

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας

# ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

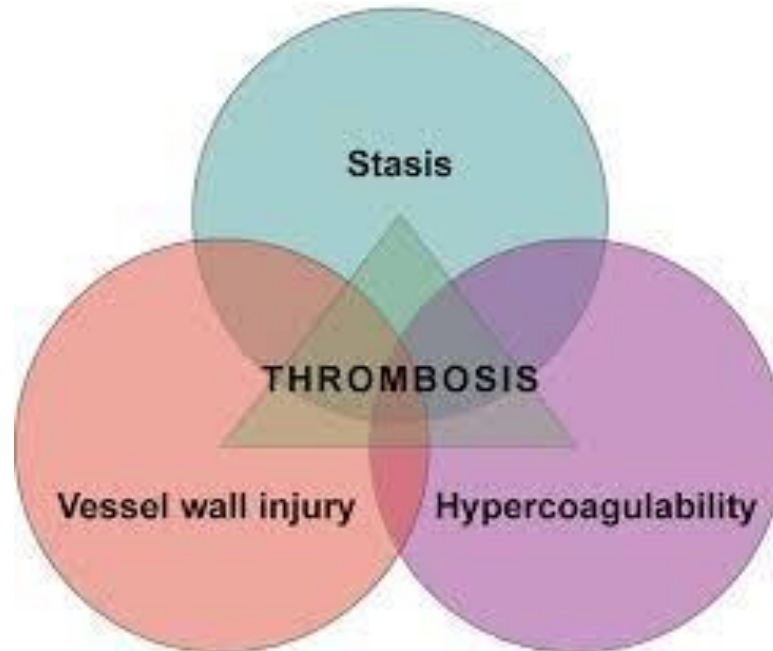
Μηχανισμοί - εργαστηριακή προσέγγιση

ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΛΕΚΚΑ

Δ/τρια Αιματολογικού Εργαστηρίου ΝΙΜΤΣ

05-07/12/2019 Μουσείο Μπενάκη

# ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ



1856 Rudolf Virchow  
συνόψισε την παθογένεια της θρόμβωσης στην τριάδα:

**στάση αίματος-βλάβη ενδοθηλίου-υπερπηκτικότητα**

# Θρόμβωση

```
graph TD; A[Θρόμβωση] --> B[Αρτηριακή]; A --> C[Φλεβική]; B --> D["• Έμφραγμα ( 25% θανάτων)"]; B --> E["• Εγκεφαλικό ( 12% >> )"]; B --> F["• Περιφερική αγγειοπάθεια ( κάτω άκρων)"]; C --> G["➤ Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση"]; C --> H["➤ Πνευμονική εμβολή"]; C --> I["➤ Σε οποιαδήποτε φλέβα"];
```

## Αρτηριακή

- Έμφραγμα ( 25% θανάτων)
- Εγκεφαλικό ( 12% >> )
- Περιφερική αγγειοπάθεια ( κάτω άκρων)

## Φλεβική

- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Πνευμονική εμβολή
- Σε οποιαδήποτε φλέβα

**η επίκτητη θρομβοφιλία**  
**συνδέεται με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις**  
αντίθετα με την κληρονομική θρομβοφιλία

# Παράγοντες κινδύνου αρτηριακών θρομβώσεων

- Κάπνισμα
  - Αυξημένη αρτηριακή πίεση
  - Αυξημένη χοληστερίνη
  - Αυξημένο σωματικό βάρος
  - Έλλειψη άσκησης
- 
- Διαβήτης
  - Αυξημένη ηλικία
  - Οικογενειακό ιστορικό
  - Γνωστή **θρομβοφιλία**

# Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου για VTE

## σύμφωνα με την ACCP

- Αυξημένη ηλικία
- Ακίνητοποίηση, πάρεση
- Παχυσαρκία
- Καρκίνος και/ή θεραπεία
- Χειρουργική επέμβαση
- Κύηση και λοχεία
- Αντισυλληπτικά δισκία και ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
- Προηγούμενη VTE
- Φλεγμονώδης νόσος εντέρου
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Οξεία νόσος
- Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

# 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**

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



- Η κακοήθεια
  - το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- αποτελούν μη αναστρέψιμες θρομβοφιλικές διαταραχές

- Η κύηση
- λοχεία
- COPs
- HRT

προκαλούν αναστρέψιμη υπερπηκτικότητα

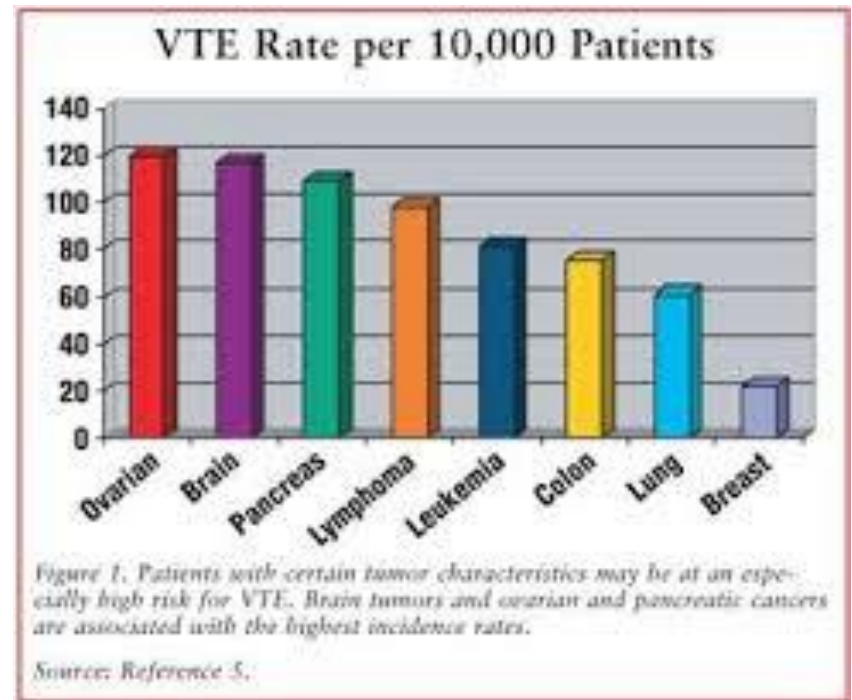
# Επίκτητη θρομβοφιλία και Κακοήθεια

- Ο καρκίνος αυξάνει τον κίνδυνο για θρόμβωση 4-7 φορές
- 4-20% των ασθενών με Ca εκδηλώσουν θρόμβωση πριν ή μετά τη διάγνωσή του
- Η θρομβοφιλία έχει αυξανόμενη επίπτωση με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα
- αφού η ε.τ.β.φλεβική θρόμβωση και οι επιπλοκές της αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στον καρκίνο

# Επίκτητη θρομβοφιλία και Κακοήθεια

## υψηλότερο κίνδυνο VTE

- Νεοπλάσματα:
  - ωοθηκών
  - εγκεφάλου
  - παγκρέατος
- Αιματολογικές κακοήθειες
  - αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα
  - παχέος εντέρου, στομάχου
  - προστάτη και νεφρού



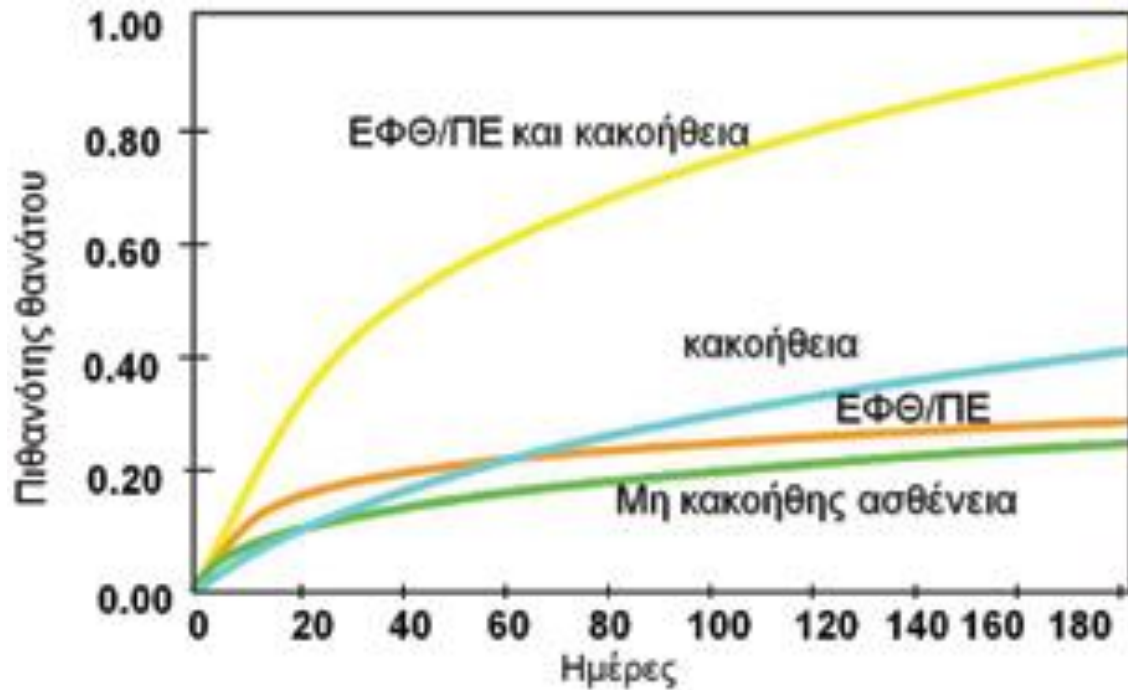
Published July 13, 2007 [hematology](#)

# ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης



- ✓ Η θέση και το στάδιο του καρκίνου
- ✓ η συμβατική και νεότερη αντινεοπλασματική αγωγή
- ✓ ενδογενείς παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης του ασθενή
- ✓ παράγοντες συνοσηρότητας κατά την πορεία του καρκίνου

# Επίκτητη θρομβοφιλία και κακοήθεια



Πιθανότητα θανάτου συγκριτικά σε ασθενείς με ΕΦΘ/ΠΕ και κακοήθεια, κακοήθεια, ΕΦΘ/ΠΕ ή μη κακοήθη ασθένεια.

# Επίκτητη θρομβοφιλία και κακοήθεια

**Ο καρκίνος αποτελεί κατάσταση υπερπηκτικότητας**

Η κλινική εκδήλωση περιλαμβάνει

➤ **θρομβοεμβολική νόσο**

➤ **διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)**

που είναι συχνότερη σε μεταστατικό καρκίνο και  
αιματολογικές νεοπλασίες (ΟΜΛ.Μ3)  
κυρίως υπό μορφή χρόνιας ή υποξείας ΔΕΠ

# Επίκτητη θρομβοφιλία και Κακοήθεια

## Εργαστηριακά ευρήματα

- Βράχυνση : PT , APTT
- Αύξηση ειδικότερων δεικτών: **D-Dimers**  
FVIII ,FV, vWF, FXI, FIX,  
προθρομβινικών τμημάτων 1 και 2  
ινωδοπεπτιδίων A και B  
συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT)

# Επίκτητη θρομβοφιλία και Κακοήθεια

## Παθοφυσιολογία

**Η επίκτητη θρομβοφιλία επι καρκίνου οφείλεται στην αλληλεπίδραση:**

- 1. του καρκινικού κυττάρου**
- 2. του αιμοστατικού μηχανισμού**
- 3. των υγιών κυττάρων / ενδοθηλίου**



# Προθρομβωτικές ιδιότητες καρκινικών κυττάρων

## Προπηκτική δραστηριότητα

Παραγωγή

- TF
- CP
- κυκλοφορούντα “μικροσωματίδια” (MP), TF- MP

## Ινωδολυτική δραστηριότητα

Έκφραση

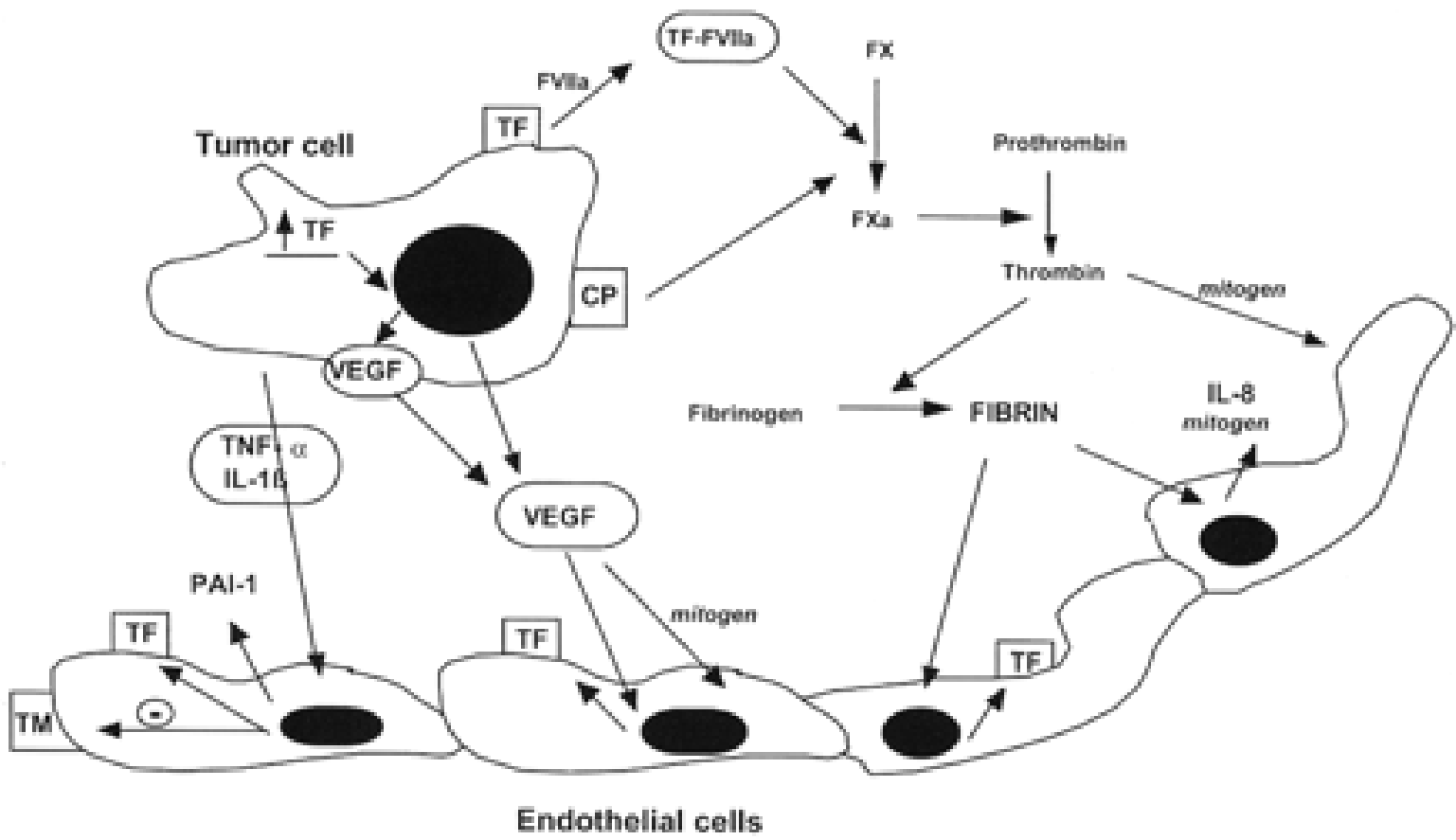
- u-PA
- t-PA
- PAI - 1
- PAI - 2

## **Απελευθέρωση κυτοκινών**

- IL - 1b
- TNF-a
- VEGF

## **Δια-κυτταρικές επιδράσεις**

- Αλληλεπίδραση με ενδοθηλιακά κύτταρα,  
μονοκύτταρα-μακροφάγα,  
αιμοπετάλια



## Επιπλέον παρατηρείται

- ανεπάρκεια PS, PC, AT
- επίκτητη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνηC (APC resistance)

που οφείλεται στην ελαττωμένη έκφραση θρομβομοντουλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπό την επίδραση του TNF $\alpha$  ή της IL-1 $\beta$ .

➤ η αιμόσταση και ο καρκίνος

δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο στον οποίο  
η υπερπηκτικότητα επιτείνει την επιθετικότητα του  
καρκίνου και αντιστρόφως

# Κακοήθεια και οξεία εν τ. β. θρόμβωση

- **LMWHs υπερτερούν έναντι των κουμαρινικών**  
γιατί προλαμβάνουν την υποτροπή, χωρίς αυξάνουν τις  
αιμορραγικές επιπλοκές

# Επίκτητη θρομβοφιλία και αιματολογικές κακοήθειες

- α) Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα
- β) Πολλαπλούν Μυέλωμα
- γ) Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιριναιμία (PNH)

# α) Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα

➤ έχουν υψηλό κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης

α) αληθής πολυκυτταραιμία (PV): 2.5 - 5%/ασθ/έτος

β) Ιδιοπαθής θροβοκυτταραιμία (ET): 1.9-3%/ασθ/έτος

➤ αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης 10 έως 40%

✓ αυξημένο κίνδυνο σπλαγχνικής φλεβικής θρόμβωσης, ιδίως σε γυναίκες νεαρής ηλικίας (θρόμβωση πυλαίας φλέβας, μεσεντερίου και ηπατικών φλεβών και σύνδρομο Budd-Chiari)

✓ θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου



# Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

## ➤ Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης

- ηλικία >60 ετών
- λευκοκυττάρωση (Σε ασθενείς με PV Λευκά >  $10 \times 10^9/L$  )
- το ιστορικό θρόμβωσης
- η ύπαρξη και το φορτίο της μετάλλαξης JAK2-V617F στην ΙΘ

# Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

- **Παθογένεση της θρόμβωσης:** είναι πολυπαραγοντική
- Οι ρεολογικές διαταραχές λόγω
  - **Αυξημένης ερυθροκυτταρική μάζα (PV)**
  - **Δυσλειτουργίας ενδοθηλίου**
  - **Ενεργοποίησης μηχανισμού πήξης**

δρουν συνεργικά και **αυξάνουν τη θρομβωτική διάθεση στα MYN**

## Παθογένεση της θρόμβωσης

Στους ασθενείς με τη **μετάλλαξη JAK2V617F**, ανιχνεύονται **ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα** και **αιμοπετάλια**

- ❑ Η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων αποδεικνύεται από την
  - α) υπερέκφραση μεμβρανικών μορίων προσκόλλησης (όπως η β2 ιντεγκρίνη-CD11b)
  - β) την αύξηση των επιπέδων ελαστάσης και μυελοϋπεροξειδάσης
  
- ❑ Ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων έχουν κομβικό ρόλο στην ενεργοποίηση της πήξης

## β) Πολλαπλούν Μυέλωμα

**Η θρομβοφιλική διάθεση στο ΠΜ έχει πολλαπλή αιτιολογία**

Η παραπρωτεΐνη λόγω

- Υπεργλοιότητας
- παθολογικής αλληλεπίδρασης με το ινώδες
- σχηματισμού αντισωμάτων με προπηκτική δράση
- αύξησης των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών

# Πολλαπλούν Μυέλωμα

## Η θεραπεία με θαλιδομίδη ή/και λεναλιδομίδη αυξάνει τον κίνδυνο VTE

κυρίως σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη ή χημειοθεραπεία

- Η θρομβογόνος δράση της ανοσορρυθμιστικής θεραπείας στο ΠΜ δεν είναι αποσαφηνισμένη  
(συμμετέχει η αύξηση της έκφρασης του TF και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα(VEGF))
- **Η θαλιδομίδη** αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων von Willebrand και FVIII προκαλώντας επίκτητη APC-R και τροποποιεί τα επίπεδα της κυκλοοξυγενάσης-2

# Πολλαπλούν Μυέλωμα

➤ Τον θρομβωτικό κίνδυνο αυξάνουν:

α) Η χορηγούμενη ερυθροποιητίνη

β) μόνιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

γ) παροδικοί παράγοντες κινδύνου

(λοιμώξεις, κατάγματα, ακινητοποίηση)

☐ Πρόληψη φλεβικής θρόμβωσης στο ΠΜ :

Ασπιρίνη

# Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιριναιμία (PNH)

- είναι μια σπάνια κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζεται από
  - I. ενδοαγγειακή αιμόλυση
  - II. μυελική ανεπάρκεια και περιφερική παγκυτταροπενία
  - III. θρομβώσεις

# Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιριναιμία (PNH)

- Το 40% των ασθενών με PNH εκδηλώνουν φλεβική θρόμβωση που είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου

λόγω **θρομβώσεων των σπλαχνικών φλεβών**, κυρίως των ηπατικών, μεσεντέριων, σπληνικής και πυλαίας

- Το σύνδρομο Budd-Chiari αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της νόσου



# Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιριναιμία (PNH)

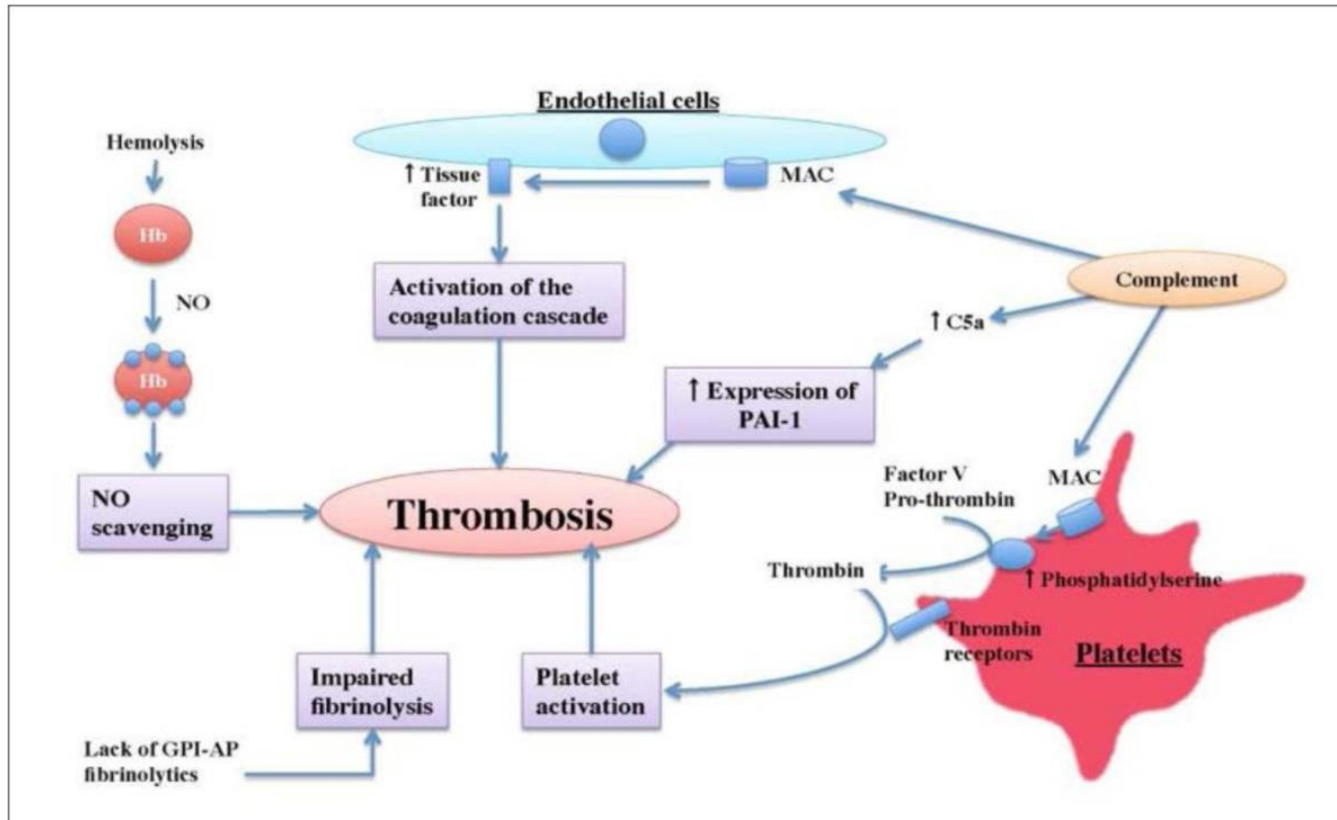
- Η κύρια μοριακή βλάβη της PNH εντοπίζεται στο γονίδιο PIG-A (phosphatidyl inositol glycan-groupA)
- οι μεταλλάξεις του οποίου αναστέλλουν τη σύνθεση της γλυκοσυλφωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (GPI) που χρησιμεύει ως «άγκυρα» για την πρόσδεση μιας ομάδας πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη



- Δύο πρωτεϊνες που **δεν προσδένονται στην κυτταρική μεμβράνη** είναι το **CD55** και το **CD59**, που ρυθμίζουν τη δράση του συμπληρώματος

**CD55** :membrane inhibitor of reactive lysis  
**CD59**: decay accelerative factor

Normal erythrocytes are protected against complement-mediated lysis primarily by CD55 and CD59. Deficiency of these GPI anchored complement regulatory proteins results in complement activation on PNH erythrocytes.



Énio Simas Macedo<sup>1</sup>

<http://orcid.org/0000-0002-7801-159X>

# Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιριναιμία (PNH)



Θρόμβωση σπληνικής φλέβας

- \* Θρόμβωση ηπατικών φλεβών (σ. Budd-Chiari) Δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή
- \* Θρόμβωση πυλαίας φλέβας, σπληνικών, μεσεντερίων, νεφρικών, κάτω κοίλης
- \* Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών
- \* Δερματικές φλεβικές θρομβώσεις

➤ Κυτταρομετρία ροής:  
έλλειψη CD55 και CD59  
από την επιφάνεια των ερυθρών  
και των ουδετεροφίλων

# Επίκτητη θρομβοφιλία Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Είναι αυτοάνοσο μη φλεγμονώδες νόσημα

Ορίζεται από τουλάχιστον 1 κλινικό και 1 εργαστηριακό κριτήριο

## A) Κλινικά κριτήρια

### 1. Αγγειακή θρόμβωση

υποτροποιάζουσες αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις

### 2. Νοσηρότητα κύησης

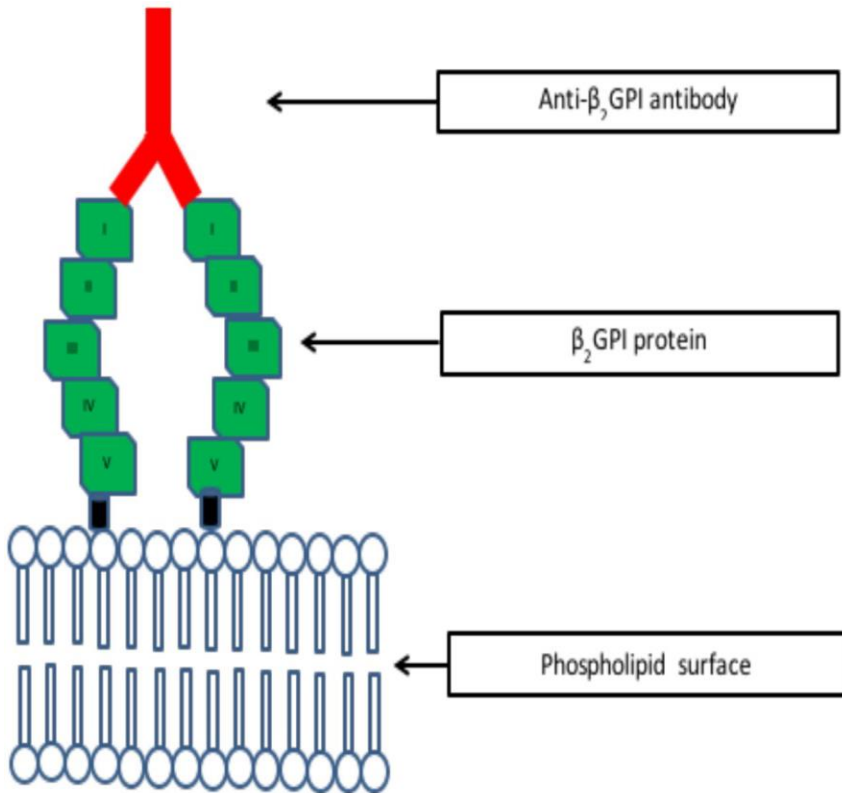
- $\geq 3$  αποβολές
- $\geq 1$  εμβρυϊκός θάνατος
- $\geq 1$  πρόωρος τοκετός μορφολογικά υγιούς βρέφους

## **B) Εργαστηριακά κριτήρια**

παρουσία τουλάχιστον ενός τύπου αυτοαντισωμάτων,  
αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων( ΑΦΑ)

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα(ΑΦΑ)

- 1.Αντιπηκτικό του λύκου (LA)
- 2.Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (aCL )
- 3.Αντι-β2 GPI αντισώματα (aβ2 GPI )
- 4.Αντισώματα συμπλέγματος φωσφατίδυλοσερίνης- προθρομβίνης



- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
  - Είναι ετερογενή κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα
  - Στρέφονται εναντίον ανιονικών φωσφολιπιδίων ή πρωτεϊνών με φωσφολιπίδια

Τα κριτήρια για τη διάγνωση APS καθιστούν απαραίτητη **την παρουσία των ειδικών αυτοαντισωμάτων να επιμένουν για >12 εβδομάδες** IgG ή IgM

□ με **ELISA** ανιχνεύονται :

β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2-GPI) και  
αντικαρδιολιπινικά αντισώματα

□ με **δοκιμασίες πήξης** ανιχνεύεται το αντιπηκτικό του λύκου (lupus anticoagulant Assays)



➤ Η πλειοψηφία των ασθενών με ΑΦΣ έχουν

➤ **θετικό LA** και

➤ **θετικά aCL αντισώματα**

# Αντιπηκτικό του λύκου (LA)

- είναι μια ετερογενής ομάδα αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών δεσμευμένων σε φωσφολιπιδική επιφάνεια

ανοσοσφαιρίνη (IgG,IgM/mix), που παρεμβαίνει σε μια ή περισσότερες πηκτικολογικές εξετάσεις

- Προκαλεί παράταση εξετάσεων που εξαρτώνται από τα φωσφολιπίδια

- **in vitro παράταση : APTT, PT, dRVVT**

- ενώ το LA κλινικά: **in vivo συνδέεται με θρομβώσεις**

ISTH,BCSH,CAP,CLSI  
2009,2012,2002,2014  
Συμφωνούν στα παρακάτω

## **1. Παράταση των φωσφολιπιδό-εξαρτώμενων χρόνων πήξης**

- α) dRVVT (Dilute Russel viper venom time)
- β) APTT (Activated partial thromboplastin time)

## **2. Mixing test:** Αδυναμία διόρθωσης χρόνου πήξης

## **3. Επιβεβαιωτικά τεστ**

(φωσφολιπιδό-εξαρτώμενη παράταση των χρόνων πήξης)

- α) dRVVT confirmatory test
- β) APTT-based hexagonal phase phospholipid neutralization
- γ) APTT-based platelet neutralization procedure

#### **4. Αποκλεισμό**

- α) έλλειψη ή αναστολή παραγόντων πήξης
- β) ηπαρίνη
- γ) κουμαρινικά
- δ) DOACS

#### **5.Συνιστώμενα τέστ για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα**

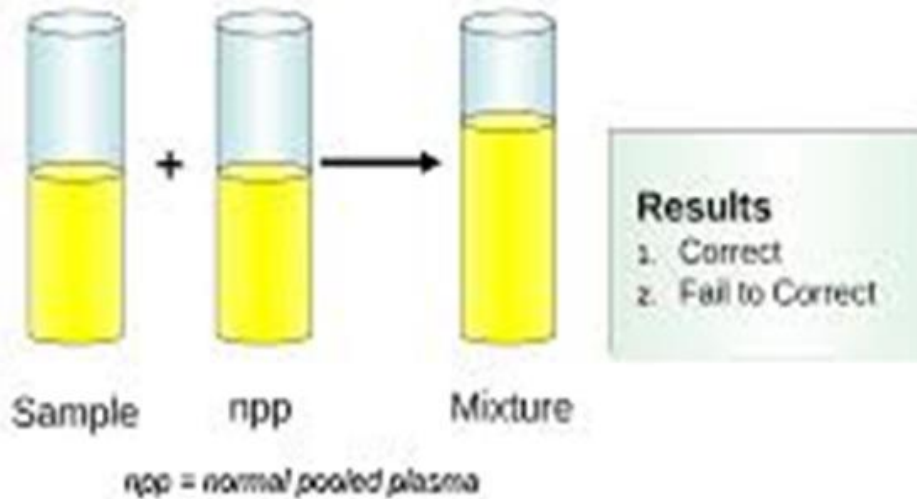
- α) αντικαρδιολιπινικά αντισώματα
- β) αντισώματα β2-γλυκοπρωτεΐνη I

- **Ανεξήγητη παράταση APTT θέτει την υποψία παρουσίας LA**
- **Δοκιμασίες μίξης ( mixing tests ) :**  
Παράταση σημαίνει παρουσία αναστολέα

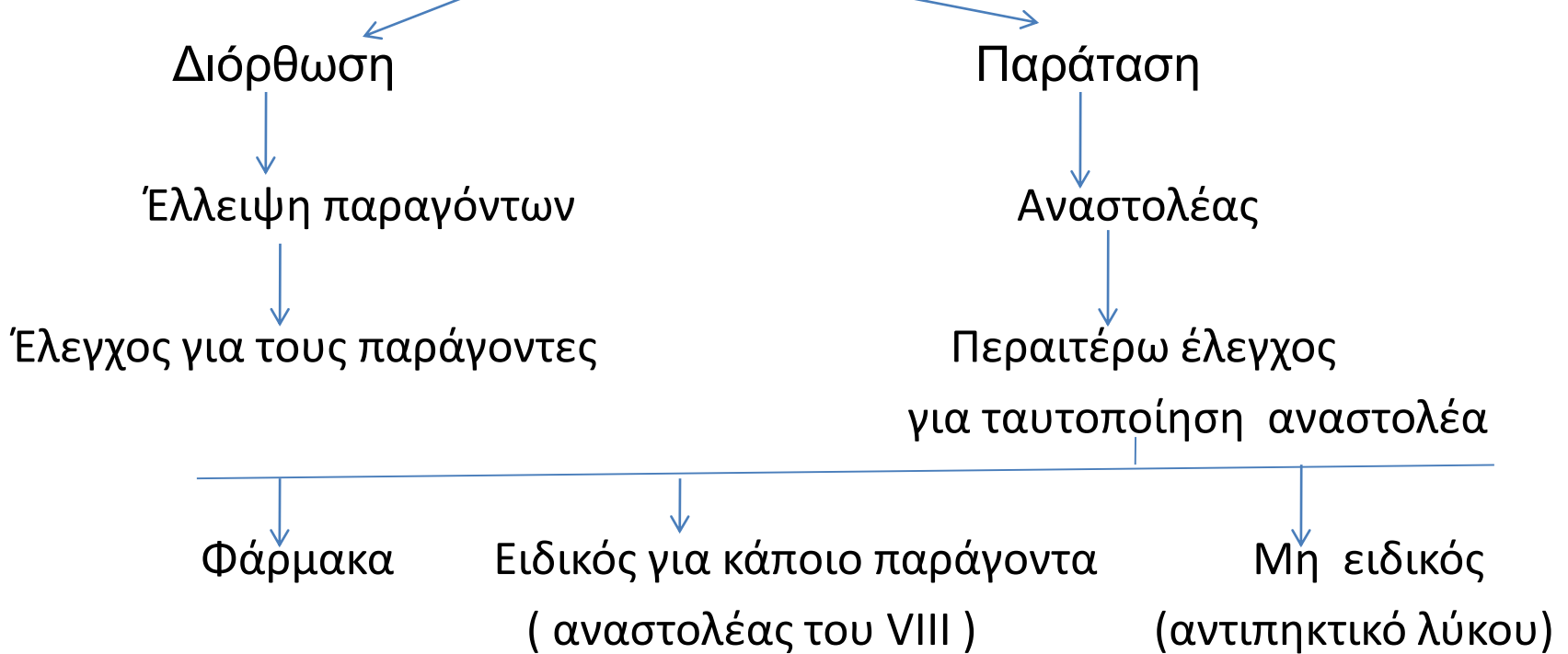
# Δοκιμασίες μίξης ( mixing tests)

## INHIBITOR or FACTOR DEFICIENCY

### Basic Mixing Study Concept



## Δοκιμασίες μίξης (Mixing test)



**Για την ταυτοποίηση LA απαιτούνται ειδικές τεχνικές**

➤ **ISTH/SSC** συνιστά

**α) δύο τουλάχιστον τεστ για την διάγνωση LA**

**β) 1. dRVVT** πρώτης γραμμής τεστ

**2. ευαίσθητο APTT** για το LA

( χαμηλή συγκέντρωση φωσφολιπιδίων)

Βελτιώνουν την ευαισθησία των ασθενώς θετικών LA

**Το dRVVT είναι πιο ειδικό για LA συγκρινόμενο με το ευαίσθητο APTT για το LA, γιατί έχει λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα**

Δοκιμασίες μίξης ( mixing tests):ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα



# Αντιπηκτικό του λύκου

## ➤ dRVVT Screen

- RVV
- PL (περιορισμένα )
- CaCl<sub>2</sub>
- (heparin neutralizer)

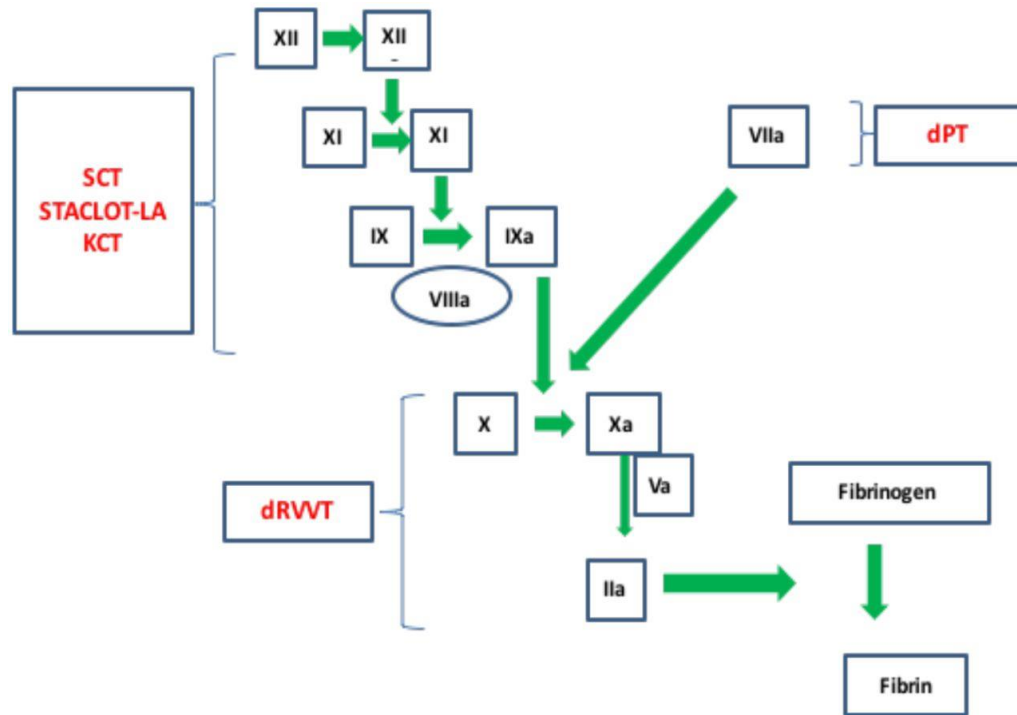
## ➤ dRVVT Confirm

- RVV
- Περίσσια PL
- CaCl<sub>2</sub>
- (heparin neutralizer)

**Θετικό LA: Παράταση dRVVT Screen**

**Inhibited mix (1:1)**

**dRVVT/dRVVT confirm > 1.2**



Θετικό αντιπηκτικό λύκου δύο ή περισσότερες φορές, σε διάστημα τουλάχιστον 12εβδομάδων (ISTH)

Δεν υπάρχει δοκιμασία gold standard για το LA (αντιπηκτικό λύκου)

# Επίκτητη θρομβοφιλία κύηση και λοχεία

- Η κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά την περιγεννητική περίοδο είναι η VTE

1,2 έως 4,7 γυναίκες/100.000κυήσεις καταλήγουν από ΠΕ

- Η συνολική επίπτωση VTE στην κύηση είναι 200/100.000 τοκετούς
- η επίπτωση υπερδιπλασιάζεται κατά την περίοδο λοχείας και γίνεται 500 / 100.000 τοκετούς

# Επίκτητη θρομβοφιλία κύηση και λοχεία

η κύρια επίκτητη θρομβοφιλική διαταραχή **που αυξάνει τον κίνδυνο VTE στην κύηση είναι το APS**

- Γυναίκες με aPLs διατρέχουν **αυξημένο κίνδυνο για VTE στην κύηση και υψηλότερο στη λοχεία**
- το LA είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για θρόμβωση στην κύηση και λοχεία
- με επίπτωση VTE 1,46%/ έτος
- και ισχαιμικού ΑΕΕ 0,32%/ έτος

# Επίκτητη θρομβοφιλία κύηση και λοχεία

- κατά την κύηση , γυναίκες με ιστορικό APS λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη ( LMWH)
- η απόφαση για τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης πρέπει να εξατομικεύεται
  - με βάση το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς
  - και την παρουσία άλλων επίκτητων ή κληρονομικών παραγόντων που προδιαθέτουν σε θρόμβωση

# Επίκτητη θρομβοφιλία λήψη COPs

(συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία)

- COPs συνδέονται με 4 έως 7 φορές αύξηση του κινδύνου VTE, στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
- Τα προγεστερινοειδή 2ης , 3<sup>ης</sup> γενιάς ή 4ης γενιάς , όχι μόνο δεν μείωσαν περαιτέρω τον κίνδυνο VTE αλλά
  - τα COPs 3ης και 4ης γενιάς είναι 1,5 φορές πιο θρομβογόνα από της 2ης

# Επίκτητη θρομβοφιλία λήψη COPs (συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία)

- όλα τα νεότερα COPs αυξάνουν τον κίνδυνο VTE, ανάλογα με τη δόση, τον τύπο του προγεστερινοειδούς
- δεν υπάρχει μη θρομβογόνο σκεύασμα COP για γυναίκες με συνυπάρχουσα κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία όπου ο κίνδυνος VTE γίνεται πολλαπλάσιος

# Επίκτητη θρομβοφιλία λήψη COPs

## ➤ λήψη COPs

- χορηγούνται σε απόλυτη ένδειξη
- και μετά την εκτίμηση των συνολικών παραγόντων κινδύνου
- και τη λήψη όλων των μέτρων προφύλαξης, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου VTE

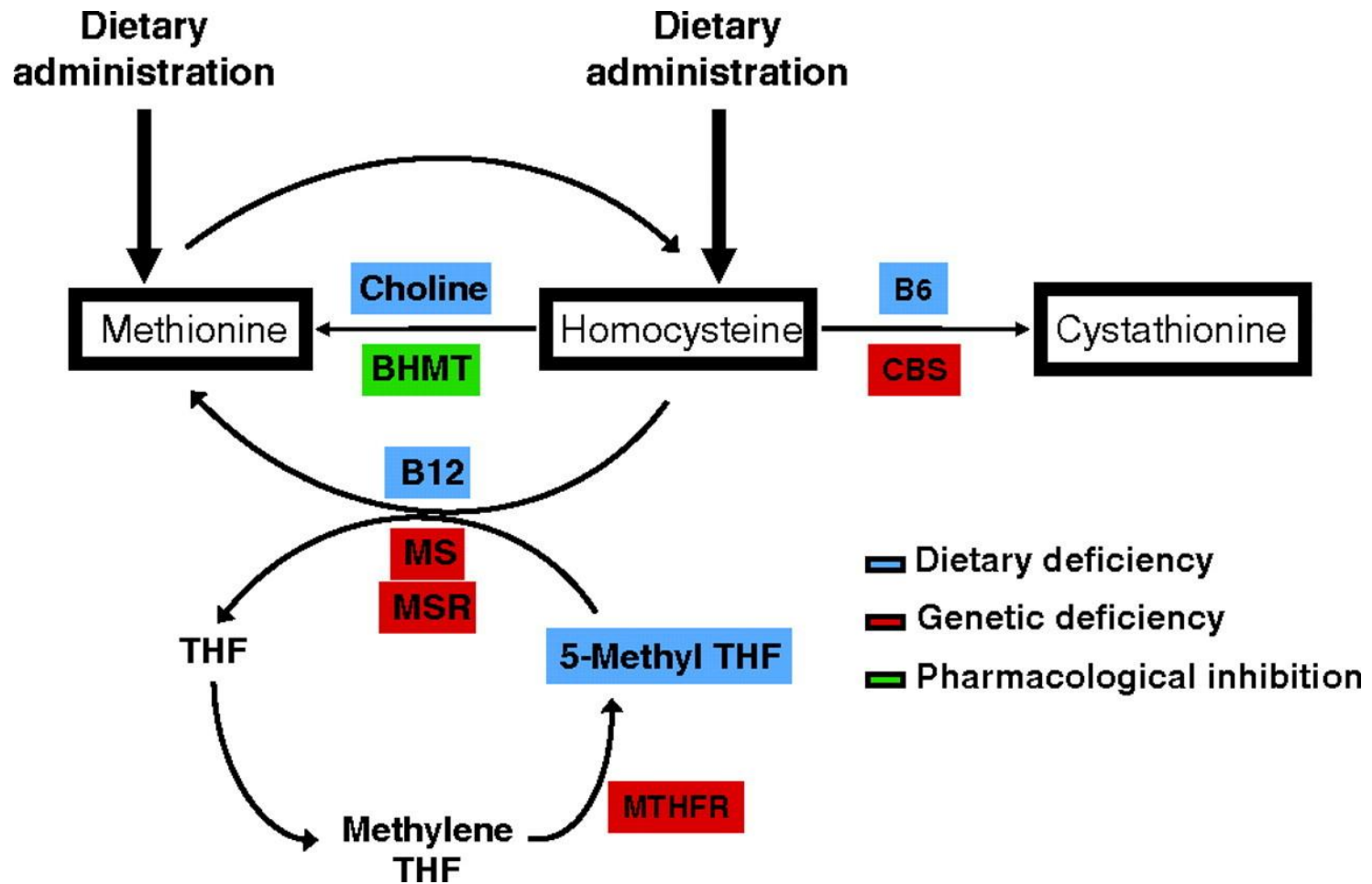


# Επίκτητη θρομβοφιλία λήψη HRT (ορμονική θεραπεία υποκατάστασης)

- 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

# Επίκτητη θρομβοφιλία Υπερομοκυστεΐναιμία

- Υπερομοκυστεΐναιμία χαρακτηρίζεται από ψηλά επίπεδα (>15  $\mu\text{mol/L}$ ) ομοκυστεΐνης στο πλάσμα
- Η ομοκυστεΐνη είναι ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολικού κύκλου του αμινοξέος μεθειονίνη



# Επίκτητα αίτια υπερομοκυστεΐναιμίας

- ❑ **συχνότερα αίτια αύξησης της ομοκυστεΐνης:**  
έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος
- ❑ **άλλα αίτια**  
έλλειψη βιταμίνης B6  
ΧΝΑ,  
οι κακοήθειες  
πολλές νευρολογικές διαταραχές
- ❑ Η μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζονται επίσης με την υπερομοκυστεΐναιμία

# Επίκτητη θρομβοφιλία Υπερομοκυστεΐναιμία

- 5-15% του καυκάσιου πληθυσμού έχει αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό
- σε ασθενείς με συμπτωματική αθηρωματική νόσο το ποσοστό αυτό από κυμαίνεται 15 έως 50%.
- **Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται κυρίως με αθηρωματική νόσο και αρτηριακές θρομβώσεις** και λιγότερο με φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

- οι ετεροζυγώτες στην μετάλλαξη MTHFR C677T δεν εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό  
δεν εμφανίζουν αυξημένη τάση για θρομβώσεις.
- Οι ομοζυγώτες μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης  
και μόνο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης

## Υψηλό κίνδυνο για θρόμβωση :

**Συμπαγείς όγκοι:** ωοθηκών,εγκεφάλου,παγκρέατος  
**Αιματολογικές κακοήθειες:** ΜΥΝ,ΠΜ,ΡΝΗ

**APS (LA,ACA)**

**Κύηση λοχεία**

η χορήγηση **COP,HTR** στις γυναίκες

**Υπερομοκυστιναιμία**

# Thank You!

