

mostasi e trombofilia in gravidanza



Prof. Maria Luigia R
Dipartimento di Medicina Interna – DI
Clinica Med
Università di Pa

Conflitto di interessi

- Nessun conflitto di interesse

L'emostasi tra emorragie e trombosi

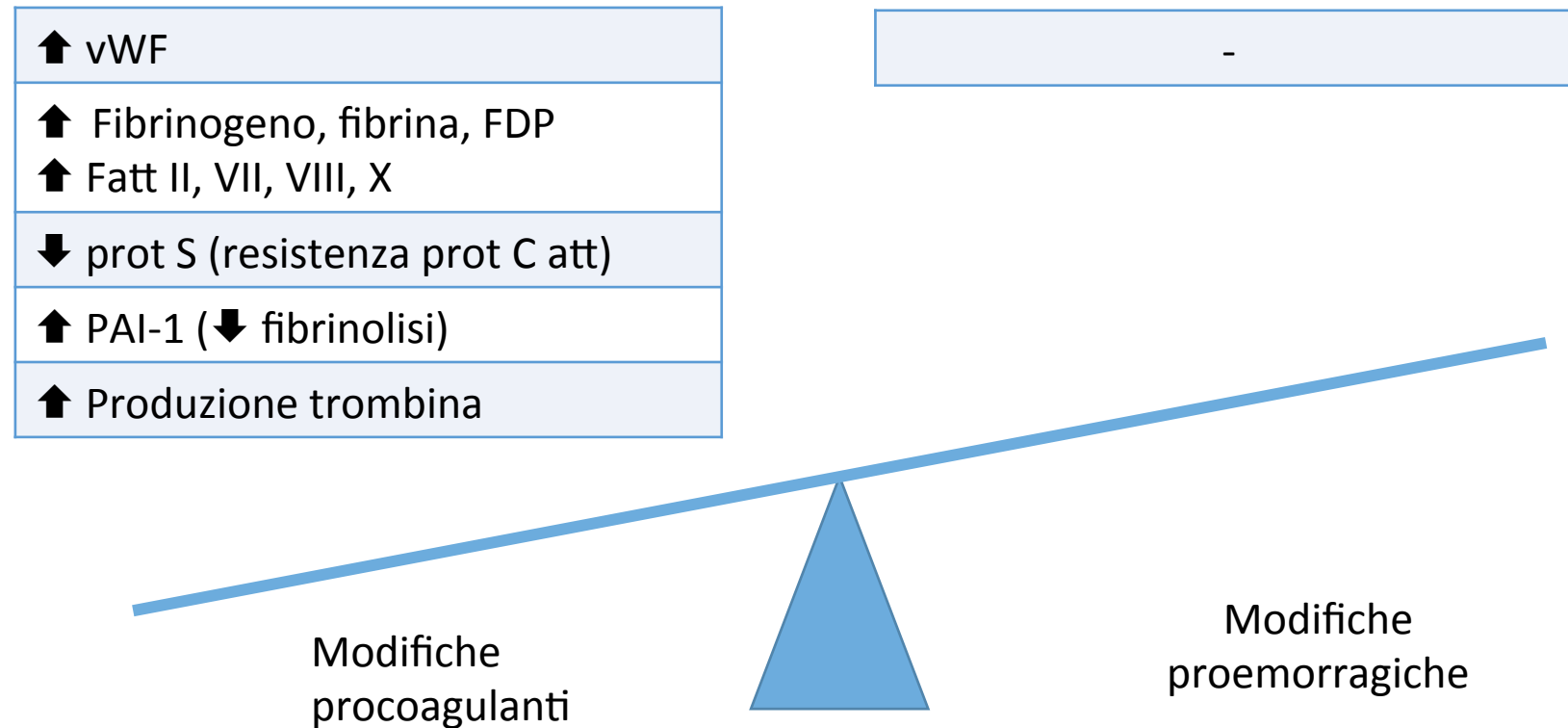


Scilla

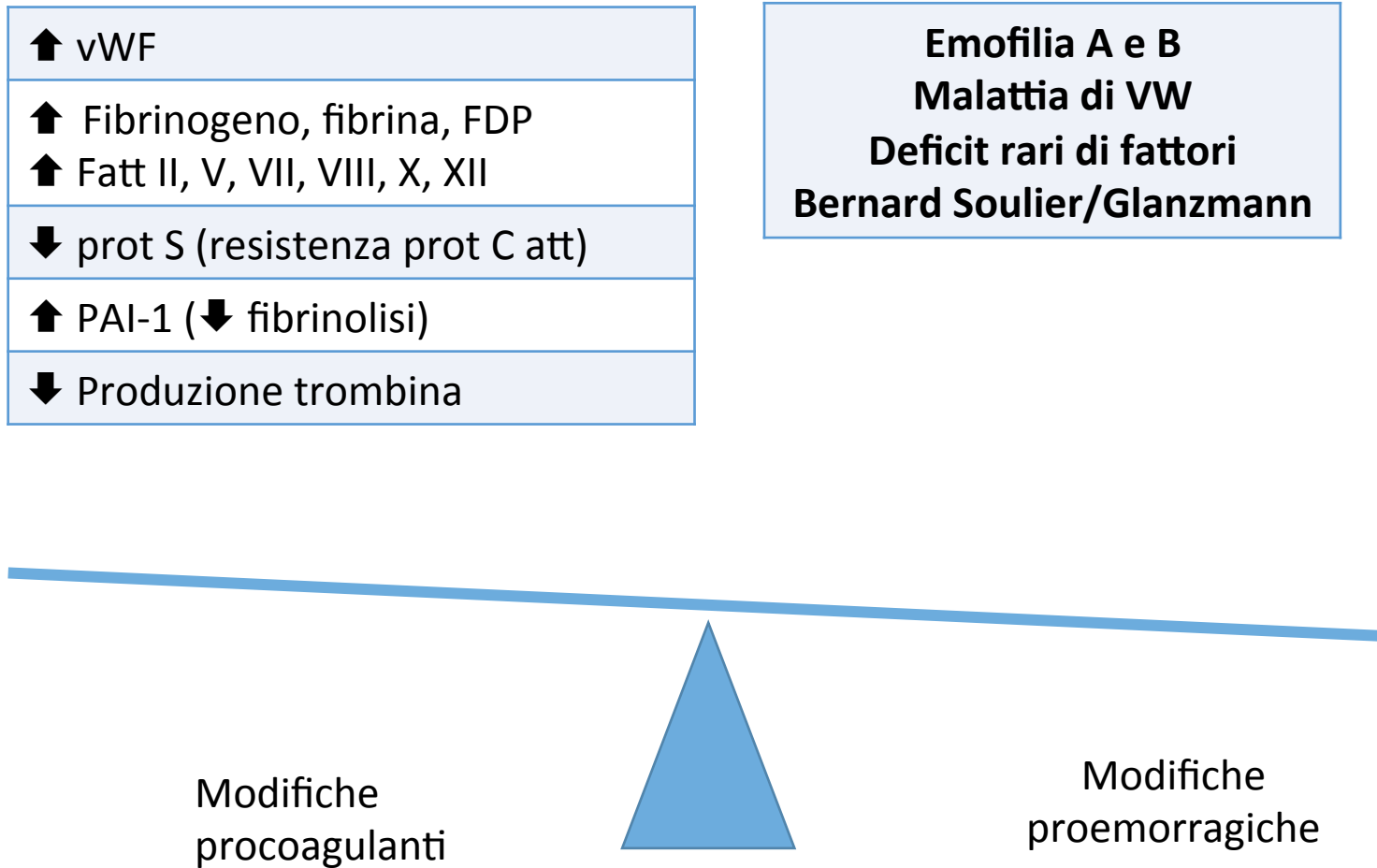


Cariddi

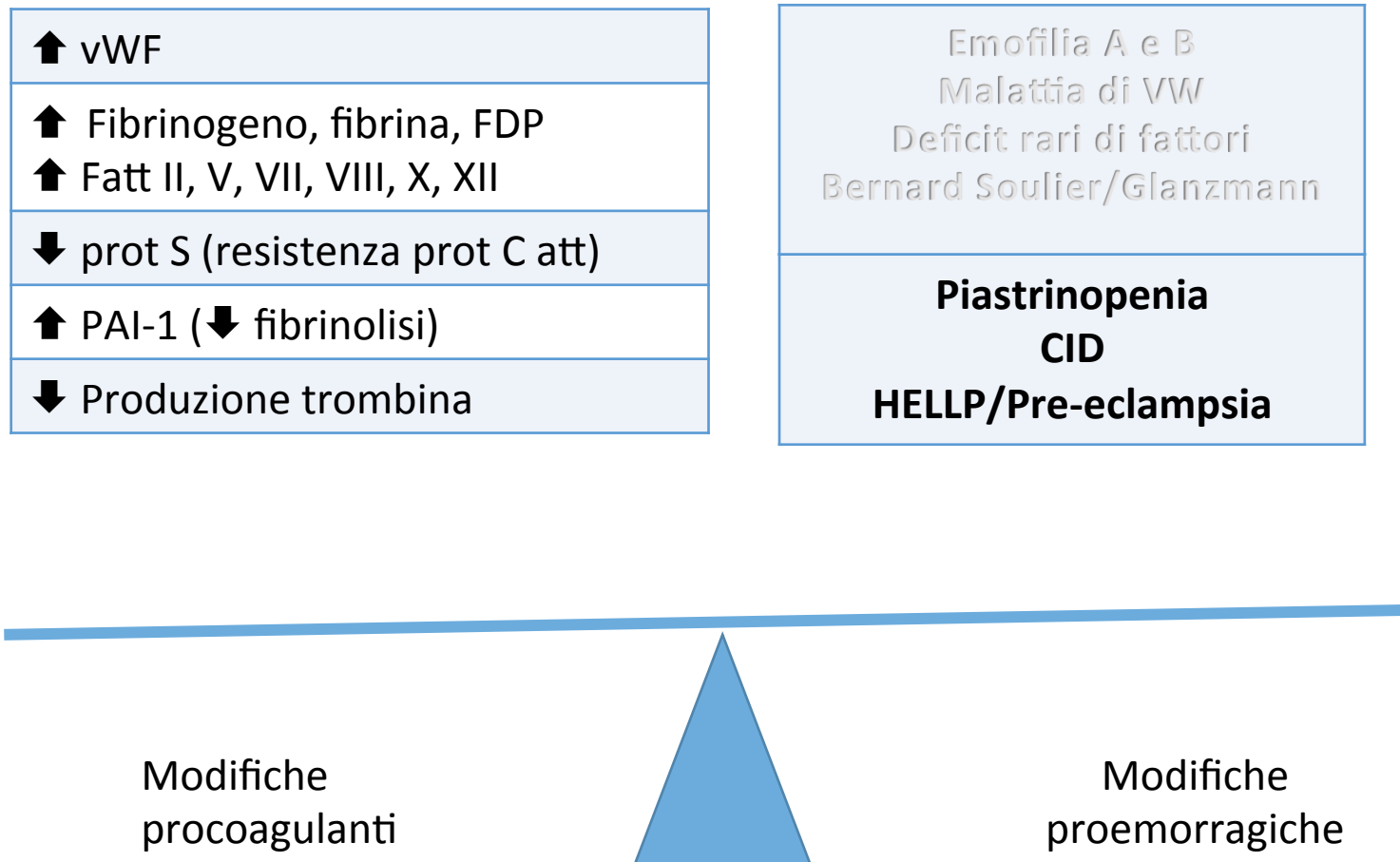
Fisiologia della coagulazione in gravidanza



Coagulopatie ereditarie in gravidanza



Disordini acquisiti dell'emostasi in gravidanza



Emorragie in gravidanza

comuni epistassi e gengivorragie su base ormonale

Coagulopatie ereditarie in gravidanza

Madri portatrici di emofilia A e B asintomatiche ➡ feto maschio:
rischio di emorragia cerebrale

Il fatt VIII e il vWF crescono in gravidanza, ma crollano dopo il parto
➡ rischio di emorragie nel post-partum

Il fatt IX non cambia in gravidanza ➡ rischio di emorragia da parto e
nel post-partum ➡ opportuna profilassi

vWD tipo 1 e tipo 2 NON hanno bisogno di profilassi per il parto

vWD tipo 3 ➡ profilassi pre-parto e almeno 3-5 giorni dopo

Embolopatie ereditarie in gravidanza: indicazioni procedurali

- Prelievo dei villi (11-14 sett) ed amniocentesi (15-20 sett)
 - ➔ rischio di aborto 1-2%
- Se livelli di fattore normale ➔ anestesia epidurale possibile
- Parto da preferire: ??
- Parto di maschio emofilico o sospetto emofilico ➔ cesareo

	Vaginal (%)	Caesarean (%)	Relative risk
Ch delivery – morbidity & mortality [14]	5.0	1.6	3.17 (1.77, 5.73)
Ch delivery – trauma [14]	1.4	0.6	2.35 (0.84, 6.87)
ous caesarean delivery [18]	0.38	0.13	2.90 (1.74, 4.81)
nd twin [19]	0.42	0.14	3.13 (0.73, 19.02)
es infection [20]	3	0.12	(not calculated)
nophilia [9]	4	0.6	6.8 (0.91, 139)

Trombocitopenia

% delle donne in gravidanza; 6- 12% a fine gravidanza; 1% piastrine $< 100 \times 10^9$

Trimester 1st

Platelet Count

All

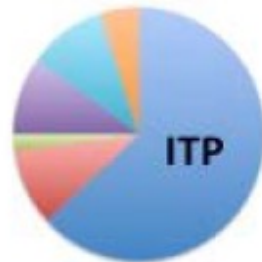


2nd

$>100 \times 10^9/L$

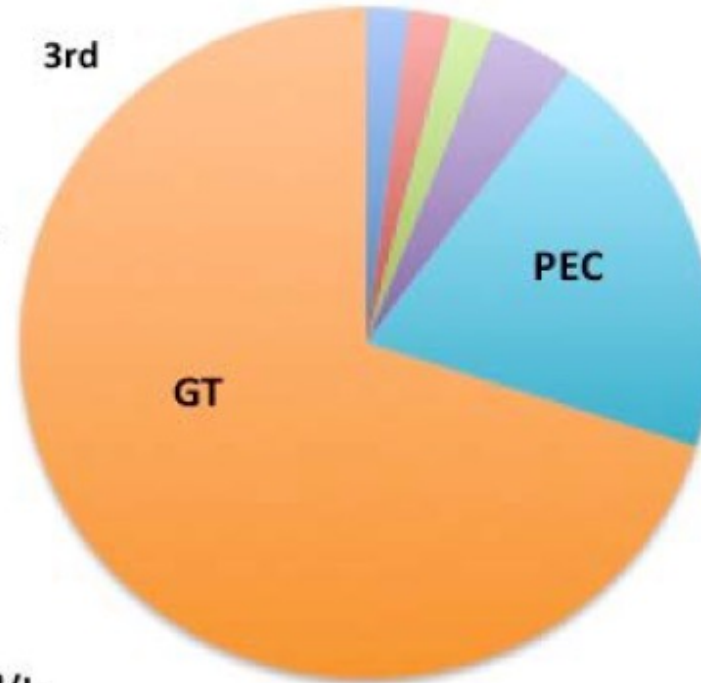


$<100 \times 10^9/L$

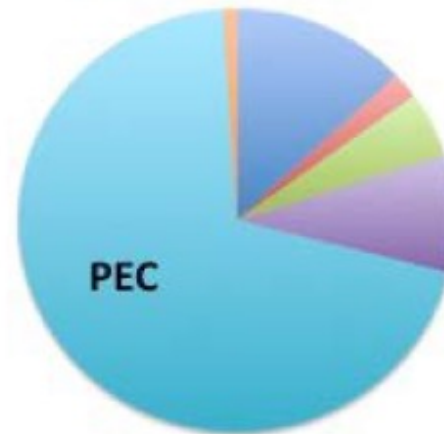


3rd

$>100 \times 10^9/L$



$<50 \times 10^9/L$



- ITP
- HT
- TTP/HUS
- Other
- PEC
- GT

Trombocitopenia in gravidanza

	Gestazionale 70-80% dei casi	ITP 1:1000/10000/anno	TTP (1: 200000)	HUS atipica (1:25000 gravidanze)
Plts $\times 10^9/L$	≥ 70	↓/↓↓↓↓	<20	~ 50
Timing	2-3 trimestre	Vario Causa più comune nel 1 trim	3 trimestre/puerperio	80% dei casi puerperio
Trimestri Pre-gravidanza	Normali	Normali/↓	Normali/↓	Normali/↓
Trimestri Post-partum	Normali	↓/↓↓↓↓	↓↓↓ 50% ricorrenze	10-30 recorrenze
Obesità	Plts normali	Plts >20	10-25% perdita fetale	20% perdite fetali
Etiologia	Immunomediata	Autoimmune	↓ADAMTS13 < 10% autoimmune/genetica	Consumo C3/C4 Presenza Complex C5b/9
Condizioni associate	-	Mal autoimmuni	Insuff renale, insuff epatica Pre-eclampsia	
Clinica	Asintomatica	Emorragie da parto	sofferenza neurologica Ischemie placentari	Insuff renale progressiva edema polmonare
Diagnostico	-	-	↓HB, ↑LDH, bilirubina Emolisi schistociti	ADAMTS13 >30%
Terapia	Non necessaria	Steroidi/IVIg	Plasmaferesi, Steroidi ASA	Plasma, Eculizumab

piastrinopenie: indicazioni procedurali

- Se piastrine $>50 \times 10^9/L$ meglio parto spontaneo, cesareo solo per ragioni ostetriche
- Se piastrine $< 20 \times 10^9/L$ parto cesareo
- Anestesia spinale piastrine $>80 \times 10^9/L$
- Possibile splenectomia in 3 trimestre

Ipercoagulabilità in gravidanza

finalizzata a proteggere la donna al momento del parto

Parametri emostatici	Modifiche a fine gravidanza (% di modifica)
Fibrinogeno	Nessuna
Fattore I e V	↑ >100%
Fattore VII	↑ Fino a 1000%
Fattori VIII, X, XII, VWF	↑ Più del 100%
Fattore XI	Variabile
Fattore XIII	↑ > 50%
Fibrinogeno	Nessuna
Fattore S	↓ >50%
Trombina	↓ >30%
Fattore XIII	↑ >400%
Attività piastrinica	↓ > 20%

**Aumentata
generazione
di trombina**

Concomitanti fattori di rischio trombotico

Fattori materni

anamnesi personale di TEV
familiarità per TEV
trombofilia ereditaria
LA
a > 35 aa
obesità (BMI >30)
S
oplasie
sindrome nefrosica
diabete mellito
insufficienza cardiaca
D
artrite
panocitosi
ne varicose
mo, droghe

Fattori legati a gravidanza e puerperio

Parità > 3
Pre-eclampsia
Parto cesareo
-urgenza
-elezione
Parto prematuro
Feto morto
Travaglio > 24 ore
Parto complicato
Emorragia post- partum
IVF/ART
Sdr. Iperstimolazione ovarica (1 trim)

Fattori intercorrenti

Ospedalizzazione
Chirurgia
Immobilizzazione
Disidratazione
Infezioni
Viaggio prolungato

**Presenti in
oltre l'80%
dei casi di TEV**

Associazione tra trombofilia e complicanze gravidiche

Thrombophilia	Frequency	Early (Recurrent) Pregnancy Loss	Late Loss	Pre-Eclampsia	Placental Abruption	Intrauterine Growth Restriction
Factor V Leiden (Homozygous)	0.06	2.71 (1.32–5.58)	1.98 (0.40–9.69)	1.87 (0.44–7.88)	8.43 (0.41–171.20)	4.64 (0.19–115.68)
Factor V Leiden (Heterozygous)	4	1.68 (1.09–2.58)	2.06 (1.10–3.86)	2.19 (1.46–3.27)	4.70 (1.13–19.59)	2.68 (0.59–12.13)
Prothrombin Gene Variant (Heterozygous)	2	2.49 (1.24–5.00)	2.66 (1.28–5.53)	2.54 (1.52–4.23)	7.71 (3.01–19.76)	2.92 (0.62–13.70)
MTHFR C677T (Homozygous)	5–25	1.40 (0.77–2.55)	1.31 (0.89–1.91)	1.37 (1.07–1.76)	1.47 (0.40–5.35)	1.24 (0.84–1.82)
Antithrombin Deficiency	0.07	0.88 (0.17–4.48)	7.63 (0.30–196.36)	3.89 (0.16–97.19)	1.08 (0.06–18.12)	NA
Protein C Deficiency	0.3	2.29 (0.20–26.43)	3.05 (0.24–38.51)	5.15 (0.26–102.22)	5.93 (0.23–151.58)	NA
Protein S Deficiency	0.2	3.55 (0.35–35.72)	20.09 (3.70–109.15)	2.83 (0.76–10.57)	2.11 (0.47–9.34)	NA
Lupus Anticoagulant	2 *	NA	2.4 (0.8–7.0)	1.5 (0.5–4.6)	NA	NA
Anticardiolipin Antibodies		3.4 (1.3–8.7)	3.3 (1.6–6.7)	2.7 (1.7–4.5)	1.42 (0.42–4.77)	6.9 (2.7–17.7)

Rischio di TEV nelle trombofilia ereditaria

Thrombophilia	OR general population	Annual incidence of first VTE (%)	OR in pregnancy (95% CI)
Factor V Leiden	28.2	1.77	4.69 (1.30–16.96)
Protein C deficiency	24.1	1.52	4.76 (2.15–10.57)
Protein S deficiency	30.6	1.90	3.19 (1.48–6.86)
Factor V Leiden	7.5	0.49	Homozygous 34.4 (9.86–120.0) Heterozygous 8.32 (5.44–12.70)
Prothrombin gene mutation	5.2	0.34	Homozygous 26.36 (1.24–559.2) Heterozygous 6.80 (2.46–19.77)

Frequenza di TEV associata alla gravidanza

Thrombophilia	Pregnancy (%/pregnancy)	Overall (%/year)
Factor V Leiden heterozygous	2.1 (0.7–4.9)	0.5 (0.1–1.3)
Prothrombin gene mutation heterozygous	2.3 (0.8–5.3)	0.4 (0.1–1.1)
ATIII, protein C, or protein S deficiency	4.1 (1.7–8.3)	1.5 (0.7–2.8)

Tromboembolismo venoso (TEV) in gravidanza

Incidenza di TEV = 1-2:1000 gravidanze/anno

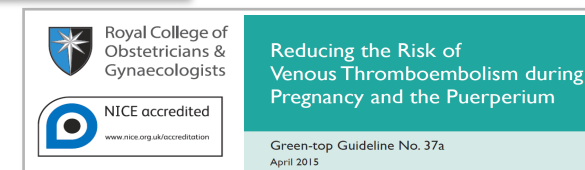
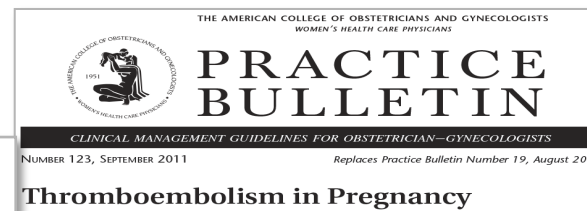
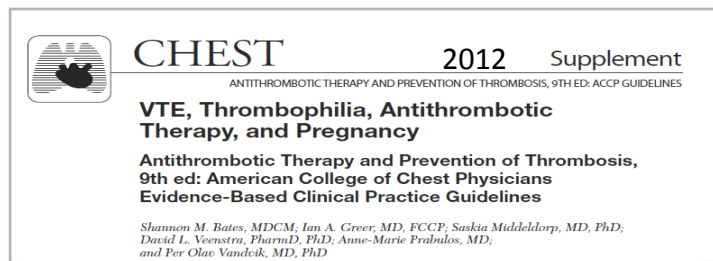
- Il 20% fa EP in gravidanza e il 50% in puerperio

EP causa di morte materna negli USA = 9%

Rischio relativo TEV

- 4-6 volte maggiore nelle gravide che in donne non gravide della stessa età
- massimo nel 3° trimestre
- 5-10 volte superiore in puerperio che in gravidanza

Profilassi anti trombotica in pazienti con precedente TEV



	CHEST 2012	ACOG 2011	RCOG 2015
pre-parto	Precedente TEV idiopatica o associata a gravidanza o estroprogestinici	SI (2C)	SI (C)
	TEV da evento (chirurgia)	WW (2C)	SI 3° trim (D)
	TEV ricorrente	SI (2B)	SI (D)
post-parto	Precedente TEV	SI (2B) LMWH / VKA	SI (B) LMWH / VKA

Classi antitrombotica in pazienti con trombofilia (no TEV)

	CHEST 2012	ACOG 2011	RCOG 2015
Deficit AT	WW (2C)	SI	SI (D)
Deficit prot C o S	WW (2C)	WW	SI (D)
Etero FV Leiden o PT 20210A	WW (2C)	WW	SI se altri fatt rischio
Omo FV Leiden o PT 20210A o Etero compound	SI se storia fam di TEV (2B)	SI	SI (D)
APL	-	-	SI se altri fatt rischio
APL syndrome	SI (1B) LMWH/UFH + ASA	-	-
Deficit AT	WW SI se storia fam di TEV (2C)	SI	SI (C)
Deficit prot C o S	WW SI se storia fam di TEV (2C)	WW SI se altri fatt rischio	SI (C)
Etero FV Leiden or PT 20210A	WW SI se storia fam di TEV (2C)	WW SI se altri fatt rischio	SI se altri fatt rischio
Omo o Etero compound FV Leiden o PT 20210A	SI(2B) LMWH o VKA	SI	SI (C)
APL	-	-	SI se altri fatt rischio

Trombofilia acquisita in gravidanza

- Microangiopatie (TTP/HUS)
- CID
- Sindrome da anticorpi anti-fosfolipide
 - Anticorpi anti-fosfolipide (*trombofilia minore*)
- Neoplasie mieloproliferative (Trombocitemia essenziale)

CID in gravidanza

- Abruptio placentae
- Emboli di liquido amniotico
- Pre-eclampsia ed eclampsia
- HELLP syndrome
- Sepsi
- Sindrome del feto morto
- Insufficienza epatica acuta

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS)

- Aborti ripetuti (>3) nel 1 trimestre
- Trombosi materne
- Nascite premature (<34 settimana)
- Eclampsia/ pre-eclampsia

Organ	Clinical manifestation	Vascular pathology
Brain	Multi-infarct dementia, seizures	Endothelial proliferation ^a
Coronary artery	Myocardial infarction	Endothelial proliferation ^a
Lung	Pulmonary hypertension	Plexiform lesions (i.e., endothelial proliferation)
Renal artery	Hypertension	Smooth muscle cells
Intrarenal vessels	APS nephropathy	Endothelial and smooth muscle cells proliferations
Placenta	Placenta-mediated complications	Decidual vasculopathy (i.e., endothelial proliferation ^a)
Peripheral artery	Peripheral artery disease, critical limb ischemia	Endothelial and smooth muscle cells proliferations
Skin	Livedo, livedoid vasculopathy	Endothelial proliferation ^a

Management della gravidanza nelle donne con APS

Profilassi primaria

- controllo altri fattori protrombotici
- ASA

Profilassi secondaria

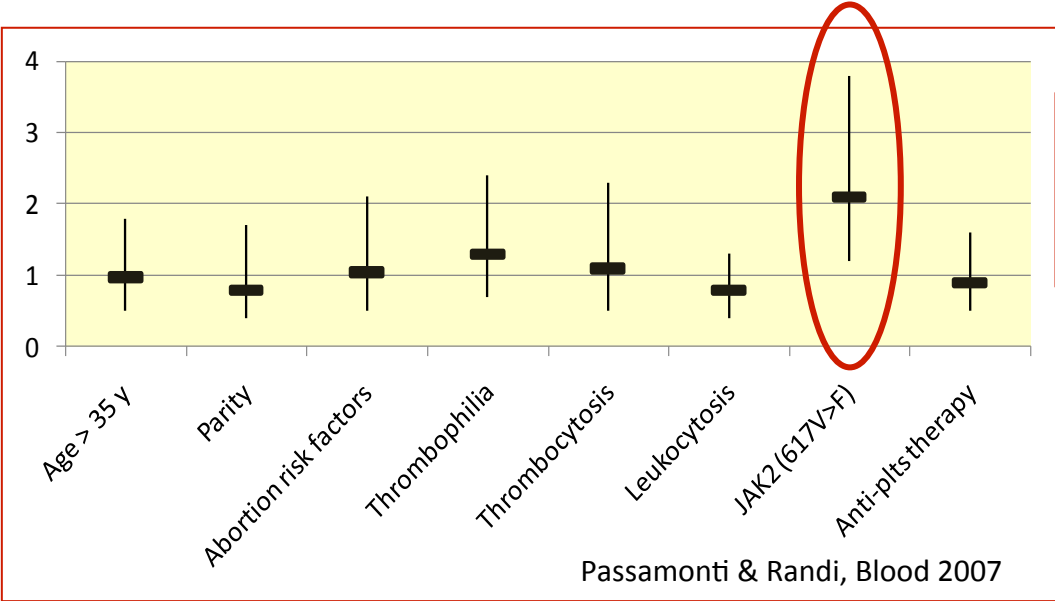
- Aspirina pre-concepimento
- LMWH a dosaggio profilattico

Secondary outcomes		Conventional treatments (N= 14)		Additional treatments (N= 13)		P-value
		N	%	N	%	
Maternal-foetal complications	no	8	57.1	6	46.2	0.427
	yes	6	42.9	7	53.8	
Birth weight <10th percentile	no	13	92.9	13	100	0.615
	yes	1	7.1	0	0.0	
		Mean ± SD		Mean ± SD		
Mean gestational week of delivery		37.2 ± 2.4		32.9 ± 4.05		<0.05
Mean Apgar score at 5 minutes		8.5 ± 1.6		8.9 ± 1.04		0.614

Ruffatti A et al; Thromb Haemost 2014
Negrini et al; Clin Exp Med 2017
Simcox LE et al; Int J Mol Sci; 2017

Trombocitemia Essenziale e gravidanza

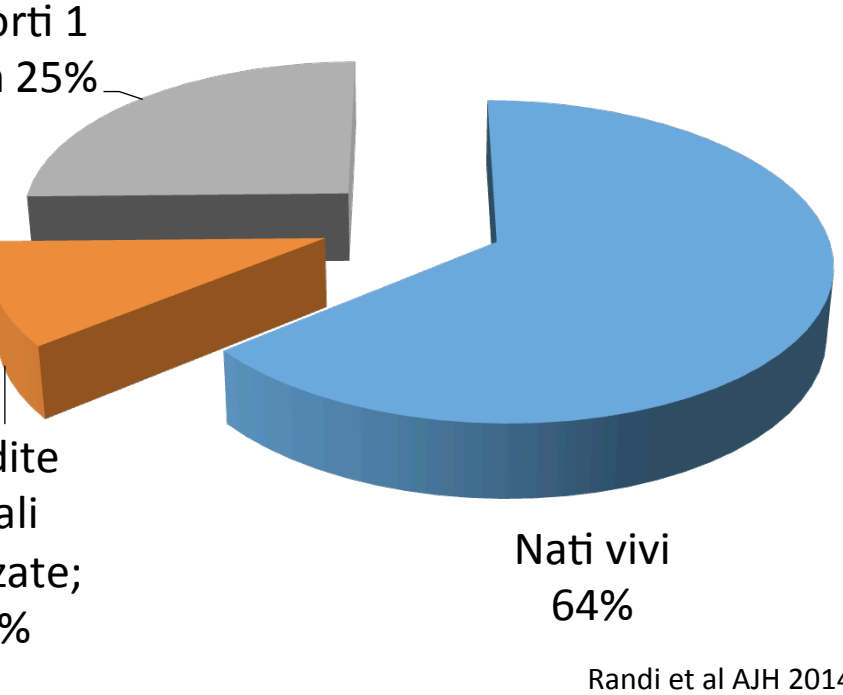
Rischio di aborto 1° trimestre
=
3.4 volte maggiore che nella
popolazione italiana generale
Passamonti, Randi, et al Blood 2007



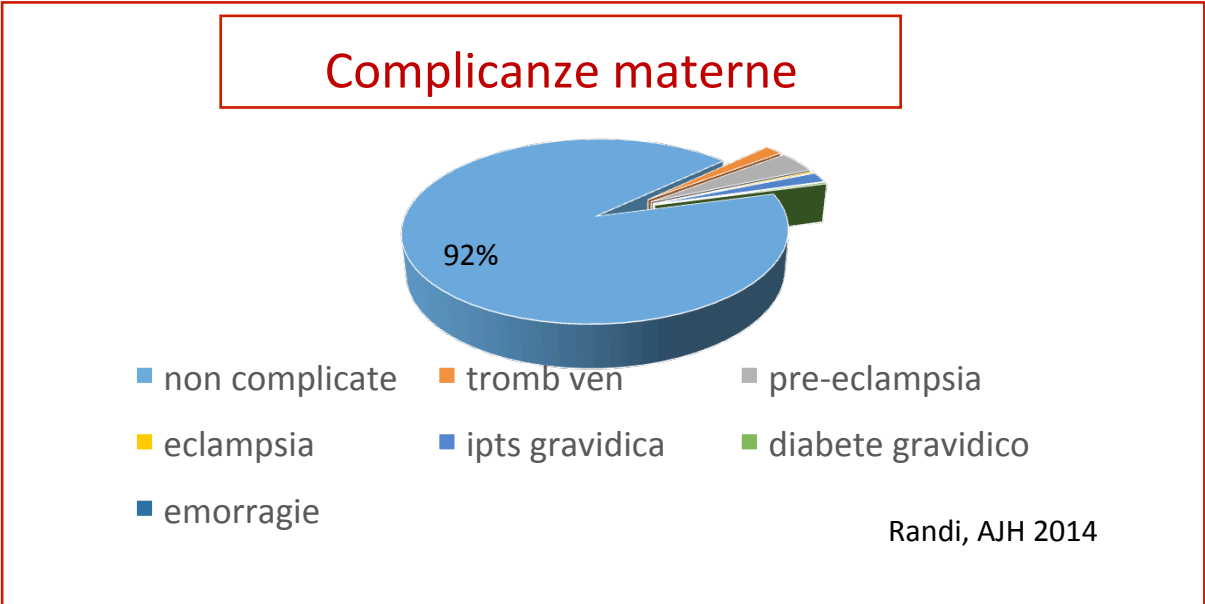
Rischio fallimento
JAK2V617F > C
(trend)

Rumi, Bertozzi
Haematologica

237 gravidanze di 156 donne con ET

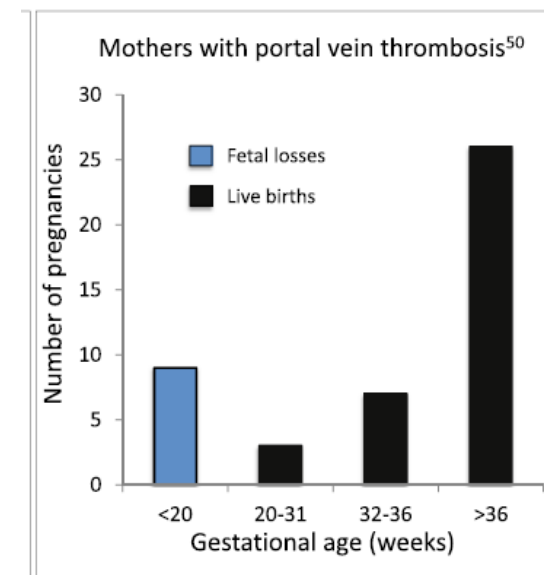
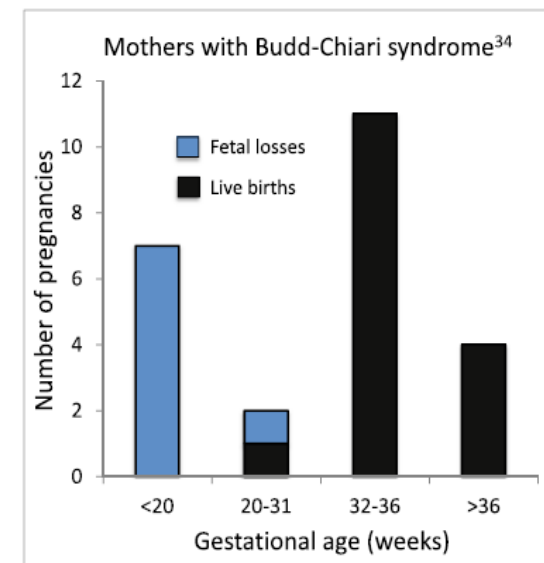


Complicanze materne

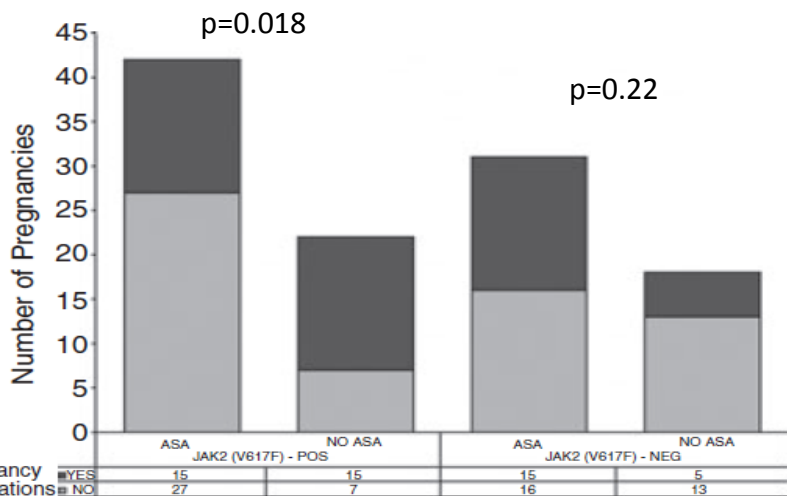


Trombosi splancniche e gravidanza

	Relazione con gravidanza	Incidenza rispetto popolazione generale	Fattori associati
CS	16%	doppia	Deficit prot S MPN Gravidanza complicata
VT	0-4%		Deficit prot S



129 GRAVIDANZE in 78 PAZIENTI con ET



L'aspirina è efficace in gravidanza almeno nelle ET con mutazione *JAK2V617F*

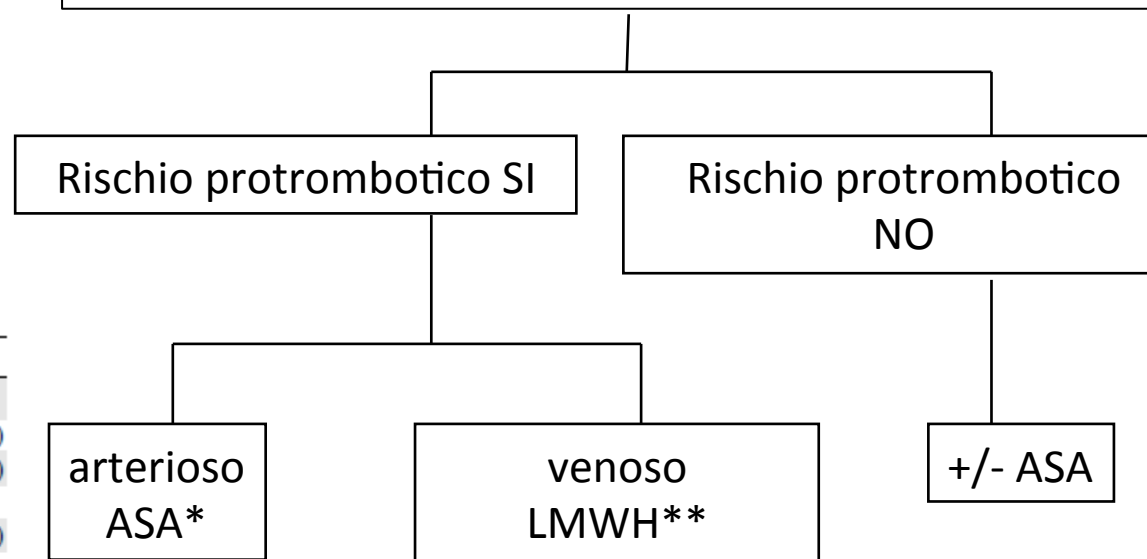
Passamonti F, Randi MI et al, Thromb Haemostas 2010

	No LMWH		LMWH*	
Arterial risk (%)	2.5 (95% CI, 1.3-4.3; I ² 0%)	(n = 407)	0.0 (95% CI, 0.0-5.7; I ² 0%)	(n = 82)
Major risk† (%)	4.0 (95% CI, 1.5-7.8; I ² 53.8%)	(n = 407)	0.0 (95% CI, 0.0-5.7; I ² 0%)	(n = 82)
Arterial risk (%)	4.4 (95% CI, 1.2-9.5; I ² 48%)	(n = 229)	0.0 (95% CI, 0.0-4.6; I ² 0%)	(n = 96)
Major risk (%)	2.9 (95% CI, 1.4-5.0; I ² 0%)	(n = 309)	2.9 (95% CI, 0.1-9.6; I ² 0.1%)	(n = 97)

Skeith L et al; Blood 2017

	Low risk	High risk	Highest risk
Griesshammer, 2009	Aspirin	Aspirin (LMWH and IFN)	Aspirin IFN (LMWH)
Tefferi & Passamonti 2010	Aspirin	IFN 1° linea, LMWH 1° trim	
Harrison, 2010	Aspirin (LMWH)	IFN (LMWH)	

Trattamento delle gravide con ET



* sospendere 10 gg prima data presunta del parto

se opportuna citoriduzione

Farmaci antitrombotici in gravidanza

	EPARINA LMWH	FONDAPARINUX	VKA	ASPIRINA	NAO
Indicazioni	1 scelta	Se HIT o allergia ad eparina	-	APL ET	-
Contra-indicazioni	NO	?	SI	SI	SI
	NO	?	NO	SI	SI
Effetti collaterali	/	?	30% dei casi:: anomalie ossee agenesia corpo calloso, atrofia n. ottico, emorragie cerebrali	Emorragie (325-1000 mg/di) Cardiopatie? Neoplasie? Ritardo mentale? Chiusura prematura Botallo SICURA 150 mg/die	Teratogeni nell'animale
Rischi per la madre	2% emorragie Osteoporosi HIT	NO?	Emorragie %?	Emorragie (>1000 mg/di)	Emorragie
Rischi per il feto	OK	NO?	OK	sconsigliata	NO

