



UMFCD

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

TEZA DE DOCTORAT

CONDUCATOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. ARION CONSTANTIN-VIRGILIU

STUDENT-DOCTORAND:

DR. MARCU ANA-MARIA

BUCUREȘTI

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

ACTUALITATI IN
MONITORIZAREA PACIENȚILOR
PEDIATRICI
CU TROMBOFILIE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. ARION CONSTANTIN-VIRGILIU

Student-doctorand:

Dr. MARCU ANA-MARIA

2024

CUPRINS

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

ABREVIERI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ (STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII)

Capitolul 1: Generalitati in trombofilie

- 1.1 Generalitati
- 1.2 Epidemiologie
- 1.3 Factori de risc
- 1.4 Clasificarea trombozelor venoase si manifestari clinice
 - 1.4.1 Tromboza venoasă profundă
 - 1.4.2 Trombembolismul pulmonar
 - 1.4.3 Tromboza venoasa cerebrala
- 1.5 Complicatiile trombozei venoase profunde
 - 1.5.1 Trombembolismul venos recurent
 - 1.5.2 Sindromul posttrombotic
 - 1.5.3 Hipertensiunea pulmonara cronica postembolica
- 1.6 Testele de laborator
 - 1.6.1 Factorul V Leiden
 - 1.6.2 Mutatia protrombinei
 - 1.6.3 Antitrombina III
 - 1.6.4 Proteina C
 - 1.6.5 Proteina S
 - 1.6.6 Factorul VIII
 - 1.6.7 Anticorpil antifosfolipidici
 - 1.6.8 Hiperhomocisteinemia si polimorfismele MTHFR
 - 1.6.9 Lipoproteina A
- 1.7 Sfatul genetic si testarea genetica

1.8 Metode imagistice de diagnostic si monitorizare

Capitolul 2: Strategii terapeutice in trombofilie

2.1 Tipurile de anticoagulant

2.1.1 Heparina nefractionata

2.1.2 Heparinele cu greutate moleculara mica

2.1.3 Anticoagulantele orale

2.1.3.1 Derivatii cumarinici antagonisti ai vitaminei K

2.1.3.2 Inhibitorii directi ai trombinei

2.1.3.3 Inhibitori ai factorului Xa

2.1.4 Concentratul de Antitrombina III

2.1.5 Alteplaza

2.2 Antiagregantele plachetare

2.3 Medicatia adjuvanta

2.4 Stilul de viata

PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚII PERSONALE)

Capitolul 3: Scopul, obiectivele și ipoteza de lucru

Capitolul 4: Metodologia generala a cercetarii

4.1 Criteriile de inrolare si excludere

4.2. Fisa pacientului inrolat

4.3 Metodologia de lucru pentru determinarea parametrilor coagulologici

4.5 Metode utilizate pentru analiza statistica

Capitolul 5: Rezultatele studiului

5.1 Descrierea pacientilor diagnosticati cu trombofilie

5.2 Dinamica pacientilor in functie de prezenta antecedentelor heredo-colaterale

5.3 Descrierea manifestarilor trombotice

5.4 Descrierea factorilor de risc

5.6. Analiza biomarkerilor

5.5.1 Factorul V Leiden

5.5.2. Polimorfismele MTHFR

5.5.3. Mutatia protrombinei

5.5.4 Antitrombina III

5.5.5. Proteinele C si S

5.5.6 Prezenta valorilor crescute ale FVIII ca factor de risc independent pentru dezvoltarea trombozei

5.5.7 Relatia dintre homocisteina si folat

5.5.8 Asocierea polimorfismelor MTHFR si migrena

5.5.9 Determinarea anticoagulantului lupic, anticorpilor antifosfolipidici, anticardiolipinici

5.7 Descrierea categoriei de risc si a tratamentului administrat

Capitolul 6: Discutii 150

6.1 Descrierea eşantionului analizat în studiu prin prisma datelor demografice

6.2 Incidenţa tipurilor de tromboză în lotul analizat

6.3 Recomandări pentru investigarea unui episod trombotic

6.4 Recomandări pentru tromboprofilaxie

6.5 Polimorfismele MTHFR nu prezintă un factor de risc pentru tromboza venoasă profundă și nu se corelează semnificativ statistic cu hiperhomocisteinemia

6.6 Trombozele venoase legate de prezenta CVC

6.7 Limitările studiului

Capitolul 7: Concluzii si contributii personale

BIBLIOGRAFIE

Introducere

Trombofilia reprezintă o stare patologică ce are la baza modificări ale echilibrului coagulării, care inclina balanță către tendința spre hipercoagulabilitate. Aceasta apare ca urmare a unei predispoziții ereditare și/sau dobândite și reprezintă o cauză de morbiditate în continuă creștere în populația pediatrică.

Evenimentele trombotice la copii au devenit o problemă tot mai frecventă, în special în spitalele pediatrice. Prevalența trombofiliei moștenite la copiii care dezvoltă tromboză variază substanțial în funcție de populație (Colucci G, 2020).

Această lucrare a analizat utilitatea și indicațiile efectuării profilului de testare pentru trombofilie la pacienții pediatrici și a evidențiat factorii de risc și factorii declanșatori implicați, precum și alte variabile importante de luat în considerare atunci când sunt interpretate rezultatele testelor la copii. Problemele unice pentru testarea genetică la copii au fost abordate în concordanță cu literatura de specialitate.

Au fost discutate beneficiile potențiale ale testelor de trombofilie la copiii care au avut un eveniment trombotic, precum și la cei ce au antecedente familiale de tromboză sau trombofilie, cu accent pe limitările actuale ale unei astfel de abordări și a posibilităților de îmbunătățire a algoritmilor de investigare.

Tema aleasă pentru această lucrare de doctorat a fost legată de aspectele actuale pentru monitorizarea pacienților pediatrici cu trombofilie, în contextul creșterii incidenței evenimentelor trombotice în populația pediatrică. La momentul actual, nu s-a stabilit un consens la nivel internațional privind metodele cele mai eficiente pentru diagnosticarea unui status procoagulant la copii, pentru monitorizarea unui pacient pediatric ce a trecut printr-un eveniment trombotic și pentru identificarea tratamentului specific sau a duratei de anticoagulare sau antiagregare ideale pentru prevenirea unei recidive.

În prezent, în România, protocoalele de diagnosticare, tratament și urmărire a pacientului pediatric cu trombofilie, precum și posibilitățile de tratament sunt extrapolate din ghidurile pentru populația adultă. De asemenea, nu am găsit studii efectuate în țară, pe loturi de pacienți, monitorizați seriat, atât bioumoral cât și din punct de vedere al utilizării tratamentului anticoagulant sau antiagregant plachetar. De asemenea, nici în literatura de specialitate

internațională nu sunt disponibile foarte multe analize pe acest subiect în contextul populației pediatrice cu trombofilie și evenimente trombotice. Acest context conferă caracterul de originalitate al studiului de față.

Scop, obiective, ipoteza de lucru

Scopul studiului meu a fost identificarea celor mai eficiente investigații și metode de monitorizare a pacienților pediatrici diagnosticați cu trombofilie, ca urmare a unui eveniment trombotic acut provocat sau neprovocat, în vederea alegerii celei mai bune opțiuni de tratament astfel încât să reducem povara complicațiilor pe termen lung și reapariția evenimentelor trombotice.

Obiectivul principal al tezei a fost realizarea unui protocol de diagnostic, tratament și monitorizare personalizat cu scopul ameliorării calității vieții pacienților după un episod trombotic acut ce va avea în vedere ajustarea dozelor și perioadelor de administrare a tratamentului precum și determinarea momentului oportun pentru începerea și oprirea tratamentului profilactic pentru ca riscul de apariție al trombozelor să devină minim.

Obiectivele secundare stabilite au inclus:

- identificarea prevalenței afecțiunilor trombo-embolice în populația pediatrică studiată
- identificarea unei corelații între nivelurile ridicate de homocisteină și un risc crescut de tromboză la copiii cu trombembolism și hiperhomocisteinemie.
- identificarea unei corelații între tromboza venoasă profundă legată de prezența cateterului venos central și prezența factorilor genetici
- adaptarea tratamentului la nevoile individuale – identificarea tratamentului utilizat în cazurile de trombembolism, avantajele și dezavantajele fiecărui preparat ca profilaxie pe termen lung.
- identificarea unei corelații între administrarea de anticoncepționale și evenimentele trombotice la adolescente
- identificarea unei corelații între prezența migrenei și polimorfismul genei MTHFR

Ipotezele de lucru au fost următoarele:

1. Existența unui protocol de diagnostic, tratament și monitorizare a pacienților pediatrici cu trombofilie vă îmbunătățește prognosticul pe termen lung al pacienților cu trombofilie
Polimorfismele MTHFR nu se corelează cu hiperhomocisteinemia
2. Polimorfismele MTHFR nu prezintă un factor de risc pentru tromboza venoasă profundă

Am realizat un studiu analitic, prospectiv, observațional, perioada de înrolare fiind cuprinsă între mai 2020 și mai 2023. Perioada de urmărire a fost de un an până la 4 ani de la data diagnosticului, până la sfârșitul lunii mai 2024. Pe parcursul a 36 de luni, au fost monitorizați în Institutul Clinic Fundeni 70 de pacienți pediatrici cu trombofilie și evenimente trombotice sau cu suspiciunea unui eveniment trombotic.

Pacienții din studiu au fost evaluați, după caz, de medicul neurolog pediatru, cardiolog sau chirurg cardiovascular, au primit tratament de urgență conform protocoalelor specifice, au fost evaluați imagistic (Doppler sau RMN, după caz), și ulterior au fost redirectionați către medicul hematolog pediatru pentru a identifica dacă a existat o cauză preexistentă ce a favorizat apariția evenimentului trombotic.

Acestor pacienți li s-au recoltat probe de sânge la aproximativ 3 luni de la evenimentul trombotic, în vederea dozării biomarkerilor luați în considerare, și au fost reevaluați la 3, 6 luni sau anual, în funcție de severitatea evenimentului trombotic și a tratamentului efectuat.

Lot țintă și criteriile de includere - copii care au prezentat următoarele :

- purpura fulminans
- sugari cu trombembolism venos spontan
- copii sau adolescenți cu tev spontan/recidivant sau asociat cu un alt factor de risc tranzitor (nelegat de prezenta unui cateter venos central)
- copii sau adolescenți cu tromboze arteriale
- copii aflați în tratament chimioterapic (l-asparaginaza)
- copii asimptomatici cu antecedente heredo-colaterale semnificative (părinți cu trombofilie)

Evaluarea inițială a tuturor pacienților care au intrat în studiu

Pacienții nu au fost examinați paraclinic:

- în timpul unui episod acut (în afara de purpura fulminans)
- nu în perioade în care primesc tratament anticoagulant cu heparină sau dicumarinice (warfarină, acenocumarol)
- la mai puțin de 2 zile de la întreruperea tratamentului cu heparină sau la 15 zile de la întreruperea tratamentului cu dicumarinice
- la mai puțin de 30 de zile de la întreruperea tratamentului hormonal
- nu mai devreme de 90 de zile post-partum (în cazul adolescentelor însărcinate)

S-au efectuat teste:

- la minim 3 luni după un eveniment trombotic
- în cazul interpretării rezultatelor în cazul sugarilor de până la 6 luni s-au luat în considerare valorile normale ale factorilor hemostazei pentru fiecare etapa de vârstă
- în cazul confirmării unui rezultat pozitiv pentru trombofilie ereditara s-a luat în considerare și testarea părinților (Marcu AM, 2023)

Baza de date obținută prin introducerea acestor informații a fost prelucrată cu ajutorul unui program de analiză statistică.

Sinteza capitolelor

Lucrarea de față este structurată în două părți, contextul științific actual și studiul personal, și este bazată pe referințe bibliografice din publicistica internațională de specialitate.

În primul capitol al tezei de doctorat sunt prezentate date teoretice despre trombofilia la copil, incluzând date de epidemiologie, etiologie și factori de risc, elemente de stabilire a unui diagnostic prompt, corect și complet, informații legate de posibilitățile testării paraclinice atât prin teste biochimice, imunologice, coagulologice cât și genetice. De asemenea, sunt exemplificate metodele de diagnosticare și monitorizare imagistică a evenimentelor trombotice, atât cele folosite în practica de zi cu zi, cât și cele mai puțin accesibile hematologului pediatru.

Al doilea capitol al părții teoretice detaliază problematica tratamentului în această patologie, de la mecanismele intricate de acțiune a fiecărui preparat farmacologic în parte la indicațiile de utilizare, dozele, reacțiile adverse, avantajele și dezavantajele administrării acestora. La finele acestui capitol, sunt enumerate câteva recomandări legate de stilul de viață

ce ar trebui abordat de pacientul pediatric cu trombofilie care a trecut printr-un eveniment trombotic.

In Capitolele 3-5 din partea specială sunt prezentate, pe langa motivatia, scopul si obiectivele alegerii temei studiate, si rezultatele studiului personal, exemplificate cu tabele și grafice. Am urmărit parametrii demografici (vârstă, sex), factorii de risc, parametrii hematologici și biochimici (coagulograma reprezentată de antitrombină III, proteina C, proteina S, FVIIIa, APTT, INR, anticoagulant lupic, determinarea anticorpilor antifosfolipidici, anticardiolipinici, anti beta 2 glicoproteina 1, valorile homocisteinei, folatului și a vitaminei B12), manifestările clinice pentru care pacientul a fost trimis către hematologie pediatrică pentru evaluare și monitorizare, tratamentul urmat și durata acestuia, precum și corelații între aceste criterii.

Ulterior, pe baza rezultatelor obținute, am discutat pe rând obiectivele tezei, în comparație cu lucrări actuale din literatura de specialitate.

In Capitolul 6 – Discutii- am descris eșantionul analizat în studiu prin prisma datelor demografice. Au fost înrolați în studiu 70 de pacienți cu vârste cuprinse între 2 luni și 17 ani, cu o medie a vârstei de 8.47 ani, cu o mediana de 9 ani, cu două peak-uri ale intervalelor de vârstă, cei mai mulți aflându-se în grupele de vârstă 1-6 ani (36.2%) și 11-18 ani (40.6 %).

Din punct de vedere al distribuției pacienților raportată la sex, datele din studiul de față, identifica un raport între sexe este de aproximativ 1:1.5, cu 38.60% pacienți de gen feminin față de 61.40% pacienți de gen masculin, vârsta pacienților nefiind semnificativ diferită în raport cu sexul (o medie de 9.21 ani pentru fete și 8.03 ani pentru băieți).

În urma studiului efectuat am identificat prevalența afecțiunilor trombo-embolice în populația pediatrică studiată, cu mențiunea ca aceste constatări sunt obținute dintr-un studiu mic, unicentric și pot să nu fie aplicabile pe scară largă.

Din punct de vedere al incidenței evenimentelor trombotice analizate, majoritatea pacienților incluși în studiu au avut în antecedente un episod de AVC 35.7%, urmat de TVP – 17.1%, AIT – 5.7 %, TEP 1.4 %.

- Coreland distribuția pacienților raportată **la categoria de vârstă și existența TVP**, diferențele observate între grupuri nu au fost semnificativ diferite conform testului Fisher ($p=0.057$), existând însă o **tendință către semnificație statistică** în direcția

asocierii pacienților cu vârsta între 11-18 ani mai frecvent cu tromboze venoase profunde (75% vs. 33.3%).

- De asemenea, în ceea ce privește comparația vârstei pacienților raportată la existența AVC, distribuția vârstei în cazul pacienților fără AVC a fost non-parametrică conform testului Shapiro-Wilk ($p < 0.001$). Diferențele observate între grupuri au fost semnificative statistic conform testului Mann-Whitney U ($p = 0.015$), **pacienții care au avut AVC au avut o vârstă semnificativ mai mică** (mediana = 6 ani, IQR = 3-9 ani) comparativ cu pacienții fără AVC (mediana = 11.5 ani, IQR = 3.25-15 ani).
- Diferențele observate între grupuri au fost semnificativ diferite conform testului Fisher ($p < 0.001$), iar testele Z cu corecție Bonferroni au arătat că **pacienții cu vârsta între 7-10 ani s-au asociat semnificativ mai frecvent cu AVC** (36% vs. 6.8%) în timp ce pacienții cu vârsta între 11-18 ani s-au asociat semnificativ mai rar cu AVC la prezentare (56.8% vs. 12%).

➤ În ceea ce privește distribuția pacienților raportată la existența utilizării de cateter venos central (CVC) a tipului de tromboză și a mutațiilor asociate, au fost identificate corelații între tromboza venoasă profundă legată de prezența cateterului venos central și prezența factorilor genetici. Rezultatele au arătat următoarele:

- Frecvența utilizării cateterului venos central nu a fost semnificativ diferită în raport cu existența TVP ($p = 1.000$) și a TEP ($p = 1.000$) însă în cazul pacienților cu AVC, pacienții care au avut CVC au avut semnificativ mai frecvent și AVC la prezentare (12% vs. 0%) (**$p = 0.042$**);
- Frecvența utilizării cateterului venos central nu a fost semnificativ diferită în raport cu majoritatea mutațiilor asociate ($p > 0.05$), **cu excepția mutației protrombinei unde s-a observat o tendință către semnificație statistică** ($p = 0.056$), în direcția prezenței mai frecvente a mutației în cazul pacienților la care s-a utilizat CVC (22.2% vs. 2%).

➤ Nu am putut identifica o corelație semnificativă statistic între administrarea de anticoncepționale și evenimentele trombotice la adolescente dar, din studiul distribuției pacienților raportată la existența migrenei și a factorilor de risc, am concluzionat că diferențele observate între grupuri nu au fost semnificativ diferite conform testelor Fisher ($p > 0.05$), cu excepția testării asocierii dintre existența migrenei și a utilizării de anticoncepționale

(**p=0.049**), unde pacienții care au utilizat anticoncepționale s-au asociat semnificativ mai frecvent cu migrene (12.5% vs. 0%).

➤ In ceea ce privește identificarea unei corelații între prezența migrenei și polimorfismul genei MTHFR, am obținut următoarele rezultate:

- 16 pacienți (22.9%) s-au prezentat cu migrene și diferențele observate între grupuri au fost semnificative statistic conform testului Mann-Whitney U ($p < 0.001$), pacienții care au avut migrene au avut o vârstă semnificativ mai mare (mediana = 15 ani, IQR = 9-16 ani) comparativ cu pacienții fără migrene (mediana = 6 ani, IQR = 2-12.25 ani).
- Diferențele observate între grupuri au fost semnificativ diferite conform testului Fisher ($p = 0.009$), iar testele Z cu corecție Bonferroni au arătat că pacienții cu vârstă între 1-6 ani s-au asociat semnificativ mai rar cu migrene (44.4% vs. 6.7%) în timp ce **pacienții cu vârstă între 11-18 ani s-au asociat semnificativ mai frecvent cu migrene la prezentare** (73.3% vs. 31.5%).

Polimorfismele MTHFR nu prezintă un factor de risc pentru tromboza venoasă profundă și nu se corelează semnificativ statistic cu hiperhomocisteinemia.

Polimorfismele metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), în special C677T și A1298C, au fost cândva considerate factori de risc potențiali pentru tromboză din cauza asocierii lor cu niveluri ridicate de homocisteină, o afecțiune cunoscută sub numele de hiperhomocisteinemie. Cu toate acestea, studiile recente au schimbat această perspectivă, iar polimorfismele MTHFR nu mai sunt considerate factori de risc semnificativi pentru tromboză din următoarele motive:

-asociere slabă cu tromboza: studii și meta-analize la scară largă au demonstrat că asocierea dintre polimorfismele MTHFR și tromboza venoasă este fie foarte slabă, fie inexistentă. De exemplu, studiul MEGA, care a implicat peste 4.000 de pacienți, nu a găsit nicio asociere semnificativă între polimorfismul MTHFR 677C>T și riscul de tromboză venoasă (Bezemer et al., 2007).

- nicio legătură de cauzalitate cu homocisteina crescută - în timp ce polimorfismele MTHFR pot duce la niveluri ușor ridicate de homocisteină, studiile nu au arătat o legătură cauzală directă între aceste polimorfisme, homocisteină crescută și un risc crescut de

evenimente trombotice. Concluzia este că hiperhomocisteinemia ușoară, cauzată de polimorfismele MTHFR, nu duce independent la tromboză (Gouveia & Canhão, 2010).

În studiul efectuat, din totalul de 70 de pacienți, polimorfismul MTHFR C677T a fost identificat la 33 de pacienți (50%), dintre care 26 au avut status heterozigot (78.78%) și 7 status homozigot (21.22%). Polimorfismul MTHFR A1298C a fost identificat la 36 de pacienți (54.5%), dintre care 30 (83.33%) au fost heterozigoți și 6 (16.67%) homozigoți.

S-a identificat faptul că, la pacienții cu prezența polimorfismului MTHFR C667T valorile medii ale homocisteinei au fost similare cu a celor unde nu s-a identificat prezența acestui polimorfism (10.88 $\mu\text{mol/L}$ față de 9.07 $\mu\text{mol/L}$), majoritatea valorilor homocisteinei fiind normale.

Doar în cazul a 10 pacienți au fost întâlnite valori ale homocisteinei de peste 13 $\mu\text{mol/L}$, dar în proporții aproape egale pentru cele două categorii de pacienți studiate (4 copii cu tromboză și prezența polimorfismului MTHFR – 6 copii cu tromboză fără prezența polimorfismului MTHFR). Putem concluziona că frecvența homocisteinei crescute nu a fost semnificativ diferită în raport cu prezența polimorfismului.

În ceea ce privește identificarea unei corelații între **nivelurile ridicate de homocisteină și un risc crescut de tromboză la copiii cu trombembolism și hiperhomocisteinemie**, măsurătorile nu au fost semnificative statistic dar, analizând comparația valorii homocisteinei în evoluție de la diagnostic la 3 luni la pacienții cu o valoare a homocisteinei la diagnostic mai mare sau egală cu 13 $\mu\text{mol/L}$, după administrarea de tratament cu acid folic oral, am evidențiat faptul că distribuția diferențelor observate între măsurători au fost semnificative statistic conform testului Paired-Samples T-Test ($p < 0.001$), observându-se o scădere semnificativă a homocisteinei de la diagnostic ($17.64 \pm 3.4 \mu\text{mol/L}$) la valoarea de la 3 luni ($9.26 \pm 1.95 \mu\text{mol/L}$), diferența înregistrată fiind semnificativă ($8.375 \mu\text{mol/L}$, 95% C.I.: 5.642-11.108).

Pe baza datelor obținute din studiul realizat recomand următorul protocol de diagnostic, tratament și monitorizare a unui pacient pediatric cu trombofilie după un eveniment trombotic acut, cu mențiunea că testarea genetică nu influențează managementul episodului trombotic acut în sine, dar poate fi importantă pentru determinarea duratei tromboprolifaxiei pe termen lung.

1. Identificarea tipului de tromboză și a localizării acesteia (venoasă/arterială, periferică, cerebrală sau cu localizare neconvențională)

2. Identificarea momentului producerii evenimentului trombotic cu scopul de a alege momentul optim pentru dozarea markerilor biologici specifici. Se recomandă limitarea dozării acestora în timpul episodului acut, fiind cunoscut faptul că o parte dintre aceștia pot fi modificați în mod fals (acționează similar reactanților de fază acută, ca de exemplu creșterea factorului VIII al coagulării) și nu reprezintă baseline-ul pacientului. Pacienții nu vor fi examinați paraclinic:

- În timpul unui episod acut (în afara de purpura fulminans);
- în perioade în care primesc tratament anticoagulant cu heparină sau dicumarinice (warfarină, acenocumarol);
- La mai puțin de 2 zile de la întreruperea tratamentului cu heparină sau la 15 zile de la întreruperea tratamentului cu dicumarinice;
- La mai puțin de 30 de zile de la întreruperea tratamentului hormonal;
- Nu mai devreme de 90 de zile post-partum (în cazul adolescentelor însărcinate);

1. Identificarea caracterului trombozei:

- eveniment trombotic idiopatic (nu se poate identifica nici un factor de risc clinic evident)
- nonidiopatic
- eveniment trombotic provocat (traumatisme, intervenții chirurgicale, deshidratare, sarcină)
- eveniment trombotic neprovocat;

În cazul identificării unui factor declanșator, consemnarea acestuia cu scopul de a se încerca evitarea lui pe viitor sau, în cazul în care acesta nu poate fi evitat, luarea de măsuri preventive pentru evitarea recurenței evenimentului trombotic.

2. Identificarea factorilor de risc asociați (factori persistenți, cu caracter permanent sau cvasi-permanent): obezitate, hipertensiune, diabet, boală renală, malignități, imobilizare, administrarea de anticoncepționale sau terapie de substituție hormonală, particularități vasculare anatomice, fumatul.

3. Identificarea antecedentelor heredo-colaterale. Un istoric familial pozitiv de tromboză venoasă poate reflecta prezența factorilor de risc genetici într-o familie. Purtătorii unui factor de risc genetic prezintă un risc crescut de primă tromboză venoasă, în special atunci când sunt expuși la factorii declanșatori de mediu și un risc crescut de recurență. Cu toate că istoricul familial nu poate fi utilizat pentru a identifica factorii de risc genetici, deoarece valoarea predictivă pozitivă și sensibilitatea sunt scăzute, acesta poate orienta clinicianul

în luarea deciziei de testare genetică. În cazul efectuării testării genetice, cunoașterea unor mutații preexistente poate ajuta la alegerea panelului de de testare (un panel standard sau un panel extins).

4. Efectuarea investigațiilor de laborator de bază:

- Hemograma
- Biochimie pentru evaluarea funcției hepatice, renale, parametri infecțioși, LDH, folat , vitamina B12, homocisteina
- Coagulograma: aPTT, PT, INR, Ddimeri, fibrinogen, nivel FVIII, la care se pot adăuga: nivel AT III, PC, PS, APCR, anticoagulant lupic
- Anticorpi anticardiolipina, anticorpi anti beta 2 glicoproteina I

5. Testarea genetică – în cazuri selectate:

- Factor V Leiden – dacă valorile APCR sunt modificate
- Mutația protrombinei G20210A
- Deficit congenital de proteină C, proteină S sau antitrombină – în cazul nou născuților cu purpură fulminans sau cazuri familiale de deficit ale acestor proteine cu istoric de trombembolism venos.
- PAI -I, EPCR
- WES (specificitate scăzută) sau paneluri extinse pentru mutațiile punctiforme specifice

6. Alegerea tratamentului în funcție de:

- Vârsta (unele anticoagulante orale nu se pot administra la copiii cu vârstă sub 8 sau 12 ani, la unii adolescenți poate scădea complianța la tratament dacă necesită monitorizări repetate sau administrarea cronică pe o perioadă foarte îndelungată);
- Necesitatea și posibilitățile de monitorizare (aPTT, INR, nivelul factorului Xa);
- Calea de administrare (perfuzie venoasă continuă, subcutanat, oral);
- Reacțiile adverse posibile (reacții de hipersensibilizare, rezistența la heparină, necroza cutanată post administrare de acenocumarol sau warfarină);
- Complicațiile ce pot apărea (hemoragii majore sau minore, trombocitopenia indusă de heparină, sindromul de citoliză hepatică ce poate merge până la insuficiență hepatică, insuficiență renală);
- Disponibilitatea tratamentului
- Interacțiunile medicamentoase (în cazul pacienților cu boli cronice sau malignități, se recomandă alegerea preparatului cu cele mai puține interacțiuni farmacologice) sau alimentare (în cazul administrării antagoniștilor de vitamina K ce pot necesita

creșterea dozelor în cazul în care alimentele primite conțin și vitamina K, de exemplu unele formule de lapte praf sau unele vegetale);

- Statusul pacientului - internat sau ambulator

7. Durata preconizată a tromboprofilaxiei:

- perioadă scurtă, limitată de durata de acțiune a unui factor posibil declanșator, de exemplu tratamentul cu L-asparaginaza, intervențiile chirurgicale, imobilizare (intervenții ortopedice cu aparat gipsat) sau posibilități limitate de mișcare (zboruri lungi);
- perioade medii – 3-6 luni, pentru evenimente trombotice provocate, cu sau fără factori de risc asociați
- perioade lungi sau cu durată nedeterminată, atunci când există factori de risc genetici asociați cu factori de risc asociați, cu caracter permanent și minim un eveniment trombotic în antecedente, și mai ales după un eveniment trombotic recurent.

8. Preparate disponibile și indicații:

- Heparina nefracționată – administrare intravenoasă în episodul acut, după excluderea unei hemoragii asociate, pe o durată de aproximativ 5 zile (și pentru limitarea apariției trombocitopeniei induse de heparină ce se declanșează după 5-10 zile de la inițierea terapiei); necesită monitorizare frecventă prin aPTT, cu ajustarea dozelor la nevoie. Se poate administra din primele zile de viață, fără interacțiuni medicamentoase importante cunoscute, are un profil farmacocinetic sigur, predictibil, timp de înjumătățire scurt de aproximativ 1.5h. În caz de supradozare, are antidot – sulfatul de protamină;
- Heparina cu greutate moleculară mică - administrare subcutanată ca tratament curativ de două ori pe zi sau profilactic, o dată pe zi, pe o durată scurtă (în caz de intervenții chirurgicale, imobilizare) sau medie (3-6 luni în cazul trombozelor venoase cerebrale sau periferice profunde). Risc mai scăzut de apariție a trombocitopeniei induse de heparină datorită structurii moleculei. Necesită monitorizare în primele zile de la inițierea tratamentului prin dozarea activității anti factor Xa. Se poate administra din primele zile de viață, cu mențiunea că pentru sugarii sub 2 luni sunt necesare doze mai mari. Nu are interacțiuni medicamentoase importante cunoscute, are un profil farmacocinetic sigur, cu un timp de înjumătățire de 3-7 h. În caz de supradozare se poate utiliza sulfatul de protamină în doza de 1:1 (1 mg protamina la 1 mg enoxaparina).

- Antagoniștii vitaminei K – în țara noastră, cel mai frecvent utilizat este acenocumarolul, cu administrare orală, o dată pe zi. Poate fi utilizat ca profilaxie pe termen mediu-lung (nedeterminat). Necesită monitorizare frecventă pentru ajustarea dozelor în vederea menținerii unui INR în intervalul terapeutic 2-3. Are numeroase interacțiuni medicamentoase (antibiotice, medicație anticonvulsivă) și alimentare, un timp de înjumătățire de 8-11 ore, până la 40 de ore. Risc crescut de hemoragie, necroză cutanată sau osteoporoză pe termen lung. În caz de supradozare se poate administra vitamina K intravenos, asociată după caz cu PPC sau concentrat de complex protrombinic;
 - Inhibitorii direcți ai trombinei – dabigatran etexilat este o moleculă aprobată recent pentru tromboprofilaxia pediatrică, la copiii cu vârstă mai mare de 3 luni; administrare orală, timp de înjumătățire de aproximativ 13h, peak plasmatic la 2h de la administrare; dozaj în funcție de vârstă și greutate; nu are un antidot cunoscut în caz de hemoragie, unele studii sugerează utilizarea de F VIIa.
 - Inhibitorii factorului Xa – rivaroxaban – aprobat pentru tratamentul pacienților cu rezistența la heparină și pentru tromboprofilaxie după un eveniment trombotic; metabolizare hepatică, numeroase interacțiuni medicamentoase; timp de înjumătățire de 5-9h; se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu ciroză hepatică sau insuficiența hepatică (poate crește riscul cumulat de sângerare); doză dependentă de vârstă și greutate, variază între 2.5 mg de două ori pe zi până la 20 mg pe zi; nu necesită monitorizare, dar în cazuri speciale se poate doza un nivel anti factor Xa cu aparatul calibrat pentru rivaroxaban; nu are un antidot specific, în caz de sângerare se recomandă administrarea de PPC.
 - Concentratul de antitrombină III – doar în cazuri selectate, sub observație medicală, administrare intravenoasă
 - Alteplaza – administrare intravenoasă, doar în cazuri selectate, în vederea trombolizei în episoadele acute și pentru cateterele ocluzate, sub observație medicală; timp de înjumătățire între 5 și 72 minute, risc scăzut de sângerare datorat metabolizării hepatice rapide.
9. Evaluarea imagistică a pacientului cu scopul de a monitoriza gradul de rezoluție al trombozei și de a identifica un posibil eveniment recurent, prin:
- Echo-Doppler în cazul în care acesta a fost diagnosticat cu o tromboză venoasă profundă periferică

- metode imagistice cu sensibilitate mai mare, cum ar fi RMN sau CT, angio-CT sau angio-RMN
- scintigrafie pulmonară de perfuzie

Din punct de vedere al limitărilor studiului, este important de menționat faptul că studiul este unicentric, cu un număr redus al pacienților incluși în lotul evaluat, ceea ce determină scăderea valorii semnificației statistice. Constatările unui studiu mic, dintr-un singur centru, pot să nu fie aplicabile pe scară largă. Populația specifică studiată ar putea avea caracteristici unice care nu sunt reprezentative pentru populația pediatrică generală cu trombofilie, limitând capacitatea de a generaliza rezultatele la alte contexte sau populații (Ruud et al., 2002).

- O dimensiune mică a eșantionului reduce puterea studiului de a detecta asocieri sau diferențe semnificative între grupuri. Acest lucru poate duce la rezultate neconcludente sau nesemnificative din punct de vedere statistic, ceea ce face dificilă tragerea unor concluzii solide. De aceea sunt necesare studii extinse, pe loturi mai mari, reprezentative pentru populația studiată.
- În populațiile mici, rezultatele rare pot să nu fie observate deloc, ceea ce face dificilă înțelegerea întregului spectru de complicații asociate cu trombofilia la copii (Kenet et al., 2011).

De asemenea, din motive financiare și a absenței metodologiei de laborator, au fost excluși unii biomarkeri (dozarea lipoproteinei a, testarea altor mutații genetice cum ar fi mutația factorului XIII, PAI-I);

Accesul limitat la efectuarea ecografiei Doppler pentru evaluarea vasculară (puțini specialiști pediatri, timp de așteptare prelungit, necesitatea efectuării evaluării de aceeași persoană de fiecare dată).

Este important de subliniat necesitatea efectuării unor studii pe loturi cu un număr mai mare de copii cu această patologie, în vederea determinării unei durate cât mai precise a perioadei de anticoagulare, a alegerii medicamentului cel mai potrivit pentru tipul de tromboză, luând în considerare severitatea acesteia, riscul de recidivă, vârsta pacientului și calea de administrare. Poate fi utilă determinarea mai multor biomarkeri legați de apariția trombozelor în populația pediatrică, în vederea realizării de corelații cât mai precise legate de identificarea precoce a riscului trombotic.

Este necesară dezvoltarea posibilității de testare genetică, atât pentru mutațiile și polimorfismele cunoscute, cât și pentru cele mai rare pentru a putea consilia viitorii părinți în legătură cu riscul apariției unui episod trombotic atât intrauterin cât și pe parcursul vieții viitorului copil.

In Capitolul 7 - Concluzii și contribuții personale am subliniat faptul ca teza mea de doctorat este primul și singurul studiu din România efectuat până acum pe un lot de pacienți pediatrici cu trombofilie, domeniul de tromboză pediatrică fiind unul cu multe variabile necunoscute de explorat.

Din datele obținute prin acest studiu unicentric am reușit să conturez un prim protocol de diagnostic, monitorizare și tratament al pacienților pediatrici cu tromboză din țară, care, sper, va deveni o bază pe care se vor putea adăuga din ce în ce mai multe date rezultate din viitoarele studii și cercetări clinice, astfel încât tratamentul trombozelor apărute la orice vârstă să poată fi manageriat atât de medicii hematologi pediatri, cât și de cei din specialitățile conexe.

Deoarece în țara noastră nu există până la momentul actual protocoale de anticoagulare și de urmărire a pacienților pediatrici diagnosticați cu trombofilie ca urmare a unui eveniment trombotic, recomand ca evaluarea pacientului pediatric cu un episod trombotic provocat sau neprovocat să conțină o anamneză completă și corectă atât a pacientului cât și a aparținătorilor acestuia pentru identificarea factorilor de risc herede-colaterali, o dozare minimă a biomarkerilor disponibili, cu înțelegerea importanței momentului determinării fiecărui biomarker în parte, modificările apărute putând fi determinate de prezența trombozei acute și nereprezentând de fapt, baseline-ul normal al pacientului.

Hematologia pediatrică este o specializare plină de provocări. Noile patologii emergente în populația pediatrică necesită inovație atât din punct de vedere al abordării medicale, cât și din punct de vedere al abordării farmacologice. Conceptul de „terapie personalizată” ia o amploare din ce în ce mai mare în ceea ce privește abordarea copiilor.

Terapia personalizată pentru pacienții pediatrici implică adaptarea tratamentelor medicale la caracteristicile individuale ale fiecărui copil, care pot include structura genetică, stadiul de dezvoltare și factorii de mediu. Această abordare urmărește să îmbunătățească eficacitatea tratamentului și să minimizeze efectele secundare prin luarea în considerare a factorilor unici pentru fiecare pacient.

LUCRARI STIINTIFICE PUBLICATE

1. A.M. Marcu, A.M. Bică, C. Jercan, A.D. Marcu, L.E. Radu, A. Șerbanica, I.V. Șerbănică, G. Gherghe, V. Uscatescu, C. Arion, A. Coliță - Managementul pacienților diagnosticați cu trombofilie după un episod trombotic acut - 2023 Management în sănătateXXVII/1/2023; pp. 9-13; Citat la pg 66-67,
<https://journal.hungrybytes.co/index.php/inmss/article/view/3/4>
2. I. V. Șerbănică, M. Coliță, R. Ioan, A. Marcu, E. Bușescu, C. Jercan, A. Bică, P. Lazăr, L. Radu, A.M. Marcu, D.C. Popa, O. Niculiță, C. Negulescu, C. Arion, A. Coliță, A. Coliță, A.N. Șerbănică - Managementul portajelor bacteriene identificate la pacienții pediatrici cu afecțiuni onco-hematologice ce au efectuat transplant de celule stem hematopoietice - 2023 Management în sănătateXXVII/1/2023; pp. 14-22
<https://journal.hungrybytes.co/index.php/inmss/article/view/4/6>

Bibliografie

1. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 May;49(4):618-629. doi: 10.1007/s11239-020-02090-y. PMID: 32248336; PMCID: PMC7182628
2. Crous-Bou M, De Vivo I, Camargo CA Jr, Varraso R, Grodstein F, Jensen MK, Kraft P, Goldhaber SZ, Lindström S, Kabrhel C. Interactions of established risk factors and a GWAS-based genetic risk score on the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016 Sep 27;116(4):705-13. doi: 10.1160/TH16-02-0172. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27305932; PMCID: PMC5177985.
3. Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. *J Basic Clin Pharm*. 2014 Mar;5(2):27-33. doi: 10.4103/0976-0105.134947. PMID: 25031496; PMCID: PMC4074692.
4. Deepa J. Arachchillage, Lucy Mackillop, Arvind Chandratheva, Jayashree Motawani, Peter MacCallum, Mike Laffan Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline, *Br J Haematol*. 2022;198:443–458. DOI: 10.1111/bjh.18239
5. Deloughery, T., Hunt, B., Barnes, G., Connors, J., Ay, C., Barco, S., Castellucci, L., Cesarman-Maus, G., Paula, E., Dumantepe, M., Esposito, M., Fedele, F., Lee, L., McLintock, C., Morishita, E., Samama, C., Okoye, H., & Robertson, T., 2022. A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 6. <https://doi.org/10.1002/rth2.12739>.
6. Greer IA: Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003, 17(3):413-25. 10.1016/S1521-6934(03)00007-5
7. Guzzetta, N.A. and Miller, B.E., 2011. Principles of hemostasis in children: models and maturation. *Pediatric Anesthesia*, 21(1), pp.3-9.
8. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;61(12):873-80.
9. Lauw, M., Barco, S., Coutinho, J., & Middeldorp, S., 2013. Cerebral Venous Thrombosis and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars*

in Thrombosis & Hemostasis, 39, pp. 913 - 927. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357504>.

10. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5314-22.
11. Lillicrap D., Morrissey J.H. Hemostasis and thrombosis 101-A challenge to energize. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18:269. doi: 10.1111/jth.14731
12. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al.. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* (2021) 5:927–74. 10.1182/bloodadvances.2020003442
13. Majerus PW, Tollefsen DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2006. pp. 1467–88
14. Marcu AM, A.M. Bică, C. Jercan, A.D. Marcu, L.E. Radu, A. Șerbanica, I.V. Șerbănică, G. Gherghe, V. Uscatescu, C. Arion, A. Coliță - Managementul pacienților diagnosticați cu trombofilie după un episod trombotic acut - 2023 Management în sănătateXXVII/1/2023; pp. 9-13
15. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* (8th Edition) 2008;133:887S–968.
16. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
17. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al.. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* (2018) 2:3292–316. 10.1182/bloodadvances.2018024786

18. Raffini L, Huang YS, Witmer C, et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124(4):1001–8.
19. Raffini L, Thornburg C. Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers *British Journal of Haematology*, 147, 277–288, doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07820.x
20. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;2008:228-235.
21. Revel-Vilk, S., Chan, A., Bauman, M. & Massicotte, P. (2003) Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1, 915–921.
22. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4):563–5.
23. Trégouët DA, Morange PE. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. *Br J Haematol*. 2018
24. Whitworth H, Raffini L. Practical considerations for use of direct oral anticoagulants in children. *Front Pediatr*. (2022) 10:860369. 10.3389/fped.2022.860369
25. Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Dec;60(6):1443-62. doi: 10.1016/j.pcl.2013.09.004. PMID: 24237981.
26. Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373–82.