

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ. ΔΕΔΟΜΕΝΑ «ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ»

Χ. Φρουζάκη¹, Σ. Χατζηλεοντιάδου¹, Σ. Παπαδάκη¹, Π. Τσιάτσιου², Δ. Κότσος¹, Β. Γώγου¹, Μ. Παπαϊωάννου¹, Ε. Χατζηχαρίση.¹

¹ Αιματολογικό Τμήμα, Α΄ Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, ² Μικροβιολογικό Εργαστήριο - Αιματολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ), έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, που αυξάνεται περαιτέρω από παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η χορήγηση των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (IMiDs), όπως της θαλιδομίδης και της λεναλιδομίδης.

Σκοπός της μελέτης: Η εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΝ) σε ασθενείς με ΠΜ και η συσχέτισή της με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου, το είδος της χορηγούμενης θρομβοπροφύλαξης και τον κίνδυνο θρόμβωσης των ασθενών με βάση τα τρέχοντα μοντέλα διαστρωμάτωσης του θρομβωτικού κινδύνου.

Ασθενείς-Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 90 διαδοχικοί ασθενείς με συμπτωματικό ΠΜ, οι οποίοι είχαν παρακολουθήσει τουλάχιστον έξι μηνών στο Αιματολογικό Τμήμα της Α΄ Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ στο διάστημα από το 2017 έως 2021.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 48 (53%) άνδρες και 42 (47%) γυναίκες με διάμεση ηλικία τα 64,5 έτη (εύρος 39-82). Από αυτούς το 42,2% είχε IgG-κ ΠΜ, 24,4% IgG-λ, 8,8% IgA-λ, 5,5% IgA-κ, 3,3% IgD-λ, ενώ σε 15,5% διαγνώστηκε ΠΜ ελαφρών αλυσίδων. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε σημαντικό φορτίο νόσου με οστεολυτικές βλάβες (90%), αναιμία (86%), υπερασβεστιαμία (43%) και νεφρική βλάβη (34%). Συνολικά, 11 (12,2%) ασθενείς εμφάνισαν ΦΘΝ, η οποία αφορούσε: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε 5/11 ασθενείς, πνευμονική εμβολή 2/11, ενώ 4/11 εμφάνισαν θρομβώσεις σε σπανιότερες θέσεις (θρόμβωση φλεβώδους κόλπου, οφθαλμικής φλέβας, πυλαίας φλέβας και παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). ΦΘΝ διαπιστώθηκε σε έξι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΠΜ στη διάρκεια της θεραπείας 1ης γραμμής (δυο εξ αυτών στην AMAAK), σε τέσσερις ασθενείς στην υποτροπή της νόσου. Όσον αφορά στο είδος της χορηγηθείσας αγωγής 45,5% ελάμβανε θεραπεία με IMiDs (κυρίως LEN), 27,2% με αναστολέα πρωτεασώματος, ενώ 2 ασθενείς (18%) εμφάνισαν ΦΘΝ στη διάρκεια της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAAK). Με βάση το μοντέλο IMPEDE VTE το 45,5%, των ασθενών κατατάχθηκαν ως χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου, το 18% ως ενδιάμεσου και το 18% ως υψηλού. Από τους ασθενείς που ήταν σε αγωγή με IMiDs, 60% ήταν υψηλού και 40% χαμηλού κινδύνου, σύμφωνα με το SAVED score. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη κατά την εμφάνιση της ΦΘΝ, πλην αυτών που υποβλήθηκαν σε AMAAK ως ακολούθως: 55% ασπιρίνη, 18% μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη και 9% DOACs.

Συμπεράσματα: Τα δεδομένα “πραγματικού κόσμου” που παρέχουμε ενισχύουν την άποψη ότι η συχνότητα της ΦΘΝ παραμένει υψηλή, μολονότι, στην κλινική πράξη έχουν υιοθετηθεί οι διεθνείς συστάσεις θρομβοπροφύλαξης. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την πολυπλοκότητα του προθρομβωτικού δυναμικού του μυελωματικού κυττάρου και του μικροπεριβάλλοντός του και την ανάγκη βελτιστοποίησης των συστάσεων της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, καθώς και την ανάγκη νέων προσεγγίσεων ιδιαίτερα κατά τους έξι πρώτους μήνες από την έναρξη της θεραπείας.

Βιβλιογραφία:

1. Coppola A, Tufano A, Di Capua M, Franchini M. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(8):929-45.
2. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple myeloma and thrombosis: Prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers (Basel)* 2020;12(1)
3. Covut F. Validation of the IMPEDE VTE Score for Prediction of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: A Retrospective Cohort Study. *Brit J of Hematol* 2020;1-15.

Παράγοντας κινδύνου	Συχνότητα
Λήψη IMiDs	5 (45,5%)
Ιστορικό ΕΦΘ	3 (27,2%)
ΔΜΣ>25	3 (27,2%)
Λήψη ερυθροποιητίνης	3 (27,2%)
Κάταγμα λεκάνης/ΣΣ	2 (18,1%)
Παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα	2 (18,1%)
Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση	1 (9%)
Ηλικία άνω των 80 ετών	1 (9%)

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης των ασθενών με ΦΘΝ

Θέση	Συχνότητα
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	5 (45,4%)
Πνευμονική Εμβολή	2 (18,1%)
Σπανιότερες θέσεις	4 (36,3%)
Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων	1
Θρόμβωση πυλαίας	1
Θρόμβωση οφθαλμικής	1
Πολλαπλά παροδικά ΑΕΕ	1

Πίνακας 2: Θέσεις Θρόμβωσης

Θρομβωτικός κίνδυνος	Συχνότητα	Θρομβοπροφύλαξη	N
Χαμηλός	5/11 (45,4%)	Αντιαμοπεταλιακό	5
Ενδιάμεσος	2/11 (18,1%)	MMBH	1
		Διπλή Αντιαμοπεταλιακή αγωγή	1
Υψηλός	2/11 (18,1%)	MMBH	1
		DOACs	1

Πίνακας 3: Θρομβωτικός κίνδυνος και χορηγούμενη θρομβοπροφύλαξη

33^ο

Πανελλήνιο
Αιματολογικό
Συνέδριο

9-12
Νοεμβρίου
2022

ΣΥΝΕΡΓΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
L. BEALISHE, HELLENIC
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

3rd EHA - Balkan Hematology Day
"Novel therapies of Lymphoma"
Πέμπτη 10 Νοεμβρίου 2022

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Σίμου Αντιγόνη¹, Μιλτιάδης Ματσάγκας²

¹ Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

² Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας μεταξύ των ασθενών με κακοήθειες. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ΦΘΕΝ είναι τετραπλάσιος σε ασθενείς με καρκίνο. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs) αποτελούν την προβλεπόμενη θεραπεία της ΦΘΕΝ που σχετίζεται με τον καρκίνο. Παρόλα αυτά, τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) τείνουν να αλλάξουν την θεραπευτική επιλογή.

Στόχος

Η σύγκριση των DOACs με τα LMWHs σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την υπεροχή όσον αφορά την επανεμφάνιση θρόμβωσης, την εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών και τη θνησιμότητα.

Μέθοδος

Η συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιώντας τη βάση αναζήτησης του PUBMED για την ανεύρεση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που δημοσιεύτηκαν την τελευταία πενταετία και συνέκριναν τα DOACs με τα LMWHs για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο.

Αποτελέσματα

Συνολικά, 9 μελέτες από 5 κλινικές δοκιμές συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες τα DOACs που βρέθηκαν ήταν τα αrixaban, edoxaban και rivaroxaban, ενώ τα LMWHs ήταν τα dalteparin και enoxaparin. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι τα DOACs είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ σε όλες τις μελέτες, με 2 εκ των 5 μελετών να εμφανίζουν και στατιστικά σημαντική υπεροχή (ADAM-VTE, SELECT-D). Πιο συγκεκριμένα, το arixaban και το rivaroxaban συσχετίστηκαν με σχετικά χαμηλή υποτροπή ΦΘΕΝ σε σχέση με το dalteparin. Σχετικά με την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας τα DOACs βρέθηκαν να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε 2 από τις 5 μελέτες. Στις υπόλοιπες 3 μελέτες, το arixaban εμφάνισε μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με το enoxaparin και το dalteparin. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα σε καμία από τις 5 μελέτες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά σε περίοδο 6 μηνών. Μόνο στη μελέτη Hokusai VTE Cancer ο κίνδυνος της μείζονος αιμορραγίας ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στο edoxaban σε σύγκριση με το dalteparin σε περίοδο 12 μηνών. Όσον αφορά τη θνησιμότητα δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

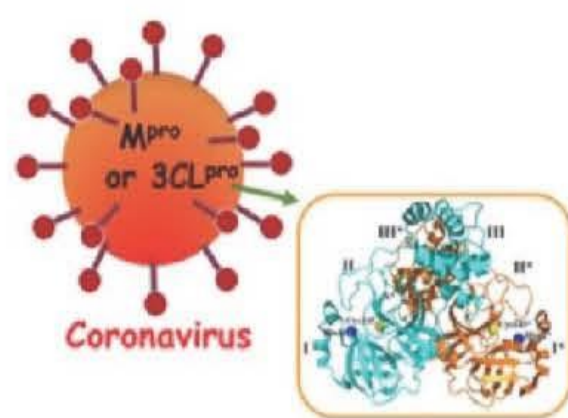
Πίνακας Αποτελεσμάτων

Συγγραφέας (έτος)	Όνομα μελέτης	Αποτελέσματα	Αξιολόγηση αποτελέσματος	Treatment arm	Treatment arm events (n, %)	Reference group	Reference group events (n, %)	HR (95% CI)
Agnelli, 2020	Caravaggio	VTE recurrence	6 μήνες	Apixaban	32/576	Dalteparin	46/579	0.63 (0.37-1.07)
		major bleeding	6 μήνες	Apixaban	22/576	Dalteparin	23/579	0.82 (0.40-1.69)
		Mortality	6 μήνες	Apixaban	135/576	Dalteparin	153/579	0.82 (0.62-1.09)
Giustozzi, 2021	Caravaggio	VTE recurrence in Symptomatic VTE patients	6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.73 (0.45-1.19)
		VTE recurrence in incidental VTE patients	6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.41(0.11-1.56)
		Major bleeding in symptomatic VTE patients	6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.93(0.47-1.83)
McBane, 2019	ADAM-VTE	Major bleeding in incidental VTE patients	6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.96(0.31-2.96)
		VTE recurrence	6 μήνες	Apixaban	1/145	Dalteparin	9/142	0.099(0.013-0.780)
		major bleeding	6 μήνες	Apixaban	0/145	Dalteparin	2/142	-
Mokadem, 2020	-	Mortality	6 μήνες	Apixaban	23/145	Dalteparin	15/142	-
		Recurrent DVT incidence	6 μήνες	Apixaban	3/50	Enoxaparin	5/50	-
		Major bleeding	6 μήνες	Apixaban	2/50	Enoxaparin	4/50	-
Raskob, 2018	HOKUSAI VTE Cancer Study	Mortality	6 μήνες	Apixaban	0/50	Enoxaparin	0/50	-
		VTE Recurrence	12 months	Edoxaban	41/522	Dalteparin	59/524	0.71 (0.48-1.06), p=0.09
		Major bleeding	12 months	Edoxaban	36/522	Dalteparin	21/524	1.77 (1.03-3.04), p= 0.04
Di Nisio, 2019	HOKUSAI VTE Cancer Study	Mortality	12 months	Edoxaban	206/522	Dalteparin	192/524	1.12 (0.92-1.37)
		VTE Recurrence	6 months	Edoxaban	34/522	Dalteparin	46/524	0.75 (0.48-1.17),
		Major bleeding	6 months	Edoxaban	29/522	Dalteparin	17/524	1.74 (0.95-3.18)
Young, 2018	SELECT-D	Mortality	6 months	Edoxaban	140/522	Dalteparin	127/524	1.14 (0.41-7.15)
		VTE Recurrence (included DVT and PE)	6 months	Rivaroxaban	8/203	Dalteparin	18/203	0.43 (0.19-0.99)
		Major bleeding	6 months	Rivaroxaban	11/203	Dalteparin	6/203	1.83 (0.68-4.96)
		Mortality	6 months	Rivaroxaban	48/203	Dalteparin	56/203	-

Συμπεράσματα

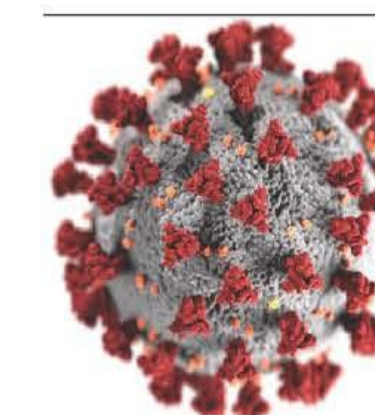
Τα DOACs βρέθηκαν να είναι μη κατώτερα από τα LMWHs στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ. Παρόλα αυτά υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης μεγαλύτερου κινδύνου μείζονος αιμορραγίας.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟ COVID-19



Β. Γόγου, Β. Παπαγεωργίου, Α. Δούκα, Α. Θεοδορίδου, **Ε. Δευζού**

Περιγέννσις, Ιατρική Εταιρεία, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα



Εισαγωγή: Θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα-ΑΦΑ, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με COVID-19, που παρουσιάζουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση-DVT, χωρίς όμως να έχει γίνει επαρκής μελέτη της πιθανής συσχέτισης τους ή μη με την παθογένεια της Πνευμονικής εμβολής και επίσης παρακολούθηση της επιμονής τους μετά το πέρας της νόσησης (1-6).

Σκοπός: Διερεύνηση της παρουσίας και της επιμονής ΑΦΑ σε ασθενείς που παρουσιάζουν Πνευμονική Εμβολή κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19 και στην συνέχεια.

Υλικό-Μέθοδοι: Μελετήθηκαν συνολικά 20 ασθενείς που προσήλθαν στο Ιατρείο μας μεταξύ 5ου/2020-7ου/2022 με Πνευμονική εμβολή στη διάρκεια νόσησης από COVID-19.

Για την διερεύνηση των αντικαρδιολιπινικών (ACL) και των αντι-β2 γλυκοπρωτεϊνικών (anti-B2 GPI) αντισωμάτων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Elisa, ενώ για το αντιπηκτικού λύκου η μέθοδος DRVVT. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν φόρμα συγκατάθεσης συμμετοχής στην Μελέτη.

Αποτελέσματα: Σε 10 από τους 20 ασθενείς βρέθηκε θετικό ΑΦΑ και αναλυτικά (Πίνακας):

- 6 ασθενείς είχαν αντισώματα αντικαρδιολιπίνης σε μέτριους τίτλους
- 5 είχαν θετικό αντιπηκτικό λύκου (με μέθοδο DRVVT)
- 4 είχαν αντισώματα anti-b2 GPIa σε μέτριους έως υψηλούς τίτλους
- 4 ασθενείς είχαν διπλή θετικότητα για αντικαρδιολιπινικά IgM αντισώματα και αντιπηκτικό λύκου
- 1 ασθενής είχε ταυτόχρονα θετικό αντι-B2 GPIa IgM αντίσωμα και αντιπηκτικό λύκου
- 1 ασθενής είχε 3πλη θετικότητα ΑΦΑ.

Και οι 10 ασθενείς δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό DVT ή γνωστής συστηματικής αυτοάνοσης νόσου. 3 μήνες μετά την Πνευμονική Εμβολή τα αντισώματα παρέμειναν θετικά σε 7 στους 10 ασθενείς, ενώ 6 μήνες μετά τα αντισώματα παραμένουν θετικά στους 5 από τους 10 ασθενείς κυρίως σε ασθενείς που είχαν πολλαπλή θετικότητα .

Πίνακας: Είδος αντιφωσφολιπιδικού αντισώματος και επιμονή του ή όχι στους 3-6 μήνες

	ACL IgM	ACL IgG	Anti-b2 IgM	Anti-b2 IgG	Αντιπηκτικό λύκου	3 μήνες Θετικά	6 μήνες Θετικά
1	+				+	N	O
2	+					O	
3			+		+	N	N
4	+					O	
5		+				N	N
6	+		+		+	N	N
7	+				+	N	N
8				+		N	O
9	+					O	O
10					+	N	N

Συμπεράσματα:

- Βρέθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΑΦΑ σε ασθενείς με Πνευμονική Εμβολή κατά τη διάρκεια της νόσου Covid-19, στη σειρά των περιστατικών μας.
- 3-6 μήνες μετά το επεισόδιο DVT, το ΑΦΑ παρέμενε θετικό σε 7 στους 10 ασθενείς και οι ασθενείς εξακολουθούν να βρίσκονται σε κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.
- Εάν υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ αυτών των αντισωμάτων και της θρόμβωσης είναι ακόμα ασαφές και θα πρέπει να αποδειχθεί από μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες παρακολούθησης.

Βιβλιογραφία

1. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, *et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med Overseas Ed* 2020;**382**:e38
 2. Amezcua-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, *et al.* Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis* 2020
 3. Gatto M, Perricone C, Tonello M, *et al.* Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2020;**38**:754-9.

4. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, *et al.* Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res* 2020;**195**:74-6
 5. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, *et al.* Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:1661-3
 6. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, *et al.* Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J Thromb Haemost* 2020;**18**:2191-201

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΑΠΟ ΣΥΓΓΕΝΗ ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S ΣΕ ΤΡΙΑ ΜΕΛΗΤΗΣ ΙΔΙΑΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ

Ε. Πόππης¹, Ε. Μερκούρη¹, Κ. Μαρκόπουλος², Δ. Υφαντόπουλος², Ω. Τραυλού¹¹Εργαστήριο Αιμόστασης και Ρύθμισης Αντιπηκτικής Αγωγής Ιατρικό Κέντρο Αθηνών Κλινική Ψυχικού²Θωρακοχειρουργική Κλινική Ιατρικό Κέντρο Αθηνών Κλινική Ψυχικού

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης μας είναι η παρουσίαση οικογένειας με συγγενή θρομβοφιλία λόγω έλλειψης Prot S. Η έλλειψη της Prot S έχει περιγραφεί από το 1984 σε οικογένειες των οποίων πολλά μέλη εμφανίζουν θρομβώσεις. Εμφανίζεται ιδιαίτερα σπάνια στον γενικό πληθυσμό 0,3%-0,13% και στους ασθενείς με θρόμβωση 0,9%-1% και πενταπλασιάζει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Είναι βιταμινο-Κ εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη, δουλεύει ως συμπαράγοντας της ProtC για την αναστολή της ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης V και VIII. Η έλλειψή της οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο PROS1 στο χρωμόσωμα 3 και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Περιγράφονται τρεις ασθενείς του εξωτερικού ιατρείου, μέλη της ίδιας οικογένειας με καταγωγή από Στερεά Ελλάδα. Οι δύο προσήλθαν λόγω θρομβωτικών επεισοδίων και ο τρίτος ως συγγενής τους προληπτικά. Μετρήθηκε η free Prot S με ανοσολογική ποσοτική μέθοδο (Instrumentation Laboratory). Η Prot S κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερη σε ποσοστό 30%-40% που αποτελεί το δραστικό μέρος της και κατά το υπόλοιπο ποσοστό ως δεσμευμένη με το C4b-binding protein στοιχείο του συμπληρώματος. Στην βιβλιογραφία για επιστημονικούς και μόνον λόγους διακρίνεται σε ΤΥΠΟ I, II, III αναλόγως των επιπέδων της ελεύθερης, δεσμευμένης και ολικής ProtS. Στην κλινική πράξη σημασία έχει η μέτρηση της free Prot S.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Ασθενής 1: Γυναίκα 47 ετών εμφάνισε απρόκλητη DVT δεξιού σκέλους και πν. Εμβολή. Έλαβε rivaroxaban για ένα έτος. Εξι μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας εμφάνισε θρόμβωση αρ. υποκλειδίου φλεβός μετά σωματική καταπόνηση. Αντιμετωπίστηκε με tinzaparine για ένα έτος και έκτοτε λαμβάνει arixaban 2,5 mgx2. **Η free ProtS μετρήθηκε 17%** (φ.τ. 72%-123%).

Ασθενής 2: Θυγατέρα της ασθενούς 1, ετών 26 εμφανίζει αρ. DVT και πν. Εμβολή μετά λήψη αντισυλληπτικών. Αντιμετωπίστηκε με LMWH και εν συνεχεία rivaroxaban 20mgx1 για ένα έτος μέχρι πλήρους επανασηραγγοποίησης και έκτοτε λαμβάνει rivaroxaban 10mgx1 ως προφύλαξη. **Η free ProtS μετρήθηκε 20%** (φ.τ. 72%-123%).

Ασθενής 3: Γιός της ασθενούς 1 και αδελφός της ασθενούς 2, ετών 29 ασυμπτωματικός ελέγχθηκε προληπτικά. **Η free ProtS μετρήθηκε 39,5%** (φ.τ. 57%-112%). Έλαβε οδηγίες θρομβοπροφύλαξης και λόγω υψηλής ομοκυστεΐνης (18,6 μmol/L) tab filicine 5mgx1.

Και στους τρεις ασθενείς ο έλεγχος θρομβοφιλίας με ATIII, ProtC, Lupus anticoagulant, αντισώματα καρδιολιπίνης και β2GPI, FVLeiden, FII20210 σε κατάλληλο χρόνο, ήταν φυσιολογικός. Στους ασθενείς 1&2 το MTHFR γονίδιο ήταν φυσιολογικό και στον ασθενή 3 ευρέθη διπλή ετεροζυγωτία C677T, A1298C.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η έλλειψη της ProtS έχει οικογενή χαρακτήρα και πρέπει να ελέγχουμε και τους πλησιέστερους συγγενείς των ασθενών. Αν και από τους περισσότερους συγγραφείς κατατάσσεται στην ελαφρά θρομβοφιλία, στην πραγματικότητα είναι κάπου ανάμεσα στην ελαφρά και βαρεία γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στην απόφαση για την ένταση και διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ XII ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ: ΜΙΑ ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Ε. Παύλου¹, Β. Μπίρτσας², Σ. Φόρτης², Φ. Χαίρα¹, Μ. Ξανθή², Χ. Γεωργατζάκου², Ε. Παπαγεωργίου²,
 Α. Κριεμπάρδης^{2#}, Ε. Νομικού^{1#}

#ισότιμοι συγγραφείς

¹Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας και Τμήμα Αιμόστασης & Αιμορροφιλικών Ασθενών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα

²Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, HemQcR, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

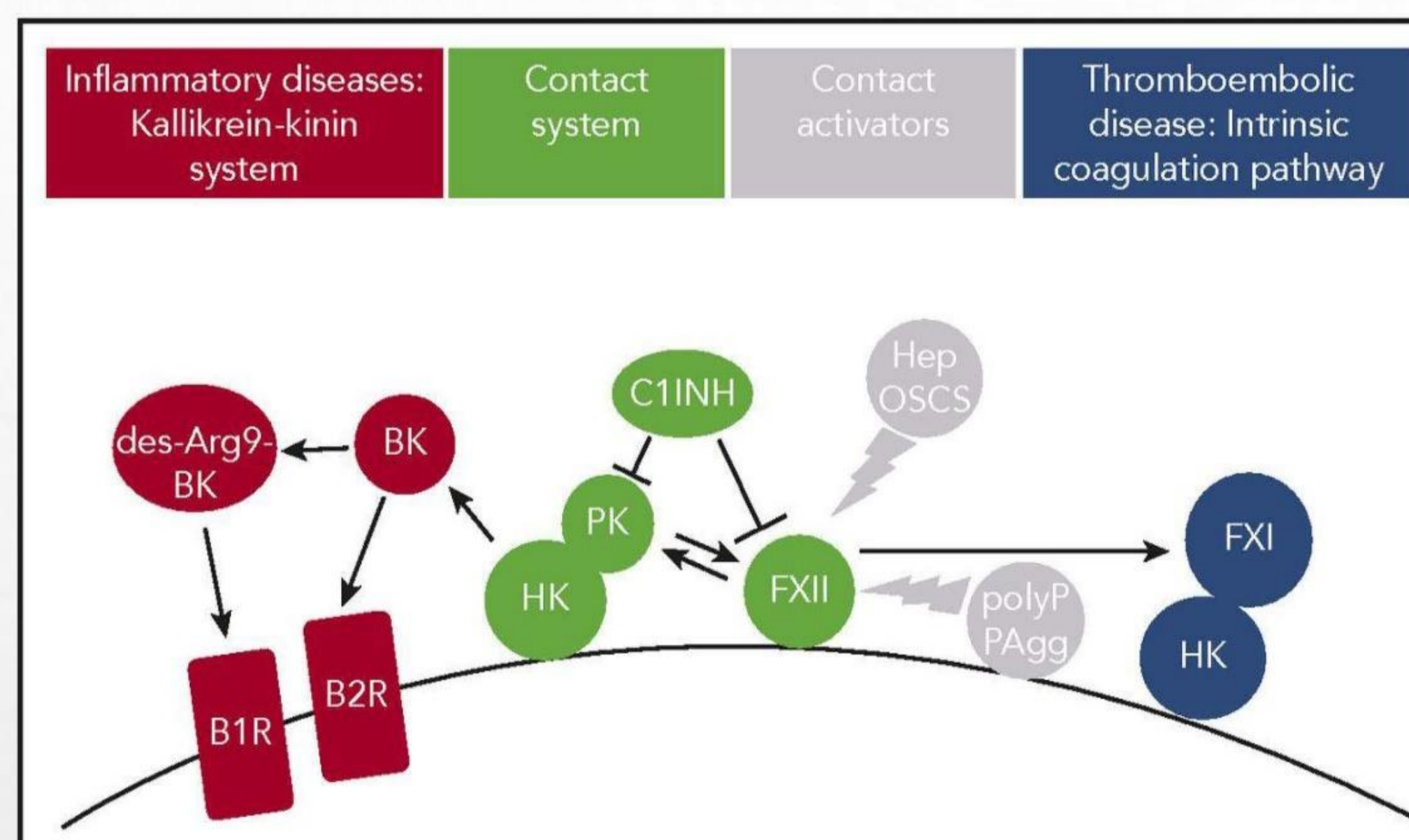


ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ανεπάρκεια του παράγοντα XII (FXII) είναι μία διαταραχή της αιμόστασης. Ο ρόλος του FXII ή παράγοντα Hageman στην παθοφυσιολογία της θρόμβωσης είναι αμφιλεγόμενος. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να δειχτεί πιθανή συσχέτιση της ανεπάρκειας του FXII με φλεβικές θρομβώσεις σχετιζόμενες με το φύλο και την ηλικία των ασθενών.

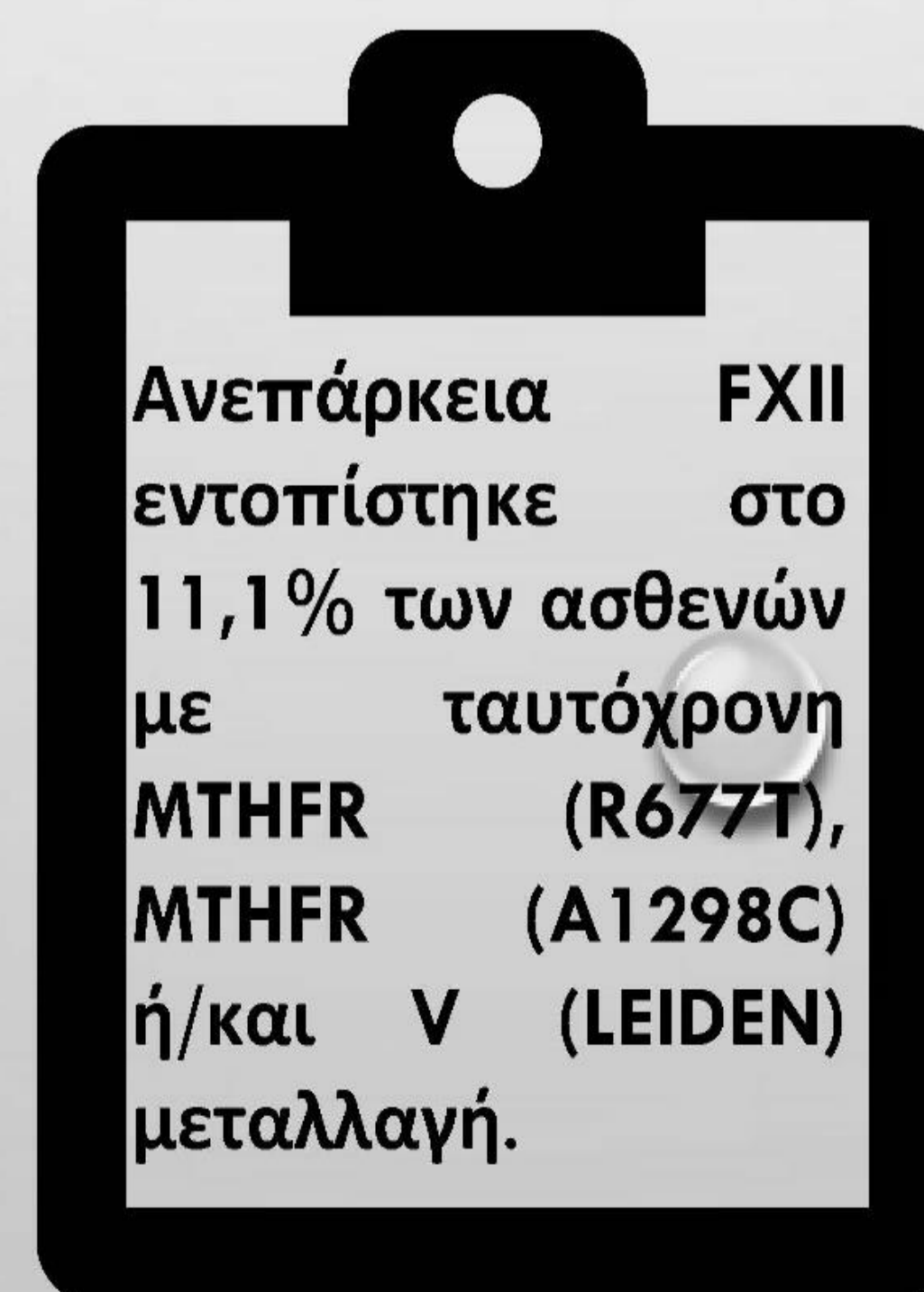
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Κατά την χρονική περίοδο 2007-2016 πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο, έλεγχος θρομβοφιλίας σε ενενήντα (n=90) ασθενείς. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 45 έτη, με το ηλικιακό εύρος να κυμαίνεται από τα 15 έως τα 81 έτη. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν πενήντα (n=50) υγιείς, αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με την ομάδα ελέγχου. Οι μάρτυρες είχαν ελεύθερο ιστορικό θρομβώσεων. Έγινε μέτρηση PT, APTT, ινωδογόνου, δ-διμερών, αιμοπεταλίων, κλασσικός μοριακός έλεγχος θρομβοφιλίας [MTHFR (R677T), MTHFR (A1298C), V (LEIDEN)] και ποσοτική μέτρηση (%) του παράγοντα XII.



1. φλεβική θρόμβωση (28,9%),
2. αποβολές (17,8%),
3. αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (14,4%),
4. πνευμονική εμβολή (7,8%),
5. θρόμβωση πυλαίας φλέβας (2,2%) και
6. άλλες ασυνήθεις θρομβώσεις (28,9%).



Θρομβοφλεγμονώδεις δραστηριότητες του FXII *in vivo*. Οι πρωτεΐνες του συστήματος επαφής FXII, HK και PK συγκεντρώνονται σε κυτταρικές επιφάνειες. Το σύστημα επαφής καθοδηγείται από τον παράγοντα XII πυροδοτεί τον μηχανισμό της πήξης. Maas Thomas Renné, *Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation, Blood, 2018, Figure 1.*



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τιμές των PT, APTT, ινωδογόνου, δ-διμερών, αιμοπεταλίων σε σχέση με τους μάρτυρες (p=0,06). Το 60% των ασθενών ήταν ομόζυγοι ή ετερόζυγοι στον κλασσικό μοριακό έλεγχο θρομβοφιλίας ενώ το υπόλοιπο 40% δεν παρουσίασε κάποια μεταλλαγή των MTHFR (R677T), MTHFR (A1298C) ή/και V (LEIDEN).

Οι θρομβώσεις των ασθενών συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τον μοριακό έλεγχο της θρομβοφιλίας (p=0,005). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς είχαν φυσιολογική τιμή του FXII (60-150%) και μόνο δέκα (n=10) ασθενείς (11,1%) είχαν ανεπάρκεια FXII (<60%) σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων (p=0,0002). 4,4% των ασθενών με ανεπάρκεια του FXII είχαν φλεβική θρόμβωση, 3,3% είχαν στο ιστορικό τους αποβολή, 1,1% αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 1,1% πνευμονική εμβολή και 1,1% θρόμβωση πυλαίας φλέβας. Οι μάρτυρες δεν παρουσίασαν ανεπάρκεια του FXII (p=0,0001). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ανεπάρκεια του FXII δεν σχετίστηκε με το φύλο και την ηλικία των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι φλεβικές θρομβώσεις συχνά σχετίζονται με θρομβοφιλία και διαταραχές υπερπηκτικότητας. Η ανεπάρκεια του FXII είναι σπάνια. Η παρούσα μελέτη προσδιόρισε το εύρος του FXII σε ασθενείς με ιστορικό θρομβώσεων. Ανεπάρκεια FXII εντοπίστηκε στο 11,1% των ασθενών (p=0,0002) με ταυτόχρονη MTHFR (R677T), MTHFR (A1298C) ή/και V (LEIDEN) μεταλλαγή. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ανεπάρκεια του παράγοντα FXII πιθανά να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της θρόμβωσης ανεξάρτητα από τον μοριακό έλεγχο της θρομβοφιλίας.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ποικίλοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη μεθυλενοτετραϋδροφιλική ρεδοκτάση (MTHFR) αναφέρονται ως δυνητικοί θρομβοφιλικό παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, η μετάλλαξη MTHFR C677T (αντικατάσταση C>T στη θέση 677 του γονιδίου της MTHFR) δημιουργεί ένα θερμοευαίσθητο ένζυμο με μειωμένη δραστηριότητα που μπορεί να προδιαθέτει σε υπερομοκυστεϊναιμία, έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση και υποτροπή της στο γενικό πληθυσμό. Αν και η ομοζυγωτία MTHFR C677T συνδέεται συχνά με υπερομοκυστεϊναιμία, κυρίως συνδυαστικά με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμινών του συμπλέγματος Β, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί σαφής συσχέτισή της με θρόμβωση.

ΣΚΟΠΟΣ

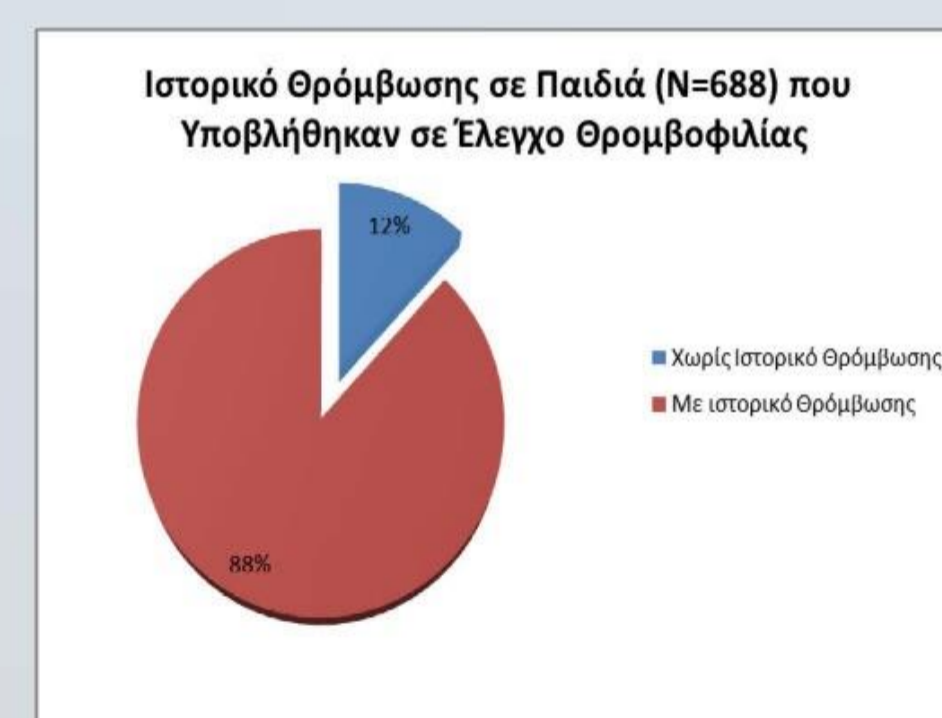
Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι 1) η αξιολόγηση του επιπολασμού της μετάλλαξης MTHFR C677T, 2) η συσχέτισή της με τη θρόμβωση στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό και 3) η διερεύνηση εάν οι γονότυποι MTHFR C677T σχετίζονται με ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης μέσω αυξημένων επιπέδων παράγοντα VIII (FVIII).

ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από παιδιά που παραπέμφθηκαν για εργαστηριακό έλεγχο θρομβοφιλίας μεταξύ 2018 και 2021. Τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τον γονότυπο MTHFR C677T. Η ταυτοποίηση των μεταλλάξεων βασίστηκε στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και τον υβριδισμό των προϊόντων της PCR. Τα επίπεδα FVIII (%) μετρήθηκαν με δοκιμασία ενός σταδίου, μακριά από οξεία θρόμβωση. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με t-test και ANOVA.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- ❑ Συμπεριελήφθησαν συνολικά 688 παιδιά (αγόρια: 49 %) μέσης ηλικίας 8,9± 8 ετών (0-18). Ιστορικό θρόμβωσης, κυρίως φλεβικής, είχαν 12 % (81/688) από αυτά (Εικόνα 1).
- ❑ Τα παιδιά ταξινομήθηκαν (Εικόνα 2) στις εξής ομάδες : ομοζυγώτες (15%), ετεροζυγώτες (47%) και φυσιολογικά (χωρίς μετάλλαξη MTHFR C677T: 38%).
- ❑ Ιστορικό θρόμβωσης αναφέρεται στο 12% των παιδιών με ομοζυγωτία, 11% με ετεροζυγωτία και 12% χωρίς μετάλλαξη MTHFR C677T, γεγονός που δείχνει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση των διαφορετικών γονοτύπων με την παρουσία θρόμβωσης (Εικόνα 3).
- ❑ Τα παιδιά με ομοζυγωτία MTHFR C677T εμφάνισαν αυξημένες τιμές FVIII σε σύγκριση με παιδιά με ετεροζυγωτία και φυσιολογικά (132.8 έναντι 126.4 και 131.6, %, αντίστοιχα, $p>0.05$) (Εικόνα 4).
- ❑ Ανεξάρτητα από τον γονότυπο MTHFR C677T, οι μέσες τιμές του FVIII βρέθηκαν αυξημένες σε όλα τα παιδιά με ιστορικό θρόμβωσης σε σύγκριση με παιδιά χωρίς αντίστοιχο ιστορικό (161,3 έναντι 125,1, %, $p<0,001$).
- ❑ Όταν υπήρχε ιστορικό θρόμβωσης, τα επίπεδα FVIII ήταν σημαντικά αυξημένα στα παιδιά με ετεροζυγωτία και φυσιολογικά σε σχέση με παιδιά χωρίς ιστορικό θρόμβωσης (166.9 έναντι 121.4, %- $p<0.05$, 160.2 έναντι 127.6, %- $p<0.05$ αντίστοιχα). Αντίθετα, στα παιδιά με ομοζυγωτία MTHFR C677T δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση επιπέδων FVIII (148.3 έναντι 130.6, %- $p>0.05$) (Πίνακας 1).
- ❑ Κατά το 2020 οι μέσες τιμές του FVIII ήταν αυξημένες σε όλα τα παιδιά σε σύγκριση με τα έτη 2018, 2019 και 2021 (137 έναντι 129, 123 και 127, %, αντίστοιχα), αντανακλώντας ενδεχομένως τις επιπτώσεις της άγνωστης πανδημίας COVID-19, ενώ η αύξηση των επιπέδων FVIII θα μπορούσε να είναι ένδειξη κατάσταση stress (Εικόνα 5).



Εικόνα 1: Ιστορικό θρόμβωσης σε παιδιά που παραπέμφθηκαν στο Κέντρο μας για τον Εργαστηριακό Έλεγχο Θρομβοφιλίας μεταξύ 2018 και 2021



Εικόνα 3: Συχνότητα θρόμβωσης στα παιδιά που παραπέμφθηκαν στο Κέντρο μας για τον εργαστηριακό έλεγχο θρομβοφιλίας σε σχέση με τον γονότυπο C677T MTHFR



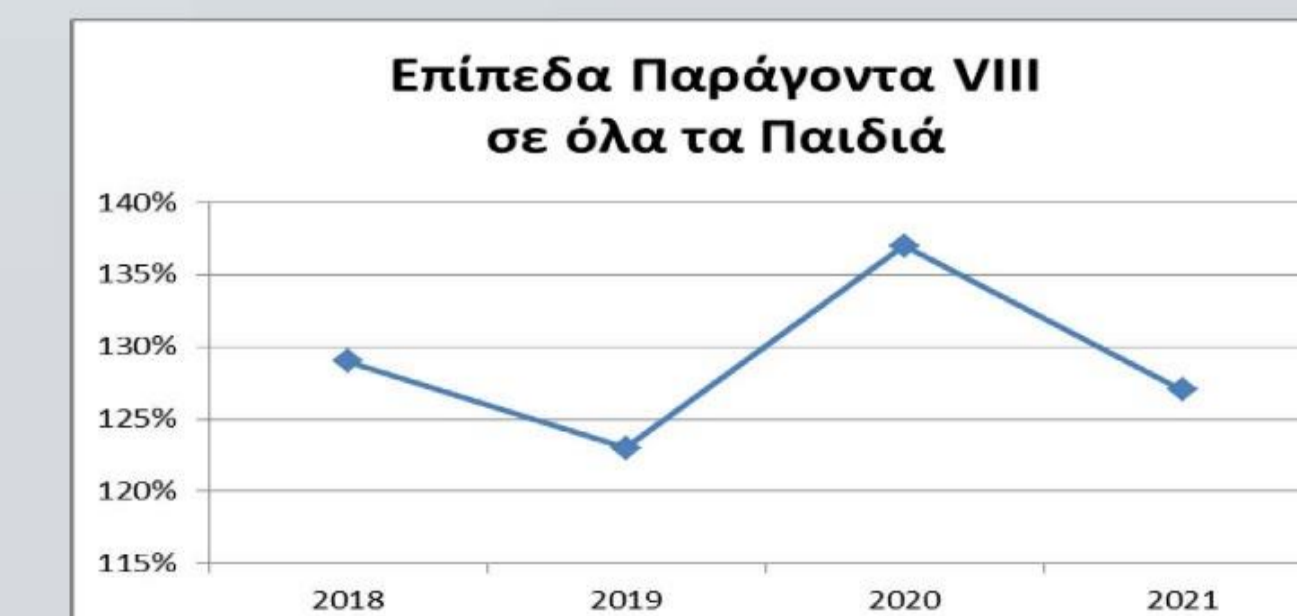
Εικόνα 2: Επιπολασμός C677T MTHFR σε όλα τα παιδιά που παραπέμφθηκαν στο Κέντρο μας για τον Εργαστηριακό Έλεγχο Θρομβοφιλίας



Εικόνα 4: Επίπεδα Παράγοντα VIII στο πλάσμα σε παιδιά σε σχέση με τον γονότυπο MTHFR C677T

Πίνακας 1: Σε παιδιά με ιστορικό θρόμβωσης, τα μέσα επίπεδα παράγοντα VIII ήταν στατιστικά αυξημένα σε ετεροζυγώτες και φυσιολογικά MTHFR C677T σε αντίθεση με ομοζυγώτες MTHFR C677T, στα οποία δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση, σε σύγκριση με παιδιά χωρίς ιστορικό θρόμβωσης

	Επίπεδα Παράγοντα VIII		P-value
	Θρόμβωση	Χωρίς Θρόμβωση	
Ετεροζυγώτες MTHFR	166.9%	121.4%	$P<0.05$
Φυσιολογικά MTHFR	160.2%	127.6%	$P<0.05$
Ομοζυγώτες MTHFR	148.3%	130.6%	$p>0.05$



Εικόνα 5: Κατά τη διάρκεια του έτους 2020 οι μέσες τιμές επιπέδων παράγοντα VIII ήταν αυξημένες σε όλα τα παιδιά σε σύγκριση με τα έτη 2018, 2019 και 2021

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ γονότυπου MTHFR C677T και θρόμβωσης στον παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπλέον, διαφορετικοί γονότυποι MTHFR C677T δεν αποδείχθηκε ότι επηρεάζουν τα επίπεδα του FVIII.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Xu J, Li K, Zhou W. Relationship between genetic polymorphism of MTHFR C677T and lower extremities deep venous thrombosis. Hematology. 2019 Dec;24(1):108-111.
- V. Shmeleva, S. Kapustin, L. Papayan et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism in patients with arterial and venous thrombosis from North Western Russia. Thrombosis Research 111 (2003) 351-356.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Ελένη Περγάντου
Διευθύντρια, MD, PhD, Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης,
Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»
E-mail: hpergantou@gmail.com
Fax +30232013756

Διαταραχές της αιμόστασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία

Φ. Τσιουραντάνη¹, Χ. Φλωροπούλου¹, Α. Σακελλαροπούλου¹, Α.Ε. Καλέση¹, Δ. Κορακάκης², Θ. Κασσή², Θ. Κουτσούρη², Ι. Καράλης¹, Μ. Πολίτου², Α. Μανώλης¹

¹Β' Καρδιολογική Κλινική, Κοργιαλένιο – Μπενάκειο, Ε.Ε.Σ.

²Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Αιματολογικό Εργαστήριο Π.Ν. Αρεταίειο

Σκοπός: Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν την παρουσία των εξωκυττάρων παγίδων των ουδετερόφιλων (NETs) στο ενδοαυλικό τμήμα αθηροσκληρωτικών αγγείων του ανθρώπου, καθώς και στα στεφανιαία αγγεία ασθενών που υπέστησαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αναφορές γίνονται επίσης στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συμμετοχή και τον ρόλο των προθρομβωτικών μορίων, όπως του παράγοντα von Willebrand (vWF), του ιστικού παράγοντα και της θρομβομοντουλίνης (TM) στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Στόχος της μελέτης είναι να διερευνήσουμε τη σημασία των διαταραχών της πήξης, της ενδοθηλιακής βλάβης και της ανοσοθρόμβωσης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, πριν τη διενέργεια του στεφανιογραφικού ελέγχου.

Υλικό/Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 130 ασθενείς: 50 με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI), 50 με ασταθή στηθάγχη (UA) και 30 με θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας (control). Σε όλους ελήφθη εργαστηριακός έλεγχος πριν τη στεφανιογραφία, ο οποίος συμπεριλάμβανε: γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο λιπιδαιμικού προφίλ, μέτρηση βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης (τροπονίνη I, CK-MB) και της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), μέτρηση της δραστηριότητας του vWF, της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13, καθώς και μέτρηση της θρομβομοντουλίνης και της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) ως δείκτες της ενδοθηλιακής βλάβης και ως παράγοντες ανοσοθρόμβωσης. Οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η ELISA και η INNOVANCE vWF Ac. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού SAS (έκδοση 9.4).

Αποτελέσματα: Στη σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης: η hs-CRP βρέθηκε υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας. Επίσης ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η δραστηριότητα της ADAMTS13 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η TM βρέθηκε χαμηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών και η MPO ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Έγινε επιπλέον συσχέτιση των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας με το κάπνισμα και τον σακχαρώδη διαβήτη. Παρατηρήθηκε ότι η MPO ήταν υψηλότερη στους καπνιστές και όταν έγινε η κατηγοριοποίηση των παραγόντων, οι ενεργοί καπνιστές είχαν υψηλότερη τιμή hs-CRP. Τέλος, η TM ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

p value	NSTEMI vs. UA	NSTEMI vs. control	UA vs. control	Καπνιστές vs. μη καπνιστές	Διαβητικοί vs. μη διαβητικοί
Δείκτες ελέγχου					
hs-CRP (mg/L)	0.0015	<.0001	0.0069	0.75	0.5206
Δραστηριότητα vWF (% d.N.)	0.0880	0.9525	0.2105	0.5649	0.1683
Δραστηριότητα ADAMTS13 (%)	0.3718	0.0035	0.0102	0.8114	0.8082
TM (pg/mL)	0.0307	0.0002	0.0583	0.2831	0.04
MPO (ng/mL)	0.2270	0.2829	0.0227	0.02	0.1768

Πίνακας: Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών και συσχέτιση με το κάπνισμα και τον σακχαρώδη διαβήτη

Συμπεράσματα: Οι δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και οι παράγοντες ανοσοθρόμβωσης φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο και στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και η συμμετοχή τους στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω τόσο στο επίπεδο της συστηματικής κυκλοφορίας όσο και στην περιοχή της ένοχης βλάβης.