

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 18

Αιμορραγική διάθεση

Περιεχόμενα

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ. ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Διαταραχές αγγειακού τοιχώματος

Διαταραχές της λειτουργικότητας των ΑΜΠ

κληρονομικές (Bernard Soulier, θρομβασθένεια Glanzman, νόσος των δεξαμενών)

επίκτητες

φάρμακα

Διαταραχές του αριθμού των ΑΜΠ –Θρομβοπενία ΙΤΡ

Διαταραχές των παραγόντων πήξης

Αιμορροφιλία Α και Β.

Νόσος von Willebrand

Επίκτητες διαταραχές

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη

Σύνοψη

Αιμορραγική διάθεση μπορεί να προέλθει από διαταραχές (α) των αγγείων, (β) της λειτουργικότητας των ΑΜΠ, (γ) του αριθμού των ΑΜΠ και (δ) του μηχανισμού της πήξης. Οι πιο συχνές διαταραχές λειτουργικότητας των ΑΜΠ, είναι οι επίκτητες (π.χ ουραιμία, παραπρωτεϊναιμία, λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.) Για τη διάγνωση της Ιδιοπαθούς Θρομβοπενικής Πορφύρας (ΙΘΠ) πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη και άλλες αιτίες θρομβοπενίας (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Ρευματοειδής αρθρίτις, Νόσος Graves, θυρεοειδίτις Hashimoto, Ιογενείς λοιμώξεις HCV, HIV, EBV, CMV, λοίμωξη από *Helicobacter Pylori*, Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (ΧΛΛ), λέμφωμα και διάφορα φάρμακα. Η πιο συχνή κληρονομική διαταραχή της πήξης είναι η νόσος von Willebrand.

Εισαγωγή

Αιμορραγική διάθεση μπορεί να προέλθει από διαταραχές σε οποιοδήποτε από τα προαναφερθέντα στάδια της αιμόστασης (πρωτογενής, δευτερογενής και ινωδόλυση) και μπορεί να αφορά σε διαταραχές (α) των αγγείων, (β) της λειτουργικότητας των ΑΜΠ, (γ) του αριθμού των ΑΜΠ και (δ) του μηχανισμού της πήξης.

Πολύ σημαντικό στη διερεύνηση κάθε κατάστασης που συνοδεύεται από αιμορραγική διάθεση, είναι η λήψη λεπτομερούς ατομικού και κληρονομικού ιστορικού καθώς και η κλινική εξέταση. Η αιμορραγική διάθεση μπορεί να εκδηλωθεί με πετέχειες (μικρές στικτές αιμορραγίες των βλεννογόνων μεγέθους κεφαλής καρφίτσας), εκχυμώσεις και αιματώματα, τα οποία αποτελούν συγκέντρωση του αίματος σε εν τω βάθει ιστούς. Οι διαταραχές της πρωτογενούς αιμόστασης, εκδηλώνονται κυρίως με πετέχειες, εκχυμώσεις και αιμορραγία των βλεννογόνων, σε αντίθεση με τις διαταραχές της δευτερογενούς αιμόστασης που χαρακτηρίζονται από την παρουσία αιματωμάτων στους εν τω βάθει ιστούς.

Στη λήψη του ιστορικού είναι σημαντικό να ερωτηθεί ο ασθενής για την παρουσία των παραπάνω συμπτωμάτων, καθώς και για ιστορικό ρινορραγίας, ουλορραγίας, αιματουρίας, μητρορραγίας και μηνορραγίας στον ίδιο ή σε συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού. Επιπλέον, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί αν η αιμορραγική διάθεση παρουσιάζεται αυτόματα ή μετά από κάκωση ή μετά από χειρουργική ή οδοντιατρική επέμβαση. Τέλος, πρέπει να διευκρινιστεί αν τα συμπτώματα αυτά εμφανίστηκαν από μικρή ηλικία ή σε μεγαλύτερη ηλικία, για να διαφοροδιαγνωστούν οι κληρονομικές από τις επίκτητες διαταραχές.

Διαταραχές αγγειακού τοιχώματος

Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις από ανωμαλίες του αγγειακού τοιχώματος οφείλονται σε βλάβη του ενδοθηλίου, του υπενδοθηλίου ή του συνδετικού υποστρώματος των αγγείων. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι ήπιες και περιορίζονται στο δέρμα και τους βλεννογόνους. Οι κλασικές δοκιμασίες αιμόστασης είναι φυσιολογικές και μόνον ο χρόνος ροής μπορεί να είναι παρατεταμένος. Οι κυριότερες παθήσεις όπου η αιμορραγική διάθεση οφείλεται σε αγγειακή διαταραχή αναφέρονται στη συνέχεια:

- Πορφύρα Henoch Schönlein,
- κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία (Rendu-Osler-Weber),
- νόσος Ehlers –Danlos,
- γεροντική πορφύρα,
- ορθοστατική πορφύρα,
- σκορβούτο,
- λοιμώδη, μεταβολικά, τοξικά αίτια,
- λευκοκλαστική αγγειίτιδα,
- παραπρωτεΐναιμία,
- αμυλοείδωση.

Πορφύρα Henoch Schönlein

Είναι νόσος της παιδικής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επηρμένου κνιδωσιοειδούς ή πετεχειώδους εξανθήματος στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων και των γλουτών, το οποίο εμφανίζεται 1-3 εβδομάδες μετά από οξεία λοίμωξη ή εμβολιασμό. Συνυπάρχουν αρθραλγίες, κωλικοειδή άλγη, νεφρίτιδα, αιματουρία. Προκαλείται από την εναπόθεση IgA ανοσοσυμπλεγμάτων στο τοίχωμα των μικρών αγγείων.

Κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία, Rendu-Osler-Weber

Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αιμαγγειωμάτων στο δέρμα, βλεννογόνους και εσωτερικά όργανα. Οι ασθενείς εμφανίζονται συνήθως μετά από το 30^ο έτος της ζωής τους με επιστάξεις, γαστρορραγία ή αιματουρία και παρουσιάζουν συνήθως, σιδηροπενική αναιμία

Διαταραχές της λειτουργικότητας των ΑΜΠ. Συγγενείς

Σύνδρομο Bernard Soulier

Οφείλεται στην έλλειψη της GpIb/IX. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία γιγαντιαίων ΑΜΠ. Η συνάθροιση των ΑΜΠ γίνεται με όλους τους διεγέρτες εκτός της ριστοσετίνης. Μεταβιβάζεται κληρονομικά κατά σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι ασθενείς εμφανίζουν αιμορραγικές εκδηλώσεις από τους βλεννογόνους, οι οποίες αντιμετωπίζονται με μεταγγίσεις ΑΜΠ.

Θρομβασθένεια Glanzmann

Οφείλεται σε ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές της γλυκοπρωτεΐνης (GP IIb/IIIa) που είναι απαραίτητη για τη συσσώρευση των ΑΜΠ. Είναι σχετικά σπάνια νόσος και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πετέχειες, εκχυμώσεις, ρινορραγίες, ουλορραγίες ή αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση. Ο αριθμός των ΑΜΠ είναι φυσιολογικός, ο χρόνος ροής είναι παρατεταμένος, ο χρόνος PT και APTT φυσιολογικοί. Η δοκιμασία συσσώρευσης ΑΜΠ μετά από τη δράση αγωνιστών, όπως το ADP και η επινεφρίνη είναι παθολογική, ενώ είναι φυσιολογική μετά επίδραση της ριστοσετίνης. Οι ασθενείς με θρομβασθένεια που αιμορραγούν, χρειάζονται μετάγγιση ΑΜΠ. Για τον λόγο αυτό, είναι σημαντικό για τους ασθενείς που θα χρειαστούν πολλές μεταγγίσεις ΑΜΠ δια βίου να επιλεγεί το κατάλληλο προϊόν, ώστε να αποφευχθεί η αλλοανοσοποίηση. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση λευκαφαιρεμένων προϊόντων αίματος ή τη χορήγηση ΑΜΠ από HLA συμβατό δότη. Επιπλέον, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Νόσος των δεξαμενών (Storage pool disease)

Οφείλεται σε λειτουργική βλάβη των εκκριντικών κοκκίων α ή δ (σύνδρομο του φαιού αιμοπεταλίου), με αποτέλεσμα να μην εκκρίνονται οι διεγέρτες που είναι απαραίτητοι για τη συσσώρευση των ΑΜΠ. Ο αριθμός των ΑΜΠ είναι φυσιολογικός, ο χρόνος ροής είναι παρατεταμένος και οι δοκιμασίες συσσώρευσης ΑΜΠ μετά από τη δράση διεγερτών (επινεφρίνη, κολλαγόνο, ADP) είναι παθολογικές.

Διαταραχές της λειτουργικότητας των ΑΜΠ. Επίκτητες

Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις

Είναι περισσότερο συχνές και εμφανίζονται σε νοσήματα όπως (α) τα μυελοϊπερπλαστικά νεοπλάσματα, (β) τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, (γ) η υπερεργασμοσφαιριναιμία (πολλαπλούν μύελωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenström) και (δ) η ουραιμία.

Διαταραχές της λειτουργικότητας των ΑΜΠ από Φάρμακα

Η πιο συνηθισμένη αιτία διαταραχής της λειτουργικότητας των ΑΜΠ είναι η χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται μόνα ή σε συνδυασμό, για την αποφυγή θρομβωτικών επεισοδίων μετά από τοποθέτηση ενδοαγγειακής πρόθεσης ή αγγειοπλαστικής, σε στεφανιαία αγγεία, σε ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου.

Η ασπιρίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα της αιμοπεταλιακής κυκλοοξυγενάσης-1 (COX1), οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής θρομβοξάνης A₂ (TXA₂), η οποία είναι υπεύθυνη για τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την αγγειοσύσπαση. **Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη** δρουν με παρόμοιο, αλλά ανατάξιμο τρόπο. Ο εργαστηριακός έλεγχος της δράσης της ασπιρίνης μπορεί να γίνει με το χρόνο ροής, με δοκιμασίες συγκόλλησης των αιμοπεταλίων σε ακκρεγκόμετρο με διάφορους διεγέρτες (όπως ADP, αραχιδονικό) και με το PFA-100.

Οι θειαινοπυριδίνες (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη) παρεμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP λόγω ανταγωνισμού στους υποδοχείς του. Τα αποτελέσματα της δράσης τους ελέγχονται με κυτταρομετρία ροής και δοκιμασίες συγκόλλησης των αιμοπεταλίων με ADP.

Οι **ανταγωνιστές της GPIIb/IIIa** αναστέλλουν την τελική κοινή οδό συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (πρόσδεση ινωδογόνου ή vWF στο μόριο των γλυκοπρωτεϊνών).

Διαταραχές του αριθμού των ΑΜΠ

Θρομβοπενία

Ως θρομβοπενία ορίζεται η ελάττωση του αριθμού των ΑΜΠ κάτω από $140 \times 10^9/L$. Οι βασικές αιτίες θρομβοπενίας συνοψίζονται στον Πίνακα 18.1.

Ελάττωση παραγωγής

- (α) Συγγενής μείωση/έλλειψη/δυστροφία μεγακαρουκυττάρων (αναιμία Fanconi, θρομβοπενία με απουσία κερκίδας-Ανωμαλία May-Hegglin).
- (β) Επίδραση τοξικών παραγόντων στο μυελό των οστών (κυτταροστατικά, αλκοόλ, ακτινοβολία). Συνήθως συνδυάζεται με μείωση και των άλλων σειρών.
- (γ) Διήθηση του μυελού από ξένο ιστό (λευχαιμίες, μεταστατικός καρκίνος).
- (δ) Επιβράδυνση της ωρίμανσης (π.χ. μεγαλοβλαστική αναιμία).

Αύξηση της καταστροφής.

- (α) Ανοσιακής αρχής (ανάπτυξη αυτό-ή άλλο-αντισωμάτων).
- (β) Αυξημένη κατανάλωση (μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες, TTP, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο).
- (γ) Βράχυνση του χρόνου επιβίωσης από αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων (προσθετικές βαλβίδες, μεγάλα αιμαγείωματα).

Πίνακας 18.1 Αίτια θρομβοπενίας

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura)

Στα παιδιά η νόσος παρουσιάζεται με **οξεία** μορφή μετά από μια ιογενή λοίμωξη (ιλαρά, ερυθρά) και υφίσταται συνήθως σε λίγες εβδομάδες χωρίς θεραπεία. Προκαλείται από κυκλοφορία ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν αντιγόνα του υπόλογου ιού, των οποίων το ανοσοσφαιρινικό τμήμα προσκολλάται σε ειδικό υποδοχέα του ΑΜΠ. Οι ενήλικοι εμφανίζουν τη **χρόνια** μορφή, που οφείλεται στην ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, συνήθως IgG έναντι των ΑΜΠ, τα οποία επενδύουν τα ΑΜΠ και τα καθιστούν ευάλωτα στη φαγοκυττάρωσή τους από τον Fcγ υποδοχέα των μακροφάγων κυρίως του σπλήνα.

Δευτεροπαθείς αιτίες θρομβοπενίας που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη στη διαφορική διάγνωση (πολλές φορές η διάγνωση της ΙΘΠ γίνεται εξ' αποκλεισμού), είναι οι ακόλουθες

- (α) Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (ΣΕΛ), Ρευματοειδής αρθρίτις,
- (β) νόσος Graves, θυρεοειδίτις Hashimoto,
- (γ) ιογενείς λοιμώξεις HCV, HIV, EBV, CMV,
- (δ) λοίμωξη από *Helicobacter Pylori*,
- (ε) χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (ΧΛΛ), λέμφωμα,
- (στ) φάρμακα.

Στα φάρμακα που προκαλούν θρομβοπενία περιλαμβάνονται τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ασπιρίνη, ινδομεθακίνη), τα αντιβιοτικά (αμφοτερικίνη, ριφαμπικίνη, σουλφοναμίδες), η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη, το βαλπροϊκό οξύ, η χλωροθειαζίδη, χλωροκίνη, σιμετιδίνη, ηπαρίνη, τα άλατα χρυσού και η ιντερφερόνη.

Εργαστηριακή διάγνωση

Ο αριθμός των ΑΜΠ είναι ελαττωμένος. Ο χρόνος ροής μπορεί να είναι παρατεταμένος, ενώ οι υπόλοιπες δοκιμασίες πήξεως είναι φυσιολογικές. Ο μυελός των οστών έχει φυσιολογικό ή και αυξημένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων. Στον ορό μπορεί να ανιχνευτούν αντισώματα (IgG, IgM ή IgA) εναντίον των ΑΜΠ.

Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση των ΑΜΠ σε αριθμό επαρκή, για την πρόληψη αυτόματων εκχυμώσεων ή αιμορραγιών. Όταν τα ΑΜΠ είναι $>50 \times 10^9$ δεν απαιτείται θεραπεία. Η θεραπεία περιλαμβάνει (α) κορτικοστεροειδή και (β) ανοσοσφαιρίνη με ενδοφλέβια χορήγηση σε υψηλές δόσεις (400mg/kg/ημέρα επί 5 ημέρες ή 1g/kg/ημέρα επί 2 ημέρες). Η ανοσοσφαιρίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις αιμορραγίας επικίνδυνης για τη ζωή, σε ITP ανθεκτική στα στεροειδή και σε εγκύους. Ο μηχανισμός δράσης είναι ο αποκλεισμός των Fc υποδοχέων των μακροφάγων, με συνέπεια την αύξηση του χρόνου ημιζωής των ΑΜΠ. Αν δεν υπάρχει ανταπόκριση, εναλλακτική λύση αποτελεί η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη ή μονοκλωνικά αντισώματα (αντι-CD20), η χορήγηση αντι-D σφαιρίνης και η σπληνεκτομή. Τα τελευταία χρόνια ως δεύτερης γραμμής θεραπεία χρησιμοποιούνται και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (romiplostim και eltrombopag).

Διαταραχές των παραγόντων πήξης

Αιμορροφιλία Α και Β

Η αιμορροφιλία Α και η αιμορροφιλία Β, είναι φυλοσύνδετα κληρονομικά νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχή ή έλλειψη των παραγόντων της πήξης **VIII** και **IX**. Οι παράγοντες αυτοί κυκλοφορούν σε μη ενεργή μορφή και, όταν ενεργοποιηθούν, καταλύουν τη μετατροπή του παράγοντα **X** σε ενεργό **Xa**, ένα ένζυμο κλειδί που μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Τα γονίδια που κωδικοποιούν για τους παράγοντες VIII και IX βρίσκονται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος X (γενετικοί τόποι Xq28 και Xq27 αντίστοιχα). Το γονίδιο του παράγοντα VIII είναι εξαιρετικά μεγάλο (186Kb) και αποτελείται από 26 εξόνια. Το γονίδιο του παράγοντα IX έχει μήκος 34Kb και αποτελείται από 8 εξόνια. Η γενετική βάση είναι πολύ ετερογενής. Έχουν περιγραφεί μια σειρά από μεταλλάξεις των γονιδίων (σημειακές μεταλλάξεις ή μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης επιφέροντας πρώιμο τερματισμό της μετάφρασης του mRNA, εισδοχές νουκλεοτιδίων ή και μικρές ή μεγάλες ελλείψεις που καταλήγουν στην παραγωγή μειωμένης ποσότητας ή μη λειτουργικών μεταλλάξεων των παραγόντων VIII ή IX. Η εκτιμώμενη συχνότητα της αιμορροφιλίας Α είναι 1: 10.000 άτομα, ενώ αυτή της αιμορροφιλίας Β 5-10 φορές μικρότερη.

Η **κλινική εικόνα** της αιμορροφιλίας χαρακτηρίζεται ως **ήπια, μετρίου βαρύτητας ή βαρεία** ανάλογα με το ποσό του παραγόμενου παράγοντα VIII. Έτσι, η βαριά αιμορροφιλία (όπου τα επίπεδα του ελλείποντος παράγοντα είναι <1%) χαρακτηρίζεται από αυτόματα αίμαρθρα και αιματώματα μαλακών μορίων, η αιμορροφιλία μετρίου βαρύτητας από αιμορραγίες μετά από ελάχιστο τραύμα και η ήπια αιμορροφιλία από αιμορραγίες μόνο μετά από σοβαρό τραύμα ή χειρουργική επέμβαση. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις στη βαριά αιμορροφιλία, εμφανίζονται συνήθως από τη νεογνική ηλικία (αιματώματα κατά τον τοκετό), συνεχίζουν κατά τη βρεφική ηλικία με την έναρξη των πρώτων κινήσεων του παιδιού και χαρακτηρίζονται από αιματώματα των μυών και των αρθρώσεων (αίμαρθρα). Οι αιμορραγίες αυτές εμφανίζονται αυτόματα ή μετά από δυσανάλογα μικρές κακώσεις. Η προσβολή των αρθρώσεων κατά σειρά συχνότητας είναι γόνατα, αγκώνες, ποδοκνημικές, ώμοι, ισχία και πηχεοκαρπικές. Η απορρόφηση της αιμορραγίας χρειάζεται αρκετές μέρες ή και εβδομάδες και καταλήγει σε χρόνια φλεγμονή των αρθρικών και περιαρθρικών ιστών. Η μακροχρόνια αρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη οστικών κύστεων, οστεοπόρωσης, στένωσης αρθρικών διαστημάτων με συνεχή πόνο και δυσκαμψία (αιμορροφιλική αρθροπάθεια). Από τα πιο συχνά αιματώματα είναι αυτά του λαγονοψοΐτη, της γαστροκνημίας και του αντιβραχίου. Αιμορραγικά επεισόδια στους μύες π.χ. του αντιβραχίου, μπορούν να οδηγήσουν σε σύνδρομο διαχωρισμού με πίεση των νεύρων και των αγγείων που, αν αφεθούν χωρίς θεραπεία, καταλήγουν σε μόνιμη νευροπάθεια ή ιστική νέκρωση και ακρωτηριασμό. Τα εν τω βάθει μυϊκά αιματώματα, όπως τα οπισθοπεριτοναϊκά, μπορεί να αποτελέσουν κίνδυνο για τη ζωή ή κλινική εικόνα οξείας χειρουργικής κοιλίας. Οι αιμορροφιλικό ψευδοόγκοι είναι μεγάλα εγκυστωμένα αιματώματα που μπορεί να εμφανιστούν τόσο μέσα στα οστά όσο και στους μύς.

Εργαστηριακή διάγνωση

Ο ΑΡΤΤ είναι παρατεταμένος, ενώ ο χρόνος ροής, ο ΡΤ και αριθμός των ΑΜΠ είναι φυσιολογικοί. Η διάγνωση βασίζεται σε δοκιμασίες προσδιορισμού της λειτουργικότητας και της αντιγονικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII ή IX.

Θεραπεία

Μέχρι το 1964 το μόνο διαθέσιμο παράγωγο αίματος για τη θεραπεία της αιμορροφιλίας ήταν το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP). Σήμερα, η θεραπεία γίνεται σχεδόν αποκλειστικά με σκευάσματα κεκαθαρωμένων συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης καθώς και παραγόντων που παρασκευάζονται με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA. Κατά κανόνα, επαρκής αιμόσταση σε ήπια αιμορραγικά επεισόδια επιτυγχάνεται με αύξηση των επιπέδων του ελλείποντος παράγοντα στο 25-30% του φυσιολογικού. Σε σοβαρότερα επεισόδια απαιτούνται επίπεδα 50%. Αιμορραγικά επεισόδια που απειλούν τη ζωή ή εγχειρήσεις απαιτούν επίπεδα 75-100%. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται κυρίως από την κλινική πορεία. Μετά από χειρουργικές ή ορθοπεδικές επεμβάσεις πρέπει να συνεχιστεί για εβδομάδες έως και μήνες. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές προσπάθειες γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Α.

Πρόληψη

Σήμερα γίνεται έλεγχος φορέων των συγγενών του αιμορροφιλικού ασθενή και υπάρχει η δυνατότητα

προγεννητικής διάγνωσης στη 10η εβδομάδα της κύησης χρησιμοποιώντας τεχνικές μοριακής βιολογίας με έλεγχο του DNA του άρρενος κυήματος από χοριακή λάχνη. Η τεχνική στηρίζεται είτε στην ανίχνευση γνωστών μεταλλάξεων ή στην παρακολούθηση μοριακών δεικτών που συγκληρονομούνται με την αιμορροφιλία με την τεχνική της πολυμορφισμών μήκους, μετά από χρήση περιοριστικών ενδονουκλεασών (RFLP, restriction fragment length polymorphisms).

Νόσος Von Willebrand (vWF)

Είναι η πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική διάθεση με επίπτωση στον πληθυσμό 1-2%. Ο παράγων vWF συντίθεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα και κυκλοφορεί στο πλάσμα με τη μορφή πολυμερών ποικίλου μοριακού βάρους. Κύριες λειτουργίες του παράγοντα είναι (α) η προαγωγή της προσκόλλησης των ΑΜΠ στο υπενδοθήλιο των αγγείων, με την αλληλεπίδρασή του τόσο με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου, όσο και με τη γλυκοπρωτεΐνη GpIb των ΑΜΠ (β). Η σταθεροποίηση του παράγοντα VIII στην κυκλοφορία και η προστασία του από την αποδόμηση, που επιτυγχάνεται με τη δημιουργία συμπλεγμάτων FVIII-vWF. Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο ή επικρατούντα χαρακτήρα. Οφείλεται σε ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές του vWF και διακρίνεται σε 3 τύπους:

Τύπος 1. Ελαττωμένη παραγωγή του παράγοντα (περιλαμβάνει το 75% των περιπτώσεων).

Τύπος 2. Φυσιολογική παραγωγή του παράγοντα, παρουσία όμως ποιοτικών διαταραχών, όπως η έλλειψη των πολυμερών μεγάλου μοριακού βάρους, η αδυναμία σύνδεσης με τον παράγοντα VIII, η μη φυσιολογική αντίδραση με τη ριστοσετίνη.

Τύπος 3. Παντελής έλλειψη του παράγοντα von Willebrand. Χαρακτηρίζεται κυρίως από αιμορραγίες από τους βλεννογόνους όπως ρινορραγίες, μητρορραγίες, ενώ τα αιματώματα είναι σπάνια.

Εργαστηριακή διάγνωση

Εμφανίζει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: (α) Παράταση του χρόνου ροής, (β) παράταση του χρόνου ΑΡΤΤ, κυρίως στον τύπο 3. (γ) Ελάττωση των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand στο πλάσμα και παθολογική συσσώρευση ΑΜΠ μετά από δράση ριστοσετίνης. (δ) Παθολογική δοκιμασία PFA-100 και (ε) μεταβολή του ηλεκτροφορητικού πρότυπου πολυμερών.

Θεραπεία

Η θεραπεία της νόσου στοχεύει στη διόρθωση των διαταραχών της αιμόστασης και εξαρτάται από τη σοβαρότητα των αιμορραγικών επεισοδίων και τον τύπο της νόσου. Περιλαμβάνει τη χορήγηση του συμπλόκου παράγοντα von Willebrand + VIII, τη χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP, απελευθερώνει τον παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα) ή και τη χορήγηση προγεστερόνης, σε γυναίκες που εμφανίζουν ως κύριο κλινικό σύμπτωμα τις μητρορραγίες.

Επίκτητες διαταραχές της πήξης

Αναστολείς παραγόντων πήξης

Οι αναστολείς είναι αντισώματα έναντι των διαφόρων παραγόντων της πήξεως, κυρίως έναντι του παράγοντα VIII. Στην αιμορροφιλία Α οι αναστολείς εμφανίζονται σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με παράγοντα VIII, επειδή η έλλειψη του παράγοντα αυτού, έχει ως συνέπεια οι ασθενείς που εκτίθενται κατά τη θεραπεία στο αντιγόνο του παράγοντα VIII, να μην το αναγνωρίζουν ως δικό τους («ίδιον») και ν' αναπτύσσουν αντισώματα εναντίον του. Εκτός από την αιμορροφιλία Α, επίκτητοι ανασταλτές έχουν περιγραφεί σε μια σειρά από νοσήματα, όπως είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα νεοπλάσματα, οι νόσοι του λεμφικού ιστού, μετά από λήψη φαρμάκων (φαινοθειαζίνες, πενικιλίνη, σουλφοναμίδες), σε ηλικιωμένα άτομα και μετά από τοκετό.

Θεραπεία

Για την αντιμετώπιση των αναστολέων, μπορεί να χορηγηθούν υψηλές δόσεις του παράγοντα VIII σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κορτιζόνη, ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη. Προσαπαιτείται ακόμη και η καταπολέμηση της υποκείμενης νόσου, όπου αυτό είναι εφικτό. Επιπλέον, μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση σε περιπτώσεις αιμορραγίας είναι η χρήση παραγόντων που παρακάμπτουν τον παράγοντα VIII στον καταρράκτη της πήξης, όπως ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIIa (Novoseven).

Ελλειψη της βιταμίνης K

Η βιταμίνη K καρβοξυλιώνει μία ρίζα γλουταμινικού οξέος που βρίσκεται στους παράγοντες II, X, VII, IX και τις πρωτεΐνες C και S. Η βιταμίνη K προσλαμβάνεται από την τροφή, είναι λιποδιαλυτή και απορροφάται από το λεπτό έντερο. Για την απορρόφησή της είναι απαραίτητη η δράση των χολικών αλάτων. Η βιταμίνη K κυκλοφορεί σε δύο ισομορφές, την K1 που αποθηκεύεται στο ήπαρ, και την K2 που συντίθεται στο έντερο με τη βοήθεια της εντερικής χλωρίδας. Ανεπάρκεια της βιταμίνης K μπορεί να παρατηρηθεί:

- (α) Στα νεογνά λόγω μειωμένης μεταφοράς στην κυκλοφορία από τη μητέρα ή μειωμένης σύνθεσης από το νεογνό,
- (β) σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης,
- (γ) σε αποφρακτικό ίκτερο,
- (δ) σε φάρμακα, όπως τα αντιπηκτικά από το **στόμα (κουμαρινικά** που αναστέλλουν τη δράση της), ή τα αντιβιοτικά που αναστέλλουν τη σύνθεσή της από τη χλωρίδα του εντέρου.

Σύνδρομο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ)

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη δεν αποτελεί αυτοτελή νόσο, αλλά θρομβοαιμορραγικό σύνδρομο που εμφανίζεται ως επιπλοκή διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Βασική παθογενετική διαταραχή είναι η απελευθέρωση στην κυκλοφορία ουσιών που έχουν προπηκτικές ιδιότητες ή/και προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη, που επιφέρει ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης Η αλληλουχία των παθοφυσιολογικών φαινομένων είναι η ακόλουθη:

- (α) Ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης → (β) ανεξέλεγκτη παραγωγή θρομβίνης σε τοπικό ή συστηματικό επίπεδο → διάσπαρτη μικροαγγειακή θρόμβωση, διαταραχές αιματώσεως οργάνων → (γ) σχηματισμός πλεγμάτων ινώδους που αποφράσσουν ολικώς ή μερικώς τα αγγεία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (παρουσία σχιστοκυττάρων) και θρομβοπενίας, και → (δ) δευτεροπαθής ινωδύλωση στην προσπάθεια να διατηρηθεί η κυκλοφορία του αίματος στα αγγεία με ταυτόχρονη κατανάλωση αιμοπεταλίων, παραγόντων πήξης και ανασταλτών, που οδηγεί σε αιμορραγία. Τα κύρια συμπτώματα της ΔΕΠ εξαρτώνται από την ισορροπία μεταξύ της δημιουργίας θρομβίνης, της ινωδύλωσης και της αναστολής της ινωδύλωσης και μπορεί να είναι μικροαγγειακή θρόμβωση ή/και αιμορραγία. Τα κυριότερα **αίτια ΔΕΠ** συνοψίζονται στον πίνακα 18.2.

Λοιμώξεις

Σηψαιμία, κυρίως από Gram-κόκκους και βακτηρίδια (μηνιγγιτιδόκοκκος),
ιογενείς λοιμώξεις,
ελονοσία, παράσιτα.

Νεοπλάσματα

Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία,
επιθηλιακοί καρκίνοι (στόμαχος, πάγκρεας, πνεύμονας, προστάτης).

| |
|---|
| <p>Μαιευτικές παθήσεις Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, εμβολή αμνιακού υγρού, παλίνδρομη κύηση και εργώδης τοκετός, τοξιναιμία κυήσεως, νεκρό έμβρυο.</p> |
| <p>Χειρουργικές επεμβάσεις Προστατεκτομή, πνευμονεκτομή, επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία.</p> |
| <p>Διάφορα Μεγάλοι τραυματισμοί, δήγματα όφρων, αλκοολική κίρρωση του ήπατος, οξεία αιμόλυση από ασύμβατη μετάγγιση αίματος, λιπώδης εμβολή, οξεία παγκρεατίτις, θερμοπληξία, αγγειίτιδες, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.</p> |

Πίνακας 18.2 Αίτια Διάχυτη ενδοαγγειακής πήξης (ΔΕΠ)

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει τόσο θρομβωτικές, όσο και αιμορραγικές εκδηλώσεις. Οι μικροθρομβώσεις μπορούν να εκδηλωθούν ως μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, ισχαιμική γάγγραινα των άκρων ολιγουρία, ανουρία, έως και εστιακή νευρολογική συνδρομή και κώμα. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διάχυτες μικροαιμορραγίες στο δέρμα και τους βλεννογόνους (πετέχειες, εκχυμώσεις, αιμορραγία από τραύματα ή σημεία εισόδου βελονών-καθετήρων, ρινορραγίες, μητρορραγίες, εντερορραγίες, αιματουρία).

Εργαστηριακή διάγνωση

Τυπικά εργαστηριακά ευρήματα που βοηθούν στη διάγνωση της ΔΕΠ είναι:

(α) Θρομβοπενία,

(β) ελάττωση κυρίως του ινωδογόνου και άλλων παραγόντων πήξης,

(γ) παράταση του PT και του aPTT. Ο PT είναι παρατεταμένος στο 75% των ασθενών, ενώ ο aPTT στο 50-60%,

(δ) θετικά D-διμερή στο 93% των ασθενών ΔΕΠ λόγω της ινωδόλυσης και θετικά FDP (+) στο 75% των ασθενών λόγω δευτεροπαθούς ινωδογονόλυσης.

Επιπλέον, ανευρίσκονται στοιχεία μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας με μείωση της αιμοσφαιρίνης, αύξηση των ΔΕΚ, σχιστοκύτταρα στο περιφερικό επίχρισμα, υπερχολερυθραιμία και αυξημένη LDH. Άλλες παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τις χαμηλές συγκεντρώσεις αντιθρομβίνης III και πρωτεΐνης C, την ελάττωση του πλασμινογόνου και της α2-αντιπλασμίνης. Η διαφορική διάγνωση της ΔΕΠ θα γίνει από την πρωτοπαθή ινωδογονόλυση, τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (Πίνακας 19.3).

Θεραπεία

Το πιο σημαντικό στη θεραπεία της ΔΕΠ είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας. Σε ασθενή που αιμορραγεί, συνιστάται η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Η χορήγηση ηπαρίνης συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις γάγγραινας ή ισχαιμίας του δέρματος.

| Διάγνωση | ΘΘΠ | ΟΑΣ | ΔΕΠ |
|----------------------|-----|-----|-----|
| Συμπτώματα από ΚΝΣ | +++ | +/- | +/- |
| Ουροποιητικό σύστημα | +/- | +++ | +/- |
| Πυρετός | +/- | -/+ | +/- |
| Ηπαρ | +/- | +/- | +/- |
| Υπέρταση | -/+ | +/- | - |
| Αιμόλυση | +++ | ++ | + |
| Θρομβοπενία | +++ | ++ | +++ |
| Διαταραχές πήξης | - | - | +++ |

Πίνακας 18.3 Διαφορική διάγνωση Θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, Ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου και Διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura). (σύνδρομο Moschowitz)

Ο παθογενετικός μηχανισμός της νόσου είναι η κυκλοφορία μεγάλων πολυμερών του von Willebrand, λόγω της έλλειψης της μεταλλοπρωτεάσης **ADAMTS13** που καταλύει τη διάσπασή τους σε μικρότερα πολυμερή. Η συγγενής TTP οφείλεται σε έλλειψη του ενζύμου, ενώ η ιδιοπαθής TTP στην ανάπτυξη αντισωμάτων εναντίον του ενζύμου. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία αιμοπεταλιακών θρόμβων που αποφράσσουν τα μικρά αγγεία. Οι διάφοροι τύποι TTP συνοψίζονται στον πίνακα 19.4.

| Συγγενής |
|---|
| Επίκτητη <ul style="list-style-type: none"> ▪ Οξεία ιδιοπαθής (όχι εμφανές αίτιο, συνήθως δεν υποτροπιάζει). ▪ Δευτεροπαθής <ul style="list-style-type: none"> » Φάρμακα (αντισυλληπτικά, τικλοπιδίνη, κυκλοσπορίνη μιτομυκίνη), » μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, » συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, » κακοήθεια, » εγκυμοσύνη, » λοίμωξη (HIV, E. coli). ▪ Διαλείπουσα |

Πίνακας 18.4 Τύποι θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP)

Κλινική εικόνα

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα χαρακτηρίζεται από **θρομβοπενία, μικροαγγειοπαθητική αναιμία, νευρολογικά συμπτώματα** (κεφαλαλγία, αδυναμία, παραισθήσεις, κώμα), ευρήματα από τους **νεφρούς** και **πυρετό**. Όμως η πεντάδα των παραπάνω κλινικών σημείων εκδηλώνεται ολοκληρωμένα μόνο στο 50% των ασθενών.

Εργαστηριακά ευρήματα

Είναι χαρακτηριστικά και αποτελούν αναγκαία συνθήκη για τη διάγνωση της νόσου. Οι ασθενείς έχουν αυ-

ξημένες τιμές LDH, έμμεσης χολερυθρίνης και αρνητική αντίδραση Coombs. Στο επίχρισμα περιφερικού αίματος υπάρχουν σχιστοκύτταρα και αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα. Οι δοκιμασίες της πήξης είναι συνήθως φυσιολογικές.

Θεραπεία

Η θεραπεία εκλογής για την TTP, είναι η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιώντας φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Έτσι απομακρύνονται τα μεγάλα πολυμερή του von Willebrand και τα αντίστοιχα αντισώματα, ενώ παρέχεται λειτουργική πρωτεΐνη ADAMTS13. Εναλλακτικά, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Θρομβοπενία από ηπαρίνη. Σύνδρομο HIT (heparin induced thrombocytopenia)

Η θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη και συνοδεύεται από θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι η πιο καταστροφική παρενέργεια της ηπαρίνης και η αιτία της είναι ανοσολογική. Οφείλεται σε αντισώματα συνήθως της τάξεως IgG έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνης/παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (H/PF4), τα οποία προκαλούν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων Fcγ-RII. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια καταστρέφονται από το σύστημα μονοκυττάρων/μακροφάγων, αλλά ταυτόχρονα αποβάλλουν προπηκτικά κυστίδια, με ένζυμα που επάγουν τη θρόμβωση. Τα αντισώματα μπορεί να κατευθυνθούν και έναντι του συμπλέγματος ηπαρινοειδών (από τα ενδοθηλικά κύτταρα) και PF4, διαδικασία που οδηγεί στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και στη συνέχεια, στην επαγωγή προθρομβωτικού φαινοτύπου. Η HIT συνιστά κλινικοεργαστηριακό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία, θρομβώσεις και συστηματικές (αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις). Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν κλασική ηπαρίνη, μπορεί όμως να εμφανιστεί και μετά από τη λήψη XMBH. Το σύνδρομο εκδηλώνεται την 5η -15η ημέρα από την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη, σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην ηπαρίνη για πρώτη φορά. Μπορεί να συμβεί νωρίτερα σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε ηπαρίνη τους τελευταίους 3 μήνες, (ακόμα και με ηπαρινισμένους καθετήρες)(δευτερογενής χυμική ανοσιακή απάντηση).

Η διάγνωση του HIT είναι κλινικοεργαστηριακή. Η πιθανότητα θετικής διάγνωσης υπολογίζεται βάσει του **κανόνα των 4Ts** (από τό thrombocytopenia, thrombosis, time of onset of thrombocytopenia, other causes of thrombocytopenia, δηλαδή θρομβοπενία, θρόμβωση, χρόνος έναρξης της θρομβοπενίας αποκλεισμός άλλων αιτιών θρομβοπενίας)(Πίνακας 19.5). Η υποψία χαρακτηρίζεται ως χαμηλή (0-3), μέτρια (4-5) ή υψηλή (6-8). Ακολουθεί η εργαστηριακή επιβεβαίωση με ανοσολογικές μεθόδους που ανιχνεύουν τα αντισώματα, έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνης/PF4 ή με λειτουργικές μεθόδους που ανιχνεύουν την ενεργοποίηση των ΑΜΠ παρουσία ηπαρίνης.

Θεραπεία HIT είναι η απομάκρυνση του φαρμάκου και η εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή με τα ακόλουθα σκευάσματα: (α) Λεπιρουδίνη (Refludan), (β) Argatroban, (γ) Danaparoid (Orgaran), (δ) Πεντασακαχαρίτη fondaparinux (Arixtra). Η χορήγηση ΑΜΠ δεν ενδείκνυται. Επίσης, δεν ενδείκνυται η χορήγηση κουμαρινικών, μέχρις ότου ο αριθμός των ΑΜΠ επανέλθει στις $100 \times 10^9/L$.

| Βαθμονόμηση | 2 | 1 | 0 |
|-------------------------|---|-------------------------|------------------|
| Αριθμός ΑΜΠ | >50% μείωση ή $20-100 \times 10^9/L$ | | |
| Χρόνος | Μετά από 5-10 ημέρες, ή Μετά 1 μέρα, αν είχε επανεκτεθεί | Μετά από >10 ημέρες | Χωρίς επανέκθεση |
| Θρόμβωση | Νέα θρόμβωση/ νέκρωση | Υποτροπιάζουσα θρόμβωση | Καμία |
| Άλλα αίτια θρομβοπενίας | Κανένα | Πιθανά | Επιβεβαιωμένα |

Πίνακας 18.5 Πίνακας πρόβλεψης πιθανότητας εμφάνισης HIT με βάση τα 4T.

Βιβλιογραφία

- Cines, D.B., Blanchette, V.S. (2002) *Immune thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 346:995-1008.
- Swedish Council on Health Technology Assessment (2011) Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease: A Systematic Review. SBU Yellow Report No. 208E.
- Warkentin, T.E. (2015) *Heparin-induced thrombocytopenia*. Curr Opin Crit Care, 21:576-585.
- Kurosawa, S., Stearns-Kurosawa, D.J. (2014) *Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation*. J Intensive Care, 2:65.

e-σύνδεσμοι

Diagnosing Common Bleeding Disorders http://laboratory_manager.advanceweb.com/Article/Diagnosing_Common_Bleeding_disorders.aspx