

Hipercoagulabilitatea în sarcină. Modificări adaptative și patologice

Hypercoagulability in pregnancy. Pathological and adaptive modifications

Mihai Mitran^{1,3},
Carmen
Georgescu¹,
Simona
Vlădăreanu^{2,3}

1. Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sîrbu”
București
2. Spitalul Clinic de Urgență
Elias București
3. UMF „Carol Davila”
București

Correspondență:
Dr. Mihai Mitran
e-mail: michael_digital@
yahoo.com

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

Abstract

The hemostasis of the maternal body differs from the one outside the pregnancy period. The hemostasis indicators highlight during pregnancy both the growth in thrombin production and fibrinolysis. Thrombopenia and the modifications of the plasmatic factors as well as of the blood flow don't trigger any alterations of the hemostasis during pregnancy but point out the presence of diseases either associated to or induced by pregnancy. They can also lead to a worsening of these diseases. It is worth mentioning the presence of the clinical risk factors for a thrombotic accident (according to Virchow's classical criteria) to which the biological factors are added as a consequence of the acquired or congenital thrombophilia. The thrombotic syndrome is considered to be the cause of a series of obstetrical accidents: repeated abortion, premature birth, intrauterine growth restriction, foetus decease in uterus, preeclampsia, the HELLP syndrome, DPPNI. The antithrombotic treatment, both clinically and biologically justified, not only prophylactic but also curative, can lead to an improvement of the obstetrical results.

Keywords: pregnant, coagulation disorders, thrombosis, obstetrical risk, treatment

Rezumat

Hemostaza organismului matern diferă de cea din afara sarcinii. Markerii hemostazei evidențiază în sarcină atât creșterea generării de trombină, cât și creșterea fibrinolizei. Modificările factorilor plasmatici, trombopenia și modificările fluxului sangvin nu produc alterări ale hemostazei în sarcină, dar relevă prezența și/sau conduc la agravarea unor boli asociate sau induse de către sarcină. Se evidențiază factori clinici de risc pentru accident trombotic (conform criteriilor clasice ale lui Virchow), la care se adaugă factorii biologici determinați de prezența trombofiliei dobândite sau congenitale. Sindromul trombotic se consideră incriminat într-o serie de accidente obstetricale: avort repetat, naștere prematură, restricție de creștere intrauterină, moartea fătului în uter, preeclampsie, sindrom HELLP, DPPNI. Tratamentul antitrombotic, justificat clinic și biologic, instituit atât profilactic, cât și curativ, poate duce la îmbunătățirea rezultatelor obstetricale.

Cuvinte-cheie: gravidă, tulburări de coagulare, tromboză, risc obstetrical, tratament antitrombotic

Noțiuni introductive

În evoluția oricărei sarcini se conturează entități morbide cu pondere de risc, cea mai complexă fiind tulburarea de coagulare. Hemostaza organismului matern diferă de cea din afara sarcinii. Modificările adaptative ale hemostazei din timpul sarcinii, atribuite, în principal, nivelului crescut de estrogeni, afectează toate elementele care concurează la aceasta: capacitatea vasculară, starea pereților vasculari, nivelul plasmatic al factorilor de coagulare și fibrinoliza, funcția plachetară, proteinele plasmatic⁽⁴⁾.

Markerii hemostazei evidențiază în sarcină atât creșterea generării de trombină, cât și creșterea fibrinolizei. Echilibrul acestor fenomene conduce la înțelegerea corectă (și, în consecință, la sancțiune terapeutică adecvată) a patologiei coagulării din timpul sarcinii^(1,2,4).

Modificările factorilor plasmatici, trombopenia și modificările fluxului sangvin nu produc alterări ale hemostazei în sarcină, travaliu sau lehoz, dar relevă prezența și/sau duc la agravarea unor boli asociate sau induse de către sarcină^(4,16). La gravida normală există mecanisme de protecție a endoteliului vascular: antioxidanți, antiagreganți naturali, echilibrul sistemului prostacilină-endo-

xan^(1,2). Deficitul factorilor coagulării, hipocoagulabilitatea, sindromul hemoragic, trombozele vasculare sunt legate între ele, dar nu se suprapun. Deficitul unui factor poate fi compensat sau poate determina hipocoagulare sau tromboze intravasculare. Același tablou clinic poate fi realizat de deficitul izolat al unuia sau mai multor factori. Aceeași cauză etiologică poate determina deficitul mai multor factori. Cauze etiologice diferite pot determina modificarea aceluiași factor^(1,3,4).

Trombofiliiile sunt afecțiuni hematologice ereditare sau dobândite, care predispun la fenomene trombo-occlusive sau boala trombo-embolică, având drept substrat anomalii moleculare ale procesului de hemostază^(17,18,19).

Tromboza venoasă (T.V.) este obliterarea parțială sau completă a unei vene prin tromb, rezultată în urma unei coagulări intravasculare localizate^(7,11).

În timpul sarcinii, potențialul trombogenic este cu 0,5-3% mai mare decât la negravidă, fiind amplificat de modificările specifice ale factorilor de coagulare, existența unor factori de risc caracteristici sarcinii (afectarea endotelială prin stază, vasodilatația prin creșterea oxidului nitric și a producției de prostacilină, momentul și felul

nașterii), la care se poate adăuga statusul trombofilic congenital sau dobândit^(14,15,17).

După Virchow, tromboza vasculară este consecința unei triade de alterări care afectează peretele vascular, fluxul sangvin intravascular, compoziția sângelui circulant^(11,35).

Sarcina poate constitui un model ipotetic al sumării și interacțiunii factorilor predispozanți ai trombozei, cu consecințe în realizarea hemostazei post-partum, dar și în inițierea lanțului patogenetic al tulburărilor de coagulare și a accidentului trombotic⁽⁴⁾.

1. Alterările peretelui vascular în timpul sarcinii^(1,11)

Sunt consecința stazei cu hipoxie consecutivă, determinate de compresiunea exercitată de către uterul gravid și de încetinirea fluxului venos ascendent, din cauza cantității mari de sânge descărcat din colectorul principal de către vasele uterine. În post-partum, leziunile peretelui vascular sunt în principal consecința infecțiilor (procesul trombotic începe de la nivelul sinusurilor venoase uterine infectate).

Rezistența vasculară periferică scade în sarcină (valorile cele mai scăzute sunt în săptămâna 14-24), după care cresc progresiv, dar la valori mai scăzute decât la negravidă. Cauza principală a scăderii rezistenței vasculare periferice este prezența teritoriului vascular placentar.

Modificarea axului venos: în timpul sarcinii, T.V. afectează mai frecvent membrul inferior stâng, din cauza compresiunii venei iliace stângi de către uterul gravid.

2. Încetinirea fluxului sangvin^(1,5)

Sarcina, prin viteza scăzută de curgere în spațiul intervilos, constituie o perioadă de risc hemoreologic prin: agregarea eritrocitelor la gradient foarte mic al vitezei (vene post-capilare, vilozități placentare, varice). Agregarea eritrocitelor este crescută tot timpul sarcinii, în ciuda hemodiluției fiziologice.

Comportamentul macroreologic al sângelui, la un mare gradient de viteză, impune eritrocitelor deformări de tip alungire (în artere și arteriole), ca și deformarea eritrocitelor ce traversează conducte strâmte. În vasele de calibru mic, regimul curgerii se poate menține laminar, chiar dacă viteza de curgere crește. Staza venoasă este dată de: dilatațiile venoase, scăderea tonusului venos, obstrucția mecanică realizată de către uterul gravid, scăderea fluxului venos (cu 80% în trimestrul III).

3. Creșterea coagulabilității în sarcină^(2,4,6,34)

Hipercoagulabilitatea din sarcină este o stare fiziologică, cu rol de a împiedica hemoragiile din periodul IV. Scade mecanismul de frânare a coagulării prin scăderea Proteinei S și creșterea rezistenței la Proteina C activată^(7,13,14).

Fibrinoliza este frânată prin creșterea titlului inhibitorului de tip 2 al activatorului de plasminogen (secretat în cantități mari de către placentă)⁽³³⁾.

Activitatea plachetelor și eliberarea de substanțe vasoactive crește în timpul reparării unității utero-placentare și în legătura cu complicațiile sarcinii (eclampsie, DPPNI, HELLP-sindrom, sindrom hemolítico-uremic, retenție de făt mort, hemoragie masivă intra- și post-partum)⁽²²⁾.

Este prezentă o creștere a trombocitopeniei datorată stimulilor diluționali și consumului din timpul sarcinii. Beta-tromboglobulina este crescută în fibrina din spațiul

intervilos al placentei și în peretele arterelor spiralate placentare.

Sunt prezente modificări ale factorilor de coagulare^(1,2,3,4,6):

- cresc FI, FII, FVII, FVIII, FX, FXII, FXIII, factorul von Willebrand;

- FIX și factorul tisular sunt puțin crescute sau rămân nemodificate;

- trombocitele scad ușor;

- FXI scade în timpul sarcinii.

Nivelul plasmatic al inhibitorilor coagulării suferă modificări în timpul sarcinii:

- antitrombina rămâne neschimbată sau scade ușor în trimestrul III și în post-partum;

- adezivitatea plachetară nu pare a se modifica;

- agregarea plachetară este crescută;

- trombelastograma arată hipercoagulabilitate;

- activitatea fibrinolică este diminuată;

- activatorul plasminogenului scade semnificativ spre termen, scădere persistentă 6-8 săptămâni post-partum;

- alpha 1-antitripsina și alpha 2-macroglobulina sunt intens crescute;

- produșii de degradare ai fibrinei (PDF) cresc progresiv prin creșterea formării de fibrină (prin coagulare intravasculară) și intensificarea secundară a fibrinolizei prin descărcarea de factori tromboplastinici din placentă;

- scade cantitatea de Proteină S, în special pe seama fracției libere (free-PS)^(6,9,23,38).

Proteina C, factor anticoagulant endogen, dependent de vitamina K, sintetizat în ficat, rămâne neschimbată, dar crește rezistența la Proteina C activată (APCR), care va crește factorul von Willebrand.

Proteina C este activată de proteoliza trombinei mediate de trombomodulină, ca și de F Xa. Procesul de activare a Proteinei C se produce la nivelul monocitelor și al celulelor endoteliale. Trombomodulina este receptorul endotelial al trombinei; odată legată de acest receptor, trombina își pierde proprietatea procoagulantă, dar devine capabilă să activeze Proteina C. Modulează căile fiziologice ale coagulării și inactivează ireversibil FVa și FVIIIa. Nivelul scăzut al Proteinei C induce scăderea capacității de inhibare a sintezei de protrombină și determină o stare de hipercoagulabilitate^(9,10).

- Proteina C activată are rol citoprotector, antiinflamator, antiapoptotic și de stabilizare a barierei endoteliale.

- Cresc fragmentele de protrombină 1 și 2.

- Crește complexul trombina S - antitrombină.

- Proteina S amplifică efectul anticoagulant al Proteinei C, fiind considerată cofactor al acesteia. Accelerează inactivarea proteolitică a FVa și FVIIIa indusă de către Proteina C. S-a sugerat legarea independentă a Proteinei S de către FVa, FXa, cu efect direct anticoagulant⁽³⁵⁾.

- Inhibitorul căii factorului intrinsec (TFPI) crește semnificativ pe parcursul sarcinii.

- Trombomodulina crește în sarcină.

Activitatea fibrinolică este modificată în sarcină prin mecanism incomplet elucidat^(13,25).

Plasminogenul rămâne neschimbat sau crește, dar activitatea sa fibrinolică scade (se pare că pentru aceasta

este responsabilă placenta). Activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) și urokinaza cresc semnificativ în trimestrul III.

Inhibitorii fibrinolizei au niveluri crescute în timpul sarcinii.

Inhibitorii activatorului plasminogenului PAI-1 (produs de celulele endoteliale) și PAI-2 (sinteza sa este dependentă de placenta) cresc pe toată durata sarcinii, revenind la valori normale la 6 săptămâni după naștere.

Inhibitorul fibrinolizei, activabil de către trombină (TAFI), crește în sarcină, cu un nivel maxim în săptămânile 35-39 și scade rapid la 24 de ore după naștere.

Markerii hemostazei se modifică în timpul sarcinii, reflectând creșterea generării de trombină (fragmentul 1 și 2 al protrombinei, complexe TAT, fibrinopeptidul A), pe de o parte, și creșterea fibrinolizei (D-dimeri, complexe PAP), pe de altă parte^(9,10).

PDF cresc progresiv în sarcină prin creșterea formării de fibrină (prin coagulare intravasculară) și intensificarea secundară a fibrinolizei, prin descărcarea de factori tromboplastinici din placenta.

În sarcina normală are loc o creștere a sintezei de prostaglandină Pgl-2, care este un inhibitor al agregării trombocitare, în paralel cu o creștere a tromboxanului A2, care este vasoconstrictor și activator al agregării plachetare.

Factori de risc pentru accidentul trombotic^(3,5,8,15)

A. Factori clinici

■ Risc redus: vârsta sub 35 de ani, fără alt factor de risc.

■ Risc moderat:

✓ antecedente de T.V. cu factor declanșant, fără factori biologici de risc

✓ factori biologici de risc asimptomatici

✓ heterozigotie factor V Leiden și/sau factor 20212 A

✓ vârsta peste 35 de ani dublează riscul

✓ paritatea: III P au risc dublu față de II P

✓ operația cezariană are un risc de 3 ori mai mare

✓ repausul prelungit la pat (nu a fost demonstrat de nici un studiu; Greer I.A. 1996)

✓ obezitatea, prin creșterea stazei venoase

✓ fumatul (peste 10 țigări/zi)

✓ varicele

✓ condiții patologice, care au ca efect scăderea activității plasmatică a antitrombinei III, inducând coagulopatie de consum, ca în: preeclampsie, infecții, stare septică, boli hepatice, renale, diabet.

■ Risc major:

✓ tratament anticoagulant înainte de sarcină pentru episod trombotic cauzat de trombofilie

✓ deficit simptomatic de antitrombină

✓ trombofilii dobândite: sindrom antifosfolipidic (SAFL).

■ Risc crescut:

✓ antecedente de T.V., fără factor declanșant, cu sau fără factori biologici de risc

✓ factori biologici de risc asimptomatici (trombofilii congenitale): deficit heterozigotic de Proteina C sau S; homozigotie factor V Leiden sau factor II 20212 A

✓ afecțiuni cardiace

✓ sicilemia

✓ lupus eritematos

✓ anemia

✓ diabetul zaharat

✓ HTA

✓ dezechilibre hidroelectrolitice și acidobazice

✓ infecții

✓ sindromul post-transfuzional.

B. Factori biologici

■ Trombofilii^(17,18,19,20,21,24,26,29,32)

Sunt tulburări ale hemostazei cu hipercoagulabilitate, cu exprimare clinică prin tromboze venoase și/sau arteriale.

Alterarea mecanismului de control al coagulării induce la femeia gravidă:

✓ tromboze sistemice

✓ tromboze în circulația utero-placentară, cu inducerea preeclampsiei, insuficienței placentare, cu moartea produsului de concepție *in utero*

✓ *purpura fulminans* post-partum (în homozigotiiile cu deficiențe de Proteină C sau/și Proteină S).

Deficitele inhibitorilor coagulării pot fi dobândite sau congenitale.

I. Trombofilii dobândite. Sindromul antifosfolipidic (S.A.F.L.)^(12,17,18,19,36)

Reprezintă o stare autoimună, în care sunt prezenți anticorpii antifosfolipidici, cu două clase distincte: anticorpi lupus anticoagulanți și anticorpi anticardiolipinici. Anticorpii antifosfolipidici determină trombocitopenie.

Sindromul antifosfolipidic este⁽³⁶⁾:

✓ primar, în absența lupusului eritematos sistemic (LES)

✓ secundar, dacă apare la pacientul cu LES sau cu altă colagenoză.

Colagenozele sau LES nu sunt obligatoriu asociate cu prezența SAFL.

Mecanismele prin care anticorpii mediază apariția trombozelor sunt incomplet cunoscute. Anticorpii se leagă de proteine plasmatică cu afinitate pentru fosfolipidele anionice. Se consideră că numai anticorpii orientați împotriva beta-2-glicoproteinei I au relevanță clinică (beta-2GPI). Absența anticorpilor anti-glicoproteină I în ser infirmă diagnosticul de SAFL (Sheng Y, 2001, Galli, 2003). Prezența acestor autoanticorpi nu induce continuu tromboze, fiind necesari și alți factori necunoscuți.

Alte mecanisme propuse pentru explicarea trombozelor mediate de aFL sunt: inhibă direct efectele anticoagulante ale proteinelor legate de fosfolipidele anionice, precum alpha-2-GPI și anexină și prin interferare directă cu proteinele anticoagulante (prostaciline, factor tisular, inhibarea trombomodulinei și a Proteinei C activate).

Anticorpii antifosfolipidici au rol important în activarea complementului.

Anticorpii antifosfolipidici intră în competiție cu anticoagulantele naturale placentare pentru substratul fosfolipidic.

Anticorpii antifosfolipidici împiedică implantarea și invazia normală a trofoblastului.

Criteriile paraclinice care stabilesc diagnosticul pozitiv de SAFL sunt date de prezența:

1. Anticoagulantului Lupic (A.L) în plasmă, la două sau mai multe determinări succesive la un interval de cel puțin 12 săptămâni, depistat conform ghidurilor Societății Internaționale pentru Tromboză și Hemostază.

2. Anticorpilor anticardiolipinici (aCL) IgG sau/și IgM izotip în sânge în titru mare sau mediu, măsurate prin tehnica ELISA standardizată pentru aCL, dependentă de beta-2GPI.

3. Anticorpilor anti-alfa-2GPI, IgG sau IgM^(17,27,28,30).

În contextul actual, diagnosticul de SAFL este stabilit prin prezența a cel puțin unui criteriu clinic asociat cu cel puțin un criteriu de laborator.

Factorii care determină apariția anticorpilor anti-beta-2GPI și prezența acestora numai la anumiți indivizi nu au încă o explicație.

Proprietatea alpha-2GPI de a exprima conformații diferite după interacțiunea cu suprafețe sau autoanticorpi ar explica caracteristicile clinice ale SAFL. Alpha-2GPI din plasmă, consecutiv interacțiunii cu suprafețe anionice, își schimbă conformația, prezentând epitopi ascunși, ce reprezintă factorul declanșator pentru formarea anticorpilor. Prezența acestor autoanticorpi nu induce continuu tromboze. Se sugerează că proteine cu funcții neidentificate, încărcate pozitiv, precum alpha-2GPI și factorul plachetar IV, fac parte dintr-un sistem ionic de autoapărare a gazdei (Girardi G, 2004).

Prezența autoanticorpilor împotriva ambelor proteine reprezintă un factor de risc pentru tromboză.

Alte mecanisme care ar putea explica trombozele vasculare mediate de aFL sunt:

✓ inhibiția directă a efectelor anticoagulante a proteinelor legate de fosfolipidele anionice, precum alpha-2GPI și anexina;

✓ aFL sunt posibil implicați în inhibarea trombomodulinei și a Proteinei C activate;

✓ aFL are rol important în activarea complementului.

II. Trombofiliiile congenitale

Reprezintă condiționări genetice, favorizante în creșterea riscului maladiei tromboembolice. În timpul sarcinii, potențialul tromboembolic al acestor tulburări este amplificat de modificările factorilor de coagulare asociate stării de gestație^(2,9,12).

a) Cu transmitere heterozigotă^(1,2,7):

1. Factorul V

✓ rezistentă la Proteina C activată, ca rezultat al mutației factorului V Leiden (G 1691A, R 506Q).

Mutația factorului V Leiden interferă cu inhibiția normală sau cu inactivarea F V, prin intermediul Proteinei C sau al complexului APC.

Factorul Leiden se asociază cu risc crescut de preclampsie severă.

✓ Factor V haplotip R2 (H1299R). Este factor de risc moderat pentru tromboze. Crește riscul pentru purtătoarele F V Leiden.

2. Factorul II - mutația genei protrombinei (G 20210A)

Cel mai important inhibitor circulant al coagulării este antitrombina III (AT III), proteină care în mod normal

controlează formarea în exces a cheagului, atât prin împiedicarea formării în exces a trombinei, cât și prin inhibarea F Xa și a F VIIa.

În acest defect apare deficit de AT III, astfel încât cheagul se produce continuu și necontrolat, cu risc mare pentru tromboze venoase.

Există două tipuri de deficit de AT III:

✓ deficit cantitativ și

✓ deficit funcțional, în care poate fi afectat situsul de legare al heparinei sau situsul reactiv antigenic.

Prezența simultană a mutațiilor heterozigote C 677T și A 1298C este considerată factor de risc pentru trombofilie.

b) Cu transmitere homozigotă^(1,2,30):

1. varianta termolabilă a metil-tetrahidrofolat-reductazei (MTHFR), care crește nivelurile homocisteinei

Hiperhomocisteinemia este factor controversat. Poate fi genetică sau dobândită. Mutațiile MTHFR au ca efect hiperhomocisteinemia, cu efect aterogenic și de inițiere a procesului trombotic, în prezența unor factori de risc adiționali.

Etiologia poate fi: congenitală, deficit de acid folic, vitamina B12, la fumătoare, asocierea cu fenitoină. Pentru expresie trombotică este necesară prezența factorilor de risc adiționali.

2. polimorfismul regiunii promotoare a genei PAI-1 (inhibitorul activatorului 1 al plasminogen) - 46/56

Determină creșterea plasminogenului, care este agent antifibrinolitic. Este factor moderat de risc pentru trombofilie.

Fibrinoliza este frânată prin creșterea titrului inhibitorului de tip 2 al activatorului de plasminogen secretat în cantitate mare de către placentă.

3. Receptorul endotelial pentru Proteina C (EPCR)

Purtătoarele de halotip A3 sunt predispușe la tromboembolism venos și sarcini oprite în evoluție.

Cauze rare ale trombofiliiilor ereditare sunt deficiențele autozomal-dominante ale antitrombinei, Proteinei C, Proteinei S. Deficitul de Proteina C poate fi homozigot (foarte rar) sau heterozigot.

4. Factor XIII (V 34L).

Oferă efect protector pentru trombozele venoase.

La pacientele cu trombofilie ereditară, aprecierea scorului de risc tromboembolic va lua în considerare atât factorii de risc caracteristici sarcinii, cât și cei genetici.

Investigarea completă a profilului de trombofilie cuprinde^(9,12):

Pentru factori genetici^(1,3,16,31):

1. Factor V

a) Factor V Leiden (G 1691A; R 506Q)

b) Factor V halotip R2 (H1299R)

2. Factor II (Protrombina) G 20210 A

3. MTHFR

a) MTHFR C 677 T

b) MTHFR A 1298 C

4. Factor XIII V 34 L

5. PAI-1 4G/5G

6. Receptorul endotelial pentru Proteina C (EPCR)

a) EPCR A 4600G (halotip A-3)

b) EPCR G 4678 C (halotip A-1).

Alte determinări:

7. Proteina C - activitate
8. Proteina S - activitate
9. Antitrombina III
10. Anticoagulantul lupic
11. Anticorpi antifosfolipidici IgG
12. Anticorpi anticardiolipină (aCL)
13. Anticorpi anti fosfatidilserină (aPS)
14. Anticorpi anti fosfatidiletanolamină (aPE);
15. Beta 2-GPI: anti beta 2 glicoproteină I.

Diagnosticul corect al riscului de tromboză, cu tratament în consecință, constituie un factor de reducere a patologiei legate de sarcină, și anume:

- ✓ sarcini oprite în evoluție, cu repetare
- ✓ restricția severă de creștere intrauterină
- ✓ preeclampsie, eclampsie
- ✓ DPPNI
- ✓ sindrom trombotic și tromboembolic intra-, peri- și post-partum.

Obiective

Indicația tratamentului curativ antitrombotic în sarcină este dată de existența accidentului trombotic sau tromboembolic.

Tromboprofilaxia se adresează gravidelor cu risc:

- major, cu accidente trombotice în antecedente și
- crescut, care prezintă tromboze venoase, fără factor declanșant, cu sau fără factori de risc biologici sau în prezența factorilor de risc biologici (trombofilii).

Tratamentul sindromului antifosfolipidic (SAFL) poate fi direcționat către evenimentul trombo-ocuziv, prin antitrombotice sau modelarea răspunsului imun⁽³⁶⁾. Cea mai adecvată alegere terapeutică depinde de mecanismul căruia i se adresează episodul trombo-ocuziv, și anume: în anomalii ale trombocitelor sau ale prostaglandinelor se recomandă tratament antiplachetar, iar în anomalii ale tromboemboliei, Proteinei C, Proteinei S este indicată terapia anticoagulantă^(5,11,35,37,39,40,41).

Metodă^(40,41)

Se utilizează heparină cu greutate moleculară mică (LWMH, HMMM), în doze profilactice de 75 UI/kg corp/zi și curative de 175 UI/kg/zi, în cazurile cu risc crescut și în tratamentul accidentelor tromboembolice.

Este indicată profilaxia trombozei venoase postoperator.

HMMM au acțiune anticoagulantă de tip fiziologic, care se exercită direct asupra factorilor plasmatici, efect antiplachetar minim și profil de siguranță la gravide, biodisponibilitate mare (80-90%) după injectarea subcutanată, un timp de înjumătățire, prin absorbție, de aproximativ 200 de minute, timpul de înjumătățire, prin eliminare, este de aproximativ 80 de minute.

Rezultate

În Clinica de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului „Prof. Dr. Panait Sîrbu” din București, în perioada 2010-2014, s-a utilizat *tratament curativ cu heparină* în 36 de cazuri:

- 24 de cazuri cu tromboză venoasă survenită în cursul sarcinii actuale (la VG de 20-32 de săptămâni), cu excluderea paraclinică a trombofiliei;

- 8 cazuri cu SAFL, cu antecedente trombotice;

- 4 cazuri cu trombofilii congenitale și accidente tromboembolice în antecedente. *Profilaxia trombozelor* s-a făcut în 6.434 de cazuri, din care:

- 6.345 cazuri post-operatie cezariană;

- 26 de cazuri de trombofilii dobândite:

- ✓ lupus: 9 cazuri;

- ✓ SAFL: 17 cazuri.

- 59 de cazuri de trombofilii congenitale;

- 4 cazuri cu accidente trombotice în antecedente, fără evidențierea paraclinică a trombofiliei - în 2 cazuri și cu diagnostic paraclinic - în 2 cazuri.

După tratamentul anticoagulant nu am înregistrat nici un caz de accident trombotic sau hemoragic.

Tulburarea de coagulare de tip trombofilie (confirmată paraclinic) a fost prezentă în 97 de cazuri, și anume:

- în 63 de cazuri cu trombofilii congenitale și

- în 34 de cazuri cu trombofilii dobândite.

În 48 de cazuri dintre trombofilii congenitale, diagnosticul a fost stabilit în cursul sarcinii actuale, în 15 cazuri la o sarcină anterioară. În sarcinile complicate cu trombofilii dobândite (34 de cazuri), diagnosticul anterior sarcinii actuale a fost stabilit în toate cele 9 cazuri cu lupus și în 14 cazuri cu SAFL (din totalul de 25 de cazuri).

În cursul sarcinii actuale (48 de cazuri), s-a diagnosticat trombofilie congenitală în următoarele circumstanțe:

- 1) Antecedente obstetricale:

- a) sarcină oprită în evoluție, cu repetiție: 18 cazuri;

- b) restricție de creștere intrauterină severă:

- în sarcinile anterioare: 2 cazuri

- în sarcina actuală: 7 cazuri (2 cazuri recuperate).

- c) Preeclampsie severă/DPPNI: 11 cazuri;

- 2) Sindrom trombotic în antecedente: 2 cazuri;

- 3) Diagnostic după investigarea de rutină a coagulării: 8 cazuri.

Principii de tratament

1. Tromboza venoasă în cursul sarcinii actuale, fără factori de risc biologici - 24 de cazuri:

- ✓ tratamentul a fost instituit de la diagnosticul accidentului (prin examen clinic, echo Doppler vascular), a fost sistat cu 24-48 de ore înaintea nașterii, reluat post-partum și menținut 6-8 săptămâni;

- ✓ vârsta sarcinii la care s-a produs accidentul a fost de 20-32 de săptămâni;

- ✓ s-a administrat doza profilactică.

2. Trombofilii dobândite - 34 de cazuri.

- Lupus: 9 cazuri.

- ✓ toate cazurile au fost diagnosticate anterior sarcinii actuale;

- ✓ s-a administrat tratament profilactic pe toată perioada sarcinii.

- SAFL: 25 de cazuri

S-a administrat tratament:

- ✓ curativ în 4 cazuri asociate cu sindrom trombotic în sarcina actuală, finalizate cu naștere de feți vii și 5 cazuri

cu evenimente obstetricale și tromboze în antecedente, finalizate cu 2 sarcini la termen și 3 avorturi,

✓ profilactic în 16 cazuri cu evenimente obstetricale în antecedente finalizate cu 10 nașteri cu feți vii și 6 avorturi.

3. Trombofilii congenitale: 61 de cazuri

S-a administrat tratament profilactic în prezența antecedentelor obstetricale și existența factorilor de risc.

4. Accidente trombotice majore în antecedente,

cu prezența trombofiliei cu risc mic: 2 cazuri

S-a administrat tratament curativ.

Rezultatul obstetrical după tratament anticoagulant în trombofilii a fost:

1. Trombofilii dobândite: 34 de cazuri

a. Lupus: total - 9 cazuri

✓ 5 nașteri la termen cu feți vii, dintre care 3 operații cezariene

✓ 4 avorturi spontane.

b. SAFL: total - 25 de cazuri

✓ 9 cazuri cu tratament curativ: naștere cu feți vii: 6 cazuri și 3 avorturi

✓ 16 cazuri cu tratament profilactic: 10 nașteri cu feți vii și 6 avorturi spontane.

2. Trombofilii congenitale: 63 de cazuri

✓ 52 de sarcini s-au finalizat cu naștere de feți vii

✓ 8 avorturi

✓ 3 cu moartea fătului în uter.

Concluzii

Tromboza vasculară, cu complicația sa redutabilă, tromboembolismul, constituie încă a doua cauză de mortalitate maternă în lume, după hemoragie. Ocluzia vasculară este

incriminată într-o serie de accidente obstetricale precum: preeclampsia, DPPNI, sindromul HELLP, moartea fătului în uter, avortul spontan cu repetiție, greutatea mică a fătului la naștere.

În sarcină sunt prezenți factori de risc pentru tromboză dați de: alterarea peretelui vascular prin stază, infecție și scăderea rezistenței periferice, viteza scăzută de curgere a sângelui în spațiul intervilos, hipercoagulabilitatea fiziologică.

Alături de factorii clinici de risc, pot fi prezenți și factori biologici de risc: trombofilii dobândite sau congenitale, deficiențele autozomal-dominante ale antitrombinei, Proteinei C, Proteinei S.

Este necesar atât tratamentul profilactic, cât și cel curativ, ținând cont de existența binomului mamă-făt. Se preconizează utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică.

Utilizarea profilactică a tratamentului antitrombotic, justificată de un diagnostic corect, atât clinic, cât și biologic, conduce spre rezultate obstetricale favorabile.

Tratamentul se instituie precoce sau în momentul diagnosticului și este modulat după evoluția sarcinii și a constantelor biologice.

La nașterea planificată, întreruperea tratamentului se face cu 48 de ore înainte; în caz de urgență se procedează conform protocoalelor pentru prevenirea sindroamelor hemoragice.

Heparinele cu greutate moleculară mică (LWMH) au acțiune anticoagulantă de tip fiziologic, care se exercită direct asupra factorilor plasmatici, au biodisponibilitate superioară, efect antiplachetar minim și profil de siguranță la gravide. ■

Bibliografie

- Harmening D. Clinical Hematology, Ed. V, 2009: 668-74.
- Williams JL. Introduction: new direction in haemostasis and coagulation. Clin Lab Sci. 2007; 20(4):215.
- Turgeon ML. Clinical Hematology (V ed), 2010: 437-41, 450-62.
- Georgescu Carmen. Aspecte ale patologiei coagulării în sarcină. Teză de doctorat, UMF „Carol Davila” București, 2006.
- Georgescu C, Mitran M, Pană DP. Patologia asociată sarcinii. Tulburările de coagulare. Gineco.ro. 2013; 1(1):32-8.
- Voican Irina. Hemostaza fiziologică în sarcină. Obst-Ginec, LX, 2012:11-6.
- Patel RK. Risk factors for venous thrombosis. Tromb Hemost; 2003, 90(5):835.
- Tripodi A. Levels of coagulation factors and venous thromboembolism Haematologica. 2003; 88(6):705-1.
- Golino P. Role of tissue factor pathway inhibitor in the regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. Cardiovasc Drug Rev. 2002; 20(1):67.
- Bouma BN. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. J Tromb Haemost. 2003; 1: 1566.
- Păscuț D. Tomboembolia venoasă în obstetrică. Obst-Ginec LIV, 2009:10-4.
- De Stefano V. Inherited thrombophilia. Blood. 1996; 87:3531.
- Byrne KM, Platelet: key player in hemostasis. Adv Med Lab Prof, 2006;18-21.
- Carol JJ. Role of endothelial cell in coagulation. Adv Med Lab Prof, 1996;8(1): 10-8.
- O'Connor DJ, Gargiulo NJ, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period. Ann Vasc Surg. 2011;25(1): 9-14.
- Franco RF. Genetic risk factors of venous thrombosis. Hum Genet. 2001; 109:369-84.
- Stănescu A. Trombofilii și sarcina. Obst-Ginec, LX, 2012(3):147-55.
- Giannakopoulos B. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Blood. 2007; 190(2):422-30.
- Giannakopoulos B. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. Blood. 2009;113(5): 985-94.
- Ridker PM. Ethnic distribution of Factor V Leiden in 4047 men and women. N. Engl J Med. 1997; 277(16):1305-7.
- Branch DW. Antiphospholipid syndrome obstetric. Obst-Gynecol. 2003; 10: 1333.
- Minami T. Thrombin and phenotypic modulation of the endothelium. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2004; 24:41.
- Tshai AW. Coagulation factors inflammation markers and venous thromboembolism Am J Med. 2002; 113(8):636.
- Bauer KA. The Thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann Intern Med. 2001; 135:367-73.
- Kraaijenhagen RA. High plasma concentration of factor VIIIa is a major risk for venous thromboembolism. J Tromb Haemost; 2000, 83(1):5.
- Cioacă O. Trombophilia in pregnancy: causes and treatment options Obst-Ginec. LXI, 2013:33-7.
- Vasiloiu R. Pierderile recurente de sarcina - cauză a sindromului antifosfolipidic Obst-Ginec LXI, 2013:11-4.
- Miyakis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Tromb Haemost. 2006;4:295-306.
- Peeters LLH. Thrombophilia and fetal growth restriction. Eur J Obst-Gynec Reprod Biol. 2001; 95(2):202-5.
- Bertina RM. Genetic aspects of venous thrombosis, Eur J Obst-Gynec Reprod Biol. 2001; 95(2):189-92.
- Seligsohn Uri. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;344(16):1222-31.
- Svensson PJ. Resistance to activated Protein C as a basis for venous thrombosis. N engl J Med. 1994; 330(8):517-22.
- Goodacre S. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. QJM. 2005; 98 (7):513.
- Mousa HA. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor and its fibrinolytic effect in normal pregnancy. Tromb Hemost. 2004; 92(5):1025-31.
- Nanu D. Tratamentul anticoagulant în sarcină, Obst-Ginec LIV, 2009:129-136.
- Popa C. Sindroame asociate cu anticorpii antifosfolipidici. Viața Medicală, 2014; 45, 46, 47.
- Mitran M, Georgescu C, Pană DP, Mitran L, Puia SL. Tratamentul antitrombotic în sarcină. Medic.ro. 2012; IX(90/12):35-9.
- Anca B. Proteina S. Obst-Ginec LX, 2012:171-5.
- Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. Int Angiol. 2006; 25:101-61.
- Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, Gottschalk A, Valentine KA, Mah AF. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2000; 160:229-36.
- Ministerul Sănătății. Ghiduri Clinice pentru Obstetrică și Ginecologie. Boala tromboembolică în sarcină și leuzie. Ordinul nr. 1524/4, dec 2009.