

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Κλινικοεργαστηριακή προσέγγιση της κληρονομικής θρομβοφιλίας

Η. Κυριάκου¹, Α. Κουσουλάκου¹, Ε. Μελισσάρη¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνολο των διαταραχών (επίκτητων ή κληρονομικών) που διαταράσσουν την αιμόσταση και οδηγούν σε θρόμβωση καθ' υποτροπή, χαρακτηρίζεται ως επίκτητη ή συγγενής/κληρονομική θρομβοφιλία.

Η συγγενής θρομβοφιλία πρωτοεκδηλώνεται συνήθως σε άτομα ηλικίας < 45 ετών και λόγω των επιπλοκών της ευθύνεται για σημαντική νοσηρότητα (κυρίως λόγω των θρομβωτικών υποτροπών, του μεταφλεβιτιδικού συνδρόμου και της εκ θρομβοεμβολισμού πνευμονικής υπέρτασης) και θνησιμότητα (πνευμονική εμβολή, εγκεφαλική θρόμβωση) των θρομβοφιλικών ασθενών. Η συγγενής θρομβοφιλία προκαλείται από: 1) γονιδιακές μεταλλάξεις στους φυσικούς *in vivo* αναστολείς της πήξεως (Πρωτεΐνη-C, Πρωτεΐνη-S, αντιθρομβίνη), 2) αντίσταση στην ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C λόγω της παρουσίας του παράγοντα V-Leiden, 3) παθολογική προθρομβίνη (μετάλλαξη G20210A), 4) συγγενείς διαταραχές των παραγόντων της Ινωδολύσεως (Πλασμινογόνου, t-PA, PAIs), 5) δυσινωδογοναιμία, καθώς και 6) υπερομοκυστεϊναιμία (λόγω της μετάλλαξης MTHFR C677T).

Η συγγενής θρομβοφιλία αντιμετωπίζεται με προληπτική αντιπηκτική (και όχι αντισταθμιστική) αγωγή. Η θεραπεία εκλογής για το οξύ θρομβωτικό επεισόδιο είναι η ικανή παρεντερική αντιπηκτική αγωγή με κλασσική ηπαρίνη (UFH) ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH) για 5-7 ημέρες και στη συνέχεια αλληλοκάλυψη με κουμαρινικά για 4-5 ημέρες (ή περισσότερο) με σκοπό το INR να ανέλθει και να παραμείνει σταθερό στα επιθυμητά όρια (2,5-3). Η χορήγηση κουμαρινικών οπωσδήποτε πρέπει να συνεχίζεται για 12-16 μήνες. Ανεπαρκής αντιπηξία ή πρόωρη διακοπή της συνοδεύεται σε ποσοστό έως και 45% από υποτροπή της θρόμβωσης ή του θρομβοεμβολισμού. Σε παρουσία και δεύτερου θρομβωτικού επεισοδίου ο/η ασθενής τίθεται σε αγωγή με κουμαρινικά εφ' όρου ζωής με επιδιωκόμενο INR~2,5.

¹Ενταίο Αιματολογικό
Τμήμα Ωνασείου
Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

Όροι ευρετηρίου: Κληρονομική θρομβοφιλία, θρόμβωση, αντιπηκτική αγωγή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο «θρόμβωση» υποδηλώνεται ο σχηματισμός ανώμαλης θρομβωτικής μάζας μέσα στο κλειστό καρδιαγγειακό σύστημα του ανθρώπου.

Ο σχηματισμός του θρόμβου προϋποθέτει την παρουσία της τριάδος Virchow:

- α) διαταραχή του αγγειακού ενδοθηλίου,
- β) διαταραχή-επιβράδυνση της ροής του αίματος,
- γ) διαταραχή των στοιχείων του αίματος (άμορφων και έμμορφων).

Η τριάδα του Virchow εξηγεί αιτιολογικά την παθογένεση τόσο της αρτηριακής όσο και της φλεβικής θρόμβωσης. Στη φλεβοθρόμβωση καταστρατηγείται η θρομβοαντίσταση του αγγειακού ενδοθηλίου, η οποία οφείλεται στην παρουσία αντιθρομβίνης ή στην ενεργοποίηση αντιπηκτικών παραγόντων (θρομβομοντουλίνη, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, δεσμευμένη στη θρομβομοντουλίνη θρομβίνη, πρωτεΐνη-S), ινωδολυτικών παραγόντων (παραγωγή t-PA, PAI, δέσμευση t-PA και Lp(a)), καθώς και αντιαιμοπεταλιακών συστημάτων (παραγωγή NO, προστακυκλίνης κλπ).

Η στάση του αίματος είναι εξ' άλλου από τους κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες σχηματισμού φλεβικού θρόμβου.

Από τις διαταραχές των στοιχείων του αίματος, η δυσλειτουργία (ποιοτική ή ποσοτική) των φυσικών in vivo αναστολέων της πήξεως (Πρωτεΐνη-C, Αντιθρομβίνη, Πρωτεΐνη-S, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη-C) σε συνδυασμό με μεταλλάξεις στα γονίδια του παράγοντα V, της προθρομβίνης, της πρωτεΐνης-C, της πρωτεΐνης-S και της αντιθρομβίνης, οι διαταραχές των παραγόντων ινωδόλυσης (πλασμινογόνου, t-PA, PAIs), η δυσινωδογοναιμία, καθώς και η υπερομοκυστεϊναιμία, συμπληρώνουν την τριάδα του Virchow και συντελούν στο σχηματισμό του θρόμβου. Σε προθρομβωτική κατάσταση, όπως στην παρατεταμένη ακινησία, την κύηση, τη λήψη οιστρογόνων, τη μεγάλη ιστική κάκωση κ.λπ., ανιχνεύονται αυξημένες συγκεντρώσεις διαφόρων παραγόντων της πήξεως, ιδιαίτερα των V, VII, VIII, X, Ινωδογόνου, καθώς και του παράγοντα Von Willebrand. Η θρομβοφιλία δύναται να είναι είτε οικογενής/συγγενής όταν το αίτιο είναι μια κληρονομική γονιδιακή μετάλλαξη είτε επίκτητη, με κυριότερες αιτίες το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και το σύνδρομο HIT-T.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (ΠΟΙΟΤΙΚΕΣ / ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ) ΤΩΝ IN VIVO ΦΥΣΙΚΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΠΗΞΕΩΣ

Επί αγγειακής κάκωσης, η υπερβολική εξαγγείωση

αίματος περιορίζεται με το σχηματισμό θρόμβου και τον επιπωματισμό του τραύματος. Ο θρόμβος είναι συνέπεια της ενεργοποίησης των παραγόντων της πήξεως (μέσω της εξωγενούς και της ενδογενούς οδού). Οι παράγοντες της πήξεως, ως γνωστόν, είναι αδρανείς πρωτεΐνες, οι οποίες μετά την ενεργοποίησή τους μετατρέπονται σε ισχυρά ένζυμα, τα ισχυρότερα των οποίων είναι η θρομβίνη (ή παράγων IIa) και ο παράγων Xa που προέρχεται από την ενεργοποίηση του παράγοντα X.

Οι παράγοντες Va και VIIIa δεν είναι ένζυμα αλλά συμπαράγοντες (cofactors), δηλαδή δεν ενεργοποιούν απ' ευθείας άλλους παράγοντες.

Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των παραγόντων πήξεως και κατά συνέπεια η αλόγιστη παραγωγή μαζικών θρόμβων ελέγχεται από τους φυσικούς in vivo αναστολείς της πήξεως, που είναι:

- Το σύστημα της πρωτεΐνης C, που αποτελείται από την πρωτεΐνη-C, την πρωτεΐνη-S και την θρομβομοντουλίνη. Η αδρανής πρωτεΐνη-C ενεργοποιείται σε ισχυρό αντιπηκτικό ένζυμο, την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη-C, μέσω της θρομβίνης που έχει δεσμευθεί πάνω στον ενδοθηλιακό υποδοχέα της, τη θρομβομοντουλίνη.
- Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein-C ή APC) με τη βοήθεια και της πρωτεΐνης-S, διασπά και καταστρέφει πρωτεολυτικά τους συμπαράγοντες Va και VIIIa. Η εξουδετέρωση καθ' ενός των συμπαράγοντων καθυστερεί σημαντικά την ενεργοποίηση της πήξεως και κατά συνέπεια το σχηματισμό θρόμβου^{1,2}.
- Η αντιθρομβίνη (AT), η οποία εξουδετερώνει πρωτεολυτικά όλους τους ενεργοποιημένους παράγοντες της πήξεως και κυρίως τη θρομβίνη (ή παράγοντα IIa) και τον παράγοντα Xa. Με την παρουσία ηπαρίνης, η εξουδετερωτική δράση της AT αυξάνεται κατά 1000 φορές για το ένζυμο Xa και 3000 φορές για το ένζυμο IIa (ή θρομβίνη) καθώς και 1000 περίπου φορές για όλα τα άλλα ένζυμα της πήξεως³.
- Ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης (Heparin Cofactor II). Ο παράγων τούτος είναι ένας άλλος εξουδετερωτής της θρομβίνης, η δράση του οποίου εξαρτάται από τη γλυκοζαμινογλυκάνη «θειική δερματάνη»⁴.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ C

Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης-C ή της Πρωτεΐνης-S

Η κληρονομική ανεπάρκεια της πρωτεΐνης-C ή της πρωτεΐνης-S εκδηλώνεται με θρόμβωση / θρομβοεμβολισμό⁵⁻¹⁰.

Η ομόζυγος έλλειψη πρωτεΐνης-C συνοδεύεται από

διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη στα νεογνά, τα οποία επιπλέον παρουσιάζουν μαζικές θρομβώσεις - τόσο φλεβικές όσο και αρτηριακές - συνήθως θανατηφόρες, εκτός και αν χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης με συμπυκνωμένη πρωτεΐνη-C¹¹.

Σε κληρονομική ανεπάρκεια πρωτεΐνης-C, η αντιμετώπιση της φλεβοθρόμβωσης με χορήγηση εξ αρχής υψηλών δόσεων κουμαρινικών χωρίς συγχορήγηση ηπαρίνης οδηγεί σε εκτεταμένη νέκρωση δέρματος (“Warfarin – induced skin necrosis”). Τούτο είναι συνέπεια της ταχείας καταστολής της (από τη βιταμίνη Κ-εξαρτωμένης) Πρωτεΐνης-C σε σχέση με τους λοιπούς (από τη βιταμίνη Κ-εξαρτωμένους) παράγοντες της πήξεως όπως FX, FII, που έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (3–5 ημέρες) και που αποτελούν το στόχο δράσης των κουμαρινικών.

Η ανεπάρκεια θρομβομοντουλίνης έχει συνδυασθεί με οικογενή θρομβοφιλία 12

Μεταλλάξεις εντούτοις στο γονίδιο της θρομβομοντουλίνης συνδυάζονται περισσότερο με αρτηριακή θρόμβωση του τύπου εμφράγματος του μυοκαρδίου και λιγότερο με φλεβική θρόμβωση^{13,14}.

Αντίσταση στην ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C (APC – Resistance)

Η κληρονομική αδυναμία του ενεργοποιημένου συμπαραγόντος V (FVa) να διασπασθεί από την ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη-C (APC), αναφέρεται ως αντίσταση στην APC (APC – Resistance), συνοδεύεται από υπερπηκτικότητα και αποτελεί κληρονομική θρομβοφιλική νόσο. Η προθρομβωτική αυτή κατάσταση οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο του παράγοντος V, ο οποίος αδυνατεί να υποστεί πρωτεολυτική διάσπαση από την APC. Η APC-Resistance είναι το πιο συχνό αίτιο (20–60%) θρόμβωσης μεταξύ ασθενών που πάσχουν από υποτροπιάζοντα θρομβοεμβολισμό¹⁵⁻¹⁷.

Μεταξύ των μεταλλάξεων του παράγοντος V που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα λόγω της παρουσίας της APC-Resistance, συχνότερη είναι η FV Leiden (FV R5060).

Η ετεροζυγωτία ως προς τον FV Leiden αυξάνει την πιθανότητα θρόμβωσης 7 φορές¹⁵, ενώ η ομοζυγωτία κατά 80 φορές¹⁸.

Η πλειονότητα των ατόμων με ομοζυγωτία στο FV Leiden θα παρουσιάσουν ένα τουλάχιστον θρομβωτικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της ζωής τους¹⁸. Στους ετεροζυγώτες, η παρουσία θρόμβωσης ποικίλλει εξαρτώμενη από επιπρόσθετους γενετικούς παράγοντες¹⁹ ή ευκαιριακούς

παράγοντες που προάγουν την υπερπηκτικότητα, όπως μεγάλο χειρουργείο, κύηση²⁰, περ os αντισυλληπτικά κ.λπ. Άλλη επιπλοκή της παθολογικής APC-Resistance είναι οι αποβολές κυρίως του 2ου τριμήνου^{21,22}, ισχαιμικά εγκεφαλικά λόγω θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών²³, καθώς και εμφραγμα μυοκαρδίου σε νέες γυναίκες (ιδιαίτερα καπνίστριες), οπότε και ο κίνδυνος εμφράγματος αυξάνει κατά 30 φορές²⁴.

Μετάλλαξη γονιδίου Προθρομβίνης (FII 20210 G→A)

Μετάλλαξη στη θέση 20210 του γονιδίου της Προθρομβίνης οδηγεί σε υπερπηκτικότητα και δυνητικά, σε καθ' ἑξιν φλεβοθρόμβωση. Η συχνότητα της μετάλλαξης αυτής στο γενικό Ευρωπαϊκό πληθυσμό είναι 2%, ενώ παράλληλα αποτελεί το 20% των περιπτώσεων οικογενούς θρομβοφιλίας με επεισόδιο θρόμβωσης²⁵. Η μετάλλαξη αυτή είναι εξαιρετικά σπάνια στην Ασία και στην Αφρική. Συνδυάζεται επίσης ασθενώς με πρώιμη αθηρωμάτωση, αρτηριοπάθεια καθώς και εμφραγμα μυοκαρδίου²⁶. Ευθύνεται ακόμα για το 40% των περιπτώσεων της ιδιοπαθούς θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας²⁷.

Ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης

Η αντιθρομβίνη (AT) είναι ο κυριότερος εξουδετερωτής όλων των ενζύμων της πήξεως (δηλαδή όλων των ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξεως), κυρίως όμως του παράγοντος FXa και της θρομβίνης (FIIa). Η δράση της ηπαρίνης (UFH) και των ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (LMWH) ασκείται μέσω της αντιθρομβίνης. Συγκεκριμένα, σε παρουσία UFH ή LMWH, η εξουδετερωτική δράση της αντιθρομβίνης αυξάνει κατά 1000 έως και 3000 φορές για τους FXa και FIIa αντίστοιχα³.

Γενικά, η δράση της AT αυξάνεται κατά πολύ από την παρουσία των αρνητικά φορτισμένων γλυκοζαμινογλυκανών (όπως είναι η ηπαρίνη) και των γλυκοζαμινογλυκανών του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως η heparan sulfate²⁸.

Η συγγενής ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης εκδηλώνεται με υποτροπιάζοντα επεισόδια θρομβοεμβολισμού^{9,29,30} με έναρξη συνήθως αυτόματη. Η θρόμβωση εντοπίζεται σε οποιαδήποτε φλέβα και δεν είναι σπάνια η θρόμβωση της μεσεντερίου. Η θεραπεία του θρομβοεμβολισμού με UFH στους ασθενείς αυτούς, συνοδεύεται από αδυναμία παράτασης του χρόνου πήξεως aPTT παρά τις υπερθεραπευτικές δόσεις χορηγούμενης ηπαρίνης³¹.

Η συγγενής ανεπάρκεια AT εκφράζεται επίσης με

υποτροπιάζουσες αποβολές²¹. Υπάρχουν κυρίως 2 τύποι συγγενούς ανεπάρκειας αντιθρομβίνης: ο τύπος I, όπου το μόριο της AT είναι ποσοτικά μειωμένο (ποσοτική ανεπάρκεια) και λειτουργεί ανάλογα με την πρωτεϊνική επάρκεια και ο τύπος II (ποιοτική διαταραχή), όπου το πρωτεϊνικό μόριο είναι ποσοτικά επαρκές, αλλά λειτουργεί μη ικανοποιητικά ή καθόλου.

Οι ποιοτικές διαταραχές αφορούν κυρίως στη δέσμευση της AT με τη θρομβίνη (FIIa), τον FXa ή την ηπαρίνη (UFH).

Αναφέρεται ότι ομόζυγος διαταραχή ως προς τη δέσμευση της AT με την FIIa είναι ασύμβατος με τη ζωή, ενώ άτομα με ετεροζυγωτία ως προς τη δέσμευση της AT με τη UFH μπορεί να μην εκδηλώσουν ποτέ θρόμβωση^{9,32,33}.

Επίκτητη ανεπάρκεια AT παρουσιάζεται σε παθήσεις του ήπατος και στην DIC³⁴, στο νεφρωσικό σύνδρομο³⁵, την προεκλαμψία³⁶ καθώς και την επί μακρόν χορήγηση UFH ή LMWH.

Ανεπάρκεια Συμπράγοντος II της ηπαρίνης (Heparin Cofactor II deficiency)

Ο παράγων Heparin Cofactor II είναι ένας άλλος εξουδετερωτής της θρομβίνης, του οποίου η δράση δεν εξαρτάται από την ηπαρίνη αλλά από την γλυκοζαμινογλυκάνη θειϊκή δερματάνη⁴. Συγγενής ανεπάρκεια του HCII εκδηλώνεται με ήπια θρομβοφιλική διάθεση^{37,38}.

Υπερομοκυστεϊναιμία

Η ομοκυστεϊνή είναι ένα σουλφυδρυλικό αμινοξύ που σχηματίζεται κατά τη μετατροπή της μεθειονίνης σε κυστεϊνή. Ο μεταβολισμός της ομοκυστεϊνης γίνεται μέσω της οδού μεταφοράς σουλφυδρυλομάδων για το σχηματισμό της κυσταθειονίνης ή μέσω της οδού επαναμεθυλίωσης για το σχηματισμό της μεθειονίνης³⁹.

Συγγενής ανεπάρκεια στα ένζυμα που συμμετέχουν στην επαναμεθυλίωση ή στη μεταφορά σουλφυδρυλομάδων οδηγούν σε υπερομοκυστεϊναιμία. Σε υπερομοκυστεϊναιμία οδηγούν επίσης επίκτητες ανεπάρκειες στους συμπράγοντες σύνθεσης της ομοκυστεϊνης π.χ. ανεπάρκεια κοβαλαμίνης, φυλλικού οξέος κ.λπ. Η υπερομοκυστεϊναιμία προάγει την αθηρωμάτωση και τη θρόμβωση, καθ' όσον αποδομεί το αγγειακό ενδοθήλιο προκαλώντας οξειδωση των λιποπρωτεϊνών (Low density lipoproteins) και αύξηση της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Παράλληλα προάγει την υπερπαραγωγή αιμοπεταλίων λόγω κατανάλωσής τους, πιθανώς εκ της βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου που προκαλεί^{40,41}.

Ινωδόλυση

Η εξαγγείωση υπερβολικής ποσότητας αίματος από ρήξη της συνέχειας αγγείου (κάκωση κ.λπ.) αντιμετωπίζεται με το σχηματισμό θρόμβου στο σημείο της βλάβης. Όταν ο θρόμβος επιτελέσει το σκοπό του τότε διαλύεται πρωτεολυτικά από το ενεργοποιημένο σύστημα της ινωδόλυσης, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της ροής του αίματος και την επούλωση του αγγειακού ενδοθηλίου. Το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της ινωδόλυσης είναι ο σχηματισμός της πλασμίνης, η οποία είναι ένζυμο του οποίου η δράση έγκειται στην πρωτεολυτική διάλυση του σχηματισμένου θρόμβου. Η πλασμίνη προκύπτει από την ενεργοποίηση, του από του ήπατος παραγόμενου πλασμινογόνου μέσω ενεργοποιητών και κυρίως, του ιστικού ενεργοποιητού του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, t-PA). Ο t-PA απελευθερώνεται από το αγγειακό ενδοθήλιο κάτω από ορισμένες συνθήκες, όπως ισχαιμία, παραγωγή θρομβίνης κ.λπ. Δεν υφίσταται ελεύθερη πλασμίνη στην κυκλοφορία, καθ' όσον σε κλάσματα δευτερολέπτου εξουδετερώνεται από τον αναστολέα της, την α2 αντιπλασμίνη (α2-AP). Η α2-AP δεν εξουδετερώνει τη δεσμευμένη σε ινική πλασμίνη. Επί ολικής καταναλώσεως της α2-AP, η παρουσία ελεύθερης πλασμίνης στην κυκλοφορία προκαλεί πρωτεολυτική διάσπαση και μεγάλη κατανάλωση των παραγόντων της πήξης, κυρίως του ινωδογόνου όπως και των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα ποικίλου βαθμού αιμορραγική διάθεση.

Δυσλειτουργία Ινωδόλυσης

Συγγενής καταστολή της ινωδόλυσης προκύπτει είτε από μειωμένη απελευθέρωση t-PA είτε από υπερβολική απελευθέρωση PAI-1 από το αγγειακό ενδοθήλιο, καθώς και από ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές του πλασμινογόνου^{42,43}. Οι συγγενείς αυτές διαταραχές δυνητικά μπορούν να συνοδεύονται από υποτροπιάζουσες φλεβοθρομβώσεις. Η δυσινωδογοναιμία, που συνιστά μια παθολογικά αυξημένη αντίσταση της ινικής στην ινωδόλυση, σπανίως αποτελεί αίτιο οικογενούς θρομβοφιλίας⁴⁴.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τα χαρακτηριστικά στοιχεία της κληρονομικής θρομβοφιλίας είναι η εμφάνιση ενός ή περισσότερων υποτροπιαζόντων επεισοδίων θρόμβωσης σε νέα άτομα (<45 ετών) καθώς και καθ' ἑξίν αποβολές. Όταν δεν υφίσταται θετικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό συγγενούς θρομβοφιλίας, οι ασθενείς στο πρώτο επει-

σώδιο θρόμβωσης θα πρέπει να ελέγχονται για επίκτητους θρομβοφιλικούς παράγοντες, όπως την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, την περιφερική αγγειοπάθεια, την ύπαρξη νεοπλασίας ή την παρουσία μυελούπερπλαστικού νοσήματος⁴⁵.

Η αιτιολογική διερεύνηση της θρομβώσεως θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 6 μήνες μετά το επεισόδιο και εφ' όσον έχουν παρέλθει 4 εβδομάδες από τη διακοπή της per os αντιπηκτικής αγωγής, γιατί τόσο η φάση της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης που συνοδεύει κάθε θρόμβωση όσο και τα per os αντιπηκτικά, επηρεάζουν τις λειτουργικές μεθόδους διερεύνησης της θρόμβωσης που βασίζονται σε μετρήσεις του συστήματος πήξης.

Η φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται όταν υφίσταται συνδυασμός υπερπηκτικότητας και επιβράδυνσης της ροής του αίματος (στάση). Τα αιμοπετάλια έχουν μόνο δευτερεύοντα ρόλο στη φλεβοθρόμβωση. Συνεπώς, η πρόληψη και θεραπεία της φλεβοθρόμβωσης γίνεται με αντιπηκτικά φάρμακα τα οποία παρεμποδίζουν ή εξουδετερώνουν το σχηματισμό της θρομβίνης. Στο θρομβοεμβολισμό εφαρμογή έχουν και τα θρομβολυτικά φάρμακα.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ/ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται:

A) Τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά που δρούν μέσω της αντιθρομβίνης, με κυριότερους εκπροσώπους:

- την κλασική ηπαρίνη (UFH),
- τις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWHs),
- τις ηπαρίνες εξαιρετικά μικρού μοριακού βάρους (Ultra LMWH),
- τους συνθετικούς αναστολείς του FXa (π.χ. Fondaparinux-Arixtra),
- τα ηπαρινοειδή (Νατριούχο Δαναπαροειδές-Organon).

B) Τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης, με κυριότερους εκπροσώπους την ιρουδίνη και τα ημισυνθετικά παράγωγά της (Lepirudin-Refludan).

Η κλασική ηπαρίνη (UFH) λαμβάνεται από βόειο πνεύμονα ή εντερικό βλεννογόνο χοίρου. Εξουδετερώνει με την ίδια ικανότητα τόσο τον FXa όσο και τον FIIa (θρομβίνη).

Η δράση της ηπαρίνης ελέγχεται με την anti-Xa δραστηριότητα, την παράταση στο aPTT και την anti-IIa δραστηριότητα. Στη UFH η σχέση anti-FXa/anti-FIIa είναι 1/1. Στις LMWHs αντίθετα, η σχέση anti-FXa/anti-FIIa είναι 2-4/1. Στις ultra LMWHs και τα ηπαρινοειδή υφίσταται η σχέση anti-FXa/anti-FIIa $\geq 10/1$.

Η UFH στη θεραπευτική αντιμετώπιση της θρόμβω-

σης/θρομβοεμβολής χορηγείται σε ΕΦ συνεχή στάγδην έγχυση που αποσκοπεί σε παράταση του aPTT 2-2,5 φορές σε σχέση με το aPTT πριν την έναρξη της UFH και καθ' όλο το 24ωρο. Η απέκκριση της UFH - όταν χορηγείται σε θεραπευτικές ποσότητες - γίνεται μέσω των νεφρών. Συνεπώς σε νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να μειώνεται η ποσότητα της χορηγούμενης ηπαρίνης, ενώ το ίδιο απαιτείται και σε περίπτωση θρομβοπενίας. Σε περίπτωση ενεργούς αιμορραγίας δε χορηγείται UFH. Οι LMWHs και τα ηπαρινοειδή χορηγούνται υποδορίως και η αντιθρομβωτική τους δράση ελέγχεται 3½ ώρες μετά τη χορήγησή τους (το μέγιστο της δράσης των) ή αμέσως πριν την επόμενη δοσολογία.

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της θρόμβωσης/θρομβοεμβολισμού απαιτούνται επίπεδα anti-Xa δραστηριότητας της τάξεως 0,35-0,7 anti-Xa IU/ml ελεγχόμενου πλάσματος, καθ' όλο το 24ωρο. Παρά το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (6-8 ώρες οι LMWHs και ~18 ώρες τα ηπαρινοειδή), στη θεραπευτική αντιπηξία η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται δις/24ωρο.

Για προφύλαξη έναντι της θρόμβωσης, θεωρούνται ικανοποιητικά τα επίπεδα 0,2-0,25 anti-Xa IU/ml. Οι LMWHs και τα ηπαρινοειδή απεκκρίνονται από το νεφρό. Συνεπώς απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε νεφρική ανεπάρκεια και σε θρομβοπενία. Η αντιπηκτική αντιμετώπιση της οξείας φλεβοθρόμβωσης ή/και της πνευμονικής εμβολής σε οικογενή θρομβοφιλία, όπως προαναφέρθηκε, απαιτεί χορήγηση υψηλών δοσολογιών UFH ή LMWH καθ' όλο το 24ωρο για τουλάχιστον 5-10 ημέρες.

Τούτο συνήθως επιτυγχάνεται με bolus ενδοφλέβια χορήγηση 2.500 μονάδων UFH και στη συνέχεια 1200-1600 IU/ώρα σε στάγδην ΕΦ 24ωρη έγχυση. Αδυναμία παράτασης του aPTT παρά τη χορήγηση μεγάλων δοσολογιών ηπαρίνης υποδηλώνει έλλειψη ή σημαντική μείωση της αντιθρομβίνης ή παρουσία HIT-αντισωμάτων ή HIT/T-σύνδρομο. Η μαζική εξ' άλλου ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η απελευθέρωση PF4 οδηγεί επίσης σε αντίσταση στην παράταση του aPTT με τη χορηγούμενη UFH. Σε έλλειψη/ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, επιτυγχάνεται παράταση του aPTT αν προηγηθεί χορήγηση 2-4 μονάδων φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (Fresh Frozen Plasma, FFP) ή χορήγηση συμπυκνωμένης αντιθρομβίνης-Kybernin 500-2000 IU. Σε κάθε περίπτωση, την 5η ημέρα από την έναρξη UFH ή LMWH γίνεται η έναρξη συγχορήγησης κουμαρινικών αντιπηκτικών (Sintrom, Warfarin κ.λπ.). Η συγχορήγηση θα πρέπει να συνεχισθεί έως ότου το INR ανέλθει και παραμείνει σταθερά $\geq 2,5$ για 2 συνεχόμενες ημέρες. Τότε έχει επιτευχθεί θεραπευτική αντιπηξία, καθ' όσον

έχουν κατασταλεί-μειωθεί σημαντικά οι παράγοντες της εξωγενούς οδού της πήξεως, ιδιαίτερα ο παράγων II (ή προθρομβίνη) και ο παράγων X, οι οποίοι έχουν παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής (4–5 ημέρες). Δε συνιστάται εξ' αρχής χορήγηση υψηλών ποσοτήτων κουμαρινικών και ιδιαίτερα όταν δε συγχορηγούνται και παρεντερικά αντιπηκτικά, καθ' όσον η ταχεία αύξηση του INR θα οφείλεται σε καταστολή του παράγοντος VII, ο οποίος έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ ο ασθενής εξακολουθεί να βρίσκεται σε υπερπηκτικότητα. Παράλληλα, η καταστολή της πρωτεΐνης C, η οποία έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και της οποίας η βιοσύνθεση εξαρτάται επίσης από τη βιταμίνη K, σε περίπτωση συγγενούς ένδειας θα οδηγήσει στο σύνδρομο δερματικής νέκρωσης λόγω των κουμαρινικών [Warfarin – Induced skin necrosis]⁴⁶.

Η χορήγηση των κουμαρινικών οπωσδήποτε πρέπει να συνεχισθεί για 12–16 μήνες με επιδιωκόμενο INR~2,5–3 για το πρώτο θρομβωτικό/θρομβοεμβολικό επεισόδιο της συγγενούς θρομβοφιλίας. Προληπτική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση παρουσίας και έτερων προθρομβωτικών/υπερπηκτικών καταστάσεων, όπως μεγάλο χειρουργείο, μεγάλη ιστική κάκωση, παρατεταμένη ακινησία, κύηση, αεροπορικό ταξίδι κ.λπ. Σημειώνεται ακόμα ότι ανεπαρκής αντιπηξία ή πρόωρη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής συνοδεύεται σε ποσοστό έως και 45% από υποτροπή της θρόμβωσης ή του θρομβοεμβολισμού. Σε περίπτωση 2ου θρομβωτικού επεισοδίου, ο ασθενής τίθεται σε αγωγή με κουμαρινικά εφ' όρου ζωής με επιδιωκόμενο INR~2,5. Σε κάθε περίπτωση συνιστάται η αποφυγή λήψης οιστρογόνων και προγεστερόνης (π.χ. ως μέτρα αντισύλληψης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας).

Η σοβαρότερη των παρενεργειών της UFH (και σε μικρότερη συχνότητα των LMWHs) είναι η ανοσολογική αρχής “θρομβοπενία εξ ηπαρίνης” ή HIT/T σύνδρομο (Heparin Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrome)⁴⁷. Ειδικότερα, κατά την in vivo ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (όπως σε χειρουργική επέμβαση, καρδιαγγειακή ισχαιμία κ.λπ.) εκλύεται από τα α-κοκκία τους ο αιμοπεταλιακός παράγων 4 ή PF4. Ο PF4 ενίοτε σχηματίζει αντιγονικό σύμπλεγμα με τη χορηγούμενη UFH, το οποίο οδηγεί στην παραγωγή IgG αντισωμάτων έναντι αυτού. Τα IgG αυτά αντισώματα προσκολλούνται με το Fab άκρο τους στο σύμπλεγμα PF4–UFH και με το Fc άκρο τους στον Fcγ-υποδοχέα [FcγRIIa, CD32] της επιφάνειας των αιμοπεταλίων. Η προσκόλληση αυτή ενεργοποιεί και συγκλλά τα αιμοπετάλια, ενώ ταυτόχρονα οδηγεί σε μαζική παραγωγή θρομβίνης, συνδυάζοντας την εκσεσημασμένη θρομβοπενία με μαζικό σχηματισμό θρόμβων (φλεβικών και αρτηριακών), ισχαιμία και γάγ-

γραйна μελών, πολυοργανική ανεπάρκεια ή ακόμα και θάνατο (έως 40% των περιπτώσεων). Η αντιμετώπιση του HIT/T συνδρόμου συνίσταται στην άμεση διακοπή της UFH ή της LMWH και παρεντερική χορήγηση εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής (τύπου Ιρουδίνης και παραγών της, νατριούχου δαναπαροειδούς, Argatroban κ.λπ.)^{48,49}. Sintrom χορηγείται μόνο όταν η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί και ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει ανέλθει τουλάχιστον στις 120.000/μl. Η αντιπηξία χορηγείται τουλάχιστον για 6 μήνες.

ABSTRACT

Clinical and laboratory approach of the inherited thrombophilia

Kyriakou H.¹, Kousoulakou A.¹, Melissari E.¹

¹Departement of Hematology, “Onasio” Cardiosurgery Centre

The term “inherited thrombophilia” is applied to persons with genetic defects that predispose them to the development of venous thromboembolism. Such disorders result from: 1) mutations in single genes encoding a plasma protein component of one of the major natural anticoagulant mechanisms (such as protein-C, protein-S), 2) resistance to activated protein-C due to the factor V-Leiden mutation, 3) prothrombin G20210A mutation, 4) dysfibrinogenemia, 5) inherited abnormalities of fibrinolysis factors (plasminogen, t-PA, PAIs) and 6) hyperhomocysteinemia due to MTHFR C677T mutation.

Patients with hereditary defects are at life-long risk of developing thrombosis due to various stimuli such as pregnancy, estrogen use or surgery trigger thrombotic episodes in almost 50% of affected persons.

The objectives of treatment for venous thrombosis/thromboembolism are to prevent death from pulmonary embolism, to reduce morbidity from the acute events, as well as to minimize postphlebotic symptoms and to prevent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. All of these goals can be achieved with adequate anticoagulant therapy.

For an acute thrombotic event, effective doses of unfractionated heparin (or low molecular weight heparin) is requested for at least 5–7 days. Oral anticoagulants are started after the first 2–3 days and overlap with

heparin for another 4–5 days in order to achieve a satisfied and stable INR indicating therapeutic anticoagulation. Use of doses that are less than therapeutic is associated with a high risk of recurrent thrombosis as it is if oral anticoagulation is not continued for at least 12–16 months after the thrombotic episode. A second thrombotic event requires oral anticoagulation for life-time.

Key words: *inherited thrombophilia, thrombosis, anticoagulant therapy.*

Διεύθυνση Αλληλογραφίας

Ευθυμία Μελισσάρη, MD
Παθολόγος-Αιματολόγος, Δ/ντρια Ενιαίου Αιματολογικού Τμήματος, Πήξης-Αιμόστασης και Σταθμού Αιμοδοσίας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο
Δ/ση: Συγγρού 356, Τ.Κ. 17674, Καλλιθέα, Αθήνα
Tel: +30-210-9493851, Fax: +30-210-9493386
e-mail: melisari@ocsc.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Esmon CT, The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4743–4746.
2. Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987; 235: 1348–1352.
3. Rosenberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin – heparin cofactor. *J Biol Chem* 1973; 248(18): 6490–6505.
4. Tollefsen DM, Pestka CA, Manafo WJ. Activation of heparin cofactor II by dermatan sulfate. *J Biol Chem* 1983; 258: 6713–716.
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmeman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370–73.
6. Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD, Callas P, West B The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. *Blood* 1989; 73: 712–17.
7. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525–28.
8. Schwartz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familiar thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297–1300.
9. Melissari E, Monte G, Lindo VS, Perberton KD, Wilson NV, Emdmondson R, Das S, Kakkar VV. Congenital thrombophilia among patients with venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3(6): 749–58.
10. Melissari E, Kakkar VV. Congenital severe protein C deficiency in adults. *Br J Haematol.* 1989; 72: 222–8.
11. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. *Thromb Haemost* 1989; 61: 529–31.
12. Ohlin A-K, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45-year old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995; 85: 330–336.
13. Faioni EM, Merati G, Peyvandi F, Bettini PM, Mannucci PM The G1456 to T mutation in the thrombomodulin gene is not frequent in patients with venous thrombosis. *Blood* 1997; 89: 1467
14. Ireland H, Kunz G, Kyriakoulis K, Stubbs PJ, Lane DA. Thrombomodulin gene mutations associated with myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 15–18.
15. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503–506.
16. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517–522.
17. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989–93.
18. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504–08.
19. Zoller B, Berntsdotter A, de Frutos GP, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518–23.
20. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg 506 Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996; 92: 473–78.
21. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntotp E, Conard J, Fomtcuberta J, Martiw M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Schulman S, van der Meer FJ. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913–16.
22. Rai R, Regan L, Hadley E, Dave E, Cohen H Second trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92: 489–90.
23. Martnelli I, Landi G, Merati G, Cella R, Tosetto A Mannucci PM Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 393–94.
24. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM Raghunathan TE, Vow HL Factor V Leiden (Resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89: 2817–821.
25. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsman PH. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998; 79(2): 706–8.
26. Franco RF, Trip MD, ten Cate H, van den Ende A, Prins MH, Kastelein JJ, Reitsma PH. The 20210 G→A mutation in the 3' – untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol* 1999; 104(1): 50–4.
27. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L,

- Ardizzone JF, Meyer A, Gaub MP, Goetz J, Baumann R, Uring – Lambert B, Levy S, Dufour P, Hauptmann G, Oudet P. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999; 116(1): 144-48.
28. de Agousti AI, Watkins SC, Slayter HS, Youssofian H, Rosenberg RD Localization of anticoagulant active heparin sulfate proteoglycans in vascular endothelium: Antithrombin binding on cultured endothelial cell. *Biol* 1990; 111: 1293-1304.
 29. Cosgriff TM, Bishop DT, Hershgold EJ, Skolnick MH, Martin BA, Baty BJ, Carlson KS Familial antithrombin III deficiency: Its natural history, genetics, diagnosis and treatment. *Medicine* 1983; 62: 209-220.
 30. Marciniak E, Farley CH, DeSimone PA. Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood* 1974; 43: 219-31.
 31. Hirsh J. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3B): 34s-38s.
 32. Millar DS, Wacey AI, Ribando J, Melissari E, Laursen B, Woods P, Kakkar VV, Cooper DN. Three novel missense mutations in the antithrombin III (AT3) gene causing recurrent venous thrombosis. *Hum Genet.* 1994; 94(5): 509-12.
 33. Grundy CB, Thomas F, Millar DS, Krawczak M, Melissari E, Lindo V, Moffat E, Kakkar VV, Cooper DN. Recurrent deletion in the human antithrombin III gene. *Blood* 1991; 78(4): 1027-32.
 34. Damus PS, Wallace GA. Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha 2 – macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. *Thromb Res* 1975; 6: 22-38.
 35. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, van Tilburg NH, van Es LA. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J med* 1978; 65: 607-13.
 36. Friedman KD, Borok Z, Owen J. Heparin cofactor activity and antithrombin III antigen levels in preeclampsia. *Thromb Res* 1986; 43: 409-16.
 37. Tran TH, Marbet GA, Duckert F. Association of hereditary heparin cofactor II deficiency with thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 413-14.
 38. Sie P, Dupouy D, Pichon J, Boneu B. Constitution heparin co-factor II deficiency associated with recurrent thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 414-16.
 39. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In the metabolic basis of inherited disease, 6th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors, McGraw – Hill, New York, 1989, pp. 693-734.
 40. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: Association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71: 337-59.
 41. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J med* 1974; 291: 537-543.
 42. Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M. Abnormal plasminogen : A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1978; 61: 1186-1195.
 43. Dolan G, Greaves M, Cooper P, Preston FE. Thrombovascular disease and familial plasminogen: A report of three kindreds. *Br J Haematol* 1988; 70: 417-21.
 44. Carell N, Gabriel DA, Blatt PM, Carr ME, McDonagh J. Hereditary dysfibrinogenemia in a patient with thrombotic disease. *Blood* 1983; 62: 439-447.
 45. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cateelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Kate JW. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic approach. *N Engl J Med* 1992 327 (16): 1128-32.
 46. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann Intern Med* 1984; 100: 59-60.
 47. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin Induced Thrombocytopenia: eight cases with thrombotic – hemorrhagic complications. *Ann Surg* 1997; 186: 752-758.
 48. Chong BH, Magnani HN. Organ in heparin – Induced Thrombocytopenia. *Haemostasis* 1992; 22: 85-91.
 49. Greinacher A, Janssens U, Berg G, Bock M, Kwasny H, Kemkes – Matthes B, Eichler P, Volpel H, Potzsch B, Luz M. Lepirudin for parental anticoagulation in patients with heparin – induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 100: 587-93.