

# Acquired thrombophilia in pregnancy. Study by questionnaire method in a group of pregnant women

Trombofilia dobândită în sarcină. Studiu prin metoda chestionarului  
la un lot de gravide

Mohammed Bashir Madalah<sup>1</sup>, Eduard Circo<sup>1</sup>, Maria Șuța<sup>1</sup>, Cătălin Grigore<sup>2</sup>, Bogdan Ciornei<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea „Ovidius”, Constanța, România

<sup>2</sup>Clinica Aqua, Constanța, România

<sup>3</sup>Spital Privat Isis, Constanța, România

## ABSTRACT

Thrombophilias are blood clotting abnormalities that increase the risk of thrombosis. Acquired thrombophilias occur after birth, throughout life and have multiple causes. The most common acquired thrombophilia is antiphospholipid syndrome. Antiphospholipid syndrome is a recognized cause for recurrent miscarriages and premature births. We conducted a study using the questionnaire method, which included 38 questions. The questionnaire was posted on social media groups dedicated to patients with thrombophilia in Romania. 99 patients responded to our request to complete the questionnaire, 91 performed tests for the diagnosis of thrombophilia, 85 were diagnosed with thrombophilia (81 diagnosed with inherited thrombophilia, 1 with acquired thrombophilia and 3 with mixed thrombophilia). Women who responded to the online questionnaire reported testing for antiphospholipid antibodies in 16.5% of cases (14 cases) and 28.2% of women (24 cases) reported the determination of lupus anticoagulant, with a positive percentage of 16.7% (4 cases). The results of the study may be a starting point for larger batch studies on the correlation between the presence of antiphospholipid antibodies in women with acquired thrombophilia, to more effectively prevent pregnancy complications.

**Keywords:** acquired thrombophilia, lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies, pregnancy placental complications

## REZUMAT

Trombofiliiile sunt anomalii ale coagulării sângelui care cresc riscul de tromboză. Trombofiliiile dobândite apar după naștere, de-a lungul vieții și au cauze multiple. Cea mai frecventă trombofilie dobândită este sindromul antifosfolipidic. Sindromul antifosfolipidic este o cauză recunoscută pentru pierderile recurente de sarcină și nașteri premature. Am efectuat un studiu folosind metoda chestionarului, care a cuprins 38 de întrebări. Chestionarul a fost postat pe grupurile social media dedicate pacientelor cu trombofilie din România. 99 paciente au răspuns solicitării noastre de completare a chestionarului, 91 au efectuat analize pentru diagnosticarea trombofiliei, 85 fiind diagnosticate cu trombofilie (81 diagnosticate cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă). Femeile care au răspuns chestionarului online au menționat testarea pentru anticorpi antifosfolipidici în 16,5% dintre cazuri (14 cazuri), iar 28,2% dintre femei (24 cazuri) raportează determinarea anticoagulantului lupic, procentul de pozitivitate fiind de 16,7% (4 cazuri). Rezultatele studiului pot constitui un punct de plecare pentru studii pe loturi mai largi referitoare la corelația dintre prezența anticorpilor antifosfolipidici la femeile cu trombofilie dobândită, pentru prevenirea mai eficientă a complicațiilor sarcinii.

**Cuvinte cheie:** trombofilie dobândită, anticoagulant lupic, anticorpi antifosfolipidici, complicații placentare ale sarcinii

Corresponding author:

Dr. Mohammed Bashir Madalah  
E-mail: esmart@yahoo.com

Article History:

Received: October 10, 2020  
Accepted: October 20, 2020

## Abrevieri

APS – sindrom antifosfolipidic  
aCL – anticorpi anticardiolipină  
aPL – anticorpi antifosfolipidici  
LA – anticoagulant lupic

LES – lupus eritematos diseminat  
a $\beta$ 2GPI – anticorpi anti $\beta$ 2glicoproteină-I  
FVL – factorul V Leiden  
TVP – tromboză venoasă profundă

## INTRODUCERE

Trombofiliiile sunt anomalii ale coagulării sângelui care cresc riscul de tromboză, fiind considerate din acest motiv stări de hipercoagulabilitate sau stări protrombotice. Trombofiliiile pot fi moștenite (trombofiliiile congenitale) sau dobândite în timpul vieții (1).

Trombofiliiile dobândite apar după naștere sau de-a lungul vieții și au cauze multiple (boli autoimune, neoplazii, infecții, boli cronice, medicamente, hiperestrogenism fiziologic sau iatrogen) (2).

Cele mai comune semne ale trombofiliiilor sunt trombozele venoase recurente, apariția trombozelor idiopatice, în sarcină sau postpartum. cu risc crescut de complicații ale sarcinii – cum ar fi pierderile repetate de sarcină, abruptio placentae, preeclampsia severă sau sindromul HELLP (hemoliza, creșterea enzimelor hepatice și scăderea numărului de trombocite) (3). Ultimele două, preeclampsia și sindromul HELLP, sunt cauzele principalele ale mortalității maternale și perinatale. Rata evenimentelor tromboembolice poate crește peste 50% în cazul femeilor însărcinate cu trombofilie confirmată prin teste diagnostice (4).

Cea mai frecventă trombofilie dobândită este sindromul antifosfolipidic (APS), prevalența în rândul populației generale fiind estimată la 5% în cazul prezenței anticorpilor antifosfolipidici (aPL) și la 0,5% în cazul sindromului cu manifestări clinice (5). Sindromul antifosfolipidic se poate prezenta în forma primară sau poate fi secundar altor boli, în special lupusul eritematos diseminat (LES), estimându-se un procent de 34-42% dintre pacienții cu LES care vor dezvolta sindrom antifosfolipidic (6).

Așadar, sindromul antifosfolipidic (APS) este o afecțiune sistemică autoimună caracterizată prin evenimente trombotice și/sau obstetricale asociate cu pozitivarea persistentă a testelor pentru anticorpii antifosfolipidici (aPL) (7). Acești anticorpi patogenici sunt reprezentați de anticoagulantul lupic (LA), anticorpii anticardiolipină (aCL) de tip IgM și IgG și anticorpii anti $\beta$ 2glicoproteina-I (a $\beta$ 2GPI).

Prevalența sindromului antifosfolipidic este apreciată la 0,5% din populația generală, mai frecvent la femei decât la bărbați, cu un raport de 3,5:1 în formele primare și de 7:1 în formele secundare (5).

Anticorpii antifosfolipidici sunt prezenți la 5% din populația generală, dar prevalența lor crește la 15% în rândul femeilor cu avorturi repetate, sugerând că sindromul antifosfolipidic este una dintre cele mai frecvente etiologii dobândite ale pierderilor recurente de sarcină (8). Prevalența avorturilor spontane în sindromul antifosfolipidic variază, plasându-se între 5% și 51% în cazul anticorpilor anticardiolipidici și între 0 și 20% pentru anticoagulantul lupic (9).

Diagnosticul sindromului antifosfolipidic include criteriile clinice și criteriile de laborator. În 1999, criteriile Sapporo (din 1999) au fost actualizate în 2006 în cadrul conferinței de la Sydney, Australia (7).

**TABEL 1.** Rezumat al declarației consensului de la Sydney privind clasificarea APS (7)

<b>Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (APS) este prezent dacă sunt îndeplinite cel puțin unul dintre criteriile clinice și unul dintre criteriile de laborator</b>
<b>Criterii clinice</b>
1. Tromboza vasculară Unul sau mai multe episoade documentate de tromboză vasculară arterială sau a micilor vase în orice țesut. Pentru confirmarea histologică, tromboza trebuie să fie prezentă fără inflamație semnificativă a peretelui vascular.
2. Morbiditatea în sarcină
a. Unul sau mai multe decese inexplicabile ale unui făt normal morfologic la sau după săptămâna a 10-a de gestație sau
b. Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut normal morfologic înainte de săptămâna 34 de gestație din cauza eclampsiei sau preeclampsiei sau
c. Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile înainte de săptămâna a 10-a de gestație, cu anomalii materne sau hormonale și cauze cromozomiale materne și paternice excluse.
<b>Criterii de laborator</b>
1. Anticoagulantul lupic (LA) prezent în plasmă
2. Anticorpii anticardiolipinici (aCL) al izotopului IgG și/sau IgM în ser sau plasmă, prezenți în titru mediu sau înalt (> 40 GPL sau MPL sau > 99%).
3. Anticorpi anti $\beta$ 2glicoproteină-I (anti- $\beta$ 2GPI) ai izotopului IgG și/sau IgM în ser sau plasmă, cu un titru > 99% Este necesar ca anticorpii să fie dozați de cel puțin două ori, cu distanțe de cel puțin 12 săptămâni, printr-o testare ELISA standardizată.

Sindromul antifosfolipidic a fost descris inițial ca o combinație de manifestări trombotice și obstetricale. Pacienții pot dezvolta ambele sau doar unul dintre cele două tipuri de manifestări (10).

Coexistența avorturilor spontane repetate cu manifestările vasculare trombotice este menționată doar la 2,5% dintre gravidele cu sindrom antifosfolipidic (APS) (11).

Reprezintă factori de risc predictivi pentru evoluția nefavorabilă a sarcinii prezența unui număr crescut de avorturi spontane anterioare, forma trombotică a sindromului antifosfolipidic, asocieră lupusului eritematos diseminat (LES), prezența unor valori scăzute ale complementului la momentul concepției, numărul și tipul anticorpilor antifosfolipidici detectați, cu risc crescut în prezența profilului triplu (12). Anticoagulantul lupic pare a fi singurul anticorp antifosfolipidic asociat complicațiilor placentare apărute după primul trimestru (13).

## MATERIAL ȘI METODĂ

### Selecția datelor bibliografice

Pentru alcătuirea bazei de date bibliografice, a fost consultată o varietate de surse împărțite pe trei categorii:

- Baze de date conținând informații aparținând domeniului medical
- Reviste online de specialitate
- Site-uri cu conținut medical

### Selecția pacientelor

Pentru colectarea datelor necesare în realizarea studiului, am utilizat metoda chestionarului, care a cuprins 38 de întrebări, dintre care 7 cu răspuns închis de tip Da/Nu și 15 de selecție a unor variante potrivite, iar 16 cu răspuns deschis de către paciente la distanță. Pentru aplicarea acestui chestionar, s-a procedat la postarea sa pe grupurile social media dedicate pacientelor cu trombofilie

din România. Din totalul de 1180 de membre ale acestor grupuri la data postării, 99 au răspuns solicitării noastre de completare a chestionarului. Prin completarea voluntară, pacientele au fost informate asupra prelucrării datelor în scop științific.

În urma interpretării analizelor efectuate de către paciente, de către medicul cu specializare în hematologie, rezultă că, dintre cele 99 de femei care au răspuns la chestionarul aplicat, 91 femei au efectuat analize pentru diagnosticarea trombofiliei, 85 fiind diagnosticate cu trombofilie. Structura lotului de studiu, potrivit tipului de trombofilie la care se încadrează, este de 81 femei diagnosticate cu trombofilie moștenită, una cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă.

Diagrama grupului participantelor la studiu, alături de criteriile de excludere din lotul final, este evidențiată în Figura 1.

Vârsta medie a pacientelor testate este de 32,29 ±5,583 ani (22-46 ani). În 75% dintre cazuri (18 femei), pacientele testate au domiciliul în mediul urban.

### Prelucrarea datelor

Cercetarea s-a fundamentat pe studiul corelațiilor dintre prezența trombofiliei și complicațiile sarcinii la femeia trombofilică diagnosticată, și incidența evenimentelor patologice asupra sarcinilor la femeia cu trombofilie. Pentru o mai facilă prelucrare, datele s-au exportat în Microsoft Excel 2017. Tot în completarea metodologiei, am apelat la utilizarea analizei statistice pe baza utilizării programului IBM SPSS Statistic versiunile 20-22.

## REZULTATE

Principala motivație a investigațiilor efectuate de către pacientele din lotul de studiu se regăsește

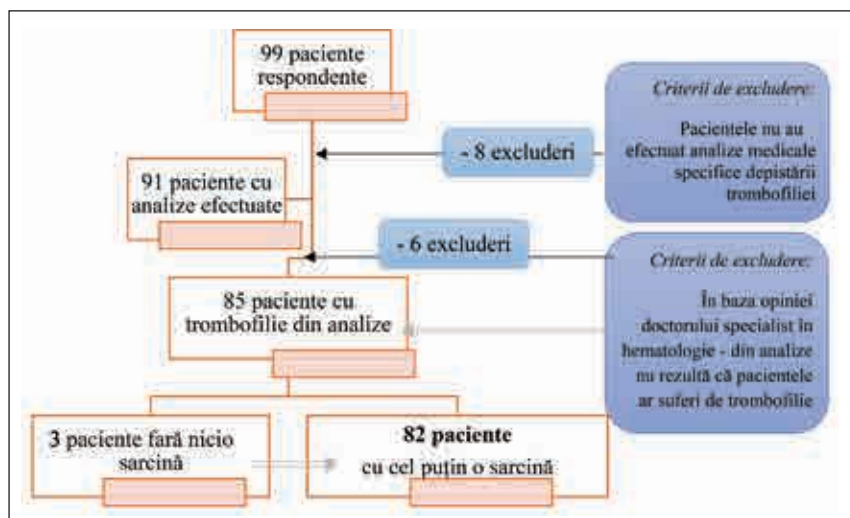


FIGURA 1. Diagrama participantelor la studiu

în pierderile de sarcină ce au afectat un număr total de 51 de paciente, dintre care 23 cu pierderi de sarcină recurentă precoce (număr de pierderi de sarcină mai mare sau egal cu 2 pentru fiecare pacientă, potrivit definițiilor valabile în SUA), respectiv 10 paciente cu număr de pierderi recurente precoce mai mare sau egal cu 3 (potrivit definiției valabile în Europa).

Femeile care au răspuns chestionarului online au menționat testarea pentru anticorpi antifosfolipidici în 16,5% dintre cazuri (14 femei), fără a preciza însă tipul de anticorpi determinați. În plus, 28,2% dintre pacientele chestionate (24 femei) raportează determinarea anticoagulantului lupic, procentul de pozitivitate fiind de 16,7% (4 femei).

Anticorpii antifosfolipidici (alții decât anticoagulantul lupic) sunt pozitivi doar în 2 cazuri.

**TABEL 2. Testare încrucișată a anticoagulantului lupic cu anticorpi antifosfolipidici LgG**

		Anticorpi antifosfolipidici LgG			Total
		Netestat	Negativ	Pozitiv	
Anticoagulantul lupic	Netestat	58	3	0	61
	Negativ	10	8	2	20
	Pozitiv	3	1	0	4
Total		71	12	2	85

Prezența LA și aPL a fost investigată în 3 dintre cele 7 nașteri premature (42,85%), în 4 dintre cele 10 pierderi de sarcină precoce recurentă  $\geq 3$  (30%) și în 6 dintre cele 16 pierderi tardive de sarcină (37,5%).

În cele patru cazuri de LA pozitiv, FVL și mutația pentru factorul II nu au fost testate sau au fost absente. Nu a fost testată prezența anticoagulanților serici (antitrombina III, proteina C, proteina S). În cele 2 cazuri de aPL pozitiv (alții decât LA) nu există asocieri cu mutația factorului II (testarea a fost efectuată într-un singur caz), dar este prezent un caz de asociere cu factorul V Leiden (FVL) cu aPL. Anticoagulanții serici (antitrombina III, proteina C, proteina S) sunt în limite normale.

**TABEL 3. Testare încrucișată a anticorpilor antifosfolipidici LgG cu factorul V Leiden (G1691A)**

		Factorul V Leiden (G1691A)		Total
		Negativ/ mutație absentă	Pozitiv/ mutație prezentă	
Anticorpi antifosfolipidici LgG	Negativ	11	1	12
	Pozitiv	1	1	2
Total		12	2	14

Niciuna dintre femeile testate pentru AL nu a prezentat asocieri cu tipuri de patologii obstetricale

(nașteri premature, pierderi de sarcină recurentă precoce și pierdere tardivă de sarcină).

**TABEL 4. Absența pierderilor de sarcină recurente precoce în număr mai mare sau egal cu 3 existente în cazul anticoagulantului lupic**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	4	100,0	100,0	100,0

**TABEL 5. Absența pierderilor de sarcină în al doilea și al treilea trimestru existente în cazul anticoagulantului lupic**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	4	100,0	100,0	100,0

**TABEL 6. Absența nașterilor premature în cazul anticoagulantului lupic**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	4	100,0	100,0	100,0

Similar LA, constatările evidențiază că nu s-a confirmat prezența pierderilor de sarcină recurente precoce în număr mai mare de de 3 și a pierderilor de sarcină tardive la cazurile cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi, dar se confirmă prezența anticorpilor antifosfolipidici la 1 caz de naștere prematură.

**TABEL 7. Absența pierderilor de sarcină recurente precoce în număr mai mare sau egal cu 3 existente în cazul anticorpilor antifosfolipidici pozitivi**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	2	100,0	100,0	100,0

**TABEL 8. Absența pierderilor de sarcină în al doilea și al treilea trimestru existente în cazul anticorpilor antifosfolipidici pozitivi**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	2	100,0	100,0	100,0

**TABEL 9. Prezența anticorpilor antifosfolipidici pozitivi în cazul nașterilor premature existente**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	1	50,0	50,0	50,0
	Da	1	50,0	50,0	100,0
Total		2	100,0	100,0	

Prezența anticorpilor antifosfolipidici pozitivi în cazul nașterilor premature existente se confirmă la unul dintre cele 2 cazuri (50%).

În ceea ce privește patologia trombotică venoasă, testarea pentru sindrom antifosfolipidic s-a efectuat la 4 dintre cele 10 femei cu istoric de

tromboză venoasă profundă. Singurul anticorp identificat a fost LA, la una dintre cele 4 femei cu TVP.

Dintre cele 4 paciente cu LA pozitiv, una (25%) a înregistrat istoric de TVP, dar niciuna dintre pacientele cu anticorpi antifosfolipidici nu a înregistrat istoric de tromboză venoasă profundă.

**TABEL 10. Evidențierea istoricului de TVP la pacientele cu anticoagulant lupic pozitiv**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	3	75,0	75,0	75,0
	Da	1	25,0	25,0	100,0
Total		4	100,0	100,0	

**TABEL 11. Absența riscului TVP la pacientele cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi (alții decât anticoagulant lupic)**

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	Nu	2	100,0	100,0	100,0
	Da				
Total					

În urma interpretării analizelor efectuate de către mediul cu specializare în hematologie, structura lotului de studiu, potrivit tipului de trombofilie la care se încadrează, este prezentată în tabelul 12. Se constată că, dintre cele 85 de paciente selectate pentru continuarea studiului – pe considerențul că au fost diagnosticate de trombofilie –, 81 au fost diagnosticate cu trombofilie moștenită, 1 cu trombofilie dobândită și 3 cu trombofilie mixtă.

Tratamentul efectuat la paciente din lotul de studiu relevă că, în toate cazurile de trombofilie dobândită și mixtă (3 cazuri de mixtă și 1 caz de dobândită), pacientele au fost tratate cu o combinație de Heparină plus Aspenter și niciuna nu a fost tratată cu o singură metodă de tratament (Heparină sau Aspenter).

**TABEL 12. Tipul trombofiliei diagnosticate**

Tip trombofilie diagnosticată	Frecvență la lotul de studiu	Pondere în total lot de studiu (85 paciente) %	Frecvență la lotul de paciente cu trombofilie și cel puțin o sarcină (82 paciente)	Pondere în total paciente cu trombofilie și cel puțin o sarcină %
Moștenită	81	95,3	78	95,1
Dobândită	1	1,2	1	1,2
Mixtă	3	3,5	3	3,7
Total	85	100,0	82	100,0

**TABEL 13. Repartiția cazurilor de trombofilie dobândită și mixtă pe tip de tratament**

		Tratament înainte, în timpul și ulterior sarcinii				Total
		Nu	Aspenter	Heparină	Aspenter +Heparină	
Tip trombofilie diagnosticată	Moștenită	18	16	21	26	81
	Dobândită	0	0	0	1	1
	Mixtă	0	0	0	3	3
Total cazuri		18	16	21	30	85

## DISCUȚII

Cea mai frecventă cauză a trombofiliei dobândite în timpul sarcinii este sindromul antifosfolipidic. Sindromul antifosfolipidic (APS) este o tulburare multisistemică complexă care a fost asociată cu diverse complicații medicale și obstetricale. Patogeneza APS a fost elucidată în continuare în studii recente. Cei doi anticorpi antifosfolipidici cei mai semnificativi din punct de vedere clinic care sunt asociați cu pierderea recurentă a sarcinii și tromboembolism sunt anticorpii anticardiolipină (aCL) și anticoagulantul lupus (LA). Diagnosticul de laborator se bazează pe prezența anticorpilor ACL și/sau LA pozitivi de la moderat la mare (14).

În cazul lotului nostru, sindromul antifosfolipidic a fost investigat la mai puțin de jumătate dintre cazurile de complicații obstetricale, cele mai scăzute rate de investigare fiind înregistrate în cazul pierderilor de sarcină tardive și al pierderilor de sarcină recurente precoce. În cazurile cu istoric pozitiv pentru tromboză venoasă profundă, doar 40% au fost testate pentru anticorpi antifosfolipidici. A fost prezent un singur caz de asociere cu anticorpi antifosfolipidici și mutația factorului V Leiden.

Nu au fost prezente asocieri semnificative între manifestările specifice sindromului antifosfolipidic și prezența anticorpilor antifosfolipidici. Nu se confirmă asocierea dintre pierderile precoce, tardive și nașterea prematură cu prezența de anticoagulant lupic. De asemenea, nu se confirmă asocierea dintre pierderile precoce, tardive cu prezența de anticorpi antifosfolipidici, în afara asocierii anticorpilor anticardiolipină cu un caz de naștere prematură.

Comparativ cu rezultatele obținute în studiul nostru, studiul PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) (15) a relevat că, la sarcinile unice cu sindrom antifosfolipidic primar, anticorpii anticardiolipină este cel mai frecvent anticorp unic antifosfolipidic prezent, dar anticorpii anti- $\beta$ 2glicoproteina-I este cel asociat cu cea mai scăzută rată a nașterilor vii și cea mai mare incidență a preeclampsiei, restricție de creștere intrauterină și mortalitate cu prezența anticorpilor anticardiolipinici sau anticoagulant lupic singur. Femeile cu sindrom antifosfolipidic primar prezintă un risc crescut de complicații obstetricale și o rată a natalității mai mică atunci când este prezent < 1 anticorp antifosfolipidic. În ciuda terapiei cu aspirină în doză mică și heparină profilactică cu greutate moleculară mică, șansa unui nou-născut viu este de doar 30% pentru femeile triplu pozitive (15).

Un alt studiu observațional, publicat în 2010 de Chaleur C și colab. (16), s-a bazat pe observarea celei de-a doua sarcini la 284 de femei cu o pierdere embrionară anterioară, atât cu, cât și fără anticorpi antifosfolipidici. Acest studiu a concluzionat că pacientele cu o primă pierdere inexplicabilă a sarcinii înainte de a 10-a săptămână de gestație, care sunt, de asemenea, pozitive pentru anticorpi antifosfolipidici prezintă un risc mai mare de diverse complicații în a doua sarcină (16).

Referitor la tratament, fapt constat și în studiul nostru, în practică este mai folosită heparina cu greutate moleculară mică, având o farmacocinetică mai bună și un risc mult mai mic de a dezvolta o trombocitopenie indusă de heparină. Mai mult, tratamentul cu anticoagulant este menținut până la 6 săptămâni postpartum ca urmare a riscului de a dezvolta tromboză în această perioadă.

La pacientele refractare la anticoagulant sau la cele ce dezvoltă trombocitopenie indusă de heparină, se pot administra glucocorticoizi sau imunoglobuline, se poate administra doză mică de prednisolon (10 mg), crescând astfel posibilitatea de a duce sarcina la termen.

Într-un studiu din 2015, realizat de Mutlu și colab. (17), care a investigat efectele terapiei anticoagulante asupra rezultatelor sarcinii la 204 de paciente cu trombofilie și rezultate obstetricale anterioare slabe, rezultate obstetricale slabe au fost observate mai frecvent la pacientele care nu primiseră terapie anticoagulantă în comparație cu grupul tratat. Același studiu a evidențiat că terapia anticoagulantă atât cu LMWH, cât și cu ASA pare să ofere rezultate obstetricale mai bune la femeile gravide cu trombofilie și rezultate obstetricale anterioare slabe (17). Și alte studii recente au investigat folosirea medicației anticoagulante în tratamentul pierderii recurente de sarcină la femei cu sindrom antifosfolipidic (18-21).

## CONCLUZII

Screening-ul pentru anticorpii antifosfolipidici poate aduce informații în ceea ce privește diagnosticul pacientelor cu APS ce pot beneficia de tratament la sarcini ulterioare.

Rezultatele studiului nostru, referitoare la prezența anticorpilor antifosfolipidici în lotul ales, pot constitui un punct de plecare pentru studii pe loturi mai largi referitoare la corelația dintre prezența aPL la femeile cu trombofilie dobândită, pentru prevenirea mai eficientă a complicațiilor sarcinii.

## BIBLIOGRAFIE

- Mitchell RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Chapter 4. In: Robbins Basic Pathology (8th ed.). Philadelphia: Saunders, 2007.
- Dentoni Stephanie M. Thrombophilias. E. Mowatt-Larssen et al. (eds.). Phlebology, Vein Surgery and Ultrasonography. Springer International Publishing, 2014.
- Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res*. 2009;123(Suppl. 3):S16-S21.
- Calderwood CJ, Thanoon OI. Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2009;19:12.
- Cervera R, Piette J, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46(4):1019-1027.
- Tektonidou MG, Ioannidis JPA, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid antibody syndrome. *QJM*. 2000;93:523-30.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2):295-306.
- Derksen RH, de Groot PG. The obstetric antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol*. 2008;77(1):41-50.
- Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96(1):37-50.
- Meroni PL, Raschi E, Grossi C, Pregnolato F, Trespidi L, Acaia B, et al. Obstetric and vascular APS: same autoantibodies but different diseases? *Lupus*. 2012;21(7):708-10.
- Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, Gaybor M, Cordero C, Cabrera S, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11(4):288-95.
- Gerardi M, Fernandes M, Tincani A, Andreoli L. Obstetric Anti-phospholipid Syndrome: State of the Art. *Current Rheumatology Reports* 2018;20:59.

13. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000131.
14. Khare M, Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):491-507.
15. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, Rizzo N, Facchinetti F, Dall'Asta A, Visentin S, Sarno L, Xodo S, Bernabini D, Monari F, Roman A, Eke AC, Hoxha A, Ruffatti A, Schuit E, Martinelli P; PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(5):525.e1-525.e12.
16. Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi JP, Marès P, Fabbro-Peray P, Gris JC. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):699-706.
17. Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Bulut B, Erdem M, Erdem A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(3):267-73.
18. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004734.
19. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD004734.
20. Espinosa G, Cervera R. Thromboprophylaxis and obstetric management of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Mar;10(4):601-14.
21. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat-Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, Tabacco S, Maina A, Masseau A, Morel N, Esteve-Valverde EE, Ferrer-Oliveras R, Andreoli L, De Carolis S, Josselin-Mahr L, Abisror N, Nicaise-Roland P, Tincani A, Fain O; on the behalf of the SNFMI and the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):730-734.