



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL  
OBSTETRICĂ – GINECOLOGIE**

**Algoritm de diagnostic și tratament la gravidele cu trombofilie  
ereditară și dobândită**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. CÎRSTOIU MONICA – MIHAELA**

**Student – doctorand:  
ARSENE LUCIANA – VALENTINA**

**2021**

## Cuprins

Introducere .....	1
I Partea generală .....	6
1. Sarcina cu risc crescut .....	6
1.1 Riscul tromboembolic .....	6
1.2 Avortul spontan și decesul fetal in utero .....	8
1.3 Preeclampsia .....	9
1.3.1 Etiopatogenie și răspuns imunologic .....	9
1.3.2 Implicații ale trombofiliei ereditare .....	11
1.4 Restricția de creștere intrauterină .....	13
1.5 Dezlipirea prematură de placentă normal inserată .....	16
2. Trombofilia ereditară .....	17
2.1 Factorul V Leiden .....	17
2.2 Proteina C .....	21
2.3 Rezistența la proteina C activată .....	22
2.4 Proteina S .....	23
2.5 Protrombina .....	24
2.6 MTHFR .....	25
2.7 Antitrombina III .....	26
2.8 Alți factori trombofilici cu risc scăzut .....	27
3. Trombofilia dobândită .....	29
4. Ghiduri – profilaxie și recomandări .....	34
4.1 ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologist .....	35
4.2 RCOG - Royal College Obstetricians and Gynecologist .....	37
4.3 ACCP - American College of Chest Physicians .....	39
4.4 SOGC - Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada .....	39
4.5 SOGR - Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România .....	40
5. Posibilități terapeutice .....	45

5.1 Heparina nefracționată .....	45
5.2 Heparina cu greutate moleculară mică .....	46
5.3 Acidul acetilsalicilic .....	46
5.4 Posibile complicații date de tratamentul anticoagulant .....	48
II Contribuții personale .....	50
6. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	50
7. Metodologia generală a cercetării .....	52
8. Profilul trombofilic al pacientei gravide cu anomalii calitative ale factorilor coagulării și defecte metabolice .....	64
8.1 Introducere .....	64
8.2 Material și metodă .....	65
8.3 Rezultate .....	66
8.4 Discuții .....	135
9. Profilul trombofilic al pacientei gravide cu mutații genetice ale factorilor de coagulare.....	142
9.1 Introducere .....	142
9.2 Material și metodă .....	142
9.3 Rezultate .....	144
9.4 Discuții .....	172
10. Concluzii și contribuții personale .....	174
Bibliografie .....	178
Anexe.....	204

## **Introducere**

Sarcina prezintă o creștere a riscului trombotic de cinci până la zece ori mai mare, fenomen datorat statusului hipercoagulant al acesteia prin activitatea anticoagulantă și fibrinolitică scăzută[1], modificări însoțite și de evenimente de stază venoasă ce favorizează în continuare statusul procoagulant[2,3]. Prin urmare, testarea pacientelor pentru factori ce pot crește suplimentar riscul trombotic, respectiv testarea mutațiilor trombofilice, pare a fi un pas logic în planul de urmărire al pacientelor gravide, evenimentele trombotice putându-se manifesta inclusiv la nivel uteroplacentar, cu impact asupra prognosticului sarcinii[4].

Lucrarea de față își propune descrierea principalelor forme de trombofilie ereditare sau dobândite, cu scopul stabilirii unui algoritm de diagnostic și tratament adecvat care să reprezinte în egală măsură atât interesul matern cât și fetal fiind necesare elaborări ale conduitei în practica de zi cu zi. Un screening al tuturor mutațiilor de trombofilie presupune costuri ridicate și nu este justificat a se aplica tuturor gravidelor sau celor ce intenționează să obțină o sarcină; unele studii susțin că în prezența markerilor trombofilici nu se indică în mod obișnuit o terapie adițională antiagregantă sau anticoagulantă în timpul sarcinii, chiar și în cazurile în care este detectată o mutație trombofilică la o pacientă gravidă cu antecedente de avorturi recurente[5].

### **I. Partea generală**

#### **1. Sarcina cu risc crescut - 1.1 Riscul tromboembolic**

Riscul tromboembolic în sarcină este crescut și deși apariția tromboembolismului venos nu pare a fi preponderent într-un anumit trimestru de sarcină, riscul acestuia crește exponențial de-a lungul sarcinii[6]. Tromboza venoasă apare cu predilecție la nivelul membrului inferior stâng (70-80%), iar riscul se menține crescut inclusiv în perioada de leuzie[7-9].

Trombofiliiile ereditare sunt legate de unele complicații ale sarcinii (avorturi spontane și deces fetal intrauterin) asemănător manifestărilor clinice ale sindromului antifosfolipidic dar asocierile variază în funcție de tipul trombofiliei. Asocierea cu alte complicații obstetricale (preeclampsie, RCIU) este controversată și este posibil ca mulți alți factori să aibă un rol mai important în aceste patologii ale sarcinii.

## 1.2 Avortul spontan și decesul fetal in utero

Asocierea avorturilor recurente cu trombofilia a fost intens studiată, fiind probabil cea mai frecventă complicație a sarcinii asociată cu trombofilia ereditară și dobândită. Cea mai puternică asociere pentru avorturile tardive a fost observată cu deficitul de proteină S. Rezultate asemănătoare în ceea ce privește avorturile recurente și FVL raportează și o altă meta-analiză, cu severitate mai mare a complicațiilor vasculare obstetricale în trimestrele II și III de sarcină[10, 11].

### 1.3 Preeclampsia - 1.3.1 Etiopatogenie și răspuns imunologic

În ceea ce privește etiopatogenia acestei afecțiuni, orice posibilă teorie trebuie să ia în considerare și factorii predispozanți pentru hipertensiune: pacientele care se află la prima sarcină, prin expunere la vilii corionici sau supraexpunere la aceștia ca în cazul sarcinilor gemelare sau molei hidatiforme[12]. Astfel, pornind de la o implantare placentară cu invazie trofoblastică anormală de la nivelul arterelor uterine și continuând cu intoleranța imunologică a mamei în ceea ce privește informația paternă și fetală, sub influența factorilor genetici apare o adaptare neadecvată cardiovasculară sau inflamatorie ce modifică un curs normal al sarcinii[13, 14]. Simultan apare și un proces de ateroscleroză la nivel vascular prin acumularea lipidelor la nivelul celulelor miometriale de la nivelul intimei vasculare[15].

#### 1.3.2 Implicații ale trombofiliei ereditare

Ward a arătat implicarea cromozomului 1p36.3 pentru mutația MTHFR C677T ce afectează funcția metilentetrahidrofolat reductazei și a cromozomului 1q23 pentru factorul V Leiden care pot coexista cu alte gene trombofilice[16]. Kosmas și colaboratorii, într-o meta-analiză a 19 studii implicând 2742 de paciente hipertensive și 2403 paciente control observă că studiile efectuate înainte de anul 2000 raportează o asociere modestă a FVL cu PE cu un OR de 3,16, în timp ce studiile ulterioare nu mai găsesc această asociere. Kupferminc raportează o rată de recurență de 66-83%, iar recurența cu forme mai severe de PE la sarcini ulterioare a fost raportată de Paidas și colaboratorii ca fiind de 52%[17-19]. Niciun studiu nu a reușit să demonstreze lipsa completă a implicațiilor mutațiilor de trombofilie asupra acestei afecțiuni specifice sarcinii[20-22].

#### 1.4 Restricția de creștere intrauterină

Restricția de creștere intrauterină este definită ca dezvoltarea insuficientă a fătului, cu o greutate a nou-născutului sub percentila 10% pentru curbele de creștere corespunzătoare vârstei

gestaționale, fiind practic o abatere de la dimensiunile și greutatea standard stabilite pentru o anumită categorie. Evaluarea ultrasonografică reprezintă metoda de elecție, noninvazivă, prin care poate fi evaluată dezvoltarea fetală, în orice moment al evoluției sale intrauterine[23-25]. Din studiile internaționale publicate până în prezent, nu a reieșit o dependență față de trombofilia ereditară, respectiv față de mutația factorului V Leiden, mutația protrombinei G20210A sau polimorfismul genei MTHFR[26, 27].

#### 1.5 Dezlipirea prematură de placentă normal inserată

Legătura între dezlipirea de placentă și mutația factorului V Leiden în formă atât homozigotă cât și heterozigotă și mutația în gena protrombiei G20210A a fost demonstrată de Alfirevic și colaboratorii[28], precum și legătura dintre acest fenomen și hiperhomocisteinemie, la valori de peste 15  $\mu\text{mol/L}$ , implicat cu mutația genei MTHFR[29].

#### 2. Trombofilia ereditară

Mutația factorului V Leiden este cea mai frecventă formă de trombofilie ereditară, cu transmitere autozomal dominantă cu penetrație incompletă, apărând până la 8% în populația studiată până în prezent, raportându-ne la nivel European și la nivelul Statelor Unite ale Americii[30], cu variații pentru teritoriul Europei, de la 10-15% în Suedia și Grecia până la 2-3% în Peninsula Italică[1]. Până la 40% din episoadele trombotice din timpul sarcinii se datorează prezenței mutației factorului V în formă heterozigotă[31].

Proteina C, alături de proteina S contribuie la procesul natural de anticoagulare prin inactivarea factorilor Va și VIIIa, controlând procesul de generare al trombinei. Incidența deficitului de proteină C este similară celei a deficitului de proteină S, cu aceeași afectare rară pentru forma severă(0,2%)[31, 32]. Rezistența la activitatea anticoagulantă a proteinei C activată este determinată de o mutație în gena Factorului V al coagulării, astfel încât acesta nu se mai cuplează cu PC, respectiv mutația FV Leiden[33].

Proteina S crește procesul de inactivare al factorilor Va și VIIIa și participă la scăderea procesului de generare al trombinei. Deficitul de proteină S prezintă o transmitere autozomal dominantă[34]. Deficitul moderat de proteină S pare să afecteze aproximativ 1 din 500 persoane, în timp ce deficitul sever este extrem de rar întâlnit, incidența necunoscându-se însă cu exactitate[32].

Tromboza datorată mutației în gena protrombinei apare adesea sub forma trombozei venoase profunde la nivelul membrelor inferioare sau ia forma trombembolismului pulmonar.

Mutația prezintă un ritm de transmitere autozomal dominant, riscul de tromboză la heterozigoți fiind de 3 ori mai mare, afectând până la 3% din populația generală studiată[30] și fiind responsabilă de până la 17% din evenimentele de tromboembolism venos din timpul sarcinii[35].

Prevalența mutației C677T este de 10-16%, raportată la nivel European, iar a mutației A1298C este ceva mai scăzută, de doar 4-6%[36]. Statusul homozigot C677T sau heterozigot compus C677T și A1298C, determină scăderea semnificativă a activității enzimei, cu creșterea riscului de hiperhomocisteinemie, în special când se asociază și un deficit de foliați[37].

Prevalența deficitului de antitrombina III se înregistrează la aproximativ 1 din 500 – 5000 din cazurile studiate[38], prin urmare este o afecțiune rară însă cu potențial trombogenic ridicat[31, 39].

### 3. Trombofilia dobândită

Sindromul antifosfolipidic reprezintă o afecțiune dobândită ce se caracterizează prin tromboză, fie ea venoasă, arterială sau microvasculară și cu posibile complicații asociate sarcinii. Este important să recunoaște această afecțiune în scopul intervenției terapeutice dar și pentru reducerea riscului de recurență. Anticorpii antifosfolipidici sunt reprezentați de anticoagulantul lupic și anticorpii anticardiolipină[146] și pot fi de tip IgM, IgG sau IgA și anticorpi anti beta 2 microglobulina I[40].

### 4. Ghiduri: management – profilaxie și tratament

Analizând toate ghidurile de bună practică publicate până în acest moment și anume – ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist), RCOG (Royal College Obstetricians and Gynecologist), ACCP (American College of Chest Physicians), SOGC (Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada), SOGR (Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România) putem observa că recomandările de management inclusiv recomandările de tratament profilactic anticoagulant la pacientele gravide diagnosticate cu trombofilie, însă fără niciun episod trombotic până în prezent, diferă, atât pentru recomandările din timpul sarcinii cât și pentru cele postpartum[41].

Conform ACOG[42], pacientelor cu risc crescut tromboembolic, respectiv cele cu deficit de antitrombină, deficit de proteină S, deficit de proteină C și mutația factorului V homozigot trebuie instituit tratamentul anticoagulant în doză profilactică[43]. RCOG precizează stabilirea diagnosticului de trombofilie ereditară la aproximativ 20-50% din pacientele gravide diagnosticate cu tromboembolism venos, un procent important din punctul de vedere al puterii de prevenție.

Pacientelor cu istoric de tromboembolism venos și deficit de antitrombină li se prescrie tratament anticoagulant atât pe parcursul sarcinii cât și în perioada de lehoz. Recomandările colegiului sunt de a prescrie tratament anticoagulant în doze profilactice[44].

Recomandările ACCP în ceea ce privește conduita terapeutică este de a utiliza HGMM în detrimentul heparinei nefracționate, recomandare valabilă și în cazul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K, când se recomandă înlocuirea acestora chiar înainte obținerii sarcinii[45].

Societatea Canadiană de Obstetrică și Ginecologie recomandă testarea mutațiilor trombofilice după un episod de tromboembolism venos[46]. În ceea ce privește screeningul pentru trombofilia dobândită, acesta este efectuat însă cu o anumită reticență, rezultatele putând fi influențate de către sarcină și pot astfel alerta în mod inutil pacienta.

Trombofiliile ereditare ce au potențialul de a crește riscul trombotic, conform Societății Române de Obstetrică și Ginecologie sunt reprezentate de: factorul V Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficitul de proteină S, deficitul de proteină C și deficitul de antitrombină III. Screeningul pentru aceste mutații trebuie introdus la toate gravidele cu istoric de tromboembolism venos.

#### 5. Posibilități terapeutice

Heparina nefracționată (UFH) poate fi utilizată pe parcursul sarcinii și se administrează în 2-3 doze pe zi. Administrarea se face subcutan, iar dozele pot fi fixe sau ajustate în funcție de nivelul factorului anti-Xa[47]. Heparina cu greutate moleculară mică este utilizată pe scară largă în rândul pacientelor gravide, pentru profilaxia și tratamentul fenomenelor trombotice, riscul de sângerare fiind unul redus[48]. HGMM nu traversează bariera placentară, prin urmare nu există riscul de hemoragii fetale, sau efecte teratogene în cazul administrării acesteia[49].

Acidul acetil salicilic este un medicament prescris în sarcină în special pentru potențialul său de prevenție a preeclampsiei. Trebuie totuși avut în vedere faptul că la pacientele aflate sub tratament cu aspirină riscul de gastroschizis este de două ori mai mare[50]. Complicațiile apărute în urma administrării tratamentului anticoagulant la pacientele gravide sunt similare celor apărute la pacientele negravidă, respectiv riscul de sângerare, trombocitopenie indusă de heparină[51], osteoporoză[52], hematoame, reacții alergice[53] sau durere la locul injectării.



## II. Contribuții personale

### 6. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Scopul lucrării de față este reprezentat de cercetarea relației dintre factorii de risc și evenimentele trombotice, care este cel mai eficient algoritm de testare și diagnosticare al trombofiliilor ereditare și dobândite, respectiv care este cea mai adecvată conduită terapeutică în funcție de gradul de afectare individual. Cercetarea din această teză este încadrată ca fiind o anchetă descriptivă și retrospectivă, de tip caz-control, incluzând două categorii de paciente, un lot al pacientelor care au prezentat valori modificate ale analizelor recoltate, cu două subcategorii, în funcție de prezența sau absența complicațiilor pe parcursul sarcinii și un lot martor de paciente.

### 8. Profilul trombofilic al pacientei gravide cu anomalii calitative ale factorilor coagulării și defecte metabolice

#### 8.1 Introducere

În general, intervalele de referință în statusul de coagulare sunt elaborate în baza probelor biologice aparținând pacientelor din populația generală, în afara sarcinii. În acest fel, ele nu pot fi întotdeauna aplicabile și pacientelor pe parcursul sarcinii, aceasta putând să influențeze în mod pozitiv sau negativ valorile de bază. Astfel, se pune problema unui diagnostic stabilit cu acuratețe în condițiile extrapolării intervalelor de referință generale aplicate pacientei gravide. Mai mult decât atât, anumite probe biologice putând să prezinte intervale fiziologice de referință particulare, în funcție de trimestrul de sarcină[54].

#### 8.2 Material și metoda

Pe parcursul celor doi ani de cercetare (2019 - 2020) au fost analizate cazurile de sarcină complicate cu patologie trombotică, restricție de creștere intrauterină, complicații hipertensive, naștere prematură, dezlipire prematură de placentă normal inserată, deces fetal intrauterin, avorturi recurente, alături de posibilele variante de evoluție și prognostic în absența, respectiv prezența tratamentului anticoagulant. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 21 cât și cu ajutorul programelor Microsoft Excel și Microsoft Word 2010.

### 8.3 Rezultate

Vârsta gestațională la care a fost efectuată testarea pacientelor: 41 (20,7%) de paciente au fost testate în primul trimestru de sarcină, 46 (23,2%) de paciente în trimestrul II de sarcină și 111 (56,1%) paciente în trimestrul III. Este importantă această diferențiere pe trimestre de sarcină, întrucât parametrii normali de interpretare a anumitor rezultate biologice se pot modifica în concordanță cu vârsta gestațională (valoarea proteinei S prezintă o valoare mai scăzută în mod fiziologic pe măsură ce sarcina evoluează).

În lotul studiat s-au înregistrat un număr de 97 de nașteri premature, definite ca naștere sub 37 de săptămâni încheiate, 9 dintre acestea fiind cazuri cu prematuritate extremă, sub 28 de săptămâni de sarcină, 67 de nașteri la termen. Acest număr considerabil de nașteri premature s-a înregistrat ca urmare a tipologiei de pacinete incluse în lot. Spitalul Universitar de Urgență București este un spital multidisciplinar, cu posibilități diagnostice și terapeutică de înaltă clasă. La nivel mondial, conform Organizației Mondiale a Sănătății, rata nașterilor premature este aproximată la 5 – 7% [55], cu un procent mai ridicat la nivelul țărilor în curs de dezvoltare. În lotul nostru de studiu a fost înregistrat un procent de 49%. Am încercat să analizăm factorii care au dus la un număr atât de ridicat de nașteri premature în lotul studiat precum și relația acestora cu factorii trombofilici. Un posibil factor implicat poate fi reprezentat de vârsta maternă, având în vedere că media de vârstă înregistrată a fost de peste 35 de ani, prin urmare am efectuat o analiză a incidenței nașterilor premature în funcție de intervalele de vârstă prestabilite anterior.

Există o relație directă și puternică între prezența RCIU și nașterea prematură ( $X^2=21,02$ ,  $p=0,001$ , Cramer's  $V=0,35$ ). Astfel, în cazul prezenței RCIU, gravidele vor avea un risc de 1,96 ori mai mare de naștere prematură.

Există o corelație directă și puternică între prezența deficitului de Proteină S din trimestrul III de sarcină și evenimentele trombotice ( $X^2=11,26$ ,  $p=0,001$ , Cramer's  $V=0,23$ ). Pacientele care prezintă deficit de proteină S, prezintă un risc de 9,09 mai mare de a dezvolta fenomene trombotice. De asemenea, există o relație directă între prezența deficitului de Proteină S din trimestrul III de sarcină și complicațiile hipertensive ( $X^2=5,12$ ,  $p=0,02$ , Cramer's  $V=0,16$ ). Pacientele care prezintă un deficit de proteină S în trimestrul III de sarcină au un risc de 2,72 de ori mai mare de a dezvolta complicații hipertensive. În cazul unui deficit de Proteină S, gravidele vor avea un risc de 1,23 de ori mai mare de naștere prematură.

În lotul studiat, 8 din cele 198 de paciente, respectiv un procent de 4,04 % au prezentat deficit de proteină C, cu valori sub limita de 70 %, reprezentând limita inferioară considerată de laboratorul clinicii SUUB. Dintre acestea, s-au înregistrat 3 paciente cu valori sub 65%, și o singură pacientă cu valori sub 55%, reprezentând 0,5% procente din lotul studiat. Incidența este similară cu cea citată în literatura de specialitate menționată în prima parte a lucrării.

În lotul studiat, un procent de 24,75 % au prezentat deficit de antitrombină III, cu valori sub limita de 83%. Dintre acestea, s-au înregistrat 24 de paciente cu valori sub 60%, reprezentând 12,12 % procente din lotul studiat. Incidența este mult crescută comparativ cu cea citată în literatură[38]. În lotul studiat, 29 din cele 198 de paciente, respectiv un procent de 14,65 % au prezentat modificări ale factorului V Leiden, însoțite de valori scăzute ale APCRV, cu valori sub limita de 2,3 reprezentând limita inferioară considerată de laboratorul clinicii. În lotul studiat, 2 din cele 198 de paciente, respectiv un procent de 1,01 % au prezentat valori crescute ale homocisteinei, cu valori peste limita de 11,1  $\mu\text{mol/L}$  reprezentând limita superioară considerată de laboratorul clinicii SUUB. O singură pacientă a avut o valoare de peste 15  $\mu\text{mol/L}$ , valoare considerată a fi standardizată în timpul sarcinii[95], incidența fiind sub media raportată.

În ceea ce privește anticoagulantul lupic, 100 din cele 198 de paciente, au avut valori peste limita de 1,2 reprezentând limita superioară considerată de laboratorul clinicii SUUB. Trebuie însă să ținem cont de faptul că anticoagulantul lupic poate fi crescut în timpul sarcinii iar confirmarea diagnosticului necesită repetarea probei în termen de 12 săptămâni și ideal în afara sarcinii. Există o corelație directă și puternică între prezența anticoagulantului lupic și complicațiile hipertensive ( $X^2=11,17$ ,  $p=0,001$ , Cramer's  $V = 0,23$ ). Pacientele care prezintă anticoagulant lupic au un risc de 2,61 ori mai mare de a dezvolta complicații hipertensive și de asemenea există o relație directă și puternică între prezența anticoagulantului lupic și nașterea prematură ( $X^2=15,86$ ,  $p=0,001$ , Cramer's  $V=0,28$ ). Astfel, în cazul prezenței anticoagulantului lupic, gravidele vor avea un risc de 1,77 ori mai mare de naștere prematură.

## 9. Profilul trombofilic al pacientei gravide cu mutații genetice ale factorilor de coagulare

### 9.1 Introducere

Trombofilia ereditară, o condiție genetică, nemodificabilă a pacientelor, afectează prognosticul sarcinii acestora nu doar prin prisma evenimentelor trombotice asociate, ci și prin riscul de complicații apărute pe parcursul sarcinii care pot periclita viața fătului și a mamei.

Rolul contributor al mutațiilor genetice poate varia ca și gravitate în funcție de forma heterozigotă, respectiv homozigotă al acestora, cât și în funcție de asocierea lor[56]. În timp ce impactul trombofiliei dobândite poate fi nesemnificativ în populația de paciente negravidе, când discutăm despre sarcină acesta nu poate fi manageriat în mod superficial, fără să îi acordăm atenția necesară, în ciuda faptului că aceste investigații pot fi costisitoare din punct de vedere material.

## 9.2 Material și metodă

Baza de lucru a constat în cele 1025 de paciente internate în secția de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București în interevalul ianuarie 2017 – decembrie 2018, lot în care am efectuat, alături de prelucrarea datelor personale a pacientelor, antecedente personale patologice și complicațiile din timpul sarcinii și profilul genetic al mutațiilor trombofilice, mulțumită proiectului RO 19.10.

## 9.3 Rezultate

Lotul 2 de studiu a cuprins 1025 de paciente cu vârsta cuprinsă între 18 și 43 de ani. Majoritatea pacientelor au intrat în studiul prezentat în trimestrul I de sarcină, cumulând un procent de 45,5%. Din cele 1025 de paciente, 50, respectiv 4,87% au prezentat valori ale homocisteinei peste limita de 11.1  $\mu\text{mol/L}$ , considerată ca fiind normală în laboratorul utilizat în studiu, procent sub media raportată în literatură de specialitate. Dintre acestea, o singură pacienta a prezentat o valoare  $> 15 \mu\text{mol/L}$ .

În lotul studiat 5,26 % au prezentat mutație în gena protrombinei, forma G20210A heterozigot, procent ușor mai crescut comparativ cu cel raportat în literatura de specialitate. În 12 cazuri, această mutație a fost asociată și cu mutația FVL, asocierea celor două ducând în 3 cazuri la fenomene hipertensive în sarcina și restricție de creștere intrauterină.

În ceea ce privește mutația factorului V Leiden, în lotului studiat, 130 de paciente, respectiv un procent de 12,7 %, au prezentat mutația G1691A a factorului V, forma GA heterozigot, procent similar cu cel raportat în literatura de specialitate, cu risc pentru evenimente trombotice și complicații în timpul sarcinii de 2-3 ori mai crescut.

De asemenea, au fost raportate 86 de cazuri cu restricție de creștere intrauterină, în cadrul gravidelor cu sarcină în trimestrul II sau trimestrul III, cazuri diagnosticate prin încadrarea sub percentila 10 pentru nomogramele de vârstă și greutate corespunzătoare,

În ciuda faptului că patologia trombofilică din timpul sarcinii reprezintă un domeniu de interes pentru medicii obstetricieni, hematologi și nu numai, existând numeroase publicații cu privire la modul în care această patologie influențează evoluția și prognosticul sarcinii, cunoștințele îmbogățindu-se în mod considerabil, nu există până în prezent un algoritm cert în vederea diagnosticării și managementului acestei patologii. Cercetările în domeniul prevalenței patologiei trombofilice evidențiază diferențele de rasă și etnicitate, precum și de zone geografice. În cercetarea de față, anumite mutații genetice au fost depistate în concordanță cu raportările studiilor publicate[30], cum ar fi mutația factorului V Leiden, de aproximativ 12 %, precum și forma sa cu un impact trombogenic mai scăzut, mutația H1299R a factorului V, ce a înregistrat un procent de aproximativ 25%. Pentru celelalte mutații studiate, prevalența obținută în cadrul cercetării diferă de cea raportată, mai exact: în ceea ce privește mutația genei MTHFR, 56,9%, 583 paciente, au prezentat o astfel de mutație, în condițiile în care, la nivel European, procentual nu depășește 16%[36].

#### 10. Concluzii și contribuții personale

Lotul de studiu în baza cărora au fost obținute rezultatele cercetării de față a permis, prin dimensiunea și patologia pacientelor gravide incluse, conturarea unor profiluri trombofilice pentru patologii studiate. Spitalul Universitar de Urgență București este un spital multidisciplinar, cu posibilități diagnostice și terapeutice de înaltă clasă, prin urmare multiple cazuri, cu patologie diversă și gravă sunt direcționate către acest spital, spre a le oferi pacientelor cel mai bun prognostic posibil. Așadar, pacientele internate, reprezentând încă de la bun început un lot cu patologii multiple și diverse, au condus la raportarea unei incidențe mai ridicate a variabilelor studiate, în comparație cu cele raportate în literatura de specialitate. În urma rezultatelor obținute, am putut contura un profil trombofilic al pacientelor cu evenimente trombotice, complicații hipertensive în sarcină, naștere prematură, feți cu restricție de creștere intrauterină. Prin intermediul lucrării de față am elaborat un algoritm de testare și diagnosticare a trombofiliilor ereditare și dobândite, într-o manieră care să nu presupună o irosire a resurselor diagnostice, ci o eficientizare a diagnosticării (standardizare teste de identificare). Prin depistarea corectă a pacientelor cu mutații trombofilice, pot fi luate măsuri eficiente de prevenție și tratament.

## Bibliografie

1. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia Synonym: Hereditary Resistance to Activated Protein C.
2. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best practice & research Clinical haematology. 2003 Jun 1;16(2):153-68.
3. Paidas MJ, KU DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, Arkel YS. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005 Mar;3(3):497-501.
4. Scifres CM, Macones GA. The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction?. American journal of obstetrics and gynecology. 2008 Oct 1;199(4):344-e1.
5. Arachchillage DR, Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test?. In Seminars in thrombosis and hemostasis 2019 Feb (Vol. 45, No. 01, pp. 050-060). Thieme Medical Publishers.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 132. Obstet Gynecol 2012; 120(6): 1514-21. [Review].
7. Pregnancy: Venous Thromboembolism Treatment, Thrombosis Canada 2017
8. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(2).
9. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). International Angiology. 2006 Jun 1;25(2):101.
10. Rey, E., Kahn, S. R., David, M., & Shrier, I. (2003). Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*, 361(9361), 901-908.
11. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. British journal of haematology. 2006 Jan;132(2):171-96.
12. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics, 23e. McGraw-hill; 2010, chapter 34, section 7, page 709

13. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics, 23e. McGraw-hill; 2010, chapter 34, section 7, page 710
14. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2000 Apr;107(4):514-8.
15. Hertig AT. Vascular pathology in hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. Clinics. 1945;4:602.
16. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Chesley's hypertensive disorders in pregnancy 2015 Jan 1 (pp. 81-112). Academic Press.
17. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. Fertility and sterility. 2000 Dec 1;74(6):1196-9.
18. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis.
19. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. Obstetrics & Gynecology. 2000 Jul 1;96(1):45-9.
20. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. New England Journal of Medicine. 1999 Jan 7;340(1):9-13.
21. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. Journal of the Association of Physicians. 2006 May 1;99(5):289-98.
22. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS Med. 2010 Jun 15;7(6):e1000292.

23. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Aug;32(2):160-7.
24. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014 Jan;43(1):34-40.
25. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstetrics & Gynecology*. 2007 Feb 1;109(2):253-61.
26. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005 Mar 1;192(3):694-708.
27. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jul 4;347(1):19-25.
28. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome?: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2002 Feb 10;101(1):6-14.
29. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *The American journal of clinical nutrition*. 2000 Apr 1;71(4):962-8.
30. Kujovich JL, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle: Seattle, WA. 1993.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2018 Jul;132(1):e18-34.



32. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Bertelli M. Hereditary thrombophilia. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2019;90(Suppl 10):44.
33. Lindqvist PG, Dahlback B. Carriership of Factor V Leiden and evolutionary selection advantage. *Current Medicinal Chemistry*. 2008 Jun 1;15(15):1541-4.
34. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;73(01):087-93.
35. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *New England Journal of Medicine*. 2000 Feb 10;342(6):374-80.
36. Peng F, Labelle LA, Rainey BJ, Tsongalis GJ. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *International journal of molecular medicine*. 2001 Nov 1;8(5):509-11.
37. Peltecu G. Trombofilie si complicatiile obstetricale. In: Peltecu G, Popescu I, Ciuce C. *Tratat de chirurgie, Obstetrica si ginecologie ed II (V)*. Bucuresti: Editura Academiei Romane; 2014:731-748.
38. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008 Nov;14(6):1229-39.
39. Conard J, Elalamy I, Horellou MH, Samama MM. Thrombophilia constitutionnelles. In: *Hemorragies et thrombosis*, Elsevier-Masson; 2009: 188-201.
40. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics*, 23e. McGraw-hill; 2010, chapter 54, section 8, page 1151
41. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016 Jan 1;41(1):92-128.
42. ACOG W. ACOG Practice Bulletin № 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):706-17.

43. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *Bmj*. 2017 Oct 26;359.
44. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline. 2015 Apr(37a).
45. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb 1;141(2):e691S-736S.
46. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2014 Jun 1;36(6):527-53.
47. Pabinger I, Vossen CY, Lang J, Conard J, García-Dabrio MC, Miesbach W, Legnani C, Svensson P, Kaider A, Rosendaal FR. Mortality and inherited thrombophilia: results from the European Prospective Cohort on Thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012 Feb;10(2):217-22.
48. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, Priollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001 Nov 1;108(11):1134-40.
49. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thrombosis research*. 1984 Jun 15;34(6):557-60.
50. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Dec 1;187(6):1623-30.
51. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, Brenner B, Dulitzky M, Nielsen JD, Boda Z, Turi S. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(05):668-72.

52. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, Duku EK, Webber CE, Brill-Edwards P. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;75(02):254-7.
53. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Van Der Meer J, Büller HR. High rate of skin complications due to low-molecular-weight heparins in pregnant women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 Apr;1(4):859-61.
54. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thrombosis & Haemostasis*. 2010 Apr 1;103(4):718.
55. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88:31-8.
56. Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Women's Health*. 2016 Jul;12(4):433-41.

## Listă lucrări publicate

1. Assessment of the fetal-placental unit using clinical and ultrasound evaluation and inherited thrombophilia in pregnant patients. Authors: Luciana Arsene, Octavian Munteanu, Diana Voicu, Monica Cirstoiu. Ginecologia.ro, anul VI, Nr 221(3) 2018. DOI: 10.26416/Gine.21.3.2018. ISSN:2344-2301  
<http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/263>
2. Inherited thrombophilia and placental mediated pregnancy complications. Autori: Voicu Diana, Munteanu Octavian, Arsene Luciana (autor corespondent), Paulet Florina, Oana Bodean, Cirstoiu Monica. Ginecologia.ro, anul VIII, Nr 27(1) 2020. DOI: 10.26416/Gine.27.1.2020.  
<http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/317>
3. Prevalence and significance of inherited thrombophilia in pregnant patients presenting with intrauterine growth restriction. Revista Gineco.eu vol 14, No 54 (4/2018): 148-152, Autori: Grozavu-Arsene L, Baros A, Gradinaru-Fometescu D, Munteanu O, Voicu D, Cirstoiu MM  
<http://gineco.eu/system/revista/46/148-153.pdf>
4. Corelatii intre trombofiliile ereditare si avorturile recurente – Autori: Voicu D., Bodean O., Munteanu O., Arsene L., Boieru C., Bratila E., Cirstoiu M. Ginecologia.ro, anul VI, Nr: 19(1) 2018. DOI:10.26416/Gine.19.1.2018  
<http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/235>
5. The challenge of thrombophilia: The profile of patients with rare compound thrombophilias. . Autori: Voicu Diana, Munteanu Octavian, Arsene Luciana, Paulet Florina, Oana Bodean, Radu Eugen, Cirstoiu Monica. Ginecologia.ro, anul VIII, Nr 28(2) 2020. (articol)  
<http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/326>
6. Preeclampsia prevention strategies. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnancy. Autori: Natalia Turcan, Roxana Bohiltea, Ducu Ionita, Alexandru Baros, Radu Eugen, Arsene Luciana, Paulet Florina, Cirstoiu Monica. Ginecologia.ro, anul VIII, Nr 28(2) 2020. (articol)  
<http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/328>
7. Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia, authors: Roxana Elena Bohiltea, Monica Mihaela Cirstoiu, Natalia Turcan, Anca Pantea Stoian, Corina-Aurelia Zugravu, Octavian Munteanu, Luciana Valentina Arsene, Bodean Oana,

Adrian Neacsu si Florentina Furtunescu, Experimental and Therapeutic medicine 21: 261, 2021, DOI: 10.3892/etm.2021.9691, IF – 1,785

[https://apps.webofknowledge.com.ezproxy.medgrid.eu/InboundService.do?product=WOS&Func=Frame&DestFail=http%3A%2F%2Fwww.webofknowledge.com&SrcApp=RRC&locale=en\\_US&SrcAuth=RRC&SID=E3VZ9UuMybil4pltCUT&customersID=RRC&mode=FullRecord&IsProductCode=Yes&Init=Yes&action=retrieve&UT=WOS%3A000614845400001](https://apps.webofknowledge.com.ezproxy.medgrid.eu/InboundService.do?product=WOS&Func=Frame&DestFail=http%3A%2F%2Fwww.webofknowledge.com&SrcApp=RRC&locale=en_US&SrcAuth=RRC&SID=E3VZ9UuMybil4pltCUT&customersID=RRC&mode=FullRecord&IsProductCode=Yes&Init=Yes&action=retrieve&UT=WOS%3A000614845400001)

8. The relation between heritable and acquired thrombophilia's and the necessity of caesarean delivery. Authors: Grozavu Arsene Luciana, Munteanu O, Voicu D., Gradinaru Fometescu D., Cirstoiu Monica. Proceeding of the 4th congress of the romanian society for minimal invasive surgery in gynecology/ annual days of the national institute for mither and childhealth Alessandrescu Russescu, 2019, pag 298- 304,

[https://apps.webofknowledge.com.ezproxy.medgrid.eu/InboundService.do?product=WOS&Func=Frame&DestFail=https%3A%2F%2Fwww.webofknowledge.com&SrcApp=RRC&locale=en\\_US&SrcAuth=RRC&SID=E3VZ9UuMybil4pltCUT&customersID=RRC&mode=FullRecord&IsProductCode=Yes&Init=Yes&action=retrieve&UT=WOS%3A000480412400058](https://apps.webofknowledge.com.ezproxy.medgrid.eu/InboundService.do?product=WOS&Func=Frame&DestFail=https%3A%2F%2Fwww.webofknowledge.com&SrcApp=RRC&locale=en_US&SrcAuth=RRC&SID=E3VZ9UuMybil4pltCUT&customersID=RRC&mode=FullRecord&IsProductCode=Yes&Init=Yes&action=retrieve&UT=WOS%3A000480412400058)

9. Maternal inherited thrombophilia and pregnancy outcomes. Autori: Diana Voicu, Octavian Munteanu, Florentina Gherghiceanu, Luciana Arsene, Roxana Bohiltea, Delia Gradinaru, Monica Cirstoiu, Experimental and Therapeutic Medicine, vol 20, issue 3, 2411 – 2414, DOI:10.3892/etm.2020.8747, IF – 1,785

[https://apps.webofknowledge.com.ezproxy.medgrid.eu/InboundService.do?product=WOS&Func=Frame&DestFail=http%3A%2F%2Fwww.webofknowledge.com&SrcApp=RRC&locale=en\\_US&SrcAuth=RRC&SID=E3VZ9UuMybil4pltCUT&customersID=RRC&mode=FullRecord&IsProductCode=Yes&Init=Yes&action=retrieve&UT=WOS%3A000563844300074](https://apps.webofknowledge.com.ezproxy.medgrid.eu/InboundService.do?product=WOS&Func=Frame&DestFail=http%3A%2F%2Fwww.webofknowledge.com&SrcApp=RRC&locale=en_US&SrcAuth=RRC&SID=E3VZ9UuMybil4pltCUT&customersID=RRC&mode=FullRecord&IsProductCode=Yes&Init=Yes&action=retrieve&UT=WOS%3A000563844300074)