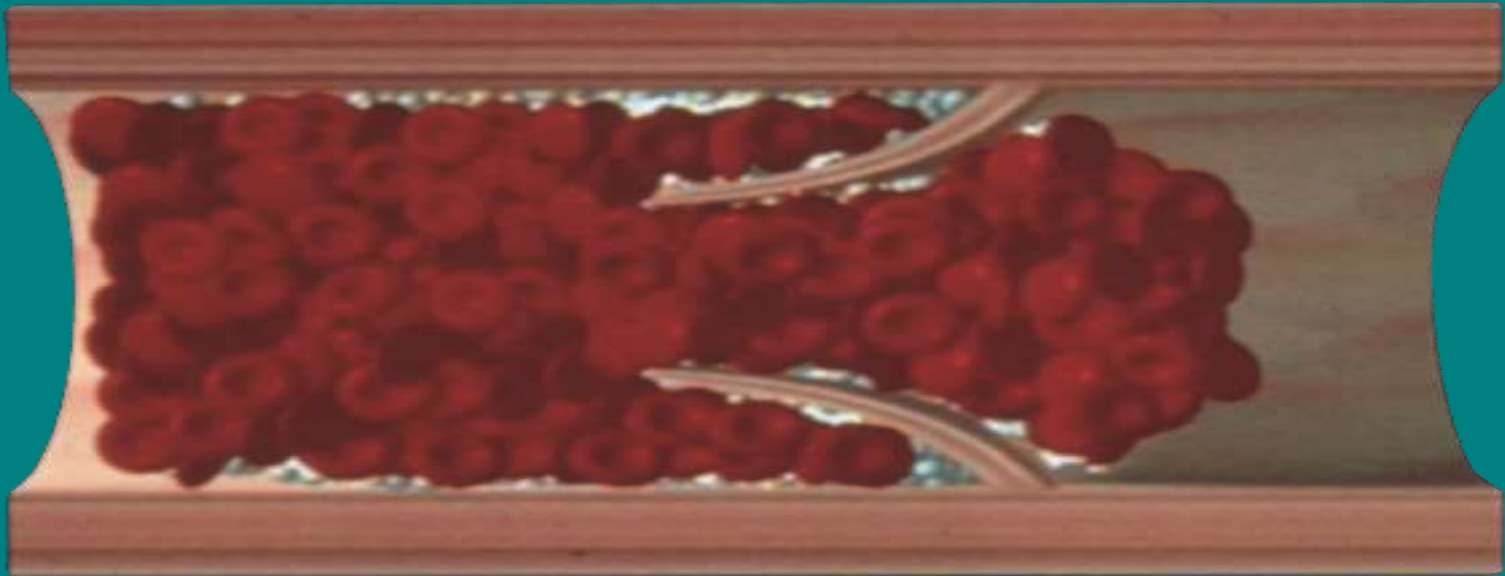


Διαταραχές πήκτικότητας



Η τριάδα του Virchow



Ορισμός

Διαταραχές πήκτικότητας είναι οι κληρονομικές ή επίκτητες καταστάσεις που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση

Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1965 για να περιγράψει την τάση για θρόμβωση σε μια οικογένεια με ένδεια AT-III. Τώρα χρησιμοποιείται για κάθε κληρονομική ή επίκτητη κατάσταση υπερπηκτικότητας.

Ο όρος καταστάσεις υπερπηκτικότητας είναι πρακτικά συνώνυμος με τον όρο θρομβοφιλία.

Διάγνωση υπερπηκτικότητας

Οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης (Αρτηριακή ή φλεβική)

Θρόμβωση σε ηλικία <45-50 ετών

Θρόμβωση χωρίς προφανές αίτιο

Θρόμβωση σε ασυνήθιστη θέση (μεσεντέριος, κάτω κοίλη, νεφρική, ηπατική, μασχαλιαία φλέβα)

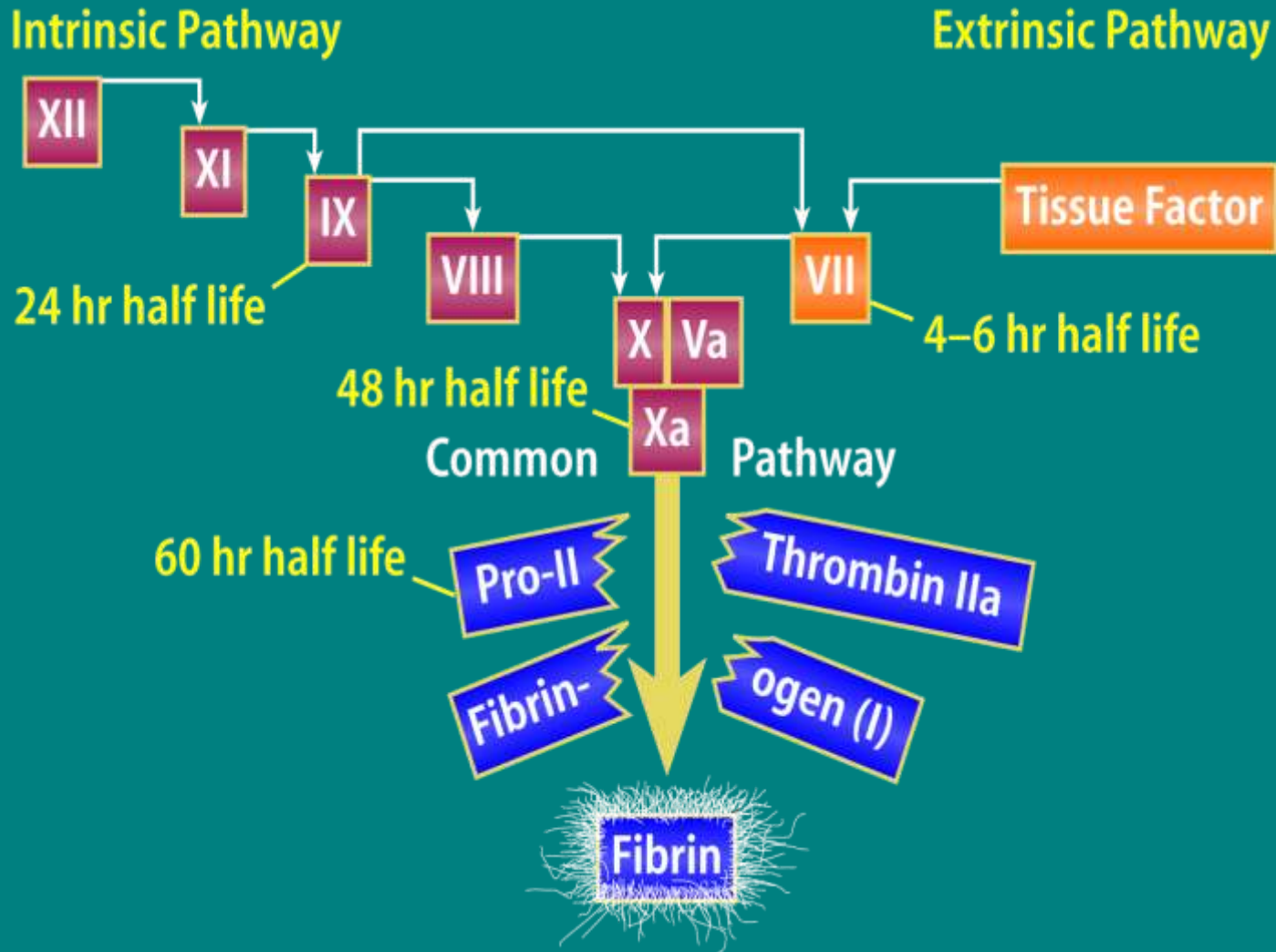
Υποτροπιάζουσα θρόμβωση

Θρόμβωση απειλητική για τη ζωή

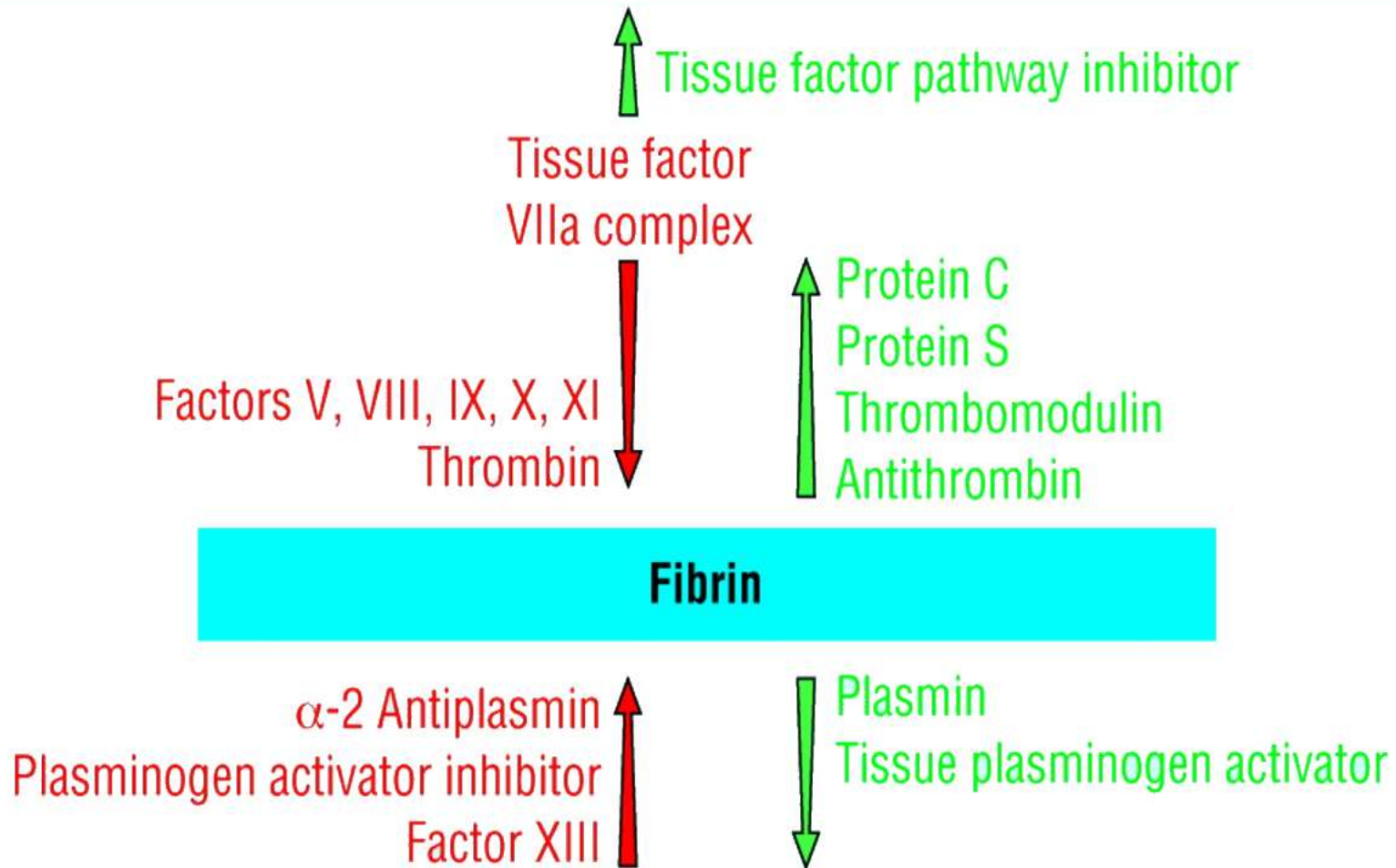
Θνησιγενές νεογνό ή πάνω από τρεις αποβολές

Οι ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό θρόμβωσης αλλά έχουν εργαστηριακές ανωμαλίες ή καταστάσεις που προδιαθέτουν σε θρόμβωση είναι δυσνητικά θρομβοφιλικοί

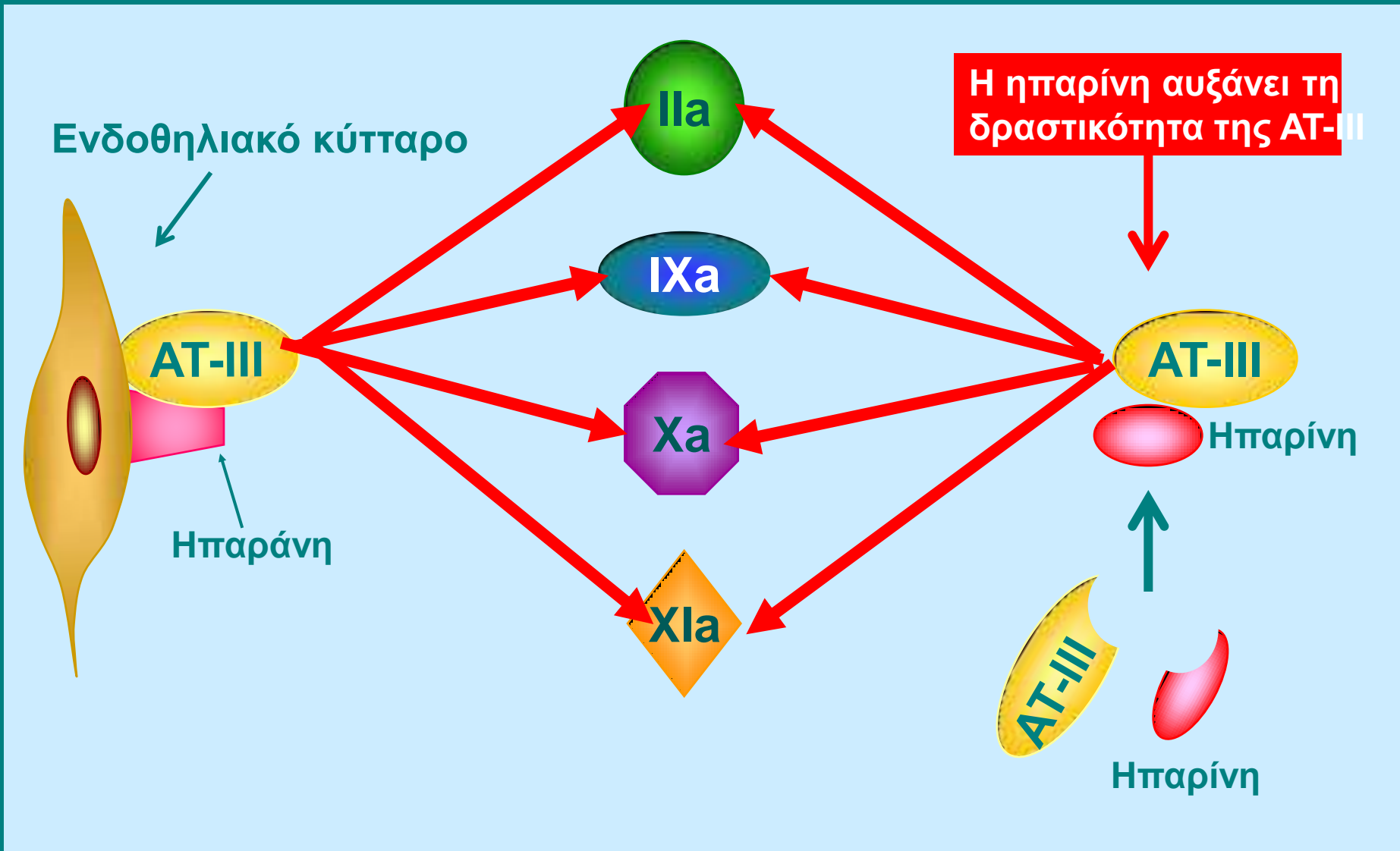
Ο καταρράκτης της πήξεως



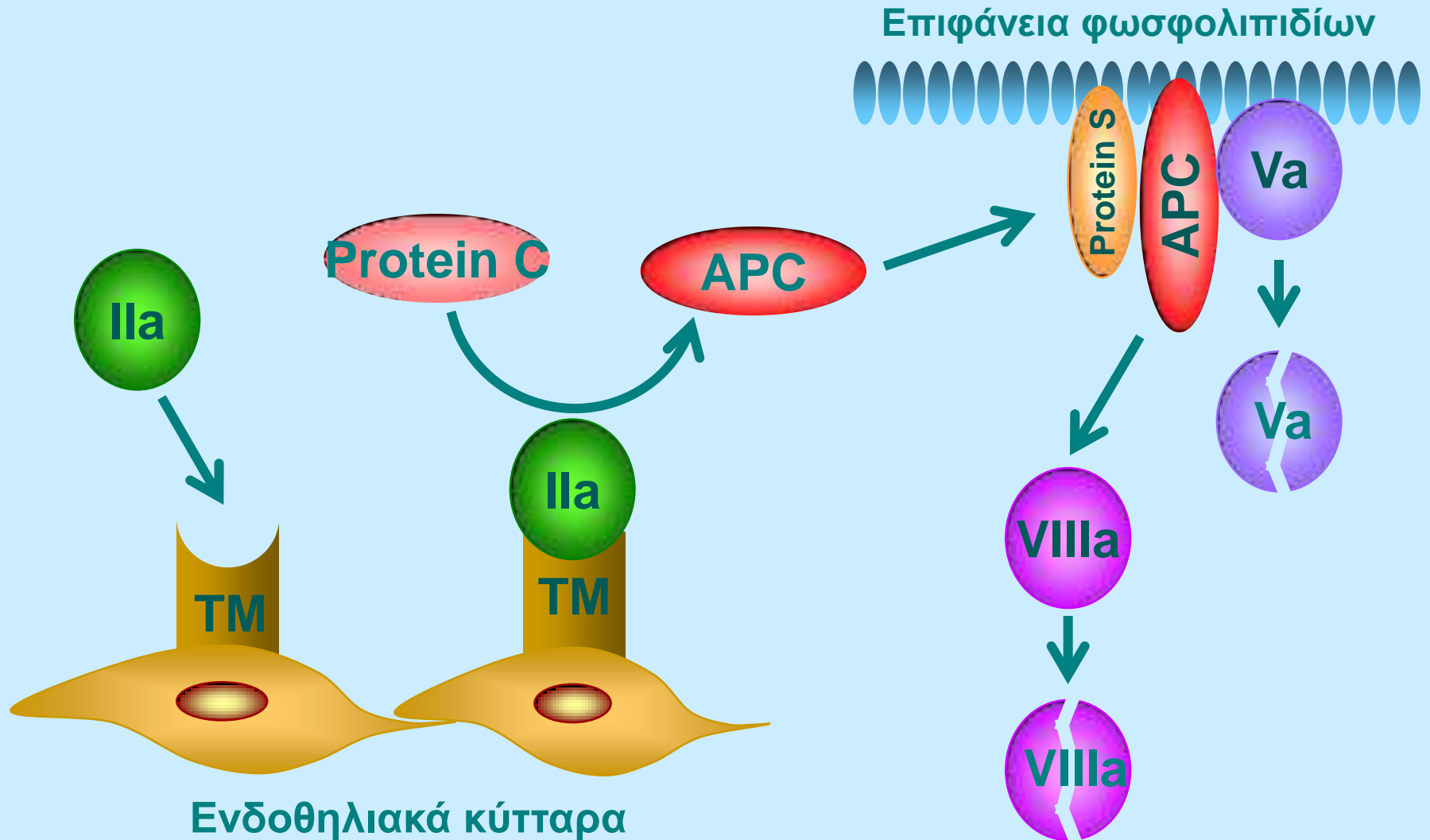
Προπηκτικοί και αντιπηκτικοί παράγοντες



Το σύστημα της αντιθρομβίνης III



Το σύστημα της πρωτεΐνης C



Μηχανισμοί υπερπηκτικότητας

Διαταραχή των συστημάτων των φυσικών αντιπηκτικών

Σύστημα αντιθρομβίνης III (έλλειψη AT-III, έλλειψη συμπαράγοντα II ηπαρίνης)

Σύστημα πρωτεΐνης C (έλλειψη πρωτεΐνης C, S, APCR)

Σύστημα του αναστολέα του ενεργοποιητή του ιστικού παράγοντα

Διαταραχή του ενδοθηλίου

Αθηρωματοσκλήρυνση

Υπερομοκυστειναιμία

Διαταραχή της ινωδόλυσης

Δυσινωδογοναιμία

Έλλειψη πλασμινογόνου

Μείωση t-PA ή αύξηση PAI

Αιτιολογία θρόμβωσης

Φλεβική θρόμβωση

APCR

Έλλειψη πρωτεΐνης C, S, AT-III

Έλλειψη πλασμινογόνου

Μείωση t-PA ή αύξηση PAI

Αντισυλληπτικά

Καρκίνος

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Κύηση, λοχεία

Τραύμα

Χειρουργικές επεμβάσεις

Ακινητοποίηση

Αρτηριακή θρόμβωση

Υπερομοκυστεΐναιμία

Αύξηση Lpa

Αθηρωματική νόσος

Διαβήτης

Αντισυλληπτικά

Πολυκυτταραιμία- υπεργλοιότητα

Θρομβοκυττάρωση

PNH

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Θρομβοπενία από ηπαρίνη

Αιτιολογία υπερπηκτικότητας

Κληρονομικά αίτια

Παράγοντας V Leiden
Προθρομβίνη G20210A
Έλλειψη πρωτεΐνης C, S, AT-III
Αντίσταση στη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (χωρίς FV Leiden)
Δυσινωδογοναιμία
Έλλειψη πλασμινογόνου
Μείωση t-PA ή αύξηση PAI
Υπερομοκυστειναιμία (ομόζυγος C677T)

Πιθανώς κληρονομικά αίτια

Αυξημένα επίπεδα FVIII, FIX, FXI, ινωδογόνου

Επίκτητα αίτια

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Υπερομοκυστειναιμία
Καρκίνος/Χημειοθεραπεία
Νεφρωσικό σύνδρομο
PNH
Μυελούπερπλαστικά νοσήματα
Αθηρωματοσκλήρυνση
N. Behçet
Καρδιακή ανεπάρκεια
Κύηση-λοχεία
Σύνδρομα υπεργλοιότητας
Χρήση αντισυλληπτικών
Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
Ακινητοποίηση
Μετεγχειρητική περίοδος

Έλλειψη Αντιθρομβίνης III (AT-III)

Η πρώτη κληρονομική αιτία υπερπηκτικότητας που περιγράφηκε (Egeberg 1965).

Αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα.

Τύπος I: μειωμένη δραστικότητα, μειωμένη συγκέντρωση.

Τύπος II: Μειωμένη δραστικότητα, φυσιολογική συγκέντρωση.

Έχουν βρεθεί >100 διαφορετικές μεταλλάξεις που προκαλούν ένδεια AT-III.

Επίπεδα AT-III στο πλάσμα ετεροζυγωτών: 30-70%.

Συχνότητα συμπτωματικής AT-III στο γενικό πληθυσμό 1:2000-1:5000.

Έλλειψη Αντιθρομβίνης III (AT-III)

- Υπάρχει μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια μεταξύ των ασθενών με ένδεια AT- III.
- Ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης που ανιχνεύονται να έχουν ένδεια AT-III έχουν υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης. Περίπου 50% θα εμφανίσουν θρόμβωση μέχρι την ηλικία των 40 ετών, ενώ τα μισά από τα επεισόδια αυτά είναι χωρίς εκλυτικό παράγοντα.
- Σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση (RR): ~5.6
- Σε μη επιλεγμένους ασθενείς με φλεβική θρόμβωση η συχνότητα της έλλειψης AT-III είναι ~1,9%.
- Σε ασθενείς με ενδείξεις υπερπηκτικότητας η συχνότητα έλλειψης AT-III είναι 4,3%.

Έλλειψη Πρωτεΐνης C

Περιγράφηκε το 1981. Αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα. Υπάρχει τύπος I και τύπος II.

>200 διαφορετικές μεταλλάξεις.

Η συχνότητα της έλλειψης στο γενικό πληθυσμό είναι ~1:500.

Επίπεδα πρωτεΐνης C σε ετεροζυγώτες 30-60% και σε ομοζυγώτες ~0%.

Σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση (RR): ~7.1

Σε μη επιλεγμένους ασθενείς με φλεβική θρόμβωση η συχνότητα έλλειψης πρωτεΐνης C είναι ~3,7%.

Σε ασθενείς με ενδείξεις υπερπηκτικότητας η συχνότητα έλλειψης πρωτεΐνης C είναι 4,8%.

Έλλειψη Πρωτεΐνης S

Περιγράφηκε το 1984. Αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα.

Έχουν ανιχνευθεί >100 διαφορετικές μεταλλάξεις.

Μη ενζυματικός συμπαράγοντας στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C.

Η συχνότητα της έλλειψης στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου η ίδια με αυτή της πρωτεΐνης C (~1:500).

Σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση (RR): ~11.2

Σε μη επιλεγμένους ασθενείς με φλεβική θρόμβωση η συχνότητα έλλειψης πρωτεΐνης S είναι ~2,3%.

Σε ασθενείς με ενδείξεις υπερπηκτικότητας η συχνότητα έλλειψης πρωτεΐνης S είναι 4,3%.

Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

Dahlback 1993: Περιγραφή ενός ασθενή με αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR).

Η APCR εκφράζει ένα εργαστηριακό εύρημα: μη παράταση του aPTT μετά από προσθήκη APC.

Bertina 1994: Διευκρίνιση της μοριακής φύσης της APCR- σημειακή μετάλλαξη στον FV (missense G1691A) με αποτέλεσμα να υπάρχει αργινίνη αντί γλουταμίνης στο αμινοξύ 506 (Παράγοντας V Leiden), δηλαδή σε μια από τις τρεις θέσεις όπου ο παράγοντας V διασπάται από την APC.

Περίπου 90-95% των ασθενών με APCR εμφανίζουν τον FV Leiden.

Οι υπόλοιποι ασθενείς εμφανίζουν άλλες σπάνιες μεταλλάξεις του παράγοντα V.

Παράγοντας V Leiden

Είναι η συχνότερη κληρονομική αιτία υπερπηκτικότητας.

Σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση (RR): ~6.0

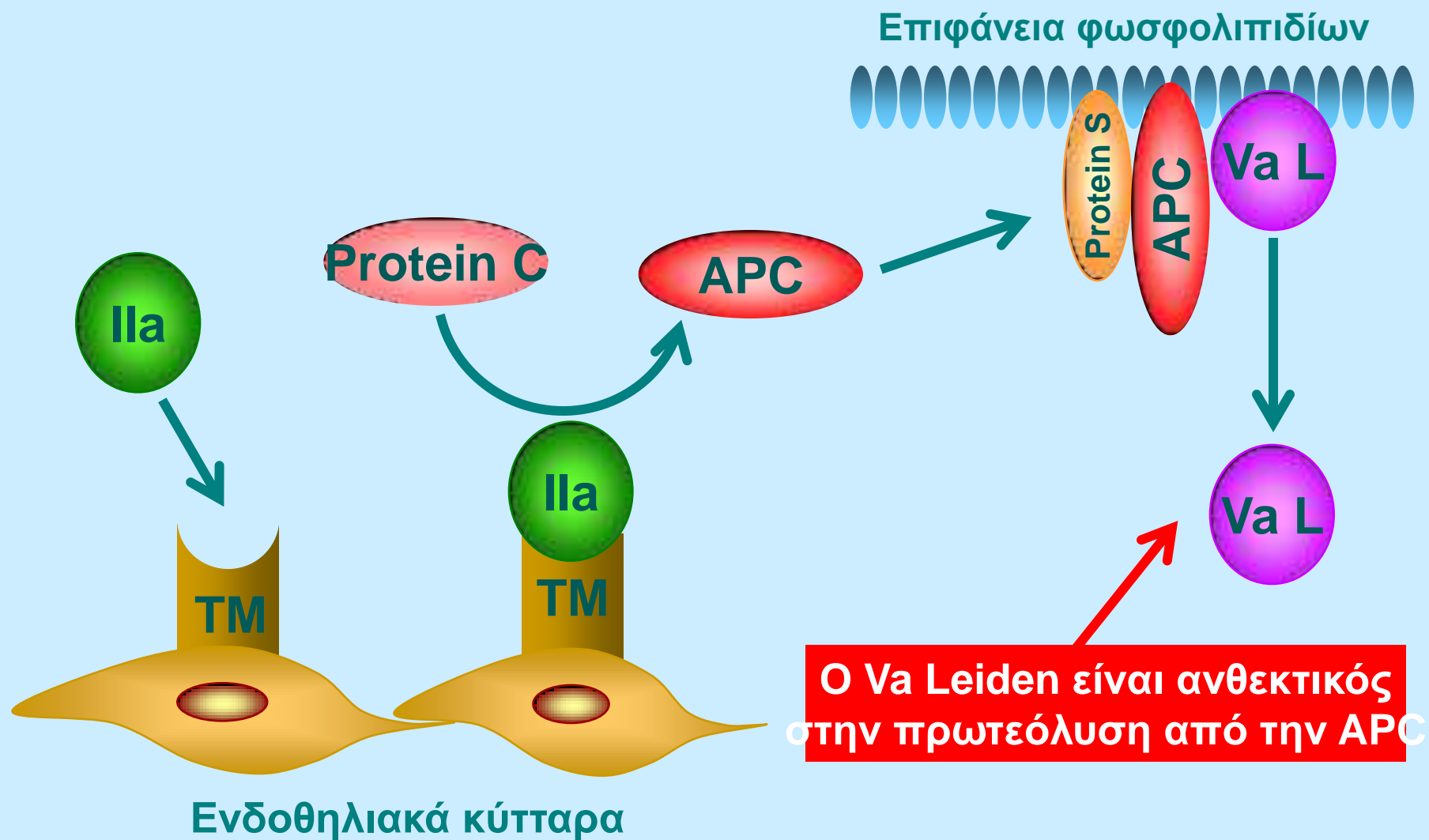
Σε άτομα της λευκής φυλής η συχνότητα των φορέων της μετάλλαξης είναι 3-5%, ενώ είναι πολύ σπάνια σε Ασιάτες και Αφρικανούς.

Σε ορισμένες φυλετικές ομάδες η συχνότητα των φορέων είναι μεγαλύτερη: Κύπρος 13%, Σουηδία 11% κλπ.

Σε μη επιλεγμένους ασθενείς με φλεβική θρόμβωση η συχνότητα APCR είναι περίπου 19%.

Σε επιλεγμένους ασθενείς με υπερπηκτικότητα η συχνότητα APCR είναι ~40%.

Μηχανισμός αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C



Παράγοντας V Leiden και πνευμονική εμβολή

Η επίπτωση του FV Leiden ή της APCR σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή χωρίς φλεβική θρόμβωση είναι περίπου η μισή από αυτή ασθενών με φλεβική θρόμβωση μόνο.

Υποθέσεις

Σφάλμα επιλογής (selection bias): μάλλον απίθανο- το εύρημα επιβεβαιώνεται σε πολλές μελέτες.

Ο θρόμβος σε ασθενείς με FV Leiden είναι μικρότερος, περισσότερο σταθερός και συγκολλάται ισχυρά στο τοίχωμα της φλέβας - έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά και κλινικά.

Η φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή θεωρούνται δύο εκδηλώσεις μιας νόσου. Τα παραπάνω ευρήματα αμφισβητούν αυτή την αντίληψη.

Εφόσον οι ασθενείς με FV Leiden έχουν μικρότερο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής ποιά πρέπει να είναι η θεραπεία τους;

Προθρομβίνη G20210A - I

Poort 1996: Μετάλλαξη G20210A στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου της προθρομβίνης σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση και αντιστοιχο οικογενειακό ιστορικό.

Είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία κληρονομικής υπερπηκτικότητας.

Φαίνεται ότι η μετάλλαξη αυτή συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης, αν και ορισμένες μελέτες αμφισβητούν αυτή την σχέση.

Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της θρόμβωσης δεν είναι γνωστός. Πιθανώς μετάλλαξη μπορεί να παρεμβαίνει στο ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου της προθρομβίνης και να αυξάνει τα επίπεδα προθρομβίνης.

Προθρομβίνη G20210A - II

Η συχνότητα των ετεροζυγωτών στο γενικό πληθυσμό είναι 0.7-4.0% αλλά σε ορισμένες περιοχές και κυρίως στις Μεσογειακές χώρες η συχνότητά τους είναι μεγαλύτερη (Ελλάδα 4.0%, Ισπανία 6.5%, Τουρκία 6.2%)

Η ύπαρξη ομοζυγωτών είναι σπάνια. Η μετάλλαξη είναι σπάνια σε Αφρικανούς και Ασιάτες.

Σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση (RR): ~2.8

Σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση η συχνότητα των ετεροζυγωτών είναι ~7% ενώ σε επιλεγμένους ασθενείς με ενδείξεις υπερπηκτικότητας είναι ~16%.

Η συνύπαρξη FII G20210A και FV Leiden είναι συχνή (1-5% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση) και φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής μετά από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Συχνότητα κληρονομικών αιτίων υπερπηκτικότητας

| ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ | ΥΓΙΕΙΣ (%) | ΜΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (%) | ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ* (%) |
|--------------------------------|------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Έλλειψη πρωτεΐνης C | 0,2-0,4 | 3,7 | 4,8 |
| Έλλειψη πρωτεΐνης C | ~0,2 | 2,3 | 4,3 |
| Έλλειψη AT-III | 0,02 | 1,9 | 4,3 |
| Παράγοντας V Leiden | 4,8 | 18,8 | 40 |
| Προθρομβίνη G20210A | 2,7 | 7,1 | 16 |

* Ασθενείς <50 ετών, με οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης, με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις και χωρίς επίκτητους παράγοντες υπερπηκτικότητας εκτός από την κύηση ή τη χρήση αντισυλληπτικών

Κίνδυνος θρόμβωσης στους συγγενείς ατόμων με κληρονομική υπερπηκτικότητα

Η πιθανότητα ανάπτυξης θρόμβωσης στη διάρκεια της ζωής των συγγενών ατόμων με κληρονομική υπερπηκτικότητα, σε σχέση με άτομα χωρίς παρόμοιο ιστορικό είναι:

8.5X για τους φορείς έλλειψης πρωτεΐνης S,

7.3X για τους φορείς έλλειψης πρωτεΐνης C,

8.1X για την έλλειψη AT-III και

2.2X για τον παράγοντα V Leiden.

Η ετήσια επίπτωση φλεβικής θρόμβωσης είναι:

0.5-1.65% για τους φορείς έλλειψης πρωτεΐνης S,

0.43-0.72% για τους φορείς έλλειψης πρωτεΐνης C,

0.8-1.6% για την έλλειψη AT-III και

0.25-0.45% για τον παράγοντα V Leiden.

Υπερομοκυστεΐναιμία I

Ομοκυστεΐνη: αμινοξύ που προέρχεται από τον μεταβολισμό της μεθειονίνης των ζωικών πρωτεϊνών.

Υπερομοκυστεΐναιμία: συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα ανώτερη του φυσιολογικού (Οι φυσιολογικές τιμές ορίζονται στατιστικά !)

Συγγενής

Ομόζυγος έλλειψη CBS: 1:100.000 γεννήσεις, άλλες ανωμαλίες, επίπεδα 40x.

Ομόζυγος C677T MTHFR: 10-13% του γενικού πληθυσμού, αύξηση επιπέδων κατά 50%

Επίκτητη: έλλειψη φυλλικού οξέος, B6, B12, υποθυρεοειδισμός, κακοήθη νοσήματα (ΟΛΛ, Ca μαστού), βαριά ψωρίαση, φάρμακα (μεθοτρεξάτη, καρβαμαζεπίνη, θεοφυλλίνη), μεγάλη ηλικία, εμμηνόπαυση

Υπερομοκυστεΐναιμία II

Συχνότητα: 5% του γενικού πληθυσμού, 13-47% των ασθενών με συμπτωματική αθηρωματική νόσο.

Συσχετίζεται ισχυρά με αθηρωματική νόσο και αρτηριακές θρομβώσεις.

Η συσχέτιση με φλεβική θρόμβωση έχει τεκμηριωθεί σε δύο τουλάχιστον μετα-αναλύσεις: OR= 2.5 - 2.95 ενώ για ασθενείς <60 ετών OR=4.37.

Η συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος και αγγειακών συμβαμάτων φαίνεται να είναι γραμμική ή λογαριθμική.

Η χορήγηση B6, B12 και φυλλικού οξέος μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος αλλά δεν είναι βέβαιο ότι μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Αυξημένα επίπεδα FVIII

Leiden Thrombophilia Study: 25% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση vs 11% των υγιών είχαν VIII:C>150%.

Κίνδυνος θρόμβωσης 4.8X σε σχέση με τα άτομα με VII:C<100%.

Τα αυξημένα επίπεδα ήταν σταθερά και δεν υπήρχε αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως.

Πιθανώς σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα υποτροπιάζουσας φλεβικής θρόμβωσης. Δεν δρά συνεργικά με τα αντισυλληπτικά ώστε να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεως.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL): αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικό του λύκου, αντισώματα έναντι β_2 -GPI, αντισώματα έναντι προθρομβίνης.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο: αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις, υποτροπιάζουσες αποβολές + παρουσία αντισωμάτων.

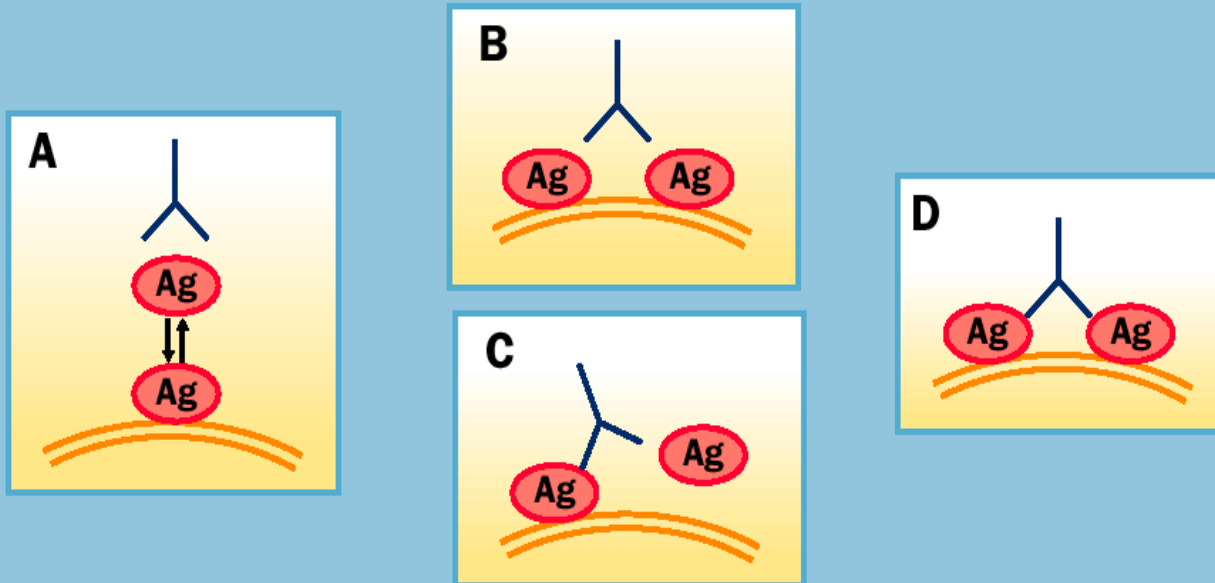
Η παρουσία aPL πρέπει να επιβεβαιώνεται σε δεύτερο χρόνο γιατί μπορεί η ύπαρξή τους να είναι παροδική.

Πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές (κυρίως επι ΣΕΛ).

Από τα συχνότερα αίτια επίκτητης υπερπηκτικότητας (~20%).

Μηχανισμοί θρόμβωσης στο APS - I

By cross-linking membrane-bound antigens, autoantibodies may enhance the avidity of the antigen-phospholipid interaction



A: fluid-phase plasma protein antigen (Ag) in equilibrium with membrane-bound antigen; low-affinity autoantibody, (λ) circulates free from antigen.

B+C: alternative intermediate stages of bivalent antibody binding.

D: bivalent binding of antibody to membrane-bound antigen. Antibodies may alter kinetics of phospholipid-dependent haemostatic reactions in which the antigen is an enzyme, cofactor or substrate. Phospholipid-bound antibody-antigen complexes may also inhibit phospholipid-dependent reactions by competitively blocking the binding of other proteins to anionic phospholipids.

Καρκίνος και θρόμβωση

Η σχέση καρκίνου και φλεβικής θρόμβωσης είναι γνωστή από τον προηγούμενο αιώνα (Trousseau 1872).

Η φλεβική θρόμβωση μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση καρκίνου αλλά πόσο συχνά συμβαίνει αυτό;

Η συχνότητα διάγνωσης καρκίνου στην οξεία φάση της φλεβικής θρόμβωσης κυμαίνεται από 1.9-7.5%.

Η συχνότητα καρκίνου κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά από φλεβική θρόμβωση κυμαίνεται από 1,2-17,8%.

Η μεγάλη πλειοψηφία των νεοπλασμάτων μπορεί να διαγνωστεί με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας.

Καρκίνος και θρόμβωση - Μηχανισμοί

- Αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα από τα καρκινικά κύτταρα. Η έκφραση είναι αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης.
- Προπηκτικό του καρκίνου: πρωτεΐνάση που βρίσκεται σε καρκινικά και εμβρυικά κύτταρα και ενεργοποιεί άμεσα τον παράγοντα X.
- Αυξημένες προπηκτικές ιδιότητες μονοκυττάρων, αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω διαφόρων μηχανισμών (πχ κυτταροκίνες, κλωνικές ανωμαλίες κλπ).
- Παράγοντες υπερπηκτικότητας που συνοδεύουν τα νεοπλάσματα πχ ακινητοποίηση, φλεβική στάση, χημειοθεραπευτικά.

Καρκίνος και θρόμβωση - Διερεύνηση

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα η επιθετική διερεύνηση για καρκίνο δεν φαίνεται να δικαιολογείται.

Πρέπει να γίνεται η βασική διερεύνηση και αν υπάρχουν στοιχεία να προχωράμε σε περαιτέρω έλεγχο.

Σημειώνεται ότι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο μετά από φλεβική θρόμβωση έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Συχνότητα τύπων καρκίνου (SIR) *

Αληθής πολυκυτταραιμία (12.9)

Ωοθήκη (11.4)

Πάγκρεας (7.8)

NHL (7.6)

N. Hodgkin's (7.4)

Μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία (5.6)

Πρωτοπαθές πνεύμονος (5.5)

Νεφρός (5.0)

Παχύ έντερο (4.7)

* Standardized Incidence Ratio

Φλεβική θρόμβωση στα άνω άκρα

- Υπάρχει το ερώτημα αν η φλεβική θρόμβωση στα άνω άκρα υποδεικνύει την ύπαρξη υπερπηκτικότητας.
- Η φλεβική θρόμβωση στα άνω άκρα είναι πολύ σπανιότερη από αυτή των κάτω άκρων και για το λόγο αυτό οι σχετικές μελέτες έχουν μικρό αριθμό ασθενών.
- Το μέχρι τώρα συμπέρασμα είναι ότι η φλεβική θρόμβωση στα άνω άκρα που ακολουθεί προσπάθεια (effort related) δεν συσχετίζεται με καταστάσεις υπερπηκτικότητας.
- Αντιθετα στην ιδιοπαθή φλεβική θρόμβωση των άνω άκρων η ανεύρεση καταστάσεων υπερπηκτικότητας είναι συχνή.
- Συνηθέστερα αίτια είναι ο FV Leiden και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Πιθανότητα υπερπηκτικότητας

Χαμηλή πιθανότητα σε θρόμβωση περιφερικής φλέβας μετά από χειρουργική επέμβαση, τραύμα ή ακινητοποίηση.

Μέτρια πιθανότητα σε ένα από τα παρακάτω:

Πρώτο συμβάν χωρίς εκλυτικό παράγοντα.

Συμβάν μετά από κύηση, τοκετό, χρήση αντισυλληπτικών ή ορμονική υποκατάσταση.

Θρόμβωση εγγύς φλέβας, πνευμονική εμβολή, ή και τα δύο μετά από χειρουργείο, τραύμα ή ακινητοποίηση.

Ηλικία >45 ετών.

Υψηλή πιθανότητα σε απρόκλητο συμβάν με ένα από τα εξής:

Ηλικία <45 ετών

Υποτροπιάζουσα θρόμβωση

Οικογενειακό ιστορικό

Θρόμβωση εγκεφαλικής ή σπλαγχνικής φλέβας

Θνησιγενές νεογνό

Τρεις ή παραπάνω ανεξήγητες αποβολές

Αρχική αντιμετώπιση της θρόμβωσης

- Η αρχική αντιμετώπιση της οξείας φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή υπερπηκτικότητα είναι η συνήθης δηλαδή η χορήγηση αντιπηκτικών κλπ.
- Οι ασθενείς με έλλειψη AT-III μπορεί να εμφανίσουν αντίσταση στην ηπαρίνη και να χρειάζονται μεγάλες δόσεις.
- Ασθενείς με γνωστή έλλειψη AT-III και σοβαρή θρόμβωση, υποτροπιάζουσα θρόμβωση ενώ ελάμβαναν αντιπηκτικά ή δυσκολία ανταπόκρισης στα αντιπηκτικά πρέπει να λαμβάνουν σκευάσματα AT-III.
- Ασθενείς με έλλειψη πρωτεΐνης C μπορεί να εμφανίσουν νέκρωση του δέρματος κατά την έναρξη της βαρφαρίνης.
- Σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο ορισμένοι συνιστούν στόχο INR 3.0-4.0 (αντί του συνήθους 2.0-3.0)

Βαρφαρίνη σε ασθενείς με έλλειψη πρωτεΐνης C

Η έναρξη βαρφαρίνης σε συνήθεις δόσεις οδηγεί σε πτώση των επιπέδων της πρωτεΐνης C στο 50% του φυσιολογικού σε μια μέρα ενώ οι στάθμες των παραγόντων πήξεως παραμένουν σχετικά υψηλές.

Έτσι ασθενείς με έλλειψη πρωτεΐνης C μπορεί να εμφανίσουν νέκρωση του δέρματος κατά την έναρξη της βαρφαρίνης λόγω επιδείνωσης της υπερπηκτικότητας.

Αυτό συμβαίνει μόνο σε λίγους ασθενείς με έλλειψη πρωτεΐνης C, επομένως η μέτρηση των επιπέδων της πρωτεΐνης C δεν συνιστάται πριν την έναρξη αγωγής με βαρφαρίνη.

Η χορήγηση βαρφαρίνης στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να ξεκινάει με πολύ χαμηλές δόσεις (2 για τρεις ημέρες και προοδευτική αύξηση) και με πλήρη κάλυψη ηπαρίνης.

Εργαστηριακός έλεγχος για υπερπηκτικότητα

Ο εργαστηριακός έλεγχος κατά κανόνα δεν επηρεάζει την αντιμετώπιση του ασθενούς στην οξεία φάση

Αντίθετα βοηθάει:

στις αποφάσεις σχετικά με τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, και στις αποφάσεις σχετικά με την χορήγηση προφυλακτικής αγωγής τόσο στον ίδιο τον ασθενή όσο και στους συγγενείς του.

στην ανίχνευση ασθενών με συνδυασμό ανωμαλιών.

Τα οξέα φαινόμενα της θρόμβωσης μπορεί να επηρεάσουν το εργαστηριακό έλεγχο (εκτός των γενετικών δοκιμασιών) γι' αυτό ο έλεγχος πρέπει να γίνεται 6 μήνες μετά το επεισόδιο και μετά από 15ήμερη διακοπή των αντιπηκτικών.

Δεν υπάρχει μια εργαστηριακή δοκιμασία που να υποδεικνύει υπερπηκτικότητα πλην των κλασμάτων της προθρομβίνης (F1+2)

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Υψηλής προτεραιότητας

APCR και παράγοντας V Leiden *

Προθρομβίνη G20210A

Επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος νηστείας

Αντιπηκτικό του λύκου, Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα

Επίπεδα FVIII

Ενδιάμεσης προτεραιότητας

Επίπεδα πρωτεΐνης C *, S *, AT-III (Λειτουργικές δοκιμασίες)

Χαμηλής προτεραιότητας

Δυσινωδογοναιμία

Επίπεδα ινωδογόνου, IX, XI

Μετάλλαξη C677T στο γονίδιο MTHFR

Το σύστημα της πρωτεΐνης C μπορεί να ελεγχθεί συνολικά με μία εξέταση (PC global test)

Πληθυσμιακός έλεγχος (screening)

- Οι περισσότερες καταστάσεις υπερπηκτικότητας έχουν χαμηλή επίπτωση και ο πληθυσμιακός έλεγχος (screening) δεν δικαιολογείται.
- Ο έλεγχος επίσης δεν δικαιολογείται σε γυναίκες που πρόκειται να πάρουν αντισυλληπτικά (εκτός της Σουηδίας όπου η συχνότητα ετεροζυγωτών παράγοντα V Leiden είναι >10%)
- Έχει υπολογισθεί ότι για να προληφθεί ένας θάνατος λόγω ύπαρξης παράγοντα V Leiden πρέπει να ελεγχθούν 200.000-2.000.000 γυναίκες.

Διάρκεια αρχικής αντιπηκτικής αγωγής

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την πιθανότητα ύπαρξης υπερπηκτικότητας πριν την έναρξη της αγωγής, και από την τυχόν ανεύρεση κάποιας συγκεκριμένης καταστάσεως υπερπηκτικότητας στη συνέχεια.

Ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα υπερπηκτικότητας: 3 μήνες από του στόματος αντιπηκτικά.

Εργαστηριακός έλεγχος όχι απαραίτητος.

Ασθενείς με μέτρια πιθανότητα υπερπηκτικότητας : 6 μήνες από του στόματος αντιπηκτικά.

Εργαστηριακές δοκιμασίες υψηλής προτεραιότητας.

Ασθενείς με υψηλή πιθανότητα υπερπηκτικότητας : 6 μήνες από του στόματος αντιπηκτικά.

Εργαστηριακές δοκιμασίες υψηλής και μέτριας προτεραιότητας.

Συνέχιση αντιπηκτικής αγωγής

Συνέχιση αντιπηκτικών για επιπλέον 6-18 μήνες όταν:

Ενεργό νεόπλασμα

Συνεχιζόμενη ακινητοποίηση

Φλεβική ανεπάρκεια

Έλλειψη πρωτεΐνης C ή S

Αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII

Δεν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας

Συνέχιση αντιπηκτικών εφ' όρου ζωής όταν:

Απειλητική για τη ζωή θρόμβωση

Θρόμβωση εγκεφαλικής ή σπλαγχνικής φλέβας

Υποτροπιάζουσα θρόμβωση

Έλλειψη AT-III

Ομοζυγώτης του παράγοντα V Leiden

Συνδυασμός αιτίων θρομβοφιλίας

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Διακοπή αντιπηκτικής αγωγής

Οι ασθενείς που έλαβαν παρατεταμένη θεραπεία διακόπτουν εκτός εάν ο καρκίνος είναι ενεργός, η ακινητοποίηση συνεχίζεται ή η φλεβική ανεπάρκεια είναι βαριάς μορφής.

Οι ασθενείς που έλαβαν 6μηνη αγωγή διακόπτουν αν υπάρχει ένα από τα παρακάτω:

Ετεροζυγώτης παράγοντα V Leiden ή προθρομβίνης G20210A.

Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας (ηλικία>70, ιστορικό αιμορραγίας πεπτικού, ιστορικό ΑΕΕ, νεφρική ανεπάρκεια, δυσκολία ρύθμισης αντιπηκτικής αγωγής, χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων).

Προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή

Οι ασθενείς με χαμηλή ή μέτρια πιθανότητα υπερπηκτικότητας μετά την διακοπή των αντιπηκτικών πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη στις παρακάτω καταστάσεις:

Χειρουργική επέμβαση

Τραύμα

Ακινητοποίηση

Αεροπορικό ταξίδι διάρκειας >4 ωρών

Επίσης πρέπει να:

αποφεύγουν τα αντισυλληπτικά και την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

να διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα ομοκυστεΐνης (χορήγηση B6, B12, φυλλικού οξέος).

να διατηρούν φυσιολογικό σωματικό βάρος.

Αντιμετώπιση των «φορέων» θρομβοφιλίας

Οι ασθενείς στους οποίους έχει διαπιστωθεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας με εργαστηριακές δοκιμασίες (χωρίς να έχουν υποστεί θρόμβωση) πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης.

Χορηγείται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή στις καταστάσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Γυναίκες με έλλειψη AT-III, ομοζυγωτία FV Leiden, προθρομβίνη G20210A ή συνδυασμό αιτίων θρομβοφιλίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Διαταραχές αιμοπεταλίων

1. Θρομβοπενία

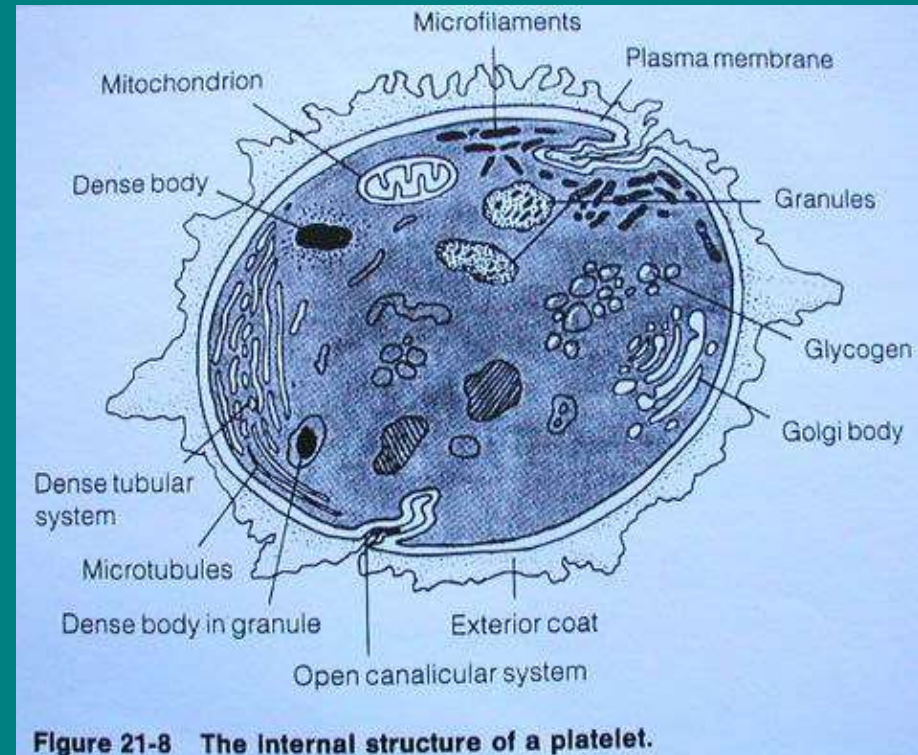
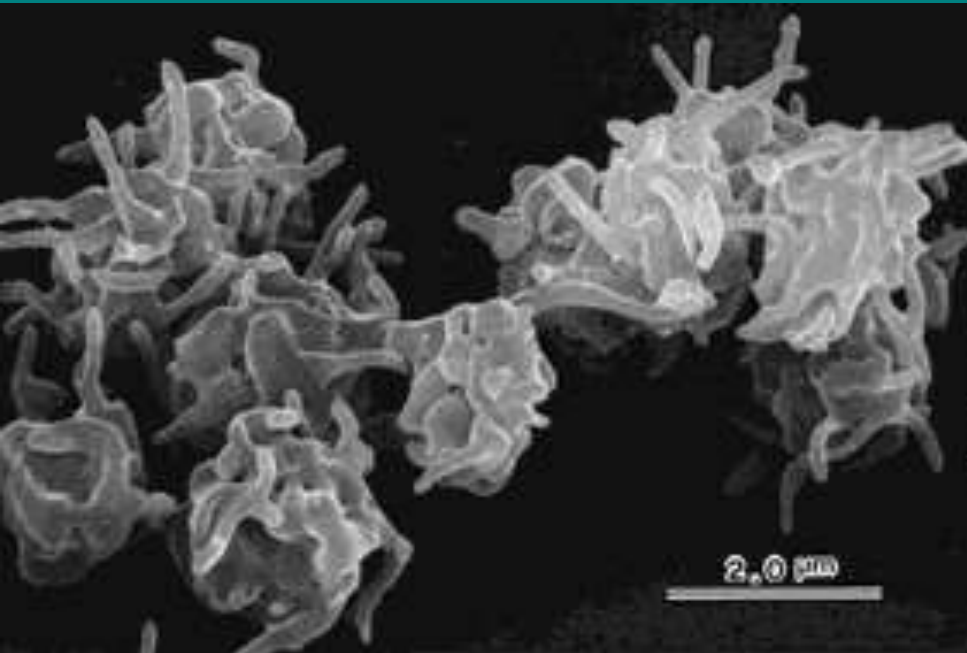
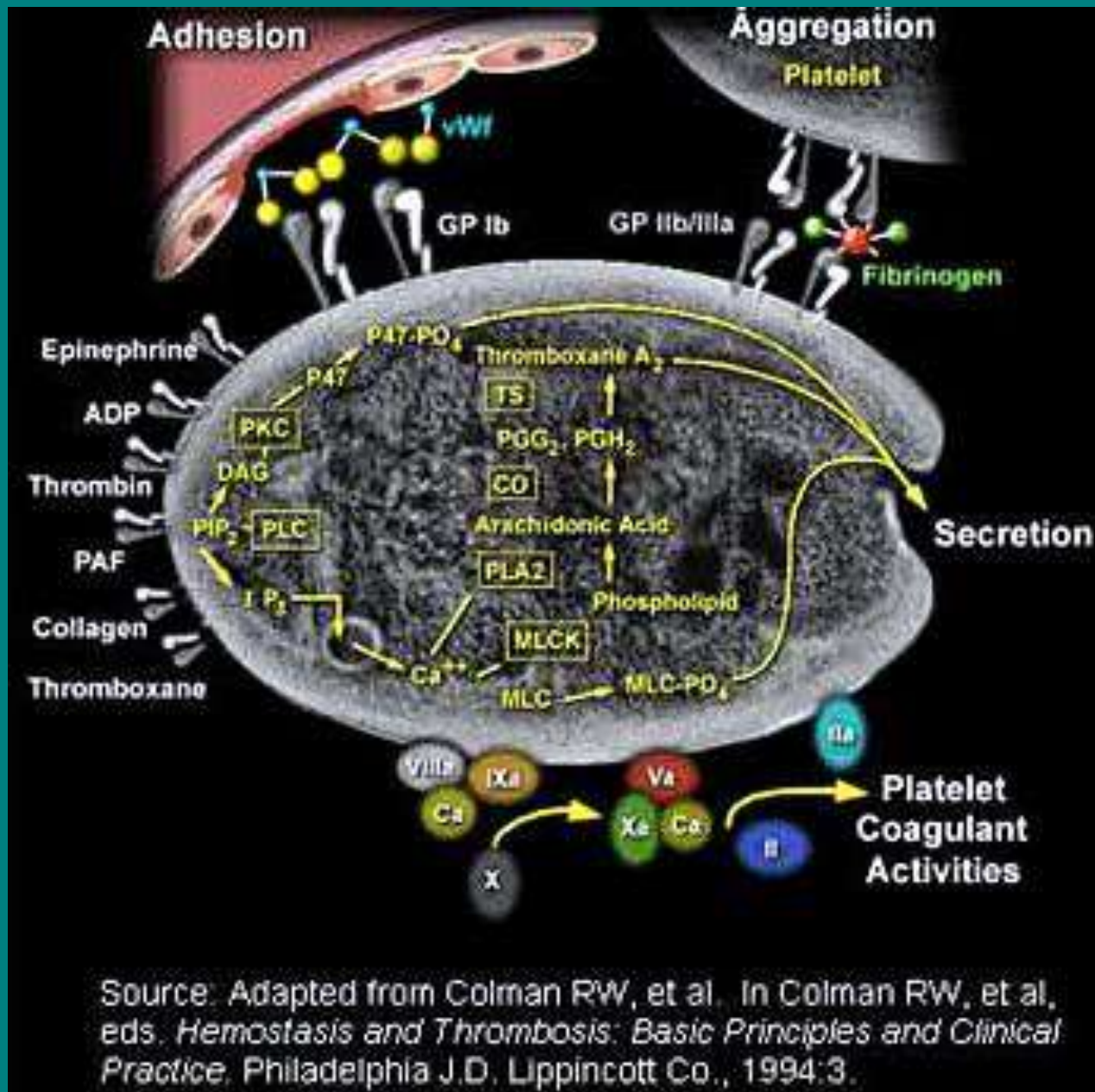
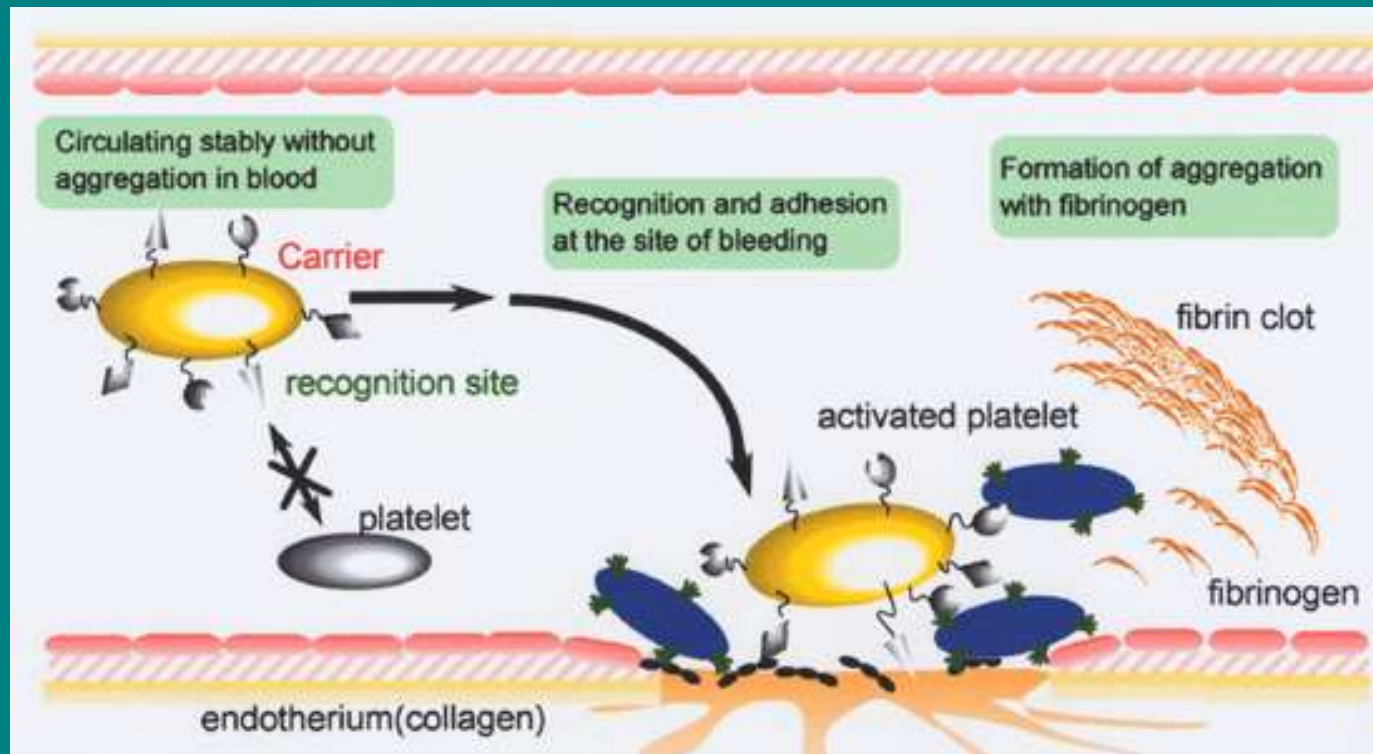


Figure 21-8 The internal structure of a platelet.



Source: Adapted from Colman RW, et al. In Colman RW, et al, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia J.D. Lippincott Co., 1994:3.

Συγκόλληση αιμοπεταλίων



Ορισμός

Φυσιολογικές τιμές: 150,000 - 450,000/microL.

Θρομβοπενία: Τιμές κάτω από 150.000

Αιμορραγία σε χειρουργική τομή: <50000

Αυτόματες αιμορραγίες: <10000

Αιτιολογία

1. Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα.
2. Αυτοάνοσες αιτίες : HIV , αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ.ΣΕΛ), αγγειίτιδες, λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα, φάρμακα
3. Προκληθείσα από ηπαρίνη.
4. Μη ανοσολογικής αιτιολογίας : Σπληνομεγαλία, Σήψη από Gram αρνητικά, ARDS.
5. Θρομβοπενική θρομβοτική πορφύρα - ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομα

Ή

1. Μειωμένη παραγωγή
2. Αυξημένη καταστροφή
3. Λόγω αραίωσης
4. Σπληνική καθήλωση

Μειωμένη παραγωγή

Καταστολή ή καταστροφή του μυελού των οστών

Ιογενείς λοιμώξεις

HIV (καταστροφή των μεγακαρυοκυττάρων)

Χημειοθεραπεία – Ακτινοθεραπεία

Απλασία ή υποπλασία του μυελού – συγγενής ή επίκτητη

Έλλειψη B12 , φυλλικού

Αυξημένη καταστροφή

Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα

Αλλογενής καταστροφή (μετάγγιση – μεταμόσχευση)

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Φάρμακα (ηπαρίνη – κινιδίνη κ.λ.π.)

Σπληνική καθήλωση

Το 1/3 των αιμοπεταλίων βρίσκονται στον σπλήνα

Σε εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία έως και το 90%

Κίρρωση, Πυλαία υπέρταση και σπληνομεγαλία εμφανίζονται με θρομβοπενία, αλλά οι ασθενείς δεν είναι υψηλού κινδύνου για αιμορραγία

Φάρμακα που προκαλούν θρομβοπενία

Quinine and Quinidine group

Heparin : Both the Regular unfractionated heparin and LMWH

Gold salts

Antimicrobials

Antimony containing drugs as Stibophen and Sodium stibogluconate

Cephalosporins as Cephmandazole, Ceftazidime , Cephalothin

Penicillins : Ampicillin, Apalcillin , Methicillin, Meziocillin, Penicillin , Piperacillin.

Sulpha group : Sulfamethoxazole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfisoxazole

Ciprofloxacin - **Clarithromycin**

Fluconazole - **Fusidic acid**

Gentamicin - **Nilidixic acid**

Pentamidine - **Rifampin**

Suramin - **Vancomycin**

Anti-inflammatory drugs

Salicylates , Diclofenac , Fenoprofen , Ibuprofen , Indomethacin, Meclofenamate, Mefanamic acid , Naproxen , Oxyphebutazone, Phenylbutazone , Piroxicam , Sulindac , Tolmetin .

Cardiac medications and diuretics

Digoxin , Digitoxin , Amiodarone, Procainamide, Alprenolol , Oxprenolol , Captopril , Diazoxide , Alpha-methyldopa, Acetazolamide , Chlorothiazide , Chlorthalidone , Furosemide , Hydrochlorothiazide , Sprinolactone

Benzodiazepines as Diazepam

Anti-epileptic drugs as Carbamazepine , Phenytoin , Valproic acid.

H2-antagonists as Cimetidine , Ranitidine .

Sulfonylurea drugs as Chlorpropamid , Glibenclamide .

Iodinated contrast agents

Retinoids as Isotretinoin , Etretinate .

Anti-histamines as Antazoline, Chlorpheniramine

Illicite drugs as Cocaine , Heroin .

Antidepressants as Amitriptyline, Desipramine , Doxepin , Imipramine, Mianserine .

Miscellaneous drugs: Tamoxifen , Actinomycin-D, Aminoglutethimide, Danazole , Desferrioxamine, Levamisole , Lidocaine , Morphine , Papaverine, Ticlodipine

Κλινική εικόνα

Ανεξάρτητα από την αιτία:

Πετέχειες, διάσπαρτες εκχυμώσεις, αιμορραγίες στους βλεννογόνους (ρινικός, πεπτικός, ουροποιογεννητικού), Μεγάλη αιμορραγία μετά από επέμβαση. Μεγάλη αιμορραγία από το πεπτικό και στο ΚΝΣ: απειλητική για την ζωή

Δεν υπάρχουν αιματώματα στους ιστούς όπως στις διαταραχές πήκτικότητας

Διάγνωση

Ιστορικό λήψης φαρμάκων

Ιστορικό συμπτωμάτων ρευματολογικής νόσου

Συμπτώματα και σημεία Θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας – ουραιμικού – αιμολυτικού συνδρόμου

Μετάγγιση εντός 10μέρου

Μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ

Τρίτο τρίμηνο κύησης

Ασθενείς με HIV λοίμωξη

Διάγνωση

Πυρετός: ΣΕΛ, Λοίμωξη ΘΘΠ –ΟΑΣ όχι ΙΘΠ, Φάρμακα.

Ψηλαφητός σπλήνας: Όχι σε αυξημένη καταστροφή, Ναι σε σπληνομεγαλία

Σημεία ηπατικής νόσου

Τελειόμηνη κύηση

Γενική αίματος και επίχρισμα

Εξετάσεις πηκτικότητας

Βιοψία μυελού

HIV αντισώματα

Θεραπεία

Αίτιο

Μεταγγίσεις αιμοπατελίων

Τρία κύρια αίτια

Οικογενής θρομβοκυττάρωση
Μονοκλωνική θρομβοκυττάρωση
Αντιδραστική θρομβοκυττάρωση

Οικογενής

Σπάνια

Κληρονομική

Μεταλλάξεις γονιδίου θρομβοποιητίνης

Μεταλλάξεις υποδοχέα c-mpl

Υπερπαραγωγή θρομβοποιητίνης

Μονοκλωνική θρομβοκυττάρωση

Ιδιοπαθής θρομβολυτταραιμία

Πολυκυτταραιμία

Χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία

Μυελοίνωση (μυελοσκλήρυνση) με μυελοειδή μεταπλασία

Αντιδραστική θρομβοκυττάρωση

Λοίμωξη

Κακοήθεια

Αυτοάνοσες νόσοι

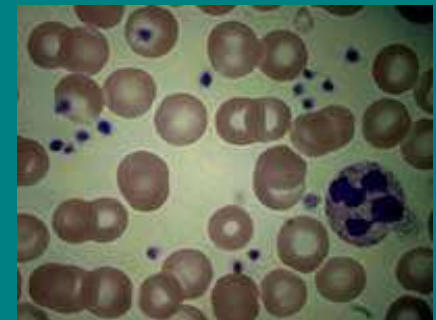
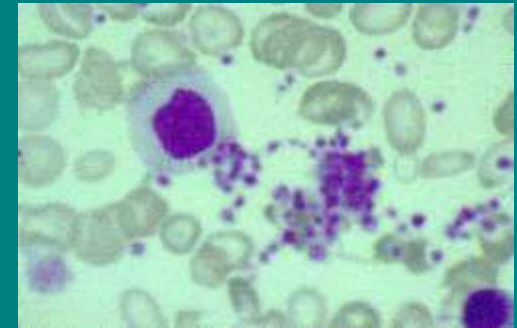
Μετά σπληνεκτομής

Τραύμα

Αναιμία

Αιμορραγία

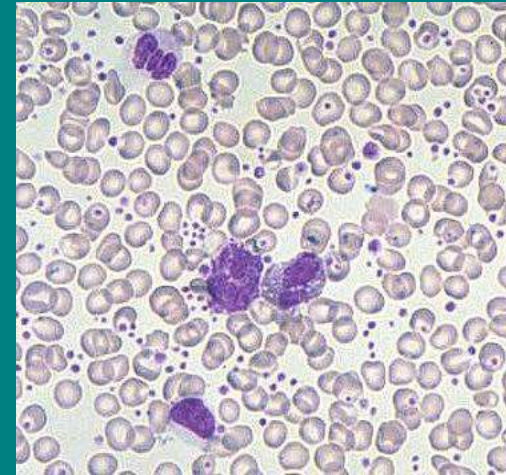
Φαρμακευτική (στεροειδή, αντινεοπλασματικά κ.α)



Διάγνωση - Μονοκλωνική

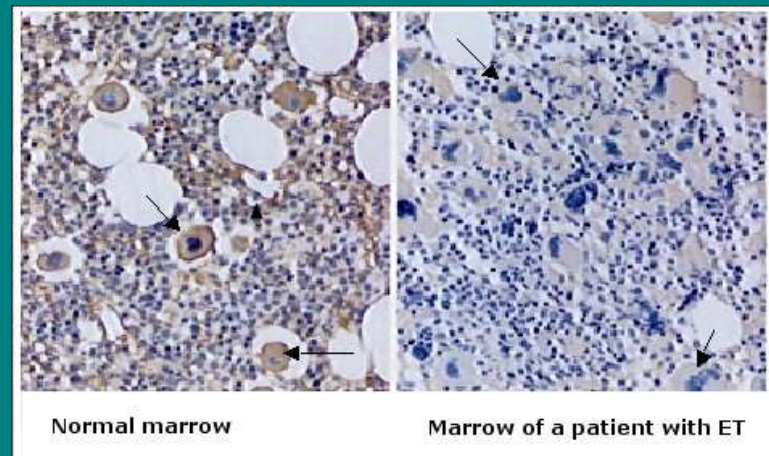
Επίχρισμα

Μυελοκύτταρα,
μεταμυελοκύτταρα,
Θρομβοκύτταρα



Βιοψία μυελού

Υπερπλασία,
Κυτταροβρίθια, Γιγάντια
μεγακαρυοκύτταρα



Επιπλοκές

Νευρολογικές

Κεφαλαλγία, Παροδικά ΑΕΕ

Θρομβώσεις

Στεφανιαία, Νεφρική, Πυλαία,
ΔΕΠ, αναπνευστικού

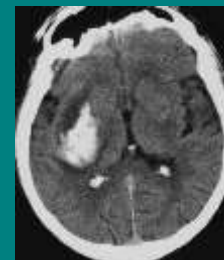
Αιμορραγίες

Πεπτικού, Δέρματος,
Οφθαλμών, ΚΝΣ,
Ουρογεννητικού

Κύηση

Αυτόματες αποβολές,
καθυστέρηση ενδομητρίου
ανάπτυξης

Γάγγραινα δακτύλων



Διάγνωση - αντιδραστική

Γενική αίματος

Ιστορικό

Αυξημένοι αυξητικοί παράγοντες

ANA RA

Έλεγχος αναιμίας

Καρκινικοί δείκτες

Θεραπεία

Μονοκλωνική

Υδροξυουρία

Ασπιρίνη

IFN α

Αφαίρεση αιμοπεταλίων

Αντιδραστική

Θεραπεία αιτίου

Μόνο αν τιμή αιμοπεταλίων

>1,000,000

Θρομβοκυττάρωση και νεοπλασίες

Σύνδεση πρόγνωσης και θρομβοκυττάρωσης

Σχέση μετάστασης και θρομβοκυττάρων

