

Πήξη II

Ενεργοποίηση της Πήξης στους Βαρέως Πάσχοντες Ασθενείς, Διάχυτη Ενδοαγγειακή

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΟΤΣΟΛΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενεργοποίηση του συστήματος πήξης παρατηρείται συχνά στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς μετά από σήψη, τραύμα, έγκαυμα. Οι διαταραχές στην ισορροπία των προπηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων οδηγούν στην κατάσταση η οποία κλινικά εμφανίζεται ως διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC). Στην παθογένεια της διαταραχής, θεμελιώδης είναι η επαφή του αίματος με τον ιστικό παράγοντα (TF) στα σημεία βλάβης του ενδοθηλίου, με επακόλουθο την ενεργοποίηση της πήξης και την παραγωγή θρομβίνης. Η Διεθνής Ένωση Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Hemostasis [ISTH]) πρότείνει τον ακόλουθο ορισμό της DIC: "Η DIC είναι ένα επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την γενικευμένη ενδοαγγειακή ενεργοποίηση της πήξης η οποία προκύπτει από τις διαφορετικές αιτίες. Μπορεί να προέλθει από ή/και να προκαλέσει βλάβη του ενδοθηλίου της μικροκυκλοφορίας και η βλάβη αυτή, αν είναι αρκετά βαριά, μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία οργάνων". Η υποεπιτροπή πρότείνει να αντιμετωπισθεί το σύστημα της μικροκυκλοφορίας ως ευδιάκριτο φυσιολογικό όργανο, ο ρόλος του οποίου μπορεί να αλλάξει μετά από τραυματισμό. Ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθήλιο λειτουργεί ως ρυθμιστής της ομοιόστασης στη μικροκυκλοφορία, μετά από τη βλάβη του μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους αντίδρασης και να επιτείνει τη δυσλειτουργία του μικροαγγειακού δικτύου (inflammation gone amok). Σύμφωνα με κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια η DIC διακρίνεται σε "έκδηλη" και "μη-έκδηλη", όπου υπάρχει επιβάρυνση, αλλά και σχετικός έλεγχος του συστήματος πήξης.

Θρομβοπενία καλείται η ελάττωση των αιμοπεταλίων σε επίπεδο $< 100.000/\mu\text{l}$. Στους ενήλικες, με εξαίρεση τη χημειοθεραπεία, τα περισσότερα περιστατικά θρομβοπενιών οφείλονται σε αυξημένη καταστροφή τους, όπως στην άνοση θρομβοπενική πορφύρα (ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή).

Η νόσος von Willebrand, Αιμορροφιλία Α και Αιμορροφιλία Β αποτελούν τα πιο συχνά κληρονομικά νοσήματα της πήξης.

Λέξεις Κλειδιά: Πήξη, αιμόσταση, εξωσωματική κυκλοφορία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενεργοποίηση του συστήματος πήξης παρατηρείται συχνά στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς μετά από σήψη, τραύμα, έγκαυμα. Οι διαταραχές στην ισορροπία των προπηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων οδηγούν στην κατάσταση η

οποία κλινικά εμφανίζεται ως διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.

Στην παθογένεια της διαταραχής, θεμελιώδης είναι η επαφή του αίματος με τον ιστικό παράγοντα (TF) στα σημεία βλάβης του ενδοθηλίου, με επακόλουθο την ενεργοποίηση της πήξης και την παραγωγή θρομβίνης. Τα συνηθέστερα αίτια που

συμβάλλουν στην επαφή του αίματος με τον TF και στην ενεργοποίηση της αιμόστασης είναι τα παρακάτω:

- Μηχανική καταστροφή του ιστού και απελευθέρωση TF (τραύμα),
- Μηχανική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τεχνητή επιφάνεια ή ανώμαλο ενδοθήλιο (καρδιοπνευμονική παράκαμψη, ανεύρυσμα αορτής),
- Απελευθέρωση προπηκτικών ουσιών, όπως TF, TNF-α, καρκινικές πρωτεάσες (κακοήθη νοσήματα),
- Απελευθέρωση ενδοτοξινών (λοιμώξεις, σήψη, έγκαυμα),
- Ενεργοποίηση του συμπληρώματος και του TF με ανοσολογικούς μηχανισμούς (αλλεργικές αντιδράσεις, μετάγγιση μη συμβατού αίματος).

Στην παθογένεση της διάχυτης ενδοαγγειακής

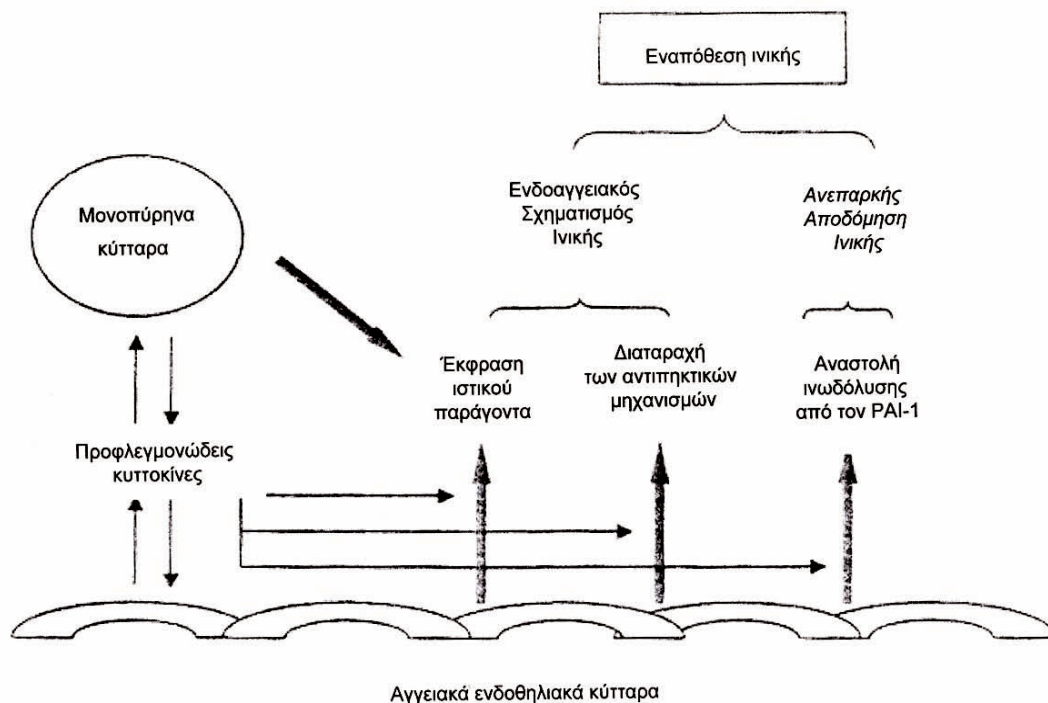
πήξης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς παίζουν σημαντικό ρόλο οι μηχανισμοί οι οποίοι περιγράφονται στην εικόνα 1.

Η εναπόθεση του ινώδους είναι αποτέλεσμα της εξαρτώμενης από τον ιστικό παράγοντα παραγωγής θρομβίνης. Η διαδικασία αυτή αναστέλλεται ανεπαρκώς από το σύστημα φυσικών αναστολέων πήξης (AT, PtC). Επιπροσθέτως, πάσχει το σύστημα αποδόμησης του ινώδους λόγω της μειωμένης δραστηριότητας του ινωδολυτικού συστήματος και, κυρίως, λόγω της μείωσης των επιπέδων του αναστολέα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1).

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης

Η απελευθέρωση στη συστηματική κυκλοφορία των προφλεγμονωδών κυτοκινών προκαλεί την ενεργοποίηση της πήξης. Οι παράγοντες φλεγμο-



Εικόνα 1. Σχηματική παρουσίαση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες των προφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση της πήξης. Η ενεργοποίηση του πήκτικου μηχανισμού προκαλείται από την αύξηση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών και μονοκύτταρων. Η αναστολή της ινωδόλυσης και η μειωμένη δραστηριότητα των φυσικών αναστολέων πήξης συμβάλλουν στην παραγωγή και εναπόθεση του ινώδους στο αγγειακό δίκτυο.

νής, όπως TNF- α , IL-1, IL-6, και IL-8, προάγουν την έκφραση του ιστικού παράγοντα. Η ενεργοποίηση της πήξης στη φλεγμονή μπορεί να αποδειχθεί από τα υψηλά επίπεδα TF και τα χαμηλά επίπεδα FVII, δείχνοντας έτσι την κατανάλωση του παράγοντα αυτού.

Επιπλέον, ο μεσολαβητής της φλεγμονής TNF- α *per se* ενεργοποιεί τη σύνθεση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) που είναι ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός ανασταλτικός παράγοντας της ινωδολύσης.

Η έκφραση του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI) παρουσιάζει μόνο μία μικρή αύξηση από την επίδραση της ενδοτοξίνης στη σήψη και συνεπώς, η αυξημένη παραγωγή του ιστικού παράγοντα (TF) είναι σε θέση να προκαλέσει την ενεργοποίηση της πήξης.

Η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού σε ασθενείς με SIRS και σήψη διαπιστώνεται από τα υψηλά επίπεδα των προθρομβινικών θραυσμάτων 1 και 2 (F1+2), των D-διμερών και του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT).

Η υπερπαραγωγή της θρομβίνης είναι ιδιαίτερα επιβλαβής και προκαλεί τη διέγερση των προφλεγμονωδών διαδικασιών, την εναπόθεση του ινώδους στη μικροκυκλοφορία και την ανάπτυξη του συνδρόμου ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας οργάνων.

Ανεπαρκής ινωδολύση

Η υπέρμετρη ενεργοποίηση της πήξης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με SIRS και σήψη συνδυάζεται συχνά με τη σχετική ανεπάρκεια του ινωδολυτικού συστήματος και, έτσι, δημιουργείται μία κατάσταση υπερπηκτικότητας η οποία οδηγεί στο σχηματισμό των μικροθρόμβων στο αγγειακό δίκτυο.

Η βακτηριαιμία και η ενδοτοξιναιμία οδηγούν στην αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας λόγω της απελευθέρωσης των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου από τα κύτταρα του ενδοθηλίου. Η προινωδολυτική αυτή αντίδραση όμως, ακολουθείται σχεδόν αμέσως από την καταστολή του ινωδολυτικού συστήματος από τα αυξανόμενα επίπεδα του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1).

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) στη σήψη και στη SIRS, η δράση του οποίου αντισταθμίζεται από τα αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι τα επίπεδα των t-PA και PAI-1 είναι υψηλότερα στους μη-επιβίωσαντες και τείνουν να φτάσουν στα κανονικά επίπεδα στους επιβίωσαντες από βαριά σήψη.

Φαίνεται ότι η ινωδολύση σε καταστάσεις SIRS (συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης), αν και είναι ενεργοποιημένη, δεν επαρκεί για να αντισταθμίσει το σχηματισμό του ινώδους. Περιγράφεται ότι η αυξημένη παραγωγή του ινώδους, η οποία σχετίζεται με την εξασθενημένη ινωδολύση μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία οργάνων και σε θάνατο σε ασθενείς με σήψη.

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η πλήρης καταστολή της παραγωγής της θρομβίνης με αντισώματα έναντι του ιστικού παράγοντα στην ενδοτοξιναιμία δεν επηρεάζει την ενεργοποίηση και την καταστολή του ινωδολυτικού συστήματος και αυτό αποδεικνύει την ανεξάρτητη ρύθμιση της θρομβογένεσης και της ινωδολύσης.

Δυσλειτουργία των φυσικών αναστολέων της πήξης, αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη C (AT, PrC)

Η ανεπαρκής δραστηριότητα των φυσικών αναστολέων πήξης επηρεάζει την παραγωγή της θρομβίνης και την εναπόθεση του ινώδους. Τα επίπεδα των αναστολέων πήξης (AT, PrC) είναι συνήθως χαμηλά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η μείωση των επιπέδων των αναστολέων πήξης προκαλείται από τη συνδυασμένη δράση διάφορων διεργασιών, όπως: α) η υπερκατανάλωσή τους λόγω αυξημένης παραγωγής θρομβίνης, β) η αποδόμησή τους από τις ελασάσες του πλάσματος, οι οποίες απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και γ) η ανεπαρκής σύνθεσή τους. Η θρομβίνη παράγεται και ανταγωνίζεται την αντιθρομβίνη, με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα της AT στο αίμα των περισσότερων ασθενών με βαριά φλεγμονή. Μαζί με την υπερκατανάλωση παρατηρείται, επίσης και η καταστροφή της AT από τις πρωτεάσες των λευκοκυττάρων.

Στους ασθενείς με σήψη και SIRS παρατηρείται επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C, ιδιαίτερη μείωση της δραστηριότητας αναφέρεται στους μη-επιβιώσαντες. Τα χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης C είναι πιθανό να οφείλονται σε υπερκατανάλωση, καθώς και στη μειωμένη ενεργοποίησή της πρωτεΐνης C που οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα της θρομβομοδουλίνης (TM) στην επιφάνεια των κυττάρων. Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη και SIRS παρατηρείται μείωση της έκφρασης της θρομβομοδουλίνης στα κύτταρα του ενδοθηλίου, λόγω της επίδρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-1. Περιγράφεται αύξηση των επιπέδων του πλάσματος της διαλυτής TM στους ασθενείς με σήψη. Η διαλυτή μορφή της TM, όμως, δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσει την πρωτεΐνη C με αποτελεσματικό τρόπο.

Η μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος των ασθενών με φλεγμονή μπορεί επίσης να επηρεάσει τον ηπατικό μηχανισμό με τη μείωση της σύνθεσης των πρωτεϊνών πήξης (συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων πήξης) και τη μειωμένη κάθαρση των ενεργοποιημένων παραγόντων και συμπλεγμάτων ενζύμων-αναστολέων.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΟ ΤΡΑΥΜΑ, ΕΓΚΑΥΜΑ

Η θερμική κάκωση και το τραύμα συμβάλλουν στην ενεργοποίηση της πήξης και της ινωδολύσης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των αντιθρομβωτικών, προθρομβωτικών παραγόντων και ινωδολυτικών διαδικασιών στο αγγειακό δίκτυο ρυθμίζουν την ομοιοστάση του μηχανισμού πήξης. Αν και ο σχηματισμός των μικροθρόμβων είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για τη διατήρηση της ακεραιότητας των αγγείων που περιβάλλουν τον τραυματισμένο ιστό, ο γενικευμένος συστηματικός σχηματισμός μικροθρόμβων οδηγεί σε δυσλειτουργία και σε ανεπάρκεια των οργάνων. Αυτό το φαινόμενο δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε κατάσταση υπερπηκτικότητας και διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Υποστηρίζεται η άποψη ότι ο σχηματισμός και η εναπόθεση του ινώδους στο μικροαγγειακό δίκτυο κατά τη διάρκεια των πρώτων μετεγκαυματικών ημερών (που συνοδεύονται από μια σχετικά ανα-

ποτελεσματική ινωδόλυση, λόγω της σύνδεσης του t-PA με τις υψηλές συγκεντρώσεις του PAI-1) θα μπορούσε να παίζει έναν παθοφυσιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη της ανεπάρκειας οργάνων μετά από το θερμικό τραύμα.

Υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών πήξης μετά από έγκαυμα και τραύμα. Κατά τη διάρκεια της οξείας μετεγκαυματικής και μετατραυματικής φάσης, υπάρχει γενικευμένη μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών πήξης. Η αιμοαραιώση λόγω της χορήγησης μεγάλης ποσότητας υγρών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου και η απώλεια πρωτεϊνών πλάσματος στον διάμεσο χώρο θα μπορούσαν να εξηγήσουν μερικώς τη μείωση των συγκεντρώσεων πολλών πρωτεϊνών πήξης. Η διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος, ένα κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με βαριά εγκαυματική βλάβη, μπορεί, επίσης, να επηρεάσει την πήξη με τη μειωμένη σύνθεση των πρωτεϊνών πήξης και τη μειωμένη αποδομή των ενεργοποιημένων παραγόντων και των συμπλεγμάτων ενζύμου-αναστολέα του ενζύμου. Οι κλινικές μελέτες δείχνουν ότι οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες όπως η αντιθρομβίνη και οι πρωτεΐνες S και C μειώνονται στους ασθενείς-εγκαυματίες και πολυτραυματίες, ενώ τα επίπεδα TAT, PAP, t-PA, PAI-1 και D-dimer αυξάνονται. Συνεπώς, οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC), η οποία μπορεί να διαδραματίσει έναν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Έχει αναφερθεί ότι το 30% των ασθενών με βαριά εγκαύματα post-mortem παρουσιάζουν ευρήματα συμβατά με DIC και εκτεταμένες θρομβώσεις σε διάφορα όργανα και συστήματα.

Πολλές από τις παραμέτρους ελέγχου της αιμόστασης είναι δυνατόν να είναι επηρεασμένες, ανάλογα με την βαρύτητα του τραύματος και την εγκατάσταση ή όχι της DIC.

Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι ενδεικτικά αυξημένης υπερπηκτικότητας και αυξημένης ινωδολυτικής δραστηριότητας, καταστάσεις που χαρακτηρίζουν συχνά τη οξεία φάση του τραυματισμού.

Παράταση των PTT, PT, ινωδογονοπενία, θρομβοπενία και αιμορραγική διάθεση αποτελούν

ευρήματα εγκατεστημένης DIC. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στην οξεία φάση συνήθως είναι αυξημένος και οφείλεται στον απεγκλωβισμό τους από το σπλήνα λόγω του stress. Στη συνέχεια μειώνεται λόγω κατανάλωσης στις τραυματικές και εγκυματικές επιφάνειες και της χορήγησης μεγάλης ποσότητας υγρών.

ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ. ΟΡΙΣΜΟΣ, ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ, ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Αν και η γενική εικόνα DIC ήταν γνωστή στους περισσότερους νοσοκομειακούς γιατρούς, δεν υπήρχε μια ακριβής περιγραφή, ένας λειτουργικός καθορισμός και ένα χρήσιμο σύστημα αξιολόγησης της έκτασης του συνδρόμου αυτού. Η Επιστημονική Υποεπιτροπή Ενδοαγγειακής Πήξης (Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular coagulation [SSC]) και η Διεθνής Ένωση Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Trombosis and Hemostasis [ISTH]) εκπλήρωσαν αυτό τον στόχο κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών. Η DIC διαγιγνώσκεται όταν υπάρχει ο συνδυασμός των ακόλουθων κλινικών καταστάσεων και παθοφυσιολογικών διαταραχών:

- έναρξη μιας έκδηλης εντοπισμένης ή γενικευμένης φλεγμονώδους αντίδρασης με την απελευθέρωση πρωτεασών, κυτοκινών και ορμονών

από τα κύτταρα του ξενιστή που οδηγεί σε εκτενή βλάβη του ενδοθηλίου της μικροκυκλοφορίας.

- το φαινόμενο αυτό συνοδεύεται από:
- αγγειοδιαστολή, απώλεια των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων του ενδοθηλίου, διαταραχές διαπερατότητας και έξοδο υγρών στο διάμεσο χώρο,
- διαταραχές της ομοιόστασης του πηκτικού μηχανισμού, ενεργοποίηση των πήξης και υπερβολική παραγωγή θρομβίνης με τον σχηματισμό μικροθρόμβων σε περιοχές απομακρυσμένες από την αρχική εντόπιση της βλάβης, γεγονός που οδηγεί σε ισχαιμία και δυσλειτουργία οργάνων
- υπερκατανάλωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων που οδηγεί σε αιμορραγική διάθεση.
- Έχοντας εξετάσει αυτά τα δεδομένα η SSC και η ISTH προτείνουν τον ακόλουθο ορισμό της DIC:

"Η DIC είναι ένα επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την γενικευμένη ενδοαγγειακή ενεργοποίηση της πήξης η οποία προκύπτει από τις διαφορετικές αιτίες. Μπορεί να προέλθει από ή/και να προκαλέσει βλάβη του ενδοθηλίου της μικροκυκλοφορίας και η βλάβη αυτή, αν είναι αρκετά βαριά, μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία οργάνων".

Πίνακας 1. Κλινικές καταστάσεις οι οποίες πυροδοτούν την εμφάνιση της DIC
Σήψη-βαριά λοίμωξη
Τραύμα
Παγκρεατίτιδα
Κακοήθεις νόσοι
Εμβολή ενάμνιου υγρού, αποκόλληση πλακούντα
Αγγειακές διαταραχές, ανευρύσματα αγγείων
Ηπατική ανεπάρκεια
Σοβαρές τοξικές, ανοσολογικές αντιδράσεις (φαρμακευτικές αντιδράσεις, δήγμα φιδιού, αντιδράσεις από μετάγγιση, απόρριψη του μεταμοσχευμένου ιστού)

Η υποεπιτροπή πρότεινε να αντιμετωπισθεί το σύστημα της μικροκυκλοφορίας ως ευδιάκριτο φυσιολογικό όργανο, ο ρόλος του οποίου μπορεί να αλλάξει μετά από τραυματισμό. Ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθήλιο λειτουργεί ως ρυθμιστής της ομοιόστασης στη μικροκυκλοφορία, μετά από τη βλάβη του μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους αντίδρασης και να επιτείνει τη δυσλειτουργία του μικροαγγειακού δικτύου (inflammation gone amok).

Η SSC τονίζει τη σημασία της παρουσίας κλινικών καταστάσεων και πρωτοπαθών διαταραχών που ευθύνονται για την ανάπτυξη DIC (πίνακας 1).

Σύμφωνα με κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια η DIC διακρίνεται σε "έκδηλη" και "μη-έκδηλη", όπου υπάρχει επιβάρυνση, αλλά και σχετικός έλεγχος του συστήματος πήξης(πίνακες 2 και 3).

Κριτήρια για μη έκδηλη DIC

Έχει μεγάλη κλινική σημασία η έγκαιρη ανίχνευση της δυσλειτουργίας του αιμοστατικού συστήματος όταν αυτή δεν είναι ακόμα στο στάδιο της πλήρους αποδιοργάνωσης. Στο προτεινόμενο σύστημα αξιολόγησης της μη έκδηλης DIC δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στην εξέλιξη στο χρόνο των δεικτών οι οποίοι χαρακτηρίζουν τον μηχανισμό της πήξης, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη διαγνωστική ευαισθησία των παραμέτρων (Πίνακας 2).

Κριτήρια για έκδηλη (overt) DIC

Υπάρχει ένας διαγνωστικός αλγόριθμος 5 βημάτων για τον υπολογισμό της κλίμακας DIC, ο οποίος συνοψίζεται στον πίνακα 3. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη χρήση του αλγορίθμου αποτελεί η παρουσία μιας κλινικής κατάστασης η οποία μπορεί να προκαλέσει τη διαταραχή της πήξης και να συνδέεται με DIC (πίνακας 1). Ένα άθροισμα της κλίμακας ίσο ή μεγαλύτερο από 5 είναι συμβατό με τη διάγνωση της έκδηλης DIC, ενώ ένα άθροισμα μικρότερο από 5 μπορεί να είναι ενδεικτικό (αλλά δεν είναι απόλυτο) για τη διάγνωση της μη-έκδηλης DIC.

Η DIC μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεση της δυσλειτουργίας οργάνων και αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της θνητότητας στους ασθενείς με σηψαιμία. Σε μελέτη των Bakhtiari και συν. σε 217 ασθενείς της γενικής ΜΕΘ βρέθηκε ότι η θνητότητα στις 28 ημέρες ήταν 45% στους ασθενείς με DIC, ενώ στους ασθενείς χωρίς DIC 25%. Υπήρξε ένας ισχυρός συσχετισμός μεταξύ τιμών της κλίμακας DIC και θνητότητας 28 ημερών (για κάθε 1 βαθμό αύξησης της κλίμακας DIC η ανάλογη αύξηση της πιθανότητας για τη θνητότητα ήταν 1.25). Η διάγνωση της DIC αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της θνητότητας (odds ratio adjusted for age, SOFA and APACHE II score-2.39; 95% confidence interval, 1.32-4.33). Παρατηρήθηκε ένας συσχετισμός μεταξύ του αυξανόμενου αριθμού της κλίμακας ISTH DIC και της μείωσης των επιπέδων των φυσικών αντιπηκτικών παραγόντων πλάσματος (AT και πρωτεΐνης C).

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται νέες θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των διαταραχών πήκτικου μηχανισμού οι οποίες εμφανίζονται σε ασθενείς με DIC και, ως εκ τούτου, μια έγκυρη διάγνωση DIC μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η έκθεση του αίματος στις ξένες μη-ενδοθηλιακές επιφάνειες του κυκλώματος της εξωσωματικής (CPB) προκαλεί έντονη ενεργοποίηση του συστήματος της αιμόστασης και του καταρράκτη της φλεγμονής. Παρόλο που αυτές οι διαδικασίες είναι φυσιολογικές αιμοστατικές αντιδράσεις, η συνεχιζόμενη επαφή του αίματος με τις "ξένες" επιφάνειες οδηγεί σε μια εξεσημασμένη απάντηση, που έχει σαν αποτέλεσμα την κατανάλωση των παραγόντων της πήξης και των αιμοπεταλίων, καθώς και την ενεργοποίηση της ινωδόλυσης. Η χρήση της ηπαρίνης δεν αποτρέπει πλήρως την ενεργοποίηση του πήκτικου μηχανισμού. Η αιμοαραιώση, η υποθερμία, ο μηχανικός τραυματισμός των στοιχείων του αίματος και οι επιδράσεις ενός σημαντικού αριθμού φαρμακολογικών παραγόντων που χορηγούνται περιεγχειρητικά, αποτε-

Πίνακας 2. Αξιολόγηση της μη-έκδηλης (non overt) DIC	
Κριτήρια	βαθμοί
(1) υποκείμενη νόσος, η οποία μπορεί να προκαλέσει DIC	Ναι=2 βαθμοί Όχι=0 βαθμοί
(2) Αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100000 \mu/L^{-1}$ $<100000 \mu/L^{-1}$	0 βαθμοί 1 βαθμός
(3) Αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων >αριθμού στο πρώτο 24ωρο** Αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων = αριθμού στο πρώτο 24ωρο Αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων <αριθμού στο πρώτο 24ωρο	1βαθμός 0 βαθμοί -1βαθμός
(4) και (5) αρχικός χρόνος προθρομβίνης (PT) 4(α) $PT \leq ULN^* + 3s$ $PT > ULN^* + 3s$	0 βαθμοί 1 βαθμός
5(α) αρχικός χρόνος προθρομβίνης (PT) > PT στο πρώτο 24ωρο αρχικός χρόνος προθρομβίνης (PT) = PT στο πρώτο 24ωρο αρχικός χρόνος προθρομβίνης (PT) < PT στο πρώτο 24ωρο	-1βαθμός 0 βαθμοί 1 βαθμός
(4β) αρχικό Quick test $\geq 70\%$ αρχικό Quick test <70%	0 βαθμοί 1 βαθμός
(5β) αρχικό Quick test < Quick test στο πρώτο 24ωρο αρχικό Quick test = Quick test στο πρώτο 24ωρο αρχικό Quick test > Quick test στο πρώτο 24ωρο	-1βαθμός 0 βαθμοί 1 βαθμός
(4γ) PT ratio/INR $\leq 1,4$	0 βαθμοί

>1,4	1 βαθμός
5(γ) αρχικό PT ratio/INR > PT ratio/INR στο πρώτο 24ωρο	-1 βαθμός
αρχικό PT ratio/INR > PT ratio/INR στο πρώτο 24ωρο	0 βαθμοί
αρχικό PT ratio/INR > PT ratio/INR στο πρώτο 24ωρο	1 βαθμός
(6) αρχικό D-διμερές	
≤ 0,39 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$	0 βαθμοί
>0,39 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ έως ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$	2 βαθμοί
> 4 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$	3 βαθμοί
(7) αρχική AT	
≥70%	0 βαθμοί
<70%	1 βαθμός
(8) αρχική πρωτεΐνη C	
≥70%	0 βαθμοί
<70%	1 βαθμός
<p>Εάν το άθροισμα των 1+2+3+4[ή (α), ή (β), ή (γ)]+5 [ή (α), ή (β), ή (γ)]+6+7+8 είναι <7 βαθμούς = δεν υπάρχει μη-έκδηλη (non-overt) DIC. Εάν το άθροισμα είναι ≥7 βαθμούς υπάρχει μη-έκδηλη (non-overt)</p> <p>DIC-Upper limit of center-specific normal range (ULN*), ανώτερο φυσιολογικό όριο του εργαστηρίου</p>	

λούν επιπρόσθετους παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνιση των περιεγχειρητικών διαταραχών της πήξης.

Όταν το αίμα έρθει σε επαφή με το κύκλωμα της CPB, οι πρωτεΐνες του πλάσματος ταχύτατα προσκολλώνται στο υλικό του κυκλώματος (παράγοντας CII, VIII, vWF, ινωδογόνο, υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK), ανοσοσφαιρίνη G (IgG), αλβουμίνη, φμπρονεκτίνη, αιμοσφαιρίνη). Η ενδογενής οδός της πήξης ενεργοποιείται όταν ο παράγοντας XII προσκολληθεί στην επιφάνεια

του κυκλώματος (σχήμα). Μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ότι αυτός ήταν ο σημαντικότερος τρόπος ενεργοποίησης της πήξης κατά τη διάρκεια της CPB. Νεότερες μελέτες όμως έδειξαν ότι το κύριο έναυσμα για την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού αποτελεί η έκφραση του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF) στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων μονοκυττάρων, σε απάντηση στο χειρουργικό τραύμα, και η αλληλεπίδρασή του με τον παράγοντα VIIa, που οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X και στην παραγωγή

Πίνακας 3. Αξιολόγηση της έκδηλης (overt) DIC	
Κριτήρια	βαθμοί
(1) αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100000 \mu/L^{-1}$ 50000 έως $100000 \mu/L^{-1}$ $<50000 \mu/L^{-1}$	0 βαθμοί 1 βαθμός 2 βαθμοί
(2) αρχικό D-διμερές $\leq 0,39 \mu g/mL^{-1}$ $>0,39 \mu g/mL^{-1}$ έως $\leq 4 \mu g/mL^{-1}$ $> 4 \mu g/mL^{-1}$	0 βαθμοί 2 βαθμοί 3 βαθμοί
(3α) αρχικός χρόνος προθρομβίνης (PT) $PT \leq ULN^* + 3s$ $PT > ULN^* + 3s$ έως $\leq ULN^* + 6s$ $PT > ULN^* + 6s$	0 βαθμοί 1 βαθμός 2 βαθμοί
(3β) αρχικό Quick test $\geq 70\%$ αρχικό Quick test $<70\%$ έως $\geq 40\%$ αρχικό Quick test $<40\%$	0 βαθμοί 1 βαθμός 2 βαθμοί
(3γ) PT ratio/INR $\leq 1,4$ $>1,4$ έως $\leq 2,3$ >2.3	0 βαθμοί 1 βαθμός 2 βαθμοί
(4) Ινωδογόνο $\geq 1g/L^{-1}$ $<1g/L^{-1}$	0 βαθμοί 1 βαθμός
Εάν το άθροισμα 1+2+3[ή (α), ή (β), ή (γ)] +4 είναι ≥ 5 βαθμούς υπάρχει έκδηλη (overt) DIC Upper limit of center-specific normal range (ULN*), ανώτερο φυσιολογικό όριο του εργαστηρίου	

θρομβίνης. Η καθυστερημένη ενεργοποίηση του παράγοντα IX πιθανώς οφείλεται σε απευθείας δράση του TF/VIIa ή σε δευτερογενή επίδραση της θρομβίνης στην ενδογενή οδό της πήξης, Η παρατήρηση ότι η θρομβίνη συνεχίζεται να παράγεται κατά τη διάρκεια της CPB ακόμα και σε ασθενείς με συγγενή έλλειψη του παράγοντα XII, ενισχύει ακόμα περισσότερο την άποψη ότι η εξωγενής οδός αποτελεί τον σημαντικότερο ενεργοποιητή της πήξης.

Παρά τα προαναφερθέντα, η ενδογενής οδός συνεχίζει να παίζει σημαντικότερο ρόλο στην παθοφυσιολογική απάντηση στην CPB μέσω της ενεργοποίησης της καλλιкреΐνης. Η καλλιкреΐνη ενεργοποιείται από τον παράγοντα XIIa και παρεμβαίνει στην ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, του συμπληρώματος και της ινωδολύσης.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα που ενεργοποιούνται από το χειρουργικό τραύμα και την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι οι μεσολαβητές της φλεγμονής όπως ο TNF, η ιντερλευκίνη 2 και οι λιποπολυσακχαρίτες προκαλούν την έκφραση του TF στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων.

Κατά την έναρξη της CPB, η συγκέντρωση των παραγόντων της πήξης (II, V, VII, IX, X και XIII) ελαττώνονται. Τα επίπεδα του παράγοντα V ελαττώνονται σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι η αιμοαραιώση από μόνη της θα το δικαιολογούσε· αντίθετα τα επίπεδα του παράγοντα VII παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων παρά την αιμοαραιώση. Τα επίπεδα όλων των παραγόντων επιστρέφουν στα φυσιολογικά μέσα σε 12 ώρες μετά το πέρας της CPB. Είναι γενικά παραδεκτό ότι η πτώση των επιπέδων στο 20-25%, ενός μεμονωμένου παράγοντα, δεν οδηγεί σε διαταραχή της πήξης, εφόσον όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες παραμείνουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η παραδοχή αυτή δεν έχει εφαρμογή σε συνθήκες εξωσωματικής κυκλοφορίας και αυτό γιατί οι παράγοντες πήξης και τα αιμοπετάλια δεν υφίστανται μόνο ποσοτική μεταβολή, αλλά και ποιοτική (παραβλάπτεται η λειτουργικότητά τους). Συνεπώς είναι δυσδιάκριτα τα επίπεδα εκείνα, του κάθε παράγοντα ξεχωριστά, κάτω από τα οποία αυξάνεται ο

κίνδυνος για αιμορραγία.

Η αιμοαραίωση από μόνη της δεν δικαιολογεί την ελάττωση των πρωτεϊνών της πήξης. Εξουδετέρωση των παραγόντων της πήξης συμβαίνει σ' όλες τις επιφάνειες όπου το αίμα έρχεται σε επαφή με τον αέρα, όπως είναι η αναρρόφηση της καρδιατομής και ο οξυγονωτής. Η κατανάλωση των παραγόντων είναι συνεχής και ευθέως ανάλογη με τη διάρκεια της εξωσωματικής. Παρά τον ηπαρινισμό, υπάρχει πάντα μια συνεχής χαμηλού βαθμού παραγωγή θρομβίνης, όπως αποδεικνύεται από την συνεχώς αυξανόμενη παραγωγή των συμπλεγμάτων θρομβίνης - αντιθρομβίνης και των κλασμάτων διάσπασης της θρομβίνης (fragment 1+2). Η συνεχής χαμηλού βαθμού παραγωγή θρομβίνης συνεπάγεται μια συνεχή ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, των αιμοπεταλίων, της ινωδολύσης, της φλεγμονής και του ενδοθηλίου.

Ινωδολύση και CPB

Η ινωδολυτική απάντηση στην CPB είναι ετερογενής και πολυπαραγοντική. Η διάχυτη μικροαγγειακή πήξη και η παραγωγή θρομβίνης κατά τη διάρκεια της CPB οδηγούν στην ενεργοποίηση της ινωδολύσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή και μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Η ινωδολυτική δραστηριότητα αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της CPB και επιστρέφει στα φυσιολογικά λίγο μετά το πέρας αυτής. Έχει αποδεχτεί ότι η ενεργοποίηση της πήξης προηγείται αυτής της ινωδολύσης και έτσι συμπεραίνεται ότι η ινωδολύση συσχετίζεται με άμεσο ή έμμεσο τρόπο με την πήξη.

Η αντλία, ο οξυγονωτής, το διάλυμα της καρδιοπληγίας (υψηλό κάλιο, χαμηλή θερμοκρασία), η αναρρόφηση αίματος από το χειρουργικό πεδίο συμβάλλουν επίσης στην ενεργοποίηση της ινωδολύσης και αυτό αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα των κλασμάτων απόδοσης του ινώδους. Η υποθερμία παρεμβαίνει επίσης στην ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, μέσω ενεργοποίησης της προκαλλιкреΐνης και του παράγοντα XII, που με τη σειρά τους αυξάνουν την παραγωγή πλασμίνης.

Η ινωδολύση, επίσης μπορεί να προκληθεί από την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την εξάντληση των αποθεμάτων των ειδικών ενεργ-

γοποιητών πλασμινογόνου (t-PA). Τα επίπεδα των t-PA αυξάνονται κατά την διάρκεια της CPB, φτάνοντας την μέγιστη τιμή τα πρώτα 30' της CPB. Στη συνέχεια τα επίπεδα πέφτουν και αυξάνουν και πάλι με τη χορήγηση πρωταμίνης. Την ίδια ώρα που οι t-PA αυξάνουν, οι αναστολείς των ενεργοποιητών πλασμινογόνων (PAI-1) ελαττώνονται. Η μετεγχειρητική αύξηση των PAI-1 ενοχοποιείται για τον αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης, απόφραξης των μοσχευμάτων, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μυοκαρδιακής ισχαιμίας και εμφράγματος.

Αιμοπετάλια και CPB

Η επίκτητη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, που προκαλείται από την CPB, είναι ποσοτική (θρομβοπενία) και ποιοτική (διαταραχή της λειτουργικότητάς τους) και θεωρείται η κυριότερη αιτία μη χειρουργικής αιμορραγίας μετά την CPB.

Η θρομβοπενία - πώση των PLT στο 50% της αρχικής τιμής - οφείλεται ως ένα βαθμό στην αιμοαραίωση που προκαλείται από τα διαλύματα του συστήματος της CPB (pump priming solutions). Άλλοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εκδήλωση της θρομβοπενίας είναι η μηχανική καταστροφή των PLT (χειρουργικό πεδίο - αναρρόφηση), ή προσκόλλησή τους στο κύκλωμα και η παγίδευσή τους στα σπλάχνα (κυρίως στο σπλήνα). Επάνοδος του αριθμού των PLT σε φυσιολογικά επίπεδα συμβαίνει συνήθως 5-7 ημέρες μετεγχειρητικά.

Η λειτουργική διαταραχή των PLT αποδίδεται στην ενεργοποίησή τους (από την επαφή τους με το κύκλωμα της εξωσωματικής και από το χειρουργικό τραύμα) και στην μεταγενέστερη α) απώλεια των γλυκοπρωτεϊνών GPIIb και GPIIb/IIIa που δρουν σαν υποδοχείς του VWF και ινωδογόνου αντίστοιχα και β) στην κένωση του περιεχομένου των α-κοκκίων (PF4, β-θρομβογλουμπολίνη) και των πυκνών (dense) κοκκίων τους (ADP, ATP).

Τα ενεργοποιημένα, αποκοκκιωμένα και μορφολογικά παραλλαγμένα αιμοπετάλια, παραμένουν συσσωρευμένα και χαλαρά συγκολλημένα στην επιφάνεια του κυκλώματος της εξωσωματικής. Δυνάμεις τριβής εξασκούμενες από το αίμα, αποσπών τα αιμοπετάλια που κυκλοφορούν πλέον

ελεύθερα με την ελαττωματική τους αυτή μορφή, με συνέπεια ατελή σχηματισμό αιμοστατικού θρόμβου και αιμορραγία.

Υποθερμία

Σε πολλά κέντρα χρησιμοποιείται η υποθερμία για την συστηματική προστασία των οργάνων κατά τη διάρκεια τη CPB. Η υποθερμία προκαλεί διαταραχές τόσο στα αιμοπετάλια όσο και στους παράγοντες πήξης. Συγκρινόμενη με την νορμοθερμία, προκαλεί ελάττωση της συγκολλητικής ικανότητας των αιμοπεταλίων και θρομβοπενία (πιθανώς λόγω παγίδευσης στα σπλάχνα) και επιπρόσθετα επιβραδύνει την ανάνηψη της αιμοπεταλικής δυσλειτουργίας. Η επίδραση της υποθερμίας στους παράγοντες πήξης συνίσταται σε αύξηση της δραστηριότητας της ATIII, σε αύξηση της δραστηριότητας του αντιπαράγοντα Χα, σε ελαττωμένη ενεργοποίηση των πηκτικών παραγόντων, σε αυξημένη ινωδόλυση, σε ελάττωση των παραγόντων C και S και αυξημένη απελευθέρωση TF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Συμπερασματικά η συστηματική νορμοθερμία συνδέεται με πιο σταθερή αιμοστατική λειτουργία και ελαττωμένη περιεγχειρητική απώλεια αίματος.

Τέλος ένας επιπρόσθετος παράγοντας που πρέπει να τονιστεί είναι η διάρκεια της CPB. Παρατεταμένη διάρκεια CPB σχετίζεται με δυσλειτουργία της αιμόστασης άσχετα με το αν εφαρμόζεται συστηματική νορμοθερμία ή υποθερμία.

Φλεγμονή

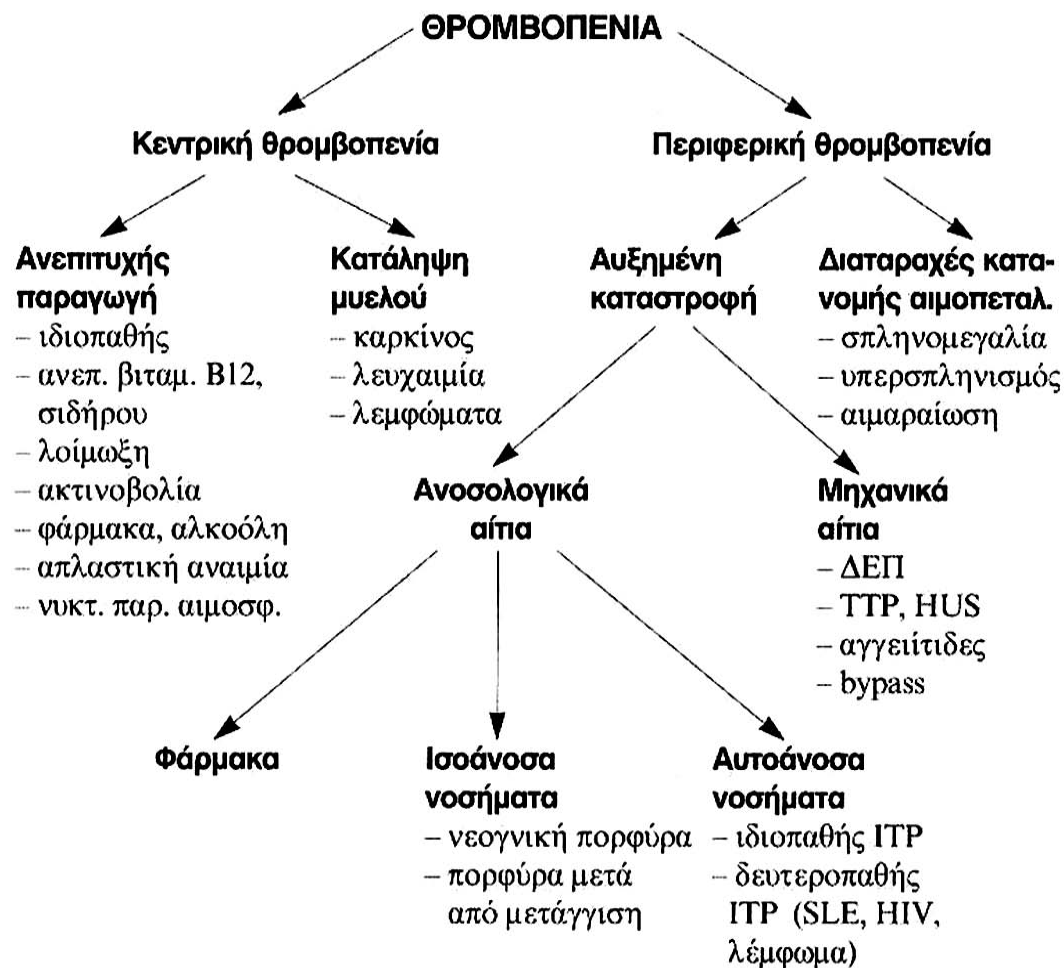
Η σύνδεση ανάμεσα στην ενεργοποίηση της πήξης και την φλεγμονώδη αντίδραση κατά τη διάρκεια της CPB, είναι πολύπλοκη και σχετίζεται εν μέρει με την δημιουργία των αντιδράσεων οξείας φάσης κατά παρόμοιο τρόπο που δημιουργούνται και στη σήψη. Έτσι, η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων προκαλεί την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής που ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα, που με τη σειρά τους οδηγούν στην έκφραση του TF, στην παραγωγή θρομβίνης και στην παράδοση ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Ο TF παράγεται από τα μονοκύτταρα και

εκφράζεται με συνεχώς αυξανόμενο ρυθμό στο ενδοθήλιο. Η έκφραση του TF προάγεται μετά από διέγερση από τους μεσολαβητές της φλεγμονής όπως είναι η ιντερλευκίνη 1, TNF και η ενδοτοξίνη.

Ένας άλλος συνδετικός κρίκος ανάμεσα στη φλεγμονή και τον πηκτικό μηχανισμό είναι και ο NF-kB (nuclear factor-kB). Ο NF-kB εμπλέκεται στη ρύθμιση της μετεγγραφής πολλών προφλεγμονωδών γονιδίων. Ενεργοποιείται από την ιντερλευκίνη 1, τον TNF, από λιπολυσασκαχαρίτες, την υπεριώδη ακτινοβολία, τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, το οξειδωτικό stress και τις ιογενείς λοιμώξεις. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο NF-kB είναι συνδεδεμένος με την ανασταλτική πρωτεΐνη ΙΚΒ στο κυτόπλασμα διαφόρων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και των λευκοκυττάρων. Μετά διέγερση το σύμπλεγμα NF-kb -

ΙΚΒ φωσφορυλιώνεται και η πρωτεΐνη ΙΚΒ απομακρύνεται και απενεργοποιείται. Ο NF-kB μεταναστεύει στον πυρήνα όπου συνδέεται με το DNA, προάγοντας την έκφραση διαφόρων μεσολαβητών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των προφλεγμονωδών κυτοκινών και του νιτρικού οξειδίου. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η ενεργοποίηση του TF και η μεταγενέστερη παραγωγή θρομβίνης ρυθμίζεται μέσω του NF-kB. Η αναστολή του NF-kB συνεπάγεται περιορισμό της έκφρασης του TF στα μονοκύτταρα, ελαττωμένη παραγωγή θρομβίνης και γενικά ελαττωμένη διέγερση της πήξης.

Ένας σημαντικός αναστολέας της δραστηριότητας του TF είναι ο TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Ο TFPI είναι ένας θετικά φορτισμένος αναστολέας σερινών πρωτεασών και παρουσιάζει μια ισχυρή τάση σύνδεσης με αρνητικά φορτισμένες γλυκοπρωτεΐνες όπως είναι η ηπαρίνη. Η ηπα-



Εικόνα 2. Αιτιολογία της θρομβοπενίας ITP- άνοση θρομβοπενική πορφύρα, TTP- θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, HUS- αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, SLE- συστηματικός ερυθματώδης λύκος

ρίνη διεγείρει την απελευθέρωση του TFPI που σημαίνει ότι μέρος της αντιθρομβωτικής δράσης της σχετίζεται με την μέσω του TFPI αναστολή του TF. Αποδεικτικό στοιχείο αυτής της άποψης είναι ότι η συνήθως χορηγούμενη δόση πλήρους ηπαρινισμού ακολουθείται από διπλάσια ως τετραπλάσια αύξηση της αντιγονικότητας ή δραστηριότητα του TFPI πριν την έναρξη της CPB. Τα επίπεδα του TF στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της CPB είναι αντιστρόφως ανάλογα των επιπέδων του TFPI. Αυτό σημαίνει ότι ο TFPI παίζει ένα προστατευτικό ρόλο ενάντια στη παραγωγή θρομβίνης.

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΕΣ

Θρομβοπενία καλείται η ελάττωση των αιμοπεταλίων σε επίπεδο $< 100.000/\mu\text{l}$. Στους ενήλικες, με εξαίρεση τη χημειοθεραπεία, τα περισσότερα

περιστατικά θρομβοπενιών οφείλονται σε αυξημένη καταστροφή τους, όπως στην άνοση θρομβοπενική πορφύρα (ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή).

Οι θρομβοπενίες διακρίνονται σε επίκτητες και σε κληρονομικές, ενώ οι επίκτητες θρομβοπενίες διακρίνονται σε κεντρικές και σε περιφερικές. Η ταξινόμηση της επίκτητης θρομβοπενίας βασίζεται στην μελέτη του μυελού των οστών, από την οποία και καθορίζεται η αιτιολογία της θρομβοπενίας ανάλογα με την παρουσία ή όχι της μεγακαριοκυτταρικής σειράς στο μυελό, αλλά και την ύπαρξη ή όχι ώριμων μεγακαριοκυττάρων.

Οι επίκτητες θρομβοπενίες διακρίνονται σε κεντρικές και περιφερικές.

Κεντρική Θρομβοπενία οφείλεται είτε σε ανεπιτυχή παραγωγή αιμοπεταλίων, είτε σε κατάληψη του μυελού των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα.

Περιφερική θρομβοπενία οφείλεται είτε σε

Άλατα χρυσού	Ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη
Αναστολείς H_2 υποδοχέων	Ασπιρίνη, τικλοπιδίνη
Ανπαιμοπεταλιακά	Αμιοδαρόνη, προκαϊναμίδη
Ανταρρυθμικά	Βανκομυκίνη, γενταμυκίνη, κεφαλοσπορίνες (κεφαλοθίνη, κεφαμανδόλη), ναλιδιξικό οξύ, πενικιλλίνες, ριφαμπικίνη, σουλφοναμιδούχα, στιβοφένη
Αντιβιοτικά	Βαλπροϊκό οξύ, διφαινυλνταντοΐνη, καρβαμαζεπίνη
Αντεπιληπτικά	Ανταζολίνη, χλωρφαινυραμίνη
Ανπισταμινικά	Τρικυκλικά, μιανσερίνη
Αντικαταθλιπτικά	Ακεταμινοφένη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
Αντιφλεγμονώδη	Αλπρενολόλη, α-μεθυλντόπα, καπτοπρίλη, οξπρενολόλη
β-αναστολείς	Διαζεπάμη
Βενζοδιαζεπίνες	Ακεταζολαμίδη, σπιρονολακτόνη, υδροχλωροθειαζίδη, φουροσεμίδη, χλωρθαλιδόνη, χλωροθειαζίδη
Δεσφερριοξαμίνη	
Διουρητικά	
Ηπαρίνη	Ακτινομυκίνη D, αμινογλουτεθιμίδη
Κυτταροστατικά	Ηρωίνη, κοκαΐνη, μορφίνη
Ναρκωτικά	
Σκιαγραφικές ουσίες	
ιωδιούχες	
Σουλφονουλορίες	Χλωροπροπαμίδη

Εικόνα 3. Φάρμακα που προκαλούν αυτοάνοση θρομβοπενία

αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων από μηχανικά ή ανοσολογικά αίτια, είτε σε διαταραχή κατανομής των αιμοπεταλίων.

Φαρμακευτική θρομβοπενία

Η θρομβοπενία από φάρμακα μπορεί να οφείλεται:

1. σε μυελοτοξικότητα (κυρίως τα κύτταροστατικά, ενώ δυνητικά μυελοτοξικά είναι η χλωραμφαινικόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, άλατα χρυσού, ορισμένα αντιδιαβητικά, αντιεπιληπτικά και αντιθυρεοειδικά, λίθιο, εντομοκτόνα)
2. σε άμεση και εκλεκτική βλάβη των μεγακαριοκυττάρων (αλκοολη, οιστρογόνα)
3. σε άμεση βλάβη των αιμοπεταλίων (θειική πρωταμίνη)
4. σε σχηματισμό αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΗΠΑΡΙΝΗΣ (HEPARIN -INDUCED THROMBOPENIA, HIT)

Η HIT είναι η πιο σοβαρή παρενέργεια της ηπαρίνης και ορίζεται ως η ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έκθεση σε ηπαρίνη. Περιγράφονται 2 τύποι: η καλοήθης μορφή ή τύπου I και η ανοσολογικής αιτιολογίας μορφή ή τύπου II ή σύνδρομο του λευκού θρόμβου που συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Πρόσφατα έχει προταθεί ο όρος HIT τύπου I, να αντικατασταθεί με τον όρο "μη ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη (nonimmune heparin induced thrombocytopenia) και ο όρος HIT τύπου II, να ονομάζεται απλά HIT, για να γίνει πιο εμφανής η διάκριση ανάμεσα στα δύο σύνδρομα.

Η καλοήθης, μη ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη, εμφανίζεται στο 10% του συνόλου των ασθενών που λαμβάνει ηπαρίνη. Μετά την έναρξη της ηπαρίνης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέφτει ταχέως μέσα στις πρώτες 2 ημέρες. Παραμένει συνήθως πάνω από τις 100.000/μl και επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 1 ως 5 ημέρες, παρά τη συνέχιση της

χορήγησης της ηπαρίνης. Αν η ηπαρίνη διακοπεί, ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέφει στο φυσιολογικό εντός 2 ημερών. Ο τύπος αυτός της θρομβοπενίας φαίνεται να οφείλεται σε απευθείας αλληλεπίδραση της ηπαρίνης με τα αιμοπετάλια, στερείται κλινικής σημασίας, δεν απαιτείται αντιμετώπιση, καθόσον είναι αναστρέψιμος και δεν σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές συνέπειες.

8% των ηπαρινισμένων ασθενών θα αναπτύξουν το αντίσωμα που σχετίζεται με την HIT, χωρίς να αναπτύξουν θρομβοπενία. 105% θα εμφανίσουν HIT με θρομβοπενία και απ' αυτούς το ένα τρίτο θα εκδηλώσει φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση. Παρά την θρομβοκυτοπενία, οι αιμορραγικές επιπλοκές είναι σπάνιες. Αν και η θρόμβωση εμφανίζεται σ' ένα μικρό ποσοστό, έχει την τάση να είναι εκτεταμένη, με μεγάλη θνητότητα και νοσηρότητα.

Σε ασθενείς που για πρώτη φορά εκτίθενται στην ηπαρίνη, η θρομβοκυτοπενία της HIT, γίνεται κλινικά εμφανής μεταξύ της 4ης και 20ης ημέρας από την έναρξη της ηπαρίνης, συνήθως μεταξύ 5ης και 12ης ημέρας. Σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί στο παρελθόν στην ηπαρίνη και έχουν ευαισθητοποιηθεί, ο αριθμός των αιμοπεταλίων ελαττώνεται συνήθως μέσα στο πρώτο τριήμερο ή ακόμα και τις πρώτες ώρες μετά την επανέκθεση. Αντίσταση στην ηπαρίνη μπορεί να εμφανιστεί λίγο πριν την εμφάνιση της θρομβοπενίας. Τα αιμοπετάλια σταδιακά πέφτουν στο 50% της αρχικής τιμής και κάτω από τις 100.000/μL, συνήθως στις 50.000/μL. Μετά την διακοπή της, τα αιμοπετάλια αυξάνουν μέσα σε 2-3 ημέρες και επιστρέφουν στο φυσιολογικό μέσα σε 4 ως 10 ημέρες. Τα αντισώματα εξαφανίζονται μετά από 2-3 μήνες από την διακοπή της ηπαρίνης.

Αν και έχουν αναφερθεί θρομβώσεις και με φυσιολογικές τιμές αιμοπεταλίων, συνήθως εμφανίζονται όταν η τιμή τους πέσει στο 30 με 50% της αρχικής. Η θνητότητα φτάνει το 30%, ενώ σε παρόμοιο ποσοστό εγκαθίσταται μόνιμη αναπηρία. Η θρόμβωση αφορά συνήθως τα μεγάλα αγγεία και κυρίως το περιφερικό τμήμα της αορτής και τις μηριαίες αρτηρίες. Η θρόμβωση μπορεί επίσης να προκαλέσει εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, απόφραξη των μεσεντέριων και νεφρικών αγγείων, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Παλαιότε-

ρα θεωρούνταν ότι η φλεβική θρόμβωση ήταν σπάνια, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι είναι τόσο συχνή όσο και η αρτηριακή θρόμβωση.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της HIT βασίζεται στην μέσω αντισωμάτων ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, που οδηγεί σε απώλειά τους (θρομβοπενία) και συσσώρευσή τους (θρόμβωση).

Το υπεύθυνο αντιγόνο είναι το σύμπλεγμα ηπαρίνης και αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (platelet factor 4, PF4). Ο PF4 φυσιολογικά βρίσκεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία όταν αυτά ενεργοποιηθούν. Η ηπαρίνη συνδέεται με καθορισμένη αναλογία με τον PF4 και δημιουργεί ένα ενεργό αντιγόνο. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν HIT δημιουργούν αντισώματα IgG έναντι του συμπλέγματος. Το αντίσωμα συνδεδεμένο με το αντιγόνο προσκολλάται πάνω σε ειδικό υποδοχέα των αιμοπεταλίων (Fc receptor) και τα ενεργοποιεί. Το HIT αντίσωμα δεν μπορεί να συνδεθεί στα αιμοπετάλια απουσίας της ηπαρίνης. Συνεπεία ενεργοποίησης τα αιμοπετάλια συγκολλώνται. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν επιπλέον ποσότητες PF4 και ο φαύλος κύκλος συνεχίζεται.

Ο θρόμβος που σχηματίζεται είναι πλούσιος σε αιμοπετάλια, έχει λευκή χροιά και γι' αυτό η ονομασία "σύνδρομο του λευκού θρόμβου". Η HIT δεν παρατηρείται μόνο κατά τη διάρκεια θεραπευτικών δόσεων ως (παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης σχετίζεται με τη δόση και τη διάρκεια της χορήγησης) αλλά και με τη χρήση μικρών δόσεων. Ακόμα και η χρήση ηπαρίνης για διατήρηση γραμμών ή καθετήρες ενδοαγγειακοί με εσωτερική κάλυψη από ηπαρίνη, μπορεί να προκαλέσουν HIT.

Η υποψία HIT τίθεται με την μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά χορήγηση ηπαρίνης. Η HIT εργαστηριακά ανιχνεύεται με τον έλεγχο συγκόλλησης των αιμοπεταλίων υγιούς από πλάσμα ασθενούς παρουσία ηπαρίνης (platelet aggregation - based assays). Η μέθοδος είναι ειδική αλλά όχι ευαίσθητη. Η ευαισθησία αυξάνεται με την μέτρηση της σεροτονίνης και απελευθερώνεται από πλυμένα αιμοπετάλια υγιούς παρουσία πλάσματος ασθενούς και ηπαρίνης (serotonin release assay). Ευαισθησία αυξάνεται ακόμα περισσότερο με την προσφάτως χρησιμοποιούμε-

νη τεχνική ELISA, με την οποία γίνεται ποσοτικός προσδιορισμός του συμπλέγματος ηπαρίνης/PF4. Επειδή καμία από τις μεθόδους δεν παρουσιάζει ευαισθησία 100%, τουλάχιστον δύο διαφορετικές μέθοδοι θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να αποκλειστεί με απόλυτη ασφάλεια ή διάγνωση της HIT.

Όταν διαγνωστεί HIT ανοσολογικής αιτιολογίας επιβάλλεται η άμεση διακοπή της ηπαρίνης.

Σε ασθενείς με ιστορικό HIT δεν θα πρέπει να χορηγηθεί ηπαρίνη σε περίπτωση αγγειοχειρουργικής - καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Όλοι οι ενδοαγγειακοί καθετήρες πρέπει να είναι ελεύθεροι ηπαρίνης και να μην χρησιμοποιούνται καθετήρες με εσωτερική επιφάνεια καλυμμένη σε ηπαρίνη. Απαγορεύεται η χρήση ηπαρίνης σε οποιαδήποτε μορφή (ακόμα και τα μικρά ποσά ηπαρίνης που χρησιμοποιούνται για διατήρηση γραμμών).

Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι η θρομβοπενία δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται με μετάγγιση αιμοπεταλίων γιατί αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα θρόμβωσης. Η πλασμαφαίρεση έχει προταθεί για την ελάττωση των αντισωμάτων.

Διάφορες εναλλακτικές στρατηγικές έχουν χρησιμοποιηθεί με άλλοτε άλλη επιτυχία, για την διαχείριση ασθενών με HIT που υποβάλλονται σε KPX επεμβάσεις με CPB. Αυτές είναι:

- α) Η αναβολή του χειρουργείου για μερικούς μήνες, μέχρι να εξαφανιστούν τα αντισώματα από την κυκλοφορία, κάτι όμως που δεν είναι εφικτό για την πλειοψηφία των KPX ασθενών.
- β) Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε συνδυασμό με ηπαρίνη. Με τον τρόπο αυτό εκμεταλλευόμαστε τα γνωστά πλεονεκτήματα της ως (εύκολο monitoring, δυνατότητα αναστροφής), ενώ συγχρόνως αναστέλλεται η συγκόλληση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Η ασπιρίνη και η διπυρδαμόλη έχουν χρησιμοποιηθεί με σχετική επιτυχία, ενώ τα αποτελέσματα είναι σαφώς καλύτερα με το iloprost (ανάλογο της προστακυκλίνης, PGI₂), σε συνεχή στάγδην έγχυση που πρέπει να ξεκινήσει πριν τον ηπαρινισμό και να συνεχιστεί μέχρι την πλήρη αναστροφή με πρωταμίνη. Η αγγειοδιαστολή που προκαλεί το iloprost θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με κάποια αγγειοσυσπαστικά.

Πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ο βραχείας διάρκειας αναστολέας των υποδοχέων GPIIb/IIIa, tirofiban, σε δοσολογία: bolus 10g/kg 10min πριν τον ηπαρινισμό και στη συνέχεια σε συνεχή στάγδην έγχυση 0,1 gr/kg/h μέχρι 1 ώρα πριν το τέλος της CPB.

γ) Αντικατάσταση της ηπαρίνης με κάποια από τα παρακάτω αντιπηκτικά.

Hirudin: Είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, που δρα χωρίς να απαιτείται η παρουσία αντιθρομβίνης και προέρχεται από τους σιελογόνους αδένες βδέλλας. Πλεονεκτήματά της είναι η απουσία διασταυρούμενης αντίδρασης με το αντίσωμα της HIT, ο σχετικά μικρός χρόνος ημίσειας ζωής του (30-60 min, δεν απαιτείται αναστροφή) και η ικανότητα να εξουδετερώνει την θρομβίνη που βρίσκεται μέσα στο θρόμβο. Μειονεκτήματά της είναι η εξαρτώμενη από την νεφρική λειτουργία κάθαρσή της και η δραματική παράταση της απομάκρυνσης σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας όπως επίσης και η ανάγκη χρησιμοποίησης ειδικής εξέτασης για τον έλεγχο της αντιπηξίας (ecarin time, ECT > 400 sec).

Το συνθετικό ανάλογο της **Hirudin**, το **divalirudin**, έχει ακόμα μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής (25 min) και διασπάται από πρωτεάσες και την ίδια την θρομβίνη με αποτέλεσμα να μην εξαρτάται η απομάκρυνσή του από την κατάσταση λειτουργικότητας κάποιου συγκεκριμένου οργάνου.

Argatroban: Είναι ένας συνθετικός άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Η απομάκρυνσή του εξαρτάται από την ηπατικό μεταβολισμό, έχει χρόνο ημίσειας ζωής 24 min και έτσι δεν απαιτείται αναστροφή. Έχει χρησιμοποιηθεί το ACT για την εκτίμηση της αντιπηξίας.

Ancrod: Είναι μία πρωτεάση από δηλητήριο φιδιού που πρωτεολυτικά καταστρέφει το ινωδογόνο, το οποίο στη συνέχεια απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Έτσι μ' αυτό τον τρόπο δεν υπόστρωμα δράσης για θρομβίνη. Τα επίπεδα ινωδογόνου του πλάσματος για να υποστηρίξουν ασφαλή CPB, απαιτείται να μειωθούν στα 0,4-0,8 gr/L, κάτι που επιτυγχάνεται σε τουλάχιστον 12h μετά την έναρξη χορήγησης του Ancrod. Ο κίνδυνος μετεγχειρητικής αιμορραγίας είναι μεγάλος και απαιτείται η αποκατάσταση του ινωδογόνου με κρυσθαζήματα

ή FFP.

Το ηπαρινοειδές, Daparanoïd, έχει χρησιμοποιηθεί με σχετική επιτυχία το παρελθόν. Η διασταυρούμενη αντίδραση με τα HIT αντισώματα που φτάνει το 30%, ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής (15-20h), η απουσία παράγοντα αναστροφής και η δυσκολία στον έλεγχο της αντιπηξίας (απαιτείται anti-factor Xa measurment) καθιστούν τον παράγοντα δύσχρηστο. Επιπρόσθετα θρόμβωση του κυκλώματος και αιμορραγικές επιπλοκές συχνά εμφανίζονται.

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται λόγω της διασταυρούμενης αντίδρασης με τα HIT αντισώματα σε ποσοστό 90%.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΗΞΗΣ

Νόσος von Willebrand

Η νόσος von Willebrand είναι η πιο συχνή από τα κληρονομικά νοσήματα της πήξης. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου vWF, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12, με αποτέλεσμα ποιοτική ή ποσοτική ανεπάρκεια του παράγοντα von Willebrand (vWF). Ο παράγοντας vWF εξυπηρετεί δυο σημαντικές βιολογικές λειτουργίες:

1. την προσκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο
2. τη ρύθμιση του παράγοντα VIII στο πλάσμα (σταθεροποιεί την παραγωγή και επιτείνει την επιβίωση του παράγοντα VIII, συμμετέχει στην μεταφορά του, ρυθμίζει την δράση του).

Διακρίνονται επτά μορφές της νόσου, ανάλογα με την αντιγονικότητα και τη λειτουργικότητα του vWF.

Ο τύπος 1 είναι η πιο συχνή μορφή της νόσου και αφορά το 80% ασθενών με vWD, με συχνότητα 1-2: 1000 στο γενικό πληθυσμό. Οφείλεται σε ετεροζυγοτική ή μερική ποσοτική ανεπάρκεια του vWF. Τα επίπεδα του vWF βρίσκονται στο 50%, ενώ συνυπάρχει και ήπια δευτερογενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII. Έτσι η νόσος κλινικά εκδηλώνεται με ήπια αιμορραγική διάθεση ή είναι πλήρως ασυμπτωματική.

Ο τύπος 3 είναι η λιγότερη συχνή, αλλά και σοβαρότερη μορφή της νόσου, με συχνότητα 12-

15: 100.000 και ιδιαίτερα συχνή στο Ισραήλ και στη Σουηδία. Οφείλεται στη ομόζυγη ανεπάρκεια του vWF, με συνέπεια πλήρη απουσία ή βαριά ανεπάρκεια του vWF. Σε περιπτώσεις πλήρους απουσίας του vWF ο παράγοντας VIII έχει αυξημένη κάθαρση και επομένως χαμηλά επίπεδα, συνήθως λιγότερο από 5-10% του φυσιολογικού. Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν αυτόματες αιμορραγίες που αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το πεπτικό, τους βλεννογόνους και το δέρμα. Χαρακτηριστικές είναι οι αιμορραγίες μετά από εξαγωγή δοντιών ή μετά αμυγδαλεκτομή ή μετά τον τοκετό.

Εργαστηριακά ευρήματα

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός, ενώ ο χρόνος ροής μπορεί να είναι παρατεταμένος.

Ο PTT είναι συνήθως φυσιολογικός ή ήπια παρατεταμένος, εκτός από τις βαριές μορφές της νόσου (τύπος 3) όπου είναι έντονα παρατεταμένος λόγω ελαττωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII. Οι δοκιμασίες αυτές όμως δεν επαρκούν για τη διάγνωση της νόσου. Έτσι με την παρουσία κλινικών ευρημάτων απαιτείται:

1. ο αντιγονικός προσδιορισμός του vWF
2. ο λειτουργικός προσδιορισμός του vWF
3. ο προσδιορισμός της λειτουργικότητας του παράγοντα VIII
4. προσδιορισμός των πολυμερών του vWF

Θεραπεία

Στη βαριά μορφή της νόσου χορηγείται κρυσταλλικό θιξίμα. Στην ήπια μορφή της νόσου χορηγείται δεσμοπρεσσίνη (DDAVP). Ο μηχανισμός δράσης της δεσμοπρεσσίνης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται ότι δρα έμμεσα μέσω της διέγερσης των μονοκυττάρων που προκαλούν παραγωγή PAF (platelet activated factor) και έτσι αυξημένη έκκριση vWF.

Αιμορροφιλία Α

Αν και σχετικά σπάνιο, αποτελεί το πιο γνωστό κληρονομικό αιμορραγικό νόσημα και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του παράγοντα VIII. Η συχνότητα του επέρχεται σε 1-2 περιστατικά ανά 10.000 πληθυσμού.

Η αιμορροφιλία Α οφείλεται σε μετάλλαξη του

γονιδίου F8 που κωδικοποιεί τον παράγοντα VIII και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα X. Έτσι, η αιμορροφιλία Α κληρονομείται με φυλοσύνθετο χαρακτήρα και επομένως εκδηλώνεται κατά κανόνα στους άνδρες. Η άποψη ότι γυναίκες φορείς της αιμορροφιλίας Α (ή και της Β) δεν εμφανίζουν ποτέ συμπτώματα δεν είναι αληθής. Λόγω αδρανισμού του ενός από τα δύο χρωμοσώματα, μερικές γυναίκες φορείς εμφανίζουν επίπεδα παράγοντα VIII (ή και IX) συχνά μεταξύ 30% και 50%, έτσι τα άτομα αυτά είναι δυνατόν να εμφανίζουν αιμορραγική διάθεση ιδίως μετά από χειρουργική επέμβαση. Περίπου στο 1/3 ασθενών με αιμορροφιλία Α δεν ανευρίσκεται βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό λόγω ύπαρξης νέων (de novo) μεταλλάξεων.

Η ταξινόμηση της νόσου βασίζεται στα επίπεδα του παράγοντα στο πλάσμα. Αιμορροφιλία με επίπεδα παράγοντα <1% χαρακτηρίζεται ως βαριά, με επίπεδα 1-5% ως μέσης βαρύτητας και με επίπεδα >5% ως ήπια. Τα εργαστηριακά ευρήματα συμπεριλαμβάνουν την παρατάση του APTT, φυσιολογικές τιμές του PT, φυσιολογικό αριθμό των αιμοπεταλίων.

Η θεραπεία συμπεριλαμβάνει την χορήγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII καθώς και συνθετικών παραγόντων, όπως η δεσμοπρεσσίνη. Ορισμένοι ασθενείς (ένα ποσοστό 10-15%) αναπτύσσουν αντισώματα κατά του παράγοντα που χορηγείται θεραπευτικά.

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τα επίπεδα του παράγοντα στο πλάσμα, με κυρίαρχο σύμπτωμα την αιμορραγία: αίμαρθρο, αιματουρία, ενδομυϊκά αιματώματα.

Αιμορροφιλία Β

Νόσος σπανιότερη της αιμορροφιλίας Α, οφείλεται σε κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα IX και εμφανίζει συχνότητα 1:40.000. Ο παράγοντας IX είναι μία βιταμινο-Κ εξαρτώμενη πρωτεΐνη, παράγεται στο ήπαρ και ενεργοποιείται κυρίως από το σύμπλεγμα TF/VIIa και ενεργοποιεί τον παράγοντα X, συμμετέχοντας έτσι στη δημιουργία θρομβίνης. Η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με αυτή της αιμορροφιλίας Α. Αυτόματες εκχυμώσεις και υποτροπιάζοντα αίμαρθρα είναι

συχνά, αν και οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι συχνά ηπιότερες. Βαριά περιστατικά εμφανίζουν δραστηριότητα του IX < από 1% της φυσιολογικής δραστηριότητας, μέσης βαρύτητας περιστατικά 1-5% και ήπια περιστατικά 6-49 % της φυσιολογικής δραστηριότητας. Βαριά και μέσης βαρύτητας περιστατικά εμφανίζουν παράταση του APTT, ενώ ήπια περιστατικά μπορεί να εμφανίζουν φυσιολογικό APTT, ακόμη και αν παρουσιάζουν σοβαρή αιμορραγία.

Η θεραπεία συμπεριλαμβάνει την χορήγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα IX

ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το μικροαγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο (MHS-microangiopathic hemolytic syndrome) αποτελεί μια μεγάλη ετερογενή ομάδα νοσημάτων που συνοδεύονται από πολλά κοινά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, τα οποία συχνά αναφέρονται ως ευρήματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας με αποτέλεσμα ισχαιμία και δυσλειτουργία διαφόρων οργάνων και συστημάτων. Η δημιουργία των μικροθρόμβων οφείλεται κατά κύριο λόγο στη βλάβη του ενδοθηλίου και στην αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η θρομβοπενία αποτελεί σταθερό εύρημα του μικροαγγειοπαθητικού αιμολυτικού συνδρόμου και οφείλεται στην αυξημένη καταστροφή τους λόγω ενδοαγγειακής συσσώρευσης και η εργαστηριακή εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία κατακερματισμένων ερυθροκυττάρων (σχιστοκυττάρων). Το μικροαγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο παρατηρείται σε μεταστατικά καρκινώματα, βαριά προεκλαμψία (σύνδρομο HELLP), ερυθρεματώδη λύκο και άλλα ανοσολογικά νοσήματα. Στα χαρακτηριστικά νοσήματα του συνδρόμου περιλαμβάνονται το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (νόσος του Moschowitz).

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) χαρακτηρίζεται από θρομβοπενική πορφύρα,

θρομβωτικές εκδηλώσεις και αιμολυτική αναιμία. Η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων οφείλεται σε τοξίνες, ιούς, αυτοαντισώματα ή φάρμακα, με αποτέλεσμα την αυξημένη ενδοαγγειακή συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων οφείλεται στην παρουσία μεγάλου μοριακού βάρους πολυμερών του παράγοντα von Willebrand, τα οποία απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο μετά τη βλάβη του. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συσσώρευση των αιμοπεταλίων ελέγχεται από τη μεταλλοπρωτεϊνάση ADAMTS-13, η οποία αποκόπτει και αδρανοποιεί τα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand. Στην TTP η ADAMTS-13 ανεπαρκεί και επομένως υπάρχει αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων με επακόλουθο τη εναπόθεση διάσπαρτων αιμοπεταλιακών θρόμβων στην μικροκυκλοφορία και θρομβοπενία. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση είναι δευτεροπαθής και οφείλεται στον κατακερματισμό των ερυθροκυττάρων κατά τη διέλευση τους μέσα από μερικώς αποφραγμένα αγγεία.

Η νόσος εμφανίζεται κατά κανόνα σε ενήλικες και χαρακτηρίζεται από:

1. πυρετό
2. αιμολυτική αναιμία
3. αιμορραγία λόγω θρομβοπενίας
4. νεφρική ανεπάρκεια
5. νευρολογικές διαταραχές

Εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν: εικόνα μικροαγγειοπάθειας από το περιφερικό αίμα (σχιστοκύτταρα, θρομβοπενία), απουσία διαταραχών πήξης (φυσιολογικά PT, PTT, ινωδογόνο), ευρήματα αιμολυτικής αναιμίας (αναιμία, δυκτιοερυθροκύτταρα, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη LDH), υψηλά επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και των πολυμερών του παράγοντα αυτού. Στην επιβεβαίωση της νόσου συμβάλλει σημαντικά η μέτρηση των επιπέδων της ADAMTS-13.

Η θεραπεία περιλαμβάνει την πλασμαφαίρεση για την απομάκρυνση των πολυμερών του παράγοντα von Willebrand και την χορήγηση κορτιζόνης σε ανθεκτικές μορφές.

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ-ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ-ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το αιμολυτικό - ουραιμικό σύνδρομο (hemolytic uremic syndrome, HUS) χαρακτηρίζεται από αιμολυτική αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια και θρομβοπενία. Στο HUS ο κύριος στόχος των μικροθρόμβων είναι οι νεφροί, αλλά και άλλα όργανα όπως ο εγκέφαλος και το πάγκρεας. Η νόσος είναι συχνή σε παιδιά και εμφανίζει οξεία έναρξη μετά από προηγηθείσα λοίμωξη ή διαρροϊκό σύνδρομο. Στους ενήλικες το HUS μπορεί να εμφανιστεί μετά από τοκετό, κατά τη διάρκεια

αυτοάνοσου νοσήματος ή καρκίνου. Εργαστηριακά ευρήματα: εικόνα αιμολυτικής αναιμίας, λευκοκυττάρωση, ευρήματα μικροαγγειοπάθειας (σχιστοκύτταρα θρομβοπενία), αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, παράγοντα VIII και vWF, αυξημένη ουρία και κρεατινίνη ορού. Οι δοκιμασίες PT, APTT συνήθως είναι φυσιολογικές.

Η αντιμετώπιση του HUS είναι συμπτωματική. Αιμοκάθαρση είναι αναγκαία στα 3/4 των ασθενών, μέχρι ότου αποκατασταθεί η νεφρική λειτουργία.

ABSTRACT
Coagulation II
Nikolaos Tsotsolis

Bleeding disorders are generally categorized into defects of coagulation and fibrinolysis, defects of platelets, and defects of vascular integrity, but critically ill patients who are bleeding may have defects in multiple arms of the hemostatic system. Defective hemostasis may result in thrombosis as well as bleeding.

The coagulation system homeostasis is frequently impaired in trauma, septic and burn patients. Coagulation system dysfunction is characterized by activation of procoagulant pathways, enhanced fibrinolytic activity, and impairment of natural anticoagulants activity. Both thrombotic and fibrinolytic pathways are directly triggered proportionally to the extent of the injury and lead to the Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Syndrome. Disseminated Intravascular Coagulation is an important disorder that can originate from and cause damage to the microvasculature, that is characterized by the wide spread activation of coagulation with intravascular formation of fibrin, thrombotic occlusion of vessels, followed by derangement of oxygen supply to cells and tissues. There is good experimental and clinical evidence that the activation of coagulation and fibrin deposition contributes to multiple organ dysfunction and mortality in critically ill patients.

Recently, the Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis proposed a simple scoring system based on routinely available laboratory tests and established diagnostic criteria for the diagnosis of a stressed, but compensated hemostatic system (non-over DIC), as well as for the diagnosis of a stressed but decompensated hemostatic system (overt DIC).

Bleeding can occur when either platelet number or function is inadequate. Thrombocytopenias are classified as disorders of impaired production and increased destruction due to immunologic or nonimmunologic mechanism. The history provided important clues to the etiology of bleeding. The hereditary disorders produce deficiency or dysfunction of a single clotting factor, whereas the common acquired disorders usually cause multiple factor abnormalities. The hemophilias are the most common congenital bleeding disorders. Deficiencies of factor VIII (hemophilia A) and IX (hemophilia B) account for 85% and 12% of congenital bleeding diseases, respectively. The next most common inherited disorder is von Willebrand's disease.

Key Words: coagulation, Sepsis, Haemostasis, Cardiopulmonary Bypass, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gando S, Kameue T, Nanzaki S et al. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 1996; 76: 224-28
2. Γεωργούλης Ι.Ε. Αιμόσταση, διαγνωστικές και

- θεραπευτικές προσεγγίσεις. Θεσσαλονίκη, 2004
3. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE et al. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998, 24: 33-44
 4. Hinshaw LB, Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 1996, 24: 1072-78
 5. Duple CE Coagulopathy of sepsis. *Thromb Haemost* 2004, 91: 213-24
 6. Hardaway RM, Williams CH, Vasquez Y Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Semin Thromb Hemost* 2001, 27: 577-83
 7. Levi M, de Jonge E, Van der Poll T Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2003, 16: 43-7
 8. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001, 86(5): 1327-30.
 9. Bakhtiari K, Meijers J, de Jonge E, Levi M Prospective validation of the International Society on Thrombosis and Hemostasis scoring system for disseminated Intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004, 32: 2416-21
 10. Barret JP, Gomez PA Disseminated intravascular coagulation: a rare entity in burn injury *Burns* 2005, 31: 354-57
 11. Levi M Current understanding of disseminated intravascular coagulation *British Journal of Haematology*, 124: 567-76
 12. Levi M, van der Poll Coagulation in sepsis: all bag bite equally. *Crit Care* 2004, 8: 99-100
 13. Levi M, van der Poll T, ten Cate H, et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997, 27: 3-9
 14. Levi M, ten Cate H Disseminated intravascular coagulation *N Engl J Med* 1999, 431: 586-592
 15. Maslow A, Schwartz C. Cardiopulmonary Bypass-Associated coagulopathies and prophylactic therapy. In *Hematologic Issues in Anesthesia*. *Inter Anesth Clinics* 2004; 40:103-133
 16. Spiess BD. Coagulation and Cardiopulmonary Bypass. In *Thys DM, Hillel Z, Schwartz AG eds. Textbook of Cardiothoracic Anesthesiology*. NY: McGraw Hill: 2001: 378-403
 17. Paparella d, Brister JS, Buchanan RM. Coagulation disorders of Cardiopulmonary Bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1873-1881
 18. Communal EM, Van Cot ME. Heparin-Induced Thrombocytopenia. In *Hematologic Issues in Anesthesia*. *Inter Anesth Clinics* 2004; 40:27-45