

Κληρονομικές διαταραχές αιμόστασης και Θρομβοφιλία

Α. Μούγιου
Αιματολόγος ΠΓΝΠ

7-3-2014

Κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές αιμόστασης

Κληρονομικές διαταραχές πρωτογενούς αιμόστασης

- Νόσος von Willebrand (vWD)
- Θρομβασθένειες

Κληρονομικές διαταραχές πηκτικού μηχανισμού

- Αιμορροφιλία A, B, C

Νόσος von Willebrand (vWD)

- Γενετικός έλεγχος: αυτοσωματικός (chr. 12)
- Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα και σπανιότερα υπολειπόμενο χαρακτήρα
- Είναι η πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική διαταραχή
- 1:100 ασυμπτωματική νόσος
- 1:800-1:1000 νοσοούν
- Οφείλεται σε ποσοτική ή ποιοτική διαταραχή του παράγοντα von Willebrand

Παράγοντας von Willebrand (vWF)

- Ο vWF συντίθεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Συμμετέχει στην πρωτογενή αιμόσταση και σταθεροποιεί το μόριο του παράγοντα VIII

Παράγοντας von Willebrand

Ρόλος in vivo:

- στην πρωτοπαθή αιμόσταση (προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο με τη Gp-Ιβ)
- και τη δευτερογενή αιμόσταση, γιατί μεταφέρει τον FVIII (ο οποίος παρουσιάζει μειωμένο χρόνο ημίσειας ζωής αν δε συνδεθεί με τον vWF)

Η ανεπάρκεια του von Willebrand προκαλεί:

A. Ελάττωση της βιολογικής δραστηριότητάς του:

Εκτιμάται με

- 1) με την παράταση του χρόνου ροής και
- 2) με την παθολογική συσσώρευση των αιμοπεταλίων στη ριστοσετίνη

B. Ελάττωση της αντιγονικής δραστηριότητας του vWF

Γ. Ελάττωση της αντ αιμορροφιλικής A δραστηριότητας που είναι υπεύθυνη για την παράταση του χρόνου aPTT

Table 1. Phenotypic Classification and Genetic Transmission of von Willebrand's Disease.

Phenotype	Mechanism of Disease	Genetic Transmission
1	Partial quantitative deficiency of von Willebrand factor (and factor VIII)	Autosomal dominant*
2	Qualitative defects of von Willebrand factor	Autosomal dominant†
A	Defective platelet-dependent von Willebrand factor functions, associated with lack of larger multimers	
B	Heightened platelet-dependent von Willebrand factor functions, associated with lack of larger multimers	
M	Defective platelet-dependent von Willebrand factor functions, not associated with multimer defects	
N	Defective von Willebrand factor binding to factor VIII	
3	Severe or complete deficiency of von Willebrand factor and moderately severe factor VIII deficiency	Autosomal recessive

* This mode of transmission is sometimes not evident because of reduced penetrance and varied expressivity.

† Rare cases are characterized by autosomal recessive transmission.

Κλινική εικόνα

- **Αιμορραγικές διαταραχές: από δέρμα και βλεννογόνους**
- Παρατεταμένη αιμορραγία μετά από τραυματισμό ή επεμβατικές διαδικασίες (π.χ εξαγωγή οδόντος, αμυγδαλεκτομή)
- Γυναίκες: μηνο-μητρορραγία
- Η βαρύτητα της αιμορραγίας ποικίλλει στην ίδια οικογένεια και σε διαφορετικά επεισόδια στον ίδιο ασθενή
- Ο χρόνος εκδήλωσης σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου

Διαφορετική βαρύτητα κατά τη διάρκεια της ζωής!!

- Stress
 - Ορμόνες κατά τη διάρκεια της ήβης
 - Κύηση
 - Αντισυλληπτικά δισκία
- : διορθώνουν εν μέρει την ανεπάρκεια**

Υποψία νόσου Willebrand

Νέος άνθρωπος με αιμορραγικές εκδηλώσεις από δέρμα και βλεννογόνους και φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων:

1η εξέταση: Χρόνος ροής

2η εξέταση: Ανιχνευτικές εξετάσεις πήξης

Διάγνωση vWD

- Παράταση χρόνου ροής
- Τα αιμοπετάλια ποσοτικά και ποιοτικά είναι υγιή
- Παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) με φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης (PT)
- !! Μερικές φορές το PTT: φυσιολογικό ή ελαφρά παρατεταμένο

Διάγνωση vWD

- Μειωμένα επίπεδα του παράγοντα vWF. Φυσιολογικά επίπεδα αν η διαταραχή είναι ποιοτική!!
- Παθολογική συσσώρευση αιμοπεταλίων παρουσία ριστοσετίνης
- Διαφόρου βαθμού μείωση του FVIII
- Ηλεκτροφόρηση πολυμερών vWF (βοηθά στη Δχ του τύπου II)

Διαφορική διάγνωση

- 1) Από άλλες διαταραχές που εμφανίζουν παράταση του χρόνου ροής με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοπάθειες, αγγειίτιδες)

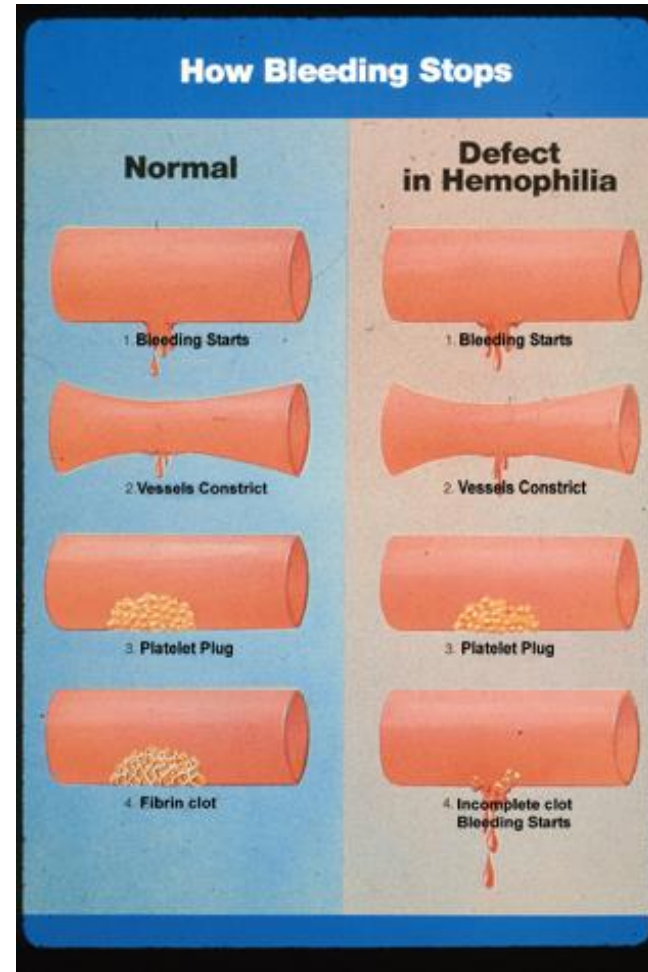
- 2) Από άλλες διαταραχές που προκαλούν παράταση PTT
 - Από διαταραχές του ενδογενούς μηχανισμού πήξης και κυρίως από την αιμορροφιλία A
 - Επίκτητη νόσο Willebrand (αυτοάνοσα νοσήματα, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, κακοήθεια)
 - Παρουσία αντιπηκτικού λύκου

Θεραπεία νόσου Willebrand

- Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP) κυρίως στον τύπο I
- Τχ υποκατάστασης με FVIII
- Αντιινωδολυτικοί παράγοντες (ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, τρανεξαμικό οξύ)
- Η ασπιρίνη απαγορεύεται

Αιμορροφιλία

- Κληρονομική διαταραχή της πήξης
- Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη μεταβίβαση (άνδρες: νοσούν, γυναίκες: φορείς)
- Σπάνια, μπορεί να εμφανισθεί και σποραδικά (μετάλλαξη)



Αιμορροφιλία

Ανεπάρκεια της ενδογενούς οδού πήξης λόγω απουσίας ή ανωμαλίας του:

- FVIII (αιμορροφιλία A)
- FIX (αιμορροφιλία B): 5 φορές πιο σπάνια
- FXI (αιμορροφιλία C): πολύ σπάνια

Αιμορροφιλία

- Η διάγνωση της νόσου είναι τόσο πιο πρώιμη, όσο πιο βαριά είναι η βαρύτητα της νόσου
- Η κλινική εικόνα είναι ίδια στον τύπο Α και Β
- ΒΑΡΙΑ: παράγοντας <1%
- ΜΕΤΡΙΑ: παράγοντας 1-5%
- ΗΠΙΑ: παράγοντας 5-15%
- ΠΟΛΥ ΗΠΙΑ: παράγων 25-50% του φυσιολογικού
- Ίδια βαρύτητα στα μέλη της οικογένειας και σταθερή κατά τη διάρκεια της ζωής

Κλινική εικόνα βαριάς αιμορροφιλίας

- Πρώτες εκδηλώσεις μέχρι το 10 έτος ζωής
- Πρόκληση αιμορραγίας με ή χωρίς τραυματισμό, που μπορεί να βάλει σε κίνδυνο τη ζωή
- **ΑΙΜΑΡΘΡΑ:** επώδυνη διόγκωση αρθρώσεων με συνοδά σημεία φλεγμονής. Συχνές υποτροπές οδηγούν σε **χρόνια αιμορροφιλική αρθροπάθεια**
- **Αιμορραγίες στους μύες, στα σπλάχνα, στο ΚΝΣ**

Κλινική εικόνα μέτριας-ήπιας μορφής

- Οι αιμορραγίες είναι κυρίως προκλητές
- Διάγνωση αργά στη ζωή
- Συνήθως μετά από διερεύνηση παράδοξης αιμορραγίας μετά από μικρή ή μεγάλη χειρουργική επέμβαση

Διάγνωση

- Στην οικογένεια της μητέρας περιγράφονται αιμορραγικά συμβάματα στους άνδρες
- Η πρωτογενής αιμόσταση (χρόνος ροής, αριθμός αιμοπεταλίων) είναι φυσιολογική
- Έλεγχος πήξης: ΡΤ και ινωδογόνο είναι φυσιολογικά αλλά **ΡΤΤ=ΠΑΡΕΤΕΤΑΜΕΝΟ**

Διάγνωση

- Μέτρηση του FVIII
- εάν είναι φυσιολογική μετράμε τον FIX ή ελέγχουμε για ποιοτική ανεπάρκεια του FVIII

Διαφορική διάγνωση

- Νόσος von Willebrand
- Παρουσία επίκτητου ανασταλτή (παράταση του ΡΤΤ του πλάσματος φυσιολογικού μάρτυρα μετά από ανάμιξη με το πλάσμα του αρρώστου)
- Κληρονομική ανεπάρκεια των παραγόντων XI, XII

Αιμορροφιλία Α και vWD

Αιμορροφιλία Α

- Αίμαρθρα
- Προσβολή μόνο των ανδρών
- Χρόνος ροής: κφ
- Χαμηλός FVIII
- vWF : κφ
- Συσσώρευση με ριστοσετίνη: κφ

vWD

- Σπάνια τα αίμαρθρα
- Προσβολή και των δύο φύλων
- Παρατεταμένος χρόνος ροής
- vWF: ελαττωμένος
- FVIII: κφ ή ελαττωμένος
- Συσσώρευση με ριστοσετίνη: παθολογική

Αιμορροφιλία-Βασικοί κανόνες

- Χρειάζεται παρακολούθηση σε **εξειδικευμένα κέντρα**
- Το οικογενειακό περιβάλλον πρέπει να είναι ενημερωμένο και ευαισθητοποιημένο
- Ο ασθενής πρέπει να φέρει **ειδική κάρτα** με τον τύπο αιμορροφιλίας, το ποσοστό του παράγοντα, την ύπαρξη αναστολέα, την ομάδα αίματος και το νοσοκομείο στο οποίο παρακολουθείται
- Εκπαίδευση για αυτοχορήγηση παράγοντα
- Φαρμακείο αιμορροφιλικού

Αιμορροφιλία - Αντιμετώπιση αιμορραγικού επεισοδίου

- Χορηγείται ο παράγοντας που λείπει, με στόχο τα επίπεδα του να φτάσουν στο 30% της φυσιολογικής τιμής
- Η δόση εξαρτάται από το βάρος του αρρώστου, τη βαρύτητα και τη θέση της αιμορραγίας, από την περιεκτικότητα και το χρόνο ημίσειας ζωής του παράγοντα, στο σκεύασμα του χορηγείται

Δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης της νόσου

- 1) Γάμος ενός αιμορροφιλικού και μιας υγιούς γυναίκας: όλα τα αγόρια είναι υγιή και όλα τα κορίτσια είναι φορείς της νόσου
- 2) Γάμος ενός υγιούς άνδρα και μιας γυναίκας που είναι φορέας: Πιθανότητα 50% τα αγόρια να πάσχουν και 50% τα κορίτσια να είναι φορείς της νόσου

Τι είναι θρόμβωση:

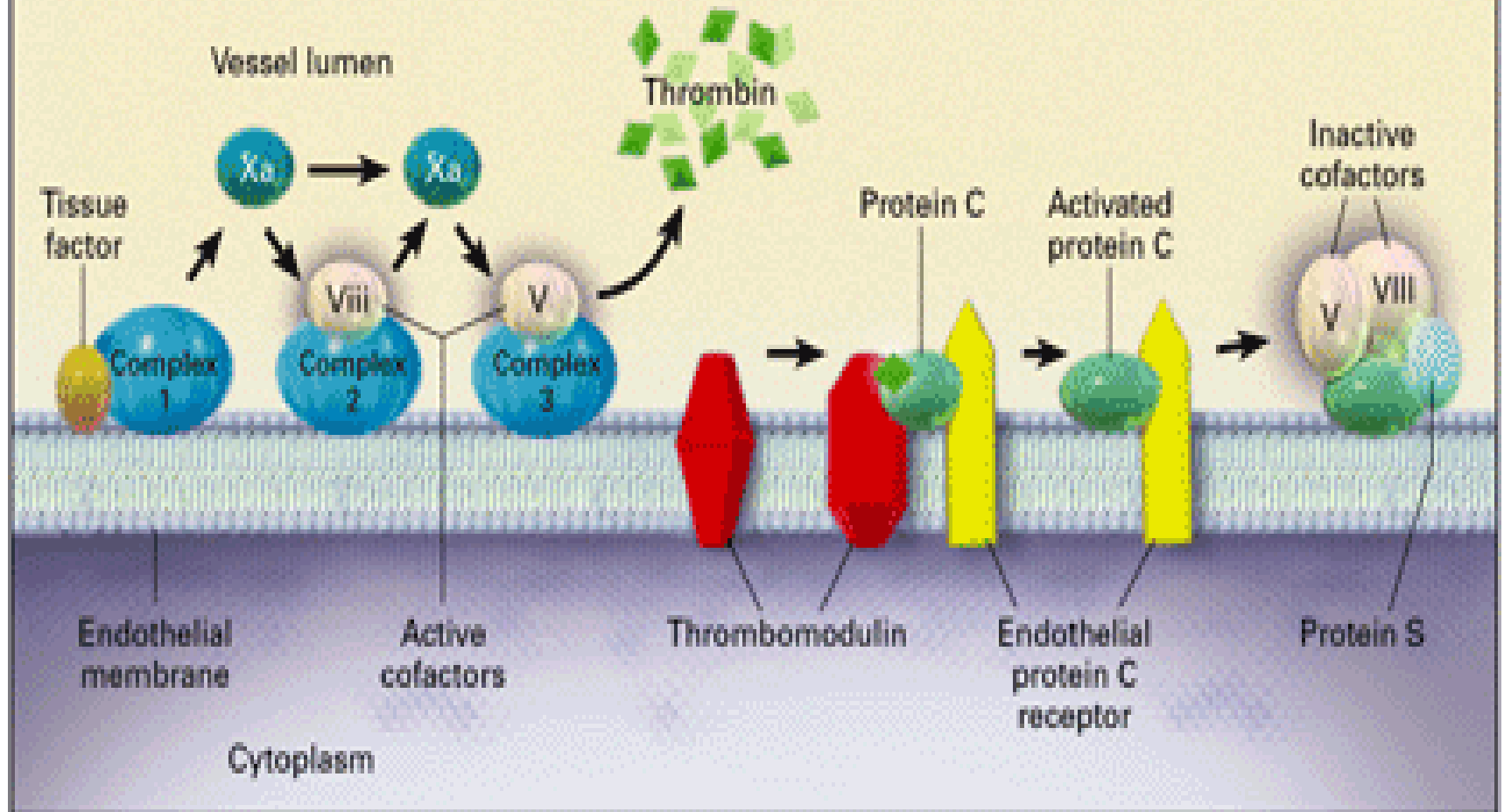
- Διαταραχή του μηχανισμού αιμόστασης που εμποδίζει τη φυσιολογική ροή αίματος σε απομακρυσμένους ιστούς.
- Πολυπαραγοντικό φαινόμενο-πολύπλοκη διαδικασία
- Αρτηριακή ή φλεβική

Initiation of coagulation

Thrombin generation

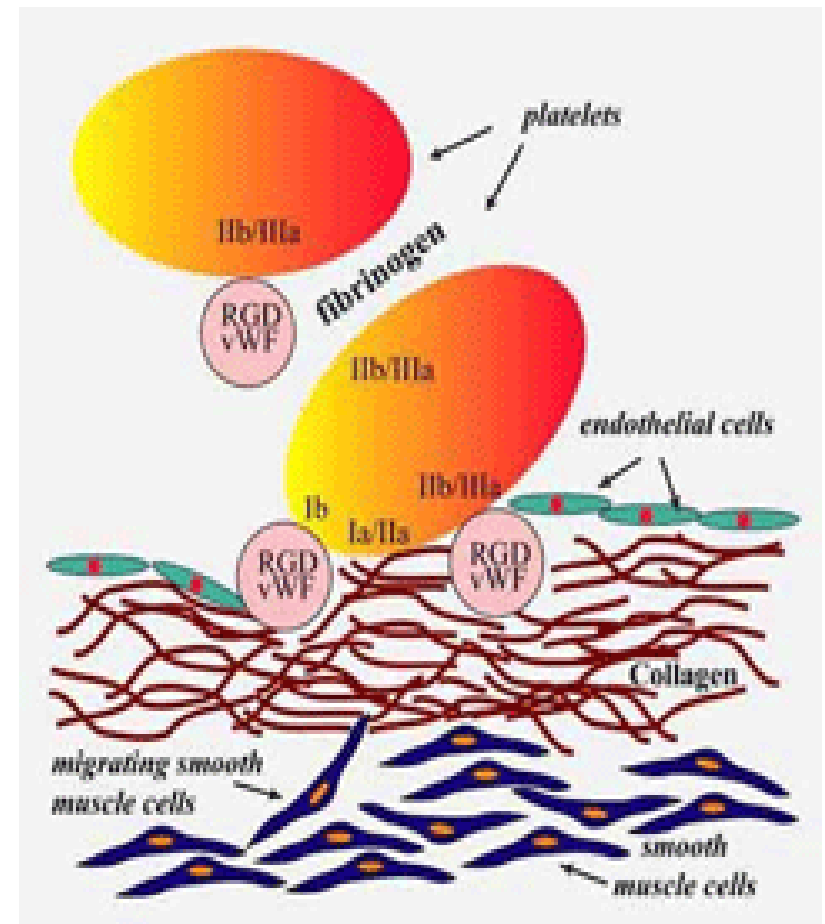
Protein C activation

Cofactor inactivation



Αρτηριακή θρόμβωση

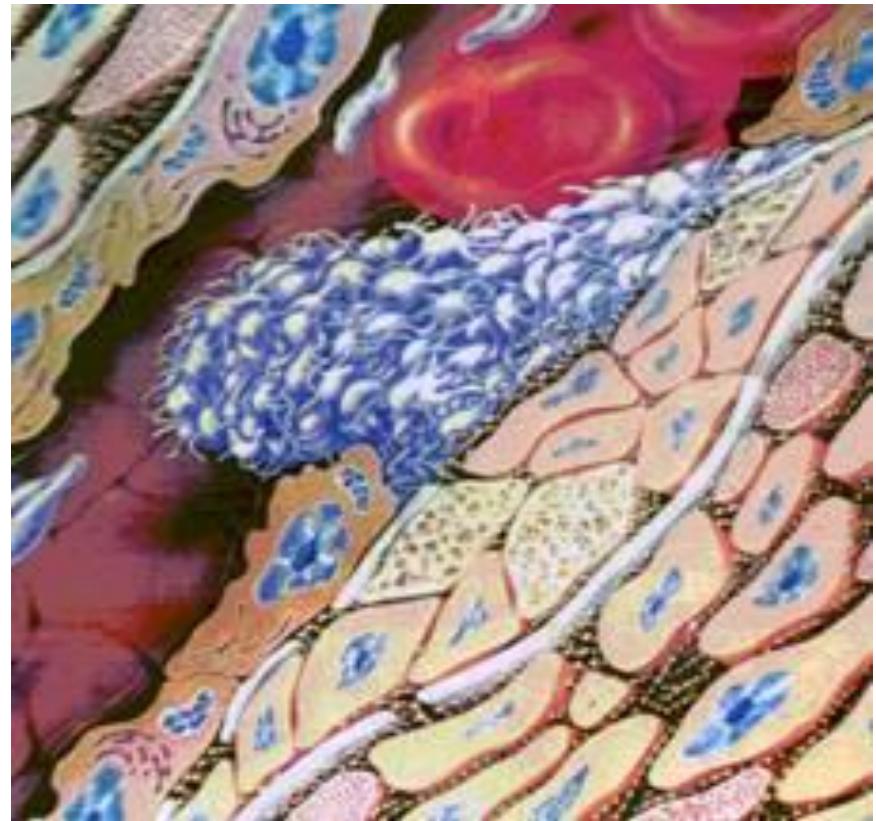
- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι το κύριο ανατομικό και λειτουργικό στοιχείο της παθοφυσιολογικής διαταραχής



Φλεβική θρόμβωση

ΦΛΕΒΙΚΗ

- Διαταραχή αιμόστασης και στάση αίματος (Virchow: στάση + υπερπηκτικότητα + αυξημένη γλοιότητα)



Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep venous thrombosis, DVT)

- Σοβαρή επιπλοκή ποικίλων παθολογικών καταστάσεων και χειρουργικών επεμβάσεων και είναι από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στη μετεγχειρητική περίοδο
- Επίπτωση DVT: 160 / 100.00 άτομα ή 450.000/έτος
- Επίπτωση πνευμονικής εμβολής (pulmonary embolism, PE): 140 / 100.000 άτομα ή 350.000 περιστατικά / έτος εκ των οποίων τα 240.000: θανατηφόρα

Παράγοντες κινδύνου για DVT±PE

- Ηλικία > 40 ετών
- Ακίνησία (> 4 ημέρες)
- Χειρουργική επέμβαση
- Μεγάλη ιστική κάκωση
- Προηγούμενη ΦΘ
- Λήψη οιστρογόνων
- Παχυσαρκία
- Κύηση και λοχεία
- MI, ΑΕΕ, CHF

Θρομβοφιλία

η κατάσταση υπερπηκτικότητας η οποία λόγω γενετικής προδιάθεσης ή επίκτητων διαταραχών οδηγεί σε φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια ή αρτηριακές θρομβώσεις.

- Κακοήθεια
- APS
- AML, PNH, TTP, MPD (PV, ET)
- Κληρονομική προδιάθεση

Κληρονομικοί θρομβοφιλικοί παράγοντες

■ Συχνοί

- Factor V Leiden
- Factor II G20210A
- 677TT MTHFR

■ Σπάνιοι

- Έλλειψη AT
- Έλλειψη Pr C
- Έλλειψη Pr S

■ Πολύ σπάνιοι

- Κληρονομική αύξηση παραγόντων πήξης
- Διαταραχές ινωδολύσης

DVT χωρίς σαφή αιτιολογικό παράγοντα??

- 3 αίτια θρομβοφιλίας πρέπει να αποκλεισθούν:
 1. Κακοήθεια
 2. Αντιφωσφωλιπιδικό σύνδρομο
 3. Κληρονομική θρομβοφιλία

Προσέγγιση θρόμβωσης

