

3. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151–4.
4. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82: 649–53.
5. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335.
6. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55: 759–65.
7. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 859–62.
8. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337:217–22.
9. Mettler L, Schollmeyer T, Lehmann-Willenbrock E, Schuppler U, Schmutzler A, Shukla D, et al. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *JSL* 2003;7:15-8.
10. Rock JA, Markham SM. Extrapelvic endometriosis. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan R Liss, 1987: 185.
11. Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 40: 549–57.
12. Schattman GL. Treatment of chronic pelvic pain in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1128–9.

TROMBOFILIIILE EREDITARE - CAUZE ALE PIERDERILOR RECURENTE DE SARCINĂ

Irina Sagaidac, Mariana Drogan

Catedra Obstetrică Ginecologie FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Hereditary thrombophilia as cause of recurrent pregnancy loss

Thrombophilia includes all conditions associated with increased susceptibility to thrombosis (both arterial and venous). During pregnancy a number of hereditary thrombophilia causes recurrent pregnancy loss: antithrombin III deficiency, deficiency of protein C and S, mutation of factor V Leiden, and gene mutations G20210A and MTHFR C677T (Hyperhomocysteinemia).

Rezumat

Trombofilia include totalitatea afecțiunilor asociate cu o susceptibilitate crescută la tromboze (atât arteriale, cât și venoase). În timpul sarcinii un șir de trombofilii ereditare condiționează pierderile recurente de sarcină : deficitul antitrombinei III, deficitul proteinei C, deficitul proteinei S, mutația factorului V Leiden și mutația G20210A, mutația genei MTHFR C677T (Hiperhomocisteinemia).

Trombofilia include totalitatea maladiilor cu o susceptibilitate crescută la tromboze. Ea poate fi primară (ereditară) sau secundară (dobândită). Statusul hipercoagulant din trombofilie este consecința unui dezechilibru între factorii stimulatori și inhibitori ai hemostazei și fibrinolizei [63,68,69]. Manifestările clinice acestei patologii sunt în strictă dependență cu vârsta, sexul, factorii mediului ambiant etc. Totodată, ele pot apărea în anumite circumstanțe legate de sarcină, naștere, intervenții chirurgicale, tumori, administrare de preparate hormonale etc.

În obstetrică trombofiliile reprezintă una dintre cauzele de bază ale pierderilor reproductive sau a stărilor patologice ale fătului. Așa trombofilii ca hiperhomocisteinemia sau

stările homozigotice MTHFR condiționează și dezvoltarea unor malformații congenitale ale cordului, sistemului renal, sistemului nervos central etc.

În timpul sarcinii un șir de trombofilii de origine ereditară condiționează pierderile recurente de sarcină : deficitul antitrombinei III, deficitul proteinei C, deficitul proteinei S, mutația factorului V Leiden și mutația G20210A, mutația genei MTHFR C677T (Hiperhomocisteinemia).

Pentru depistarea formelor ereditare de trombofilii este indicat examenul genetic special în cazurile de:

- Patern al tromboemboliilor pînă la vîrsta de 40 ani a membrilor familiei;
- Cazuri de tromboze arteriale sau venoase pînă la vîrsta de 40 ani;
- Tromboze recidivante;
- Complicații tromboembolice în timpul sarcinii, nașterii sau administrării de contraceptive orale;
- Pierderi de sarcină, mortinatalități, decolări de placentă;
- Debut precoce a hipertensiunii induse de sarcină, preeclampsia, HELLP-sindrom;

Deficitul antitrombinei III

Antitrombina III reprezintă un anticoagulant natural, ponderea căruia în activitatea de anticoagulare a plasmei este de 75%. Pe de altă parte, antitrombina III este o glicoproteină cu masa moleculară 58200 cu concentrația plasmatică de 125-150 mg/ml. Acest anticoagulant este format din 432 aminoacizi. Mecanismul lui de acțiune este bazat pe blocajul protrombinazei, inactivînd factorii XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, calecreina și trombina. În prezența heparinei activitatea antitrombinei III sporește de circa 2000 ori. Deficitul de antitrombina III se transmite ereditar de tipul autosom-dominant. Heterozigișii reprezintă majoritatea purtătorilor acestei patologii, iar homozigoșii decedază foarte timpuriu din cauza complicațiilor tromboembolice. În prezent sunt descrise circa 80 mutații, расположенного на длинном плече хромосомы 1. Din punct de vedere epidemiologic frecvența trombofiliei date variază la diverse grupuri etnice. Astfel, frecvența deficitului antitrombinei III la populația de tip european este de 1:2000-1:5000, pînă la 0,3% în populație. La pacienții cu complicații tromboembolice frecvența deficitului antitrombinei III este de 3-8 %. Sunt determinate 2 tipuri de deficit ereditar al antitrombinei III :

1. Tip I — micșorarea sintezei antitrombinei III ca rezultat al mutațiilor genetice;
2. Tip II — diminuarea funcționalității antitrombinei III pe fondalul unei sinteze normale;

Deficitul ereditar al anticoagulantului III se manifestă prin:

Tromboze ale venelor profunde ale membrelor inferioare, tromboze ileofemorale (trombozele arteriale nu sunt caracteristice pentru această patologie);

- Pierderi recurente de sarcină;
- Moarte antenatală a fătului;
- Complicații trombotice în urma administrării contraceptivelor orale;

Funcționalitatea antitrombinei III este determinată după capacitatea unei probe preluate de plasmă de a inhiba o anumită cantitate de trombină sau factor Xa, care a fost adăugat în prezența sau lipsa heparinei. La o activitate scăzută a antitrombinei III testele de coagulare nu prezintă modificări, indicatorii testelor fibrinolizei și cele hemoragice, cît și agregarea trombocitelor sunt în limitele parametrilor normali. La administrarea heparinoterapiei nu este înregistrată creșterea obișnuită a TTPA.

La pacientele sănătoase nivelul antitrombinei este de 85-110%. În sarcina fiziologică nivelul antitrombinei scade puțin, alcătuiind 75-100%. Deoarece nivelul de jos al concentrației antitrombinei este foarte labil, este necesar de a lua în considerație și situația clinică. Dacă nivelul anticoagulantului scade cu 30%, sporește riscul de deces din cauza trombozelor acute.

Tratamentul deficitului antitrombinei III este bazat pe administrarea preparatelor antitrombotice. Cu acest scop este utilizată plasma proaspăt congelată (ca sursă de antitrombină III), heparine cu masa moleculară mică. Dacă nivelul antitrombinei III este scăzut, nu se va

administra heparina, deoarece sunt posibile trombozele induse și rezistența la heparină. În sarcină se administrează heparine cu masa moleculară mică, iar dozarea lor se efectuează strict individual. Perioadele critice în sarcină sunt trimestrele II și III, când are loc o scădere fiziologică a nivelului de antitrombină.

Deficitul proteinei C

Proteina C este un anticoagulant natural, o glicoproteină dependentă de vitamina K, care se sintetizează în ficat într-o formă neactivă. În formă activă proteina C este o protează serinică, funcția căreia constă în inactivarea factorilor Va și VIIIa, care sunt reglatori importanți a nivelului trombinei la suprafața endoteliului. Proteina C activată proteolitic inactivează factorii Va și VIIIa în prezența proteinei S, fosfolipidei de pe suprafața endoteliului și calciului, inhibând activarea trombinei. Proteina C este activată de trombină; rata de activare este accelerată prin formarea unui complex între trombină și trombomodulinul celulei endoteliale. Proteina C activată degradează factorii V și VIII printr-un clivaj proteolitic selectiv, conducând la reducerea activității procoagulante a plasmei.

Deficitul dobândit de proteina C apare la pacienții cu afecțiuni hepatice, coagulare intravasculară diseminată (CID), diabet insulino-dependent, hipertensiune arterială esențială, siclemie, procese maligne și în cursul terapiei cu anticoagulante orale sau L-asparaginază.

La pacientele sănătoase nivelul proteinei C este de 65-145%. În timpul sarcinii el atinge 70-150%, crescând și mai mult în perioada postnatală.

Mutațiile genetice determină deficitul congenital al proteinei C. În prezent sunt descrise circa 150 mutații ale genei proteinei C, care este dislocată pe cromozomul 2. Frecvent deficitul proteinei C se asociază cu mutația factorului V. Deficitul proteinei C se înregistrează mai frecvent decât deficitul antitrombinei III. Astfel, această patologie poate fi determinată la circa 10 % dintre pacientele cu tromboze și tromboembolii. Deficitul proteinei C se transmite după tipul autosom – dominant. La purtătorii heterozigoți nivelul proteinei alcătuiește 30-60% de la nivelul normal, iar purtătorii homoziigoți nu dispun de proteina C și decedază intrauterin sau în perioada neonatală precoce.

Deficitul ereditar al proteinei C poate fi de 2 tipuri:

1. Tip I — micșorarea nivelului proteinei C;
2. Tip II — micșorarea activității ei ;

Deficitul proteinei C clinic se poate manifesta prin:

- Avorturi habituale, mortinatalitate, pierderi reproductive (până la 27,9%);
- Tromboze venoase și tromboembolii de orice localizare la vârsta 20-30 ani;
- Necroze cutanate, în special la tratamentul cu anticoagulante;
- Tromboze, care apar la administrarea de contraceptive hormonale;

Deficitul proteinei S

Proteina S reprezintă un cofactor neenzimatic al proteinei C cu un rol important în inactivarea factorilor Va și VIIIa. Totodată are o activitate anticoagulantă independent de proteina C.

Proteina S, ca și proteina C, este strict dependentă de vitamina K și se sintetizează în ficat. În sistemul circulator sanguin aceasta este prezentă în 2 forme - proteina S liberă și conjugată cu C4-complement (circa 60-70%). S. Totodată numai forma liberă a proteinei S reprezintă cofactorul proteinei activate C.

În plasmă nivelul de proteină S este de 80-120%. În timpul sarcinii nivelul proteinei C atît liber cît și conjugat este micșorat și alcătuiește circa 60-80%, fiind cantitativ și mai mic în perioada postoperatorie. Deficitul proteinei S se transmite ereditar autosom-dominant. În prezent sunt identificate circa 70 mutații ale genei proteinei C, care este dislocată pe cromozomul 3. Purtătorii deficitului proteinei S sunt heterozigoți, iar cei homoziigoți se întîlnesc foarte rar.

Sunt cunoscute 2 tipuri de deficit ereditar al proteinei S:

1. Tip I — micșorarea nivelului proteinei libere S și nivelul normal al proteinei conjugate cu C4- complement;
2. Tip II — micșorarea nivelului ambelor forme de proteina S;
Pierderile reproductive în cadrul acestei patologii alcătuiesc circa 16,5%. Moartea antinatală se înregistrează mai frecvent decât avorturile în termen precoce de sarcină.

Mutația factorului V Leiden și mutația G20210A

Factorul V Leiden și mutația G20210A a protrombinei sunt responsabile pentru mai mult de jumătate din cazurile de trombofilie ereditară. Aceste mutații sunt relativ recent descrise (din 1994) și au la baza substituții nucleotidice unice, care pot fi detectate în prezent prin tehnici moleculare.

Factorul V Leiden constituie o varianta anormală a factorului V ce devine rezistent la acțiunea proteinei C activate (APC). Este generat de o mutație punctiformă a genei de pe cromozomul 1q23 care codifica sinteza factorului V, prin substituția guaninei (G) cu adenina (A) în poziția 1691. Factorul V astfel modificat este denumit factor Leiden (după numele unui oraș din Olanda), alterarea constând în modificarea situsului de legare a APC. Ca urmare a acestei mutații, factorul V Leiden este inactivat de 10 ori mai lent decât cel normal și persistă mai mult timp în circulație, ceea ce conduce la o generare crescută de trombină și astfel, la hipercoagulabilitate. Analizele genetice au indicat faptul că această mutație este responsabilă de 85-90% din cazurile de rezistență la APC. Mutația este transmisă autosomal co-dominant și este prezentă la aproximativ 3-7% din populația caucaziană, fiind astfel cea mai frecventă cauză de trombofilie ereditară.

Riscul crește exponențial la persoanele care asociază și alți factori de risc trombotic, cum ar fi: coexistența altor defecte genetice (deficit de proteina C, S, antitrombina III, mutația genei protrombinei, mutația genei care codifica metilentetrahidrofolat reductaza -MTHFR- și se asociază hiperhomocisteinemiei), consumul de anticoncepționale orale, sarcina.

Astfel, tromboza venoasă profundă și tromboza sinusurilor cerebrale apar mai frecvent la pacientele care iau anticoncepționale orale, gravide sau aflate în perioada postpartum.

În ceea ce privește complicațiile sarcinii, prezența factorului V Leiden, ca și cea a mutațiilor genelor protrombinei și MTHFR, se asociază cu un risc crescut de pierderi recurente de sarcină, în special în trimestrele II și III. 25-50% dintre pacientele cu decolare de placenta sunt purtătoare ale genei de pe cromozomul 1q23 care codifica sinteza factorului V. Persoanele care solicita testarea și cele care obțin un rezultat pozitiv trebuie informate în legătura cu implicațiile diagnosticului și cu semnele sau simptomele care necesită intervenție medicală de urgență.

Mutația genei protrombinei G20210A

Mutația genei protrombinei G20210A este determinată de substituția nucleotidei guanină cu nucleotida adenină în poziția 20210. În această mutație genică se înregistrează sporirea nivelului de protrombină, care poate depăși de 2-3 ori valorile normale.

Protrombina sau factorul II sub acțiunea factorilor X și Xa se modifică într-o formă activă, care activează sinteza fibrinei din fibrinogen. Printre trombofiliile ereditare frecvența mutației genei protrombinei este de 10-15%, dar, totodată, este și de 1-9% printre mutațiile fără trombofilie. Frecvența acestei patologii printre pacientele cu tromboze adânci este de 6-7%.

Pentru acest tip de mutație, ca și pentru alte tipuri de trombofilii ereditare, sunt caracteristice tromboze venoase cu diversă localizare, riscul cărora sporește odată cu sarcina.

În cazul dezvoltării trombozelor, mutația G20210A se întâlnește frecvent în asociere cu mutația Leiden. Asocierea acestor mutații se manifestă clinic la o vârstă de 20-25 ani prin complicațiile tromboembolice din timpul sarcinii și nașterii.

Diagnosticul mutației genei protrombinei se stabilește prin metoda PCR. Conduita sarcinii și tratamentul acestei patologii sunt similare ca și în cazul pacientelor cu mutația factorilor V.

Mutația genei MTHFR C677T (Hiperhomocisteinemia)

Hiperhomocisteinemia reprezintă un proces polifactorial cu implicarea atât mecanismelor genetice, cât și a celor negenetice. Cauzele hiperhomocisteinemiei pot fi dobândite și congenitale, care, la rândul lor, sunt determinate de deficitul de fermenți și transport.

Sunt descrise 2 varietăți a genei MTHFR. Mai bine studiată este mutația C677T, în care nucleotida citozinei este substituită cu cea a timidinei. În această mutație genetic se mărește considerabil nivelul homocisteinei în sânge.

O altă variantă de polimorfism al genei MTHFR este determinată de substituția nucleotidei adenină (A) cu cea de citozină (C) în poziția 1298. Această mutație nu este condiționată de creșterea nivelului de homocisteină în sânge. Totodată la combinarea heterozigocității genelor allele 677T și 1298C are loc atât micșorarea activității fermenților, cât și sporirea concentrației homocisteinei în plasmă și micșorarea nivelului folaților, similar heterozigocității 677T.

Fermentul MTHFR (metilentetrahidrofolatreductaza) este donatorul grupului metil, necesar pentru transformarea homocisteinei în metionină în prezența cofactorilor ca piridoxina și ciancobalamina și care are rol de substrat al acidului folic. Concentrația homocisteinei în plasmă este de 5-16, iar sporirea ei până la 100 mcmmol/l condiționează apariția homocisteinuriei.

Alimentarea insuficientă cu alimente care conțin piridoxina, ciancobalamina și acid folic induce hiperhomocisteinemia nu numai la purtătorii homozigoți, dar și la persoanele fără mutații ale genei MTHFR.

Hiperhomocisteinemia și defectele de dezvoltare ale sistemului nervos central sunt detaliat studiate. Este bine cunoscută și argumentarea administrării de acid folic la debutul sarcinii. Hiperhomocisteinemia reprezintă și una din cauzele patologiei obstetricale ca pierderile de sarcină, hipertensiunea indusă de sarcină, decolarea de placentă, retardul fetal. Totodată I. Martinelli et al. (2000) nu au depistat tangențe între moarte antenatală a fătului și hiperhomocisteinemie. Ei consideră, că hiperhomocisteinemia induce alterarea endometrului ca rezultat al dereglării reacțiilor de oxidare, sporirea nivelului radicalilor liberi și micșorarea nivelului de oxid de azot din contul activării sau inhibării factorilor de coagulare. În tratamentul patologiilor asociate sau determinate de hiperhomocisteinemie este necesar de inclus preparate cu conținut de piridoxina, ciancobalamina și acid folic.

Bibliografie

1. Price D.T., Ridker P.M. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. A clinical perspective // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — V. 127. — P. 895.
2. Martinelli, I. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both / I. Martinelli, P. Bucciarelli, M. Margaglione et al. // *Br J Haematol.* 2000. - Vol. 111, N 4. - P. 1223-1229.
3. Verspyck E., Marpeau L. Thrombophilias and vascular placental pathology. A survey of the literature // *Rev. Med. Int.* — 2005. — V. 26 (2). — P. 103—108.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада X, 2003 – 904с.
5. Насонов Е. Антифосфолипидный синдром.- М.: Литтерра, 2004. – 440с.