

Έλεγχος θρομβοφιλίας: σε ποιούς, πότε και γιατί

Γρηγόρης Θ. Γεροτζιάφας,^{1,2} Ελευθερία Λευκού²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) είναι μια πολυπαραγοντική και απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Η παρουσία κάποιων αιματολογικών διαταραχών που σχετίζονται με την κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία καθορίζει τον κίνδυνο υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής σε επιλεγμένους ασθενείς. Η διάγνωση της θρομβοφιλίας συμβάλει στη διαμόρφωση της βέλτιστης απόφασης σχετικά με τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας. Η διερεύνηση της κληρονομικής θρομβοφιλίας σε ασυμπτωματικά μέλη οικογενειών των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με κληρονομική θρομβοφιλία θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής, κυρίως όταν εκτίθενται σε καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης (π.χ. ορμονική θεραπεία, μακράς διάρκειας ταξίδια με αεροπλάνο κ.λπ.). Μεταξύ των πολυάριθμων γονιδιακών πολυμορφισμών που έχουν περιγραφεί ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου ΦΘΝ συνιστάται να διερευνώνται – στα άτομα για τα οποία υπάρχει η σχετική ένδειξη – μόνον η παρουσία της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης και της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden (που σχετίζεται με το φαινότυπο της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C). Σε επιλεγμένους ασθενείς, η μέτρηση των επιπέδων των φυσικών ανασταλτών της πήξης (αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S) είναι επίσης μέρος της εργαστηριακής διερεύνησης της κληρονομικής θρομβοφιλίας. Οι πιο κοινή επίκτητη αιματολογική διαταραχή που σχετίζεται με τον κίνδυνο ΦΘΝ και επίσης με τον κίνδυνο επιπλοκών της κύησης είναι η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου ή/και η παρουσία αντικαρδιολιπιδικών αντισωμάτων καθώς αντισωμάτων εναντίον της β2 γλυκοπρωτεΐνης I. Ο σχετικός κίνδυνος ΦΘΝ είναι διαφορετικός για κάθε μία από τις αιματολογικές διαταραχές που σχετίζονται με θρομβοφιλία. Σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις των εμπειρογνομόνων θα πρέπει να γίνεται εργαστηριακή διερεύνηση για την παρουσία των αιτιών κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας που αναφέρθηκαν σε επιλεγμένους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην ερμηνεία των εργαστηριακών αποτελεσμάτων, όταν η διερεύνηση της θρομβοφιλίας γίνεται σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της ΦΘΕ, ενώ βρίσκονται σε αντιπηκτική αγωγή, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και κατά τη διάρκεια της ορμονικής θεραπείας.

Haema 2014; 5(1): 35-40 Copyright EAE

Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) είναι ένα πολυπαραγοντικό, σοβαρό, και δυνητικά θανατηφόρο νόσημα. Η σφαιρική αντιμετώπιση της ΦΘΝ στοχεύει στην πρωτογενή πρόληψη, στην έγκαιρη διάγνωση, και στην αποτελεσματική θεραπεία κατά την οξεία φάση και κατά

την περίοδο που ο κίνδυνος υποτροπής είναι αυξημένος.

Σύμφωνα με τον κανόνα του Virchow η θρόμβωση συμβαίνει όταν συνυπάρχουν τρεις αναγκαίες συνθήκες: βλάβη του τοιχώματος του αγγείου, διαταραχή της ροής και υπερπηκτικότητα του αίματος.

Στους ασθενείς με ΦΘΝ η ιατρική παρέμβαση στοχεύει στην τροποποίηση τουλάχιστον μιας από τις τρεις συνθήκες του Virchow, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος επέκτασης και υποτροπής της θρόμβωσης. Η ανεύρεση των προδιαθεσικών παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΝ είναι το πρώτο βήμα στη διαδικασία εκτίμησης του κινδύνου ΦΘΝ ή του κινδύνου υποτροπής της. Με αυτή την έννοια η κατάταξη ενός ασθενούς σε επίπεδο κινδύνου ΦΘΝ είναι σημαντικό τμήμα της διαδικασίας σφαι-

¹Service d' Hématologie Biologique, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, France

²ER2UPMC, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI, France

Corresponding author: Grigoris T. Gerotziafas, Service d' Hématologie Biologique, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020, Paris, Cedex 20, France. Tel.: +33 156018063; Fax: +33 156016044, E-mail: grigorios.gerotziafas@tnn.aphp.fr

ρικής διάγνωσης του πολυπαραγοντικού νοσήματος που ονομάζεται φλεβική θρομβοεμβολή και είναι ανεξάρτητη από τις τυχόν θεραπευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες σήμερα. Καθώς η υπερπηκτικότητα του αίματος είναι μια από τις τρεις συνθήκες που είναι αναγκαίες για το σχηματισμό του θρόμβου, η εκτίμησή της είναι αναπόσπαστο μέρος της διαγνωστικής διαδικασίας στη ΦΘΝ.

Θρομβοφιλία ονομάζεται η τάση προς υπερπηκτικότητα και υποτροπιάζοντα επεισόδια ΦΘΝ.

Η θρομβοφιλία διακρίνεται σε:

1. *Κληρονομική θρομβοφιλία*, όταν υπάρχει διαταραχή των παραγόντων ή/και των φυσικών ανασταλτών της πήξης που σχετίζεται με γονιδιακές μεταλλάξεις ή πολυμορφισμούς.
2. *Επίκτητη θρομβοφιλία*, όταν υπάρχει επίκτητη διαταραχή που προκαλεί υπερπηκτικότητα του αίματος.

Η διερεύνηση των αιματολογικών διαταραχών – κληρονομικών ή επίκτητων – που σχετίζονται με τη θρομβοφιλία πρέπει να είναι στοχευμένη για να έχει διαγνωστική αξία.¹ Στον παρόν κεφάλαιο θα παρουσιάσουμε τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση της θρομβοφιλίας.

Κληρονομική Θρομβοφιλία

Ο όρος Κληρονομική Θρομβοφιλία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1965 από το Νορβηγό Egeberg² στη δημοσίευση που περιέγραψε για πρώτη φορά την κληρονομική έλλειψη της αντιθρομβίνης (ΑΘ) που τότε είχε ονομαστεί αντιθρομβίνη ΙΙΙ.

Η ΦΘΝ στους ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία εκδηλώνεται τις περισσότερες φορές κάτω από την επίδραση ενός εκλυτικού παράγοντα ή με τη συνύπαρξη ενδογενών παραγόντων κινδύνου.

Οι συχνότερες και σημαντικότερες αιματολογικές διαταραχές κληρονομικής θρομβοφιλίας είναι:

- η έλλειψη αντιθρομβίνης
- η έλλειψη πρωτεΐνης C
- η έλλειψη πρωτεΐνης S

- η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C που οφείλεται στη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (FV Leiden)
- η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης (FII G20210A)
- ή συνδυασμός των παραπάνω μεταλλάξεων.

Άλλες διαταραχές που σχετίζονται με θρομβοφιλία είναι:

- η αύξηση της συγκέντρωσης των παραγόντων της πήξης
- η έλλειψη του παράγοντα XII (FXII)
- η υπερομοκυστεϊναιμία και
- κάποιες μορφές δυσσινωδογοναιμίας.

Οι αιματολογικές διαταραχές που σχετίζονται με τη θρομβοφιλία κατατάσσονται ανάλογα με τον κίνδυνο ΦΘΝ που προκαλούν, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα.

Στο 40%-50% περίπου των ασθενών με ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ιδιοπαθούς ΦΘΝ ανευρίσκονται αιματολογικές διαταραχές που σχετίζονται με κληρονομική θρομβοφιλία.³⁻⁹

Η παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας αυξάνει τον κίνδυνο ΦΘΝ περίπου κατά 7 φορές.^{3,6} Το οικογενειακό ιστορικό ΦΘΝ σε συγγενείς πρώτου βαθμού σε ηλικία <50 ετών, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης, ανεξάρτητα εύρεσης γνωστής θρομβοφιλίας ή μη.^{4,5}

Πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms – SNP), όπως οι Factor V R2 H1299A, Factor V A306G (Hong-Kong), Factor V A306T (Cambridge), GPIIa (HPA-1 L33P) a/b,^{1,3-7} και ο απλότυπος A5 M2 της αννεξίνης,¹⁰ έχουν περιγραφεί ως σχετιζόμενοι με τον κίνδυνο ΦΘΝ ή επιπλοκών της κύησης. Τόσο η υψηλή συχνότητά τους στο γενικό πληθυσμό όσο και μεγάλη ετερογένεια των ασθενών που εντάχθηκαν στις κλινικές μελέτες εκτίμησης του κινδύνου που σχετίζεται με τους πολυμορφισμούς αυτούς, δεν επιτρέπει την ένταξή τους στους αλγόριθμους διάγνωσης της κληρονομικής θρομβοφιλίας.

Πίνακας. Κατάταξη των σημαντικότερων αιματολογικών διαταραχών που σχετίζονται με την κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία σε σχέση με τον κίνδυνο ΦΘΝ.

Υψηλός κίνδυνος ΦΘΝ	Μέσος κίνδυνος ΦΘΝ
Έλλειψη αντιθρομβίνης	Ετερόζυγη μετάλλαξη FV Leiden
Συνδυαστικές κληρονομικές θρομβοφιλίες	Ετερόζυγη μετάλλαξη FII G20210A
Ομόζυγη μετάλλαξη FV Leiden ή FII G20210A	Ετερόζυγη έλλειψη PC
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	Ετερόζυγη έλλειψη PS
Ομόζυγη έλλειψη PC	
Ομόζυγη έλλειψη PS	

Επίκτητη θρομβοφιλία

Οι σημαντικότερες παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν υπερπηκτικότητα και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ή επιπλοκών κατά την κύηση είναι:

- η επίκτητη έλλειψη των φυσικών ανασταλτών της πήξης,
- το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο,
- τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα,
- η παρουσία της μετάλλαξης JAK2 V617F,
- η νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία.

Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο είναι η σημαντικότερη αιματολογική διαταραχή που σχετίζεται με τον κίνδυνο επιπλοκών κατά την κύηση.

Έλεγχος θρομβοφιλίας - Χρειάζεται και πότε?

Ο στόχος του ελέγχου για θρομβοφιλία είναι ο εντοπισμός των ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΝ ή υποτροπής της νόσου, ή επιπλοκών κατά την κύηση που σχετίζονται με την κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία.^{1,7} Το είδος της εργαστηριακής διερεύνησης επηρεάζεται γενικά από:

- την ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΦΘΝ,
- την ύπαρξη εκλυτικού παράγοντα κινδύνου
- τον αριθμό των υποτροπιάζόντων επεισοδίων ΦΘΝ
- την παρουσία οικογενειακού ιστορικού ΦΘΝ.

Κάθε άτομο που εμφανίζει πρώτο μη προκλητό επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε νεαρή ηλικία και αφού πρώτα αποκλειστεί η διάγνωση καρκίνου, θεωρείται ως θρομβοφιλικό, ασχέτως εύρεσης ή μη γνωστής θρομβοφιλίας και ο κίνδυνος υποτροπής της ΦΘΝ είναι αυξημένος.¹

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας δεν πρέπει να γίνεται μαζικά, ή ως έλεγχος ρουτίνας σε μη επιλεγμένα άτομα.¹¹⁻¹⁵ Όταν απαιτείται έλεγχος θρομβοφιλίας, η διερεύνηση πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη διερεύνηση αιματολογικών διαταραχών που σχετίζονται με τουλάχιστον διπλασιασμό του κινδύνου ΦΘΝ. Οι συνηθέστερες από αυτές είναι οι μείζονες θρομβοφιλικές μεταλλάξεις, οι ελλείψεις φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης, και η διάγνωση του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου.

Σε περίπτωση που δεν βρεθεί καμιά από τις κοινές διαταραχές που σχετίζονται με την κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία, τότε και εφόσον κρίνεται απαραίτητο από αιματολόγο εξειδικευμένο στην παθολογία της αιμόστασης, μπορεί ο έλεγχος να επεκταθεί και σε ποιο σπάνιες μεταλλάξεις ή σε συνδυασμό πολυμορφισμών ή στη διερεύνηση άλλων επίκτητων καταστάσεων που αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΝ. Η εργαστηριακή διερεύνηση της κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και η σχετική κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς πρέπει να γίνεται σε κέντρο

εξειδικευμένο στη Θρόμβωση και Αιμόσταση. Σε καμιά περίπτωση ο έλεγχος, αλλά και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, δεν πρέπει να γίνεται μη επιλεκτικά σε ομάδες πληθυσμού που δεν εμπίπτουν στα κριτήρια που αναφέρονται στη συνέχεια.

Σύνοψη Κατευθυντηρίων Οδηγιών

Πώς και πότε πρέπει να γίνεται έλεγχος θρομβοφιλίας?

Η εργαστηριακή διερεύνηση των αιματολογικών διαταραχών που σχετίζονται με κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία περιλαμβάνει:

1. Γενική εξέταση αίματος
2. Μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής
3. Μέτρηση των επιπέδων των φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης
 - α. αντιθρομβίνη (AT),
 - β. πρωτεΐνη C (PC),
 - γ. πρωτεΐνη S (PS),
4. Έλεγχο για την παρουσία αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-resistance) που σχετίζεται με τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden,
5. Έλεγχο για την παρουσία της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης (FIIIG20210A),
6. Έλεγχο για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου, αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2-GP1).

Πότε χρονικά σε σχέση με το θρομβωτικό επεισόδιο πρέπει να γίνονται οι εξετάσεις θρομβοφιλίας?

- Ο έλεγχος με μεθόδους PCR για τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ή της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε χρόνο σε σχέση με το θρομβωτικό επεισόδιο και ανεξάρτητα από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.
- Τα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών της πήξης ελαττώνονται:
 - στην οξεία φάση της θρόμβωσης (ελάττωση της PS)
 - στην κύηση και τη λοχεία (ελάττωση της PS)
 - στη θεραπεία με οιστρογονικά αντισυλληπτικά (ελάττωση της PS)
- Η PC και η PS ελαττώνονται κατά τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K ή όταν υπάρχει έλλειψη της βιταμίνης K που δεν σχετίζεται με θεραπεία με κουμαρινικά.
- Η χορήγηση κλασικής ηπαρίνης προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της AT.

- Η ύπαρξη ηπατοπάθειας, μεταξύ των άλλων διαταραχών της πήξης, προκαλεί και ελάττωση των φυσικών ανασταλτών.
- Η παρουσία νεφρωσικού συνδρόμου προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της AT.
- Οι χρονομετρικές μέθοδοι της πήξης επηρεάζονται από τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα που είναι δραστικά μετά από λήψη από το στόμα και αναστέλλουν εξειδικευμένα τη θρομβίνη (dabigatran) ή τον παράγοντα Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).¹⁶⁻¹⁸ Κατά συνέπεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων της πρωτεΐνης S και έλεγχος για την παρουσία αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ή για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου.
- Οι ελλείψεις PC και PS πρέπει να διερευνώνται τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.
- Η διάγνωση της κληρονομικής έλλειψης της AT, PC ή της PS πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον έχουν αποκλειστεί καταστάσεις που οδηγούν σε επίκτητες ελλείψεις τους.
- Η εξέταση για το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο μπορεί να γίνει και κατά την οξεία φάση της ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής με κλασική ηπαρίνη, ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους ή fondaparinux, εφόσον έχει επιλεγθεί κατάλληλη η μέθοδος για τον έλεγχο του αντιπηκτικού του λύκου και έχει σταθμιστεί ως προς την ελάχιστη συγκέντρωση ηπαρίνης ή fondaparinux ή INR, που δεν την επηρεάζει. Συνεπώς, τουλάχιστον σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ο έλεγχος για το αντιπηκτικό του λύκου πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένο εργαστήριο.
- Η εξέταση για ανίχνευση αντιπηκτικού του λύκου, πρέπει να γίνεται με τουλάχιστον δύο μεθόδους, εκ των οποίων η μία να είναι σίγουρα η DRVVT, σύμφωνα με τις Διεθνείς οδηγίες.¹⁹
- Σε γυναίκες με μαιευτικές επιπλοκές (καθ' εξιν αποβολές, προεκλαμψία, ενδομήτριους θανάτους, κ.λπ.) η διερεύνηση για το μαιευτικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο είναι προτιμότερο να γίνεται χρονικά κοντά στο επεισόδιο, διότι είναι δυνατόν οι τίτλοι των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων να πέφτουν όσο απομακρυνόμαστε χρονικά από την κύηση.²⁰

Σε ποιους ασθενείς συστήνεται έλεγχος θρομβοφιλίας

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες,¹¹⁻¹⁵ η εργαστηριακή διερεύνηση για την παρουσία κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας συστήνεται να γίνεται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. Σε ασθενείς που το πρώτο επεισόδιο ΦΘΝ συνέβη σε

ηλικία μικρότερη των 40 ετών.

2. Σε ασθενείς νεότερους των 60 ετών που παρουσιάζουν το πρώτο επεισόδιο ΦΘΝ χωρίς την παρουσία σημαντικού εκλυτικού παράγοντα κινδύνου ΦΘΝ ή γνωστού ενδογενή παράγοντα κινδύνου για ΦΘΝ. Ο εργαστηριακός έλεγχος θρομβοφιλίας δεν συνιστάται εάν το επεισόδιο ΦΘΝ σχετίζεται με έναν σημαντικό εκλυτικό παράγοντα.
3. Σε ασθενείς με ΦΘΝ που παρουσιάζουν ως μοναδικό παράγοντα κινδύνου ΦΘΝ τη λήψη αντισυλληπτικής αγωγής ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης ή εγκυμοσύνη. Ο εργαστηριακός έλεγχος με τεχνικές άλλες από τις μεθόδους μοριακής βιολογίας (PCR), για κληρονομικά αίτια θρομβοφιλίας, θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον δύο μήνες μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας ή τον τοκετό.
4. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΦΘΝ ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου.
5. Σε ασθενείς χωρίς κίρσους που παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα επιπολής θρομβοφλεβίτιδα.
6. Σε ασθενείς με ΦΘΝ σε ασυνήθιστες περιοχές, όπως θρόμβωση της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή θρόμβωση εγκεφαλικής, μεσεντέριας ή ηπατικής φλέβας.
7. Σε ασθενείς με επαγόμενη από τη βαρφαρίνη νέκρωση του δέρματος και νεογνά με κεραυνοβόλο πορφύρα (purpura fulminans) που δεν σχετίζεται με σήψη.
8. Σε ασυμπτωματικούς συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με αποδεδειγμένη συμπτωματική θρομβοφιλία ή με αιματολογική διαταραχή που σχετίζεται με κληρονομική θρομβοφιλία.
9. Σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό μη προκλητής ΦΘΝ σε ηλικία <60 ετών, που πρόκειται να υποβληθούν σε υποβοηθούμενη προσπάθεια με χρήση ορμονικών σκευασμάτων.
10. Σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό υποτροπιάζουσών ανεξήγητων αποβολών, υστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου ή ενδομήτριο θάνατο.

Τα αποτελέσματα του αιματολογικού ελέγχου θρομβοφιλίας πρέπει να ερμηνεύονται από εξειδικευμένο αιματολόγο. Οι ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία πρέπει να παρακολουθούνται από εξειδικευμένο αιματολογικό κέντρο.

Δε συνιστάται να γίνεται συστηματικός έλεγχος θρομβοφιλίας σε γυναίκες που πρόκειται να πάρουν αντισυλληπτική αγωγή και σε γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης εφόσον δεν απαντούν σε κανένα από τα προηγούμενα κριτήρια.¹¹⁻¹⁵

Συμπερασματικά

Η σύγχρονη άποψη σε ότι αφορά στη διερεύνηση και στην εκτίμηση του κινδύνου ΦΘΝ, είναι η εξατομικευμένη προσέγγιση.

Ο συνδυασμός ολοκληρωμένου ατομικού, και οικογενειακού ιστορικού, με τη σωστή κλινική εξέταση και με την επιλογή στοχευμένων εργαστηριακών εξετάσεων, ελέγχου κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας σε συνδυασμό με μεθόδους που επιτρέπουν τη σφαιρική εκτίμηση υπερπηκτικότητας θα οδηγήσει στην ανίχνευση

ση απόμων με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο και θα βοηθήσει στη σωστή και αποτελεσματική πρόληψη, αλλά και αντιμετώπιση της ΦΘΝ.

Η εκτίμηση αυτή θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένα κέντρα Θρόμβωσης.

Thrombophilia's control: to whom, when and why

by Grigoris T. Gerotziapas,^{1,2} Eleftheria Lefkou²

¹Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, France;

²ER2UPMC, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI, France

ABSTRACT: Venous thromboembolism (VTE) is a multifactorial and life threatening disease. The presence of some haematological alterations related to hereditary or acquired thrombophilia determines the risk of recurrence of VTE in selected patients. Thus, diagnosis of thrombophilia is mandatory for the therapeutic decision regarding the duration of the anticoagulant treatment. Exploration of hereditary thrombophilia in asymptomatic family members of patients who were diagnosed with hereditary thrombophilia could improve prevention of VTE mainly when they are exposed in situations which increase the risk of thrombosis (i.e. hormone treatment, long airplane travels etc). Among the numerous gene polymorphisms which have been described as potential risk factors for VTE only the mutation G20210A on the gene of prothrombin and the mutation of factor V Leiden (related with the phenotype of activated protein C resistance) are recommended to be explored. The exploration of the deficiency of the natural coagulation inhibitors (antithrombin, Protein C and protein S) is also part of the recommended laboratory exploration for hereditary thrombophilia in selected patients. The most common acquired haematological alterations related with VTE risk and also with the risk of pregnancy complications (i.e. miscarriages, stillbirth etc) is the presence of the lupus anticoagulant and/or the anticardiolipide antibodies as well as the antibodies against the β_2 glycoprotein I. However it should be taken in consideration that the relative risk of VTE is different for each one of the haematological alterations related with thrombophilia. According to the international expert recommendations these the above haematological alterations should be explored in selected patients. Special attention should be given in the interpretation of the laboratory results when exploration of thrombophilia is performed in patients during the acute phase of VTE, or while they are on anticoagulant treatment or during pregnancy or during hormone treatment.

Βιβλιογραφία

1. Πρακτικός οδηγός για τη διάγνωση και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Γ. Γεροτζιάπας, 2012
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965; 13:516-530.
3. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetic of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009; Suppl 1:301-304.
4. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:1193-1200.
5. Rossi E, Ciminello A, Za T, et al. In families with inherited thrombophilia the risk of venous thromboembolism is dependent on the clinical phenotype of the proband. *Thromb Haemost.* 2011; 106:646-654.
6. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1526-1532.
7. De Stefano V. Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1522-1525.
8. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost.* 2005; 3:459-464.
9. Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost.* 2011; 105:221-231.
10. Fishel S, Patel R, Lytollis A, et al. Multicentre study of the clinical relevance of screening IVF patients for carrier status

- of the annexin A5 M2 haplotype. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29:80-87.
11. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism-International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013; 32:111-260.
 12. Bates SM, Greer IA, 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 ACCP, *Chest*. 2012; 141(Suppl 2):e691-736.
 13. Pernoda G, Biron-Andreanib C, Morange P-E, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline-GEHT. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2009; 34:156-203.
 14. De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:1779-1781.
 15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:1782-1784.
 16. Gerotziapas GT, Baccouche H, Sassi M, et al. Optimisation of the assays for the measurement of clotting factor activity in the presence of rivaroxaban. *Thromb Res*. 2012; 129:101-103.
 17. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res*. 2012; 130:956-966.
 18. Tsutsumi Y, Shimono J, Ohhigashi H, et al. Analysis of the influence of dabigatran on coagulation factors and inhibitors. *Int J Lab Hematol*. 2014. doi: 10.1111/ijlh.12270.
 19. Miyakis S, Lockshin MD, 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.
 20. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report. *Lupus* 2012; 21:766-768.