



## **Ruolo patogenetico delle alterazioni emocoagulative nell'insorgenza di sindrome poliabortiva e di patologie ostetriche**

Lorenzo Gervaso<sup>1</sup>, Nicolò Allorto<sup>1</sup>, Fabio Lodo<sup>1</sup>, Nicola Ghidelli<sup>1</sup>, Nadia Montani<sup>1</sup>, Chiara Ambaglio<sup>1</sup>, Fausta Beneventi<sup>2</sup>, Gabriella Gamba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Medica III, e* <sup>2</sup>*Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Ruolo patogenetico delle alterazioni emocoagulative nell'insorgenza di sindrome poliabortiva e di patologie ostetriche***

Patologie della gravidanza risultano associate in modo significativo a condizioni trombotiche che possono determinare complicanze materne e fetali. Scopo del lavoro è stato quello di ricercare markers di trombofilia ed eventuali comorbidità in una popolazione di donne con anamnesi positiva personale e/o familiare per patologia gravidica e/o trombotica. Sono state considerate 207 pazienti giunte all'Ambulatorio Malattie dell'Emostasi per la valutazione di eventuali condizioni trombofiliche, attraverso la ricerca dei principali markers di trombofilia congenita ed acquisita, in relazione al quesito clinico. Si sono osservate 75 mutazioni dei fattori della coagulazione (36.2%), 7 deficit di anticoagulanti naturali (3.3%) e 41 positività anticorpi antifosfolipidi (19.9%), con prevalenza nettamente maggiore rispetto alla popolazione generale. L'incremento di prevalenza dei markers congeniti non è stato osservato nelle donne con complicanze ostetriche, suggerendo la presenza di altri fattori di rischio correlati. In relazione a quanto emerso da anamnesi ed esami di laboratorio, è stata proposta una terapia in 84 donne (40%); nel sottogruppo delle gravidanze in atto (75 donne), indicazione ad una profilassi antitrombotica è stata posta nel 44% dei casi, tutte con outcome favorevole; per le non trattate (56%), l'outcome è stato comunque positivo nel 93% (un aborto). La variabilità di trattamento e l'outcome gravidico nella casistica riflettono l'incertezza presente in letteratura.

### ***Pathogenetic role of hemocoagulative disorders for recurrent miscarriage and pregnancy complications***

A significant number of pregnancy related disorders is associated with protrombotic abnormalities and consequent risk of maternal and fetal complications. Aim of the study was to research thrombophilic markers and comorbidities in a group of women with personal or familial history of these pathologies. We analyzed 207 patients referred to Haemostasis Diseases Unit, looking for inherited and acquired thrombophilic markers. We observed 75 coagulation factor mutations (36.2%), 7 deficiencies of natural anticoagulants (3.3%) and 41 antiphospholipid antibodies positivity (19.9%). The prevalence was higher than that observed in general population, with exception for the obstetric complications group, where others risk factors can play an important role. From history and laboratory exams, we suggested a therapy in 84 women (40%); indication to a prophylaxis in the group of pregnant women was given to 44%, all with successful outcome, while in the other 56% without treatment, only one woman had pregnancy loss (93% positive outcomes). Outcome and the variability in treatments reflect the uncertainty in scientific literature.

---

## Introduzione

Il termine trombofilia indica una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di anomalie congenite od acquisite che predispongono allo sviluppo di trombosi. Nel tempo sono state identificate numerose condizioni ad aumentato rischio trombotico, tra cui compare anche la gravidanza.

### *Emostasi in gravidanze fisiologiche e patologiche*

In condizioni fisiologiche, la gravidanza e il parto si connotano per profonde modificazioni dell'emostasi in senso pro-coagulante, con il fine precipuo di limitare il sanguinamento nel periodo espulsivo e nel post-partum. Il numero e il volume medio delle piastrine sono comparabili a quelli osservati nello stato non gravidico [1]. È tuttavia possibile un aumentato consumo di piastrine a livello dell'unità utero-placentare, che esita soprattutto nel terzo trimestre, in una riduzione della conta piastrinica, comunque sempre superiore agli  $80 \times 10^9 / L$ . La gravidanza è fisiologicamente associata ad incremento di numerosi fattori emocoagulativi, generalmente più significativo e marcato dopo la XXVIII settimana; aumentano i livelli circolanti di fibrinogeno, FVII, FVIII, FX, vWF Act e FXIII. Non presentano modificazioni significative durante la gestazione il FII, FV, FIX, FXII mentre risultano più bassi rispetto allo stato pregravidico i valori di FXI. L'etiologia di questi cambiamenti è verosimilmente legata all'aumento progressivo degli estrogeni [2].

Il sistema anticoagulante naturale presenta variazioni nella sua attività: la proteina C sembra non essere particolarmente influenzata dalla gravidanza: i suoi valori aumentano nel secondo trimestre, mentre diminuiscono nel terzo senza mai uscire dal range di normalità. La proteina S invece presenta una netta riduzione, con caduta più significativa nel secondo trimestre e successiva stazionarietà. L'antitrombina (AT) infine non subisce alcuna variazione [1]. L'attività fibrinolitica è classicamente ridotta nel corso di gravidanza: minore è l'azione di t-PA, per l'aumentata attività di PAI-1 ma anche per il ruolo del PAI-2, isolato dalla placenta umana [3]. Nell'immediato post-partum si evidenziano reazioni di fase acuta, in risposta allo stress del parto, rappresentate da innalzamento di PCR, fibrinogeno, D-D-dimero e altre molecole. I fattori della coagulazione si normalizzano nelle 4-6 settimane successive, con l'eccezione della proteina S che invece può mantenersi bassa fino ad 8 settimane [1].

### *Alterazioni emocoagulative quali causa di poliabortività e patologie ostetriche*

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è la più frequente causa di aborti ricorrenti. Le complicanze ostetriche di tale sindrome sono rappresentate da: tre o più aborti consecutivi entro la 10<sup>a</sup> settimana di gestazione, uno o più aborti di feto morfologicamente normale dopo la 10<sup>a</sup> settimana di gestazione o uno (o più) parti pretermine prima della 34<sup>a</sup> settimana di gestazione, dovuti a patologia placentare. La positività per Lupus Anticoagulant (LA) è sicuramente il maggior predittore di trombosi e di aborti ricorrenti prima della 24<sup>a</sup> settimana. Anche se diverse reviews non hanno evidenziato un'associazione tra anticorpi anti  $\beta 2$ -Gp1 ed aborti ricorrenti o trombosi, si è tuttavia dimostrata la causalità tra anti  $\beta 2$ -Gp1 e trombosi in pazienti con positività per tali anticorpi in presenza di LA, per cui i pazienti con triplice positività (LA, ACA, anti $\beta 2$ -Gp1) sono quelli come a maggior rischio di eventi trombotici o complicanze ostetriche [4].

La mutazione del Fattore V Leiden (FVL) ha una prevalenza di circa 5-8% nei soggetti caucasici, mentre è rara nelle popolazioni asiatiche ed africane. La forma eterozigote di tale mutazione aumenta il rischio trombotico relativo di 4-8 volte, mentre la condizione di omozigosi, con prevalenza di 1 su 1600, lo amplifica di 80 volte. Tuttavia, nonostante l'eterozigosi sia abbastanza comune nella popolazione, la sintomatologia non si manifesta a meno che ad essa non si sommino ulteriori fattori di rischio, quali l'uso di contraccettivi orali o la gravidanza; in tale contesto, la mutazione FVL assume

grande rilevanza essendo correlabile a poliabortività e allo sviluppo di patologie ostetriche. In numerosi studi caso-controllo, è stata riscontrata un'alta percentuale (fino al 30%) di donne presentanti FVL con aborti spontanei, con OR variabili da 1.8 al 5 [5].

La mutazione H1299R del FV non costituisce fattore causale indipendente nella genesi delle trombosi venose e delle complicanze ostetriche [6].

La mutazione del Fattore II G20210A presente nel 2% della popolazione, è il secondo fattore di rischio, tra quelli genetici, più comune. In analogia alla mutazione del FVL assume importanza in ambito ostetrico, sebbene non sia chiaro il suo ruolo nella genesi di condizioni di poliabortività: in alcuni studi si è osservata incidenza doppia di aborti ricorrenti nel gruppo di donne affette, mentre in altri studi, tale differenza non è emersa, con uguale incidenza di complicanze nei due gruppi, sollevando pertanto dubbi sull'utilità di screenare donne senza eventi trombotici e senza storia di problematiche ostetriche per tale mutazione [7]. La presenza contestuale di entrambe le mutazioni (FVL e FII) infine rappresenta fattore di rischio abortivo/trombotico di media gravità [8].

## **Scopo del lavoro**

Lo scopo della ricerca è stato quello di valutare la presenza di una eventuale condizione trombofilica su donne giunte consecutivamente in consulenza come prima visita presso l'ambulatorio di Malattie dell'Emostasi (Struttura Semplice Emostasi e Trombosi della Clinica Medica III, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia), presentanti storia clinica e/o familiare di patologie ostetriche o rischio trombotico, anche in relazione a provvedimenti terapeutici e alla loro efficacia.

## **Materiali e metodi**

Durante un periodo di 32 mesi (dal 01/01/2011 al 31/08/2013) sono state valutate 207 pazienti consecutive (media 6.5 soggetti/mese), inviate presso il nostro ambulatorio, da specialisti ginecologi e/o da medici di medicina generale, per una valutazione di eventuali condizioni di trombofilia in donne con pregresse complicanze ostetriche o trombotiche, familiarità per trombofilia o complicanze ostetriche, difficoltà alla procreazione. In tutti i pazienti è stata raccolta storia clinica familiare e personale per complicanze tromboemboliche (ostetriche, venose e/o arteriose) attuali o pregresse, e valutata la presenza di uno stato gravidico e dei fattori di rischio trombotici (diabete mellito, dislipidemia, ipertensione arteriosa, farmaci, neoplasie, fumo, sovrappeso). In relazione alla storia clinica le donne sono state suddivise in sei sottogruppi, illustrati nella tabella 1

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening per trombofilia; è stato eseguito prelievo di sangue venoso per la determinazione dei seguenti parametri a) trombofilia ereditaria: anticoagulanti naturali (PC, PS, AT), ricerca della mutazione R506Q del gene del Fattore V (Leiden), della mutazione H1299R del gene del Fattore V e della mutazione G20210A del gene della protrombina; b) ricerca di Lupus Anticoagulant, anticorpi anti cardiolipina ed anticorpi antiB2Gp1, IgM ed IgG. Abbiamo definito presenza di autoimmunità quando uno o più parametri al punto b) sono risultati positivi.

## Risultati

La distribuzione dei diversi markers trombofilici nei vari sottogruppi è presentata dalla figura 1. Complessivamente, dai nostri risultati si osserva positività ai markers di trombofilia in più della metà dei soggetti ed in almeno 1:5 una comorbidità nota per influenzare l'outcome gravidico. Nel 40% dei casi sono state poste indicazioni terapeutiche o intenzione al trattamento.

Nel gruppo delle gravidanze in atto, con prima valutazione media alla 19<sup>a</sup> settimana, 24 donne presentavano storia di uno o più aborti, 6 pregressi eventi trombotici e 14 complicanze ostetriche quali morte endouterine fetale (MEF), gestosi, IUGR e HELLP in precedenti gravidanze. Il 22.6% presentava anamnesi familiare positiva per aborti e il 28% positiva per episodi trombotici

La presenza di markers di trombofilia è stata osservata in 30 pazienti: 10 FV Leiden (FVL), 10 FV H1299R e 10 mutazione G20210A del gene della protrombina (FII). Nessuna presentava doppia eterozigosi. Positività per anticorpi antifosfolipidi è stata documentata in 10 donne ed infine deficit congenito di anticoagulanti naturali in 2 pazienti, entrambe con deficit di PS. Il 18% presentava comorbidità note per influenzare l'outcome gestazionale, mentre nel 14% dei casi si è riscontrata un'associazione di vari parametri potenzialmente influenzanti l'outcome gestazionale.

Per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche, in 33 pazienti è stata consigliata una terapia, differenziata a seconda dell'anamnesi, delle comorbidità e della presenza di alterazioni emocoagulative note o diagnosticate nel corso della visita.

La terapia con acido acetilsalicilico (ASA) 100mg è stata prescritta per la storia personale di complicanze ostetriche, pur in assenza di ulteriori fattori di rischio; la terapia eparinica (eparina basso peso molecolare (EBPM) 4000U/die) quando alla presenza di fattori di rischio trombotici congeniti si associavano pregresse patologie ostetriche, aborti o comorbidità. La terapia combinata eparina più ASA, infine, è stata indicata a donne con presenza di anticorpi antifosfolipidi (Tabella 2).

Nel gruppo delle non trattate, una donna (portatrice eterozigote di mutazione del F II) ha avuto interruzione di gravidanza alla 12<sup>a</sup> settimana.

Il gruppo delle pregresse complicanze ostetriche comprende 19 donne di età media di 38 anni, con storia di complicanze gestazionali correlabili ad alterazioni emocoagulative in precedenti gravidanze. Nessuna ha contratto gravidanza dopo la nostra osservazione. I parametri di trombofilia hanno in questo gruppo caratteristiche diverse rispetto agli altri sottogruppi: la prevalenza di marker di trombofilia ereditaria è infatti analoga a quella della popolazione generale, mentre la prevalenza di APA è simile a quella riscontrata negli altri sottogruppi esaminati, quindi significativamente maggiore (Figura 1). Non è stata osservata in nessuna delle 19 pazienti associazione tra i vari parametri. Indicazione al trattamento è stata data a 5 pazienti: in 3 casi profilassi con ASA 100mg/die; per l'eterozigosi del FII profilassi con EBPM 4000U in previsione di nuova gravidanza e in un caso di sindrome da anticorpi antifosfolipidi con episodi di trombosi recidivanti è stata impostata la terapia anticoagulante orale.

Nel sottogruppo di 19 donne, età media 45 anni, con pregressi episodi di tromboembolismo venoso (TEV) durante la gravidanza ed il puerperio si evidenziano 3 casi di aborti (15.7%) e 10 gravidanze complicate da TV (52.6%). Una donna ha avuto episodio trombotico prima dell'evento in gravidanza, mentre 7 hanno presentato recidiva di trombosi dopo quella occorsa durante la gestazione o il puerperio; 12 casi su 19 avevano una familiarità positiva per trombosi (Tabella 3). In questo gruppo di pazienti si è osservata la presenza di una donna portatrice (5.2%) di doppia eterozigosi per il FV Leiden e per il F II, un deficit di AT e un caso di APA più FV H1299R. Comorbidità rilevanti ai fini del rischio trombotico sono state osservate in 4 casi. In un caso (5.2%) era associata a più di un parametro di trombofilia, determinando un aumentato rischio trombotico. In sintesi, in questo sottogruppo di pazienti la presenza di più parametri di rischio trombotico era stato responsabile della trombosi in gravidanza e delle reci-

dive. L'indicazione ad intraprendere una terapia, con eparina (se desiderio di nuova gravidanza o post chirurgia) o con anticoagulanti naturali per 6 mesi è stata posta in 7 pazienti (57.9%), mentre nei casi con recidive di trombosi è stata consigliata terapia anticoagulante orale ad vitam.

42 pazienti, con una età media di 35 anni, sono state valutate per una storia personale di poliabortività (2 o più aborti); 21 donne avevano in anamnesi 2 aborti, 19 3 aborti e in 2 casi il numero era superiore ai 3. Sono riuscite a portare a termine almeno una pregressa gravidanza 17 donne, mentre in 25 casi ciò non è stato possibile. Dieci donne presentavano anamnesi familiare positiva per aborti. In questo sottogruppo si sono osservati 16 mutazioni di fattori emocoagulativi (8 FVL, 4 FVH1299R e 4 FII), 1 deficit di AT e 9 positività di anticorpi antifosfolipidi. È stato possibile notare associazione di parametri di trombofilia in 2 pazienti: 1 FV Leiden e APA, 1 FII e APA. Comorbidità rilevanti dal punto di vista trombotico erano associate a markers di trombofilia in 8 casi (in un caso sia ad anticorpi antifosfolipidi che a mutazione FII), determinando situazioni cliniche ad alto rischio abortivo/trombotico.

Indicazione al trattamento, sulla base dei dati raccolti dalla documentazione clinica o tramite esami richiesti al momento della visita (relativamente ad una nuova gravidanza, in previsione di stimolazione ovarica, etc) è stata data in 15 donne su 42. L'indicazione al trattamento anti aggregante è stata data per la presenza di comorbidità e anticorpi a basso titolo o borderline. L'eparina a dosaggio profilattico è stata consigliata alle pazienti in cui vi era associazione di due markers di trombofilia oppure quando l'alterazione emocoagulativa era accompagnata da un'anamnesi positiva per manifestazioni trombotiche. L'associazione di antiaggregante ed anticoagulante, infine, è stato riservato a quel ristretto numero di casi in cui il rischio trombotico era particolarmente alto per la contestuale presenza di più markers di trombofilia e comorbidità/anamnesi positiva. Su 42, abbiamo notizia che 6 donne (14.2%) abbiano avuto una gravidanza successivamente alla visita, tutte con outcome positivo; 3 di queste hanno ricevuto un' indicazione terapeutica, 2 con EBPM per presenza di FVL (4000U) e deficit di AT (6000U), 1 con associazione EBPM 4000U più ASA per presenza di APA.

35 donne di età media 35 anni, si sono rivolte al nostro ambulatorio per ottenere una consulenza circa la presenza di fattori di rischio abortivo-trombotici sulla scorta di anamnesi personale o familiare: 16 casi erano positivi per patologie della gravidanza (aborti, pre-eclampsia o altre), mentre 6 donne avevano avuto episodi trombotici. Si sono riscontrati 6 casi di positività ad anticorpi antifosfolipidi, 3 deficit di anticoagulanti naturali (2 AT, 1 PS) e 13 mutazioni di fattori della coagulazione (5 FVL, 5 FVH1299R, 3 FII). Associazione di marker di trombofilia è stata notata in 4 pazienti: 1 deficit di PS e APA, 1 deficit di AT e FV H1299R, 2 APA e mutazione FVL. Infine in tre casi a markers di trombofilia (APA, FVL, FVH) erano associate comorbidità rilevanti ai fini trombotici, configurando quadri a maggior rischio. È stata consigliata una terapia (relativamente ad una nuova gravidanza o in previsione di stimolazione ovarica) a 12 donne su 35. In accordo con le linee guida, per il deficit di AT l'indicazione è stata data al trattamento a dosi intermedie. Non abbiamo informazioni circa l'inizio di una gravidanza, successivamente alla nostra osservazione, in nessuna delle 35 pazienti.

L'ultimo sottogruppo considerato comprende 17 donne di età media 36,7 anni con difficoltà alla procreazione. 15 pazienti su 17 si sono sottoposte a procedure di procreazione medicalmente assistita; in 5 su 15 si è verificato l'attecchimento ma poi la gravidanza è esitata in aborto spontaneo, mentre negli altri 10 casi non si ha avuto nemmeno l'impianto. Sul totale, sono riuscite a rimanere incinta 4 donne con gravidanza decorsa normalmente. Nell'ambito delle 12 pazienti sottoposte a stimolazione ovarica, episodi trombotici si sono osservati in 2 donne, di cui una portatrice eterozigote del FVL e una con familiarità positiva per trombosi. Familiarità per eventi trombotici era presente in 7 casi su 17. I casi di mutazioni di fattori della coagulazioni osservati in queste donne sono 8 (4 FVL, 2 FVH1299R e 2 FII), 4 sono state le positività di APA e nessun deficit di anticoagulanti naturali. La presenza contestuale di mutazione e di APA è presente in 2 pazienti. Il consiglio ad intraprendere terapia con eparina basso peso molecolare a dosaggio profilattico 4000U/die, è stato dato in 8 casi su 17

(47%): nel dettaglio in 4 casi per mutazione FVL o FII isolata, 2 casi per l'associazione tra mutazione e presenza di anticorpi anticardiolipina, 1 per la storia clinica di pregresse trombosi durante stimolazione ovarica e 1 proseguita dopo impostazione dal centro di procreazione medicalmente assistita. In 9 donne (53%) non è stata fornita alcuna indicazione. Nell'ambito delle gravidanze decorse con successo, 3 su 4 sono state trattate con profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare.

## Discussione

Numerosi studi retrospettivi e prospettici hanno evidenziato associazione tra condizioni congenite e acquisite con sindrome poliabortiva, complicazioni in gravidanza e maggiore incidenza di trombosi venose durante la gravidanza [9]. A partire dalla prima segnalazione del 1996 di Preston et al. [10] sul significativo incremento del rischio di perdita fetale in donne con trombofilia ereditaria arruolate nello studio prospettico (EPCOT), gli specialisti sono stati stimolati ad inviare le donne con patologia ostetrica e rischio trombotico personale e familiare a consulenza presso centri esperti di trombosi. Per tali motivi nell'ultimo decennio abbiamo notato aumento di accessi nel nostro ambulatorio su prevalente richiesta di colleghi ostetrico/ginecologi per la valutazione delle condizioni di trombofilia, del rischio correlato a perdita fetale, di patologia ostetrica e trombosi venosa (TV) e per consigli terapeutici [11]. Nella maggior parte delle donne considerate nel nostro studio vi era in corso gravidanza, con prevalenza maggiore al primo accesso tra la 14-26 settimana ed età compresa tra i 30 e i 39 anni. Nelle donne di età superiore ai 40 anni, con conseguente storia clinica ostetrica più lunga, i gruppi più rappresentati sono stati la poliabortività, la difficoltà alla procreazione e le pregresse complicanze ostetriche. Come è prevedibile, le donne più giovani richiedono consulenza per la presenza di fattori di rischio familiari o personali già noti associati a patologie ostetriche, già in gravidanza o in previsione della stessa. Abbiamo compreso nella casistica anche 10 donne di età superiore ai 50 anni, per storia clinica di patologia tromboembolica occorsa in gravidanza (7) pregresse complicanze ostetriche (2) e poliabortività (1). Esaminando complessivamente il risultato delle indagini di trombofilia, si osserva prevalenza significativamente superiore di quanto osservato nella popolazione normale: per la mutazione R506Q del FV (Leiden) (15% vs 3-7%), per la mutazione G20210A del gene della protrombina (10.6% vs 0.7-4%) e dei deficit congeniti di PS (1.4% vs 0.03-0.13%) e di AT (1.9% vs 0.02%). Tali dati indicano una buona selezione delle donne inviate presso il nostro ambulatorio. Numerose meta-analisi elaborate su un gran numero di studi hanno chiaramente dimostrato un aumentato OR sia per le complicanze ostetriche (pre-eclampsia, IUGR, abruptio placentae, poliabortività) sia per complicanze trombotiche [12]. Anche per quanto riguarda la presenza di ACA e anti $\beta_2$ Gp1, la prevalenza 1:5 (20%) è significativamente superiore a quanto riscontrato nella popolazione generale 1:20 (5%). Si conferma anche in queste condizioni significativo incremento di OR per quanto riguarda complicanze poliabortive e IUGR. Considerando complessivamente la casistica, abbiamo notato l'associazione di più markers di trombofilia nel 6.2% dei casi e presenza di markers di trombofilia e comorbidità potenzialmente influenzanti l'outcome gestazionale nel 10% delle donne.

Il gruppo più numeroso della nostra casistica era costituito da donne con gravidanza in atto (39%). Più della metà (54%) riferiva storia personale di aborti, complicanze ostetriche e trombosi (in associazione nel 10.6%) con storia familiare positiva per aborti e/o trombosi nel 50%. In 20 donne era presente la mutazione FVL eterozigote (10) o mutazione eterozigote G20210A del gene della protrombina (10) disgiunte. In 10 donne vi era mutazione FV H1299R mai associata alla presenza contemporanea di mutazione FVL. Questi soggetti non sono stati considerati a rischio in quanto è l'associazione delle due mutazioni che favorisce il rischio trombotico. In due donne il deficit di PS è stato definito conge-

nito, in quanto presente anche in famigliari e con valori determinati fuori dalla gravidanza; la gravidanza infatti è condizione nota per ridurre fisiologicamente i valori di PS.

È da rilevare che ben 10 donne presentavano anticorpi antifosfolipidi (una in associazione a LA).

La presenza di markers di trombofilia e comorbidità note per influenzare l'outcome gestazionale è stata osservata in 11 donne (14.6%). Le proposte terapeutiche di profilassi antitrombotica nel corso della gravidanza e nel post-partum, riflettono, nella nostra casistica, la ancora presente incertezza dell'efficacia del trattamento con gradi di evidenza moderati anche in situazioni giudicate più a rischio, quali la poliabortività in presenza di anticorpi anti fosfolipidi. Recentemente, de Jong et al. [13] hanno sintetizzato i risultati di numerosi studi condotti a partire dal 1997, sia retrospettivi che prospettici, per quanto riguarda l'outcome della gravidanza in relazione alle condizioni di trombofilia, la poliabortività, la perdita di almeno un feto in relazione al tipo di trattamento, mettendo in evidenza numerosi bias sia per il reclutamento, sia per le modalità di conduzione degli studi, che per la valutazione dei risultati. In particolare gli studi riportati, pubblicati più recentemente (a partire dal 2010) [14-17] comprendenti complessivamente la valutazione di più di 1000 donne in gravidanza con anamnesi ostetrica di una o più perdite fetali randomizzati per trattamento ASA +/- eparina a basso peso molecolare (EBPM) vs placebo, presentavano numerose criticità sia per difficoltà di reclutamento o di follow up sia per disegno dello studio con omissione di registrazione. Pertanto, a tutt'oggi, per incrementare il grado di evidenza di raccomandazione alla profilassi antitrombotica, si sente la necessità di studi randomizzati ben condotti. A motivo di queste incertezze, vi è ancora ampia discussione sul ruolo della prevenzione con EBPM della perdita fetale in donne con aborti ricorrenti e dell'ASA da solo o in associazione.

Al contrario di quanto osservato in altri gruppi esaminati, le 19 donne da noi studiate con pregresse complicanze ostetriche non presentano significativo aumento di prevalenza rispetto alla popolazione normale per marker di trombofilia congenita (FVL, FII anticoagulanti naturali), mentre è aumentata la prevalenza di anticorpi antifosfolipidi, presenti in 4 donne (23.5%) ed associati in due casi a comorbidità. Il rilievo di pregresse trombosi in sei donne negative per trombofilia fa sospettare la presenza di una condizione protrombotica correlata ad altre situazioni, quali l'incremento dell'omocisteina eventualmente di presenza di mutazioni del gene MTHFR. Il ruolo patogenetico delle complicanze ostetriche nei soggetti con tali alterazioni rimane tuttavia controverso, anche se risultati ottenuti da studi famigliari individuali e da meta-analisi rilevano tuttavia un OR elevato per aborto spontaneo, poliabortività e pre-eclampsia, in associazione con incremento omocisteina [18].

La TEV in gravidanza e nel puerperio rappresenta la principale causa di morbidità nella donna in età fertile, influenzandone pesantemente la qualità della vita [19]. Anche nei casi da noi osservati, la prevalenza delle mutazioni FVL e FII risultava superiore a quella osservata nella popolazione generale. In un caso la TEV in gravidanza era associata a deficit di AT congenito. In 4 donne la TEV era associata a presenza di anticorpi antifosfolipidi con prevalenza analoga a quella degli altri gruppi (circa 20%) e superiore a quella della popolazione normale. La persistenza nel tempo di APA costituisce un fattore di rischio trombotico noto [12]. Le strategie terapeutiche in gravidanza e nel post partum sono state oggetto di rassegne, riassunte dalle linee guida [11] e da parte di persone esperte nel campo [20]. Nella nostra casistica, il primo episodio trombotico viene riferito durante la gravidanza con recidiva in altra circostanza in 7 casi (36.8%), in un caso la trombosi durante la gravidanza era stata preceduta da un episodio trombotico prima della gravidanza e in ben 12 casi vi era una familiarità per episodi trombotici. In questi soggetti si sono seguite le linee guida con terapia antitrombotica con eparina associata o meno ad ASA a dosi differenti sia in relazione allo stato trombotico presentato, sia al trattamento della trombosi in atto, sia alla sua profilassi.

## Conclusioni

I nostri risultati evidenziano l'elevata prevalenza di condizioni di trombofilia congenita ed acquisita in donne con poliabortività, difficoltà alla procreazione e tromboembolismo venoso in gravidanza o puerperio, e la conseguente utilità di consulenza presso un centro esperto per l'emostasi. Non si è rilevata associazione, invece, tra patologia ostetrica e markers di trombofilia congeniti.

Il nostro studio conferma inoltre i dati di letteratura circa l'aumentato rischio di recidiva di TEV in presenza di alterazioni protrombotiche, ma anche l'attuale incertezza terapeutica nei confronti delle donne in gravidanza con fattori di rischio trombotici. Si rileva l'importanza di esecuzione di ulteriori studi randomizzati controllati al fine di ottenere dati più solidi per impostare una corretta gestione della gravidanza a rischio e della profilassi antitrombotica correlata.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Pazienti valutati suddivisi per motivo d'accesso.**

Condizione clinica motivo della visita	N. di casi osservati	Percentuale	Range di età (min-max)
<i>Gravidanza in atto</i>	75	36.2%	23-43
<i>Poliabortività</i>	42	20.3%	26-53
<i>Infertilità</i>	17	8.2%	20-44
<i>Consulenza per fattori di rischio trombotico/abortivo</i>	35	16.9%	24-49
<i>Pregresse complicanze ostetriche</i>	19	9.2%	24-53
<i>Pregresse TEV in gravidanza e puerperio</i>	19	9.2%	30-75

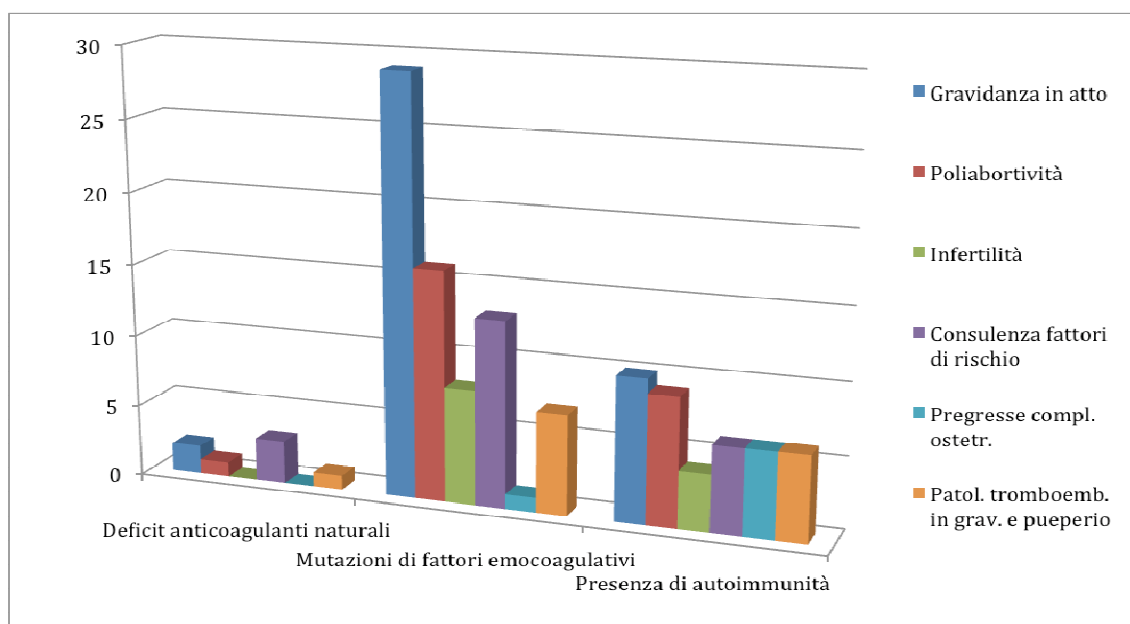
**Tabella 2. Terapie proposte e outcome gravidico del gruppo delle donne trattate e delle non trattate.**

Terapia proposta	Motivazione	Casi	Outcome favorevole	Outcome sfavorevole
<i>ASA 100mg/die</i>	Pregresse complicanze ostetriche	4 (5.3%)	4 (100%)	0
<i>EBPM 4000U/die</i>	Totale	25 (33.3%)	25 (100%)	0
	Pregresse complicanze ostetriche	8 (10.6%)	8 (100%)	0
	Comorbidità	7 (9.4%)	7 (100%)	0
	Mutazioni+anamnesi ostetrica positiva	7 (9.4%)	7 (100%)	0
	Mutazioni+comorbidità	2 (2.6%)	2 (100%)	0
	Deficit PS	1 (1.3%)	1 (100%)	0
<i>EBPM 4000U/die +ASA 100mg/die</i>	Totale	4 (5.3%)	4 (100%)	0
	APA	2 (2.6%)	2 (100%)	0
	Mutazione FII+APA	1 (1.3%)	1 (100%)	0
	Mutazione FII+APA+deficit PS	1 (1.3%)	1 (100%)	0
<i>Nessuna Terapia (2 manca dato)</i>	Assenza FR	42 (56.1%)	39 (92.8%)	1 (2.4%)



**Tabella 3. Caratteristiche anamnestiche e familiarità del gruppo delle donne con TEV in gravidanza e puerperio.**

Anamnesi personale e familiare	Casi	Percentuale
<i>Familiarità per trombosi</i>	12	63.1%
<i>Trombosi occorse prima dell'episodio in gravidanza</i>	1	5.2%
<i>Trombosi occorse dopo l'episodio in gravidanza</i>	7	36.8%



**Figura 1. Istogramma della distribuzione dei markers di trombofilia in relazione ai sottogruppi considerati.**

### Bibliografia

- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Haemost* 2003;29(2):125-130.
- Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(2):185-188.
- Lecander I, Astedt B. Isolation of a new specific plasminogen activator inhibitor from pregnancy plasma. *Br J Haematol* 1986;62(2):221-228.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376(9751):1498-1509.
- Brenner B, Kupfermanc MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):427-439.
- De Visser MC, Guasch JF, Kamphuisen PW et al. The HR2 haplotype of factor V: effects on factor V levels, normalized activated protein C sensitivity ratios and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83(4):577-582.
- Silver RM, Zhao Y, Spong CY et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):14-20.
- Larciprete G, Rossi F, Deaibess T et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science?. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(5):996-1002.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-196.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348(9032):913-916.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):e691S-736S.
- Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013?. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):180-191.
- de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2013;19(6):656-673.

14. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362(17):1586-1596.
15. Clark P, Walker ID, Langhorne P et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115(21):4162-4167.
16. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011;105(2):295-301.
17. Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1191-1194.
18. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association?. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):276-282.
19. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L et al. Long-term impact of pregnancy-related venous thrombosis on quality-of-life, general health and functioning: results of a cross-sectional, case-control study. *BMJ Open* 2012;8:2-6.
20. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011;118(20):5394-5400.