

## Factori precipitanți cu rol în declanșarea evenimentelor trombotice la pacienții cu trombofilie ereditară

### Precipitating factors of thrombotic events in patients with hereditary thrombophilia

Rodica Mioara Păcurar<sup>1\*</sup>, Diana Lungeanu<sup>2</sup>, Elena Doina Nicola<sup>1</sup>, Cristina Gheorghiu<sup>3</sup>, Hortensia Ioniță<sup>4</sup>

1. Secția Hematologie – laborator, Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Timișoara, România

2. Disciplina Informatică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș”, Timișoara, România

3. Laboratoarele “Bioclinica S. A. “, Timișoara, România

4. Disciplina Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș”, Timișoara, România

### Rezumat

Mutațiile genetice implicate în trombofiliile ereditare se constituie în factori de risc protrombotic ce persistă pe toată durata vieții pacienților afectați. În acest studiu am urmărit rolul factorilor de risc circumstanțiali, tranzitorii, adăugați pe parcursul vieții extrauterine, în precipitarea evenimentelor trombotice la pacienții cu trombofilie ereditară. Sunt prezentați 87 de pacienți diagnosticați cu cel puțin un factor de risc trombofilic ereditar (deficit de proteină S, proteină C sau/și antitrombină, rezistență la proteina C activată, hiperactivitate a factorului VIII, hiperhomocisteinemie). Până în momentul luării în evidență, acești pacienți au prezentat în total 164 de evenimente trombotice, dintre care 83 (50.61%) au fost declanșate în asociere cu factori de risc circumstanțiali (precipitanți). Au fost implicate: ortostatismul prelungit, traumatismele, șofatul peste cinci ore, intervențiile chirurgicale, administrarea de contraceptive orale, imobilizarea la pat peste 14 zile, călătoria cu trenul peste opt ore, nașterile. Urmărind vârsta la apariția primului eveniment trombotic și declanșarea evenimentelor trombotice în funcție de prezența sau absența unui factor precipitant și de tipul de defect trombofilic, am putut constata următoarele: 1. evenimentele trombotice la pacienții cu trombofilie ereditară pot fi spontane sau precipitate de factori de risc circumstanțiali, în egală măsură, indiferent de tipul de defect; 2. prezența unui factor de risc circumstanțial poate grăbi apariția primului eveniment trombotic; 3. consilierea adecvată a pacienților trombofilici în sensul evitării factorilor de risc circumstanțiali poate preveni apariția evenimentelor trombotice.

**Cuvinte cheie:** trombofilie; factori circumstanțiali; consiliere.

\*Adresa pentru corespondență: Rodica Mioara Păcurar, Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Secția Hematologie, Str. Gh. Dima nr. 5, Timișoara  
Tel: +40256433081, Fax: +40256432886, E-mail: pacrodi@yahoo.com

## Abstract

*Genetic mutations in hereditary thrombophilia are permanent prothrombotic risk factors in affected patients. This study presents the role of precipitating, circumstantial factors in triggering thrombotic events in patients with hereditary thrombophilia. Eighty-seven patients with at least one hereditary abnormality were entered (protein S, protein C and/or antithrombin deficiency, activated protein C resistance, high activity of factor VIII and hyperhomocysteinemia). Until the moment of enrolment, these patients had presented 164 thrombotic events, 83 (50.61%) associated with circumstantial triggers: prolonged ortostatism, thrauma, surgery, oral contraceptives, bed immobilisation over 14 days, train travel over eight hours, birth. Type and age of the first thrombotic event, presence or absence of implied trigger factors and type of thrombophilic hereditary risk factors were analysed. Conclusions: 1. irrespective of the type of anomaly, thrombotic events in patients with hereditary thrombophilia may be spontaneous or triggered by circumstantial factors to an equal degree; 2. the presence of circumstantial factors may trigger the first thrombotic event earlier during patient's lifetime; 3. proper counselling of the thrombophilic patients in order to avoid circumstantial risk factors may prevent a thrombotic event.*

**Keywords:** *thrombophilia; circumstantial factors; counselling.*

## Introducere

Patogeneza tromboembolismului venos implică diferiți factori de risc ce pot fi dobândiți sau ereditari. Unii dintre factorii dobândiți sunt binecunoscuți (vârsta, intervențiile chirurgicale, imobilizarea prelungită, sarcina, fracturile, infecțiile, contraceptivele orale și unele afecțiuni medicale cum sunt neoplaziile, sindromul antifosfolipidic sau insuficiența cardiacă congestivă), în timp ce alte cauze sunt încă în curs de investigare.

Trombofiliiile ereditare se definesc ca predispoziții la tromboze apărute ca urmare a unor defecte genetice. Factorii genetici trebuie luați în considerare când tromboembolismul venos apare în perioada postnatală, în copilărie, la pacienții cu tromboză venoasă mezenterică, cerebrală sau portă și, în special, la pacienții cu un istoric familial de tromboembolism venos<sup>2</sup>. Spre deosebire de stările protrombotice secundare, dobândite pe parcursul vieții extrauterine, cele ereditare au factori de risc bine determinați și anume un defect specific al unuia dintre mecanismele anticoagulante naturale majore. Au fost descrise<sup>3</sup> anomalii ereditare ce pot afecta calea anticoagulantă a proteinei C, familia de anticoagulanți inhibitori ai serin-proteinazelor,

protrombina, factorul VIII, producția de fibrinogen, fibrinoliza și metabolismul homocisteinei. Defectele ereditare mai frecvent implicate la care s-a dovedit până în prezent rolul în statusul protrombotic sunt rezistența la proteina C activată (mutație Arg506Gln a factorului V ce îi conferă rezistență la inactivarea de către proteina C activată), mutația genei protrombinei (G20210A), deficitul de proteină S, proteină C sau de antitrombină, hiperactivitatea (peste 150%) factorului VIII, hiperhomocisteinemia. Prezența factorilor de risc trombotic ereditari nu se asociază întotdeauna cu tromboza. Numeroase persoane heterozigote pot să nu dezvolte un episod trombotic pe întreaga durată a vieții, în timp ce la altele episodul trombotic apare doar în momentul asocierii și a unor factori de risc secundari (datorați unor afecțiuni dobândite cu risc trombogen) sau circumstanțiali (tranzitorii). Se poate spune, deci, că în cazul trombofiliiilor ereditare, tromboza este o afecțiune multigenică în care sunt implicate persoane cu una sau mai multe mutații genetice la care evenimentele trombotice pot fi declanșate în urma expunerii la stimuli protrombotici exogeni. În consecință, o consiliere a acestor pacienți ce are în vedere informarea lor asupra rolului factorilor de risc circumstanțiali sau secundari, ar putea reduce incidența evenimentelor trombotice. Aceasta,

împreună cu un management adecvat al medicației anticoagulante ar putea contribui la îmbunătățirea reală a calității vieții lor.

## Pacienți și metode

### Pacienți

În perioada noiembrie 2000 – ianuarie 2006, în cadrul Clinicii de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal au fost luați în evidență pacienți, numiți pacienți primari, la care s-a ridicat suspiciunea de trombofilie ereditară.

### Metodă

Luarea în evidență a unui pacient a fost însoțită de o anamneză amănunțită conform unui chestionar standard ce a cuprins antecedente patologice personale și heredo-colaterale cu accent pe istoricul personal și familial de tromboze. Aici au fost incluse date despre existența unor factori de risc circumstanțiali, localizare și tratament anticoagulant pentru fiecare eveniment. Ca factori de risc circumstanțiali au fost luați în considerare:

- ortostatismul prelungit peste cinci ore;
- traumatismele ce au inclus fracturile osoase, purtarea unui manșon ghipsat, loviturile puternice urmate de echimoze extinse;
- șezutul pe scaun peste cinci ore;
- intervențiile chirurgicale;
- contraceptivele orale;
- călătoria cu trenul sau avionul peste opt ore;
- imobilizarea prelungită la pat, peste 14 zile.

Pacienții au fost rugați să prezinte documentația aferentă prin care evenimentele trombotice au fost diagnosticate obiectiv:

- diagnosticul de tromboză venoasă profundă a fost luat în considerare când episodul trombotic a fost localizat la venele profunde ale extremităților și a fost confirmat prin ultrasonografie Doppler sau altă metodă obiectivă (veno-

grafie, ultrasonografie cu compresie);

- diagnosticul de embolie pulmonară a fost luat în considerare când a fost confirmat angiografic. Dacă embolia pulmonară a fost precedată de tromboză diagnosticată obiectiv, diagnosticul considerat a fost cel de tromboză venoasă profundă complicată cu embolie pulmonară;

- diagnosticul de accident vascular cerebral ischemic a fost luat în considerare când a fost confirmat prin tomografie computerizată și/sau rezonanță magnetică nucleară;

- diagnosticul de infarct miocardic acut a fost luat în considerare când a fost obiectivat prin electrocardiogramă și nivel anormal de CK total și de CK-MB (creatinfosfokinază, izoenzima MB);

- diagnosticul de tromboflebită superficială a fost luat în considerare când semnele și simptomele tipice au fost confirmate prin examenul obiectiv al unui medic specialist.

Localizările atipice ale evenimentelor trombotice au inclus tromboza de venă portă, tromboza de venă cavă, tromboza de venă jugulară, tromboza de venă renală, infarctul mezențeric, tromboza de arteră retiniană și tromboza de arteră femurală. Diagnosticile au fost luate în considerare dacă pacientul a prezentat acte doveditoare ale unei metode obiective de diagnostic. Pentru evenimentele trombotice din perioada în care nu existau metode obiective, diagnosticul de tromboză a fost luat în considerare dacă pacientul a prezentat biletul de ieșire din spital și/sau a urmat tratament anticoagulant cu heparină urmat de administrare de anticoagulante orale.

În final, în lotul de studiu au fost incluși pacienți primari ce au îndeplinit cel puțin una dintre următoarele condiții:

- tromboembolism venos apărut la vârstă tânără;
- tromboembolism venos recurent;
- tromboembolism apărut în prezența sau în absența unui factor precipitant, fără a se putea stabili o etiologie clară;
- tromboembolism apărut în prezența unui

tratament anticoagulant adecvat;

- istoric familial de tromboembolism venos;
- tromboze cu localizări în teritorii atipice;
- pierderi recurente de sarcină;
- preeclampsie;
- necroză cutanată indusă de tratamentul cu antivitamină K.

Pentru testările de laborator, pacienții au fost chemați ulterior, pe baza unui convocator în condiții ce au urmărit excluderea oricăror cauze dobândite ce ar fi putut influența rezultatul testării: întreruperea tratamentului contraceptiv oral sau de substituție hormonală, a celui anticoagulant oral și antiplachetar (unde a fost cazul), rezolvarea oricărei probleme infecțioase sau inflamatorii cu cel puțin două săptămâni înainte de testare, astfel încât pacientul să fie în condiție de sănătate în momentul testării. Au fost excluși pacienții la care s-a depistat sindrom antifosfolipidic.

Statusul hemostatic al pacienților în momentul testării a fost urmărit prin timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțială activată și nivelul de fibrinogen.

S-au determinat: nivelul funcțional de proteină C, proteină S și de antitrombină, rezistența la proteina C activată, nivelul activității factorului VIII și nivelul sanguin de homocisteină. Pacienții care au avut cel puțin un parametru modificat la prima testare au fost rechemati la un interval de 6 luni pentru repetarea determinării, în aceleași condiții precizate în convocator ca prima oară. S-au repetat determinările pentru nivelul funcțional de proteină C, proteină S, antitrombină și pentru rezistența la proteina C activată, în aceleași condiții ca la prima determinare. Pentru pacienții cu deficit funcțional de proteină C, prima determinare s-a făcut prin metoda coagulometrică (mai sensibilă dar cu coeficient de variație mai mare) iar a doua determinare s-a făcut prin metoda amidolitică (coeficient de variație mai redus). La pacienții depistați cu deficit funcțional de proteină S sau deficit funcțional de proteină C confirmat prin

testare repetată s-a determinat nivelul plasmatic de antigen de proteină S totală și liberă, respectiv de antigen de proteină C. Pacienții în cauză au fost rechemati printr-un convocator similar cu primul

### **Tehnici de laborator**

Timpul de protrombină și nivelul de fibrinogen s-au determinat cu kit IL Test<sup>TM</sup> PT-Fibrinogen Recombinant. Timpul de tromboplastină parțială activată a fost determinat cu kit IL Test<sup>TM</sup> APTT-SP. Nivelul de activitate a proteinei C a fost determinat prin metoda coagulometrică automată cu kit IL Test<sup>TM</sup> Pro Clot și prin metoda funcțională cromogenica cu kit IL Test<sup>TM</sup> Protein C. Nivelul de activitate a proteinei S a fost determinat cu kit IL Test<sup>TM</sup> Protein S. Nivelul de activitate a antitrombinei a fost determinat cu kit IL Test<sup>TM</sup> Antithrombin III. Prezența rezistenței la proteina C activată a fost depistată cu kit IL Test<sup>TM</sup> APC<sup>TM</sup> Resistance V. Nivelul de activitate a factorului VIII a fost determinat cu kit HemosIL Test<sup>TM</sup> Factor VIII deficient plasma. Probele coagulometrice s-au lucrat din plasmă proaspătă, săracă în trombocite, pe un analizor ACL 2000. Sângele a fost recoltat dimineața, a jeune, prin puncție venoasă din vena antecubitală, cu stază moderată, cu ajutorul unui sistem vidat tip Vacutainer®. Ca anticoagulant a fost folosit citratul trisodic 3,8% în raport de o parte la nouă părți de sânge. Imediat după recoltare, fiecare probă de sânge a fost centrifugată 20 de minute la 2000 x g. Plasma a fost separată de sediment și plasată în cuvetele de lucru ale analizorului automat de coagulare în decurs de două ore de la recoltare.

Nivelul sanguin de homocisteină a fost determinat prin tehnica de imunofluorescență polarizată pe analizor ABBOTT Imx utilizând un kit Imx Homocysteine ABBOTT. S-a utilizat ser provenit din sânge venos centrifugat 10 minute la 1000 x g.

La pacienții depistați cu deficit funcțio-

nal de proteină S sau deficit funcțional de proteină C confirmat prin testare repetată s-a determinat nivelul plasmatic de antigen de proteină S totală și liberă, respectiv de antigen de proteină C. Pacienții în cauză au fost rechemati printr-un convocator similar cu primul și li s-a prelevat o probă de sânge prin abord venos, în eprubete tip Vacutainer cu citrat trisodic 3.8%, astfel încât proporția finală cu sângele pacientului a fost de 1:9. Prin centrifugare 15 minute la 3000 x g s-a obținut plasmă săracă în trombocite ce a fost conservată la -20 °C. Ulterior, când numărul de probe a fost suficient pentru utilizarea unui kit, s-au făcut determinările de antigen. Determinarea nivelului de antigene s-a făcut utilizând kituri Asserachrom, Stago, prin ELISA cu anticorpi monoclonali pentru antigen de proteina S totală, antigen de proteină S liberă și respectiv, antigen de proteină C.

Pentru fiecare parametru utilizat, cu excepția nivelului de factor VIII, au fost determinate limite de referință utilizând valori provenite din analiza unui lot de martori presupuși sănătoși. S-a încercat potrivirea loturilor de martori ca distribuție pe sexe și vârstă cu lotul de pacienți investigați. Determinările au fost făcute în condiții similare, utilizând reactivi din kituri cu același număr de lot ca și cele utilizate pentru pacienții primari.

Determinarea valorilor pentru nivelul plasmatic de activitate a proteinei C la lotul martor s-a făcut prin metoda coagulometrică.

### Analiza statistică

Prelucrarea datelor s-a făcut cu ajutorul aplicației SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiunea 13.0. La aplicarea testelor statistice și la calculul intervalelor de estimare am considerat un prag de semnificație de 0.05, respectiv un nivel de încredere de 0.95. Am optat pentru reprezentare grafică ori de câte ori aceasta a putut ilustra mai bine rezultatele obținute, chiar atunci când nu s-a atins semnificația statistică.

### Rezultate

Au fost luați în evidență 160 de pacienți primari, 86 de femei (53.8%) și 74 de bărbați (46.3%). Vârsta medie în momentul examinării a fost de 37 de ani, cu limite între 16 și 69 de ani. În momentul testării a fost exclus din lot un pacient cu timp de protrombină prelungit, datorită neîntreruperii tratamentului anticoagulant conform recomandărilor din convocator.

Dintre pacienții primari, 87 (54.37%) au fost depistați cu cel puțin un parametru patologic (Tabel 1). Cei 87 de pacienți au prezentat în total 164 de evenimente trombotice (Tabel 2). Factorii de risc circumstanțiali asociați cu aceste evenimente sunt prezentați în tabelul 3 (Tabel 3). Aproape jumătate din evenimentele trombotice au fost spontane, apărând în absența unui factor declanșator. Dintre factorii de risc circumstanțiali, au predominat ortostatismul prelungit, traumatismele, șofatul peste cinci ore

**Tabel 1. Rezultatele determinării parametrilor din panelul de lucru la pacienții primari**

| Factor de risc trombofilic investigat    | Număr pacienți | Procent (%)  |
|------------------------------------------|----------------|--------------|
| Fără factor de risc trombofilic depistat | 73             | 45.6         |
| Deficit de proteină C                    | 17             | 10.6         |
| Deficit de proteină S                    | 12             | 7.5          |
| Rezistență la proteină C activată        | 13             | 8.1          |
| Hiperactivitate a factorului VIII        | 11             | 6.9          |
| Hiperhomocisteinemie                     | 15             | 9.4          |
| Deficite asociate                        | 19             | 11.9         |
| <b>Total</b>                             | <b>160</b>     | <b>100.0</b> |

**Tabel 2. Evenimentele trombotice ale pacienților cu cel puțin un factor de risc trombofilic**

| Eveniment trombotic                            | Frecvență  | Procent (%)  |
|------------------------------------------------|------------|--------------|
| Tromboză profundă membru inferior              | 64         | 39.0         |
| Tromboflebită superficială membru inferior     | 77         | 47.0         |
| Tromboză membru superior                       | 2          | 1.2          |
| Embolie pulmonară la debut                     | 1          | 0.6          |
| Embolie pulmonară pe fond de tromboză profundă | 7          | 4.3          |
| Tromboză venă portă                            | 1          | 0.6          |
| Tromboză venă cavă                             | 1          | 0.6          |
| Tromboză venă jugulară                         | 1          | 0.6          |
| Tromboză venă renală                           | 1          | 0.6          |
| Infarct mezenteric                             | 1          | 0.6          |
| Avort spontan                                  | 1          | 0.6          |
| Accident vascular cerebral                     | 3          | 1.8          |
| Tromboză arteră retiniană                      | 2          | 1.2          |
| Tromboză arteră femurală                       | 2          | 1.2          |
| <b>Total</b>                                   | <b>164</b> | <b>100.0</b> |

și intervențiile chirurgicale. Procentul relativ egal între prezența și absența factorilor de risc circumstanțiali se păstrează și în condițiile în care se raportează la localizarea evenimentelor trombotice (*Figura 1*).

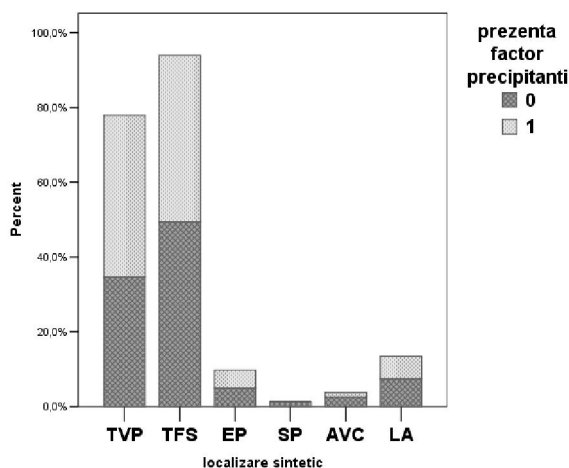
Modul de apariție a tuturor evenimentelor trombotice (spontane sau precipitate de un factor de risc circumstanțial) în funcție de tipul de factor de risc trombofilic depistat este prezentat în *Figura 2*.

Influența prezenței factorilor de risc circumstanțiali asupra vârstei la apariția primului

eveniment trombotic este prezentată în *Figura 3*. Se poate observa că vârsta la apariția primului eveniment trombotic a fost mai mică la pacienții cu factori de risc circumstanțiali decât la pacienții la care evenimentul trombotic a apărut spontan. De asemenea, în *Figurile 4 și 5* este prezentată influența prezenței factorilor de risc circumstanțiali asupra numărului și, respectiv, frecvenței evenimentelor trombotice, la pacienții primari depistați cu factori de risc trombofilic. Se poate observa că numărul de evenimente trombotice/pacient ca și incidența lor este mai

**Tabel 3. Factori de risc circumstanțiali asociați cu evenimentele trombotice la pacienții cu cel puțin un factor de risc trombofilic**

| Factor de risc circumstanțial        | Frecvență  | Procent (%)  |
|--------------------------------------|------------|--------------|
| Fără factori de risc circumstanțiali | 81         | 49.4         |
| Ortostatism                          | 23         | 14.0         |
| Traumatisme                          | 19         | 11.6         |
| Naștere                              | 1          | 0.6          |
| Șofat peste cinci ore                | 15         | 9.1          |
| Intervenții chirurgicale             | 13         | 7.9          |
| Contraceptive orale                  | 7          | 4.3          |
| Călătorie cu trenul peste opt ore    | 1          | 0.6          |
| Imobilizare la pat peste 14 zile     | 4          | 2.4          |
| <b>Total</b>                         | <b>164</b> | <b>100.0</b> |



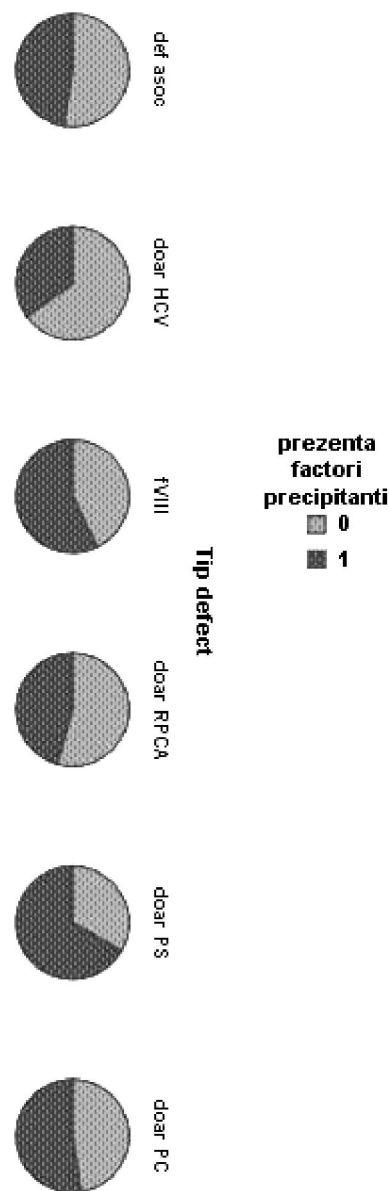
**Figura 1. Prezența factorilor de risc circumstanțiali în funcție de localizarea evenimentelor trombotice**

**Legendă:** TVP = tromboză venoasă profundă; TFS = tromboflebită superficială; EP = embolie pulmonară; SP = avort spontan; AVC = accident vascular cerebral; LA = localizări atipice; 0 = fără factori de risc circumstanțiali; 1 = prezența factorilor de risc circumstanțiali

mare la pacienții la care au existat factori circumstanțiali decât la cei la care evenimentele trombotice au fost spontane.

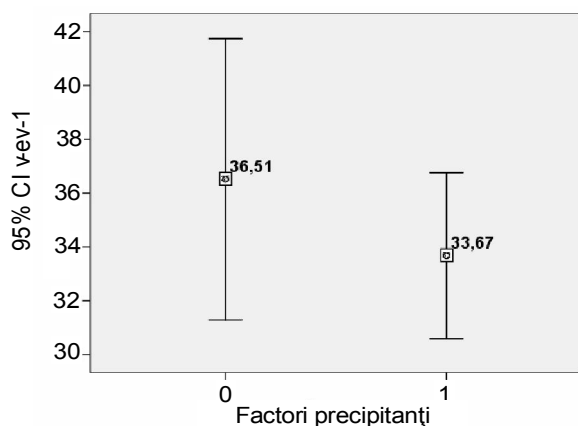
## Discuții

La pacienții depistați cu cel puțin un factor de risc trombofilic, evenimentele trombotice predominante au fost trombozele venoase superficiale și profunde de la nivelul membrilor inferioare (86% din totalul evenimentelor trombotice). Aproximativ jumătate din evenimentele trombotice au fost spontane. Nici în ansamblu, nici în funcție de factorii de risc trombofilic depistați nu a putut fi pusă în evidență o diferență semnificativă statistic între numărul de evenimente trombotice spontane și numărul de evenimente precipitate de factori circumstanțiali ( $p = 0.876$ ,  $t = 0.0240$ ). Prezența factorilor circumstanțiali de risc a fost asociată cu o medie mai mică a vârstei de apariție a evenimentelor trombotice și, respectiv, o incidență mai crescută a evenimentelor trombotice dar fără a se atinge



**Figura 2. Modul de apariție a evenimentelor trombotice la pacienții cu factori de risc trombofilic depistați.**

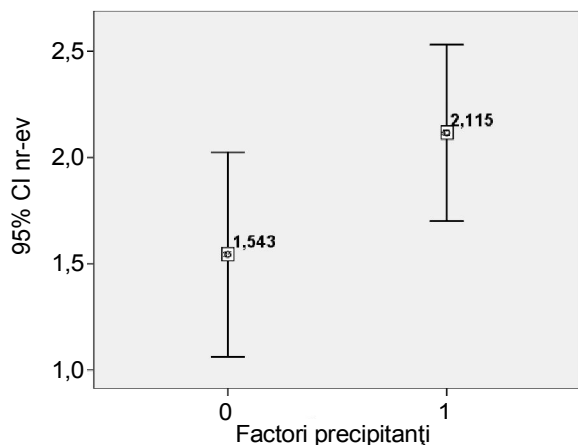
**Legendă:** PC = deficit de proteină C; PS = deficit de proteină S; RPCA = rezistență la proteina C activată; fVIII = nivel crescut de activitate a factorului VIII; HCY - hiperhomocisteinemie; def asoc = factori de risc trombofilic asociați; 0 = evenimente trombotice în absența factorilor precipitanți; 1 = evenimente trombotice în prezența factorilor precipitanți



**Figura 3. Influența prezenței factorilor de risc circumstanțiali asupra vârstei de apariție a primului eveniment trombotic la pacienții trombofilici**

*Legendă:* 95% CI v-ev-1 = intervalul de încredere pentru media vârstei la apariția primului eveniment trombotic la pacienții trombofilici; 0 = absența factorilor de risc circumstanțiali; 1 = prezența factorilor de risc circumstanțiali

semnificația statistică. Acest rezultat a fost influențat, probabil, și de numărul relativ redus de cazuri studiate. Deși au fost descrise și evenimente trombotice ulterioare primului, semnificația lor este discutabilă. La pacienții cu mai



**Figura 4. Influența prezenței factorilor de risc circumstanțiali asupra numărului de evenimente trombotice la pacienții trombofilici**

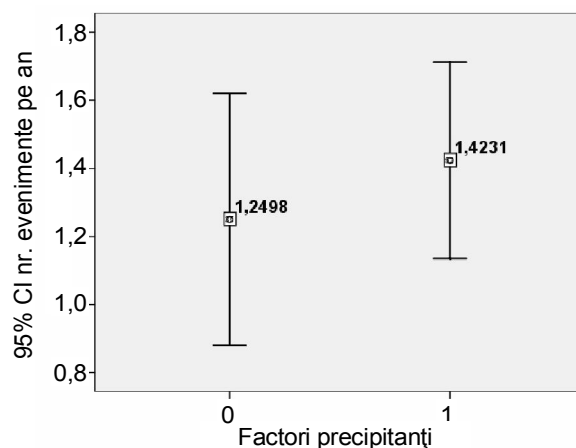
*Legendă:* 95% CI nr ev = intervalul de încredere pentru media numărului de evenimente trombotice/pacient trombofilic; 0 = absența factorilor de risc circumstanțiali; 1 = prezența factorilor de risc circumstanțiali

multe evenimente trombotice s-a ridicat problema diagnosticului diferențial<sup>4</sup> între tromboza venoasă profundă recurentă acută și sindromul posttrombotic. În acest punct, testele paraclinice obiective au avut o valoare deosebită<sup>1</sup>.

Pacienții luați în evidență au beneficiat după depistarea factorilor de risc trombofilic (ereditari și dobândiți) de consiliere din partea medicilor curanți. S-a pus accent pe evitarea factorilor de risc trombofilic circumstanțiali ca și pe necesitatea profilaxiei anticoagulante în situațiile în care prezența lor nu putea fi evitată. Aceasta, împreună cu tratamentul anticoagulant adaptat<sup>5</sup> fiecărui pacient în parte în funcție de vârstă, tip de defect depistat și de prezența factorilor de risc circumstanțiali, a făcut ca până în prezent un singur pacient să prezinte un eveniment trombotic.

## Concluzii

1. Evenimentele trombotice la pacienții cu trombofilie ereditară pot fi spontane sau



**Figura 5. Influența prezenței factorilor precipitanți asupra incidenței evenimentelor trombotice la pacienții trombofilici**

*Legendă:* 95% CI nr evenimente pe an = intervalul de încredere pentru media incidenței evenimentelor trombotice la pacienții trombofilici; 0 = absența factorilor de risc circumstanțiali; 1 = prezența factorilor de risc circumstanțiali

precipitate de factori de risc circumstanțiali, în egală măsură, indiferent de tipul de defect.

2. Prezența unui factor de risc circumstanțial poate grăbi apariția primului eveniment trombotic.

3. Prezența factorilor de risc circumstanțiali poate crește numărul și frecvența evenimentelor trombotice la pacienții cu trombofilie ereditară.

4. Consilierea adecvată a pacienților trombofilici în sensul evitării factorilor de risc circumstanțiali poate preveni apariția evenimentelor trombotice.

## Mulțumiri

Acest studiu a fost realizat cu fonduri provenite din grant tip A nr. 1166, CNCSIS.

## Bibliografie

1. Crowther MA, Ginsberg JS. - Venous thromboembolism. În: Hematology. Basic Principles and Practice ed. Elsevier, Philadelphia, 2005, 2225-2235
2. Di Minno G, Mannuci PM, Tufano A, Palareti G et al. on behalf of the First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST) study group. - The first ambulatory screening on thromboembolism: a multi-centre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. - J Thromb Haemost 2005; 3:1459-66
3. Fritsma G. A., Duncan A. - Thrombosis Risk Testing - Ed The Annual Meeting of the Am. Ass. of Clin. Chem. and the Am. Soc. for Clin. Lab. Sc. - July 22, 1997, Atlanta
4. Kearon C, Salzman E, Hirsh J. - Epidemiology, Pathogenesis, and Natural History of Venous Thrombosis. În: Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001, 1153-1167
5. Rosendaal FR. - Venous thrombosis: a multicausal disease. - Lancet 1993; 353:1167