

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ.

ΠΟΤΕ ΤΗ ΣΚΕΠΤΟΜΑΣΤΕ;
ΠΟΙΟΣ Ο ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ;
ΤΙ ΘΕΡΑΠΕΥΟΥΜΕ ΚΑΙ ΠΩΣ;

Δρ.Μάριος Αντωνιάδης
Β.Δ/ντής Αιματολογίας
Αιματολογική Κλινική Γ.Ν Λ/σίας

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- ◉ Άντρας 32 ετών προσέρχεται στο ΤΑΕΠ
Παραπονείται για :
 - Αδυναμία –καταβολή
 - Κεφαλαλγία
 - Δύσπνοια
 - Χαμηλή πυρετική κίνηση από μηνός
 - Επώδυνη αφθώδη στοματίτιδα που υποτροπιάζει κατά τους τελευταίους 3 μήνες

Φυσική εξέταση

- Οίδημα προσώπου
- Διάταση σφαγίτιδας και φλεβικού δικτύου στο ανώτερο θωρακικό τοίχωμα
- Άφθες στη γλώσσα, τους βλεννογόνους
- Αφθώδη έλκη στο όσχεο

Εργαστηριακά ευρήματα (I)

Εργαστηρικό εύρημα

○ Hematocrit	36.5
○ Hemoglobin	12
○ MCV	90
○ Leykocytes	8.6
○ Neutrophils	59
○ Lymphocytes	32
○ Platelets	262

○ PT	11
○ APTT	30
○ d-dimers	0.1
○ Fibrinogen	3.88

Φυσιολογικές τιμές

40.0-52.0%
13-17.8g/dL
80-99fL
4.0-10X10 ³ /μL
40-75%
20-45%
150-450 x 10 ³ /μL
10.5-12.5 sec
27-34 sec
0-0.3μg/mL
2-4g/L

Εργαστηριακά ευρήματα (II)

Εργαστηριακό εύρημα

- Total Proteins 7.9
- Albumin 4.6
- Globulins 3.3
- ESR 38
- C-reaction Protein 3.55
- IgA 171
- IgG 1736
- IgM 170
- C3 complement 170
- C4 complement 53
- RF <15
- ANA
- Anti-DNA
- P-ANCA
- C- ANCA
- Anti-ENA
- HLA type B*51 R.P.R
- HBsAg
- IgM anti - HBc
- Anti-HCV
- H.I.V Ag/Ab
- Coombs

Φυσιολογικές τιμές

5.5-8g/dL
3.5-5.5g/dL
1.5-3.5g/dL
1-10mm/1st hour
<0.80mg/dL
85-450mg/dL
800-1700mg/dL
63-277mg/dL
85-193mg/dL
12-36mg/dL
0-20IU/mL
Negative
Negative
Negative
Negative
Negative
positive
Negative
Negative
Negative
Negative
Negative

Παρακλινικός έλεγχος

- Βυθοσκόπηση : Οζώδης επισκληρίτιδα αρ.οφθαλμού
- Τεστ παθέργειας θετικό
- Διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα : Μισχωτός θρόμβος 5εκ. εκτεινόμενος και αιωρούμενος εντός του ΔΕ κόλπου

Θρομβοφιλικός έλεγχος

Εργαστηριακό εύρημα

- Antithrombin III 92 %
- Protein C 102 %
- Protein S 85 %

- Anticardiolipin IgG 6.9
- GPL Anticardiolipin IgM 16.5
- MPL αB2GPI IgG 2.2
- GPL αB2GPI IgM 14.5
- MPL Lupus Anticoagulant 1.02

- **PCR FV Leiden**
- PCR FII 20210A
- **PCR MTHFR**
- Homocysteine 12.2
- VIII 92 %
- F IX 70 %

Φυσιολογικές τιμές

- 70-120%
- 70-140%
- 70-140%

- <20
- <20
- <20
- <20
- <1.20

- Heterozygous**
- Negative –
- Homozygous C677 T**
- <15μmol/L F
- 60-150%
- 60-150%

ΣΥΝΟΨΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ⦿ Αφθώδης στοματίτιδα
- ⦿ Έλκη γεννητικών οργάνων
- ⦿ Θετικό τεστ παθέργειας
- ⦿ PCR ετερόζυγος FV Leiden
- ⦿ PCR ομόζυγος MTHFR

Νόσος Behcet + Συγγενής Θρομβοφιλία

Εξέλιξη στη γνώση, εργαστηριακή διερεύνηση, αντιμετώπιση της θρομβοφιλίας

- ◎ Δεκαετία 1980-1990
 - διαπίστωση του προβλήματος
 - ανακάλυψη νέων διαταραχών και ενδειών
 - μελέτες της υφής, της δομής και της λειτουργίας των ουσιών
-

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ

↓ αντιθρομβίνη

↓ πρωτεΐνη C

↓ πρωτεΐνη S

Παράγων V Leiden

FII G20210A

PAI-1 4G/4G

Δυσινωδογοναιμία

ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ

Αντιφωσφολιπιδικά
αντισώματα

ΜΕΙΚΤΟΙ

↑ Παράγων VIII, IX, XI

↑ Ινωδογόνο

↑ Ομοκυστεΐνη
(MTHFR)

Σήμερα

Θρομβοφιλία(.....μη νόσος)

Τάση για θρόμβωση, κληρονομική, επίκτητη ή μεικτή.

Ένας ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου.

Αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις.

Αρτηριακές θρομβώσεις

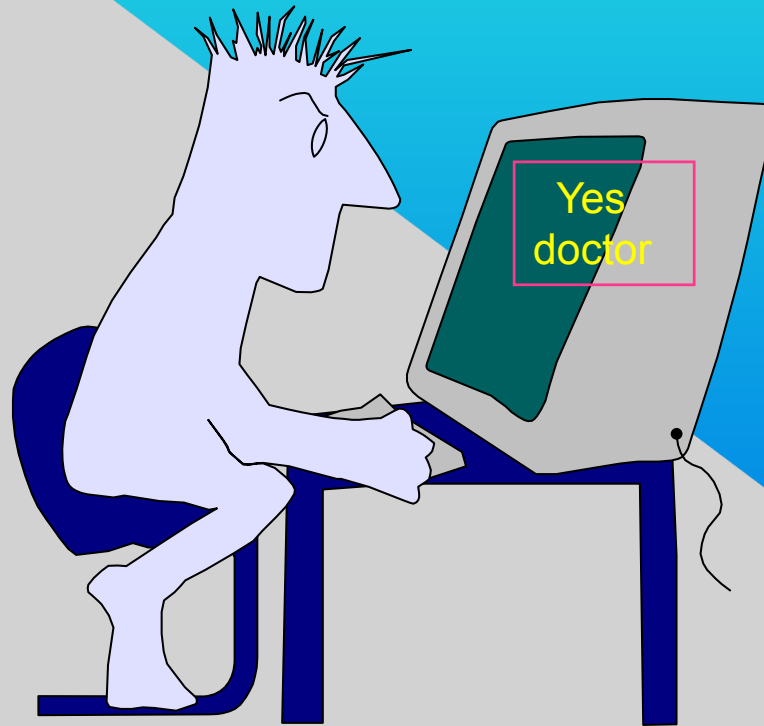
- ⦿ Έμφραγμα του μυοκαρδίου (25% θανάτων)
 - ⦿ Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (12% θανάτων)
 - ⦿ Περιφερική αγγειοπάθεια
-

Φλεβικές θρομβώσεις

- ⦿ Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, με ή χωρίς πνευμονική εμβολή.
 - ⦿ Η εμφάνισή τους μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε φλέβα.
-

Το κόστος ελέγχου της θρομβοφιλίας
είναι υψηλό. Ποιό ασθενή θα
υποβάλω σε έλεγχο ?

Yes
doctor



Ποιος πρέπει να ελεγχθεί;

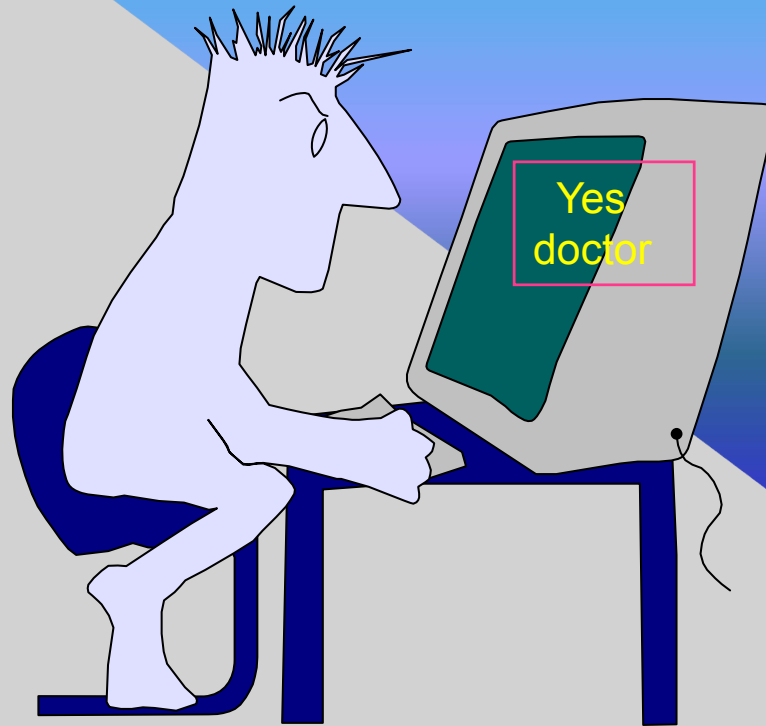
- Νέοι ασθενείς (<40 ετών) με θρόμβωση
 - Ασθενείς με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις
 - Ασθενείς με θρομβώσεις σε ασυνήθη σημεία
 - Άτομα με οικογενειακό ιστορικό θρομβοφιλίας (συγγενείς πρώτου βαθμού και θρόμβωση σε ηλικία <50 ετών)
 - Γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές
-

Πότε θα γίνει ο έλεγχος;

- Στην οξεία φάση θρομβοεμβολικού επεισοδίου:
 - ελαττώνονται οι ανασταλτές της πήξης (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, AT)
 - η ηπαρίνη παρεμβαίνει στον έλεγχο του αντιπηκτικού του λύκου και οι ανταγωνιστές της vit. K μειώνουν τις πρωτεΐνες C και S.
- Ο κατάλληλος χρόνος είναι 6-8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.

Ο εκτεταμένος έλεγχος θρομβοφιλίας
έχει ψηλό κόστος.
Ποιές εξετάσεις θα ζητήσω ?

Yes
doctor



Δύο κατηγορίες θρομβοφιλίας

◎ Σοβαρή θρομβοφιλία

- πρώτη θρόμβωση <50 ετών
- ιστορικό υποτροπιάζουσών θρομβώσεων
- ύπαρξη συγγενών 1ου βαθμού με θρόμβωση <50 ετών

◎ Ήπια θρομβοφιλία

- πρώτη θρόμβωση >50 ετών
 - αρνητικό οικογενειακό ιστορικό
-

Προτεινόμενος εργαστηριακός έλεγχος

○ Σοβαρή θρομβοφιλία

- έλεγχος για APC-R
- PCR για π. V-Leiden
- PCR για π. F IIIG20210A
- PCR για MTHFR
- προσδιορισμός AT
- προσδιορισμός PrC
- προσδιορισμός PrS (ελεύθερη, ολική)
- προσδιορισμός ΑΦΑ (LA-ACA)
- προσδιορισμός ομοκυστεΐνης

Bauer KA Ann. Int. Med 2001

Προτεινόμενος εργαστηριακός έλεγχος

⊙ Ήπια θρομβοφιλία

- έλεγχος για APC-R
- PCR για π. V-Leiden
- PCR για π. IIG20210A
- προσδιορισμός ΑΦΑ (LA-ACA)
- προσδιορισμός ομοκυστεΐνης

Bauer KA Ann. Int. Med 2001

ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Αντιμετώπιση της θρομβοφιλίας

Δύο κατηγορίες

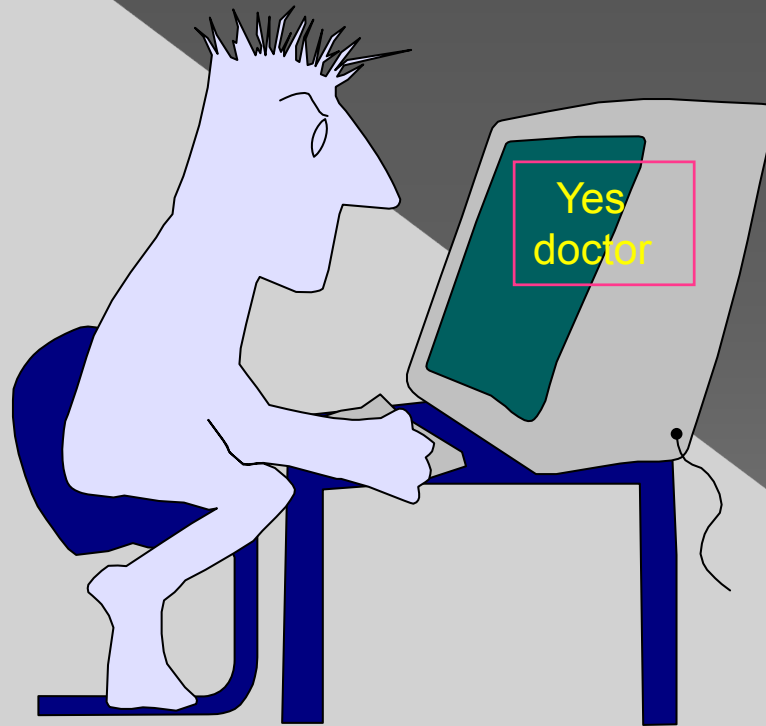
- Συμπτωματικοί (μια κλινική εκδήλωση)
- Ασυμπτωματικοί (τυχαίο εύρημα)

Αντιμετώπιση συμπτωματικής θρομβοφιλίας

Αντιθρομβωτική αγωγή

Για πόσο χρόνο?

Yes
doctor





Συνεκτίμηση
πικοίλων
παραγόντων
συγγενών και
επίκτητων

Συγγενείς παράγοντες

- Φυσικοί ανασταλτές,
- Ομοζυγώτες
- Απλοί και διπλοί ετεροζυγώτες

Μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής :
Ανεπάρκειες φυσικών ανασταλτών,
ομοζυγωτίες.

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου στους ασθενείς με ένα παράγοντα θρομβοφιλίας ± FV Leiden

Pr S : 19% (4/21)

Pr S + FV Leiden : 72% (13/18)

Pr C : 36% (12/34)

Pr C + FV Leiden : 73% (16/23)

AT : 57% (4/7)

AT + FV Leiden : 92% (11/12)

Circulation March 2004

Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου

- Χαμηλού κινδύνου
γενική χειρουργική-καθετήρες
αντισυλληπτικά – εγκυμοσύνη
μακρινά ταξίδια
- Ενδιάμεσου κινδύνου
σήψη-ΔΕΠ
παρατεταμένη ακινητοποίηση
καρκίνος – χημειοθεραπευτικά φάρμακα
παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Υψηλού κινδύνου
ολική αντικατάσταση ισχίου ή γονάτου
κάταγμα λεκάνης
Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο



WORK IN PROGRESS

Διάρκεια Θεραπείας σαν χρόνια νόσος

- 3^η υποτροπή ΕΒΦΘ ή παρουσία επίκτητων παραγόντων κινδύνου-----**εφ' όρου ζωής**
- 2^ο αυτόματο επεισόδιο ή 1^ο επεισόδιο αλλά απειλητικό για τη ζωή -----**εφ' όρου ζωής**
- 2^ο επεισόδιο ----**1 -2 χρόνια ή εφ' όρου ζωής**

ACCP Guidelines 2012

- 1^ο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης (με παροδικό παράγοντα κινδύνου): 3 μήνες.
 - 1^ο επεισόδιο ιδιοπαθούς φλεβοθρόμβωσης: 6-12 μήνες
 - Φλεβοθρόμβωση με καρκίνο: 3-6μηνες, ή όσο είναι ενεργός ο καρκίνος (LMWH)
-

Αντιμετώπιση ασυμπτωματικής θρομβοφιλίας

⊙ Πρόληψη

- Υγιεινή διατροφή, άσκηση, απώλεια βάρους
 - Διακοπή του καπνίσματος
 - Αποφυγή μακράς ακινησίας
 - Αποφυγή μεγάλων ταξιδιών (οδηγίες)
 - Ειδική αντιμετώπιση σε καταστάσεις όπως χειρουργεία, κύηση
-

Προφύλαξη

Αντιπηκτική θεραπεία πρόφύλαξης δίνεται στους ασθενείς που είτε έχουν περάσει θρόμβωση και ευρίσκονται εκτός θεραπείας ή ασυμπτωματικοί:

- Υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις.
 - Φέρουν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.
 - Υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, ακτινο-θεραπεία, ορμονοθεραπεία ή αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες.
 - Έχουν κληρονομική προδιάθεση.
-

Θεραπευτικές επιλογές

- ΧΜΒΗ
- Πεντασακχαρίτες
- Κουμαρινικά
- Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά
- Θομβόλυση υπο καθετηριασμό σε θρομβωση λαγωνομηριαίας αν : συμπτώματα κάτω από 14 μέρες, καλή φυσική κατάσταση, προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο του έτους και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας
- Τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή ή υποτροπιάζουσα ΠΕ υπό αντιπηκτική αγωγή.
- Ελαστικές κάλτσες 1 εβδομάδα μετά από τη διάγνωση ή όταν βελτιωθεί το οίδημα

Αντιμετώπιση του ασθενούς μας

- Χειρουργική αφαίρεση του θρόμβου+βιοψία αγγείου
- Ανοσοκαταστολή
(Μεθυλπρεδνιζολόνη+αζαθειοπρίνη)
- ΧΜΒΗ Χ 3 μέρες (Θεραπευτική δόση)
- Κουμαρινικά με στόχο INR 3-3.5
- Ασπιρίνη

Συμπεράσματα

- Μεγάλη εξέλιξη της γνώσης όσον αφορά τα αίτια, την εργαστηριακή διερεύνηση και την αντιμετώπιση της θρομβοφιλίας.
 - 50% ασθενών με θρόμβωση ανευρίσκεται αιτία.
 - 50% ασθενών με κληρονομική αιτία θρόμβωσης, συνυπάρχει και επίκτητος παράγοντας κινδύνου.
-

Συμπεράσματα

- Ο προληπτικός έλεγχος (screening) στο γενικό πληθυσμό δεν έχει νόημα
 - Δεν χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασυμπτωματικούς θρομβοφιλικούς
-



Ευχαριστώ πολύ

Διαγνωστική προσέγγιση

- ⊙ Ιστορικό (ατομικό - οικογενειακό)
- ⊙ Κλινικές εκδηλώσεις (εάν υπάρχουν)

Προσοχή πρέπει να δοθεί

- Ηλικία
 - Υποτροπές
 - Ασυνήθεις εντοπίσεις
 - Κληρονομικοί και επίκτητοι παράγοντες
 - Άλλοι εκλυτικοί παράγοντες
-

Ιστορικό I

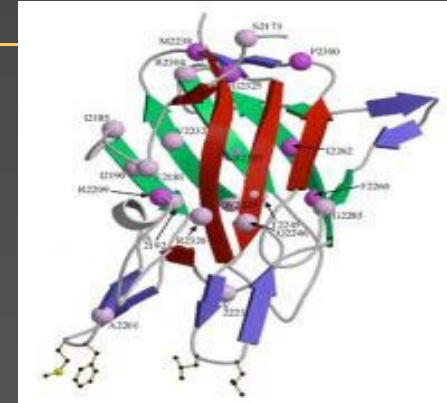
Κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου

- Υψηλού κινδύνου
ετεροζυγώτες για FV Leiden
ετεροζυγώτες για τη μετάλλαξη II G20210A
 - Μεσαίου κινδύνου
ετεροζυγώτες για AT
ετεροζυγώτες για PrC
ετεροζυγώτες για PrS
 - Χαμηλού κινδύνου
ομοζυγώτες για FV Leiden
ομοζυγώτες για την μετάλλαξη II G20210A
διπλοί ετεροζυγώτες για ένδεια ανασταλτών ή μεταλλάξεων
-

Ιστορικό III Μεικτοί παράγοντες κινδύνου

- ⦿ Αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII
 - ⦿ Υπερομοκυστεϊναιμία
 - ⦿ APC-R χωρίς παράγοντα V Leiden
-

Παράγων VIII (FVIII)



- ⦿ Αυξημένα επίπεδα FVIII → ανεξάρτητος παράγων κινδύνου.
- ⦿ Έρευνα σε ασθενείς με ανεξήγητες θρομβώσεις → FVIII > 150% σε ποσοστό 25%.
- ⦿ Δεν έχουν ταυτοποιηθεί μεταλλάξεις.

Διάρκεια Θεραπείας

