

4 Αιμόσταση

Σοφία Βακαλοπούλου

Εισαγωγή

Η αιμόσταση είναι ένας φυσιολογικός προστατευτικός μηχανισμός, ο οποίος περιλαμβάνει ένα σύνολο συστημάτων αλληλεπίδρασης μεταξύ πρωτεϊνών του πλάσματος (παράγοντες και φυσικοί ανασταλτές της πήξης, παράγοντες και ανασταλτές της ινωδόλυσης) και των κυττάρων του αίματος, κυρίως των αιμοπεταλίων και των κυττάρων του ενδοθηλίου των αγγείων, με σκοπό τη διακοπή της αιμορραγίας, όταν υπάρχει τραυματισμός, αλλά και τη διατήρηση του αίματος σε ρευστή κατάσταση στο αγγειακό δίκτυο. Διακρίνεται σε *αρχική ή πρωτογενή αιμόσταση*, η οποία περιλαμβάνει τη σύσπαση του αγγείου της τραυματισμένης περιοχής, την προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τελικά τη δημιουργία του αρχικού αιμοπεταλιακού θρόμβου, και σε *δευτερογενή αιμόσταση*, η οποία περιλαμβάνει ένα καταρράκτη διαδοχικών αντιδράσεων με τις οποίες το διαλυτό ινωδογόνο του πλάσματος μετατρέπεται σε αδιάλυτη ινική, η οποία σταθεροποιεί τον ασταθή αιμοπεταλιακό θρόμβο και σταματά οριστικά την αιμορραγία.

Στοιχεία φυσιολογίας

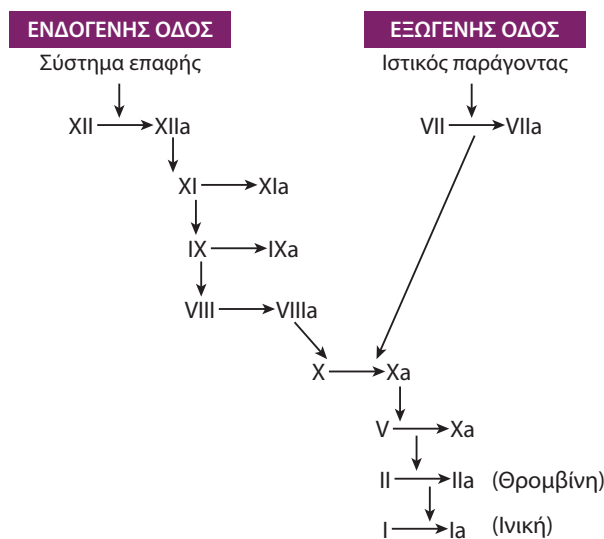
Οι παράγοντες της πήξης παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη *δευτερογενή αιμόσταση*.

Σύμφωνα με το κλασικό υπόδειγμα του «καταρράκτη» της πήξης, το οποίο προτάθηκε από τους Macfarlane, Davie και Ratnoff το 1964, αλληλοδιάδοχες πρωτεολυτικές ενεργοποιήσεις προενζύμων (παράγοντες πήξης FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII) από πρωτεάσες του πλάσματος (ενεργοποιημένοι παράγο-

ντες πήξης FIIa ή θρομβίνη, FVa, FVIIa, FVIIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa) καταλήγουν στον σχηματισμό θρομβίνης και τελικά στον σχηματισμό ινικής, μέσω δύο συστημάτων αντιδράσεων (οδών), του ενδογενούς και του εξωγενούς.

Το υπόδειγμα αυτό βοήθησε σημαντικά στην κατανόηση του μηχανισμού αιμόστασης, αλλά δεν αντικατοπτρίζει ακριβώς τη διαδικασία της αιμόστασης in vivo (Εικόνα 4.1).

Τα τελευταία χρόνια επικράτησε το **κυτταρικό υπόδειγμα της αιμόστασης** των Hoffman και Monroe (2001), σύμφωνα με το οποίο η αιμόσταση πραγματοποιείται με διαδοχικά αλλά αλληλεπικαλυπτόμενα βήματα (φάσεις) στην επιφάνεια κυρίως των αιμοπεταλίων και των κυττάρων, τα οποία εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα (Tissue Factor, TF).



Εικόνα 4.1. Κλασικό υπόδειγμα καταρράκτη της πήξης.

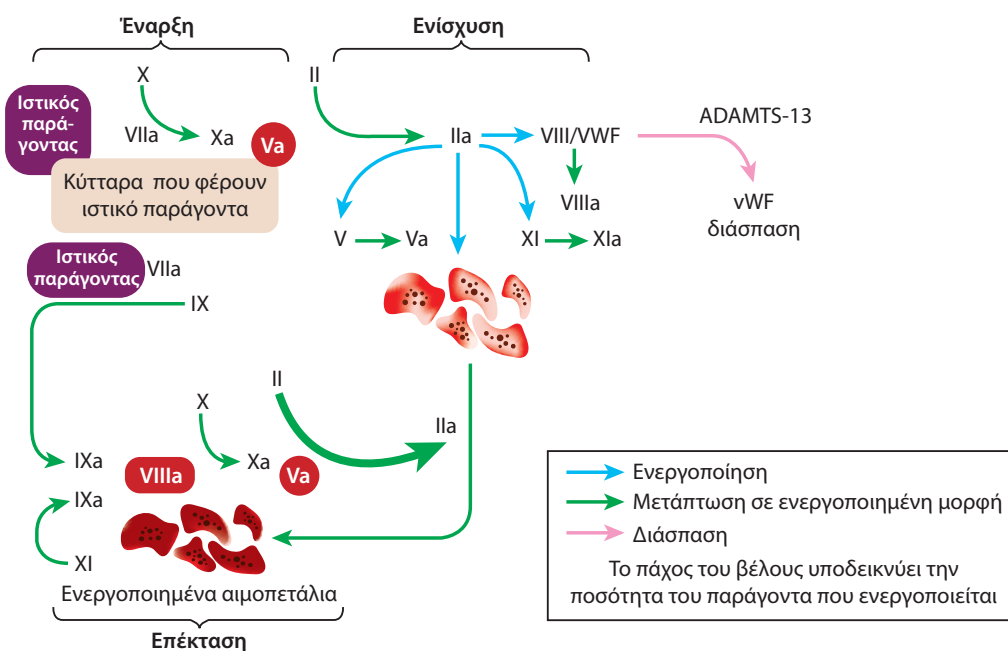
1. Η **φάση έναρξης (initiation)** συμβαίνει, όταν κύτταρα τα οποία εκφράζουν TF στην επιφάνειά τους (περιαγγειακά κύτταρα, ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα ή μονοκύτταρα), έρχονται σε επαφή με το αίμα στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Ο TF συνδέεται και ενεργοποιεί τον FVII και το σύμπλεγμα TF/FVIIa ενεργοποιεί μικρές ποσότητες των FX και FIX. Ο FXa, μαζί με τον συμπαράγοντά του FVa, σχηματίζουν το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, το οποίο μετατρέπει μικρές ποσότητες προθρομβίνης σε θρομβίνη.
2. Η θρομβίνη που παράγεται δεν είναι αρκετή για τον σχηματισμό ινικής αλλά είναι σημαντική για την επόμενη φάση, τη **φάση ενίσχυσης (amplification)**. Στο στάδιο αυτό οι μικρές ποσότητες θρομβίνης, οι οποίες παράγονται στην επιφάνεια των κυττάρων που εκφράζουν TF, ενεργοποιούν περαιτέρω τα αιμοπετάλια, προκαλούν αποδέσμευση του FVIII από τον παράγοντα von Willebrand (vWf) και ενεργοποιούν τους FVIII, FV και FXI στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων.
3. Η **φάση διάδοσης (propagation)** χαρακτηρίζεται από συγκέντρωση μεγάλου αριθμού αιμοπεταλίων στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Επιπλέον, ο FIX, ο οποίος ενεργοποιείται στη φάση έναρξης από το σύμπλεγμα TF/FVIIa ή από τον FXIa στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, συνδέεται με τον FVIIIa και σχηματίζεται το σύμπλεγμα τενάσης. Το σύμπλεγμα τενάσης σε συνδυασμό με το σύμπλεγμα προ-

θρομβινάσης, το οποίο σχηματίστηκε στη φάση ενίσχυσης, προκαλούν ενεργοποίηση της προθρομβίνης (FII) και παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης, η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική και με τη δράση του FXIII σταθεροποιεί τον θρόμβο (Εικόνα 4.2).

Ο σχηματισμός του θρόμβου περιορίζεται μόνο στο σημείο της βλάβης και η επέκτασή του προλαμβάνεται με τη δράση των **φυσικών αντιπηκτικών** και συγκεκριμένα του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), της αντιθρομβίνης (AT) και του συστήματος πρωτεΐνης C (PC) και πρωτεΐνης S (PS).

1. Ο **TFPI** παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, σχηματίζει το σύμπλεγμα TF/FVIIa/FXa/TFPI, αδρανοποιεί τον FXa και το σύμπλεγμα TF/FVIIa και περιορίζει την πήξη.
2. Η **AT** αναστέλλει κυρίως τη θρομβίνη αλλά και τους ενεργοποιημένους παράγοντες IX, X, XI και XII.
3. Η **PC** ενεργοποιείται από τη θρομβίνη, η οποία συνδέεται με τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη θρομβομοντουλίνη (TM) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η δράση της ενεργοποιημένης PC (APC) αυξάνεται μετά από σύνδεση με τον συμπαράγοντά της PS. Το σύμπλεγμα APC/PS αδρανοποιεί με πρωτεόλυση τους ενεργοποιημένους παράγοντες VIII και V.

Η **ινωδόλυση** είναι μια φυσιολογική διαδικασία με τη οποία η αδιάλυτη ινική, που είναι ενσωματωμένη



Εικόνα 4.2. Κυτταρικό υπόδειγμα αιμόστασης.

στον θρόμβο, αποδομείται και τα προϊόντα αποδόμησης απομακρύνονται από την κυκλοφορία. Αποτελεί έναν επιδιορθωτικό μηχανισμό μαζί με την αναγέννηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αποκατάσταση του αυλού του αγγείου.

Βασικός παράγοντας του ινωδολυτικού συστήματος είναι το πλασμινογόνο, ένα ανενεργό προένζυμο, το οποίο κατά τη διαδικασία σχηματισμού της ινικής ενσωματώνεται στον σταθερό θρόμβο, ενεργοποιείται:

1. Με τη δράση του ιστικού τύπου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (*tissue Plasminogen Activator, t-PA*) και
2. Του τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (*urokinase-type Plasminogen Activator, u-PA*)

και μετατρέπεται στο ενεργό ένζυμο πλασμίνη, το οποίο διασπά την ινική σε διάφορου μεγέθους προϊόντα διάσπασης ινικής (*FDPs*) και *D*-διμερή (*D-dimers*).

Η ινωδόλυση έχει φυσικούς ανασταλτές, τους ανασταλτές του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1 και PAI-2 (Plasminogen Activator Inhibitor-1 και -2) και της πλασμίνης ($\alpha 2$ -αντιπλασμίνη).

Η σύνδεση θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης ενεργοποιεί εκτός από την PC και τον αναστολέα της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (Thrombin Activable Fibrinolysis inhibitor, TAFI). Ο ενεργοποιημένος TAFI αναστέλλει την ινωδόλυση και προάγει τη σταθεροποίηση της ινικής και του θρόμβου.

Εργαστηριακή εκτίμηση διαταραχών αιμόστασης

Ο εργαστηριακός έλεγχος της αιμόστασης περιλαμβάνει εξετάσεις για τη διάγνωση διαταραχών της πρωτογενούς και δευτερογενούς αιμόστασης.

Πρωτογενής αιμόσταση

- Γενική εξέταση αίματος (αριθμός αιμοπεταλίων)
- Επισκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος (αριθμός και μορφολογία αιμοπεταλίων) για τη διάγνωση θρομβοπενίας ή/και θρομβασθένειας
- Έλεγχος λειτουργικότητας αιμοπεταλίων με αναλυτή PFA-100 ή/και μελέτη συσώρευσης αιμοπεταλίων για τη διάγνωση θρομβασθένειας
- Ειδικές εξετάσεις για νόσο von Willebrand (αντιγονικά και λειτουργικά επίπεδα του παράγοντα von Willebrand).

Δευτερογενής αιμόσταση

- Χρόνοι πήξης
 - Χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT). Ελέγχει την εξωγενή οδό της πήξης
 - Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλα-

στίνης (activated Partial Thromboplastin time, aPTT). Ελέγχει την ενδογενή οδό της πήξης

- Χρόνος θρομβίνης (Thrombin Time, TT). Ελέγχει το ινωδογόνο
- Προσδιορισμός επιπέδων ινωδογόνου
- Προσδιορισμός της δραστηριότητας των παραγόντων πήξης (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII).

Ερμηνεία εργαστηριακών εξετάσεων

- Παράταση PT (έλλειψη FVII)
- Παράταση aPTT (έλλειψη FVIII, FIX, FXI, FXII, νόσος von Willebrand)
- Παράταση PT και aPTT (έλλειψη FII, FV, FX, ινωδογόνου)
- Παράταση TT (έλλειψη ή διαταραχές ινωδογόνου).

Σε περίπτωση διερεύνησης αιμορραγικής διάθεσης κατά την οποία όλες οι παραπάνω εργαστηριακές εξετάσεις (αριθμός και λειτουργικότητα αιμοπεταλίων, PT, aPTT, TT) είναι εντός φυσιολογικών ορίων, πρέπει να γίνονται ειδικές εξετάσεις για τον προσδιορισμό των επιπέδων του παράγοντα XIII.

Διαταραχές του μηχανισμού πήξης

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Η αιμορραγική διάθεση από διαταραχές του μηχανισμού πήξης προκύπτει από την κληρονομική ή επίκτητη ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων παραγόντων της πήξης, συμπεριλαμβανομένου και του vWf.

Κληρονομικές διαταραχές των παραγόντων πήξης

Αιμορροφιλίες

Είναι κληρονομικές διαταραχές του μηχανισμού αιμόστασης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την έλλειψη ενός παράγοντα πήξης και οδηγούν σε διά βίου αιμορραγική διάθεση.

Οι αιμορροφιλίες A και B αποτελούν το 95-97% των αιμορροφιλιών και οφείλονται σε ανεπάρκεια του παράγοντα VIII (FVIII) ή IX (FIX) της πήξης αντίστοιχα, ενώ οι ελλείψεις των παραγόντων II, V, VII, X, XI και XIII είναι σπάνιες.

Οι αιμορροφιλίες A και B κληρονομούνται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα και αφορούν κατά κανόνα άνδρες, ενώ οι γυναίκες είναι ασυμπτωματικοί φορείς της διαταραχής. Προκύπτουν από διάφορες μεταλλάξεις στα γονίδια *F8* ή *F9*, που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα X. Ειδικά στην αιμορροφιλία A η συνηθέστερη γονιδιακή διαταραχή, η οποία ευθύνεται για το 40% των περιπτώσεων της νόσου, είναι η αναστροφή

του ιντρονίου 22 του γονιδίου *F8*, ενώ 30% των περιπτώσεων της νόσου οφείλονται σε σποραδικές αυτόματες μεταλλάξεις του γονιδίου *F8*, χωρίς προηγούμενο ιστορικό αιμορροφιλίας Α στην οικογένεια του ασθενή.

Λόγω της γενετικής ετερογένειας (διαφορετικές γονιδιακές μεταλλάξεις) η αιμορροφιλία εμφανίζει

διαφορετική βαρύτητα και διακρίνεται σε:

- α) Βαριά με επίπεδα FVII ή FIX <1% (<0,001 IU/ml)
- β) Μέτρια με επίπεδα 1-5% (0,001-0,005 IU/ml) και
- γ) Ήπια με επίπεδα >5-40% (>0,005-0,040 IU/ml).

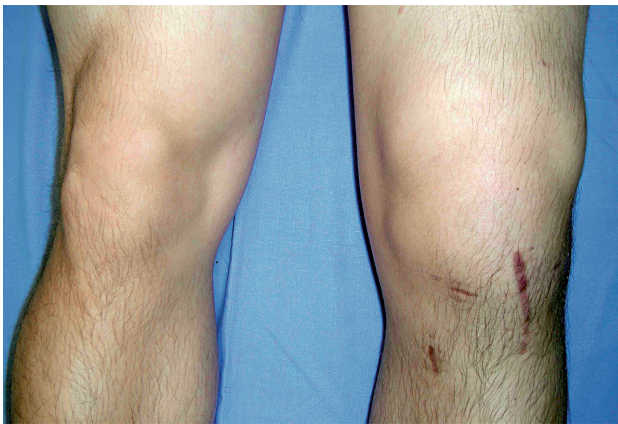
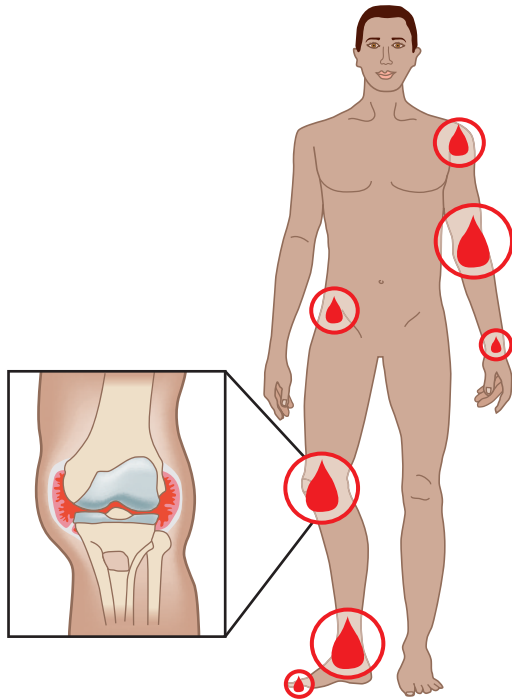
Η συχνότητα και η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων είναι αντιστρόφως ανάλογη των επιπέδων του παράγοντα στο πλάσμα.

Περίπου 90% των αιμορραγικών εκδηλώσεων της αιμορροφιλίας είναι **ενδοαρθρικές αιμορραγίες** (αίμαρθρα).

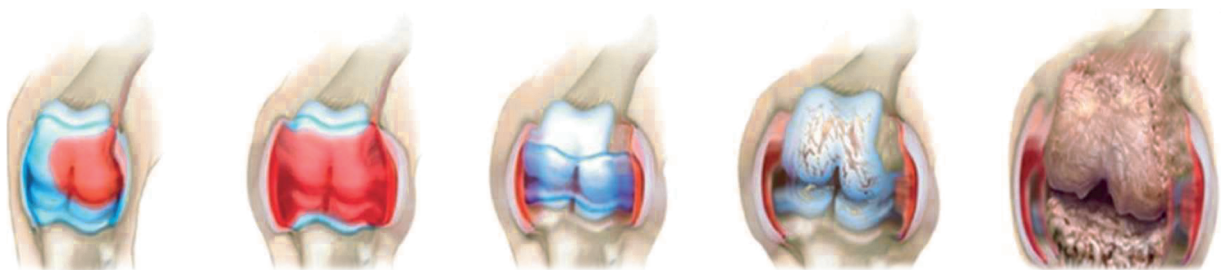
Η ενδοαρθρική αιμορραγία αρχίζει από το φλεβικό πλέγμα της αρθρικής μεμβράνης προς την αρθρική κοιλότητα. Αν και τα αίμαρθρα τις περισσότερες φορές χαρακτηρίζονται ως αυτόματα, ειδικά στη βαριά αιμορροφιλία, φαίνεται ότι προκαλούνται από μικροτραυματισμούς της άρθρωσης κατά τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών.

Σύμφωνα με το κυτταρικό υπόδειγμα της αιμόστασης, η ανεπάρκεια των FVIII και FIX και κατ'έπекταση του συμπλέγματος τενάσης, FVIIIa/FIXa, στη φάση διάδοσης, οδηγεί σε αδυναμία ενεργοποίησης του FX στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και χαμηλή παραγωγή θρομβίνης και ινικής, με αποτέλεσμα την αιμορραγική διάθεση. Η δημιουργία των αιμάρθρων ενισχύεται επίσης από το αντιπηκτικό περιβάλλον που επικρατεί στο αρθρικό υγρό, λόγω της μειωμένης σύνθεσης TF από τα κύτταρα της αρθρικής μεμβράνης και των υψηλών επιπέδων του TFPI (μειωμένη δραστηριότητα εξωγενούς οδού). Επιπλέον, παρατηρείται αιμοστατική ανισορροπία στο αρθρικό υγρό των ασθενών με αιμορροφιλία, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα θρομβομοντουλίνης και μειωμένη ενεργοποίηση του TAFI λόγω χαμηλών επιπέδων TF. Η έλλειψη ενεργοποίησης του TAFI ενισχύει την ινωδολυση και την επακόλουθη αστάθεια του θρόμβου που οδηγεί σε πρόωρη λύση του και αιμορραγία.

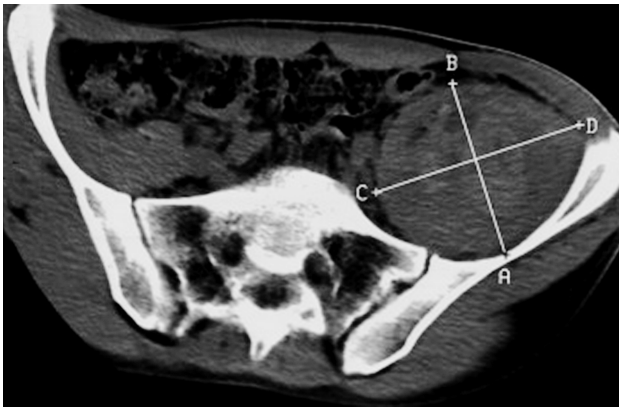
Τα αίμαρθρα είναι συχνότερα στις αρθρώσεις οι οποίες δέχονται τη μηχανική πίεση του βάρους του σώματος (γόνατα, ποδοκνημικές, ισχία) (Εικόνα 4.3).



Εικόνα 4.3. Αιμορροφιλία-αίμαρθρα (αρθρώσεις που μπορεί να εκδηλωθούν αίμαρθρα).



Εικόνα 4.4. Στάδια ανάπτυξης αιμορροφιλικής αρθροπάθειας.



Εικόνα 4.5. Αιμάτωμα λαγονοψοίτη μυός (εικόνα σε αξονική τομογραφία).

Σταδιακά, τα υποτροπιάζοντα αίμαρθρα, τα οποία δεν θεραπεύονται ή θεραπεύονται ανεπαρκώς, οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή και καταστροφή της άρθρωσης (αιμορροφιλική αρθροπάθεια). Η αιμοσιδηρίνη, η οποία προέρχεται από τα ερυθρά του αιμορραγικού περιεχομένου της άρθρωσης, σε συνδυασμό με τα πρωτεολυτικά ένζυμα (ελαστάση, κολλαγενάση) και τις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται, προκαλούν υπερτροφική υμενίτιδα και νεοαγγείωση, επίταση των αιμορραγιών και σταδιακά ίνωση, καταστροφή των αρθρικών χόνδρων και κυστική εκφύλιση των υποκείμενων οστών, με αποτέλεσμα την καταστροφή και αγκύλωση της άρθρωσης και μόνιμη αναπηρία (Εικόνα 4.4).

Οι ενδομυϊκές αιμορραγίες (αιματώματα) είναι επίσης συχνές και εμφανίζονται κυρίως στους μυς των άκρων και τους λαγονοψοίτες (Εικόνα 4.5).

Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι η αιματουρία, οι γαστρεντερικές αιμορραγίες και οι ρινορραγίες. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι η συχνότερη θανατηφόρα επιπλοκή της νόσου και προκαλείται ακόμη και μετά από ελάχιστο τραυματισμό ή αναίτια. Οι με-

τατραυματικές αιμορραγίες έχουν την τάση να υποτροπιάζουν ώρες ή ημέρες μετά τον τραυματισμό.

Νόσος von Willebrand

Ο παράγοντας von Willebrand (vWf) παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα. Στο πλάσμα κυκλοφορεί με τη μορφή πολυμερών διαφόρου μοριακού βάρους (MB) και η αιμόσταση εξαρτάται άμεσα από την παρουσία των πολυμερών υψηλού MB.

Ο vWf παίζει διπλό σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση:

- α) Μεσολαβεί ανάμεσα στα αιμοπετάλια και την υπενδοθηλιακή στιβάδα στη φάση προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα, συμβάλλει στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και
- β) Είναι μεταφορέας του FVIII αυξάνοντας σημαντικά την ημιπερίοδο ζωής του.

Η νόσος von Willebrand (vWD) είναι η συχνότερη κληρονομική αιμορραγική διάθεση (1-2% στον γενικό πληθυσμό) και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο του vWf στο χρωμόσωμα 12, οι οποίες προκαλούν είτε ποσοτική ανεπάρκεια, είτε δυσλειτουργικό μόριο του παράγοντα.

Η vWD κατατάσσεται σε τρεις κύριους τύπους: 1, 2 και 3, οι οποίοι κληρονομούνται με αυτοσωματικό κυρίαρχο ή υπολειπόμενο χαρακτήρα (Πίνακας 4.1).

Οι τύποι 1 και 3 αντιπροσωπεύουν ποσοτικές διαταραχές του vWf. Ο τύπος 2 αποτελεί ποιοτική διαταραχή του vWf και διακρίνονται 4 υπότυποι: 2A, 2B, 2N και 2M.

Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις της νόσου αντανakλούν τον διπλό ρόλο του vWf στην αιμόσταση. Η διαταραχή στον σχηματισμό του αρχικού αιμοπεταλιακού θρόμβου προκαλεί αιμορραγίες από τους βλενογόνους (ουλορραγίες, ρινορραγίες, αιμορραγίες γα-

Πίνακας 4.1. Ταξινόμηση νόσου von Willebrand

Υπότυπος	Μοριακή διαταραχή	Κλινική βαρύτητα	Συχνότητα
1	Μερική ποσοτική ανεπάρκεια vWf	Ήπια-μέτρια	60-80%
3	Βαριά ή πλήρης έλλειψη vWf	Βαριά	1-5%
2A	↓ προσκόλλησης αιμοπεταλίων μέσω του vWf	Ήπια-μέτρια	15-20%
2B	↑ σύνδεσης αιμοπεταλίων με τον vWf-θρομβοπενία	Ήπια-μέτρια	Σπάνια
2M	↓ προσκόλλησης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων	Ήπια-μέτρια	Σπάνια
2N	↓ σύνδεσης vWf με τον FVIII	Ήπια-μέτρια	Σπάνια

στρεντερικού σωλήνα, μηνορραγίες), ενώ η διαταραχή στον σχηματισμό ινικής, λόγω της αυξημένης κάθαρσης του FVIII, προκαλεί αιμορραγίες στους τραυματισμούς και στις χειρουργικές επεμβάσεις.

Επίκτητες διαταραχές των παραγόντων πήξης

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Η Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) είναι ένα επίκτητο σύνδρομο ποικίλης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από ενδοαγγειακή ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και μπορεί να προέρχεται αλλά και να προκαλεί βλάβη στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας, με πιθανές συνέπειες την πολυοργανική ανεπάρκεια και τη δυνητικά απειλητική για τη ζωή αιμορραγία (Πίνακας 4.2).

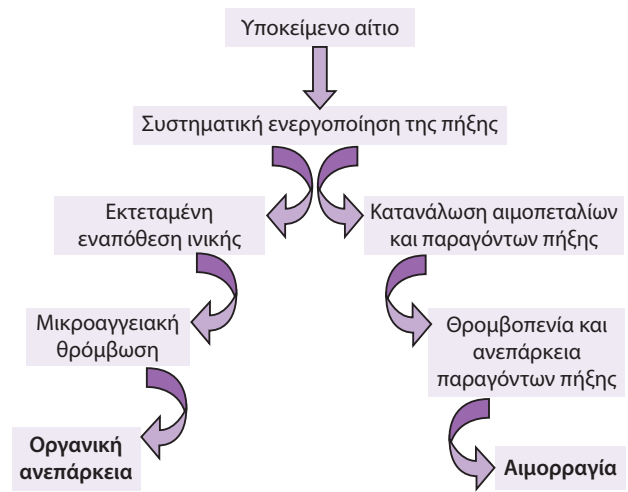
Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) δεν είναι νόσος αλλά επιπλοκή πολλών διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων.

Χαρακτηρίζεται από συστηματική ενεργοποίηση της πήξης, η οποία οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης και την εναπόθεση ινικής στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας, με τελικό αποτέλεσμα μικροαγγειακή θρόμβωση, ισχαιμία, νέκρωση και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Η κατανάλωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων, λόγω της συνεχιζόμενης ενεργοποίησης της πήξης, οδηγεί σε αιμορραγική διάθεση, συχνά απειλητική για τη ζωή.

Ως **χρόνια ΔΕΠ** περιγράφεται το σύνδρομο κατά την οποίο οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί της πήξης ελέγχουν τη συστηματική ενεργοποίηση της πήξης, ενώ το ήπαρ και ο μυελός των οστών αντικαθιστούν τους παράγοντες πήξης και τα αιμοπετάλια αντίστοιχα, τα οποία καταναλώνονται (Εικόνα 4.6).

Οι μηχανισμοί οι οποίοι προκαλούν ΔΕΠ είναι:

1. **Μαζική ενεργοποίηση της πήξης**, εξαιτίας της υπερέκφρασης του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) από τα μονοκύτταρα ή τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, λόγω της επίδρασης κυττα-



Εικόνα 4.6. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

ροκινών σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και λοιμώξεις ή από τα νεοπλασματικά κύτταρα σε κακοήθη νοσήματα ή απελευθέρωσης TF στην κυκλοφορία από την αποκόλληση πλακούντα, το αμνιακό υγρό ή κατεστραμμένους ιστούς. Ο TF συνδέεται με τον FVII, ενεργοποιεί τον FX, ο οποίος μαζί με τον FVa μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη η οποία παράγεται προκαλεί ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και παραγωγή ινικής και οδηγεί στη δημιουργία θρόμβων στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας.

2. **Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων** από τη θρομβίνη ή τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (σήψη), τα οποία συσσωρεύονται και, με την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, δημιουργούν θρόμβους στη μικροκυκλοφορία.
3. **Απορρύθμιση των αντισταθμιστικών μηχανισμών της πήξης λόγω μείωσης των επιπέδων των φυσικών αντιπηκτικών.** Συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση των επιπέδων της AT (κατανάλωση λόγω συνεχούς ενεργοποίησης της πήξης, διάσπαση από τις ελαστάσες των ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων, μείωση παραγωγής από το ήπαρ). Παρατηρεί-

Πίνακας 4.2. Αίτια διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

	<p>Λοιμώξεις (Gram θετικά και αρνητικά μικρόβια, HIV, CMV, ιοί ηπατίτιδας) Μαιευτικές επιπλοκές (αποκόλληση πλακούντα, εμβολή αμνιακού υγρού, σύνδρομο HELPP, εκλαμψία) Νεοπλασίες, οξείες λευχαιμίες Τραύματα, εγκαύματα, δηλητήρια φιδιών Ανοσολογικές διαταραχές (αλλεργικές αντιδράσεις, αιμόλυση από μετάγγιση, απόρριψη μοσχεύματος) Ιστική νέκρωση (οξεία παγκρεατίτιδα)</p>
Χρόνια ΔΕΠ	<p>Νεοπλάσματα (παγκρέατος, προστάτη) Μαιευτικές επιπλοκές (ενδομήτριος θάνατος εμβρύου) Ανευρύσματα (σύνδρομο Kasabach-Merritt, αορτικά ανευρύσματα)</p>

ται επίσης μείωση των επιπέδων της PC (αυξημένη κατανάλωση, απώλεια από τους νεφρούς, μείωση παραγωγής από το ήπαρ), διαταραχή του συστήματος της PC, λόγω μείωσης της έκφρασης ή αδρανοποίησης της θρομβομοντουλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF και IL-1 και μείωση των επιπέδων της ελεύθερης PS.

4. **Διαταραχή της ινωδόλυσης**, λόγω αύξησης των επιπέδων του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), η οποία προκαλείται από τις κυτταροκίνες TNF και IL-1 και λόγω ενεργοποίησης του αναστολέα της ινωδόλυσης TAFI από τη θρομβίνη. Σε σπάνιες περιπτώσεις (οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, αδενοκαρκίνωμα) παρατηρείται υπερिनωδύλωση, η οποία συμβάλλει στην αιμορραγική διάθεση.
5. **Ενεργοποίηση του μηχανισμού φλεγμονής**, μετά από ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και έκλυση κυτταροκινών-διαμεσολαβητών της φλεγμονής (IL-6, TNF, IL-1). Η σχέση πήξης και φλεγμονής είναι αμφίδρομη, δεδομένου ότι η πήξη πυροδοτεί τον μηχανισμό φλεγμονής και η φλεγμονή ενεργοποιεί τον καταρράκτη αντιδράσεων του μηχανισμού πήξης. Επιπλέον, σε σηπτικές καταστάσεις ο σχηματισμός εξωκυττάρων παγίδων των ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα πυροδοτούν τοπικά τον πηκτικό μηχανισμό και την παραγωγή θρομβίνης.

Διαταραχές της σύνθεσης των παραγόντων πήξης

Οι παράγοντες II, V, VII, IX, X, XI, XII και ινωδογόνο συντίθενται στο ήπαρ. Έτσι, οι ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο παρουσιάζουν διαταραχές στην πρωτεϊνοσύνθεση και μείωση των επιπέδων των παραγόντων στο πλάσμα.

Για την παραγωγή των ενεργών παραγόντων II, VII, IX, X στο ήπαρ είναι απαραίτητη η καρβοξυλίωση των υπολειμμάτων γλουταμινικού οξέος του μορίου τους, μέσω μιας καρβοξυλάσης η οποία εξαρτάται από τη βιταμίνη K. Η βιταμίνη K είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία συντίθεται στο έντερο από τα βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας. Η ανεπάρκεια βιταμίνης K προκαλεί αιμορραγική διάθεση (Πίνακας 4.3).

Επίκτητη αιμορροφιλία A

Η επίκτητη αιμορροφιλία A είναι μια σπάνια απειλητική για τη ζωή αιμορραγική διάθεση. Οφείλεται σε αιφ-

Πίνακας 4.3. Αίτια ανεπάρκειας βιταμίνης K

Νεογνική ηλικία
Ανεπαρκής πρόσληψη βιταμίνης K με την τροφή
Εντερική δυσαπορρόφηση
Αποφρακτικός ίκτερος
Χρόνια χορήγηση αντιβιοτικών φαρμάκων
Ηπατική ανεπάρκεια
Λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων, ανταγωνιστών της βιταμίνης K

νίδια ανεπάρκεια του παράγοντα VIII της πήξης, που προκαλείται από την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων του παράγοντα VIII σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης. Νοσήματα ή καταστάσεις του προκαλούν επίκτητη αιμορροφιλία A είναι: *η κύηση, τα αιματολογικά νεοπλασματικά νοσήματα, τα νεοπλάσματα, τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα φάρμακα, τα δερματικά νοσήματα, η οξεία ηπατίτιδα Β ή C και ο σακχαρώδης διαβήτης, αν και 50% των περιπτώσεων επίκτητης αιμορροφιλίας θεωρούνται ιδιοπαθείς.*

Επίκτητη νόσος von Willebrand

Η επίκτητη νόσος von Willebrand (vWD) είναι μια σπάνια διαταραχή της αιμόστασης (συχνότητα 0,04%). Συνδέεται αιτιολογικά με λεμφο- ή μυελο-υπερπλαστικά νοσήματα, υποθυρεοειδισμό, καρδιαγγειακά νοσήματα, πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, νεοπλάσματα, αυτοάνοσα νοσήματα και φάρμακα. Η επίκτητη vWD οφείλεται στην:

- Ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων κατά του vWf
- Απορρόφηση του παράγοντα από κακοήθη κύτταρα ή αιμοπετάλια
- Αυξημένη πρωτεόλυση των υψηλού μοριακού MB πολυμερών
- Μειωμένη σύνθεση του παράγοντα.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από εργαστηριακά ευρήματα και κλινικές εκδηλώσεις παρόμοιες με αυτές της κληρονομικής vWD. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις όμως παρατηρούνται σε άτομα χωρίς ατομικό και οικογενειακό αιμορραγικό ιστορικό.

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Το 1856 ο Rudolf Virchow υπέθεσε ότι οι αρχικές αιτίες που οδηγούν στη θρόμβωση είναι:

- Η στάση
- Ο τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος και

- Οι διαταραχές των παραγόντων της πήξης αίματος.

Αργότερα με τον όρο «θρομβοφιλία» ορίστηκαν καταστάσεις στις οποίες υπήρχε αυξημένη προδιάθεση για τη δημιουργία θρόμβων, παροδική ή μόνιμη.

Η προδιάθεση αυτή οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, επίκτητες διαταραχές ή συνήθως σε αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και επίκτητων παραγόντων και εκδηλώνεται κυρίως ως φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή επανειλημμένες αυτόματες εκτρώσεις στις έγκυες γυναίκες.

Οι θρομβοφιλικόι παράγοντες διακρίνονται σε κληρονομικούς και επίκτητους.

A. Κληρονομική θρομβοφιλία

Υπόνοια για την παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας και ανάγκη για διερεύνηση τίθεται σε ασθενείς με:

- Επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης σε ηλικία <40 ετών
- Υποτροπιάζουσες φλεβικές θρομβώσεις
- Οικογενειακό ιστορικό φλεβοθρομβώσεων
- Θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις (ηπατική φλέβα, πυλαία φλέβα, μεσεντέριες φλέβες, νεφρική φλέβα, ενδοκράνια θρόμβωση).

Κληρονομικοί θρομβοφιλικόι παράγοντες Ανεπάρκεια των φυσικών αντιπηκτικών

Η κληρονομική ανεπάρκεια των φυσικών αντιπηκτικών και συγκεκριμένα της αντιθρομβίνης (AT), της πρωτεΐνης C (PC) και της πρωτεΐνης S (PS) είναι σπάνιες διαταραχές, οι οποίες οφείλονται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τα φυσικά αντιπηκτικά στα χρωμοσώματα 1, 2 και 3 αντίστοιχα και προκαλούν ποιοτικές ή ποσοτικές διαταραχές των αντιπηκτικών. Οι διαταραχές κληρονομούνται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και οι ομοζυγώτες μπορεί να εμφανίσουν θρομβώσεις, μερικές φορές θανατηφόρες, στη βρεφική ή παιδική ηλικία. Στους ασθενείς με ανεπάρκεια φυσικών αντιπηκτικών οι ενεργοποιημένοι παράγοντες πήξης: θρομβίνη, FXIIa, FXIa, FXa και FIXa (σε έλλειψη AT) και FVa, FVIIIa (σε έλλειψη PC ή PS) κυκλοφορούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο αίμα με αποτέλεσμα μεγαλύτερη παραγωγή θρομβίνης και ινικής και διαταραχή της ευαισθητής ισορροπίας μεταξύ της πήξης και των ρυθμιστικών αντιπηκτικών συστημάτων.

Παράγοντας V Leiden

Ο παράγοντας V Leiden είναι ο συχνότερος κληρονομικός θρομβοφιλικός παράγοντας (3-8% στον γενικό πληθυσμό). Προκύπτει από μετάλλαξη στο γονίδιο του

παράγοντα V (FV) της πήξης στο χρωμόσωμα 1 και συγκεκριμένα από την αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου (G από A) στο εξώνιο 10 και στη θέση 1691, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση μιας αργινίνης από γλουταμίνη στη θέση 506 της πρωτεϊνικής αλυσού του μορίου του FV, δηλαδή σε μία από τις θέσεις στις οποίες ο ενεργοποιημένος FV (FVa) διασπάται από την ενεργοποιημένη PC. Οι ασθενείς φορείς της διαταραχής παρουσιάζουν θρομβοφιλία λόγω αντίστασης στην ενεργοποιημένη PC (APC Resistance) και επομένως ελαττωμένη αδρανοποίηση του ενεργοποιημένου FV από την PC. Επειδή ο FVa δρα ως συμπάραγοντας στη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, η παραμονή υψηλών επιπέδων του παράγοντα στην κυκλοφορία προκαλεί υπερπηκτικότητα.

Μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης

Μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης στο χρωμόσωμα 11 και συγκεκριμένα η αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου (G από A) στη θέση 20210 της 3' αμετάφραστης περιοχής του γονιδίου της προθρομβίνης, έχει ως αποτέλεσμα όχι διαταραχή του μορίου αλλά αύξηση των επιπέδων της προθρομβίνης (>150%). Τα υψηλά επίπεδα προθρομβίνης οδηγούν σε αύξηση της σύνθεσης της θρομβίνης και υπερπηκτικότητα. Η μετάλλαξη κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα.

Υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης παρουσιάζουν τα άτομα ομοζυγώτες μιας κληρονομικής θρομβοφιλικής διαταραχής (π.χ. ομοζυγώτες της μετάλλαξης FV Leiden) ή σύνθετοι ετεροζυγώτες (π.χ. φορείς μετάλλαξης FV Leiden και μετάλλαξης G20210A της προθρομβίνης).

B. Κληρονομικοί και επίκτητοι θρομβοφιλικόι παράγοντες

Υπερομοκυστεϊναιμία

Η ομοκυστεϊνη είναι ενδιάμεσο προϊόν της μεταβολικής οδού στην οποία το αμινοξύ μεθειονίνη μετατρέπεται σε κυστεϊνη. Στη ρύθμιση των επιπέδων της ομοκυστεϊνης στο πλάσμα σημαντικό ρόλο παίζουν δύο ένζυμα, η β-συνθετάση της κυσταθειονίνης και η μεθυλενοτετραϋδροφυλλική αναγωγή (MTHFR), καθώς και τρεις συμπάραγοντες, οι βιταμίνες B₁₂, B₆ και φυλλικό οξύ.

Γενετικοί παράγοντες, όπως μεταλλάξεις στα γονίδια της MTHFR ή της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης, οι οποίες προκαλούν έκπτωση της ενζυμικής δραστηριότητας **σε συνδυασμό με επίκτητους παράγοντες**, όπως η ανεπαρκής πρόσληψη βιταμινών B₁₂,