

Κληρονομική και Επίκτητη Θρομβοφιλία



Θρόμβωση

- Παθολογική παραγωγή ενός σταθερού θρόμβου ινικής ή/και αιμοπεταλίων, που αποφράσσει μερικά ή ολικά μία φλέβα ή αρτηρία
- Χρόνια αιμοστατική διαταραχή, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας
- Επιπλοκές και υποτροπές με αποτέλεσμα υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα εάν δεν αντιμετωπισθεί άμεσα



Παθογένεια θρόμβωσης

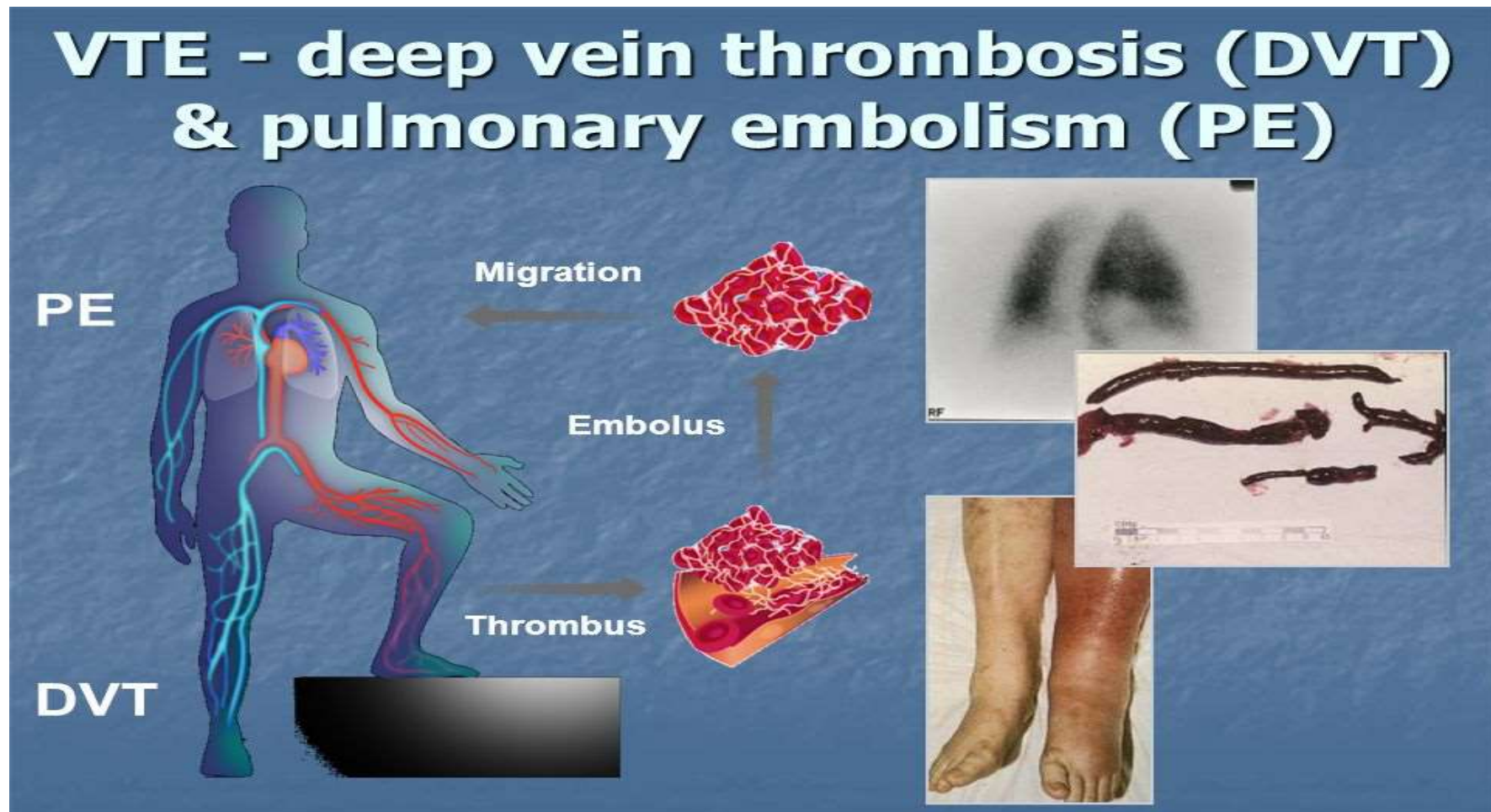
- Ο Rudolf Virchow, το 1856, συνόψισε την παθογένεια της θρόμβωσης στην τριάδα: **στάση αίματος-βλάβη ενδοθηλίου-υπερπηκτικότητα**



Ο όρος **Θρομβοφιλία** καθιερώθηκε διεθνώς, μετά το 1990, 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

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)



Κλινική έκφραση θρομβοφιλίας-Επίπτωση

- Η VTE αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα καρδιαγγειακή νόσο μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- 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

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

Ο παράγοντας κινδύνου δεν είναι πάντα προφανής ή ταυτοποιήσιμος

- Δεν έχει ακόμα εξηγηθεί γιατί μερικοί άνθρωποι έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και δεν εκδηλώνουν θρόμβωση ενώ άλλοι εκδηλώνουν θρόμβωση χωρίς εμφανές αίτιο
- Στο 25% των περιπτώσεων, η θρόμβωση χαρακτηρίζεται ιδιοπαθής
- Στις μέρες μας, οι έρευνες είναι στραμμένες στους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς της θρόμβωσης:
 - ομάδες νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών μονής αλύσου (single nucleotide polymorphisms, SNPs) στο ανθρώπινο γονιδίωμα
 - ιδιότητες του ερυθροκυττάρου
 - πρωτεΐνες ή ένζυμα ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων (neutrophil extracellular traps, NETs) και μονοκυττάρων

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

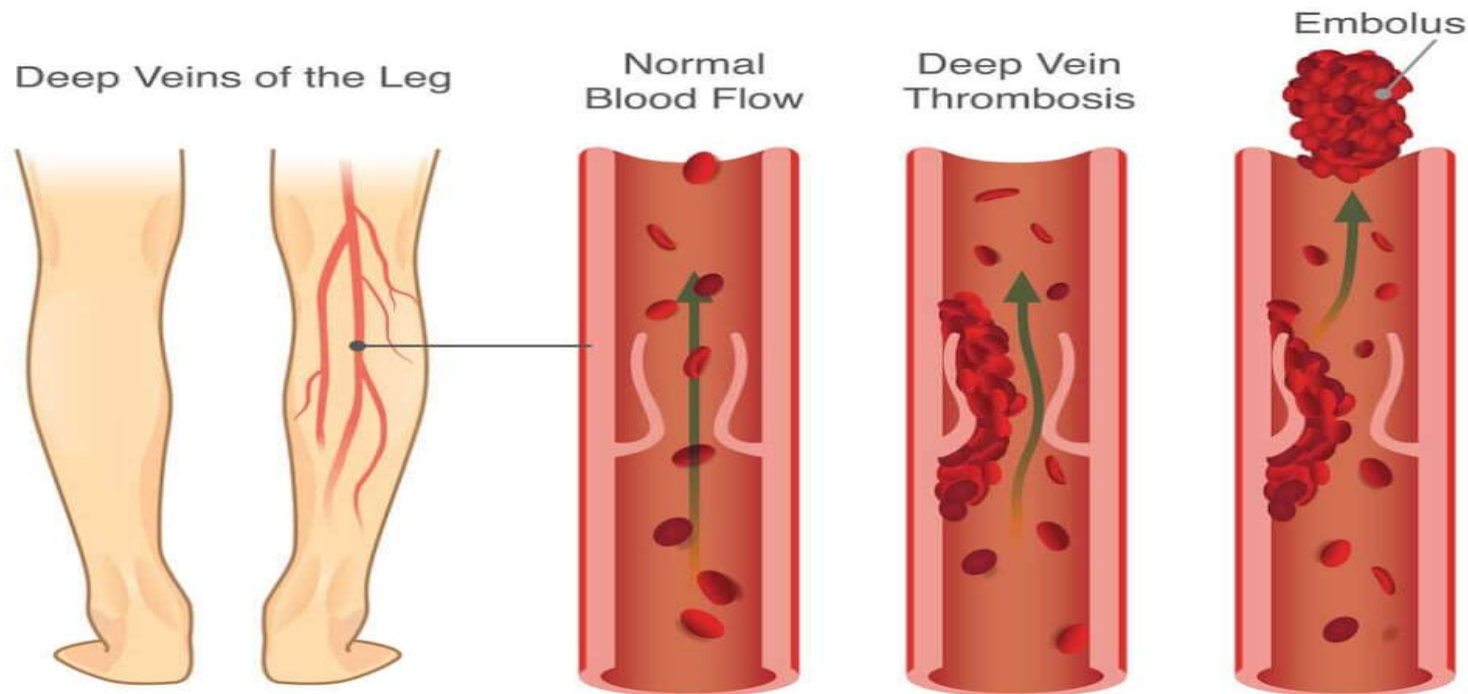


Table. Most common heritable thrombophilias in the general population and in patients with incident and recurrent venous thromboembolic disease (VTE).¹

Heritable thrombophilia	Prevalence in general population	Incident VTE prevalence	Relative risk (95% CI)	Recurrent VTE prevalence	Relative risk (95% CI)
Factor V Leiden G1691A	3%–7%	12%–20%	4.3 (1.9–9.7)	40%–50%	1.3 (1.0-3.3)
Prothrombin G20210A	1%–3%	3%–8%	1.9 (0.9–4.1)	15%–20%	1.4 (0.9-2.0)
Protein S deficiency	0.01%–1%	1%–3%	32.4 (16.7–62.9)	5%–10%	2.5
Protein C deficiency	0.02%–0.05%	2%–5%	11.3 (5.7–22.3)	5%–10%	2.5
Antithrombin deficiency	0.02%–0.04%	1%–2%	17.5 (9.1–33.8)	2%–5%	2.5

Πότε ελέγχουμε για κληρονομική θρομβοφιλία (hereditary thrombophilia, HT);

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 < 40 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 FV (Fva) 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%

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. Κ, ΔΕΠ, αυτοαντισώματα κατά της PC
Μείωση PS	Ηπατική νόσος, παιδική ηλικία, OCPs, κουμαρινικά αντιπηκτικά (αντιβιταμίνες K), ανεπάρκεια Βιτ. Κ, ΔΕΠ, αυτοαντισώματα κατά της PrS, κύηση, νεφρική ανεπάρκεια

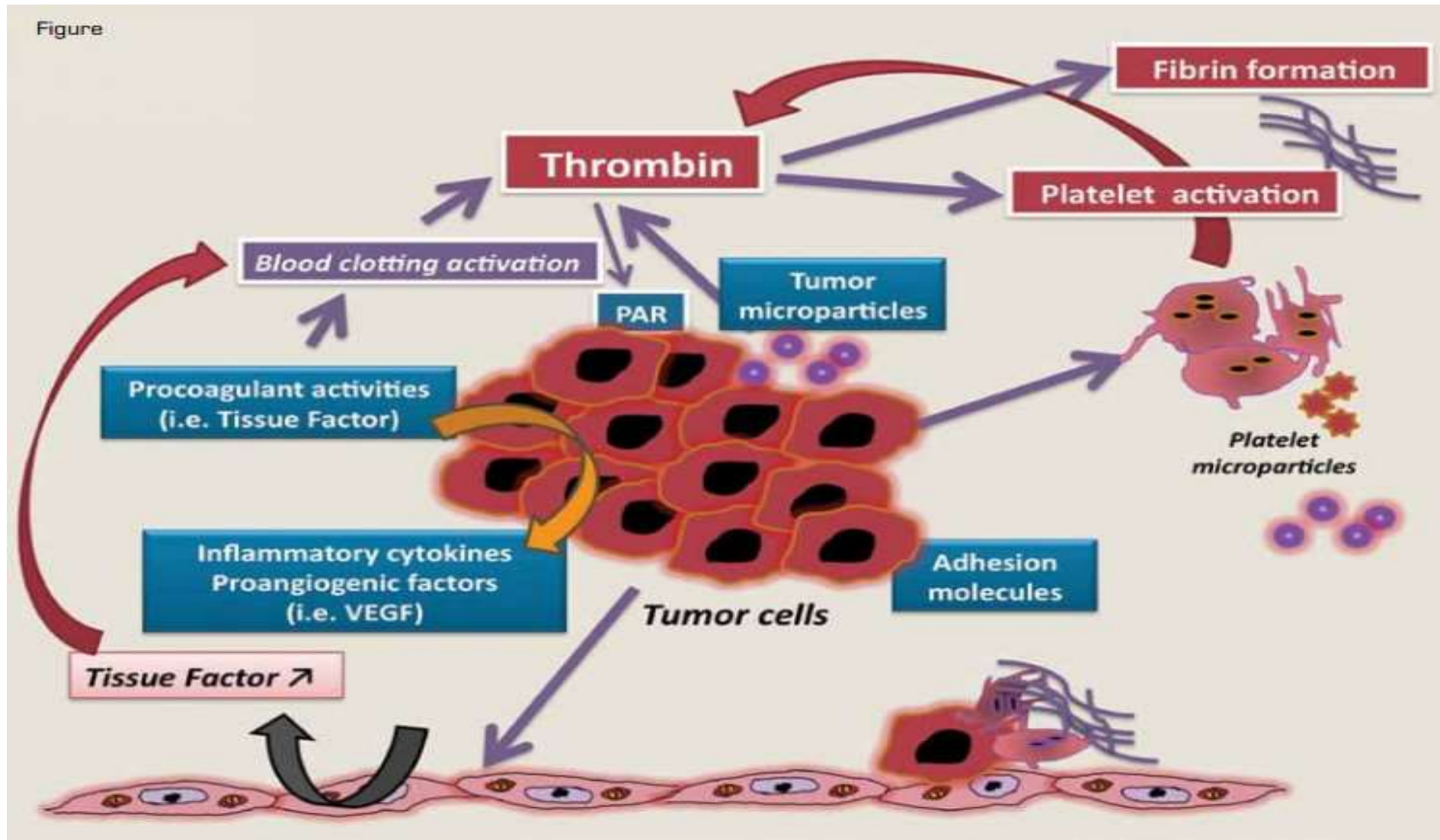
Επίκτητη θρομβοφιλία

Επίκτητοι παράγοντες	Σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση
Νεοπλασματικά νοσήματα συμπαγών οργάνων και αίματος	4-20
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (anti-phospholipid syndrome, APS)	3-10
Κύηση και λοχεία	3-5
COPs	4-7
HRT	2-5

Επίκτητη θρομβοφιλία και κακοήθεια

- Η θρομβοφιλία λόγω κακοήθειας έχει διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση
- Η VTE και οι επιπλοκές της στον καρκίνο αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με κακοήθες νόσημα
- 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 συν-νοσηρότητας 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



Επίκτητη θρομβοφιλία και κακοήθεια

- Ασθενείς με νεοπλάσματα εγκεφάλου ή αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα, ωοθηκών, παγκρέατος, παχέος εντέρου, στομάχου, προστάτη και νεφρού έχουν υψηλότερο κίνδυνο VTE
- 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

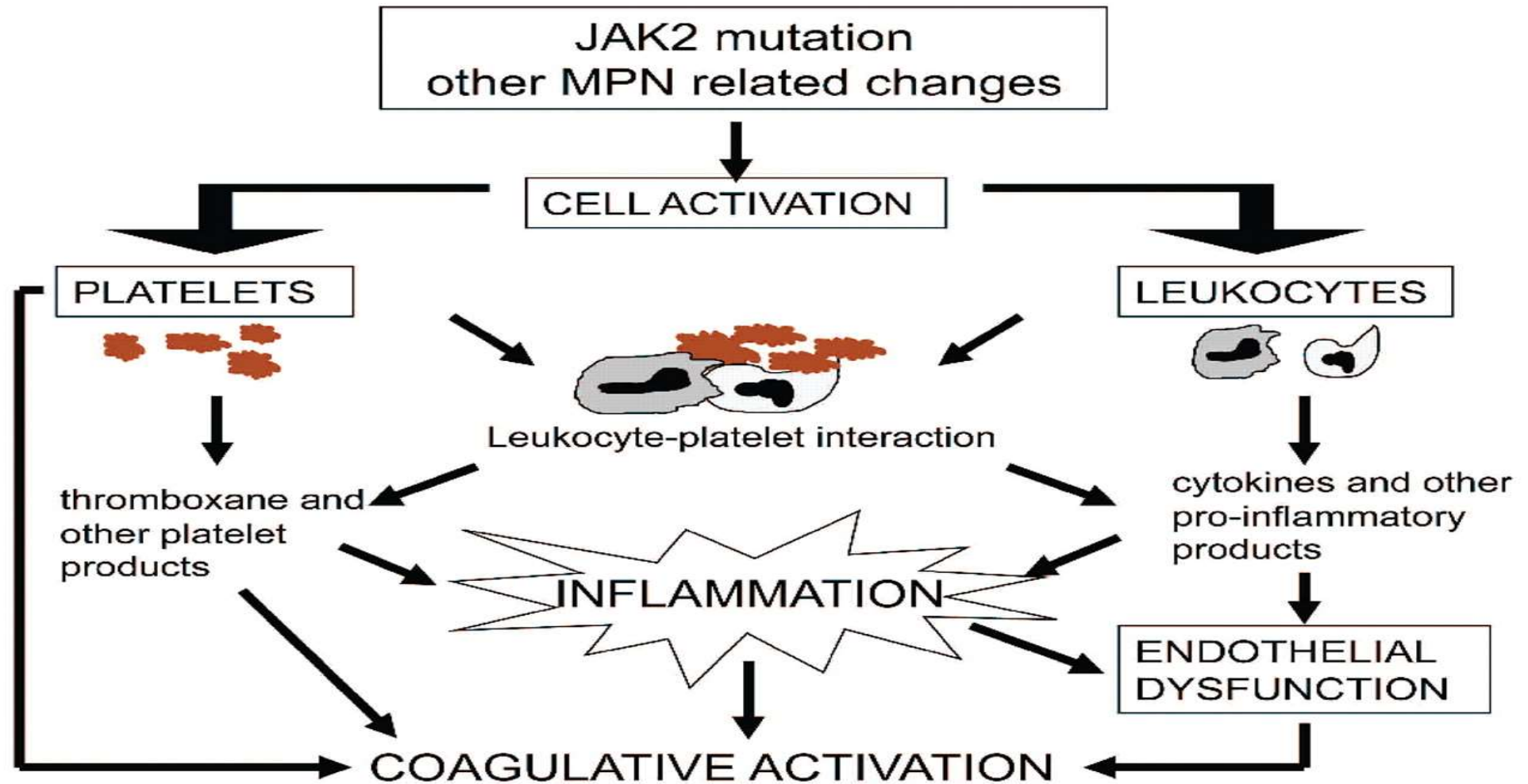
- Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (myeloproliferative neoplasms, MPNs)
 - αληθής πολυκυτταραιμία (polycythemia vera, PV)
 - ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση (essential thrombocythemia, ET)
- Πολλαπλούν μυέλωμα (multiple myeloma, MM)
- Νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)

χαρακτηρίζονται από θρομβοφιλική διάθεση με ιδιαίτερα κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά

Επίκτητη θρομβοφιλία και Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (myeloproliferative neoplasms, MPNs)

- Επίπτωση στην PV: 2,5-5,0% ανά ασθενή ανά έτος
- Επίπτωση στην ET: 1,9-3% ανά ασθενή ανά έτος
- Θρόμβωση πυλαίας φλέβας, μεσεντέριας, ηπατικών φλεβών και θρόμβωση εγκεφαλικών 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: 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 αλληλόμορφων V617F στην ET και την PV έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης**

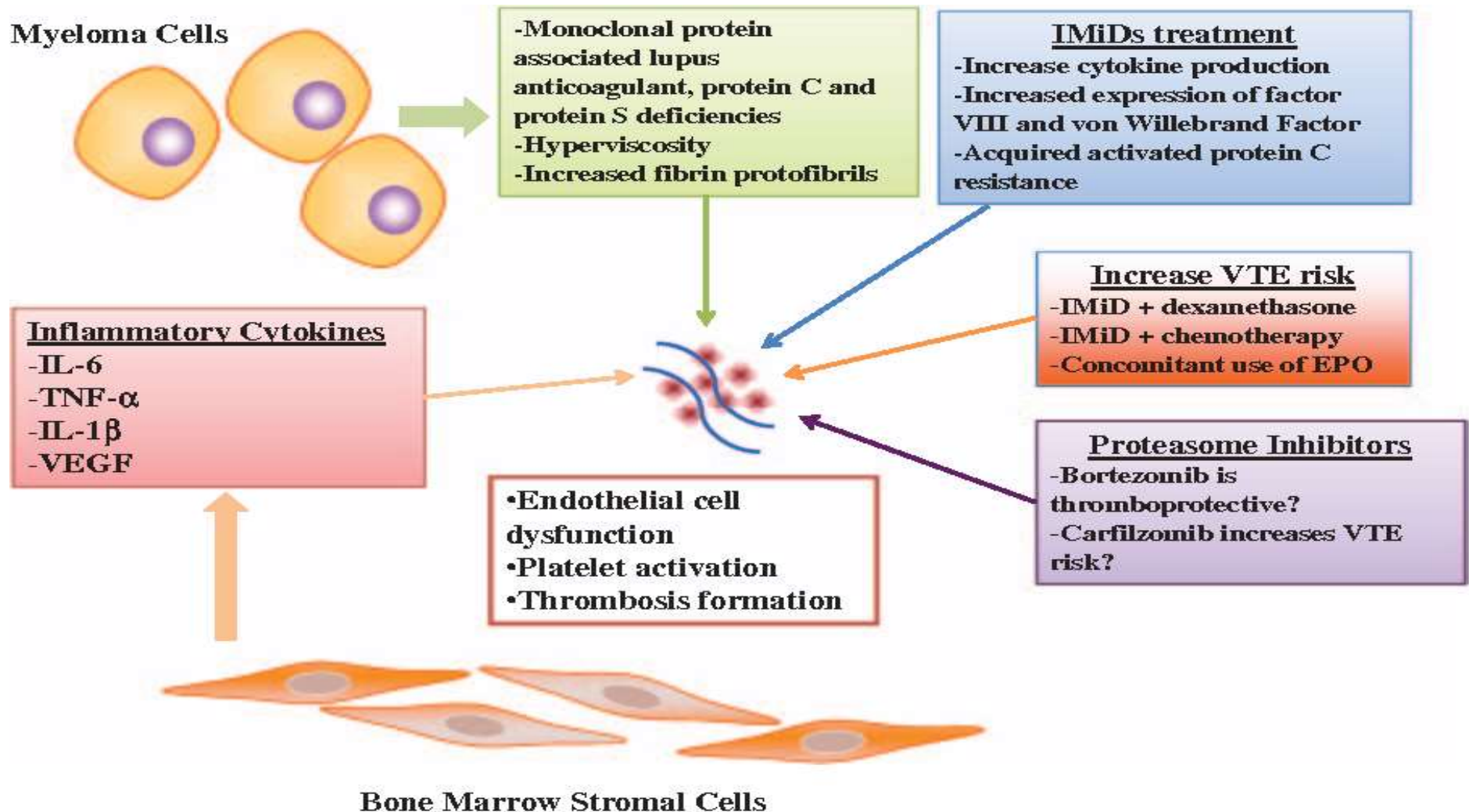
Επίκτητη θρομβοφιλία και Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (myeloproliferative neoplasms, MPNs)



Επίκτητη θρομβοφιλία και πολλαπλούν μυέλωμα (multiple myeloma, MM)

- Η θρομβοφιλική διάθεση στο MM έχει πολλαπλή αιτιολογία
- Η θεραπεία με θαλιδομίδη ή/και λεναλιδομίδη αυξάνει την έκφραση του TF και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα
- Η θαλιδομίδη επιπλέον αυξάνει τα επίπεδα von Willebrand και FVIII προκαλώντας επίκτητη αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης PrC και τροποποιεί τα επίπεδα της κυκλοξυγενάσης-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

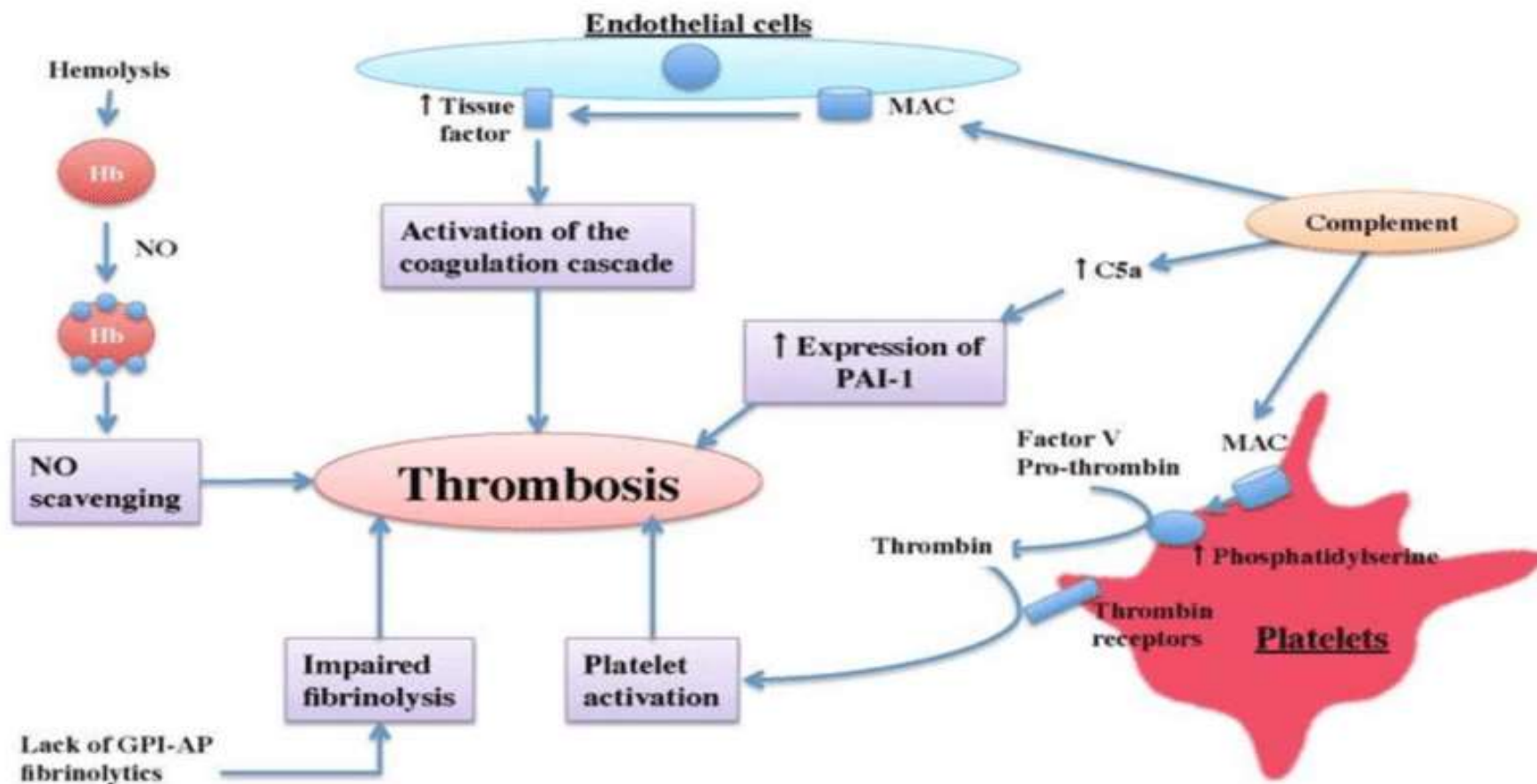
Επίκτητη θρομβοφιλία και πολλαπλούν μυέλωμα (multiple myeloma, MM)



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

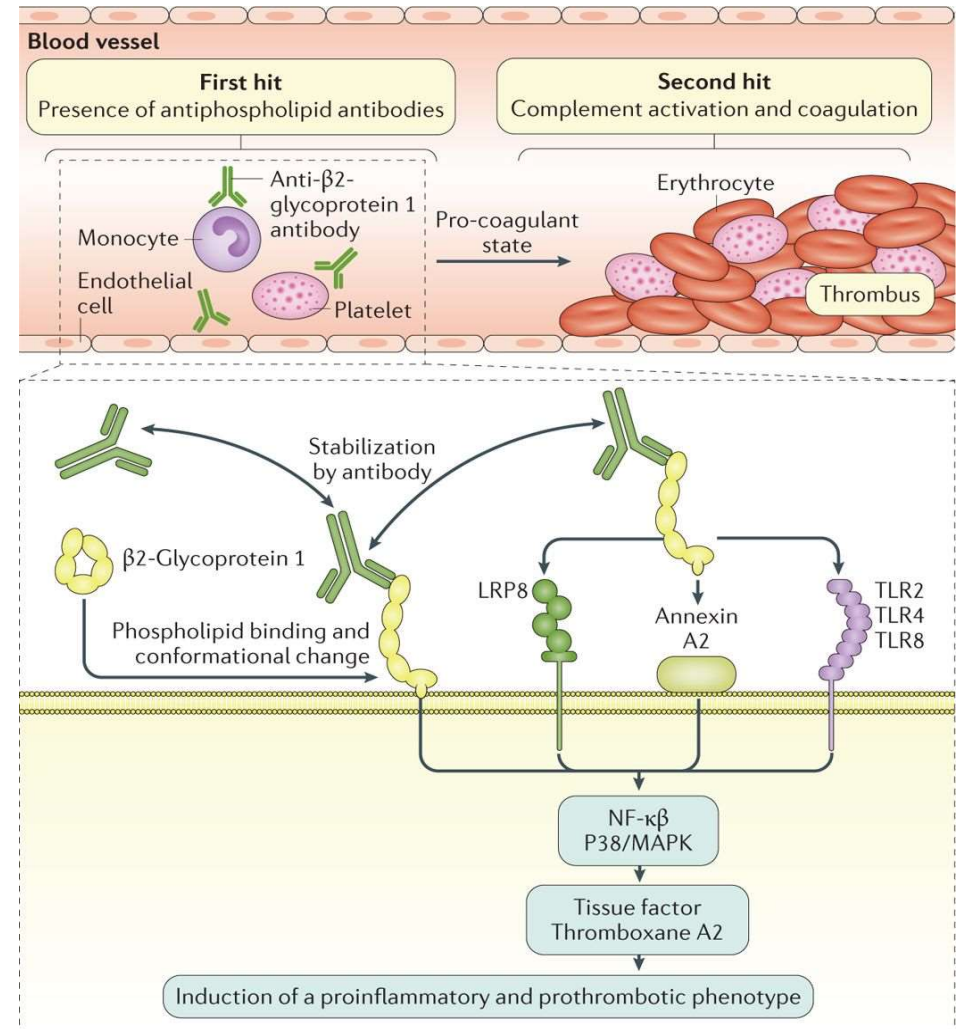
- **Σπάνια** κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζεται από ενδοαγγειακή αιμόλυση, μυελική ανεπάρκεια και θρομβωτικές εκδηλώσεις
- Το 40% των ασθενών με PNH εκδηλώνουν φλεβική θρόμβωση που είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου, λόγω συμμετοχής των σπλαχνικών φλεβών και κυρίως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

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



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

- Επίκτητη θρομβοφιλική διαταραχή ανοσολογικού τύπου και οφείλεται στην παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (antiphospholipid antibodies, aPLs)
- Τα κύτταρα-στόχος των αντισωμάτων είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια
- Διαταραχές παραγόντων πήξης-ινωδόλυσης καθώς και προπηκτικών παραγόντων των ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων ενεργοποιούν απρόσφορα τον πηκτικό μηχανισμό με αποτέλεσμα **φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις**



Nature Reviews | Disease Primers

Επίκτητη θρομβοφιλία και κύηση-λοχεία

- Η κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά την περιγεννητική περίοδο είναι η VTE
- Η συνολική επίπτωση VTE στην κύηση είναι 200 ανά 100.000
- Στη λοχεία η επίπτωση υπερδιπλασιάζεται και γίνεται 500 ανά 100.000
- **Η θρόμβωση στην κύηση είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται σε φυσιολογικές αλλαγές που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα:**
 - ❖ αύξηση των παραγόντων πήξης και αντίσταση στην ενεργοποιημένη PrC (activated PrC-resistance, APC-R)
 - ❖ μείωση της πρωτεΐνης S
 - ❖ αύξηση των ανασταλτών της ινωδόλυσης
 - ❖ ανατομικές αλλαγές που οδηγούν σε φλεβική στάση
 - ❖ συνοδοί παράγοντες της κύησης όπως η αύξηση βάρους, υπέρταση ακινητοποίηση, καισαρική τομή
 - ❖ Στο 50% των VTE της περιγεννητικής περιόδου ανιχνεύεται κληρονομική θρομβοφιλική διαταραχή

Επίκτητη θρομβοφιλία και COPs ή HRT

- Ο κίνδυνος θρόμβωσης των **από του στόματος αντισυλληπτικών** 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
- **Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης**, 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
- 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