

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ: ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ

Βάνα Χριστοπούλου-Κοκκίνου
Συντονίστρια-Διευθύντρια Αιματολογικού
Εργαστηρίου ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»



Καλαμπάκα – Οκτώβριος 2013

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΘΕΝ)

- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση – Πνευμονική εμβολή
- Εντοπισμός παραγόντων κινδύνου ΘΕΝ:
80% περιπτώσεων < κληρονομικοί
επίκτητοι
- Συχνά: 50% περιπτώσεων:
κληρονομική θρομβοφιλία +
επίκτητοι παράγοντες κινδύνου
(π.χ. χειρουργική επέμβαση)



**Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση –
συχνή η συνύπαρξη**

ΟΡΙΣΜΟΣ: Τάση για Θρόμβωση

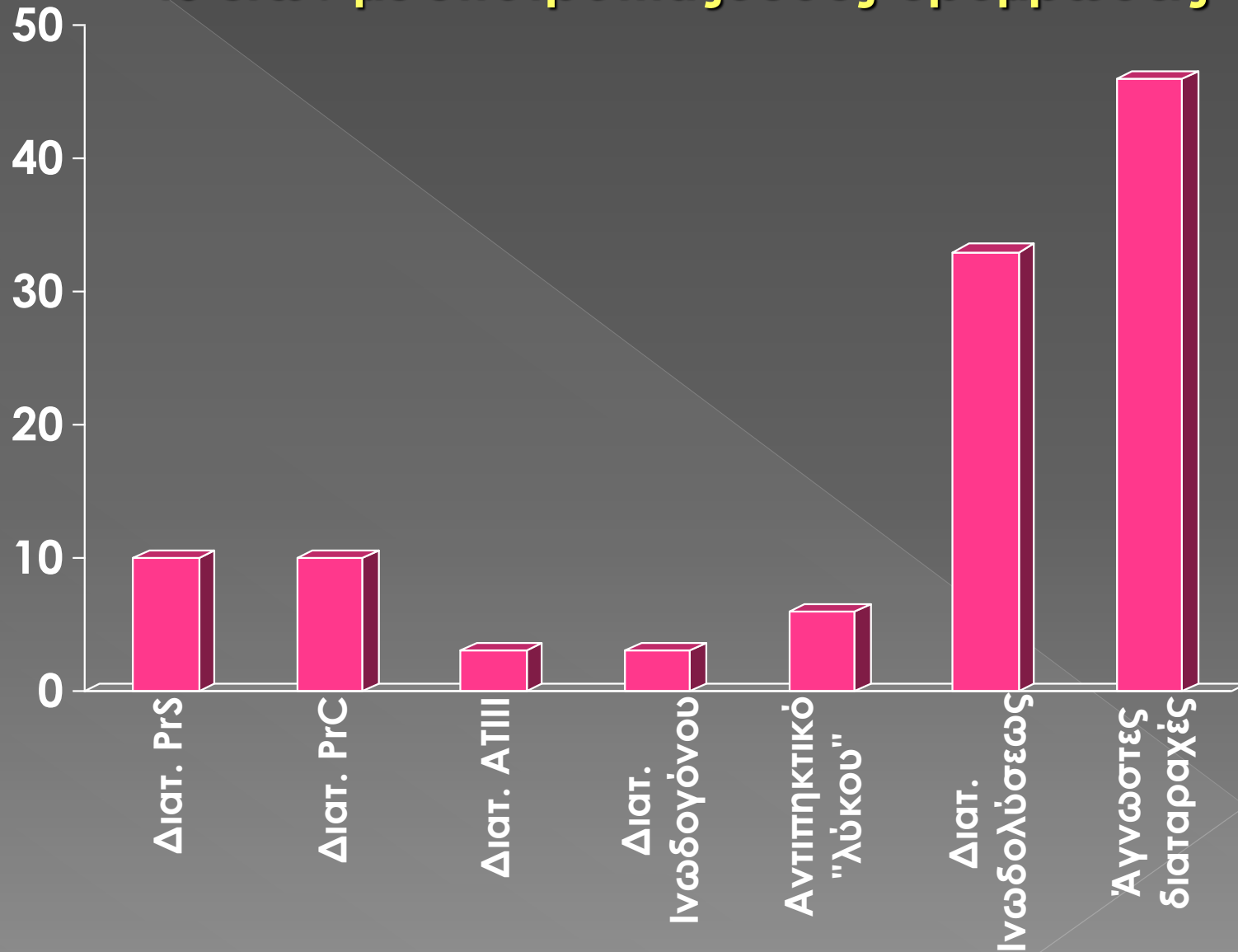
▲ «Θρομβοφιλία» κληρονομική τάση για Θρόμβωση σε οικογένεια Νορβηγών - ένδεια ATIII (*Egeberg, 1965*)

▲ «Υπερπηκτικότητα» τάση για Θρόμβωση εν γένει (κληρονομική ή επίκτητη)

Σήμερα: «Θρομβοφιλία»: αυξημένη τάση για Θρόμβωση, κληρονομι-κή ή επίκτητη

Παλαιά

Ποσοστιαία αναλογία διαταραχών σε νέους ασθενείς
< 45 ετών με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις



Σήμερα (>50 έτη) – ανεύρεση αιτίου ΘΕΝ
σε 80% των περιπτώσεων

- Κληρονομική θρομβοφιλία
(γενετικώς καθοριζόμενη τάση για
ΘΕΝ)
 - π. V Leiden – 40-50%
- Μετάλλαξη προθρ. AT-PrC-PrS-
δυσινωδογοναιμίες κ.λ.π.
- Συχνότητα θρομβοφιλίας σε άτομα με
ΕΒΦ – 24-37%

Κλινικές Εκδηλώσεις Θρομβοφιλίας

- Φλεβοθρόμβωση σε νεαρά ηλικία <40 ετών
- Υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Ασυνήθης εντόπιση θρομβώσεως
- Υποτροπιάζουσα απώλεια εμβρύου
- Προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αύξηση ηπατ. ενζύμων, θρομβοπενία)
- Δερματικές νεκρώσεις εκ κουμαρινικών (PrC↓ PrS↓)
- Νεογνική καλπάζουσα πορφύρα (PrC↓ ομοζ.)
- Αντίσταση στην ηπαρίνη (AT↓)

Θρομβοφιλικές Καταστάσεις

Κληρονομικές	Επίκτητες
• Έλλειψη αντι-θρομβίνης • Έλλειψη πρωτεΐνης C • Έλλειψη πρωτεΐνης S • Παράγων V Leiden • Προθρομβίνη G20210A • Υπερομοκυστεϊναιμία (δυνατόν και επίκτητη)	• Ηλικία • Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα • Αντίσταση στην APC όχι λόγω π. V Leiden • Αυξημένοι παράγοντες VIII, XI, IX (δυνατόν και κληρονομικοί) • Κύηση και λοχεία • Από του στόματος αντισυλληπτικά • Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης • Μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις • Καρκίνος • Ακίνητοποίηση • Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση • Αληθής πολυκυτταραιμία • Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα • Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Διαγνωστική Προσέγγιση Θρομβοφιλίας

A. Κλινικές εκδηλώσεις (+ ή -)

B. Ιστορικό  ατομικό (+ ή -)
οικογενειακό (+ ή -)

Προσοχή: - ηλικία: < 40 ετών -

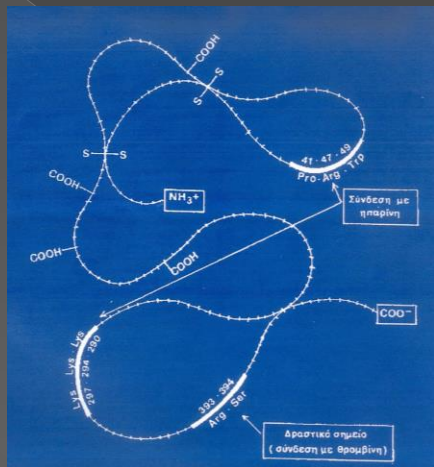
ΘΕΝ: < 1/10.000

> 75 ετών - ΘΕΝ: 1/100

- υποτροπές
- ασυνήθεις εντοπίσεις
- εκλυτικοί παράγοντες

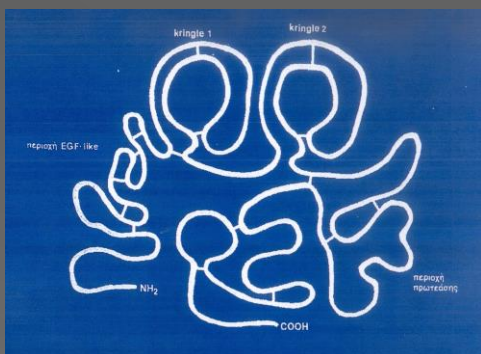
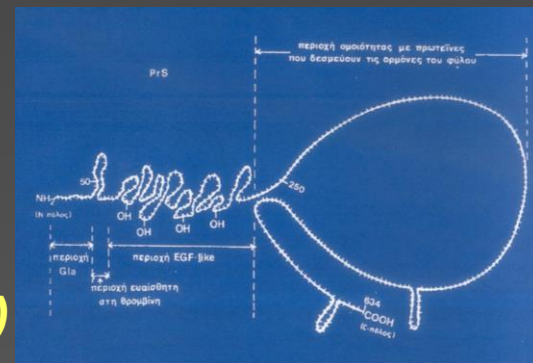
Τότε:

- ⊙ διαπίστωση προβλήματος
- ⊙ ανακάλυψη διαταραχών
- ⊙ είδος ενδειών
- ⊙ μελέτες υφής - δομής - λειτουργίας υπεύθυνων ουσιών



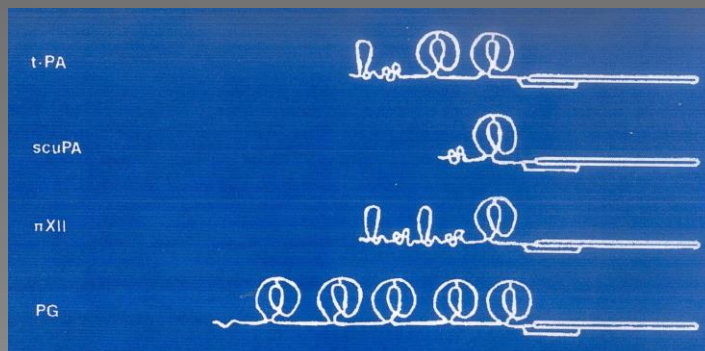
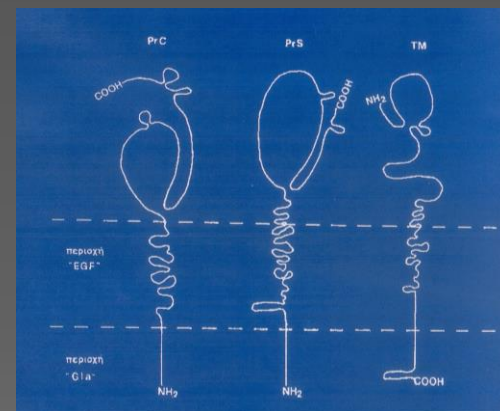
Σχηματική αναπαράσταση μορίου ATIII

Σχηματική αναπαράσταση μορίου PrS και σημαντικών περιοχών του (τρο-ποποιημένο σχήμα Dahlbäck 1991)

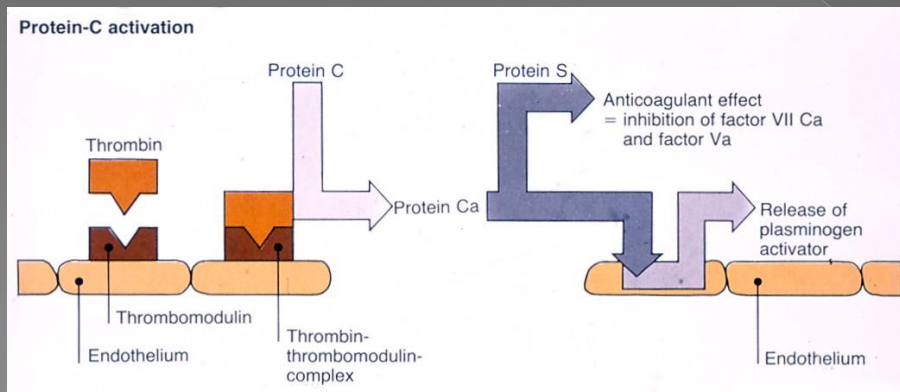
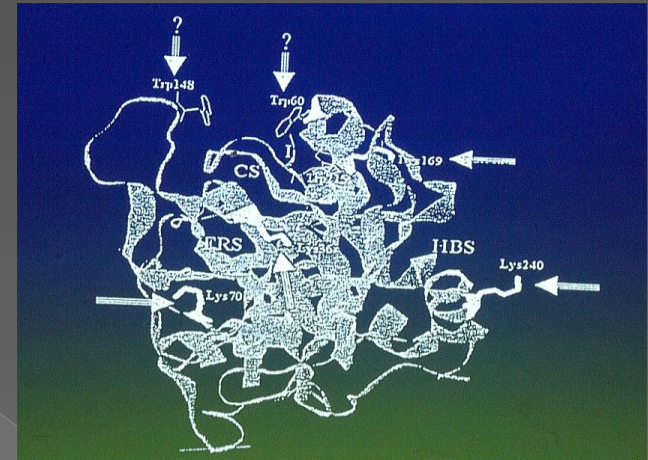
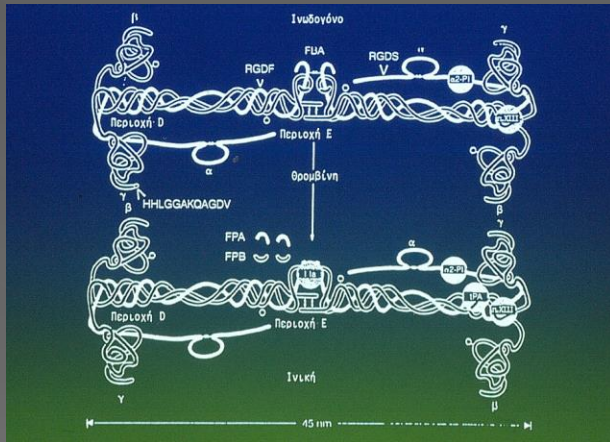
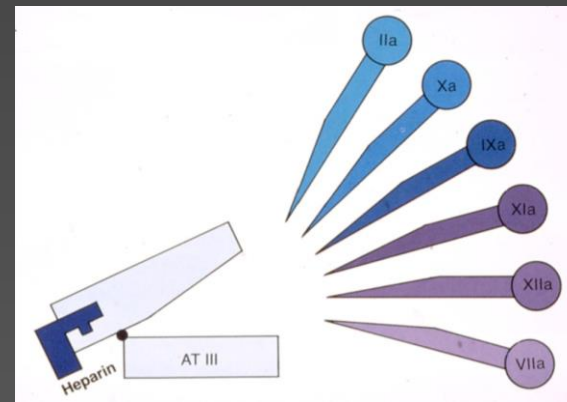


Σχηματική αναπαράσταση μορίου t-PA

Συγκριτική σχηματική αναπαράσταση των μορίων της PrC, της PrS και της θρομβομοδοουλίνης



Σχηματική αναπαράσταση μοριακής αναλογίας των στοιχείων της ινωδολύσεως



Εργαστηριακή Διερεύνηση Θρομβοφιλίας

➤ Απεικονιστικές Δοκιμασίες:

- Α/α - CT - MRI - Υ/Η - αγγειογραφία

➤ «Βιολογικές» Δοκιμασίες:

- κατατοπιστικές: PT - aPTT - TT - Fg - ΑΜΠ
- ειδικές

Ποιος θα ελεγχθεί;

Εργαστηριακή Αξιολόγηση Εντόνως Θρομβοφιλικών Ατόμων

- ◎ Έλεγχος για APC αντίσταση ή PCR για π.V Leiden
- ◎ PCR για G20210A
- ◎ Λειτουργικός προσδιορισμός AT
- ◎ Λειτουργικός προσδιορισμός PrC
- ◎ PrS (ελεύθερη ολική) (λειτουργικός - ανοσολογικός προσδιορισμός)
- ◎ ΑΦAb (LA - πηκτικολογικός, ELISA για ΑΦAb)
- ◎ Προσδιορισμός ομοκυστεΐνης πλάσματος

Ποιος θα ελεγχθεί;

Κατηγορίες Περιπτώσεων

- A. Τυχαία Εργαστηριακά Ευρήματα + (-) οικογ. ιστορικό
- B. Τυχαία Εργαστηριακά Ευρήματα + (+) οικογ. ιστορικό
- Γ. Συμπτωματικό Άτομο + (-) οικογ. ιστορικό
- Δ. Συμπτωματικό Άτομο + (+) οικογ. ιστορικό
- Ε. Συμπτωματικό Άτομο με υποτροπές + παράγοντες κινδύνου

Ποιοι πρέπει να ελέγχονται;

Υπάρχουσα Εμπειρία

▲ Cambridge Thrombosis and Haemostasis Center

- «Έλεγχος» Θρομβοφιλίας: - 1986 - 37
(Thrombophilic Profiles) - 1993 - 600
- 1995 - 2.300

π.V Leiden

- 1999 - 3.500

▲ Cambridge Venous Thromboembolism Study - CVTE Study (2003, προοπτική μελέτη)

- Ο έλεγχος για θρομβοβιλία δεν είχε προγνωστική αξία για ενδεχόμενο υποτροπής στον ελεγχόμενο (διαφορά με μη-ελεγχόμενο $\simeq$ 10%)

▲ Leiden Thrombophilia Study (LETS)

- ανάλογα συμπεράσματα

Πρόταση:

Ποιοι να ελέγχονται:

- Επί φλεβοθρομβώσεως / εμβολής:
 - με (-) οικογ. ιστορικό + εγχείρηση ή + Ca κ.π.
όχι
 - (+) οικογ. ιστορικό: έλεγχος για AT - PrC
(τουλάχιστον)
 - έλεγχος και συγγενών
- ΑΦΣ;: ΝΑΙ: για τη λήψη απόφασης
χρονίας αγωγής

Ποιος θα αντιμετωπισθεί και πώς (1)



Διαθέσιμες αντιθρομβωτικές ουσίες:

1. αντι-αιμοπεταλιακές
(και για πρόληψη)
 - ασπιρίνη
 - τικλοπιδίνη
 - κλοπιδογρέλη
 - αντι-GPIIb/IIIa
2. αντιθρομβωτικά «εν γένει»
 - UFH - LMWH - VKA
3. ειδικά αντιθρομβινικά - φάρμακα νέας γενιάς
 - ιρουδίνη - argatroban
 - melagatran - ximelagatran
 - 5σακχαρίτες (αντι Xa)

Ποιος θα αντιμετωπισθεί και πώς (2)

B. Πρόληψη: με τι; για πόσο;

- βαρύτητα διαταραχής
- σημασία επιβαρυντικών παραγόντων
- εξατομίκευση βάσει αρχών/οδηγιών

ΘΕΕ σε Κληρονομικές/Επίκτητες Θρομβοφιλικές Διαταραχές - Ι

Διαταραχή	Αρτηρ. / Φλεβ.	Συχνότητα στο φυσιολ. πληθ.	Συχνότητα σε ασθ. ΘΕΕ με 1 επεισ.	Συχνότητα σε ασθ. με εγκεφαλικό ή καρδιακό επεισ.	ΕΒΦ	Συχνότητα υποτροπής	Αγωγή μετά α' ΘΕΕ
Ετερόζυγη διαταραχή ATIII	Φλεβική	0.2%	1%	Όχι αυξημένη	1.6%/έτος	60% δια βίου	AVK δια βίου (INR: 2.0-3.0)
Ετερόζυγη PrC	Φλεβική	0.3%	3%	Όχι αυξημένη	1%/έτος	60% δια βίου	Εξατομίκευση
Ετερόζυγη PrS	Φλεβική Αρτηριακή ?	1% (αν ελεύθ. PrS↓)	1%	Πιθανώς αυξημένη	0.4%/έτος	60% κίνδυνος δια βίου σε πάσχ. οικογ., 30% σε σποραδ. περιπτ.	Σποραδικά: AVK για 6 μην. Οικογ.: εξατομίκευση
Ετερόζυγος π. V Leiden	Φλεβική MI ?	5% Λευκοί 2% Λατίνοι 1% Αφρικανοί 0.5% Ασιάτες	12%: ηλικία 40-60 26%: ηλικία >60	MI πιθανώς αυξημ. σε καπνίστριες	0.1-0.2%/έτ. - 69 ετών 0.6%/έτος >70 ετών	50% δια βίου	Εξατομίκευση
Προθρομβίνη G20210A	Φλεβική Αρτηριακή ?	2%	6%	Πιθανώς αυξημένη	Πιθανώς 0.1%/έτος	Πιθανώς 50% δια βίου	Εξατομίκευση
Υπερομοκυστεϊναιμία (επίπεδο > 18.5μmol/L)	Φλεβική και Αρτηριακή	5%	10%	18% MI, εγκεφαλ. ή περιφερ. αρτηρ. επεισ. <45 ετ.	Άγνωστο	Άγνωστο	AVK για 6 μην. Φυλλικό οξύ + βιτ. B ₆ + B ₁₂ → ελάττωση επιπέδων
AΦAb	Φλεβική και Αρτηριακή	1%	10%	Αυξημ. ~10% δια βίου κινδ. εγκεφαλ.	1%/έτος	23%/έτος	AVK δια βίου (INR: 3.0-3.5)
Προηγθέν ΘΕΕ	Φλεβική	-	-	Όχι αυξημένη	-	30%/8έτη	AVK για 6 μην. Έντονη προφύλ. σε καταστ. υψηλού κινδ.

ΘΕΕ σε Κληρονομικές/Επίκτητες Θρομβοφιλικές Διαταραχές-II

Διαταραχή	Αρτηρ. / Φλεβ.	Συχνότητα στο φυσ. πληθ.	Συχνότ. σε ασθ. με 1 ΘΕΕ επεισ.	Συχνότητα σε ασθ. με εγκεφαλικό ή καρδιακό επεισ.	ΕΒΦ	Συχνότ. υποτροπής	Αγωγή μετά α' ΘΕΕ
ρ.ο. αντι-συλληπτικά	Φλεβική	-	50% γυναικών ηλικ. 15-49	Όχι αυξημένη	0.4%/έτος	Υψηλή επί μη διακοπής	Διακοπή AVK για 6 μην.
Εγχείρηση	Φλεβική	-	18%	Όχι αυξημένη	50%: ορθοπεδ. 30%: ουρολογ. 30%: κοιλιακ.	-	AVK για 6 μην.
Τραύμα	Φλεβική	-	-	Όχι αυξημένη	>50%: πυέλου, ισχίου, κεφαλής ή νωτιαίου μυελού	-	Φίλτρο ΚΚΦ ή AVK για 6 μην.
Κακοήθεια	Φλεβική	2% (>60 ετών)	10%	Όχι αυξημένη	Άγνωστο	Υψηλό	Εξατομίκευση
Ακίνητο-ποίηση	Φλεβική	1%	15%	Όχι αυξημένη	Αύξηση	-	AVK για 6 μην.
Κύηση	Φλεβική	-	-	Όχι αυξημένη	Αύξ. 0.6%/έτος (x 10)	-	Ηπαρίνη έως τη λοχεία, στη συνέχεια AVK για 6 μην.
Υποκατάσταση ορμονών	Φλεβική	-	-	Όχι αυξημένη	0.4%/έτος	Άγνωστο	AVK για 6 μην. Διακοπή HRT
Νεφρωσικό σύνδρ.	Φλεβικές - ενηλίκων Αρτηριακές - παιδιών	-	-	Παιδιατρ. εγκεφαλ. και ισχαιμία/έμφρακτο μεσεντ. αγγείων ή άκρων	20% κίνδ. διαβίου	Υψηλό	Εξατομίκευση
Ηλικία	Φλεβική και Αρτηριακή	-	-	Αυξημένο	0.1% ηλικ. 40 0.10% ηλικ. 55 1.00% ηλικ. 75	-	AVK για 6 μην.

Οδηγίες Αγωγής σε Φορείς Θρομβοφιλικών Διαταραχών

Διαταραχή/Κατάσταση	Εγχείρηση, τραύμα, ακινησία	Κύηση	Λοχεία	Χρήση οιστρογόνων
Ασυμπτωματικά Άτομα				
Διαταραχές ATIII, PrC, PrS	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK Παρατεταμένη πρόληψη για 2-4 εβδ. δικαιολογείται	Κλινική παρακολούθηση Όχι αντιθρομβωτικά	AVK x 4-6 εβδ. ;	Αποτροπή Χρήση άλλων αντισυλληπτικών μέσων
π. V Leiden	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK	Κλινική παρακολούθηση Όχι αντιθρομβωτικά	AVK x 4-6 εβδ. ;	Χρήση άλλων αντισυλληπτικών μέσων Επιλογή(;) αντισυλ. β' γενιάς
Υπερομοκυστεϊναιμία	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK	Κλινική παρακολούθηση Όχι αντιθρομβωτικά	Όχι αντιθρομβωτικά	Άγνωστο
Μετάλλαξη προθρομβίνης 20210A	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK	Κλινική παρακολούθηση Όχι αντιθρομβωτικά	AVK x 4-6 εβδ. ;	Χρήση άλλων αντισυλληπτικών μέσων Επιλογή(;) αντισυλ. β' γενιάς
Συμπτωματικά Άτομα				
Διαταραχές ATIII, PrC, PrS	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK Παρατεταμένη πρόληψη για 2-4 εβδ.	Αντιθρομβωτική αγωγή με LMWH κατά τη διάρκεια της κύησης	AVK/ LMWH x 4-6 εβδ.	Αποτροπή Χρήση άλλων αντισυλληπτικών μέσων
π. V Leiden	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK Παρατεταμένη πρόληψη για 2-4 εβδ.	Αντιθρομβωτική αγωγή με LMWH κατά τη διάρκεια της κύησης	AVK/ LMWH x 4-6 εβδ.	Αποτροπή Χρήση άλλων αντισυλληπτικών μέσων
Υπερομοκυστεϊναιμία	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK	Άγνωστο	Άγνωστο	Αποτροπή Χρήση άλλων αντισυλ. μέσων
Μετάλλαξη προθρομβίνης 20210A	Συνήθης πρόληψη με LMWH/AVK	Αντιθρομβ. αγωγή με LMWH κατά τη διάρκεια της κύησης	AVK/ LMWH x 4-6 εβδ.	Αποτροπή

Προσοχή σε Ειδικά Σημεία - I(a)

Συνύπαρξη:

[αύξηση ενδεχόμενου γεωμετρικά(;)
 αλλά όχι αλγεβρικά]

1. Κληρονομική Διαταρ. → Κίνδυνος Θρόμβωσης

α) - π. V Leiden → x 4

- ένδεια αναστολέως (AT - PrC) → x 4

- π. V Leiden + ένδεια αναστολέως → x 30

β) - ένδεια αναστολέως + κύηση → x 3

γ) άλλα: μετάλλαξη προθρομβίνης
+ διαταραχή PrC → όχι

Προσοχή σε Ειδικά Σημεία - Ι(β)

2. Καρκίνος + Διαταραχές

- β' παθείς θρομβώσεις: απαντώνται στους Ca-παθείς στην ίδια συχνότητα όπως στους μη Ca-παθείς (περίπου;)
- α' παθείς θρομβώσεις: η διερεύνηση για αφανή καρκίνο (occult) δικαιολογείται
 - αλλά: βελτίωση <
 - επιβίωσης;
 - ποιότητας ζωής;
- Πάντως:
 - 12% με 1ο ΘΕΕ → νέο Ca
 - σύνδρομο Trousseau = σπάνιο

Προσοχή σε Ειδικά Σημεία - II

Συνύπαρξη (συνέχεια)

- ▲ Κληρονομική διαταραχή: Μετάλλαξη προθρομβίνης + PrC όχι ιδιαίτερος κίνδυνος
- ▲ Κύηση / λοχεία:
 - κίνδυνος ΘΕΕ $\begin{cases} 0,5/1000 \text{ γυναίκες} \\ \times 10 \text{ αν (+) κληρον. διαταραχή} \end{cases}$
- ▲ Τραύμα: 50% κίνδυνος ΘΕΕ
 - με προληπτική αγωγή: ↓ κατά 75%
- ▲ Ορθοπεδικές εγχειρήσεις: 40-50% κίνδυνος ΘΕΕ (+) διαταραχή: ↑↑↑
- ▲ Άλλες εγχειρήσεις: κοιλίας
 - ουρολογικές
 - νευροχειρουργικές - ογκο-
 - λογικές - γυναικολογικές

A. Screening : έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων
(προσπάθεια πρόβλεψης του τι
θα συμβεί)

B. Testing : έλεγχος συμπτωματικών ατόμων
(προσπάθεια εξήγησης του τι συνέβη)

Σημασία: - οικονομική > κόστος - ωφέλεια
- κοινωνική
- ψυχολογική - συμβουλευτικός ρόλος ιατρού
- ιατρική σε άτομα με πιθανότητα
θρομβοεμβολικού κινδύνου

- «*Thrombophilia Profiles*» Cambridge
1990 ↑ - 1995 ↑↑ - 1999 ↑↑↑
- *British Society of Haematology*
- *Leiden Thrombophilia Group* (έτος)????

Screening αδιακρίτως για θρομβοφιλία δεν συνιστάται λόγω:

- ⊙ Χαμηλής συχνότητας στο γενικό πληθυσμό
- ⊙ Χαμηλής διεισδυτικότητας (penetrance) εκδηλώσεων στους φορείς και των συχνότερων διαταραχών (π. V Leiden – G20210A)
- ⊙ Απουσίας ασφαλούς και οικονομικής χρονίας προληπτικής αγωγής επί διαπιστωθείσης θρομβοφιλίας

Screening ειδικότερα σε:

- Ομοζυγώτες για π. V Leiden ή G20210A (ΘΕΝ 10-30%) ή και φορείς ≥ 2 διαταραχών (ΘΕΝ $\simeq 75\%$)
- Ασυμπτωματικούς φορείς – screening μόνο επί (+) οικογ. ιστορικού
- PrC – προσοχή στα κουμαρινικά
- AT – κύηση – λοχεία – LMWH
- Hcy - MTHFR
- Για λήψη ορμονών – επί + οικογ. ιστορ. (ΗΠΑ) απλώς ενθαρρύνεται το screening

Αντιμετώπιση (οδηγίες ACCP 2008-2012)

- Επί ΘΕΝ – ως και στους μη θρομβοφιλικούς αρχικά UF ή LMWH – per os κουμαρινικά για 3-6-12 μήνες (INR: 2-3)
- Επί θρομβοφιλίας (π.χ. π. V Leiden – G20210A) αντιθρομβωτική αγωγή μετά 2 ΘΕΕ; Άλλως όχι
- Προληπτικώς επί συνύπαρξης επιβαρυντικών παραγόντων (χειρ. – τραύμα – κάταγμα - κύηση κ.λ.π.)
- Επί ΑΦΣ – χρονία αντιθρομβωτική αγωγή μετά από ≥ 2 ΘΕΕ και επί συνύπαρξης π. κινδύνου
- Χρονία αντιθρομβωτική αγωγή σε άτομα με ≥ 2 επεισόδια ΘΕΝ άσχετα από παρουσία ή όχι θρομβοφιλίας.

Συμπεράσματα

- Η θρομβοφιλία εύκολα διαγιγνώσκεται και αντιμετωπίζεται.
- Προσοχή σε υπερ-εκτιμήσεις
- Προσοχή σε επιβαρυντικούς παράγοντες
- Η άμεση θερ. αγωγή ως επί μη θρομβοφιλίας
- Η προληπτική αγωγή εξατομικεύεται ανάλογα με παρουσία διαταραχών (+) ή (-) οικογ. ιστορικό



