



# ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

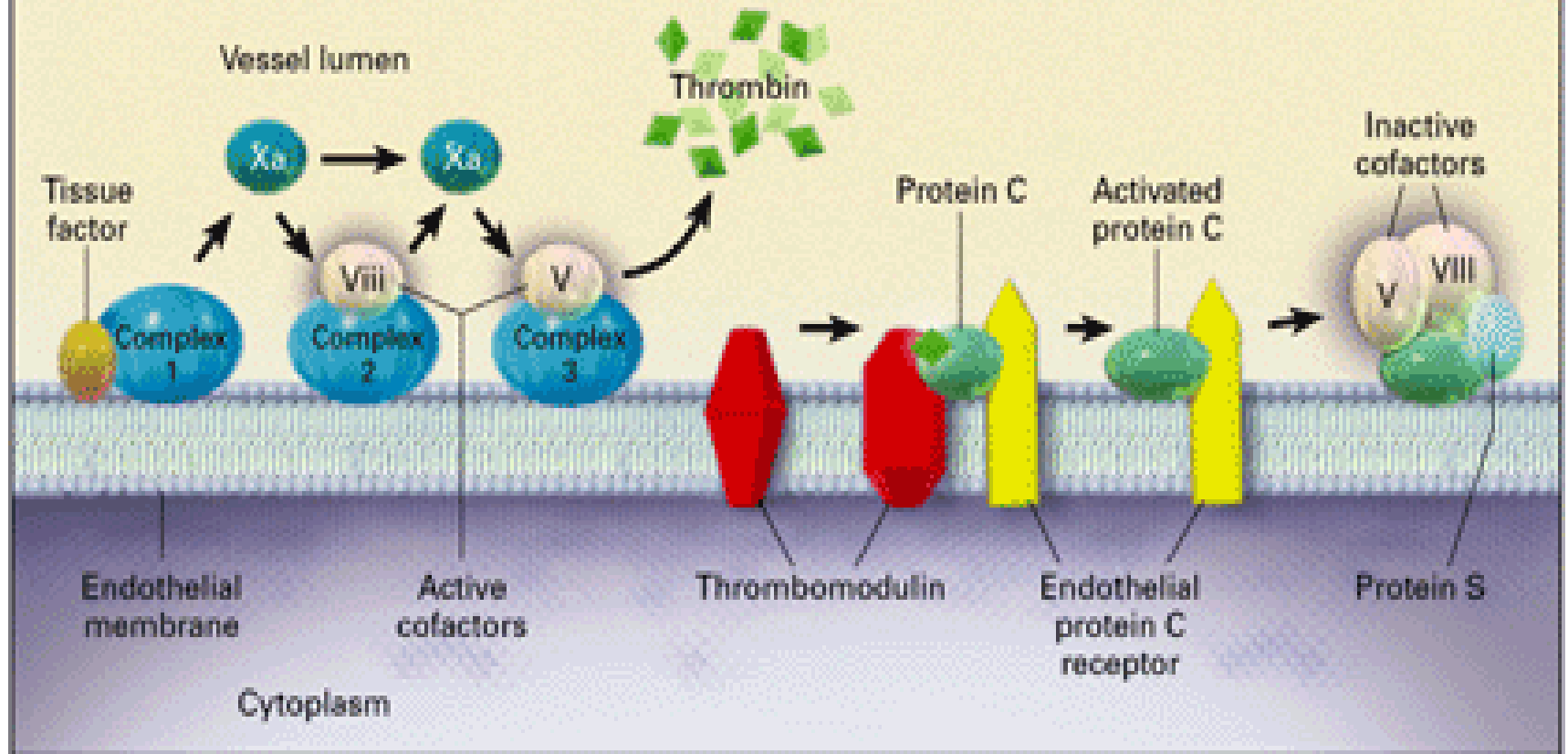
Αθηνά Μούγιου  
Αιματολόγος ΠΓΝΠ  
25-02-2016

Initiation of coagulation

Thrombin generation

Protein C activation

Cofactor inactivation



Χρόνια  
αιμοστατική  
διαταραχή

Πολυπαραγοντικό  
φαινόμενο

Επιπλοκές και  
υποτροπές

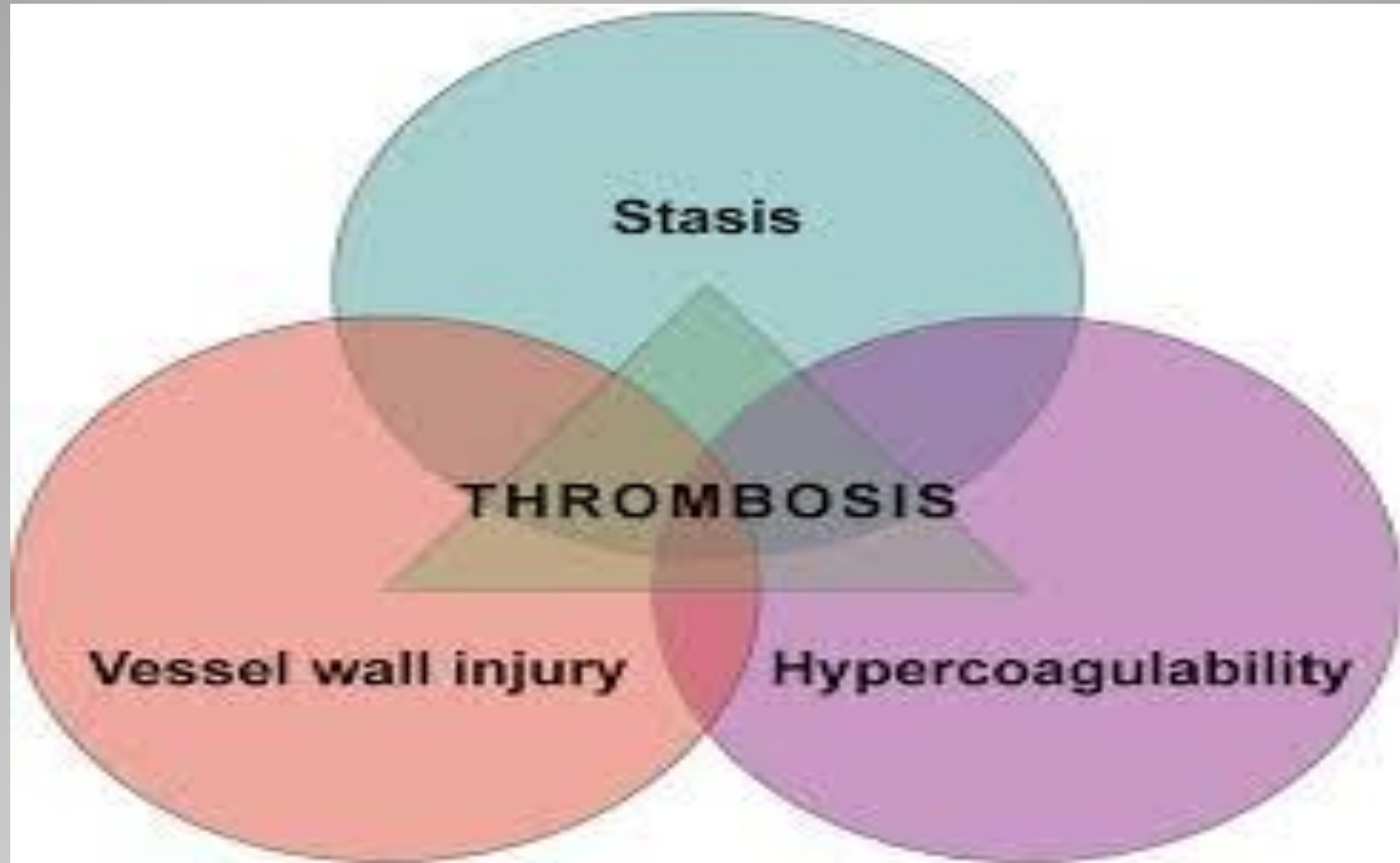
Νοσηρότητα και  
θνητότητα

Φλεβική ή  
αρτηριακή

**Θρόμβωση: Διαταραχή του μηχανισμού αιμόστασης που εμποδίζει τη φυσιολογική ροή αίματος σε απομακρυσμένους ιστούς**

- Μεγάλη ηλικία
- Ακίνησια
- Χειρουργικό τραύμα
- Μεγάλη ιστική κάκωση
- Προηγούμενα ΦΘ
- ρ.ο αντισυλληπτικά ή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
- Κακοήθεια
- Κύηση και λοχεία
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- AML, PNH, TTP
- Γενετική προδιάθεση

**Παράγοντες κινδύνου**



**Αυτό που ο VIRCHOW το 1856 όρισε ως υπερπηκτικότητα σήμερα το ονομάζουμε θρομβοφιλία**

**Θρομβοφιλία:** κατάσταση υπερπηκτικότητας που προδιαθέτει σε φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις

- **Κληρονομική ή επίκτητη**

**Κληρονομική θρομβοφιλία:** όταν γενετικές διαταραχές προδιαθέτουν σε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

- **Δυσλειτουργία παραγόντων πήξης ή έλλειψη πρωτεϊνών**

# Θρομβοφιλία

# Κληρονομικοί θρομβοφιλικοί παράγοντες

- **Συχνοί**

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

- **Σπάνιοι**

- Έλλειψη AT
- Έλλειψη Pr C
- Έλλειψη Pr S

- **Πολύ σπάνιοι**

- Δυσινωδογοναιμία
- Έλλειψη πλασμινογόνου
- Ανεπάρκεια T-PA
- Αύξηση PAI
- Ανεπάρκεια FXIII
- Ανεπάρκεια TM
- Ανεπάρκεια HC-II
- Αυξημένα επίπεδα FVIII, vWF, FIX, FVII

Έτος ταυτοποίησης διαταραχής	Τύπος διαταραχής	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συχνότητα σε επιλεγμένους ασθενείς</li> <li>• Αύξηση κινδύνου θρόμβωσης</li> </ul>
Egeberg et al. 1965	<b>Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III (AT III)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-5% επί HT</li> <li>• Χ25-10 φορές</li> </ul>
Griffin et al. 1981	<b>Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5% επί HT</li> <li>• Χ10-15 φορές</li> </ul>
Comp et al. 1984	<b>Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5% επί HT</li> <li>• Χ10 φορές</li> </ul>

**Κληρονομική έλλειψη φυσικών ανασταλτών πήξης**



- Η APC που προστίθεται σε ένα PTT test με φυσιολογικό πλάσμα αναμένεται να προκαλέσει παράταση του χρόνου σχηματισμού θρόμβου αφού η APC αναστέλλει τη δράση των FVa και FVIIIa

Βασική γνώση

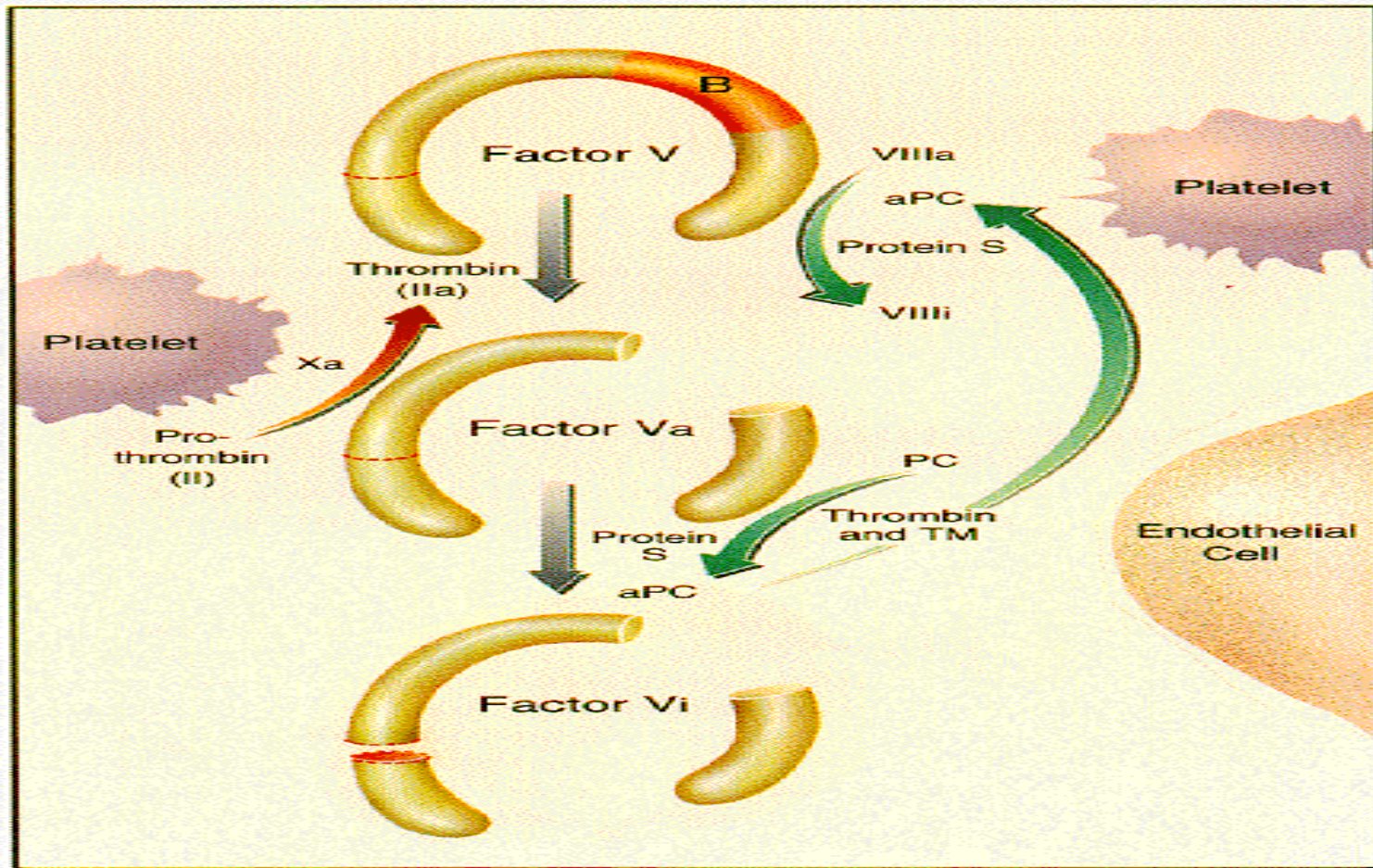
- Η προσθήκη APC σε πλάσμα ασθενών με + θρομβοφιλικό ιστορικό, δεν οδηγούσε σε παράταση του PTT

*Dahlback, 1994*

- Άρα η ενεργοποιημένη PC δεν έβρισκε υπόστρωμα δράσης και η παραγωγή θρομβίνης συνεχιζόταν = αντίσταση στην APC

Υπήρξε η βάση των μοριακών ερευνών

**1994: Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein C-resistance, APC-R)**



Υπό φυσιολογικές συνθήκες...

The G to A substitution at nucleotide position 1,691 in the Factor V gene results in loss of the recognition site for the enzyme Mnl 1.

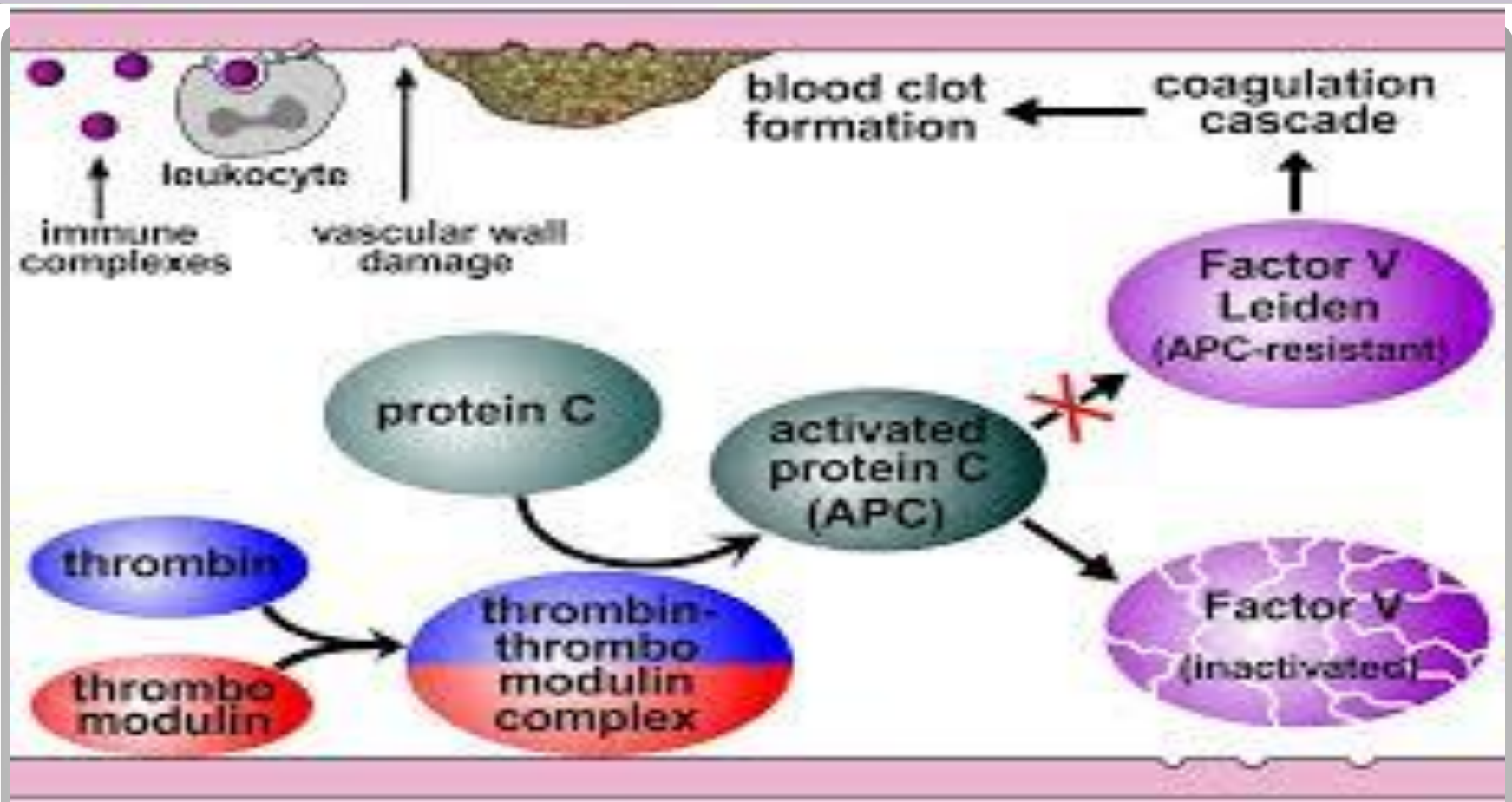
Normal Factor V: 5'-CTG GAC AGG CGA GGA ATA-3'

Mutant Factor V: 5'-CTG GAC AGG CAA GGA ATA-3'

Loss of the Mnl 1 recognition site can be used to molecularly diagnose the Factor V gene mutation associated with resistance to activated protein C.

- 4% του Ελληνικού πληθυσμού
- 20% των περιπτώσεων θρόμβωσης
- 45-50% των περιπτώσεων θρομβοφιλίας
- Σε ετερόζυγη κατάσταση αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για θρόμβωση κατά 5-10 φορές, ενώ σε ομόζυγη, κατά 50-100 φορές
- Σχετίζεται με φλεβικά και αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, ΑΕΕ, επιπλοκές κύησης

## Παράγοντας V Leiden



Factor V Leiden: Αντιστέκεται στην ενεργοποιημένη PrC

## Poort et al., 1996: FII - G20210A

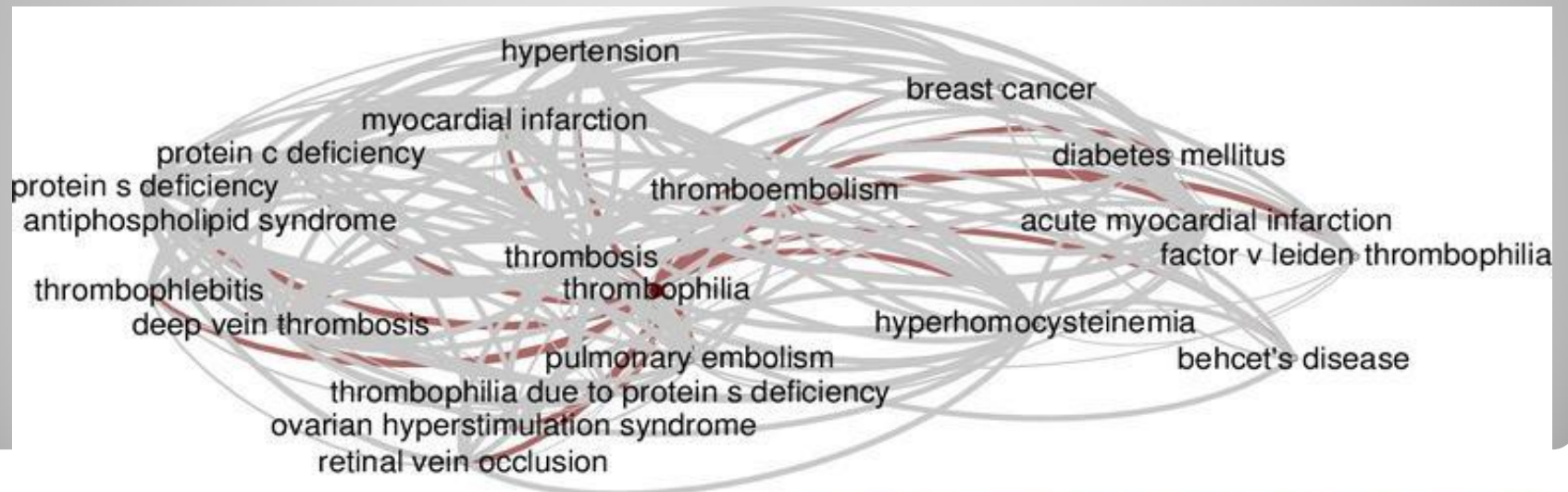
- Αποτέλεσμα G→A αντικατάστασης στη θέση 20210 της 3' μη μεταφραζόμενης περιοχής του γονιδίου
- 1% του Ελληνικού πληθυσμού
- 6% των περιπτώσεων θρόμβωσης
- 18% των περιπτώσεων κληρονομικής θρομβοφιλίας
- Οι ετερόζυγοι έχουν 2,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θρόμβωση.
- Ενοχοποιείται για θρομβωτικές και αιμορραγικές εκδηλώσεις, ΑΕΕ, MI

# Κληρονομική υπερομοκυστειναιμία

- Το 10% του Ελληνικού πληθυσμού έχουν 677ΤΤ MTHFR γονότυπο
- Δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρόμβωση
- Η έλλειψη Β12, FΑ, Β6, η μεγάλη ηλικία, η νεφρική ανεπάρκεια, η μεθοτρεξάτη και το κάπνισμα είναι αίτια επίκτητης υπερομοκυστειναιμίας

# Από το 1994 έως 2003 αντικρουόμενες οδηγίες ελέγχου

Πλήθος γενετικών διαταραχών ανιχνεύθηκαν και συνδέθηκαν σε *αναδρομικές και μη τυχαιοποιημένες μελέτες* με κληρονομική προδιάθεση για θρόμβωση



Πρώτο επεισόδιο DVT σε ηλικία < 40 ετών ή  
1<sup>ο</sup> επεισόδιο σε ηλικία < 25 ετών (ATIII),  
υποτροπιάζων χαρακτήρας

Θετικό οικογενειακό  
θρομβοφιλικό ιστορικό

Νεογνική αγγειοεκρωτική  
πορφύρα

Νέκρωση δέρματος  
μετά από λήψη  
κουμαρινικών

Έλεγχος για Ca  
+ APS  
αρνητικός και  
ηλικία < 40  
ετών

**Ποιος μπορεί να πάσχει από κληρονομική θρομβοφιλία;**



## Προσωρινός κίνδυνος

- VTE σχετιζόμενη με προσωρινούς παράγοντες κινδύνου (χειρουργείο, τραύμα, ακινητοποίηση)

## Μόνιμος κίνδυνος

- VTE σχετιζόμενη με μόνιμους παράγοντες κινδύνου (κακοήθεια, νευρολογικά νοσήματα, κληρονομική θρομβοφιλία, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)

Το 20% των επεισοδίων φλεβικής θρόμβωσης είναι ιδιοπαθή!