

Επίκτητη Θρομβοφιλία

Ειρήνη Κωνσταντινίδου,¹ Μαρία Λίγκα,² Αθηνά Μούγιου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Ως θρομβοφιλία χαρακτηρίζεται η κατάσταση υπερπηκτικότητας που προδιαθέτει σε θρόμβωση. Η επίκτητη θρομβοφιλία είναι συχνότερη από την κληρονομική και τα αίτια αυτής πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση ασθενών με θρομβοεμβολική νόσο. Οι θρομβωτικές επιπλοκές των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο ή αιματολογικές κακοήθειες αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα αυτών. Η παθογένεια της θρόμβωσης στον καρκίνο, τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα, το πολλαπλούν μυέλωμα και τη νυχτερική παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία είναι διαφορετική και πολυπαραγοντική, ενώ ο θρομβωτικός κίνδυνος ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο της κακοήθειας καθώς με τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου του ασθενή. Η κύηση και λοχεία, τα αντισυλληπτικά δισκία και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης θρομβοεμβολικής νόσου, ο οποίος αυξάνεται περαιτέρω επί συνυπάρχουσας θρομβοφιλίας. Η θρομβοφιλία στην κύηση αυξάνει τον κίνδυνο και άλλων αγγειακών επιπλοκών όπως της απώλειας εμβρύου, της καθυστέρησης ενδομήτριας ανάπτυξης και της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Ο κίνδυνος θρόμβωσης λόγω αντισυλληπτικών δισκίων εξαρτάται από την παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλικής διαταραχής, τη δόση των οιστρογόνων και τη γενιά των προγεστεροειδών. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι η συχνότερη αιτία επίκτητης θρομβοφιλίας και έχει ως πρώτη αιτία θανάτου τη θρόμβωση. Επιπλέον, η απώλεια εμβρύου και η νοσηρότητα της κύησης είναι σοβαρές επιπλοκές του συνδρόμου και έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία. Η επίκτητη θρομβοφιλία είναι μια ιατρική πρόκληση και χρήζει επαγρύπνησης. Η βέλτιστη πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη της θρόμβωσης στην επίκτητη θρομβοφιλία βασίζεται στην εκτίμηση όλων των παραγόντων κινδύνου ανά ασθενή και στην τεκμηριωμένη απόφαση έναρξης και λήξης της αντιπηκτικής αγωγής.

Haema 2014; 5(1): 14-23 Copyright EAE

Εισαγωγή

Ο Rudolf Virchow, το 1856, συνόψισε την παθογένεια της θρόμβωσης στην τριάδα: (1) βλάβη ενδοθηλίου, (2) διαταραχή της ροής και (3) της σύστασης του αίματος, που οδηγεί σε υπερπηκτικότητα. Οι παρατηρήσεις που συγκεντρώθηκαν από το 1950 μέχρι τη δεκαετία του '90, μετέτρεψαν το αξίωμα της «υπερηκτικότητας» στη θεωρία του συνώνυμου όρου «θρομβοφιλία». Ο όρος θρομβοφιλία καθιερώθηκε για να περιγράψει τη συγγενή ή επίκτητη κατάσταση κατά την οποία επηρεάζεται ο μηχανισμός φυσικής αναστολής των διαφόρων φάσεων της πήξης του αίματος, λόγω διαταραχής των παραγόντων που συμμε-

τέχουν σε αυτήν. Στις περιπτώσεις αυτές, η έλλειψη ενός φυσικού ανασταλτή ή η δυσλειτουργία ενός παράγοντα πήξης-ινωδόλυσης, σε συνδυασμό με τους άλλους δύο παράγοντες της τριάδας του Virchow και εφόσον προστεθούν εκλυτικά αίτια, αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης θρόμβωσης.¹ Η θρομβοφιλία είναι κληρονομική ή επίκτητη και εκδηλώνεται συνήθως ως φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolic event, VTE), με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep venous thrombosis, DVT) και ή χωρίς πνευμονική εμβολή (pulmonary embolism, PE). Σήμερα, η VTE αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα καρδιαγγειακή νόσο μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.^{2,3} Η ετήσια επίπτωση του πρώτου επεισοδίου VTE στους Καυκάσιους είναι 80 έως 117 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού.⁴ Κάθε χρόνο, στις Ηνωμένες Πολιτείες, 900.000 ασθενείς νοσηλεύονται λόγω VTE και το 1/3 αυτών πεθαίνει, ενώ το κόστος νοσηλείας ανά ασθενή με DVT και PE εκτι-

¹Κέντρο Αίματος, Πανεπιστημικό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών,

²Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημικό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Αθηνά Μούγιου, Επιστημονική Υπεύθυνη, Κέντρο Αίματος Πανεπιστημικού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, 26500, Πάτρα, E-mail: a_mougiou@yahoo.gr

μάται ότι ξεπερνά τα 56.000\$.⁵ Το ποσοστό θνησιμότητας κατά τον πρώτο μήνα εκδήλωσης της VTE είναι 6%, ενώ επί PE φτάνει το 12%.⁶ Επιπλέον, η VTE χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα λόγω μετα-φλεβιτιδικού συνδρόμου και δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης.^{7,8} Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της θρόμβωσης επηρεάζονται από την εθνικότητα, την ηλικία, την κληρονομική ή επίκτητη φύση της και τους συνοδούς παράγοντες κινδύνου καθώς και το πρώτο ή ύστερο επεισόδιο λόγω υποτροπής. Στην ανασκόπηση αυτή θα περιγραφούν επίκτητες θρομβοφιλικές διαταραχές με ιδιαίτερα επιδημιολογικά, κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία ενισχύουν τη σημασία της μεθοδικής προσέγγισης κατά το σχεδιασμό της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της θρόμβωσης.

Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση

Αν και το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης περιγράφηκε το 13^ο αιώνα, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της VTE άρχισαν να τεκμηριώνονται από τη δεκαετία του '50, με την εφαρμογή της αντιπηκτικής αγωγής και τις διαφορές στην ανταπόκριση των ασθενών.⁹ Μέχρι τη δεκαετία του '90, οι παρατηρήσεις ενισχύθηκαν με την έρευνα της αι-

μοστατικής ισορροπίας στην πήξη και ινωδόλυση μεταξύ «ενεργοποίησης» και «αναστολής», την ανακάλυψη των φυσικών ανασταλτών της πήξης και των γενετικών και επίκτητων διαταραχών που προδιαθέτουν σε θρόμβωση. Η κληρονομική θρομβοφιλία συνδέεται αιτιολογικά με συγγενείς διαταραχές των φυσικών ανασταλτών και παραγόντων της πήξης και συνήθως δεν ενοχοποιείται για υποτροπιάζουσα VTE.¹⁰ Αντίθετα, η επίκτητη θρομβοφιλία, μερικές φορές, συνδέεται με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις και για το λόγο αυτό η μελέτη των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου αυτής έχει σημασία για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη.¹¹ Μέχρι σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός κληρονομικών, επίκτητων και μικτών παραγόντων ή διαταραχών, αναστρέψιμων ή μη, αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης VTE (Πίνακας 1).

Το 1992, η ομάδα THRIFT (Thromboembolic Risk Factors Consensus Group) ομαδοποίησε τους επίκτητους παράγοντες κινδύνου VTE και το 2008 η ACCP (American College of Chest Physicians), τους επικαιροποίησε, αντικαθιστώντας το κάπνισμα με την οξεία νόσο (Πίνακας 2).¹²

Αν και οι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου συνδέονται αιτιολογικά με το μεγαλύτερο ποσοστό των συνολικών

Πίνακας 1. Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για VTE

Κληρονομικοί	Επίκτητοι	Μικτοί
Έλλειψη AT	Μεγάλη ηλικία	Υψηλά επίπεδα FVIII
Έλλειψη πρωτεΐνης C	Κακοήθεια	Υψηλά επίπεδα FIX
Έλλειψη πρωτεΐνης S	Χειρουργείο, τραύμα, ακινητοποίηση	Υψηλά επίπεδα FXI
FV Q506	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	Υψηλά επίπεδα TAFI ^d
FII G20210A	Κύηση και λοχεία	APC-R ^e
SNPs ^a	COPs ^b , HRT ^c	Υπερομοκυστιναιμία

^aSNPs: πολυμορφισμοί μονής αλυσού (single strand polymorphisms), ^bCOPs; συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία (combined oral contraceptives), ^cHRT: ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (hormone replacement therapy), ^dTAFI: αναστολέας ινωδόλυσης από τη θρομβίνη ενεργοποιούμενος (thrombin activatable fibrinolytic inhibitor), ^eAPC-R: αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein C-resistance).

Πίνακας 2. Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου για VTE σύμφωνα με την ACCP

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

περιπτώσεων VTE, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με θρόμβωση σε ηλικία <40 ετών ή νέοι ασθενείς με ιδιοπαθές επεισόδιο θρόμβωσης έχουν κληρονομική θρομβοφιλία.¹³ Κατά συνέπεια, η ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου θρόμβωσης έχει σημασία στο σχεδιασμό της αιτιολογικής διερεύνησης αυτού. Επιπρόσθετα, όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μεγαλώνει ο κίνδυνος εμφάνισης VTE και αυτό σχετίζεται με την αύξηση προπηκτικών παραγόντων χωρίς την ταυτόχρονη αύξηση των φυσικών ανασταλτών της πήξης, την αύξηση της μάζας σώματος και τον περιορισμό της κινητικότητας λόγω νόσου. Ως αποτέλεσμα αυτού, η επίπτωση του πρώτου επεισοδίου VTE σε πληθυσμό ηλικίας 25-35 ετών είναι 30 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, μεταξύ 50-59 ετών είναι 62 ανά 100.000 άτομα και μεταξύ 70-79 ετών είναι 300-500 περιπτώσεις ανά 100.000, ενώ αυξάνει δραματικά μετά την ηλικία των 80 ετών.¹⁴

Παρά την αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης θρόμβωσης όταν υπάρχουν 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 στην πλειονότητα των ασθενών με VTE ταυτοποιείται προσωρινός ή μόνιμος προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου, στο 26% αυτών η θρόμβωση χαρακτηρίζεται ιδιοπαθής.¹⁵ Το σημαντικό ποσοστό ιδιοπαθούς VTE συνεπάγεται τη μη πλήρη έως σήμερα αποσαφήνιση της παθοφυσιολογικής βάσης της VTE. 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 μπορούσαν να διευρύνουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της VTE και να ερμηνεύσουν περαιτέρω τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της θρόμβωσης.¹⁶

Από το σύνολο των επίκτητων παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση, ξεχωρίζει μια υποομάδα, η οποία από τη

δεκαετία του '60 μέχρι σήμερα σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες, συνδέθηκε παθογενετικά με την υπερπηκτικότητα του Virchow (Πίνακας 3).¹⁷

Η κακοήθεια και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (antiphospholipid syndrome, APS) αποτελούν μη αναστρέψιμες θρομβοφιλικές διαταραχές και η κλινική τους πορεία και πρόγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εκδήλωση ή όχι θρομβοεμβολικής νόσου. Επιπλέον, η κύηση και λοχεία, τα COPs και η HRT, προκαλούν αναστρέψιμη υπερπηκτικότητα αλλά μόνο η πρόληψη της θρόμβωσης μπορεί να αποτρέψει τη δυνητικά θανατηφόρα ή χρόνια πορεία της.

Επίκτητη θρομβοφιλία και νεοπλασματικά νοσήματα

Η θρομβοφιλία λόγω κακοήθειας έχει διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση.¹⁸ Η εκδήλωσή της συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, αφού η VTE και οι επιπλοκές της στον καρκίνο αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου.¹⁸ 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.^{19,20} Επιπλέον, το 25% των ασθενών με VTE έχουν υποκείμενη κακοήθεια και μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με αυτούς που έχουν κακοήθεια χωρίς θρομβωτικές επιπλοκές.²¹ 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.²² Μόνο η χημειοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο VTE στους ασθενείς με συμπαγείς κακοήθειες, κατά 7% έως 11%.²³ Ασθενείς με νεοπλασμάτα εγκεφάλου ή αδενοκαρκίνωμα 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

Πίνακας 3. Κυριότερα αίτια επίκτητης θρομβοφιλίας και σχετικός κίνδυνος θρόμβωσης

Επίκτητοι παράγοντες	Σχετικός κίνδυνος	Βιβλιογραφική αναφορά
Κακοήθεια	4-20	Blom et al, 2005 ¹⁸
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	3-10	Ginsberg et al, 1995 ⁵¹
COPs	4-7	Sartwell et al, 1969 ⁶⁵
Κύηση και λοχεία	3-5	McCull et al, 1997 ⁵⁷
HRT	2-5	Grodstein et al, 1996 ⁷¹

επιτολής μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα, θρομβωτική μη μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα και θρόμβωση ηπατικών φλεβών.²⁴

Η μοριακή και κυτταρική παθοφυσιολογία της θρόμβωσης στον καρκίνο δεν είναι προς το παρόν πλήρως αποσαφηνισμένη, ωστόσο είναι γνωστή η ενδογενής ιδιότητα των καρκινικών κυττάρων να αλληλεπιδρούν με μια σειρά κυτταρικών στοιχείων και να ενεργοποιούν το μηχανισμό πήξης, δράση η οποία σχετίζεται με την παραγωγή του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF), παραγόντων με προπηκτική δράση και κυτταροκινών με προφλεγμονώδη δράση.²⁵ Η θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια πρέπει να προσαρμόζεται στους παράγοντες κινδύνου και το θρομβοφιλικό ιστορικό του ασθενή. Σύμφωνα με τη μελέτη CLOT, στους ασθενείς με κακοήθεια και οξεία VTE, οι ηπαρίνες χαμηλού-μοριακού βάρους (low-molecular weight heparins, LMWHs) υπερτερούν των κουμαρινικών, γιατί προλαμβάνουν πιο αποτελεσματικά την υποτροπή χωρίς αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών.²⁶ Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη ότι η κακοήθεια είναι ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου πρώιμης-εντός του 1^{ου} εξαμήνου-αλλά και όψιμης υποτροπής, η αντιπηκτική αγωγή στον ασθενή με κακοήθεια πρέπει να συνεχίζει όσο το νόσημα δεν είναι σε ύφεση και ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός.²⁷

Επίκτητη θρομβοφιλία και αιματολογικές κακοήθειες

Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (myeloproliferative neoplasms, MPNs), το πολλαπλούν μυέλωμα (multiple myeloma, MM) και η νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) χαρακτηρίζονται από θρομβοφιλική διάθεση με ιδιαίτερα επιδημιολογικά, κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά.

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

Τα MPNs του τύπου της αληθούς πολυκυτταραιμίας (polycythemia vera, PV) και ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμίας (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.^{28,29} Το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάγνωση ή στην πορεία του MPN. 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.³⁰ Οι αρτηριακές θρομβώσεις αντιπρο-

σωπεύουν 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. Η συμμετοχή της μικροκυκλοφορίας, που είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς με ET, εκφράζεται ως ερυθρομελαλγία, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, παροδικές οπτικές ή ακουστικές διαταραχές, υποτροπιάζουσα κεφαλαλγία, και περιφερική παραισθησία.³¹ Η παθογένεση της θρόμβωσης στα MPNs είναι πολυπαραγοντική. Οι ρεολογικές διαταραχές λόγω της αυξημένης ερυθροκυτταρικής μάζας στην PV, η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης δρουν συνεργικά και αυξάνουν τη θρομβωτική διάθεση στα MPNs.³² Η θρομβοκυττάρωση και ο υψηλός αιματοκρίτης δεν συνδέονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση θρόμβωσης.³³ Επιπλέον, είναι κοινά αποδεκτό ότι ασθενείς με ET και αιμοπετάλια $>1.500 \times 10^9/L$ παρουσιάζουν αιμορραγική διάθεση, που οφείλεται σε επίκτητη νόσο von Willebrand. Αντίθετα, σύμφωνα με την αναδρομική μελέτη ECLAP (European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera) σε ασθενείς με PV, αριθμός λευκοκυττάρων $>10 \times 10^9/L$ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.³⁴ Ειδικότερα, αριθμός λευκοκυττάρων $>10 \times 10^9/L$,³⁶ η μετάλλαξη JAK2V617F στην ET και ένα υψηλό φορτίο των αλληλομορφών V617F στην ET και την PV, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.³⁵⁻³⁷ Στους ασθενείς με τη μετάλλαξη JAK2V617F, ανιχνεύονται ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων αποδεικνύεται από την υπερέκφραση μεμβρανικών μορίων προσκόλλησης, όπως η $\beta 2$ -ιντεγκρίνη-CD11b και την αύξηση των επιπέδων ελαστάσης και μυελοϋπεροξειδάσης.³⁸ Ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων φαίνεται να έχουν κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού. Ασθενείς με PV και ET έχουν αυξημένη νεφρική απέκκριση των κυριότερων μεταβολιτών της θρομβοξάνης A2, η οποία καταστέλλεται με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης.³⁹

Πολλαπλούν Μυέλωμα

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 θρομβογόνο δράση της ανοσορρυθμιστικής θεραπείας στο MM δεν είναι αποσαφηνισμένη, ωστόσο φαίνεται να συμμετέχει η αύξηση της έκφρασης του TF και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα.⁴⁰ Η θαλιδομίδη αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων von Willebrand και FVIII προκαλώντας επίκτητη APC-R και τροποποιεί τα επίπεδα της κυκλοοξυγενάσης-2.⁴¹ 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. Επιπλέον, η παραπρωτεΐνη συμμετέχει παθογενετικά στη θρόμβωση, λόγω υπεργλοιότητας, παθολογικής αλληλεπίδρασης με το ινώδες, σχηματισμού αντισωμάτων με προπηκτική δράση και αύξησης των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών.⁴¹ Κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά στο μηχανισμό πρόκλησης αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης στο MM, με τη συμμετοχή του ενδοθηλίου, αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, θα μπορούσαν να εξηγήσουν την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης στο MM.⁴²

Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία

Η νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (PNH) είναι μια σπάνια κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζεται από ενδοαγγειακή αιμόλυση, μυελική ανεπάρκεια και θρομβωτικές εκδηλώσεις. Η κύρια μοριακή βλάβη της PNH εντοπίζεται στο γονίδιο PIG-A (phosphatidyl inositol glycan-group A), οι μεταλλάξεις του οποίου αναστέλλουν τη σύνθεση της γλυκοσυλφοσατιδυλοϊνοσιτόλης (GPI), που χρησιμεύει ως «άγκυρα» για την πρόσδεση μιας ομάδας πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη.⁴³ Δύο από τα μόρια που δεν προσδένονται στην κυτταρική μεμβράνη είναι το CD55 και το CD59, που ρυθμίζουν τη δράση του συμπληρώματος. 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.⁴⁴ Το σύνδρομο Budd-Chiari αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της νόσου.⁴⁵ Αν και ο παθογενετικός μηχανισμός της θρόμβωσης στην PNH δεν είναι ξεκάθαρος, ο PNH κλώνος ενοχοποιείται για βλάβη των GPI-ελλειμματικών ενδοθηλιακών κυττάρων με τη συμμετοχή του συμπληρώματος, που ευθύνεται για την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και των αιμοπεταλίων, σχηματισμό προπηκτικών μικροσωματιδίων (procoagulant microparticles), μείωση του ανασταλτή του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) και ανεπαρκή ινωδόλυση.⁴⁶ Την παθογενετική συμμετοχή του PNH κλώνου στις θρομβωτικές επιπλοκές της νόσου, επιβεβαιώνει η πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών και η θεαματική βελτίωση της πρόγνωσης, μετά τη θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα eculizumab, που αναστέλλει το συμπλήρωμα.⁴⁷ Σε κάθε ασθενή με ιδιοπαθή φλεβική ενδοκοιλιακή 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

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (antiphospholipid syndrome, 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).⁴⁸ Τα LA προκαλούν συνήθως VTE και οι aCLs αρτηριακή θρόμβωση. Επιπλέον, η παρουσία του LA αυξάνει την πιθανότητα θρόμβωσης κατά 5% έως 16% σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη συστηματικού ερυθματώδους λύκου ή κληρονομικής θρομβοφιλίας.^{49,50} Η VTE αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση του APS. Το 30% των ασθενών με APS θα εκδηλώσει VTE, ενώ από το σύνολο των ασθενών με VTE, 5,2% έως 30% έχουν aPLs.⁴⁹ Η φλεβοθρόμβωση στο 50% των περιπτώσεων είναι εν τω βάθει, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί και ως μασχαλαία, οφθαλμική ή ηπατική φλεβική θρόμβωση και θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου.⁵¹ Το 30% των ασθενών με APS θα εκδηλώσει αρτηριακή θρόμβωση.⁵² Ιδιαίτερα, σε νέους ασθενείς, η εγκεφαλική θρόμβωση μπορεί να εκδηλωθεί με πολλαπλά ισχαιμικά AEE και πρόωμη άνοια ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το 17% των γυναικών με εκδήλωση AEE σε ηλικία <50 ετών, έχουν θετικό LA και μεγαλύτερο κίνδυνο για AEE εάν καπνίζουν ή λαμβάνουν COPS.⁵³ Επιπλέον, το 10% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρώτο επεισόδιο εμφράγματος μυοκαρδίου, έχουν θετικά aPLs. Άλλες σοβαρές αρτηριακές εκδηλώσεις του APS είναι η απόφραξη της μεσεντερίου αρτηρίας, το έμφρακτο των επινεφριδίων, η ισχαιμία εντέρου και η θρόμβωση της υποκλειδίου αρτηρίας.⁵⁴ Επιπλέον, η θρομβοφιλική διάθεση του APS επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της κύησης λόγω πολλαπλών επιπλοκών και χαρακτηρίζεται από υψηλή πιθανότητα υποτροπής.⁵¹

Η θρομβοφιλία στο APS είναι ανοσολογικής αρχής και 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 I (β2-GPI), ακολουθεί ένας καταρράκτης αντιδράσεων από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια που οδηγούν σε φλεγμονώδη αντίδραση. Στη φλεγμονώδη αντίδραση συμμετέχουν προπηκτικές διαταραχές των παραγόντων πήξης-ινωδόλυσης καθώς και προπηκτικοί παράγοντες των ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων που συμμετέχουν στη θρομβοφιλική διάθεση.⁵⁵ Νεότερα δεδομένα στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου θα μπορούσαν να αποτελέσουν μελλοντικούς θεραπευτικούς

στόχους του APS.⁵⁵ Η κλινικοεργαστηριακή τεκμηρίωση του APS και η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών του, είναι μείζονος σημασίας και ακολουθεί τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Επίκτητη θρομβοφιλία στην κύηση και λοχεία

Η κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά την περιγεννητική περίοδο είναι η VTE. Ανά 100.000 κύσεις, 1,2 έως 4,7 γυναίκες καταλήγουν από PE.⁵⁶ 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 100.000.⁵⁶ Η θρόμβωση στην κύηση είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται σε φυσιολογικές αλλαγές που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα λόγω αύξησης των παραγόντων πήξης και APC-R, μείωσης της πρωτεΐνης S και αύξησης των ανασταλτών της ινωδόλυσης, οι οποίες παραμένουν μέχρι και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.⁵⁷ Το υπερπηκτικό περιβάλλον της κύησης ενισχύεται από ανατομικές αλλαγές που οδηγούν σε φλεβική στάση, αλλά και συνοδούς της κύησης παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η ακινητοποίηση και η καισαρική τομή. Στο 50% των VTE της περιγεννητικής περιόδου ανιχνεύεται κληρονομική θρομβοφιλική διαταραχή. Ο FV Q506, η FII G2010A και η κληρονομική έλλειψη των φυσικών ανασταλτών, πολλαπλασιάζουν τον κίνδυνο για VTE στην κύηση και λοχεία, σε σχέση με τον αντίστοιχο σχετικό κίνδυνο θρόμβωσης στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, στο 44% των ασθενών με θρόμβωση στην κύηση και προηγούμενο ιστορικό VTE ανιχνεύεται ο FV Q506, ενώ η FII G2010A ανιχνεύεται στο 17% όλων των επεισοδίων VTE στην κύηση.^{58,59} Η κύρια επίκτητη θρομβοφιλική διαταραχή που αυξάνει τον κίνδυνο VTE στην κύηση είναι το APS.⁵³ Γυναίκες με aPLs διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για VTE στην κύηση και υψηλότερο στη λοχεία. Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για θρόμβωση στην κύηση και λοχεία είναι το LA, με επίπτωση VTE και ισχαιμικού ΑΕΕ, 1,46% και 0,32% αντίστοιχα, ανά έτος.⁶⁰ Το APS στην κύηση ευθύνεται και για άλλες μητρικές μαιευτικές επιπλοκές όπως προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP, πρόωρη ρήξη υμένων και χορεία λοχείας καθώς και για εμβρυικές επιπλοκές όπως επανειλημμένες αυτόματες αποβολές, αποκόλληση πλακούντα, ολιγοϋδράμνιο, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρο θάνατο και νεογενική θρόμβωση. Ειδικότερα, το 15% των καθ' έξιν αποβολών έχουν ως αίτιο το APS.⁶¹ Από τα aPLs, πιο συχνά το LA με υψηλό τίτλο ενοχοποιείται για αποβολές 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου, ενώ το δευτεροπαθές APS αυξάνει κατά 3 φορές τον κίνδυνο καθ' έξιν αποβολών κυρίως μετά την 20^η εβδομάδα κύησης.^{62,63} Η θεραπευτική χορήγηση LMWH στην κύηση με VTE είναι επιβεβλημέ-

νη, όπως και η θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της κύησης και λοχείας σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό VTE ή APS. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες από το ACCP, οι γυναίκες με ιστορικό APS και ιστορικό αυτόματης αποβολής, θα πρέπει να λαμβάνουν κατά την κύηση θρομβοπροφύλαξη με LMWH ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και χαμηλή δόση ασπιρίνης.⁶⁴ Σε κάθε άλλη περίπτωση, 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 και λήψη COPs ή HRT

Από το τέλος της δεκαετίας του '60, σειρές επιδημιολογικών μελετών απέδειξαν ότι τα COPs συνδέονται με 4 έως 7 φορές αύξηση του κινδύνου VTE, στο γυναικείο πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας στον οποίο, χωρίς COPs, η επίπτωση της VTE δεν ξεπερνά τις 3 περιπτώσεις ανά 10.000 ανά έτος.^{65,66} Η αρχική συσχέτιση της αιθυλοιστραδιόλης (ethinylestradiol, EED) με την αύξηση του κινδύνου VTE, οδήγησε κατά τις δεκαετίες '60 και '70, στη σταδιακή μείωση της περιεκτικότητάς της από τα 150 στα 20 μg, με παράλληλη μείωση του κινδύνου VTE.⁶⁷ Η ταυτόχρονη τροποποίηση της δόσης και του τύπου των προγεστεροειδών με αυτά της 2^{ης} (levonorgestrel), 3^{ης} γενιάς (gestodene, desogestrel, norgestimate), ή 4^{ης} γενιάς (drospirenone), όχι μόνο δεν μείωσε περαιτέρω τον κίνδυνο VTE αλλά τα COPs 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς είναι 1,5 φορές πιο θρομβογόνα από της 2^{ης}.^{68,69} Ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης των COPs σχετίζεται με τη επίδρασή τους στο μηχανισμό πήξης, λόγω 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, όλα τα νεότερα COPs αυξάνουν τον κίνδυνο VTE, ανάλογα με τη δόση της EED και τον τύπο του προγεστεροειδούς που περιέχουν, ιδιαίτερα κατά το πρώτο έτος χορήγησής τους.⁷⁰ Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει μη θρομβογόνο σκεύασμα COP για γυναίκες με συνυπάρχουσα κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία, όπου ο κίνδυνος VTE γίνεται πολλαπλάσιος, και 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.⁷¹ 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.⁷² Η μείωση του θρομβωτικού κινδύνου επί ενδοδερμικής χορήγησης, σε σύγκριση με την από του στόματος αγωγή, δεν έχει τεκμηριωθεί προς το παρόν. Επιπλέον, δεν είναι γνωστό, ποιες από τις γυναίκες που λαμβάνουν HRT, έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο VTE.⁷³ 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.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου και η έρευνα της παθοφυσιολογικής συμμετοχής τους στην εκδήλωση της θρομβοεμβολικής νόσου, συνεχίζουν να αποτελούν τη βάση κλινικών μελετών για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της θρόμβωσης με στόχο τη μείωση των θανάτων και των χρόνιων επιπλοκών. Δεδομένου ότι η VTE είναι η κύρια αιτία θανάτου των νοσηλεύμενων ασθενών που θα μπορούσε να προληφθεί, έχει μεγάλη σημασία για το σχεδιασμό της θρομβοπροφύλαξης η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση σε κάθε ασθενή που εκτίθεται παροδικά στον πρόσθετο θρομβογόνο κίνδυνο έκτακτων καταστάσεων όπως χειρουργείο, τραύμα και ακινητοποίηση. Ειδικότερα, η επίκτητη θρομβοφιλία ως ένας από τους 3 παράγοντες της τριάδας του Virchow, μπορεί σε συνδυασμό με τον αγγειακό τραυματισμό και τη φλεβική στάση, να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο θρόμβωσης παροδικών παραγόντων κινδύνου. Στα τεκμηριωμένα μοντέλα βαθμολόγησης κινδύνου θρόμβωσης, που στοχεύουν στην εκτίμηση του κινδύνου VTE και τη βέλτιστη περιεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη, η κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία και το προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης έχουν τον υψηλότερο βαθμό επικινδυνότητας για θρόμβωση. Το μείζον χειρουργείο έχει μέτριο βαθμό κινδύνου και μικρότερο κίνδυνο έχει η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία, η ακινητοποίηση, τα αντισυλληπτικά δισκία και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.⁷⁴ Στον αντίποδα του θρομβωτικού κινδύνου βρίσκονται οι αιμορραγικές επιπλοκές της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με θετικό αιμορραγικό ιστορικό, προηγούμενο ιστορικό θρομβοπενίας από ηπαρίνη, θρομβοπενία, νεφρική ανεπάρκεια και ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Κατά συνέπεια, ο τύπος και η διάρκεια της περιεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με επίκτητη ή κληρονομική θρομβοφιλία πρέπει να εξατομικεύεται και να βασίζεται στις παραμέτρους που καθορίζουν τη σχέση οφέλους και κινδύνου της αντιπηκτικής αγωγής.

Τα τελευταία χρόνια τεκμηριώνεται σταδιακά η σημασία των προγνωστικών μοντέλων κινδύνου θρόμβωσης στους ασθενείς με κακοήθες νόσημα. Σύμφωνα με τις

κατευθυντήριες οδηγίες των NCCN (National Comprehensive Cancer Network) και ASCO (American Society of Clinical Oncology), όλοι οι ασθενείς με καρκίνο που νοσηλεύονται ή υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με LMWH, εάν δεν υπάρχει αντένδειξη.^{75,76} Ωστόσο δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης στους περιπατητικούς ασθενείς με κακοήθεια, εκτός των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα που λαμβάνουν αντιμυελωματική αγωγή που περιλαμβάνει θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη.⁷⁵ Με τη μελέτη του Khorana και συν., σε 2.701 ασθενείς με καρκίνο υπό χημειοθεραπεία, το προγνωστικό μοντέλο κινδύνου εκδήλωσης θρόμβωσης με τη χρήση 5 ανεξάρτητων μεταβλητών (εντόπιση καρκίνου, αριθμός PLTs, Hb, WBCs και BMI), μείωσε σημαντικά την επίπτωση της θρόμβωσης στους περιπατητικούς ασθενείς.⁷⁷ Κατά συνέπεια, η εφαρμογή προγνωστικών μοντέλων εκτίμησης κινδύνου θρόμβωσης στους μη νοσηλεύόμενους ασθενείς με κακοήθεια ή σε αυτούς που είναι υποψήφιοι για αντινεοπλασματική αγωγή, με τη καταγραφή των ενδογενών, εξωγενών και βιολογικών παραγόντων κινδύνου ανά ασθενή έχει πολλά να προσφέρει στην πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών.

Η επίκτητη θρομβοφιλία ανεξάρτητα από τον παροδικό ή μόνιμο αιτιολογικό της υπόστρωμα, μπορεί να γίνει μια «χρόνια νόσος», μετά την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου θρόμβωσης. Τη χρονιότητα προκαλεί η υψηλή νοσηρότητα επί VTE λόγω ανάπτυξης μεταφλεβιδικού συνδρόμου και δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών. Επιπρόσθετα, η VTE ως χρόνιο νόσημα υποτροπιάζει, με αθροιστικό ποσοστό υποτροπής 30% κατά την πρώτη δεκαετία.⁷⁸ Η VTE που υποτροπιάζει έχει διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου από αυτά του πρώτου επεισοδίου.⁷⁹ Η συχνότητα της πρώιμης υποτροπής είναι υψηλότερη και έχει διαφορετικά αίτια από την όψιμη υποτροπή.⁸⁰ Η κληρονομική θρομβοφιλία συνήθως, δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής, εκτός από την ομοζυγωτία ή τη διπλή ετεροζυγωτία για τον FV Q506 και FII G2010A και την έλλειψη ATIII. Αντίθετα, οι άρρενες με πρώτο ιδιοπαθές επεισόδιο θρόμβωσης, η κακοήθεια και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχουν αποδεδειγμένη υψηλή συσχέτιση με όψιμη υποτροπή.¹³ Η εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής της VTE σε κάθε ασθενή με επίκτητη θρομβοφιλία εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του πρώτου επεισοδίου (παράγοντες κινδύνου, τύπος VTE) και τον κίνδυνο διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με τα ενδογενή χαρακτηριστικά του ασθενή. Είναι δε απαραίτητη για τον καθορισμό της βέλτιστης διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής και την πρόληψη υποτροπής, χωρίς την ταυτόχρονη αύξηση του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών.

Acquired thrombophilia

by Irimi Konstantinidou,¹ Maria Liga,² Athina Mougiou¹

¹*Blood Center, University Hospital of Patras, Rion, Greece,*

²*Haematology Unit, University Hospital of Patras, Rion Greece*

ABSTRACT: Thrombophilia is a hypercoagulable state leading to a thrombotic tendency. Acquired thrombophilia is more common than inherited thrombophilia and should be considered when evaluating patients with thrombosis. A significant proportion of thromboembolism events occur in patients with cancer and hematological malignancies and increase the morbidity and mortality. The pathogenesis of thrombosis in cancer, myeloproliferative neoplasms (MPNs), multiple myeloma (MM) and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is different and multifactorial and the thrombotic risk varies according to the type of malignancy and its disease stage, and is increased by concomitant patient-related thrombotic risk factors. Pregnancy and postpartum period, combined oral contraceptives (COPs) and hormone replacement therapy (HRT), carry an increased risk of developing venous thrombosis that is increased still further in patients with thrombophilia. The women with thrombophilia are at increased risk, not only of pregnancy-related venous thromboembolism, but also other vascular pregnancy complications, including fetal loss, intrauterine growth restriction and thrombotic microangiopathies. The thrombotic risk of COCs is dependent upon the presence of an undelying hereditary thrombophilia, the estrogen dose, and generation of progestin. Antiphospholipid syndrome (APS) is the most prevalent acquired thrombophilia and thrombotic complications are the most common cause of death in APS. Additionally, fetal loss and pregnancy morbidity are serious complications of APS, with particular clinical importance. Acquired thrombophilia is a medical challenge and requires vigilance. The optimal primary and secondary prevention of thrombosis in acquired thrombophilia is based on individualized assessment of all risk factors and informed decision for the initiation and duration of anticoagulants.

Βιβλιογραφία

1. Brouwer JL, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, Van Der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med.* 2006; 145:807–815.
2. Ferrieres J, Cambou JP, Ruidavets JB, Pous J. Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *Am J Cardiol.* 1995; 75:1202–1205.
3. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke.* 1997; 28:2180–2184.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158:585–593.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Venous thromboembolism in adult hospitalizations-United States, 2007-2009 MMWR. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61:401-404.
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). *Thromb Haemost.* 2007; 98:756-764.
7. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol.* 2006; 134:357–365.
8. Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994; 37:79-92.
9. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32:209–212.
10. Svenson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994; 300:517-522.
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001; 86:452-463.
12. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2008; 133:381-453.
13. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107:9-16.
14. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1991; 151:933–938.
15. Heit JA, O’Fallon M, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1245–1248.
16. Key NS. Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 35:342-345.

17. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis-current understanding from an epidemiological view. *Br J Haematol.* 2010; 149:824-833.
18. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:2471-2478.
19. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood.* 1983; 62:14-31.
20. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1782-1787.
21. Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states. *Clin Chest Med.* 2010; 31:659-673.
22. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002; 4:465-473.
23. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4848-4857.
24. Buller HR, van Doornmaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:246-254.
25. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31:104-110.
26. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:146-153.
27. Guyatt G, Norris S, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines, 9th ed. American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141:53-70.
28. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2224-2232.
29. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005; 353:33-45.
30. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood.* 2008; 111:4922-4929.
31. Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern Emerg. Med.* 2010; 5:177-184.
32. Marchetti M, Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008; 36:148-159.
33. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol.* 2007; 136:249-259.
34. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with Polycythemia Vera. *Blood.* 2007; 109:2446-2452.
35. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors and JAK2 mutation status. *Blood.* 2007; 109:2310-2313.
36. Antonioli E, Guglielmelli P, Poli G, et al. Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2008; 93:41-48.
37. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia.* 2007; 21:1952-1959.
38. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood.* 2000; 96:4261-4266.
39. Landolfi R, Ciabattoni G, Patrignani P, et al. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo. *Blood.* 1992; 80:1965-1971.
40. Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol.* 2009; 145:151-163.
41. Fujita J, Mestre JR, Zeldis JB, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Thalidomide and its analogues inhibit lipopolysaccharide-mediated induction of cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res.* 2001; 7:3349-3355.
42. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008; 22:414-423.
43. Van Bijnen ST, Van Heerde WL, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Thromb Haemost.* 2012; 10:1-10.
44. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005; 106:3699-3709.
45. Hoekstra J, Leebeek FWG, Plessier A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari Syndrome: Findings from a cohort study. *J Hepatol.* 2009; 51:696-706.
46. Hill A, Kelly R, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013; 121:4985-4996.
47. Brodsky RA, How I, treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2009; 113:6522-6527.
48. Miyakis S, Lockshin D, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306.
49. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, et al. Risk of venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus--a meta-analysis. *Lupus.* 1997; 6:467-473.
50. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus.* 1998; 7:15-22.
51. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995; 86:3685-3691.
52. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during

- a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1428-1432.
53. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 117:303-308.
 54. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol.* 1995; 38:119-124.
 55. Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368:1033-1044.
 56. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014; 123:414-421.
 57. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997; 78:1183-1188.
 58. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132:171-196.
 59. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, Van der Meer J, Büller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol.* 2001; 113:553-555.
 60. Clowse ME, Magder L, Witter FR, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:293-299.
 61. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2012; 119:2624-2632.
 62. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376:1498-1509.
 63. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a meta-analysis. *J Rheumatol.* 2006; 33:2214-2221.
 64. Baters SM, Greer S, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy-antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141:691-736.
 65. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, et al. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol.* 1969; 90:365-380.
 66. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:692-699.
 67. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. *Br Med J.* 1980; 280:1157-1161.
 68. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:1527-1535.
 69. Bird ST, Delaney JA, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? *J Thromb Haemost.* 2013; 11:1059-1068.
 70. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347:f5298.
 71. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996; 348:983-987.
 72. Douketis J. Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol.* 2005; 12:395-400.
 73. Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142C:76-82.
 74. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Ame J Surgery.* 2010; 199:3-10.
 75. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:5490-5505.
 76. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE pro-phylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist.* 2007; 12:1361-1370.
 77. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111:4902-4907.
 78. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012; 87:63-67.
 79. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007; 92:199-205.
 80. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2008; 133:381-453.