

# Restricția de creștere intrauterină și trombofiliile materne

## *Intrauterine growth restriction and maternal thrombophilia*

Iulia Savu<sup>1</sup>,  
Valerică V.  
Horhoianu<sup>2</sup>,  
Simona  
Vlădăreanu<sup>3</sup>,  
Monica Mihaela  
Cîrstoiu<sup>2</sup>

1. Life Memorial Hospital -  
Medlife, București  
2. Spitalul Universitar  
de Urgență București  
3. Spitalul Universitar  
de Urgență Elias

Correspondență:  
Dr. Iulia Savu  
e-mail: iuliasavu@  
yahoo.com

### Abstract

*Intrauterine growth restriction is a condition that affects the fetuses who are not capable of achieving their own growth potential parameters, which are genetically determined. A series of factors that can determine or favor the onset of this clinical entity are already well known. Among these, there is a growing interest of the practitioners upon the thrombophilic factors. The aim of this review is to analyse the relation between maternal thrombophilic modifications and intrauterine growth restriction, in order to establish the potential prophylactic interventions which can be made in patients considered to be part of a high risk group for fetal and perinatal bad outcome.*

**Keywords:** thrombophilia, pregnancy, placenta, factor V Leiden, prothrombine

### Rezumat

*Restricția de creștere intrauterină reprezintă o afecțiune ce se referă la feții care nu sunt capabili să atingă propriii parametri de dezvoltare antropometrică optimă, care le sunt determinați genetic. Există o serie întreagă de condiții determinante sau favorizante apariției acestei entități clinice. Dintre acestea, un interes în continuă creștere al practicienilor s-a focalizat asupra trombofiliilor. Articolul de față își propune o analiză a relației dintre modificările trombofilice materne și restricția de creștere intrauterină, în scopul determinării potențialelor intervenții profilactice la paciențele considerate a se încadra în grupe de risc crescut pentru prognostic fetal și neonatal nefavorabil.*  
**Cuvinte-cheie:** trombofilie, sarcină, placentă, factor V Leiden, protrombină

De-a lungul timpului au fost luate în considerare o serie întreagă de criterii pentru a stabili populația fetală cu risc crescut de creștere anormală. Restricția de creștere intrauterină este cel mai adesea asociată cu greutatea fetală estimată (EFW) sub percentila 10 pentru o anumită vârstă gestațională<sup>(5)</sup>. Există diverse alte praguri luate în discuție pentru a delimita această categorie de feți, acestea incluzând EFW sub percentila 3, 5, respectiv 15, precum și mai puțin de două deviații standard sub medie (McLean, 1969).

Detecția greutății corporale anormale are la bază măsurători și rapoarte antropometrice care sunt relativ independente de sex, rasă, precum și de vârsta gestațională, într-o oarecare măsură. Indexul ponderal reprezintă un instrument de lucru cu înaltă acuratețe în demersul identificării restricției de creștere intrauterine și a macrosomiei fetale, independent de percentila greutății fetale estimate. Acesta se calculează conform formulei:

**Index ponderal = (Greutatea la naștere (g)/Lungimea vertex-călcâi) x 100.**

Dintre nou-născuții cu greutate la naștere sub percentila 10, circa 40% nu prezintă restricție de creștere intrauterină, conform indexului ponderal. Din punct de vedere clinic, acest parametru se corelează mult mai bine cu morbiditatea și mortalitatea perinatală, comparativ cu centilele greutății fetale la naștere, însă poate pierde din vedere nou-născuții cu restricție de creștere intrauterină cu greutate și lungime

proporțional reduse. O dezvoltare fetală inadecvată este sugerată și de asimetria dintre măsurătorile circumferinței abdominale și a celei craniene. Efectele restricției de creștere intrauterină asupra dezvoltării ulterioare fetale sunt determinate în special de cauza principală care a stat la baza apariției acestui context clinico-biologic.

Dintre feții cu greutate estimată situată sub percentila 10 pe curbele ponderale se desprinde o subgrupă ce cuprinde aproximativ 40% din cazuri, care prezintă un risc crescut de mortalitate perinatală, cu potențial semnificativ de prevenție eficientă (figura 1). O altă subgrupă de circa 40% este dată de feții cu indice staturo-ponderal redus constituțional<sup>(4)</sup>. Încadrarea într-una din aceste subgrupe se poate face cu precizie doar după momentul nașterii. Astfel, numeroși feți sănătoși incluși totuși în categoria „small for gestational age” (SGA, feți cu greutate situată sub percentila 10) sunt supuși unor protocoale de urmărire și conduită de risc crescut, devenind astfel expuși unei potențiale prematurități iatrogene.

Subgrupul de 20% din feții SGA este reprezentat de cei cu indice staturo-ponderal redus, ca urmare a expunerii la factori de mediu (precum sindromul embriopatiei etanolice, infecții cu potențial teratogen, ex.: infecția cu citomegalovirus) sau din cauze genetice (anomalii cromozomiale, ex.: trisomia 18). Această ultimă categorie are cele mai reduse beneficii în urma măsurilor terapeutice antenatale, prognosticul lor fiind grevat în mod direct de etiologia de bază.

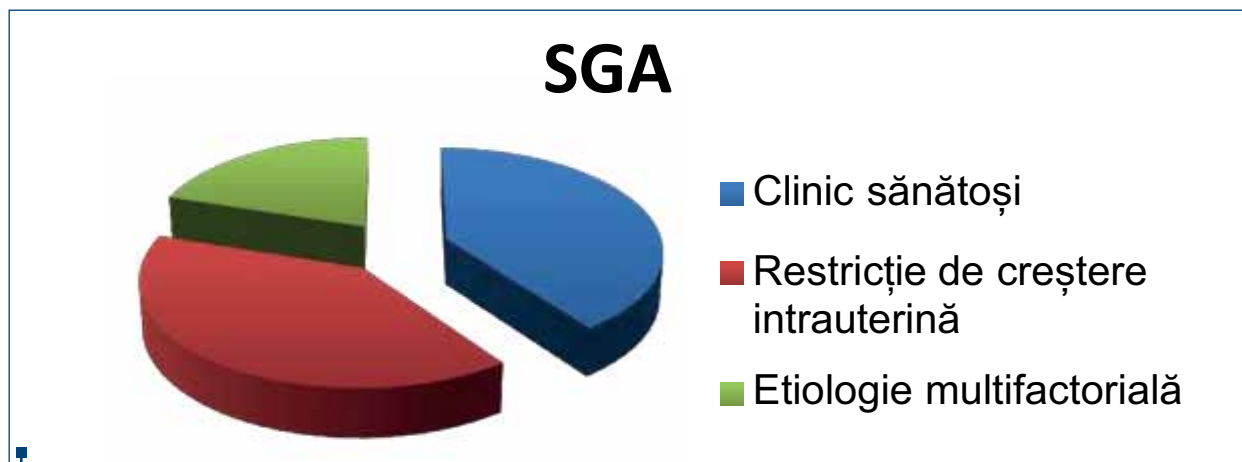


Figura 1. Distribuția feților cu greutate sub percentila 10

Restricția de creștere intrauterină are o contribuție importantă la creșterea morbidității și mortalității antepartum și post-partum. De cele mai multe ori, etiologia sa este însă necunoscută. Se remarcă totuși două categorii majore de factori incriminați în apariția acestei patologii. Din prima categorie fac parte anomaliile fetale, precum aneuploidii, infecții intrauterine, malformații, afecțiuni cardiace, *osteogenesis imperfecta*. O a doua mare categorie cuprinde feții normali din punct de vedere structural, expuși cronic unei oxigenări deficitare și unui aport scăzut de factori nutritivi (tabelul 1). În această categorie sunt incluse afecțiunile materne, uterine și respectiv cele ale patului placentar. Este cazul patologiilor vasculare, cardiorespiratorii și renale materne, consumului de substanțe cu efect toxic (narcotice, tutun, alcool, chimioterapice), afecțiunilor acute (febră), anemiei cronice (sickleemia) și malnutriției materne.

Sunt luate în considerare drept mecanisme etiopatogenice vascularizația placentară anormală, precum și modificări ale mecanismelor hemostatice. Toate acestea conduc în final la apariția unei circulații materno-fetale deficitare.

Caracteristicile principale ale modificărilor ce survin la nivel trofoblastic în aceste cazuri sunt reprezentate în special de ocluzia vasculară și tromboza placentară<sup>(1)</sup>. S-a demonstrat prezența de multiple infarcte placentare la pacientele ce prezintă complicații obstetricale asociate uneia sau mai multor modificări trombofilice. O trecere în revistă a principalelor mecanisme histopatogenice este redată în tabelul 2, urmată de exemplificări ale aspecte-

lor anatomopatologice de microscopie optică decelate la această categorie de paciente (figura 2).

Este cunoscută implicarea în etiopatogenia restricției de creștere intrauterină a unor mutații la nivelul genelor ce codează modificări trombofilice, generatoare de tromboze arteriale și venoase. O multitudine de studii demonstrează o asociere semnificativă statistic între trombofiliile materne moștenite sau dobândite și o serie de complicații obstetricale. Dintre acestea, de notorietate sunt: preeclampsia severă, nașterea prematură, dezlipirea prematură a placentei normal inserate și moartea intrauterină a fătului. Studiile arată o prevalență mai mare de 50% a modificărilor trombofilice materne în cazurile de restricție de creștere intrauterină.

Prognosticul fetal și neonatal sunt cu atât mai severe, cu cât diagnosticul de restricție de creștere este stabilit mai devreme în cursul vieții intrauterine. Asocierea dintre prematuritatea extremă și greutatea la naștere corespunzătoare categoriei SGA este de natură a conferi un risc crescut de apariție a sechelelor severe atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Într-un studiu caz-control efectuat în 2002 la Tel Aviv, ce a inclus 26 de paciente cu restricție severă de creștere intrauterină de trimestru II (cu vârste de sarcină cuprinse între 22-26 săptămâni de amenoree și greutate la naștere sub percentila 3) și 52 de paciente multipare cu evoluție normală a sarcinii (cazurile control), s-a constatat că aproximativ 70% dintre sarcinile afectate au survenit la paciente purtătoare a cel puțin uneia dintre modificările trombofilice studiate. La o treime din cazurile cu restricție

Tabelul 1

Circuitul materno-fetal al oxigenului și nutrienților - mecanisme patogene implicate în restricția de creștere intrauterină

Compartiment	Mecanism
Matern	■ transport sangvin către placentă
Uterin	■ transfer transplacentar
Placentar	■ preluare fetală
Fetal	■ mecanisme de reglare a dezvoltării fetale

**Tabelul 2**

Aspecte ale patologiei placentare incriminate în apariția restricției de creștere intrauterină. Se remarcă asocierea primului mecanism etiopatogenic cu substratul trombofilic matern

Mecanism etiopatogenic	Efect
Depuneri de fibrină	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tromboze deciduale</li> <li>■ Infarcte vilozase</li> <li>■ Necroze deciduale</li> </ul>
Inflamații	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Placentită</li> <li>■ Vasculită uteroplacentară</li> <li>■ Edem chorionic</li> <li>■ Chorioamniotită</li> </ul>
Anomalii structurale	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chisturi placentare</li> <li>■ Anomalii de cordon ombilical</li> <li>■ Inserții anormale de cordon ombilical</li> <li>■ Chorioangioame</li> </ul>
Anomalii ale patului placentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hematoame retroplacentare</li> <li>■ Placenta praevia</li> <li>■ Sindromul transfuzor-transfuzat</li> </ul>

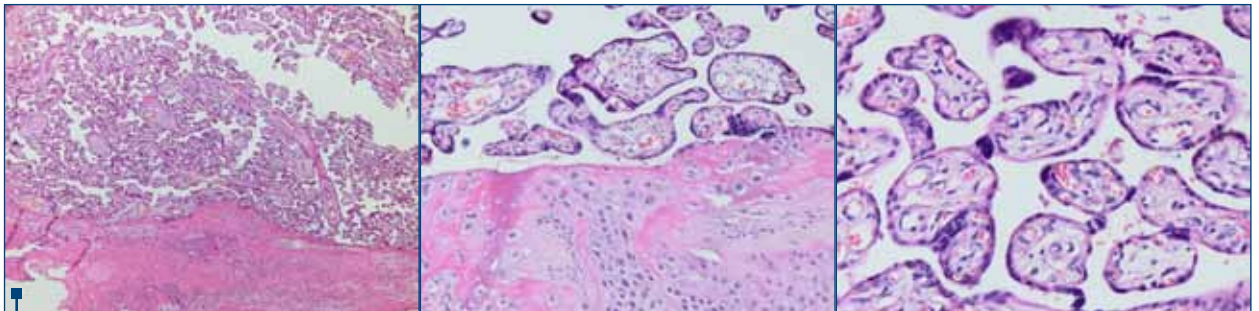


Figura 2. Aspecte histologice ale modificărilor placentare la paciente cu trombofilie

de creștere intrauterină pe fond trombofilic matern au fost decelate două mutații genetice. La pacientele incluse în grupul de control nu s-au diagnosticat asocieri ale unor modificări trombofilice.

Restricția de creștere intrauterină cu debut precoce (înainte de 26 de săptămâni de amenoree) este asociată cu anomalii de dezvoltare intrinsecă fetală<sup>(2)</sup>. Debutul tardiv al acestei patologii obstetricale este frecvent asociat cu etiopatogenia perfuziei uteroplacentare deficitare, aspect întâlnit în cele mai multe cazuri la vârste gestaționale cuprinse între 28 și 32 de săptămâni de amenoree. La acest moment, necesarul fetal de nutrienți este unul crescut, care survine pe fondul unui deficit de aport placentar, în condițiile unei rate accelerate de creștere fetală.

În cazurile de feți cu restricție de creștere intrauterină asociată unui fond trombofilic matern, vârsta medie de gestație la care a survenit nașterea a fost de 34 săptămâni de amenoree, conform datelor provenite dintr-un studiu efectuat de Martinelli și col. în 2001<sup>(12)</sup>. Aceștia și-au propus să studieze determinismul mutațiilor genetice cu

efect trombogenic asupra cazurilor cu forme de restricție de creștere intrauterină asociate hipertensiunii induse de sarcină sau aparent idiopatice. Au fost vizate în acest scop mutația factorului V Leiden, mutația A20210 a protrombinei, precum și genotipul TT 677 al metilente-tetrahidrofolat-reductazei. O analiză de regresie logistică a arătat ca factorul V Leiden și mutația protrombinei au fost asociate în mod independent cu prezența restricției de creștere intrauterine.

Dintre diferitele forme de trombofilie maternă, cea mai mare putere de asociere statistică a fost observată între restricția de creștere intrauterină și mutația factorului V Leiden, mutația genei protrombinei și deficitul de proteina S.

La pacientele cu trombofilie diagnosticate cu restricție de creștere intrauterină s-a constatat la examinările Doppler prezența unor anomalii ale fluxului la nivelul arterei ombilicale, culminând cu absența fluxului end-diastolic la acest nivel<sup>(6)</sup>. De asemenea, este frecventă asocierea acestei anomalii ecografice cu oligohidramnio-

sul la pacientele cu anomalii trombofilice și restricție de creștere intrauterină. Există însă și cazul contrar, cel al determinării unei cantități excesive de lichid amniotic. Din acest motiv, se remarcă drept semnificativă observația lui Sickler, care a arătat că în cazurile fetilor cu restricție de creștere intrauterină asociată cu polihidramnios, se constată prezența unor malformații majore sau aneuploidii<sup>(14)</sup>.

Nu este recomandat screening-ul de rutină al trombofiliilor în cazul pacientelor diagnosticate cu restricție de creștere intrauterină, întrucât prevalența acestor modificări de coagulare este variabilă într-un interval relativ larg de valori. Astfel, în funcție de sursa citată, prevalența mutației factorului V Leiden la aceste paciente este cuprinsă între 2,8% și 35%, în vreme ce mutația genei ce codifică protrombina înregistrează o prevalență cuprinsă între 2,8% și 15,4%. Există și surse care arată că riscul de apariție a restricției de creștere intrauterină la pacientele trombofilice nu înregistrează o creștere față de cel al populației generale<sup>(8)</sup>. Excepția de la această concluzie este oferită de pacientele cu mutații ale genei ce codifică MTHFR care asociază totodată și hiperhomocisteinemie, la care nu s-a administrat prenatal supliment de vitamine și acid folic.

O metaanaliză a studiilor caz-control aparținând lui Howley și col. a arătat ca există o asociere semnificativă statistic între factorul V Leiden, mutația genei protrombinei și restricția de creștere intrauterină<sup>(7)</sup>. Cu toate acestea, investigatorii au concluzionat că puterea mare de asociere este dată de studiile ce au luat în observație un număr redus de paciente.

În tabelul 3 sunt trecute în revistă cele mai elocvente studii a căror atenție s-a concentrat pe stabilirea unei asocieri semnificative statistic între trombofilii, în special cele cu determinism genetic, și restricția de creștere intrauterină.

Este de remarcat faptul că design-ul acestor studii este conceput având la bază populații fetale, respectiv de nou-născuți, ce nu pot fi comparate între ele, având așadar relevanță clinică diferită.

Asocierea dintre restricția de creștere intrauterină și trombofilie rămâne deocamdată una supusă controver-

selor științifice. Datele din literatură au demonstrat până în prezent valabilitatea acestei asocieri clinice în cazurile pacientelor diagnosticate cu forme severe de restricție de creștere intrauterină, însă nu și în cazurile cu forme moderate.

Provocarea clinicienilor este focalizată în prezent pe mai multe direcții. Se fac demersuri în scopul de a identifica feții cu restricție de creștere intrauterină susceptibili de moarte in utero din cauza condițiilor deficitare de viață intrauterină, de a aplica protocoale specifice de monitorizare riguroasă, precum și de a interveni terapeutic în mod eficient. În acest deziderat se înscrie și necesitatea diagnosticării corecte a fetilor cu indice staturo-ponderal scăzut, dar sănătoși din punct de vedere clinic, situație în care trebuie evitate patologii iatrogene induse atât nou-născuților, cât și mamelor acestora.

Există date extrem de limitate în prezent care să reglementeze oportunitatea instituirii profilaxiei antitrombotice, în scopul limitării incidenței restricției de creștere intrauterină atât la primipare, cât și la pacientele cu antecedente obstetricale semnificative din acest punct de vedere. Luând în considerare multitudinea de factori ce pot compromite dezvoltarea placentară, se impune obținerea unei anamneze cât mai detaliată, care să cuprindă informații despre istoricul medical, tratamentele cronice, cât mai ales antecedentele obstetricale ale pacientei în cauză. Trebuie determinată eventuala existență în antecedentele heredo-colaterale a evenimentelor tromboembolice paradoxale, în special cele cu apariție înaintea vârstei de 50 de ani, precum și antecedentele de sarcini cu restricție de creștere intrauterină cu debut precoce, diagnosticate încă din trimestrul II, sau chiar sarcini complicate cu moarte fetală intrauterină. În aceste cazuri, probabilitatea diagnosticului pozitiv de afecțiuni din spectrul trombofiliilor materne este mult crescută, screening-ul biologic și genetic pentru acest spectru de comorbidități fiind astfel justificat.

Studiul LIVE-ENOX a testat eficiența și siguranța administrării a două doze diferite de enoxaparină la pacientele cu pierderi recurente de sarcină<sup>(3)</sup>. S-a constatat totodată, pe lângă creșterea ratei de nou-născuți vii (de la 28% înaintea

**Tabelul 3** Incidența trombofiliei la pacientele cu restricție de creștere intrauterină

Studiu	Factor V Leiden (%)		Mutația genei protrombinei (%)	
	RCIU	Control	RCIU	Control
Kupferminc și col. <sup>(9)</sup>	5/44 (11,4)	7/110 (6,4)	5/44 (11,4)	3/110 (2,7)
Infante-Rivard și col. <sup>(8)</sup>	22/488 (4,5)	18/470 (3,8)	12/488 (2,5)	11/470 (2,3)
Verspyck și col. <sup>(16)</sup>	4/97 (4,1)	1/97 (1)	3/97 (3,1)	1/97 (1)
McCowan și col. <sup>(13)</sup>	4/145 (2,8)	11/290 (3,8)	4/145 (2,8)	9/290 (3,1)
Kupferminc <sup>**</sup> (10)	9/26 (35)	2/52 (3,8)	4/26 (15,4)	2/52 (3,8)

\* sub percentila 5; \*\* Restricție de creștere intrauterină severă cu debut în trimestrul II; RCIU = Restricție de creștere intrauterină; Sursa: Adaptare după Clin. Obstet. Gynecol. 2006;49:850–860



înrolării în studiu - pe criterii anamnestice, la 78% în cazul utilizării unei doze de 40 mg enoxaparină zilnic, respectiv la 84% la pacientele cu doze de 80 mg/zi) și o scădere a incidenței de apariție a complicațiilor tardive ale sarcinii asociate cu alterarea perfuziei placentare, precum restricția de creștere intrauterină, preeclampsia severă și dezlipirea prematură a placentei normal inserate. În acest studiu, rata de apariție a restricției de creștere intrauterină fetală a fost scăzută, înregistrând numai 7 cazuri din 65 de paciente tratate cu doza de 40 mg/zi (10,8%), respectiv 5 cazuri din 63 tratate cu regimul de 80 mg/zi (7,9%). În marea majoritate a acestor cazuri de creștere alterată, restricția a fost una moderată, cu excepția unui singur caz în ambele grupuri de tratament (1,5%). Calculele de analiză regresională au demonstrat faptul că greutatea la naștere s-a corelat în mod fiziologic cu vârsta gestațională la acest moment.

Rezultatele acestui studiu îndreptățesc asocierea trombofilaxiei cu heparine cu greutate moleculară scăzută (LMWH) la pacientele cu boală abortivă și trombofilie asociată, atât în vederea creșterii ratei de nou-născuți vii, cât și a scăderii riscului de recurență a complicațiilor obstetricale majore, incluzând aici și restricția de creștere intrauterină (vizate fiind în special formele severe, cu debut înaintea vârstei de 26 de săptămâni de gestație). În acest scop, se indică utilizarea unor doze profilactice de LMWH (ex.: 0,5 mg/kg/24 ore enoxaparină sau 5.000 U/24 ore dalteparină) atât pe întreaga durată a sarcinii, precum și în primele 6 săptămâni post-partum. Se previn astfel și o serie de potențiale complicații vasculare asociate sarcinii la pacientele cu modificări trombofilice de fond.

Trudinger și col. au efectuat un studiu clinic dublu-orb randomizat la pacientele cu anomalii la examinarea Doppler a arterelor uterine, la care au instituit tratament cu aspirină în doză de 150 mg zilnic<sup>(15)</sup>. Rezultatele au demonstrat o creștere a greutății la naștere de 516 g, precum și o creștere a greutății placentare. Leitich și col. au efectuat o metaanaliză bazată pe 13 studii clinice, în care pacientele gravide au fost înrolate în scopul studierii efectelor obținute în urma utilizării tratamentului profilactic cu aspirină<sup>(11)</sup>. La aceste paciente, odds ratio pentru restricția de creștere intrauterină a fost de 0,82 (95% CI, 0.66-1.08). În studiile în care pacientele înrolate aveau hipertensiune sau alți factori de risc, tratamentul a

dus la scăderea incidenței restricției de creștere intrauterină. Concluzia autorilor a fost că instituirea tratamentului cu aspirină în doze de 100-150 mg zilnic începând cu cel puțin 17 săptămâni de amenoree a dus la scăderea ratei de apariție a restricției de creștere intrauterină cu aproximativ 65%, în vreme ce rata de mortalitate perinatală a înregistrat o scădere de aproximativ 60%.

În ciuda beneficiului teoretic al tratamentului cu aspirină relevat în numeroase studii clinice, rolul aspirinei în prevenția restricției de creștere intrauterină rămâne încă neclarificat. Ar fi necesar un studiu clinic amply randomizat caz-control, pe populație cu risc înalt, pentru a putea răspunde la această întrebare.

## Concluzii

Restricția de creștere intrauterină rămâne o problemă importantă pentru medicina materno-fetală actuală. Majoritatea cazurilor apar la paciente la care nu se poate determina prezența nici unui factor de risc. Din acest motiv, clinicienii trebuie să nu piardă din vedere faptul că există posibilitatea unei perturbări de creștere în orice sarcină. Nu există o anumită măsură de precauție care să poată pune diagnosticul cu certitudine. Astfel, sunt necesare o serie întregă de măsurători paraclinice care să ajute la o corectă evaluare a cazului.

Data fiind asocierea statistică într-o proporție apreciabilă dintre restricția severă de creștere intrauterină cu debut precoce și fondul trombofilic matern, se poate considera ca fiind justificată evaluarea anomaliilor cu efect trombogen la aceste paciente.

Posibilitățile de diagnostic al restricției de creștere intrauterină și de înțelegere a mecanismelor etiopatogenice care stau la baza acestei afecțiuni sunt mult peste nivelul resurselor profilactice și de tratament al complicațiilor pe termen scurt și la distanță de care dispunem în prezent. Actualele scopuri terapeutice sunt focalizate pe temporizarea momentului optim al nașterii, în scopul minimizării hipoxemiei și creșterii pe cât posibil a vârstei de gestație și a prognosticului matern.

Studiile viitoare se vor a fi în măsură să elucideze strategii eficiente de profilaxie și tratament, în scopul scăderii morbidității și mortalității perinatale. ■

## Bibliografie

- Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol.* Feb 2004;28(1):67-80. [Medline].
- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Feb 2004;23(2):119-25. [Medline].
- Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J; LIVE-ENOX investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost.* 2005;3:227-229.
- Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:15-8. [Medline].
- Groom KM, Poppe KK, North RA, McCowan LM. Small-for-gestational-age infants classified by customized or population birthweight centiles: impact of gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 2007;197(3):239.e1-5. [Medline].
- Harman CR, Baschat AA. Arterial and venous Dopplers in IUGR. *Clin Obstet Gynecol.* Dec 2003;46(4):931-46. [Medline].
- Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:694-708.
- Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.* 2002;347:19-25.
- Kupfermink MJ, Fait G, Many A, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:35-44.
- Kupfermink MJ. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with high prevalence of thrombophilia. *BJOG.* 2002;109:1373-1376.
- Leitich H, Egarter C, Husslein P, et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* Apr 1997;104(4):450-9. [Medline].
- Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Hematologica* 2001;86(4):428-31.
- McCowan LME, Craigie S, Taylor RS, et al. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:981-992.
- Sickler GK, Nyberg DA, Sahaey R, Luthy DA. Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination. *J Ultrasound Med* 1997;16:609.
- Trudinger BJ, Cook CM, Thompson RS, et al. Low-dose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 1988;159(3):681-5. [Medline].
- Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113:36-40.