

Έλεγχος Συγγενούς Θρομβοφιλίας: Σε ποιόν, πότε και πώς

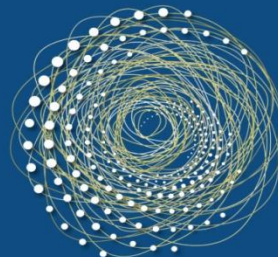
Θ. Λεωνιδοπούλου
Αιματολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
Αιματολογική Κλινική- ΓΝΑ Σισμανόγλειο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

31^ο Έτος

Ημέρες Παθολογίας 2023

"Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία"



Ξενοδοχείο
Crowne Plaza
Αθήνα

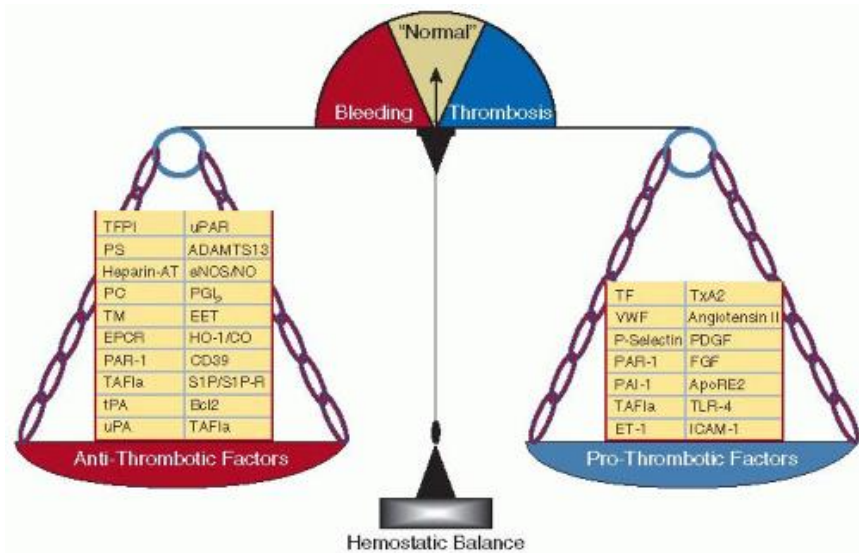
ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ

18 ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
(CME-CPD CREDITS)

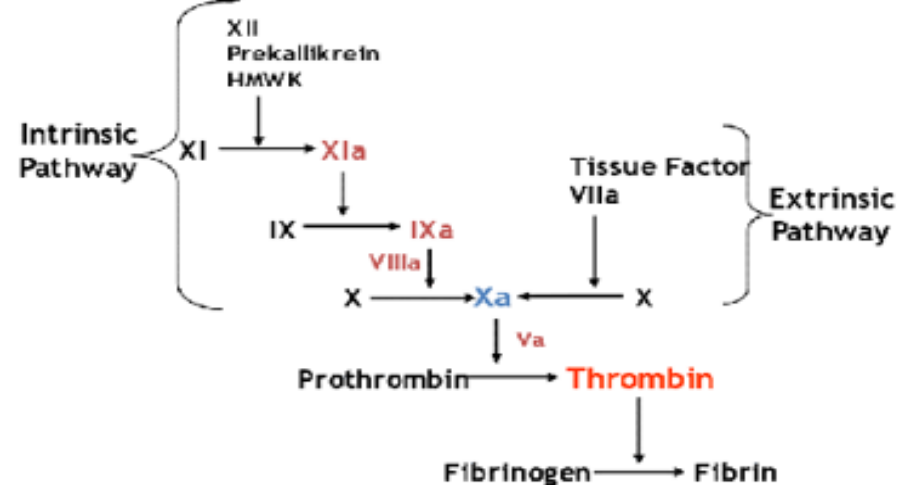
30 Μαρτίου έως
01 Απριλίου
2023

ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών πρωτεϊνών για την εξασφάλιση απρόσκοπτης ροής του αίματος



The Coagulation "Cascade"



ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Θρομβοφιλία είναι διαταραχή που συνδέεται με αυξημένη τάση για θρόμβωση

- **Κληρονομική** ή **επίκτητη** μεταβολή του αιμοστατικού ή ινωδολυτικού μηχανισμού
- Φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις

Martinelli I et al. Crit Care Med 2010;38(2 suppl):S3-S9

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κληρονομικοί παράγοντες που έχουν ισχυρή συσχέτιση με εκδήλωση θρόμβωσης

ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Ετεροζυγώτες για FV Leiden
- Ετεροζυγώτες για τη μετάλλαξη II G20210A
- **ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**
- Έλλειψη AT
- Έλλειψη PrC
- Έλλειψη PrS
- Ομοζυγώτες για FV Leiden
- Ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη II G20210A
- Διπλοί ετεροζυγώτες για ένδεια ανασταλτών ή μεταλλάξεων

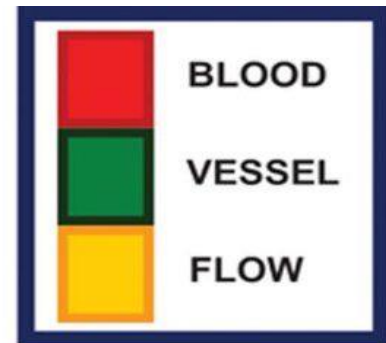
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

	Prevalence in the general population (%)	Prevalence in VTE cohort (%)	Annual VTE Risk (%/y)
Antithrombin deficiency	0.02	0.5	1.1
Protein C deficiency	0.15	6	0.7
Protein S deficiency	0.1	2	0.3
FV Leiden heterozygous	5	16	0.5
FV Leiden homozygous	0.004	0.01	1.3
FII G20210A heterozygous	2	7	0.4
FII G20210A homozygous	0.1	2	1.1
FV Leiden/FII heterozygous	0.1	3	0.5

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ (ΚΘ)

- Η κληρονομική θρομβοφιλία (ΚΘ) εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με φλεβικές θρομβώσεις
- Εκδηλώνεται συνήθως ως **φλεβική θρομβοεμβολική νόσος** (venous thromboembolism disease-VTE)
- Η VTE περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep venous thrombosis-DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (pulmonary embolism-PE)
- Η ΚΘ εμφανίζει **ασθενή συσχέτιση με αρτηριακές θρομβώσεις και με μαιευτικές επιπλοκές**

Τριάδα του Virchow



HYPERCOAGULABILITY

- Major surgery / trauma
- Malignancy
- Pregnancy (post-partum)
- Inherited thrombophilia
- Infection and sepsis

- Inflammatory Bowel Disease
- Autoimmune condition
- **Estrogen therapy**
- **Inflammation**
- **Dehydration**

VASCULAR DAMAGE

- Thrombophlebitis
- Cellulitis
- Atherosclerosis
- Indwelling catheter / heart valve
- Venepuncture
- **Physical trauma, strain or injury**
- **Microtrauma to vessel wall**

CIRCULATORY STASIS

- Immobility
- Venous obstruction (obesity, tumour, pregnancy)
- Varicose veins
- Atrial fibrillation or left ventricular dysfunction
- **Congenital abnormalities affecting venous anatomy**
(e.g., May-Thurner and Paget-Schroetter syndrome)
- **Low heart rate (bradycardia) and low blood pressure**

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Provoking risk factors	Non-provoking risk factors	Genetic risk factors
Cancer	Age > 60 years	Antithrombin-deficiency
Surgery	Sex	Antithrombin-resistance
Trauma	Ethnicity	Protein C deficiency
Acute infection	Oral contraceptive	Protein S deficiency
Immobilization	Hormone therapy	Factor V-Leiden (G1691A)
Pregnancy	BMI	Factor II-Mutation (G20210A)
Post-partum period		Elevated FVIII level
Long distance travel		Dysfibrinogenemia
Hospitalization		Blood group Non-O
Catheterization		Loci for VTE susceptibility: <i>TSPAN15</i> , <i>SLC44A2</i>

Adapted from [22] and [83]

Crous-Bou M et al.Semin Thromb Hemost 2016;42(8):808-820

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΕΜΜΕΝΟΝΤΕΣ

- Άρρεν φύλο
- **Ηλικία > 65 έτη**
- **Ενεργός καρκίνος**
- **Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα**
- **ΡΝΗ**
- **Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο**
- Νόσος Behcet - Hughes-Stovin σύνδρομο
- Cushing σύνδρομο
- Klinefelter σύνδρομο
- Δρεπανοκυτταρική νόσος
- Κληρονομική θρομβοφιλία

ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ ΕΜΜΕΝΟΝΤΕΣ

- Κληρονομική θρομβοφιλία
- BMI > 30 kg/m²
- Μεταθρομβωτικό σύνδρομο
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Παράλυση κάτω άκρων
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΠΑΡΟΔΙΚΟΙ

- Χειρουργική επέμβαση
- Τραύμα
- Καισαρική τομή
- Κύηση-Λοχεία
- Βαριά λοίμωξη
- Νεφρωσικό σύνδρομο

ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ ΠΑΡΟΔΙΚΟΙ

- Κάπνισμα
- Αφυδάτωση
- Θεραπεία με οιστρογόνα
- Κιρσοί
- Ακινησία – Ταξίδι > 4 ώρες
- Χημειοθεραπεία
- Θεραπεία με τεστοστερόνη

Πρέπει να γίνεται έλεγχος θρομβοφιλίας στο γενικό πληθυσμό?

ΟΧΙ – ΔΕΝ ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ

- Μικρή διεισδυτικότητα των συχνότερων ήπιων διαταραχών
- Χαμηλή συχνότητα συμπτωματικών καταστάσεων στο γενικό πληθυσμό
- Δεν υπάρχει ασφαλής και φθηνή μέθοδος για προφύλαξη

Simpson EL et al. Health Technol Assess 2009;13(2):1-91

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

- Η Κληρονομική θρομβοφιλία per se δεν αποτελεί ασθένεια
- Η ανεύρεση μοριακής βλάβης αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα / μειωμένη δυνατότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει θρομβογόνα ερεθίσματα
- Μπορεί να μην συνδυαστεί ποτέ με θρόμβωση στη ζωή ενός ατόμου
- Ο αδιάκριτος έλεγχος πρέπει να αποφεύγεται γιατί ενέχει τον κίνδυνο να αναδείξει ένα μεγάλο αριθμό ατόμων με προθρομβωτική διάθεση που όμως μπορεί ποτέ να μην αναπτύξουν θρόμβωση κατά τη διάρκεια της ζωής του
- Σε μεγάλο ποσοστό θρομβώσεων δεν διαπιστώνεται κάποια από τις γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές

Μειονεκτήματα ελέγχου θρομβοφιλίας

- **Οικονομικό κόστος** – επιβάρυνση ατόμου και συστήματος υγείας
- **Ψυχολογικές επιπτώσεις** - άγχος, στιγματισμός
- **Λάθος εφησυχασμός** - ο αρνητικός έλεγχος ΚΘ δεν αποκλείει την κληρονομική προδιάθεση για θρόμβωση (ενδεχόμενο ύπαρξης μιας άγνωστης μέχρι σήμερα κληρονομικής διαταραχής που να αυξάνει τον κίνδυνο για θρόμβωση)
- Ίσως ανώφελη επιθετική θεραπεία
- Επιπτώσεις στα ασφαλιστικά προγράμματα

Moll S. J Thromb Thrombolysis 2006;21:7-15

Πού στοχεύει ο έλεγχος θρομβοφιλίας?

- Δευτερογενής πρόληψη (αποφυγή υποτροπής θρομβωτικών επεισοδίων)
- Συμβουλευτική συγγενών
- Ερμηνεία
- Τροποποίηση του είδους, της δόσης και της διάρκειας της κατάλληλης αγωγής

Moll S. J Thromb Thrombolysis 2006;21:7-15

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Thrombophilia	General Population	First VTE	Recurrent VTE
	Prevalence (%)	Relative Risk	Relative Risk
Antithrombin deficiency	0.02-0.2	5-8	0.5
Protein C deficiency	0.2-0.4	5-8	2.5
Protein S deficiency	<0.5	1.7-8	2.5
Factor V Leiden heterozygous	3-7	4.9-9.7	1.3
Factor V Leiden homozygous	0.02	40-80	—
Prothrombin G20210A	1-3	1.9-3.8	1.4
Factor V Leiden + prothrombin G20210A	0.01	20-50	2.5

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.

Note: Relative Risk first VTE, References: Antithrombin deficiency^{17,22}, Protein C deficiency^{17,18,22}, Protein S deficiency^{17,22}, Factor V Leiden heterozygous^{21,36}, Factor V Leiden homozygous¹⁹, Prothrombin G20210A²¹, Factor V Leiden + Prothrombin G20210A²¹. Relative Risk recurrent VTE, References: Antithrombin deficiency^{26,34}, Protein C deficiency³⁴, Protein S deficiency³⁴, Factor V Leiden heterozygous^{25,28}, Prothrombin G20210A²⁷, Factor V Leiden + Prothrombin G20210A^{31,33}.

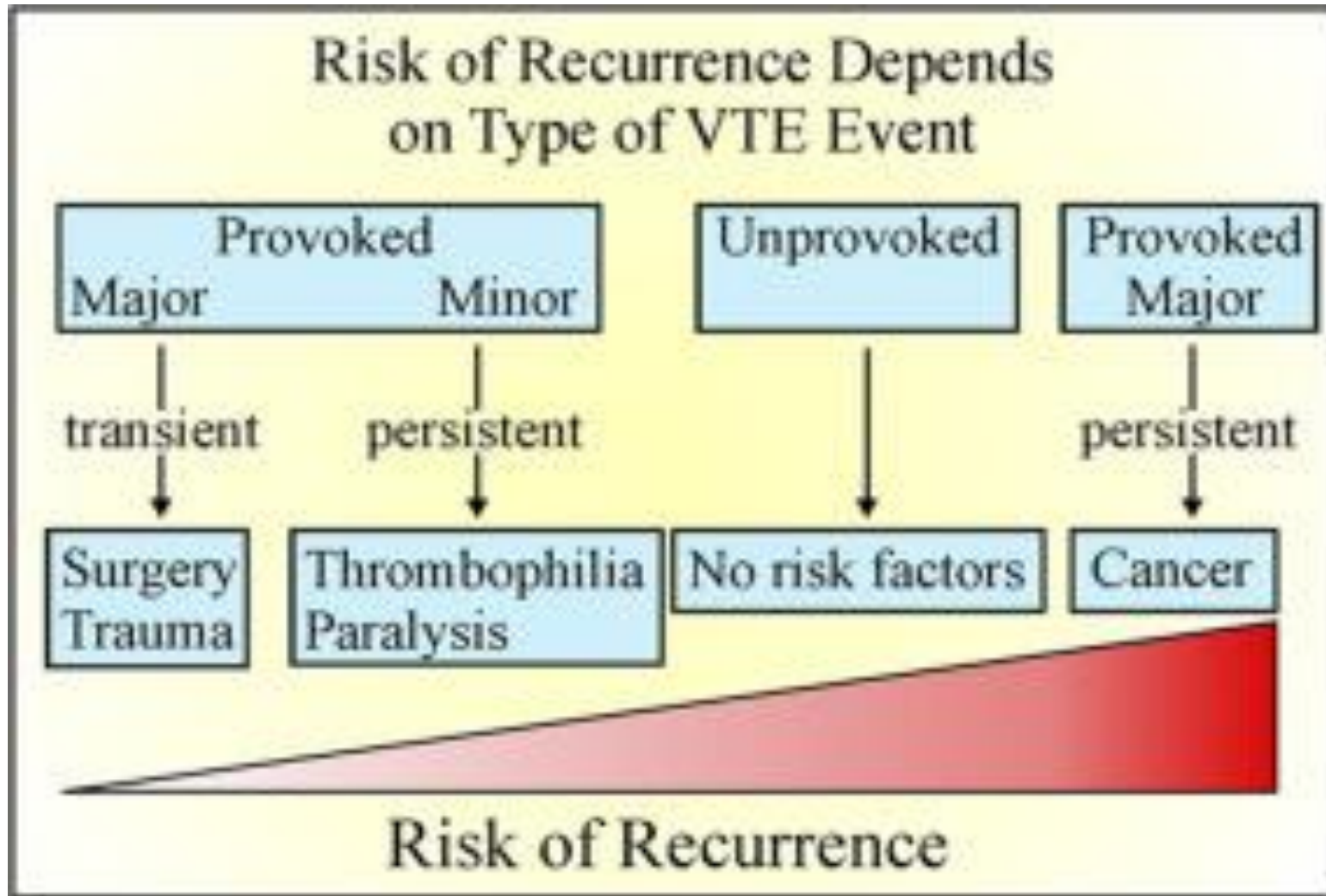
ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

- Η ύπαρξη θρομβοφιλίας **έχει ελάσσονα επίπτωση στην εμφάνιση υποτροπής της VTE** (μελέτες δεν κατέδειξαν μείωση κινδύνου υποτροπής)
- Ο κίνδυνος υποτροπής της VTE ποικίλει με το χρόνο και είναι υψηλότερος τους πρώτους 6-12 μήνες ενώ φτάνει στο 30% των ασθενών στη δεκαετία

M. COPPENS et al. Testing for thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis .J Thromb Haemost 2008;6(9)

- **Ο κίνδυνος υποτροπής προβλέπεται καλύτερα βάσει των κλινικών παραγόντων**

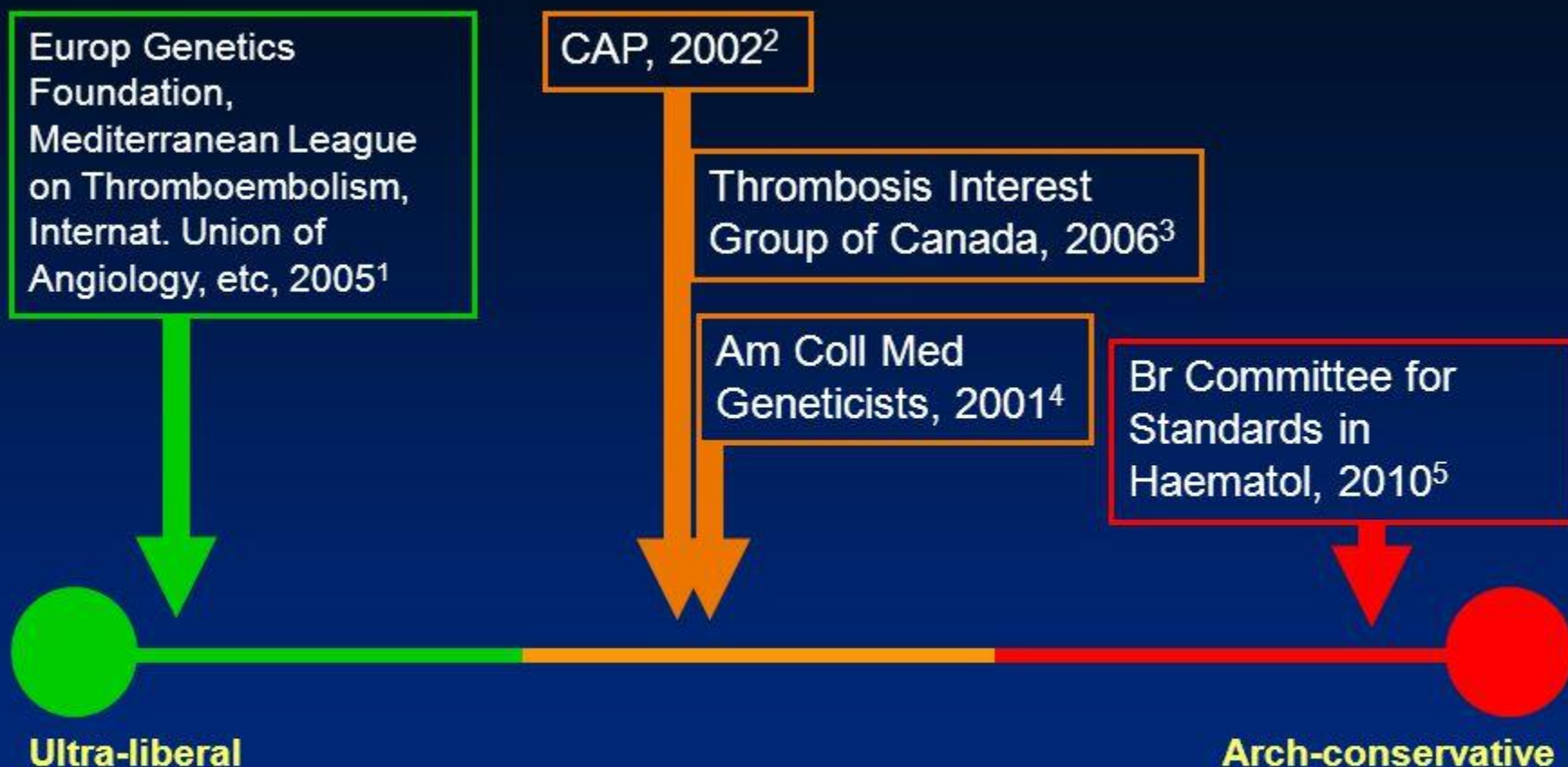
ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ



Έλεγχος θρομβοφιλίας

- Ο έλεγχος αποτελεί συνήθη πρακτική **σε μη επιλεγμένους ασθενείς μετά ένα θρομβωτικό επεισόδιο** παρά το γεγονός ότι μπορεί να μην υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν την κλινική του χρησιμότητα
- Υπέρ αυτής της αμφισβήτησης είναι ότι το θρομβοφιλικό status δεν έχει επίδραση στην έκβαση των θρομβώσεων, στην υποτροπή ή διαφοροποίηση στην θεραπευτική αντιμετώπιση

Which Patient to Test for Thrombophilia?



1. Nicolaidis AN, et al. *Int Angiol*. 2005;24:1-26.
2. Van Cott EM, et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1281-1295.
3. The Thrombosis Interest Group of Canada. Available at: <http://www.tigc.org/eguidelines/hypercoagstates.htm>.
4. Grody WW, et al. *Genet Med*. 2001;3:139-148.
5. Baglin T, et al. *Br J Haematol*. 2010;149:209-220.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν είναι ενιαίες/ομοιογενείς και δημιουργήθηκαν για να αντιμετωπισθούν πρακτικές ελέγχου χωρίς διάκριση και παρανοήσεις σχετικά με το ρόλο της θρομβοφιλίας στη VTE
- **American Society of Hematology (ASH) 2013 "Choosing Wisely"**: Ασθενείς με VTE και μείζων παροδικό παράγοντα κινδύνου (πρόσφατο χειρουργείο, κακοήθεια, κύηση) δεν χρήζουν έλεγχο θρομβοφιλίας (Hicks LK et al. Blood 2013;122:3879-83)
- **American College of Chest Physicians (ACCP) 2016** δεν περιλαμβάνουν συστάσεις για έλεγχο θρομβοφιλίας (Kearon C et al. Chest 2016;149:315-52)

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

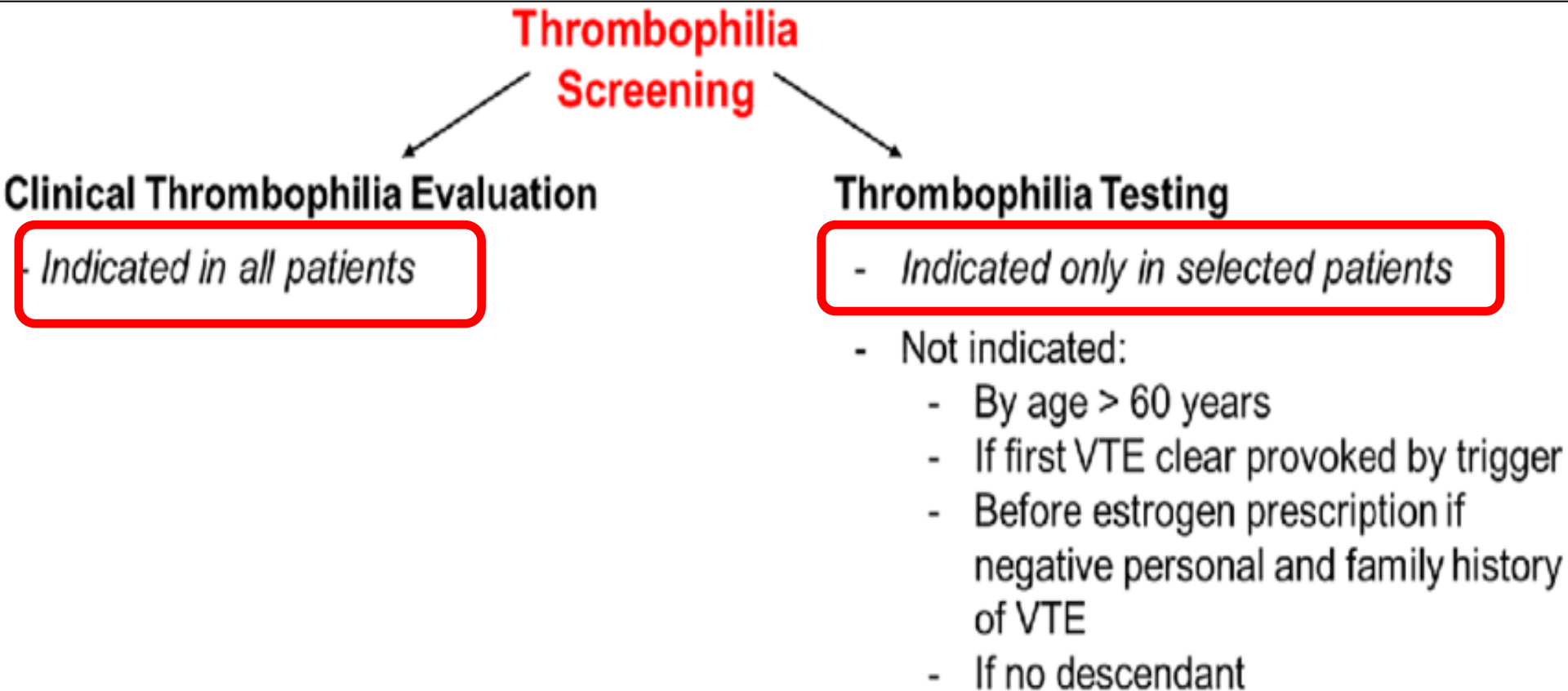
- **NICE** δε συνιστά έλεγχο θρομβοφιλίας σε αυτούς που λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή ή σε θρόμβωση σχετιζόμενη με παράγοντα κινδύνου (NICE guideline 2020)
- Κατευθυντήριες οδηγίες της **British Society of Hematology (BSH, BCSH)**
Ο έλεγχος θρομβοφιλίας θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε εκείνους τους ασθενείς στους οποίους από το αποτέλεσμα του ελέγχου που θα προκύψει θα επηρεαστεί η θεραπευτική απόφαση, ή στα άτομα που θα ωφεληθούν από στοχευμένη θρομβοπροφύλαξη (Br J Haematol 2022;198:443-458)
- Παρά την πληθώρα των πληροφοριών για την ύπαρξη θρομβοφιλικών παραγόντων **οι συστάσεις προέρχονται ακόμη από σχετικά αδύναμα αποδεικτικά στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες ή γνώμες ειδικών** (απουσία τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών για τη χρησιμότητα ελέγχου θρομβοφιλίας)

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

- Η VTE θεωρείται **πολυπαραγοντική** νόσος και τελική κλινική εκδήλωση της αλληλεπίδρασης γενετικών, επιγενετικών και επίκτητων προδιαθεσικών παραγόντων
- Ο έλεγχος για κληρονομική θρομβοφιλία πρέπει να αντιπροσωπεύει μια **συνολική εκτίμηση του θρομβοφιλικού προφίλ του ασθενούς** και όχι ένα μεμονωμένο εργαστηριακό τεστ

Morange PE et al. Thromb Haemost 2015;114(5):910-919

Έλεγχος Θρομβοφιλίας



Έλεγχος Θρομβοφιλίας

Η **κλινική εκτίμηση** της θρομβοφιλίας σε **όλους** τους ασθενείς συνίσταται:

- **Ατομικό ιστορικό** (θρόμβωσης, συνυπάρχουσες παθήσεις, εκτίμηση επίκτητων παραγόντων κινδύνων για θρόμβωση)
- **Οικογενειακό ιστορικό** (θρόμβωσης)
- **Φυσική εξέταση**
- **Βασικός εργαστηριακός έλεγχος**

Έλεγχος Θρομβοφιλίας

Βασικός εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος και επίχρισμα
- Βιοχημικός έλεγχος (νεφρική, ηπατική λειτουργία, δείκτες λοίμωξης, LDH)
- Αδρός έλεγχος πήξης (PT, aPTT, ινωδογόνο, D-Dimer)
- Έλεγχος για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου (LA), αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης (ACA) και έναντι β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti β2-GPI)

Έλεγχος Θρομβοφιλίας

Στοχευμένη **Επιλογή** του ασθενούς που θα υποβληθεί σε συμπληρωματικό έλεγχο με εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις κληρονομικής θρομβοφιλίας

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

- **Κλινικοί παράγοντες** όπως η **φύση του θρομβωτικού επεισοδίου**, η **παρουσία ή όχι παραγόντων κινδύνου**, η **ισχύς** τους (μείζονες παράγοντες κινδύνου πχ χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονες παράγοντες κινδύνου πχ ταξίδι) και το **οικογενειακό ιστορικό καθοδηγούν τη λήψη αποφάσεων** παρά ο εργαστηριακός έλεγχος
- Η επίπτωση του 1^{ου} θρομβοεμβολικού επεισοδίου αυξάνει γεωμετρικά με την **ηλικία** (>60 έτη): Δεν ενδείκνυται ο έλεγχος ΚΘ σε ασθενείς άνω των 60 ετών

Colucci G. Tsakiris D. J Thromb Thrombolysis 49;618-629 (2020)

Έλεγχος θρομβοφιλίας

- Το **θετικό οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης** (πρώτου βαθμού συγγένεια) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για VTE (2.5-4.2 φορές αυξημένος κίνδυνος)
- Ο κίνδυνος είναι **ανεξάρτητος** της παρουσίας κληρονομικής θρομβοφιλίας

Noboa S et al. Thromb Res 2008;122:624-629

Bezemer ID et al. Arch Intern Med 2009;169:610-615

Κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με VTE που υπαινίσσονται κληρονομική θρομβοφιλία

Η παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας υπονοείται

- Θρόμβωση σε νεαρή ηλικία (<40-50 έτη)
- Οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης-συγγενείς α' βαθμού με θρόμβωση σε νεαρή ηλικία (VTE ως δύο γενιές)
- Θρόμβωση μετά ελάσσονα εκλυτικό παράγοντα ή ιδιοπαθής
- Υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια
- Θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις

Colucci G. Tsakiris D. J Thromb Thrombolysis 49;618-629 (2020)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

- **Νέοι ασθενείς (<40 ετών)** με πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης
- **Ασθενείς <50 ετών με πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης μη προκλητό ή προκλητό από ελάσσονες παράγοντες κινδύνου** (ταξίδι, κύηση, οιστρογόνα)
- Ασθενείς με **υποτροπιάζουσες θρομβώσεις** ανεξάρτητα παρουσίας παραγόντων κινδύνων
- **Ασθενείς με θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις** (θρόμβωση εγκεφαλικής, μεσεντέριας, ηπατικής φλέβας, αμφιβληστροειδικής φλέβας)
- **Άτομα με οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης** (συγγενείς πρώτου βαθμού και θρόμβωση σε ηλικία <50 ετών)
- **Ασθενείς με επαγόμενη από τη βαρφαρίνη νέκρωση του δέρματος και νεογνά και παιδιά με κεραυνοβόλο πορφύρα** που δε σχετίζεται με σήψη

Stevens SM et al. Thromb Thrombolysis 2016;41(1):154-164

Pernod G et al. J Mal Vasc 2009;34(3):156-203

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

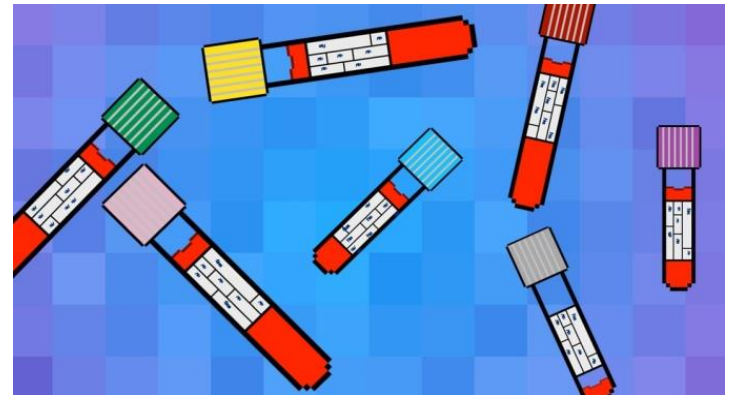
ΟΧΙ

- Σε νοσηλευόμενους ασθενείς για τον καθορισμό του κινδύνου θρόμβωσης
- Σε ασθενείς άνω των 60 ετών
- Σε θρομβώσεις που οφείλονται σε καθετήρες
- Σε θρομβώση φλέβας του αμφιβληστροειδούς
- Σε επιπολής θρομβοφλεβίτιδα
- Σε αρτηριακές θρομβώσεις
(μόνο αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα σε νέους ασθενείς <60 ετών ή όταν τα επεισόδια υποτροπιάζουν επί απουσίας παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου –επί αρνητικού APS προσδιορισμός ομοκυστεΐνης)
- Για λήψη αντισυλληπτικών ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης
(μόνο επί θετικού οικογενειακού ιστορικού και μόνο τον συγκεκριμένο παράγοντα)
- Σε μαιευτικές επιπλοκές οφειλόμενες σε πλακουντιακή παθολογία

Έλεγχος Συγγενούς Θρομβοφιλίας

- Μέτρηση επιπέδων φυσικών ανασταλτών της πήξης
 - Αντιθρομβίνη (AT) – Δραστικότητα και επί χαμηλής τιμής και Ag
 - Πρωτεΐνη C - Δραστικότητα και επί χαμηλής τιμής και Ag
 - Πρωτεΐνη S – Δραστικότητα και free Ps Ag
- Μοριακός έλεγχος: PCR ανίχνευση μεταλλάξεων
 - FV Leiden (90% των περιπτώσεων με αντίσταση στην aPC)
 - FIIG20210A

Bauer KA Ann Int Med 2001



Έλεγχος Συγγενούς Θρομβοφιλίας

- Οι πολυμορφισμοί MTHFR (C677, 1298A) δε σχετίσθηκαν με αυξημένο κίνδυνο VTE ή υποτροπής

Οπότε δε συστήνεται έλεγχός τους

- Άλλες σπανιότερες μεταλλάξεις ή συνδυασμός πολυμορφισμών (**β-fibrinogen-455 G>A, apolipoprotein E, PAI-1 4G/5G κλπ**) επίσης δε συμπεριλαμβάνονται στον έλεγχο θρομβοφιλίας για τον ίδιο λόγο

Gohil R et al. Thromb Haemost 2009;102(2):360-70

Naess IA et al. Br J Haematol 2008;141:529-35

Έλεγχος Θρομβοφιλίας

- Σε εξειδικευμένα εργαστήρια
- Έμπειρο προσωπικό του εργαστηρίου, ανάλυση από ειδικό κλινικό ιατρό με συνεκτίμηση όλων των παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ Πότε?

Στην **οξεία φάση του θρομβοεμβολικού επεισοδίου:**

- Ελάττωση των ανασταλτών της πήξης
(πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, ΑΤΙΙΙ)
 - Αύξηση ινωδογόνου και παράγοντα FVΙΙΙ
- **Ο έλεγχος να διενεργείται 6-8 εβδομάδες αργότερα**

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ Πότε?

Κατά τη θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή:

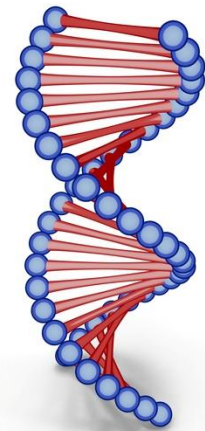
- Η κλασική ηπαρίνη δύναται να ελαττώσει τα επίπεδα της AT
- Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K ελαττώνουν τα επίπεδα C και S
- Τα DOACs επηρεάζουν τη μέτρηση του LA ή των επιπέδων S
- Η αντιπηκτική αγωγή επηρεάζει τη μέτρηση του LA

➤ **Έλεγχος 6-8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής**



ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ Πότε?

Ο έλεγχος με μεθόδους PCR για τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ή της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης μπορεί να γίνει σε **οποιοδήποτε χρόνο σε σχέση με το θρομβωτικό επεισόδιο και ανεξάρτητα από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής**



ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ Πότε?

**Η θεραπεία της οξείας θρόμβωσης δεν επηρεάζεται από
τα αποτελέσματα του ελέγχου**

γι'αυτό και εάν ενδείκνυται μπορεί να γίνει ο έλεγχος αργότερα

Μεταβολές στην αιμόσταση κατά την κύηση

Παράγοντες		Είδος μεταβολής
Αιμοπετάλια		Ενεργοποίηση
Παράγοντες πήξης	VII, VIII, IX, X, XII, vWF, ινωδογόνο	Αύξηση 20–200%
Φυσικοί ανασταλτές	Πρωτεΐνη S APCR	Ελάττωση Αύξηση
Ινωδόλυση	PAI-1, PAI-2	Αύξηση x 3



ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ Πότε?

- **Κατά την κύηση και την λοχεία** (υπερπηκτική κατάσταση)
 - Σε τουλάχιστον **8 εβδομάδες μετά το τέλος της κύησης**



- **Κατά τη διάρκεια λήψης οιστρογονικών αντισυλληπτικών**
Ελάττωση PrS, ATIII
Επικτητη APCR



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η εκδήλωση VTE είναι πολυπαραγοντική
- Προσεκτική επιλογή όσον αφορά στο ποιος πρέπει να ελεγχθεί
- Πώς θα χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα
- Γνώση των περιορισμών του εργαστηριακού ελέγχου
- Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό θρομβώσεων
- Εξατομικευμένη προσέγγιση

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο προληπτικός έλεγχος (screening) στο γενικό πληθυσμό δεν έχει νόημα
- Δε χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασυμπτωματικούς θρομβοφιλικούς
- Επιλογή στοχευμένων εργαστηριακών εξετάσεων
- Έλεγχος για κληρονομικούς και επίκτητους παράγοντες θρομβοφιλίας
- Ειδικά κέντρα
- Καλύτερη αντιμετώπιση ασθενών

ΚΑΛΟ ΠΑΣΧΑ!



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ I

Δευτερογενής πρόληψη μετά προκλητή VTE

- Όχι τεστ μετά προκλητό επεισόδιο Ένα θετικό τεστ δεν αρκεί για να καθορισθεί η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής

Δευτερογενής πρόληψη μετά μη προκλητή VTE

- Χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επιθυμεί διακοπή θεραπείας -τεστ μόνο αν τα αποτελεσματα αλλάξουν την απόφαση – αρνητικό τεστ δεν αρκεί για διακοπή θεραπείας

Scott S et al. Thromb Thrombolysis 2016;411:154-164

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΙΙ

Πρωτογενής πρόληψη σε συγγενείς ασθενών με VTE ή κθ

- Όχι τεστ σε ασυμπτωματικούς συγγενείς – το οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης θα καθορίσει τη συμβουλευτική σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου
- Πρωτογενής πρόληψη σε γυναίκες συγγενείς που θα λάβουν οιστρογόνα

Όχι τεστ σε ασυμπτωματικές συγγενείς για λήψη οιστρογόνων – τεστ μόνο αν τα αποτελέσματα θα αλλάξουν την απόφαση. Αρνητικό τεστ δεν αλλάζει τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης λόγω ιστορικού

Scott S et al. Thromb Thrombolysis 2016;411:154-164

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΙΙΙ

Πρωτογενής πρόληψη σε γυναίκες συγγενείς προς κύηση

- Όχι τεστ σε ασυμπτωματικές
- Αν συγγενής με γνωστή κθ τεστ μόνο τη συγκεκριμένη αν το αποτέλεσμα θα αλλάξει τη στρατηγική αντιμετώπισης
- Γυναίκες με ατομικό αναμνηστικό VTE μη προκλητό ή οιστρογονοεξαρτώμενο έχουν αυξημένο κίνδυνο και δεν θα ωφεληθούν από το τεστ
- Γυναίκες με πολλά μέλη οικογένειας με θρόμβωση πιθανά έχουν αυξημένου κινδύνου θρομβοφιλία πχ AT που θα επηρεάσει το χειρισμό

Scott S et al. Thromb Thrombolysis 2016;411:154-164