

Κληρονομική και Επίκτητη Θρομβοφιλία

Α. Μούγιου

Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ ΠΓΝΠ

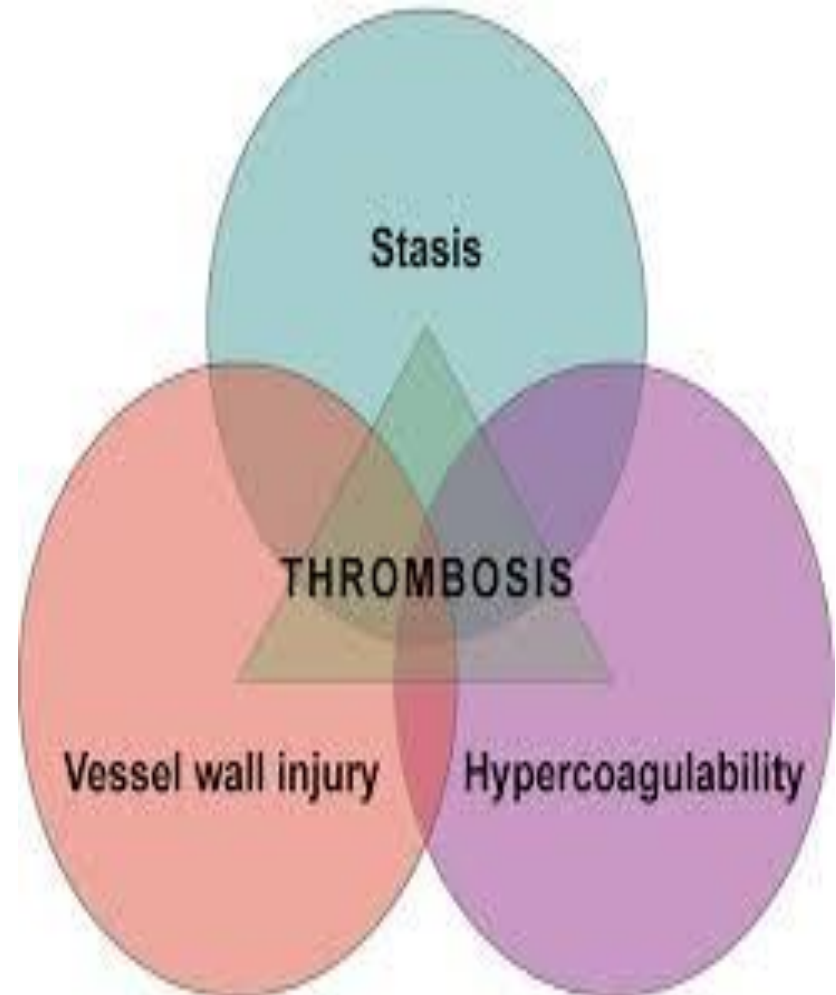
16-3-2018

Θρόμβωση

- Ως θρόμβωση ορίζεται η μερική ή ολική απόφραξη του αυλού μιας φλέβας ή μιας αρτηρίας από έναν σταθερό θρόμβο
- Αποτελεί χρόνια αιμοστατική διαταραχή, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας
- Χαρακτηρίζεται από επιπλοκές και υποτροπές με αποτέλεσμα υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα εάν δεν αντιμετωπισθεί άμεσα και σωστά
- Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της επηρεάζονται από την κληρονομική ή επίκτητη φύση της και την παρουσία ή όχι συνοδών παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν σε υποτροπή

Παθογένεια Θρόμβωσης

- Ο Rudolf Virchow, το 1856, συνόψισε την παθογένεια της θρόμβωσης στην τριάδα: **στάση αίματος-βλάβη ενδοθηλίου-υπερπηκτικότητα**
- Οι παρατηρήσεις που συγκεντρώθηκαν από το 1950 μέχρι τα τέλη της δεκαετίας '90, μετέτρεψαν το αξίωμα της **«υπερπηκτικότητας»** του Virchow, στη θεωρία του συνώνυμου όρου **«Θρομβοφιλία»**
- Ο όρος **Θρομβοφιλία** καθιερώθηκε διεθνώς για να περιγράψει την κληρονομική ή επίκτητη διαταραχή κατά την οποία επηρεάζεται ο μηχανισμός φυσικής αναστολής των διαφόρων φάσεων της πήξης του αίματος, λόγω διαταραχής των πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε αυτήν



Κλινική έκφραση θρομβοφιλίας-Επίπτωση

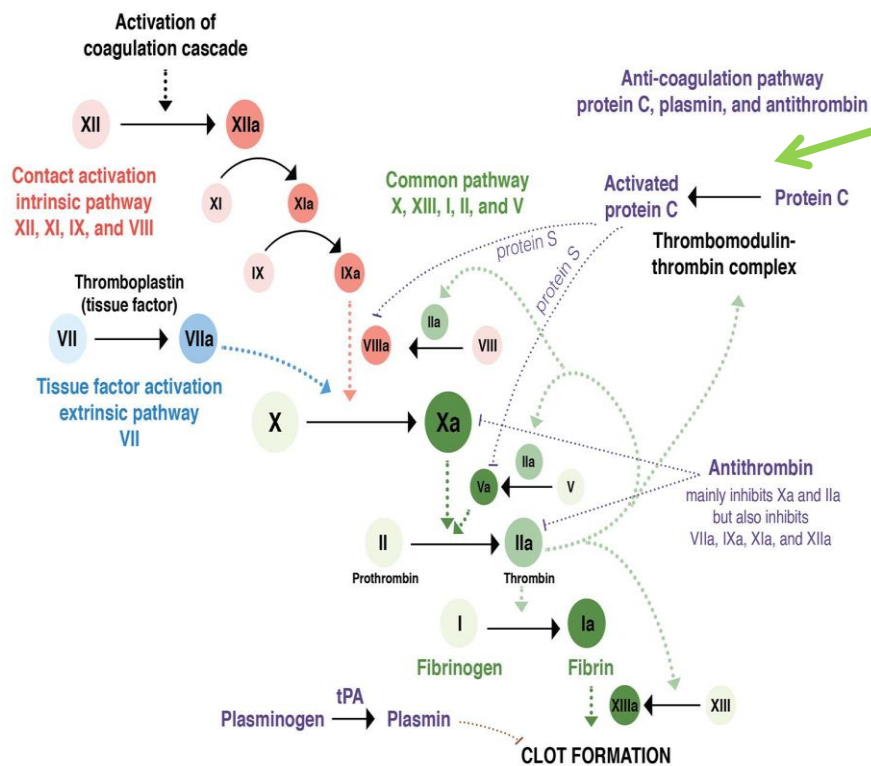
- Η θρομβοφιλία εκδηλώνεται συνήθως ως φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolism disease, VTE)
- Η VTE περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep venous thrombosis, DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (pulmonary embolism, PE)
- Η VTE αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα καρδιαγγειακή νόσο μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Στις ΗΠΑ, 900.000 ασθενείς νοσηλεύονται ανά έτος, λόγω VTE και το 1/3 αυτών πεθαίνει, ενώ το κόστος νοσηλείας ανά ασθενή με DVT και PE εκτιμάται ότι ξεπερνά τα \$56.000
- Η ετήσια επίπτωση του πρώτου επεισοδίου VTE στους Καυκάσιους είναι 80 έως 117 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού
- Το ποσοστό θνησιμότητας κατά τον πρώτο μήνα εκδήλωσης της VTE είναι 6%, ενώ επί συνυπάρχουσας PE, η θνησιμότητα φτάνει το 12%
- Επιπλέον, η VTE χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα λόγω των επιπλοκών της που είναι το μετα-φλεβιτιδικό σύνδρομο και η δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση

Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση

- Αν και το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης περιγράφηκε τον 13^ο αιώνα, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της VTE άρχισαν να τεκμηριώνονται μετά τη δεκαετία του '50
- Μέχρι τη δεκαετία του '90, οι παρατηρήσεις ενισχύθηκαν με την έρευνα της αιμοστατικής ισορροπίας στην πήξη και ινωδόλυση μεταξύ «ενεργοποίησης» και «αναστολής» και την ανακάλυψη των φυσικών ανασταλτών της πήξης
- Μετά το 1990, ταυτοποιήθηκαν γενετικές διαταραχές που προδιαθέτουν σε θρόμβωση και η κληρονομική θρομβοφιλία συνδέθηκε αιτιολογικά με συγκεκριμένες κληρονομούμενες διαταραχές των φυσικών ανασταλτών και παραγόντων πήξης
- Η επίκτητη θρομβοφιλία συνδέεται συχνά με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις και για το λόγο αυτό η μελέτη των παραγόντων κινδύνου αυτής έχει σημασία για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της θρόμβωσης
- Μέχρι σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός κληρονομικών, επίκτητων και μικτών παραγόντων ή διαταραχών, αναστρέψιμων ή μη, τεκμηριωμένα αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης VTE

Τη δεκαετία του '90 αποδείχθηκε η κληρονομική προδιάθεση για θρόμβωση

Coagulation Cascade



© Lineage

Lucy Liu

- Μέχρι το 1994 ήταν γνωστό ότι η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C πλάσματος υγιών δοτών (activated protein C, APC), όταν προστίθεται σε ένα aPTT test προκαλεί παράταση του χρόνου σχηματισμού θρόμβου αφού η APC αναστέλλει τη δράση των FVa και FVIIIa

- Dahlback, 1994:** η προσθήκη APC από πλάσμα ασθενών με θετικό ιστορικό θρόμβωσης δεν οδηγεί σε παράταση του aPTT
- Άρα η APC δεν έβρισκε υπόστρωμα δράσης (aFV) και η παραγωγή θρομβίνης συνεχιζόταν (**αντίσταση στην APC**)

Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για VTE

Κληρονομικοί	Επίκτητοι
Έλλειψη αντιθρομβίνης III (ATIII ή AT)	Μεγάλη ηλικία, προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης
Έλλειψη πρωτεΐνης C (PrC)	Κακοήθεια
Έλλειψη πρωτεΐνης S (PrS)	Χειρουργείο, τραύμα, ακινητοποίηση, νεφρική ανεπάρκεια, κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου
FV Q506 (FV LEIDEN)	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
FII G20210A	Κύηση και λοχεία
SNPs ^a	COPs ^b , HRT ^c

^aSNPs: single strand polymorphisms, ^bCOPs; combined oral contraceptives, ^cHRT: hormone replacement therapy, ^dTAFI: thrombin activatable fibrinolytic inhibitor, ^eAPC-R: activated protein C-resistance

Ο παράγοντας κινδύνου δεν είναι πάντα προφανής ή ταυτοποιήσιμος

- Παρά την αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης θρόμβωσης όταν υπάρχει ένας τουλάχιστον προδιαθεσικός παράγοντας, **δεν έχει ακόμα εξηγηθεί** γιατί μερικοί άνθρωποι έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και δεν εκδηλώνουν θρόμβωση ενώ άλλοι εκδηλώνουν θρόμβωση χωρίς εμφανές αίτιο
- Επιπλέον, ενώ στο 75% των ασθενών με VTE ταυτοποιείται προσωρινός (π.χ., τραύμα, χειρουργείο) ή μόνιμος προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου (π.χ., κληρονομική θρομβοφιλία), **στο 25% των περιπτώσεων, η θρόμβωση χαρακτηρίζεται ιδιοπαθής**
- Την τελευταία δεκαετία, οι έρευνες είναι στραμμένες στους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς της θρόμβωσης και φαίνεται ότι ομάδα νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών μονής αλύσου (single nucleotide polymorphisms, SNPs) στο ανθρώπινο γονιδίωμα, ιδιότητες του ερυθροκυττάρου και ειδικές λειτουργίες, πρωτεΐνες ή ένζυμα των ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων (neutrophil extracellular traps, NETs) και μονοκυττάρων, θα μπορέσουν να διευρύνουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της VTE και να ερμηνεύσουν περαιτέρω τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της θρόμβωσης

Η ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου θρόμβωσης έχει σημασία στο σχεδιασμό της αιτιολογικής διερεύνησης

Αν και οι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου συνδέονται αιτιολογικά με το μεγαλύτερο ποσοστό των συνολικών περιπτώσεων VTE, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με θρόμβωση σε ηλικία <40 ετών ή ασθενείς <50 ετών με ιδιοπαθές επεισόδιο θρόμβωσης έχουν κληρονομική θρομβοφιλία

**Πότε ελέγχουμε για κληρονομική θρομβοφιλία (hereditary thrombophilia, HT);
Όταν υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα κλινικά κριτήρια, ο έλεγχος είναι
διαγνωστικός στο 55-70% των περιπτώσεων**

Πρώτο επεισόδιο DVT σε ηλικία < 40 ετών ή 1^ο
επεισόδιο σε ηλικία < 25 ετών (έλλειψη φυσικών
ανασταλτών πήξης), υποτροπιάζων χαρακτήρας

**Θετικό οικογενειακό
θρομβοφιλικό ιστορικό**

**Έλεγχος για κακοήθεια
και
αντιφωσφολιπιδικό
σύνδρομο αρνητικός
και ηλικία < 50 ετών**

**Νέκρωση δέρματος μετά
από λήψη κουμαρινικών**

FV Leiden και FII G20210A: συχνότερα αίτια κληρονομική θρομβοφιλίας

- Η μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα V (G1691A), γνωστή και ως **FV Leiden**, εκδηλώνεται εργαστηριακά ως αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC)
- Η παρουσία της μετάλλαξης οδηγεί σε ανεπαρκή αδρανοποίηση (10 φορές μικρότερη του ενεργοποιημένου παράγοντα πήξης aFV από την APC)
- Η μετάλλαξη ανιχνεύεται στις περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις οικογενούς θρομβοφιλίας και ευθύνεται για το 20-40% των περιπτώσεων θρόμβωσης
- Στους Καυκάσιους, η συχνότητά της κυμαίνεται από 3-7%
- Η παρουσία της μετάλλαξης σε ετερόζυγη κατάσταση αυξάνει τον κίνδυνο για θρόμβωση 5-8 φορές ενώ η ομοζυγωτία της διαταραχής αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης κατά 30-100 φορές
- **Η μετάλλαξη G20210A** (FII G20210A) στο 3' άκρο του γονιδίου της προθρομβίνης οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στην κυκλοφορία
- Η μετάλλαξη ανιχνεύεται στο 6-8% των ασθενών με θρόμβωση
- Η συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό είναι 2-4%

Περιορισμοί ελέγχου κληρονομικής θρομβοφιλίας

- Η μοριακή διερεύνηση είναι ανεξάρτητη συνθηκών
- Οι μετρήσεις φυσικών ανασταλτών και παραγόντων πήξης πρέπει να γίνονται 2-3 μήνες μακριά από την οξεία φάση θρόμβωσης
- Επί ηπαρινοθεραπείας δεν ελέγχουμε ATIII (48 ώρες μετά)
- Η μέτρηση PrC, PrS γίνεται τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη διακοπή των κουμαρινικών
- Τα νεότερα αντιπηκτικά δεν επιτρέπουν τον έλεγχο PrC και αντίστασης στην ενεργοποιημένη PrC (activated PrC resistance, APC-R)
- Μια χαμηλή μέτρηση φυσικού ανασταλτή χρήζει πάντα επανάληψης και αποκλεισμό επίκτητων διαταραχών που οδηγούν σε μείωση των επιπέδων τους

Η διάγνωση της κληρονομικής έλλειψης AT, PrC, PrS πρέπει να γίνεται μόνο όταν έχουν αποκλεισθεί καταστάσεις που οδηγούν σε επίκτητες ελλείψεις τους

Διαταραχή	Επίκτητη μείωση
Μείωση ATIII	Ηπατική νόσος, ηπαρινοθεραπεία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), νεφρική ανεπάρκεια
Μείωση PC	Ηπατική νόσος, παιδική ηλικία, OCPs, κουμαρινικά αντιπηκτικά (αντιβιταμίνες K), ανεπάρκεια Βιτ. K, ΔΕΠ, αυτοαντισώματα κατά της PC
Μείωση PS	Ηπατική νόσος, παιδική ηλικία, OCPs, κουμαρινικά αντιπηκτικά (αντιβιταμίνες K), ανεπάρκεια Βιτ. K, ΔΕΠ, αυτοαντισώματα κατά της PrS, κύηση, νεφρική ανεπάρκεια

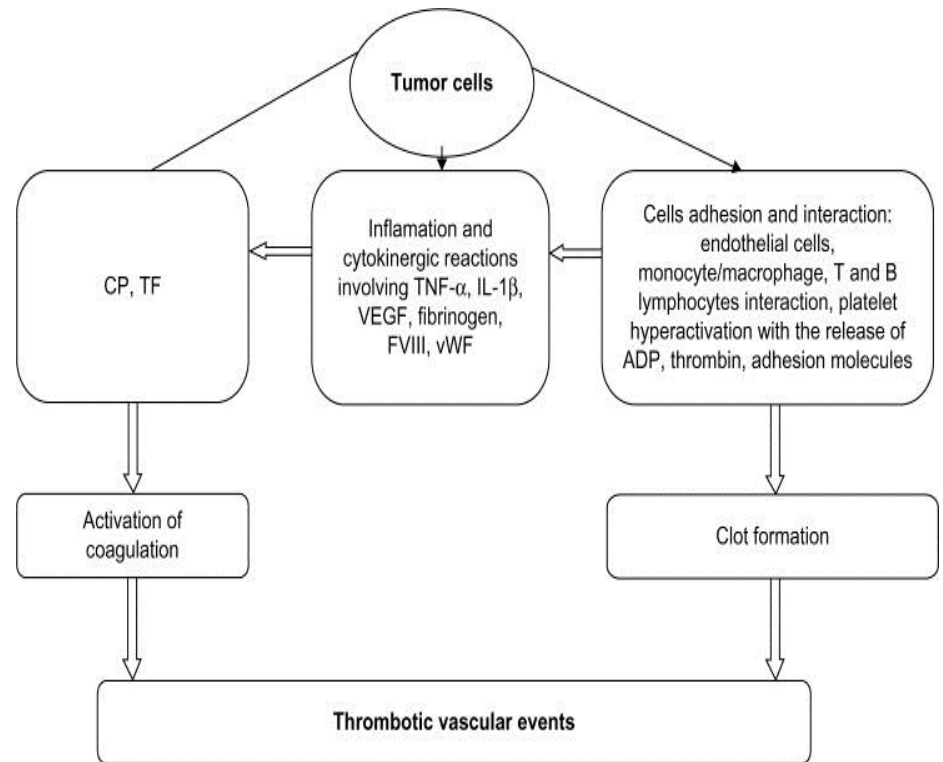
Επίκτητη θρομβοφιλία

Από το σύνολο των επίκτητων παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση, ξεχωρίζει μια υποομάδα, που σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες, συνδέθηκε παθογενετικά με την υπερπηκτικότητα του Virchow και αποτελεί ομάδα κινδύνου επίκτητης θρομβοφιλίας

Επίκτητοι παράγοντες	Σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση	Βιβλιογραφική αναφορά
Νεοπλασματικά νοσήματα συμπαγών οργάνων και αίματος	4-20	<u>Blom et al, 2005</u>
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (anti-phospholipid syndrome, APS)	3-10	<u>Ginsberg et al, 1995</u>
Κύηση και λοχεία	3-5	<u>McColl et al, 1997</u>
COPs	4-7	<u>Sartwell et al, 1969</u>
HRT	2-5	<u>Grodstein et al, 1996</u>

Επίκτητη θρομβοφιλία και κακοήθεια

- Είναι γνωστή η ενδογενής ιδιότητα των καρκινικών κυττάρων να αλληλεπιδρούν με μια σειρά κυτταρικών στοιχείων και να ενεργοποιούν το μηχανισμό πήξης
- Η θρόμβωση πυροδοτείται από την αύξηση παραγωγής του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF), παραγόντων με προπηκτική δράση και κυτταροκινών με προφλεγμονώδη δράση



Factors involved in cancer-associated thrombosis,
[Clin Med Insights Oncol, v.8; 2014](#)

Abbreviations: CP, Cancer procoagulant; TF, Tissue factor; TNF-α, Tumor necrosis factor-α; IL-1β, Interleukin-1β; VEGF, Vascular endothelial growth factor; FVIII, Factor VIII; vWF, Von Willebrand factor; ADP, Adenosine diphosphat.

Επίκτητη θρομβοφιλία και κακοήθεια

- Η θρομβοφιλία λόγω κακοήθειας έχει διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση
- Η εκδήλωσή της συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, αφού η VTE και οι επιπλοκές της στον καρκίνο αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με κακοήθες νόσημα
- Ο καρκίνος αυξάνει τον κίνδυνο για θρόμβωση από 4 έως 7 φορές και τελικά το 4% έως 20% των ασθενών με κακοήθεια θα εκδηλώσουν θρόμβωση πριν ή μετά τη διάγνωσή της
- Η θέση και το στάδιο του καρκίνου, ενδογενείς παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης του ασθενή, παράγοντες συνοσηρότητας κατά την πορεία του καρκίνου και η συμβατική και νεότερη αντινεοπλασματική αγωγή αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης
- Μόνο η χημειοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο VTE στους ασθενείς με συμπαγείς κακοήθειες, κατά 7% έως 11%

Επίκτητη θρομβοφιλία και κακοήθεια

- Ασθενείς με νεοπλάσματα εγκεφάλου ή αδenoκαρκίνωμα πνεύμονα, ωοθηκών, παγκρέατος, παχέος εντέρου, στομάχου, προστάτη και νεφρού έχουν υψηλότερο κίνδυνο VTE, συγκριτικά με ασθενείς που έχουν άλλου τύπου καρκίνο
- Η θρόμβωση στον καρκίνο αφορά πιο συχνά το φλεβικό αγγειακό σκέλος και μερικές φορές εκδηλώνεται ως επιπολής μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα, θρομβωτική μη μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα και θρόμβωση ηπατικών φλεβών
- Η κακοήθεια είναι ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου πρώιμης-εντός του 1^{ου} εξαμήνου-αλλά και όψιμης υποτροπής και για το λόγο αυτό, η αντιπηκτική αγωγή στον ασθενή με κακοήθεια πρέπει να συνεχίζεται όσο το νόσημα δεν είναι σε ύφεση και ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός

Επίκτητη θρομβοφιλία και αιματολογικές κακοήθειες

- Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (myeloproliferative neoplasms, MPNs)
- Το πολλαπλούν μύλωμα (multiple myeloma, MM) και
- Η νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)

χαρακτηρίζονται από θρομβοφιλική διάθεση με ιδιαίτερα επιδημιολογικά, κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά

Επίκτητη Θρομβοφιλία και Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (myeloproliferative neoplasms, MPNs)

- Τα MPNs του τύπου της αληθούς πολυκυτταραιμίας (polycythemia vera, PV) και ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης (essential thrombocythemia, ET) συνδέονται με υψηλό κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης
- Το συνολικό ποσοστό θρόμβωσης είναι 2,5% έως 5,0% ανά ασθενή ανά έτος στην PV και 1,9% έως 3% ανά ασθενή ανά έτος στην ET, ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου του ασθενή
- Η VTE είναι πιο συχνή στην PV σε σχέση με την ET
- Σπλαχνικές φλεβικές θρομβώσεις, όπως θρόμβωση πυλαίας φλέβας, μεσεντερίου και ηπατικών φλεβών, εμφανίζονται σε ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό στους ασθενείς με MPNs
- Οι αρτηριακές θρομβώσεις αντιπροσωπεύουν το 60% έως 70% του συνόλου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα MPNs και εκδηλώνονται ως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή απόφραξη
- **Αριθμός λευκοκυττάρων $>10 \times 10^9/L$, η μετάλλαξη JAK2V617F στην ET και ένα υψηλό φορτίο των αλληλομόρφων V617F στην ET και την PV έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης**

Επίκτητη Θρομβοφιλία και Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (myeloproliferative neoplasms, MPNs)

- Σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς σπλαχνικής θρόμβωσης που εκδηλώνεται ως:
 - ✓ **Θρόμβωση μεσεντέριων φλεβών**
 - ✓ **Θρόμβωση ηπατικών φλεβών**
 - ✓ **Θρόμβωση πυλαίας φλέβας**
- συνιστάται ο έλεγχος για τη μετάλλαξη JAK2-V617F ακόμα και επί απουσίας αιματολογικών ενδείξεων MPN
- Σε κάθε επεισόδιο **θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών** (cerebral sinus-venous thrombosis, CSVT) το οποίο μπορεί να είναι η 1^η εκδήλωση MPN συνιστάται έλεγχος για τη μετάλλαξη JAK2-V617F

Επίκτητη θρομβοφιλία και πολλαπλούν μυέλωμα (multiple myeloma, MM)

- Η θρομβοφιλική διάθεση στο MM έχει πολλαπλή αιτιολογία
- Η θεραπεία με θαλιδομίδη ή/και λεναλιδομίδη αυξάνει τον κίνδυνο VTE, κυρίως σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη ή χημειοθεραπεία
- Η θρομβογόνος δράση της παραπάνω ανοσορρυθμιστικής θεραπείας στο MM δεν είναι αποσαφηνισμένη, ωστόσο φαίνεται να συμμετέχει η αύξηση της έκφρασης του TF και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα
- Η θαλιδομίδη επιπλέον αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων von Willebrand και FVIII προκαλώντας επίκτητη αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης PrC και τροποποιεί τα επίπεδα της κυκλοοξυγενάσης-2
- Στην αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου συμμετέχουν η χορηγούμενη ερυθροποιητίνη, μόνιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες και παροδικοί παράγοντες κινδύνου, όπως λοιμώξεις και ακινητοποίηση λόγω σκελετικού πόνου ή καταγμάτων
- Η παραπρωτεΐνη συμμετέχει παθογενετικά στη θρόμβωση, λόγω υπεργλοιότητας, παθολογικής αλληλεπίδρασης με το ινώδες, σχηματισμού αντισωμάτων με προπηκτική δράση και αύξησης των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών

Επίκτητη θρομβοφιλία και νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)

- **Σπάνια** κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζεται από ενδοαγγειακή αιμόλυση, μυελική ανεπάρκεια και θρομβωτικές εκδηλώσεις
- Το 40% των ασθενών με PNH εκδηλώνουν φλεβική θρόμβωση που είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου, λόγω συμμετοχής των σπλαχνικών φλεβών και κυρίως των ηπατικών, μεσεντέριων, σπληνικής και πυλαίας
- Σε κάθε ασθενή με ιδιοπαθή σπλαχνική θρόμβωση, σύνδρομο Budd-Chiari, θρόμβωση εγκεφαλικών και δερματικών φλεβών ή επί δυσφαγίας και κοιλιακού άλγους με σημεία ενδοαγγειακής αιμόλυσης, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για PNH

Επίκτητη θρομβοφιλία και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (anti-phospholipid syndrome, APS)

- Το APS αποτελεί επίκτητη θρομβοφιλική διαταραχή ανοσολογικού τύπου και οφείλεται στην παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (antiphospholipid antibodies, aPLs)
- Τα aPLs με τη μεγαλύτερη κλινική σημασία είναι το αντιπηκτικό λύκου (lupus anticoagulant, LA) και οι αντικαρδιολιπίνες (aCLs)
- Τα κύτταρα-στόχος των αντισωμάτων είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια
- Την αρχική δέσμευση των aPLs επάνω σε αρνητικά και ουδέτερα φορτισμένα φωσφολιποειδή των κυττάρων-στόχων και σε πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η β2-γλυκοπρωτεΐνη Ι (β2-GPI), ακολουθεί ένας καταρράκτης αντιδράσεων από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια που οδηγούν σε φλεγμονώδη αντίδραση
- Η φλεγμονώδης αντίδραση συνοδεύεται από διαταραχές των παραγόντων πήξης-ινωδόλυσης καθώς και των προπηκτικών παραγόντων των ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων που ενεργοποιούν απρόσφορα τον πηκτικό μηχανισμό με αποτέλεσμα **φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις**

Επίκτητη θρομβοφιλία και κύηση-λοχεία

- Η κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά την περιγεννητική περίοδο είναι η VTE
- Ανά 100.000 κυήσεις, 1,2 έως 4,7 γυναίκες καταλήγουν από PE
- Η συνολική επίπτωση VTE στην κύηση είναι 200 ανά 100.000 τοκετούς, ενώ κατά την περίοδο της λοχείας η επίπτωση υπερδιπλασιάζεται και γίνεται 500 ανά 100.000
- Η θρόμβωση στην κύηση είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται σε φυσιολογικές αλλαγές που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα λόγω αύξησης των παραγόντων πήξης και αντίστασης στην ενεργοποιημένη PrC (activated PrC-resistance, APC-R), μείωσης της πρωτεΐνης S και αύξησης των ανασταλτών της ινωδόλυσης, οι οποίες παραμένουν μέχρι και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό
- Το υπερπηκτικό περιβάλλον της κύησης ενισχύεται και από ανατομικές αλλαγές που οδηγούν σε φλεβική στάση αλλά και συνοδούς παράγοντες της κύησης όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η ακινητοποίηση και η καισαρική τομή
- Στο 50% των VTE της περιγεννητικής περιόδου ανιχνεύεται κληρονομική θρομβοφιλική διαταραχή

Επίκτητη θρομβοφιλία και λήψη COPs ή HRT

- Ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης των **COPs** σχετίζεται με τη επίδρασή τους στο μηχανισμό πήξης, μέσω μείωσης των φυσικών ανασταλτών πήξης και APC-R, μείωσης των ανασταλτών ινωδόλυσης και τροποποίησης της λειτουργίας προπηκτικών ενζύμων
- Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση του Stegeman και συν. (*BMJ* 2013; **347**:f5298) όλα τα νεότερα COPs αυξάνουν τον κίνδυνο VTE, ανάλογα με τη δόση της EED (ethinylestradiol, EED) και τον τύπο του προγεστερινοειδούς που περιέχουν, ιδιαίτερα κατά το πρώτο έτος χορήγησής τους
- **Κατά συνέπεια δεν υπάρχει μη θρομβογόνο σκεύασμα COP**
- Για γυναίκες με συνυπάρχουσα κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία, όπου ο κίνδυνος VTE γίνεται πολλαπλάσιος, η χορήγησή τους θα πρέπει να συστήνεται επί απόλυτης ένδειξης και μετά την εκτίμηση των συνολικών παραγόντων κινδύνου και τη λήψη όλων των μέτρων προφύλαξης, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου VTE
- **Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT)**, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυξάνει τον κίνδυνο VTE κατά 2 έως 5 φορές
- Ο αυξημένος κίνδυνος VTE, παρά τη χαμηλή δόση οιστρογόνων σε σχέση με τα COPs, εξηγείται από τον κίνδυνο που προστίθεται λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας των γυναικών που λαμβάνουν HRT
- Τη συχνότητα εμφάνισης VTE στην HRT αυξάνει η συνύπαρξη κληρονομικής θρομβοφιλίας
- Για την ελαχιστοποίηση του θρομβωτικού κινδύνου επί HRT, πριν την έναρξη αυτής, πρέπει να αξιολογούνται ανά ασθενή, όλες οι παράμετροι κινδύνου σε σχέση με το κλινικό όφελος

Διάγνωση φλεβικής θρόμβωσης

- Για τη διάγνωση τόσο της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, όσο και της πνευμονικής εμβολής χρειάζεται η επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας με απεικονιστικές και εργαστηριακές μεθόδους.
- Στις απεικονιστικές μεθόδους ανήκουν το έγχρωμο υπερηχογράφημα (triplex) φλεβών, η φλεβογραφία αντίθεσης, η ακτινογραφία θώρακος, το σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης, η πνευμονική αγγειογραφία και η μαγνητική πνευμονική αγγειογραφία.
- Εργαστηριακά, η κλινική υποψία ενισχύεται από την αύξηση των D-διμερών στο πλάσμα
- Ωστόσο, η εξέταση δεν είναι απόλυτα ειδική, επειδή αύξηση των D-διμερών μπορεί να παρατηρηθεί και στον καρκίνο, τη μετεγχειρητική φλεγμονή και τον ιστικό τραυματισμό
- Αντίθετα, η αρνητική προγνωστική αξία των D-διμερών είναι υψηλή και μπορεί με μεγάλη αξιοπιστία να αποκλείσει τη φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με μη ισχυρές κλινικές και απεικονιστικές ενδείξεις

Αντιπηκτικά φάρμακα

- **Πρωτογενής πρόληψη θρόμβωσης**

- βραχυχρόνια
- εξατομικευμένη
- συνήθως περιεγχειρητική με βάση πρωτόκολλα εκτίμησης κινδύνου θρόμβωσης

- **Θεραπεία θρόμβωσης**

- Διάρκεια 3-12 μήνες στο πρώτο επεισόδιο

- **Δευτερογενής θρομβοπροφύλαξη**

- εξατομικευμένη
- συνήθως σε: κληρονομική θρομβοφιλία, κακοήθειες, APS, ιδιοπαθή θρόμβωση με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα
- διάρκεια: από μακροχρόνια έως δια βίου με συνεχή εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου

Αντιπηκτικά φάρμακα-1

- **Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH, unfractionated heparin)** αποτελεί συμπράγοντα της αντιθρομβίνης
- Είναι φυσικός βλέννοπολυσακχαρίτης με ΜΒ από 3 έως 30 Kdaltons
- Το σύμπλεγμα ηπαρίνης-αντιθρομβίνης αναστέλλει κυρίως τους παράγοντες IIa και Xa και σε μικρότερο βαθμό, τους IXa, XIa και XIIIa
- Το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της ηπαρινοθεραπείας παρακολουθείται με το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)
- **Οι μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (low molecular weight heparins, LMWH)** προέρχονται από την κλασματοποίηση της UFH και το μέγεθός τους είναι περίπου το 1/3 αυτού της UFH.
- Έχουν ελαττωμένη αντιθρομβινική δράση (αντι-IIa) σε σχέση με την αντι-Xa, επειδή τα μικρότερα μόρια δεν μπορούν να συνδεθούν με θρομβίνη και αντιθρομβίνη μαζί.
- Κατά τη χορήγηση τους δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση, πλην συγκεκριμένων ομάδων ασθενών (νεφρική ανεπάρκεια, παχυσαρκία, εγκυμοσύνη).
- Η εργαστηριακή παρακολούθηση γίνεται με προσδιορισμό της αντι-Xa δραστηριότητας και όχι με μέτρηση του aPTT

Αντιπηκτικά φάρμακα-2

- **Αντιβιταμίνες Κ ή κουμαρινικά αντιπηκτικά:** αναστέλλουν τη δράση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη Βιτ. Κ (FII, FVII, FIX, FX). Παραδόξως αναστέλλουν και τη δράση της PrC και PrS. Χορηγούνται από το στόμα και η θεραπευτική τους δράση παρακολουθείται με τα επίπεδα του INR. Απαγορεύεται η χορήγησή τους στην κύηση λόγω τερατογένεσης
- **Άμεσοι ανασταλτές του ενεργοποιημένου FX** (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, TAK-442, YM-150). Δεν χρήζουν εργαστηριακής παρακολούθησης
- **Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης** (fondaparinux, dabigatran, ιρουδίνη). Δεν χρήζουν εργαστηριακής παρακολούθησης (πλην της ιρουδίνης που παρακολουθείται το aPTT)