



# Thrombophilia— Hypercoagulable States

**Emmanuel ANDRES**

Médecine Interne, Clinique Médicale B

CHRU de Strasbourg, France

[emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr](mailto:emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr)

Educational session Thrombosis, Florence 2008



Armand Trousseau  
1801-1867

XCV. — PHLEGMATIA ALBA DOLENS.

§ 1. — Phlegmatia des femmes récemment accouchées. — Phlegmatia des cachexies tuberculeuse, cancéreuse. — Valeur sémiotique de la phlegmatia dans les cachexies. — Phlegmatia dans la chlorose. — Chez les femmes récemment accouchées : 1° Phlegmatia par coagulation spontanée; 2° phlegmatia consécutive à la phlébite utérine. — Symptômes de la phlegmatia : douleur, œdème. — Cordons veineux. — Circulation collatérale. — Température des membres affectés. — Point de lymphangite, point d'adénite.

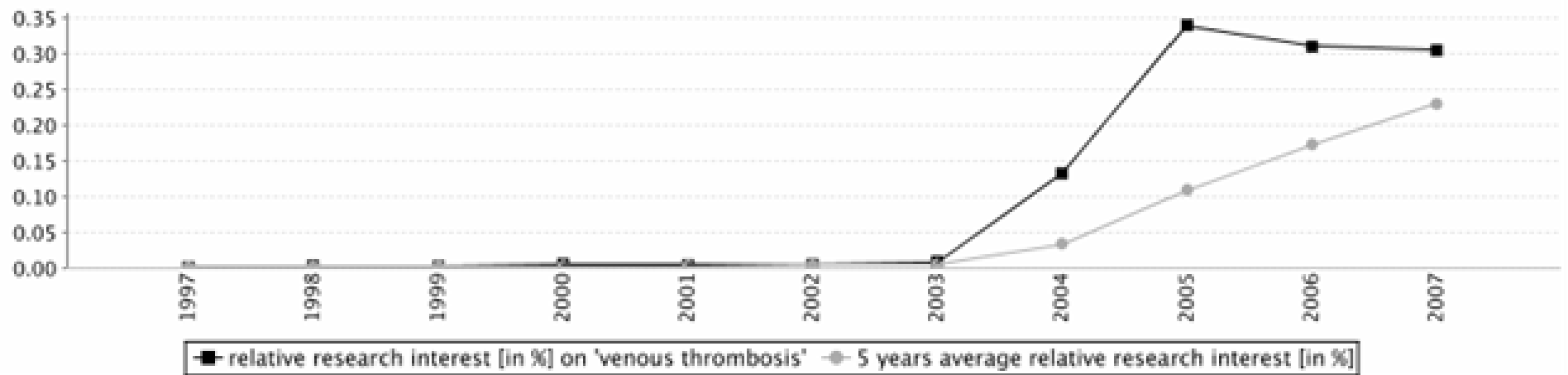
MESSIEURS,

Ceux d'entre vous qui suivent mon service de clinique ont assurément remarqué la fréquence d'une affection toute spéciale, bien digne d'appeler l'attention par la multiplicité des circonstances où elle s'observe, je veux parler de la *phlegmatia alba dolens*. Vous vous rappelez que nous avons étudié l'œdème blanc douloureux, non-seulement chez les femmes récemment accouchées, mais plus souvent encore chez les malades des deux sexes affectés de phthisie pulmonaire ou de tumeurs cancéreuses profondes. Je veux, aujourd'hui, vous entretenir de cette affection, qui reconnaît toujours pour cause première une altération spéciale du sang, altération qui existe et dans l'état puerpéral et dans beaucoup de cachexies. Je n'essayerai point d'établir ici sur des relevés statistiques la fréquence relative de l'œdème douloureux dans les cachexies et dans l'état puerpéral; mon intention est seulement de vous faire remarquer que cette affection s'observe souvent, et que, en dehors de la puerpéralité, elle peut devenir dans les cachexies un précieux élément de diagnostic.

Il est des maladies qui réclament une étude minutieuse, parce que le doute persiste sur la nature de l'affection, malgré les fréquentes occasions que l'on a de les observer. L'œdème douloureux est du nombre de ces maladies où la nature et l'étiologie sont diversement interprétées. Je devrai donc exposer avec détail les observations qui serviront de base à la description générale que j'essayerai d'esquisser devant vous. Je devrai aussi vous rappeler avec soin les détails anatomiques, parce que ces détails prendront une grande valeur quand il faudra fixer le siège précis de l'affection; d'ailleurs le siège une fois bien

# Challenge

- *Où? et Par qui?*  
*Quand? et Pour qui?*  
*Comment?*  
*Pourquoi?*



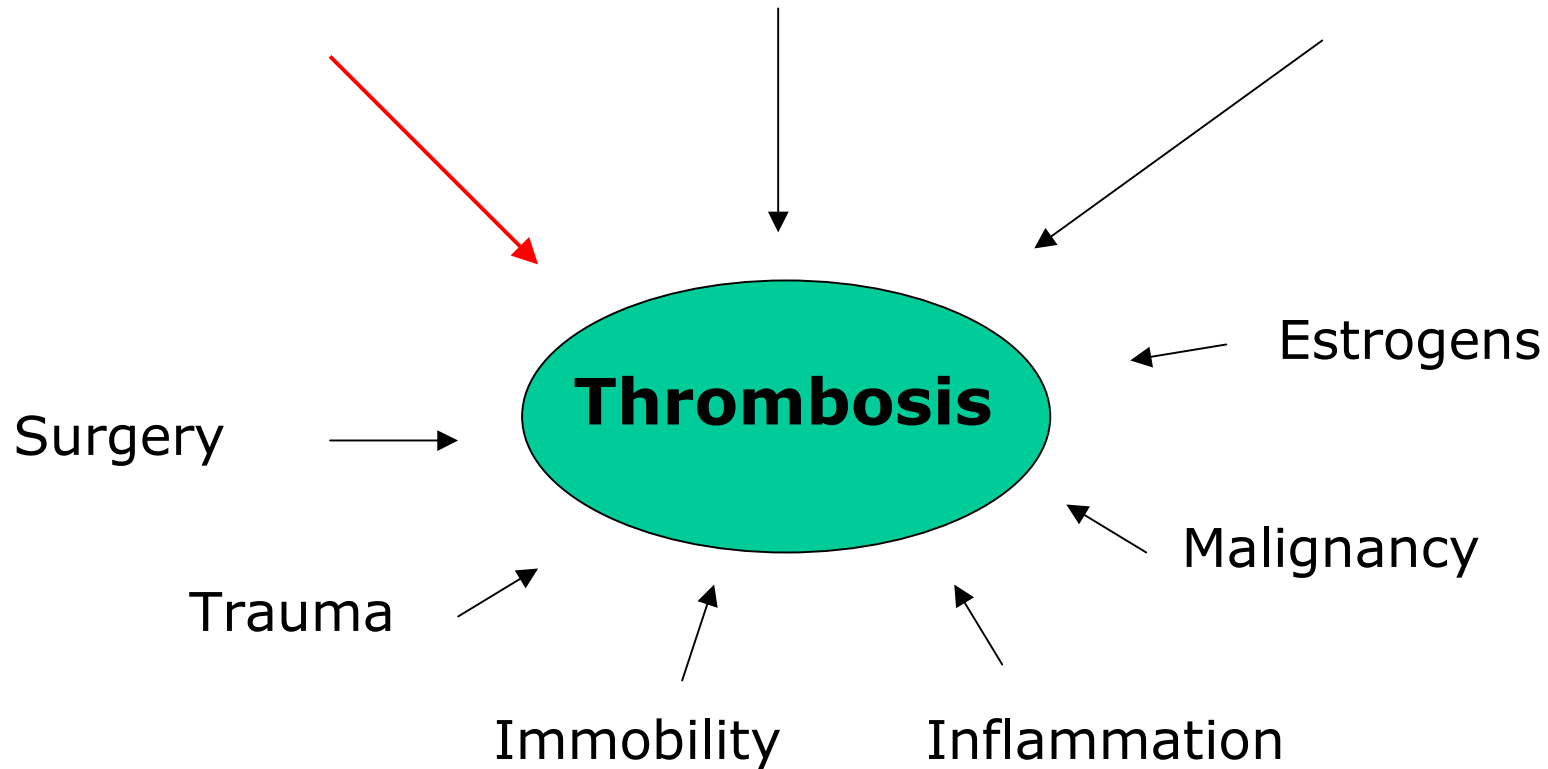
« Venous thrombosis »: 10 000 from 50622 analyzed article

# Risk Factors for Thrombosis

**Hereditary  
thrombophilia**

**Atherosclerosis**

**Acquired  
thrombophilia**



# **Risk Factors for Venous Thrombosis**

- Acquired
- Inherited
- Mixed/unknown

# Risk Factors—Acquired

- Advancing age
- Prior Thrombosis
- Immobilization
- Major surgery
- Malignancy
- Estrogens
- Antiphospholipid antibody syndrome
- Myeloproliferative Disorders
- Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- Prolonged air travel

# Risk Factors—Inherited

- Antithrombin deficiency
- Protein C deficiency
- Protein S deficiency
- Factor V Leiden mutation (Factor V-Arg506Gln)
- Prothrombin gene mutation (G A transition at position 20210)
- Dysfibrinogenemias (rare)



# **Risk Factors— Mixed/Unknown**

- Hyperhomocysteinemia
- High levels of factor VIII
- Acquired Protein C resistance in the absence of Factor V Leiden
- High levels of Factor IX, XI

**Genetic Thrombophilic  
Defects Influence the Risk of  
venous Thrombosis**

**(EBM analysis)**

# Prevalence of Defects In Patients with Venous Thrombosis

<u>Thrombophilic Defect</u>	<u>Rel. Risk</u>
Antithrombin deficiency	8 – 10
Protein C deficiency	7 – 10
Protein S deficiency	8 – 10
Factor V Leiden/APC resistance	3 – 7
Prothrombin 20210 A mutation	3
Elevated Factor VIII	2 – 11
Lupus Anticoagulant	11
Anticardiolipin antibodies	1.6-3.2
Mild hyperhomocysteinemia	2.5

# Risk vs. Incidence of First Episode of Venous Thrombosis

<u>Risk</u>	<u>Incidence/year (%)</u>	
Normal	1	.008
Oral Cont. Pills	4x	.03
Factor V Leiden (heterozygote)	7x	.06
OCP + Factor V L.	35x	.3
Factor V Leiden homozygotes	80x	.5-1

# Risk of Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) in Thrombophilia Compared to VTE Without a Thrombophilic Defect

<u>Thrombophilic Defect</u>	<u>Rel. Risk</u>
Antithrombin, protein C or protein S deficiency	2.5
Factor V Leiden mutation	1.4
Prothrombin 20210A mutation	1.4
Elevated Factor VIII:c	6 – 11
Mild hyperhomocysteinemia	2.6 – 3.1
Antiphospholipid antibodies	2 – 9

# Other Predictors for Recurrent VTE

- Idiopathic VTE
- Residual DVT
- Elevated D-dimer levels
- Age
- Sex

# Antiphospholipid Syndrome

- Clinical Criteria
  - Arterial or venous thrombosis
  - Pregnancy morbidity
- Laboratory Criteria
  - IgG or IgM anticardiolipin antibody-medium or high titer and anti B2-glycoprotein
  - Lupus Anticoagulant

# **How Do You Decide Who to Test?**

**(In Practice)**



# Site of Thrombosis

<u>Abnormality</u>	<u>Arterial</u>	<u>Venous</u>
Factor V Leiden	-	+
Prothrombin G20210A	-	+
Antithrombin deficiency	-	+
Protein C deficiency	-	+
Protein S deficiency	-	+
Hyperhomocysteinemia	+	+
Lupus Anticoagulant	+	+

# Stratification of Potentially Thrombophilic Patients

<u>Clinical History</u>	<u>“Weekly”</u>	<u>“Strongly”</u>
• Age of onset <50	-	+
• Recurrent thrombosis	-	+
• Positive family history	-	+
• Thrombosis of uncommon site	-	+

# How to test?

- Functional assay of antithrombin (not under heparine therapy), protein C and of protein S (not under coumadine therapy)
- Genetic test for Factor V Leiden and prothrombin gene mutation 20210A
- Clotting test for lupus anticoagulant/ELISA for cardiolipin antibodies and anti B2-GPI

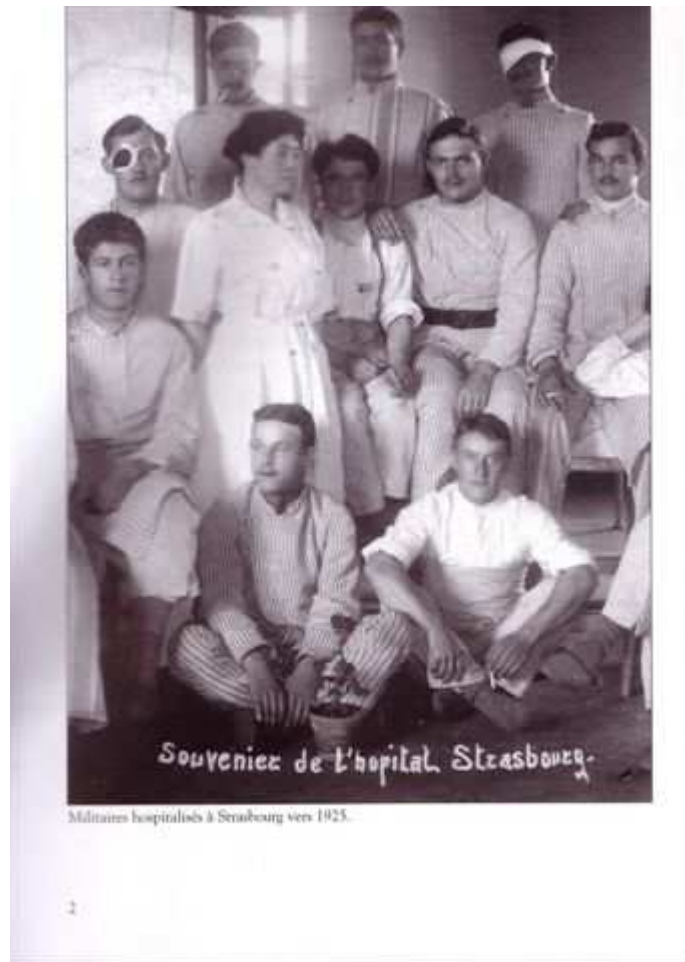
# Testing for Hereditary Defects in Patients With Thrombosis With No Family History

## Pro

- Improve understanding of pathogenesis of thrombosis
- Identify and counsel affected family members
- Obviate expensive diagnostic testing (e.g. CT scans) looking for a malignancy

## Con

- Infrequent identification of patients with defects whose management would change
- Potential for overaggressive management
- Insurance implications
- Cost of testing



## Pluridisciplinar Staff

# Management of Patients With Thrombophilia

## Risk Classification

## Management

### High Risk

- 2 or more spontaneous events
- 1 spontaneous life-threatening event (near-fatal pulmonary embolus, cerebral, mesenteric, portal vein thrombosis)
- 1 spontaneous event in association with antiphospholipid antibody syndrome, antithrombin deficiency
- or more than 1 genetic defect

Indefinite Anticoagulation

### Moderate Risk

- 1 event with a known provocative stimulus
- Asymptomatic

Vigorous prophylaxis in high-risk settings

# Antiphospholipid Syndrome

- Patients with thrombosis-anticoagulation, INR 3
- Anticoagulation is long-term—risk of thrombosis is 50% at 2 years after discontinuation
- Women with recurrent fetal loss and APS require LMW heparin and low-dose heparin during their pregnancies

# Take home message

- **Routine screening of patients with VTE for an underlying thrombophilic defect “is not justified”**
- The risk of subsequent thrombosis over 5 years in men with idiopathic VTE is 30%. Any additional defect adds to risk and to possible need for prolongation of anticoagulation (but duration not know)...





**Comme pour la  
« Haute  
couture »**

**Ca reste du sur  
mesure...**

# Le Challenge a-t'il être gagné?

- *Où? et Par qui?* Cs spécialisée dans la thrombose; registre/protocole (non systématique)

*Quand? et Pour qui?* Avant anticoagulant; contexte familial de MTEV; âge; récurrence MTEV; MTE de site inhabituel

*Comment?* Avant anticoagulant;  
Consentement

*Pourquoi?* Diminuer risque de récurrence