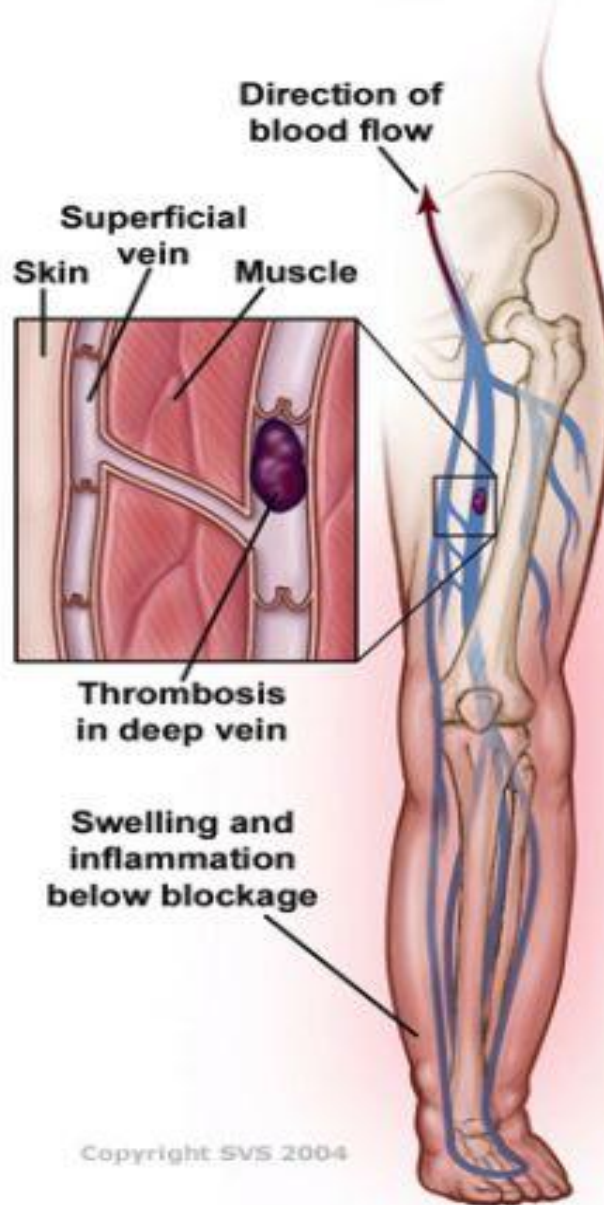


ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘ/ΤΗΣ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

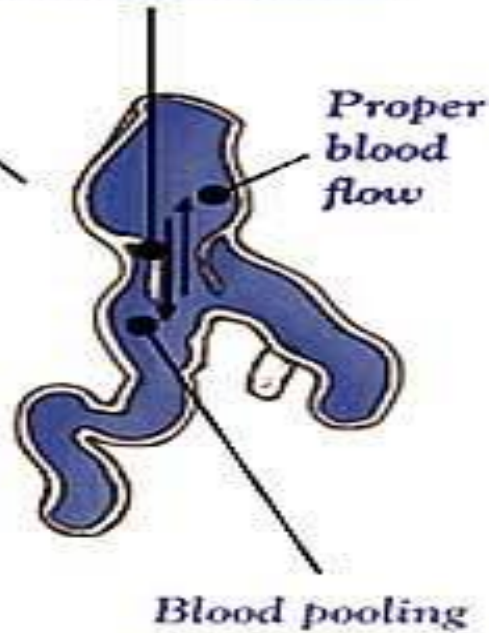
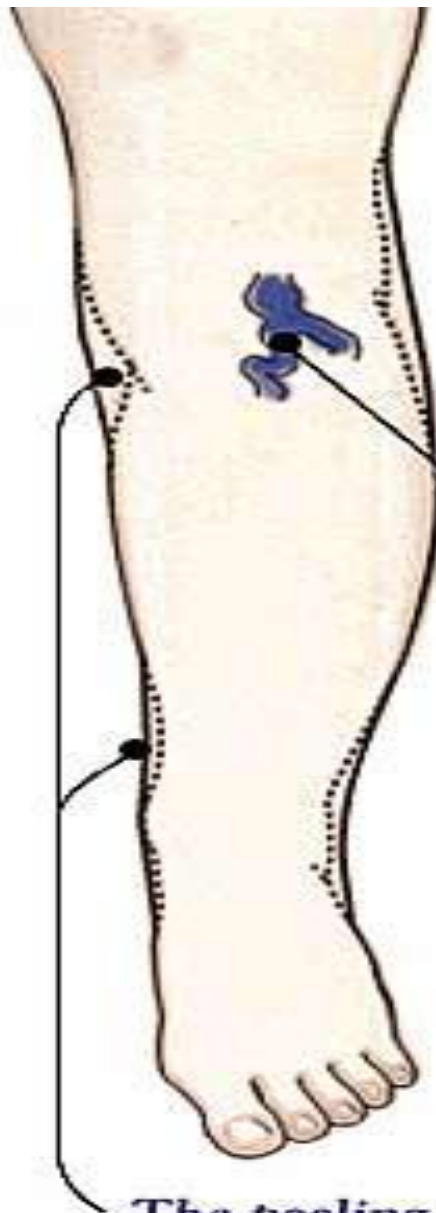
Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ &
ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



HOW VENOUS STASIS DISEASE DEVELOPS

An incompetent valve enables blood to collect in the veins below.



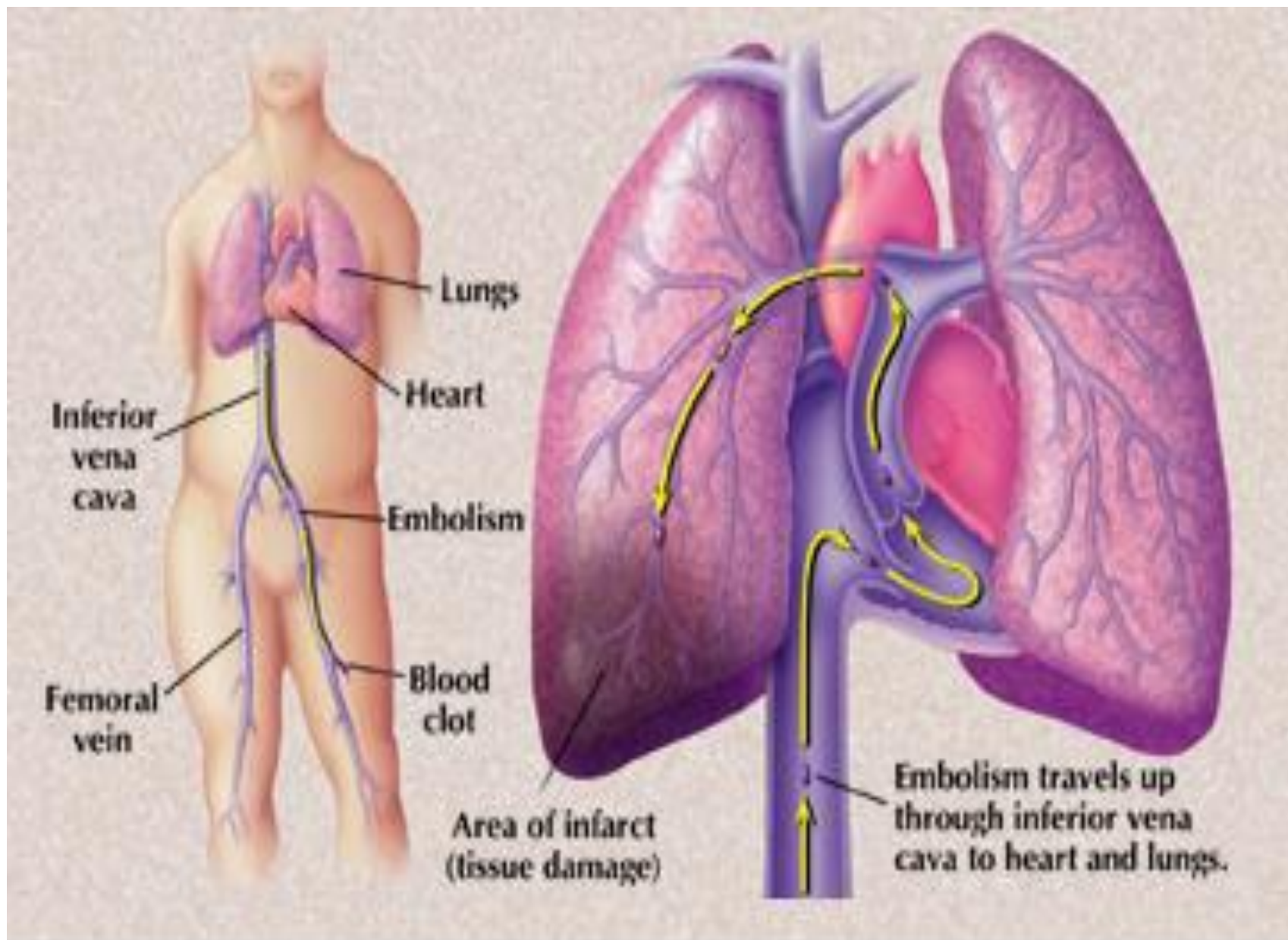
The pooling of blood causes swelling and tenderness in the area below, such as the knee or ankle.

ΚΙΡΣΟΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ



ΟΞΕΙΑ ΕΦΘ – ΜΕΤΑΘΡΩΜΒΟΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ





©1997 Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

© Steve Ch, M.S. / Phototake



Συνήθη συμπτώματα και σημεία ΠΕ

Συμπτώματα

- Δύσπνοια 73%
- Πλευριτικός πόνος 66%
- Βήχας 37%
- Αιμόπτυση 13%

Σημεία

- Ταχύπνοια 70%
- Ρόγχοι 51%
- Ταχυκαρδία 30%
- 4^{ος} καρδιακός τόνος 24%
- Μείωση πνευμονικού στοιχείου
2^{ου} καρδιακού τόνου 23%
- Κυκλοφορική κατάρρευση 8%

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Υποξυγοναιμία (που δεν διορθώνεται με εξωγενή χορήγηση O_2)
- Αυξημένη κυψελιδοτριχοειδική διαφορά O_2 ($AaDO_2$)
 - $AaDO_2 = P_A O_2 - P_a O_2$
 - $= F_I O_2 (P_{ATM} - P_{H_2O}) - (P_{CO_2} / 0.8) - P_a O_2$
 - $= 150 - (1,25 P_{CO_2}) - P_a O_2$
- Αυξημένα D-dimers

Disorders associated with increased plasma levels of D-dimers

- Arterial thromboembolic disease
- Myocardial infarction
- Stroke
- Acute limb ischemia
- Atrial fibrillation
- Intracardiac thrombus
- **Venous thromboembolic disease**
- **Deep vein thrombosis**
- **Pulmonary embolism**
- Disseminated intravascular coagulation
- Preeclampsia and eclampsia
- Abnormal fibrinolysis; use of thrombolytic agents
- Cardiovascular disease, congestive failure
- Severe infection, sepsis, inflammation
- Surgery/trauma (eg, tissue ischemia, necrosis)
- Systemic inflammatory response syndrome
- Vasocclusive episode of sickle cell disease
- Severe liver disease (decreased clearance)
- Malignancy
- Renal disease
- Nephrotic syndrome (eg, renal vein thrombosis)
- Acute renal failure
- Chronic renal failure and underlying CVD
- Normal pregnancy
- Venous malformations

Διάγνωση θρομβοεμβολικής νόσου

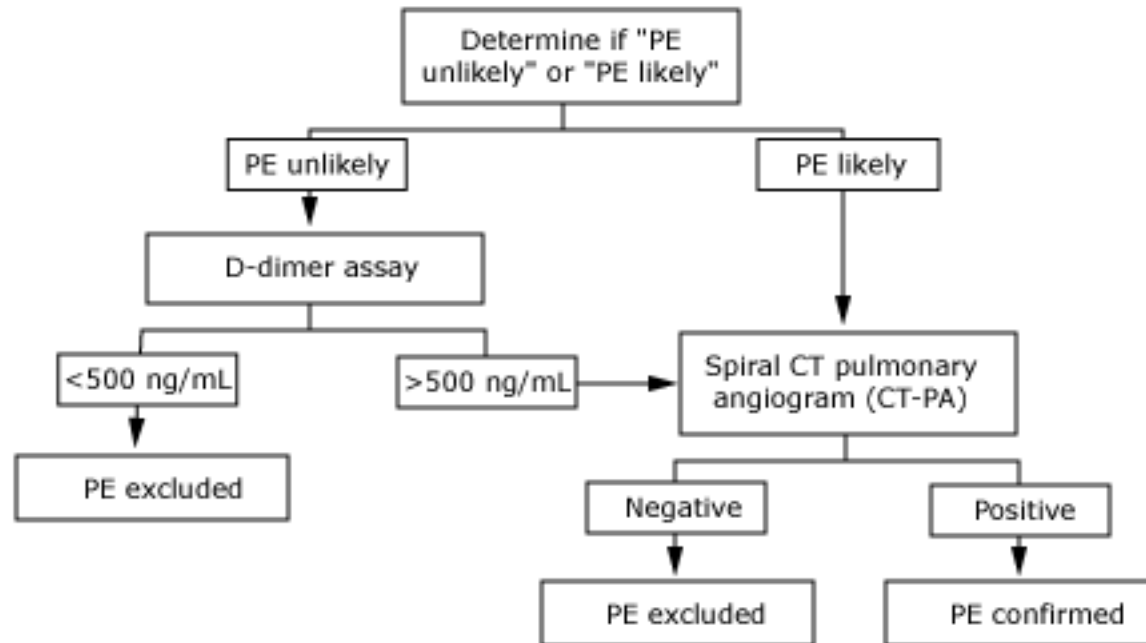
- Υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων
- Σπινθηρογράφημα αερώσεως-αιματώσεως πνευμόνων
- CT-θώρακα (με πρωτόκολο πνευμονικής εμβολής)
- MRA θώρακα
- Πνευμονική αγγειογραφία

Wells criteria and modified Wells criteria: clinical assessment for pulmonary embolism

Clinical symptoms of DVT (leg swelling, pain with palpation)	3.0
Other diagnosis less likely than pulmonary embolism	3.0
Heart rate >100	1.5
Immobilization (≥ 3 days) or surgery in the previous four weeks	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Hemoptysis	1.0
Malignancy	1.0
Probability	Score
Traditional clinical probability assessment (Wells criteria)	
High	>6.0
Moderate	2.0 to 6.0
Low	<2.0
Simplified clinical probability assessment (Modified Wells criteria)*	
PE likely	>4.0
PE unlikely	≤ 4.0

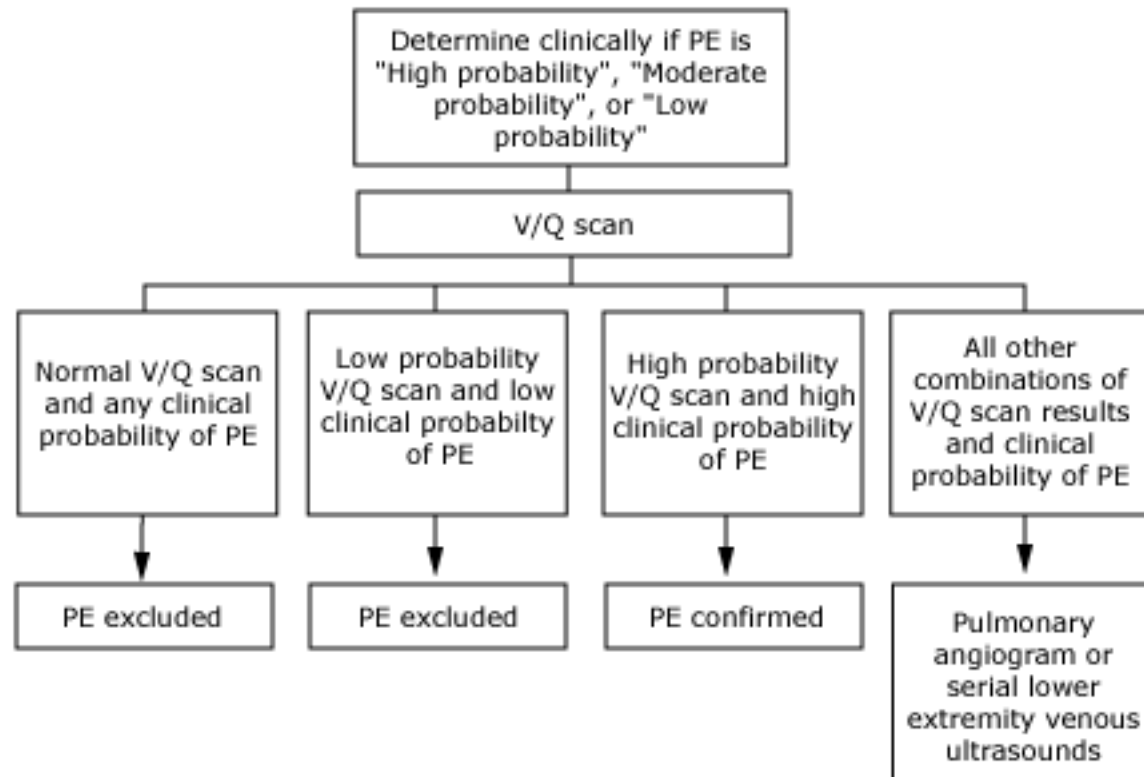
Data from van Belle, A, et al. JAMA 2006; 295:172.

CT-based diagnostic strategy used in patients with suspected pulmonary embolism

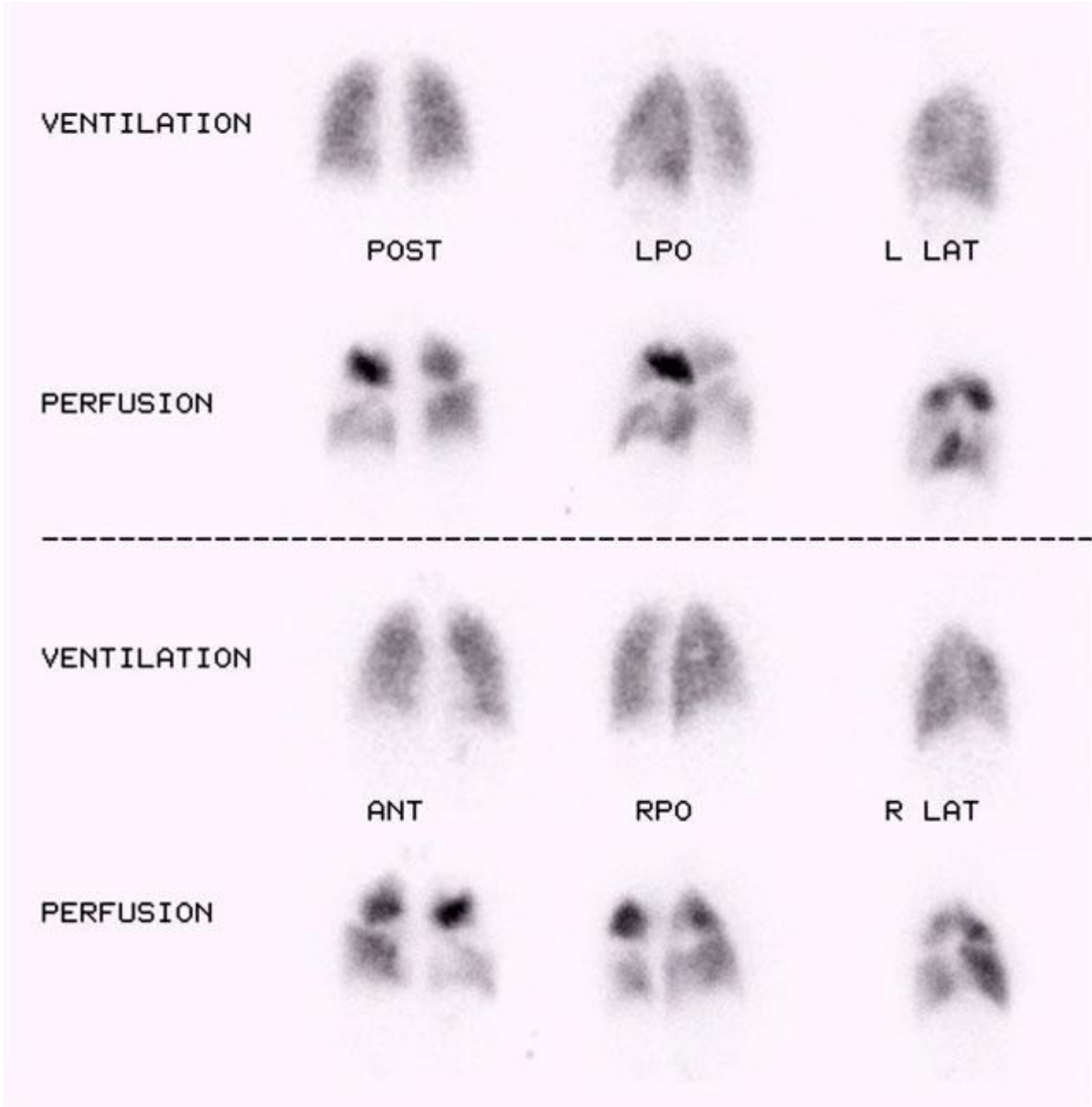


Adapted from van Belle, A, et al. JAMA 2006; 295:172.

VQ-based diagnostic strategy used in patients with suspected pulmonary embolism



Normal ventilation, with multiple bilateral segmental perfusion defects in a patient with post-hysterectomy pulmonary embolism







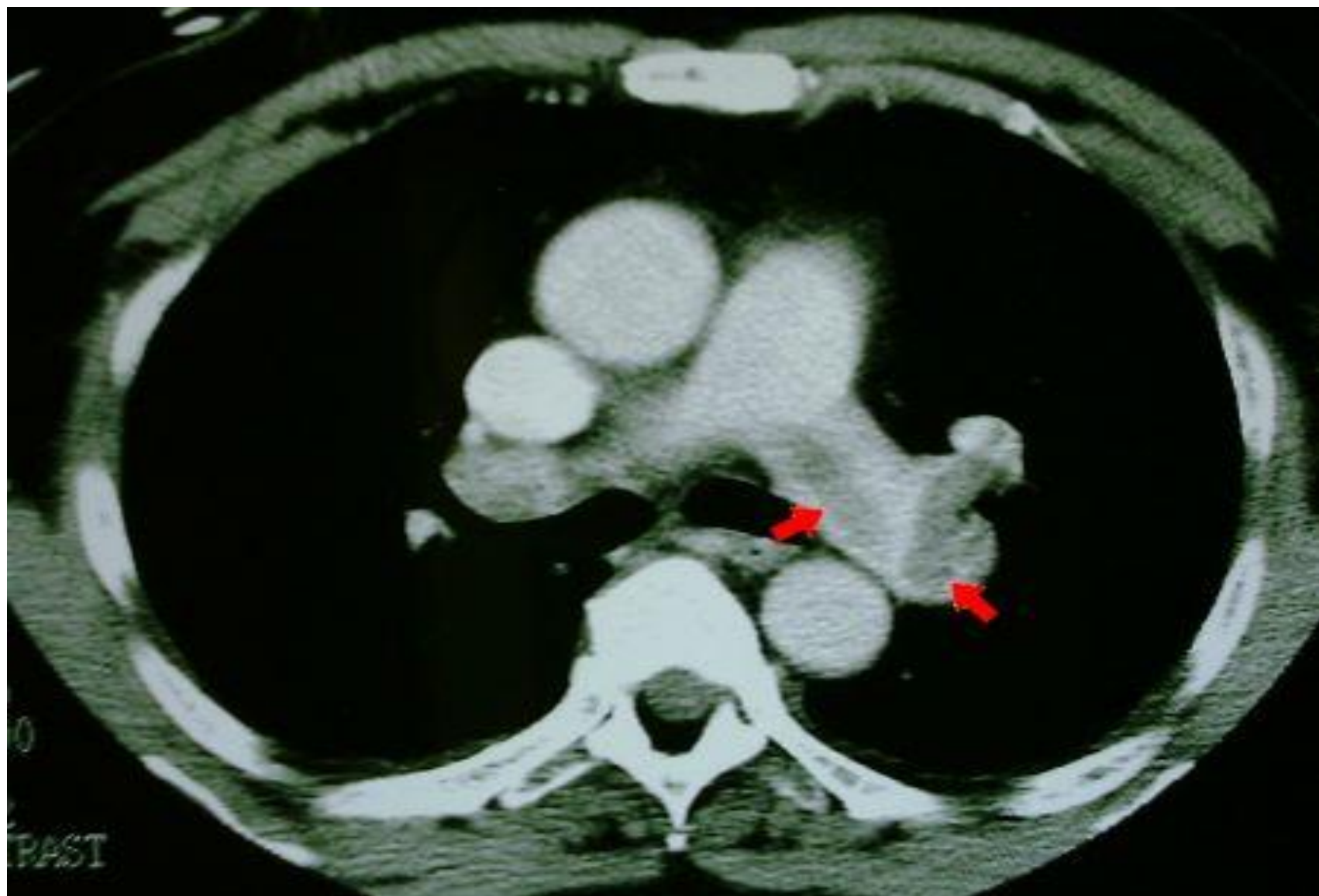




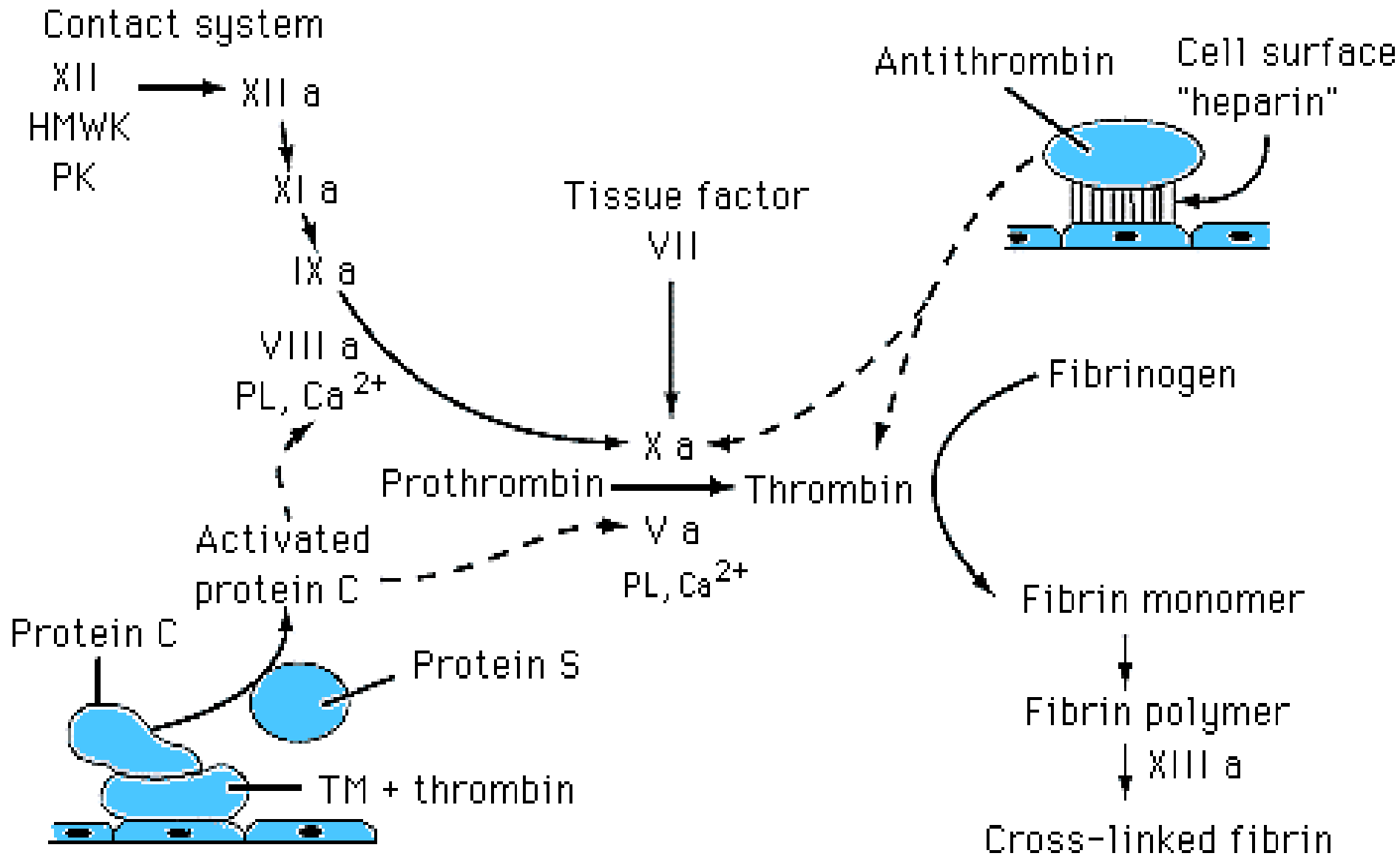
Figure 1. Elicitation of Homans' sign.

ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΤΡΙΑΔΑ ΤΟΥ VIRCHOW

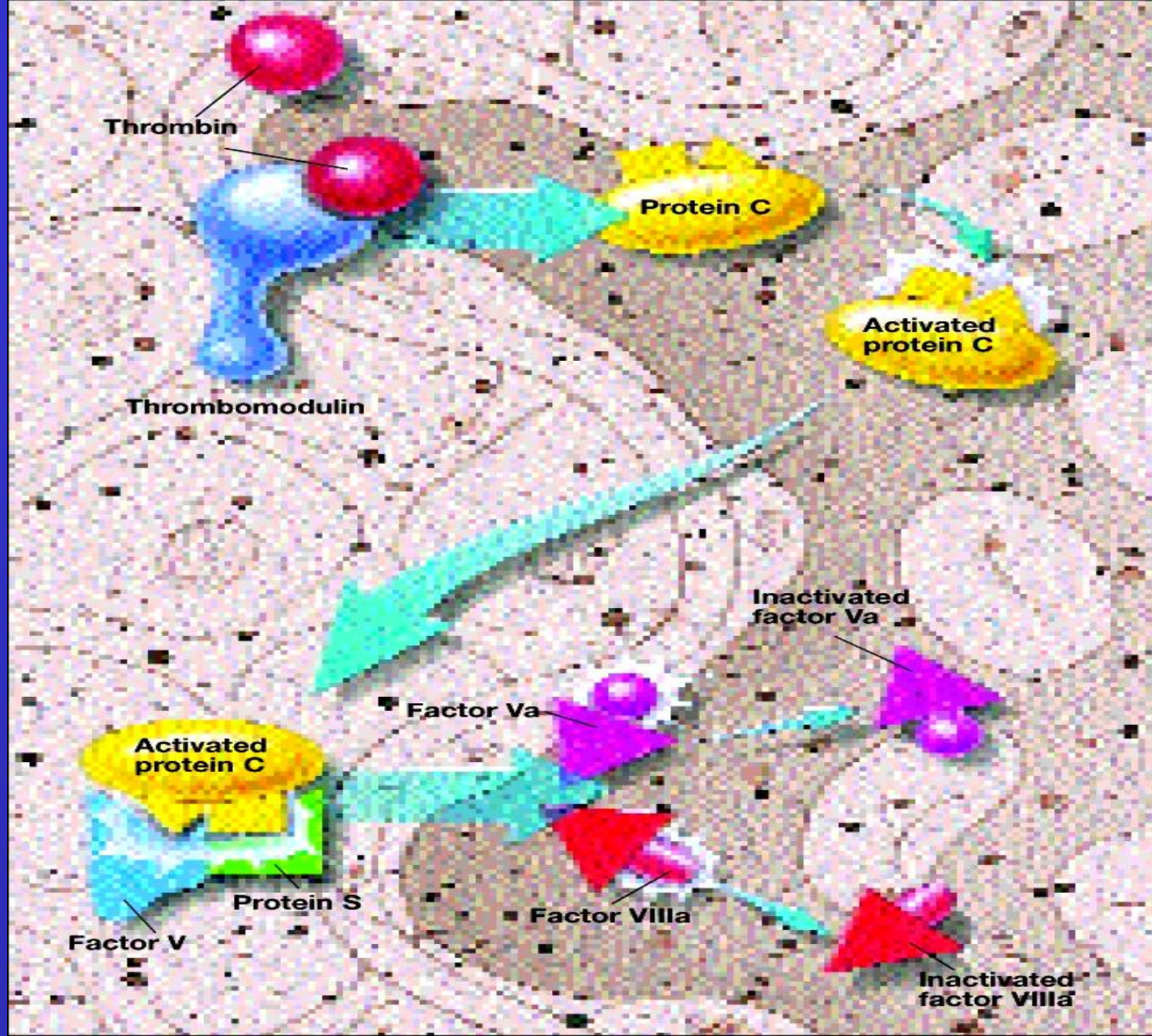
- Στάση του αίματος
- Βλάβη του ενδοθηλίου του αγγείου
- Σύνδρομα υπερπηκτικότητας
(θρομβοφιλία)

ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

- Κατάσταση αυξημένου κινδύνου για θρομβώσεις
- 20-30 % των ασθενών με ΕΦΘ έχουν κάποια υποκείμενη κατάσταση υπερπηκτικότητας που μπορεί να διαγνωσθεί με κατάλληλες εξετάσεις



HMWK: High Molecular Weight Kininogen, PK: Prekallikrein, PL: Phospholipid, TM: Thrombomodulin



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΦΘ

ACQUIRED

- ✓ AGE
- ✓ H/O THROMBOSIS
- ✓ POST-SURGERY
- ✓ IMMOBILIZATION
- ✓ PREGNANCY
- ✓ ORAL CONTRACEPTIVES
- ✓ MYELOPROLIFERATIVE SYNDROMES
- ✓ PNH
- ✓ CANCER
- ✓ NEPHROTIC SYNDROME
- ✓ ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

INHERITED

- ✓ ANTITHROMBIN DEFICIENCY
- ✓ PROTEIN C DEF.
- ✓ PROTEIN S DEF.
- ✓ FACTOR V LEIDEN (APC Resistance)
- ✓ PROTHROMBIN 20210A MUTATION
- ✓ DYSFIBRINOGENEMIA
- ✓ PLASMINOGEN DEFICIENCY
- ✓ tPA DEFICIENCY
- ✓ PAI-1 EXCESS

MIXED

- ✓ HYPERHOMOCYSTEINEMIA
- ✓ APC-RESISTANCE in the absence of Factor V Leiden

**ΠΕΡΙΠΟΥ 50% - 70% ΤΩΝ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΦΘ ΕΧΟΥΝ
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- ✓ ΗΛΙΚΙΑ
- ✓ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ
- ✓ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ (Ορθοπαιδική, Κοιλιακή, Γυναικ/κή)
- ✓ ΑΚΙΝΗΣΙΑ - ΣΚΑ
- ✓ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (ΛΟΧΕΙΑ) 5-10x
- ✓ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ (4-6x) - ΗΡΤ (2-4x)
- ✓ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ
(ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ, 1° ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ, ΧΜΛ,
ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ)
- ✓ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΥΠΕΡΓΛΟΙΟΤΗΤΑΣ (ΠΜ,
ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTROM'S)
- ✓ Παροξυσμική Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΡΝΗ)
- ✓ ΚΑΡΚΙΝΟΣ - ΤΑΜΟΞΙΦΑΙΝΗ
- ✓ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
- ✓ ΑΝΤΙ-ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΑΡS)

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ (ΡΝΗ)

- Σπάνια διαταραχή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Εκσεσημασμένη ευαισθησία των αιμοποιητικών κυττάρων σε λύση τους από το συμπλήρωμα
- Υποπλασία/Απλασία μυελού των οστών
- Χρόνια ενδοαγγειακή αιμόλυση (αρνητική άμεση Coomb's)
- Εκδηλώσεις Θρομβώσεων σε ασυνήθιστες θέσεις (50%) - (Ηπατικές, Μεσεντέριες, Πυλαία, σπληνική φλέβα)

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ (ΡΝΗ)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ:

- SUCROSE HEMOLYSIS TEST
 - HAM'S TEST
 - Κυτταρομετρία ροής (μονοκλωνικά Abs)
 - Ανίχνευση έλλειψης GPI (glycosyl-phosphatidyl-inosityl)-linked proteins στην επιφάνεια των ερυθρών (CD55, CD59) ή/και των λευκών αιοσφαιρίων
- Στο παρελθόν

ΚΑΡΚΙΝΟΣ

- Διήθηση αγγειακού τοχώματος από καρκινικά κύτταρα
- Συμπίεση αγγείων από όγκο
- Ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξεως από τον καρκίνο
 - ↑ κυκλοφορούντα ιστικού παράγοντα
 - ↑ ενεργοποιημένου F VII
 - ↑ πεπτιδίου ενεργοποίησης προθρομβίνης
 - ↑ συμπλεγμάτων Θρομβίνης-Αντιθρομβίνης

ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- ΔΙΑΓΝΩΣΗ
- ΑΙΤΙΑ
 - ΣΔ
 - Πρωτοπαθείς Σπειραμοτοπάθειες
 - ΠΜ, ΣΕΛ, Αμυλοείδωση κλπ.
- ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Θρομβοεμβολική νόσος (ΕΦΘ, ΠΕ, Θρόμβωση νεφρικών φλεβών)

ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα
24-ώρου: $> 3-3,5$ g
- Υποαλβουμιναιμία
- Υπερχοληστερολαιμία

ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS)

Αντισώματα εναντίον φωσφολιπιδίων και πρωτεϊνών που δεσμεύουν φωσφολιπίδια

- Σύνδρομο του Αντιπηκτικού του Λύκου [LUPUS ANTICOAGULANT (LA) SYNDROME]
- Σύνδρομο Αντικαρδιολιπίνης [ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY (ACLA) SYNDROME]
- Σύνδρομο εναντίον β2GPI (αντισώματα εναντίον αιμοπεταλίων)

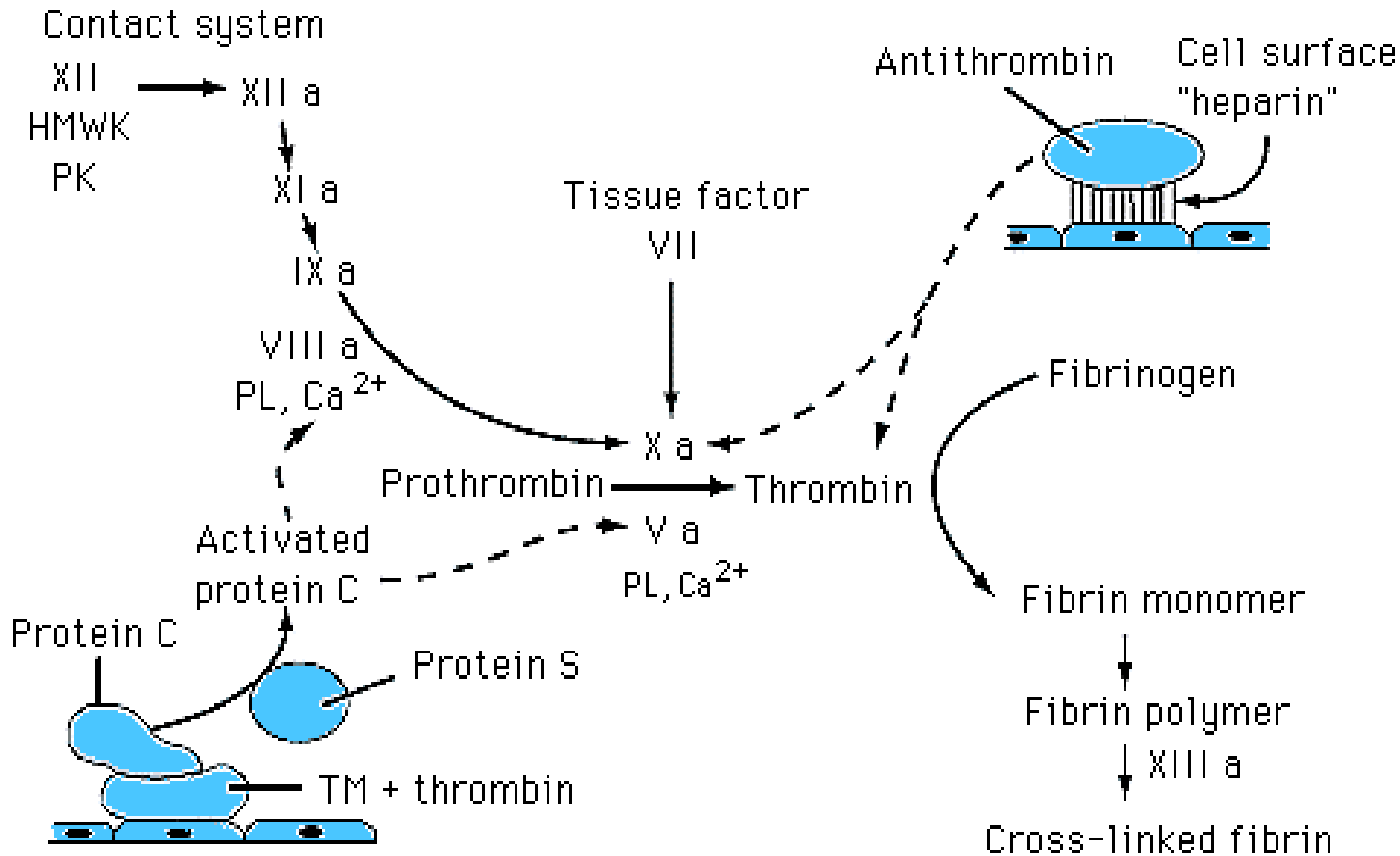
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Θρόμβωση (Φλεβικές – Αρτηριακές)
- Υποτροπιάζουσες αποβολές(34%) – συνήθως δευτέρου τριμήνου
- Θρομβοκυττοπενία (33%)

ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΕΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΕΣ)

- 1 ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗΣ
- 2 ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ C
- 3 ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S
- 4 FACTOR V LEIDEN (Αντίσταση στην APC)
- 5 Μετάλλαξη στο γονίδιο προθρομβίνης G20210A
- 6 ΔΥΣΙΝΩΔΟΓΟΝΑΙΜΙΑ
- 7 ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ
- 8 ΕΛΛΕΙΨΗ tPA
- 9 ΠΕΡΙΣΣΕΙΑ PAI-1



HMWK: High Molecular Weight Kininogen, PK: Prekallikrein, PL: Phospholipid, TM: Thrombomodulin

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ APC FACTOR V LEIDEN

- Στο πλάσμα μερικών οικογενειών με ανεξήγητες θρομβώσεις, ο aPTT δεν παρετύνετο με την προσθήκη APC
- Σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον Παράγοντα V (αντικατάσταση της Gln από Arg στη θέση 506 της πρωτεΐνης)

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ APC FACTOR V LEIDEN

- Επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό: 0% (σε Ασιάτες) έως 7% (σε Καυκάσιους)
- Επιπολασμός σε ασθενείς με ΕΦΘ: 20% - 25%

**World distribution of factor V Leiden Rees DC;
Cox M; Clegg JB. Lancet 1995 Oct
28;346(8983):1133-4**

We have analysed 3380 chromosomes (1690 unrelated individuals) from twenty-four populations for the presence of factor V Leiden, an important risk factor in venous thromboembolism. The allele frequency in 618 Europeans was 4.4%, with the highest prevalence among Greeks (7%). It was 0.6% in Asia Minor. Factor V Leiden was not found in any of 1600 chromosomes from Africa, Southeast Asia, Australasia, and the Americas. This distribution may partly explain the rarity of thromboembolic disease in these populations. The high prevalence in Europeans suggests that screening for this mutation should be considered in some circumstances.

FACTOR V LEIDEN (APC RESISTANCE)

- Ετεροζυγώτες: 5x έως 10x ↑ κίνδυνος για θρομβώσεις
- Ομοζυγώτες: 50x έως 100x ↑ κίνδυνος για θρομβώσεις

FACTOR V LEIDEN (APC RESISTANCE)

- Κίνδυνος ιδιαίτερα ↑ σε έγκυες γυναίκες ή σε λήψη αντισυλληπτικών δισκίων
 - 35x-50x για ετεροζυγώτες
 - >100x για ομοζυγώτες
 - ↑ κίνδυνος για υποτροπιάζουσες αποβολές
- (Ann Intern Med 1998;128:1000)

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ G20210A

- Πρωτοανακαλύφθηκε το 1996
- Ετεροζυγώτες φορείς σε 2%-6% του Καυκάσιου πληθυσμού
- Αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων
σεχεδόν όσο και ο **FACTOR V LEIDEN**
(18% σε ασθενείς με ΕΦΘ vs. 1% στο
γενικό πληθυσμό)

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ G20210A

- ↑ κίνδυνος θρομβώσεων κατά την εγκυμοσύνη και τη λοχεία
 - Για FV LEIDEN Odds Ratio (OR): 9.3
 - Για Προθρομβίνη G20210A OR: 15.2
 - Για τις δυο μεταλλάξεις OR: 107

GERHARDT et al. Prothrombin and Factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000;342:374-380

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ G20210A

- Αυξημένος κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών:
 - Βαριά προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα, γέννηση νεκρού εμβρύου, εμβρυική καθυστέρηση της ανάπτυξης
- Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικών φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων (ιδιαίτερα με αντισυλληπτικά)

ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ

- Επίπεδα Ομοκυστεΐνης >18.5 $\mu\text{mol/L}$ αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων (2x-3x)
- Κυρίως συσχετίζεται με αρτηριακές θρομβώσεις (ΟΕΜ, ΑΕΕ)
- Γενετικές διαταραχές υπό έλεγχο
- Θεραπεία με Φυλλικό οξύ και Βιτ. Β6, Β12 (ανεπιτυχείς για μείωση επιπλοκών)

**ΠΕΡΙΠΟΥ 50% - 70% ΤΩΝ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΦΘ ΕΧΟΥΝ
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

ΠΟΙΟΣ ΚΑΙ ΠΩΣ ΘΑ ΕΛΕΓΧΘΕΙ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

- Οποιοδήποτε άτομο με 1^ο επεισόδιο ανεξήγητης ΕΦΘ – ιδιαίτερα υποτροπιάζον – σε ηλικία <50 θα πρέπει να υφίσταται έλεγχο θρομβοφιλίας με μέτρηση:
 - Αντιθρομβίνης
 - Πρωτεΐνης C
 - Πρωτεΐνης S
 - APC RESISTANCE και/ή FACTOR V LEIDEN
 - PROTHROMBIN G20210A (γενετικός έλεγχος)
 - Αντιπηκτικό Λύκου και Αντισώματα Καρδιολιπίνης
 - ? Επίπεδο ομοκυστεΐνης

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΚΕΨΕΙΣ

- Ο έλεγχος Υπερπηκτικότητας είναι ακριβός
- Ο καλύτερος χρόνος είναι μακριά από ένα οξύ επεισόδιο θρόμβωσης και μετά τη διακοπή αντιπηκτικών για 3-4 εβδομάδες
- Οι κληρονομικές διαταραχές μπορεί να έχουν επηρεάσει και άλλα μέλη της οικογένειας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

