ 196 (62,75%)
Număr de sarcini finalizate cu nașterea unui făt mort	30 (2%)	

Evenimentele obstetricale adverse (pierderile recurente de sarcină și preeclamsia) înregistrate în lotul nostru sunt similare cu cele raportate de Weintraub și colaboratorii pe un lot de 56 femei cu trombofilie moștenită. Restricția de creștere fetală intrauterină (IUGR) este mai des întâlnită în studiul Weintraub în timp ce procentul pacientelor cu hipertensiune arterială este mai mare în studiul nostru.

Dacă Weintraub și colaboratorii fac însă diferența între preeclamsia ușoară și severă, în studiul nostru nu se regăsesc precizări privind gradul de severitate al preeclamsiei (**Tabel XXIX**).

Tabel XXIX. Evenimente obstetricale adverse în trombofiliile moștenite		
Femei cu trombofilie	Weintraub (n=57) (2005)	BASHIR(n=81) (2021)
Vârsta medie (ani)	27,5± 5,6	31,93± 4,37 ani
Sarcini%		
0	-	3,5%
1	21,1%	33,3%
2-4	43,9%	55,55%
5+	35,1%	6,17%
Avorturi repetate	38,6%	38,27%
Preeclampsie	7,1%	6,2%
IUGR	15,8%	8,54%
Hipertensiune arterială	7%	18,29%

În comparație cu studiul TIPPS, studiul nostru evidențiază un procentaj similar pentru pierderi recurente precoc de sarcină, dar mai puține alte complicații placentare și mai multe evenimente tromboembolice (**Tabelul XL**).

Tabelul XL. Complicații ale sarcinii în trombofilii		
Patologia obstetricală în trombofilii	TIPPS (n=289)	BASHIR (n=82)
Eclampsia și preclampsia	17,64%	6,1%
Pierderi recurente precoc de sarcină (n ≥ 3)	15,22%	12,20%
Una sau mai multe pierderi tardive de sarcină	29,41%	19,51%
IUGR	15,57%	8,54%
Istoric de evenimente tromboembolice	6,92%	11%

Cele mai frecvente evenimente sunt pierderile de sarcină, în special cele tardive, dar singura legătură statistic semnificativă este între prezența FVL și istoricul de TVP.

Cea mai frecventă cauză a trombofiliei dobândite în timpul sarcinii este sindromul antifosfolipidic. Sindromul antifosfolipidic (APS) este o tulburare multisistemică complexă care a fost asociată cu diverse complicații medicale și obstetricale.

Cei doi anticorpi antifosfolipidici cei mai semnificativi care sunt asociați cu pierderea recurentă a sarcinii și tromboembolism sunt anticorpii anticardiolipină (aCL) și anticoagulantul lupus (LA). Diagnosticul de laborator se bazează pe prezența anticorpilor aCL și/sau LA pozitivi de la moderat la mare.

A fost prezent un singur caz de asociere cu anticorpi antifosfolipidici și mutația factorului V Leiden.

Nu au fost prezente asocieri semnificative între manifestările specifice sindromului antifosfolipidic și prezența anticorpilor antifosfolipidici.

Nu se confirmă asocierea dintre pierderile precoc, tardive și nașterea prematură cu prezența de anticoagulant lupic și cu anticorpi antifosfolipidici, în afara asocierii anticorpilor anticardiolipină cu un caz de naștere prematură.

Comparativ cu rezultatele obținute în studiul nostru, studiul PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) a relevat că, anticorpul anticardiolipină este cel mai frecvent anticorp unic antifosfolipidic prezent care cu anticoagulant lupic se asociază cu cea mai mare incidență a preeclampsiei, restricție de creștere intrauterină și mortinatalitate, dar anticorpul anti-β2 glicoproteina-I este cel asociat cu cea mai scăzută rată a nașterilor vii.

Femeile cu sindrom antifosfolipidic primar prezintă un risc crescut de complicații obstetricale și o rată a natalității mai mică atunci când este prezent < 1 anticorp antifosfolipidic.

În ciuda terapiei cu aspirină în doză mică și heparină profilactică cu greutate moleculară mică, șansa unui nou-născut viu este de doar 30% pentru femeile triplu pozitive.

Un alt studiu observațional, publicat în 2010 de Chauleur C și colaboratorii, s-a bazat pe observarea celei de-a doua sarcini la 284 de femei cu o pierdere embrionară anterioară, atât cu, cât și fără anticorpi antifosfolipidici.

Acest studiu a concluzionat că pacientele cu o primă pierdere inexplicabilă a sarcinii înainte de a 10-a săptămână de gestație, care sunt, de asemenea, pozitive pentru anticorpi antifosfolipidici prezintă un risc mai mare de diverse complicații în a doua sarcină.

Referitor la tratament, fapt constatat și în studiul nostru, în practică este mai folosită heparina cu greutate moleculară mică, având o farmacocinetică mai bună și un risc mult mai mic de a dezvolta o trombocitopenie indusă de heparină. Mai mult, tratamentul cu anticoagulant este menținut până la 6 săptămâni postpartum ca urmare a riscului de a dezvolta tromboză în această perioadă.

La pacientele refractare la anticoagulant sau la cele ce dezvoltă trombocitopenie indusă de heparină, se pot administra glucocorticoizi sau imunoglobuline, cât și doză mică de prednison (10 mg), crescând astfel posibilitatea de a duce sarcina la termen.

Într-un studiu din 2015, realizat de Mutlu și colab., care a investigat efectele terapiei anticoagulante la 204 de paciente cu trombofilie și rezultate obstetricale anterioare slabe, au fost observate mai frecvent la pacientele care nu primiseră terapie anticoagulantă în comparație cu grupul tratat. Același studiu a evidențiat că terapia anticoagulantă atât cu LMWH, cât și cu ASA poate oferi rezultate obstetricale mai bune la femeile gravide cu trombofilie și rezultate obstetricale anterioare slabe .

Screening-ul pentru anticorpii antifosfolipidici aduce informații în privința diag-nosticului pacientelor cu APS care beneficiază de tratament în sarcinile ulterioare.

Rezultatele studiului nostru, referitoare la prezența anticorpilor antifosfolipidici în lotul ales, pot constitui un punct de plecare pentru studii pe loturi mai largi referitoare la corelația dintre prezența aPL și complicațiile sarcini și evenimente tromboembolice, pentru prevenirea mai eficientă a complicațiilor sarcinii.

Considerăm că studiul reliefează o concluzie mai generală privind :

1. incidența mutațiilor prezente și
2. necesitatea de a face profilaxie anticoagulantă cu HGMM în funcție de factorii de risc: antecedente personale de tromboză, antecedente familiale de tromboză, obezitate, fumat plus
3. monitorizarea în sarcină a hemoleucogramei, timpilor de coagulare, a funcției hepatice și renale și a dimerilor.

CONCLUZII

Majoritatea femeilor cu trombofilie moștenită (80%) sunt la vârsta optim reproductivă (20 – 35 de ani).

Cele mai multe femei care au completat chestionarul (80%) domiciliază în mediul urban, capitală și Constanța având cea mai importantă contribuție la alcătuirea lotului de studiu (22,4% respectiv 17,6% din respondente).

Screeningul general de rutină pentru trombofilii nu se recomandă fiind supradimensionat în cazul trombofiliilor moștenite și subdimensionat pentru depistarea sindromului antifosfolipidic.

Mutațiile factorului V, mutațiile MTHFR și mutațiile factorului II au fost înregistrate fiecare în peste 95% pentru FVL și MTHFR C667T și în aproximativ 80% din cazuri pentru factorul II G20210A, și am constatat că cele mai frecvente trombofilii moștenite sunt mutația factorului V, mutațiile MTHFR și mutația factorului II, care apar între 38,3% și 18,8%.

Deficitul anticoagulanților endogeni (antitrombina III, proteina C, proteina S) a fost căutată în aproximativ 30% din cazuri și am constatat că trombofiliile prin deficiența de anticoagulanți endogeni sunt rare (între 11,5% - 3,8%) .

Sindromul antifosfolipidic este căutat în mai puțin de jumătate din cazurile de complicații obstetricale care pot apare în această entitate clinică, ratele cele mai scăzute de investigare înregistrându-se în pierderile de sarcină tardive și în pierderile de sarcină precoce recurentă (30%).

Determinarea anticorpilor antifosfolipidici (inclusiv LA) s-a efectuat doar în 40% din cazurile cu istoric pozitiv de TVP.

Complicațiile cele mai frecvente care apar în timpul sarcinii la femeile cu trombofilie sunt pierderile semnificative de sarcină (cele recurente precoce și/sau cele tardive).

Istoricul de evenimente tromboembolice se situează pe locul doi.

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%), dar istoricul de preeclamsie a fost cel mai rar întâlnit, fiind prezent în 5,9% din cazuri.

Istoricul de preeclamsie realizează cele mai multe asocieri (nașterea prematură ,pierderea tardivă de sarcină și restricția de dezvoltare intrauterină), dar fără semnificație statistică.

Restricția de dezvoltare intrauterină a fost înregistrată atât în cazul de naștere prematură, dar și în cazurile de preeclamsie.

Nu există corelații semnificative între trombofiliile dobândite și complicațiile sarcinii. Singura asociere cu semnificație statistică există între prezența FVL și istoricul de TVP.