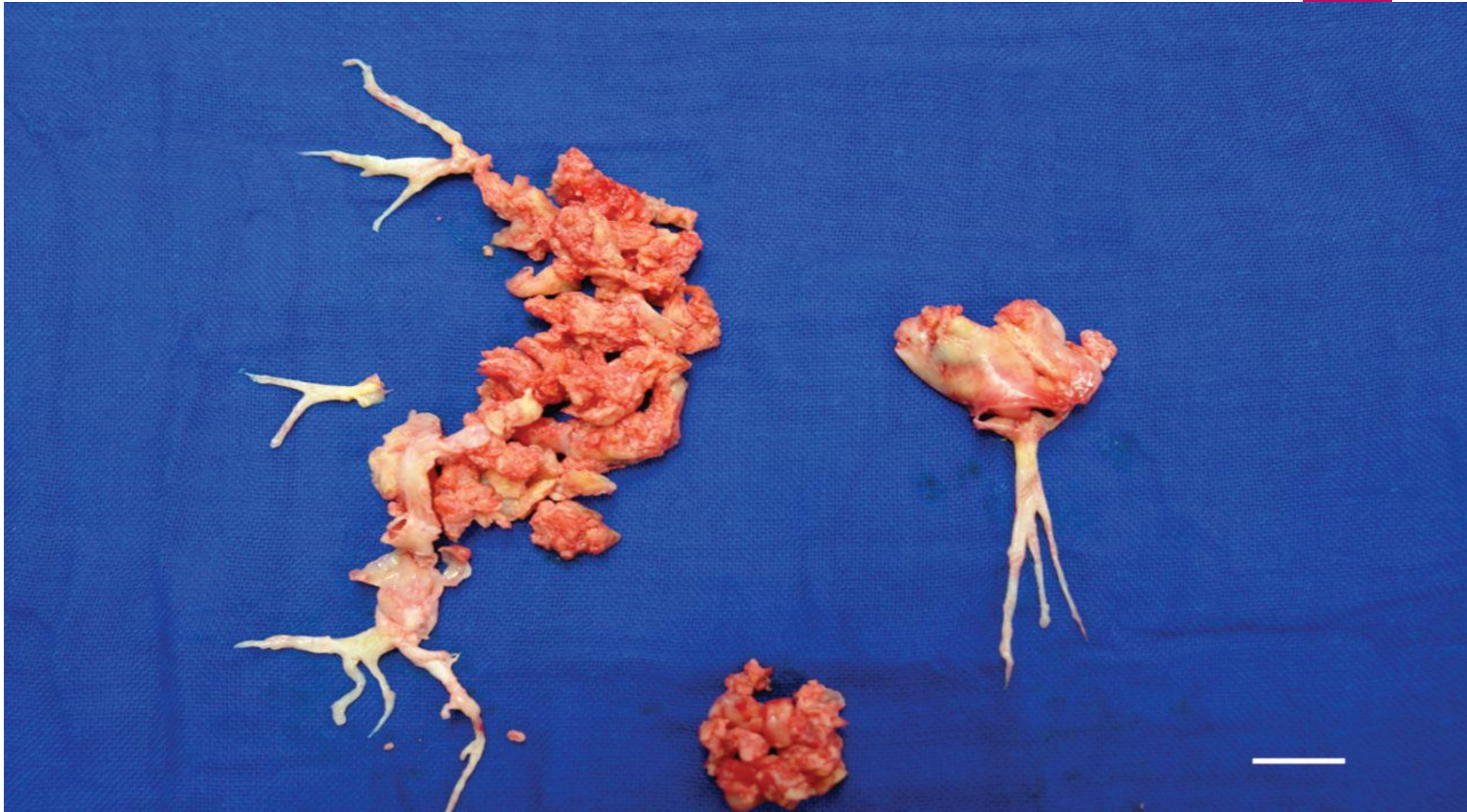


Θρομβοφιλία

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ & ΑΡΧΕΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ

Ορισμός

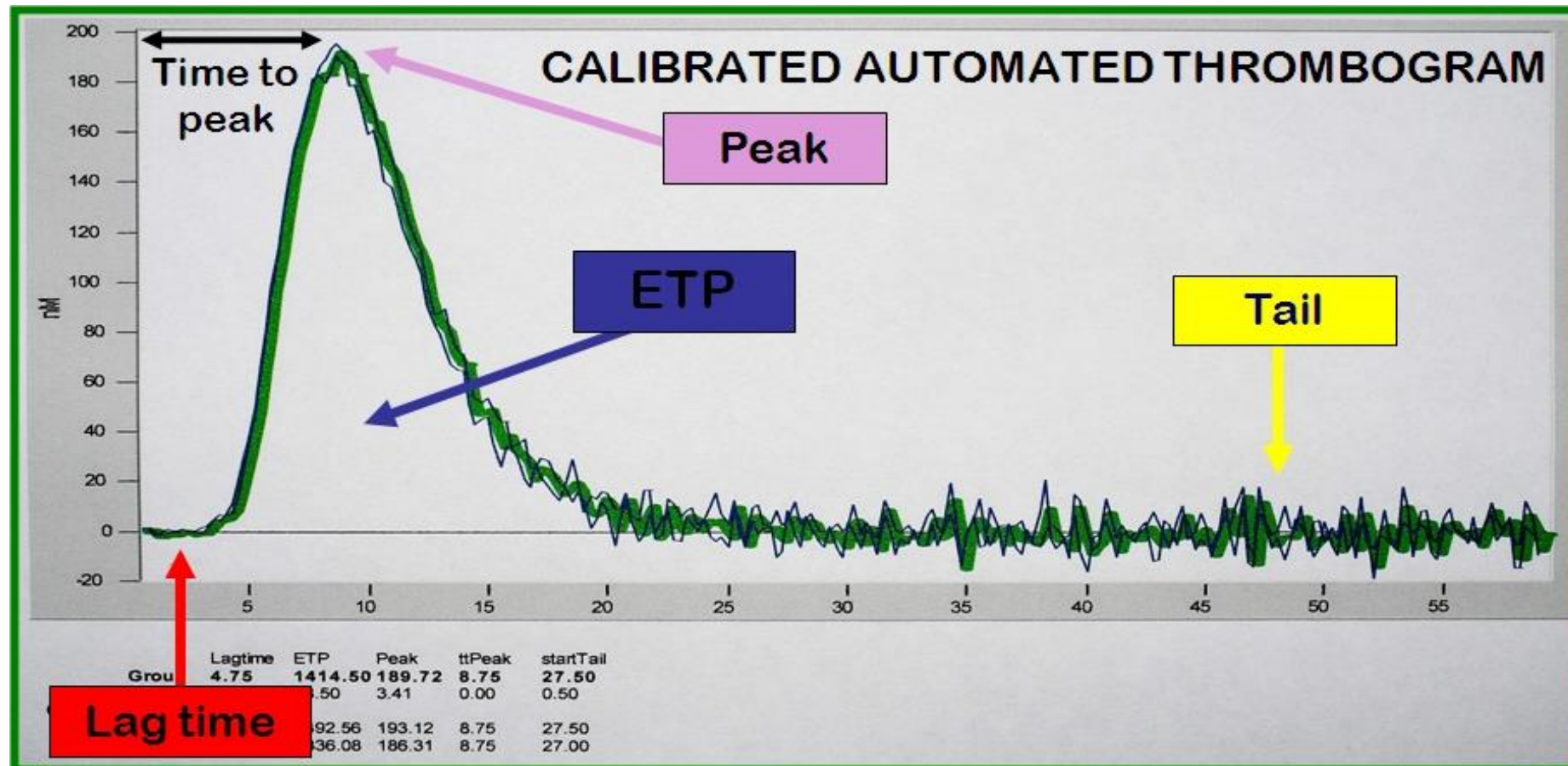
- ▶ Η παροδική ή μόνιμη τάση σχηματισμού θρόμβων
- ▶ Άθροισμα πολλών παραγόντων
- ▶ Τριάδα Virchow: αγγειακό τοίχωμα, πήξη, στάση



Ηλικιακή νόσος

- ▶ Η επίπτωση εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας:
 - ▶ 1:100.000 σε παιδιά
 - ▶ 1000:100.000 στους ηλικιωμένους
 - ▶ 1:1000/έτος

Thrombin generation

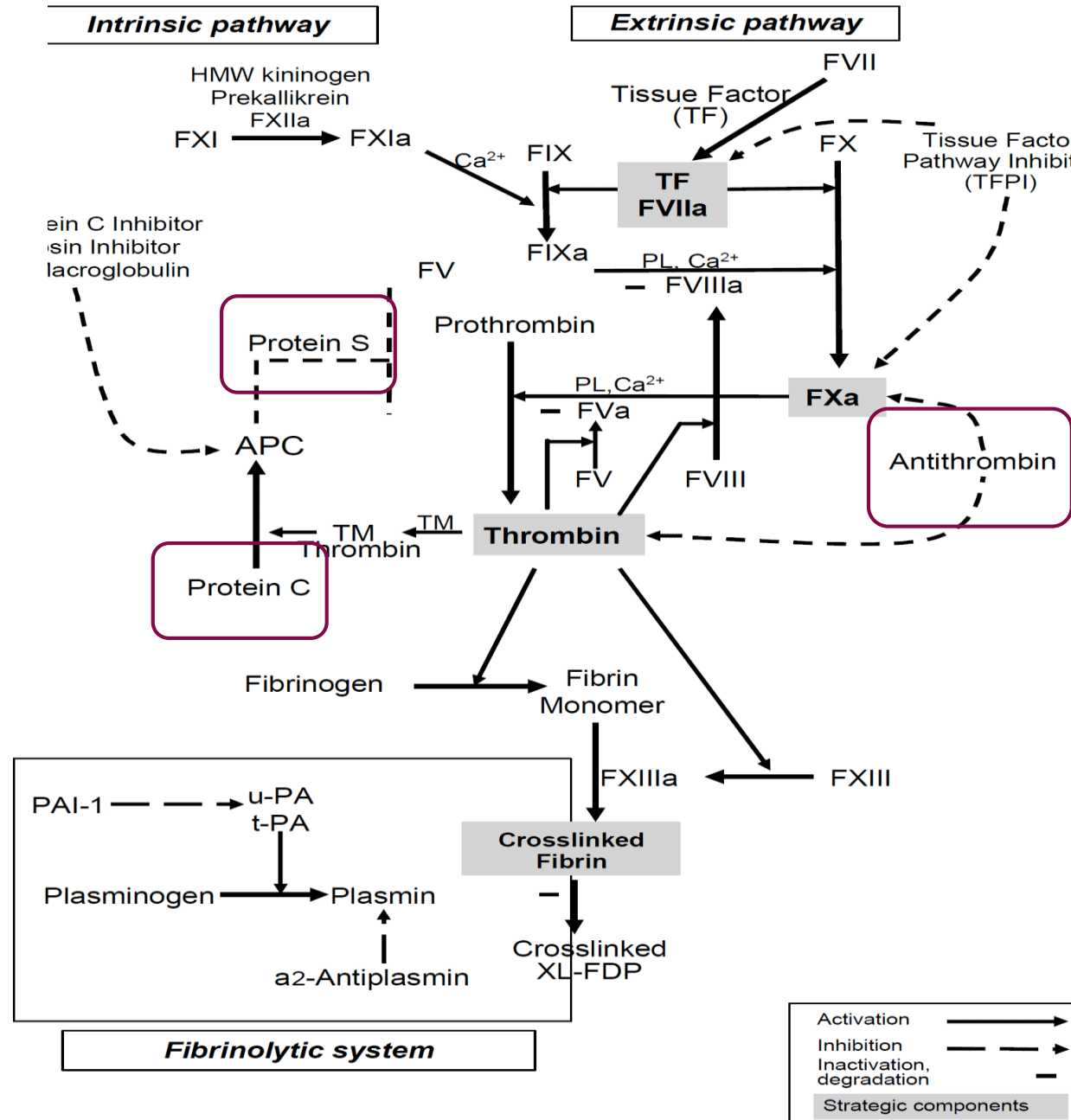


Ανασταλτικοί μηχανισμοί της πήξης

1. Αντιθρομβίνη (+ηπαρίνη)
2. Σύστημα πρωτεΐνης C
3. TFPI

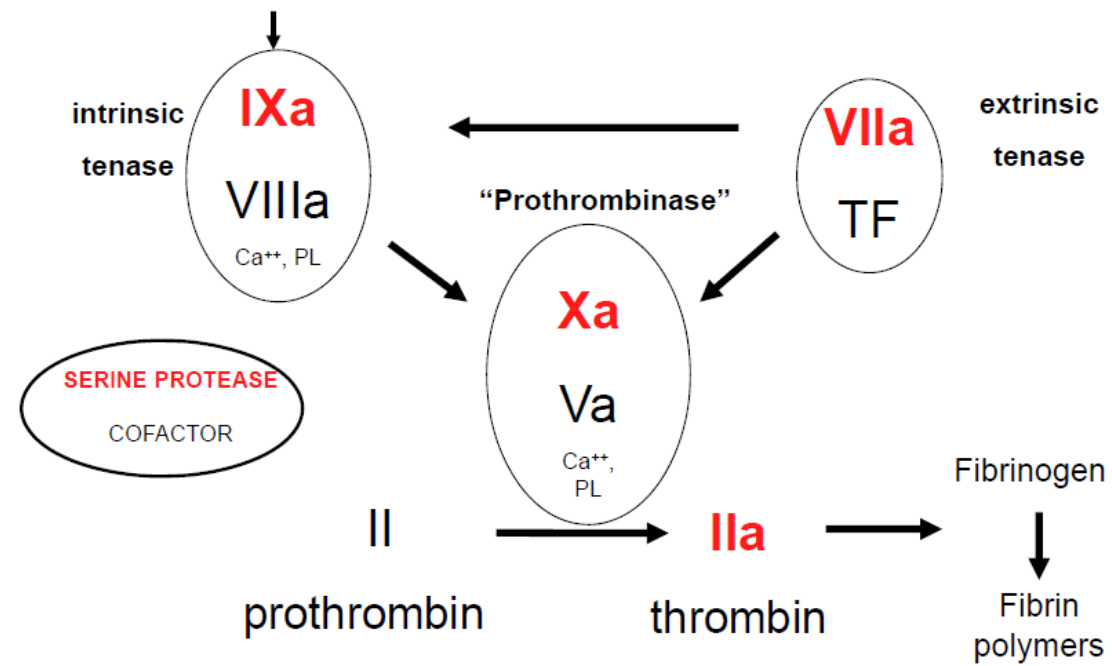
1 & 2 έχουν κλινική αξία!

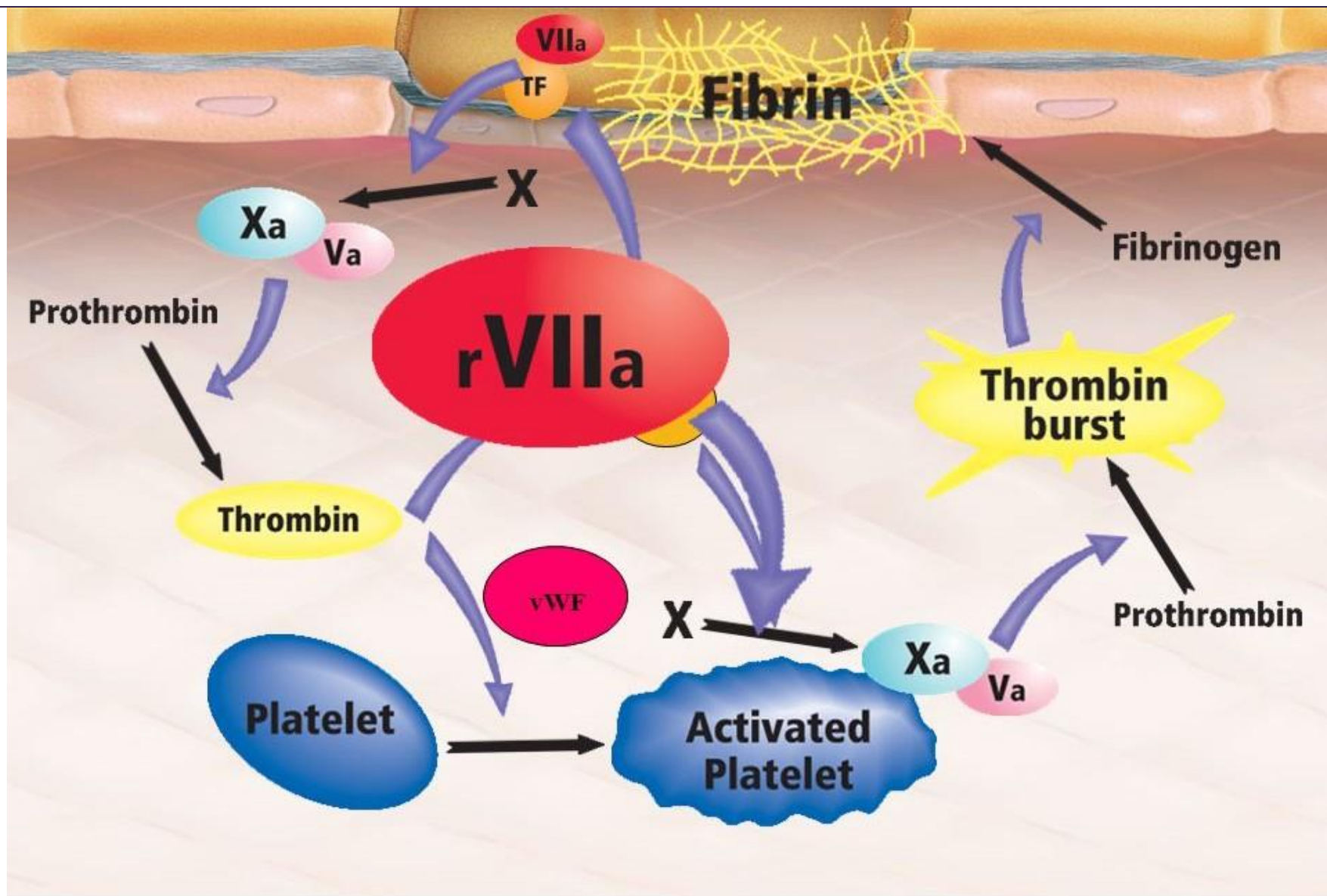
TFPI σημαντικός φυσιολογικά αλλά αβέβαιη κλινική αξία!



A cell-based model of hemostasis

Thromb Haemost. 2001 Jun;85(6):958-65, Hoffman M, Monroe DM .





Ισχυροί παράγοντες κινδύνου

- ▶ Ολική αρθροπλαστική ισχίου
- ▶ Κάταγμα ισχίου/μηρού
- ▶ Μείζων τραύμα
- ▶ Μείζων γενικό χειρουργείο
- ▶ Τραυματισμός σπονδυλικής στήλης
- ▶ Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

Ασθενείς παράγοντες κινδύνου

- ▶ Ακίνησια > 3 ημέρες
- ▶ Παρατεταμένη ακινητοποίηση
- ▶ Προχωρημένη ηλικία
- ▶ Λαπαροσκοπικές επεμβάσεις
- ▶ Παχυσαρκία (BW vs BMI)
- ▶ Κύηση
- ▶ Φλεβικοί Κιρσοί
- ▶ Πτήσεις (1/4500)

Ενδιάμεσοι παράγοντες κινδύνου

- ▶ Αρθροσκοπική χειρουργική γόνατος
- ▶ PNH
- ▶ Κεντρικές φλεβικές γραμμές
- ▶ Χημειοθεραπεία
- ▶ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- ▶ Ορμονική υποκατάσταση
- ▶ Κακοήθειες
- ▶ Αντισυλληπτικά χάπια
- ▶ Παράλυση/εγκεφαλικό επεισόδιο
- ▶ Λοχεία
- ▶ Ιστορικό θρόμβωσης
- ▶ **Κληρονομική θρομβοφιλία**

Κληρονομική Θρομβοφιλία

- ▶ FVLeiden (παγκοσμίως η συχνότερα αναζητούμενη γενετική βλάβη)
- ▶ Prothrombin μετάλλαξη γονιδίου G20210A
- ▶ Ανεπάρκειες/ ελλείψεις φυσικών αντιπηκτικών

Κληρονομική Θρομβοφιλία - Αναδρομή

- 1965 AT mutation identified [Egeberg et al]
- 1967 Dysfunctional fibrinogen [Egeberg et al]
- 1981 Protein C [Griffin et al]
- 1984 Protein S [Comp et al]
- 1993/4 APCr/FVLeiden [Dalhback/Bertina et al]
- 1996 Prothrombin mutation [Poort et al]

Επιπολασμός

▶ Factor V Leiden, ετεροζυγωτία:	1 : 20
▶ FII20210 mutation, ετεροζυγωτία :	1 : 50
▶ Protein C ανεπάρκεια	1 : 500
▶ Protein S ανεπάρκεια	1 : 500
▶ Antithrombin ανεπάρκεια	1 : 5,000
▶ Ομόζυγη protein C ανεπάρκεια	1 : 250,000
▶ Ομοζυγωτία FVL	1 : 1,600
▶ Συνδυασμένη ετεροζυγωτία FVL + FII20210A	1 : 1,000
▶ Ομοζυγωτία FII20210	1 : 10,000

Αντιθρομβίνη

- ▶ Γλυκοπρωτεΐνη Μ.Β. 58.2 kdal , χρωμόσωμα 1
- ▶ Συντίθεται στο ήπαρ
- ▶ Είναι ο σημαντικότερος αναστολέας της πήξης - ανήκει στις σερπίνες
- ▶ Μηχανισμός δράσης:
 1. Μόνιμη σύνδεση και αναστολή της θρομβίνης(65%) και του FXa
 2. Αδρανοποίηση: FIXa, FXIa, FXIIa, καλλικρεΐνης
 3. Η δράση της επιταχύνεται έως 1000 φορές παρουσία ηπαρίνης

Ανεπάρκεια ΑΤ

- ▶ 112-140 $\mu\text{g/ml}$
- ▶ Δραστικότητα ΑΤ: Φ.Τ.:75-125% ή 0.75-1.25 IU/ml. (100% 1unit σε 1ml ref plasma)
- ▶ Τιμές ΑΤ < 65% : ετερόζυγη ανεπάρκεια (40-60%)
- ▶ 65-75%, διάγνωση αμφίβολη
- ▶ Ποσοτικές και ποιοτικές ανεπάρκειες
- ▶ Πνευμονική εμβολή ως πρώτη εκδήλωση
- ▶ 1-3% ετήσιος κίνδυνος VTE
- ▶ Κίνδυνος VTE αυξάνει μετά τα 20chr. και κορυφώνεται γύρω στα 50
- ▶ 58%-42% ιδιοπαθή - προκληθέντα επεισόδια
- ▶ Πλήρης έλλειψη δεν έχει περιγραφεί (;death in utero), ομοζυγωτία για μεταλλάξεις που αφορούν θέσεις σύζευξης με ηπαρίνη

Πρωτεΐνη C

- ▶ Βιταμινο-Κ-εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη MB 62 kdal.
- ▶ Συντίθεται στο ήπαρ.
- ▶ Πολύ σημαντικός φυσικός αναστολέας της πήξης.
- ▶ Ενεργοποιούμενη από τη θρομβίνη (APC) και με συμπαράγοντα την PS αποδομεί τους FVa, FVIIIa
- ▶ Αδρανοποίηση PAI-1 >> ενίσχυση ινωδόλυσης

Επίκτητη ανεπάρκεια PC

- ▶ Φυσιολογική στα νεογνά
- ▶ Παθολογική ελάττωση:
 - ▶ Ηπατοπάθειες
 - ▶ ΔΕΠ
 - ▶ Μετεγχειρητικά
 - ▶ Βαρειές λοιμώξεις – σήψη
 - ▶ Μεταμόσχευση μυελού οστών
 - ▶ Λήψη φαρμάκων: κουμαρινικά , αντισυλληπτικά, χημειοθεραπεία

Κληρονομική ανεπάρκεια PC

- ▶ Μεταβίβαση κατά το σωματικό επικρατούντα τύπο και μερικές φορές κατά το σωματικό υπολειπόμενο με ποικίλη διεισδυτικότητα.
- ▶ Ομοζυγώτες πεθαίνουν σε εμβρυική ηλικία εκτός και αν....
- ▶ Θρομβωτικά φαινόμενα σε νεαρή ηλικία
- ▶ Δερματική νέκρωση σε θεραπεία με βαρφαρίνη
- ▶ Δύο τύποι ανεπάρκειας:
 - I : ποσοτική ανεπάρκεια
 - II: ποιοτική ανεπάρκεια

Διάγνωση PC ανεπάρκειας

- ▶ Τιμές PC < 0.55 U/ml ή < 55 % είναι επιβεβαιωτικές ανεπάρκειας ετεροζυγωτικής μορφής.
- ▶ Τιμές PC = 0.55 – 0.65 U/ml είναι αμφίβολες και συνιστάται επανάληψη της μέτρησης και μελέτη των συγγενών.

Πρωτεΐνη S

- ▶ Βιταμινο K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη MB 69 kdal.
- ▶ Συντίθεται στο ήπαρ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.
- ▶ Μεταβίβαση ανεπάρκειας κατά τον σωματικό επικρατών τύπο.
- ▶ 200+ μεταλλάξεις
- ▶ Συμπαράγοντας της PC $\Rightarrow$ επιτείνει την αντιπηκτική της δράση
- ▶ Γυναίκες χαμηλότερα επίπεδα

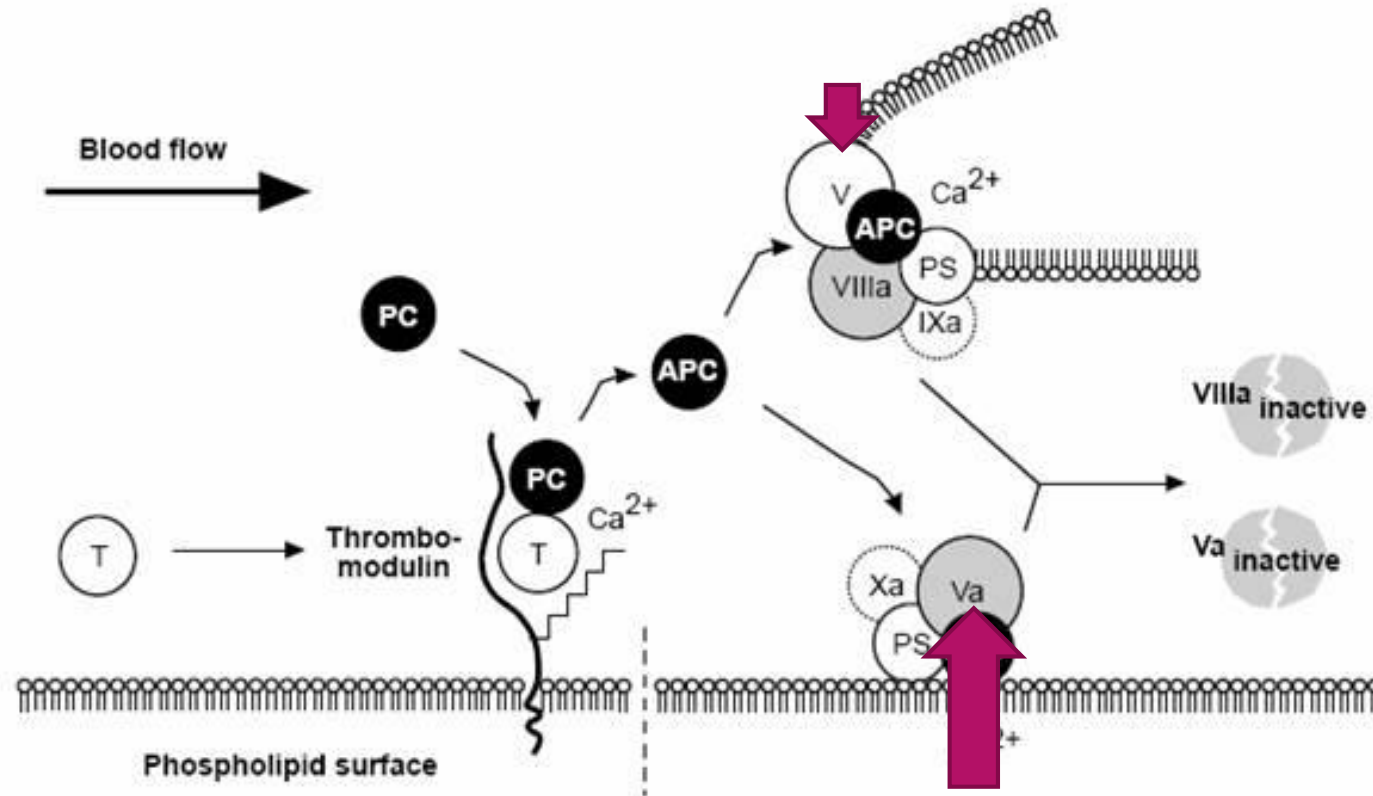
Επίκτητη ανεπάρκεια πρωτεΐνης S

- ▶ Εγκυμοσύνη (δεύτερο τρίμηνο)
- ▶ Ηπατοπάθειες, ΔΕΠ
- ▶ Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- ▶ Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις – HIV
- ▶ Μεταμόσχευση ήπατος
- ▶ Λήψη κουμαρινικών – οιστρογόνων
- ▶ SCD

Μορφές πρωτεΐνης S

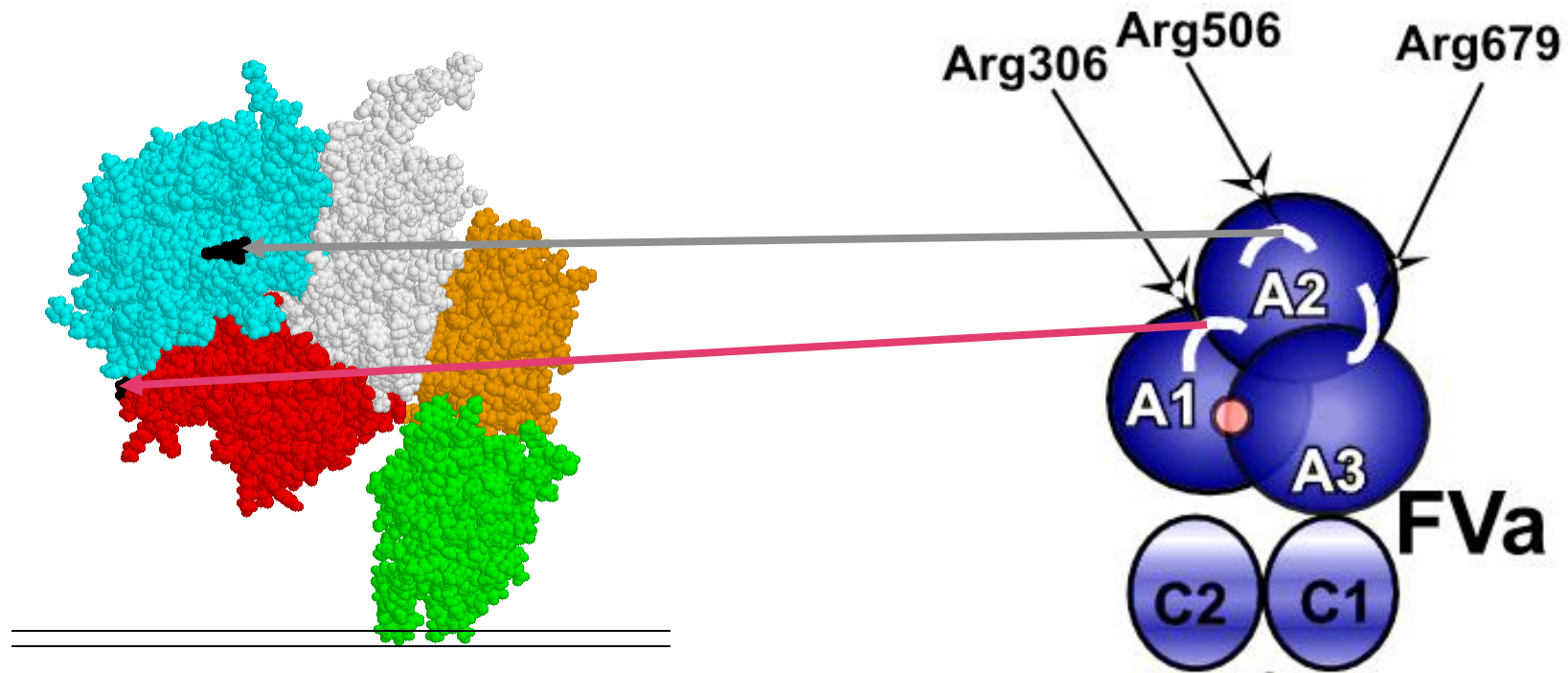
- ▶ 40% ελεύθερη (δραστική): free PS
- ▶ 60 % συνδεδεμένη με το C4b κλάσμα του συμπληρώματος (αδρανής)
- ▶ C4b ↑ οδηγούν σε έμμεση ελάττωση της ελεύθερης πρωτεΐνης S
- ▶ Ολική PS (total PS): άθροισμα ελεύθερης και συνδεδεμένης PS.
- ▶ Ετεροζυγώτες 20-64% επίπεδα

APC-Resistance



Παράγοντας FVa

Θέσεις διάσπασης FVa από APC



Μοντέλο FVa

Απενεργοποίηση FVa από APC

Arg506

"Ταχεία" αποδόμηση

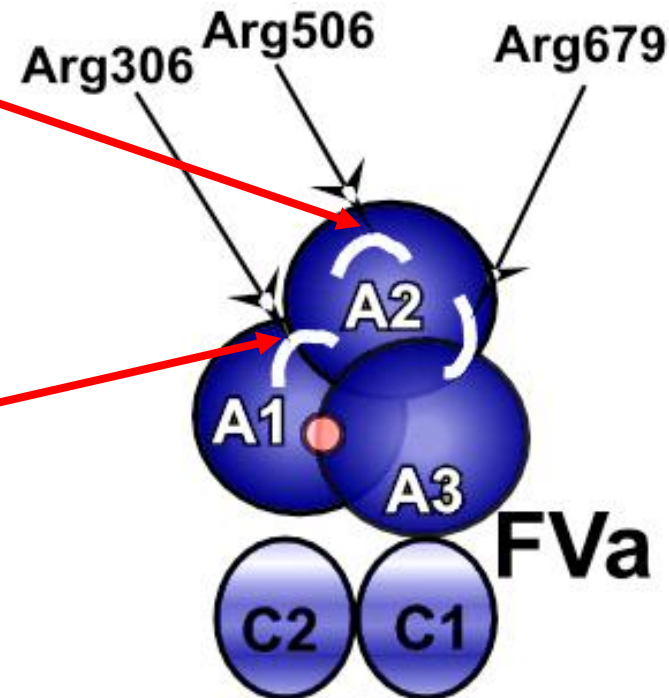
Διατηρεί ένα ποσοστό
υπολειπόμενης FVa δραστηριότητας
(25-40%)

ΔΙΦΑΣΙΚΗ ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΪΗΣΗ

Arg306

"Βραδεία" αποδόμηση

Αφαιρεί ΚΑΘΕ FVa δραστηριότητα



FV Leiden

- ▶ Κληρονομική, σωματικός επικρατών τύπος
- ▶ Χρωμόσωμα 1, γονίδιο FV
- ▶ Μονήρης σημειακή μετάλλαξη, G1691A (guanine σε adenine στο νουκλεοτίδιο 1691, arginine σε glutamine στο 506^ο αμινοξύ)
- ▶ Ο πολυμορφισμός παρεμβαίνει στην απενεργοποίηση του FVa κατά τη διάρκεια της πήξης (APC resistance)
- ▶ Υπέρμετρη παραγωγή θρομβίνης >> περίσσεια ινώδους >> αύξηση πηκτικότητας (DVT και PE)

FV Leiden

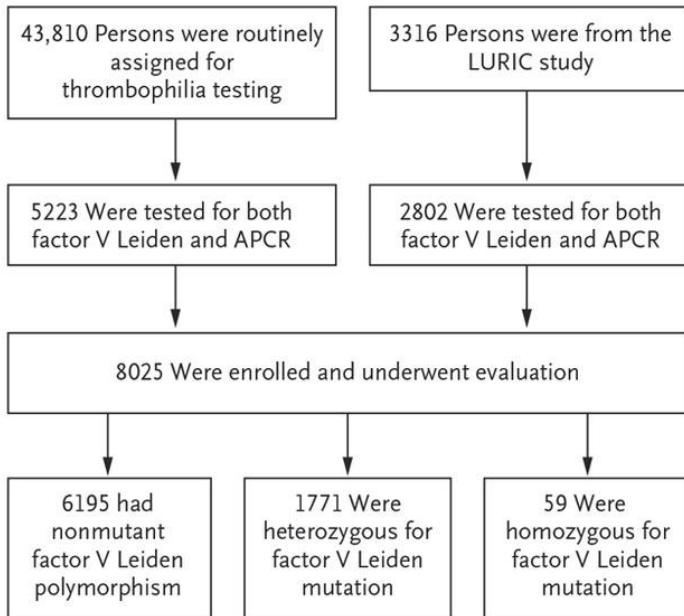
- ▶ Bertina, 1994: η αντίσταση στην ενεργοποιημένη PC (APC-R), οφείλεται στη μετάλλαξη FV Leiden (95% των περιπτώσεων)
- ▶ Οι μεταλλάξεις FV Cambridge και FV Hong Kong ευθύνονται για το 5%.
- ▶ DVT >> PE
- ▶ Ετεροζυγωτία: Σχετικός κίνδυνος 3-5x. Απόλυτος κίνδυνος: 1/20 DVT – 65y
- ▶ Ομοζυγωτία: Σχετικός κίνδυνος 80x
- ▶ Ετεροζυγωτία + OCP: 30-60x

FV Leiden – συχνότητα

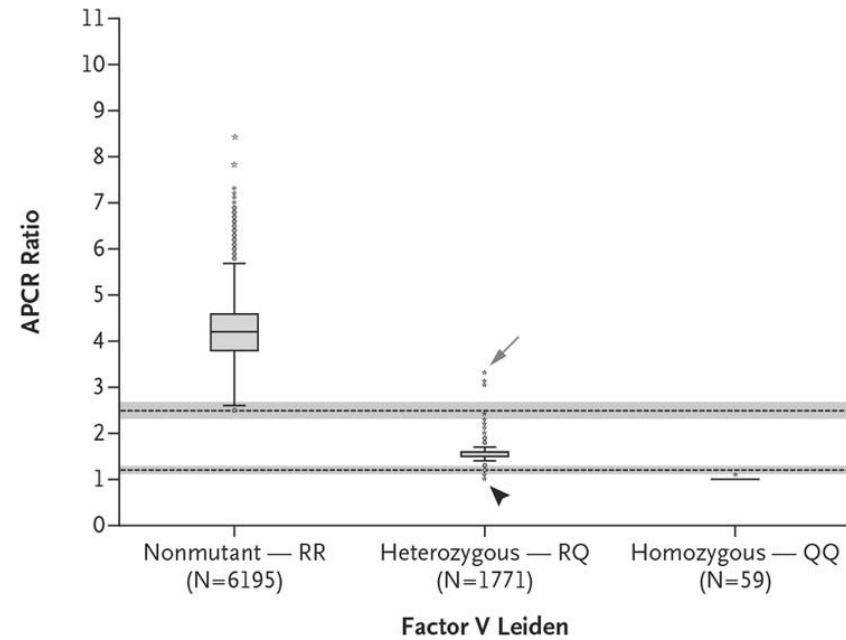
- ▶ Γενικός πληθυσμός: 1:20-1:25
- ▶ VTE τυχαία: 1:5
- ▶ VTE επιλεγμένοι ασθενείς: 1:2

APCR ratio

A



B



Μετάλλαξη γονίδιου προθρομβίνης G20210A

- Σημειακή μετάλλαξη (G to A στη θέση 20210)
- Δεύτερη πιο συχνή κληρονομική διαταραχή πήξης.
- Σωματικός επικρατών κληρονομικός τύπος μετάλλαξης.
- Αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης κατά 30%
- 2-5% σε Καυκάσιους
- 0.3% στους Αφρο-Αμερικανούς
- Θρομβοφιλική βαρύτητα ανάλογη της FVLeiden μετάλλαξης
- Συσχέτιση με θρόμβωση φλεβωδών κόλπων. OCP+G20210A: x150 κίνδυνος

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΛΥΚΟΥ

- 1952, Conley and Hartmann σε 2 ασθενείς (SLE) που εκδήλωσαν αιμορραγία.
- Ανευρίσκεται πιο συχνά σε ασθενείς χωρίς SLE, και εκδηλώνεται με θρόμβωση
- Δεν είναι ούτε σύνδρομο ούτε νόσος.
- ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ: παράταση πηκτικών δοκιμασιών που βασίζονται σε παρουσία φωσφολιπιδίων.

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο - Κλινικά

- ▶ Αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση - υποτροπές
- ▶ Επιπλοκές εγκυμοσύνης – καθ έξιν αποβολές
- ▶ Θρομβοπενία
- ▶ ΚΝΣ εκδηλώσεις –ΑΕΕ/χορεία
- ▶ Βαλβιδοπάθειες
- ▶ Livedo Reticularis

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΛΥΚΟΥ

- ▶ Γυναίκες >> Άντρες
- ▶ Αυτοάνοσα (SLE, Sjogren, RA, temporal arteritis)
- ▶ Λοιμώξεις (HCV, ελονοσία, σύφιλη, HIV, VZV)
- ▶ Λεμφοπεραστικά
- ▶ Φάρμακα (phenothiazines, procainamide, phenytoin, quinidine, hydralazine)

Αντιπηκτικό Λύκου

- Αντισώματα εναντίον ποικίλων συμπλεγμάτων φωσφολιπιδίων-πρωτεινών.
- Αναστέλλουν την in vitro ενεργοποίηση των FX, FIX, και FII.
- Οδηγεί σε παράταση APTT
- Γι αυτό το λόγο το APTT αποτελεί το πρώτο screening test

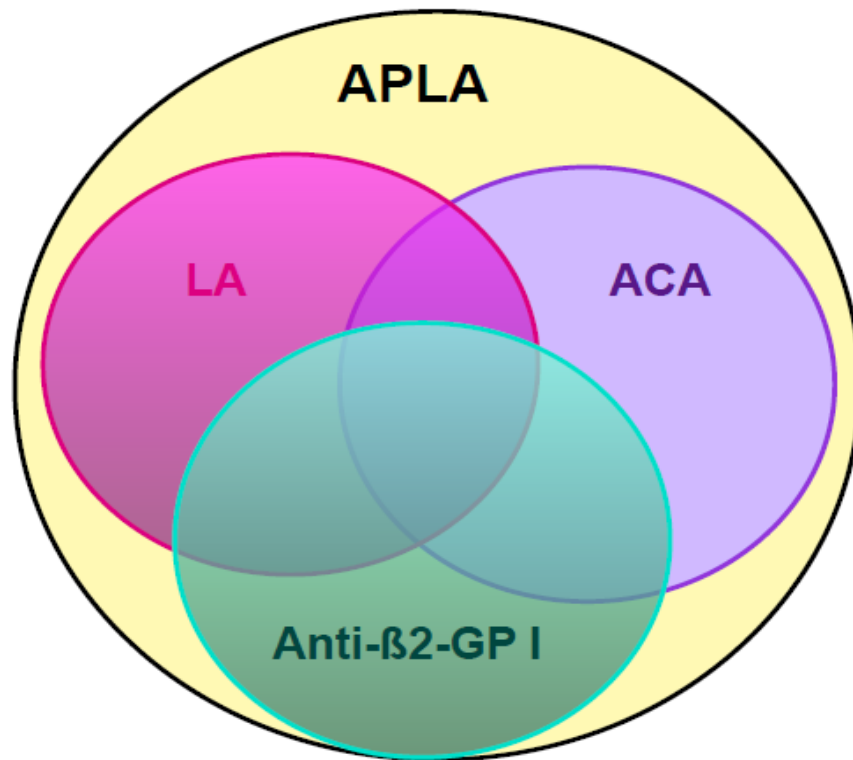
Αντιπηκτικό Λύκου

- ▶ Μη ειδικοί ανασταλτές
- ▶ 30% κίνδυνος θρόμβωσης αρτηριακής ή φλεβικής
- ▶ Εξαιρετικά σπάνια σχετίζεται με αιμορραγική διάθεση:
 1. Θρομβοπενία,
 2. Έλλειψη προθρομβίνης
 3. Αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία
 4. Συγχορήγηση αντιπηκτικού (aspirin)

Παθοφυσιολογία θρόμβωσης

- ▶ ↑↑ έκφραση TF στα μονοκύτταρα και EC
- ▶ Αναστολή στην ουδό APC
- ▶ Αναστολή ινωδόλυσης
- ▶ Ενεργοποίηση Αιμοπεταλίων
- ▶ Αναστολή της προσκόλλησης annexin V στα φωσφολιπίδια
- ▶ Άμεση επίδραση στους τροφοβλάστες
- ▶ Ενεργοποίηση συμπληρώματος

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο - Διάγνωση



I) Antibody test (ELISA)

- anticardiolipin
- anti-β2-glycoprotein I
- antiphosphatidylserine
- antiphosphatidylcholine
- antiphosphatidylethanolamine

II) Functional test

- lupus anticoagulant (inhibitor)

[Sapporo criteria: Miyakis S. *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306]

Εργαστηριακή διάγνωση Αντιπηκτικού Λύκου

- A. Ανοσολογικές μέθοδοι
- B. Πηκτικές μέθοδοι που εμπεριέχουν προσθήκη φωσφολιπιδίων

A. Πηκτικές μέθοδοι

1. **APTT** (Activated Partial Thromboplastin Time)
2. **TTI** (Tissue Thromboplastin Inhibition test)
3. **KCT** (Kaolin Clotting Time)
4. **PNP** (Platelet Neutralization procedure)
5. **Hexagonal Phase Phospholipids** (Staclot-LA)
6. **DRVVT** (Sigma Diagnostics)

Α. Πηκτικές μέθοδοι

Area of recommendation	ISTH 2009	BCSH 2012	CLSI 2014
Sample preparation	Double centrifugation	Double centrifugation	Double centrifugation
Assays to use	dRVVT and aPTT	dRVVT plus aPTT or others	dRVVT and aPTT and/or others
Testing order	Screen-mix-confirm	Screen-mix-confirm	Screen-confirm-mix
Ratio derivation	NPP denominator	NPP denominator	RI mean denominator
RI/cutoffs	99th percentile	97.5th percentile (if Gaussian)	97.5th percentile (if Gaussian)
Calculations for phospholipid-dependence	% correction of screen by confirm, or LA ratio (screen/confirm)	% correction of screen by confirm, or LA ratio (screen/confirm)	% correction of screen by confirm, or LA ratio (screen/confirm)
Mixing test	Perform on 1:1 mixture with NPP; Interpret with ICA or mixing test-specific cutoff	Perform on 1:1 mixture with NPP	Perform on 1:1 mixture with NPP; Interpret with ICA or mixing test-specific cutoff
Testing patients on VKAs	Undiluted plasma if INR < 1.5; Mix with NPP if INR > 1.5 < 3.0	Screen and confirm on 1:1 mixture with NPP; TSVT + ET or PNP	Screen and confirm on 1:1 mixture with NPP; TSVT + ET or PNP
Testing patients on UFH	Interpret with caution	Not recommended	Can detect LA in some cases where heparin neutralizer is effective
Interpretive reporting	Recommended	Recommended	Recommended

Β. Ανοσολογικές μέθοδοι

Αρχή

- ▶ Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα: αυτοαντισώματα με μεγάλη ετερογένεια στην πρωτεΐνη-στόχο: ACA, beta-2 glycoprotein-I (β_2 GPI), antiprothrombin, και antiphosphatidylserine (APTS)
- ▶ Όταν τίθεται ένδειξη, πάντα ελέγχουμε για LA και για IgG anti β_2 GPI. Χρησιμοποιείται IgG aCL ELISA ή IgG anti β_2 GPI ELISA. Η aCL ELISA μπορεί να ανιχνεύσει Abs προς διάφορες πρωτεΐνες συνδεδεμένες με φωσφολιπίδια επιπλέον της anti β_2 GPI.

Αντικαρδιολιπινικά Αντισώματα

- ▶ Πλεονεκτήματα
 - ▶ Συντριπτική πλειοψηφία ασθενών είναι θετικοί
 - ▶ Αναπαραγωγιμότητα
 - ▶ Κλινικοί και εργαστήρια εξοικειωμένοι με μονάδες μέτρησης
- ▶ Μειονεκτήματα
 - ▶ Σχετικά μη ειδικό (ιδίως χαμηλοί IgM τίτλοι).
 - ▶ Πρόβλημα με ψευδώς θετικά αποτελέσματα: aCL θετικό σε μεγάλο εύρος λοιμωδών νοσημάτων και μη-APS αυτοάνοσων νοσημάτων

**Table 1. Summary of LA and aCL Findings in 137 Patients
With Positive Results for LA, aCL, or Both***

Result	No. (%) of patients
LA positive (by 1 or more tests)	61 (44.5)
→ aCL positive (IgM or IgG)	124 (90.5)
→ LA positive only	13 (9.5)
LA + aCL positive	48 (35.0)
aCL positive only	76 (55.5)
IgM aCL positive	70 (51.1)
IgG aCL positive	77 (56.2)
IgM aCL + IgG aCL negative	13 (9.5)
IgM aCL positive only	54 (39.4)
IgG aCL positive only	47 (34.3)
IgM aCL + IgG aCL positive	23 (16.8)

*aCL = anticardiolipin antibodies; LA = lupus anticoagulants.

Anti- β_2 glycoprotein I

- ▶ Πιο ειδικό τεστ από τα ACL για τη διάγνωση του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου (αλλά όχι 100% ειδικό)
- ▶ Όχι τόσο ευαίσθητο (70-90% ευαισθησία)
- ▶ Συνεχείς προσπάθειες βελτίωσης προδιαγραφών
- ▶ Ιδιαίτερα χρήσιμο στην διάγνωση αμφίβολων/οριακών περιπτώσεων APS. Κάποιοι APS ασθενείς ελέγχονται αρνητικοί για aCL και θετικοί για anti- β_2 GPI.
- ▶ 1/10 ασθενείς θετικοί αποκλειστικά για anti- β_2 GPI

Κλινική ερμηνεία

- ▶ Σε ασθενείς με θρόμβωση, ανίχνευση IgM δεν έχει αξία
- ▶ Νοσηρότητα εγκυμοσύνης: ασαφής ο ρόλος των IgM
- ▶ Δοκιμασίες για ανιχνεύση IgA Abs: Καμία ένδειξη
- ▶ Για την κλινική ερμηνεία εξετάζουμε εάν ο ασθενής έχει LA, aCL/anti-b2GPI, ή και τα δύο, καθώς και τον ισότυπο και τον τίτλο στην ELISA

Προγνωστική αξία επιπέδων IgG aCL για θρόμβωση (Escalante *et al*)

- ▶ IgG aCL < 21.4 GPL = κίνδυνος θρόμβωσης 0.07
- ▶ IgG aCL >21.4 και < 65.0 GPL = κίνδυνος θρόμβωσης 0.20
- ▶ IgG aCL >65.1 GPL units = κίνδυνος θρόμβωσης 0.75

Θρομβοφιλίες αμφίβολης σημαντικότητας

- Δυσινωδογοναιμίες
- Παράγοντας FVIII ↑
- Συμπαράγοντας ηπαρίνης II
- Έλλειψη παράγοντα Factor XII
- Διαταραχές ινωδόλυσης
 - αύξηση PAI-1
 - Ανεπάρκεια πλασμινογόνου
 - Αύξηση TAFI

Θρομβοφιλίες αμφίβολης σημαντικότητας

- ▶ MTHFR 677/C-T
 - ▶ 11% επίπτωση στους Ευρωπαίους
 - ▶ TT ομοζυγωτία ή A1298C
 - ▶ Οδηγεί σε ήπια υπερομοκυστειναιμία
 - ▶ ΔΕΝ είναι παράγοντας κινδύνου για DVT ή επιπλοκές κύησης αλλά αύξηση κατά 4-5μmol/l >>40-50% αύξηση κινδύνου για αγγειακή νόσο αρτηριακού σκέλους
- ▶ Ομοζυγωτία για την 4G/4G μετάλλαξη στο γονίδιο PAI-1
 - ▶ Οδηγεί σε x3-5 αύξηση επιπέδων PAI-1
- ▶ Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της θρομβομοντουλίνης και αυξημένος κίνδυνος για θρόμβωση

Τύπος Θρομβοφιλίας	Συχνότητα στον Πληθυσμό	Κίνδυνος Θρόμβωσης
AT ανεπάρκεια	Ετεροζυγωτία: 0.2-0.5/1000 Ομοζυγωτία : εμβρυικός θάνατος	50% κίνδυνος πριν τα 40 έτη 60% κίνδυνος υποτροπής
Πρωτεΐνη C ανεπάρκεια	Ετεροζυγωτία: 1/500 Ομοζυγωτία 1 στους 500,000-1,000,000	24x αύξηση κινδύνου πριν τα 55 Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής (40-60% στα 5 έτη)
Πρωτεΐνη S ανεπάρκεια	Ετεροζυγωτία 1/800	31x αύξηση κινδύνου πριν τα 55 Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής (44% στα 5 έτη)
Factor V Leiden	Ετεροζυγωτία : 3-8% Ευρωπαίους; 1.2% Αφρικανούς-Αμερικανούς; Σπάνια στους Ασιάτες	Ετεροζυγωτία 3-5x κίνδυνος Ελάχιστος κίνδυνος υποτροπής Ομοζυγωτία 18x κίνδυνος Σε συνδυασμό με FII20210A 30-50 x κίνδυνος
Prothrombin G20210A	Ετεροζυγωτία : 2% Ευρωπαίους; 0.5% Αφρικανούς-Αμερικανούς	Ετεροζυγωτία 3x κίνδυνος Πιθανώς αυξημένος κίνδυνος υποτροπών σε παιδιά. Ομοζυγωτία: Αυξημένος κίνδυνος αβέβαιης βαρύτητας

Σύγχρονα τεστ

- ▶ Τεστ για κλινικά εγκατεστημένη νόσο (e.g. ECG)
- ▶ Τεστ για πρώιμη νόσο (π.χ. Pap test)
- ▶ Τεστ για κίνδυνο νόσου (π.χ. Μέτρηση πίεσης)
- ▶ Τεστ για εμβρυική νόσο (π.χ. αμνιοπαρακέντηση)
- ▶ Τεστ για κίνδυνο εμβρυικής νόσου (π.χ. Προγενετικός έλεγχος)
- ▶ Τεστ για προηγούμενα λοιμώδη (π.χ. Mantoux)
- ▶ Τεστ για κατάσταση (π.χ. τεστ κυήσεως) κλπ

Τεστ Θρομβοφιλίας

- ▶ Τεστ για ανίχνευση προδιάθεσης;
- ▶ Τεστ για πιθανότητα υποτροπής;
- ▶ Τεστ για ερμηνεία συμβάματος;
- ▶ Τεστ για προσαρμογή θεραπείας;
- ▶ Τεστ για αποφυγή θεραπείας;

Συνήθεις εκδηλώσεις γενετικής θρομβοφιλίας

- ▶ Θρόμβωση σε ηλικία < 40 ετών
- ▶ Υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση
- ▶ Ασυνήθης εντόπιση θρόμβωσης
- ▶ Καθ' ἑξιν αποβολές
- ▶ Δερματικές νεκρώσεις εκ κουμαρινικών (↓PC, PS)
- ▶ Νεογνική κεραυνοβόλος πορφύρα (ομοζ. ανεπάρκεια AT, PC, PS)
- ▶ ½ των VTE σε ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία συμβαίνουν υπό την επίδραση προδιαθεσικών παραγόντων (ΧΕ, εγκυμοσύνη, ακινητοποίηση)

Κίνδυνος εμφάνισης ΠΡΩΤΟΥ επεισοδίου

	Relative risk increase for first VTE
No thrombophilia	Reference group
II20210, hetero	3.8 (95% CI 3.0-4.9)
FVL, heterozygous	4.9 (95% CI 4.1-5.9)
II20210, homozygous	Insufficient data
FVL, homozygous	18 (95% CI 4.1-41)
Hetero II20210 PLUS hetero FVL	20 (95% CI 11.1-36.1)
Protein S deficiency	30.6 (95% CI 26.9-55.3)
Protein C deficiency	24.1 (95% CI 13.7-42.4)
Antithrombin deficiency	28.2 (95% CI 13.5-58.6)

Κίνδυνος νόσου

Table 2 Absolute Risk of VTE in Asymptomatic Carriers of Thrombophilia

Type of Thrombophilia	Overall Risk (%/year)	Surgery, Trauma, or Immobilization (%/episode)	Pregnancy (%/pregnancy)	Oral Contraceptive Use (%/year of use)
Natural anticoagulant deficiencies	0.4–4.0 ^{78,87–91}	8.1 ⁷⁸	4.1 ⁷⁸	4.3 ⁷⁸
FVL	0.1–0.7 ^{78,80,81,87,90,92,94}	1.8–2.4 ⁸¹	1.9–2.1 ^{78,81}	0.5–2.0 ^{78,81}
Prothrombin 20210A	0.1–0.4 ^{94–97}	2.0 ⁹⁵	2.8 ⁹⁵	0.2 ⁹⁵
Elevated FVIII:c	0.3 ⁹⁷	1.2 ⁹⁷	1.3 ⁹⁷	0.6 ⁹⁷
Mild hyperhomocysteinemia	0.2 ⁹⁸	0.9 ⁹⁸	0.5 ⁹⁸	0.1 ⁹⁸

VTE, venous thromboembolism; FVL, factor V Leiden; FVIII:c, factor VIII coagulant activity; F, factor.

Εμφάνιση υποτροπής

1	II20210, hetero: 1.45	(95% CI 0.96-2.21)
	FVL, hetero: 1.56	(95% CI 1.14-2.12)
[Segal J et al. JAMA 2009; 301:2472-85]		

2	FVL, homo: 2.65	(95 % CI 1.18-5.97)
	FVL, homo: 1.2	(95 % CI 0.5-2.6)
[Segal J et al. JAMA 2009; 301:2472-85; meta-analysis] [Lijfering WM et al. Circulation 2010;121:1706-12]		

3	FVL + II2010: 4.81	(95 % CI 0.50-46.3)
	FVL + II2010: 1.0	(95 % CI 0.6-1.9)
[Segal J et al. JAMA 2009; 301:2472-85; meta-analysis] [Lijfering WM et al. Circulation 2010;121:1706-12]		

4	II20210, homo: insufficient data
---	----------------------------------

Εμφάνιση υποτροπής

5

Protein C	}	2.8 (95 % CI 2.0 – 4.0)
Protein S		
Antithrombin		

[Lijfering WM et al. Circulation 2010;121:1706-12]

6

APLA: 1.41	(95 % CI 0.99-2.00)
ACA: 1.53	(95 % CI 0.76-3.11)
LA: 2.83	(95 % CI 0.83-9.64)

[Garcia D et al. Blood 2013;122:817-824]

APLA syndrome: ~2.0

[Kearon C et al; Chest 2012;141:e419S-494S]

1^ο βαθμού συγγενής με θρόμβωση

- ▶ Αυξημένος κίνδυνος άσχετα με την παρουσία ή όχι FVL ή prothrombin 20210 :
- ▶ Θετικό οικογενειακό ιστορικό χωρίς FVL ή prothrombin 20210 : **OR 2.6** (95% CI, 1.7-3.8)
- ▶ Θετικό οικογενειακό ιστορικό με FVL ή prothrombin 20210: **OR 3.6** (95% CI, 1.2-4.0)

Απόλυτος κίνδυνος VTE σε ασυμπτωματικούς συγγενείς θρομβοφιλικών: ΧΑΜΗΛΟΣ

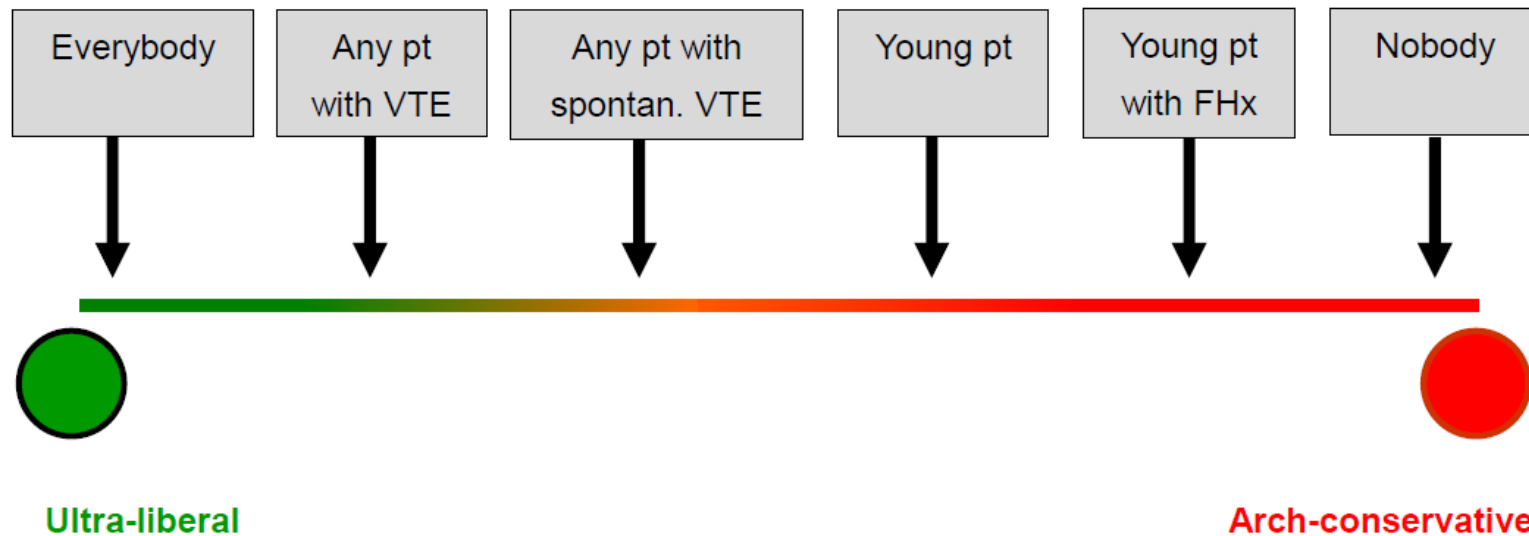
Table 2 Incidence (% year⁻¹) and age at onset of a first venous thrombosis

	Total subjects, <i>n</i>	DVT/PE, <i>n</i>	Incidence, (95% CI)
Thrombophilic individuals	575	26	0.8 (0.5–1.2)
PC deficiency	143	6	0.7 (0.3–1.6)
PS deficiency	107	5	0.8 (0.3–1.9)
AT deficiency	96	9	1.7 (0.8–3.3)
FVL	173	1*	0.1 (0.0–0.6)
Combined defects	56	5*	1.6 (0.5–3.7)
Males	214	16	1.4 (0.8–2.2)
Females	361	10	0.5 (0.2–0.9)
Age at inclusion 18–45 years	339	18	1.0 (0.6–1.5)
Age at inclusion above 45 years	146	7	0.9 (0.4–1.8)
Controls	1118	7	0.1 (0.0–0.2)
Males	588	2	0.1 (0.0–0.2)
Females	530	5	0.2 (0.1–0.4)
Age at inclusion 18–45 years	652	1	0.0 (0.0–0.2)
Age at inclusion above 45 years	426	6	0.2 (0.1–0.5)

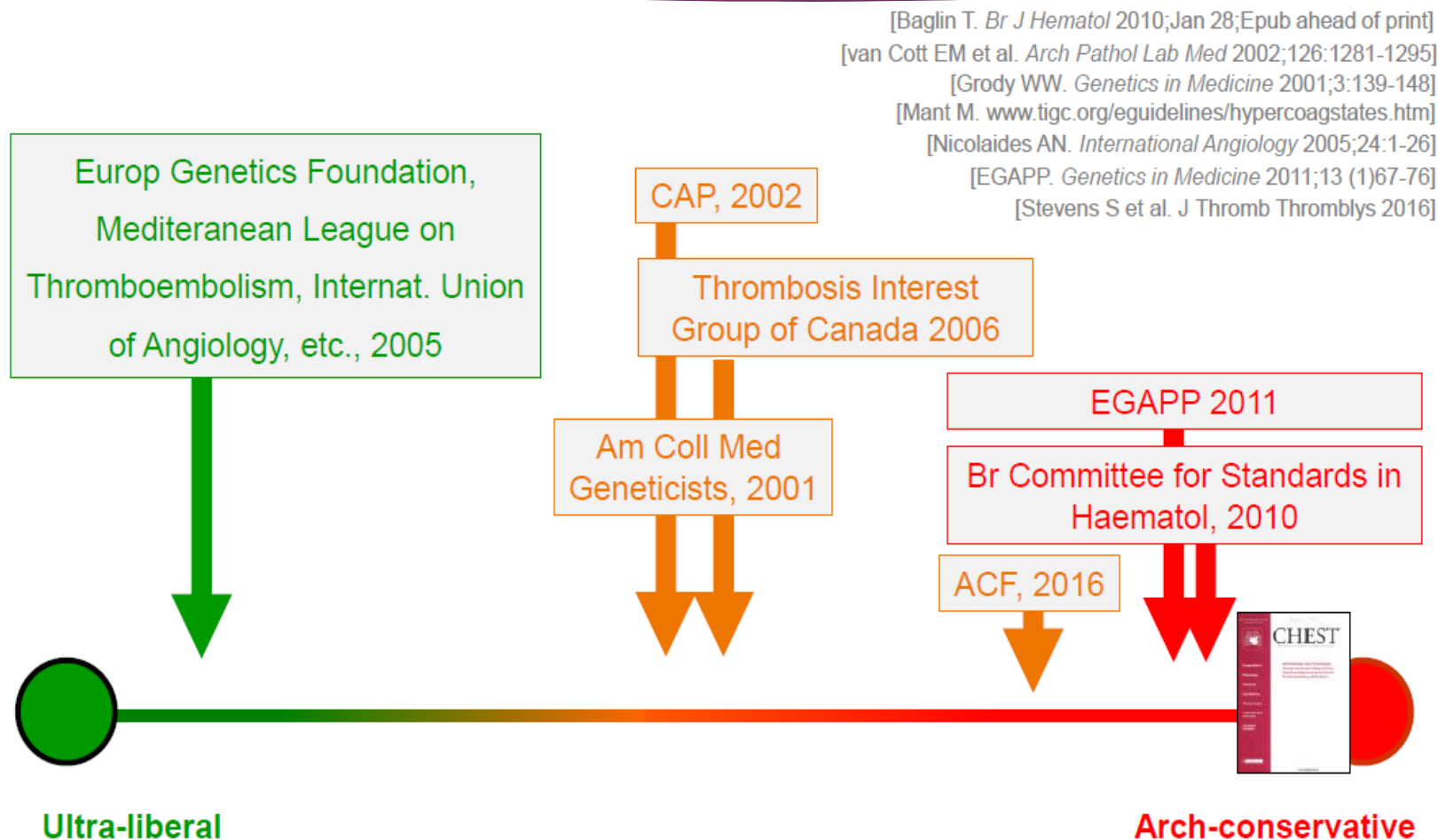
Επίπτωση 1^{ου} επεισοδίου με παράγοντες κινδύνου

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΟΙ	CONTROLS
Ταξίδι > 8h	0% (0/504)	0% (0/1244)
ΧΕ ή ακινητοποίηση > 2/52	2% (3/176)	0.04% (2/407)
Νάρθηκας	0% (0/33)	0% (0/71)
Καρκίνος	10% (1/10)	6% (1/17)
Εγκυμοσύνη	7% (2/28)	0% (0/75)

Ποιοι ελέγχονται για θρομβοφιλία;



Ποιοι ελέγχονται για θρομβοφιλία;



ΑΠΟ ΠΟΙΟΥΣ ;

- ▶ **P**atient selection
- ▶ **P**retest counseling
- ▶ **P**roper lab test interpretation
- ▶ **P**rovision of education and advice

Προσωπική προσέγγιση

- ▶ Έντονη θρομβοφιλία
 - πρώτη θρόμβωση <50 ετών
 - ιστορικό υποτροπιάζουσών θρομβώσεων
 - ύπαρξη συγγενών 1ου βαθμού με θρόμβωση <50 ετών
- ▶ Ήπια θρομβοφιλία
 - πρώτη θρόμβωση >50 ετών
 - αρνητικό οικογενειακό ιστορικό
- ▶ Επιθυμία ασθενούς
- ▶ Ανεξήγητη αρτηριακή θρόμβωση
- ▶ Θρόμβωση ενδοκοιλιακής φλέβας: έλεγχος για JAK2 V617F και PNH

Για το εργαστήριο

- ▶ Τεχνικά δύσκολη λήψη
- ▶ Υποπλήρωση
- ▶ Υπερπλήρωση
- ▶ Υψηλός Αιματοκρίτης
- ▶ Πηγμένα δείγματα
- ▶ Αιμόλυση

Εργαστηριακός έλεγχος

- ▶ Η ποιότητα του δείγματος είναι μείζονος σημασίας
- ▶ Σωληνάρια 3.2% trisodium citrate
- ▶ Βίαιη/εργώδης αναρρόφηση συνήθως ενεργοποιεί την ουδό επαφής
- ▶ Προσοχή σε δείγματα που συλλέγονται από κεντρικές γραμμές που μπορεί να περιέχουν ηπαρίνη

Μεταφορά και αποθήκευση δειγμάτων

- ▶ Αιμοληψία >> εργαστήριο εντός 30'
- ▶ Εξετάσεις ρουτίνας, μεταφορά σε θερμοκρασία δωματίου(18-24°C)
- ▶ PT: Εντός 24 ωρών από την αιμοληψία
- ▶ APTT: Εντός 4 ωρών από την αιμοληψία
- ▶ ΌΛΑ τα υπόλοιπα: Εντός 4 ωρών από την αιμοληψία
- ▶ Διαχωρισμός πλάσματος από τα ερυθρά και κατάψυξη εντός 1hr εάν τα χρονικά όρια δεν είναι εφικτά.

Εργαστηριακός έλεγχος

▶ Πότε;

- ▶ Οξεία θρομβωτικά συμβάματα ή αντιπηκτική αγωγή επηρεάζουν τις λειτουργικές δοκιμασίες
- ▶ Περιμένουμε 6 μήνες μετά την οξεία θρόμβωση
- ▶ Τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη διακοπή της από του στόματος αντιπηκτικής.
- ▶ Παθολογικά αποτελέσματα επαναλαμβάνονται μετά από 4-6 εβδ.
- ▶ Αποφεύγουμε να ελέγχουμε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Φυσικά αντιπηκτικά- έλεγχος ελλείψεων

- ▶ Επίπεδα μεταβάλλονται με την ηλικία
 - ▶ AT και PS παίρνουν τα τελικά τους επίπεδα στους 6-12 μήνες
 - ▶ PC παραμένει χαμηλή μέχρι την ενηλικίωση
- ▶ Επίπεδα επηρεάζονται από φάρμακα
 - ▶ Ηπαρίνη μειώνει επίπεδα AT
 - ▶ Βαρφαρίνη μειώνει επίπεδα PC και PS
 - ▶ Αντισυλληπτικά χάπια (OCPs) μειώνουν τα επίπεδα Protein S και αυξάνουν την APC-Resistance

Μοριακή βάση κληρονομικής θρομβοφιλίας

Γονιδιακή βλάβη	Αριθμός μεταλλάξεων	Πιο συχνές μεταλλάξεις
AT έλλειψη	>170	Τύπου I: whole or partial gene deletions (<10% of cases) Short insertions or deletions Single nucleotide changes Τύπου II: missense mutations (leading to amino acids substitutions)
PC έλλειψη	>160	Τύπου I: frameshift mutations, nonsense, missense mutations Τύπου II: missense mutations

Μοριακή βάση κληρονομικής θρομβοφιλίας

Γονιδιακή βλάβη	Αριθμός μεταλλάξεων	Πιο συχνές μεταλλάξεις
PS έλλειψη	>200	Τύπου I: gene deletions, frameshift mutations, nonsense mutation, missense mutations
APC-resistance	3	Τύπου II: missense mutations Missence mutation in the factor V molecule

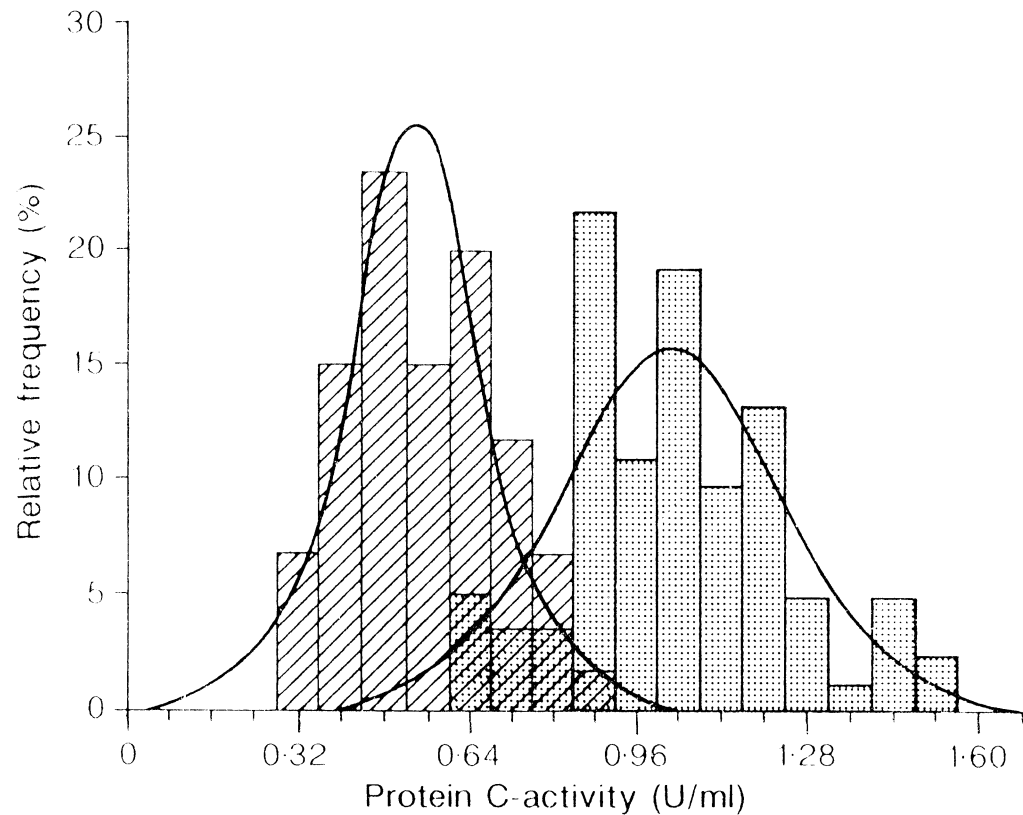
Πιθανότητα να υπάρχει γονιδιακή μετάλλαξη όταν δραστηριότητα < 50%:

▶ AT: 75%

▶ PC: 60%

▶ PS: 25%

Γονότυπος - Φαινότυπος



15% ετεροζυγώτες PC ασθενείς έχουν φυσιολογική δραστικότητα PC και 5% των φυσιολογικών συγγενών έχουν χαμηλή PC δραστικότητα

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος Θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
APCR πηκτική λειτουργική δοκιμασία	Παρουσία Plts στο πλάσμα (ιδίως σε κατεψυγμένα δείγματα)	Ψευδώς θετικό	Διπλή φυγοκέντρηση
	Θεραπεία με heparin, hirudin, argatroban, bivalirudin	Ψευδώς θετικό	Αποφυγή ελέγχου
	Θετικό LA	Ψευδώς θετικό	Μεγαλύτερη αραιώση πλάσματος 1:10 – 1:40 ή προσθήκη περίσσειας φωσφολιπιδίων για εξουδετέρωση δράσης LA

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
PC, PS, Antithrombin	Θεραπεία με VKAs	Ψευδώς θετικά-Μειωμένα επίπεδα PC, PS, αντισταθμιστική αύξηση AT	Αποφυγή ελέγχου
	Αντιπηκτική θεραπεία με heparin, hirudin, argatroban, bivalirudin ή επιμόλυνση από heparin	AT δραστηριότητα 30% μειωμένη σε θεραπεία με ηπαρίνη	Όχι έλεγχος εκτός εάν πιθανή συγγενής έλλειψη AT σε άτομο με ΟΙ AT έλλειψης ή σε αντίσταση στην ηπαρίνη λόγω πολύ χαμηλών επιπέδων.
	Οξεία φάση VTE ή φλεγμονή/λοίμωξη	Χαμηλά επίπεδα AT/PC λόγω εξάντλησης. Χαμηλά επίπεδα PS λόγω αυξημένης σύνδεσης με C4B-BP (λοίμωξη)	Όχι έλεγχος

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
PC, PS, Antithrombin	Κύηση/Λοχεία	Ψευδώς Θετικά- Μειωμένα επίπεδα PC, AT	Αποφυγή ελέγχου για τουλάχιστον μέχρι και 6/52 μετά τοκετό
	Αντισυλληπτικά από το στόμα/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	Ψευδώς Θετικά- Μειωμένα επίπεδα PC, AT, PS	Αποφυγή ελέγχου για τουλάχιστον 3/12 μετά τη διακοπή
	Ηλικία/φύλο	Επίπεδα χαμηλά μέχρι 6 μηνών για AT, PS, και μέχρι 18 ετών για PC. 100% PS ελεύθερη στα νεογέννητα. Γυναίκες < Άντρες	Ξεχωριστά όρια αναφοράς για νεογέννητα και γυναίκες

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος Θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
PC, PS, Αντιθρομβίνη	Επίκτητες καταστάσεις	AT: ηπατοπάθεια, σήψη, προεκλαμψία, Κύηση/λοχεία Νεφρωσικό σύνδρομο, οξεία θρόμβωση PC: DIC, σήψη, οξεία θρόμβωση, vitamin K έλλειψη, ηπατοπάθεια, μετεγχειρητική περίοδος PS: DIC, σήψη, οξεία θρόμβωση, vitamin K έλλειψη, ηπατοπάθεια, μετεγχειρητική περίοδος Κύηση/λοχεία, νεφρωσικό σύνδρομο	Αποκλεισμός παθολογικών καταστάσεων. Σε χαμηλή PS, έλεγχος TKE, CRP, Fibg για αποκλεισμό οξείας φάσεως φλεγμονής

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
PC, PS, Αντιθρομβίνη	Πηκτικές μέθοδοι λειτουργικής protein C και protein S	Ψευδώς χαμηλή PC/PS λόγω θετικής APCR ή FVIII>150%. Ψευδώς αυξημένες PC και PS λόγω παρουσίας LA ή θεραπείας με heparin, hirudin ή argatroban.	Χρωμογενείς λειτουργικές μέθοδοι πρώτη επιλογή για PC Παθολογικό αποτέλεσμα λειτουργικής μεθόδου για PS απαιτεί επιβεβαίωση με ELISA για ελεύθερη PS.
	Παρουσία Plts στο πλάσμα (ιδίως σε κατεψυγμένα δείγματα)	Ψευδώς χαμηλά επίπεδα PS	Διπλή φυγοκέντρηση κατεψυγμένου πλάσματος

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος Θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
Αντιπηκτικό Λύκου	Παραμονή Plt στο πλάσμα >10X10(9)/L	Ψευδώς θετικό LA (LA ουδετεροποίηση από φωσφολιπίδια αιμοπεταλίων)	Διπλή φυγοκέντρηση
	Οξεία θρόμβωση	Ψευδώς θετικό LA λόγω υπερκατανάλωσης	Αποφυγή ελέγχου
	Θεραπεία με heparin, hirudin, argatroban ή VKA	Ψευδώς θετικό για τα screening test. (APTT, mixing test). VKA: Ψευδώς θετικό με dRVVT και με επιβεβαιωτικές μεθόδους	Αποφυγή ελέγχου για 1/52
	FVIII δραστικότητα >150%	Ψευδώς αρνητικά LA αποτελέσματα με screening τεστ. (APTT, mixing tests)	Μέτρηση δραστικότητας FVIII βοηθά στον αποκλεισμό οξείας φάσης

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
ACL/anti-b2GPI αντισώματα	Ρευματοειδής παράγοντας Κρυοσφαιρίνες	Ψευδώς θετικά IgM ACL	Αποφυγή ελέγχου για 6/12 από VTE και τουλάχιστον 1/12 μετά την οξεία φάση λοίμωξης
	Οξεία φάση θρόμβωσης ή λοίμωξης/φλεγμονής	Παροδικά ανιχνεύονται IgM ACL	
FVIII	Οξεία φάση θρόμβωσης ή λοίμωξης/φλεγμονής	Ψευδώς αυξημένος FVIII	Αποφυγή ελέγχου για 6/12 από VTE και τουλάχιστον 1/12 μετά την οξεία φάση λοίμωξης
	Κύηση/λοχεία	Ψευδώς θετικό λόγω αναμενόμενης αύξησης στον FVIII	Αποφυγή ελέγχου για 6/52 μετά τον τοκετό

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
Δυσινωδογοναιμία	Οξεία φάση θρόμβωσης ή λοίμωξης/φλεγμονής	Ψευδώς θετικά αποτελέσματα	Αποφυγή ελέγχου για 6/12 από VTE και τουλάχιστον 1/12 μετά την οξεία φάση λοίμωξης
	Αντιπηκτική θεραπεία με heparin, hirudin, argatroban ή επιμόλυνση με ηπαρίνη	Παράταση TT	TT ευαίσθητο σε ίχνη ηπαρίνης, ενώ RT δεν επηρεάζεται
	Αμυλοείδωση	Παράταση χρόνων TT και RT	Αναστολή μετατροπής ινωδογόνου σε ινώδες
	Ηπατοπάθεια	Μπορεί να προκαλέσει επίκτητη δυσινωδογοναιμία	Ηπατικές δοκιμασίες

Προβλήματα στην ερμηνεία των δοκιμασιών

Τύπος Θρομβοφιλίας	Μεταβλητή	Επίδραση στο αποτέλεσμα	Σύσταση
Υπερομοκυστειναιμία	Παραμονή δείγματος(ολικό αίμα) για > 1hr	Ψευδώς θετικό. Επιμόλυνση πλάσματος με HC ερυθρών/λευκών 15%/ώρα	Διαχωρισμός πλάσματος - ερυθρών εντός ώρας (φυγοκέντρηση)
	Παραμονή δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου	Ψευδώς αυξημένη HC λόγω θερμοεξαρτώμενης έκλυσης HC από ερυθρά αιμοσφαίρια..	Διατήρηση δείγματος σε <8°Cμέχρι την φυγοκέντρηση
	Συμπληρώματα διατροφής - βιταμίνες	Ψευδώς μειωμένα επίπεδα ομοκυστείνης	Αποφυγή ενισχυμένης διατροφής για τις εβδομάδες που οδηγούν στο τεστ
	Πρωτεϊνούχα γεύματα	Ψευδώς αυξημένα – peak effect 6-8hrs	Αποφυγή

Αντισυλληπτικά και θρομβοφιλία

- ▶ Οι χρήστες έχουν 4x κίνδυνο VTE
- ▶ Φορείς FVL ή PT μετάλλαξης έχουν 3-10x κίνδυνο VTE
- ▶ Σε συνύπαρξη και των 2 παραγόντων ο κίνδυνος ανεβαίνει σε 30x
- ▶ Τα περισσότερα δεδομένα βρίσκουν τα 3^{ης} γενιάς OCP να σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο VTE σε σχέση με τα προηγούμενης γενεάς.

Αρτηριακά συμβάματα

FVL: OR **1.21** (95% CI, 0.99-1.49)

II20210: OR **1.32** (95% CI, OR 1.03-1.69)

[Kim RJ et al. *Am Heart J* 2003;146:948-957]

Protein C and S deficiency

- <55 yrs: **4.7**-fold (95 % CI 1.5-4.2)
- >55 yrs: **1.1**-fold (95 % CI 1.1-18.3)

Antithrombin deficiency

- “Not a risk factor”

Mahmoodi BK, et al. *Circulation*. 2008;118:1659-1667]

Αρτηριακή Θρόμβωση

- ▶ APLS (ιδίως σε νέα άτομα και απουσία αθηρωματικής νόσου)
- ▶ Επίπεδα ομοκυστεΐνης, παρ' ότι θεραπεία με B12/6/FA που χαμηλώνει τα επίπεδα δεν έχει αποδεδειγμένο όφελος στη μείωση ΚΑ κινδύνου
- ▶ FVL/PGM: όχι (εκτός ειδικών περιπτώσεων)
- ▶ PC, PS, AT: όχι (εκτός ειδικών περιπτώσεων)

Θρόμβωση στην παιδική ηλικία

- ▶ Ελέγχουμε με τα ίδια κριτήρια όπως και στους ενηλίκους
- ▶ Νεογνά η ομάδα υψηλότερου κινδύνου
- ▶ Συνηθέστερη VTE άνω άκρου (καθετηριασμοί) και VTE νεφρικής φλέβας.
- ▶ Όμως:
 - ▶ Προσαρμοσμένα επίπεδα αναφοράς/φυσιολογικό εύρος
 - ▶ Ασυμπτωματικά παιδιά ΔΕΝ ελέγχονται πριν την ενηλικίωση

Ασυμπτωματικά παιδιά με οικογενειακό Hx DVT ή θρομβοφιλίας

- ▶ Ενδείξεις ελέγχου περιορισμένες:
 - ▶ Ετερογένεια γονότυπου και φαινότυπου
 - ▶ Κανένα πρωτόκολλο θεραπείας
 - ▶ Κίνδυνοι >>> οφέλη
 - ▶ Ηθικά διλήμματα
 - ▶ Κατάλληλη ηλικία ελέγχου αβέβαιη
 - ▶ Αδικαιολόγητη ανησυχία

Θρομβοφιλία στην Μαιευτική....

Ευχαριστώ