

OBSTETRICA

CZU: 616.346.2-002.1-07-053.9



ASPECTE GENETICE ALE TROMBOFILIEI ÎN SARCINĂ

Diana Antoci¹, Constantin Burnusus², Svetlana Capcelea³

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, studentă

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

³USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Biologie Moleculară și Genetică Umană, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Cuvinte-cheie: trombofilie ereditară, complicații obstetricale, mutația FV Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficit de antitrombină, deficit de proteina C și proteina S

Introducere

Trombofilia reprezintă o dereglare a procesului de coagulare și/sau fibrinoliza sângelui, congenitală sau dobândită, care crește riscul pentru tromboză venoasă (și, mai rar, arterială), fiind denumită „starea de hipercoagulabilitate”. Este important de menționat că trombofilia nu este o boală în sine, ci o predispoziție către formarea de trombi.

În timpul sarcinii, riscul trombotic crește considerabil, fiind de cinci până la zece ori mai mare în comparație cu femeile care nu sunt însărcinate. Acest fenomen se datorează elevării fiziologice a nivelurilor plasmatiche ale factorilor de coagulare și scăderii activității fibrinolitice, necesare pregătirii pentru naștere și perioada post-partum. Riscul de a dezvolta o tromboză crește și mai mult la gravidele cu variații specifice în genele responsabile de coagulare și fibrinoliză. Aproximativ 20-40% dintre femeile care au dezvoltat un prim episod de tromboembolism venos (TEV) în legătură cu sarcina sunt diagnosticate cu trombofilie ereditară.

În lumina acestor constatări, trombofilia ereditară reprezintă o problemă de sănătate publică cu consecințe pentru gravide, parturiente și lăuze. Cunoașterea și studierea ulterioară a mutațiilor trombofilice ar putea dezvolta direcții științifice noi care să îmbunătățească recomandările cu privire la profilaxia trombozei în sarcină.

Scopul acestui studiu este de a analiza variațiile genetice asociate cu trombofiliile ereditare corelate cu complicațiile obstetricale.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu bibliografic care a implicat revizuirea a 280 de articole, ghiduri naționale și internaționale publicate în perioada 2014-2024. Din acestea, 86 de surse au corespuns criteriilor de selectare. În acest scop, au fost utilizate următoarele baze de date: PubMed, GoogleScholar, ScienceDirect, Libgen, Genecards și OMIM.

Rezultate

În literatura de specialitate au fost raportate diverse variații genetice asociate cu potențial trombofilic la femeile însărcinate. Acestea pot fi clasificate în funcție de proteina codificată: 1) mutații în genele factorilor procoagulanți: acestea includ mutația G1691A în gena F5, mutația G20210A în gena F2, mutații în gena F1 și mutații în gena F13; 2) mutații în genele factorilor anticoagulanți: printre acestea se numără mutația G786A în gena SERPINE1 cu deficitul de antitrombină, mutațiile în gena PROC asociate cu deficitul de proteina C și mutațiile în gena PROS1 asociate cu deficitul de proteina S; 3) mutații în genele factorilor fibrinolizei: include mutația 4G/5G în gena SERPINE1, care codifică PAI-1; 4) alte variații genetice: mutațiile C677T și A1298C în gena MTHFR cu hiperhomocisteinemie, mutațiile receptorilor trombocitari ai fibrinogenului.

Aceste variații pot fi împărțite în două grupuri mari, în funcție de creșterea sau scăderea cantității de proteină codificată sau a funcției acesteia: a) mutații hipermorfe: acestea includ mutația FV Leiden, mutația

în gena protrombinei, gena SERPINE1, gena F1 și gena F13; b) mutații hipomorfe: acestea cuprind deficitul de antitrombină, deficitul de metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), deficitul ereditar de proteina C și proteina S.

Conform frecvenței și riscului pentru trombofilie, putem distinge următoarele tipuri de mutații: 1) rar întâlnite, dar cu risc mare pentru trombofilie: acestea includ forma homozigotă a mutației FV Leiden sau a mutației în gena protrombinei; mutații combinate dintre cele două în forma heterozigotă, precum și deficitul de proteina C și proteina S sau antitrombină; 2) frecvent întâlnite, dar cu risc moderat/scăzut de dezvoltare a trombofiliei: acestea includ forma heterozigotă a mutației FV Leiden sau mutația în gena F2.

Pe baza studiului realizat, se pot face următoarele constatări: 1) majoritatea mutațiilor trombofilice sunt substituții, în care un singur nucleotid este înlocuit cu altul; 2) mutațiile se pot transmite AD și/sau AR; 3) mutațiile afectează atât partea reglatoare a genei, cât și cea codificatoare; 4) variațiile genetice determină schimbări calitative și/sau cantitative în proteinele codificate; 5) expresia clinică diferă în funcție de homo-/heterozigozitate; forma homozigotă a mutației este asociată cu un risc crescut și o frecvență scăzută pentru TEV; în timp ce forma heterozigotă este mai des întâlnită, dar paradoxal are un risc de la moderat la scăzut.

Conform studiilor de cohortă și caz-control, trombofilia ereditară crește riscul pentru următoarele complicații obstetricale: a) complicații materne: acestea includ preeclampsie severă, TEV și tromboză arterială; b) complicații placentare: tromboze și infarcte placentare, precum și decolarea prematură a placentei normal inserate; c) complicații fetale – avorturi recurente, restricție de creștere fetală intrauterină și deces fetal.

În prezent, nu există un consens clar cu privire la screeningul trombofiliei ereditare la femeile însărcinate. Cu toate acestea, unele ghiduri recomandă ca abordarea genetică a riscului trombofiliei și a TEV ar trebui luată în considerare în cazul gravidelor care prezintă următoarele criterii: 1) mai mult de trei avorturi spontane; 2) moarte fetală în anamneză; 3) un istoric familial documentat de TEV (>2 membri); 4) un istoric personal de TEV apărut pe fundalul unui factor de risc tranzitoriu; 5) tromboză apărută la o vârstă relativ tânără (< 40 de ani) etc.

Concluzii

Trombofilia ereditară este o entitate de etiologie heterogenă, determinată de mutații în majoritatea factorilor de coagulare și fibrinoliză. Această heterogenitate etiologică reprezintă o provocare pentru clinicieni în stabilirea diagnosticului și managementul acesteia. Complicațiile obstetricale asociate cu trombofilia, cum ar fi avortul recurent, restricția de creștere intrauterină a fătului, decolarea prematură a placentei normal inserate și preeclampsia pot fi adesea atribuite altor patologii sau pot rămâne fără o explicație clară. Cu toate acestea, progresele în medicina moleculară și genetica umană au permis o abordare mai precisă a acestor complicații, inclusiv din perspectiva trombofiliei ereditare. Opiniile cu privire la necesitatea abordării genetice a riscului de tromboză la femeile însărcinate sunt contradictorii, iar recomandările clinice sunt insuficiente.