

Corelații între trombofiliile ereditare și avorturile recurente

Diana I. Voicu¹,
Oana M. Bodean¹,
Octavian
Munteanu^{1,2},
Luciana V.
Arsene¹,
Călin Boieru³,
Elvira Brătilă^{4,5},
Monica M.
Cîrstoiu^{1,4}

1. Secția de Obstetrică-Ginecologie III a Spitalului Universitar de Urgență București

2. Disciplina Anatomie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”

3. Spitalul de Obstetrică-Ginecologie Ploiești

4. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”

5. Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu” București

Autor de corespondență:
Octavian Munteanu
E-mail: octav_munteanu@yahoo.com

Mențiuni:
Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestui articol.

Abstract

Thrombophilia characterizes a series of hypercoagulable states that predispose to the formation of intravascular thrombosis resulting from a hereditary and/or acquired predisposition and are based on changes in coagulation equilibrium. Approximately 50% of venous thromboembolism that occurs in pregnancy has thrombophilia as substrate. This condition remains an important cause of maternal morbidity and mortality. This study observed a strong association between thrombophilia and recurrent spontaneous abortions.

Keywords: thrombophilia, pregnancy, abortion, coagulation

Rezumat

Trombofiliile caracterizează o serie de stări de hipercoagulabilitate care predispun la formarea de tromboze ce apar ca urmare a unei predispoziții ereditare și/sau dobândite și au la bază modificări ale echilibrului coagulării. Aproximativ 50% din tromboembolismul venos care apare în sarcină are ca substrat trombofilia. Afecțiunea rămâne o cauză importantă a morbidității și mortalității materne. Acest studiu a observat o puternică asociere a trombofiliei cu avorturile spontane recurente.

Cuvinte-cheie: trombofilie, sarcină, avort, coagulare

Submission date:
15.02.2018
Acceptance date:
27.02.2018

Correlations between hereditary thrombophilias and recurrent abortions

Suggested citation for this article: Voicu DI, Bodean OM, Munteanu O, Arsene LV, Boieru C, Brătilă E, Cîrstoiu MM.
Correlations between hereditary thrombophilias and recurrent abortions. *Ginecologia.ro*. 2018;19(1):8-11.

Introducere

Trombofilia este o patologie ereditară sau dobândită ce determină formarea de cheaguri de sânge, de obicei în vene și, în anumite cazuri, în artere, având ca substrat fiziopatologic modificări ale echilibrului coagulării și hemostazei. Cele mai comune sedii de tromboză sunt la nivelul membrelor inferioare (tromboză venoasă) și în plămâni (embolism pulmonar). Trombii formați în artere pot determina infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale sau ischemie acută la nivelul membrelor⁽¹⁾.

Doă dintre cele mai frecvente trombofilii ereditare sunt mutația factorului Leiden, care apare la 5% din populația europeană, și mutația G20210A pe gena care codifică protrombină (denumită și mutație de factor II), prezentă la 2% din populație⁽²⁾. Alte forme de trombofilie sunt deficitul de antitrombină, de proteină C sau S și mutațiile pe gena metil-tetra-hidro-folat-reductazei (MTHFR). Trombofilia ereditară este rezultatul transmiterii unei gene anormale de la unul dintre părinți, denumită mutație heterozigotă, sau de la ambii părinți - mutație homozigotă. Heterozigoția compusă este definită ca prezența mai multor mutații pe aceeași genă la același pacient⁽³⁾.

Trombofilia poate duce la complicații ale sarcinii, incluzând avortul spontan, preeclampsia, *abruptio placentae*, restricția de creștere intrauterină, și, în final, la moartea fetală intrauterină.

Recomandările pentru a efectua testele genetice pentru depistarea trombofiliei sunt următoarele: istoric de tromboză venoasă profundă sau tromboembolism pulmonar, rudă de gradul I cu istoric de eveniment tromboembolic înainte de 50 de ani, istoric de avorturi spontane repetate (mai mult de trei), în special în trimestrul al doilea sau al treilea, și antecedente personale de complicații obstetricale, cum ar fi preeclampsia sau *placenta abruptio*⁽⁴⁾. Avorturile spontane recurente afectează 1-3% din femeile de vârstă reproductivă⁽⁵⁾. Cele mai frecvente cauze ale avorturilor spontane recurente sunt malformațiile uterine, tulburările endocrine, anomaliile cromozomiale parentale și factorii imunologici, inclusiv cei asociați cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici, precum și infecțiile. Totuși, în aproximativ o treime din cazuri, factorul etiologic rămâne necunoscut. Numeroase studii recente au raportat un risc crescut de avort spontan recurent la femeile cu trombofilie ereditară, având ca substrat fiziopatologic formarea de microtrombi în circulația placentară, ce va avea drept efect scăderea perfuziei uteroplacentare^(6,7,8).

Efectul terapiei anticoagulante profilactice în timpul sarcinii la femeile cu trombofilie ereditară este încă controversat. Tratamentul actual conferă un echilibru între factorii procoagulanți și cei anticoagulanți. De asemenea, se recomandă și schimbarea stilului de viață,

Tabelul 1 Clasificarea trombofiliilor în funcție de riscul de tromboză

Trombofilii ereditare cu risc scăzut de tromboză	Trombofilii ereditare cu risc crescut de tromboză
Factor V Leiden - forma heterozigotă	Factorul V Leiden - mutație homozigotă
Protrombină mutația 20120 - mutație heterozigotă	Protrombină mutația 20120 - mutație homozigotă
Deficitul de proteină S	Dublu heterozigot pentru factorul V Leiden compus cu mutația 20120 în gena protrombinei
Deficitul de proteină C	Deficit de antitrombină

cu modificarea factorilor de risc care pot fi controlați (scăderea în greutate, renunțarea la fumat)⁽⁹⁾.

Atunci când se decide terapia optimă pentru profilaxia tromboembolismului venos în sarcină la pacientele cu factori de risc și diagnosticate cu trombofilie cu risc crescut de tromboză venoasă, trebuie luate în considerare potențialele efecte asupra fătului. Complicațiile fetale ale terapiei anticoagulante includ teratogenitatea, metrorragia sau osteoporoza tranzitorie. Heparina nefracționată, heparina cu greutate moleculară joasă (LMWH) și danaparoidul nu pot traversa bariera placentară și, prin urmare, sunt alegeri anticoagulante sigure pentru făt. În schimb, antagoniștii de vitamină K traversează placenta și au potențial teratogen. Hipoplazia nazală și embriopatia cumarinică pot să apară dacă antagoniștii de vitamină K sunt luați între săptămânile 6 și 12 de sarcină, în timp ce anomaliiile sistemului nervos central fetal pot apărea dacă gravida este expusă antagoniștilor de vitamină K în orice trimestru⁽¹⁰⁾.

Material și metodă

În perioada 1 octombrie 2015 - 1 ianuarie 2016, au fost incluse aleatoriu în studiul nostru 200 de gravide în cadrul proiectului, desfășurat cu fonduri norvegiene, RO 19.10 „Îmbunătățirea serviciilor de sănătate în sarcina cu risc crescut, nașterea prematură și bolile hematologice”. Au fost analizate mediul de proveniență, antecedentele personale patologice și heredo-colaterale, precum și impactul inițierii unei scheme de tratament antiagregant/ anticoagulant asupra prognosticului materno-fetal.

Diagnosticul de sarcină la pacientele incluse în studiu s-a pus pe baza examenului clinic și a ecografiei transvaginale de sarcină și/sau abdominale. Probele paraclinice prelevate au fost activitatea proteinei C, proteinei S, antitrombinei III, nivelul seric al homocisteinei, anticoagulantului lupic, rația LA și rezistența la proteina C activată. Au fost, de asemenea, analizate mutațiile pe genele care codifică factorul V, protrombina, MTHFR, factorul XIII și PAI-1.

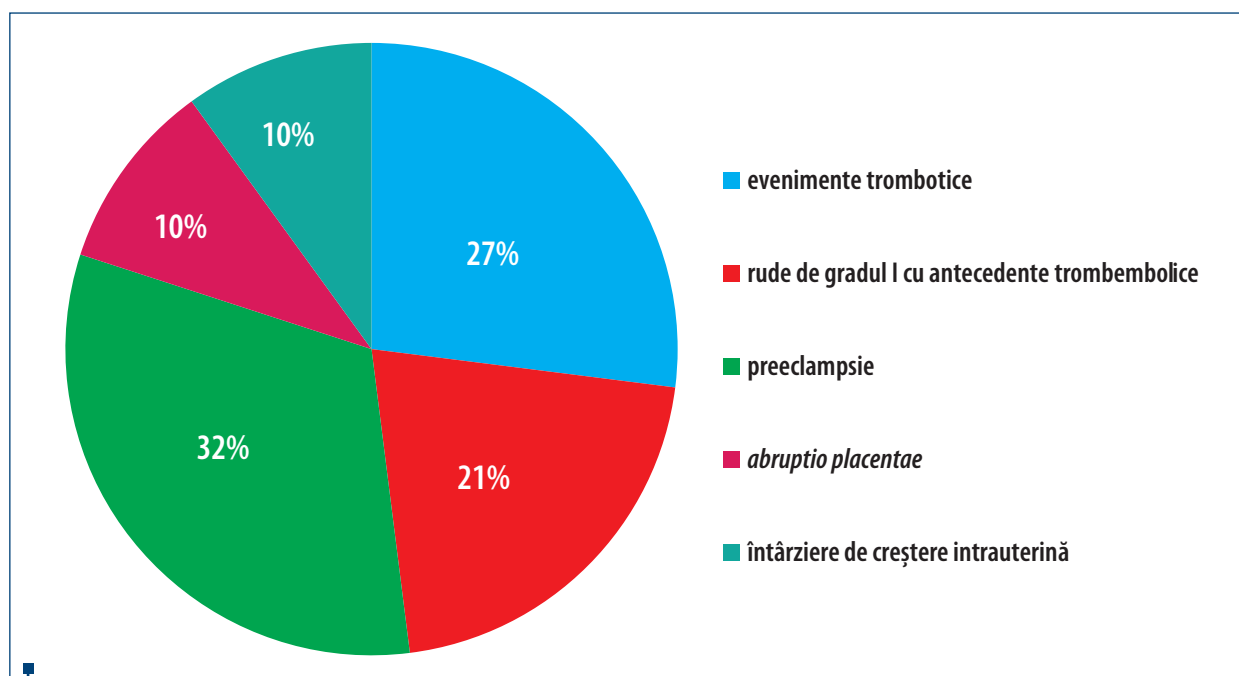


Figura 1. Antecedentele personale și heredo-colaterale ale pacientelor incluse în studiu

Rezultate

Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a fost de 31,5 ani. 130 de paciente au provenit din mediul urban și 70 din mediul rural. 110 gravide incluse în screening au afirmat că nu au avut avorturi spontane (90 fiind primipare, 20 fiind multipare), 45 au afirmat că au avortat spontan (în trimestrul I - 37 de paciente, în trimestrul al II-lea - 8 paciente). 18 au pierdut două sarcini având

același partener. 27 de paciente au afirmat pierderea a trei sau mai multe sarcini cu același partener.

Din antecedentele personale patologice ale gravidelor incluse în studiu, 27 de gravide au afirmat istoric de evenimente trombotice care au necesitat terapie anticoagulantă, 51 de paciente au afirmat antecedente heredo-colaterale de antecedente tromboembolice la rude de gradul I, 32 de gravide au afirmat că au avut istoric

Tabelul 2 Formele de trombofilie ereditară detectate la gravidele incluse în studiu

Factor V Leiden homozigot	2
Factor V Leiden heterozigot	9
Protrombina G20210A – mutație homozigotă	1
Protrombina G20210A – mutație heterozigotă	8
MTHFR C677T – mutație homozigotă	3
MTHFR C677T – mutație heterozigotă	21
MTHFR A1298C – mutație homozigotă	5
MTHFR A1298C – mutație heterozigotă	20
Deficit de antitrombină	6
Deficit de proteină C	3
Deficit de proteină S	6

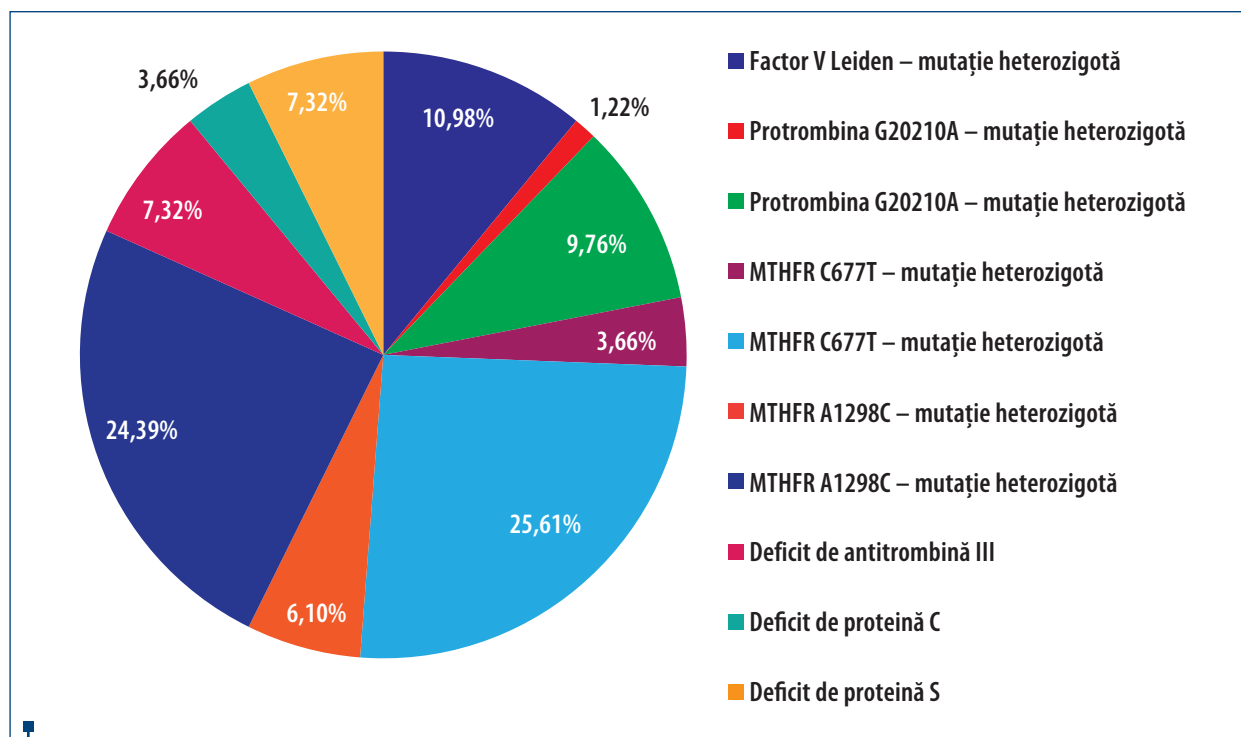


Figura 2. Formele de trombofilie ereditară detectate la gravidele cu istoric de avort spontan recurent

de preeclampsie, 10 - istoric de *abruptio placentae*, 10 - restricție de creștere intrauterină.

Din totalul pacientelor care au avut cel puțin un avort spontan în antecedente cu același partener (n=90), 41 de paciente au prezentat mutație heterozigotă pe gena MTHFR. Cea mai mică incidență a avut-o mutația homozigotă pe gena protrombinei (n=1). La un număr de 6 paciente care au avut istoric de avorturi spontane repetate nu am detectat mutații trombofilice. De asemenea, deficitul de antitrombină a fost întâlnit la 6 paciente. Totalul pacientelor care au fost diagnosticate cu trombofilii ereditare cu risc crescut (deficit de antitrombină, mutația homozigotă pe gena factorului V Leiden, mutația homozigotă pe gena protrombinei) a fost de 9 paciente.

Discuții

Pacientele cu factori de risc prezenți și diagnosticate cu trombofilii ereditare cu risc crescut de tromboză au beneficiat de tratament cu anticoagulant, respectiv heparine cu greutate moleculară mică pe toată durata sarcinii și leuziei, conform ghidurilor Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie^(11,12). Anticoagularea a fost sistată cel puțin 24 de ore înainte de naștere la pacientele care au născut în clinica noastră și reluată la 12 ore în cazul operației cezariene sau la 6 ore după nașterea vaginală.

Pacientele diagnosticate cu trombofilie cu risc crescut de tromboză și care prezentau factori de risc au primit anticoagulante pe toată durata sarcinii și leuziei^(13,14). Administrarea terapiei antitrombotice profilactice la gravidă trebuie să fie o decizie asumată de către obstetrician, în colaborare cu specialistul hematolog. Pacienta trebuie să fie informată despre consecințele terapiei asupra mamei și fătului și despre metoda de administrare.

Profilaxia primară la pacientele cu trombofilie în timpul sarcinii este controversată. La gravidele cu trombofilie, antecedente de tromboză și alți factori de risc prezenți (episoade anterioare de TEV, obezitate, fumată, vârstă maternă înaintată) se recomandă anticoagularea profilactică în timpul sarcinii și în primele 6 săptămâni post-partum, când riscul de tromboză este cel mai mare.

Concluzii

Deși la un număr mare de paciente cu avorturi spontane repetate cauza rămâne necunoscută, trombofiliile ereditare pot explica în mare măsură multe dintre aceste avorturi datorate vasculopatiei placentare subiacente. Fiecare pacientă trebuie privită individual, iar decizia terapeutică trebuie luată în funcție de tipul trombofiliei ereditare și de prezența factorilor de risc. ■

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Bibliografie

1. Lijfering WM, Brouwer JLP, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, van der Meer J. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009;113(21):5314-22.
2. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, Bass EB. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *Jama*. 2009;301(23):2472-85.
3. Kozma K, Jurcă C, Bembea M. Factorii genetici ai trombofiliilor ereditare și implicarea lor în avortul spontan. *Rom J Med Pract*. 2015;10(2).
4. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*. 1965;13:516-30.
5. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):839-54.
6. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hillsman MV, Girolami A, Prins MH. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb haemost*. 1996;75(3):387-88.
7. De Stefano Valerio, et al. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood*. 1996;87:3531-44.
8. Kapanadze DL, Diakonidze TA, Zubenko VB. Role of genetic thrombophilia in the development of thromboembolic and obstetric complications. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;11(4):68-71.
9. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(3):1004-8.
10. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):845-65.
11. ACOG. Adresses Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118:718: 30-740.
12. Okoroh EM, Azonobi IC, Grosse SD, Grant AM, Atrash HK, James AH. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy: A review of guidelines; 2000-2011. *J Womens Health*. 2012;21(6):611-5.
13. Bosoancă C, Mitran M, Vlădăreanu S. Post-partum thrombosis prophylaxis – how long does it take to be sure? *Ginecologia.ro*. 2015;3(9):22-8.
14. Oncescu A, Suciu ID, Dragomir C, Voichițoiu A, Moraru AM, Marinescu B. Detection of the thrombophilic mutations in recurrent pregnancy loss. *Ginecologia.ro*. 2015;3(7):2-6.