

# Complicații materne și fetale apărute în trombofilia de cauză ereditară

Janina-Georgiana Nacea<sup>1,3</sup>, Nicolae Cernea<sup>2,3</sup>, Viorela Enăchescu<sup>1,3</sup>,  
Loredana Anghel<sup>2</sup>, Constantin Kamal<sup>1</sup>, Ion Cristian Efrem<sup>1,3</sup>,  
Ana-Maria Pătrașcu<sup>2,3</sup>, Ionela Rotaru<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova, România

<sup>3</sup>Spitalul Clinic Municipal Filantropia din Craiova, România

## REZUMAT

**Obiectiv.** Identificarea modificărilor calitative și cantitative ale mutațiilor factorilor de coagulare implicate în complicații materne și fetale, determinarea nivelului de corelație dintre acestea și gradul de implicare al trombofiliei ereditare în rândul femeilor însărcinate.

**Material și metodă.** Articolul se bazează pe 92 de publicații din 1995 până în 2017, incluzând 49.127 de pacienți cu trombofilie, dintre care 1.272 au fost martori, având drept criterii de includere în studiu prezența preeclampsiei, retardul de creștere intrauterină sau pierderea timpurie sau tardivă a sarcinii.

**Rezultate.** 31 studii bazate pe preeclampsie demonstrează implicarea mutației genei G1691A factor V Leiden, a mutației genei G20210A a protrombinei și a mutației genei C677T și A1298C MTHFR ca factori principali în dezvoltarea acestei complicații. 10 studii se concentrează asupra gradului de restricție de creștere intrauterine, iar mutația genei G20210A a factorului V Leiden, mutația genei G20210A a protrombinei, mutația genei C677T și A1298C MTHFR, deficitul de proteina C și proteina S fiind principalii factori implicați. Alte 32 de studii citează implicarea mutației factorului V Leiden, a mutației protrombinei și a mutației MTHFR în dezvoltarea pierderilor de sarcină precoce sau tardive.

**Concluzii.** Pe baza a 92 de publicații riguros selectate, am putut demonstra relația dintre trombofilia cu risc mediu/crescut și rezultatul sarcinii, în special din cauza prezenței mutației genei factor V Leiden, a mutației genei protrombinei, dar și a statusului homozigot al mutației genei MTHFR.

**Cuvinte cheie:** hipercoagulabilitate, homozigot, factori de coagulare, preeclampsie, restricție de creștere intrauterină, avort spontan recurent

## INTRODUCERE

Este bine cunoscut faptul că trombofilia moștenită sau dobândită reprezintă condiții protrombotice, care pot duce la complicații cum ar fi tromboembolismul venos (VTE), mai frecvent decât la persoanele sănătoase. Prevalența acestei afecțiuni este în creștere, iar mai mult de 50% dintre pacienții cu tromboză venoasă profundă de cauze necunoscute prezintă mutații ale factorilor de coagulare (1). Pacienții pot fi mai mult sau mai puțin simptomatici în funcție de starea de dublu heterozigot sau homozigot.

Tromboza și fiziopatologia sa se bazează pe triada Virchow: deteriorarea pereților vaselor de sân-

ge, turbulența fluxului sanguin sau staza și hipercoagulabilitatea sângelui (2).

Mai mult, încercăm să subliniem importanța acestei boli la femeile gravide prin complicațiile care pot apărea.

### Trombofilia ereditară

Mai întâi, trombofilia de cauză moștenită, poate duce la complicații grave, în special asociate cu factorii de risc. Acestea sunt polimorfisme ereditare care afectează în principal genele care codifică factorii implicați în coagulare, reprezentând un factor important de risc pentru tromboză. Starea homozigotă, mai puțin frecventă decât cea heterozigotă,

Corresponding author:

Prof. Dr. Viorela Enăchescu

E-mail: vemd1@yahoo.com

Article History:

Received: 4 November 2017

Accepted: 17 November 2017

gotă, face ca riscul de tromboză să crească semnificativ. De asemenea, prezența mai multor mutații ale factorilor de coagulare la același individ (status dublu heterozigot) predispune la consecințe notabile (3).

În funcție de frecvență, pot să apară:

- Mutația G1691A a genei factorului V Leiden,
- Mutația G20210A a genei protrombinei,
- Deficitul de antitrombină III,
- Mutația C677T și A1298C a genei metilene-tetrahidrofolat reductaza (MTHFR),
- Hiperhomocisteinemia,
- Deficit de proteine C și S,
- Creșterea inhibitorului activatorului de plasminogen (PAI)

Trombofiliile ereditare cu o frecvență mare în populație și un risc ridicat sunt: factorul V Leiden (hetero/homozigot), mutația genei G20210A a protrombinei (hetero/homozigotă), status dublu heterozigot V Leiden și mutația protrombinei. Trombofilia cu frecvență mică, dar cu risc foarte crescut de tromboză, este deficiența antitrombinei III, risc crescut de tromboză deficitul proteinelor C și S (fals pozitive în timpul sarcinii). Sa demonstrat în mai multe rânduri că, separat, fiecare dintre acestea nu poate produce schimbări semnificative la femeile gravide, ci prin asociere acestea pot crește dramatic apariția trombozei venoase (4). Asocierile cu factori de risc dobândiți cum ar fi cancerul, contraceptivele orale, sarcini sau imobilizarea postpartum prelungită agravează starea de hipercoagulabilitate.

### Trombofilia și sarcina

Sarcina este, de asemenea, o condiție de hipercoagulabilitate, dar fiziologică, cu risc crescut de dezvoltare a trombozei venoase. La femeile gravide, exceptând TEV, această stare protrombotică, trombofilia, poate duce la complicații cum ar fi preeclampsia, pierderea precoce sau tardivă a sarcinii, restricția creșterii intrauterine (RCI) și chiar dezlipire de placentă. Dar este foarte important să știm că nu toate femeile gravide cu trombofilie pot dezvolta aceste complicații și, tocmai din acest motiv, screening-ul pentru această boală nu este efectuat

în mod obișnuit. Acesta trebuie efectuat numai dacă există factori de risc pentru dezvoltarea trombozei (5).

Ghidurile de Obstetrică și Ginecologie includ trombofilia la gravide în mai multe categorii, în funcție de factorul de risc tromboembolic și de frecvență.

Prezența deficienței antitrombinei III în stare heterozigotă determină un risc crescut de tromboză dar o frecvență redusă (Tabelul 1). Prezența factorului V Leiden/rezistența la proteina C activată și mutația G20210A a genei protrombinei în stare homozigotă sunt singurele cu risc crescut de tromboză, dar cu frecvență nu foarte crescută. De asemenea, în această categorie cu risc crescut, intră și asocierea dintre mutația G20210A a genei protrombinei și mutația factorului V Leiden (dublu heterozigot). Următoarele, în funcție de risc (risc moderat), sunt prezența factorului V Leiden/rezistența la proteina C activată și mutația G20210A a genei protrombinei, de această dată heterozigotă. Iar cu frecvență redusă și risc moderat sunt deficitul proteinei C și proteinei S (6).

## OBIECTIVE

Analiza rolului mutațiilor factorilor de coagulare în aparițiile tuturor complicațiilor materne și fetale și revizuirea celor mai recente actualizări privind implicațiile acestora, identificarea modificărilor calitative și cantitative care implică factori de coagulare implicați în complicațiile materne și fetale și determinarea nivelului de corelație între acestea pentru a evidenția o viziune mai bună a prognosticului acestor pacienți.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Revizuirea extensivă a articolelor a fost realizată de doi evaluatori independenți. Au fost incluse în studiu 92 de publicații. Pentru a restrânge zona de cercetare, s-au folosit cuvinte cheie relevante precum trombofilie, tromboembolism venos, sarcină, preeclampsie, restricție de creștere intrauterină

**TABELUL 1.** Riscul tromboembolic și frecvența factorilor de coagulare

	Risc crescut	Risc moderat	Risc scăzut	Frecvență
Factor V Leiden	Status Homozigot	Status Heterozigot		Crescută
Antitrombina III	Status Hetero/homozigot			Scăzută
mutația protrombinei	Status Homozigot	Status Heterozigot		Crescută
Proteine C/S		Status Hetero/homozigot		Scăzută
MTHFR			Status Hetero/homozigot	Crescută
PAI			Status Hetero/homozigot	Crescută

(RCI), pierderi de sarcină, factori de coagulare și corelarea acestora cu complicațiile materne și fetale. Au fost utilizate studii randomizate, review-uri, studii prospective și retrospective.

Criteriile de includere au fost bazate pe populația feminină diagnosticată cu trombofilie în prezența sau absența unui factor de risc personal sau familial pentru tromboembolism venos (TEV), dar și a prezenței complicațiilor materne și fetale, cum ar fi RCI, preeclampsie, pierderi de sarcină precoce sau tardive.

Analiza statistică: extragerea datelor a fost efectuată sistematic prin selectarea studiilor sugestive publicate utilizând baze de date electronice cum ar fi PubMed (Medline) între 1995 și 2017, publicații Cochrane, Google Scholar, Embase și interfața OVID, publicații de specialitate, conferințe, sesiuni de studiu, selectând toate publicațiile care au îndeplinit criteriile de includere.

Calitatea datelor a fost evaluată utilizând Scala Newcastle-Ottawa (NOS) și doi evaluatori independenți au analizat calitatea datelor cu ajutorul formularelor standardizate pentru utilizarea datelor.

Toate datele colectate au fost salvate într-o arhivă electronică pentru a fi revizuite ori de câte ori este nevoie și de mai mult de un evaluator. Analiza statistică a fost efectuată în principal utilizând programe informatice și formule de calcul pentru raportul de probabilitate (OR) și intervalele de încredere (IC), testul lui Fisher, testele t, testul Chi-pătrat (x2).

## REZULTATE

### Trombofilia ereditară și preeclampsia

Au fost selectate 27 de articole care demonstrează asocierea dintre trombofilia ereditară și preeclampsie pentru a evidenția implicarea mutațiilor factorilor de coagulare în dezvoltarea acestei complicații. Din publicațiile selectate, un risc crescut de preeclampsie și preeclampsie severă a fost raportat la femeile gravide cu mutație heterozigotă a factorului V Leiden, mutație heterozigotă a protrombinei și mutație homozigotă a MTHFR (7). Un total de 2.264 de femei însărcinate au fost incluse în toate cele 27 de studii, fără factori de risc.

O meta-analiză ce include 31 de studii, efectuată de Lin J și colab., evidențiază la o parte importantă a pacienților cu preeclampsia, modificări ale factorilor de coagulare, respectiv mutația factor V Leiden cu OR (odds ratio) 5,3 (IC 95%, 1,8-15,6), mutația homozigotă MTHFR cu OR 3,9 (IC 95%,

0,7-20,6) sau mutația protrombinei cu OR 4,7 (IC 95%; 1,5-15,0) (8).

Chiar dacă în publicațiile selectate pentru studiul nostru au existat diferențe minore în rata de probabilitate (OR), concluziile rămân aceleași, în fața unei gravide cu preeclampsie sau preeclampsie severă și trombofilie de cauză moștenită, principalii factori de risc pentru apariția acestor complicații rămân prezența mutației heterozigote a FVL, a mutației heterozigotă G20210A a protrombinei și a mutației homozigotă a MTHFR. O proporție mai mică de studii, în special din cauza frecvenței scăzute, a demonstrat, de asemenea, implicarea deficitului de antitrombină III și de proteine C și S în această complicație de temut cu OR 9,7 (95% CI 1,2-7,8) și o valoare a lui  $p < 0,01$  (9-10).

### Trombofilia ereditară și pierderea de sarcină

Fiind cea mai de temut complicație ce poate apărea la femeile gravide cu status protrombotic ereditar, trombofilia a devenit din ce în ce mai intens studiată pentru a demonstra o corelație între aceasta și complicațiile care pot apărea în decursul sarcinii (11).

Am selectat 32 de articole dintre cele mai semnificative concentrate pe pierderile de sarcină precoce sau tardive (12). În peste 80% dintre acestea, implicarea mutației factor V Leiden (FVL) și a mutației G20210A a protrombinei în pierderea tardivă de sarcină (al doilea și al treilea trimestru) a fost deosebit de puternică (10-20). Pe de altă parte, mutația homozigotă MTHFR, deficitul proteinelor C și S au fost implicate într-o măsură mai mică în apariția acestei complicații, fiind astfel un număr mic de articole care au putut demonstra o legătură între prezența acestor mutații și pierderile precoce de sarcină (trimestrul I de gestație) (13).

Am întâmpinat dificultăți în evaluarea implicației antitrombinei III și avorturile spontane din cauza frecvenței reduse a acestei anomalii. Chiar dacă în majoritatea articolelor această mutație a fost găsită în mai puțin de 10% dintre cazuri, toate acestea au specificat asocierea dintre deficitul de antitrombină III și pierderile precoce de sarcină (14).

Dintr-un total de 4.520 de gravide cu pierderi de sarcină recurente în trimestrul I (TI) sau trimestrul II-III (TII-III), sa putut observa o corelație strânsă între mutația factor V Leiden, mutația protrombinei și pierderea tardivă a sarcinii cu OR 3,2 (95% IC 1,0-10,9) pentru FVL, și OR 3,3 (95% IC 1,0-10,9) pentru protrombină, cu o valoare  $p = 0,001$ , dar și asocierea într-o măsură mai mică a mutației MTHFR, deficitul de antitrombină III, deficitul

proteinelor C și S și pierderea precoce a sarcinii cu risc semnificativ mai mare OR 5,2 (95 % IC, 1,5-18,1) / OR 2,3 (95% IC, 0,6-8,3) respectiv OR 3,3 (95% IC, 1,0-11,3). Acest fapt a făcut posibilă demonstrarea relației strânse între avorturile spontane și trombofilie în comparație cu lotul martor, OR 3,6 comparativ cu OR 1,20 în grupul martor (12-15).

Turki și col. încearcă să coreleze avorturile spontane recurente cu polimorfismele trombofilice. Studiul demonstrează o asociere semnificativă între mutația FVL, mutația G20210A a protrombinei, mutația C677T a MTHFR și riscul ridicat de pierdere tardivă din 171 de cazuri cu pierdere de sarcină recurente. OR estimat pentru pacienții cu pierdere de sarcină și FVL a fost de 2,3, pentru protrombină 3,9 și 1,9 pentru mutația MTHFR. Cel mai mare OR pentru pierderile de sarcină a fost în cazul mutațiilor combinate 14,3, comparativ cu riscul ce apare în absența asocierii (14).

Isaoglu U. și colab. au constatat o relație între pierderea recurentă de sarcină și trombofilia moștenită. Rezultatele lor arată că dintre 60 de subiecți cu avorturi spontane recurente, 13 au fost purtători ai mutației factor V Leiden și 6 ai mutației G20210A a protrombinei (13).

De asemenea, Parand A. și colab. au încercat să demonstreze același lucru, implicarea deficitului de proteină S în pierderile de sarcină recurente la 90 de pacienți cu rezultate semnificative, cu  $p = 0,03$  (14).

Studiul nostru demonstrează în continuare, pe baza numărului mare de rezultate, că trombofilia se asociază cu complicații de temut la femeile gravide (12-17). În ceea ce privește avorturile spontane, sa demonstrat în mai multe rânduri că factorul V Leiden și mutația protrombinei sunt implicate în mod special în pierderile tardive de sarcină OR 2,4 (95% IC; 0,78-7,61)  $p = 0,001$  (16-18). Chiar dacă am întâmpinat dificultăți în evidențierea unei corelații între deficitul de antitrombină III și pierderile de sarcină, pe baza a 10% dintre toate articolele revizuite, am putea afirma că această anomalie, dar și deficiența proteinelor C și S au fost și sunt implicate în avorturile spontane precoce OR 2,9 (IC 95%, 1,8-4,8)  $p = 0,02$ . Cu precizarea că acestea au fost determinate în afara sarcinii, fiind bine cunoscut faptul că aceste proteine scad fiziologic în timpul sarcinii (17).

### Trombofilia ereditară și RCI

A fost demonstrat în multe publicații că populația feminină care suferă de trombofilie este susceptibilă pentru dezvoltarea restricției de creștere intrauterină și nu numai.

Investigată excesiv, putem spune că trombofilia a devenit din ce în ce mai frecventă în rândul femeilor însărcinate. Dar este extrem de important să se cunoască factorii de risc care prezintă probleme în evoluția sarcinii (6). Există un număr mare de femei cu mutații ale factorilor de coagulare, dar fără factori individuali de risc, fără antecedente de pierdere de sarcină în al doilea sau al treilea trimestru, fără un istoric familial semnificativ, femei care de cele mai multe ori vor avea o evoluție normală a sarcinii fără complicații. Atunci când este prezentă mutația homozigotă a factorului V Leiden sau mutația G20210A a protrombinei, putem încadra trombofilia în risc crescut de apariție a complicațiilor (3-5).

Din toate publicațiile revizuite, am selectat 10 cele mai potrivite, implicând 470 gravide cu trombofilie, dintre care 343 cu restricție de creștere intrauterină (18).

Coriu și colab., într-un studiu efectuat pe 151 de pacienți cu restricție de creștere intrauterină, au semnalat în special prezenta mutației G20210A a protrombinei și, într-un procent mai mic, a putut fi găsită mutația G1691A și C677T a MTHFR. Riscul RCI la pacienții cu factor V Leiden este de 2,66 ori mai mare decât grupul martor OR 2,66 (95% IC 0,96-7,37;  $p = 0,059$ ) (18).

Livrinova și colab. au încercat să sublinieze asocierea dintre preeclampsie, RCI, dezlipirea de placentă și prezența mutației factorului V Leiden, mutației G20210A a protrombinei, a mutației genei MTHFR într-un studiu bazat pe 109 subiecți, incluzând 40 de paciente cu preeclampsie, 17 cu dezlipire de placentă, 22 cu restricție de creștere și 30 de pacienți martori. Au fost observate rezultate semnificative – riscul relativ (RR) la pacienții cu FVL și RCI a fost de 2,58, iar la pacienții cu mutația homozigotă a MTHFR și RCI a fost de 2,03, cu semnificație statistică importantă  $p < 0,05$  (19).

Un alt studiu, de data aceasta o meta-analiză bazată pe 42 de publicații, implică mutația factorului V Leiden în dezvoltarea RCI, această asociere fiind semnificativă cu OR de 1,32 (95% CL 0,15-11,30) și  $p < 0,05$  (21).

Kupferminc și colab. subliniază o prevalență semnificativă a RCI în rândul gravidelor cu mutație homozigotă a factorului V Leiden, mutație homozigotă G20210A a protrombinei și deficitul de proteină S (10).

Revizuirea noastră selectivă pentru restricția de creștere intrauterină (RCI) a furnizat dovezi semnificative asupra implicațiilor factorilor de coagulare în această complicație. Astfel, în mai mult de 70% dintre publicațiile revizuite, autorii au întâlnit peste

75% dintre femeile gravide cu restricție de creștere intrauterină ca purtătoare ale mutației factorului V Leiden (fie homozigotă, fie heterozigotă), fie a mutației G20210A a protrombinei (homozigotă sau heterozigotă), singura care prezintă un risc semnificativ pentru dezvoltarea RCI (OR 4,2; CI 95%; 1,6-10,9,  $p < 0,001$ ) (17-23). În restul cazurilor, autorii nu au reușit să demonstreze o corelație între RCI și mutațiile factorilor de coagulare comparativ cu matorii. Există, de asemenea, o serie de publicații care au încercat să evidențieze asocierea restricției de creștere intrauterină cu mutația A1298C sau/și C677T MTHFR, dar fără un risc semnificativ de a dezvolta această complicație ( $p > 0,05$ ) (15-20).

Putem afirma, pe baza celor mai importante publicații selectate pentru studiul nostru, că mutația FVL, mutația G20210A protrombinei, mutația homozigotă A1298C sau C677T MTHFR prezintă cel mai mare risc de a dezvolta complicații materne și fetale bazate pe OR calculat pentru fiecare studiu (Tabelul 2).

### Trombofilia ereditară și dezlipirea de placentă

O altă complicație teribilă ce ar putea fi asociată cu trombofilia ereditară este susținută de o multitudine de studii publicate în ultimii 10 ani. De această dată, au fost selectate 24 de publicații bazate pe asocierea dintre trombofilia ereditară și dezlipirea de placentă, incluzând aproximativ 21.000 de femei selectate pentru a stabili o corelație strânsă între această complicație și trombofilia de cauză ereditară. Am obținut rezultate pozitive până în prezent, astfel încât, în majoritatea studiilor, sa putut

observa o corelație strânsă între dezlipirea de placentă și mutația heterozigotă a factorului V Leiden cu un OR de aproximativ 9 (19-21).

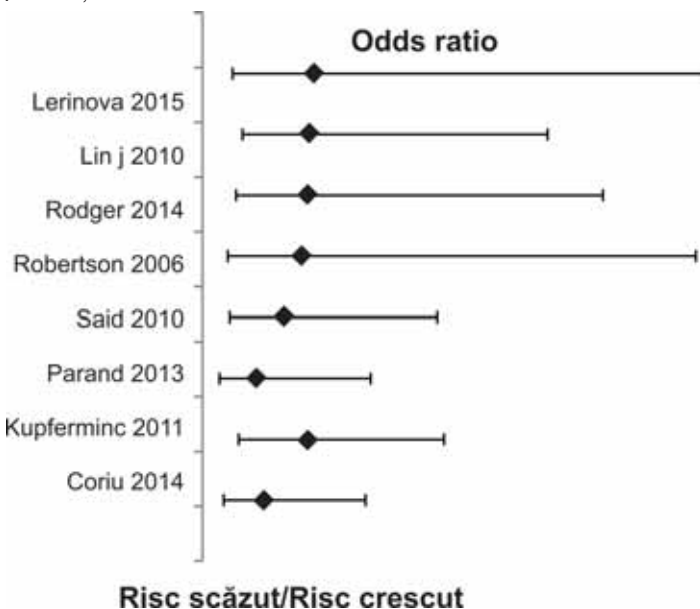
Un studiu al lui Said și colab. cuprinde 117 cazuri cu complicații dezvoltate pe parcursul sarcinii: preeclampsie (45), RCI (44), dezlipire de placentă (14), moarte fetală intrauterină (10) și 115 paciente mator, încercând să obțină o corelație între cele mai frecvente complicații apărute pe parcursul sarcinii și trombofilia ereditară. Rezultatele lor au fost interpretate cu prudență, deoarece au existat doar 16 cazuri ce au dezvoltat dezlipire de placentă în prezența mutației heterozigote a FVL cu OR 3,68 (95% CI 1,20-10,61) (20).

În meta-analiza realizată de Rodger și colab., bazată pe 10 publicații, se încearcă demonstrarea unei corelații între rezultatele sarcinii și prezența mutației factorului V Leiden sau a mutației G20210A a protrombinei, rezultat ce nu a putut fi susținut în această meta-analiză (21).

Din totalul de 20.175 de femei cu dezlipire placentară, 14,1% au fost purtători ai mutației heterozigote a FVL – o lucrare realizată de Prochazka și colab. pentru a stabili o corelație între dezlipirea de placentă și femeile cu trombofilie ereditară. Așadar, a putut fi susținută corelația dintre dezlipirea placentară și mutația heterozigotă a factorul V Leiden cu un OR (1,24-2,92) (20-23).

Într-un alt studiu, o meta-analiză realizată de Robertson și colab., a fost evidențiată o asociere semnificativă între mutația heterozigotă a FVL și dezlipirea placentară cu OR 4,7, dar și între mutația heterozigotă a protrombinei cu un OR 4,9 (1.1-22.30) (22).

**TABELUL 2.** Odds ratio întâlnită în cele mai semnificative publicații



## DISCUȚII

Studiul efectuat reprezintă o revizuire a 92 de articole pe o perioadă cuprinsă între 1995 și 2017 care demonstrează relația dintre trombofilia cu risc crescut sau scăzut și complicațiile apărute în timpul sarcinii (preeclampsie, RCI, pierderea recurentă a sarcinii, dezlipire de placentă). Acest lucru este evidențiat de toate informațiile obținute din revizuirea celor 92 de articole bazate exclusiv pe relația dintre rezultatul sarcinii și trombofilia de cauză ereditară folosind OR, intervalul de încredere (IC) cu o valoare  $p < 0,05$ .

Din punctul de vedere al modificărilor factorilor de coagulare, am putut observa implicarea mutației heterozigote/homozigote a factorului V Leiden într-o proporție mare în majoritatea complicațiilor dezvoltate în timpul sarcinii, în special în preeclampsie, în RCI, în pierderea recurentă a sarcinii și în dezlipire de placentă, mutație cu risc crescut și frecventă mare în dezvoltarea TEV. De asemenea, a fost găsită mutația homozigotă a MTHFR la pacienții cu RCI, preeclampsie și pierderea precoce a sarcinii.

Un rezultat similar a fost observat și în cazul mutației G20210A a protrombinei, atât hetero cât și homozigot, la majoritatea pacienților care au dezvoltat complicații în timpul evoluției sarcinii, astfel că toate publicațiile revizuire descriu mutația protrombinei ca fiind implicată în preeclampsia și RCI.

În studiul nostru am evidențiat date statistice substanțiale privind corelația dintre mutația factorului V Leiden, mutația genei protrombinei și avorturile spontane, în special cele tardive, fără a reuși să demonstrăm o corelație strânsă între deficitul de antitrombină III, proteină S și proteină C în primul rând din cauza frecvenței lor scăzute. În cazul ultimelor două, situația este mult mai delicată din cauza rezultatelor fals pozitive apărute în timpul sarcinii, știind foarte bine că acestea scad fiziologic cu sarcina, motiv pentru care ar trebui să fie efectuate înainte de concepere. Din cauza lipsei datelor care să ateste că profilul trombofilic a fost efectuat în absența sarcinii, este dificil de spus că deficitul de proteină C sau de proteină S este implicat în repercusiunile materne și fetale. Chiar dacă deficitul de antitrombină III este considerat ca având cel mai mare risc de dezvoltare a trombozei, din cauza incidenței scăzute, a fost dificil să apreciem implicațiile sale în rândul femeilor însărcinate în cele 92 de publicații incluse.

Dintre toate publicațiile implicate în studiu, 76% dintre acestea au putut demonstra asocierea

mutațiilor factorilor de coagulare cu complicațiile apărute, dar am considerat important să specificăm că aproximativ 20% dintre acestea nu au putut dovedi această asociere în comparație cu martorii. Așadar, s-a putut demonstra în mai multe rânduri că trombofiliile cu risc crescut, mutația hetero/homozigot a factorului V Leiden, mutația genei protrombinei, dar și asocierea acestora (status dublu heterozigot) pot produce complicații notabile în rândul femeilor însărcinate. De asemenea, pe lângă acești factori de coagulare, fără alți factori de risc personal sau familial, evoluția sarcinii este similară cu cea a martorilor.

Concentrându-ne pe obiectivul principal al studiului, am reușit să stabilim trombofiliile cu risc crescut de tromboză și de apariție a complicațiilor pe parcursul sarcinii, pe baza a 92 articole care au inclus > 49.000 de femei gravide cu trombofilie, în principal pentru a reduce numărul de cazuri inutile testate pentru profilul trombofilic (și implicit a costurilor) și pentru a preveni administrarea terapiei anticoagulante atunci când nu este aplicabilă. Acest lucru este realizabil și prin trierea mai riguroasă a pacienților care nu prezintă factori de risc personali sau familiari cu indicație pentru efectuarea profilului trombofilic.

Studiul nostru evidențiază descoperiri semnificative, și anume că: mutația genei protrombinei, mutația factorului V-Leiden și, într-o mai mică măsură, mutația genei MTHFR reprezintă singurele mutații cu risc crescut în apariția preeclampsiei, RCI, a avorturilor spontane tardive și a dezlipirii de placentă, exceptând deficitul antitrombinei III, unde am întâmpinat dificultăți în demonstrarea relației cu repercusiunile materne și fetale din cauza incidenței scăzute.

## CONCLUZII

Dezbaterile recente s-au axat pe corelarea dintre mutațiile factorilor de coagulare și complicațiile dezvoltate în timpul sarcinii.

În concluzie, mutațiile factorilor de coagulare interferează cu apariția complicațiilor în timpul sarcinii. Astfel, pe baza riscului de probabilitate calculat, factorul V Leiden reprezintă principala mutație implicată în preeclampsie, în întârzierea creșterii intrauterine și, în special, în pierderea tardivă a sarcinilor cu un OR de 4,7 (IC 95%, 1,5-15,0), OR 5,5 (1,37-22,4), respectiv OR 3,48 (CI 95%, 1,58-7,69). Mutația genei MTHFR a fost implicată în mod special în preeclampsie, lucru evident într-un număr mult mai mic de studii cu OR 3,9 (95% CL; 0,7-20,6).

Pe baza a 10% dintre toate articolele revizuite, putem afirma că deficitul de antitrombină III, deficitul de proteine C și S au fost și sunt implicate în pierderi precoce de sarcină cu OR 2,9 (CI 95%; 1,8-4,8) cu un  $p = 0,02$ . Un OR mai mare a fost evident în cazul defectelor combinate ale factorilor de coagulare (dublu heterozigot) de 14,3 în comparație cu pacienții purtători ai unei singure mutații.

Având în vedere dovezile incontestabile, este nevoie de o mai bună abordare a acestei afecțiuni, în primul rând de informare în masă a pacienților, întrucât utilizarea testelor profilului trombofilic este încă inadecvată în rândul femeilor însărcinate, și, în al doilea rând, dezvoltarea unor programe de screening țintite.

Subliniem încă o dată faptul că mutația genei hetero/homozigote a factorului V-Leiden, mutația

hetero/homozigotă a protrombinei sau asocierea acestora sunt cele care pot evolua cu complicații importante în decursul sarcinii. De asemenea, în prezența altor modificări ale factorilor de coagulare însă în absența unui factor de risc (antecedente de avorturi spontane tardive, moarte fetală intrauterină, antecedente personale sau familiale de trombofilie, antecedente personale sau familiale de tromboză venoasă profundă la vârste sub 40 de ani), evoluția sarcinii este similară cu cea în absența trombofiliei.

Este nevoie de o mai bună înțelegere a acestui fenomen, fiind insuficient cercetat, deoarece există încă multiple lacune în sistem.

*Conflict of interest:* none declared

*Financial support:* none declared