

ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΦΘΕ & ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ηλίας Δ. Ευμορφιάδης

Αιματολόγος

Ινστιτούτο Θρόμβωσης-Αιμόστασης

Νοσ/μείο Mediterraneo

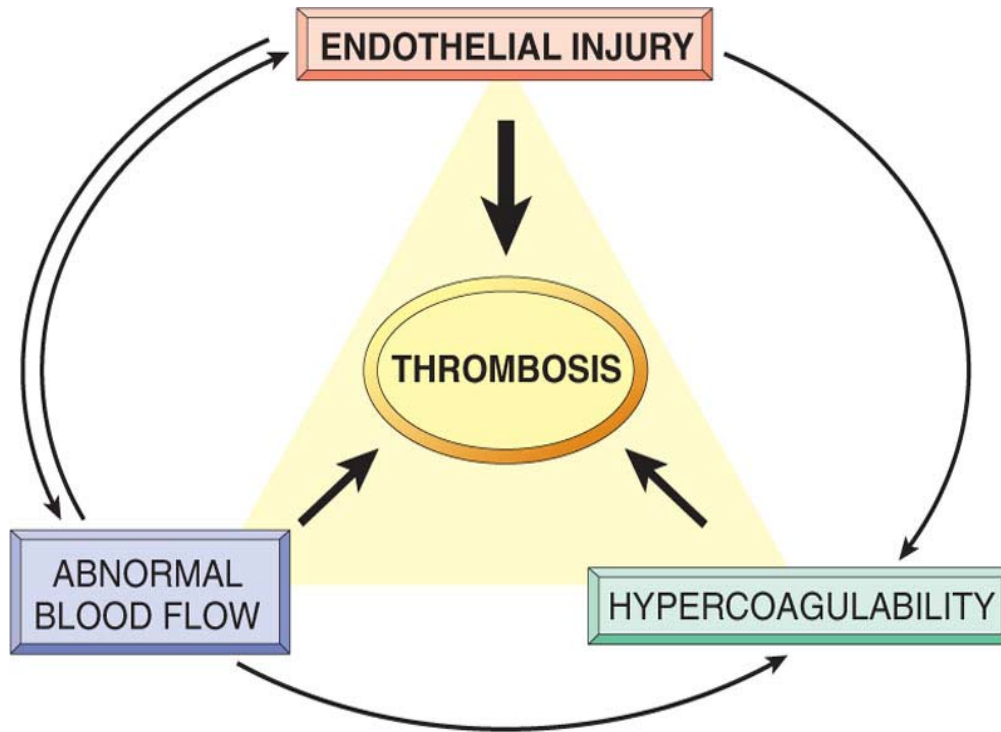
Conflict of interest



- Aspen Greece
- Bayern Greece
- Leo Greece

- Ορισμός θρομβοφιλίας
- Έλεγχος: πότε και σε ποιους ασθενείς
- Θεραπεία
- Κλινικές περιπτώσεις

Τριάδα του Virchow σήμερα



Rud. Virchow 1821-1902

1. Ανώμαλη αιματική ροή
2. Ενδοθηλιακή βλάβη
3. Υπερπηκτικότητα

Θρομβοφιλία



“Thrombophilia is a congenital or acquired condition that disturbs the balance of hemostasis towards hypercoagulability, characterized by predisposition to a first episode of VTE and increased risk of recurrence”

Clin Appl Thromb Hemost. 2013

Θρομβοφιλία

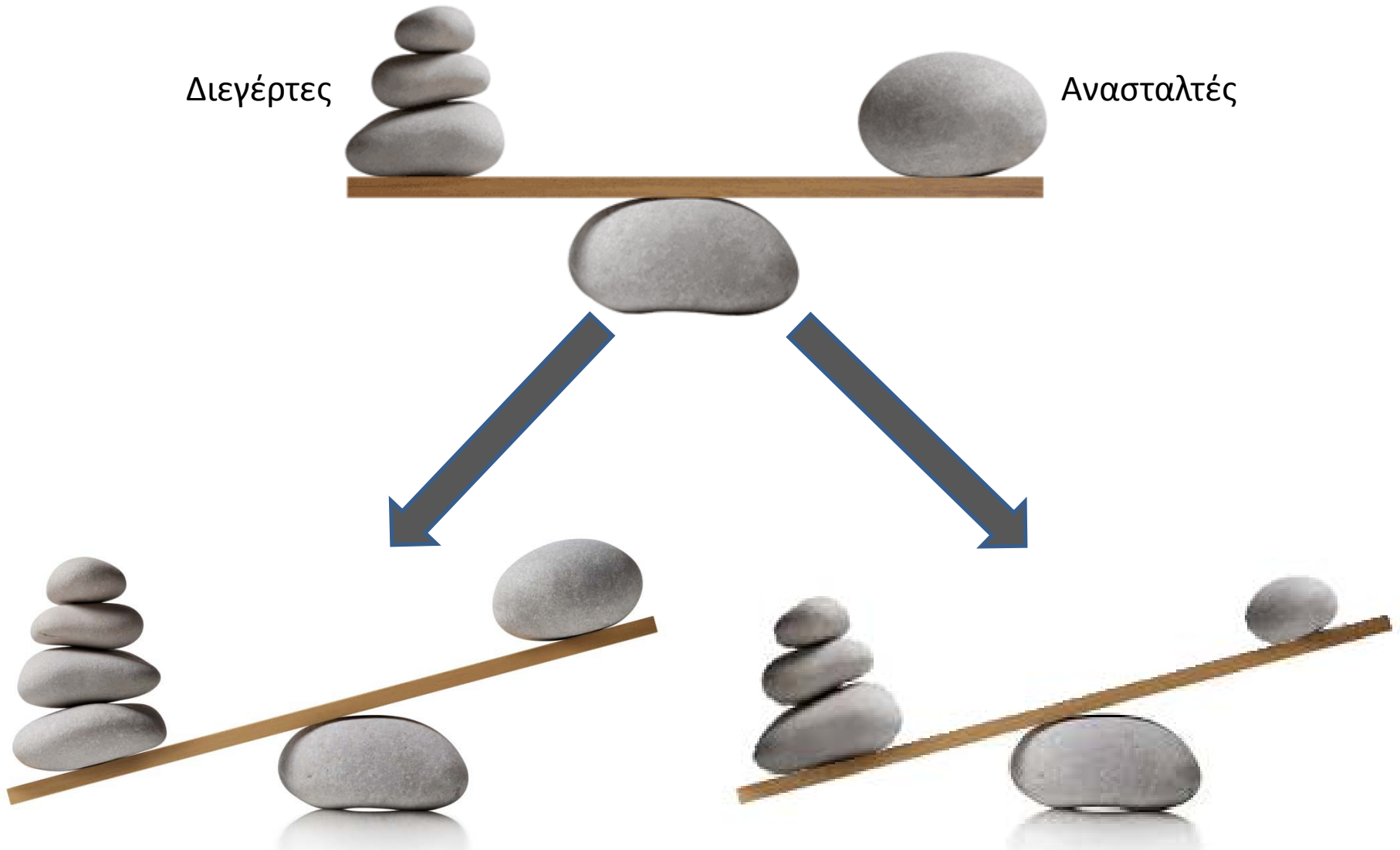
1. Έλλειψη AT
2. Έλλειψη PC
3. Έλλειψη PS
4. Μεταλλάξεις FV
5. Μετάλλαξη FII
6. Δυσινωδογοναιμία
7. Έλλειψη Πλασμινογόνου
8. Ομάδα αίματος μη-O
9. Υπερομοκυστεϊναιμία
10. Αύξηση FVIII
11. Αύξηση FIX
12. Αύξηση FXI
13. Δρεπανοκυτταρική νόσος
14. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
15. Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
16. Μετάλλαξη JAK2V617F
17. Καρκίνος
18. Αιματολογικές κακοήθειες
19. PNH
20. Φλεγμονώδη νοσήματα
21. Κύηση
22. Παχυσαρκία
23. Combined Oral Contraceptives
24. Πολυμορφισμοί: FXIII V34L, β-Fib, PAI-1, GPIIb HPA1, MTHFR, ACE, APO B, APO E, GPIa.....

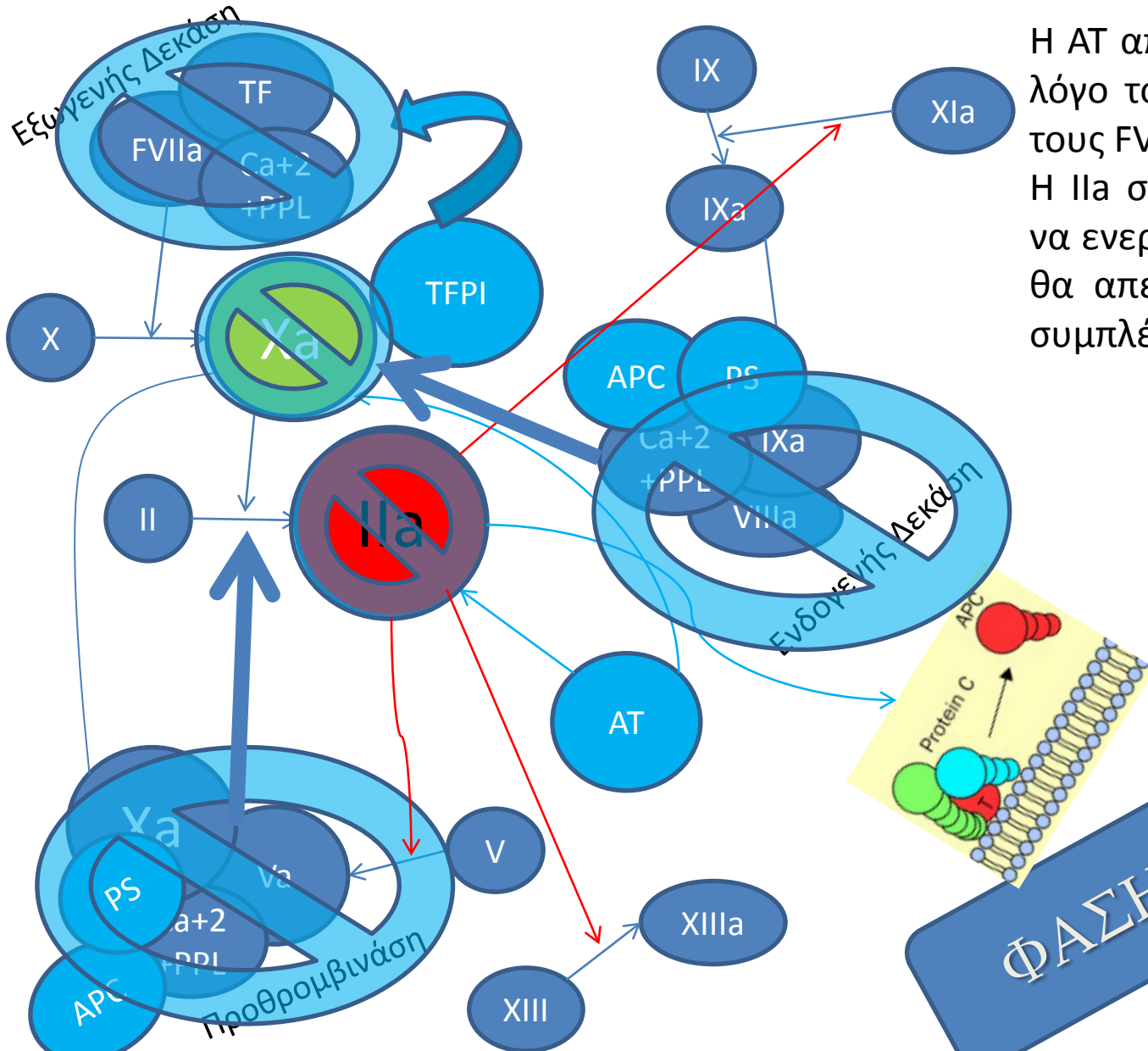
Θρομβοφιλία



Strong risk factors for VTE	Mild risk factors for VTE
Antithrombin deficiency	FV Leiden heterozygous
Combined thrombophilias	FII G20210A heterozygous
Homozygous FV Leiden or FII G20210A	Heterozygous PC deficiency
Antiphospholipid syndrome	Heterozygous PS deficiency
Homozygous deficiency of PC	
Homozygous deficiency of PS	
Neoplastic diseases	

Αιμόσταση Vs. Θρομβοφιλία

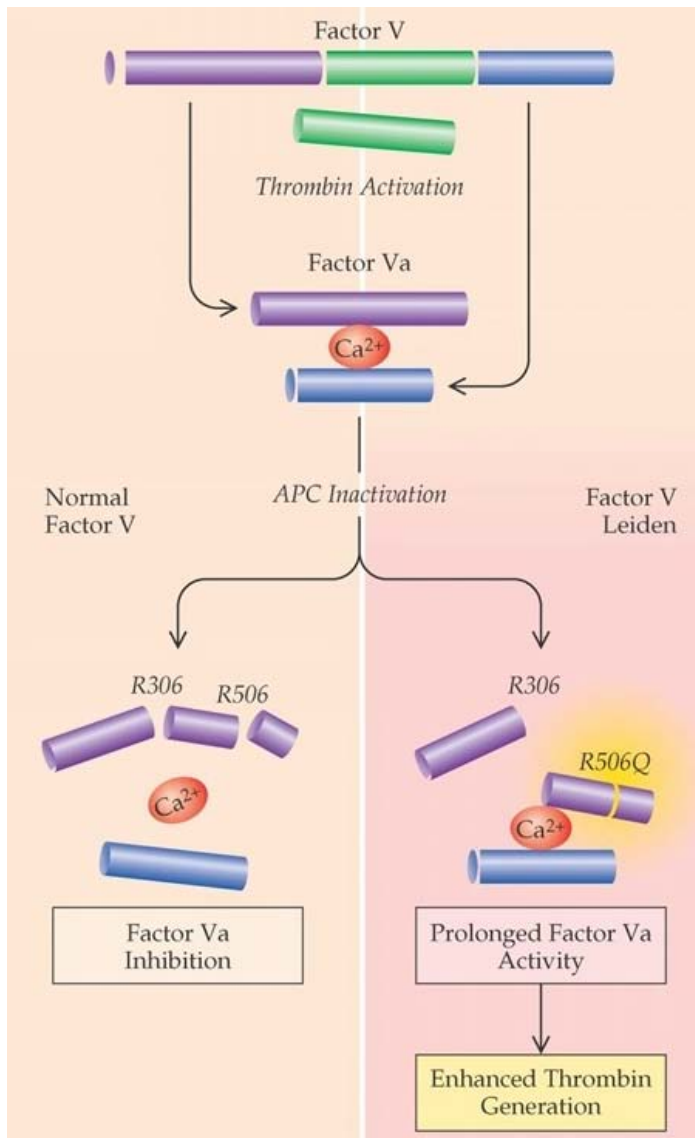




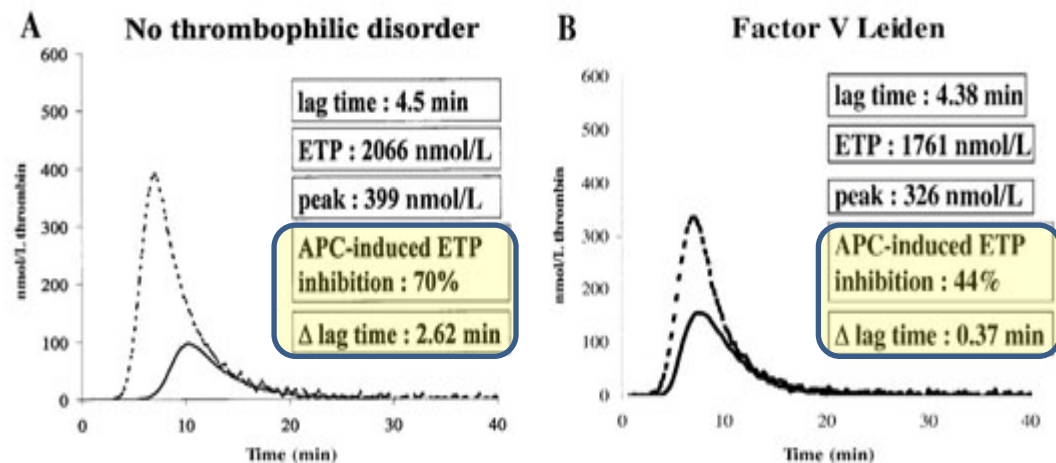
Η ΑΤ απενεργοποιεί κατά κύριο λόγο τον Xa & IIa και λιγότερο τους FVIIa, FIXa & FXIa
 Η IIa συνδέεται με την ΤΜ για να ενεργοποιήσει την PC που θα απενεργοποιεί τα ενζυμικά συμπλέγματα

ΦΑΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ

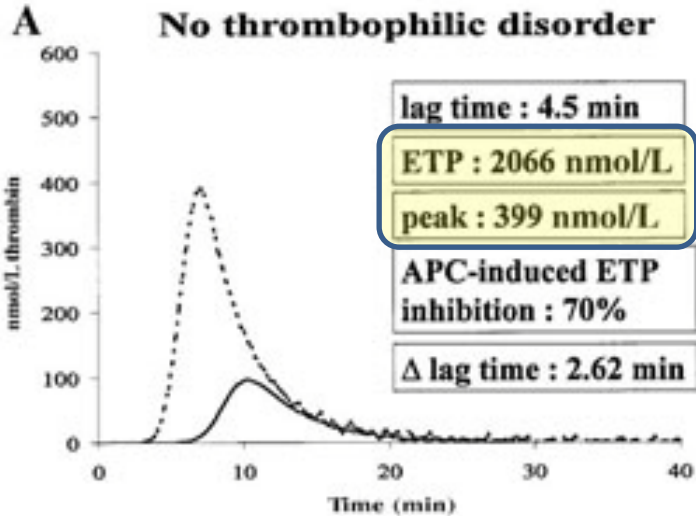
Μετάλλαξη FV Leiden (R506Q)



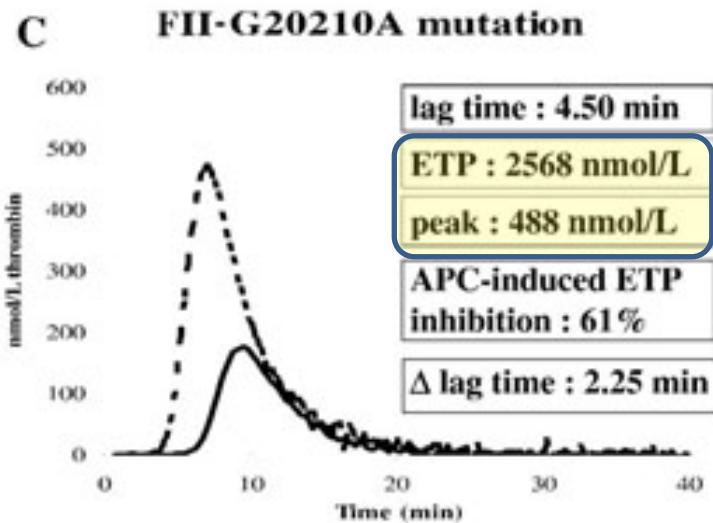
- Σημειακή μετάλλαξη στον παράγοντα V στο ένα από τα δύο κύρια σημεία δράσης της APC
- Μειωμένη (x10) απενεργοποίησή του
- Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης
- Φαινόμενο αντίστασης στην APC



Μετάλλαξη FII G20210A



- Νουκλεοτιδική αλλαγή (G->A) στη θέση 20210 του γονιδίου της προθρομβίνης
- Function gain οδηγεί σε αύξηση mRNA και πρωτεΐνης



- Αυξημένη παραγωγή προθρομβίνης ~30% HTZ ή 70% HMZ
- Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης ~25% HTZ

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ)



- Αυτοάνοσο, ACA, LAC, αντιβ2GPI
- Ενδοθήλιο, αιμοπετάλια, μονοκύτταρα, τροφοβλάστη, σύστημα του συμπληρώματος
- Τύποι: ΑΦΣ, Μαιευτικό ΑΦΣ, Καταστροφικό ΑΦΣ

- Ορισμός θρομβοφιλίας
- Έλεγχος: πότε και σε ποιους ασθενείς
- Θεραπεία
- Κλινικές περιπτώσεις

Έλεγχος Θρομβοφιλίας



Ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου ΦΘΕ

- Θρομβοπροφύλαξη
- Παράταση θεραπείας

Επιλεγμένοι ασθενείς (ηλικία, πρόκληση*,
οικογενειακό ιστορικό)

*Απρόκλητη ΦΘΕ HR 22 για παράγοντα κληρ. θρομβοφιλίας

Έλεγχος Θρομβοφιλίας



Σε ποιους ασθενείς;

1. 1^ο επεισόδιο ΦΘΕ <40 ετών
2. Θεραπεία με οιστρογόνα ή κύηση ως μόνοι παράγοντες κινδύνου
3. <60 ετών με 1^η ΦΘΕ ιδιοπαθή (απουσία σημαντικού παράγοντα κινδύνου)
4. Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ανεξαρτήτως παράγοντα κινδύνου

Έλεγχος Θρομβοφιλίας



Σε ποιους ασθενείς;

5. Υποτροπιάζουσα SVT απουσία κισμών
6. ΦΘΕ σε σπάνιες θέσεις (φλεβώδεις κόλποι, μεσεντέριος, ηπατική)
7. Δερματική νέκρωση από κουμαρινικά ή σε μη σηπτικά νεογνά
8. Ασυμπτωματικοί 1^{ου} βαθμού συγγενείς ασθενών με αποδεδειγμένη συμπτωματική θρομβοφιλία

Έλεγχος Θρομβοφιλίας



“The results of laboratory screening require interpretation by a specialist hematologist. Patients with hereditary or acquired thrombophilia should be advised and followed-up by a specialist hematologist”

Φάση θρόμβωσης, ποσοτικές/ποιοτικές μετρήσεις, χρόνος από λήψη αντιπηκτικού, είδος αντιπηκτικού, επίκτητες/παροδικές ελλείψεις ανασταλτών κτλ.

Έλεγχος Θρομβοφιλίας ?



1. Να μη διενεργείται έλεγχος θρομβοφιλίας μετά από προκλητό επεισόδιο ΦΘΕ
 2. Να μη διενεργείται έλεγχος θρομβοφιλίας μετά από επεισόδιο απρόκλητης ΦΘΕ
- Εξαίρεση: χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς που πρόκειται να σταματήσουν αγωγή, εφόσον τα αποτελέσματα μπορεί να επηρεάσουν την απόφαση

Έλεγχος Θρομβοφιλίας ?



3. Να μη διενεργείται έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασυμπτωματικούς συγγενείς ασθενών με ΦΘΕ ή με κληρονομική θρομβοφιλία
4. Να μη διενεργείται έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασυμπτωματικές συγγενείς ασθενών με ΦΘΕ ή με κληρονομική θρομβοφιλία οι οποίες σχεδιάζουν να κάνουν χρήση οιστρογόνων (ή κύηση)
 - Εξαίρεση: 1^{ου} βαθμού συγγενείς ασθενών με ΦΘΕ & γνωστή κληρονομική θρομβοφιλία εάν το αποτέλεσμα θα αλλάξει την απόφαση

- Ορισμός θρομβοφιλίας
- Έλεγχος: πότε και σε ποιους ασθενείς
- **Θεραπεία**
- Κλινικές περιπτώσεις

Θεραπεία θρομβοφιλίας

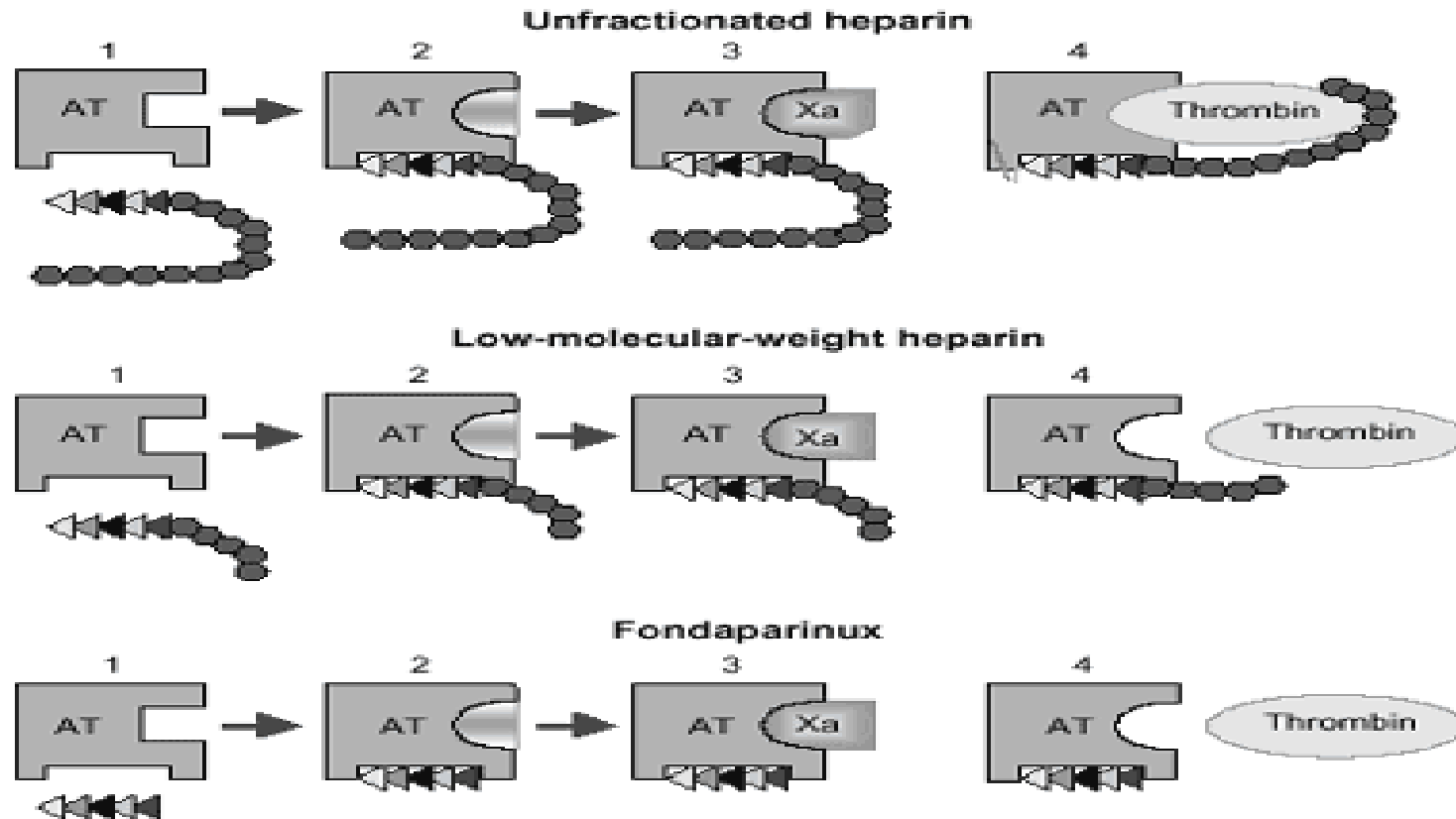


Έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών

- 2012 9th ACCP: δεν διευκρινίζει
- 2013 ICS “the presence of thrombophilia should not influence the choice of anticoagulant or the intensity of therapy (**Level of evidence : Low**)”

Η διαχείριση της ΦΘΕ στην οξεία φάση δεν διαφέρει... ?

- «αντίσταση στην ηπαρίνη» και έλλειψη ΑΤ:



Η διαχείριση της ΦΘΕ στην οξεία φάση δεν διαφέρει... ?

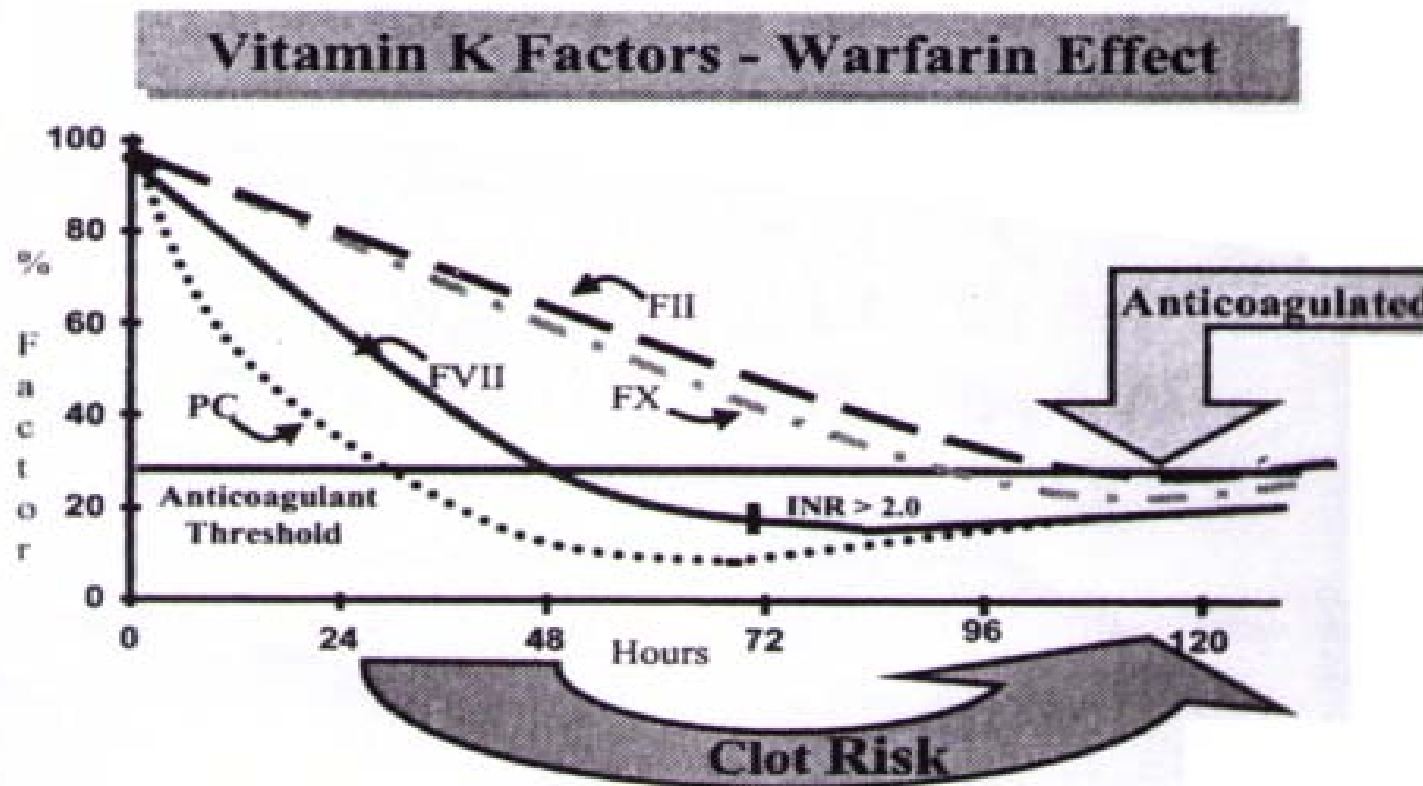


- **«αντίσταση στην ηπαρίνη» και έλλειψη AT:**
 - => δόσεις μεγαλύτερες από τις συνήθεις
 - => εναλλακτική αντιπηκτική
- **Μέτρηση AT**
- **Χορήγηση συμπυκνωμάτων AT επί χαμηλής AT:**

Σοβαρή ΦΘΕ, σε ασυνήθη σημεία: μεσεντέριος, εγκεφαλική φλέβα... σε υποτροπή/επέκταση υπό ικανή δοσολογικά θεραπεία

Η διαχείριση της ΦΘΕ στην οξεία φάση δεν διαφέρει... ?

- Δερματικές νεκρώσεις ή ΔΕΠ με την έναρξη κουμαρινικών – «κεραυνοβόλος πορφύρα»



Η διαχείριση της ΦΘΕ στην οξεία φάση δεν διαφέρει... ?

- Δερματικές νεκρώσεις ή ΔΕΠ με την έναρξη κουμαρινικών
– «κεραυνοβόλος πορφύρα»



Η διαχείριση της ΦΘΕ στην οξεία φάση δεν διαφέρει... ?

Σοβαρή έλλειψη PC

⇒ Αλλαγή μετά από παρατεταμένη χρήση παρεντερικής
αντιπηκτικής αγωγής

⇒ Χορήγηση πρωτεΐνης C

Η διαχείριση της ΦΘΕ στην οξεία φάση δεν διαφέρει... ?

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Venous and arterial thromboembolism	Acute myocardial infarction	High risk patients (confirmed positive laboratory tests, >1 clinical event, multiple lesions at cerebral imaging, acute myocardial infarction) with arterial thrombosis	Pregnancy morbidity alone
VKA aimed at INR 2 -3	VKA aimed at INR 3 - 4	VKA aimed at INR 3 - 4 plus aspirin 100 mg per day	Low dose heparin plus aspirin 100 mg per day

Η διαχείριση της ΦΘΕ στην οξεία φάση δεν διαφέρει... ?

CAPS:

- Θεραπεία πυροδοτικού παράγοντα (πχ. αντίβίωση)
- UFH 5000u bolus, 18u/kg/h + VKA
- Κορτικοστεροειδή Ε.Φ. (πχ. methylprednisolone 1000mg/d για 3-5ημ. Κατόπιν 1-2mg/kg/d)
- IVIg 0,4g/kg/d για 4-5 ημέρες
- Πλασμαφαίρεση

- Ορισμός θρομβοφιλίας
- Έλεγχος: πότε και σε ποιους ασθενείς
- Θεραπεία
- Κλινικές περιπτώσεις

Δις Sa.Ba.



17 ετών, BMI=19kg/m², έναρξη COC από
3μήνου

- Μαζική ΠΕ
- Γονείς ασυμπτωματικοί
- Νέα, προκλητή. Έλεγχος; Διάρκεια;
- PS: 25% (σε απόσταση από COC)
- Ένα χρόνο αργότερα: θάνατος βιολογικού πατέρα από ΠΕ

Κος Αβ. Φρ.



75 ετών, BMI=18,3kg/m², ιστορικό DVT μετά από μείζονα ορθοπεδική επέμβαση σε ηλικία 20 ετών χωρίς λήψη αντιπηκτικής

- DVT AP μηριαίας σε έδαφος φλεβικής ανεπάρκειας AP κάτω άκρου. Έλεγχος; Διάρκεια;
- PC: 41%
- 4 χρόνια αργότερα: εκτομή θηλώματος ουροδόχου κύστης. Θρομβοπροφύλαξη (ένταση και για πόσον καιρό);
- Tinzaparin 3.500u x1 => 5ημ. Αργότερα: DVT ΔΕ λαγονομηριαίας

Κα Φλ.Ει.



28 ετών, BMI=21,8kg/m², σε έλεγχο για κοιλιακό άλγος (<1 έτος): θρόμβωση πυλαίας με μερική επανασηραγγοποίηση & παράπλευρο

- Χρήζει Ελέγχου; Αντιπηκτικής; Διάρκεια;
- Φυσιολογική γενική αίματος, ανασταλτές πήξης και πολυμορφισμοί. ΑΦΣ: τίτλοι κάτω από το όριο των κριτηρίων, απεικονιστικός: αρνητικός για νεοπλασία, PNH (-), ρευματολογική εκτίμηση (-), παρουσία κιστών οισοφάγου
- JAK2 V617F (+) !

Κος Σι. Χρ.



- 33 ετών, BMI=31,2kg/m² ιστορικό: SVT 28, 29 (υπό AVK) & 31 ετών=> rivaroxaban 20mg=> 33 ετών θρόμβωση ωλένιας αρτηρίας 5εκ=> fondaparinux 7,5mg + clopidogrel 75mg
- Εκτίμηση λόγω θρόμβωσης παλαμιαίας αρτ. => dabigatran 150mg x2 + ASA 100mg x1
 - 5 SVTs υπό συνδυασμούς διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής
 - => rivaroxaban 15mg x2 + ASA 100mg=>
 - Έλεγχος: ήπια ομοκυστεϊναιμία

Συμπέρασμα ?

- Όλες οι θρομβοφιλίες δεν φέρουν τον ίδιο κίνδυνο θρόμβωσης και υποτροπής
- Επιλογή: ιδιοπαθής, ηλικία, υποτροπή, οικογενειακό ιστορικό
- Συσχετισμός με κλινικό προφίλ=> κίνδυνο υποτροπής

Συμπέρασμα ?

- Θεραπεία: ναι μεν, αλλά...
- Διάρκεια θεραπείας => εξατομίκευση
- Ο αρνητικός έλεγχος δεν πρέπει να προκαλεί εφησυχασμό
- Συμβουλή ειδικού

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

Ινστιτούτο Θρόμβωσης-
Αιμόστασης

