

*Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Cattedra di Ematologia
Direttore Prof. Sergio Amadori*

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

*L'utilizzo della Nadroparina Calcica in donne affette
da abortività idiopatica ricorrente.*

***Tesi presentata per la discussione del
Dottorato di ricerca in Ematologia
XVII Ciclo***

Dottoranda: Dott.ssa Antonella Riccitelli

Relatore: Prof. Sergio Amadori

Correlatore: Dott. Vittorio Forte

Introduzione

Il termine trombofilia definisce l'aumentato rischio di sviluppare fenomeni tromboembolici venosi. La trombofilia può essere acquisita, ereditaria e mista a secondo dei fattori di rischio tromboembolici. I principali fattori di rischio possono essere suddivisi in acquisiti e persistenti.

Uno stato trombofilico può concorrere, unitamente all'ipercoagulabilità gravidica, allo sviluppo di trombosi placentari con successive sindromi da insufficienza placentare ed in particolare d'aborti ricorrenti ¹⁻²

Per abortività idiopatica ricorrente, s'intendono due o più episodi spontanei, anche non consecutivi, in assenza di cause note su base non vascolare (alterazioni cromosomiche, uterine, endocrinologiche, ecc.).

La prevalenza dei difetti trombotici varia a seconda della popolazione studiata. I deficit degli anticoagulanti naturali sono molto rari, essendo riscontrabili in meno del 1% della popolazione generale ed in meno del 10% dei pazienti con tromboembolismo venoso. D'altra parte, questi difetti sono associati ad un rischio relativo (RR) maggiore rispetto ai deficit più comuni (vedi Tab. 1).

Il Fattore V di Leiden è presente quasi esclusivamente nella popolazione Caucasica, con una prevalenza media del 4.8% con una più alta frequenza nelle popolazioni dell'Europa settentrionale. (vedi Tab. 1).

Il fattore II G20210A, ha una prevalenza del 2.7% con una maggiore frequenza nelle popolazioni dell'Europa meridionale. (vedi Tab. 1).

L'iperomocisteinemia: studi retrospettivi hanno dimostrato che le mutazioni a carico del metilene tetraidrofolato riduttasi, non si associano, in modo significativamente statistico, ad elevati livelli d'omocisteinemia. Tuttavia livelli d'omocisteinemia maggiori di 18.5 $\mu\text{mol/l}$ aumentano il rischio di trombosi di 2.5 volte (guideline of BJH 2001) (vedi Tab. 1).

Lo scopo del nostro studio è di valutare l'efficacia della Nadroparina calcica in donne con abortività idiopatica ricorrente ³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

Materiale

Sono state trattate 49 pazienti con età media di 34 ± 4 , che presentavano almeno 2 episodi d'aborto idiopatico ricorrente, per un totale di 129 gravidanze.

Di queste 103 erano aborti ricorrenti (79.8%) e 26 erano le nascite (20.2%).

Dei 103 aborti il 63% avveniva nel I trimestre di gravidanza, il 37% nel II trimestre.

Le 49 pazienti erano studiate per le principali alterazioni trombofiliche ereditarie (Tab 1); L'omocisteinemia non è stata considerato come un fattore trombofilico, poiché la somministrazione dell'acido folico è antecedente la gravidanza. ⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰

Quattro delle 49 pazienti avevano presentato un pregresso episodio tromboembolico, 2 delle quali erano portatrici del Fattore VLeiden mutato allo stato eterozigote.

L'Antitrombina III e la Proteina C sono state determinate con metodo cromogenico; La Proteina S è stata determinata con metodo coagulativo.

Metodi

48/49 pazienti erano trattati con Nadroparina calcica alla dose di 3800UI/die per tutta la durata della gravidanza per 2 settimane

post-partum; la paziente che presentava una doppia alterazione congenita, era trattata con Nadroparina calcica alla dose di 5800UI/die per tutta la durata della gravidanza e per 2 settimane post-partum.

Le quattro pazienti, con storia d'episodi tromboembolici, erano trattate con Nadroparina calcica alla dose di 3800UI/die per tutta la durata della gravidanza e per sei settimane post-partum.

Risultati

Le 49 pazienti hanno avuto complessivamente 55 gravidanze trattate con Nadroparina con 50 nascite (90%) rispetto alle 129 gravidanze che, senza il trattamento eparinico, hanno avuto un numero di nascite pari al 20% con un p di significatività molto importante (<0.00001) (Tab. 2).

Durante la gravidanza non si sono presentati episodi emorragici, tromboembolici, né la piastrinopenia indotta da Eparina (H.I.T.).

Conclusioni

L'utilizzo di Nadroparina, in donne con storia d'abortività idiopatica ricorrente, aumenta in maniera significativamente statistica il numero di nascite.

La Nadroparina si è rivelata sicura ed efficace nel prevenire episodi tromboembolici.

Tab 1. Principali Fattori di rischio per il tromboembolismo venoso.

<i>Persistenti</i>		<i>Transitori</i>
<i>Ereditari</i>	<i>Acquisiti</i>	
<i>Trombofilia congenita</i>	<i>Età</i>	<i>Chirurgia</i>
<i>Deficit Proteina C</i>	<i>Neoplasie</i>	<i>Traumi</i>
<i>Deficit Proteina S</i>	<i>Pregressi episodi tromboembolici</i>	<i>Immobilizzazione prolungata</i>
<i>Deficit AT III</i>	<i>Obesità</i>	<i>Gravidanza</i>
<i>Fattore V Leiden</i>	<i>Ab antifosfolipidi</i>	<i>Puerperio</i>
<i>Fattore II (G20210A)</i>		<i>Estro-progestinici</i>
<i>Iperomocisteinemia</i>		

Tab 2. Epidemiologia e rischio d'aborto associato.

<i>Alterazioni</i>	<i>Soggetti Sani (%)</i>	<i>Pz. Selezionati per tev</i>	<i>Odds Ratio per Aborto</i>
<i>AT III</i>	<i>0.02</i>	<i>4.3</i>	<i>5.2</i>
<i>Proteina C</i>	<i>0.2-0.4</i>	<i>4.8</i>	<i>2.3</i>
<i>Proteina S</i>	<i>-</i>	<i>4.3</i>	<i>3.3</i>
<i>F.V. Leiden</i>	<i>4.8</i>	<i>40</i>	<i>2.0</i>
<i>F.IIG20210A</i>	<i>2.7</i>	<i>16</i>	<i>1.9</i>
<i>Iperomocisteinemia</i>	<i>5.0</i>	<i>10-25</i>	<i>-</i>

Tab 3.

Tab 1

Alterazioni	Pazienti (%)
<i>F V. G1691A</i>	<i>9/49 (18.3%)</i>
<i>FII G20210A</i>	<i>8/49 (16.3%)</i>
<i>F.V.L.+F II</i>	<i>1/49 (2%)</i>
<i>No alterazioni genetiche</i>	<i>31/49 (63%)</i>
<i>Iperomocisteinemia</i>	<i>-</i>

Tab 4.

<i>Terapia</i>	<i>Gravidanz e</i>	<i>Nascite</i>	<i>%</i>	<i>p</i>
<i>Nessuna</i>	<i>129</i>	<i>26</i>	<i>20</i>	<i><0.0000 1</i>
<i>3800UI/die</i>	<i>54</i>	<i>49</i>	<i>89</i>	
<i>5800UI/die</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>100</i>	

Bibliografia.

1. Brenner B. *Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Thromb. Haemost* 1999;73:634-40
2. Preston FE, et coll. *Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet* 1996;348:913-6
3. Sanson BJ, et coll. *Safety of l.m.w.h. in pregnancy: A systematic review. Thromb. Haemost* 1999;81:668-72
4. Gris JC, et coll. *Use of l.m.w.h. (Enoxaparin) or of a phenformin-like substance in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. Thromb Haemost* 1995;73:362-7
5. Riyazi N, et coll. *L.M.W.H. combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: A preliminary study. Eur J Obstet Repod Biol* 1998; 80: 49-54.
6. Hunt BJ, et coll. *Thromboprophylaxis with l.m.w.h. (Fragmin) in high-risk pregnancies Thromb Haemost* 1997;77:39-41
7. Ridker PM, et coll. *Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. Ann Intern Med* 1998;1000-3
8. Brenner B, et coll. *Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. Thormb Haemost* 1999 ;82 :6-9
9. Nelen WL, et coll. *Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentration in women with unexplained recurrent miscarriages. J Nutr* 1998;128:1336-41
10. Deitcher SR, et coll. *Prothrombin 20210G>A mutation analysis in Caucasian women with early first trimester recurrent pregnancy loss. Blood* 1998;92 (suppl.1):118b.