

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E

położnictwo

Przebieg ciąży, porodu i porożenia u ciężarnej z trombofilią złożoną – opis przypadku

The course of pregnancy, delivery and puerperium in a woman with multifactorial thrombophilia – a case report

Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka¹, Drews Krzysztof¹, Barlik Magdalena²

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Obecnie wiadomo, że trombofilia wrodzona oraz nabyta może być przyczyną wielu powikłań u kobiet ciężarnych. Szczególnie często wskazywany jest związek trombofilii z poronieniami nawracającymi i zgonem płodu w II połowie czasu trwania ciąży. Wprowadzenie dokładnej diagnostyki u kobiet z utratami ciąży w wywiadzie pozwala na częstsze rozpoznawanie trombofilii złożonej. Brak jest jednak jednolitych wytycznych dotyczących prowadzenia ciąży w tych przypadkach, stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, jak również wielkości stosowanych dawek. W pracy opisano przebieg ciąży, porodu i porożenia u ciężarnej z poronieniami nawracającymi w wywiadzie, zespołem antyfosfolipidowym, jednocześnie będącej nosicielką obydwu zmutowanych genotypów heterozygotycznych: mutacji Leiden (1691G>A) oraz mutacji 20210G>A protrombiny (trombofilia złożona), u której z powodzeniem zastosowano profilaktykę przeciwkrzepliwą podczas ciąży.

Słowa kluczowe: **cięża / trombofilia złożona / leki przeciwzakrzepowe / profilaktyka /**

Summary

Hereditary or acquired thrombophilia may induce many complications in pregnant women, the relationship between thrombophilia and recurrent miscarriages as well as intrauterine death in the second half of the pregnancy being identified as a particularly frequent one. The introduction of detailed diagnostic methods in women with pregnancy loss in anamnesis allow for more frequent recognition of multifactorial thrombophilia. However, uniform recommendations connected with pregnancy course in these cases, application of anticoagulation prophylaxis and optimal dosage are lacking. In this manuscript we have described the course of a pregnancy, delivery and puerperium of a pregnant woman with recurrent miscarriages in anamnesis, antiphospholipid syndrome, being simultaneously a carrier of both - Leiden (1691G>A) and 20210G>A prothrombin mutations - (multifactorial thrombophilia), in which anticoagulant prophylaxis has been successfully applied.

Key words: **pregnancy / multifactorial thrombophilia / antithrombotic prophylaxis /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. 004861/8419613, fax. 004861/8474651
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 15.12.2008

Zaakceptowano do druku: 30.01.2009

Wstęp

Trombofilię definiuje się obecnie jako patologiczny stan nadkrzepliwości spowodowany czynnikami nabytymi (zespół antyfosfolipidowy) lub wrodzonymi, takimi jak obecność czynnika V Leiden (FVL, *1691G>A*), mutacji protrombiny (PTM, *20210G>A*), niedoboru białka S, C lub antytrombiny III [1, 2]. Zarówno trombofilia wrodzona, jak i nabyta sprzyjają wystąpieniu powikłań u kobiet ciężarnych [3, 4]. Wprowadzenie rozszerzonej diagnostyki trombofilii pozwala na dokładne potwierdzenie jej przyczyn i niejednokrotnie na rozpoznanie u pacjentek trombofilii złożonej. Biorąc pod uwagę fakt, iż w czasie ciąży wzrasta stężenie wielu czynników krzepnięcia (I, V, VII, IX, X, XII), wzrasta oporność na działanie aktywowanego białka C oraz spada aktywność fibrynolityczna osocza, oczywiste jest, że właśnie w tym okresie częściej dochodzi do klinicznej manifestacji trombofilii [5, 6]. U kobiet ciężarnych trombofilia może być przyczyną poronień nawracających, zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, przedwczesnego oddzielenia łożyska, preeklampsji, czy wewnątrzmacicznego obumarcia płodu [3, 7, 8, 9].

Cel pracy

W pracy opisano przebieg ciąży, porodu i połogu u ciężarnej z poronieniami nawracającymi w wywiadzie, zespołem antyfosfolipidowym, jednocześnie będącej nosicielką obydwu zmutowanych genotypów heterozygotycznych: mutacji Leiden (*1691G>A*) oraz mutacji *20210G>A* protrombiny (trombofilia złożona).

Opis przypadku

Pacjentka lat 24, z obciążonym wywiadem położniczym, po raz pierwszy zgłosiła się do kliniki w celu diagnostyki przyczyny poronień nawracających (w wywiadzie obecność 3 poronień, kolejno w latach 2005, 2006 oraz 2007, każde z nich w 8 t.c.). Przeprowadzone badania hormonalne, genetyczne kariotypu rodziców i kosmówki, badania bakteriologiczne z pochwy i kanału szyjki, badanie ultrasonograficzne macicy nie wykazały odchyłań od normy. W dalszej kolejności przeprowadzono skrining w kierunku trombofilii, oznaczono poziom przeciwciał antyfosfolipidowych, aktywność antytrombiny III, białka C, S oraz mutacji punktowych genów: czynnika V krzepnięcia (Leiden *1691G>A*), protrombiny (*20210G>A*), czynnika VII (*R353Q*) oraz genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR – *methylenetetrahydrofolate reductase*) (*677C>T*), z zastosowaniem metody reakcji łańcuchowej polimerazy oraz metody długości fragmentów restrykcyjnych (PCR/RFLP – *polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism*). W toku badań u pacjentki stwierdzono obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w wysokich mianach (antykaroliolipina IgM 175,492 MPL U/ml oraz IgG 70,361 GPL U/ml) oraz jednoczesne nosicielstwo dwóch mutacji warunkujących trombofilie wrodzoną – mutacji Leiden/protrombiny (podwójna heterozygota).

Potwierdzono również nosicielstwo niezmutowanych genotypów *353RR* w zakresie polimorfizmu genu czynnika VII oraz *677CC* genu MTHFR. U ojca pacjentki wykazano obecność obydwu heterozygotycznych genotypów Leiden/protrombiny, natomiast matka oraz siostra nie były nosicielkami

zmutowanych alleli genów II oraz V czynnika krzepnięcia. Oznaczone wartości: aktywności antytrombiny III wynosiły odpowiednio 85% (norma 80-120%), wolnego białka S – 62,2% (norma >50%), białka C 77,7% (70-140%). W trakcie diagnostyki dodatkowo u pacjentki odnotowano nadmierną masę ciała (BMI 26,13kg/m²).

Po raz drugi pacjentka zgłosiła się po kilku miesiącach z powodu zatrzymania miesiączki. W badaniu ultrasonograficznym w jamie macicy zaobserwowano pęcherzyk ciążyowy z echem zarodka odpowiadającym 6 t.c. (czynność serca dodatnia). Ze względu na obciążony wywiad, obecność podwójnego genotypu heterozygotycznego oraz zespołu antyfosfolipidowego wdrożono profilaktykę przeciwzakrzepową: rozpoczęto podawanie enoksaparyny w dawce 40mg 1 raz dziennie podskórnie oraz kwasu acetylosalicylowego 1 raz dziennie 75 mg doustnie. Dodatkowo, ze względu na występujące plamienie, włączono dydrogesteron w dawce 3x 10mg oraz od 8 t.c. – kapronian hydroksyprogesteronu 250mg co 4 dni w iniekcjach domięśniowych (w sumie 4 podania). Wyniki morfologii, koagulologii, jak również liczba płytek krwi (168 tys./mm³) były prawidłowe, poziom przeciwciał antyfosfolipidowych antykaroliolipinowych (aCL) w klasie IgM wynosił 144,930 MPL U/ml, w klasie IgG odpowiednio 72,185 GPL U/ml. Aktywność antytrombiny III, białka C oraz S pozostawała w normie. W przebiegu całej ciąży pacjentka była rutynowo przyjmowana do kliniki co 4 tygodnie w I oraz II trymestrze oraz co 3 tygodnie w III trymestrze celem obserwacji przebiegu ciąży i wykonania badań diagnostycznych. W kolejnych oznaczeniach wyniki morfologii, koagulologii (wskaźnik INR, czas koagulino-wo-kefalinowy, płytki) pozostawały w normie.

Przeciwciała antykaroliolipinowe przez cały czas trwania ciąży utrzymywały się w wysokich wartościach, najwyższe obserwowano w 25-26 t.c.: aCL w klasie IgM wynosiły 340,39 MPL U/ml (negatywne <10), w klasie IgG odpowiednio 76,33 GPL U/ml (negatywne <11). Natomiast poziom ich obniżył się przed porodem i wynosił: aCL w klasie IgM 260 MPL U/ml, w klasie IgG 60 GPL U/ml. U ciężarnej nie wykazano obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANAs – *anti-nuclear antibodies*).

W 26 t.c. rozpoznano nadciśnienie ciążowe, leczone do końca ciąży metyldopą w dawce najpierw 3x 250mg/24h, a następnie 4x 250mg/24h. Parametry biochemiczne (moczownik, kwas moczowy, kreatynina, elektrolity w surowicy oraz poziom białka w moczu) pozostawały w normie. Rozwój płodu monitorowany metodami biofizycznymi (kardiotokografia, ultrasonografia) nie wykazywał odchyłań. Przez cały czas trwania ciąży stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową (enoksaparyna 40mg oraz kwas acetylosalicylowy 75mg dziennie), od 32 t.c. dawkę enoksaparyny zwiększono do 60mg dziennie.

Pacjentkę rozwiązano w 39 t.c. cięciem cesarskim ze wskazań: niekorzystne prognostycznie warunki do porodu drogami natury, obciążony wywiad położniczy. Urodzono syna o masie 3100g, Ap 10, 10. U noworodka nie stwierdzono symptomów obecności przeciwciał antyfosfolipidowych. Matka i dziecko zwolnieni zostali do domu w 5 dobie połogu w stanie ogólnym dobrym. W okresie połogu u matki stosowano enoksaparynę 40mg dziennie podskórnie przez 6 tyg.

Dyskusja

Niewiele jest doniesień opisujących przebieg ciąży u kobiet z trombofilią złożoną, w przypadku obecności przeciwciał antyfosfolipidowych i nosicielstwa mutacji Leiden i protrombiny [10, 11]. Podwójne nosicielstwo obydwu genotypów heterozygotycznych mutacji 20210G>A genu protrombiny oraz mutacji Leiden w populacji ogólnej jest bowiem stosunkowo rzadkie i występuje u 1 na 5000 osób [12].

W literaturze naukowej dostępne są prace dotyczące ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu i nawrotów zakrzepicy żył głębokich (VTE – *vein thromboembolism*) w populacji ogólnej u osób będących podwójnymi heterozygotami (*1691GA/20210GA*) [13, 14, 15, 16, 17].

Nieliczne prace analizują również częstość pojawiania się zakrzepicy u ciężarnych kobiet homozygot zmutowanych lub podwójnych heterozygot. W pracy Ducloy-Bouthors i wsp. wykazano, że nosicielstwo genotypów homozygotycznych zmutowanych oraz podwójnie heterozygotycznych Leiden lub PTM związane jest z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych w porównaniu do nosicieli pojedynczych zmutowanych alleli, jak również innych trombofilii wrodzonych [18]. Natomiast w populacji kobiet włoskich wśród 52 pacjentek podwójnych heterozygot (*1691GA/20210GA*) przeprowadzono retrospektywne badanie analizując częstość pojawiania się VTE w przebiegu ciąży lub położu. Kobiety te porównywano do grupy nosicielek tylko genotypu heterozygotycznego Leiden, nosicielek genotypu heterozygotycznego PTM oraz kobiet bez obecności zmutowanych alleli. Wykazano podobne ryzyko wystąpienia VTE podczas ciąży i położu w grupie podwójnych heterozygot oraz nosicielek pojedynczych genotypów heterozygotycznych [19]. Jednocześnie już w 1996 roku w swojej pracy Preston i wsp. sugerowali większe ryzyko wystąpienia zgonu wewnątrzmacicznego płodu u kobiet ze złożonymi defektami w zakresie trombofilii wrodzonej (OR=14,3 95% CL 2,4 - 86,0), porównując tą grupę kobiet do nosicielek tylko niedoboru antytrombiny III, białka C, S lub mutacji Leiden [20].

W dalszej konsekwencji brak jest również ścisłych wytycznych co do wielkości dawek stosowanych w profilaktyce przeciwzakrzepowej u kobiet nosicielek zmutowanych homozygotycznych lub podwójnie heterozygotycznych genotypów Leiden i protrombiny z obciążonym wywiadem położniczym. W wielu pracach jednoznacznie wykazano, że profilaktyczne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego oraz heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH – *low molecular weight heparin*) w czasie ciąży i położu w tej grupie kobiet, nosicielek pojedynczych zmutowanych alleli, z poronieniami nawracającymi w wywiadzie przynosi bardzo korzystne efekty. W przypadku innych powikłań, jak hipotrofia płodu, zgon wewnątrzmaciczny oraz preeklampsja w wywiadzie nie udowodniono skuteczności stosowania aspiryny oraz LMWH [21]. Nie obserwowano przy tym występowania działań niepożądanych powyższych leków (krwawienia, małopłytkowość immunologiczna, osteoporoza) [22, 23, 24, 25].

Na podstawie wielu obserwacji, w rekomendacjach wydanych w roku 2004 przez *American College of Chest Physicians* (ACCP) wskazuje się ściśle na potrzebę stosowania profilaktyki w tej grupie kobiet. Nie jest jasnym natomiast, czy zasadne

jest zwiększanie dawek profilaktycznych w przypadku nosicielek zmutowanych homozygotycznych lub podwójnie heterozygotycznych genotypów. Trudno jest także ocenić ile razy u podwójnych heterozygot zwiększa się ryzyko wystąpienia zarówno zakrzepicy, jak i innych powikłań w przebiegu ciąży. Również w przypadku zespołu antyfosfolipidowego u ciężarnej obecnie „złotym standardem” jest stosowanie LMWH i/lub kwasu acetylosalicylowego [26, 27, 28, 29]. Niektórzy autorzy z powodzeniem stosują małe dawki aspiryny u ciężarnych z zespołem antyfosfolipidowym [1, 30]. Wyniki takie uzyskano w badaniu Farquharsona i wsp., w którym obserwowano pożądaną efekty kliniczne po stosowaniu aspiryny, natomiast włączenie LMWH nie miało większego znaczenia dla podniesienia skuteczności leczenia [31].

Z kolei badania Pattison'a i wsp. nie potwierdzają korzystnego wpływu kwasu acetylosalicylowego na przebieg ciąży u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym w przeciwieństwie do stosowania LMWH [32]. Ważną rolę LMWH w zapobieganiu powikłaniom położniczym u ciężarnych z zespołem antyfosfolipidowym podkreślali również w pracy Le Guern i wsp., gdzie zastosowano heparynę drobnocząsteczkową w połączeniu z małymi dawkami aspiryny, zmniejszając w ten sposób częstość występowania preeklampsji, niewydolności łożyska i porodów przedwczesnych [33].

U pacjentki opisanej w powyższej pracy współwystępowały trombofilia wrodzona (*1691GA/20210GA*) oraz zespół antyfosfolipidowy, które już niezależnie od siebie mogą prowadzić do wystąpienia wielu powikłań w ciąży. Podobny przypadek ciężarnej nosicielki mutacji PTM/Leiden opisano w pracy autorów brazylijskich. U ciężarnej w 6 tyg. ciąży wystąpił epizod zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej lewej. Pacjentka leczona była najpierw heparyną niefrakcjonowaną, a następnie od 8 t.c. do końca ciąży z powodzeniem zastosowano dawkę profilaktyczną nadroparyny 0,3ml podskórnie raz dziennie. Ciążę ukończono w 39 t.c. cięciem cesarskim, gdzie urodzono zdrowego, donoszonego noworodka. W położu stosowano taką samą profilaktyczną dawkę nadroparyny przez 6 tygodni [34]. W powyższej pracy ze względu na znaczny przyrost masy ciała ciężarnej w III trym., co stanowi dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepicy, w 32 t.c. dawkę 40mg enoksaparyny zwiększono do 60mg dziennie. W przebiegu położu stosowano przyjęte dawki profilaktyczne enoksaparyny (40mg dziennie).

Mała liczba doniesień nie pozwala obecnie na sformułowanie jasnych wytycznych prowadzenia ciąży i profilaktyki przeciwzakrzepowej u ciężarnych z obciążonym wywiadem położniczym oraz z trombofilią złożoną i ilustruje potrzebę prowadzenia dalszych badań w tym kierunku. Z drugiej strony podkreśla się indywidualne podejście do każdej z kobiet z tej grupy w zależności od rodzaju trombofilii i wywiadu położniczego [35].

Wnioski

1. U nosicieli trombofilii złożonych w przypadku wczesnego włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej przebieg ciąży może być niepowikłany.
2. U ciężarnych z trombofiliją złożoną profilaktyka przeciwzakrzepowa składająca się z heparyny drobnocząsteczkowej i kwasu acetylosalicylowego w dawkach stosowanych powszechnie wydaje się być wystarczająca.

Praca finansowana ze środków pieniężnych grantu KBN N 407 048 3212054.

Piśmiennictwo

1. Branch D, Peaceman A, Druzin M, [et al.]. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182, 122-127.
2. Brunch D, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003, 101, 1333-1344.
3. Arkel Y, Ku D. Thrombophilia and pregnancy: review of the literature and some original data. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001, 7, 259-268.
4. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hamostaseologie.* 2008, 28, 130-134.
5. Ginsberg J, Greer I, Hirsh J. Profilaktyka przeciwzakrzepowa i leczenie zakrzepicy w różnych stanach klinicznych. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych podczas ciąży – VI wytyczne American College of Chest Physicians. *Medycyna Praktyczna.* 2001, 12, 63-75.
6. Patnaik M, Haddad T, Morton C. Pregnancy and thrombophilia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007, 5, 753-765.
7. Kobayashi T. Antithrombin abnormalities and perinatal management. *Curr Drug Targets.* 2005, 6, 559-566.
8. Mello G, Parretti E, Marozio L, [et al.]. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large – scale, case controlled study. *Hypertension.* 2005, 46, 1270-1204.
9. Walker I. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol.* 2000, 53, 573-580.
10. Lewandowski K, Balcerzak A, Kubiacyk-Paluch B, [i wsp.]. Pomyślny przebieg ciąży u pacjentki z trombofiliją i licznymi niepowodzeniami ciążowymi. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 387-394.
11. Gumus I, Uslu H, Bavbek N, [et al.]. Multifactorial thrombophilia in a pregnancy: a case report. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008, 14, 112-115.
12. Kujovich J. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 412-424.
13. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci P, [et al.]. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med.* 1999, 341, 801-806.
14. Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, [et al.]. Coexistence of factor V Leiden and factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999, 82, 1583-1587.
15. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, [et al.]. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001, 86, 800-803.
16. Emmerich J, Rosendaal F, Cattaneo M, [et al.]. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001, 86, 809-816.
17. Hundsdorfer P, Vetter B, Stover B, [et al.]. Homozygous and double heterozygous Factor V Leiden and Factor II G20210A genotypes predispose infants to thromboembolism but are not associated with an increase of foetal loss. *Thromb Haemost.* 2003, 90, 628-635.
18. Ducloy-Bouthors A, Trillot N. Risk factors of thromboembolism associated with pregnancy and the puerperium. Role of inherited and acquired thrombophilia. *Ann Med Interne (Paris).* 2003, 154, 295-300.
19. Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, [et al.]. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost.* 2008, 6, 494-498.
20. Preston F, Rosendaal F, Walker I, [et al.]. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996, 348, 913-916.
21. Leduc L, Dubois E, Takser L, [et al.]. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention

- of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007, 29, 787-793.
22. Gris J, Lissalde-Lavigne G, Quere I, [et al.]. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol.* 2006, 13, 376-381.
23. Brenner B, Hoffman R, Carp H, [et al.]. Efficacy and safety of two doses of Enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX Study. *J Thromb Haemost.* 2005, 3, 227-232.
24. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Puacz P, [i wsp.]. Trombofilia dziedziczna u kobiet z poronieniami nawracającymi oraz utratami ciąży w wywiadzie – doświadczenia własne. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 630-634.
25. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy - how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007, 19, 573-577.
26. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hughes G. Treatment of pregnancy loss In Hughes syndrome: a critical update. *Autoimmun Rev.* 2002, 1, 298-304.
27. Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006, 32, 591-607.
28. Skrzypczak J. Leczenie zespołu antyfosfolipidowego w ciąży. *Pol Arch Med Wewn.* 2007, 117, 50-53.
29. Malinowski A, Dyński MA, Maciolek-Blewniewska G, [i wsp.]. Wyniki leczenia kobiet z nawracającymi samoistnymi poronieniami i zespołem antyfosfolipidowym. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 999-1008.
30. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, [et al.]. Occasional antiphospholipid antibody positive patients with recurrent pregnancy loss also merit aspirin therapy: a retrospective cohort-control study. *Am J Reprod Immunol.* 2008, 59, 235-241.
31. Farquharson R, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002, 100, 408-413.
32. Pattison N, Chamley L, Birdsall M, [et al.]. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 1008-1012.
33. Le Guern V, Pannier E, Goffinet F. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Presse Med.* 2008, 37, 1627-1635.
34. Couto E, Nomura M, Barini R, [et al.]. Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Sao Paulo Med J.* 2005, 123, 286-288.
35. Wu O, Robertson L, Twaddle S, [et al.]. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006, 10, 1-110.