

Factorii genetici de risc pentru tromboză și complicațiile în timpul sarcinii

Genetic risk factors for thrombosis and complications during pregnancy

Domnița Crișan, Ruxandra Alecsandrescu

*William Beaumont Hospital
Royal Oak MI, USA*

Rezumat

Tromboembolismul este o boală multicauzală în care un rol important îl joacă atât factorii genetici și cei dobândiți, cât și interacțiunile dintre ei. S-a demonstrat că trombofilia moștenită este o boală multigenică, cei mai obișnuiți factori genetici de risc fiind factorul V Leiden și mutațiile protrombinei. Înainte de descoperirea acestor mutații au fost raportați trei factori de risc mai puțin obișnuiți în familiile trombofilice: deficiențele antitrombinei, proteinei C și proteinei S. În trombofilia moștenită, disfibrinogenemiile sunt cel mai puțin întâlnite.

Riscul trombozei venoase asociat cu sarcina este crescut mai mult la femeile cu trombofilie moștenită și are ca rezultat o incidență mai mare de complicații tromboembolice în timpul sarcinii și leuziei și o incidență mai mare a pierderii sarcinii mai devreme sau mai târziu, o întârziere a creșterii fătului, preeclampsie și ruperea placentei.

Pentru monitorizarea și prevenirea complicațiilor trombotice în timpul sarcinii, testarea factorilor de risc genetici a devenit indispensabilă.

Abstract

Thrombembolism is a multicausal disease in which both acquired and genetic risk factors and also their interaction play a role. Inherited thrombophilia is now demonstrated to be a multigenic disease; the most common genetic risk factors are factor V Leiden and the prothrombin mutations. Prior to the discovery of these mutations, three less common genetic risk factors had been reported in thrombophilia families: antithrombin, protein C and protein S deficiencies. Dysfibrinogenemias are the least common causes of inherited thrombophilia.

The risk of venous thrombosis associated with pregnancy is further increased in women with inherited thrombophilia, resulting in higher incidence of thromboembolic complications during pregnancy and puerperium and also higher incidence of fetal loss, fetal growth retardation, preeclampsia and abruptio placentae.

For management and prevention of thrombotic complication of pregnancy, testing for the genetic risk factors have become indispensable.

Tromboembolismul este o boală multicauzală în care joacă un rol important atât factorii genetici, factorii dobândiți, cât și

interacțiunile dintre ei. S-a demonstrat că trombofilia moștenită este o boală multigenică; cei mai comuni factori genetici de risc sunt facto-

rul V Leiden și mutațiile protrombinei. Înainte de descoperirea acestor mutații au fost raportați trei factori de risc mai puțin obișnuiți în familiile trombofiliei: deficiențele antitrombinei, proteinei C și proteinei S.

Disfibrinogenemiile sunt cele mai mici cauze întâlnite în trombofilia moștenită. Riscul trombozei venoase asociat cu sarcină este crescut mai mult la femeile cu trombofilie moștenită, rezultând o incidență mai mare de complicații tromboembolice în timpul sarcinii și leuziei și, de asemenea, o incidență mai mare a pierderii sarcinii mai devreme sau mai târziu, o întârziere a creșterii fătului, preemlampsie și ruperea placentei. Testarea factorilor de risc genetic a devenit o parte integrantă a monitorizării și prevenirii complicațiilor trombotice în timpul sarcinii.

Ca și în bolile tromboembolice, în general, boala tromboembolică în timpul sarcinii este multicausală și reprezintă un model pentru interpretarea complexă a multiplilor factori de risc.

Multe din schimbările fiziologice din timpul sarcinii predispun la tromboză: creșterea stazei venoase și distensia venoasă, în special la extremitățile inferioare secundar compresiei de către uterul gravid. Alți factori predispozanți sunt schimbările semnificative în sistemele de coagulare și fibrinoliză care se produc în timpul sarcinii: creșterea nivelului factorilor de coagulare II, VII, X, creșterea generării de fibrină, descreșterea proteinei S și inhibiția fibrinolizei. Imobilizarea prelungită la pat, asocierea instrumentelor la naștere sau vârsta maternă mai înaintată sunt factori adiționali de risc.

Factorii genetici de risc pentru tromboza venoasă

Tipul de hipercoagulabilitate moștenit, de exemplu trombofilia ereditară poate fi datorată unor anomalii genetice. Cele mai obișnuite anomalii, în ordine descrescătoare a frecvenței lor în trombofiliile familiale, ca și în populația generală, sunt:

- factorul V Leiden, mutația (G 1691 A) și pro-

trombina, mutația (G 20210 A);

- mai puțin obișnuită este deficiența proteinei C (161 mutații diferite), proteina S deficitară (127 mutații);
- foarte rar, disfibrinogenemiile (20 mutații diferite).

Rolul homozigoților metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) pentru mutația C677T și a enzimei de convertire a angiotensinei I (ACE), polimorfismul inserție/deleție cu homozigotismul alelei D (deletion) este controversat ca factor de risc independent pentru tromboza venoasă, dar poate interacționa cu mutațiile factorului V Leiden și ale protrombinei pentru creșterea riscului de tromboză.

Mutația factorului V Leiden este o substituție a G→A la nucleotidul 1691, rezultând substituția argininei de către glutamină la aminoacidul din poziția 506.

Arg 506 este situsul major de clivaj al factorului V activat (FVa) de către proteina C activată (APC). Clivajul la acest situs se produce primul și la o rată de 10 ori mai mare decât următorul clivaj la situsurile Arg 306 și Arg 679. Pierderea situsului de clivare Arg 506 datorate mutațiilor la factorul V Leiden are ca rezultat rezistența la inactivarea APC și prelungirea activității procoagulante a FVa, prin urmare creșterea riscului la tromboză. Pentru heterozigoții factorului V Leiden, riscul la tromboza venoasă comparativ cu indivizii cu tipul de genotip sălbatic este de 5-10 ori, în timp ce la homozigoți, riscul este de 50-100 ori.

Mutația protrombinei este o substituție G→A la nucleotidul 20210 în regiunea 3' ne-transferabilă a genei protrombinei. Rezultatul mutației este creșterea nivelului plasmatic al protrombinei și, de aceea, activitatea procoagulantă duce la creșterea riscului de tromboză de 2-3 ori. În timpul sarcinii, creșterea riscului de tromboză venoasă datorat mutației G 20210 A în protrombină este mai mare, iar când sunt moștenite și mutațiile factorului V Leiden și cele ale protrombinei, riscul de tromboză venoasă este mult crescut.

Deși deficiențele antitrombinei, proteinei C și proteinei S sunt mai puțin obișnuite în trombofilie în general, riscul de tromboză venoasă dată de acești factori genetici în timpul sarcinii și în perioada imediat următoare nașterii este semnificativ crescut.

Altă abordare a problemei este investigarea rudelor pacientelor cu factor genetic de risc. Friederch și col. au demonstrat într-un studiu controlat că riscul de tromboză venoasă în timpul sarcinii și/sau post partum a fost de 8 ori mai mare la femeile cu rude care au deficit de antitrombină, proteina C sau proteina S, în comparație cu acele femei care nu au avut rude cu aceste deficiențe. Hipercoagulabilitatea datorată activării rezistenței proteinei C este cauzată în primul rând de mutația factorului V Leiden; de asemenea, și alte condiții pot contribui la rezistența proteinei C activate (APC), inclusiv modificări ale sarcinii însăși, creșterea nivelului factorului VIII, prezența autoanticorpilor contra proteinei C activate și folosirea terapiei anticoagulante orale. De aceea, este interesant de investigat rolul rezistenței APC în general (nu numai genotiparea pentru factorul V Leiden) în creșterea riscului de tromboză în timpul sarcinii. Rezistența APC s-a găsit la 55-59 % dintre femeile gravide care dezvoltă tromboză, în timp ce numai 46% dintre femeile cu tromboză în timpul sarcinii au mutații pe factorul V Leiden. Dacă rezistența APC se datorează mutației factorului V Leiden este un risc crescut de tromboză în timpul primei sarcini și, de asemenea, un risc crescut de tromboză recurentă.

Caracteristicile tromboembolismului venos în timpul sarcinii și post-partum.

Majoritatea evenimentelor tromboembolice asociate cu nașterea se produc ante-partum: 75% din episoadele de tromboză venoasă profundă, dintre care 51% în primele 15 săptămâni de gestație. În contrast, multe cazuri de embolism pulmonar (66%) se produc post partum.

Producerea tromboembolismului în tim-

pul nașterii, în special la femeile cu unul sau mai mulți factori genetici de risc în trombofilia ereditară are implicații majore pentru monitorizarea pacientelor; aceasta implică terapie prelungită cu heparină în cursul sarcinii, tratament profilactic cu heparină pentru sarcinile următoare și, desigur, grijă pentru folosirea viitoare a contraceptivelor orale și substituirea terapiei cu estrogeni. Factorii genetici de risc pot explica de asemenea de ce incidența episoadelor tromboembolice recurente în timpul unei sarcini următoare este mai mare la femeile cu o istorie de tromboembolism în timpul sarcinii. Trombofilia ereditară crește riscul altor complicații ale sarcinii amenințătoare vieții, cum este preeclampsia și, de asemenea, crește riscul ca fătul din interiorul uterului să crească retardat, riscul ruperii placentei și, mai devreme sau mai târziu, pierderea fetală. Rezultatul sarcinii depinde în mod critic de circulația uteroplacentară, particularitate importantă dată în special de factorii genetici de risc pentru tromboza venoasă.

Trombofilia ereditară și pierderea fătului

Toți factorii de risc pentru tromboză cresc riscul complicațiilor sarcinii ducând la pierderea ei. Preston și col. au studiat o grupă mare de femei cu deficit de antitrombină, proteină C sau proteină S sau mutații la factorul V Leiden și au găsit o creștere a ratei de naștere a unui copil mort de 5,2 pentru deficiența de antitrombină, 2,5 pentru deficiența de proteină C, 3,3 pentru proteina S deficitară și 2 pentru factorul V Leiden; dacă mai mult decât un factor genetic de risc a fost prezent, rata de pierdere a sarcinii a fost mult crescută (14,3). Alte studii au confirmat riscul de pierdere a sarcinii după 20 săptămâni de gestație la femeile cu mutație pe factorul V Leiden și creșterea de 3 ori a riscului la femeile heterozigote pentru mutațiile protrombinei. Riscul de pierdere timpurie a sarcinii este de asemenea crescut pentru mutațiile pe factorul V și la femeile cu deficiență de antitrombină, proteină C sau proteină

S. Astfel de date confirmate în multiple studii reprezintă o bază științifică pentru recomandările ca femeile cu o istorie a trecutului medical sau o istorie a familiei de tromboembolism venos și care intenționează să fie însărcinate, să fie investigate pentru factorii de risc ai trombofiliei ereditare.

Pe baza rezultatelor clinice și a genotipizării, pacientele pot avea o clasificare a riscului și recomandările pentru tromboprofilaxia sarcinii pot fi individualizate. Testare genetică pentru trombofilia ereditară devine o parte importantă în monitorizarea și prevenirea complicațiilor trombotice în sarcină și post partum.

Bibliografie

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference JAMA 1986, 256, 744-749.
2. Weinmann E.E., Salzman E.W. N.Engl.J.Med.1994, 331, 1630-1641.
3. Mattson J.C., Crișan D. Mol.Diagn.1998, 3, 55-62.
4. Crișan D., Carr J.: J.Mol.Diag.2000, 2 ,105-115.