

Mitriuc Diana, Popușoi Olga, Catrinici Rodica, Friptu Valentin
PIERDEREA RECURENTĂ A SARCINII ȘI TROMBOFILIA

Universitatea de Medicină și farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie

SUMMARY

RECURRENT PREGNANCY LOSS AND THROMBOPHILIA

It has been confirmed that APS is the only acquired thrombophilia associated with RPL and other adverse outcomes of pregnancy. The quality of research and elaborate methodology in most of the studies about the association of hereditary thrombophilia and RPL are lacking. They are mostly limited to small observational studies with limited and heterogeneous samples. The analyzed studies generally suggest that the presence of a congenital thrombophilia in pregnant women is associated with late pregnancy loss or stillbirth, but not with an increased risk of early pregnancy loss. One possible explanation is that late pregnancy loss reflects placental vessel thrombosis, compared to first trimester losses that are more commonly caused by other causes. Thrombophilic defects also increase the risk of early pregnancy loss in the first trimester of pregnancy. However, these effects may vary across populations. The definition and classification of RPL, the effect of congenital thrombophilias on spontaneous abortions requires additional studies.

A combination of risk factors (pregnancy, multiple hereditary thrombophilic defects) is associated with the secondary hypercoagulable states and has a strong association with pregnancy complications. Women with AT deficiency or combined thrombophilic defects (including the homozygous FVL G1691A gene mutation, the homozygous prothrombin G20210A gene mutation and combined heterozygosities) or with additional risk factors should be monitored in order to supervise the pregnancy evolution and to decide on the need for thromboprophylaxis during the pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ И ТРОМБОФИЛИЯ

Было продемонстрировано, что АФС является единственной приобретенной тромбофилией, связанной с привычным выкидышем и другими неблагоприятными исходами беременности. Качественные изучения и надежная методология в большинстве исследований ассоциации наследственной тромбофилии и привычного выкидыша отсутствуют. Они в основном ограничиваются скромными наблюдательными исследованиями с небольшими и гетерогенными образцами. Рассмотренные исследования показывают, в целом, что наличие врожденной тромбофилии у беременных женщин связано с поздней потерей беременности или с рождением мертвого плода, но не с повышенным риском ранней потери беременности. Одно из возможных объяснений заключается в том, что поздняя потеря беременности отражает тромбоз плацентарных сосудов, по сравнению с потерями в первом триместре, которые чаще всего вызываются другими причинами. Тромбофильные дефекты также повышают риск ранней потери беременности в первом триместре. Однако эффекты могут различаться в разных группах населения. Определение и классификация привычного выкидыша, влияние врожденных тромбофилий на спонтанный аборт требует дополнительных исследований.

Сочетание факторов риска (беременность, множественные наследственные тромбофильные дефекты) связано со вторичными гиперкоагуляционными состояниями и имеет сильную связь с осложнениями беременности. Женщин с дефицитом АТ или комбинированными тромбофильными дефектами (включая мутации гена FVL G1691A гомозиготного типа, мутации гена протромбина G20210A гомозиготного типа и гетерозиготные комбинации) или с дополнительными факторами риска следует наблюдать для того, чтобы проследить течение беременности и определять потребность в тромбопрофилактике.

Actualmente, în funcție de vârsta gestațională, sunt utilizate diferite terminologii pentru pierderea sarcinii. Termenul avort spontan este adesea folosit pentru a defini pierderea sarcinii din momentul concepției până la 20 de săptămâni de gestație. Ulterior, pierderea

sarcinii este numită moartea fătului sau nașterea unui copil mort. Pierderea precoce a sarcinii definește lipsa activității cardiace fetale până la 12 săptămâni de gestație, iar pierderea tardivă a sarcinii - lipsa activității cardiace fetale la sau după 12 săptămâni de gestație [1].

Definițiile uzuale ale pierderii recurente a sarcinii (PRS), cunoscută sub numele de avort spontan repetat, includ: 1) 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul trimestru (până la 12 săptămâni de gestație), documentate prin ecografie sau examen histopatologic, 2) 3 sau mai multe pierderi de sarcină consecutive până la 10-12 săptămâni de gestație, care nu sunt obligatorii intrauterine [2]. Sunt utilizate și alte modificări ale acestor definiții: 1) 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul sau al doilea trimestru de sarcină sau 1 deces fetal sau făt mort intrauterin în al treilea trimestru de sarcină, 2) 3 sau mai multe pierderi de sarcină în primul trimestru de sarcină, 2 sau mai multe pierderi de sarcină în al doilea trimestru de sarcină sau 1 deces fetal intrauterin în al treilea trimestru de sarcină [3].

În Republica Moldova, PRS de etiologie necunoscută este definită conform următoarelor criterii: (1) 2 sau mai multe avorturi spontane și/sau sarcini stagnante în primul trimestru de sarcină (până la 11 săptămâni de gestație plus 6 zile); (2) 1 sau mai multe avorturi spontane și/sau sarcini stagnante în al doilea trimestru de sarcină (de la 12 până la 21 de săptămâni de gestație plus 6 zile); (3) moarte fetală intrauterină, nașterea unui copil mort fără cauze identificabile [4].

Pierderea fetală este una dintre cele mai frecvente complicații vasculare placentare, legate cu trombofilia, cu un impact psiho-social semnificativ. Se estimează că aproximativ 25% din concepții și 12-19% din toate sarcinile recunoscute clinic se încheie cu un avort spontan. Procentul real este considerat a fi mai mare, deoarece multe pierderi rămân nedeclarate sau nerecunoscute. Marea majoritate a pierderilor de sarcini are loc precoce (≤ 12 săptămâni de gestație) și doar 1-2% din sarcini sunt pierdute după 12 săptămâni de gestație, inclusiv 0,2-0,5% în trimestrul trei. Mai mult, 3 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 1-2%, 2 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 3-5% și 1 pierdere a sarcinii afectează circa 9-13% din femeile de vârstă reproductivă [3, 5].

Investigațiile epidemiologice au demonstrat că frecvența pierderii ulterioare a sarcinii este de 24-30% după 2 pierderi succesive de sarcină, 30-45% după 3 pierderi succesive de sarcină și peste 40% după 4 pierderi succesive de sarcină [3, 6]. Din fericire, 90% dintre femeile care au avut un singur avort spontan, ulterior au o sarcină normală și un copil sănătos, 50-60% femei sunt capabile de a avea un copil sănătos după 2 avorturi spontane și 40% femei pot avea o sarcină de succes după 3 avorturi spontane [1].

La pacientele cu trombofilie ereditară și avorturi spontane în antecedente (3 sau mai multe avorturi spontane consecutive precoce până la 12 săptămâni de gestație sau cel puțin 1 avort spontan tardiv după 12 săptămâni de gestație), probabilitatea unei nașteri cu nou-născut viu într-o sarcină ulterioară fără tratament

este mai mică (aproximativ 37,5-43,8%), comparativ cu femeile cu genotip normal și avorturi spontane în antecedente (69,3-70,2%) [7].

PRS este o problemă gravă de fertilitate cu etiologie multifactorială poligenică. În pofida multor investigații, cauza PRS rămâne încă inexplicabilă în marea majoritate a cazurilor, dar au fost propuse mai multe ipoteze, inclusiv aberații cromozomiale, malformații uterine, infecții endometriale, tulburări endocrine, sindromul antifosfolipidic (SAF), trombofiliile congenitale, bolile autoimune, factorii genetici, expunerea la factorii de mediu și cauze idiopatice [2, 3, 5]. Circa 7-25% din PRS precoce (pierderi în primul trimestru) sunt asociate cu SAF, circa 20% din PRS - cu tulburări autoimune și circa 50-60% (de la 38% până la 75%) din cazuri rămân idiopatice, fără definirea clară a etiologiei [1, 2, 5, 6, 8].

Trombofilia dobândită este o cauză bine stabilită de pierdere a sarcinii. Prezența anticorpilor antifosfolipidici (anticorpii anticardiolipinici sau anticoagulanții lupici) în timpul sarcinii este un factor de risc major pentru un rezultat negativ al sarcinii. SAF este constant asociat cu un risc crescut de tromboembolism venos, o cauză majoră a pierderii sarcinii precoce (până la 10 săptămâni de gestație) și a pierderii fetale inexplicabile (după excluderea cauzelor cunoscute ale avortului) [6, 9, 10].

Pierderea fetală după săptămâna a 10-a și pierderile embrionare consecutive recurente până la a 10-a săptămână sunt semnele distinctive ale SAF. Aproximativ 15-20% de sarcini la femeile cu SAF sunt complicate de PRS după 9 săptămâni (cel puțin 50% dintre acestea au loc după a 10-a săptămână de gestație), decolare prematură de placenta normal inserată (DPPNI), preeclampsie, retard de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF) și moarte fetală tardivă [6].

O meta-analiză a demonstrat că anticoagulanții lupici au fost puternic asociați cu pierderea tardivă a sarcinii (până la a 24-a săptămână de gestație), fără nici o dovadă de asociere cu pierderea precoce a sarcinii (până la a 13-a săptămână de gestație). Rezultate similare au fost obținute pentru anticorpii anti- β_2 -glicoproteina-1. Dimpotrivă, anticorpii anticardiolipinici au fost asociați cu PRS precoce și tardive, iar grupul de gravide pozitive pentru toate trei tipuri de AAF aveau cel mai mare risc de PRS după 10 săptămâni de gestație [11].

Circa 5-20% dintre femeile cu PRS prezintă SAF, deși intervalul efectiv raportat variază între 8% și 42% [3, 8]. Într-o serie mare de cupluri cu PRS, incidența SAF a constituit între 3% și 5% [3]. Pe de altă parte, combinarea diferitor AAF sau prezența altor manifestări ale SAF (tromboembolism venos, antecedente de PRS) fac constatarea AAF extrem de semnificativă. Un studiu de caz-control a raportat că gravidele cu asocierea anticoagulanților lupici, anticorpilor anticardiolipinici și nivelului ridicat de homocisteină

prezintă un risc crescut de pierdere precoce a sarcinii. Cu toate acestea, proporția cea mai mare a pierderilor sarcinii cauzate de SAF sunt decesele fetale după 10 săptămâni de gestație [9].

Mai multe studii randomizate au confirmat că tratamentul gravidelor cu SAF poate îmbunătăți rezultatele sarcinii [9]. Femeile cu SAF netratat au o rată a natalității cu copil viu de 10%, crescând până la 42% la femeile tratate cu o doză mică de aspirină și până la 71% la femeile tratate cu o combinație de aspirină și Heparină nefracționată. Chiar și în pofida unui tratament convențional, 20-30% dintre femeile cu SAF rămân în imposibilitatea de a naște un nou-născut viu și sănătos, iar în 15% din cazuri sunt constatate recurențe ale complicațiilor sarcinii [12].

Publicațiile care sugerează că administrarea heparinei și aspirinei reduce pierderea sarcinii la femeile cu AAF au îndrumat unii savanți la ipoteza că femeile cu trombofilie congenitală pot fi, de asemenea, supuse PRS. Multe studii au abordat această problemă și există încă controverse în ceea ce privește importanța trombofiliei congenitale în pierderile fetale. Circa 52% de gravide cu complicații obstetricale severe (preeclampsie severă, RDIUF, DPPNI, naștere cu făt mort) au avut cel puțin una dintre principalele trei mutații trombofilice: mutația genei factorului V Leiden (FVL) G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, mutația genei metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR) C677T. Printre pacienții cu trombofilie congenitală (mutația genei FVL G1691A, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S, deficiența antitrombinei - AT, defecte ereditare combinate), pierderea fetală a fost constatată în 29,4% cazuri [13]. În plus, trombofilia congenitală sau dobândită a fost diagnosticată în 50-65% dintre femeile cu antecedente de pierderi fetale inexplicabile [1, 8].

Mai multe studii (retrospective, prospective, de caz-control, de cohortă, transversale, clinice) și meta-analize contemporane nu au depistat nici o asociere sau au constatat o asociere foarte slabă cu un risc absolut foarte mic între diferite forme de trombofilii congenitale sau combinațiile acestora și PRS. Cea mai recentă și bine concepută revizuire sistematică și meta-analiză privind asocierea trombofiliei congenitale și complicațiilor sarcinii mediate de placentă a relevat un risc absolut sporit, dar mic și semnificativ statistic, de PRS tardive la femeile cu mutația genei FVL G1691A [3, 9].

Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că trombofilia ereditară este frecventă la femeile cu pierderi fetale. Asocierea formelor majore de trombofilie ereditară cu pierderea sarcinii a fost constatată în studiile de caz-control și studiile prospective de cohortă, în special în cazul femeilor cu avort spontan inexplicabil tardiv (deces fetal după 20 de săptămâni de gestație). Probabilitatea pierderii fetale tardive este de 3 ori mai mare în rândul femeilor cu mutația

genei FVL G1691A sau mutația genei protrombinei G20210A, comparativ cu femeile fără aceste mutații. Un studiu prospectiv de cohortă cu 1.524 de sarcini a relevat o asociere între trombofilia congenitală și pierderea tardivă a sarcinii, dar nu PRS precoce. Alte studii prospective de cohortă mari nu au reușit să demonstreze o asociere între mutația genei FVL G1691A și PRS [13].

Se acumulează tot mai multe date (meta-analize, studii transversale, studii de caz-control) care sugerează o asociere semnificativă a pierderii tardive a sarcinii și PRS precoce inexplicabile cu diferite trombofilii congenitale (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, mutația genei MTHFR C677T, mutația genei MTHFR A1298C, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S). Dovezi puternice pentru o astfel de asociere prezintă mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, hiperhomocisteinemia și AAF. Acești patru factori reprezintă peste 90% dintre defectele de coagulare identificabile, constatate la pacienții cu tromboză venoasă. Prin urmare, nu este surprinzător că acești factori sunt primii care sunt asociați semnificativ statistic cu PRS [9, 14, 15, 16, 17].

Un studiu care a inclus peste 5.000 de femei a constatat o asociere puternică între mutația genei FVL G1691A și riscul nașterii cu făt mort (Odds Ratio - 10,9). În acest studiu nu a existat o asociere similară pentru pierderea fetală precoce și mutația genei protrombinei G20210A. S-a constatat o asociere între mutația genei protrombinei G20210A și nașterea prematură în rândul populației albe. Au existat tendințe spre o asociere între mutația genei FVL G1691A și DPPNI, între mutația genei protrombinei G20210A și RDIUF [17].

În trei analize sistematice și meta-analize, care au inclus studii de caz-control, studii prospective de cohortă, studii transversale și studii randomizate controlate, doar mutația heterozigotă a genei FVL G1691A a fost asociată cu PRS precoce și tardive și pierderile fetale non-recurente tardive, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A - cu PRS precoce și pierderile fetale non-recurente tardive, iar deficiența proteinei S - cu PRS și pierderile fetale non-recurente tardive. Deficiența proteinei C și deficiența AT nu au fost asociate cu pierderile fetale [18].

O revizuire sistematică a literaturii (16 studii de caz-control pentru analiza mutației genei FVL G1691A și 7 studii de caz-control pentru analiza mutației genei protrombinei G20210A), care a definit PRS ca 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul sau al doilea trimestru de sarcină, iar mutațiile au fost identificate prin analiza ADN-ului (reacția în lanț a polimerazei), a constatat un risc dublu de PRS la femeile cu trombofilie congenitală, comparativ cu femeile fără trombofilie. Autorii au concluzionat că trombofilia ereditară poate fi o cauză nerecunoscută a PRS [15].

O meta-analiză, care a inclus 31 de studii bazate pe populație, a arătat că magnitudinea corelației dintre trombofilia congenitală și pierderea fetală variază în funcție de momentul pierderii fetale și tipul de trombofilie. În primul trimestru, PRS a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A, iar pierderea fetală non-recurentă tardivă a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și deficiența proteinei S. Asocierea dintre mutația genei FVL G1691A era mai puternică cu pierderea tardivă a sarcinii, decât cu pierderea precoce a sarcinii. Mutația genei MTHFR C677T, deficiența proteinei C și deficiența de AT nu au fost asociate semnificativ cu pierderea fetală [18].

Meta-analiza indică că doar unele, dar nu toate formele de trombofilii congenitale, sunt asociate cu pierderile fetale. PRS în primul trimestru sunt asociate cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A. Corelația între mutația genei FVL G1691A și PRS tardive este mai puternică decât pentru PRS precoce. Asocierea între mutația genei FVL G1691A și PRS este mai puternică în cazul excluderii altor cauze potențiale ale pierderilor fetale. Pierderile fetale non-recurente tardive sunt asociate cu mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și deficiența proteinei S [18].

Un studiu prospectiv mare de caz-control (European Prospective Cohort on Thrombophilia – EPCOT) a înrolat 1.384 de femei (843 de femei cu trombofilie și 541 de femei martor). A fost evaluată frecvența avortului spontan (pierdere fetală până și la a 28-a săptămână de gestație) și frecvența nașterii cu făt mort (pierdere fetală după 28 de săptămâni de gestație), împreună și separat. Studiul a relevat o asociere statistic semnificativă a pierderii sarcinii la gravidele cu trombofilii congenitale, în special la femeile cu defecte combinate sau cu deficiență de AT pentru naștere cu copil mort. Femeile cu trombofilie congenitală (deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S sau mutația genei FVL G1691A) au un risc de 3,6 ori mai mare de naștere cu făt mort (pierdere fetală tardivă - după 28 de săptămâni de gestație) și un risc de 1,3 ori mai mare de avort spontan (pierdere fetală până și la a 28-a săptămână de gestație). Cel mai mare risc de naștere cu făt mort au prezentat femeile cu defecte combinate (14,3), comparativ cu 5,2 pentru deficiența de AT, 2,3 pentru deficiența proteinei C, 3,3 pentru deficiența proteinei S și 2,0 pentru mutația genei FVL G1691A. Autorii au tras concluzia că femeile cu trombofilie congenitală, în special cu defecte combinate sau deficiență de AT, au un risc crescut de pierdere fetală. Rezultatele obținute au implicații importante pentru tratament și oferă o justificare pentru studiile clinice de tromboprofilaxie la femeile cu PRS [13].

În general, aceste date sugerează o relație clară între trombofiliile congenitale și rezultatele negative ale

sarcinii. Cu toate acestea, loturile eterogene și mici de studiu, diferențele în design-ul, etnia, localizarea geografică și realizarea studiilor pot avea impact asupra rezultatelor, limitând puterea statistică a cercetării, validitatea concluziilor extrase și importanța practică a fenomenelor studiate. Din aceste motive, unii savanți consideră că dovezile de asociere a trombofiliilor congenitale cu pierderile sarcinii trebuie interpretate cu prudență, deoarece sunt încă slabe și neconvingătoare, lipsite de integrarea sistematică a clasificării și co-factorilor [5].

Riscul nașterii cu făt mort (dar nu avortul spontan) este cel mai mare la femeile cu defecte trombofilice combinate [13]. O creștere de 2 ori a riscului de pierdere fetală în rândul gravidelor cu deficiența AT, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S și mutația genei FVL G1691A a fost raportată în mai multe studii [19].

Unele meta-analize și studii de caz-control au confirmat că mutația genei FVL G1691A este un factor de risc slab, dar bine stabilit, pentru PRS inexplicabile (2 sau mai multe evenimente consecutive) și pentru 1 sau mai multe pierderi fetale tardive, cu creșterea riscului de 2-7 ori. Risc crescut semnificativ (de 2,5 ori pentru PRS precoce și de 2,3 ori pentru pierderea fetală tardivă non-recurentă) a fost determinat și la gravidele cu mutația genei protrombinei G20210A [19].

Într-un studiu populațional de amploare, care a evaluat 32.683 de femei non-trombotice cu prima sarcină, mutația heterozigotă a genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A au fost asociate cu o creștere semnificativă a riscului de avort spontan (de 3,2 ori și de 2,4 ori, respectiv). Relația a fost semnificativă doar în grupul de femei care au avut avort spontan de la a 10-a săptămână de gestație (de 3,5 ori și de 2,6 ori, respectiv) [19].

Trombofiliile combinate, și anume trombofiliile congenitale asociate cu trombofiliile dobândite, 2 sau mai multe trombofilii congenitale, sunt identificate ca fiind o cauză a PRS precoce și tardive, dar frecvența reală nu este clară [3, 9, 15].

O analiză sistematică a literaturii de specialitate a constatat risc semnificativ pentru pierderea precoce a sarcinii la gravidele cu mutația genei FVL G1691A de tip homozigot și hiperhomocisteinemie, pentru PRS la gravidele cu mutația genei FVL G1691A de tip heterozigot și mutația genei protrombinei G20210A de tip heterozigot, pentru pierderea tardivă a sarcinii la gravidele cu deficiența proteinei S și mutația genei FVL G1691A de tip heterozigot [10].

Altă revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de naștere cu făt mort inexplicabilă la gravidele cu mutația heterozigotă a genei FVL G1691A, deficiența proteinei S, rezistența la proteina C activată, izotipul IgG de anticorpi anticardiolipinici sau anticoagulanți lupici [20].

Prin urmare, studiile analizate sugerează, în general, că prezența unei trombofilii congenitale la gravide este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii sau cu nașterea cu făt mort, dar nu cu risc crescut de pierdere precoce a sarcinii. O posibilă explicație este că pierderile tardive ale sarcinii reflectă tromboza vaselor placentare, comparativ cu pierderile în primul trimestru, care sunt mai frecvent determinate de alte cauze. Defectele trombofilice cresc, de asemenea, și riscul pierderilor precoce ale sarcinii în primul trimestru a sarcinii. Cu toate acestea, efectele pot varia în diferite populații.

Cu toate că date randomizate solide pentru acest subiect lipsesc, analiza rezultatelor existente a relevat că nu există nici o relație între trombofiliile congenitale și PRS sau trombofiliile ereditare au un impact redus asupra complicațiilor mediate de placentă, fapt explicat, probabil, prin diferențele în design-ul studiului, prevalența relativ scăzută a unor forme de trombofilii congenitale și a numărului mic de participanți în studiu, diferențe în criteriile de includere și excludere, includerea în diferite studii a populațiilor eterogene de pacienți și aplicarea diferitor definiții ale complicațiilor care nu au permis de a identifica creșteri importante ale riscului de PRS. În plus, asocierile obținute în unele studii pot fi cauzate de frecvența mai mare a acestor mutații în populație, ceea ce nu reflectă relația de cauzalitate. Un alt motiv pentru investigații cu rezultate complet controversate este diferența de fond genetic al populațiilor studiate [9, 5, 14, 18].

În cele mai multe cazuri, evoluția sarcinii la gravide cu trombofilie congenitală este lipsită de evenimente. Cu toate acestea, există un argument că femeile cu orice tip de defect tromboembolic au o prevalență mai mare a complicațiilor în sarcină. Riscurile de avort spontan, RDIUF, DPPNI sunt mai frecvente la purtătorii de trombofilii ereditare. De ce anumite femei cu trombofilie prezintă complicații vasculare gestaționale este încă necunoscut, dar poate fi explicat printr-un efect combinat cu un alt risc protrombotic congenital sau dobândit, la nivel sistemic sau local-placentar, cauzat de factori de mediu, ocupaționali, psihologici, epidemiologici și imunologici. Acești factori afectează coagularea, fibrinoliza și tonusul vascular local la nivelul vaselor placentare. Iar trombofilia congenitală este implicată ca o cauză posibilă [14].

Deși se pare că rezultatele studiilor publicate sunt conflictuale, cele mai multe comentarii, totuși, sugerează o asociere a PRS cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A. Cu toate acestea, în pofida asocierii puternice între trombofilie și PRS, probabilitatea unui rezultat cu succes este încă ridicat. Nu este cunoscut de ce doar o minoritate de femei cu trombofilie fac această complicație. Pierderea fetală în aceste cazuri poate reflecta o interacțiune a mai multor factori de risc genetici și dobândiți în microvasculatura placentară [16].

În prezent, o combinație de factori de risc (sarcină, defecte multiple trombofilice ereditare) este asociată cu stările de hipercoagulabilitate secundară și are o puternică asociere cu complicațiile sarcinii. Femeile cu deficiență de AT sau cu defecte trombofilice combinate (inclusiv mutația genei FVL G1691A de tip homozigot, mutația genei protrombinei G20210A de tip homozigot și heterozigoții compuse) sau cu factori de risc suplimentari trebuie monitorizate pentru a supraveghea evoluția sarcinii și pentru a decide necesitatea tromboprolifaxiei în timpul sarcinii [16].

În concluzie, a fost demonstrat cu certitudine că SAF este unica trombofilie dobândită asociată cu PRS și cu alte rezultate adverse ale sarcinii. Calitatea cercetărilor și metodologia robustă în majoritatea studiilor privind asocierea trombofiliei ereditare și PRS lipsesc. Acestea sunt limitate, în mare parte, la studii observaționale mici cu eșantioane mici și eterogene. Combinația hipercoagulabilității ereditare și factorilor de mediu în asociere cu PRS a fost recent explorată ca un suport pentru identificarea persoanelor cu risc ridicat. În plus, definiția și clasificarea PRS, efectul trombofiliilor congenitale asupra avortului spontan necesită studii suplimentare.

Bibliografie

1. Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad. Med. J.* 2015, vol. 91, no. 1073, p. 151-162.
2. Kaiser J., Branch D. Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 59, no. 3, p. 464-473.
3. Tranquilli A.L. Thrombophilia. *InTech*, 2011, 226 p.
4. Cu privire la efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii în condiții de siguranță. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 647 din 21.09.2010.
5. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br. J. Haematol.* 2015, vol. 168, no. 5, p. 619-638.
6. Kutteh W.H., Hinote C.D. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 41, no. 1, p. 113-132.
7. Rai R., Backos M., Elgaddal S. et al. Factor V Leiden and recurrent miscarriage -prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum. Reprod.* 2002, vol. 17, no. 2, p. 442-445.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2012, vol. 98, no. 5, p. 1103-1111.
9. Louis-Jacques A., Maggio L., Romero S. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. *Clin. Lab. Med.* 2016, vol. 36, no. 2, p. 421-434.
10. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis:*

Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health. Technol. Assess.* 2006, vol. 10, no. 11, p. 1-110.

11. Cacciola R., Cacciola E., Cacciola E. The Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: A Review Article. *Int. J. of Hematol. Res.* 2015, vol. 1, no. 1, p. 12-19.

12. Tabacco S., Salvi S., De Carolis S. et al. Predictors of Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Review. *J. Allergy. Ther.* 2016, vol. 7, article 4.

13. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996, vol. 348, no. 9032, p. 913-916.

14. Osman O.M., Abulata N.N. Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women. *Open. J. Obstet. Gynecol.* 2015, vol. 5, p. 251-258.

15. Kovalevsky G., Gracia C., Berlin J. et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2004, vol. 164, no. 5, p. 558-563.

16. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin. Reprod. Med.* 2006, vol. 24, no. 1, p. 54-66.

17. Kocher O., Cirovic C., Malynn E. et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007, vol. 127, no. 1, p. 68-75.

18. Rey E., Kahn S., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003, vol. 361, no. 9361, p. 901-908.

19. De Stefano V., Rossi E., Za T. Inherited thrombophilia and obstetric complications. *Haematol. Rep.* 2005, vol. 1, no. 10, p. 18-21.

20. Alfrevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002, vol. 101, no. 1, p. 6-14.

CAZ CLINIC



© Aliona Cotoman, Rodica Selevestru, Elena Bratu, Diana Rotaru-Cojocari, Ludmila Pinzari, Mariana Ceahlău, Svetlana Șciuca

Aliona Cotoman^{1,2}, Rodica Selevestru¹, Elena Bratu¹, Diana Rotaru-Cojocari¹, Ludmila Pinzari²,
Mariana Ceahlău¹, Svetlana Șciuca¹

DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPILUL PREMATUR CU MALFORMAȚIE CONGENITALĂ PULMONARĂ

¹ *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*,

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului*

Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie

Introducere. Toți sugarii care prezintă semne de suferință respiratorie necesită investigații minuțioase pentru a asigura diagnosticarea și tratamentul corect [8]. Afecțiunile pulmonare la prematuri se întâlnesc în 95% de cazuri. Plămânii nu sunt considerați a fi perfect funcționali pînă în jurul săptămânii 35 de sarcină. Consecințele respiratorii imediate ale nașterii premature pot rezulta din prematuritatea pulmonară, anomaliile în dezvoltarea pulmonară prenatală fiind asociate cu nașterea prematură. Malformațiile congenitale ale sistemului respirator la copii, cu predilecție cele bronhopulmonare, constituie o problemă cu un im-

pact economico-social semnificativ pentru multe țări ale lumii, inclusiv pentru Republica Moldova, fiind în continuare un dezavantaj atât în diagnostic în perioada neonatală, cât și a copilăriei și adolescenței.

Adenomatoza pulmonară (malformație congenitală chistică adenomatoasă a plămânului *CCAM*), afectează de la 1:10 000 la 1:35 000 nașteri [12]. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate prin scanare cu ultrasunete antenatală. Ecografia este principala metodă de diagnostic prenatal al leziunilor pulmonare. Este sigură, ușor accesibilă, ieftină, ajută la evaluarea evoluției acestora și la alegerea momentului nașterii, însă