

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"**

CATEDRA DE CHIRURGIE GENERALĂ - SEMIOLOGIE NR.3

**Sochircă Marcel, Casian Dumitru,
Sagaidac Irina, Sprincean Mariana**

**TROMBOFILIIILE EREDITARE
ȘI DOBÂNDITE.
TROMBOZA VENOASĂ ÎN SARCINĂ**

Ghid metodologic

Chișinău 2023

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”**

CATEDRA DE CHIRURGIE GENERALĂ - SEMIOLOGIE NR.3

Sochircă Marcel, Casian Dumitru, Sagaidac Irina, Sprincean Mariana

**TROMBOFILIIILE EREDITARE ȘI DOBÂNDITE. TROMBOZA VENOASĂ
ÎN SARCINĂ**

Ghid metodologic

Chișinău 2023

CZU 616.14-07-08+618.3(075.8)

T 87

Aprobat de Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”,
proces-verbal nr. 5 din 20 martie 2023

Autori:

Marcel Sochircă - dr. șt. med., asist. univ., Catedra de chirurgie generală-semiologie
nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”

Dumitru Casian - dr. hab. șt. med., conf. univ., șef catedră, Catedra de chirurgie
generală-semiologie nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”

Irina Sagaidac - dr. șt. med., conf. univ., Departamentul de obstetrică și ginecologie
a USMF „Nicolae Testemițanu”

Mariana Sprincean - dr. hab. șt. med., conf. univ., Catedra de biologie moleculară și
genetică umană a USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

Evghenii Guțu - dr. hab. șt. med., prof. univ., Catedra de chirurgie generală-
semiologie nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”

Olga Cernețchi - dr. hab. șt. med., prof. univ., șef departament, Departamentul de
obstetrică și ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”

Redactor: Lidia Serghienko-Ciobanu

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Trombofiiliile ereditare și dobândite. Tromboza venoasă în sarcină: Ghid
metodologic / Sochircă Marcel, Casian Dumitru, Sagaidac Irina, Sprincean-
Mariana; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Catedra de Chirurgie Generală -
Semiologie nr.3. – Chișinău: S. n., 2023 (Universul). – 118 p.: tab.
Bibliogr.: p.113-118 (60 tit.). – [50] ex.

ISBN 978-9975-47-243-2.

616.14-07-08+618.3(075.8)

© M. Sochircă, D. Casian, I. Sagaidac, M. Sprincean 2023

ISBN 978-9975-47-243-2.

CUPRIS

ABREVIERI.....	4
NOTĂ DE INTRODUCERE.....	6
Capitolul 1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND BOLILE TROMBOFILICE ..	7
1.1 Clasificarea bolilor trombofilice.....	7
1.2 Particularitățile bolilor trombofilice.....	9
Subiecte de control:	27
Capitolul 2. SARCINA ȘI TROMBOFILIIILE EREDITARE.....	27
2.1. Sarcina în bolile trombofilice.....	27
2.2. Consultul medico-genetic în sarcina cu risc de trombofilie.....	33
2.3. Aspecte genetice ale bolilor trombofilice	48
Subiecte de control:	61
Capitolul 3. MANAGEMENTUL TROMBOFILIIILOR EREDITARE ÎN SARCINĂ.....	61
3.1. Evaluarea riscului bolilor trombofilice.....	61
3.2. Metodele de diagnostic al bolilor trombofilice.....	75
3.3. Principii de tratament al trombofiliilor ereditare în sarcină	81
Subiecte de control:	82
Capitolul 4. ASPECTE CLINICE ALE MANAGEMENTULUI TROMBOZELOR VENOASE ÎN TIMPUL SARCINII.....	82
4.1. Tromboza venoasă profundă.....	84
4.2. Tromboza venoasă superficială.....	100
Subiecte de control:	104
Teste.....	104
Bibliografie.....	113

ABREVIERI

TEV – tromboembolismul venos

TEAP – tromb-embolia arterei pulmonare

TF – factorul tisular

APC – proteina C-activată

FGR – restricția creșterii fetale

LMWH – heparina cu masă moleculară mică

FVL – factorul V Leiden

TVP – tromboza venoasă profundă

AT – antitrombină

MTHFR – metilen tetrahidrofolat reductaza

SAFL – sindrom antifosfolipidic

IMC – indicele masei corporale

LDA – aspirina cu doze mici

ACCP – Colegiul American al Medicilor Chest

RCOG – Ghidul Colegiului Regal de Obstetricieni și Ginecologi

ACOG – Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie

RPL – pierdere recurentă a sarcinii

IT – trombofilie moștenită

PC – proteina C

PS – proteina S

APL – anticorpii antifosfolipidici

β -HCG – gonadotropina corionică umană β

PAPP-A – proteina asociată sarcinii

MC – malformații congenitale

USG – ultrasonografia

AVCI – accident vascular cerebral ischemic

MTRR – metionin-sintetaza reductaza

MTNP1 – metilentetrahidrofosfatreductaza
AFP – alfafetoproteina
uE3 – estriol neconjugat
EUS – ecografia
SNC – sistemul nervos central
LA – lichidul amniotic
DTN – defecte de tub neural
UM – ultima menstruație
BVC – biopsia de vilozități coriale
UFH – heparină nefracționată
PCR – reacția de polimerizare în lanț
PT - timpul de protrombină
TT – timpul de trombină
TVP – tromboza venoasă profundă
LET – *Lower Extremity Thrombosis*
FT – primul trimestru (*first trimester*)
TTPA – timpul parțial activat al tromboplastinei

NOTĂ DE INTRODUCERE

Ghidul metodologic „Trombofiliile ereditare și dobândite. Tromboza venoasă în sarcină” se referă nemijlocit la domeniul disciplinelor *Chirurgie, Obstetrică și Genetică medicală* și familiarizează specialiștii cu ansamblul conceptelor și principiilor specifice problemei tromboembolismului venos, cu totalitatea acțiunilor și abordărilor ce se referă la metodologia de diagnosticare, tratament și prevenție a stărilor trombofilice și a trombozelor venoase în timpul sarcinii. Obiectivul principal al lucrării constă în prezentarea dezvoltării domeniului cunoașterii trombofiliilor ereditare și dobândite în sarcină ca disciplină de studiu, istoricul evoluției concepțiilor cu privire la bolile trombofilice, diagnosticul, tratamentul acestora ce contribuie la însușirea de către beneficiari a trombofiliilor ereditare și dobândite, evenimentelor venoase tromboembolice, dar și a evoluției și particularităților sarcinii în bolile trombofilice.

Actualul ghid metodologic este destinat studenților facultăților de medicină, medicilor rezidenți și medicilor chirurși, obstetricieni-ginecologi și geneticieni.

Ghidul metodologic „Trombofiliile ereditare și dobândite. Tromboza venoasă în sarcină” își propune ca obiective familiarizarea specialiștilor cu principalele caracteristici ale bolilor trombofilice, contribuie la formarea abilităților necesare unui viitor medic în vederea stabilirii diagnosticului exact și obiectiv, la formarea deprinderilor practice și teoretice pentru implementarea eficientă a unor strategii de diagnostic și tratament ale bolilor trombofilice, și prevenirea complicațiilor survenite pe parcursul sarcinii.

Scopul lucrării constă în îmbogățirea cunoștințelor beneficiarilor privind principalele caracteristici ale trombofiliilor ereditare, dobândite, complicațiile tromboembolice apărute în sarcină și cele mai importante metode de diagnostic, tratament și management al acestora.

În lucrarea elaborată au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Determinarea etiologiei și a factorilor de risc în trombofiliile ereditare și dobândite
2. Stabilirea corectă și la timp a diagnosticului.
3. Însușirea principalelor criterii și posibilități de diagnostic ale bolilor trombofilice,

aplicând metode genetice și chirurgicale.

4. Elaborarea unui management de tratament în caz de boli trombofilice.
5. Conduita ulterioară a pacienților cu boli trombofilice.
6. Diagnosticul și tratamentul trombozelor venoase în sarcină.
7. Rezolvarea testelor tematice.

Abilități practice:

1. Abilitate în însușirea metodologiei și particularităților de efectuare a diagnosticului clinico-genetic al principalelor boli trombofilice.
2. Abilitate în diferențierea formelor clinice ale trombofiliilor ereditare și dobândite în sarcină.
3. Abilitate în diagnosticarea clinico-genetică și chirurgicală a bolilor trombofilice în sarcină.
4. Abilitate în stabilirea diagnosticului de tromboză venoasă și conduita terapeutică.

Capitolul 1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND BOLILE TROMBOFILICE

1.1 Clasificarea bolilor trombofilice

Sarcina și nașterea influențează semnificativ sistemul imunitar matern prin depresia componentei celulare, creșterea secreției de imunoglobuline, scăderea funcției limfocitelor datorită expresiei proteinelor specifice sarcinii (*pregnancy-specific proteins*). De asemenea, sarcina provoacă o serie de modificări fiziologice în organismul mamei. Astfel, se înregistrează o creștere semnificativă a volumului de sânge circulant (până la 40-45%), ceea ce poate agrava evoluția bolilor renale sau cardiovasculare. Riscul de tromboză venoasă este de 5-6 ori mai mare la femeile însărcinate decât la femeile non-gravide de aceeași vârstă. Chiar și în timpul sarcinii fiziologice, în special în al treilea trimestru, se dezvoltă starea de hipercoagulare, care este asociată cu o creștere de circa 200% a factorilor de coagulare I, II, VIII, IX, X în combinație cu o scădere a activității fibrinolitice și a celei de anticoagulare naturală (antitrombină III, proteina S).

Totodată, în al treilea trimestru, viteza fluxului sangvin în venele membrelor inferioare este redusă la jumătate, aceasta având loc din cauza obstrucției mecanice a fluxului venos de către uterul gravid și a scăderii tonusului venos, determinate de modificările hormonale din organism în timpul sarcinii. Astfel, tendința la stază sangvină în combinație cu hipercoagularea în timpul sarcinii fiziologice predispune, în condiții nefavorabile, la dezvoltarea trombozei și tromb-embolismului. Odată cu trombofilia preexistentă (genetică și/sau dobândită), riscul de complicații tromboembolice și obstetricale în timpul sarcinii crește considerabil.

Trombofiliile sunt definite ca stări moștenite sau dobândite favorizante ale trombozelor venoase ori rar arteriale. Pacientele cu tulburări trombofilice asociază risc crescut de avort, pierdere de sarcină în trimestrul doi sau trei, moarte intrauterină, hipotrofie fetală – legate, probabil, de infarcte și tromboze la nivelul placentei, hipertensiune severă, preeclampsie.

Sistemele de coagulare și fibrinolitice sunt două cascade de enzime separate, dar legate, care reglează formarea și defalcarea fibrinei. Sistemul de coagulare a sângelui sau calea de coagulare, cum ar fi sistemul complement, este o cascadă proteolitică. Fiecare enzimă a căii este prezentă în plasmă ca un zimogen (o formă inactivă), care, la activare, suferă un clivaj proteolitic pentru a elibera factorul activ din molecula precursorului. Calea de coagulare funcționează ca o serie de bucle de feedback pozitive și negative care controlează procesul de activare. Scopul final al căii este de a produce trombină, care poate apoi transforma fibrinogenul solubil în fibrină, care formează un cheag. Generarea de trombină poate fi împărțită în trei faze: căile intrinseci și extrinseci, care oferă căi alternative pentru generarea factorului X, și calea comună finală, care conduce la formarea trombinei.

Coagularea este inițiată atunci când factorul VII se leagă de factorul tisular (TF) pe suprafața celulelor endoteliale și a monocitelor în locurile de leziuni vasculare. Complexul TF-factorul VII activează factorii IX și X, respectiv. Factorul V și X, împreună, activează protrombina în trombină. Trombina are multiple roluri protombotice: Ea descompune fibrinogenul solubil de fibrina insolubilă care va forma în cele din urmă dopul hemostatic și activează factorii V, VIII, XI și XIII. Trombina

acționează, de asemenea, pentru a produce un efect anticoagulant prin formarea unui complex enzimatic cu trombomodulină pentru a activa proteina C. Complexul tisular factorul VIIa este rapid inactivat de inhibitorul căii TF.

Trombofiliiile întâlnite în sarcină pot fi:

moștenite:

comune-mutația G1691A la nivelul genei care codifică pentru factorul V (Leiden) mutația G2021A la nivelul genei ce codifică pentru protrombina (factorul II) starea de homozigot C 677T pentru gena ce codifică methyltetrahydrofolate reductaza.

rare:

deficitul de antitrombină

deficitul de proteină C

deficitul de proteină S

foarte rare

disfibrinogenemia

starea de homozigot pentru homocistinurie

probabil moștenite:

creșterea nivelului de factor VIII, factor IX, factor XI, fibrinogen

dobandite:

sindromul antifosfolipidic

tratamente hormonale contraceptive anterioare sarcinii

boli mieloproliferative-trombocitemie esențială

episoade trombotice anterioare sarcinii

rezistentă dobândită la proteina C-activată

imobilizare prelungită și stază venoasă ca factori favorizanți

sarcina este o stare protrombotică fiziologică.

1.2 Particularitățile bolilor trombofilice

Tromboembolismul venos (TEV) este principala cauză de deces matern direct bine descris în rapoartele internaționale. În plus, multe rezultate adverse ale sarcinii,

inclusiv restricția creșterii fetale (FGR), pierderea sarcinii, preeclampsia și abrupția placentară, constatate în până la 15% din sarcini împărtășesc procese patologice trombotice micro și macro similare și suprapuse. Povara fizică și psihologică ridicată a unor astfel de rezultate adverse ale sarcinii face ca dezvoltarea intervențiilor preventive direcționate și eficiente să fie o problemă semnificativă pentru îngrijirea obstetrică. În pofida dovezilor limitate ale beneficiului, asocierea bine cunoscută dintre trombofilii și rezultatele adverse ale sarcinii a condus la utilizarea pe scară largă a heparinei profilactice cu masă moleculară mică (LMWH) în timpul sarcinii, deoarece există puține intervenții cu plauzibilitate biologică pentru un efect.

Hipercoagulabilitatea este o adaptare fiziologică în timpul sarcinii, reflectând o serie de modificări ale coagulării și ale căilor fibrinolitice. Această stare hipercoagulantă crește prin sarcină, atingând un vârf la termen.

Anticoagulantele endogene, proteina C-activată (APC) și proteina ca cofactor dependentă de vitamina K, sunt reduse în timpul sarcinii. Pe măsură ce sarcina avansează, crește generarea de trombină dependentă de factorul tisular, împreună cu factorii VII, VIII, IX, fibrinogen, fragment de protrombină 1 + 2 și complexe trombină-antitrombină. Nivelurile de D dimeri cresc prin sarcină, reflectând modificările generale ale coagulării, iar fibrinoliza scade.

Placenta în sine are caracteristici procoagulante, cu niveluri ridicate de factor tisular exprimat în celulele trofoblaste. Cu toate acestea, există și mecanisme inhibitorie, cum ar fi receptorul proteinei C endoteliale, trombomodulina, anexina V și inhibitorul căii factorului tisular, care crește începând cu a 10-a săptămână de sarcină.

Cele mai frecvente trombofilii moștenite sunt factorul V Leiden (FVL) și factorul II (protrombină) G20210A, care afectează 3-11% din populație; mai puțin frecvente (<1%) trombofilii moștenite includ proteina C, proteina S și deficitul de antitrombină, disfibrinogenemii și hiperhomocisteinemie.

Factorul V Leiden și riscul de tromboză

FVL reprezintă 40-50% din trombofiliile moștenite, cu o prevalență a heterozigozității de 3-8% în SUA și în Europa și de până la 8,8% în populația albă

britanică. Este o afecțiune autozomală dominantă, cu penetrare incompletă, caracterizată printr-o rezistență relativă la proteina C-reactivă, ceea ce conduce la incapacitatea proteinei C de a cliva factorii Va și VIIIa din cauza unei mutații la locul de scindare ca o consecință a unui polimorfism cu un singur nucleotid. Expresia sa clinică variază în funcție de homo- sau heterozigozitate și de tulburările genetice și dobândite coexistente, și de factorii de risc.

Există mai multe studii care arată dovezi pentru factorul V Leiden ca o cauză a trombozei venoase profunde (TVP) în rândul populației caucaziene. Manifestarea clinică majoră este tromboza venoasă profundă cu sau fără embolism pulmonar. Există, de asemenea, dovezi că mutația factorului V Leiden, probabil, din cauza trombozei vaselor placentare, poate juca un rol în unele cazuri de pierdere recurentă inexplicabilă a sarcinii.

Factorul V Leiden în diferite populații.

Prevalența heterozigozității pentru mutația factorului V Leiden la populațiile europene, israeliene, arabe, canadiene și indiene variază de la 1 la 8,5%, majoritatea studiilor europene raportând rate globale între 5 și 8%. Prevalența este cea mai mare în Grecia, Suedia și Liban, unde se apropie de 15% în unele zone. Pe de altă parte, mutația pare să nu fie prezentă la populațiile afro-negrilor, chinezilor sau japonezilor.

Deși este posibil să fie influențată de o prejudecată de selecție, probabilitatea de a dezvolta tromboză pe toată durata vieții este considerabil mai mică la heterozigoții cu mutația factorului V Leiden decât la pacienții cu trombofilii moștenite mai puțin frecvente.

Mutația genei protrombinei și riscul de tromboză

Mutația genei protrombinei G20210A este asociată cu un risc crescut de tromboză venoasă profundă, deși într-o măsură mai mică decât factorul V Leiden. Studiul privind trombofilia Leiden în rândul populației, a demonstrat o prevalență a alelei G20210A printre purtătorii sănătoși de 6,2% în rândul pacienților cu tromboză venoasă și de 2,3% în rândul controalelor sănătoase potrivite. Studiul a arătat, de asemenea, că printre heterozigoții cu mutația genei protrombinei, 87% dintre cei cu

tromboză au avut niveluri de activitate a protrombinei $> 1,15$ U/ml, în timp ce doar 23% dintre persoanele sănătoase au avut niveluri care au fost ridicate la acest grad.

Deficitul de antitrombină și riscul de tromboză

Deficitul de antitrombină poate fi dobândit și moștenit; starea moștenită are o prevalență de 1 din 500–5000. Antitrombina inactivează trombina și factorul Xa; prin urmare, deficitul antitrombinei favorizează coagularea, clasifică în continuare în IIa, b sau c, în funcție de ce parte a antitrombinei este afectată de mutație. Dacă sunt anormale, nivelurile de antigen antitrombinic se vor distinge între cele două tipuri. Testele funcționale care evaluează activitatea inhibitoare pe Xa au o sensibilitate mai mare decât cele care evaluează trombina și unii pacienți cu deficit de antitrombină de tip II au doar o funcție ușor redusă sau chiar normală, crescând astfel complexitatea diagnosticului acestuia.

Deficitul de antitrombină (AT) este o tulburare eterogenă. Există diferite deficiențe în funcție de subtipuri, după cum urmează:

Tipul I – starea de deficiență de acest tip rezultă din sinteza redusă a moleculelor inhibitoare biologic normale de protează. În aceste cazuri, atât activitatea antigenică, cât și cea funcțională a AT în sânge sunt reduse. Valorile sunt reduse cu aproximativ 50% la heterozigot. Baza de date a mutațiilor antitrombinei din 1997 a inclus 80 de mutații distincte la pacienții cu deficit de tip I. Sursa de date arată că baza moleculară pentru această tulburare este, de obicei, o mică ștergere sau inserție (mai puțin de 22 de perechi de bază) sau o ștergere a unui segment major al genei AT.

Tipul II – acest tip de deficit este produs de un defect molecular discret din interiorul proteinei. În timp ce activitatea imunologică este normală în această deficiență, activitatea funcțională este semnificativ redusă, ceea ce conduce la riscul de tromboză.

Tipul III – acest tip se caracterizează prin niveluri normale funcționale și antigenice ale antitrombinei, dar interacțiune afectată între AT și heparină.

Defect al locului de legare a heparinei – mai multe molecule AT anormale au fost identificate cu defecte la un loc de legare a heparinei, ducând la reduceri izolate

ale activității cofactorului heparină. Aceste variante au, în general, mutații la capătul aminoterminal al moleculei.

Deficitul de proteină C și riscul de tromboză

Deficiența de proteină C este mai puțin frecventă decât mutația genei V Leiden sau protrombina G20210A, cu prevalență estimată la 0,2-0,5% printre caucazieni. Deficitul de proteină C este moștenit într-o manieră autozomală dominantă și este asociat cu tromboza venoasă familială. Gena pentru proteina C este localizată pe cromozomul 2 (2q13-14) și pare a fi strâns legată de gena pentru factorul IX. Efectul principal al proteinei activate C (APC) este de a inactiva factorii de coagulare Va și VIIa, care sunt necesari pentru generarea eficientă a trombinei și activarea factorului X. Efectul inhibitor al APC este amplificat semnificativ de proteina S, o altă proteină dependentă de vitamina K.

Au fost delimitate două subtipuri majore de deficit de proteină C heterozigotă (tip I și tip II), folosind teste imunologice și funcționale. Peste 160 de anomalii genetice diferite au fost asociate cu cele două subtipuri.

Deficiența de tip I – starea de deficiență de tip I este mai frecventă. Majoritatea pacienților afectați sunt heterozigoți, având o concentrație redusă de proteină C în plasmă la aproximativ 50% din valoarea normală, atât în testele imunologice, cât și în cele funcționale. Mai mult de jumătate dintre mutațiile identificate până acum sunt mutații lipsite de sens și nonsens. Alte tipuri de mutații includ mutații ale promotorului, anomalii ale locului de îmbinare, ștergeri în cadru, ștergeri improvizate, inserări în cadru. Există o variabilitate fenotipică marcată la pacienții cu deficiență de proteină C heterozigotă de tip I. Mutații similare au fost găsite la persoanele simptomatice și asimptomatice. Această constatare sugerează că natura defectului genei proteice C singură nu explică variabilitatea fenotipică.

Deficiența de tip II – persoanele cu starea de deficiență de acest tip au niveluri normale de antigen al proteinei plasmatice C, cu activitate funcțională scăzută. O varietate de mutații diferite care afectează funcția proteică au fost identificate în această tulburare.

Proteina C este un anticoagulant natural dependent de vitamina K, care inactivează factorii Va și VIIIa, inhibând astfel generarea de trombină.

Deficitul de proteină S și riscul de tromboză

Proteina S este un cofactor al proteinei C dependent de vitamina K, care scindează factorii V și VIII în forma sa liberă. Deoarece activitatea anticoagulantă a proteinei C este dependentă de proteina S, deficiența proteinei S este asociată cu hipercoagulabilitatea. Proteina S are, de asemenea, roluri independente de proteina C, în care inhibă direct factorul X și protrombinaza și interacționează cu inhibitorul căii factorului tisular pentru a inhiba în continuare factorul X. Mecanismele sale independente de proteina C sunt îmbunătățite de LMWH.

Deficitul de proteină S este moștenit într-o manieră autozomală dominantă și este cel puțin la fel de comun ca deficitul de antitrombină și proteina C. Manifestările clinice sunt similare cu cele observate în cazul deficienței antitrombinei și proteinei C. Tromboza apare la heterozigoții ale căror niveluri de proteină funcțională S constituie 15-50% față de valorile normale:

Hiperhomocisteinemia și riscul de tromboză

Hiperhomocisteinemia poate fi o anomalie atât genetică, cât și dobândită. Homocistinuria și hiperhomocisteinemia pot fi cauzate de erori rare înnăscute ale metabolismului care conduc la creșteri marcate ale concentrațiilor plasmaticice și urinare de homocisteină.

Homocisteina este un aminoacid derivat din metionină. Hiperhomocisteinemia apare atunci când cantități crescute de aminoacizi se acumulează în sânge din cauza metabolismului intracelular afectat al homocisteinei. Homocisteina este metabolizată de organism pe două căi posibile: transsulfurare și remetilare. Transsulfurarea homocisteinei produce cisteină, iar reacția este catalizată de cistationină- β -sintază. Acest proces necesită fosfat piridoxal (vitamina B) ca un cofactor. Remetilarea homocisteinei produce metionină. Această reacție este catalizată fie de metionină-sintază, fie de betaine-homocisteină metiltransferază. Vitamina B₁₂ (cobalamina) este precursorul metilcobalaminei, care este cofactor pentru metionina sintaza. Creșterea concentrației plasmaticice de homocisteină poate apărea din cauza defectelor

genetice ale enzimelor implicate în metabolismul homocisteinei, precum și din cauza deficiențelor nutriționale ale cofactorilor vitaminiți sau a altor factori, inclusiv unele afecțiuni medicale cronice și medicamente.

Diferite defecte enzimatiche moștenite pot conduce la hiperhomocisteinemie. Cel mai frecvent este un polimorfism cu un singur nucleotid în gena metilen tetrahidrofolat reductazei, MTHFR 677T. Homocisteina, atunci când este auto-oxidată, poate conduce la producerea de produse reactive biologic și la creșterea toxicității celulare. Cea mai frecventă formă de hiperhomocisteinemie genetică rezultă din producerea unei variante termolabile a MTHFR cu activitate enzimatică redusă (mutație T). Gena care codifică această variantă conține o substituție a aminoacizilor alanină-valină în poziția 677 (C677T). Cele patru procese de consecință ale bolii includ tromboza, stresul oxidant, apoptoza și proliferarea celulară. Suplimentele de acid folic, vitaminele B₁₂ și B₆ reduc nivelurile de homocisteină circulante; totuși, semnificația clinică a acestui lucru nu a fost încă demonstrată.

Disfibrinogenemii

Disfibrinogenemiile congenitale sunt rare și au un model de moștenire autozomal dominant. Acestea conduc la defecte ale reacției trombină-fibrinogen, prevenind conversia fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă. La rândul său, acest lucru poate conduce la tromboză, sângerare și vindecare defectă a rănilor.

Factorul II (protrombină) heterozigoți G20210A

Polimorfismul protrombinei G20210A este o variantă genetică predominantă la populațiile albe cu incidență de 1-6%. Factorul II G20210A crește protrombina și, prin urmare, generează o trombină mai mare, reducând simultan inactivarea mediată de APC a factorului V. La rândul său, aceasta conduce la o stare protrombotică.

Tromboembolismul venos (TEV)

TEV este principala cauză de deces matern direct, iar trombofilia este un factor de risc stabilit. Din acest motiv, stratificarea adecvată a riscului și profilaxia sunt cruciale la femeile cu trombofilie în timpul sarcinii. O analiză sistematică a demonstrat creșterea relativă a riscului de TEV în toate trombofiliile moștenite, cu

excepția homozigoților pentru MTHFR C677T; o ipoteză explicativă este că suplimentele de acid folic administrate în mod curent reduc nivelurile de homocisteină, reducând astfel un risc crescut de TEV. În schimb, cel mai mare risc relativ de TEV a fost asociat cu FVL homozigot (34,4%), ceea ce se traduce printr-un risc absolut de 3,4%. Cele mai comune trombofilii au demonstrat o asociere mai slabă. Rapoartele timpurii despre riscul de TEV asociate cu deficiențe de antitrombină, proteină C și proteină S pot supraestima riscul din cauza limitărilor metodologice, cum ar fi înclinația de selecție în studiile de familie, deoarece estimările mai recente sugerează un nivel mult mai scăzut de risc. Factorul de risc semnificativ este istoricul familial de TEV, indiferent de trombofilie; acest lucru crește riscul de două – patru ori.

Lipsa unei baze de dovezi puternice și consistente care să stea la baza ghidurilor clinice conduce la recomandări diferite, cum ar fi ghidul Colegiului American al Medicilor Chest (ACCP), comparativ cu Ghidul Colegiului Regal de Obstetricieni și Ginecologi (RCOG) privind tromboprofilaxia.

Medicul trebuie să evalueze factorii determinanți ai riscului tromboembolic la gravide și lăuze:

- factori de risc antepartum;
- istoric personal de boală tromboembolică;
- trombofilii ereditare cu risc major (factorul V Leiden, mutația genei protrombinei G20210A, deficitul de antitrombină III, proteină C și proteină S);
- sindrom antifosfolipidic (SAFL);
- comorbidități medicale (ex: patologie oncologică/hematologică cu hiperviscozitate, insuficiență cardiacă, protezare valvulară, diabet zaharat tip I cu nefropatie, sindrom nefrotic, lupus eritematos sistemic activ, boală inflamatorie intestinală, poliartrită reumatoidă, administrare curentă de medicație intravenoasă, boli mieloproliferative);
- obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) anterior sau la debutul sarcinii;
- vârstă ≥ 35 de ani;
- paritate ≥ 3 ;

- tabagism;
- varicozități venoase voluminoase (simptomatice/extinse deasupra genunchiului, și asociate cu flebită, edem sau modificări cutanate);
- paraplegie.
- factori de risc obstetricali:
- sarcină multiplă;
- preeclampsie/eclampsie;
- operație cezariană de urgență/electivă;
- naștere instrumentală/manevre obstetricale/travailu prelungit (> 24 de ore);
- moarte fetală antepartum;
- naștere prematură;
- hemoragie postpartum (> 1l/necesită transfuzii).
- factori de risc tranzitori/suplimentari:
- intervenții chirurgicale în sarcină sau postpartum;
- fracturi osoase operate sau imobilizare gipsată de lungă durată;
- dehidratare;
- sindrom de hiperstimulare ovariană în cadrul reproducerii umane asistate;
- internare/imobilizare prelungită ≥ 3 zile;
- infecții severe sistemice;
- călătorii/zboruri pe distanțe lungi (> 4 ore).

În urma screening-ului medicul trebuie să încadreze gravida sau lăuza cu trombofilie ereditară în una din următoarele categorii, în funcție de gradul de risc tromboembolic (RR) și de pragul de activitate anormală:

- Trombofilie ereditară cu risc crescut;
- Mutație homozigotă a FVL (RR:25);
- Mutație homozigotă G20210A a genei protrombinei (RR:25);
- Mutație heterozigotă compusă FVL/G20210A protrombina (RR:84);
- Activitatea ATIII.

Recurența tromboembolismului venos în sarcină la paciente cu istoric personal de boală tromboembolică este de aproximativ 2-3%, față de incidența

tromboembolismului la gravide și lăuze de 0,1% (incidența în postpartum după operație cezariană este de aproximativ 0,9%). Tromboembolismul venos și cel arterial au un risc de 5% până la 12% în sarcinile complicate cu sindrom antifosfolipidic (SAFL); nu există studii adecvate de cohortă sau caz-control care să valideze aceste estimări de TEV la femeile însărcinate. Majoritatea cazurilor de tromboză sunt venoase (65-70%). Trombozele arteriale pot apărea în zone atipice, cum ar fi retina, artera subclavie sau artera cerebrală medie (cel mai des implicat vas atunci când acești pacienți suferă de accident vascular cerebral). SAFL se poate exacerba postpartum, determinând complicații pulmonare, renale, TEV și rareori coagulare intravasculară diseminată urmată de deces. Factorii de risc sunt descriși pe baza studiilor de cohortă.

Aproximativ 50% din cazurile de TEV în sarcină sunt asociate cu trombofilii ereditare sau dobândite. Riscul este important potențiat de antecedentele personale de accident trombotic sau de istoric familial interesând o rudă de gradul I.

>Standard

Medicul trebuie să considere următoarele situații ca fiind cu risc tromboembolic înalt în sarcină și lăuzie:

- istoric personal de boală tromboembolică
- tromboze venoase multiple
- trombofilie cu risc major
- proteze valvulare cardiace

Criteriile revizuite de clasificare a SAFL

Criterii clinice

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este prezent, dacă sunt întâlnite cel puțin 1 din criteriile clinice și 1 din criteriile de laborator.

1. Tromboza vasculară

Unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie să fie confirmată prin criterii obiective validate (dovezi certe prin investigații corespunzătoare imagistice sau

histopatologice). Pentru confirmarea histopatologică, tromboza trebuie să fie prezentă fără semne semnificative de inflamație în peretele vasului.

2. **Morbiditatea sarcinii**

(a) Unul sau mai multe decese neexplicate ale unui făt morfologic normal la /sau după a 10-a săptămână de gestație, morfologia normală a fătului fiind documentată prin ultrasonografie sau prin examinarea directă a fătului, sau:

(b) Una ori mai multe nașteri premature ale unui nou-născut morfologic normal înainte de a 34-a săptămână de gestație din cauza:

(c) Eclampsiei sau preeclampsiei severe, definite în conformitate cu definițiile standard sau (ii) manifestări ale insuficienței placentare, sau:

(d) Trei ori mai multe avorturi spontane consecutive neexplicate înainte de a 10-a săptămână de gestație, cu excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și a cauzelor cromozomiale paterne și materne.

În studiile asupra populațiilor de pacienți care au mai mult de un tip de morbiditate în sarcină, investigatorii sunt încurajați să stratifice subiecții în conformitate cu grupurile a), b) sau c) de mai sus.

Criterii de laborator

1. Prezența în plasmă a anticoagulantului lupic (LA), la 2 sau mai multe determinări, la un interval de cel puțin 12 săptămâni între ele, determinat conform ghidului Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (Subcomitetul științific pentru anticoagulantul Lupic/Anticorpi dependenți de fosfolipide).

2. Prezența în ser sau plasmă a anticorpilor anti-cardiolipină (aCL) izotipurile IgG și/sau IgM, în titru mediu ori mare (> 40 GPL sau MPL, sau > 99 percentile), la 2 sau mai multe determinări la intervale de cel puțin 12 săptămâni, măsurate prin metoda ELISA standardizată. Prezența în ser sau în plasmă a anticorpilor anti- 32-glicoproteina-I izotipurile IgG și/sau IgM (în titru > 99 percentile), la 2 sau mai multe determinări la intervale de cel puțin 12 săptămâni, folosind testul ELISA standard, în conformitate cu procedurile recomandate.

Caracteristicile uzual acceptate ale insuficienței placentare includ : (i) teste de supraveghere fetală anormale sau neconvingătoare ori, de ex. un test non-stres non-

reactiv, sugestiv pentru hipoxemie fetală, (ii) analiza de undă a vitezei de flux Doppler anormală, sugestivă pentru hipoxemia fetală, de ex. fluxul diastolic final absent în artera ombilicală, (iii) oligohidramnios, de ex. un indice de lichid amniotic de 5 cm sau mai puțin ori (iv) o greutate la naștere mai mică de a 10-a percentilă pentru vârsta gestațională.

Discuții

Există o bază de dovezi pentru gestionarea TEV, parțial extrapolată de la populația neînsărcinată; cu toate acestea, baza dovezilor este limitată pentru rezultatele adverse ale sarcinii, după cum s-a discutat mai sus. Datorită siguranței și profilului de efect secundar relativ scăzut al aspirinei cu doze mici (LDA) și LMWH, plauzibilitatea biologică pentru un efect, extrapolarea din sindromul antifosfolipidic (APS) și lipsa de intervenții alternative, acestea au fost introduse în îngrijirea grupurilor cu risc crescut de rezultat advers al sarcinii înainte de dovezi. Într-adevăr, în trei studii majore randomizate la femei selectate numai pe baza complicațiilor anterioare ale sarcinii (mai degrabă decât trombofilie), un astfel de tratament a fost ineficient. Totuși, conform studiilor lui Gris și colab., rezultatele sarcinii la femeile cu antecedente de preeclampsie și abrupție tratate cu LMWH au arătat beneficii semnificative din LMWH. Este necesar de a remarca, că femeile supuse studiului au avut o prevalență mai mare de trombofilie (aproximativ 15%). În studiile randomizate controlate rata preeclampsiei a fost de 5,8% cu LMWH, comparativ cu 16,7% la martori, iar incidența preeclampsiei severe a fost, de asemenea, redusă semnificativ în cohorta LMWH, cu o rată de 0,9%, comparativ cu 7,1%. La femeile cu antecedente de abrupție, rezultatul compus al cel puțin uneia dintre preeclampsii, abrupții placentare, greutatea la naștere sub centilul al cincilea și pierderea fetală după 20 de săptămâni a fost semnificativ mai mic în grupul LMWH (12,5%, comparativ cu 31,3%).

Mai mult, meta-analiza a șase studii din acest domeniu este, de asemenea, consecventă cu unele dovezi ale beneficiilor de la LMWH. În această meta-analiză, populația studiată nu a fost specifică trombofiliei, ci a inclus femeile însărcinate care au avut complicații anterioare ale sarcinii, inclusiv preeclampsie, abrupție placentară,

mică pentru vârsta gestațională (SGA) (<10 centile), a doua și a treia pierderea sarcinii în trimestru, a existat o reducere semnificativă a ratei de recurență (18,7% în grupul LMWH, comparativ cu 42,9% la controale, reducerea riscului relativ 0,52; IC 95% 0,32-0,86). Au avut rezultate secundare pozitive în mod similar cu pre-eclampsie, SGA și naștere prematură. Acest lucru demonstrează potențialul ca LMWH să aibă valoare pentru femeile cu complicații anterioare ale sarcinii mediate de placentă, dar necesită coroborarea cu studii multicentrice de înaltă calitate.

Femeile cu trombofilie și cu antecedente de complicații ale sarcinii se află într-o zonă emoțională dificilă. Clinicienii nu au un tratament eficient dovedit, totuși există o cerere din partea pacienților pentru o intervenție care ar putea ajuta. Prin urmare, clinicienii sunt obligați să gestioneze activ astfel de factori de risc, în pofida lipsei unor dovezi de bună calitate care să susțină acest lucru. Deși o creștere a riscului relativ de TEV și a rezultatelor adverse ale sarcinii a fost demonstrată în literatura de specialitate pentru cei cu trombofilie moștenită, riscul absolut este adesea scăzut, iar intervențiile sunt costisitoare și nu fără risc. Prin urmare, este important să se ia în considerare dovezile limitate din spatele acestor intervenții.

Riscul crescut de TEV depinde de tipul de trombofilie, asocierea cu antecedentele personale sau familiale de TEV și factorii de risc suplimentari. Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (RCOG, 2015) clasifică Trombofiiliile la gravide drept cele cu risc înalt și cu risc mic după cum urmează:

Risc înalt

- SAF cu TEV anterior
- Homozigot pentru mutația factorului V Leiden
- Homozigot pentru mutația genei protrombinei G20210A
- Deficit de AT III

Risc mic

- Heterozigot pentru factorul V Leiden
- Heterozigot pentru mutațiile protrombinei G20210A
- Deficit de proteină C
- Deficit de proteină S

- SAF fără TEV anterior

În pofida practicii larg răspândite de screening și tratament al trombofiliilor, orientările *Societății Europene pentru Reproducere Umană și Embriologie și ale Societății Americane de Medicină Reproductivă* nu recomandă screening-ul pentru trombofilie moștenită la femeile cu avort recurent.

În prezent, *Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor* recomandă screening-ul numai dacă femeile prezintă pierderea sarcinii în al doilea trimestru, în ciuda puținelor dovezi care să susțină acest lucru.

Societatea ESHRE recomandă pentru cuplurile cu două sau mai multe pierderi de sarcină:

1. Testarea pentru trombofiliile congenitale nu este recomandată.
2. Se recomandă testarea trombofiliilor dobândite.
3. În cazul în care este diagnosticată o trombofilie dobândită, trebuie inițiat tratamentul cu heparină nefracționată și aspirină în doză mică.

Pentru femeile cu trombofilie ereditară, studiile mici non-randomizate și studiile observaționale au sugerat unele beneficii. Totodată, acest lucru contrastează cu datele din studiile randomizate raportate recent. Studiul TIPPS a studiat femeile cu trombofilie și complicații anterioare ale sarcinii mediate de placentă sau TEV într-un studiu randomizat cu 146 de femei atribuite LMWH antepartum față de 143 atribuite fără LMWH antepartum. A existat o proporție mai mare de utilizare LDA în grupul de control (40% față de 30%). Având în vedere faptul că LDA nu s-a dovedit anterior a fi benefic la astfel de femei, diferența de utilizare LDA în cele două grupuri nu ar trebui să afecteze fiabilitatea datelor. Studiul nu a demonstrat nicio reducere semnificativă a rezultatului advers al sarcinii cu tratamentul cu LMWH. În ceea ce privește siguranța, sângerările majore nu diferă între cele două grupuri, dar sângerările minore au fost mai frecvente în grupul LMWH (risc de diferență 10,4%, IC 95% 2,3-18,4; $p = 0,01$).

Studiul FRUIT a studiat intervenția LMWH la 139 de femei cu trombofilie moștenită și cu antecedente de tulburare hipertensivă gestațională cu debut precoce. Studiul TIPPS, a recrutat paciente doar la mai puțin de 12 săptămâni de gestație și

toate acestea au primit LDA. O reducere semnificativă a recurenței bolii hipertensive înainte de 34 de săptămâni de gestație a fost demonstrată la femeile tratate cu LMWH și LDA comparativ cu LDA singură, cu o reducere a riscului de 8,7% (IC 1,9-15,5%; $p = 0,012$). Totuși, hipertensiunea generală, rata de recurență a bolii au fost neschimbate, fără nicio diferență în rezultatul matern sau fetal, fără nici o diferență semnificativă în gestație la naștere, doar cu o reducere a consumului de steroizi prenatali în grupul LMWH, ca urmare a reducerii recurenței înainte de 34 de săptămâni de gestație.

Având în vedere plauzibilitatea biologică pentru un mecanism trombotic și potențialul ca LMWH să aibă un impact asupra acestui lucru, este important să se ia în considerare dacă LMWH ar putea avea în continuare un rol în acest proces de boală în urma rapoartelor TIPPS și a studiilor FRUIT. Există date care arată potențialul beneficiu al tratamentului cu LMWH asupra implantării și dezvoltării placentare, inclusiv unele date care sugerează un beneficiu asupra rezultatului sarcinii din LMWH în tratamentul de concepție asistată. Aceasta conduce la ipoteza că procesele patogene își au originea în primul trimestru. Dacă acesta este cazul, este important să se ia în considerare momentul tratamentului în legătură cu implantarea. În studiul TIPPS, mai puțin de 30% au fost recrutați înainte de 8 săptămâni de gestație. Acest lucru evidențiază necesitatea examinării administrării LMWH în perioada de peri-implantare.

Mai mult, asemănările dintre diferitele complicații mediate de placentă, inclusiv implantarea deficitară și infarctul placentar, au condus la teoria că acestea împărtășesc aceleași procese patologice hemostatice și, prin urmare, ar beneficia de aceeași intervenție. Poate că acest lucru este naiv, deoarece diferite mecanisme ale bolii pot funcționa datorită etiologiilor multifactoriale complexe ale unor astfel de rezultate și a eterogenității femeilor studiate în studiile anterioare.

Riscul de TEV există începând cu primul trimestru de sarcină, persistă pe toată durata sarcinii, crește în trimestrul 3, semnificativ în perioada postpartum. Riscul este mai mare în primele săptămâni după naștere, în special în primele 7 zile, când apar

50% din astfel de evenimente. Aproximativ 80% dintre evenimentele tromboembolice se produc în primele 3 săptămâni după naștere.

Riscul de TEV și TVP este individual și evoluează în timp. Ponderea cumulativă a acestor factori de risc face posibilă stabilirea scorului de predicție pentru apariția TEV în perioada antenatală sau postnatală. Este importantă estimarea individuală a riscului trombotic, care permite implementarea unei strategii adaptate la risc pentru tromboprofilaxia în timpul sarcinii. Astfel, toate femeile ar trebui să fie supuse evaluării continue a factorilor de risc TEV înainte de sarcină/naștere, în timpul sarcinii/nașterii și după naștere.

Astfel, pentru a determina cum inițiem profilaxia cu LMWH, este necesar să utilizăm chestionarul Colegiului Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor, care propune un checklist ce cuprinde factori preexistenți sarcinii (fumat, istoric familial de TEV), factori de risc obstetricali (sarcină multiplă, operație cezariană) și factori de risc tranzitorii (hiperemeza gravidarum). Pentru fiecare stare/sau factor de risc se vor acorda puncte. Astfel, în funcție de punctajul acumulat, pacienta va fi inclusă într-un anumit grup de risc, ceea ce va dicta momentul inițierii tratamentului anticoagulant.

Astfel, dacă scorul total ≥ 4 puncte, se va lua în considerare tromboprofilaxia din primul trimestru de sarcină.

Dacă scorul total antenatal = 3 puncte, se va lua în considerare tromboprofilaxia de la 28 de săptămâni de sarcină.

Dacă scorul total postnatal ≥ 2 puncte, se va lua în considerare tromboprofilaxia pentru cel puțin 10 zile.

Calcularea riscului de TEV, RCOG 2015

- Dacă scorul total antenatal ≥ 4 , se va lua în considerație trombotprofilaxia din primul trimestru de sarcină
- Dacă scorul total antenatal = 3, se va lua în considerație trombotprofilaxia de la 28 săptămâni
- Dacă scorul total postnatal ≥ 2 , se va lua în considerație trombotprofilaxia pentru cel puțin 10 zile
- Se va lua în considerație trombotprofilaxia la orice internare în staționar
- În caz de internare prelungită (≥ 3 zile) sau reinternare în perioada postpartum, se va lua în considerație trombotprofilaxia

Pentru paciențele cu risc identificat de sângerare, se va discuta echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu un hematolog specializat în tromboză la gravide

Factori de risc pentru TEV

Factori de risc preexistenți	Scor
TEV anterioară (cu excepția unui eveniment unic legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
TEV anterioară provocată de o intervenție chirurgicală majoră	3
Trombofilie cu risc crescut cunoscută	3
Comorbidități medicale de ex. cancer, insuficiență cardiacă; lupus eritematos sistemic activ, poliartropatie inflamatorie sau boală inflamatorie intestinală; sindrom nefrotic; diabet zaharat tip I cu nefropatie; boala cu celule falciforme; consum de droguri intravenoase	3
Istoric familial de TEV neprovocată/nelegată de estrogeni, la o rudă de grad I	1
Trombofilie cu risc scăzut cunoscută (fără TEV)	1a
Vârsta (> 35 ani)	1
Obezitatea	1 sau 2b
Paritate ≥ 3	1
Fumatoare	1
Vene varicoase grosolane	1
Factori de risc obstetricali	
Preeclampsie în sarcina curentă	1
FIV/tehnici de reproducere asistată (numai antenatal)	1
Sarcina multiplă	1
Operație cezariană urgentă în naștere	2
Operație cezariană electivă	1
Naștere instrumentară cavitată/rotatională	1
Travailu prelungit (>24 ore)	1
HPP (>1000 ml sau transfuzie)	1
Naștere prematură <37 săptăm în sarcina curentă	1
Deces antenatal în sarcina curentă	1
Factori de risc tranzitorii	
Orice intervenție chirurgicală în timpul sarcinii sau puerperiului, cu excepția reparației imediate a perineului (de ex. apendicectomie, sterilizare postpartum)	3
Hiperemeza gravidică	3
OHSS – hiperstimulare ovariană (doar primul trimestru)	4
Infecție sistemică actuală	1
Imobilizare / călătorii pe distanțe lungi, deshidratate	1

TOTAL

a - Dacă trombofilia cu risc scăzut este cunoscută la o femeie cu antecedente familiale de TEV la o rudă de grad 1, trombotprofilaxie postpartum trebuie continuată timp de 6 săptămâni.

b - IMC $\geq 30 = 1$; IMC $\geq 40 = 2$

Heparina nefracționată (UFH) și heparinele cu masă moleculară mică (LMWHs) nu traversează bariera placentară și nu sunt secretate în laptele matern, astfel, fiind considerate sigure în timpul sarcinii și postpartum. Heparinele cu masă moleculară mică (ex - enoxaparina) sunt medicamentele de elecție pentru trombotprofilaxia pre și postnatală.

Regimul de tromboprofilaxie cu doze de heparină cu masă moleculară mică calculate în funcție de greutate

College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015		
Weight	Enoxaparin	Dalteparin
< 50Kg	20mg/day	2500 U/day
50-90 Kg	40 mg/day	5000 U/day
91-130 Kg	60mg/day	7500 U/day*
131-170 Kg	80 mg/day	10,000 U/day*
> 170 Kg	0,6mg/Kg/day	75 U/Kg/day*
High prophylactic dosage for women between 50-90Kg	40mg 12/12h	5,000 U 12/12h

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018		
Prophylactic dosage	Enoxaparin 40 mg SC once a day	Dalteparin 5,000 U SC once a day
Intermediate dosage	Enoxaparin 40 mg SC 12/12h	Dalteparin 5,000 U SC 12/12h
Adjusted dosage (therapeutic)	Enoxaparin 1mg/Kg 12/12h	Dalteparin 200 U/Kg once a day

Nu toate femeile pot beneficia de profilaxie cu heparine cu masă moleculară mică. Există și contraindicații pentru profilaxia cu LMHW:

- Tulburare de sângerare cunoscută (de exemplu, hemofilie, boala von Willebrand sau coagulopatie dobândită)
- Sângerare antenatală sau postpartum activă
- Femeile considerate cu risc crescut de hemoragie majoră (de exemplu, placenta praevia)
- Trombocitopenie (număr de trombocite $< 75 \times 10^9/l$) Accident vascular cerebral acut în ultimele 4 săptămâni (hemoragic sau ischemic)
- Boală renală severă (rata de filtrare glomerulară [RFG] < 30 ml/minut/1,73 m²)

Concluzii:

1. Sarcina este o stare protrombotică fiziologică.
2. TEV este o cauză principală de deces matern direct.
3. Rezultatele adverse ale sarcinii, inclusiv FGR, pierderea sarcinii, preeclampsia și abrupția placentară, împărtășesc procese patologice trombotice micro sau macro similare.

4. Trombofilia ereditară este asociată atât cu TEV gestațional, cât și cu rezultatele adverse ale sarcinii.
5. Asocierea dintre trombofilia ereditară și rezultatele slabe ale sarcinii a condus la utilizarea pe scară largă a LMWH profilactic pe baza siguranței LMWH, a plauzibilității biologice în beneficiul și lipsa intervențiilor alternative.
6. Studiile de intervenție cu LMWH pentru rezultatele adverse ale sarcinii arată rezultate inconsistente, fără dovezi generale ale unui beneficiu major, inclusiv femei cu trombofilie ereditară și cu antecedente de rezultate adverse anterioare sarcinii.
7. Baza de dovezi inconsistente poate reflecta natura multifactorială a acestor complicații și eterogenitatea grupurilor de studiu cu stratificare inadecvată sau variația gestației la care LMWH a fost introdus în aceste studii.
8. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a oferi o mai bună înțelegere a proceselor bolii, identificarea biomarkerilor posibili pentru a ghida tratamentul și examinarea beneficiilor posibile ale unui tratament antitrombotic mai bine direcționat.

Subiecte de control:

- Definiți noțiunea de boală trombofiliică.
- Analizați principalele cauze ale bolilor trombofilice în sarcină.
- Evaluați cauzele moștenite și dobândite ale bolilor trombofilice în sarcină.

Capitolul 2. SARCINA ȘI TROMBOFILIIILE EREDITARE

2.1. Sarcina în bolile trombofilice

Datele, în mare parte din cohorte retrospective și studii de control al cazurilor au arătat că trombofiliile moștenite sunt asociate nu numai cu TEV, ci și cu rezultatele adverse ale sarcinii, inclusiv avort spontan recurent și complicații vasculare gestaționale. Astfel, 65% dintre femeile cu preeclampsie, naștere mortală neașteptată, abrupție placentară și FGR au avut o formă de trombofilie. Date mai recente, inclusiv

din studii prospective, au demonstrat o asociere mai modestă. Trombofiliile moștenite au fost, de asemenea, legate de problemele de fertilitate și de eșecul implantării, deși nu s-a dovedit nici o relație cauzală. Deoarece efectul general al trombofiliei moștenite asupra sarcinii adverse este modest, acest lucru sugerează că el este mai degrabă contribuțional decât o cauză primară.

Probabilitatea biologică pentru trombofilie și complicații ale sarcinii.

Pentru dezvoltarea cu succes a sarcinii este necesară o circulație placentară satisfăcătoare. Perfuzia placentară inadecvată poate reflecta evenimente microtrombotice, ceea ce duce la o reducere a invaziei trofoblastelor și a hipoxiei cronice. Se crede că aceasta determină complicații vasculare gestaționale, inclusiv FGR, pierderea târzie a sarcinii, abrupție placentară și preeclampsie. Prin urmare, este logic să se ia în considerare faptul că afecțiunile protrombotice, inclusiv trombofiliile moștenite discutate în această revizuire, ar putea conduce la un risc crescut în astfel de complicații ale sarcinii. Există o serie de exemple care demonstrează această plauzibilitate biologică la modelele animale.

A fost studiată patogeniza care stă la baza asocierii epidemiologice și teoretice dintre trombofilii și rezultatele adverse ale sarcinii. De exemplu, Isermann și colab. au studiat șoarecii cu o genă perturbată care codifică trombomodulina. La interfața feto-maternă, deficiența de trombomodulină a fost asociată cu avortul embrionar. Acest studiu a demonstrat rolul esențial al trombomodulinei în creșterea și supraviețuirea trofoblastelor. La interfața feto-maternă, deficitul de trombomodulină stimulează o cascadă procoagulantă, precipitând astfel moartea celulelor trofoblaste gigantice și blocarea creșterii celulelor trofoblaste.

Un raport privind șoarecii cu FVL a evidențiat efectul sinergic al mutațiilor trombofile atât maternelor cât și fetale. S-a descoperit că șoarecii FVL cu defecte ale genei fetale au suferit pierderi fetale. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că pierderea fetală a fost secundară activării trombocitelor mediată de Par4, în mod interesant în absența trombozei evidente. Acest lucru a demonstrat modelul de sarcină cu risc crescut de trombofilie fetală și maternă concomitentă, precum și o patogenie hemostatică independentă de tromboză.

Studiul realizat de Jianzhong și colab. a complicat și mai mult rolul trombofiliei și LMWH în pierderea recurentă a sarcinii. Efectul protector al LMWH asupra sarcinilor murine nu a fost reciproc de fondaparine, în pofida efectului său anticoagulant comparabil. Acest lucru a evidențiat un potențial efect anticoagulant independent al LMWH asupra dezvoltării placentare și a eterogenității complicațiilor placentare mediate.

Pierderea precoce a sarcinii

Trombofiliile ereditare sunt asociate cu pierderea precoce a sarcinii. O analiză sistematică a raportat că homozigoții pentru FVL și heterozigoții pentru FVL și protrombina G20210A prezintă un risc crescut de pierdere timpurie a sarcinii (raport de șanse (OR) 2,71 (95% interval de încredere (IC) 1,32-5,58), 1,49 (IC 95% 1,09 – 2.58) și 2.49 (IC 95% 1.24 – 5.00)), respectiv. Celelalte trombofilii moștenite nu au prezentat nicio asociere cu pierderea precoce a sarcinii.

Pierderi recurente în primul trimestru

Există asocieri modeste între pierderea recurentă în primul trimestru și heterozigoza protrombinei G20210A și cu FVL (OR) 2,70 (95% CI 1,37-1,69) și 1,91 (95% CI 1,01-3,61), respectiv. O astfel de asociere slabă ar fi din nou să fie în concordanță cu faptul că trombofilia este mai degrabă un factor contributiv decât o singură cauză a unor astfel de complicații.

Pierderea sarcinii în al doilea și al treilea trimestru

Heterozigoții FVL și protrombina G20210A au o asociere mai puternică cu pierderea din al doilea trimestru decât alte pierderi precoce ale sarcinii (OR) 4,12 (95% CI 1,93-8,81) și 8,60 (95% CI (0,44-1,69)), respectiv. Acest lucru a fost în concordanță cu o revizuire sistematică anterioară, care a raportat cea mai puternică asociere dintre FVL și pierderea sarcinii după 19 săptămâni. Meta-analiza actualizată a lui Rodger et al., în 2014, a analizat pierderea sarcinii, indiferent de gestație și, în mod similar, a constatat că pacienții cu FVL au risc crescut (raport de risc 1,79 (Î 95% 1,06-3,03)); totuși, nu a găsit asocieri între heterozigoții protrombinei G20210A și pierderea generală a sarcinii. Există mai puține studii pentru deficiența de proteine C și S și rezultate slabe ale sarcinii; totuși, revizuirea a demonstrat o asociere

semnificativă între deficiența de proteină S și pierderea tardivă a sarcinii, deși intervalele de încredere au fost largi, reflectând un număr mic (OR 20,1 (95% CI 3,70-109,15)).

Preeclampsia. Există o asociere modestă între heterozigoza FVL, protrombina 20210A și homozigoții MTHRR C677T. Totuși, acest lucru nu a fost confirmat în revizuirea sistematică a studiilor prospective.

Asocierea dintre trombofilie și pierderea recurentă a sarcinii (RPL) a devenit un fapt incontestabil. Trombofilia creează o stare hipercoagulabilă care conduce la tromboză arterială și/sau venoasă la locul implantării sau în vasele de sânge placentare. Anticoagulantele reprezintă un tratament eficient împotriva RPL la femeile cu trombofilie dobândită din cauza sindromului antifosfolipidic. Rezultatele utilizării anticoagulantelor pentru tratarea RPL la femeile cu trombofilie moștenită (IT) sunt încurajatoare, dar recent patru studii multicentrice majore au arătat că rezultatele fetale (determinate de ratele de naștere vii) pot să nu fie la fel de favorabile cum s-a sugerat anterior. Deși efectele secundare raportate pentru anticoagulate sunt rare și, de obicei, reversibile, recomandarea actuală este de a nu utiliza anticoagulate la femeile cu RPL și IT sau la cele cu pierderi inexplicabile. Această revizuire examinează puterea asocierii dintre trombofilie și RPL și dacă utilizarea anticoagulantelor poate îmbunătăți rezultatele fetale.

RPL, fie devreme sau târziu în perioada gestațională, este o problemă gravă și are atât impact psihologic, cât și social asupra femeilor care suferă de aceasta. În unele cazuri, poate conduce la divorț sau la alte probleme sociale.

O problemă obstetrică importantă este pierderea recurentă a sarcinii, care afectează aproximativ 1-5% dintre cupluri. RPL poate fi o experiență dureroasă pentru femei și partenerii lor, atât fizic, cât și mental. Pentru multe cupluri care încearcă să aibă copii, avortul spontan reprezintă pierderea unui copil, împreună cu distrugerea așteptărilor și speranțelor lor pentru copil. Pierderea și durerea sunt comune pentru pacienți. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că femeile și partenerii lor sunt supărați și anxioși în timpul sarcinilor ulterioare. În cazuri severe, RPL poate conduce la infertilitate, care poate fi o lovitură majoră pentru părinții care

tânjesc după compania copiilor și poate fi chiar un declanșator al depresiei. RPL este o boală complexă care implică interacțiunea factorilor genetici și a celor de mediu. Deși au fost identificate cauze multiple ale RPL, cum ar fi trombofilia, factorii endocrinologici, factorii de mediu și psihologici, factorii masculini și factorii genetici, mai mult de 50% din cazuri rămân inexplicabile. Dovezile sugerează că femeile gravide cu trombofilie ereditară ar putea avea un risc mai mare de RPL, comparativ cu grupul de referință. Având în vedere că trombofilia ereditară la femeile gravide ar putea fi frecventă (trombofilia ereditară este prezentă la 5 din 100 de persoane din populația generală) și RPL este frecventă, chiar și riscurile modeste ar putea constitui o povară semnificativă a bolii. Cu toate acestea, dovezile pentru o relație între trombofilia ereditară și RPL sunt încă discordante din cauza deviațiilor în dimensiunea eșantionului, etnie și alte aspecte din puținele studii efectuate.

În ultimul deceniu au fost efectuate două meta-analize relevante fără nici o restricție geografică. Ambele au descoperit că femeile însărcinate cu trombofilie ereditară, comparativ cu referințele, au avut un risc semnificativ mai mare de RPL. Totodată, aceste analize nu au fost exhaustive, deoarece în fiecare dintre ele a fost raportat un singur tip de trombofilie ereditară. De exemplu, Sergi et al. au evaluat doar riscul de RPL precoce la femeile gravide cu mutația G1691A a genei factorului V Leiden (FVL), în timp ce în meta-analiza efectuată de Gao et al. a fost evaluată doar asocierea dintre mutația G20210A a genei protrombină (PGM) și RPL. În plus, după aceste două meta-analize au fost publicate mai multe studii de înaltă calitate care au raportat rezultate diferite. Alte tipuri de trombofilie ereditară, cum ar fi deficitul de antitrombină (AT), deficitul de proteină C (PC) și deficitul de proteină S (PS), au fost, de asemenea, raportate ca factori de risc pentru RPL. Cu toate acestea, rezultatele relevante au fost discrepante și nu a fost efectuată nicio meta-analiză asociată; un astfel de deficit de informații este un obstacol în evaluarea riscului de RPL la femeile gravide cu trombofilie ereditară.

Prin urmare, obiectivul acestui studiu a fost de a efectua o meta-analiză reinnoită și mai amplă a relației dintre trombofilia ereditară și riscul de RPL.

Avortul spontan este comun, majoritatea studiilor arătând că incidența acestei complicații care apare înainte de 20 de săptămâni de gestație variază între 8-20%, 80% dintre acestea apărând în primele 12 săptămâni de sarcină. Rata reală a avortului spontan poate fi mult mai mare decât cea raportată, din moment ce multe femei au pierdut sarcina înainte de a realiza că sunt însărcinate. Într-un studiu, gonadotropina corionică umană a fost verificată zilnic de la momentul așteptat al ovulației până la următoarea perioadă menstruală, pentru a detecta o sarcină cât mai curând posibilă; aceasta a condus la o rată de avort spontan de 31% .

Avortul spontan obișnuit sau recurent este definit ca pierderea a trei sau mai multe sarcini consecutive și recunoscute clinic înainte de 20 de săptămâni de gestație, afectând 1-2% dintre femei. Această incidență crește până la 5% atunci când este definită ca o pierdere a două sau mai multe sarcini recunoscute clinic înainte de 20 de săptămâni de gestație. RPL poate fi clasificată ca fiind precoce (pierderi la sau înainte de 20 de săptămâni de gestație) sau tardivă (pierderi după 20 de săptămâni de gestație). Pacientele pot fi clasificate ca suferinde de RPL primar atunci când nu au avut niciodată o naștere vie sau de RPL secundar atunci când au avut pierderi recurente după o sarcină reușită. RPL a fost acum considerată o cauză majoră a infertilității feminine.

Trombofilia este o cauză comună a RPL și poate fi observată în 40-50% din cazuri. Sarcina este o stare hipercoagulabilă și dacă sarcina este afectată de trombofilie, starea hipercoaguabilă se înrăutățește și poate afecta fluxul sangvin prin venele maternelor, conducând la tromboză venoasă profundă, și formare de cheaguri în vasele de sânge placentare, ceea ce conduce ulterior la restricționarea creșterii fetale și/sau la deces fetal. Datorită acestui fapt, anticoagulantele au devenit foarte populare pentru tratarea RPL.

Trombofilia este un termen care descrie tendința crescută de coagulare excesivă a sângelui. Este un fenomen normal în timpul sarcinii, unde există o creștere a majorității factorilor de coagulare, cum ar fi factorul VIII, factorul Von Willebrand, trombocitele, fibrinogenul și factorul VII. În timpul sarcinii există, de asemenea, o creștere a fragmentului de protrombină 1 + 2 și D-dimer.

Atunci când se investighează pacienții cu RPL, este foarte important să se excludă alte cauze posibile ale pierderilor, cum ar fi: malformațiile uterine; diabetul zaharat; bolile țesutului conjunctiv, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES); anomalii cromozomiale și disfuncțiile glandei tiroide.

În prezent, mulți clinicieni tratează RPL – fie asociate cu toate tipurile de trombofilie, fie inexplicabile – cu heparină cu masă moleculară mică (LMWH) combinată cu aspirină cu doză mică (LDA). Acest tratament a devenit popular la sfârșitul anilor 1990 conform studiilor lui Sanson et al. s-a raportat că trombofilia este asociată cu un risc ridicat de pierdere fetală la începutul și la sfârșitul sarcinii. Trombofilia este fie moștenită, dobândită sau o combinație a ambelor.

Concluzii:

1. Studiile mai multor cercetători demonstrează implicarea mutației FVL în apariția RPL.
2. Anticoagulantele au rol major în tratamentul femeilor gravide cu mutații cunoscute.

2.2. Consultul medico-genetic în sarcina cu risc de trombofilie

Consultul medico-genetic reprezintă un tip de asistență medicală specializată și este cea mai răspândită metodă de profilaxie a patologiei ereditare. În sistemul de preîntâmpinare a maladiilor genetice, consultul medico-genetic este considerat pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile medical, genetic, psihologic, pedagogic și social. Consultul medico-genetic este veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu scopul profilaxiei bolilor ereditare și congenitale.

Consultul medico-genetic începe cu cercetările clinico-genealogice. Culegerea datelor anamnestice se efectuează standard, luându-se în considerare informația cel puțin a trei generații. Arborele genealogic se alcătuiește cu utilizarea simbolurilor clasice, internaționale utilizate în genetica medicală. Esența consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului nașterii unui copil cu patologii ereditare și congenitale, în explicarea posibilității unei evoluții nefavorabile a sarcinii și în ajutorul femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie vizavi

de nașterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate revine diagnosticului prenatal genetic pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale care se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic (α -fetoproteina, β -HCG, estriol neconjugat, PAPP-A) și ecografic, precum și utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic și molecular-genetic.

Obiectivele consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic este realizat de **medicul genetician**. Rolul acestuia este de a integra diagnosticul inițial al altor specialiști cu elementele examenului clinic, în colaborare cu datele teoretice referitoare la numeroasele sindroame din domeniu și cu criteriile de diferențiere între entități asemănătoare.

Consultul genetic vizează trei obiective:

1. stabilirea diagnosticului bolii;
2. estimarea implicării factorilor genetici în patogenia bolii și precizarea naturii genetice;
3. acordarea sfatului genetic, consilierea bolnavului și/sau familiei sale.

Scopul consultului medico-genetic constă în:

- determinarea riscului genetic;
- formarea grupelor de risc pentru apariția patologiei genetice la urmași;
- elaborarea planului de profilaxie a patologiei ereditare în familie.

Este obligatoriu ca **diagnosticul bolii** să fie corect și complet, prin identificarea tuturor semnelor și simptomelor și prin verificarea tuturor sistemelor. Pentru realizarea acestor deziderate sunt necesare colaborări interdisciplinare cu alți clinicieni sau specialiști în explorări, geneticianul fiind cel care stabilește diagnosticul final.

Stabilirea naturii sau a componentei genetice a bolii este o activitate specifică medicului genetician, care permite diferențierea bolii genetice de cele condiționate genetic sau de cele negenetice. Aceasta se realizează prin anamneză familială și explorări genetice (analize citogenetice sau moleculare).

Sfatul genetic este un act medical specific, prin care bolnavul sau rudele cu risc primesc informații de la medicul genetician referitoare la natura și consecințele bolii, riscul de recurență și căile prin care riscul poate fi redus sau prevenit.

Circumstanțele de acordare a consultului medico-genetic și indicațiile acestuia

Consultul medico-genetic este acordat, de regulă, în două situații: premarital și postmarital. Premarital efectuarea consultului genetic se impune când:

- viitorul cuplu este consangvin;
- unul dintre membrii cuplului este afectat;
- în familia unuia sau ambilor membri ai cuplului există cazuri de boală genetică sau condiționată genetic.

Circumstanțele de acordare a consultului medico-genetic postmarital apar în condițiile când:

- cuplul are un copil afectat de o boală genetică;
- cuplul este steril;
- istoricul reproductiv al cuplului este marcat de eșecuri (avorturi spontane sau nașterea de copii morți) sau cuplul este neliniștit în raport cu evoluția unei sarcini în curs de desfășurare.

Principalele **indicații de acordare a consultului medico-genetic** sunt:

1. **Anamneza familială pozitivă.** Existența unor persoane afectate în familie este asociată cu un risc crescut de recurență a bolii. În cazul căsătoriilor consangvine crește riscul cuplului de a avea un descendent afectat de o boală recesivă:

- Trombofilii ereditare și dobândite.
- Prezența în familie a unor copii cu anomalii de dezvoltare sau patologii ereditare.
- Cupluri sănătoase, la rudele cărora au fost diagnosticate patologii genetice.
- Copii cu malformații congenitale, defecte de tub neural, spina bifida etc.
- Căsătoriile consangvine.

2. **Vârsta maternă avansată** (peste 35 de ani) crește riscul cuplului de a avea un copil cu trisomie, în special 21 (sindromul Down).

3. **Tulburări de sexualizare sau reproducere** (sterilitate, avorturi spontane, nou-născuți morți) – de multe ori aceste manifestări patologice sunt consecința unor anomalii cromozomiale echilibrate prezente la naștere la unul dintre părinți.

- Avorturi spontane repetate, sarcini stagnate în evoluție, anembrionie.
- Deces perinatal, nașteri premature în anamneză.
- Evoluție nesatisfăcătoare a sarcinii (oligo-, polihidroamnios, iminență de avort spontan);
- Sterilitatea primară și secundară a cuplului.
- Unul dintre părinți (mai rar ambii) sunt purtători de aberații cromozomiale structurale echilibrate.

4. **Anomalii congenitale multiple** – sunt frecvent produse de defecte genice sau cromozomiale, iar riscul de recurență este semnificativ.

5. **Retard mintal cu sau fără tulburări de comportament.** Majoritatea cazurilor de retard mintal moderat sau sever sunt produse de anomalii genetice (monogenice sau cromozomiale), ceea ce implică un risc crescut la descendenți.

- Copiii cu deficiențe mintale, retard în dezvoltarea psiho-motorie, cognitiv-verbală și socială.
- Reținerea în dezvoltarea fizică și sexuală a copilului.

6. **Boală monogenică** – indivizii afectați de o astfel de boală au un risc semnificativ de a avea descendenți bolnavi, riscul depinzând de tipul bolii (recesivă sau dominantă) și de sexul persoanei afectate.

- Mame purtătoare de patologie X-lincată.
- Nașterea copilului cu patologie recesivă gravă.
- Părinți purtători sau bolnavi de patologii monogenice cu mod de transmitere autozomală-dominantă, autozomală-recesivă, X-lincat, Y-lincat.
- Intoleranță la unele produse alimentare.
- Cazuri de patologii ce prezintă o evoluție lentă progresivă și rezistență la tratament.

7. **Boala multifactorială** – riscul este crescut în cazul în care există rude de gradul întâi afectate.

8. **Diagnosticul prenatal** – depistarea unor semne ecografice de alarmă la examenul ecografic sau valori anormale ale triplului test (screening-ului ecografic) reprezintă o indicație majoră de consult medico-genetic.

- Markerii ecografici caracteristici pentru aberații cromozomiale (îngroșarea translucenței nucale, profil facial aplatizat cu nedezvoltarea osului nazal etc.).
- Malformații fetale diagnosticate la gravide în timpul sarcinii.

9. Acțiunea factorilor mutageni în timpul sarcinii:

- Radiația ionizantă, radiografia și alte investigații imagistice.
- Utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MC în perioada periconcepțională.

Etapele consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic se desfășoară în mai multe etape, succesiunea lor fiind următoarea:

1. *Înregistrarea datelor personale și a motivelor de consult* – în cadrul acestei etape sunt analizate și documentele medicale existente.
2. *Anamneza familială, materno-fetală, neonatală și postnatală.*
3. *Examenul fizic* – corelarea datelor anamnestică cu rezultatele examenului fizic permite stabilirea unor ipoteze de diagnostic.
4. *Examenul paraclinice, inclusiv cele genetice.*
5. *Analiza și sinteza datelor clinice și paraclinice* pe baza cărora este stabilit diagnosticul pozitiv și cel diferențial.
6. *Evaluarea prognosticului, a posibilităților de recuperare și a riscului genetic.*
7. *Comunicarea verbală și scrisă a rezultatelor* – comunicarea acestor date trebuie făcută individualizat, verificând dacă persoanele care s-au adresat geneticianului au înțeles interpretarea datelor medicale și valoarea riscului de recurență; comunicarea rezultatului consultului genetic se face în scris atât pacientului, cât și medicului de familie sau medicului-specialist care a trimis pacientul sau cuplul la consultație.
8. *Urmărirea evoluției bolii la pacienții diagnosticați.*

Activitatea de bază a medicului genetician constă în elucidarea și concretizarea fiecărei situații genetice, referirea ei către un anumit tip de problemă genetică, calcularea riscului genetic și formarea grupelor de risc pentru patologii genetice.

Formarea grupelor de risc pentru patologia ereditară se efectuează după următoarele criterii:

Grupul de risc pentru patologia cromozomială:

- Vârsta avansată a mamei mai mare de 35 de ani (crește riscul nașterii copiilor cu sdr. Down).
- În familie sunt deja copii cu patologie cromozomială.
- Unul dintre părinți este purtător de aberații structurale echilibrate.
- La mamă se remarcă anamneza obstetrică și familială nefavorabilă (sarcini pierdute, nou-născuți morți, copii cu anomalii multiple de dezvoltare, mai ales dacă mama are microanomalii sau malformații congenitale, care pot servi drept semne clinice pentru mozaicism în patologia cromozomială).
- Contactul părinților cu factorii mutageni.

Grupul de risc pentru patologia monogenică:

- Diagnosticul de patologie genică la părinți, la sibșii probandului.
- Persoanele care sunt rude apropiate cu probandul au un risc major pentru starea de purtător heterozigot al genei mutante.
- Căsătoriile consangvine.

Grupul de risc pentru patologii multifactoriale

Se referă la persoanele care, în funcție de gradul de complexitate a patologiei, vor intra în grupul de risc condiționat de gravitatea patologiei, gradul de rudenie cu bolnavul și numărul de bolnavi în familie. Consultul medico-genetic în patologii multifactoriale este îndreptat nu spre preîntâmpinarea nașterii copiilor bolnavi, dar către profilaxia patologiei la persoanele cu predispoziție ereditară pe calea excluderii factorilor de mediu, care contribuie la manifestarea fenotipului patologic.

Consilierea genetică

Consilierea genetică se referă la îndrumarea referitoare la tulburările genetice pe care un profesionist specializat în domeniul sănătății (medic genetician) le oferă unui

individ sau unei familii. Un consilier genetic ar putea furniza informații despre modul în care o afecțiune genetică ar putea afecta un individ sau o familie și / sau interpreta testele genetice concepute pentru a ajuta la estimarea riscului unei boli. Consilierul genetic transmite informații pentru a răspunde preocupărilor individului sau ale familiei, îl ajută să ia o decizie informată cu privire la situația lor medicală și oferă consiliere psihologică pentru a-l ajuta să se adapteze la starea sau riscul lor.

Într-o eră a testelor ADN multe familii se vor întâlni cu un genetician, care va fi prima persoană în călătoria lor de asistență medicală în domeniul geneticii. Așa cum este definită de Societatea Națională pentru consilieri genetici, consilierea genetică este modalitatea de a ajuta oamenii să înțeleagă și să adopte prin implicațiile medicale, psihologice și familiale un anumit comportament în eventualitatea unei boli genetice. Acest proces integrează următoarea interpretare a istoricului familial și medical pentru a evalua șansa apariției și reapariției bolii. Educația despre testarea moștenirii, management, prevenire, resurse, promovează alegerile informate și adaptarea la risc sau condiție.

În calitate de membri ai unei echipe de asistență medicală, consilierii genetici oferă informații și sprijin familiilor afectate de o tulburare genetică sau care prezintă risc pentru aceasta. Ele servesc ca o resursă centrală de informații despre tulburările genetice pentru alți profesioniști din domeniul sănătății, pacienți și publicul larg.

Geneticienii ajută la identificarea familiilor cu risc posibil de a avea o afecțiune genetică prin colectarea și analizarea istoricului familial și a modelelor de moștenire și prin calcularea șanselor de recidivă. Acestia oferă informații despre testarea genetică și procedurile conexe. Ei sunt instruiți să prezinte informații complexe și greu de înțeles despre riscurile genetice, testarea și diagnosticul familiilor și pacienților. Geneticienii pot ajuta familiile să înțeleagă semnificația condițiilor genetice în raport cu contextele culturale, personale și familiale. Ei discută, de asemenea, opțiunile disponibile și pot oferi trimiteri către servicii educaționale, grupuri de protecție și sprijin, alți profesioniști din domeniul sănătății și servicii comunitare sau de stat. Geneticienii pot servi ca o resursă centrală de informații

despre condițiile genetice pentru alți profesioniști din domeniul sănătății, pacienți și publicul larg.

În general, o sesiune de consiliere genetică are ca scop:

Creșterea înțelegerii de către familie a unei afecțiuni genetice:

- discuții privind opțiunile de gestionare a bolilor și riscurile, și beneficiile testelor suplimentare și alte opțiuni;

- ajutor individual familiei să identifice instrumentele psihosociale necesare pentru a face față rezultatelor potențiale;

- reducerea anxietății familiei.

Nu este neobișnuit că mai multe sesiuni de consiliere genetică să aibă loc și, cel puțin, să includă o sesiune de pre-testare și post-testare. În timpul vizitei inițiale de consiliere genetică, consilierul genetic va determina pacientul/familia să solicite consiliere genetică, va identifica ce informații doresc să obțină acesteia de la sesiune, va colecta și înregistra un istoric medical de familie și va evalua și înregistra istoricul medical și psihosocial al pacientului.

Printre subiectele care pot fi discutate în timpul unei sesiuni de pre-testare se numără prezentarea clinică a stării (condițiilor) pentru care pacientul poate fi expus riscului, modelul moștenirii genetice a afecțiunii, șansa de recurență, procedurile de testare disponibile și limitările testelor, opțiunile de reproducere și procedurile de urmărire, dacă este necesar. De asemenea, sunt abordate întrebări generale referitoare la tratamentul sau terapia sugerată. Se pot face sesizări către specialiști cu privire la aspecte specifice care nu intră în domeniul de aplicare al practicii de consiliere genetică.

În cazul în care pacientul decide să efectueze teste genetice, consilierul genetic acționează adesea ca persoană care comunică rezultatele. Cu toate acestea, sesiunea post-test implică mai mult decât furnizarea de informații medicale și se concentrează adesea pe ajutorarea familiilor să facă față consecințelor emoționale, psihologice, medicale, sociale și economice ale rezultatelor testelor. În special, probleme psihologice, cum ar fi negarea, anxietatea, furia, durerea, vinovăția, sau vina, sunt abordate și, atunci când este necesar, se oferă recomandări pentru consiliere

psihosocială aprofundată. Informații despre resursele comunității și grupurile de sprijin pot fi furnizate pacientului/familiei.

La încheierea sesiunii finale de consiliere genetică, pacientul poate primi un rezumat scris al principalelor subiecte discutate. Rezumatul este adesea furnizat sub forma unei scrisori, care servește ca o înregistrare permanentă a informațiilor discutate și poate include informații suplimentare ce au devenit disponibile după sesiunea finală de consiliere. Pacientul poate alege să împărtășească scrisoarea cu alți membri ai familiei sau cu alți furnizori de servicii medicale.

Mulți pacienți se bazează foarte mult pe furnizorii lor de asistență medicală primară pentru informații legate de starea lor. În general, pacienții vor avea nevoie de informații pe care furnizorii nu le pot avea. Înainte de a furniza pacienților materiale educaționale, furnizorii trebuie să se asigure de veridicitatea și actualitatea informațiilor.

Cărțile și broșurile sunt apreciate de pacienți, chiar și de cei care sunt pricepuți la internet. Grupurile de susținere a pacienților oferă, în general, cele mai bune și mai actualizate informații. Organizațiile enumerate pe pagina următoare sunt surse excelente de informații despre bolile genetice care pot fi utile pentru pacient.

În sistemul de preîntâmpinare a maladiilor genetice, inclusiv a bolilor trombofilice la gravide, consultul medico-genetic este considerat veriga principală, pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile medicale, genetice, psihologice, pedagogice și sociale.

Consultul medico-genetic are ca scop:

1. stabilirea corectă a diagnosticului, prognosticul vital al probandului și cel pentru urmașii familiei respective;
2. explicarea acestui fenomen (prezența afecțiunii, consecințele și modul de transmitere a bolii respective) familiei și rudelor apropiate, planificarea nașterii unui copil sănătos;
3. oferirea familiei subiecților din grupul de risc, cuplurilor care au venit după un sfat psiho-genetic a informației necesare despre afecțiunile ereditare și resursele de

ameliorare a patologiilor ereditare, despre metodele de profilaxie, despre evoluția bolii;

4. calcularea gradului de risc pentru urmași.

În timpul consultului medico-genetic al familiilor cu risc înalt, al familiilor copiilor cu boli trombofilice se adună informația necesară referitor la datele anamnestice care permit alcătuirea arborelui genealogic al fiecărei familii din grupul de risc. Indicațiile de bază pentru CMG sunt:

1. Vârsta avansată a părinților (maternă peste 35 de ani, paternă peste 40 de ani).

2. Prezența în familie a unor copii cu retard psihic și fizic.

3. Unul dintre părinți (mai rar ambii) sunt purtători de aberații cromozomiale structurale echilibrate.

4. Nașterea copiilor cu malformații congenitale, defecte de tub neural, spina bifida.

5. Mame purtătoare de patologie X-lincată.

6. Nașterea copilului cu patologie recesivă gravă.

7. Părinți purtători de patologii autozomal dominante.

8. Acțiunea radiației ionizante în timpul sarcinii.

9. Utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MC, în perioada periconcepțională.

Metodele utilizate în cadrul consultului medico-genetic: culegerea datelor anamnestice, alcătuirea arborelui genealogic al fiecărei familii cu copii bolnavi, examinarea genético-psihologică a subiecților în baza sindroamelor clinice, diagnosticul prenatal, metodele de laborator citogenetice, molecular-genetice, biochimice, screening, USG.

Consultul medico-genetic reprezintă un tip de asistență medicală specializată și este cea mai răspândită metodă de profilaxie a patologiei ereditare. Esența consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului nașterii unui copil cu patologii ereditare și congenitale în explicarea posibilității unei evoluții nefavorabile a sarcinii și în ajutorul femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie vizavi de nașterea copilului.

Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate revine diagnosticului prenatal genetic pentru MC și anomaliile cromozomiale care se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic și ecografic, precum și utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic și molecular-genetic.

Consultul genetic este un act medical specializat și complex, prin care:

- se stabilește diagnosticul unei boli genetice;
- se precizează natura genetică;
- se acordă un sfat genetic bolnavului sau familiei sale.

Astfel, scopul consultului medico-genetic este:

- concretizarea diagnosticului patologiei ereditare în familie;
- determinarea riscului genetic;
- formarea grupului de risc pentru apariția patologiei genetice la urmași;
- elaborarea planului de profilaxie a patologiei ereditare în familie.

Care sunt situațiile mai frecvente în care trebuie să apelăm la medicul genetician pentru consult genetic?

- Nașterea unui copil cu defecte din naștere (anomaliile congenitale) sau care prezintă trăsături fizice neobișnuite și/sau întârziere a dezvoltării mentale și locomotorii.

- Prezența în familie a unui copil sau adult care prezintă o boală ereditară sau anomalie cromozomială.

- Adulții care știu că au riscul să moștenească din familie o boală genetică sau cromozomială și vor să facă teste genetice pentru a afla care este riscul ca boala să se producă.

- Cuplurile care prezintă riscul de a transmite la copiii lor o anumită boală ereditară.

- Cuplurile care au avut avorturi spontane sau nou-născuți morți ori vii la care s-au identificat afecțiuni genetice.

- Femeile gravide și soții lor atunci când se depistează anomaliile fetale la sarcină în curs, prin diagnostic prenatal.

Ce se realizează în cadrul unui consult genetic?

- Anamneza/Ancheta familială (istoricul familiei): metodă relativ simplă, dar foarte importantă pentru diagnosticul genetic. Presupune colectarea de date despre starea de sănătate a pacientului și rudelor sale de gradul I (părinți, frați și surori, copii) și eventual partenerul reproductiv (soț, soție).

- Realizarea arborelui genealogic: prin reprezentarea grafică (desen cu simboluri internaționale folosite) a datelor obținute. Asigură o vedere de ansamblu asupra situației pacientului și familiei și ajută la stabilirea modului de transmitere a bolii și a riscului genetic.

- Examenul clinic: prin observarea directă, măsurători, fotografii, înregistrări video ale pacientului și ale rudelor sale, dacă este necesar. Va fi reluat periodic pentru a constata modificările produse în timp (evoluția).

- Testele de laborator: sunt teste genetice (citogenetice, moleculare, biochimice) sau de specialitate (ecografii, radiografii) care ajută la confirmarea/precizarea diagnosticului.

- Sfatul genetic: este un proces de comunicare care se ocupă de problemele umane asociate cu manifestarea sau riscul de apariție a unei boli genetice într-o familie.

Acest proces implică încercarea de a ajuta individul sau familia:

- să înțeleagă faptele medicale, inclusiv diagnosticul, evoluția probabilă a bolii și managementul disponibil;

- să aprecieze modul în care ereditatea contribuie la boală, precum riscul de recurență al bolii la rudele specificate;

- să înțeleagă alternativele pe care le au în contextual riscului de recurență;

- să aleagă opțiunea care li se pare cea mai potrivită în funcție de riscul lor, de obiectivele familiei și de standardele lor politice și religioase-și să acționeze în concordanță cu această decizie;

- să facă cea mai bună corecție posibilă a bolii la un membru afectat al familiei și să prevină riscul de recurență a acestei „boli”.

Principalele servicii medicale genetice:

1. Clinice

2. De laborator

Principalele analize de laborator:

a) citogenetice – studiul cromozomilor pentru analiza, numită cariotip.

b) moleculare – analiza moleculelor de ADN extrase din celule pentru a depista prezența genei mutante atunci când ea este cunoscută că determină o anumită boală.

Impactul medico-social al patologiei genetice

Luete ca entități clinice distincte, bolile genetice sunt în general rare. Ansamblul celor peste 6000 de anomalii genetice precum și gravitatea celor mai multe dintre ele au însă deosebite implicații atât pe plan strict medical cât și pe plan social.

Impactul medico-social al anomaliilor congenitale:

- 50% din toate avorturile cunoscute în trimestrul I de sarcină au o anomalie cromozomială

- 2-3% dintre nou-născuți au o anomalie cromozomială

- 0,6% dintre toți nou-născuții au o anomalie cromozomială

- 50% dintre toți copiii cu cecitate, dintre toți copiii cu surditate și dintre toți copiii cu retard mintal sever au o cauză genetică

- 30% dintre toți copiii internați în spitale au o boală genetică

- 40-50% dintre decesele copilăriei au o cauză genetică

- 1% din toate cazurile de malignitate este direct determinat de factori genetici

- 10% din cazurile comune de cancer ca cel mamar, de colon sau de ovar, au o puternică componentă genetică

- 5% din populația până la vârsta de 25 de ani va avea o tulburare în care factorul genetic are un rol important.

Marea majoritate a acestor copii au un handicap fizic sau/și mental grav, solicitând intens bugetul familiei și/sau al societății pentru întreținerea, educarea și recuperarea lor.

Nașterea unui copil cu sindrom genetic declanșează deseori adevărate drame familiale, perturbând serios armonia și echilibrul familiei. Importanța medico-socială

este reliefată și de către experții Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) care încă din 1982 avertizau că: „Orice program național care vizează sănătatea pentru toți, dacă nu ține seama de bolile genetice, va fi condamnat la eșec.

Spectrul larg pe care l-a câștigat genetica în practica medicală i-a făcut pe unii să afirme că „orice boală implică un coeficient genetic”, iar pe alții să se întrebe dacă mai există și altă patologie decât cea genetică?

Nașterea unui copil cu dismorfii/anomalii congenitale este pentru părinți un șoc, o dramă. De aceea medicul practician trebuie să manifeste multă compasiune, înțelegere și disponibilitate; el trebuie să soluționeze 4 probleme:

- ce are copilul (diagnostic clinic);
- din ce cauză? (diagnostic etiologic);
- ce se poate face pentru pacient? (tratament) și care este prognosticul lui;
- ce risc există în familie ca la o altă sarcină evenimentul să se repete?

Elucidarea lor presupune un ansamblu de competențe pe care unii medici de familie sau pediatri nu le au. Prin prioritatea abordării patologiei malformative ei sunt însă obligați să dețină informații referitoare la modul general de abordare a celor 4 probleme, să le rezolve progresiv în limitele lor de competență și să orienteze cazurile corect spre alți specialiști. Fără a diminua importanța și sarcinile „medicilor de primă linie” este necesară formarea unor specialiști și a unor Centre specializate de diagnostic, care pot rezolva mai competent problemele de diagnostic și sfat genetic.

Conduita diagnostică se particularizează la fiecare tip de anomalie congenitală, dar credem ca pot fi aplicate câteva reguli generale:

1. Anamneza (materno-fetală, neonatală și postnatală, familială) va fi detaliată, iar examenul clinic se va realiza metodic, minuțios și complet. Se vor examina cu atenție toate segmentele, regiunile și organele, înregistrând orice dismorfie și încercând obiectivarea unor semni (prin măsurători, fotografiere). Este necesară cunoașterea perfectă a normalului și variantelor sale, descrierea precisă a tuturor anomaliilor, minore sau majore, folosind o terminologie adecvată (semiologia malformativă).

2. Consultarea altor specialiști va precede investigațiile paraclinice (imagistice, biochimice, hormonale etc.) și genetice (cromozomiale, moleculare). În final se vor sintetiza și ordona informațiile și rezultatele obținute din diferite surse și se vor analiza pentru a ajunge la un diagnostic corect și complet.

3. Evaluarea datelor impune luarea în discuție a unor probleme:

-anomaliile pacientului (inclusiv talia) au debut prenatal sau postnatal?

-pacientul are una sau mai multe anomalii congenitale majore și/sau minore?

-anomalia/anomaliile pacientului se încadrează în: malformații, deformații sau displazii?

-există concomitent o tulburare importantă de creștere (hipostatură, asimetrie), afectare a SNC, visceromegalie, afectarea scheletică sau senzorială?

-în cazul unor anomalii multiple se poate identifica o corelație între ele (anomalii primare sau secundare, localizate ori sistemice) sau un element patogenetic comun (de exemplu, momentul embriologic în care s-au produs)?

-anomalia poate avea un determinism genetic sau ar putea fi un sindrom teratogen?

4. Diagnosticul este deseori dificil, mai ales în cazul anomaliilor congenitale multiple, deoarece există un număr mare de boli, anomalii și sindroame malformative, greu de cunoscut; în aceste cazuri se va recurge la cărți, algoritmi, scoruri de diagnostic, baze de date accesibile sau prin Internet. La aceste dificultăți se adăugă și faptul că fenotipul pacientului poate evolua în timp, făcând mai dificil diagnosticul la adult (în acest caz „albumul din copilărie” ar putea fi un document foarte util).

Un diagnostic corect și complet necesită timp, nu trebuie să ne grăbim, chiar dacă părinții sunt nerăbdători. În fond, puține cazuri sunt urgente, iar diagnosticul nostru este o „sentință” pentru o boală cronică, de „o viață”. De aceea, medicul trebuie să aibă opinii rezervate după examenul clinic, să explice părinților elementele cert anormale și semnificația lor și să-i îndemne la răbdare, pentru analiza completă a cazului.

5. Destul de des nu se poate stabili un diagnostic specific. Desigur în aceste situații contează experiența clinică, capacitatea de investigare și nivelul de informare a medicului; dar în cazul bolilor genetice intervin și alte motivații, în primul rând expresivitatea variabilă a bolii la un anumit moment precum și interval de timp. Urmărirea ulterioară a pacientului și cunoașterea cât mai completă a statusului familial se impun cu necesitate în aceste condiții.

6. Evaluarea diagnostică trebuie să se completeze cu evaluarea prognosticului, a capacitaților de recuperare, precum și a riscului genetic de recurență.

Comunicarea datelor este o etapă importantă pentru familia pacientului. Specialistul medical trebuie să explice simplu, dar clar ce are pacientul, natura genetică a bolii, evoluția ei, posibilitățile de recuperare și eventual tratamentul. Deseori sunt necesare mai multe „ședințe” și este foarte bine ca datele să fie comunicate și în scris. Problema riscului genetic de recurență și a opțiunilor reproductive se va pune, de regulă mai târziu.

2.3. Aspecte genetice ale bolilor trombofilice

Trombofiliile moștenite sunt afecțiuni genetice care cresc riscul de boală tromboembolică. În timpul sarcinii, potențialul trombogenic al acestor tulburări moștenite este sporit datorită stării hipercoagulabile produse de modificările fiziologice asociate sarcinii normale în mai mulți factori de coagulare.

Cele mai bine documentate sechele potențiale ale stării hipercoagulabile sunt tromboza venoasă profundă maternă și embolismul pulmonar; tromboza arterială este rară. O asociere modestă cu unele rezultate adverse ale sarcinii (de exemplu, avort spontan recurent, pierdere fetală și naștere moartă) a fost sugerată, dar acest lucru este controversat și dovezile sugerează că tratamentul cu un anticoagulant nu îmbunătățește rezultatul sarcinii ulterioare.

Trombofiliile de cauză genetică includ mutația factorului V Leiden, mutația protrombină G20210A (denumită și mutație a factorului II), deficiența proteinei C, deficiența proteinei S, deficiența antitrombin și mutațiile metilenetetrahidrofolat reductazei. Trombofilia poate conduce la complicații ale sarcinii, inclusiv avort spontan, IUGR și nașterea unui copil mort.

În trombofilia moștenită sau genetică există, de obicei, un istoric familial de coagulare excesivă. Mai frecvent, diagnosticul se bazează pe demonstrarea unei mutații genetice, cum ar fi o mutație a factorului V Leiden (FVL) (C677T), o mutație a hiperhomocisteinemiei (A506G), o mutație a protrombinei (G20210A) sau o mutație a protrombinei II (PTII) ori o deficiență a proteinei S și/sau C.

Studiile clinice sugerează că hipercoagularea este principalul mecanism patofiziologic care conduce la insuficiență uteroplacentară și, ulterior, la pierderea sarcinii. Se crede că trombofilia moștenită afectează funcția placentară prin provocarea trombozei arteriale și / sau venoase la interfața materno-fetală. De asemenea, se crede că proteina S activată și proteina C inhibă acțiunea anumitor factori de coagulare, cum ar fi factorii V și VIII. Acest lucru arată că proteinele S și C acționează ca anticoagulante. Dacă acțiunile acestor proteine sunt reduse, inhibarea mecanismului de coagulare este eliminată și, ulterior, poate apărea tromboza arterială și venoasă placentară; acest mecanism ar putea fi baza RPL asociată cu trombofilia.

Atunci când există o mutație a genei FVL (aminoacidul arginină este înlocuit de aminoacidul glutamină la poziția 506 a factorului V), acest lucru poate conduce la formarea unei proteine care este rezistentă la acțiunea proteinei activate C, numită anti-proteina C (APC). APC elimină efectul inhibitor al proteinei C asupra mecanismului de coagulare și îmbunătățește conversia protrombinei în trombină, îmbunătățind ulterior formarea cheagurilor această activitate absentă sau redusă a antitrombinei conduce la creșterea nivelului de trombină și la formarea cheagurilor.

O mutație a genei protrombinei (G20210A) va facilita formarea trombinei și formarea cheagurilor la persoanele heterozigote, care au un risc de coagulare de două ori mai mare în comparație cu non-purtătorii. Femeile cu hiperhomocisteinemie prezintă un deficit de acid folic, acesta conducând, de asemenea, la o creștere de două ori a coagulării la femeile homozygote.

Mecanismul exact prin care este provocat eșecul implantării și RPL ulterioară este neclar. S-a sugerat că trombofilia poate conduce la o invazie sincițiotrofoblastică a vaselor de sânge materne, care, la rândul său, conduce la formarea de microtromboză la locul implantării, ulterior la eșecul implantării și RPL.

Într-un studiu al efectului etniei asupra RM și IT, Baumann et al. au constatat că într-un grup etnic uniform prevalența diferitor markeri trombofilici congenitali nu a fost diferită. Astfel, atunci când se investighează o cohortă multiethnică de femei, prevalența trombofiliei ereditare poate fi diferită datorită faptului că prevalența de bază în diferite grupuri etnice variază. Prevalența trombofiliei în populația generală variază de la 1,1% în Liban la 2,5% în India.

În trombofilia dobândită, sindromul antifosfolipidic (APS) se poate datora fie anticorpilor anticoagulanți lupus, fie anticorpilor anticardiolipinici, așa cum se observă la femeile cu LES. În APS, sistemul imunitar al organismului recunoaște fosfolipidele, care sunt o parte a membranei celulare, ca o substanță străină și, astfel, produce anticorpi împotriva lor. Cu toate acestea, alte studii au arătat că anticorpii antifosfolipidici (APL) acționează adesea împotriva unui cofactor proteic numit β 2-glicoproteina 1. Acest cofactor proteic ajută APL să adere la fosfolipidele din membrana celulară. LPA constă din anticorpi, dar numai anticorpii lupus anticoagulant și anticorpii anticardiolipin (imunoglobulina G și imunoglobulina M, dar nu imunoglobulina A [IgA] s-a dovedit a fi de importanță clinică într-un studiu, 55% dintre femeile cu RPL fiind testate pozitiv.

Genetica trombofiliei ereditare

În genetica trombofiliei ereditare sunt implicate următoarele gene:

1. Gena F2/ protrombina (factorul II de coagulare)
2. Gena F5/ proaccelerina (factorul V de coagulare)
3. Gena F7/ proconvertina sau convertina (factorul VII de coagulare)
4. Gena F13A1/ fibrinaza (factorul XIII de coagulare)
5. Gena FGB/ fibrinogen (factorul I de coagulare)
6. Gena ITGA2- α 2/ integrina (receptor trombocitar către colagen)
7. Gena ITGB3- β 3/ integrina (receptor trombocitar al fibrinogenului)
8. Gena PAI-1/ serpina (antagonistul activatorului tisular al plasminogenului)

Unul dintre cei mai frecvenți factori trombofilici ereditari este mutația Leiden, moștenită într-o manieră autozomal dominantă, iar expresivitatea este variabilă și influențată de mediu. Mutația Leiden (c.1691G<A) de tip missense localizată în gena

F5 poate conduce la creșterea riscului de pierdere a sarcinii de două sau chiar de trei ori și, eventual, ale altor complicații ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia, întârzierea creșterii fetale și desprinderea de placentă.

Un alt factor genetic care poate conduce la manifestarea trombofiliei ereditare este mutația c.20210 G<A din gena F2. Aceasta codifică factorul II de coagulare sau protrombina, o glicoproteină dependentă de vitamina K sintetizată în ficat ca zimogen inactiv. Mutația c.20210 G<A conduce la creșterea valorilor protrombinei plasmatiche și a riscului de tromboză venoasă. A fost sugerat că nivelurile crescute de protrombină ar putea afecta funcțiile placentei prin influențarea mecanismului pivotant, cum ar fi adeziunea celulară, proliferarea mușchiului neted, și vasculogeneza. Cercetările arată că purtătorii mutației c.20210 G<A din gena F2 pot avea nivelul protrombinei de 1,5-2 ori mai mare decât în normă. S-a constatat că genotipul heterozigot după mutația c.20210 G<A se întâlnește cu o frecvență mai mare la pacienții cu avorturi în primul trimestru de sarcină. În afară de activarea fibrinei, trombina activează de asemenea, componente tisulare reprezentate în placentă și induce răspunsuri celulare.

Conform datelor din literatură, mutațiile Leiden din gena F5 și c.20210 G<A din gena F2 sunt cele mai comune și responsabile de hipercoagularea sângelui în populația caucaziană, și din nordul Europei. Într-un studiu de tip case-control a fost observat că portajul ambelor alele mutante (F5 Leiden și F2 G20210A) este asociat cu triplarea riscului de pierderi fetale.

După mutația factorului V Leiden, mutația protrombinei reprezintă a 2-a cauză de trombofilie ereditară, fiind demonstrată în aproximativ 20% din cazuri. Astfel, această mutație a fost confirmată la pacienți cu tromboză idiopatică a venei porte sau a sinusurilor cerebrale, la paciente cu tromboze venoase în cursul administrării contraceptivelor orale, precum și la gravide care prezintă complicații ale sarcinii (retard de creștere intrauterină, apoplexie uteroplacentară). Mutația este depistată la 6-8% dintre pacienții aflați la primul episod de tromboză venoasă.

În ceea ce privește complicațiile sarcinii, prezența mutației genei protrombinei ca și cea a factorului V Leiden și MTHFR (metilentetrahidrofolat reductaza) se asociază cu un risc crescut de pierderi recurente de sarcină, în special în trimestrele II și III.

Deși mutația protrombinică nu a fost asociată cu tromboze arteriale (infarct miocardic, AVC), aceasta poate interacționa cu alți factori de risc, cum ar fi fumatul și hipertensiunea, crescând riscul de evenimente trombotice.

MTHFR (metilentetrahidrofolat reductaza) este o enzimă care catalizează reducerea 5, 10-methylenetetrahidrofolatului la 5-methylenetetrahidrofolat, un cofactor în remetilarea homocisteinei în metionină.

În 1998 a fost descrisă o variantă enzimatică denumită „termolabilă” datorită instabilității termice *in vitro*, care a fost asociată cu un risc crescut de boală coronariană. Această variantă rezultă ca urmare a unei mutații punctiforme la nivelul genei MTHFR (C677T) și este cu 20% mai puțin eficientă în metabolizarea homocisteinei, ceea ce poate conduce la hiperhomocisteinemie, mai ales la persoanele cu un deficit de folați. Se raportează o incidență de 11% în populația caucaziană a statusului homozigot pentru această mutație asociat cu risc crescut de a dezvolta hiperhomocisteinemie și anumite complicații ale sarcinii, ce includ anomalii cromozomiale, malformații congenitale, pierderi recurente de sarcină, afecțiuni ale placentei și preeclampsie. Mai mult, pe lângă consecințele asupra embrionului sau fătului în prima parte a sarcinii, hiperhomocisteinemia și statusul homozigot pentru mutația C677T sunt implicate și în fenomenele tromboembolice survenite tardiv în sarcină și chiar în perioada post-partum.

Pacienții care sunt heterozigoți pentru această mutație nu prezintă hiperhomocisteinemie sau un risc crescut de evenimente trombotice.

La nivelul genei MTHFR a mai fost descrisă o mutație destul de frecventă în populație – A1298C. Aceasta mutație nu se asociază cu hiperhomocisteinemia (indiferent de statusul heterozigot sau homozigot), însă statusul heterozigot combinat pentru cele 2 mutații MTHFR poate genera manifestări clinice similare cu cele induse de statusul homozigot pentru mutația C677T.

De asemenea, unele studii au aratat ca statusul homozigot pentru mutația C677T conferă un risc de 2-3 ori mai mare pentru defecte de tub neural, cum ar fi spina bifida și anencefalie comparativ cu persoanele care nu prezintă această mutație, iar statusul heterozigot combinat pentru C677T și A1298C constituie, de asemenea, un factor de risc pentru defectele de tub neural.

Mecanismul prin care mutațiile MTHFR produc complicații ale sarcinii este insuficient cunoscut. O ipoteză ar fi legată de hiperhomocisteinemia asociată care determină afectarea endoteliului vascular și conduce la tromboembolism venos și la insuficiența placentară. Au fost descrise însă cazuri de pierderi recurente de sarcină asociate cu status homozigot pentru mutația C677T în care nivelurile de homocisteină s-au încadrat în limitele normalului, ceea ce sugerează existența unui mecanism independent de hiperhomocisteinemie.

În singurul studiu publicat despre rezultatele tratamentului pacientelor cu avorturi spontane recurente și trombofilie (12% cu mutație MTHFR) s-a raportat o rată de succes de 94% în obținerea unei sarcini duse la termen în urma terapiei anticoagulante profilactice (heparina cu masă moleculară mică), ceea ce justifică testarea pentru defecte trombofilice a acestei categorii de paciente.

Analiza mutațiilor MTHFR este indicată în hiperhomocisteinemie, avorturi spontane recurente, tromboze recurente.

Trombofilia combinată

Trombofilia combinată (care este fie o combinație de dobândit și IT, fie o combinație a mai multor defecte genetice trombofilice moștenite) a fost identificată de mai mulți cercetători ca fiind o cauză atât a RPL precoce, cât și a celei târzii; cu toate acestea, frecvența trombofiliei combinate nu este clară.

Mutația Leiden 1691 G-> A Factorul de coagulare V (F5). Factorul de coagulare V este un cofactor proteic în formarea trombinei din protrombină. Polimorfismul G1691A Leiden (substituția de aminoacizi Arg (R) -> Gin (Q) la poziția 506) provoacă o tendință spre tromboză și poate conduce la tromboembolism arterial, infarct miocardic și accident vascular cerebral, crește riscul de tromboză venoasă primară și recurentă. Această mutație punctuală a factorului de coagulare V

care codifică gena conferă rezistență formei active a factorului V la efectul de clivaj al unei enzime de reglementare specializate, proteina C, care conduce la hipercoagulare. Prevalența la populația de rasă europeană este de 2-6%. În cazul transportului heterozigot, riscul de tromboză și tromboembolism crește de 6-9 ori, în cazul transportului homozigot, riscul crește de 80 de ori. În cazul pacienților cu mutație crește riscul de a dezvolta tromboză ca o complicație a leziunilor și a operațiilor. Se exprimă prin tromboză venoasă recurentă, tromboembolism la o vârstă fragedă (riscul de tromboză repetată crește de 3-6 ori, riscul de tromboză a vaselor cerebrale crește de 30 de ori). Este necesar de a menționa că riscul de a dezvolta tromboză venoasă crește de 8 ori, atunci când este combinat cu o mutație a genei MTNRJ. Efectul mutației este mult influențat de fumat, crescând riscul de tromboză. La femei, conduce la avort spontan sau avort în stadii incipiente (riscul de a nu purta o sarcină, încetarea precoce a sarcinii crește de 3 ori). Pentru pacienții cu VTE cu mutație Leiden se recomandă o terapie anticoagulantă de durată mai lungă, comparativ cu pacienții cu factor V normal.

Polimorfismul protrombinei 20210 C-> O. Protrombina (factorul de coagulare II sau P2) este una dintre componentele principale ale sistemului de coagulare a sângelui. În timpul clivajului enzimatic al protrombinei se formează trombina. Această reacție este prima etapă a formării cheagurilor de sânge. Mutația genei protrombinei 020210A se caracterizează prin înlocuirea nucleotidei de guanină (c) cu nucleotida de adenină (A) la poziția 20210. Datorită exprimării crescute a genei, nivelul protrombinei poate fi de 1,5-2 ori mai mare decât cel normal. Mutația este moștenită într-o manieră autozomală dominantă. Prin urmare, trombofilia apare chiar și într-un purtător heterozigot al unei gene modificate. Există tulburări în sistemul de coagulare a sângelui, care provoacă boli cardiovasculare (atac de cord) și tromboză. Prevalența la populația de rasă europeană este de 2-3%. Mutația crește riscul de infarct miocardic de 5 ori la 51 de ani, la femei, vârsta la care se poate produce primul episod de infarct miocardic variază de la 18 la 44 de ani. Fumatul asociat cu acest genotip crește riscul de infarct miocardic de 40 de ori. Riscul de tromboză venoasă crește de 3 ori. Riscul de tromboză este crescut pentru toate vârstele și pentru

ambele sexe. Adesea combinat cu mutația Leiden, agravează prognosticul trombotic, adăugând complicații caracteristice acestei mutații. O mutație poate provoca insuficiență fetoplacentară, nepurtând o sarcină, moarte intrauterină sau retard de creștere a fătului. Analiza genetică clinică a mutației Leiden și a mutației C20210A este necesară, având în vedere diferitele riscuri pentru purtătorii homozigoti și heterozigoti. Femeile cu istoric familial de tromboze homozigote pentru mutația Leiden și mutația protrombinei C20210A, mutația proteinei C sau o combinație a acestora au nevoie de terapie anticoagulantă cu heparine cu masă moleculară mică de la începutul celui de-al doilea trimestru de sarcină.

Factorul de coagulare VII. Polimorfismul Arg353Gln (10976 G-> A).

Participă la formarea unui cheag de sânge prin interacțiunea cu factorul III și activarea factorilor IX și X ai sistemului de coagulare a sângelui. Varianta 353 Gln (10976A) conduce la o scădere a expresiei genei factorului VII și este un factor protector în dezvoltarea trombozei și a infarctului miocardic. Prezența unei mutații conduce la scăderea cu 30% a factorului VII în sânge și la un risc de două ori mai mic de boli cardiovasculare. Prevalența la populația de rasă europeană este de 10-20%. Reduce probabilitatea de infarct miocardic de 2 ori, chiar și în prezența aterosclerozei coronariene vizibile, iar în cazul unui atac de cord, riscul unui rezultat fatal este redus.

Polimorfismul de metionin-sintetază reductază (MTRR). Gena MTRR este localizată pe cromozomul 5p15.3-p15.2. Metionin-sintetaza este o proteină în metabolismul metioninei. Forma activă de metionină este implicată în reacția de transmetilare biochimică. MTRR face parte din genele „folate” (cum ar fi MTR și MTHFR), de asemenea, este implicată în metabolismul homocisteinei. Polimorfismele din genele folate provoacă un risc ridicat de trombofilie, dezvoltare a aterosclerozei, trombozei recurente și a defectelor de dezvoltare fetală. Mutațiile de screening sunt necesare la indivizi cu tromboembolism venos repetat, embolie pulmonară până la 50 de ani, cu VTE de localizare anatomică neobișnuită (cerebrală, mezenterică etc.). Polimorfismul este agravat de o deficiență în organism a vitaminei B₁₂.

Metilentetrahidrofosfatreductaza (MTNP1*) și varianta A223U (677C-> T).

Gena MTNP1 este localizată pe cromozomul 1 și joacă un rol în metabolismul acidului folic. Enzima catalizează reducerea 5,10-metilentetrahidrofolatului la 5-metilentetrahidrofolat. Aceasta din urmă este forma activă a acidului folic necesar pentru formarea metioninei din homocisteină și apoi a 8-adenosilmetioninei, care joacă un rol în metilarea ADN-ului. Deficitul de enzimă contribuie atât la acțiunea teratogenicității (afectarea fătului), cât și la ADN-ul dăunător mutagenic. Încălcarea enzimei MTIT conduce la acumularea excesivă de homocisteină în plasma sanguină, ceea ce are un efect dăunător asupra endoteliului vascular și determină dezvoltarea aterosclerozei coronariene, AVC ischemic, encefalopatiei. Prezența unei mutații conduce la creșterea nivelului de homocisteină în sânge, la ateroscleroză, boli cardiovasculare (IHD, infarct miocardic) și aterotromboză. Genotipul 677C (C \ C) poate fi cauza unui defect al tubului neural fetal. De asemenea, poate determina o predispoziție familială la cancer. Prezența unei variante heterozigote conduce la o creștere a nivelului de homocisteină până la 30 μmol/l. În cazul hiperhomocisteinемiei, în 70% din cazuri este detectată o variantă homozigotă a unei mutații. O mutație homozigotă a formei 677T conduce la o creștere de aproape 10 ori a riscului de hiperhomocisteinемie. La pacienții cu hiperhomocisteinемie se observă adesea un conținut scăzut de acid folic și de vitamina B₁₂ în sânge. Purtătorii homozigoți prezintă un risc deosebit de ridicat de efecte secundare atunci când iau medicamente utilizate în chimioterapia cancerului.

Mutațiile genelor MTHFR și MTRR reglează metabolismul homocisteinei, al cărui exces se realizează prin afectarea endotelială și prin stimularea reacțiilor protrombotice.

Polimorfismul genei de fibrinogen ->A-455. Mutația -455 beta-fibrinogen este însoțită de o expresie genică crescută, ceea ce conduce la o creștere a nivelului de fibrinogen în sânge și, respectiv, crește probabilitatea formării cheagurilor de sânge. Mutația este însoțită de un conținut crescut de fibrinogen în sânge, care provoacă boli tromboembolice, accident vascular cerebral, boli cardiovasculare. Prevalența în populația de rasă europeană este de 5-10%, crește riscul de AVCI de 23 de ori, cu un

conținut crescut de fibrinogen în sânge. În combinație cu hipertensiunea arterială, riscul crește de 4 ori.

Inhibitorul activatorului de plasminogen, polimorfismul -675 5C-> 4C. Este una dintre principalele componente ale sistemului sangvin trombolitic (anticoagulant), fiind o componentă centrală a sistemului fibrinolitic. Reglează activatorii plasminogenului țesutului/urokinazei. Persoanele care posedă acest polimorfism au o predispoziție genetică la dezvoltarea trombozei venei porte, trombozei vaselor organelor interne și a altor tromboembolisme, bolii cardiace ischemice, infarctului miocardic, obezității. O mutație heterozigotă se poate manifesta fenotipic ca o tendință de scădere a activității sistemului trombolitic din sânge și o creștere a trombozei, mai accentuată pentru tromboza organelor interne și a venei porte. Apariția în populație a unei forme homozigote este de 5-8%, crește riscul de tromboză de 1,7 ori, riscul unei predispoziții familiale la boli coronariene de 1,6 ori.

Integrina Alpha-2, glicoproteina 1a, Polimorfismul 807 C-> T reprezintă subunități din familia receptorilor trombocitelor adezive. Prezența polimorfismelor poate conduce la modificarea vitezei de adeziune și la predispoziția genetică pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare, tromboembolismului venos, trombozei, infarctului miocardic. Incidența în populație este de 5-7%. Varianta homozigotă a mutației corespunde unei creșteri de 3 ori a riscului de infarct miocardic.

Receptorul plachetar al fibrinogenului, glicoproteina Za. Polimorfismul L3PP (T-> C). Gena receptorului de fibrinogen plachetar codifică subunitatea beta-3 a complexului de integrină al receptorului plachetar de suprafață, cunoscută sub numele de glicoproteină Za, implicată în aderență și semnalizare. Oferă o legătură între trombocite și fibrinogen în plasma de sânge, ceea ce conduce la agregarea rapidă a trombocitelor și, prin urmare, la o refacere ulterioară a suprafeței deteriorate a epiteliului. Mutația conduce la o tendință crescută a trombocitelor spre agregare, care provoacă un risc de a dezvolta boli cardiovasculare (infarct miocardic) și boli tromboembolice. Poate fi cauza trombocitopeniei neonatale. Incidența în populațiile europene este de 8-15%. La pacienții cu această variantă de mutație se observă

deseori eficacitatea scăzută a aspirinei ca medicament trombolitic. Efectul polimorfismului determină o creștere de 3 ori a riscului de a dezvolta boli cardiovasculare și se caracterizează printr-un debut precoce până la vârsta de 60 de ani.

Glicoproteina trombocitară 1B Polimorfismul 5T -> G glicoproteina 1b („polimorfismul Kozak”). Glicoproteina 1b este o subunitate a unui receptor plachetar de tip neintegrat. Deteriorarea suprafeței plăcii aterosclerotice, precum și peretele normal al vasului conduc la eliberarea de proteine adezive din subendoteliu, cum ar fi glicoproteina cu masă moleculară mare – factorul von Willebrand, collagen, fibronectină și laminină. Interacțiunea receptorilor trombocitari cu aceștia contribuie la atașarea trombocitelor de peretele vasului deteriorat și la activarea acestora. Principala proteină subendotelială care aderă la trombocite este factorul von Willebrand. Receptorul trombocitelor care interacționează cu acest factor este 1b. O modificare a genei conduce la o modificare a vitezei de aderență a trombocitelor. Prezența unei variante homozigote corespunde unei creșteri aproape duble a riscului de reapariție a infarctului miocardic la pacienți. Mutația are loc cu o frecvență de 20-30% și este un marker al bolilor cardiovasculare. Disfuncția glicoproteinei 1b este una dintre cauzele sindromului Bernard-Soulier și ale bolii von Willebrand.

Discuții:

Trombofilia este legată de pierderea recurentă a sarcinii, restricționarea creșterii fetale, avorturi întârziate, nașterea unui copil mort și preeclampsie. Clinicienii aplică, de obicei, termenul de trombofilie numai la pacienții cu tromboză atipică. Un rezultat de succes al sarcinii necesită o circulație uteroplacentară eficientă. Deoarece acest sistem poate fi compromis de tulburări asociate cu o stare protrombotică, s-a postulat că trombofilia maternă ar putea fi un factor de risc pentru preeclampsie și retard de creștere intrauterină. Tipul de mutație trombofilică cel mai frecvent întâlnită la gravidele cu probleme în timpul sarcinii în timpul consultului medico-genetic este mutația MTHFR (25,7%), urmată de mutația genei protrombină (20,9%) și mutația factorului V Leiden (15,7%). De asemenea, 15,03% dintre paciente pot fi

diagnosticate cu preeclampsie și 6,75% dintre femeile însărcinate au avut feteși cu restricție de creștere intrauterină.

Restricția de creștere fetală poate fi legată de preeclampsie, dar este, de asemenea, asociată cu trombofilia moștenită. Mai multe studii au raportat o asociere între defectele trombofiliei și rezultatele adverse ale sarcinii, inclusiv preeclampsia și restricția de creștere intrauterină. Se presupune că o predispoziție maternă la coagulare ar produce tromboză în vasculatura placentară, restricționând astfel schimbul de oxigen și nutrienți, ulterior restricționând creșterea fetală.

Preeclampsia joacă un rol important în morbiditatea și mortalitatea maternă și fetală. Deși etiologia preeclampsiei rămâne necunoscută, s-a sugerat că placentarea anormală și disfuncția celulară endotelială sunt caracteristicile cheie în patogeniza preeclampsiei.

Cea mai frecventă indicație maternă pentru încetarea precoce a sarcinii este preeclampsia, cea mai frecventă indicație fetală pentru încetarea precoce a sarcinii este restricția de creștere intrauterină însoțită de suferință fetală acută.

Oamenii de știință investighează trombofiliile la nivel molecular, în ultimii 40 de ani au fost efectuate multe investigații în legătură cu această afecțiune. Au fost efectuate mai multe studii în diferite tipuri de populații pentru a înțelege modelele de moștenire și riscurile pentru persoanele diagnosticate cu o trombofilie moștenită. Tromboza familială a fost inițial considerată o tulburare autozomală dominantă, cu penetrări diferite. Cu toate acestea, studii recente sugerează că trombofilia congenitală poate fi rezultatul combinării a două sau mai multe defecte genetice într-o familie.

Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) recomandă efectuarea screening-ului pentru trombofilie la pacienții cu antecedente personale de tromboembolism venos care au apărut în timpul unui factor de risc tranzitoriu (de exemplu, sarcină, intervenție chirurgicală, imobilitate prelungită); pacienți care prezintă tromboză la o vârstă fragedă (<40 de ani), pacienți din familii cu antecedente de tromboză (> 2 membri), tromboză la un loc neobișnuit, peste 3 avorturi spontane, avort spontan târziu și deces fetal.

Proteinele C și S sunt două proteine plasmatică dependente de vitamina K și fac parte din sistemul anticoagulant natural. Femeile gravide cu deficit de proteine C și S au o tendință trombotică asociată, prezintă apariția complicațiilor trombotice. Totodată, studiile arată, că 14,8% de femei însărcinate au fost diagnosticate cu deficit de proteine C, iar 7% de femei au fost diagnosticate cu deficit de proteine S.

Restricția de creștere intrauterină (IUGR) și preeclampsia sunt o cauză importantă a morbidității și mortalității fetale și neonatale. Unele studii au arătat asocierea dintre trombofilia moștenită și complicații, cum ar fi moartea fetală intrauterină, preeclampsia și abrupția placentară, dar asocierea dintre IUGR și trombofilie este încă controversată.

Tulburările hipertensive ale sarcinii, inclusiv preeclampsia, constau dintr-un spectru de afecțiuni asociate cu o morbiditate și mortalitate maternă și fetală importantă. Incidența în populația generală este estimată a fi între 3 și 10% din toate sarcinile. În acest studiu, 15,03% dintre pacienți au fost diagnosticați cu preeclampsie.

Rezultatele acestui studiu indică faptul că 15,03% dintre pacienți au fost diagnosticați cu preeclampsie și 6,75% dintre feteși au avut restricție de creștere intrauterină. Cele mai recente studii au sugerat un rol important al tulburărilor trombotice materne în complicații precum preeclampsia, moartea fetală intrauterină și IUGR.

În concluzie, considerăm că trombofilia nu este o boală în sine, deoarece o boală se manifestă atunci când simptomele ei încep, nu atunci când apare un diagnostic.

Trombofilia rămâne o afecțiune patologică cauzată de o combinație de factori de risc. Trombofilia se referă la tulburări care sunt asociate cu o stare hipercoagulabilă persistentă și o tendință spre tromboză. Complicațiile severe ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia și retardul de creștere intrauterină, s-au dovedit a fi asociate cu trombofilia.

Din păcate, nu există tratament curativ pentru trombofilie, doar tratament profilactic cu anticoagulante, astfel încât femeile gravide diagnosticate cu trombofilie ereditară pot fi considerate pacienți cu sarcini cu risc ridicat.

Subiecte de control:

- Definiți noțiunea de consult medico-genetic.
- Analizați principalele indicații ale consultului medico-genetic.
- Evaluați cauzele genetice ale bolilor trombofilice în sarcină.

Capitolul 3. MANAGEMENTUL TROMBOFILILOR EREDITARE ÎN SARCINĂ

3.1. Evaluarea riscului bolilor trombofilice

Din totalitatea preocupărilor majore ale savanților din domeniul geneticii, obstetricii și medicinei în genere putem menționa multiple aspecte dintre care se evidențiază problematica profilaxiei bolilor trombofilice. Astfel că aprecierea riscului complicațiilor survenite ca rezultat al bolilor trombofilice reprezintă o preocupare importantă permanentă pentru geneticienii contemporani și una dintre problemele prioritare din domeniul medicinei. În acest context, profilaxia și diagnosticarea precoce a anomaliilor cromozomiale, și anume a trombofiliei ereditare, ameliorarea dezvoltării sarcinii începând cu cele mai precoce stadii ontogenetice, trebuie să devină preocuparea majoră nu doar a specialiștilor înguști, fie obstetricieni, ginecologi, ecografști, geneticieni, biologi sau chirurghi, ci, de asemenea, trebuie să-și facă loc printre prioritățile de investigație a întregului spectru al universului științific.

Factorii etiopatogenetici ai bolilor trombofilice sunt diverși ca formă și aspect, în unele cazuri, din tabloul general pot lipsi factorii de risc, ca element determinant pentru diagnosticarea acestora, adică, în aceste cazuri excepționale se produc mutații „de novo”. Iar mutațiile genetice în bolile trombofilice reprezintă prețul biologic pentru diversificarea speciei umane și, prin urmare, o șansă în plus pentru supraviețuirea acesteea pe viitor.

Ajutorul și asistența medico-genetică acordată cât mai precoce, și în special diagnosticul prenatal, necesar să devină prioritar printre multitudinea de resurse de prevenire a complicațiilor legate de bolile trombofilice. Diagnosticul prenatal al bolilor trombofilice, dar și al altor boli genetice se realizează la nivel populațional

prin intermediul testelor de screening biochimic și ecografic, precum și prin tehnologii de diagnostic citogenetic prenatal.

Ca metode neinvazive de diagnostic al unor boli genetice, menționăm screening-ul biochimic (triplu test) care presupune examinarea nivelului alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice și estriolului neconjugat, cel mai frecvent, în săptămîna a 15-a – a 17-a de sarcină. Dintre metodele invazive de diagnostic prenatal cel mai frecvent se indică amniocenteze cu studiul cariotipului fetal la a 16-a – a 19-a s. a. Cunoașterea și efectuarea testărilor prenatale în primul și al II-lea trimestru de sarcină trebuie să devină prioritare. Aceasta se explică prin faptul că în orice familie și cuplu sănătos gradul de risc genetic este de 3-5 %. Oricine poate accidental intra în categoria de risc genetic sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării testelor prenatale.

Deși există numeroși factori de risc pentru boala tromboembolică venoasă, termenul „trombofilie” se referă numai la acele tulburări familiale sau dobândite ale sistemului hemostatic care conduc la un risc crescut de tromboză. Trombofiliile moștenite includ deficitul de antitrombin III, rezistența la proteina C-activată (factorul V Leiden), deficiențele proteinei C și ale proteinei S, precum și unele forme rare de disfibrinogenemie. Este posibil ca și alte afecțiuni moștenite să predisună la tromboză. În schimb, atunci când se utilizează definiția de mai sus, sindromul antifosfolipidic este singura stare trombofiliică dobândită autentică. Pacienții, care au o boală tromboembolică la o vârstă fragedă, fără evenimente provocatoare sau care au un istoric familial pozitiv ori a căror tromboză implică un loc neobișnuit, trebuie investigați pentru trombofilie. Managementul unui pacient identificat ca având o anomalie de laborator asociată cu trombofilia va depinde de o varietate de factori, cum ar fi istoricul trombotic individual și familial al pacientului, locul trombozei și prezența altor factori de risc protrombotic. Utilizarea anticoagularii profilactice în timpul sarcinii și a puerperiului necesită o atenție deosebită la femeile trombofile. Pe măsură ce se cunoaște mai mult despre trombofilii, va deveni posibil să se formuleze orientări mai exacte cu privire la gestionarea acestor condiții.

Termenul de trombofilie „ereditară” sau „moștenită” a fost cel mai frecvent aplicat la condițiile în care o mutație genetică afectează cantitatea sau funcția unei proteine în sistemul de coagulare. Pierderea mutațiilor funcționale include cele care afectează antitrombina (AT), proteina C (PC) și proteina S (PS). Câștigul de mutații funcționale include factorul V Leiden (FVL) și mutațiile genei protrombină 20210 A/G (PGM). Testarea acestor defecte va fi abordată în această declarație de orientare. Nu vom aborda alte afecțiuni, cum ar fi nivelurile anormale ale altor proteine de coagulare (de exemplu, niveluri crescute de factor VIII) homocisteină crescută sau anomalii ale proteinelor fibrinolitice. În timp, este probabil ca mai multe defecte să fie identificate. Această declarație de orientare nu abordează, de asemenea, factorii ereditari care nu au fost evaluați în laborator, cum ar fi sexul, înălțimea, lungimea picioarelor și indicele de masă corporală care afectează, de asemenea, riscul de tromboză.

Trombofilii dobândite

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este un exemplu sine qua non al unei trombofilii dobândite, iar declarațiile de orientare se adresează testării pentru această afecțiune. Deși nu sunt abordate în mod specific aici, multe alte afecțiuni dobândite pot crește riscul de tromboză, cum ar fi anomalii dobândite în proteinele de coagulare (de exemplu, deficiențe în anticoagulantele naturale, rezistența proteinei C activată în absența FVL) și anumite boli (de exemplu, neoplasme mieloproliferative, hemoglobinurie nocturnă paroxistică, cancer). Unele medicamente cresc riscul de tromboză, inclusiv hormonii exogeni și chimioterapia.

Trombofilii puternice vs. Trombofilii slabe

Unii autori au clasificat trombofiliile ca fiind „puternice” sau „slabe” pe baza magnitudinii riscului de tromboză conferit. Trebuie remarcat faptul că orientările VTE publicate diferă în aceste clasificări și că există incertitudine din cauza intervalelor largi de încredere în jurul estimărilor de risc pentru trombofiliile mai rare. Riscul de tromboză conferit de o anumită trombofilie poate varia în funcție de circumstanțe (de exemplu, în timpul sarcinii). În funcție de sistemul de clasificare, este posibil să nu fie posibilă identificarea cazurilor de trombofilie puternică fără a

identifica, de asemenea, cazurile mai frecvente de slăbiciune. De exemplu, pe baza prevalenței ridicate a FVL, s-ar găsi până la 128 de heterozigoți (considerați o trombofilie slabă) pentru fiecare homozigot.

Bolile trombofilice ereditare au la bază *hipercoagulabilitatea* cauzată de mutații ale genelor ce codifică proteinele sistemului de coagulare sau a celui anticoagulant. În tabelul de mai jos sunt prezentate genele ale căror mutații determină trombozele ereditare.

Tabelul 1. Genele implicate în trombofiliile ereditare

Gena normală	Gena cu mutații	Caracteristică
		Mutații cu câștig de funcție ale genelor ce codifică factori procoagulanți
F2	F2 G20210A	polimorfisme ale protrombinei (mutația 20210)
F5	F5 G1691A Substituția guaninei cu adenina în poziția 1691	factorul V Leiden (R506Q) rezistența la proteina C activată Substituția în lanțul aminoacidic a Glu(R) cu Arg(Q) în poziția 506
	Mutații cu pierderea funcției genelor ce codifică factori <i>anticoagulanți</i>	
PROC	Mutații heterogene	Deficit de proteină C
PROS1	Mutații heterogene	Deficit de proteină S
	Mutațiile unor gene ce codifică enzime din metabolismul <i>homocisteinei</i> , care pot favoriza direct sau indirect trombogeneza	
MTHFR	MTHFR C677T MTHFR A1298C	Metilentetrahidrofolatreductaza Substituția citozinei cu timina în poziția 677 Substituția adeninei cu citozina în poziția 1298

Gena F2

Denumirea: Factor de coagulare II(Protrombina)

Locus-11p11.2



Rolul Biologic – biosinteza protrombinei (FII), codifică factorul II de coagulare.

Rolul Medical – mutația genei determină tromboze primare (moștenite).

Funcțiile Genei

Este constituită din 13 secvențe codificatoare, codifică factorul II de coagulare, protrombina - glicoproteină componentă a sistemului de coagulare a sângelui prezentă într-o formă inactivă în plasma sanguină, precursor al trombinei.

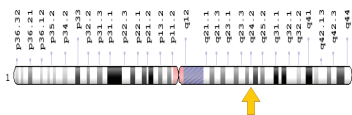
Consecințele Mutațiilor

- **La nivel molecular** – sinteza unei cantități mai mare de protrombină decât în mod normal.
- **La nivel celular** – hiperprotrombinemie cu hipercoagulabilitate.
- **La nivel de organism** – tromboze venoase profunde ereditare (primare), complicații ale sarcinii (Pierderi recurente de sarcini, RDIU, Preeclampsie, Abruptio Placentae etc.).

Gena F5

Denumirea – factorul V de coagulare (proaccelerina, factorul labil)

Locus-1q24.2



Rolul biologic – biosinteza proaccelerinei, codifică factorul V.

Rolul medical – mutația genei determină trombofilia ereditară.

Funcțiile genei:

Codifică biosinteza factorului V de coagulare cu rol în reglarea sistemului de coagulare prin interacțiunea sa cu proteina C-activată (APC). APC inactivează în

mod normal factorul de coagulare V prin clivare la locurile specifice. Această inactivare încetinește procesul de coagulare și previne formarea de cheaguri.

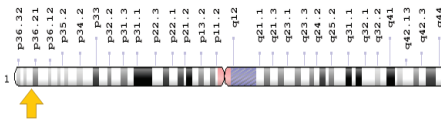
Consecințele mutațiilor

- **La nivel molecular** – proteina factorului V defectă (Factorul V Leiden), rezistență la APC scade viteza de inactivare a FVa.
- **La nivel celular** – persistența unui timp mai îndelungat decât norma a FVa în circulație, crescând riscul de dezvoltare a trombilor.
- **La nivel de organism** – tromboze venoase profunde ereditare (primare), complicații ale sarcinii (Pierderi recurente de sarcini; RDIU; Preeclampsie; Abruptio Placentae etc.).

Gena MTHFR

Denumirea – metiltetrahidrofolatreductaza

Locus-1p36.22



Rolul biologic – codifică biosinteza fermentului metiltetrahidrofolatreductaza.

Rolul medical – mutația genei cu polimorfismul C 677T și A1298C crește riscul de dezvoltare a trombozelor ereditare atât arteriale cât și venoase.

Funcțiile genei:

Codifică sinteza enzimei MTHFR care este donator de grupare metil în reacția biochimică de transformare a homocisteinei în metionină.

Consecințele mutațiilor

- **La nivel molecular** – fermentul MTHFR inactiv sau cu activitate redusă.
- **La nivel celular** – hiperhomocisteinemia, homocisteina cauzează sinteză sporită de către trombocite a tromboxanului A2, sporește expresia selectinei – moleculă de adeziune plachetară, ceea ce conduce la agregare trombocitară sporită, de asemenea, degradează prin mecanisme toxice componentele

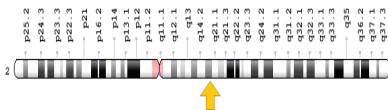
peretelui vascular (colagenul, elastina, proteoglicanii), intervine în metabolismul colesterolului și beta-lipoproteinelor, toate acestea având rol important în mecanismul fiziopatogenic de dezvoltare a trombilor.

- **La nivel de organism** – tromboze venoase profunde ereditare (primare), tromboze arteriale, AVC ischemic de origine trombotică, complicații ale sarcinii (Pierderi recurente de sarcini, RDIU, Preeclampsie, Abruption Placentae etc.).

Gena PROC

Denumire – Proteina C

Locus- 2q14.3



Rolul biologic – biosinteza proteinei C, glicoproteină plasmatică dependentă de vitamina K.

Rolul medical – mutația genei determină TVP, trombembolii, complicații în sarcină.

Funcțiile genei:

Codifică sinteza proteinei C, protează serică, component al sistemului anticoagulant care inactivează FVa și, consecutiv, FVIIIa, reducând activitatea procoagulantă a sângelui.

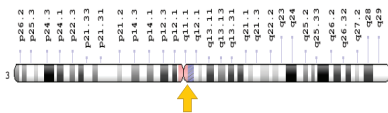
Rolul mutațiilor

- **La nivel molecular** – scăderea nivelului de proteină C cât și a activității acesteia.
- **La nivel celular** – persistența în sânge mai mult decât norma a factorului Va și VIIIa, rezultând un risc crescut de tromboză.
- **La nivel de organism** – tromboze venoase profunde (primare); trombembolii (EP); Purpura fulminans la nou născuți; complicații în sarcină (pierderi recurente de sarcini, RDIU, preeclampsie, Abruption Placentae etc.).

Genă PROS1

Denumirea – proteina S

Locus-3q11.1



Rolul biologic – biosinteza unei proteine din sistemul anticoagulant, codifică proteina S.

Rolul medical – mutația genei determină trombofilii din cauza deficienței de proteină S.

Funcțiile genei:

Codifica sinteza proteinei S care este un cofactor al APC, totodată, realizând activitate anticoagulantă independent de proteina C.

Consecințele mutațiilor:

- **La nivel molecular** – biosinteza proteinei S defectă cu activitate redusă sau proteină normală în cantități insuficiente.
- **La nivel celular** – hipercoagulabilitate sangvină.
- **La nivel de organism** – tromboze venoase profunde (primare); trombembolia arterei pulmonare.

Hiperprotrombinemia – F2 G20210A

Mutația genei F2 se caracterizează prin înlocuirea guaninei (G) cu adenina (A) în poziția 20210 și este notată *F2 G20210A* ca marker genetic. Schimbarea are loc în regiunea de reglare a genei, astfel încât nu există nici o perturbare a structurii proteinei, dar determină o hiperexpresie a genei cu hipersinteza proteică. Mutația în gena F2 este moștenită *autozomal-dominant*, astfel încât efectul patologic se realizează chiar dacă există o copie a genei modificate (genotipul G / A). Indivizii heterozigoți au un risc de tromboză de 3 ori mai mare decât persoanele cu factor II normal. Genotipurile posibile sunt: G / G; G / A; A / A. La purtătorii alelei A, în sânge se găsește un nivel de protrombină de 2-3 ori mai crescut decât în mod normal, fapt

ce determină o stare de hipercoagulabilitate cu risc de tromboză venoasă sau/și arterial.

Mutația factorului II (protrombina) reprezintă a 2-a cauză de trombofilie ereditară, după mutația factorului V Leiden, prevalența acestei mutații în populația caucaziană fiind în medie de 2%, cele mai multe cazuri înregistrându-se în țările Europei de Sud. Frecvența apariției alelei A în populația europeană este de la 1,7 la 3%, și în mai puțin de 1% în populațiile africane și asiatice. Aproximativ 1 din 50 de persoane din populația albă din SUA și Europa suferă de mutația F2. Mutația poate fi depistată la 6-8% dintre pacienții aflați la primul episod de tromboză venoasă. S-a constatat, de asemenea, că riscul de tromboză venoasă profundă este de 16 ori mai mare la pacientele care folosesc contraceptive orale și sunt purtătoare ale mutației, comparativ cu lotul martor, iar la femeile care primesc terapie hormonală de substituție în perioada postmenopauzală se înregistrează o creștere a riscului de 2-4 ori.

Chamouard și colab. au studiat frecvența mutației factorului II 20210G-A la 10 pacienți europeni cu tromboză de venă portă idiopatică: 5 femei și 5 bărbați; vârsta medie acestora a fost de 50,4 ani. Frecvența mutației 20210G-A s-a dovedit a fi de 40% în tromboza de venă portă idiopatică, comparativ cu 4,8% în grupul de control.

Factorul V Leiden - Rezistență la Proteina C Activă (APCR)

Factorul V Leiden este numele unei mutații punctiforme în gena F5 prin înlocuirea guaninei (G) cu adenina (A) în poziția 1691(G1691A), în urma căreia rezultă înlocuirea argininei cu glutamina în poziția 506 în lanțul de aminoacizi ai proteinei factorului V (scrisă ca Arg506Gln sau R506Q). Este transmisă autozomal co-dominant cu penetranță variabilă. APCR apare cu riscuri egale la ambele sexe, homozigoții fac tromboze la vârste mai tinere decât heterozigoții. Riscul de tromboză e mai crescut de 5-10 ori la heterozigoți și de 50-100 ori la homozigoți decât la cei cu genă normală. Poziția 506 este unul din situsurile specifice în care APC se leagă pentru a inactiva factorul de coagulare V prin clivare enzimatică. Această inactivare încetinește procesul de coagulare și previne formarea de cheaguri. Din cauza modificării situsului de legare a APC factorul V Leiden este rezistent la APC și

inactivat de 10 ori mai lent, prin urmare, atât forma activată a factorului de coagulare V, cât și factorul de coagulare VIIIa persistă mai mult în circulație, ceea ce conduce la o generare crescută de trombină, rezultând hipercoagulabilitate cu risc crescut de dezvoltare a trombilor. Unii experți afirmă că frecvența mare a APCR a conferit un avantaj de supraviețuire de-a lungul timpului în cazul hemoragiilor post-partum, reducerea pierderii de Fe în cadrul menstruației sau în cazul traumatismelor ce pun în pericol viața.

Rezistența la proteina C-activată (APCR) sau deficitul de factor V Leiden reprezintă cea mai frecventă cauză (85-90%) de tromboză moștenită. Prevalența acesteia în Europa și America de Nord constituie 8% din populația generală, inclusive 20% din cazuri de tromboză venoasă primară idiopatică și 60% din cazuri de tromboză venoasă la femeile gravide.

Simioni și colab. au identificat 41(16,3%) de pacienți heterozigoți pentru factorul V Leiden din 251 de pacienți neselectați, cu un prim episod de tromboză simptomatică a venelor profunde diagnosticată prin venografie. Incidența cumulativă a tromboembolismului venos recurent după o perioadă de până la 8 ani a fost de 39,7% în rândul purtătorilor mutației, comparativ cu 18,3% dintre pacienții fără mutație.

Deficitul de Proteina C

Deficitul de proteină C este o tulburare ereditară cauzată de mutația genei PROC. Se cunosc cel puțin 270 de mutații din gena PROC care provoacă deficiență de proteină C. Majoritatea acestor mutații modifică blocurile unice de aminoacizi în proteină, ceea ce perturbă capacitatea de a controla coagularea sângelui. Deficitul proteinei C se transmite autosomal-dominant cât și autozomal-recesiv (AD-arg306ter; trp402cys; AR- arg12trp; ala259val;), la purtătorii heterozigoți nivelul proteinei alcătuiește 30-60% (norma 65-145%), iar purtătorii homoziigoți nu dispun de proteina C și decedează intrauterin sau în perioada neonatală precoce. Pe baza mutației genei PROC deficitul de proteină C poate fi împărțit în tipul I și tipul II.

Deficiența de Proteină C tip I este cauzată de mutații ale genei PROC, care au ca rezultat niveluri reduse de proteine C. Persoanele afectate nu au suficientă proteina

C pentru a controla coagularea sângelui, ceea ce determină riscul crescut de formare a trombilor.

Exemplul unei paciente cu tromboză venoasă profundă la vârsta de 32 de ani cu deficiență de proteină C autozomal-recesivă pentru 2 mutații în gena PROC: o substituție a leucinei cu fenilalanina (leu223-phe) moștenită de la mamă și o substituție a izoleucinei cu meteonina (ile403-met) moștenită de la tată. Nivelurile de proteină C au fost de aproximativ 25% din normă. Mama ei a raportat mai multe episoade de TVP post-partum, prima dintre care l-a suportat la vârsta de 18 ani. Toți ceilalți membri ai familiei nu aveau complicații trombotice, dar numai una sau alta din cele două mutații.

Deficiența de proteină C tip II – mutațiile au ca rezultat producerea unei proteine C modificate, cu activitate redusă. Persoanele cu această formă de afecțiune au cantități normale de proteină C, dar proteina nu este capabilă să interacționeze cu alte molecule implicate în coagularea sângelui.

În exemplul unei familii spaniole cu deficiență de proteină C tip I autosomal-dominantă unde a fost identificată o tranziție heterozigotă 6274C-T în intronul 7 al genei PROC, mutația a creat o joncțiune alternativă ce a condus la o transmisie a cadrelor cu un codon stop în exonul 8.

Deficiența de proteină C forma ușoară afectează aproximativ 1 din 500 de indivizi.

Deficiența de proteină C forma severă poartă denumirea de Purpura fulminans și este caracteristică pentru nou-născuți.

Purpura fulminans reprezintă o boală rară, manifestată imediat după naștere care amenință viața nou-născuților, cauzată de deficiență severă a proteinei C (PC-4%), datorată mutațiilor heterozigote compuse sau homozigote în gena PROC. Apare la aproximativ 1 din 4 milioane de noi-născuți, Tulburarea de coagulare se caracterizează prin formarea de cheaguri de sânge în vasele mici. Trombii formați blochează fluxul sangvin normal și pot conduce la moartea localizată a țesutului corporal (necroză). Cheagurile de sânge pe scară largă consumă toate proteinele de coagulare a sângelui disponibile. Ca rezultat, sângerarea anormală apare în diferite

părți ale corpului nou-născuților ceea ce poate cauza pete mari, purpurii pe piele. Persoanele care supraviețuiesc nou-născutului pot prezenta episoade recurente de Purpura fulminans.

În literatură se prezintă cazul unui nou-născut cu Purpura fulminans. Analiza ADN a întregii gene PROC a evidențiat două mutații heterozigote în exonul 8 (c.795_796insA) și exonul 9 (c.1206_1207insG). Aceste două variante au condus la mutații heterozigote compuse prin înlocuirea Gly266Arg și Pro405Ala, care au fost moștenite de la tatăl și mama pacientului respectiv. Sora lui mai mare este heterozigotă pentru mutația Gly266Arg. Nucleotidele inserate modifică proteina prin introducerea unui codon stop în poziția aminoacidică ulterioară, rezultând o proteină trunchiată, comparativ cu tipul sălbatic.

Deficitul de Proteină S

Deficitul de proteină S este cauzat de mutații în gena PROS1. Astfel, se cunosc peste 220 de mutații ale genei PROS1, majoritatea dintre ele modifică structura aminoacidică a proteinei, ceea ce-i perturbă capacitatea de a acționa ca un cofactor al proteinei C pentru inactivarea proteinelor de coagulare, având drept rezultat creșterea riscului de formare a trombilor. Combinația dintre deficiența de proteină S și alte tulburări moștenite de coagulare a sângelui poate să influențeze considerabil riscul de dezvoltare a trombilor. Multe persoane cu deficiență ușoară de proteine S nu dezvoltă niciodată un cheag de sânge anormal. Deficitul proteinei S se transmite autozomal-dominant, purtătorii heterozigoți prezintă forma ușoară a deficitului proteinei S. Factori ca vârsta în creștere, intervenția chirurgicală, imobilitatea sau sarcina reprezintă factorii precipitanți de dezvoltare a trombozei. Homozigoți se întâlnesc foarte rar, în majoritatea cazurilor sunt nou-născuți care suferă de deficiență severă de proteină S cu prognostic de viață nefavorabil.

Se întâlnesc trei tipuri de deficit de proteină S.

Deficitul de proteină S tip I este cauzat de mutații ale genei PROS1 care au ca rezultat scăderea nivelului de proteină S. Persoanele afectate nu au suficientă proteină pentru a controla coagularea sângelui.

Deficitul de proteină S tip II este cauzat de mutații în gena PROS1 care au ca rezultat producerea unei proteine S cu activitate redusă. Persoanele cu această formă de afecțiune au niveluri normale de proteină S, dar proteina nu este capabilă să interacționeze cu alte molecule implicate în coagularea sângelui.

În literatură se descrie cazul unei femei de 29 de ani cu boală trombotică, asociată cu deficit de proteină S cauzată de substituția adeninei cu guanina în exonul 6 al genei PROS1, rezultând o substituție lys155-glu (K155E) în lanțul aminoacidic. Pacienta avea nivele normale de proteină S atât totală, cât și liberă, dar activitate cofactorială scăzută pentru proteina C activată, indicând faptul că avea o variantă de deficit de proteină S tip II. Aproximativ o jumătate din proteina S a pacientei pare să fie varianta cu o masă moleculară mai mare decât cea normală. Mama pacientei și o mătușă au avut, de asemenea, o boală trombotică.

Deficitul de proteină S tip III apare atunci când există o cantitate mică de proteină S liberă, dar cantitatea globală de proteină S este normală. Deoarece proteina S liberă este un cofactor mai eficient decât proteina S legată, nivelul redus de proteină liberă diminuează viteza de inactivare a proteinelor de coagulare a sângelui.

Leung și colab. în 2010, au identificat la membrii din 3 generații ai unei familii chinezești deficiență de proteină S autosomal-dominantă prin tranziție heterozigotă 1063C-T în exonul 10 al genei PROS1, rezultând o substituție arg355-cys (R355C) în primul domeniu globular al proteinei. Trei indivizi cu mutație au fost simptomatici și au avut debut prin accident vascular ischemic în jurul vârstei de 40 de ani, alții trei membri cu mutație au fost asimptomatici la vârsta de 42, 20 de ani și 13 ani. Studiile de laborator efectuate asupra tuturor purtătorilor de mutații au prezentat deficiență de proteină S tip III, cu scăderea nivelurilor și activității proteinei S libere, dar cu niveluri normale ale proteinei totale. Imaginea RMN cerebrale a tuturor celor trei persoane afectate și a 2 dintre indivizii asimptomatici a prezentat infarct cerebral cu o anumită extindere în regiunile paraventriculare la persoanele cu un volum mai mare al infarctului. Cortexul cerebral a fost cruțat. Constatările au indicat că deficitul de proteină S induce o stare hipercoagulabilă, care predispune la tromboză arteriolară în anumite regiuni a patului vascular cerebral.

Mutația genei MTHFR C677T (Hiperhomocisteinemia)

Homocisteina este un aminoacid precursor al metioninei care se metabolizează pe 2 căi: remetilarea, care necesită enzima MTHFR și vitamina B₁₂ ca cofactor, și transsulfurarea, având vitamina B₆ ca cofactor. Valorile plasmatiche normale ale homocisteinei: 5-16 μmol/l. Hiperhomocisteinemia ușoară (până la 30 μmol/l) este, în general, asimptomatică până în decada a 3-a sau a 4-a de viață, când pot să apară boala coronariană clinic manifestă prin IMA, evenimente arteriale și/sau venoase trombotice recurente. Hiperhomocisteinemia ușoară este frecvent asociată deficitelor vitaminice (folat, vitamina B₁₂, B₆), pe când cea moderată (30-100 μmol/l) este de cauză genetică, implicând mutații la nivelul metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR), cea severă (peste 100 μmol/l) este asociată homocistinuriei sau bolilor congenitale severe.

Sunt descrise două polimorfisme frecvente ale genei MTHFR: 677C>T, în care nucleotidul citozinei (C) este substituit cu cel al timidinei (A), în această mutație se mărește considerabil nivelul homocisteinei în sânge și 1298A>G, asociate cu termolabilitatea enzimei și scăderea activității sale. În cazul purtătorilor acestor 2 variante, în special 677C>T, homocisteinemia este cu atât mai mare cu cât nivelul de folat este mai redus. Riscul de tromboză este mai mare la homozigoții pentru alela 677T și în cazurile dublu heterozigoților 677C>T/1298A>G.

Se apreciază că nivele serice ușor crescute ale homocisteinei se pot întâlni la 5-7% din populația generală. Hiperhomocisteinemia este asociată unui risc de TVP de 27-50%, boală coronariană acută de 40% la o creștere cu 5 μmol/l peste nivelul normal. S-a calculat că o scădere a homocisteinei plasmatiche cu 3-5 μmol/l poate determina reducerea incidenței cardiopatiei ischemice, a trombozei venoase profunde, accidentului vascular cerebral și a mortalității prin boli cardiovasculare cu peste 25%. Într-o meta-analiză efectuată în 2004, care cuprindea 22 de studii caz-control, incluzând 3.387 de pacienți adulți, a fost găsită o asociere semnificativ statistică între accidentul vascular cerebral ischemic și substituția 677C-T (rata probabilității de 1,24).

Discuții: Sindromul antifosfolipidic poate fi asociat cu o tulburare de țesut conjunctiv sau poate apărea și izolat. Indiciile clinice ale prezenței sale includ un istoric de insuficiență de sarcină recurentă, tromboză venoasă, arterială sau microvasculară, trombocitopenie etc. Adesea, tromboza este singura manifestare clinică. Se recomandă ca testarea anticorpilor anticoagulanți lupus și anticardiolipin/anticorpilor glicoproteici I anti-β2 să fie luată în considerare în cazurile de tromboză venoasă aparent neprovocată, de insuficiență de sarcină recurentă sau de deces fetal. Acest lucru se datorează faptului că tromboza recurentă este o caracteristică frecventă a sindromului și anticoagularea pe termen lung cu warfarină este adesea recomandată chiar și după un singur episod de TEV.

Tulburările trombofile moștenite pot fi identificate la până la 50% dintre pacienții care prezintă TEV. Trombofiliile comune apar din cauza mutațiilor punctuale foarte răspândite în genele factorului de coagulare V (factorul V Leiden) și protrombină (protrombina G20210A). Factorul V Leiden are ca rezultat o sensibilitate redusă a factorului V activat la inhibitorul său, proteina C-activată. Mutația protrombinei determină creșterea concentrației de protrombină în plasmă. Ambele au ca rezultat o stare hipercoagulabilă și un risc crescut de tromboză. Formele de trombofilie ereditară care se datorează deficienței unuia dintre anticoagulantele fiziologice (antitrombin III, proteina C și proteina S) au o prevalență mai scăzută. Din nou, persoanele heterozigote au un risc crescut de TEV. În esență, aceste tulburări genetice au o penetrare limitată și, chiar dacă se manifestă, conduc la o tulburare relativ târzie, de obicei non-fatală: TEV. Aceasta este o preocupare importantă în ceea ce privește consilierea genetică.

3.2. Metodele de diagnostic al bolilor trombofilice

Testarea bolilor trombofilice

Testarea pentru trombofilii trebuie efectuată numai atunci când rezultatele vor fi utilizate pentru îmbunătățirea sau modificarea managementului. Testarea a fost sugerată pentru a ajuta la prevenirea secundară (determinarea duratei anticoagularii în urma unui eveniment trombotic); și pentru tulburările ereditare, pentru a ajuta la prevenirea primară la rudele pacienților afectați.

Investigații de laborator

În mare parte, trombofilia nu se evidențiază pe analizele uzuale (hemoleucograma standard, teste de biochimie – glicemie, transaminaze, coagulograma, TTPA, indicele de protrombină, INR, fibrinogenul, antitrombina III, ureia, electroliții, etc.), și necesită unele investigații suplimentare de laborator:

Screening de trombofilie dobândită:

Anticoagulant lupic

Homocisteina

Screening de trombofilie ereditară:

Determinarea polimorfismelor genetice:

1. Gena F2/ protrombina (factorul II de coagulare)
2. Gena F5/ proaccelerina (factorul V de coagulare)
3. Gena F7/ proconvertina sau convertina (factorul VII de coagulare)
4. Gena F13A1/ fibrinaza (factorul XIII de coagulare)
5. Gena FGB/ fibrinogen (factorul I de coagulare)
6. Gena ITGA-a2/ integrina (receptor trombocitar către colagen)
7. Gena ITGB3-b3/ integrina (receptor trombocitar al fibrinogenului)
8. Gena PAI-1/ serpina (antagonistul activatorului tisular al plasminogenului)

Diagnosticul trombofiliilor se pune pe baza datelor obținute din:

- anamneză (discuția cu pacientul), în care se insistă pe:
- antecedentele eredocolaterale în familie;
- antecedentele personale patologice.

Este important de a menționa faptul că sunt **trombofilii asimptomatice**, care nu se manifestă și pot fi depistate ocazional (screening în vederea unei sarcini, screening înainte de prescrierea de anticoncepționale). De obicei, la femei aceste forme de boală sunt diagnosticate fie înainte de o sarcină, fie în timpul sarcinii când evoluția acesteia are aspecte modificate față de normal.

Recomandări medicale:

Prezența unor manifestări sugestive de trombofilie determină pacientul să se prezinte la diverși specialiști:

- la chirurg – tromboembolism venos, boli trombofilice, sindrom antifosfolipidic etc.;
- la genetician – sarcini stagnate, avorturi spontane, nașteri premature, sindromul antifosfolipidic, sindroame și boli genetice;
- la neurolog – manifestări tip: accident vascular cerebral, scăderea forței musculare asimetric, migrene etc.;
- la cardiolog – boală ischemică cardiacă, tromboze arteriale sau venoase;
- la oftalmolog – scăderea bruscă a acuității vizuale;
- la ginecolog – patologie de sarcină, pierderi de sarcină.

Trebuie menționat, că la apariția unor evenimente trombotice, după evaluarea inițială în funcție de specialitate, este recomandat un consult hematologic. La pacienții tineri este obligatorie luarea în discuție a trombofiliei în etiologia unor evenimente trombotice.

Opinia și practicile privind **testarea genetică a mutațiilor factorilor procoagulanți și anticoagulanți** variază. Unii doctori pledează pentru testarea tuturor pacienților cu tromboze, cu excepția cazului în care este prezentă malignitatea activă. Alții exclud testarea pacienților cu vârsta peste 60 de ani, în absența unui istoric familial de tromboză sau a unui eveniment trombotic anterior.

Există un consens în care se specifică că testarea ar trebui efectuată cel puțin în următoarele situații (acestea sunt recomandări generale pentru testarea oricărei trombofilii):

- Varsta <50 de ani în orice tromboză venoasă.
- Tromboză venoasă în locurile neobișnuite (cum ar fi vene hepatice, mezenterice și cerebrale).
- Tromboză venoasă recurentă.
- Tromboză venoasă și un istoric familial de boală trombotică.
- Tromboză venoasă la femeile gravide sau la femeile care iau contraceptive orale.
- Rudele persoanelor cu tromboză venoasă sub vârsta de 50 de ani.
- Infarctul miocardic la fumătorii sub 50 de ani.

Testarea poate fi, de asemenea, luată în considerare în următoarele situații:

- Tromboză venoasă, cu vârsta peste 50 de ani, cu excepția cazului în care este prezentă malignitate activă.
- Rudele persoanelor despre care se știe că au factorul V Leiden sau altă mutație.
- Femeile care au în anamneză pierdere recurentă de sarcină sau preeclampsie severă inexplicabilă, abrupție placentară, întârzierea creșterii intrauterine a fătului sau naștere de făt mort.
- Testarea poate fi utilă pentru pacienții tineri (<50 de ani) care dezvoltă tromboze arteriale acute în absența altor factori de risc pentru boala arterială ocluzivă aterosclerotică

Nu este recomandată:

- Testarea aleatorie a populației generale pentru factorul V Leiden sau alte mutații.
- Screening-ul de rutină pentru factorul V Leiden la gravidele asimptomatice sau femeile care utilizează contraceptive orale, cu excepția celor cu istoric personal de tromboembolism sau alți factori de risc medicali.
- Testarea pacienților cu antecedente personale sau familiale de tulburări trombotice arteriale (de exemplu, sindroame coronariene acute sau accident vascular cerebral), cu excepția situației speciale a infarctului miocardic la tineri fumători.
- Testarea prenatală, nici screening-ul nou-născuților de rutină.
- Testarea persoanelor cu factori de risc de mediu, cum ar fi chirurgia, trauma, paralizia și malignitatea, deoarece toți acești indivizi trebuie să primească profilaxia medicală adecvată pentru tromboză.

Pacienții care au fost diagnosticați cu factorul V Leiden și rezistență la APC urmează a fi testați prin metode molecular-genetice pentru varianta de protrombină G20210A, deoarece este a doua cea mai frecventă cauză de trombofilie (1-2% în populația generală).

Deficiențele de proteină S, proteină C și antitrombină III nu sunt testate de rutină din cauza heterogenității genetice și costurilor mari, dar pot fi identificate indirect prin teste de coagulare funcționale (timpul de tromboplastină parțial activată [TTPA], timpul de protrombină [PT], timpul de trombină [TT], antitrombina III, fibrinogenul

etc.) în special dacă există un istoric familial puternic de tromboză venoasă, cu condiția că pacienții în cauză nu adminstrează anticoagulante. Hiperhomocisteinemia trebuie luată în considerare ca un alt potențial factor de risc la cei care au fost identificați pozitivi pentru factorul V Leiden, fiind testată prin măsurarea homocisteinei plasmatice concomitent cu vitamina B₁₂ și acidul folic.

Mutația factorului V Leiden

Metodă – Real-time PCR (LightCycler): reacție de polimerizare în lanț cu detecție în timp real a produsului PCR acumulat, prin măsurarea fluorescenței emise; la sfârșitul ciclurilor de amplificare se efectuează genotiparea, prin analiza curbei de topire.

Interpretarea rezultatelor

Pentru un pacient se raportează unul din cele 3 rezultate posibile:

- genotip sălbatic homozigot (negativ pentru mutația factorului V Leiden);
- genotip heterozigot (conține o alelă sălbatică și una mutantă pentru factorul V);
- genotip mutant homozigot (conține ambele alele mutante).

Limite și interferențe

La nivelul genei factorului V, pe lângă mutația factorului V Leiden în poziția 1691, mai sunt posibile alte 3 mutații: 1692, 1689 și 1696. La genotipare, aceste mutații rare vor conduce la un rezultat fals-positiv (genotip heterozigot sau mutant homozigot). Deoarece numai mutația factorului V Leiden se asociază cu o rezistență crescută la proteina C-activată, toți pacienții care prezintă un rezultat pozitiv la testul PCR vor trebui să efectueze un test funcțional (de coagulare) pentru a evalua rezistența la proteina C-activată, în cazul în care acest screening nu s-a efectuat anterior.

Pentru determinarea mutației genei factorului II și a MTHFR metoda și principiul interpretării sunt aceleași.

Deficit de proteină C – Metodă. Interpretare

Pregătirea pacientului – à jeun; dacă pacientul se află sub terapie cu anticoagulante orale, acestea vor fi întrerupte cu 2 săptămâni înaintea recoltării; de asemenea, tratamentul cu heparină va fi întrerupt cu 2 zile înaintea recoltării probei de sânge.

Metoda – cromogenă (test de activitate); pentru activarea directă a proteinei C din plasmă se folosește un extract de venin de șarpe.

Interpretarea rezultatelor

Testul detectează ambele tipuri (I și II) de deficit, dar nu permite diferențierea lor. De aceea, în cazul obținerii unei activități scăzute a proteinei C, se recomandă testarea antigenului proteinei C.

Limite și interferențe

Nou-născuții prezintă o activitate scăzută a proteinei C; sarcina, folosirea contraceptivelor orale, statusul postoperator și dozele mari de heparină se pot asocia, de asemenea, cu o reducere a activității proteinei C.

PIVKA – proteine induse de antagoniștii de vitamina K, care apar în plasma pacienților tratați cu anticoagulante orale, pot interfera cu testul, conducând la o supraestimare a activității proteinei C. Pe de altă parte, prezența aprotininei în plasma testată poate determina o subestimare a activității proteinei C.

Deficit de proteină S – Metodă, Interpretare

Pregătirea pacientului– à jeun; dacă pacientul se află sub terapie cu anticoagulante orale, acestea vor fi întrerupte cu 2 săptămâni înaintea recoltării; de asemenea, tratamentul cu heparină va fi întrerupt cu 2 zile înaintea recoltării.

Metoda – test de coagulare care măsoară activitatea proteinei S.

Interpretarea rezultatelor

Testul detectează toate cele 3 tipuri de deficit, dar nu permite diferențierea lor. De aceea, în cazul obținerii unei activități scăzute a proteinei S se recomandă testarea antigenului proteinei S totale și proteinei S libere.

Limite și interferențe

Nou-născuții prezintă o activitate scăzută a proteinei S; sarcina, folosirea contraceptivelor orale, tratamentul cu heparină sau proba contaminată cu heparină (recoltare de pe cateter heparinizat) se pot asocia cu o reducere a activității proteinei S.

Prezența inhibitorilor de trombină (hirudin sau argatroban), anticoagulanților lupici sau altor anticorpi antifosfolipidici în plasma testată poate determina o supraestimare a activității

proteinei S. Pe de altă parte, rezistența la proteina C-activată (datorată mutației factorului V Leiden) poate induce măsurarea unei activități scăzute a proteinei S.

3.3. Principii de tratament al trombofiliilor ereditare în sarcină

În cazul trombofiliei în sarcină, tratamentul se stabilește în funcție de gradul de severitate al bolii, simptomele pacientei, dar și starea ei de sănătate (inclusiv dezvoltarea sarcinii).

În general, trombofilia ereditară în sarcină se tratează cu:

- Complexe de vitamine din grupul B și magneziu – magne B₆ .
- Acidul folic în doze de 5 mg/zi.
- Cardiomagnyl 75 mg – este un medicament combinat: acid acetilsalicilic și hidroxid de magneziu.
- Antiagregante plachetare – aspirina. Atenție, însă în cazul aspirinei, aceasta este contraindicată atât după săptămâna a 28-a de sarcină, cât și după naștere, în cazul în care proaspăta mămică prezintă simptomatologie de trombofilie.
- Anticoagulante – heparina. În cazul în care medicul stabilește că este nevoie de administrarea de heparină, gravida trebuie să fie internată. Tratamentul pentru trombofilie injectabil cu heparină trebuie întrerupt cu cel puțin 12 ore înainte de naștere.

Tratamentul pierderii recurente a sarcinii în cazurile de trombofilie ereditară

Există câteva studii care arată că tratarea femeilor care suferă de trombofilie ereditară prin administrarea anticoagulantelor este benefică; totodată, aceste studii au multe limitări.

Studiul LIVE-ENOX a comparat două doze de LMWH (enoxaparină, 40 față de 80 mg) pentru femeile cu și fără trombofilie. Tratamentul cu LMWH a început între 5 și 10 săptămâni de gestație. Prevalența trombofiliei a fost similară în ambele grupuri de tratament, iar rata natalității vii a fost de 84,3% la femeile care au primit 40 mg de enoxaparină și 78,3% la femeile care au primit 80 mg de enoxaparină. Ratele natalității vii au fost de 70,0%, 84,4%, 76,9% și 81,3% pentru femeile cu mutații

FVL, hiperhomocisteinemie, respectiv, alte tipuri de trombofilie. Diferențele dintre aceste rate ale natalității vii nu au fost semnificative ($P = 0,484$).

Subiecte de control:

- Caracterizați importanța diagnosticului prenatal al bolilor trombofilice în sistemul de profilaxie a patologiilor genetice.
- Analizați cele mai importante caracteristici ale metodelor invazive și neinvazive de diagnostic intrauterin al bolilor trombofilice.
- Numiți principiile de tratament al trombofiliei ereditare în sarcină.

Capitolul 4. ASPECTE CLINICE ALE MANAGEMENTULUI TROMBOZELOR VENOASE ÎN TIMPUL SARCINII

Introducere

Tromboembolismul venos, care cuprinde în sine tromboza venoasă profundă, tromboza venoasă superficială și embolismul pulmonar, reprezintă o problemă medicală globală, fiind caracterizat de incidența sporită și severitatea complicațiilor evolutive precoce și tardive. Dezvoltarea trombozei acute în orice parte a sistemului venos, de regulă, este determinată de modificarea echilibrului natural dintre factorii protrombotici și mecanismele protectoare, responsabile de menținerea statutului fluid al sângelui. Conform așa-numitei „triada lui Virchow” în patogeneza trombozei venoase un rol esențial îi revine: încetinirii fluxului sangvin, fenomenului de hipercoagulare și afectării endoteliului peretelui vascular. Specificul circulației sangvine în bazinul venei cave inferioare, caracterizată prin tendința spre stază venoasă, favorizează în mod direct procesul de trombogeneză. Drept urmare, mai mult de 95% din toate trombozele venoase afectează sistemul venos al membrilor inferioare, constituind, grație particularităților anatomico-fiziologice, cea mai reală sursă a embolismului pulmonar sever.

În timpul sarcinii și în perioada precoce de lăuzie în organismul femeii se observă activarea tuturor componentelor triadei lui Virchow. Tendința spre hipercoagulare la gravide este determinată atât de creșterea nivelului factorilor de coagulare, în special al fibrinogenului, și a factorului VIII, cât și de inhibiția

fiziologică a sistemului de anticoagulare și fibrinoliză. În timpul sarcinii se atestă scăderea sintezei proteinei S, creșterea rezistenței către proteina C-activată și reducerea concentrației plasminei, cauzată preponderent de impactul PAI-2 („*plasminogen activator inhibitor*” tip II) produs de placentă. Sensul fiziologic al hipercoagulării la gravide constă în prevenirea hemoragiei excesive în timpul nașterii. Modificările în sistemul de coagulare sangvină menționate mai sus se păstrează pe parcursul întregii sarcini și pe durata de cel puțin 6 săptămâni după naștere. Vasodilatarea sistemică cu mărirea diametrului venelor membrelor inferioare, ca urmare a influenței hormonale (în primul rând a nivelului crescut de progesteron și relaxin – o peptidă hormonală produsă de *corpus luteum*), și reducerea vitezei fluxului sangvin, ca urmare a compresiunii vasculare de către uterul mărit, conduc la dezvoltarea stazei venoase în bazinul venei cave inferioare. În trimestrul trei al sarcinii fluxul venos la nivelul membrelor inferioare se reduce cu aproximativ 50% de la normă. La rândul său, leziunea endoteliului vaselor sangvine în timpul nașterii, de asemenea, condiționează un risc sporit de dezvoltare a trombozei venoase.

În urma particularităților anatomo-fiziologice enumerate, pericolul dezvoltării flebotrombozei la gravide este semnificativ mai mare, decât la femeile neînsărcinate de aceeași vârstă. Conform datelor lui Greer I.A. (2015), riscul tromboembolismului venos crește de 10 ori în perioada antenatală și de 25 de ori în perioada postnatală. Aproximativ jumătate din cazurile de flebotromboză se înregistrează pe parcursul trimestrului trei de graviditate și câte 25% – în primul și al doilea trimestru. În primele șase săptămâni ale perioadei de lăuzie riscul trombozei este de 6 ori mai mare, comparativ cu următoarele 7-12 săptămâni. În pofida implementării pe scară largă a tromboprofilaxiei farmacologice, complicațiile tromboembolice venoase constituie una din cauzele majore ale morbidității și mortalității materne în țările economic dezvoltate, unde în ultimii 30 de ani s-a reușit reducerea mortalității cauzate de hemoragie, complicații septice și forme grave de gestoze. Incidența cazurilor trombozei venoase variază de la 0,5 până la 1,0 cazuri la 1000 de nașteri. Cea mai gravă și, în același timp tipică, complicație a trombozelor în sistemul venei cave inferioare este embolismul pulmonar, ce se dezvoltă aproximativ la 16% dintre

gravidele cu tromboză venoasă nediagnosticată și/sau netratată. Embolismul pulmonar se întâlnește în practica obstetricală de 3-4 ori mai des decât la femeile neînsărcinate.

Din punct de vedere anatomic tromboza acută se poate localiza atât în sistemul venos profund al membrelor inferioare (vene ileace, femurale, poplitee, vene gambiene), cât și în sistemul venelor superficiale (vena safena *magna* și vena safena *parva*). Localizarea anatomică și gradul de extindere a trombozei venoase în mare parte determină evoluția naturală a patologiei, manifestările clinice ale acesteia, conduita diagnostică și curativă, precum și posibilele complicații.

4.1. Tromboza venoasă profundă

Incidența trombozelor venelor profunde (TVP) ale membrelor inferioare la gravide depășește doar nesemnificativ frecvența afectării venelor subcutanate. În același timp, anume TVP reprezintă cea mai tipică sursă a emboliei pulmonare masive, iar diagnosticul și tratamentul oportun al trombozei acute au o importanță critică.

După cum a fost menționat anterior, drept cauză a dezvoltării TVP sunt modificările ce se produc în organismul femeii pe parcursul gravidității și în perioada de lăuzie. Pericolul trombozei crește substanțial dacă femeia suferă de forma ereditară sau dobândită a trombofiliei – patologie a sistemului de hemostază cu tendință de hipercoagulare. Conform celor menționate în capitolele precedente, o importanță clinică mai semnificativă printre trombofiliile ereditare au următoarele forme: rezistența față de proteina C, condiționată de mutația genei factorului V (Leiden); insuficiența proteinei C; proteinei S sau a antitrombinei III. Dintre stările trombofilice dobândite mai frecvent este întâlnit sindromul antifosfolipidic. Din punct de vedere clinic este important de a diviza stările trombofilice în cele „ușoare” (forme heterozigoți de mutația factorului V Leiden sau a genei protrombinei) și „severe” (factorul V Leiden homozigot, factorul II G20210A homozigot, insuficiența antitrombinei III sau a proteinelor C ori S, sindromul antifosfolipidic). Această divizare se bazează pe estimarea riscului dezvoltării evenimentului tromboembolic primar și celui recidivant, care în cazul trombofiliilor „ușoare” se mărește

aproximativ de 5 ori, iar în cele severe – mai mult de 10 ori față de populația generală. În pofida faptului că diferite forme de trombofilie pot fi diagnosticate aproximativ la jumătate din femeile gravide care dezvoltă tromboembolismul venos, efectuarea de rutină a „screening”-ului de laborator nu este recomandată. Cu excepția deficitului de antitrombină III (care poate afecta eficacitatea tratamentului cu heparinele) și a sindromului antifosfolipidic, confirmarea trombofiliei nu va afecta managementul trombozei și, astfel, nu este clinic argumentată. Prezența deficitului anticoagulantelor naturale poate fi suspectat la pacientele cu istoricul familiar distinct de tromboembolismul venos. Sindromul antifosfolipidic se suspectează în cazul asocierii evenimentelor trombotice (venoase sau arteriale) cu anamneza obstetricală agravată (așa-numitele criterii Sapporo revizuite): moartea intrauterină a fătului dezvoltat normal până la săptămâna a 10-a a gestației, nașteri premature cauzate de preeclampsie sau insuficiența placentară, trei sau mai multe avorturi spontane la termen mai mic de 10 săptămâni.

Teoretic, tromboza se poate dezvolta primar în orice sector al patului vascular venos. Trombozele care implică segmentul venos ilio-femural, de regulă, sunt definite ca „proximale”, iar cele localizate caudal de vena femurală comună – ca tromboze „distale”. Însă o descriere mai clară și mai amplă a gradului de extindere a procesului trombotic în sistemul venos profund, stabilită în baza rezultatelor investigațiilor imagistice, oferă așa-numita clasificare LET (*Lower Extremity Thrombosis*) care include 4 clase:

TVP clasa LET I. Se determină prezența maselor trombotice numai în venele profunde ale gambei (vene tibiale, vene musculare). Această clasă de tromboză mai este numită TVP distală izolată.

TVP clasa LET II. Tromboza venei poplitee cu sau fără răspândire spre vena femurală (vena femurală superficială), dar fără implicarea venei femurale comune. Tromboza non-ocluzivă a venei femurale comune, cauzată de extinderea apexului trombului dinspre vena femurală, se clasifică ca LET II, deoarece întoarcerea venoasă prin sistemul venei femurale profunde în astfel de situație nu este deteriorată.

TVP clasa LET III. Ocluzia trombotică a venei femurale comune cu sau fără extinderea maselor trombotice în venele iliace, dar fără implicarea venei cave inferioare. Tromboza venelor iliace externe și/sau comune fără implicarea venei femurale comune, la fel, se clasifică ca LET III, deoarece este blocată întoarcerea venoasă dinspre ambele vene femurale (profundă și superficială).

TVP clasa LET IV. Tromboza la nivelul venei cave inferioare în segmentul infra- sau suprarenal, cu sau fără tromboza concomitentă a venelor membrelor inferioare. Frecvența cazurilor de TVP proximală la gravide constituie aproximativ 70%, adică este ceva mai mare decât în medie la populație.

Circa 80% din TVP diagnosticate la gravide implică venele profunde pe stânga, ceea ce teoretic se explică prin compresiunea extrinsecă a venei iliace stângi de către artera iliacă dreaptă (sau / și artera ovariană) ce o intersectează. Important este faptul că majoritatea cazurilor de TVP la gravide se clasifică ca LET III, în timp ce la pacientele non-gravide această formă constituie circa 10%.

În funcție de amplasarea maselor trombotice în lumenul venos (determinată cu ajutorul metodelor de imagistică vasculară) există următoarele forme de TVP: tromboză parietală, tromboză ocluzivă și tromboză flotantă. În flebotromboza parietală fluxul sangvin prin segmentul venos afectat este parțial păstrat, iar masele trombotice pe tot parcursul sunt ferm aderate la peretele vascular. În caz de tromboză ocluzivă, lumenul vasului sangvin este complet obturat cu mase trombotice. Tromboza parietală și cea ocluzivă relativ rar se complică cu un episod clinic semnificativ de TEAP și sunt uneori definite ca tromboze non-emboligene. Sub termenul de tromboză flotantă se subînțelege – un apex trombotic mobil, vizualizat în timpul examenului imagistic, care nu aderă la pereții venei, are un singur punct de atașare la masele trombotice ocluzive localizate mai distal și prezintă mișcări

oscilatorii („pendulare”) spontane sau provocate. În cazul pierderii punctului de fixare trombul flotant se transformă în embol. Deși pare a fi logică asocierea trombozei flotante cu riscul elevat de embolism pulmonar, datele științifice disponibile nu sunt suficiente pentru confirmarea acestei ipoteze. Respectiv, majoritatea ghidurilor și consensurilor de experți actuale nu recomandă modificarea tacticii curative în formele flotante ale TVP, inclusiv la gravide și lăuze.

Simptomatologie. Manifestările clinice ale TVP sunt determinate de localizarea maselor trombotice, gradul de extindere al acestora și, într-o anumită măsură, de forma trombozei. În majoritatea cazurilor, TVP clasa LET III este însoțită de o simptomatologie clinică semnificativ mai exprimată, comparativ cu tromboza venelor gambiene. Tromboza parietală dereglează ne semnificativ hemodinamica venoasă și, ca urmare, poate avea o evoluție complet asimptomatică. Totodată, este necesar de a sublinia că din punct de vedere clinic este imposibilă diferențierea formelor ocluzive, non-ocluzive și flotante de tromboză. Prin urmare, diagnosticul definitiv poate fi stabilit numai după obținerea rezultatelor examinărilor imagistice vasculare, realizate de un specialist experimentat.

Manifestările clinice ale trombozei periferice sunt destul de sărace. Bolnavii pot acuza dureri ne semnificative în regiunea mușchilor gastrocnemieni, ce se accentuează în ortostatism și în timpul mersului. La inspecție este detectat un edem moderat al plantei și regiunii articulației talocrurale. Cu scop de obiectivizare a edemului poate fi întreprinsă măsurarea circumferinței gambei cu o bandă gradată, comparând rezultatul obținut cu cel al membrului contralateral neafectat. În diagnosticul trombozei venoase semnificativă este diferența perimetrelor, ce depășește 2 cm. Vizual se poate aprecia o cianoză moderată a pielii gambei și plantei, ce se intensifică în poziția ortostatică a pacientului.

Palpator se determină hipertermia tegumentelor pe partea afectată și, în unele cazuri, durere în regiunea fosei poplitee. În trecut, un anumit rol în diagnosticarea TVP le revenea simptomelor clinice „clasice” – semnelui Homans și semnelui Mozes. Simptomul Homans pozitiv constă în accentuarea durerilor în regiunea mușchilor gastrocnemieni în timpul flexiei dorsale pasive a plantei. Simptomul

Mozes se consideră pozitiv dacă durerea la compresiunea mușchilor gambieni în sens antero-posterior este mult mai pronunțată decât cea în urma compresiunii bilaterale. Însă, la etapa actuală aceste probe clinice nu mai sunt recomandate, deoarece rata rezultatelor fals-pozitive și fals-negative depășește 50%, comparativ cu metodele imagistice vasculare.

Trombozele clasa LET III-IV (localizare ilio-femurală sau ilio-cavală) decurg cu simptomatologia mult mai expresivă. De regulă, boala debutează brusc cu dureri în regiunea plicii inghinale și ascensiunea temperaturii corporale. Peste o perioadă de timp durerea se răspândește pe întregul membru afectat și, de asemenea, spre regiunea lombară și cea iliacă. Intensitatea durerii variază de la moderată până la foarte intensă, fapt ce limitează mișcările în articulațiile membrului inferior sau uneori face imposibilă deplasarea activă a pacientei. În cazul extinderii procesului trombotic pe vena iliacă internă și venele bazinului, durerea poate iradia spre perineu, fiind asociată de tenesme și fenomene disurice. Temperatura corporală crește până la 38°C și mai mult, și în majoritatea absolută a cazurilor nu cedează pe fundal de terapie cu preparate antibacteriene. Inspecția va detecta un edem exprimat al întregului membru inferior de la plantă până în regiunea inghinală, cianoză sau, dimpotrivă, paloarea tegumentelor membrului afectat și accentuarea conturului rețelei venoase subcutanate în regiunea coapsei. La inspecție se apreciază hipertermie cutanată în proiecția vaselor magistrale, palpator se percepe o durere: în regiunea fosei poplitee, pe parcursul canalului femural Hunter, în regiunea inghinală. Pulsația arterelor magistrale ale membrului inferior este păstrată, dar uneori nu poate fi apreciată pe plantă din cauza edemului pronunțat.

Scorurile clinice Wells și Geneva, elaborate pentru estimarea gradului de probabilitate pre-test a trombozei venoase și embolismului pulmonar în populația generală, nu sunt informative la pacientele gravide și respectiv utilizarea acestora nu este recomandată de ghidurile contemporane. Pentru excluderea TVP în timpul sarcinii a fost elaborat un scor alternativ, cunoscut ca regula „LEFT” (2009), care include trei componente: „L” (*left*) – afectarea membrului inferior stâng; „E” (*edema*) – edem al gambei cu diferența circumferinței ce depășește 2, comparativ cu membrul

contralateral; „FT” (*first trimester*) – adresarea pacientei în primul trimestru al sarcinii. Dacă toate trei componente sunt absente – probabilitatea clinică a diagnosticului de TVP este mică.

Edemul în trombozele venoase trebuie diferențiat de alte stări patologice, ce sunt însoțite de edemul membrelor inferioare. Edemul sau pastozitatea membrelor inferioare deseori sunt observate în evoluția normală a sarcinii, fiind determinate de modificările metabolismului hidro-salin, ale tonusului și permeabilității vaselor sangvine. Spre deosebire de TVP, „edemul gravidelor” este mereu simetric, se dezvoltă treptat și nu este însoțit de sindromul dolo. În același timp, edemele fiziologice nu rareori maschează manifestările flebotrombozei în perioada prenatală, ceea ce poate conduce la o eroare diagnostică și la inițierea tardivă a terapiei.

În perioada de lăuzie majoritatea greșelilor diagnostice sunt comise la etapa precoce a TVP, până la dezvoltarea edemului vizibil. Ascensiunea temperaturii corporale este atribuită lactostazei, patologiei pulmonare sau renale, iar senzațiile dolo în regiunile iliacă, inghinală și perineală – proceselor inflamatorii ale organelor genitale sau sarcinii propriu-zise. Doar apariția, peste o perioadă de timp, a edemului dureros ce implică întreaga extremitate inferioară permite instalarea diagnosticului corect. Mult mai rar este necesară diferențierea flebotrombozei la gravide de așa patologii ca insuficiența arterială acută, limfedemul, flegmonul anaerob, tumorile osoase și ale țesuturilor moi ale membrelor inferioare.

Diagnostic. Diagnosticul de laborator și instrumental este necesar tuturor gravidelor cu TVP suspectată clinic, ținând cont de faptul că specificitatea examenului clinic nu depășește 10% chiar dacă este realizat de către un specialist experimentat. Mai mult ca atât, o astfel de atitudine este justificată nu numai de imposibilitatea excluderii diagnosticului doar pe baza datelor clinice, dar și de necesitatea obținerii informației referitoare la localizarea, răspândirea și caracterul procesului trombotic în sistemul venos profund și superficial.

În pofida părerii răspândite, examenele de laborator de rutină: analiza generală de sânge, nivelul protrombinei și al fibrinogenului, nu sunt informative în diagnosticul flebotrombozei acute. La momentul actual, cel mai frecvent utilizat test

de laborator ce permite constatarea prezenței procesului trombotic intravascular la pacientele non-gravide, este aprecierea nivelului plasmatic al D-dimerului – un produs al degradării fibrinei în procesul de fibrinoliză. Neajunsul testului constă în specificitatea redusă la femeile gravide, ce se explică prin creșterea nivelului D-dimerului pe durata unei sarcini normale sau complicate (naștere prematură, decolarea placentei, preeclampsie) și a perioadei de lăuzie. În cadrul studiului multicentric vast „DiPEP”, realizat în anul 2017, a fost demonstrată lipsa valorii diagnostice a D-dimerilor pentru diagnosticul tromboembolismului venos la gravide. Respectiv, ghidul clinic elaborat recent de Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară (2021) recomandă a ne se utiliza acest test la femeile gravide (recomandare de nivel B).

Metoda cea mai informativă și accesibilă de diagnostic instrumental al flebotrombozei, ce permite obținerea datelor cu referire la extinderea și caracterul acesteia, este ultrasonografia vasculară duplex. Principiul metodei este bazat pe unificarea și suprapunerea uneia asupra alteia în regim *online* a imaginii ultrasonore bidimensionale a vasului sangvin („*grey scale*”) și codificării „*color Doppler*”, ce reprezintă fluxuri sangvine de diverse orientări și viteze codificate prin culori. În timpul efectuării ultrasonografiei duplex la bolnavele cu suspiciune la TVP se apreciază următorii parametri: prezența și caracteristicile vitezei fluxului sangvin spontan în venă, prezența incluziunilor intraluminal patologice ecopozitive, mărirea diametrului venei, posibilitatea compresiunii venei cu transductorul ultrasonografului. Ultimul criteriu este cel mai important în sens practic. În mod normal, aplicarea compresiiei moderate cu transductorul ultrasonor în proiecția venei profunde conduce la colabarea completă a acesteia, „alipirea” pereților și sistarea fluxului venos sangvin. În cazul prezenței maselor trombotice în lumenul venei examinate compresiunea ultimei este imposibilă sau doar parțială. Valoarea diagnostică înaltă a manevrei sus-numite a servit drept motiv, pentru care metoda dată a fost denumită „ultrasonografie compresională”. Un avantaj indiscutabil al „ultrasonografiei compresionale” îl reprezintă simplitatea metodei și posibilitatea efectuării acesteia de orice medic cu ajutorul oricărui ultrasonograf standard, inclusiv modele portabile. În

mod standard, compresia cu transductor se aplică în 2 puncte – în regiunea inghinală (compresia venei femurale comune) și în fosa poplitee (compresia venei poplitee). Pentru TVP cu localizare proximală sensibilitatea și specificitatea ultrasonografiei depășește 90%. Ultrasonografia duplex permite și depistarea formei flotante a TVP. În forma flotantă a trombozei în lumenul venei se apreciază o formațiune ecopozitivă rotunjită, dispusă central în raport cu secțiunea transversală a vasului. În spațiul dintre tromb și peretele venos fluxul este păstrat, iar apexul trombului efectuează mișcări oscilatorii. Cu referire la pacientele gravide, la avantajele ultrasonografiei duplex se mai atribuie și absența invazivității și a iradierii fătului în dezvoltare. Luând în considerare cele enumerate, duplex-scanarea reprezintă o metodă standard de diagnostic al trombozelor venoase în sistemul venei cave inferioare și este recomandată în toate ghidurile contemporane ca standardul diagnostic de referință.

La neajunsurile relative ale ultrasonografiei duplex pot fi atribuite dificultățile de vizualizare a celei mai distale (veneale gambei) și celei mai proximale (vena iliacă comună și vena cavă inferioară) regiuni ale sistemului venos al membrului inferior. Deoarece trombozele venelor gambiene sunt predispuse spre creștere în sens proximal (veneale poplitee, femurală), informativitatea redusă a duplex-scanării în diagnosticarea TVP periferice este compensată de posibilitatea efectuării examinării repetate în dinamică.

După cum s-a menționat anterior, în majoritatea cazurilor TVP asociată cu sarcina se referă la forma proximală cu afectarea izolată a venelor iliace. În astfel de situație, în special în trimestrul trei al sarcinii, ultrasonografia compresională, la fel, ca și examinarea completă duplex poate fi neinformativă. Astfel, în prezența tabloului clinic cert de flebotromboză ilio-femurală (edemul total al membrului inferior cu dureri în regiunea inghinală și cea lombară) și rezultate negative sau dubioase ale duplex-scanării, este indicată utilizarea metodelor alternative de imagistică vasculară. Folosirea flebografiei cu contrastare prezintă cel mai mare pericol pentru făt în primele 12 săptămâni de graviditate, în legătură cu frecvența înaltă a dezvoltării viciilor congenitale ale fătului și a maladiilor oncologice în frageda copilărie. Efectuarea unicelor explorări radiologice cu contrast în perioadele mai tardive ale

sarcinii este considerată relativ inofensivă. Cercetările epidemiologice au demonstrat că iradierea intrauterină a fătului în doze mai mici de 50 mGy nu este în coraport cu teratogeneza, dar totuși sporește riscul dezvoltării patologiilor oncologice aproximativ de două ori. Iradierea maximă a fătului pe durata efectuării flebografiei bilaterale nu depășește 6,5 mGy. Ca alternativă a flebografiei cu contrastare pot servi: tomografia computerizată spiralată cu contrastare și rezonanța magnetică nucleară. Rezonanța magnetică are o serie de avantaje – lipsa radiației ionizante și posibilitatea vizualizării trombului în lumenul vascular fără administrare de contrast. În același timp, efectele nocive ale câmpului electromagnetic asupra fătului nu pot fi excluse complet.

O atenție deosebită merită diagnosticul tromboemboliei pulmonare în timpul sarcinii și în perioada de lăuzie. Simptomele clinice de bază ce permit suspectarea embolismului pulmonar sunt dispneea, durerile în torace, hipotonia și tahicardia. În același timp o simptomatologie similară poate fi determinată de prezența pneumoniei la gravidă, de exacerbarea patologiilor cronice sau de dezvoltarea edemului pulmonar pe fundalul preeclampsiei. În asemenea cazuri este indicată efectuarea radiografiei panoramice a plămânilor. Radiografia se efectuează nu cu scopul confirmării sau infirmării diagnosticului de embolism pulmonar, ci pentru diagnosticul diferențial cu stările patologice amintite mai sus. La fel, cu scopul excluderii patologiei somatice la nivelul cordului, trebuie efectuate electrocardiografia și ecocardiografia. Datele ecocardiografiei moderne permit nu doar excluderea patologiei aparatului valvular al inimii și miocardului, ci și oferă o amplă informație despre hemodinamica intracardiacă, demonstrând obiectiv dezvoltarea cordului pulmonar acut în caz de embolie pulmonară. Dacă patologiile somatice ce pot simula tabloul clinic de embolie sunt excluse, iar flebotromboza e confirmată instrumental, este rațională suspectarea prezenței emboliei pulmonare. În caz de diagnostic dubios sau negativ de TVP, pentru a confirma embolia pulmonară este recomandată scintigrafia perfuzională pulmonară cu ^{99m}Tc sau scintigrafia pulmonară ventilatorie cu ^{133}Xe , însă disponibilitatea acestor metode este foarte limitată în special în situații de urgență. Absența dereglărilor fluxului sangvin pulmonar, confirmată prin răspândirea

uniformă a preparatului radioactiv la scintigramă, permite excluderea completă a diagnosticului de embolism pulmonar. La pacientele cu forme severe de embolism, asociate cu instabilitatea hemodinamică, este preferabilă angiopulmonografia prin tomografie computerizată datorită rapidității și sensibilității înalte a acestei metode.

Testarea pentru stările trombofilice, de regulă, nu se efectuează în perioada sarcinii și în faza acută a trombozei. Această poziție se argumentează prin următoarele: sarcina fiziologică frecvent este asociată cu deficitul natural de anticoagulante (în special a proteinei S), tratamentul anticoagulant are influență asupra rezultatelor unor teste (activitatea proteinei C și S, rezistența la proteina C-activată, anticoagulantul lupic), iar diagnosticarea trombofiliei în majoritatea cazurilor nu indică asupra necesității de modificare a tratamentului TVP. Pentru confirmarea sindromului antifosfolipidic la persoane cu prezența criteriilor clinice Sapporo se efectuează trei teste de laborator: testul pentru prezența anticoagulantului lupic în plasmă, titrul de anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM, titrul înalt de anticorpi anti- β -2 glicoprotein-I. Testarea se efectuează repetat, cu interval de 3 luni între investigații. În funcție de rezultatele testării, diagnosticul se exclude sau se confirmă prezența sindromului antifosfolipidic triplu (toate 3 teste sunt pozitive), dublu (2 teste pozitive) sau mono-pozitiv (un singur test pozitiv). Numărul de teste pozitive se află în corelație directă cu riscul complicațiilor venoase tromboembolice.

Tratament. Similar cu populația generală, tratamentul TVP la gravide urmărește câteva scopuri de bază: stoparea progresării ulterioare a trombozei, prevenirea dezvoltării emboliei pulmonare masive, precum și a sindromului posttrombotic al membrelor inferioare în perioada tardivă. Gravidele și lăuzele cu TVP necesită tratament staționar, de preferință în instituțiile medicale unde există serviciu obstetrical-ginecologic și specialiști de profil chirurgie vasculară sau chirurgie generală. Dacă starea pacientei nu este gravă, respectarea regimului strict la pat nu este obligatorie, deoarece lipsa activității fizice pe de o parte contribuie la staza venoasă și la progresarea trombozei și, pe de altă parte, nu poate proteja de dezvoltarea emboliei pulmonare. O condiție importantă a mobilizării pacientei este aplicarea bandajului sau a ciorapului compresiv pe membrul inferior afectat. Inițierea

precoce și durată îndelungată (inclusiv perioada după externare) a compresiunii elastice poate diminua severitatea manifestărilor clinice ale bolii posttrombotice pe viitor. Pe durata aflării în staționar pacienta trebuie instruită despre tehnica corectă de aplicare a bandajului elastic. Bandajul se aplică în poziție orizontală, de la baza degetelor piciorului până la treimea superioară a coapsei. Presiunea care exercită bandajul trebuie să se micșoreze treptat în sens ascendent: de la maleole spre regiunea inghinală.

Similar cu alți bolnavi cu TVP, baza terapiei flebotrombozei la gravide și la pacientele în perioada de lăuzie o reprezintă farmacoterapia cu anticoagulante. Dacă există suspiciuni fundamentale pentru diagnosticul de TVP – anticoagularea terapeutică trebuie să fie inițiată cât mai precoce, fără reținere pentru confirmarea imagistică a trombozei. Tratamentul este mereu început cu anticoagulantele directe: heparină nefracționată sau heparină cu masă moleculară mică. Eficacitatea ambelor forme în tratamentul TVP este practic identică, însă folosirea heparinelor cu masă moleculară mică are un șir de avantaje practice: utilizarea seringilor dozate, calea subcutanată de administrare și numărul redus de administrări, lipsa necesității monitorizării continue de laborator. Mai mult ca atât, utilizarea heparinei cu masă moleculară mică mai rar conduce la dezvoltarea la gravide a complicațiilor hemoragice, trombocitopeniei heparin-induse tip II și a osteoporozei cauzate de administrarea îndelungată a heparinei. Heparina nu penetrează bariera fetoplacentară și, respectiv, nu conduce la teratogeneză și complicații hemoragice la făt. Deși toate heparinele sunt secretate în cantități neînsemnate cu laptele matern, ele nu se absorb din tractul gastrointestinal al sugarului și, respectiv, pot fi utilizate în perioada de lactație. Până la inițierea tratamentului anticoagulant pacientelor li se recoltează analiza generală a sângelui, testele standard de coagulare sangvină, ureea, creatinina și probele hepatice.

În cazul utilizării pentru tratamentul TVP a heparinei nefracționate se recomandă următoarele scheme terapeutice. Pentru tratamentul trombozelor venoase proximale masive este preferabilă infuzia intravenoasă continuă a heparinei. Înainte de inițierea perfuziei, pentru atingerea unui efect rapid, se administrează intravenos în

bolus 5000 UA de heparină. Doza ulterioară nictemerală este stabilită în conformitate cu coraportul 18 UA/kg/oră, ce în medie constituie cca 30.000 UA în zi. O schemă alternativă este administrarea subcutanată a heparinei nefracționată în doză de 250 UA/kg o dată la 12 ore. Eficacitatea dozei calculate de heparină este evaluată după rezultatele aprecierii timpului parțial activat al tromboplastinei (TTPA). Doza administrată a preparatului este selectată în așa mod, încât TTPA să crească de 1,5-2 ori în raport cu valoarea inițială (de exemplu, de la 35-40 la 60-80 de secunde). La administrarea intravenoasă a heparinei TTPA se determină din 6 în 6 ore, iar la administrarea subcutanată – de două ori pe zi. Dacă valorile „șintă” ale TTPA nu pot fi atinse la administrarea heparinei sodice în doză mai mare de 35.000 UA/zi pacienta trebuie considerată a fi rezistentă la heparină. Efectuarea tratamentului cu heparină nefracționată fără controlul de laborator al eficacității acesteia reprezintă cea mai răspândită deviere a practicii reale de la recomandările portocoalelor clinice naționale și internaționale, precum și cauza de bază a ineficienței anticoagulării și apariției complicațiilor. Cu scop de diagnostic oportun al trombocitopeniei heparin-induse, pacienților tratați cu heparină nefracționată li se determină numărul de trombocite în sânge după 5-10 zile de tratament. Reducerea numărului trombocitelor cu 30-50% față de valorile inițiale servește drept indicație pentru sistarea administrării heparinei în legătură cu pericolul înalt de dezvoltare a complicațiilor (tromboze arteriale și venoase noi, necroze cutanate, reacții sistemice grave).

Cum a fost deja menționat, la gravide este preferabilă utilizarea heparinelor cu masă moleculară mică. La această grupă de preparate se referă: nadroparina calcică (Fraxiparin), dalteparina sodică (Fragmin) și enoxaparina sodică (Clexan). Pentru tratamentul TVP remediile enumerate se administrează subcutanat la fiecare 12 ore în următoarea doză unică: 0,01 ml/kg – pentru nadroparină, 120 UA/kg – pentru dalteparină și 1 mg/kg – pentru nadroparină. Administrarea heparinelor fracționate într-o singură priză demonstrează eficacitatea comparabilă cu administrarea de două ori pe zi. În acest caz se recomandă următoarele doze: 0,018 ml/kg – pentru nadroparină și 1,5 mg/kg – pentru enoxaparină. Controlul de laborator, de regulă, se reduce la determinarea unică a numărului de trombocite la finele primei săptămâni de

tratament, deși probabilitatea trombocitopeniei induse de heparine fracționate în timpul sarcinii este extrem de mică. Eficacitatea și siguranța dozei de heparină fracționată, calculată pe masa corporală poate fi suboptimală la pacientele cu greutatea corpului mai mică de 50 sau mai mare de 90 de kilograme. Corecția dozei în astfel de situații poate fi efectuată în baza determinării nivelului de activitate anti-factorul Xa din plasma pacientului.

În varianta „clasică” de tratament al TVP heparinoterapia inițială este urmată de administrarea anticoagulantelor indirecte – antagoniștilor vitaminei K. Însă la pacientele gravide utilizarea anticoagulantelor indirecte este strict contraindicată, din motivul că acestea traversează bariera feto-placentară și pot provoca, în primul trimestru de graviditate, anomalii specifice de dezvoltare (condrodisplazia hipoplasică), iar la termene mai tardive – patologia sistemului nervos central (microcefalia, atrofia cerebelară, vicii Dandy-Walker, atrofia corpus-ului callosum, atrofia nervului optic cu cecitate). Mai mult ca atât, anticoagulantele indirecte, pătrunzând transplacentar, pot produce hemoragii la nivelul placentei, soldându-se cu moartea intrauterină a fătului și avort spontan sau pot contribui la dezvoltarea complicațiilor hemoragice la nou-născuți (în special a hemoragiilor intracerebrale). În același timp, anticoagulantele indirecte nu sunt active în laptele matern și pot fi administrate în perioada de alăptare. Anticoagulantele orale noi sau așa-numitele DOAC-uri (*Direct Oral Anticoagulants*), deși se utilizează tot mai frecvent la bolnavii cu tromboze venoase, sunt contraindicate în sarcină și alăptare. Testarea DOAC-urilor pe animale de laborator a demonstrat posibile efecte teratogene, iar datele clinice în această privință sunt absente la momentul actual.

În dezvoltarea TVP în timpul sarcinii, heparinele cu masă moleculară mică se administrează în doze curative până la naștere și cel puțin 6 săptămâni post-partum (recomandarea de clasa IB a Societății Europene de Chirurgie Vasculară). Independent de forma trombozei și trimestrul sarcinii, durata minimă de tratament anticoagulant constituie 3 luni. În perioada tardivă administrarea heparinelor poate fi înlocuită de antagoniștii vitaminei K. Pentru a realiza corect trecerea de la anticoagulantele directe pe cele indirecte, administrarea heparinelor se continuă și

concomitent se indică antagoniștii vitaminei K. Preparatul de elecție este Warfarina, doza inițială a căruia constituie 5-6 mg/zi enteral. Indicele eficacității terapiei cu anticoagulante indirecte este valoarea indexului protrombinic. Alt criteriu, mai sigur, este indicele standardizat INR (*International Normalized Ratio*), ce ia în calcul sensibilitatea reactivului utilizat pentru analiză (tromboplastina). Doza anticoagulantelor indirecte se selectează individual, astfel ca indexul protrombinic să varieze între 30% și 60%, ceea ce aproximativ corespunde „ferestrei terapeutice” INR – 2,0-3,0. Administrarea simultană a anticoagulantelor directe și indirecte continuă până la atingerea INR > 2,0 pe parcursul a două zile consecutive, după care heparina se exclude.

Dacă flebotromboza s-a dezvoltat în perioada de lăuzie, atunci tratamentul cu anticoagulante indirecte poate fi inițiat din zilele a 3-a – a 5-a ale heparinoterapiei. Sistarea administrării heparinei se efectuează în conformitate cu criteriile enumerate anterior (INR 2-3). Durata administrării anticoagulantelor indirecte în perioada de lăuzie variază de la 3 luni (primul episod de TVP, forma distală) până la 6-12 luni (tromboza repetată, TVP LET III-IV). În cazul confirmării ulterioare prin testele de laborator a uneia din formele grave ale trombofiliei congenitale (insuficiența antitrombinei III, a proteinei C sau S, sindromul antifosfolipidic) durata terapiei anticoagulante poate fi extinsă pe o perioadă nedeterminată.

La momentul actual tratamentul intervențional sau chirurgical al TVP se aplică doar în cazuri excepționale: în cazul caracterului emboligen (flotant) al trombozei, dereglările severe ale hemodinamicii venoase cu pericolul dezvoltării gangrenei venoase și contraindicațiile pentru realizarea sau ineficacitatea terapiei anticoagulante. Se efectuează următoarele tipuri de intervenții: plasarea endovasculară a cavafiltrelor, plicația chirurgical transperitoneală a venei cave inferioare, ligaturarea venei femurale superficiale, trombectomia din venele profunde. Este necesar de a sublinia că ghidurile contemporane nu recomandă implantarea de rutină a cavafiltrului în formele flotante ale trombozei atât în populația generală, cât și pe parcursul sarcinii. O excepție reprezintă gravidele care dezvoltă TVP în ultimele săptămâni ale sarcinii. Imposibilitatea utilizării anticoagularii terapeutice în timpul

nașterii și riscul elevat al embolismului pulmonar argumentează implantarea filtrelor temporare care trebuie să fie extrase cât mai precoce în perioada post-partum. Utilizarea pentru tratamentul TVP la gravide a trombolizei dirijate prin cateter este limitată de contraindicații pentru utilizarea activatorilor plasminei și riscurile asociate impactului radiației ionizante.

Decizia referitoare la păstrarea sarcinii sau întreruperea medicală a acesteia în caz de dezvoltare a TVP se ia individual, în funcție de termenul de gestație, severitatea trombozei, starea gravidei și a fătului. La momentul actual indicații pentru întreruperea sarcinii pe motiv de TVP se înregistrează foarte rar, și de regulă, acestea sunt bazate pe progresarea hipoxiei fetale și pe pericol de avort spontan. În celelalte cazuri, sarcina poate fi prezervată. În TVP, dezvoltată în trimestrul al treilea, sarcina nu trebuie întreruptă, cu excepția cazurilor prezenței patologiei obstetricale concomitente, ce necesită terminarea urgentă a gravidității (decolarea placentei, forme grave ale gestozei tardive). Cu scop de profilaxie a hipoxiei cronice și hipotrofiei fetale se indică tratament orientat spre ameliorarea circulației sangvine uteroplacentare – dezagregante, spasmolitice, cocarboxilaza, acidul folic, metionina, vitaminele grupei B.

În planificarea nașterii la gravidele cu TVP se iau în considerare durata, caracterul trombozei și situația obstetricală individuală. În general este preferabilă finalizarea sarcinii pe cale naturală (cu inducerea programată a travaliului), deoarece operația cezariană provoacă modificări mult mai semnificative în sistema de hemostază și conduce la o imobilizare mai îndelungată a bolnavei. Nașterea are loc pe fundalul trecerii de la doze curative la doze profilactice de heparine cu masă moleculară mică cu o zi înainte de data stabilită, omiterea anticoagulantelor în travaliu și reinițierea dozei terapeutice după obținerea hemostazei obstetricale suficiente. Este recomandată utilizarea compresiunii elastice a membrilor inferioare și analgeziei adecvate. În cazul terapiei cu anticoagulate, anestezia regională (epidurală) trebuie să fie utilizată cu mare precauție. Puncția spinală trebuie să fie efectuată nu mai devreme decât 24 de ore după ultima administrare a dozei curative de heparină, cateterul epidural se extrage minimum peste 12 ore după ultima

administrare a heparinei fracționată, iar anticoagularea terapeutică se reinițiază peste 4 ore după extragere a cateterului. Pentru profilaxia compresiunii îndelungate a venelor pelviene în perioada de travaliu, se recurge la activarea artificială a travaliului și la folosirea frecventă a perineotomiei. Indicație pentru operația cezariană servește prezența trombului flotant proximal în lipsa posibilității plasării endovasculare a cavafiltrului. În astfel de cazuri, simultan cu intervenția operatorie obstetricală, poate fi efectuată plicația venei cave inferioare.

Prezența TVP în anamneză nu reprezintă o contraindicație pentru următoarele sarcini și nașteri, deși acestea nu sunt dorite pe durata primului an de la episodul trombotic. După suportarea trombozei și finalizarea tratamentului anticoagulant se recomandă examinarea pacientei în vederea depistării trombofiliei congenitale sau dobândite. După cum a fost menționat în capitolele anterioare, screening-ul stărilor trombofilice este indicat în mod special femeilor cu anamneză familială (complicații tromboembolice venoase la rudele apropiate) și obstetricală (preeclampsie precoce și severă, întreruperi ale sarcinii) agravată. În lipsa diagnosticului confirmat de trombofilie, gravidele necesită profilaxie nespecifică prenatală: regim activ, bandaj elastic, venotonice (preparatele diosminului) și antiplachetare (aspirină), cu indicarea unei cure scurte de heparinoprofilaxie în perioada post-partum. Pacienta trebuie preîntâmpinată despre eventualitatea recurenței TVP și necesitatea adresării urgente după ajutor medical la apariția simptomatologiei. Pericolul complicațiilor tromboembolice venoase la gravide în unele forme ale trombofiliei (insuficiența antitrombinei III) ajunge până la 50%. Aceste paciente necesită indicarea dozelor profilactice de heparină pe perioada întregii sarcini. A se lua în considerare că contracepția hormonală este contraindicată pe viață femeilor cu complicații venoase tromboembolice în anamneză. Riscul dezvoltării sindromului posttrombotic la pacientele care au suportat TVP în timpul sarcinii depășește 60% – semnificativ mai frecvent decât în populația generală, probabil din cauza predominării formelor proximale (LET III-IV) a trombozelor.

4.2. Tromboza venoasă superficială.

După cum s-a indicat la începutul capitolului, trombozele venoase pot afecta nu doar venele profunde ale membrului inferior, ci și cele superficiale (subcutanate). Mai frecvent tromboza se dezvoltă în vene varicos dilatate – fiind definită ca varicotromboflebită. Frecvența sumară a tromboflebitelor superficiale în practica obstetricală este greu de estimat, însă unele surse indică cifra aproximativă ce constituie circa 7 cazuri la 10.000 de nașteri, pe când altele raportează incidența de 0,1%. Aproximativ în 10% din cazuri se remarcă asocierea tromboflebitei superficiale cu TVP. Se consideră că riscul tromboembolismului venos la pacientele gravide cu tromboză superficială este dublu, comparativ cu gravidele sănătoase, și constituie de la 0,8 până la 2 cazuri la 1000 de nașteri / sarcini. În majoritatea cazurilor, procesul trombotic în sistemul venos superficial nu prezintă un pericol nemijlocit pentru viața bolnavei. În același timp, tromboflebita superficială se poate răspândi spre venele profunde prin intermediul joncțiunii safenofemorale, joncțiunii safenopopliteale sau venelor perforante. În astfel de situație masele trombotice trec din vasele sangvine cu diametru mic în vene de calibru mare și nimeresc într-un torent sangvin intensiv, ce predispune spre formarea trombilor flotanți și spre posibilă embolie. Zona tipică de trecere a procesului trombotic de pe venele superficiale spre cele profunde este crosa venei safene mari, numită în trecut „incubatorul emboliilor fatale”. În același timp, trebuie de menționat, că, conform datelor contemporane, obținute datorită aplicării pe scară largă a metodelor de imagistică vasculară, riscul emboligen mai frecvent este determinat de coexistența trombozei venoase superficiale și TVP, dar nu de extinderea trombului prin joncțiunile anatomice venoase.

Din punct de vedere anatomic trombozele venoase superficiale se clasifică în tromboza venelor varicoase (varicotromboflebita) și tromboflebita venelor non-varicoase. O altă clasificare include tromboza în sistemul v. safena magna, în sistemul v. safena parva și tromboza venelor non-safeniene. Extinderea procesului trombotic în venele subcutanate se descrie conform clasificării Verrel-Steckmeier ce prevede 4 tipuri de tromboflebită: tipul I – tromboza în trunchiul safenian nu se extinde până la nivelul joncțiunilor cu venele profunde; tipul II – tromboza

trunchiului safenian până la nivelul joncțiunilor cu venele profunde; tipul III – tromboza trunchiului safenian cu prolabarea maselor trombotice prin joncțiuni cu venele profunde în vena femurală comună sau poplitee, tipul IV – coincidența trombozei venoase superficiale cu TVP. Tromboza izolată a tributarelor varicoase este definită ca tromboflebită non-axială.

Simptomatologie. Manifestările clinice ale tromboflebitei superficiale sunt bine cunoscute și în majoritatea cazurilor permite stabilirea diagnosticului corect doar în baza examenului clinic al pacientului. Simptomele tipice locale includ: durerea la nivelul venelor afectate, hiperemia tegumentelor adiacente, infiltrația țesuturilor moi perivenoase și cordonul venos palpabil sau incompresibilitatea varicelor trombozate, pe când simptomele generale fie lipsesc, fie se reduc la subfebrilitate și fatigabilitate ușoară. Spre deosebire de varicele necomplicate, în tromboflebită nu se observă colabarea venelor în poziția orizontală a pacientei. Palpator se determină hipertermia locală, iar în spațiul subcutanat se apreciază indurații durabile, ce repetă traiectul trunchiurilor venoase trombozate.

Diagnostic. Examinarea instrumentală are o mare importanță în diagnosticul tromboflebitei superficiale. Ultrasonografia duplex permite nu doar confirmarea cu mare precizie sau excluderea prezenței procesului trombotic în venele subcutane, ci și confirmarea faptului implicării venelor profunde cu formarea trombului flotant. Apreciind importanța efectuării ultrasonografiei duplex, este necesar de a menționa că hotarul proximal veritabil al trombozei poate depăși nivelul afectării apreciat clinic cu 15 cm și mai mult. În timpul examenului ultrasonor obligator se examinează sistemul venos profund și superficial la diferite nivele și se înregistrează tipul tromboflebitei, lungimea totală a segmentului venos trombozat și distanța de la apexul trombului până la joncțiunile cu venele profunde. Ținând cont de posibilitatea dezvoltării sincrone a trombozei venoase superficiale la un membru inferior și a TVP la nivelul membrului contralateral, este recomandată examinarea ambelor extremități. Deși determinarea nivelului D-dimerilor nu reprezintă abordul standard în managementul trombozelor superficiale, valorile elevate semnificativ pot sugera

prezența unei TVP concomitente și necesitatea examenului imagistic repetat sau mai detaliat.

Analogic cu tactica recomandată pacienților cu TVP, screening-ul trombofiliilor ereditare la pacientele gravide cu tromboză venoasă superficială nu reprezintă o măsură obligatorie. Testarea pentru trombofiliile severe este indicată pacienților cu istoricul personal al tromboembolismului venos și celor cu istoricul familial (rude de gradul întâi diagnosticate cu trombofilii majore). Testarea nu trebuie să fie efectuată în momentul diagnosticării trombozei, deoarece nu va influența managementul acesteia. O excepție reprezintă suspiciune întemeiată la prezența sindromului antifosfolipidic.

Tratament. Conduita terapeutică la gravide cu tromboză venoasă superficială depinde de rezultatele ultrasonografiei duplex și, parțial, de evoluția trombozei în dinamică. Tratamentul anticoagulant reprezintă abordarea standard. La momentul actual sunt recomandate următoarele regimuri de tratament anticoagulant:

1. Dacă tromboza este localizată exclusiv în tributarele venelor safene sau implică trunchiul safenian distal (la nivelul gambei) și nu se află în apropiere a (distanța mai mică de 3-5 cm) joncțiunilor anatomice cu venele profunde – se indică doze profilactice de heparine fracționate pe durata de 4-6 săptămâni. Doza profilactică constituie: 40 mg/zi pentru Enoxaparină, 2850 UA/zi pentru Nadroparină, 5000 UA/zi pentru Dalteparină și 4500 UA/zi pentru Tinzaparină, cu administrarea subcutanată.
2. Tromboze cu implicarea trunchiului safenian proximal, dar fără implicarea joncțiunilor cu venele profunde – se indică doze intermediare de heparine fracționate pe durata de 4-6 săptămâni. Doza intermediară constituie: 40 mg de 2 ori pe zi pentru Enoxaparină, 5000 UA de 2 ori pe zi pentru Dalteparină și 4500 UA de 2 ori pe zi pentru Tinzaparină, cu administrarea subcutanată.
3. În cazul când tromboza se află în nemijlocită proximitate de joncțiune sau implică aceasta – se indică doze curative de heparine fracționate pe durata de 4-6 săptămâni, iar în prezența unor factori de risc adiționale – până la trei

luni. Doze curative ale heparinelor fracționate utilizate cel mai frecvent au fost indicate în subcapitolul dedicat tratamentului TVP la gravide.

Pe lângă tratamentul anticoagulant sistemic complexul măsurilor terapeutice include aplicarea bandajului elastic, indicarea sistemică a remediilor antiinflamatorii nesteroidiene, utilizarea locală a hipotermiei și a gelurilor ce conțin heparină.

Tratamentul chirurgical are un loc limitat în conduita trombozelor superficiale în general și la gravide în special. Tromboza venelor non-varicoase reprezintă contraindicație pentru intervenția chirurgicală. La pacientele cu varicotromboflebită utilizarea tratamentului anticoagulant în regim corect în majoritatea absolută a cazurilor permite rezolvarea procesului trombotic acut. Tratamentul operator în faza acută a varicotromboflebitei poate fi considerat doar în situații speciale: în caz de progresare a trombozei spre joncțiunile venoase în pofida tratamentului anticoagulant adecvat, extinderea apexului trombotic în venele profunde cu formarea trombului major flotant sau în prezența conglomeratelor masive de varice trombozate cu reacția inflamatorie locală pronunțată. Decizia în favoarea tratamentului chirurgical al varicotromboflebitei trebuie să fie foarte bine argumentată, deoarece însuși intervenția reprezintă factorul de risc suplimentar pentru tromboza venoasă, iar înlăturarea venelor superficiale trombozate nu exclude posibilitatea dezvoltării TVP și a embolismului pulmonar. Operațiile pot avea un caracter radical și paliativ. Pe parcursul primelor 12 săptămâni de graviditate, din cauza limitării aplicării anesteziei generale, precum și în starea generală gravă a bolnavei se efectuează operații paliative. Intervenția este realizată sub anestezie locală și constă în deconectarea venelor superficiale și profunde în regiunea joncțiunii, prevenind astfel formarea trombilor flotanți și embolia pulmonară. În lipsa contraindicațiilor se preferă intervenția chirurgicală radicală: flebectomia, ce va conduce nu doar la vindecarea tromboflebitei, ci și a bolii varicoase. Efectuarea intervenției radicale permite, de asemenea, prevenirea recidivei varicotromboflebitei și evitarea terapiei medicamentoase îndelungate. În prezența trombilor flotanți în lumenul venelor profunde operațiile enumerate se asociază cu trombectomia.

Subiecte de control:

1. Care sunt factorii predispozanți pentru dezvoltarea complicațiilor venoase tromboembolice în timpul sarcinii?

2. Prin ce se deosebește diagnosticul clinic și paraclinic al trombozelor venoase profunde la pacientele gravide în comparație cu populația generală?

3. Cum se realizează corect tratamentul anticoagulant cu diferite tipuri de preparate antitrombotice în cazul TVP la gravide?

4. Care este rolul testelor pentru trombofilie în managementul complicațiilor venoase tromboembolice în sarcină?

5. Care este conduita diagnostică și curativă la gravidele cu tromboză venoasă superficială?

Teste**1. Identificați caracteristicile trombofiliilor ereditare în sarcină (CM):**

- a. Caracterul ereditar al patologiei.
- b. Probleme de fertilitate.
- c. Diagnosticul prenatal este efectiv.
- d. Eșecul implantării.
- e. Complicații în sarcină.

(răspuns corect: a,b,d,e)

2. Selectați indicațiile pentru consultul medico-genetic (CM):

- a. Vârsta avansată a părinților.
- b. Consangvinitatea.
- c. Testarea genetică la trombofilia ereditară.
- d. Tulburări de reproducere.
- e. Determinarea grupelor de sânge la cuplu.

(răspuns corect: a,b,c,d)

3. Alegeți caracteristicile tulburărilor de reproducere în trombofilia ereditară (CM):

- a. Avorturi spontane repetate, sarcini stagnate în evoluție, anembrionie.
- b. Deces perinatal, nașteri premature în anamneză.
- c. Evoluție satisfăcătoare a sarcinii.
- d. Sterilitatea primară și secundară a cuplului.
- e. Purtători de aberații cromozomiale structurale echilibrate.

(răspuns corect: a,b,d)

4. Identificați cauzele genetice ale trombofiliilor ereditare (CM):

- a. Mutația factorului V Leiden.
- b. Mutația trombinei.
- c. Deficiența proteinei C.
- d. Deficiența proteinei S.
- e. Mutațiile metilentetrahidrofolat reductazei.

(răspuns corect: a,c,d,e)

5. Alegeți genele implicate în trombofiliile ereditare (CM):

- a. Gena F2.
- b. Gena F5.
- c. Gena FBN1.
- d. Gena MTHFR.
- e. Gena PROC.

(răspuns corect: a,b,d,e)

6. Selectați cea mai importantă genă care cauzează trombofilia ereditară (CS):

- a. Gena F2.
- b. Gena F5 (Factorul V Leiden).
- c. Gena PROS1.
- d. Gena MTHFR.

e. Gena PROC.

(răspuns corect: b)

7. Numiți metoda de elecție în stabilirea diagnosticului de trombofilie ereditară (CS):

a. Radiologică.

b. USG.

c. Molecular-genetică.

d. Tomografia computerizată.

e. Examenul de laborator.

(răspuns corect: c)

8. Selectați specialiștii necesari pentru consultul unui pacient cu boală trombofilică (CM):

a. Chirurg.

b. Genetician.

c. Obstetrician-ginecolog.

d. Cardiolog.

e. ORL.

(răspuns corect: a,b,c,d)

9. Selectați indicațiile pentru testarea genetică în boala trombofilică (CM):

a. Varsta <50 de ani în orice tromboză venoasă.

b. Tromboza venoasă în locurile neobișnuite.

c. Tromboză venoasă recurentă.

d. Tromboza venoasă la femeile gravide.

e. Consangvinitate.

(răspuns corect: a,b,c,d)

10. Alegeți remediile medicamentoase utilizate în tratamentul de susținere a trombofiliilor ereditare în timpul sarcinii (CM):

- a. Complexe de vitamine din grupul B și magneziu.
- b. Acidul folic.
- c. Anticoagulante.
- d. Antiagregante plachetare.
- e. Antipiretice.

(răspuns corect: a,b,c,d)

11. Indicați mecanismele trombozei, ce constituie triada clasică Virchow (CM):

- a. Hipercoagularea.
- b. Hipertermia.
- c. Staza sangvină.
- d. Hipervolemia.
- e. Leziunea endoteliului vascular.

(răspuns corect: a,c,e)

12. Drepți factori de risc în dezvoltarea trombozei venoase servesc (CM):

- a. Operațiile și traumele.
- b. Hipocoagularea.
- c. Cașexia.
- d. Sarcina și nașterile.
- e. Tumorile maligne.

(răspuns corect: a,d,e)

13. Indicați stările patologice asociate cu predispunerea spre tromboeneză (trombofiliile congenitale și dobândite) (CM):

- a. Deficitul antitrombinei III.
- b. Sindromul antifosfolipidic.
- c. Supradozarea cu antagoniștii vitaminei K.
- d. Deficitul proteinei C și S.

e. Lupusul eritematos sistemic.

(răspuns corect: a,b,d,e)

14. La complicațiile tardive ale trombozei venelor profunde ale membrelor inferioare se referă (CM):

- a. Contractura ischemică.
- b. Sindromul insuficienței venoase cronice.
- c. Fistula arterio-venoasă.
- d. Sindromul posttrombotic.
- e. Tromboembolia arterei pulmonare.

(răspuns corect: b,d)

15. În funcție de amplasarea maselor trombotice în lumenul venos (determinată cu ajutorul metodelor de imagistică vasculară) există următoarele forme de TVP (CM):

- a. Tromboza parietală.
- b. Tromboza ocluzivă.
- c. Tromboza ascendentă.
- d. Tromboza flotantă.
- e. Tromboza distală.

(răspuns corect: a,b,d)

16. Indicați simptomele clinice, caracteristice pentru tromboza distală a venelor profunde ale membrelor inferioare (CM):

- a. Edem pronunțat al coapsei.
- b. Edem ușor plantar.
- c. Durere moderată în mușchii gambei.
- d. Claudicație intermitentă.
- e. Febra înaltă.

(răspuns corect: b,c)

17. Indicați simptomele clinice, caracteristice pentru tromboza proximală a venelor profunde ale membrelor inferioare (CM):

- a. Edem plantar.
- b. Edem al gambei.
- c. Edem al coapsei.
- d. Diminuarea sensibilității la nivelul plantei.
- e. Durere la palpare în regiunea inghinală.

(răspuns corect: a,b,c,e)

18. Care dintre următoarele metode instrumentale reprezintă standardul în diagnosticarea trombozelor venoase (CM):

- a. Ultrasonografia compresională.
- b. Tomografia computerizată.
- c. Ultrasonografia Doppler-duplex.
- d. Rezonanța magnetică nucleară.
- e. Flebografia cu contrast.

(răspuns corect: a,c)

19. Tratamentul conservator al trombozei acute a venelor profunde ale membrelor inferioare în sarcină (CM):

- a. Începe mereu cu indicarea anticoagulantelor indirecte.
- b. Începe mereu cu indicarea anticoagulantelor directe.
- c. Începe mereu cu indicarea antagoniștilor vitaminei K.
- d. Nu prevede indicarea anticoagulantelor.
- e. Prevede trecerea treptată de la anticoagulante directe la cele indirecte.

(răspuns corect: b,e)

20. Varicotromboflebita acută se poate complica cu (CM):

- a. Gangrena extremității.

- b. Tromboza venelor profunde.
- c. Sindromul de insuficiență arterială cronică.
- d. Contractură ischemică.
- e. Tromboembolia arterei pulmonare.

(răspuns corect: b,e)

21. În tratamentul complex al varicotromboflebitei se utilizează (CM):

- a. Remediile antiinflamatorii nesteroidiene.
- b. Preparatele antienzimaticе.
- c. Bandajul elastic al membrului afectat.
- d. Preparate anticoagulante.
- e. Tromboliza cu utilizarea fibrinoliticeilor.

(răspuns corect: a,c,d)

22. Numiți cea mai gravă complicație a trombozelor în sistemul venei cave inferioare în sarcină (CS):

- a. Sindromul posttrombotic.
- b. Trombembolia arterei pulmonare.
- c. Edemul membrului inferior.
- d. Pierderea sarcinii.
- e. Hemoragia din varicele membrelor inferioare.

(răspuns corect: b)

23. Indicați trombofiliile congenitale și dobândite asociate cu predispunerea spre trombogeneză (CM):

- a. Deficitul antitrombinei III.
- b. Sindromul antifosfolipidic.
- c. Supradozarea cu antagoniștii vitaminei K.
- d. Deficitul proteinei C și S.
- e. Lupusul eritematos sistemic.

(răspuns corect: a,b,d,e)

24. Cel mai important criteriu practic la aplicarea compresiei moderate cu transductorul ultrasonor în proiecția venelor profunde este (CS):

- a. Prezența fluxului sangvin spontan în venă.
- b. Prezența incluziunilor intraluminale patologice ecopozitive.
- c. Mărirea diametrului venei.
- d. Posibilitatea compresiunii venei cu transductorul ultrasonografului.
- e. Caracteristicile vitezei fluxului sangvin spontan în venă.

(răspuns corect: d)

25. Clasificarea LET a trombozelor venoase se bazează pe (CS):

- a. Gradul de extindere a procesului trombotic în sistemul venos profund.
- b. Severitatea sindromului algic.
- c. Gradul de extindere a procesului trombotic în sistemul venos superficial.
- d. Prezența trombului flotant.
- e. Gradul de severitate a refluxului venos.

(răspuns corect: a)

26. Afirmația corectă pentru trombozele atribuite clasei LET III-IV este (CM):

- a. Debutează brusc cu dureri în regiunea inghinală.
- b. Temperatura corporală crește până la 38°C și mai mult.
- c. Nu se apreciază pulsația pe arterele magistrale ale membrului inferior afectat.
- d. Se determină edem al întregului membru inferior.
- e. La inspecție se atestă hiperemia tegumentelor pe traiectul venelor safene.

(răspuns corect: a,b,d)

27. Diagnosticul definitiv de tromboză venoasă profundă în timpul sarcinii poate fi stabilit în baza (CM):

- a. Aprecierii nivelului plasmatic al D-dimerului.

- b. Ultrasonografiei vasculare Doppler-duplex.
- c. Examenului clinic al pacientei.
- d. Radiografiei pulmonare.
- e. Datelor rezonanței magnetice nucleare.

(răspuns corect: b,e)

28. Indicați preparatele anticoagulante care nu pot fi utilizate pentru tratamentul trombozei venoase în timpul sarcinii (CM):

- a. Enoxaparina.
- b. Warfarina.
- c. Nadroparina.
- d. Rivaroxabanul.
- e. Heparina sodică.

(răspuns corect: b,d)

Bibliografie

1. Greer IA, Aharon A, Brenner B. et al. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J* 2014; 5(4): e0034.
2. Scecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A. et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 103: 718–727.
3. Bruce A, Massicotte MP. Thrombophilia screening: whom to test? *Blood* 2012; 120(7): 1353–1355.
4. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med* 2011; 13(1): 1–16.
5. Aiach M, Emmerich J. Thrombophilia genetics. In: Colman RW, Mander VJ, Clowes AW, et al. (eds) *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 779 pp., 2006.
6. Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ. et al. Activated protein C. *J Thromb Haemostat* 2007; 1: 73–80.
7. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(6): 1214–1221.
8. Mitton BA, Steineck A. Antithrombin deficiency. *Medscape* 2014, <http://emedicine.medscape.com/article/198573-overview> (accesat 21 decembrie 2020).
9. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Ann Rev Med* 2009; 60: 39–54.
10. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1567–1577.
11. Robertson L, Wu O, Langhome P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132(2): 171–196.
12. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update* 2008; 14(6): 623–645.
13. Sood R, Zogg M, Westrick RJ. et al. Fetal gene defects precipitate platelet-mediated pregnancy failure in factor V Leiden mothers. *J Ecp Med* 2007; 204(5): 1049–1056.

14. Jianzhong A, Waitara MS, Bordas M. et al. Heparin rescues factor V Leiden-associated placental failure independent of anticoagulation in a murine high-risk pregnancy model. *Blood* 2013; 121(1): 2127–2134.
15. Rodger MA, Walker MC, Smith GN. et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2014; 12: 469–478.
16. Covic M, Ștefănescu D, Sandovici I, Gorduza E. V. Genetică Medicală. Ediția a III-a. Rev. - Iași, 2017, 677 p.
17. Gorduza E. V. Compendiu de genetică umană și medicală / Eusebiu Vlad Gorduza. Iași, 2007, 437 p.
18. Saito K, Ishii K, Furuta K, Kobayashi M, Wada Y, Morishita E. Recurrent Cerebral Venous Thrombosis Treated with Direct Oral Anticoagulants in a Japanese Man with Hereditary Protein C Deficiency. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2021, 30, 105320.
19. Kim HY: Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restor Dent Endod.* 2017, 42:152–155.
20. Nojima Y; Ihara M; Adachi H, Kurimoto T, Nanto S. Efficacy and Safety of Apixaban in a Patient with Systemic Venous Thromboembolism Associated with Hereditary Antithrombin Deficiency. *J. Cardiol. Cases* 2019, 19, 106–109.
21. Stratulat P, Moșin V, Strătilă M, Barbova N, Sprincean M. et. al. Malformațiile congenitale / sub red. Stratulat P. Chișinău, 2011, 128 p.
22. Джонс К. Наследственные синдромы по Дэвиду Смитю. Атлас-справочник. Пер с англ. – Москва, 2011, 1024 с.
23. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. – 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.
24. Sprincean M. Consultul medico-genetic și diagnosticul prenatal în contextul Geneticii Medicale. Elaborare metodică. Chișinău, 2013, 41 p.

25. Simurda T, Casini A, Stasko J, Hudecek J, Skornova I, Vilar R, Neerman-Arbez M, Kubisz P. Perioperative Management of a Severe Congenital Hypofibrinogenemia with Thrombotic Phenotype. *Thromb. Res.* 2020, 188, 1–4.
26. Elsebaie M.A.T, Van Es N, Langston A, Büller H.R, Gaddh, M. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Venous Thromboembolism and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2019, 17, 645–656
27. Stevens S.M, Woller S.C, Kreuziger L.B, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G.-J, Huisman M.V, Kearon C, King C.S, Knighton A.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021.
28. Bosevski M. et al. Special Conditions in Venous Thromboembolism - Case Series. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019 1;40 (2):103-111.
29. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Mauge L, Gandrille S, Présot I. GFHT Study Group on Genetic Thrombophilia Genotype-Phenotype Relationships in a Large French Cohort of Subjects with Inherited Protein C Deficiency. *Thromb. Haemost.* 2020, 120, 1270–1281.
30. Lee W.-C, Huang M.-P. Lead Thrombus under Standard-Dose Edoxaban in a Patient with Normal to High Creatinine Clearance and Protein S Deficiency. *Thromb. J.* 2021, 19, 50
31. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, Elias A, Fischer A.-M, Frappé P, Gendron N. et al. Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version. *Rev. Mal. Respir.* 2019, 36, 249–283.
32. Gemmati, D.; Longo, G.; Franchini, E.; Araujo Silva, J.; Gallo, I.; Lunghi, B.; Moratelli, S.; Maestri, I.; Serino, M.L.; Tisato, V. Cis-Segregation of c.1171C>T Stop Codon (p.R391*) in SERPINC1 Gene and c.1691G>A Transition (p.R506Q) in F5 Gene and Selected GWAS Multilocus Approach in Inherited Thrombophilia. *Genes* 2021, 12, 934.

33. Pediatrie/Revenco N, Țurea V, Ciuntu A, Hadjiu S, Palii I, Șciuca S, Donos A, Raba T, Stasii E, Crivceanschi L, Andrieș L, Mișu I, Șoitu M, Eșanu G, Holban A, Buga O, Turcu O, Rotaru A, Sprincean M. et. al.; sub redacția: Ninel Revenco; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Ed. a 2-a. – Chișinău : S. n., 2020 (Tipogr. „Reclama”). 1064 p.
34. Revenco N, Hadjiu S, Holban A, Turcu O, Cracea A, Sprincean M. et al. Intervenția timpurie în copilărie. Suport de curs. Chișinău: Tipografia „Print-Caro”, 2019. 296 p.
35. Akbaş H, İsi H, Oral D, Türkyılmaz A, Kalkanlı-Taş S, Simşek S. et al. Chromosome heteromorphisms are more frequent in couples with recurrent abortions. *Genet Mol Res.* 2012; 11:3847–51.
36. Smadja D.-M, Gendron N, Sanchez O. Comment et chez qui faut-il surveiller les traitements anticoagulants? *Rev. Mal. Respir.* 2019, S076184251930213X.
37. Cosmi B, Legnani C, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Poli D. et al. The influence of factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation on the presence of residual vein obstruction after idiopathic deep-vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost.* 2013;109:510–6.
38. Yildiz G, Yavuzcan A, Yildiz P, Süer N, Tandoğan N. Inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in Turkish women--A real phenomenon. *Ginekol Pol.* 2012;83:598–603.
39. Cox-Morton S, MacDonald S, Thomas W. A Diagnostic Solution for Haemostasis Laboratories for Patients Taking Direct Oral Anticoagulants Using DOAC-Remove. *Br. J. Haematol.* 2019, 187, 377–385.
40. Favre R, Zia-Chahabi S, Talb Y, de Gunzburg N, Flaujac C. Direct Oral Anticoagulant Neutralization by Activated Charcoal DOAC-Remove for Thrombophilia Screening. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 2021, 32, 356–358.
41. Baumann K, Beuter-Winkler P, Hackethal A, Strowitzki T, Toth B, Bohlmann MK. Maternal factor V Leiden and prothrombin mutations do not seem to

- contribute to the occurrence of two or more than two consecutive miscarriages in Caucasian patients. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 70:518–21.
42. Monteyne T, De Kesel P, Devreese K.M.J. Interference of DOAC Stop and DOAC Remove in the Thrombin Generation Assay and Coagulation Assays. *Thromb. Res.* 2020, 192, 96–99.
 43. Mannucci P.M, Franchini M. Classic Thrombophilic Gene Variants. *Thromb.Haemost.* 2015, 114, 885–889
 44. ACOG Practice Bulletin No. 197: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 132:18-34.
 45. Antic D, Lefkou E, Otasevic V. et al. Position paper on the management of pregnancy-associated superficial venous thrombosis. Balkan Working Group for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022; 28:1076029620939181.
 46. Casian D, Bzovii F, Culiuc V, Gutu E. Urgent surgery versus anticoagulation for treatment of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. *Vasa.* 2022; 51:174-181.
 47. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ.* 2010; 182:657-60.
 48. Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, Bhatt VR. Management and outcome of heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: a systematic review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015; 13:92-7.
 49. Greer IA. Pregnancy complicated by venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2015; 373:540-7.
 50. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106:401-7.
 51. Goodacre S, Horspool K, Shephard N, Pollard D, Hunt BJ, Fuller G, et al. Selecting pregnant or postpartum women with suspected pulmonary embolism for diagnostic imaging: the DiPEP diagnostic study with decision-analysis modelling. *Health Technol Assess.* 2018; 22:1-230.

52. Guțu E., Casian D. Tromboza în sistemul venei cave inferioare în timpul sarcinii și perioadei post-partum. În: Obstetrică patologică. Vol. II. Sub redacția Acad. Gheorghe Paladi, prof. universitar Olga Cernețchi. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2007, p. 351-364.
53. Guțu E, Casian D, Culiuc V. ș.a. Protocol Clinic Național nr. 331 „Tromboză venoasă profundă la adult”. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2018. 59 p., disponibil pe <https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/chirurgie-2>.
54. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol.* 2016; 27:354-60.
55. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 61:9-82.
56. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med.* 2014; 370:1307-15.
57. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):4-10.
58. Lai J, Venu I, Malinowski AK, et al. Thromboembolism following cesarean section: a retrospective study. *Hematology.* 2018; 23:351-356
59. Righini M, Jobic C, Boehlen F, Broussaud J, Becker F, Jaffrelot M, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica.* 2013; 98:545-8.
60. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-Top Guideline No. 37b. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>.