



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αιμορραγικές διαταραχές, διάγνωση και θεραπεία

POST GRADUATE THESIS

Bleeding disorders, diagnosis and treatment

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Ζώη Βασιλική

Zoi Vasiliki

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Παύλου Ευθυμία

Pavlou Euthimia

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS
Bleeding disorders, diagnosis and treatment

NAME OF STUDENT

Zoi Vasiliki

Registration Number

dml21007

dml21007@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Pavlou Euthimia

SECOND SUPERVISOR

Kriebardis Anastasios

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 02/10/2023

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Παύλου Ευθυμία

2^{ος} Εξεταστής Κριεμπάρδης Αναστάσιος

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ζώη Βασιλική, με αριθμό μητρώου dml21007 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 02/10/2023 και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα

Ζώη Βασιλική

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους επιβλέποντες καθηγητές της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Αρχικά τον κ. Κριεμπάρδη Αναστάσιο, Αναπληρωτή Καθηγητή με γνωστικό αντικείμενο την "Εργαστηριακή Αιματολογία – Παθοφυσιολογία Διατήρησης Ερυθροκυττάρου και Αιμοδοσία", ο οποίος με καθοδήγησε στην επιλογή του θέματος. Στην συνέχεια την κ. Παύλου Ευθυμία, προϊσταμένη παραϊατρικών επαγγελμάτων στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο για την βοήθειά της σε ολόκληρο τον κύκλο σπουδών μου.

Αφιέρωσεις

Στην οικογένεια μου με αγάπη.

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	vi
Αφιερώσεις	vii
Συνομογραφίες	x
Περίληψη	xiii
Abstract	xiv
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	3
1.1 Η αιμόσταση	4
1.2 Διερεύνηση της αιμορραγίας.....	7
Κεφάλαιο 2: Αιμορραγικές διαταραχές	9
2.1 Είδη αιμορραγικών διαταραχών	9
2.2 Διάγνωση αιμορραγικών διαταραχών.....	10
2.3 Κλινική επεξεργασία	12
Κεφάλαιο 3: Σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές	14
3.1 Επιτολασμός των σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών	14
3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά των σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών	15
3.3 Διαχείριση σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αιμορραγικές διαταραχές και θεραπεία	23
4.1 Ανεπάρκεια α2-αντιπλασμίνης.....	23
4.2 Ανεπάρκεια αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1.....	25
4.3 Περίσσεια ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης	26
4.4 Περίσσεια ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ιστού	28
4.5 Επίκτητες διαταραχές της ινωδόλυσης	28
4.6 Ινωδόλυση σε αιμορραγία άγνωστης αιτίας	29
4.7 Το πλασμινογόνο και ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1	31
4.8 Σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές	33
4.9 Κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές.....	35
4.10 Φυσιολογική πήξη	37
4.11 Ελάττωμα σε αιμορραγική διαταραχή	38
4.12 Αιμορροφιλία A και B.....	38

4.12.1 Επίπτωση στον πληθυσμό	38
4.13 Διαγνωστικά ζητήματα σε ενήλικα με πιθανή αιμορραγική διαταραχή	45
4.13.1 Μη φυσιολογικά συμπτώματα αιμορραγίας	45
4.13.2 Αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες	49
4.13.3 Δοκιμασίες μη φυσιολογικής πήξης.....	49
4.14 Θρομβοπενία	52
4.15 Μη φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων.....	53
4.16 Κανονικές Αρχικές Αιματολογικές Εργαστηριακές Μελέτες	54
4.17 Θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές.....	55
4.17.1 Αιμοστατικές θεραπείες.....	56
4.17.2 Μετάγγιση αιμοπεταλίων	56
4.17.3 Αντικατάσταση παράγοντα πήξης.....	57
4.17.4 Μη μεταγγιζόμενες αιμοστατικές θεραπείες	59
Συμπεράσματα	60
Πίνακας Εικόνων.....	69
Πηγές Εικόνων	70

Συντομογραφίες

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

α2-AP: α2-plasmin inhibitor = αναστολέας α2-πλασμίνης

α2-M: α2-macroglobulin = α2-μακροσφαιρίνη

APC: Activated Protein C = ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

APTT: Activated Partial Thromboplastin Time: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

AT: Antithrombin = Αντιθρομβίνη

BAT: Bleeding Assessment Tool: εργαλείο αξιολόγησης αιμορραγίας

CPDs: Congenital Platelet Disorders = κληρονομικές διαταραχές των αιμοπεταλίων

CVS: Chorionic Villus Sampling: δειγματοληψία χοριακής λάχνης

DVT: Deep Vein Thrombosis = εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

ECLT: Euglobulin Clot Lysis Time = χρόνος λύσης θρόμβων ευγλοβουλίνης

ET: Essential Thrombocythemia: ουσιώδης θρομβοκυτταραιμία

FFP: Fresh Frozen Plasma = φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα

FII: Factor II = Παράγοντας II

FIIa: activated Factor II = ενεργοποιημένος Παράγοντας II

FVII: Factor VII = παράγοντας VII

FVIIa: Factor VIIa = ενεργοποιημένος Παράγοντας VII

FVIII: Factor VIII = παράγοντας VIII

FVIIIa: activated Factor VIII = ενεργοποιημένος παράγοντας VIII

FVa: activated Factor V = ενεργοποιημένος παράγοντας V

FX: Factor X = παράγοντας X

FXa: activated Factor X = ενεργοποιημένος παράγοντας X

FXI: Factor XI = παράγοντας FXI

FXIII: Factor XIII = παράγοντας FXIII

FXIIIa: activated Factor XIII = ενεργοποιημένος παράγοντας XIII

FIX: Factor IX = παράγοντας IX

ISTH: International Society of Trombosis and Haemostasis = Διεθνής Οργανισμός Θρόμβωσης και Ομοιόστασης

ITP: Immune Thrombocytopenic Purpura = ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα

MASAC: Medical and Scientific Advisory Council = Ιατρικό και Επιστημονικό Συμβούλιο

NHF: National Hemophilia Foundation = Εθνικό Ίδρυμα Αιμορροφιλίας

TA: Tranexamic Acid = τρανεξαμικό οξύ

TAFI: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor = αναστολέας της ενεργοποιήσιμης από τη ρομβίνη ινοδύλυσης

TF: Tissue Factor = ιστικός παράγοντας

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor = Αναστολέας μονοπατιού ιστικού παράγοντα

TF-FVIIa: Tissue Factor/coagulation Factor VIIa = ιστικός παράγοντας/παράγοντας πήξης VIIa

tPA: tissue-type Plasminogen Activator = ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστικού τύπου

PAI-1: Plasminogen Activator type 1 Inhibitor = αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1

PCCs: Prothrombin Complex Concentrates = Συμπυκνώματα συμπλόκου προθρομβίνης

PFA: Analysis of Platelet Function = ανάλυση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων

PLGD: Plasminogen deficiency or hypoplasminogenemia = Ανεπάρκεια πλασμινογόνου ή υποπλασμινογοναιμία

PT: Prothrombin Time = χρόνος προθρομβίνης

PTT: Partial Thromboplastin Time = μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης

PUBS: Percutaneous umbilical cord blood sampling = Διαδερμική δειγματοληψία ομφαλικού αίματος

PV: Polycythemia vera

QPD: Quebec platelet disorder = διαταραχή των αιμοπεταλίων του Quebec

RBDS: Rare bleeding disorders = Σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές

RCDS: Rare coagulation disorders = Σπάνιες διαταραχές πήξης

ROTEM: rotational thromboelastometry = περιστροφική θρομβοελαστομετρία

uPA: urokinase Plasminogen Activator = ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης

VIII: Factor VIII = παράγοντας VIII

VWF: von Willebrand Factor = παράγοντας von Willebrand

XI: Factor XI = παράγοντας XI

XIII: Factor XIII = παράγοντας XIII

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι αιμορραγικές διαταραχές είναι μια ομάδα παθήσεων που προκύπτουν όταν το αίμα δεν μπορεί να πήξει σωστά. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα με αιμορραγικές διαταραχές εμφανίζουν εκτεταμένη αιμορραγία μετά από τραυματισμό, στην εμμηνόρροια, στο τραύμα ή σε περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων. Σε πολλές περιπτώσεις, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, οι ασθενείς βιώνουν αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις, τους μύες ή σε άλλα μέρη του σώματός τους.

Σκοπός: Η παρουσίαση των αιμορραγικών διαταραχών και η διερεύνηση των διαγνωστικών μεθόδων και των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση έγκυρων επιστημονικών βάσεων δεδομένων με την χρήση συγκεκριμένων όρων, όπως: “bleeding disorders”, “hemophilia”, “diagnostic tools” και “therapeutic treatment” και χρονικό όριο δημοσίευσης τα τελευταία 10 χρόνια.

Αποτελέσματα: Για την διάγνωση μιας αιμορραγικής διαταραχής απαιτείται η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς. Ενήλικες με αιμορραγικές διαταραχές που δεν έχουν διαγνωστεί μπορεί παρουσιάζονται αρχικά στον πάροχο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας με ασυμπτωματικές αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες ή με μη φυσιολογικά συμπτώματα αιμορραγίας.

Συμπεράσματα: Στην περίπτωση αιμορραγικών διαταραχών η θεραπεία καθορίζεται από τη συγκεκριμένη διάγνωση. Ορισμένες χρόνιες διαταραχές του αίματος δεν έχουν ειδική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτούν θεραπεία κατά τη διάρκεια οξέων περιστατικών. Το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να είναι προετοιμασμένο να αναγνωρίζει τα πιθανά χαρακτηριστικά μιας υποκείμενης αιμορραγικής διαταραχής, έτσι ώστε να ξεκινήσει μια σωστή επεξεργασία και, σε ορισμένες περιπτώσεις, θεραπεία, ιδιαίτερα εάν υπάρχει ενεργή αιμορραγία.

Λέξεις-κλειδιά: αιμορραγικές διαταραχές, αιμορροφιλία, διαγνωστικά εργαλεία, θεραπεία.

Abstract

Introduction: Bleeding disorders are a group of conditions that arise when blood cannot clot properly. As a result, people with bleeding disorders experience extensive bleeding after injury, in menstruation, trauma or in cases of surgery. In many cases, depending on the severity of the disease, patients experience spontaneous bleeding in their joints, muscles, or other parts of their body.

Aim: To present bleeding disorders and explore diagnostic methods and available treatment options.

Methodology: A literature review of valid scientific databases was performed using specific terms. as: “bleeding disorders”, “hemophilia”, “diagnostic tools” and “therapeutic treatment” and publication date in the last 10 years.

Results: The diagnosis of a bleeding disorder requires careful taking of the patient's medical history. Adults with undiagnosed bleeding disorders may initially present to the primary care provider with asymptomatic hematological laboratory abnormalities or with abnormal bleeding symptoms.

Conclusions: In the case of bleeding disorders treatment is determined by the specific diagnosis. Some chronic blood disorders have no specific treatment but may require treatment during acute events. Medical and nursing staff should be prepared to recognize the possible characteristics of an underlying bleeding disorder so that proper treatment and, in some cases, therapy can be initiated, particularly if there is active bleeding.

Keywords: bleeding disorders, hemophilia, diagnostic tools, therapeutic treatment.

Πρόλογος

Η αιμόσταση είναι η διαδικασία με την οποία ανακόπτεται η αιμορραγία μετά από τραυματισμό των αιμοφόρων αγγείων. Πρόκειται για μια διαδικασία η οποία περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων, των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης. Ένα ελάττωμα σε οποιαδήποτε από αυτές τις φάσεις της πήξης μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικό πρόβλημα ή αλλιώς σε αιμορραγική διαταραχή, η οποία μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη. Αυτή η διαδικασία της πήξης είναι ένας συνδυασμός κυτταρικών και βιοχημικών γεγονότων που λειτουργούν από κοινού για να διατηρήσουν το αίμα σε ρευστή κατάσταση μέσα στα αγγεία και να αποτρέψουν την απώλεια αίματος μετά από τραυματισμό με το σχηματισμό θρόμβων αίματος (Bick, 2002).

Οι θρόμβοι αίματος διαλύονται τελικά από το ινωδολυτικό σύστημα, ένα πολύπλοκο αλλά καλά ρυθμιζόμενο σύστημα που εξαρτάται επίσης από διάφορα άλλα πρόσθετα συστήματα. Η αλληλεπίδραση αυτών των συστημάτων περιλαμβάνει τη συστολή του τοιχώματος των αγγείων, την προσκόλληση και τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την πήξη του αίματος, το ινωδολυτικό σύστημα, το σύστημα της κίνησης, τους φυσικούς αναστολείς των παραγόντων πήξης και το σύστημα του συμπληρώματος. Συνολικά, υπάρχει μια λεπτή ελεγχόμενη ισορροπία μεταξύ του σχηματισμού και της διάλυσης ενός θρόμβου αίματος κατά τη διάρκεια της αιμοστατικής διαδικασίας. Η διαταραχή αυτής της μοναδικής ισορροπίας μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ή θρόμβωση (Goodnight & Hathway, 2001).

Για κάθε φάση της αιμόστασης υπάρχουν διαγνωστικές εξετάσεις που βοηθούν στη διάκριση μιας διαταραχής των αιμοπεταλίων από μια διαταραχή της πήξης. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εξέταση για τη διάγνωση διαταραχών του αίματος είναι η γενική εξέταση αίματος. Η γενική εξέταση αίματος εξετάζει τους τρεις τύπους κυττάρων του αίματος και καθορίζει εάν οι τιμές για κάποιο από αυτά είναι αυξημένες ή μειωμένες ή εάν έχουν προσβληθεί περισσότερο από ένα κύτταρο του αίματος. Στην γενική εξέταση αίματος μπορεί επίσης να περιλαμβάνεται ένα επίχρισμα αίματος, με μικροσκοπική εξέταση που παρέχει πρόσθετες χρήσιμες πληροφορίες (Bashawri & Ahmed, 2007).

Για προβλήματα αιμορραγίας ή πήξης πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος πήξης, οι οποίες περιλαμβάνουν τον χρόνο προθρομβίνης (PT) και τον μερικό χρόνο θρομβοπλαστίνης (PTT). Εάν ο PT ή ο PTT είναι παρατεταμένος, αυτό υποδεικνύει ότι υπάρχουν

αυξημένες πιθανότητες αιμορραγίες κι επομένως απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση (Δερβενούλας, 2002).

Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί για την διάγνωση μιας αιμορραγικής διαταραχής απαιτείται η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς. Ένα καλό λεπτομερές και ολοκληρωμένο ιστορικό είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης αιμορραγικού προβλήματος. Στην περίπτωση αιμορραγικών διαταραχών η θεραπεία καθορίζεται από τη συγκεκριμένη διάγνωση. Ορισμένες χρόνιες διαταραχές του αίματος δεν έχουν ειδική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτούν θεραπεία κατά τη διάρκεια οξέων περιστατικών (Δερβενούλας, 2002).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των αιμορραγικών διαταραχών και η διερεύνηση των διαγνωστικών μεθόδων και των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές της αιμορραγίας είναι μια ομάδα παθήσεων που προκύπτουν όταν το αίμα δεν μπορεί να πήξει σωστά. Στη φυσιολογική πήξη, τα αιμοπετάλια, ένας τύπος κυττάρων του αίματος, συγκολλούνται μεταξύ τους και σχηματίζουν ένα πώμα στο σημείο ενός τραυματισμένου αιμοφόρου αγγείου. Οι πρωτεΐνες στο αίμα που ονομάζονται παράγοντες πήξης αλληλεπιδρούν στη συνέχεια για να σχηματίσουν έναν θρόμβο ινώδους, ουσιαστικά ένα πώμα, το οποίο συγκρατεί τα αιμοπετάλια στη θέση τους και επιτρέπει την επούλωση στο σημείο του τραυματισμού, ενώ παράλληλα εμποδίζει τη διαφυγή του αίματος από το αιμοφόρο αγγείο (Rinder, 2003).

Ενώ η υπερβολική πήξη μπορεί να οδηγήσει σε καταστάσεις όπως οι καρδιακές προσβολές και τα εγκεφαλικά επεισόδια, η αδυναμία σχηματισμού θρόμβων μπορεί επίσης να είναι πολύ επικίνδυνη, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αιμορραγία. Η αιμορραγία μπορεί να προκύψει είτε από πολύ λίγα ή μη φυσιολογικά αιμοπετάλια, είτε από μη φυσιολογικές ή χαμηλές ποσότητες πρωτεϊνών πήξης, είτε από μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία (Rinder, 2003).

Οι αιμορραγικές διαταραχές είναι μια ομάδα παθήσεων που προκύπτουν όταν το αίμα δεν μπορεί να πήξει σωστά. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα με αιμορραγικές διαταραχές εμφανίζουν εκτεταμένη αιμορραγία μετά από τραυματισμό, στην εμμηνόρροια, στο τραύμα ή σε περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων. Σε πολλές περιπτώσεις, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, οι ασθενείς βιώνουν αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις, τους μύες ή σε άλλα μέρη του σώματός τους (Δερβενούλας, 2002).

Η ελλειμματική πήξη προκύπτει από την ανεπάρκεια συστατικών του αίματος, όπως οι πρωτεΐνες πήξης ή/και τα αιμοπετάλια. Το σώμα παράγει 13 διαφορετικές πρωτεΐνες πήξης, που ονομάζονται επίσης παράγοντες πήξης. Εάν κάποιος από αυτούς τους παράγοντες πήξης λείπει ή δεν λειτουργεί σωστά, μπορεί να προκύψει μια αιμορραγική διαταραχή. Οι αιμορραγικές διαταραχές είναι αρκετά σπάνιες και ορισμένες αιμορραγικές διαταραχές, όπως η αιμορροφιλία, μπορεί να είναι συγγενείς (κληρονομικές) ή επίκτητες. Οι συγγενείς αιμορραγικές διαταραχές προκαλούνται από ελλείμματα ή βλάβες στα γονίδια και υπάρχουν κατά τη γέννηση. Μπορεί να κληρονομηθούν ή να εμφανιστούν λόγω

νέας γενετικής μετάλλαξης χωρίς προηγούμενο οικογενειακό ιστορικό. Οι επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές είναι αυτές που αναπτύσσονται μετά τη γέννηση ή εμφανίζονται αυτόματα σε ένα άτομο χωρίς προηγούμενο οικογενειακό ιστορικό (Ράπτης, 2007).

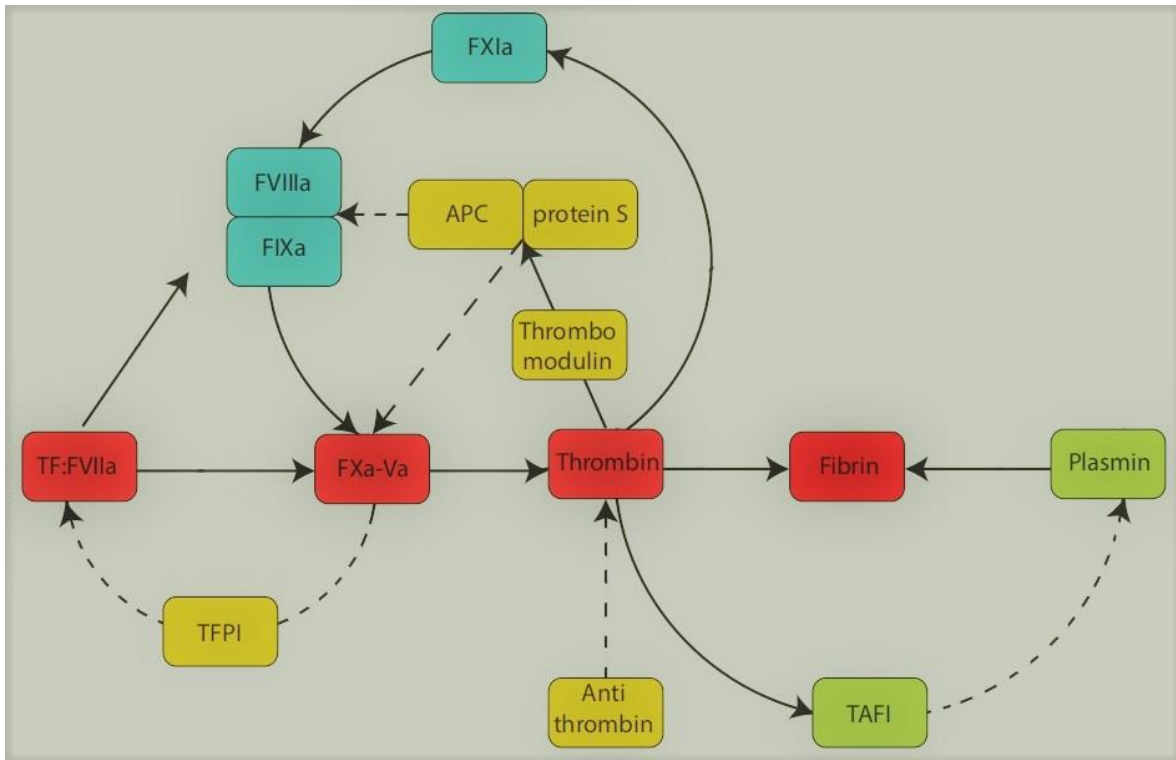
1.1 Η αιμόσταση

Η αιμόσταση είναι η ουσιαστική φυσιολογική διαδικασία της αλλαγής του αίματος από υγρό σε στερεό σε να σχηματίσει έναν θρόμβο αίματος και να σταματήσει την αιμορραγία. Η διαδικασία σχηματισμού θρόμβων αίματος είναι το αποτέλεσμα μιας λεπτής ισορροπίας μεταξύ αντιπηκτικών και προπηκτικών παραγόντων. Υπάρχουν τρεις διακριτές φάσεις που μπορούν να περιγραφούν, η πρωτογενής αιμόσταση, η δευτερογενής αιμόσταση και η ινωδόλυση (Ράπτης, 2007).

Η πρωτογενής αιμόσταση είναι το πρώτο βήμα μετά τη ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου. Προκύπτει από σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αιμοπεταλίων, τοιχώματος αγγείου και συγκολλητικών πρωτεϊνών που οδηγούν στο σχηματισμό ενός αρχικού αιμοπεταλιακού βύσματος, καθώς τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στην κατεστραμμένη περιοχή του ενδοθηλίου με τη βοήθεια του παράγοντα von Willebrand (VWF). Στη συνέχεια, θα συμβεί συσσώρευση αιμοπεταλίων λόγω της αυτοκρινούς ενεργοποίηση άλλων αιμοπεταλίων τα οποία υφίστανται αλλαγή σχήματος και κατά συνέπεια σχηματίζουν ένα βύσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια. Ταυτόχρονα, ο ιστικός παράγοντας (TF) που βρίσκεται στο υποενδοθήλιο θα εκτίθεται και κατά συνέπεια ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης που οδηγεί στη δημιουργία της θρομβίνης. Αποτελεί μέρος της δευτερογενούς αιμόστασης και διακρίνεται σε τρεις φάσεις, την φάση έναρξης, τη φάση διάδοσης και τη φάση τερματισμού (Ράπτης, 2007).

Η φάση έναρξης ξεκινά με την απελευθέρωση του TF, που ενεργοποιεί τον παράγοντα VII (FVII). Ο ενεργοποιημένος FVII (FVIIa) ενεργοποιεί τον παράγοντα FX σε FXa. Ο FXa ενεργοποιεί τον παράγοντα FV και στη συνέχεια μαζί με τον FVa τον FII (προθρομβίνη) για να σχηματίσει θρομβίνη (FIIa). Μόλις σχηματιστεί η θρομβίνη, ενεργοποιεί το ινωδογόνο για να σχηματίσει το ινώδες και ενεργοποιεί τον παράγοντα FXIII σε FXIIIa. Το FXIIIa είναι απαραίτητο για τον σχηματισμό ενός συμπαγούς δικτύου ινώδους, καθώς διασυνδέει ίνες ινώδους σχηματίζοντας τελικά ένα σταθερό θρόμβο αιμοπεταλίων-ινώδους (Ράπτης, 2007).

Η θρομβίνη που σχηματίζεται κατά τη φάση της έναρξης δεν είναι επαρκής για το σχηματισμό ενός σταθερού θρόμβου και ενεργοποιεί τη φάση διάδοσης, μέσω της ενεργοποίησης των παραγόντων FXI και FVIII. Επιπλέον, ο TF-FVIIa ενεργοποιεί τον FIX. Η φάση διάδοσης μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί μέσω του FXII. Ωστόσο, αυτή η οδός δεν είναι σημαντική για την αιμορραγία, αλλά μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην παθογένεια της θρόμβωσης (Ράπτης, 2007).



Εικόνα 1: Ο καταρράκτης πήξης. Κόκκινο: φάση έναρξης. Μπλε: φάση διάδοσης. Πράσινο: Ινωδόλυση. Κίτρινο: αντιπηκτικοί παράγοντες. Πλήρεις γραμμές είναι διεγερτικές, οι διακεκομμένες

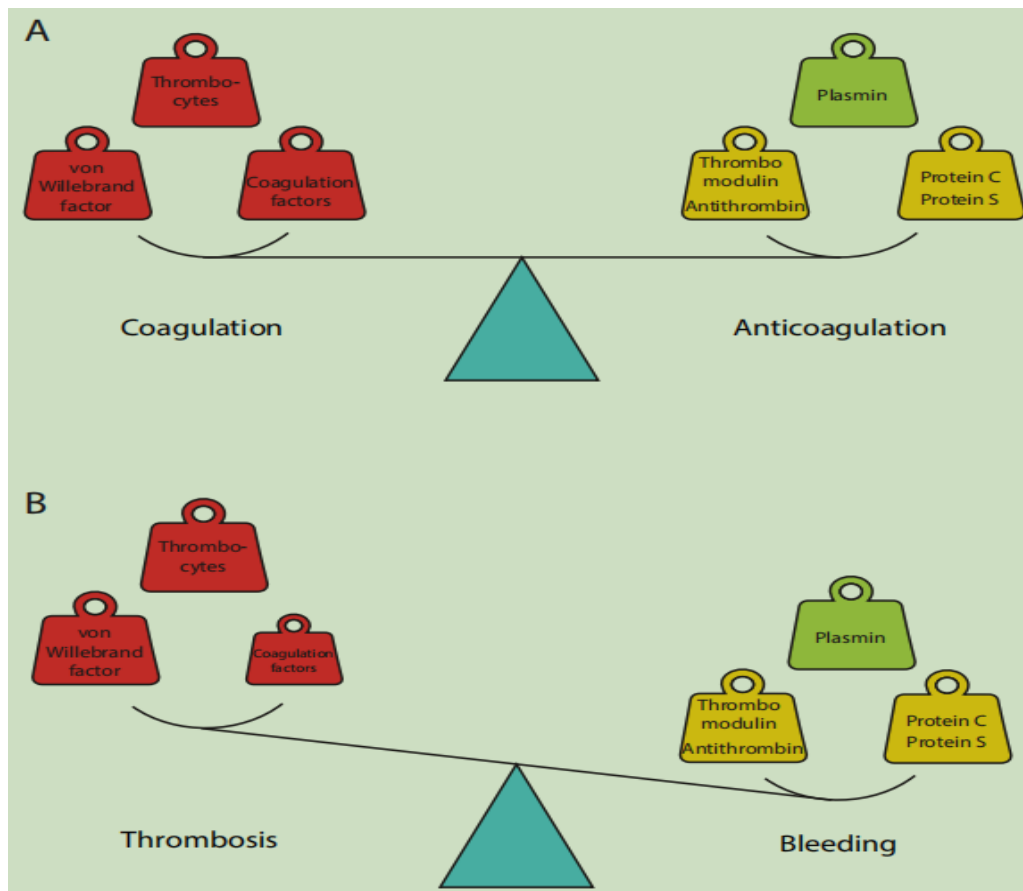
ν
ε
ς

Για να αποφευχθεί ο απεριόριστος σχηματισμός θρόμβων και η συστηματική πήξη μετά από την έναρξη, η παραγωγή θρομβίνης αναστέλλεται από διάφορους βρόχους αρνητικής ανάδρασης, οι οποίοι απεικονίζονται με κίτρινο χρώμα στην Εικόνα 1. Η αντιθρομβίνη (AT) είναι αναστολέας για τα περισσότερα από τα ένζυμα που παράγονται κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης της πήξης, ιδίως για τα FIIa και FXa. Επιπλέον, η θρομβίνη

ε
ί
ν
α
ι
5
α
ν
α
σ

δεσμεύει στη θρομβομοντουλίνη, οδηγώντας στην απώλεια των προπηκτικών δραστηριοτήτων της θρομβίνης, καθώς το σύμπλοκο θρομβίνης-θρομβομοδουλίνης ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) (Dahlback, 2000).

Στη συνέχεια, η APC αδρανοποιεί τον FVIIIa και τον FVa. Η πρωτεΐνη S είναι ένας σημαντικός συμπαράγοντας για αυτή την αντίδραση. Τέλος, ο αναστολέας του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα (TFPI) αναστέλλει τον TF-FVIIa, μια αλληλεπίδραση που εξαρτάται από τον FXa (Dahlback, 2000).



Εικόνα 2: Α. Αιμοστατική ισορροπία: Σε μια φυσιολογική κατάσταση, το αιμοστατικό σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία και ρυθμίζεται καλά από τους προπηκτικούς και αντιπηκτικούς παράγοντες. Β. Διαταραχή της αιμόστασης που προκαλείται από την ανεπάρκεια παραγόντων πήξης, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας: Εάν ένας από τους παράγοντες του συστήματος δεν λειτουργεί σωστά, το αιμοστατικό σύστημα μπορεί να διαταραχθεί με αποτέλεσμα τον κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης (Πηγή: Dahlback, 2000).

Η ινωδόλυση είναι η διαδικασία διαλυτοποίησης του θρόμβου ινώδους. Το βασικό συστατικό της ινωδόλυσης είναι η πλασμίνη, μια πρωτεάση σερίνης που αποικοδομεί το δίκτυο ινώδους. Το ζυμογόνο πλασμινογόνο είναι το προένζυμο για την πλασμίνη και

μπορεί να μετατραπεί από τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστικού τύπου (tPA) ή τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA). Μόλις σχηματιστεί, η πλασμίνη διασπά το ινώδες, παράγοντας προϊόντα αποικοδόμησης του ινώδους, όπως τα d-dimers (d-διμερή). Οι αναστολές αυτής της διαδικασίας υπάρχουν για τη ρύθμιση της ινοδωλυτικής οδού. Ο κύριος φυσιολογικός αναστολέας της πλασμίνης είναι το α2-AP (α2-plasmin inhibitor, αναστολέας α2-πλασμίνης). Ο αναστολέας της ενεργοποίησής από τη ρομβίνη ινοδώλυσης (TAFI) εξασθενεί την παραγωγή πλασμίνης αφότου ενεργοποιηθεί από τη θρομβομοδουλίνη που συνδέεται με τη θρομβίνη, την ελεύθερη θρομβίνη ή πλασμίνη. Ο TAFI απομακρύνει τα καρβοξυ-τελικά κατάλοιπα λυσίνης από το ινώδες, με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή πλασμίνης και σταθεροποίηση των θρόμβων που περιέχουν ινώδες (Dahlback, 2000).

Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) είναι αναστολέας της tPA και της uPA. Όλα τα μονοπάτια που περιγράφηκαν παραπάνω είναι αλληλένδετα και συμβαίνουν παράλληλα μεταξύ τους. Σε μια φυσιολογική κατάσταση, το αιμοστατικό σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία και ρυθμίζεται καλά από τους προπηκτικούς και αντιπηκτικούς παράγοντες (Εικόνα 2A). Εάν ένας από τους παράγοντες του συστήματος δεν λειτουργεί σωστά, το αιμοστατικό σύστημα μπορεί να διαταραχθεί με αποτέλεσμα τον κίνδυνο αιμορραγίας (Εικόνα 2B) ή θρόμβωσης (Dahlback, 2000).

1.2 Διερεύνηση της αιμορραγίας

Η διερεύνηση της αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική λήψη του ιστορικού, κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις. Το ιστορικό του ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει περιγραφή της αιμορραγίας και τις συνθήκες κάτω από τις οποίες συνέβη η αιμορραγία. Ακόμη, ο ιατρός θα πρέπει να διαπιστώσει εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αιμορραγίας (Rinder, 2003).

Η κλινική εξέταση μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την προέλευση της αιμορραγίας και να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ αιμορραγίας από μικρά αγγεία, όπως είναι η πετεχειώδης (στικτή) αιμορραγία, και αιμορραγίας από μεγάλα αγγεία η οποία, συνήθως, προκαλεί αιματώματα και πορφύρα (μεγάλες εκχυμώσεις) (Ράπτης, 2007).

Αιμορραγία από μικρά αγγεία του δέρματος, των βλεννογόνων ή του γαστρεντερικού σωλήνα (Γ.Ε.Σ.) τείνει να παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία, ποιοτικά ελλείμματα των αιμοπεταλίων, αγγειακές διαταραχές και νόσο του von Willerbrand (Ράπτης, 2007).

Η αιμορραγία από μεγάλα αγγεία, που συμβαίνει σε συμπαγή όργανα, αρθρώσεις ή μυς, όπως είναι η αιμοφιλία Α ή Β, σχετίζεται συχνότερα με έλλειψη παραγόντων της πήξης. Όπως προαναφέρθηκε, πολλές φορές, για την αρχική εκτίμηση της αιμορραγίας, είναι χρήσιμες οι αδρές εργαστηριακές εξετάσεις αποκλεισμού, οι οποίες αφορούν τη γενική αίματος, τον ΡΤ και το ΡΤΤ, με τον οποίο ανιχνεύονται οι καταστάσεις έλλειψης των παραγόντων VIII, IX και XI και οι παράγοντες έναρξης της ενδογενούς οδού (Ράπτης, 2007).

Οι διαταραχές της κοινής οδού συνεπάγονται αύξηση τόσο του χρόνου προθρομβίνης, όσο και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Μία άλλη διαθέσιμη εξέταση, σε περίπτωση αιμορραγίας, είναι ο χρόνος θρομβίνης, με τον οποίο μετράται κατευθείαν η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες με την προσθήκη εξωγενούς θρομβίνης και εκτιμώνται η συγκέντρωση και η λειτουργική ικανότητα του ινωδογόνου. Ο χρόνος ροής παρατείνεται από τη θρομβοκυτταροπενία (αιμοπετάλια < 100.000/μl) και από ποιοτικά ελλείμματα των αιμοπεταλίων (Rinder, 2003).

Κεφάλαιο 2: Αιμορραγικές διαταραχές

2.1 Είδη αιμορραγικών διαταραχών

Η **ουδετεροπενία** είναι ένας μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων. Τα ουδετερόφιλα είναι ένα σημαντικό μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος που συμβάλλει στην καταπολέμηση των βακτηριακών λοιμώξεων. Η πιο κοινή αιτία ουδετεροπενίας είναι η χημειοθεραπεία που χορηγείται για τη θεραπεία του καρκίνου. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν την αυτοάνοση ουδετεροπενία, το σύνδρομο Shwachman-Diamond και την κυκλική ουδετεροπενία (Bick, 2002).

Η **αναιμία** προκύπτει από μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοσφαιρίνης, της πρωτεΐνης που μεταφέρει οξυγόνο. Η αναιμία μπορεί να προκύψει από έλλειψη σιδήρου, δρεπανοκυτταρική νόσο ή μεσογειακή αναιμία, καθώς και από μια σειρά άλλων καταστάσεων και ασθενειών (Bick, 2002).

Η **Polycythemia vera (PV)** είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο μυελός των οστών παράγει υπερβολικό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτή η αύξηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων (Bick, 2002).

Η **ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα (ITP)** είναι μια κατάσταση κατά την οποία τα αιμοπετάλια χαρακτηρίζονται ως «ξένα» και, ως εκ τούτου, καταστρέφονται. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πολύ χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και αιμορραγία (Goodnight & Hathway, 2001).

Η **θρομβοκυττάρωση** αναφέρεται σε αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων. Αν και τις περισσότερες φορές, ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων προκαλείται από κάτι άλλο και θα βελτιωθεί όταν βελτιωθεί η υποκείμενη κατάσταση, υπάρχουν περιπτώσεις όπως η ουσιώδης θρομβοκυτταραιμία (ET), όπου ο μυελός των οστών παράγει εξαιρετικά υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβου αίματος και μερικές φορές αιμορραγίας (Goodnight & Hathway, 2001).

Η **αιμορροφιλία** είναι μια κληρονομική πάθηση που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες ποσότητες προπηκτικών παραγόντων, με αποτέλεσμα την εύκολη αιμορραγία.

Οι **θρόμβοι αίματος (θρόμβωση)** μπορεί να εμφανιστούν οπουδήποτε στο σώμα. Στον εγκέφαλο, ονομάζεται εγκεφαλικό επεισόδιο, στην καρδιά, ονομάζεται καρδιακή προσβολή (ή έμφραγμα του μυοκαρδίου), ενώ η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT)

αναφέρεται συνήθως σε θρόμβους αίματος στα χέρια ή στα πόδια (Goodnight & Hathway, 2001).

2.2 Διάγνωση αιμορραγικών διαταραχών

Η προσεκτική και ενδεδειγμένη κλινική αξιολόγηση επιτρέπει την υιοθέτηση ενός λογικού σχεδίου εργαστηριακής διερεύνησης. Η χρήση αυτών των εξετάσεων δεν υποκαθιστά ποτέ την κλινική εκτίμηση, διότι υπάρχουν ενδείξεις ότι οι διαγνωστικές εξετάσεις δεν βοηθούν στην πρόβλεψη μιας αιμορραγικής διαταραχής, ιδίως όταν εφαρμόζονται αδιακρίτως (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Για κάθε φάση της αιμόστασης υπάρχουν διαγνωστικές εξετάσεις που βοηθούν στη διάκριση μιας διαταραχής των αιμοπεταλίων από μια διαταραχή της πήξης. Οι εξετάσεις αυτές περιλαμβάνουν γενική αίματος (γενική αίματος) για την εκτίμηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, τη συχνά αγνοούμενη εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος, το χρόνο προθρομβίνης (PT), το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), το χρόνο θρομβίνης και το χρόνο αιμορραγίας ή την ανάλυση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (PFA) (Kitchen & Makris, 2005).

Το PFA-100 είναι ένα όργανο που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της συνολικής αντίδρασης των αιμοπεταλίων. Το PFA-100 είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στην παρουσία ασπιρίνης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής θεραπείας. Χρησιμοποιείται επίσης για τον έλεγχο των ασθενών για τη νόσο Von Willebrand, καθώς και για διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (Kitchen & Makris, 2005).

Η γενική αίματος θα αποκαλύψει ανωμαλίες στον αριθμό των αιμοπεταλίων και το φιλμ αίματος θα δείξει τη μορφολογία των αιμοπεταλίων, θα αποκλείσει την πιθανότητα συστηματικής νόσου και άλλων αιματολογικών διαταραχών. Η ενδογενής οδός της πήξης αξιολογείται με το APTT (φυσιολογική τιμή 25-38 δευτερόλεπτα), ώστε να ανιχνεύονται τυχόν ανωμαλίες. Ο χρόνος προθρομβίνης (φυσιολογική τιμή 10-14 δευτερόλεπτα), αξιολογεί την εξωγενή οδό πήξης και τη δημιουργία ινώδους, που ανιχνεύεται με το χρόνο θρομβίνης (φυσιολογική τιμή 15-19 δευτερόλεπτα). Τα φυσιολογικά όρια ελέγχου διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Ο χρόνος αιμορραγίας (φυσιολογική τιμή 3-9 λεπτά) ή το PFA-100 ανιχνεύουν μια ανωμαλία της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, είναι πολύ σημαντικό να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής δεν λαμβάνει φάρμακα, όπως ασπιρίνη, για παράδειγμα, τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα να παρατείνεται ο χρόνος αιμορραγίας και να επηρεάζεται το αποτέλεσμα του PFA-100. Παρόλο που ο χρόνος αιμορραγίας χρησιμοποιείται κλινικά εδώ και σχεδόν έναν αιώνα και έχει τροποποιηθεί αρκετές φορές σε προσπάθειες βελτίωσης της αξιοπιστίας, είναι η λιγότερο αξιόπιστη από τις εξετάσεις διαλογής (Kitchen & Makris, 2005).

Ένα σαφές πλεονέκτημα είναι ότι πρόκειται για μια απλή δοκιμασία της φυσικής αιμόστασης, συμπεριλαμβανομένης της συμβολής του τοιχώματος του αγγείου. Αποφεύγονται επίσης πιθανά αντιπηκτικά τεχνήματα. Ωστόσο, η δοκιμασία δεν συσχετίζεται απαραίτητα καλά με τον κίνδυνο αιμορραγίας, οπότε ένα ακριβές κλινικό ιστορικό είναι ιδιαίτερα σημαντικό (Kitchen & Makris, 2005).

Στόχος των δοκιμών διαλογής είναι, επομένως, να αποκαλύψουν σε γενικές γραμμές την πηγή του προβλήματος και, κατά συνέπεια, να ζητήσουν περαιτέρω διερεύνηση. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι εξετάσεις αιμόστασης δεν είναι μόνο πολυάριθμες, αλλά ταυτόχρονα και δαπανηρές. Οι εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να κατευθύνονται μόνο από την αρχική κλινική εντύπωση και τα αποτελέσματα των βασικών διαγνωστικών εξετάσεων, διαφορετικά θα σπαταληθεί πολύς χρόνος, προσπάθεια και οικονομικοί πόροι (Goodnight & Hathway, 2001).

Οι εξειδικευμένες εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, μελέτες ανάμειξης σε περίπτωση παθολογικού PT ή aPTT για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη φύση της βλάβης. Εάν όλες οι βασικές εξετάσεις διαλογής είναι φυσιολογικές, τότε δικαιολογούνται έρευνες για ανεπάρκεια του παράγοντα XIII και ανεπάρκεια άλφα 2-αντιπλασμίνης, οι οποίες δεν ανιχνεύονται με τις συνήθεις εξετάσεις διαλογής. Η ανεπάρκεια του παράγοντα XIII μπορεί να διαγνωστεί με μια δοκιμασία διαλυτότητας θρόμβων και η δραστηριότητα της άλφα 2-αντιπλασμίνης μπορεί να μετρηθεί με μια χρωμογονική δοκιμασία (Goodnight & Hathway, 2001).

Θα πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι ορισμένοι ασθενείς με οριστικό ιστορικό αιμορραγίας, έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα για τις βασικές εξετάσεις διαλογής. Απαιτείται περαιτέρω διαγνωστική αξιολόγηση για τους ασθενείς αυτούς, ώστε να εξεταστούν η ήπια αιμορροφιλία και η νόσος Von Willebrand (VWD), διότι οι ήπιοι αιμορροφιλικοί

μπορεί να έχουν φυσιολογική APTT. Επομένως, συχνά μπορεί να απαιτούνται επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για τη διάγνωση της VWD, ιδίως σε ήπιες περιπτώσεις, λόγω της διακύμανσης του παράγοντα Von Willebrand στο πλάσμα (Abildgaard & Heimdal, 2013).

Αυτό καταδεικνύει και πάλι τη σημασία του πλήρους ιστορικού. Εάν όλες οι εξετάσεις βρεθούν φυσιολογικές, ο ασθενής θα πρέπει να διερευνηθεί για ανωμαλίες του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Ένα ελάττωμα του τοιχώματος των αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογική αιμορραγία παρά το κατά τα άλλα φυσιολογικό σύστημα πήξης. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστες κλινικές δοκιμασίες για την ακεραιότητα των αγγείων, η διάγνωση εξαρτάται από ένα υψηλό επίπεδο υποψίας, όταν όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι φυσιολογικές. Οι διαταραχές των αιμοφόρων αγγείων μπορεί να είναι κληρονομικές, όπως η κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία και το σύνδρομο Ehlers-Danlos, ή επίκτητες, όπως η πορφύρα Henoch-Schonlein, το σκορβούτο και το σύνδρομο Cushing (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Η διάγνωση των αιμορραγικών διαταραχών μπορεί να είναι δύσκολη. Τα αιμορραγικά συμπτώματα είναι κοινά στο γενικό πληθυσμό και οι συμβατικές εργαστηριακές δοκιμασίες δεν έχουν ευαισθησία και ειδικότητα, ιδίως για ορισμένες αιμορραγικές διαταραχές, όπως οι διαταραχές της ινωδόλυσης. Οι δοκιμασίες του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του ενεργοποιημένου μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης (APTT) δείχνουν αρκετά μεγάλη διακύμανση στην ανταπόκριση του επιπέδου δραστηριότητας των παραγόντων και ήπιες ελλείψεις παραγόντων μπορεί να διαφύγουν από αυτές τις δοκιμασίες διαλογής. Νέες διαγνωστικές στρατηγικές, όπως η σφαιρική αιμόσταση και η γονιδιωματική διάγνωση είναι δυνητικά πολύτιμες για τη διάγνωση της αιμορραγικών διαταραχών (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

2.3 Κλινική επεξεργασία

Η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένη αιμορραγική τάση προσέρχεται στο γενικό ιατρό. Υπάρχει κίνδυνος υπερανάλυσης των ασθενών, καθώς η μηνιαιορραγία, η επίσταξη και η μώλωπες αναφέρονται συχνά και στον γενικό πληθυσμό (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Μετά την παραπομπή σε ειδικός, οι ασθενείς γενικά υποβάλλονται σε μια σταδιακή διαγνωστική διαδικασία που αρχίζει με εκτεταμένο ιστορικό αιμορραγίας με τη

χρήση ενός εργαλείου αξιολόγησης αιμορραγίας (BAT). Διάφορα BAT έχουν αναπτυχθεί, εκ των οποίων το ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) BAT είναι επί του παρόντος το πλέον καθιερωμένο για ενήλικες ασθενείς, τη βαθμολογία BAT, το οικογενειακό ιστορικό και η χρήση φαρμάκων όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αντιπηκτικά και συμπληρώματα διατροφής αποτελούν σημαντικές πτυχές του αναμνηστικού (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Κεφάλαιο 3: Σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές

3.1 Επιπολασμός των σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών

Οι αιμορραγικές διαταραχές μπορεί να είναι είτε κληρονομικές είτε επίκτητες. Η έρευνα για τις κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές παραδοσιακά επικεντρώθηκε σε αιμορροφιλία λόγω των κλινικών επιπτώσεων της σοβαρής αιμορραγίας και της σχετικά υψηλής επίπτωσης 1:10.000 γεννήσεις ζώντων για την αιμορροφιλία Α και 1:60.000 για την αιμορροφιλία Β (Gebhart, Hofer, Panzer, Quehenberger, & Sunder-Plassmann, 2018).

Σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές (Rare bleeding disorders, RBDs) αποτελούνται από σπάνιες διαταραχές των παραγόντων πήξης (Rare coagulation disorders, RCDs) και διαταραχές της ινωδόλυσης. Ο επιπολασμός των διαταραχών της ινωδόλυσης δεν είναι γνωστός, καθώς έχουν περιγραφεί μόνο σε αναφορές και σειρές περιπτώσεων. Οι RCDs αναφέρονται σε ελλείψεις του ινωδογόνου, προθρομβίνης (FII), FV, FV&FVIII, FVII, FX, FXI και FXIII. Σε αντίθεση με την κληρονομική αιμορροφιλία, οι RCD κληρονομούνται γενικά ως αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές, εκτός από τη δυσβρινογοναιμία και ορισμένες περιπτώσεις έλλειψης FXI που μπορεί να είναι αυτοσωμικές επικρατούσες (Gebhart, Hofer, Panzer, Quehenberger, & Sunder-Plassmann, 2018).

Οι επιπολασμοί των RCDs για ομοζυγωτία ή σύνθετη ετεροζυγωτία κυμαίνονται από 1:500.000 έως 1:2.000.000. Είναι πιο διακριτές σε πληθυσμιακές ομάδες με υψηλό ποσοστό συγγένειας. Μέχρι σήμερα, η κλινική πρακτική επικεντρώνεται μόνο σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της πήξης (Gebhart, Hofer, Panzer, Quehenberger, & Sunder-Plassmann, 2018).

Ωστόσο, απουσιάζουν δεδομένα από την πραγματική ζωή σχετικά με τις διαφορές φύλου στις αιμορραγικές διαταραχές εκτός από την αιμορροφιλία. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει μια διαφορά στα φυσικά προκλητικά συμβάντα μεταξύ ανδρών και γυναικών που μπορούν να προδιαθέσουν σε αιμορραγία, όπως η έμμηνος ρύση και ο τοκετός. Η μελέτη ασθενών με RBD έχει αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον την τελευταία δεκαετία, και έχει δημιουργηθεί ένα ευρωπαϊκό μητρώο για τους ασθενείς με RCD. Η κλινική εικόνα των RBD είναι ποικίλη, κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως σοβαρή αυτόματη αιμορραγία. Η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου δραστηριότητας του παράγοντα και του

βαθμού αιμορραγίας ποικίλλει από ισχυρή και προβλέψιμη (για ινωδογόνο, FX και FXIII) έως πολύ αδύναμη για την έλλειψη FXI (Pervandi, et al., 2012).

Τα απειλητικά για τη ζωή αιμορραγικά επεισόδια, όπως η εγκεφαλική αιμορραγία και οι αυθόρμητες αιμορραγίες στους μύες και τις αρθρώσεις φαίνεται να εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε σύγκριση με την αιμορροφιλία. Ωστόσο, η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των επιμέρους RBD καθιστά αδύνατο να θεωρηθούν αυτές οι διαταραχές ως μία ομάδα ασθενών (Pervandi, et al., 2012).

3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά των σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών

Οι ασθενείς με συγγενή ινωδογοναιμία πάσχουν από μια ισόβια σοβαρή αιμορραγική τάση. Η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε όλους τους ιστούς και συχνά παρουσιάζεται σε νεογέννητα με αιμορραγία στον ομφάλιο λώρο. Επιπλέον, οι ασθενείς με ινωδογοναιμία είναι ευάλωτοι σε αυθόρμητη ρήξη σπλήνας, κακή επούλωση τραυμάτων και ανάπτυξη οστικών κύστεων, με την ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι η κύρια αιτία θανάτου (Schuijt, et al., 2013).

Οι γυναίκες συνήθως χρειάζονται θεραπεία υποκατάστασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για να αποφευχθεί η αποβολή. Επιπλέον, οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο για ανάπτυξη αρτηριακών και φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Οι ασθενείς με υποβρινογοναιμία είναι συνήθως λιγότερο συμπτωματικοί. Οι ασθενείς με δυσινωδογοναιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, να έχουν αιμορραγική τάση ή τάση για θρόμβωση (Schuijt, et al., 2013).

Η σοβαρή έλλειψη FII οδηγεί σε έντονη τάση αιμορραγίας, ενώ οι ετερόζυγοι είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, η υπερβολική αιμορραγία μετά από επεμβατικές διαδικασίες μπορεί να παρατηρηθεί σε ετεροζυγώτες. Το ελάχιστο επίπεδο δραστηριότητας του παράγοντα για να παραμείνει ασυμπτωματικός είναι προς το παρόν άγνωστο. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί ασθενείς με δυσπροθρομβιναιμία, οι οποίοι έχουν χαμηλή δραστηριότητα του FII αλλά φυσιολογικά επίπεδα αντιγόνου FII. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν αιμορραγική τάση, αλλά αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (Abildgaard & Heimdal, 2013).

Οι περισσότεροι ασθενείς με ανεπάρκεια FV έχουν μόνο ήπια έως μέτρια τάση αιμορραγίας, ακόμη και σε περίπτωση σοβαρής έλλειψης FV. Το ελάχιστο επίπεδο δραστηριότητας του παράγοντα για να παραμείνει ασυμπτωματικός είναι 12% (Maroney & Mast, 2015).

Ο υπολειπόμενος FV των αιμοπεταλίων μπορεί να παίζει ρόλο στον ήπιο φαινότυπο αιμορραγίας και την κλινική ετερογένεια των ασθενών με έλλειψη FV. Επιπλέον, οι ασθενείς με ανεπάρκεια FV έχουν χαμηλά επίπεδα TFPI λόγω της φυσιολογικής σύνδεσης του TFPI με τον FV. Αυτά τα χαμηλά επίπεδα TFPI μειώνουν σημαντικά τα ελάχιστα επίπεδα FV για την επίτευξη φυσιολογικής παραγωγής θρομβίνης και συνεπώς περιορίζουν τα αιμορραγικά επεισόδια. Η αιμορραγία των βλεννογόνων και η δερματική αιμορραγία είναι τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα των ασθενών με έλλειψη FV (Maroney & Mast, 2015).

Οι ασθενείς με συνδυασμένη ανεπάρκεια FV και FVIII δεν έχουν πιο σοβαρή τάση αιμορραγίας σε σχέση με τα άτομα με έλλειψη FV ή FVIII. Η τάση αιμορραγίας είναι συνήθως ήπια έως μέτρια, με κυρίως δερματική αιμορραγία, αιμορραγία του βλεννογόνου και αιμορραγία μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, εξαγωγές δοντιών και τραύματα. Ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθούν πιο σοβαρά συμπτώματα όπως η αιμάθρωση και η μυϊκή αιμορραγία. Πρόσφατα, ανακαλύφθηκε ότι ένας χαμηλός FV είναι ωφέλιμος σε αυτούς τους ασθενείς και βελτιώνει την τάση αιμορραγίας, που προκαλείται από τα χαμηλά επίπεδα TFPI. Όταν προστίθεται FV στο πλάσμα αυτών των ασθενών, η παραγωγή θρομβίνης παραδόξως μειώνεται, λόγω της εξαρτώμενης από το TFPI αντιπηκτικής επίδρασης (Rijken & Lijnen, 2009).

Η κλινική εκδήλωση της ανεπάρκειας του FVII είναι ετερογενής και υπάρχει μια ασθενής συσχέτιση μεταξύ του βασικού επιπέδου δραστηριότητας του FVII και της αιμορραγικής τάσης. Ο φαινότυπος της αιμορραγίας είναι εξαιρετικά μεταβλητός, με αιματώματα και αιμαρθηρία, αλλά και επίσταξη, εύκολο μώλωπα και βαριά εμμηνορρυσιακή αιμορραγία στις γυναίκες. Ενδοκρανιακή αιμορραγία έχει επίσης περιγραφεί, ιδίως σε παιδιά. Το ελάχιστο επίπεδο δραστηριότητας του παράγοντα σε να παραμείνει το άτομο απαλλαγμένο από αιμορραγία είναι περίπου 25% (Rijken & Lijnen, 2009).

Η σοβαρή αιμορραγία είναι συχνή σε ασθενείς με έλλειψη FX με επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα κάτω από 10% και περιλαμβάνει αιμορραγία από τον ομφάλιο λώρο, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία στις αρθρώσεις και τις μυϊκή αιμορραγία,

αιμορραγία του βλεννογόνου και υπερβολική αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση ή τραύμα. Τα ετερόζυγα άτομα μπορεί επίσης να έχουν αιμορραγική τάση (Gardiner, et al., 2017).

Η ανεπάρκεια FXI είναι η πιο ήπια από τα RCD, με μώλωπες, επίσταξη και εμμηνόρροια ως τις πιο συχνές εκδηλώσεις. Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια FXI, έχει αναφερθεί συνδυασμός της έλλειψης FXI και της νόσου von Willebrand, που οδηγεί σε πιο σοβαρή αιμορραγική τάση. Ωστόσο, αυτό έχει διαπιστωθεί μόνο σε μία αναφορά και δεν έχει βρεθεί υποκείμενη (γενετική) συσχέτιση. Θα μπορούσε να είναι ένα συμπτωματικό εύρημα δεδομένου τον υψηλό επιπολασμό της VWD στον φυσιολογικό πληθυσμό. Παρόλο που οι ασθενείς με σοβαρή FXI είναι επιρρεπείς στην αιμορραγία, οι ετεροζυγώτες μπορεί να παρουσιάζουν αιμορραγική τάση επίσης. Η αιμορραγία εμφανίζεται κυρίως σε περιοχές με υψηλή ινωδολυτική δραστηριότητα, δηλαδή στο βλεννογόνο και αιμορραγία μετά από τραύμα ή επεμβατικές διαδικασίες (Gardiner, et al., 2017).

Το μοτίβο ινωδολυτικής αιμορραγίας μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη χαμηλή παραγωγή θρομβίνης που οδηγεί σε χαμηλότερη ενεργοποίηση της TAFI. Επιπλέον, ένας ανεξάρτητος από τη θρομβίνη μηχανισμός που οδηγεί σε αντίσταση στην TAFI φαίνεται να υπάρχει σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό είναι κλινικά σημαντικό, καθώς η ISTH BAT της ασθενών με ανεπάρκεια FXI συσχετίζεται τόσο με την ενεργοποίηση του TAFI που προκαλείται από τη θρομβίνη όσο και με την TAFI (Gardiner, et al., 2017).

Οι ασθενείς με σοβαρή έλλειψη FXIII παρουσιάζουν συχνά αιμορραγία από τον ομφάλιο λώρο. Η τάση για αιμορραγία εφόρου ζωής είναι σοβαρή και η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι συχνή. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μειωμένη επούλωση τραυμάτων και οι γυναίκες μπορεί να παρουσιάσουν αποβολή λόγω της αποκόλλησης του πλακούντα. Οι ετεροζυγώτες μπορεί να παρουσιάζουν επίσης αιμορραγική τάση (Gardiner, et al., 2017).

Ο FV Amsterdam προκαλείται από μια μετάλλαξη με κέρδος από τη λειτουργία στο γονίδιο FV που οδηγεί σε έναν μεταλλαγμένο FV που έχει αυξημένη συγγένεια για τον TFPI, παρατείνοντας τον χρόνο ημιζωής και συγκέντρωσης του TFPI, με αποτέλεσμα σοβαρά μειωμένη παραγωγή θρομβίνης και τάση για αιμορραγία (Rydz & James, 2012).

Οι παθοφυσιολογικές καταστάσεις της ονωδόλυσης με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας είναι μια μειωμένη αναστολή της ινωδόλυσης λόγω έλλειψης ενός από τους κύριους αναστολείς (α_2 -AP και PAI-1) ή η αύξηση της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου

λόγω περίσσειας tPA ή uPA. Η άφθονη παρουσία uPA μπορεί να προκληθεί από αυξημένη έκφραση της uPA στα αιμοπετάλια, γνωστή ως διαταραχή των αιμοπεταλίων Quebec. Ο αιμορραγικός φαινότυπος των ασθενών με ιδωνολυτικές διαταραχές χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη αιμορραγία μετά από τραύμα, χειρουργική επέμβαση και οδοντιατρικές επεμβάσεις. Η αιμορραγία σε περιοχές με υψηλή ινωδολυτική δραστηριότητα είναι επίσης συχνή, όπως η εμμηνόρροια (Rydz & James, 2012).

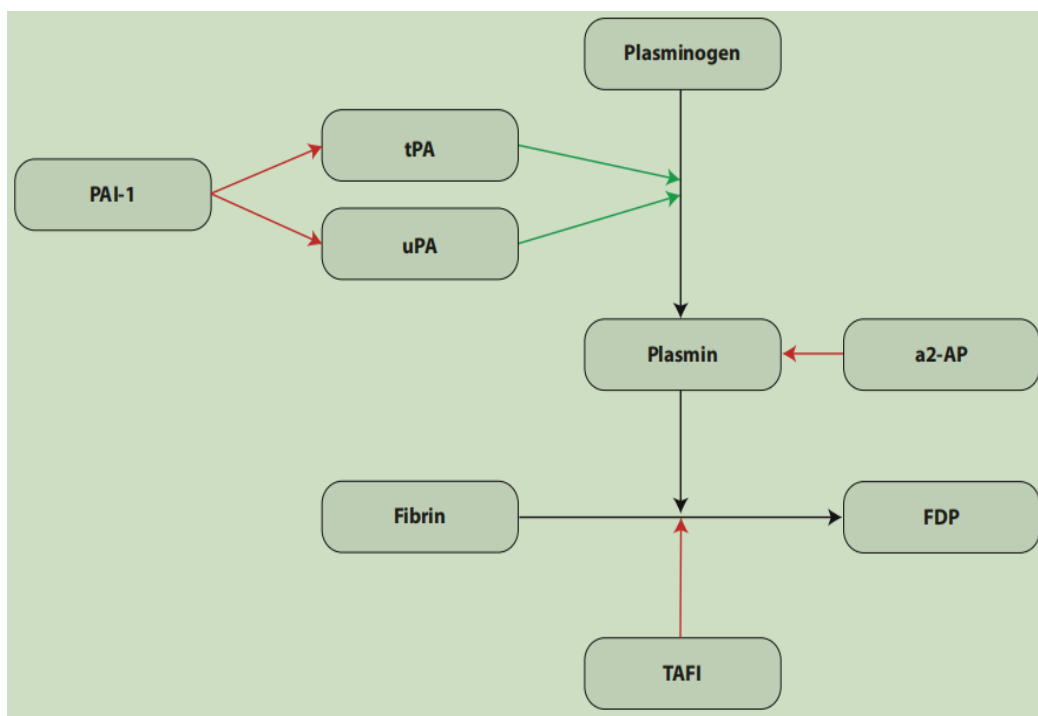
3.3 Διαχείριση σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών

Η θεραπεία των ασθενών με RBDs βασίζεται κυρίως στη γνώμη των εμπειρογνομόνων και όχι σε αυτή των ειδικών κατευθυντήριων γραμμών που βασίζονται σε αποδείξεις. Η μακροχρόνια προφύλαξη δεν είναι απαραίτητη. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρές ελλείψεις του ινωδογόνου, FII, FVII, FX ή FXIII μπορεί να χρειαστεί πρωτογενή προφύλαξη για την αποφυγή σοβαρής αυθόρμητης αιμορραγίας. Πολλά θεραπευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται είναι μη ειδικά, όπως το πλάσμα, το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης και το τρανεξαμικό οξύ (TA), καθώς τα ειδικά συμπυκνώματα παραγόντων δεν είναι διαθέσιμα για όλα τα RBD (Sivapalaratnam, Collins, & Gomez, 2017).

Η αιμορραγία του βλεννογόνου αντιμετωπίζεται με τη χρήση TA. Για πιο σοβαρή αιμορραγία και προφύλαξη για επεμβατικές διαδικασίες, διατίθενται ειδικά συμπυκνώματα παραγόντων για την έλλειψη ινωδογόνου, έλλειψη FVII, έλλειψη FX, έλλειψη FXI και έλλειψη FXIII. Στην έλλειψη FII, μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης, ενώ για ασθενείς με έλλειψη FV το πλάσμα είναι η μόνη διαθέσιμη θεραπεία. Η θεραπεία των διαταραχών της ινωδογονόλυσης συνίσταται με TA (Sivapalaratnam, Collins, & Gomez, 2017).

Η πρωτογενής αιμόσταση, η δευτερογενής αιμόσταση και το ινωδογονολυτικό σύστημα είναι τα τρία κύρια συστατικά της πήξης του αίματος. Αυτές οι πολύπλοκες διαδικασίες έχουν ως ρόλο να εξυπηρετήσουν ένα σημαντικό κοινό στόχο για να σταματήσει η ανεπιθύμητη αιμορραγία και να αποφευχθεί ο περιττός σχηματισμός θρόμβων. Σε γενικές γραμμές, η ινωδογονόλυση είναι η διαδικασία διαλυτοποίησης του θρόμβου ινώδους.

Η διαδικασία ρυθμίζεται με ακρίβεια από τους ενεργοποιητές, αναστολείς και συμπαράγοντες για τη διατήρηση μιας ευαίσθητης ισορροπίας. Μια επισκόπηση αυτής της ισορροπίας απεικονίζεται στην Εικόνα 3 (Dahlback, 2000).



Εικόνα 3: Απεικόνιση ινωδογονόλυσης. Παρουσιάζεται η αλληλεπίδραση μεταξύ ενεργοποιητών και αναστολέων της ινωδογονόλυσης in vivo κατά την σχηματισμό θρόμβου ινώδους μετά από βλάβη του ενδοθηλίου. Παθοφυσιολογικές συνθήκες της ινωδογονόλυσης με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών διαταραχών είναι η μειωμένη αναστολή της ινωδογονόλυσης λόγω ανεπάρκειας ενός από τους κύριους αναστολείς ($\alpha 2$ -AP και PAI-1) ή μια αύξηση της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου λόγω περίσσειας tPA ή uPA. Η άφθονη παρουσία uPA μπορεί να προκληθεί από την αυξημένη έκφραση της uPA στα αιμοπετάλια, γνωστή ως Quebec διαταραχή των αιμοπεταλίων. (Plasmin = Πλασμίνη, Plasminogen = Πλασμινογόνο). (Πηγή: Dahlback, 2000).

Το βασικό συστατικό της ινωδογονόλυσης είναι η πλασμίνη, μια πρωτεάση σερίνης που αποδομεί το ινώδες. Το ζυμογόνο πλασμινογόνο είναι το προένζυμο της πλασμίνης και μπορεί να μετατραπεί από τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστικού τύπου (tPA) ή το πλασμινογόνο τύπου ουροκινάσης (Dahlback, 2000).

Ο tPA συντίθεται και εκκρίνεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η απελευθέρωση ρυθμίζεται από πολλαπλά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένης της θρομβίνης. Απουσία ινώδους, ο tPA είναι ένας πολύ ασθενής ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, ωστόσο η καταλυτική του ικανότητα είναι σε μεγάλο βαθμό αυξημένη παρουσία ινώδους. Σε αυτή την κατάσταση το ινώδες διεγείρει τη δική του αποικοδόμηση (Dahlback, 2000).

Το uPA μπορεί να ενεργοποιήσει αποτελεσματικά το πλασμινογόνο τόσο παρουσία όσο και απουσία ινώδους, αλλά έχει πολύ χαμηλότερη συγγένεια για το ινώδες σε σύγκριση με το tPA. Μόλις σχηματιστεί, η πλασμίνη διασπά το ινώδες με αποτέλεσμα να παραχθούν προϊόντα αποικοδόμησης του ινώδους (FDP) (Goodnight & Hathway, 2001).

Οι αναστολείς, από την άλλη πλευρά, υπάρχουν για την εξισορρόπηση της ομοιόστασης της ινωδογονόλυσης. Ο αναστολέας της ενεργοποιήσιμης ρομβίνης της ινωδογονόλυσης (TAFI) μετριάζει την παραγωγή πλασμίνης αφού ενεργοποιηθεί από τη θρομβίνη, την πλασμίνη ή την θρομβομοδουλίνη συνδεδεμένη με θρομβίνη. Ο TAFI αφαιρεί τα καρβοξυ-τελικά κατάλοιπα λυσίνης από το ινώδες, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή πλασμίνης και τη σταθεροποίηση του ινώδους που περιέχει θρόμβους. Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) είναι ένας αναστολέας του tPA και uPA. Οι αναστολείς της πλασμίνης είναι η α2-αντιπλασμίνη (α2-AP) και η α2-μακροσφαιρίνη (α2-M). Ο κύριος φυσιολογικός αναστολέας της πλασμίνης είναι η α2-AP. Στην περίπτωση που η πλασμίνη σχηματίζεται σε περίσσεια σε σχέση με την α2-AP, η πλασμίνη εξουδετερώνεται από την α2-M (Goodnight & Hathway, 2001).

Στην Εικόνα 3 απεικονίζεται η αλληλεπίδραση μεταξύ ενεργοποιητών και αναστολέων της ινωδογονόλυσης *in vivo* κατά την σχηματισμό θρόμβου ινώδους μετά από βλάβη του ενδοθηλίου. Παθοφυσιολογικές συνθήκες της ινωδογονόλυσης με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών διαταραχών είναι η μειωμένη αναστολή της ινωδογονόλυσης λόγω ανεπάρκειας ενός από τους κύριους αναστολείς (α2-AP και PAI-1) ή μια αύξηση της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου λόγω περίσσειας tPA ή uPA. Η άφθονη παρουσία uPA μπορεί να προκληθεί από την αυξημένη έκφραση της uPA στα αιμοπετάλια, γνωστή ως Quebec διαταραχή των αιμοπεταλίων (Dahlback, 2000).

Η ανεπάρκεια του TAFI θα οδηγούσε θεωρητικά σε υπερχολερυθροποίηση λόγω μειωμένης αναστολής της ινωδογονολυτικής οδού, αλλά δεν έχει περιγραφεί ποτέ στη βιβλιογραφία. Τα ποντίκια με ανεπαρκές TAFI δεν παρουσίασαν τάση αιμορραγίας. Αντίθετα, υψηλά επίπεδα TAFI έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με τάση αιμορραγίας (Abildgaard & Heimdal, 2013).

Ωστόσο, δεδομένου ότι ο TAFI ενεργοποιείται από θρομβίνη, διαταραχές της πήξης που οδηγούν σε μειωμένο σχηματισμό θρομβίνης μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη

ενεργοποίηση TAFI, οδηγώντας έτσι σε υπερχολερυθροποίηση. Προτείνεται ότι αυτό συμβάλλει στον αιμορραγικό φαινότυπο σε ασθενείς με έλλειψη παραγόντων πήξης, όπως στην αιμορροφιλία ή στην έλλειψη του παράγοντα XI (Abildgaard & Heimdal, 2013).

Η διάγνωση μιας υπερινωδογονολυτικής αιμορραγικής τάσης αμφισβητείται από την έλλειψη επί του παρόντος διαθέσιμων και επικυρωμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Μια δυσκολία στην ανάπτυξη μιας μεθόδου δοκιμασίας διαλογής της ινωδογονόλυσης είναι η χαμηλή αρχική ινωδογονολυτική ικανότητα λόγω της παρουσίας ινωδογονολυτικών αναστολέων στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να επιλυθεί εν μέρει με την οξίνιση του πλάσματος, έτσι ώστε το πλάσμα να αποκτήσει περισσότερο ινωδογονολυτικό χαρακτήρα (λιγότερο εξαρτώμενο από τον PAI-1) (Kitchen & Makris, 2005).

Μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές δοκιμασίες διαλογής είναι ο χρόνος λύσης θρόμβων ευγλοβουλίνης (ECLT), που καταγράφει την χρόνο μέχρι την οπτική λύση του κλάσματος ευγλοβουλίνης σε ένα σωληνάριο. Συνήθως συντομεύεται σε περιπτώσεις αυξημένης θρόμβωσης. Ωστόσο, λόγω έλλειψης συνολικής επικύρωσης, ένας φυσιολογικός ρυθμός ευγλοβουλίνης χρόνος λύσης θρόμβου δεν αποκλείει την υπερινωδογονόλυση. Η ρομποελαστογραφία (TEG) και η περιστροφική θρομβοελαστομετρία (ROTEM) αξιολογούν τις ιξωδοελαστικές αλλαγές μετά την επανασυσσώματωση και την προσθήκη ενεργοποιητών πήξης σε ολικό αίμα. Χρησιμοποιούνται κυρίως ως σημειακές δοκιμασίες πηκτικότητας σε μαζική απώλεια αίματος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή στο χειρουργείο. Ωστόσο, η αναπαραγωγικότητά τους είναι φτωχή και απαιτούν εξειδικευμένο εξοπλισμό (Rydz & James, 2012).

Οι αναλύσεις θολότητας πλάσματος μετρούν τις αλλαγές στην οπτική πυκνότητα μετά από την έναρξη της πήξης. Είναι ευαίσθητες για τα επίπεδα στο πλάσμα όλων των θρομβολυτικών πρωτεϊνών εκτός από τον tPA, καθώς ο tPA προστίθεται για την πρόκληση της λύσης. Οι παρατεταμένοι χρόνοι λύσης του θρόμβου στο πλάσμα που μετρούνται σχετίζονται με την υποινωδογονόλυση και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης. Οι μειωμένοι χρόνοι λύσης θρόμβων, από την άλλη πλευρά, μπορεί να αντανακλούν διάφορες αιμορραγικές καταστάσεις που προκαλούνται από την υπερινωδογονόλυση. Η συνολική ινωδογονολυτική ικανότητα σε ολόκληρο το αίμα είναι μια άλλη δοκιμασία της ινωδογονόλυσης. Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου

είναι ότι δεν προστίθενται ενεργοποιητές της ινωδογονόλυσης. Η δοκιμασία είναι ευαίσθητη για ανωμαλίες στην δραστικότητα του t-PA, της δραστικότητας του PAI-1 και της δραστικότητας του TAFI (Rydz & James, 2012).

Οι συνολικές αναλύσεις μπορεί να είναι χρήσιμες στο μέλλον, ωστόσο προς το παρόν δεν είναι διαθέσιμες για κλινική χρήση. TAFI, α2-AP, PAI-1, tPA και uPA μπορούν να μετρηθούν στο αίμα με τη χρήση δοκιμασιών επιβεβαίωσης και επιτρέπουν την ποσοτικοποίηση των επιπέδων αντιγόνου και δραστικότητας, αλλά αυτές οι δοκιμασίες δεν είναι διαθέσιμες σε κάθε εργαστήριο και δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με το επίπεδο για τον προσδιορισμό των αποκλίσεων (Rydz & James, 2012).

Η θεραπεία των αιμορραγικών διαβημάτων που οφείλονται σε υπερινωδογονόλυση γίνεται με αντινωδογονολυτικούς παράγοντες όπως το τρανεξαμικό οξύ ή το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ. Πρόκειται για ανάλογα της λυσίνης που μπλοκάρουν τις θέσεις δέσμευσης λυσίνης του πλασμινογόνου, αναστέλλοντας τη δέσμευση του πλασμινογόνου σε ινώδες, οδηγώντας σε μειωμένη ενεργοποίηση του πλασμινογόνου (Bashawri & Ahmed, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αιμορραγικές διαταραχές και θεραπεία

4.1 Ανεπάρκεια α2-αντιπλασμίνης

Η α2-αντιπλασμίνη (α2-AP) είναι ο κύριος φυσιολογικός αναστολέας της πλασμίνης. Η ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε άφθονη παρουσία πλασμίνης και επομένως να προκαλέσει υπερβολική αιμορραγία (James, McLintock, & Lockhart, 2012).

Το α2-AP είναι μέλος της οικογένειας των αναστολέων ενζύμων σερπίνης και συντίθεται στο ήπαρ. Το γονίδιο του α2-AP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Η πρώτη περίπτωση έλλειψης α2-AP δημοσιεύθηκε το 1978 σε ασθενή με μετατραυματική και αυθόρμητη αιμορραγία. Η ανεπάρκεια ονομάστηκε τότε νόσος Miyasoto από το επώνυμο του ασθενούς. Μελετώντας την οικογένεια, διαπιστώθηκε ότι η διαταραχή αυτή ήταν πιθανότατα κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη. Η συχνότητα εμφάνισης της α2-AP-ανεπάρκειας είναι άγνωστη, αλλά είναι πολύ σπάνια (James, McLintock, & Lockhart, 2012).

Μια ομοζυγωτική έλλειψη οδηγεί συνήθως σε σοβαρά αιμορραγικά συμπτώματα, κυρίως μετά από τραύμα και μετά από χειρουργική επέμβαση ή μετά από οδοντικές εξαγωγές. Μόνο 3 ενήλικες γυναίκες έχουν περιγραφεί με ομοζυγωτική α2-AP ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, ο επιπολασμός της εμμηνορραγίας δεν μπορούσε να υπολογιστεί. Ωστόσο, δύο από τις αυτές οι τρεις γυναίκες παρουσίασαν εμμηνόρροια, οπότε φαίνεται να είναι ένα σχετικό θέμα (Bick, 2002).

Είναι ενδιαφέρον ότι έχουν περιγραφεί πολλές ασθενείς με ενδομυελικά αιματώματα, ένα ασυνήθιστο τύπο αιμορραγίας. Βρέθηκαν συνολικά 104 άτομα με ετερόζυγη α2-AP ανεπάρκεια. Αυτά τα άτομα είχαν είτε συμπτώματα αιμορραγίας είτε είναι μέλη της οικογένειας ενός γνωστού ομοζυγωτικού ασθενούς (Abildgaard & Heimdal, 2013).

Οι σοβαρές αιμορραγικές τάσεις, όπως οι γαστρεντερικές αιμορραγία και αιμορραγία του ομφάλιου λώρου έχουν επίσης περιγραφεί σε άτομα με ετερόζυγη α2-AP έλλειψη. Ενώ τα πιο κοινά αιμορραγικά συμπτώματα σε άτομα με ετερόζυγη α2-AP ανεπάρκεια ήταν μετεγχειρητικά και μετατραυματικά. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι είναι άγνωστο αν οι γυναίκες με ετερόζυγη α2-AP ανεπάρκεια εμφανίζουν υψηλά ποσοστά μαιευτικών επιπλοκών, καθώς δεν έχουν περιγραφεί σχεδόν καθόλου ενήλικες γυ-

ναίκες και εγκυμοσύνες. Υπάρχουν ορισμένες αναφορές με σχετικές μαιευτικές αιμορραγικές επιπλοκές τόσο σε ομόζυγη όσο και σε ετερόζυγη ανεπάρκεια, που οδήγησαν σε αποβολή και πρόωρο τοκετό (James, McLintock, & Lockhart, 2012).

Συνολικά, η ομόζυγη α2-AP ανεπάρκεια σχετίζεται με σοβαρή αιμορραγική τάση και ενδεχομένως υψηλό ποσοστό των γυναικείων αιμορραγικών προβλημάτων. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις σε άτομα με ετερόζυγη α2-AP έλλειψη περιγράφονται λιγότερο στη βιβλιογραφία, ωστόσο δεν εμφανίζονται (James, McLintock, & Lockhart, 2012).

Η άγνοια σχετικά με την α2-AP ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε υποτίμηση της διάγνωσης. Ενώ μπορεί να επιδεινωθεί από την έλλειψη ανωμαλιών στις δοκιμασίες διάλογής. Ο θρόμβος ευγλοβουλίνης είναι συνήθως μειωμένος, αλλά μπορεί να είναι φυσιολογικός τόσο σε φορείς όσο και σε ομόζυγους ασθενείς. Ένας λόγος για αυτή τη χαμηλή ευαισθησία για την α2-AP ανεπάρκεια μπορεί να είναι η έλλειψη εμπλουτισμού της α2-AP στο κλάσμα της ευγλοβουλίνης μετά την οξίνιση του πλάσματος (Young, et al., 2013).

Όταν υπάρχει υποψία για ανεπάρκεια με βάση μειωμένο χρόνο λύσης θρόμβου και/ή ύποπτο ιστορικό, θα πρέπει να διενεργούνται κατευθυνόμενες δοκιμασίες επιβεβαίωσης της α2-AP. Μια έλλειψη μπορεί να είναι είτε ποσοτική (τύπος I), προκαλώντας ταυτόχρονη μείωση της δραστηριότητας α2-AP και του αντιγόνου, είτε ποιοτική (τύπος II) που προκαλεί χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας με φυσιολογικές ή μόνο ελαφρώς μειωμένα συγκεντρώσεις αντιγόνου (Young, et al., 2013).

Η θεραπεία των αιμορραγικών επεισοδίων συνίσταται σε αντινωδογονολυτικούς παράγοντες. Οι αντινωδογονολυτικοί παράγοντες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως προφύλαξη πριν από επεμβατικές διαδικασίες. Η χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) έχει επίσης περιγραφεί, ωστόσο η μεταβλητή δραστηριότητα του α2-AP στο FFP και η πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια της εισαγωγής αραιωτικής πηκτικότητας λόγω υπερφόρτωσης όγκου καθιστούν αυτή την επιλογή λιγότερο επιθυμητή (Young, et al., 2013).

Επί του παρόντος, σε πολλές χώρες το FFP αντικαθίσταται από το πλάσμα παντός τύπου (omniplasma), ωστόσο το omniplasma έχει χαμηλότερα επίπεδα α2-AP και συντομότερους χρόνους λύσης ROTEM με μείωση μεγαλύτερη από 50% σε σύγκριση με το FFP. Συνεπώς, η χρήση του omniplasma δεν συνιστάται στη θεραπεία της έλλειψης α2-AP. Η οξική δεσμοπρεσσίνη μπορεί να προκαλέσει την έκκριση ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγεται (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

4.2 Ανεπάρκεια αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1

Ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) είναι ο κύριος αναστολέας του tPA και του uPA. Όπως το α2-AP, το PAI-1 είναι μέλος της οικογένειας των σερπινών. Μια ποικιλία κυττάρων συνθέτει το PAI-1, συμπεριλαμβανομένων των ηπατοκυττάρων, των λιποκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το PAI-1 γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7, και η έκφρασή του μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες όπως η ινσουλίνη (van Geffen & van Heerde, 2012).

Αν και η κύρια λειτουργία του PAI-1 είναι η αναστολή της ινωδόλυσης, έχει και άλλες λειτουργίες στην φλεγμονή ως πρωτεΐνη οξειάς φάσης. Σε αντίθεση με τα χαμηλά επίπεδα PAI-1, υψηλά επίπεδα PAI-1 σχετίζονται με αθηροσκλήρωση και στεφανιαία νόσο, μεταβολικό σύνδρομο και κακές προγνώσεις σε αρκετούς τύπους καρκίνου. Κατά την αξιολόγηση ασθενή για έλλειψη PAI-1, θα πρέπει να αναλυθούν τόσο τα επίπεδα αντιγόνου όσο και δραστηριότητας, καθώς η ανεπάρκεια μπορεί να είναι τόσο ποιοτική όσο και ποσοτική. Η πρώτη περίπτωση αιμορραγικής διαταραχής που οφείλεται σε μια ποιοτική απουσία PAI-1 περιγράφηκε από τους Schleef et al. το 1989, ακολουθούμενη από την πρώτη αναφορά ποσοτικής ανεπάρκειας το 1991. Είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή (van Geffen & van Heerde, 2012).

Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας PAI-1 δεν είναι γνωστός καθώς έχει περιγραφεί μόνο σε λίγες μελέτες. Ωστόσο, δύο μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση της δραστηριότητας PAI-1 <1,0 U mL⁻¹ και <2,0 U mL⁻¹ σε υγιείς πληθυσμούς ήταν τόσο υψηλή όσο 10-13% και 21%, αντίστοιχα. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι πολλά άτομα με χαμηλή δραστηριότητα PAI-1 είναι ασυμπτωματικά. Ο επιπολασμός μιας αιμορραγικής διαταραχής που προκαλείται από έλλειψη PAI-1 είναι χαμηλός. Ωστόσο, η ακριβής διάγνωση παρεμποδίζεται από την έλλειψη ακρίβειας των επί του παρόντος διαθέσιμων αναλύσεων δραστηριότητας στο χαμηλότερο εύρος (Zegers, et al., 2020).

Εμφανίζεται η αιμορραγική τάση ασθενών με έλλειψη PAI-1. Έχουν περιγραφεί συνολικά 36 ασθενείς με έλλειψη PAI-1, συμπεριλαμβανομένων τόσο ποιοτικών όσο και ποσοτικών αποκλίσεων. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μετατραυματική και μετεγχειρητική αιμορραγία. Μαιευτικές επιπλοκές φαίνεται να εμφανίζονται και σε γυναίκες με ανεπάρκεια PAI-1. Ο λόγος για αυτό δεν είναι απολύτως σαφής, αν και σε μελέτες σε

ζώα έχει προταθεί ότι το PAI-1 και η συνοδευτική πρωτεολυτική διαδικασία παίζουν ρόλο στην αποικοδόμηση του ωοθυλακικού τοιχώματος κατά την ωορρηξία, καθώς και στη γονιμοποίηση, την εμφύτευση εμβρύου, εμβρυογένεση και αγγειογένεση. Υπάρχει υψηλό ποσοστό αποβολών και πρόωρου τοκετού με μόνο το 24% των περιγραφόμενων κυήσεων να ολοκληρώνονται. Κολπική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι συχνή εμφανιζόμενη στο 54% καθώς και αιμορραγία μετά τον τοκετό με επιτολασμό 27% (Zegers, et al., 2020).

Η ομόζυγη ανεπάρκεια PAI-1 σχετίζεται με μεγάλα προβλήματα αιμορραγίας και μαιευτικές επιπλοκές, ενώ η ετερόζυγη ανεπάρκεια PAI-1 είναι συνήθως ασυμπτωματική (Bashawri & Ahmed, 2007).

Η διάγνωση ανεπάρκειας PAI-1 καθυστερεί λόγω εξετάσεων συνήθους ελέγχου και εξασθενημένη αναγνώριση της διαταραχής. Σε διαθέσιμες δοκιμασίες για τη PAI-1 δραστηριότητα δεν είναι διακριτική στο χαμηλότερο εύρος, ως το φυσιολογικό όριο αυτών των δοκιμασιών κυμαίνεται στο μηδέν. Τα επίπεδα αντιγόνου PAI-1 είναι ακόμη πιο δύσκολο να ερμηνευθούν καθώς σε αυτές τις μελέτες δεν γίνεται διάκριση μεταξύ συμπλεγμένου PAI-1 και ελεύθερου PAI-1. Επιπλέον, η ημερήσια παραλλαγή του PAI-1, με υψηλότερα επίπεδα νωρίς το πρωί και χαμηλότερα το μεσημέρι, κάνουν την ακριβή διάγνωση πιο περίπλοκη. Η διάγνωση της ανεπάρκειας PAI-1 περιπλέκεται περαιτέρω από το γεγονός ότι ο χρόνος λύσης του θρόμβου της ευγλοβουλίνης δεν μειώνεται πάντα παρά το γεγονός ότι το PAI-1 είναι εμπλουτισμένο στο κλάσμα της ευγλοβουλίνης. Επιπλέον, η tPA δραστηριότητα μπορεί να είναι υψηλή, ωστόσο μια φυσιολογική τιμή δεν αποκλείει τη διάγνωση (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Η θεραπεία της ανεπάρκειας PAI-1 αποτελείται από αντιβρινολυτικά. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία για μια οξεία αιμορραγία, ως προληπτικό μέτρο πριν από μια επεμβατική διαδικασία και για τον περιορισμό της ποσότητας της εμμηνορροϊκής απώλειας αίματος ή επίσταξης (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

4.3 Περίσσεια ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης

Η διαταραχή των αιμοπεταλίων του Quebec (QPD) είναι η μόνη περιγραφόμενη διαταραχή με υπερνωδογονόλυση που προκαλείται από περίσσεια ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA). Προκαλείται από τυχαίο διπλασιασμό ενός γονιδιωματικού

τμήματος 78 kb που περιλαμβάνει το γονίδιο PLAU που οδηγεί σε υπερέκφραση της uPA. Είναι αυτοσωμική επικρατούσα διαταραχή με υψηλή διεισδυτικότητα (Young, et al., 2013).

Οι περισσότερες γνωστές περιπτώσεις έχουν εντοπιστεί σε μια μόνο οικογένεια από γαλλική καταγωγή στο Κεμπέκ, Καναδάς. Η υπερνωδογονόλυση προκαλείται από αυξημένη έκφραση και αποθήκευση του uPA στα αιμοπετάλια. Το γενετικό ελάττωμα προκαλεί αυξημένη μεταγραφή του αλληλόμορφου PLAU κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των μεγακαρυοκυττάρων που βρίσκεται στο χρωμόσωμα. Η πρώτη περίπτωση περιγράφηκε το 1984, αν και εκείνη την εποχή, πιστευόταν ότι η αιμορραγία προκλήθηκε από μια ποιοτική ανεπάρκεια του παράγοντα V. Έτσι, αρχικά η διαταραχή ονομαζόταν παράγοντας V Κεμπέκ. Ο επιπολασμός της διαταραχής παγκοσμίως είναι άγνωστος, ωστόσο στον Καναδά υπολογίζεται σε 1:655.000 και στο Κεμπέκ 1:220.000 (Zegers, et al., 2020).

Το ιστορικό αιμορραγίας της οικογένειας QPD έχει περιγραφεί λεπτομερώς από τους McKay et al. (2004). Περιγράφηκαν είκοσι τρεις ασθενείς με τη διαταραχή. Όπως και στις άλλες διαταραχές, αιμορραγία και εξαγωγές δοντιών, χειρουργική επέμβαση και τραύμα αναφέρθηκαν συχνά. Συνολικά έχουν περιγραφεί 9 εγκυμοσύνες, καμία από τις οποίες δεν κατέληξε σε αποβολή. Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε προγεννητική αιμορραγία, ωστόσο, 2 γυναίκες χρειάστηκαν μετάγγιση μετά τον τοκετό. Όπως και στην ανεπάρκεια PAI-1, κάποιοι ασθενείς ανέφεραν εξασθενημένη επούλωση τραυμάτων, η οποία συσχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές αιμοπεταλίων (McKay, et al., 2004).

Καθώς αυτή η διαταραχή είναι αυτοσωμικά κυρίαρχη με υψηλή διεισδυτικότητα, το οικογενειακό ιστορικό είναι αρκετό τις περισσότερες φορές για να εγείρει υποψίες σε περίπτωση αιμορραγίας. Η διαταραχή χαρακτηρίζεται από αυξημένη περιεκτικότητα σε αιμοπετάλια uPA, η οποία απελευθερώνεται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Σε κατάσταση ηρεμίας, το uPA στο πλάσμα είναι φυσιολογικό ή μόνο μέτρια αυξημένο. Η διαταραχή μπορεί να συνοδεύεται από μια ανεξήγητη ήπια θρομβοπενία (Bick, 2002)

Οι δοκιμασίες διαλογής για την πήξη είναι συνήθως φυσιολογικές, αν και ο παράγοντας V μπορεί να είναι ήπια ανεπαρκής. Ο παράγοντας V των αιμοπεταλίων μειώνεται. Οι λειτουργικές εξετάσεις αιμοπεταλίων συχνά αποκαλύπτουν ένα χαρακτηριστικό πρότυπο απουσίας συσσωμάτωσης με επινεφρίνη και μειωμένη συσώρευση αιμοπεταλίων με ADP και το κολλαγόνο πιθανότατα οφείλονται στην υπερέκφραση του uPA και

στην επακόλουθη ενεργοποίηση του πλασμινογόνου στα αιμοπετάλια. Η πλασμίνη τότε μπορεί να αποικοδομήσει τον παράγοντα von WillebrandV και ινωδογόνου (Bick, 2002).

Ο χρόνος λύσης του θρόμβου ολικού αίματος είναι φυσιολογικός και το uPA δεν αυξάνεται. Καθώς το γενετικό ελάττωμα έχει αποκαλυφθεί και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες είναι ποικίλες και περίπλοκες, συνιστάται η διενέργεια ανάλυσης PCR για τη μετάλλαξη QPD όταν υπάρχει υποψία διάγνωσης. Ασθενείς με αιμορραγικές επιπλοκές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντινωδογονολυτική θεραπεία, ενώ η χορήγηση αιμοπεταλίων δεν μειώνει την αιμορραγία (Bashawri & Ahmed, 2007).

4.4 Περίσσεια ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ιστού

Οι ασθενείς με συγγενή έλλειψη PAI-1 μπορεί να έχουν υψηλά επίπεδα δραστηριότητας tPA με τις περισσότερες φορές φυσιολογικά επίπεδα αντιγόνου tPA. Συνολικά, τέσσερις περιπτώσεις έχουν περιγραφεί με υψηλά επίπεδα ενεργοποιητή πλασμινογόνου και τάση αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν συμπτώματα υπερβολικής αιμορραγίας και τραύματος και χειρουργικής επέμβασης, και σε ορισμένες περιπτώσεις επίσης αυθόρμητα αιματώματα ή εύκολοι μώλωπες. Μέλη της οικογένειας του ασθενούς με περίσσεια tPA είχε υψηλά επίπεδα tPA και συντομευμένο χρόνο λύσης θρόμβου ευγλοβουλίνης, χωρίς συμπτώματα αιμορραγίας. Ένας από τους ασθενείς υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση ήπατος για κίρρωση και έτσι θεραπεύτηκε από την αιμορραγική του διαταραχή. Επιπλέον, στη μελέτη των Hampton et al. (1972) αναφέρθηκε μια οικογένεια 12 μελών που παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ενεργοποιητή πλάσματος, εκ των οποίων τα 9 είχαν ιστορικό υπερβολικής αιμορραγίας (Hampton, Bannerjee, Klamaz, & Delaney, 1972). Για διάγνωση προτείνεται η χρήση μιας δοκιμασίας δραστηριότητας παρά μιας δοκιμασίας αντιγόνου (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

4.5 Επίκτητες διαταραχές της ινωδόλυσης

Οι επίκτητες διαταραχές της ινωδόλυσης είναι μια σημαντική αιτία αιμορραγίας και θνησιμότητας. Σε οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), έλλειψη α2-AP, TAFI ή περίσσεια uPA μπορεί να συμβάλλουν στην αιμορραγική τάση. Η ινωδόλυση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σε αυτούς τους ασθενείς λόγω των υψηλών επιπέδων έκφρασης της αννεξίνης

A2 στα κύτταρα APL, που οδηγεί σε αύξηση παραγωγή πλασμίνης. Στην κίρρωση, υψηλά επίπεδα tPA καθώς και έλλειψη α2-AP και TAFI έχουν περιγραφεί. Ωστόσο, αυτό μπορεί να εξισορροπηθεί εκ νέου με μια μείωση αντι-ινωδογονολυτικών παραγόντων και η τυπική ινωδογονολυτική αιμορραγία σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι σπάνια. Επιπλέον, η επίκτητη έλλειψη α2-AP έχει περιγραφεί σε μια ποικιλία ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της αμυλοείδωσης, του γαστρικού καρκίνου, του καρκίνου του προστάτη και των αδενοκαρκινωμάτων. Το τραύμα σχετίζεται επίσης με υψηλή ινωδογονολυτική δραστηριότητα και υψηλότερη ινωδογονοκυτική δραστηριότητα συσχετίζεται με κακή κλινική έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, υπάρχουν και ιατρογενή αίτια της υπερνωδογονόλυσης. Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη προκαλεί μια κατάσταση υπερνωδογονόλυσης που προκαλείται από την ταχεία παραγωγή θρομβίνης και υψηλά επίπεδα κυκλοφορίας επινεφρίνης, βραδυκινίνης και αγγειοπιεσίνης (Simeoni, et al., 2016).

Η θρομβόλυση που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες ενδείξεις, είναι επίσης μια σημαντική αιτία ιατρογενούς υπερνωδογονόλυσης. Παράγοντες κινδύνου για μεταθρομβολυτικές αιμορραγίες περιλαμβάνουν προχωρημένη ηλικία, γυναικείο φύλο και χαμηλό σωματικό βάρος. Για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, δόσεις προσαρμοσμένες στο βάρος και θεραπεία κατευθυνόμενη με καθετήρα θεωρείται ότι μειώνει τον κίνδυνο. Η μεταθρομβολυτική αιμορραγία μπορεί να μετατραπεί χρησιμοποιώντας αντιστρεπτικούς παράγοντες, ειδικά στην περίπτωση ενδοκρανιακής αιμορραγίας <24ωρη θρομβόλυση ή συνεχιζόμενη πήξη. Πιθανοί παράγοντες αλλαγής κατάστασης περιλαμβάνουν κρουϊζήματα, ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa, FFP ή αντιβρινολυτικούς παράγοντες (Simeoni, et al., 2016).

Άλλες επιλογές μπορούν να ληφθούν υπόψη σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σύμπλοκο προθρομβίνη ρσυγκεντρώνονται σε ασθενείς σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Το omiprasma και η συγκέντρωση ινωδογόνου είναι επίσης επιλογές για μετατροπή, ωστόσο δεν περιγράφεται στη βιβλιογραφία για αυτή την ένδειξη (Simeoni, et al., 2016).

4.6 Ινωδόλυση σε αιμορραγία άγνωστης αιτίας

Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με αιμορραγική τάση και θετικό οικογενειακό ιστορικό για αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς σαφή διάγνωση και διεξαγωγή όλων των διαθέσιμων διαγνωστικών ελέγχων. Θεωρητικά, θα υπάρχει ένα υποσύνολο ασθενών με υπερινωδογονολυτική διαταραχή ανάμεσά τους. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια αλλοιωμένη ισορροπία ινωδογονολυτικής σε ασθενείς με αιμορραγική τάση άγνωστης αιτίας. Σε μια μελέτη 270 ασθενών με αιμορραγία άγνωστης αιτίας, ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας tPA και χαμηλότερα επίπεδα συμπλεγμάτων tPA-PAI-1 και χαμηλότερο PAI-1 επίπεδα, υποδεικνύοντας μια πιθανή υποκείμενη υπερινωδογονολυτική διαταραχή (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Σε μια ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, η μετεγχειρητική απώλεια αίματος συσχετίστηκε με χαμηλότερα προεγχειρητικά επίπεδα PAI-1 και χαμηλότερα μετεγχειρητικά επίπεδα tPA-PAI-1. Από την άλλη πλευρά, μια μελέτη που αξιολογεί την ινωδόλυση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια τάση αιμορραγίας άγνωστης αιτίας δεν παρουσίασαν διαφορές% στα επίπεδα PAI-1 μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας PAI-1 είναι κοινά σε έναν φυσιολογικό πληθυσμό και δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων δραστηριότητας του PAI-1 σε ασθενείς με τάση αιμορραγίας σε σύγκριση με αιμοδότες και υγιή άτομα (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Αν και ο επιπολασμός των υπερινωδογονολυτικών διαταραχών ως αιτία αιμορραγίας που περιγράφεται στη βιβλιογραφία είναι αρκετά χαμηλός, η αιμορραγική τάση συνήθως χαρακτηρίζεται από ένα μοτίβο καθυστερημένης αιμορραγίας μετά από τραύμα ή χειρουργική επέμβαση και βλεννογονοδερματική αιμορραγία όπως η μηνορραγία και επίσταξη. Ωστόσο, μια κλινική διαφοροποίηση με άλλες αιμορραγικές διαταραχές όπως για παράδειγμα οι διαταραχές των αιμοπεταλίων ή η νόσος von Willebrand μπορεί να είναι δύσκολες, καθώς παρουσιάζονται συχνά με βλεννογονοδερμική αιμορραγία επίσης. Αιμορραγικές επιπλοκές που προκαλούνται από ινωδογονολυτικές διαταραχές μπορεί να είναι πολύ σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα εάν δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς (Bolton-Maggs, 2013).

Γενικά, η ομάδα των ιδωνογονολυτικών διαταραχών μπορεί να χωριστεί σε ασθενείς με περίσσεια διεγερτών της ινωδόλυσης και ασθενείς με έλλειψη αναστολέων. Ο πιο σοβαρός κλινικός φαινότυπος προκαλείται από την ανεπάρκεια α2-AP. Η ανεπάρκεια PAI-

1 συνοδεύεται από μαιευτικές επιπλοκές από έναν ακόμη ανεξήγητο υποκείμενο μηχανισμό (Bolton-Maggs, 2013).

Όσον αφορά τις άλλες ινωδογονολυτικές διαταραχές, η εμφάνιση μαιευτικών επιπλοκών είναι ακόμα άγνωστη και επομένως αποτελεί ένα ενδιαφέρον θέμα για μελλοντική έρευνα (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Λόγω της έλλειψης αναγνώρισης των ιδωνογονολυτικών διαταραχών και των δυσκολιών στην αξιολόγηση με τη σωστή διάγνωση, ο επιπολασμός αυτών των διαταραχών είναι πιθανώς υψηλότερος από αυτόν που περιγράφεται στη βιβλιογραφία. Μια ακριβής διάγνωση παρεμποδίζεται σοβαρά από την απουσία μιας ευαίσθητης και αξιόπιστης δοκιμής ινωδογονόλυσης. Αυτό αντιπροσωπεύει το αντιγόνο PAI-1 και το επίπεδο δραστηριότητας, αλλά επίσης για το χρόνο λύσης του θρόμβου της ευγλοβουλίνης. Τα φυσιολογικά αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων δεν αποκλείουν διαταραχές της ινωδόλυσης. Επιπλέον, αυτές οι τρέχουσες δοκιμασίες μπορούν μόνο να πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένα εργαστήρια (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Οι παγκόσμιες αναλύσεις μπορούν να ξεπεράσουν αυτό το πρόβλημα, καθώς οι ινωδολυτικές δοκιμασίες σε ασθενείς με αιμορραγία άγνωστης αιτίας δείχνουν αδιευκρίνιστα αποτελέσματα. Συνολικά, χωρίς σωστή και ακριβή διάγνωση, οι αιμορραγικές επιπλοκές δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με στοχευμένη θεραπεία, οδηγώντας σε περιττή χρήση ακατάλληλων προϊόντων αίματος και ακριβών συμπυκνωμάτων παραγόντων. Προτείνουμε να αναπτυχθεί επικυρώστε νέα διαγνωστικά εργαλεία για την καλύτερη παρακολούθηση της ινωδόλυσης προκειμένου να διευκολυνθεί η χρήση επαρκούς θεραπείας κατά την αιμορραγία λόγω δυσλειτουργίας του ινωδολυτικού καταρράκτη (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

4.7 Το πλασμινογόνο και ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1

Το πλασμινογόνο και ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) είναι πρωτεΐνες της ινωδογονολυτικής οδού. Το πλασμινογόνο είναι ένα ζυμογόνο που ενεργοποιείται από το πλασμινογόνο τύπου ιστού ένζυμο ενεργοποιητή για την παραγωγή πλασμίνης, το κεντρικό ένζυμο στην ινωδογονολυτική οδό που καταστρέφει δίκτυα ινώδους.

Η Ανεπάρκεια πλασμινογόνου ή υποπλασμινογοναιμία (Plasminogen deficiency or hypoplasminogenemia, PLGD) έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ξυλωδών ψευδομεμβρανών σε επιφάνειες του βλεννογόνου. Αν και η λιγώδης επιπεφυκίτιδα είναι μια χαρακτηριστική εκδήλωση της PLGD, προσβολή των ούλων, της στοματικής κοιλότητας, του τραχειοβρογχικού δέντρου, του μέσου ωτός, περιγράφονται το γαστρεντερικό και το ουρογεννητικό σύστημα και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Υπάρχουν δύο υπο-τύποι PLGD, ο τύπος 1 είναι μια ποσοτική ανεπάρκεια και ο τύπος 2 μια ποιοτική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με PLGD τύπου 1 παρουσιάζουν κλινικά ανάπτυξη ψευδομεμβρανών. Παρά τον κεντρικό ρόλο της πλασμίνης στην ινωδόλυση, η PLGD δεν σχετίζεται κυρίως με θρομβωτική νόσο (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Το PAI-1 ρυθμίζει προς τα κάτω την ινωδόλυση μέσω της αναστολής του πλασμινογόνου τύπου ιστού ενεργοποιητή (tPA) και του ενεργοποιητή πλασμινογόνου ουροκινάσης (uPA) (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Ομόζυγη PAI-1 ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένη ινωδόλυση με αποτέλεσμα μέτρια κλινικά αιμορραγικό φαινότυπο με αιμορραγία που σχετίζεται με τραυματισμό, χειρουργική επέμβαση ή επεμβατικές διαδικασίες ειδικά σε περιοχές με αυξημένη ιδωνόλυση. Αναφερόμενες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μη φυσιολογική επίσταξη, στοματική αιμορραγία με τραυματισμό ή οδοντικές εξαγωγές, δημιουργία αιματώματος, αιμορραγικές κύστες ωοθηκών, αιμορραγία στην εγκυμοσύνη, ενδοκρανιακή αιμορραγία με τραυματισμό, κ.λπ. (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Η ετερόζυγη ανεπάρκεια PAI-1 δεν σχετίζεται με ανώμαλη αιμορραγία και αιμοστατική πρόκληση. Τα επίπεδα PAI-1 παρουσιάζουν ημερήσια διακύμανση και συνήθως μετρώνται το πρωί σε κατάσταση νηστείας. Η διάγνωση της ανεπάρκειας PAI-1 αποτελεί πρόκληση καθώς οι τρέχουσες δοκιμές δραστηριότητας PAI-1 περιλαμβάνουν το "μηδέν" εντός των φυσιολογικών ορίων και επομένως δεν κάνουν διακρίσεις μεταξύ υγιών και ατόμων με ανεπάρκεια. Η διάγνωση μιας δυσπρωτεϊναιμικής ανεπάρκειας PAI-1 (μη φυσιολογική δραστηριότητα PAI-1 με ανιχνεύσιμο αντιγόνο PAI-1) επί του παρόντος δεν μπορεί να είναι διαγνωσθεί αξιόπιστα λόγω περιορισμών στον προσδιορισμό δραστηριότητας PAI-1. Η ανεπάρκεια PAI-1 διαγιγνώσκεται αξιόπιστα μόνο απουσία κυκλοφορούντος αντιγόνου (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Και για τις αποκλίσεις PLGD και PAI-1, η δυνατότητα συσχέτισης των αποτελεσμάτων της κοινά διαθέσιμης δραστηριότητας και οι αντιγονικές δοκιμασίες στα κλινικά συμπτώματα είναι περιορισμένες (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

4.8 Σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές

Οι σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές (RBDs) αναφέρονται σε κληρονομικές ανεπάρκειες του ινωδογόνου, της προθρομβίνης (παράγοντας II, [FII]), FV, FV&FVIII, FVII, FX, FXI και FXIII καθώς και διαταραχές της ινωδόλυσης. Τα RBDs γενικά κληρονομούνται ως αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις απουσίας FXI, που μπορεί να είναι αυτοσωμικά επικρατείς (de Moerloose, Schved, & Nugent, 2016).

Οι επιπολασμοί των RBD για ομοζυγωτία ή σύνθετη ετεροζυγωτία ποικίλλουν από 1:500.000 έως 1:2.000.000. Είναι σημαντικά πιο διαδεδομένες σε πληθυσμιακές ομάδες με υψηλό ποσοστό συγγένειας (de Moerloose, Schved, & Nugent, 2016).

Η κλινική παρουσίαση των RBDs ποικίλλει, από ασυμπτωματική έως σοβαρή αυθόρμητη αιμορραγία. Η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου δραστηριότητας του παράγοντα και ο βαθμός αιμορραγίας ποικίλλει από ισχυρή και προβλέψιμη (για απουσίες του ινωδογόνου, FV+FVIII, FX και FXIII) σε καμία συσχέτιση για την ανεπάρκεια FXI σύμφωνα με την πολυκεντρική μελέτη κοόρτης (EN-RBD) σε 489 ασθενείς (de Moerloose, Schved, & Nugent, 2016).

Συνολικά, απειλητικά για τη ζωή αιμορραγικά επεισόδια όπως η εγκεφαλική αιμορραγία και οι αυθόρμητες αιμορραγίες στους μύες και τις αρθρώσεις φαίνεται να εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε σύγκριση με την αιμορροφιλία. Ωστόσο, η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των επιμέρους RBD καθιστά αδύνατο να θεωρηθούν αυτές οι διαταραχές μόνο ως μία ομάδα (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Οι αιμορραγικές διαταραχές της ινωδόλυσης αποτελούνται κυρίως από ανεπάρκεια αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) και ανεπάρκεια α2-αντιπλασμίνης (α2-AP). Ο φαινότυπος αιμορραγίας ασθενών με ινωδολυτικές διαταραχές χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη αιμορραγία τραύματος, χειρουργική επέμβαση και οδοντιατρικές επεμβάσεις (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Μια άλλη κατηγορία RBD είναι το FV Άμστερνταμ. Η αιμορραγική διαταραχή προκαλείται από μια παθολόγο παραλλαγή κέρδους λειτουργίας του γονιδίου FV που οδηγεί σε ένα ανώμαλο FV που δεσμεύει τον αναστολέα της οδού ιστικού παράγοντα (TFPI), παράταση του χρόνου ημιζωής και της συγκέντρωσης του TFPI, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή μείωση παραγωγή θρομβίνης και αιμορραγική τάση (Bolton-Maggs, 2013).

Στη μελέτη των Peyvandi et al. (2021) αναφέρθηκαν τα ελάχιστα επίπεδα παραγόντων που απαιτούνται για να παραμείνει ασυμπτωματικό το άτομο για RBDs, παρουσιάζοντας μεγάλη ποικιλία μεταξύ διαφορετικών αποκλίσεων του παράγοντα πήξης. Αν και οι ετερόζυγοι ασθενείς συνήθως θεωρείται ότι δεν έχουν αιμορραγική διαταραχή, τα επίπεδα δραστηριότητας παραγόντων που απαιτούνται για να παραμείνουν συμπτωματικά κυμαίνονται από 12 IU/dL για ανεπάρκεια FV έως 56 IU/dL για ανεπάρκεια FX. Αυτά τα επίπεδα ορίου χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, ωστόσο δεν έχουν επικυρωθεί σε ξεχωριστό πληθυσμό ασθενών (Pervandi, et al., 2012).

Τα εργαλεία αξιολόγησης αιμορραγίας (Bleeding Assessment Tools, BATs) χρησιμοποιούνται από το 1982 για την ποσοτικοποίηση της αιμορραγικής τάσης. Έκτοτε, πολλά BATs αναπτύχθηκαν για την αξιολόγηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των αιμορραγικών συμπτωμάτων και τη διάγνωση αιμορραγικών διαταραχών (Bastida, et al., 2018).

Η βαθμολογία BAT έχει επίσης επικυρωθεί σε φορείς αιμορροφιλίας, αλλά λίγοι ασθενείς με RBD έχουν αξιολογηθεί με αυτά τα εργαλεία. Επιπλέον, τα BAT είναι γνωστό ότι έχουν περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα αξία για ασθενείς με ήπιες αιμορραγικές διαταραχές. Στη μελέτη των Palla et al. (2016) παρουσιάζεται η βαθμολογία BAT για ασθενείς με RBDs. Οι πιο σημαντικές διαφορές μεταξύ του ISTH-BAT και του RBD-BAT είναι ότι το RBD-BAT έχει διαχωρίσει τα μεμονωμένα χειρουργικά αντικείμενα όπως αμυγδαλεκτομή, μικρή χειρουργική επέμβαση και μεγάλη χειρουργική επέμβαση αντί να τα κατηγοριοποιήσει ως ένα στοιχείο, το BAT-RBD περιλαμβάνει σημεία αφαίρεσης σε περίπτωση μη αιμορραγίας ή αιμοστατικών προκλήσεων και ο υπολογισμός της βαθμολογίας στο RBD BAT διορθώνει για το φύλο και ηλικία και χρησιμοποιεί σημεία αφαίρεσης για συγκεκριμένα αιμοστατικά είδη. Η βαθμολογία RBD-BAT είναι ένα δυνητικά ενδιαφέρον διαγνωστικό εργαλείο, αλλά δεν έχει ακόμη επικυρωθεί σε ξεχωριστή κοόρτη ασθενών RBD (Bastida, et al., 2018).

Δεδομένου του χαμηλού επιπολασμού των RBDs, η συστηματική συλλογή δεδομένων για αυτές τις διαταραχές είναι σπάνια. Τα τελευταία χρόνια, αρκετά μητρώα στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν αναπτύχθηκε για ασθενείς με RBD. Ωστόσο, τα δεδομένα που προέρχονται από μητρώα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα και ως επί το πλείστον δεν υπάρχουν για διαταραχές της ινωδολύσης (Bastida, et al., 2018).

4.9 Κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές

Οι περισσότερες μελέτες για τις κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές έχουν επικεντρωθεί ιστορικά στην αιμορροφιλία Α και Β, και οι δύο διαταραχές που συνδέονται με το Χ, κυρίως σε άνδρες. Η συντριπτική πλειοψηφία των άλλων αιμορραγικών διαταραχών είναι αυτοσωμικές κληρονομικές και επομένως οι διαφορές φύλου μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τη διαχείριση των ασθενών (Leinoe, et al., 2017).

Οι αυτοσωμικές κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές αποτελούνται κυρίως από ασθενείς με τη νόσο von Willebrand (VWD), ακολουθούμενη από ασθενείς με σπάνια κληρονομική αιμορραγική διαταραχή (RBD) που περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα σπάνιων παραγόντων πήξης και διαταραχές του ινωδολυτικού συστήματος. Τέλος, οι κληρονομικές διαταραχές των αιμοπεταλίων (Congenital Platelet Disorders, CPDs) είναι αυτοσωμικές κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές της πρωτοπαθούς αιμόστασης, που επηρεάζουν τόσο τους άνδρες όσο και γυναίκες (Leinoe, et al., 2017).

Η VWD, η πιο κοινή κληρονομική αιμορραγική διαταραχή, χαρακτηρίζεται από βλεννογονοδερματική αιμορραγία όπως βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία, επίσταξη και αιμορραγίες των ούλων (de Moerloose, Schved, & Nugent, 2016).

Η VWD χωρίζεται σε τρεις τύπους, με βάση το ποσοτικό ή το ποιοτικό ελάττωμα του παράγοντα von Willebrand (VWF). Η τύπου 1 VWD, που αντιπροσωπεύει το 70-80% των ασθενών με VWD, χαρακτηρίζεται από ποσοτικά μειωμένα επίπεδα VWF. Η τύπου 2 VWD, που επηρεάζει περίπου το 20% των ασθενών με VWD, χαρακτηρίζεται από ανώμαλη λειτουργία του VWF. Ο τύπος 3 VWD, η πιο σοβαρή μορφή VWD, που αφορά λιγότερο από το 5% των ασθενών, είναι που χαρακτηρίζεται από την απουσία VWF. Οι τύπου 1 και 2 VWD συνήθως έχουν αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικότητας, ενώ ο τύπος 3

VWD είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή (de Moerloose, Schved, & Nugent, 2016).

Οι RBD κληρονομούνται περισσότερο ως αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις ελλειμματικής νόσου FXI, οι οποίες κληρονομούνται με αυτοσωμικά κυρίαρχο τρόπο (Peyvandi, Bolton-Maggs, Batorona, & De Moerloose, 2012).

Οι σπάνιοι παράγοντες πήξης αναφέρονται σε ανεπάρκεια του ινωδογόνου, παράγοντα (F) II, FV, συνδυασμένα FV&FVIII, FVII, FX, FXI και FXIII. Ασθενείς με απουσία σπάνια πήξη παράγοντας έχουν ποικίλη κλινική παρουσίαση. Επιπλέον, υπάρχει κακή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων δραστηριότητας των παραγόντων και του φαινοτύπου αιμορραγίας (Peyvandi, Bolton-Maggs, Batorona, & De Moerloose, 2012).

Οι διαταραχές της ινωδύλωσης αποτελούνται από απουσία αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 ή α2-αντιπλασμίνη, ή μη καθορισμένη υπεριδωνόλυση. Ο αιμορραγικός φαινότυπος ασθενών με διαταραχή της ιδωνόλυσης είναι που χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη αιμορραγία και τραύμα και επεμβάσεις και αιμορραγία στους ιστούς με υψηλή ιδωλυτική δράση, όπως επίσταξη (Girolami, Ferrari, Cosi, Girolami, & Lombardi, 2018).

Οι CPD είναι διαταραχές της πρωτοπαθούς αιμόστασης που προκαλούνται από ελαττώματα στην πρόσφυση, την ενεργοποίηση, έκκριση ή συσσώρευση αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν βλεννογονοδερματική αιμορραγία ή επίμονη αιμορραγία μετά από αιμοστατική πρόκληση όπως οδοντική εξαγωγή, επεμβατικές επεμβάσεις ή τον τοκετό (Girolami, Ferrari, Cosi, Girolami, & Lombardi, 2018).

Αν και το αυτοσωμικό πρότυπο κληρονομικότητας αυτών των αιμορραγικών διαταραχών θα πρέπει να οδηγεί σε ίση κατανομή μεταξύ ανδρών και γυναικών, παρατηρούνται διαφορές στον επιπολασμό. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια αυξάνεται όλο και περισσότερο η ευαισθητοποίηση σχετικά με προβλήματα φύλου σε ασθενείς με κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές λόγω εμμήνου ρύσεως και ο τοκετός ως φυσιολογικές αιμοστατικές προκλήσεις στις γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί ακόμη ολοκληρωμένες μελέτες για τη διερεύνηση των διαφορών στα συμπτώματα ανάλογα το φύλο, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση ασθενών με αυτοσωμικά κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές (Zegers, et al., 2020).

Οι αιμορραγικές διαταραχές είναι σχετικά σπάνιες γενετικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από αυξημένη ή παρατεταμένη αιμορραγία λόγω μη φυσιολογικής πήξης. Η αιτία είναι η μείωση του ποσότητας ή λειτουργίας μιας από τις έντεκα πρωτεΐνες στο αίμα, που ονομάζονται παράγοντες πήξης, που λειτουργούν μαζί για να πήξει το αίμα (Bolton-Maggs, 2013).

4.10 Φυσιολογική πήξη

Υπάρχουν τρία στάδια στη φυσιολογική αιμόσταση ή πήξη. Πρώτον, τα τραυματισμένα αιμοφόρα αγγεία συστέλλονται για να μειώσουν την πιθανή απώλεια αίματος. Δεύτερον, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα στο τοίχωμα του κατεστραμμένου αιμοφόρου αγγείου στο σημείο του τραυματισμού του αγγείου και τα αιμοπετάλια αρχίζουν να προσκολλώνται μεταξύ τους (συσσωματώματα), προάγοντας το σχηματισμό βύσματος αιμοπεταλίων (πρωτογενής θρόμβος). Τελικά, ενεργοποιούνται διαδοχικά οι πρωτεΐνες πήξης του πλάσματος για να μετατρέψουν το ινωδογόνο σε ινώδες για την δημιουργία ώριμου θρόμβου που περιέχει ένα σταθεροποιητικό δίκτυο ινώδους. Ο σχηματισμός αυτού του δικτύου επιτυγχάνεται μέσω των εγγενών και εξωγενών οδών της πήξης, τα οποία προκαλούν τα τελικά, κοινά βήματα που εμπλέκονται στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες (Bick, 2002).

Οι έντεκα παράγοντες πήξης του πλάσματος κυκλοφορούν σε ανενεργή μορφή μέχρι να μετατραπούν διαδοχικά προκειμένου να ενεργοποιηθούν πλήρως τα ένζυμα που μπορούν να ενεργοποιήσουν τον επόμενο παράγοντα της αλληλουχίας. Υπάρχουν δύο μονοπάτια που οδηγούν στο σχηματισμό ινώδους από ινωδογόνο. Η εγγενής οδός ενεργοποιείται με την επαφή του αίματος με το κατεστραμμένο τοίχωμα του αγγείου και τη μετατροπή του παράγοντα XII στη ενεργή του μορφή (FXIIa). Στη συνέχεια, ο παράγοντας XI, ο παράγοντας IX και ο παράγοντας VIII με παράγοντα von Willebrand ενεργοποιείται και με τη σειρά του ενεργοποιεί τον παράγοντα X, ο οποίος, παρουσία του παράγοντα V μέσω του κοινού μονοπάτι, ενεργοποιεί την προθρομβίνη (παράγοντας II) σε θρομβίνη (FIIa). Στη συνέχεια, η θρομβίνη μετατρέπεται ινωδογόνο (παράγοντας I) σε ινώδες (FIa). Στη συντομότερη, εξωγενή οδό, ο υποενδοθηλιακός ιστός παράγοντας που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια του τραυματισμού των ιστών ενεργοποιεί τον παράγοντα VII, ο οποίος

με τη σειρά του ενεργοποιεί τον παράγοντα X, το οποίο στη συνέχεια μέσω της κοινής οδού ενεργοποιεί τα FV και FII και τελικά μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες (Bick, 2002).

4.11 Ελάττωμα σε αιμορραγική διαταραχή

Σε ένα άτομο με αιμορραγική διαταραχή, τα δύο πρώτα στάδια της αιμόστασης λειτουργούν φυσιολογικά. Τα αιμοφόρα αγγεία συστέλλονται, σχηματίζεται ένα ανώριμο βύσμα αιμοπεταλίων και η αιμορραγία μπορεί να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί κάτω. Ωστόσο, δεδομένου ότι ένας από τους παράγοντες πήξης είναι μειωμένος ή απουσιάζει, δεν σχηματίζεται ένας ώριμος θρόμβος ινώδους. Αντίθετα, σχηματίζεται ένας μαλακός, αναποτελεσματικός θρόμβος. Το μαλακό βύσμα αιμοπεταλίων χαλάει, η αιμορραγία συνεχίζεται και η διαδικασία αρχίζει ξανά, οδηγώντας σε επαναλαμβανόμενους κύκλους αιμορραγίας και μερικής πήξης. Εάν ο παράγοντας πήξης που λείπει είναι FVIII ή FIX, τότε η διαταραχή ονομάζεται αιμορροφιλία A ή B. Εάν ο παράγοντας πήξης που απουσιάζει ή δυσλειτουργεί είναι ο παράγοντας von Willebrand (VWF), τότε η προκύπτουσα αιμορραγική διαταραχή ονομάζεται νόσος von Willebrand (VWD), η οποία έχει αναφερθεί παραπάνω. Εάν ένας από τους άλλους οχτώ παράγοντες πήξης είναι μειωμένος ή απουσιάζει από το πλάσμα, η προκύπτουσα αιμορραγική διαταραχή χαρακτηρίζεται ως σπάνια αιμορραγική διαταραχή (Bolton-Maggs, 2013).

4.12 Αιμορροφιλία A και B

Η πιο κοινή αιμορραγική διαταραχή, η αιμορροφιλία, είναι μια συνδεδεμένη με X γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ή απουσία παράγοντα VIII (FVIII) (αιμορροφιλία A ή κλασική αιμορροφιλία) ή παράγοντα IX (FIX) (αιμορροφιλία B ή ασθένεια των Χριστουγέννων). Οι ελλείψεις FVIII και FIX είναι κλινικά δυσδιάκριτες. Αν και επί του παρόντος δεν υπάρχει θεραπεία για την αιμορροφιλία, οι στόχοι της θεραπείας είναι η πρόληψη, η έγκαιρη αναγνώριση αιμορραγικών επεισοδίων και η κατάλληλη παρέμβαση για την πρόληψη επιπλοκών (Kitchen & Makris, 2005).

4.12.1 Επίπτωση στον πληθυσμό

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η συχνότητα της αιμορροφιλίας βρέθηκε να είναι μία στις 5.032 γεννήσεις νεογνών αρσενικού φύλου. Με βάση αυτόν τον αριθμό, υπολογίζεται ότι γεννιούνται περίπου 400 μωρά με αιμορροφιλία στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο. Αυτή τη στιγμή ζουν περίπου 17.000 άνθρωποι με αιμορροφιλία στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η ανεπάρκεια FVIII είναι περίπου τέσσερις φορές πιο συχνή από την FIX έλλειψη. Η αιμορροφιλία εμφανίζεται σε όλες τις φυλετικές και εθνοτικές ομάδες (Gebhart, Hofer, Panzer, Quehenberger, & Sunder-Plassmann, 2018).

Η αιμορροφιλία είναι μια υπολειπόμενη διαταραχή που συνδέεται με το χρωμόσωμα X. Το ανώμαλο γονίδιο που ευθύνεται για την αιμορροφιλία μεταφέρεται στο χρωμόσωμα X. Τα θηλυκά άτομα έχουν δύο χρωμοσώματα X. Ένα θηλυκό με το γονίδιο της αιμοφιλίας σε ένα από τα 2 X χρωμοσώματά της ονομάζεται φορέας αιμορροφιλίας. Αλλά η παρουσία του γονιδίου της αιμορροφιλίας στο ένα X μπορεί να μην την προκαλέσει να έχει αιμορροφιλία εάν το φυσιολογικό γονίδιο στο άλλο χρωμόσωμα X την αντισταθμίζει. Τα αρσενικά άτομα έχουν μόνο ένα χρωμόσωμα X, οπότε η παρουσία του γονιδίου της αιμορροφιλίας στο χρωμόσωμα X ενός αρσενικού ατόμου έχει ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια ή την απουσία του FVIII ή του FIX. Οι προσβεβλημένοι άνδρες δεν μεταδίδουν τη διαταραχή στους γιους τους, αλλά σε όλους τους γιους τους οι κόρες είναι υποχρεωτικοί φορείς. Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων αιμορροφιλίας, δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Τέτοιες περιπτώσεις εκτιμάται ότι είναι αποτέλεσμα μιας πρόσφατης γενετικής μετάλλαξης (Bolton-Maggs, 2013).

Η διάγνωση της αιμορροφιλίας περιλαμβάνει την εξέταση του ιστορικού του ατόμου, του οικογενειακού ιστορικού και των εργαστηριακών ευρημάτων.

Εάν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, μπορεί να υποπτευόμαστε αιμορροφιλία εάν υπάρχει παρατεταμένη αιμορραγία από την περιτομή ή ένα κεφαλοαιμάτωμα εμφανίζεται στην περίοδο του νεογέννητου ή αν εμφανιστούν εύκολα μώλωπες αιματώματα ή παρατεταμένη στοματική αιμορραγία κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής. Σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, μπορεί να εμφανιστούν αιμορραγικά επεισόδια στις αρθρώσεις, τους μύες, το στόμα με απώλεια ή εξαγωγή δοντιών, ή κατά τη στιγμή του τραύματος ή της χειρουργικής επέμβασης (Bashawri & Ahmed, 2007).

Ένα λεπτομερές ιστορικό είναι σημαντικό για τον εντοπισμό προκλήσεων στην αιμόσταση, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε ιστορικού αιμορραγία από περιτομή ή ραβδιά φτέρνας ή δακτύλων, ανυψωμένους μώλωπες ή άλλα περιστατικά παρατεταμένης

διαρροή ή οίδημα, πόνος και πρήξιμο στις αρθρώσεις ή στους μύες, αιμορραγία από το στόμα μετά από απώλεια δοντιών ή αιμορραγία με τραύμα ή χειρουργική επέμβαση.

Το ιστορικό οποιασδήποτε μη φυσιολογικής αιμορραγίας είναι σημαντικό, ειδικά σε αρσενικά μέλη της οικογένειας. Επειδή περίπου το 30% των παιδιών με αιμορροφιλία δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό, απουσία η αιμορραγία σε συγγενείς δεν αποκλείει την αιμορροφιλία (Bashawri & Ahmed, 2007).

Σε ένα αρσενικό νεογνό γνωστού ή ύποπτου φορέα ανεπάρκειας FVIII ή FIX, το πλάσμα μπορεί να ληφθεί από αίμα ομφάλιου λώρου για ανάλυση FVIII ή FIX για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της αιμορροφιλίας.

Σε νεογέννητο με αιμορραγία χωρίς οικογενειακό ιστορικό αιμορροφιλίας, μπορεί να γίνει εξέταση FVIII και FIX σε αίμα από περιφερική φλεβοκέντηση. Τα επίπεδα FVIII στο νεογέννητο είναι τα ίδια με τα μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Ωστόσο, ο έλεγχος στα νεογνά είναι λιγότερο αξιόπιστος στην ανεπάρκεια FIX επειδή το FIX τα επίπεδα είναι συνήθως χαμηλά σε όλα τα νεογνά. Η πλήρης παραγωγή του FIX δεν συμβαίνει πριν από τους 6-9 μήνες ηλικίας, όταν το ήπαρ γίνεται πλήρως ώριμο. Επομένως, απουσία FIX στο νεογέννητο συνεπάγεται αιμορροφιλία Β, αλλά η βαρύτητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί μέχρι την ηλικία των 6-9 μηνών. Σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες με θετικό οικογενειακό ιστορικό αιμορροφιλίας, μπορούν να πραγματοποιηθούν προσδιορισμοί ειδικών παραγόντων σε δείγματα περιφερικού αίματος (Bashawri & Ahmed, 2007).

Όταν υπάρχει υποψία αιμορραγικής διαταραχής σε μεγαλύτερο παιδί ή ενήλικα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, οι εξετάσεις διαλογής όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) ενδείκνυται για έλεγχο για πιθανές ανεπάρκειες παράγοντα πήξης. Οι κανονικές τιμές για PT και PTT ποικίλλουν εργαστηριακά και επίσης από την ηλικία κύησης του νεογνού. Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με ένα κανονικό έλεγχο. Ένα παρατεταμένο PTT υποδηλώνει την ανάγκη διενέργειας ειδικών αναλύσεων παράγοντα πήξης.

Τα φυσιολογικά επίπεδα FVIII και FIX κυμαίνονται από 50% έως 150%. Η διάγνωση της αιμορροφιλίας Α ή Β είναι επιβεβαιώνεται από χαμηλό ή από απουσία FVIII ή FIX (Bolton-Maggs, 2013).

Το τεστ χρόνου αιμορραγίας (BT) είναι συνήθως φυσιολογικό σε ασθενείς με αιμορροφιλία, αν και περιστασιακά ένας ασθενής με αιμορροφιλία μπορεί να έχει παρατε-

ταμένη ΒΤ. Η ποσότητα της αιμορραγίας που μπορεί να αναμένεται σε ένα άτομο με αιμορροφιλία εξαρτάται από το σοβαρότητα της ανεπάρκειας. Τα φυσιολογικά επίπεδα του FVIII και του FIX στο πλάσμα κυμαίνονται από 50% έως 150% (Bolton-Maggs, 2013).

Τα άτομα χωρίς μετρήσιμο FVIII ή IX (FVIII ή FIX<1%) θεωρούνται ότι έχουν σοβαρή μορφή αιμορροφιλίας. Η σοβαρή μορφή αιμορροφιλία μπορεί να οδηγήσει σε συχνά αιμορραγικά επεισόδια. Σε πολλές περιπτώσεις, η αιμορραγία, ιδιαίτερα στις αρθρώσεις, μπορεί να συμβεί αυθόρμητα, χωρίς τραύμα ή τραυματισμό.

Τα επίπεδα παραγόντων από 1% έως 5% του φυσιολογικού είναι ενδεικτικά μέτριας αιμορροφιλίας. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μη φυσιολογική αιμορραγία μετά από μικρό τραύμα, αλλά δεν θα πρέπει να εμφανίζουν αυθόρμητη αιμορραγία.

Ωστόσο, μετά από επαναλαμβανόμενη αιμορραγία στην ίδια άρθρωση, μπορεί να εμφανιστεί αυθόρμητη αιμορραγία σε αυτήν την άρθρωση, ακόμη και αν το άτομο έχει μέτρια αιμορροφιλία (Bolton-Maggs, 2013).

Άτομα με 6% έως 49% δραστηριότητα παραγόντων θεωρείται ότι έχουν ήπια αιμορροφιλία και αναμένεται να έχουν σχετικά λίγα προβλήματα με αιμορραγίες, εκτός από τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή μετά από σοβαρό τραύμα. Οι γυναίκες φορείς μπορεί να έχουν χαμηλότερα από τα κανονικά επίπεδα πλάσματος FVIII ή IX και έτσι μπορούν εμφανίσουν συμπτώματα ήπιας αιμορροφιλίας (Rydz & James, 2012).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αιμορροφιλίας περιλαμβάνουν παρατεταμένη αιμορραγία των αρθρώσεων και των μυών, δυνητικά θανατηφόρα αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση και πολυάριθμα αυξημένα αιματώματα. Υπερβολική αιμορραγία μετά από μικρά κοψίματα ή γρατζουνιές είναι ασυνήθιστη. Οι αρθρώσεις και οι μύες είναι οι πιο κοινές θέσεις αιμορραγία, με τα γόνατα, τους αστραγάλους, τους αγκώνες και τους γοφούς να είναι οι πιο συχνά προσβεβλημένες αρθρώσεις (Rydz & James, 2012).

Ωστόσο, η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, με επιπλοκές που εξαρτώνται από τη θέση της αιμορραγίας. Η αιμορραγία στο κεφάλι, τον αυχένα, την κοιλιά ή τη γαστρεντερική οδό θεωρείται απειλητική για τη ζωή και πρέπει να αντιμετωπίζεται ως έκτακτη ανάγκη. Άλλα αιμορραγικά επεισόδια που απαιτούν άμεση η θεραπεία περιλαμβάνουν την συμπίεση νεύρων από μυϊκή αιμορραγία, αιματουρία, βαθιές ρήξεις, επίσταξη και αιμορραγία από το στόμα ή τη γλώσσα (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Η θεραπεία για την αιμορραγία στην αιμορροφιλία A και B περιλαμβάνει την αντικατάσταση του ανεπαρκούς παράγοντα VIII ή IX. Αυτό συνήθως απαιτεί ενδοφλέβια έγχυση παράγοντα πήξης. Για ασθενείς με ήπια FVIII ανεπάρκεια, η δεσμοπρεσσίνη (DDAVP) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απελευθέρωση του FVIII από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και να αυξήσει επαρκώς το κυκλοφορούν επίπεδο FVIII ώστε να σταματήσει η αιμορραγία. Προϊόντα αντικατάστασης ειδικού παράγοντα, πρόσθετα φάρμακα και νοσηλευτικές παρεμβάσεις εξαρτώνται από τη θέση και τη σοβαρότητα της αιμορραγίας (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Ο παραδοσιακός στόχος της διαχείρισης της αιμορροφιλίας ήταν η αναγνώριση των πρώιμων σημείων της αιμορραγίας και να αντιμετωπιστεί άμεσα με το κατάλληλο προϊόν και την κατάλληλη δόση για να σταματήσει η αιμορραγία και να αποφευχθούν προκύπτουσες επιπλοκές. Αυτό ονομάζεται θεραπεία κατ' απαίτηση (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Το τρέχον πρότυπο φροντίδας για παιδιά με σοβαρή αιμορροφιλία στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι πρόληψη αιμορραγικών επεισοδίων, ιδιαίτερα στις αρθρώσεις, με την εκ των προτέρων θεραπεία οποιονδήποτε συμπτωμάτων αιμορραγίας, ένα σχήμα γνωστό ως προφύλαξη. Η πρωτογενής προφύλαξη είναι η τακτική έγχυση προϊόντων αντικατάστασης παράγοντα από μικρή ηλικία για την πρόληψη της αιμορραγίας. Ο στόχος της προφύλαξης είναι να διατηρούνται τα επίπεδα FVIII ή FIX πάνω από 1% ανά πάσα στιγμή για να αποτρέπεται η αυτόματη αιμορραγία. Το Ιατρικό και Επιστημονικό Συμβούλιο (Medical and Scientific Advisory Council, MASAC) του Εθνικού Ιδρύματος Αιμορροφιλίας (National Hemophilia Foundation, NHF) έχει συστήσει να λαμβάνεται υπόψη η πρωτογενής προφύλαξη για μικρά παιδιά με σοβαρή μορφή αιμορροφιλίας. Ενώ όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν προφύλαξη για τέτοια παιδιά, συγκεκριμένα πρωτόκολλα ποικίλλουν από κέντρο σε κέντρο (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Πολλοί ενήλικες στις ΗΠΑ διατηρούνται επίσης σε προφυλακτικά σχήματα για την πρόληψη της αιμορραγίας. Η δευτερογενής προφύλαξη είναι η προφύλαξη που ξεκινά μετά από επαναλαμβανόμενα αιμορραγικά επεισόδια σε συγκεκριμένο σημείο.

Επί του παρόντος διεξάγεται δοκιμή ανίχνευσης φορέα σε γυναίκες σε κίνδυνο για τον προσδιορισμό της κατάστασης φορέα χρησιμοποιώντας ανάλυση DNA ενός δείγματος περιφερικού αίματος για τη μελέτη του γονιδίου FVIII ή FIX (Meijer, van Heerde, & Gomez, 2021).

Η ανάλυση DNA απαιτεί πρώτα τον προσδιορισμό της μετάλλαξης που προκαλεί την αιμορροφιλία σε έναν προσβεβλημένο άνδρα συγγενής στην οικογένεια. Μόλις εντοπιστεί η μετάλλαξη, οι γυναίκες συγγενείς μπορούν να εξεταστούν. Πολλά μέλη της οικογένειας μπορεί να χρειαστεί να υποβληθούν σε εξετάσεις για να διαπιστωθούν αποτελέσματα σε έναν μακρινό συγγενή, όπως για παράδειγμα γυναίκα ξαδέρφη του ατόμου με αιμορροφιλία (Girolami, Ferrari, Cosi, Girolami, & Lombardi, 2018).

Οι γενετικοί σύμβουλοι μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του ποια μέλη της οικογένειας πρέπει να εξεταστούν. Οι περισσότερες αναλύσεις DNA χρειάζονται αρκετούς μήνες για να ολοκληρωθούν. Ωστόσο, εάν το άτομο είναι σοβαρά η αιμορροφιλία Α οφείλεται σε μια μετάλλαξη αναστροφής στο γονίδιο FVIII, ο έλεγχος αναστροφής απαιτεί μόνο λίγες μέρες για να ολοκληρωθεί. Η ανάλυση DNA μπορεί να προσδιορίσει μια αναστροφή στο γονίδιο FVIII στο 50% των ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια FVIII. Οι πιθανές γυναίκες φορείς στην οικογένεια μπορούν επίσης να ελεγχθούν γρήγορα. Εάν ένα προσβεβλημένο αρσενικό άτομο δεν είναι διαθέσιμο για έλεγχο, μπορεί να γίνει το τεστ αναστροφής σε πιθανούς φορείς. Ένα θετικό αποτέλεσμα στο θηλυκό άτομο υποδηλώνει ότι είναι φορέας, αλλά ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την κατάσταση φορέα, αφού η ακριβής μετάλλαξη στην οικογένεια είναι άγνωστη (Girolami, Ferrari, Cosi, Girolami, & Lombardi, 2018).

Σε ορισμένες οικογένειες, η κατάσταση του φορέα δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ανάλυση DNA, ειδικά εάν δεν υπάρχει προσβεβλημένος άνδρας σε σχέση με τη δοκιμή πρώτα. Τότε ο μόνος τρόπος για να καθοριστεί εάν μια γυναίκα είναι φορέας είναι να πραγματοποιηθεί ένα επίπεδο FVIII ή FIX. Ένα επίπεδο κάτω από 50% υποδηλώνει την πιθανότητα ότι το θηλυκό άτομο είναι φορέας. Όσο χαμηλότερο το επίπεδο, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα μιας θετικής κατάστασης φορέα (Shao, Wu, Xu, Wang, & Ding, 2019).

Εάν η γυναίκα είναι φορέας αιμορροφιλίας, τότε με κάθε ανδρική εγκυμοσύνη υπάρχει 50% πιθανότητα το βρέφος να έχει αιμορροφιλία. Ο τύπος και η σοβαρότητα θα είναι τα ίδια με αυτή των άλλων πληγέντων μελών της οικογένειας.

Μπορεί να γίνει προγεννητική διάγνωση για αιμορροφιλία Α ή Β. Εάν έχει ήδη γίνει ανάλυση DNA και έχει αποκαλύψει την αιτιολογική μετάλλαξη, στη συνέχεια είτε δειγματοληψία χοριακής λάχνης (Chorionic Villus Sampling, CVS) είτε η αμνιοπαρακέντηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί εάν το έμβρυο θα έχει αιμορροφιλία. Αν

η DNA ανάλυση δεν έχει γίνει ή δεν ήταν ενημερωτική, τότε η διαδερμική δειγματοληψία ομφαλικού αίματος (Percutaneous umbilical cord blood sampling, PUBS) του εμβρύου μπορεί να γίνει για να προσδιοριστεί η παρουσία ή η απουσία του FVIII ή πρωτεΐνης πήξης στο αίμα του εμβρύου (Shao, Wu, Xu, Wang, & Ding, 2019).

Το πρώτο βήμα για την προγεννητική διάγνωση της αιμορροφιλίας είναι ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου, αφού μόνο τα αρσενικά έμβρυα κινδυνεύουν να έχουν αιμορροφιλία. Επομένως, μπορεί να μην χρειάζεται να γίνει επακόλουθος έλεγχος γίνεται εάν διαπιστωθεί ότι το έμβρυο είναι θηλυκό (Shao, Wu, Xu, Wang, & Ding, 2019).

Εάν πρόκειται να γίνει CVS, τότε το φύλο του εμβρύου θα προσδιοριστεί με ταχεία ανάλυση DNA για την παρουσία ή απουσία χρωμοσώματος Y. Εάν πρόκειται να γίνει αμνιοπαρακέντηση ή PUBS, τότε πρώτα θα γίνει υπερηχογράφημα για να ανιχνευθεί η παρουσία ή η απουσία πέους. Εάν δεν υπάρχει πέος, τότε δεν απαιτείται περαιτέρω δοκιμή. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος δεν είναι 100% αξιόπιστη. Εξαρτάται από τη θέση του εμβρύου κατά τη στιγμή της εξέτασης και έτσι μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί για να γίνει βέβαιο το φύλο (Dorgalelh & Rashidpanah, 2016).

Ο προγεννητικός έλεγχος για ανεπάρκειες FVIII και FIX μπορεί να γίνει σε πολλές οικογένειες μέσω DNA ανάλυσης. Αυτή η μέθοδος είναι πολύ επιτυχημένη για μητέρες που έχουν ήδη δοκιμαστεί και έχει βρεθεί να έχουν πληροφοριακούς δείκτες. Τα εμβρυϊκά κύτταρα για ανάλυση λαμβάνονται με δειγματοληψία χοριακής λάχνης, συνήθως μεταξύ 10^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας της εγκυμοσύνης, ή αμνιοπαρακέντηση, συνήθως πραγματοποιούνται μεταξύ της 15^{ης} και της 16^{ης} εβδομάδας της εγκυμοσύνης. Τα κύτταρα καλλιεργούνται και στη συνέχεια αναλύονται για την αιτιολογική μετάλλαξη. Εάν η μετάλλαξη είναι αντιστροφή, αυτή η διαδικασία μπορεί ολοκληρωθεί σε περίπου μια εβδομάδα. Ωστόσο, εάν απαιτείται πιο λεπτομερής ανάλυση DNA, αυτό μπορεί να διαρκέσει έως 4-6 εβδομάδες (Dorgalelh & Rashidpanah, 2016).

Η ανεπάρκεια του FVIII μπορεί να ανιχνευθεί προγεννητικά με τη λήψη δείγματος αίματος εμβρύου στις 18-20 εβδομάδες κύησης από τον ομφάλιο λώρο. Εκτελείται μια δοκιμασία για την ανίχνευση του ηκτηκού αντιγόνου FVIII (FVIII:C:Ag) και όχι η δραστηριότητα, η οποία είναι χαμηλή σε αυτήν την ηλικία κύησης. Η εξέταση αίματος εμβρύου μπορεί να γίνει επίσης για τον προσδιορισμό της ανεπάρκειας FIX προγεννητικά, αλλά είναι λιγότερο επιτυχής από την ανίχνευση FVIII επειδή πολλά άτομα με σοβαρή αιμορροφιλία B παράγουν μια πρωτεΐνη FIX που είναι ανενεργή (Dorgalelh & Rashidpanah, 2016).

Το PUBS γίνεται σπάνια τώρα γιατί πολλές οικογένειες είναι υποψήφιες για ανάλυση DNA.

Ενώ σοβαρής μορφής αιμορραγικές διαταραχές και οι περισσότερες συγγενείς αιμορραγικές διαταραχές αρχικά εμφανιζόταν κατά την παιδική ηλικία, καταστάσεις που σχετίζονται με βαριά αιμορραγία μόνο μετά από αιμοστατική πρόκληση (όπως χειρουργική επέμβαση ή τραύμα) συχνά παρουσιάζονται κατά την ενηλικίωση. Αυτό περιλαμβάνει ηπιότερους φαινότυπους συγγενών διαταραχών όπως η αιμορροφιλία και η νόσος von Willebrand (VWD). Επιπλέον, διαταραχές όπως οι αναστολείς του παράγοντα πήξης επηρεάζουν τους ενήλικες πιο συχνά από τα παιδιά. Ενήλικες με αιμορραγικές διαταραχές μπορεί επίσης να εμφανιστούν αρχικά με μη φυσιολογικές εργαστηριακές μελέτες πήξης ή με την αναζήτηση μιας αρχικής διαβούλευσης όταν ένα μέλος της οικογένειας έχει διαγνωστεί με κληρονομική αιμορραγική διαταραχή (Saes, Schols, van Heerde, & Nijziel, 2018).

Δεδομένου του φάσματος των πιθανών παρουσιάσεων, οι πάροχοι πρωτοβάθμιας περίθαλψης μπορεί να είναι οι πρώτοι που θα συναντήσουν έναν ενήλικα που παρουσιάζει μια ακόμη αδιάγνωστη αιμορραγική διαταραχή. Η ακριβής διάγνωση εξαρτάται από ικανότητα αναγνώρισης των σημείων και των συμπτωμάτων που υποδηλώνουν μια υποκείμενη αιμορραγική διαταραχή, ακολουθούμενη από κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο και ερμηνεία μη φυσιολογικών μελετών πήξης (Saes, Schols, van Heerde, & Nijziel, 2018).

4.13 Διαγνωστικά ζητήματα σε ενήλικα με πιθανή αιμορραγική διαταραχή

4.13.1 Μη φυσιολογικά συμπτώματα αιμορραγίας

Η αιμορραγία είναι ένα κοινό σύμπτωμα και δεν υποδηλώνει πάντα μια υποκείμενη αιμορραγική διαταραχή. Συμπτώματα όπως αιμορραγία των ούλων, επίσταξη, μηνορραγία, πετέχειες και μώλωπες είναι ιδιαίτερα συχνά. Σε μια μελέτη αναφέρθηκαν από οπουδήποτε από 22% έως 85% των ανδρών και των γυναικών χωρίς αιμορραγικές διαταραχές (Menegati & Peyvandi, 2019).

Ως εκ τούτου, η αιμορραγία μπορεί να αποδειχθεί πρόκληση. Ορίζεται κλινικά σημαντική βλεννογονοδερματική αιμορραγία ως οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: αυθόρμητη ή προκλητική αιμορραγία από 2 ή περισσότερα διακριτά βλεννογονοδερματικά σημεία, αιμορραγία από ένα μόνο σημείο που δικαιολογεί αίμα μεταγγίσεις ή αιμορραγία από ένα μόνο σημείο στις 3 ή πιο ξεχωριστές περιπτώσεις. Τα συστήματα βαθμολόγησης αιμορραγίας έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα για την αναδρομική πρόβλεψη του φαινοτύπου αιμορραγίας στον τύπο 1 VWD και προοπτικά εξαιρώντας τις ήπιες αιμορραγικές διαταραχές σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα αιμορραγίας ή φυσιολογικά αποτελέσματα μελέτης πήξης, αλλά χρειάζονται περαιτέρω έρευνα και επικύρωση για ευρύτερα κλινική χρήση (Menegati & Peyvandi, 2019).

Η λήψη ενδεδειγμένου ιατρικού ιστορικού και η φυσική εξέταση συχνά παρέχει ενδείξεις για το αν υπάρχει παθολογική αιμορραγία και μπορεί ακόμη και να υποδεικνύει πιθανές αιτίες. Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης, το δέρμα και οι βλεννογόνοι θα πρέπει να ελέγχονται για στίγματα αιμορραγίας (π.χ. μώλωπες) και άλλα ευρήματα που υποδηλώνουν πιθανές υποκείμενες αιτίες αιμορραγίας (π.χ. ίκτερος, τελαιογιεκτασία). Η παρουσία ηπατομεγαλίας, σπληνομεγαλίας ή υπερκινητικότητας των αρθρώσεων μπορεί να υποδηλώνει πιθανές διαγνώσεις που σχετίζονται με αιμορραγία (Maroney & Mast, 2015).

Τα φυσικά ευρήματα μπορεί να υποδηλώνουν ανωμαλία είτε της πρωτοπαθούς αιμόστασης, η οποία καταλήγει σε σχηματισμό βύσματος αιμοπεταλίων, είτε της δευτερογενούς αιμοστάσης, στην οποία σχηματίζεται ινώδες μέσω της πήξης αλληλουχίας πήξης ή ινωδόλυση, η φυσιολογική διάσπαση του θρόμβου (Bick, 2002).

Υπερβολικοί μώλωπες, επίσταξη, αιμορραγία μετά από οδοντιατρική η εξαγωγή και η μηννορραγία είναι ενδεικτικά συμπτώματα των ποσοτικών ή ποιοτικών διαταραχών των αιμοπεταλίων. Ασθενείς με αιμοπεταλιακές ανωμαλίες μπορεί επίσης να εμφανίσουν υπερβολική αιμορραγία μετά από αιμοστατικές προκλήσεις (Bick, 2002).

Η παρουσία πετέχειων ιδιαίτερα υποδηλώνει ελάττωμα αιμοπεταλίων. Ποσοτικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων σε ενήλικες πιο συχνά αποκτώνται ως αυτοάνοσο (δηλαδή, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα [ITP]) και που προκαλείται από φάρμακα η θρομβοπενία ευθύνεται για τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων μεμονωμένης θρομβοπενίας (Bick, 2002).

Ορισμένες επίκτητες θρομβοπενικές καταστάσεις (π.χ. διάχυτη ενδαγγειακή πήξη [DIC] και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα [TTP]/αιμολυτική ουραιμικό σύνδρομο) μπορεί να παρουσιαστεί με αιμορραγία σε ασθενείς με οξεία νόσο, αλλά μπορεί επίσης να είναι ο υποκείμενος λόγος για ασυμπτωματική θρομβοπενία σε περιπατητικό ασθενή. Συνήθως διαγιγνώσκονται συγγενείς (ή κληρονομικές) θρομβοπενίες κατά την παιδική ηλικία, αλλά η διάγνωση θα μπορούσε να καθυστερήσει στην ενήλικη ζωή, ειδικά σε άτομα που δεν λαμβάνουν τακτικά υγειονομική περίθαλψη. Οι πολυάριθμες κληρονομικές θρομβοπενίες μπορεί να προσδιοριστούν με βάση το μέγεθος των αιμοπεταλίων, τις συνυπάρχουσες φυσικές ή εργαστηριακές ανωμαλίες και την παρουσία ελαττωματικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων καθώς και ανώμαλου αριθμού αιμοπεταλίων (Bolton-Maggs, 2013).

Στις περισσότερες κληρονομικές μορφές, η θρομβοπενία είναι ήπια και εμφανίζεται μόνο αιμορραγία περιστασιακά ή μετά από αιμοστατική πρόκληση. Οικογενειακό ιστορικό θρομβοπενίας (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοκυτταροπενίας που αποδίδεται λανθασμένα σε άλλες αιτίες όπως το ITP16) μπορεί να υποδηλώνει κληρονομική θρομβοκυτταροπενία. Αντίθετα, η τεκμηρίωση του προηγούμενως φυσιολογικού αριθμού αιμοπεταλίων θα απέκλειε τη συγγενή θρομβοπενία των γεννητικών οργάνων (Dorgaleh & Rashidpanah, 2016).

Ποιοτικές διαταραχές αιμοπεταλίων που εμφανίζονται σε ενήλικες μπορεί να προκληθούν από φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ]), ουραιμία, κίρρωση και μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές. Αρκετές κληρονομικές διαταραχές των αιμοπεταλίων λειτουργούν επίσης και ταξινομούνται με διάφορες τρόπους (με ελαττωματική λειτουργία αιμοπεταλίων [π.χ. προσκόλληση ή συσσωμάτωση] ή συστατικό αιμοπεταλίων [π.χ. υποδοχείς, κόκκοι ή μεμβρανικά φωσφολιπίδια]) (Dorgaleh & Rashidpanah, 2016).

Η πλειονότητα των κληρονομικών διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων εμφανίζεται κατά την ενηλικίωση, συχνά μετά από αιμοστατική πρόκληση.

Η VWD μπορεί επίσης να θεωρηθεί διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, δεδομένου του ρόλου του παράγοντα von Willebrand (VWF) στην προσκόλληση και συσσωρευση αιμοπεταλίων. Κατά συνέπεια, η VWD τείνει να εμφανίζεται με κλινικά σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτές τις διαταραχές αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς με σχετικό ιστορικό (π.χ. σημαντική βλεννογονοδερματική αιμορραγία, οικογενειακό ιστορικό), η αρχική αιματολογική εργαστηριακή αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ειδική

εξέταση για VWD (αντιγόνο VWF, δραστικότητα συμπαράγοντα ριστοκετίνης VWF, και δοκιμές δραστικότητας παράγοντα VIII). Άλλες εξετάσεις ελέγχου όπως ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και χρόνο αιμορραγίας ενδέχεται να χάσει το VWD (Bashawri & Ahmed, 2007).

Τα εργαστήρια αιμοστατικού ελέγχου ρουτίνας μπορεί επίσης να μην εντοπίσουν άλλα ελαττώματα της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, σε ασθενείς με βλεννογονοδερματική αιμορραγία που δεν έχουν θρομβοπενία ή VWD, η γρηγομετρία αιμοπεταλίων θα πρέπει να θεωρείται ως αρχική εξέταση για την αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, επιπλέον της αξιολόγησης ενός επιχρίσματος περιφερικού αίματος για ανωμαλίες στη μορφολογία των αιμοπεταλίων που είναι ειδικές για ορισμένες καταστάσεις (π.χ. σύνδρομο γκρίζων αιμοπεταλίων) (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Σε αντίθεση με την επιφανειακή αιμορραγία που σχετίζεται με ελαττώματα αιμοπεταλίων, τα ελαττώματα του παράγοντα πήξης έχουν ως αποτέλεσμα καθυστερημένη, βαθιά αιμορραγία, για παράδειγμα, σε μύες ή αρθρώσεις, καθώς και βαθύς μαλακός ιστός και βλεννογονοδερματική αιμορραγία. Ασθενείς με ηπιότερες συγγενείς ανεπάρκειες ή εκείνοι με ορισμένες ειδικές συγγενείς ανεπάρκειες (π.χ. ανεπάρκεια παράγοντα XI), είναι πιο πιθανό να αιμορραγήσουν μετά από αιμοστατική πρόκληση.

Η μηνορραγία είναι ένα κοινό σύμπτωμα αιμορραγίας σε γυναίκες, τόσο με και χωρίς διαταραχές αιμορραγίας. Η μηνορραγία είναι το πιο συχνό σύμπτωμα αιμορραγίας σε γυναίκες με κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές, ιδιαίτερα μηνορραγία που ξεκινά σε εμμηναρχή και επιμένει στην ενήλικη ζωή. Όταν η μηνορραγία ξεκινά μετά την ηλικία των 20 ετών, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι επίκτητες αιμορραγικές διαθέσεις, καθώς θα πρέπει να υπάρχουν μη αιματολογικά αίτια όπως η παθολογία της μήτρας (π.χ. ινομώματα), ο υποθυρεοειδισμός και, γυναίκες άνω των 40 ετών, περιεμμηνοπαυσιακή ανωορρηξία (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Συστάσεις για την αξιολόγηση της οξείας μηνορραγίας έχουν δημοσιευθεί και περιλαμβάνουν αξιολογήσεις της εμμηνόρροιας του ασθενούς, της αιμορραγίας, της φαρμακευτικής αγωγής και του οικογενειακού ιστορικού, εξετάσεις πυέλου με επακόλουθη εξέταση Παπανικολάου και βιοψία ενδομητρίου, όπως κατάλληλο, με βάση παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς και τη σκοπιμότητα πραγματοποίησης αυτών των παρεμβάσεων μέσω βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας και (κατά προτίμηση ενδοκολπικό) υπε-

ρηχογράφημα. Συνιστώμενος αρχικά ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει πλήρη αιματολογική εξέταση, τεστ εγκυμοσύνης, χρόνος προθρομβίνης (PT), aPTT και, εάν είναι εφικτό, επίπεδα VWF (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Επιπλέον, οι μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος ή των αιμοπεταλίων ή συγκεκριμένα επίπεδα παραγόντων, όπως ενδείκνυται κλινικά. Δείγματα μπορούν επίσης να ληφθούν για αποθήκευση σε μελλοντική εξέταση, ειδικά εάν η χορήγηση θεραπειών μετάγγισης (π.χ. φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα [FFP]) είναι αναμενόμενη (Menegati & Peyvandi, 2019).

4.13.2 Αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες

Μόλις εντοπιστεί ένα σημαντικό ιστορικό αιμορραγίας, η αρχική εργαστηριακή αξιολόγηση πραγματοποιείται γενικά για να προσδιοριστεί η υποκείμενη αιτία. Εναλλακτικά, ένας ενήλικας με αδιάγνωστη αιμορραγική διαταραχή μπορεί να παρουσιαστεί με μη φυσιολογικές αιματολογικές εργαστηριακές τιμές που λαμβάνονται ως μέρος αξιολόγησης για χειρουργική επέμβαση ή για κάποιο άλλο λόγο. Αυξημένη ευαισθησία των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται σε προσδιορισμούς πήξης, κυρίως PT και aPTT, έχουν οδηγήσει σε αυξημένη επίπτωση σε μη φυσιολογικά αποτελέσματα για αυτές τις δοκιμές (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Εργαστηριακές μελέτες συσσώρευσης διαλογής έχουν χαμηλή συνολική απόδοση απουσίας συμπτωμάτων ή οικογενειακού ιστορικού μια υποκείμενη αιμορραγική διαταραχή. Ακόμη και μεταξύ ασθενών με υψηλή προδοκιμαστική πιθανότητα να έχουν μια αιμορραγική διαταραχή, μόνο μια μειοψηφία ανωμαλιών αντιστοιχούν με κλινικά σημαντική αιμορραγία διαταραχή. Αποτυχία εντοπισμού του υποσυνόλου ατόμων των οποίων οι μη φυσιολογικές μελέτες πήξης υποδηλώνουν μια αδιάγνωστη ακόμη αιμορραγική διαταραχή, ωστόσο, μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, ιδιαίτερα εάν σχεδιάζεται μια χειρουργική επέμβαση (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

4.13.3 Δοκιμασίες μη φυσιολογικής πήξης

Η παράταση του aPTT ή του PT μπορεί να υποδεικνύει μια επίκτητη ή συγγενή ανεπάρκεια παράγοντα πήξης ή ένας αναστολέας ενός ή περισσότερων παραγόντων πήξης (Bolton-Maggs, 2013).

Οι πιθανοί αναστολείς περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (δηλαδή αντιπηκτικά), αντισώματα που στρέφονται κατά ειδικών παραγόντων πήξης και μη ειδικοί αναστολείς (π.χ. αντιπηκτικά του λύκου). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελέτη ανάμειξης για να διαφοροποιηθεί μια ανεπάρκεια από έναν αναστολέα. Σε μια μελέτη ανάμειξης, ίσοι όγκοι πλάσματος υγιούς ατόμου και ασθενούς συνδυάζονται και στη συνέχεια η μελέτη της πήξης επαναλαμβάνεται. Σε περιπτώσεις ανεπάρκειας παράγοντα πήξης, η παρουσία φυσιολογικού πλάσματος αντικαθιστά τους παράγοντες που λείπουν, ομαλοποιώντας έτσι τη μελέτη της φυσιολογικής πήξης. Αντίθετα, όταν υπάρχει αναστολέας η ανωμαλία επιμένει μετά την προσθήκη κανονικού πλάσματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, απαιτείται παρατεταμένη περίοδος επώασης μετά την ανάμειξη για την ακριβή ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Συνεπώς, είναι επιτακτική ανάγκη η μελέτη ανάμειξης να βρίσκεται σε κυβισμό στους 37°C για 2 ώρες. Εύκολα αναγνωρίσιμες αιτίες ανωμαλιών της μελέτης πήξης (π.χ. ένα πηκτικό φάρμακο, συστηματικές ασθένειες όπως π.χ ηπατική νόσο ή τεχνητή παράταση [π.χ από «μόλυνση» δείγματος με ηπαρίνη]) θα πρέπει ιδανικά να αποκλειστούν (Bolton-Maggs, 2013).

Οι πιθανοί παράγοντες πήξης που εμπλέκονται και, επομένως, οι πιθανές διαγνώσεις μπορούν να περιοριστούν κάτω βάσει της οποίας η μελέτη πήξης είναι ανώμαλη. Μεμονωμένη παράταση του aPTT υποδηλώνει μια ανωμαλία του εγγενούς μονοπατιού (δηλ. της προκαλλικρεΐνης, υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο, παράγοντας VIII [FVIII], παράγοντα IX, παράγοντα XI, ή παράγοντας XII [FXII]). Μια απομονωμένη παρατεταμένη τιμή aPTT μπορεί επίσης να υποδεικνύει ένα αντιπηκτικό για τον λύκο. Μια απομονωμένη παρατεταμένη PT υποδηλώνει ανωμαλία της εξωγενούς οδού (δηλ. ο παράγοντας VII [FVII]) (Maroney & Mast, 2015).

Κατά περίπτωση, συγγενείς ελλείψεις του τελικού κοινών παραγόντων οδού II (FII, επίσης γνωστός ως προθρομβίνη), V (FV) και X (FX) και ινωδογόνο υπάρχει με απομονωμένη παρατεταμένη PT και κανονικό aPTT. Όλες οι καταστάσεις που παρατείνουν το aPTT ή PT δεν σχετίζονται με αιμορραγικό φαινότυπο. Για παράδειγμα, το αντιπηκτικό του λύκου είναι πιο πιθανό να συσχετιστεί με θρόμβωση παρά με αιμορραγία, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις αντισώματα κατά της προθρομβίνης, τα οποία οδηγούν σε αιμορραγικά

συμπτώματα και παρατεταμένη PT επιπλέον του παρατεταμένου aPTT. Οι ανεπάρκειες των παραγόντων που ενεργοποιούν την επαφή (FXII, προκαλλικρεΐνη και κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους) είναι σπάνιες και δεν προκαλούν εύκολη αιμορραγία, ωστόσο συνδέονται με αξιοσημείωτα παρατεταμένα aPTTs. Όταν ζητείται να αξιολογηθεί ένας ασυμπτωματικός ασθενής που έχει εμφανώς παρατεταμένο aPTT, έλεγχος για αντιπηκτικό λύκου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πρώτα κατά τη μελέτη ανάμειξης όταν αποτυγχάνει να διορθωθεί και για ανεπάρκεια FXII όταν το aPTT διορθώνεται στη μελέτη ανάμειξης (Maroney & Mast, 2015).

Η παράταση τόσο του aPTT όσο και του PT απομονώνει την ανωμαλία στην τελική κοινή οδό, που αποτελείται από FV, FX, FII και ινωδογόνο. Συγγενείς ή επίκτητες ελλείψεις οποιουδήποτε από αυτούς τους παράγοντες μπορεί παρουσιάζουν παρατεταμένο PT και aPTT. Στις επίκτητες μπορεί να εμφανιστούν ελλείψεις μεμονωμένων παραγόντων πήξης στο πλαίσιο συστηματικών ασθενειών όπως η αμυλοειδική όνωση (FX) και η μυελοπλασσιαστική νόσος (FV) και πρέπει να διαφοροποιούνται από τις συγγενείς ελλείψεις (van Rein, et al., 2017).

Ελλείψεις πολλαπλών παραγόντων και από τα δύο τα εγγενή και εξωτερικά μονοπάτια ή και από τα τρία μονοπάτια μπορεί επίσης να παρατείνουν ταυτόχρονα το aPTT και PT. Μπορεί να εμφανιστούν ελλείψεις πολλαπλών παραγόντων καθώς αποτέλεσμα σοβαρής ηπατικής νόσου, υπερθεραπευτικές δόσεις βαρφαρίνης με αποτέλεσμα ανεπάρκεια βιταμινών K- εξαρτώμενοι παράγοντες, ή καταναλωτική ηπατική νόσος (δηλαδή, DIC, που εμφανίζεται γενικά στο πλαίσιο συστηματικής νόσου και, επομένως, είναι απίθανο να παρουσιαστεί αποκλειστικά με ασυμπτωματική μελέτη πήξης ab φυσιολογικά) (van Rein, et al., 2017).

Πιθανοί αναστολείς που μπορεί να παρουσιαστούν με παρατεταμένο aPTT και PT περιλαμβάνουν ηπαρίνη, άμεσοι αναστολείς θρομβίνης, ισχυροί αντιπηκτικοί λύκοι και άλλοι μη ειδικοί αναστολείς όπως αυτές που σχετίζονται με λεμφοπλασσιαστικές διαταραχές ή διαταραχές μονοκλωνικών πρωτεϊνών. Τα αιμορραγικά συμπτώματα είναι γενικά χαρακτηριστικό όλων των καταστάσεων που παρατείνουν ταυτόχρονα PT και aPTT.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης K και η ηπατική νόσος μπορεί και οι δύο να έχουν ως αποτέλεσμα την παράταση της PT ή, σε πιο προχωρημένα στάδια, τόσο του PT όσο και του aPTT. Οι παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (II, VII, IX και X) μπορεί να

εξαντληθεί λόγω δυσαπορρόφησης, παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών ή θεραπεία με βαρφαρίνη.

Η ηπατική νόσος διακρίνεται από την έλλειψη βιταμίνης K από ανεπάρκεια FV επιπλέον των παραγόντων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Οι ασθενείς με ηπατική νόσο είναι απίθανο να παρουσιάζουν μόνο ασυμπτωματικές εργαστηριακές ανωμαλίες πήξης και συχνά έχουν ταυτόχρονα σωματικά σημεία (π.χ. ίκτερος, ηπατομεγαλία) ή άλλες εργαστηριακές ανωμαλίες ενδεικτικές διαταραχής της παθητικής λειτουργίας (π.χ. θρομβοπενία, υπολευκωματιναιμία, τρανσαμινίτιδα).

Επίκτητοι αναστολείς του παράγοντα πήξης (ή αυτοαντισώματα), που στρέφονται συνήθως κατά του FVIII (μια κατάσταση που αναφέρεται ως επίκτητη αιμορροφιλία), αξίζουν ιδιαίτερης αναφοράς γιατί μπορεί να σχετίζονται με σοβαρή αιμορραγία σε ενήλικες χωρίς την ιστορία της αιμορραγίας. Η επίκτητη αιμορροφιλία είναι σπάνια κατάσταση (επίπτωση 1 έως 4 ανά εκατομμύριο ανά έτος 33) που επηρεάζει κυρίως τους ηλικιωμένους. Σε μεγαλύτερη συλλογή προσβεβλημένων ασθενών μέχρι σήμερα (n=501), η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 74 έτη (Zegers, et al., 2020).

Ωστόσο, ιδιαίτερα οι νεότερες γυναίκες μπορεί να επηρεαστούν επίσης λόγω συσχέτισης με την εγκυμοσύνη. Περίπου στις μισές περιπτώσεις, συνυπάρχουν η υποκείμενη πάθηση όπως η εγκυμοσύνη και είναι ταυτοποιημένα ορισμένα από τα οποία (π.χ. καρκίνος, αυτοάνοση νόσος) χαρακτηρίζονται από ανοσολογική απορρύθμιση (Zegers, et al., 2020).

Επίκτητη αιμορροφιλία θα πρέπει να υπάρχει ως υποψία σε ένα ενήλικα με νέα ή πρόσφατη αιμορραγία που δεν έχει κανένα προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγίας και παρουσιάζει με ένα απομονωμένο παρατεταμένο aPTT που δεν διορθώνεται σε μια μελέτη ανάμειξης. Η επίκτητη αιμορροφιλία σχετίζεται με ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα, μέχρι 41% σε ασθενείς χωρίς θεραπεία και 6% έως 8% μεταξύ θεραπεύονταν αποτελεσματικά ασθενείς, κυρίως λόγω επαναιμορραγίας. Γιατί η επίκτητη αιμορροφιλία απαιτεί εξειδικευμένη θεραπεία, η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική, ιδιαίτερα όταν είναι απαραίτητη μια επεμβατική διαδικασία (Simpson, et al., 2011).

4.14 Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία ορίζεται ως ο αριθμός των αιμοπεταλίων κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους (δηλ. 150.000/L στα περισσότερα εργαστήρια). Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η τεχνητή θρομβοπενία ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης αιμοπεταλίων μπορεί πρώτα να αποκλειστεί με εξέταση του επιχρίσματος περιφερικού αίματος. Η θρομβοκυτταροπενία εμφανίζεται λόγω μειωμένης παραγωγής, καταστροφής ή κατανάλωσης, ή δέσμευσης αιμοπεταλίων. Ανοσοθρομβοπενίες, είτε ιδιοπαθείς (πρωτοπαθείς) είτε δευτερογενείς σε αυτοάνοση ασθένεια, μπορεί να παρουσιαστεί με ασυμπτωματική, μεμονωμένη θρομβοπενία. Άλλες πιθανές αιτίες σε υπερφυσικούς ασθενείς περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή σε μολυσματικούς παράγοντες όπως ο Epstein-Barr (Colucci, et al., 2016).

Αντίθετα, ορισμένες θρομβοπενικές προϋποθέσεις μπορεί να εξαιρεθούν λόγω της έλλειψης συγκεκριμένων προδιαθεσιακών παραγόντων ή οξείας ασθένειας (π. αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο που προκαλείται από τοξίνη shiga ή DIC). Αιμορραγική τάση σε θρομβοπενικές συνθήκες συνήθως εξαρτώνται από τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Η αιμορραγία είναι γενικά ήπια και περιορίζεται σε μώλωπες όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβαίνει τα 20.000/ L. Ο κίνδυνος για αυτόματη αιμορραγία αυξάνεται μόνο αφού ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί σε 10.000/L, εκτός από την ITP, στην οποία η αυξημένη παρουσία των νεαρών, υπερλειτουργικών αιμοπεταλίων μπορεί να διατηρήσουν τη μόσταση ακόμη και σε αριθμούς αιμοπεταλίων κάτω από αυτό το επίπεδο (Colucci, et al., 2016).

4.15 Μη φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων

Ιστορικά, ο χρόνος αιμορραγίας χρησιμοποιήθηκε ως δοκιμή διαλογής για ποιοτικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις, ιδιαίτερα σε αυτούς που εκτέθηκαν πρόσφατα σε φάρμακα που ενδέχεται να αλλάξουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ασπιρίνη ή Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα, ΜΣΑΦ). Αυτή η δοκιμή χρησιμοποιήθηκε επίσης για τον έλεγχο ορισμένων αιμορραγικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του VWD (Bashawri & Ahmed, 2007).

Η δοκιμή δεν έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει υπερβολική χειρουργική αιμορραγία (ιδιαίτερα χωρίς άλλο ιστορικό που υποδηλώνει αιμορραγική διαταραχή) ή να προσδιορίζουν με αξιοπιστία τη δυσλειτουργία των πλακοειδών που προκαλείται από ασπιρίνη ή

ΜΣΑΦ. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς με VWD έχουν κανονικό χρόνο αιμορραγίας. Επομένως, αυτή η δοκιμή δεν συνιστάται πλέον ως ρουτίνα καθώς μέρος μιας αρχικής αιμοστατικής εργαστηριακής αξιολόγησης, ειδικά για έλεγχο για VWD (Bashawri & Ahmed, 2007).

Για αξιολόγηση λειτουργία αιμοπεταλίων, το PFA-100 έχει αντικαταστήσει το χρόνο αιμορραγίας σε πολλά εργαστήρια. Σε αυτήν την τεχνική, ένα δείγμα ολικού αίματος διέρχεται από ένα άνοιγμα σε μεμβράνη επικαλυμμένη με κολλαγόνο και είτε επινεφρίνη είτε διφωσφορική αδενosίνη, και ο χρόνος που χρειάζεται για να γίνει η μεμβράνη μετريέται ο χρόνος κλεισίματος. Ο χρόνος κλεισίματος που υπερβαίνει τα 300 δευτερόλεπτα θεωρείται παρατεταμένη. Αν και το PFA-100 έχει αποδειχθεί ότι έχει σχετικά υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση μέτριας και σοβαρής δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων που σχετίζονται με την ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ και σοβαρές διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, οι χρόνοι κλεισίματος ενδέχεται να είναι φυσιολογικοί σε ηπιότερη VWD και διαταραχές λειτουργίας αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων των σχετικά κοινών αιμοπεταλίων ελλείψεις της δεξαμενής αποθήκευσης, περιορίζοντας έτσι την χρησιμότητα του PFA-100 ως εργαλείο ελέγχου για όλες τις διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Εάν ένας ασθενής υποψιάζεται ότι έχει σημαντική διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, συνιστάται να συμβουλευτεί έναν αιματολόγο για τη λήψη πιο εκτεταμένων αιμοπεταλίων μελετών συγκέντρωσης και απελευθέρωσης σε ένα εξειδικευμένο εργαστηριακό περιβάλλον (Bolton-Maggs, 2013).

4.16 Κανονικές Αρχικές Αιματολογικές Εργαστηριακές Μελέτες

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές αιμορραγικές διαταραχές σχετίζονται με κανονικές αρχικές αιματολογικές εργαστηριακές μελέτες (δηλ., αριθμός αιμοπεταλίων, PT, aPTT και PFA-100). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ευαισθησία αυτών των μελετών για την ανίχνευση ορισμένων καταστάσεων, όπως καθώς ορισμένοι τύποι ελλείψεων VWD ή ηπιότερων παραγόντων μπορεί να είναι περιορισμένη. Σε άλλες περιπτώσεις, ούτε η παραγωγή ινώδους ούτε η λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι εξασθενημένη. Επομένως, μελέτες πήξης και ποσοτικές και τα ποιοτικά αποτελέσματα των εξετάσεων αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικά.

Εναλλακτικές εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου ενδείκνυνται όταν αυτές οι αιμορραγικές διαταραχές είναι ύποπτες με βάση κλινικές αιτίες (Zegers, et al., 2020).

4.17 Θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές

Ορισμένες βασικές οδηγίες ισχύουν για όλους τους ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Γενικά, κάθε φάρμακο που μπορεί να βλάψει την αιμοστατική λειτουργία, όπως η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ, θα πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια αιμορραγικών επεισοδίων (Gopinath, Skreekanth, & Yadav, 2014).

Σωστή προληπτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένου του προσυμπτωματικού ελέγχου για κοινές συννοσηρότητες που σχετίζονται με την ηλικία και παράγοντες κινδύνου, είναι σημαντικός σε αυτόν τον πληθυσμό.

Οι καταστάσεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα προβληματικές σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές. Για παράδειγμα, η σοβαρή υπέρταση που δεν έχει αντιμετωπιστεί μπορεί να οδηγήσει σε ενδοκρανιακή αιμορραγία. Οι επεμβατικές προληπτικές διαδικασίες ή οι διαδικασίες προσυμπτωματικού ελέγχου δεν θα πρέπει απαραίτητα να αναβάλλονται λόγω κινδύνου για αιμορραγία. Η τακτική οδοντιατρική φροντίδα μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές για να αποφευχθεί η ανάγκη για πιο εκτεταμένο οδοντιατρικό επεμβατικό έλεγχο (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Ακόμη, μπορούν να γίνουν διαδικασίες όπως η κολονοσκόπηση με ελάχιστο κίνδυνο αιμορραγίας. Η συνεννόηση με έναν αιματολόγο θα πρέπει να εξετάζεται πριν από τέτοιες επεμβάσεις για να διαπιστωθεί εάν είναι συστημική, αν ενδείκνυται αιμοστατική κάλυψη και, αν ναι, από τι θα πρέπει να αποτελείται αυτή η κάλυψη. Αιμοστατική θεραπεία συχνά δεν χρειάζεται για ελάχιστα επεμβατικές διαδικασίες, ιδιαίτερα εάν δεν υπάρχει τομή ή εκτομή ιστού (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Σχολαστική χειρουργική τεχνική και τοπικά μέτρα όπως συρραφή και χρήση κόλλας ινώδους, οξειδωμένης κυτταρίνης, ή τοπικά τα αντινωδολυτικά (π.χ. τρανεξαμικό οξύ) μπορεί να είναι ικανά να διατηρήσουν την αιμόσταση ή τουλάχιστον να ελαχιστοποιήσουν τη χρήση συστηματικών αιμοστατικών θεραπειών σε ορισμένες οδοντιατρικές επεμβάσεις. Τέτοια τοπικά μέτρα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για αιμορραγία από πληγές, εκτός από το κλείσιμο (όπου χρειάζεται), ασκώντας πίεση. Με επιμελή προσοχή στην τοπική αιμόσταση, οι συστηματικές θεραπείες μπορούν συχνά να αποφευχθούν σε περιπτώσεις ήσσονος σημασίας αιμορραγίας (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

4.17.1 Αιμοστατικές θεραπείες

Συνιστάται ανεπιφύλακτα η διαβούλευση με έναν αιματολόγο πριν από την έναρξη συστηματικών θεραπειών για να συζητήσουν τις επιλογές θεραπείας και να διασφαλίσουν ότι συλλέγονται δείγματα για όλες τις ενδεικνυόμενες εργαστηριακές μελέτες πριν από τη χορήγηση οποιωνδήποτε προϊόντων αίματος, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία οποιωνδήποτε αποτελεσμάτων (Shapiro, 2020).

Μετάγγιση του ελλείποντος ή ελαττωματικού αιμοστατικού συστατικού μπορεί να μην ενδείκνυται ή να μην είναι αποτελεσματικό σε όλες τις περιπτώσεις. Για παράδειγμα, μπορεί να γίνει μετάγγιση αιμοπεταλίων αναποτελεσματικά στο ITP και, απουσία απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, αντενδείκνυται σε μικροανιοπαθητικές παθήσεις όπως το TTP και σε θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη, δεδομένου του κινδύνου επιδείνωσης αυτών των καταστάσεων και τροφοδοτώντας το θρομβώδες σύστημα (Shapiro, 2020).

Ομοίως, σε περίπτωση ηπατικής νόσου, έγχυση μεγάλων όγκων FFP για θεραπεία η πιθανή πήξη μπορεί να επιδεινώσει την αιμορραγία που είναι αποτέλεσμα της αυξημένης φλεβικής πίεσης (π.χ. αιμορραγία κισμών) αυξάνοντας περαιτέρω την πίεση. Επιπλέον, η αντικατάσταση του παράγοντα μπορεί να είναι αναποτελεσματική σε ελλείψεις παραγόντων εξαιτίας ενός επίκτητου αναστολέα (αντίσωμα κατά της πήξης συμπύκνωμα παράγοντα). Άλλες εξειδικευμένες θεραπείες ή μπορεί να υποδεικνύονται ή να συμβουλεύονται παρεμβάσεις άμεσης αντιμετώπισης συγκεκριμένων αιμορραγικών διαταραχών (π.χ. ανταλλαγή πλάσματος για TTP ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες για ανοσοδιαμεσολαβούμενη θρομβοπενία) (Shapiro, 2020).

4.17.2 Μετάγγιση αιμοπεταλίων

Η θρομβοπενία ποικίλλει ανάλογα με τους υποκείμενους μηχανισμούς θρομβοπενίας. Η θρομβοκυτταροπενία ως αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής είναι ένδειξη για μετάγγιση αιμοπεταλίων, και το κατώφλι για μετάγγιση ποικίλλει ανάλογα με την ένδειξη. Δεν

υπάρχουν τέτοια όρια για την μετάγγιση αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ανοσολογική με-
σολάβηση θρομβοπενίας ή ανωμαλίες στη λειτουργία των αιμοπεταλίων (Sivapalaratnam,
Collins, & Gomez, 2017).

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με αυτοάνοση
θρομβοπενία σε περιπτώσεις σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (π. γαστρε-
ντερική ή ενδοκρανιακή αιμορραγία).

Μπορεί να απαιτούνται μεγάλες ποσότητες αιμοπεταλίων για να ενισχύσουν τον
αριθμό των αιμοπεταλίων στο πλαίσιο της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, δεδομένης της συ-
ντομεύσεως της επιβίωσης των αιμοπεταλίων που μεταγγίζονται. Ταυτόχρονη χορήγηση
ανοσοτροποποιητικών θεραπειών όπως τα στεροειδή ή η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη αμ-
βλύνουν αυτή τη διαδικασία, με αποτέλεσμα μια πιο γρήγορη αύξηση του αριθμού των
αιμοπεταλίων (Sivapalaratnam, Collins, & Gomez, 2017).

Ασθενείς με κληρονομικές και επίκτητες ανωμαλίες της λειτουργίας των αιμοπε-
ταλίων σπάνια απαιτούν μετάγγιση αιμοπεταλίων. Εναλλακτικά μέτρα προτείνονται ως
θεραπείες πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ελαττώματα της λειτουργίας των αιμοπετα-
λίων που αιμορραγούν ενεργά ή που χρειάζονται χειρουργική επέμβαση, εκτός από τις
περιπτώσεις σοβαρών κληρονομικών διαταραχών όπως το σύνδρομο Bernard-Soulier.

Τα αιμοπετάλια που ταιριάζουν με αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων μπορεί
να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που χρειάζονται πολλαπλές μεταγγίσεις, και δίνεται η
δυνατότητα αλλοανοσοποίησης. Εάν τα αιμοπετάλια που ταιριάζουν με το αντιγόνο των
λευκοκυττάρων του ανθρώπου δεν είναι διαθέσιμα, συμπυκνώματα μη λευκοκυττάρων
μπορεί να χρησιμοποιηθούν (Sivapalaratnam, Collins, & Gomez, 2017).

4.17.3 Αντικατάσταση παράγοντα πήξης

Για γνωστό ή ύποπτο έλλειμμα παράγοντα πήξης, η αντικατάσταση του παράγοντα μπορεί
να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενεργής αιμορραγίας ή για αιμοστατική κάλυψη πριν
χειρουργική επέμβαση. Οι ενδείξεις και η αναγκαιότητα της αντικατάστασης του παράγο-
ντα ποικίλλει ανάλογα με τη συγκεκριμένη αιμορραγική διαταραχή, την αιμορραγική τάση
του ασθενούς, τη σοβαρότητα της αιμορραγίας και, στην περίπτωση των επεμβατικών ε-
πεμβάσεων, τον αναμενόμενο κίνδυνο αιμορραγίας. Επειδή οι μελέτες πήξης δεν προβλέ-

πουν απαραίτητως τον κίνδυνο χειρουργικής αιμορραγίας σε ασθενείς χωρίς εμφανή αιμορραγική διαταραχή, η προφυλακτική χρήση της αντικατάστασης του παράγοντα όπως το FFP απλά για να διορθωθούν ανωμαλίες της μελέτης πήξης πριν από τη χειρουργική επέμβαση είναι ακατάλληλη. Μάλιστα η προφυλακτική μετάγγιση του FFP δεν έχει αποδειχθεί ότι διορθώνει την πήξη μελέτη ανωμαλιών ή ότι μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (Cunha, et al., 2015).

Υπάρχουν πολλές επιλογές για την αντικατάσταση της πήξης παράγοντες όταν ενδείκνυται για θεραπεία ή πρόληψη αιμορραγίας. Δεδομένης της ευρείας διαθεσιμότητάς τους, το FFP και το κρουϊζήμα αποτελούν βασικούς άξονες αντικατάστασης παράγοντα πήξης παγκοσμίως. Το FFP που λαμβάνεται από πλήρες αίμα ή με αφαίρεση και περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης. Το κρουϊζήμα προέρχεται από την απόψυξη μιας μονάδας FFP δότη στους 4°C και είναι πλούσιο σε FVIII, VWF, FXIII και ινώδες. Το FFP και το κρουϊζήμα ενδείκνυται κυρίως για την αντικατάσταση πολλαπλών ανεπαρκών παραγόντων πήξης (π.χ. σε DIC) και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για την αντικατάσταση μεμονωμένων παραγόντων πήξης όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο συγκεκριμένο συμπύκνωμα. Μεγάλοι όγκοι FFP απαιτούνται για την επαρκή τόνωση ενός μόνο παράγοντα πήξης, που θέτει ορισμένους ασθενείς σε κίνδυνο υπερφόρτωσης υγρών. Επιπλέον, παρά τις ουσιαστικές βελτιώσεις σε έλεγχο δότη και πλάσματος, η μετάδοση παθογόνων που μεταδίδονται στο αίμα συνεχίζει να αποτελεί θεωρητική ανησυχία με το FFP και το κρουϊζήμα, επειδή αυτά τα προϊόντα δεν υπόκεινται σε συγκεκριμένη διαδικασία αδρανοποίησης. Επομένως, FFP που έχει αδρανοποιηθεί από ιούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν είναι διαθέσιμο (Cunha, et al., 2015).

Για ανεπάρκειες ενός παράγοντα, συγκεκριμένα συμπυκνώματα παραγόντων που προέρχονται από πλάσμα ή ανασυνδυασμένους παράγοντες είναι η θεραπεία εκλογής, όταν είναι διαθέσιμη. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν συμπυκνώματα μονού παράγοντα για FII, FV ή FX. Συμπυκνώματα συμπλόκου προθρομβίνης (PCCs), τα οποία είναι υψηλά καθαρισμένα συμπυκνώματα συγκεκριμένων παραγόντων πήξης (FII, παράγοντας IX, και FX FVII) που ελήφθη από συγκεντρωτικά κανονικά πλάσματος, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντί για FFP για ελλείψεις FII ή FX, όταν είναι διαθέσιμο, δεδομένου ότι τα PCC είναι ιικά αδρανοποιημένα και περιέχουν γνωστές ποσότητες από κάθε παράγοντα. Απουσία οποιασδήποτε άλλης πηγής, το FFP είναι η μόνη επιλογή για αντικατάσταση FV.

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων μπορεί να θεωρηθούν ως πρόσθετη πηγή του FV σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να ελεγχθεί σοβαρή αιμορραγία μόνο με FFP (Colucci, et al., 2016).

Σε περιπτώσεις χαμηλών επιπέδων παραγόντων λόγω επίκτητου αναστολέα, η αντικατάσταση παράγοντα μπορεί να είναι αναποτελεσματική, εκτός από τις περιπτώσεις που ο τίτλος του αναστολέα είναι πολύ χαμηλός. Οι αναστολείς χαμηλού τίτλου μπορούν μερικές φορές να ξεπεραστούν από μεγάλες ποσότητες παραγόντων (Shapiro, 2020).

Ωστόσο, οι αναστολείς υψηλού τίτλου δεν μπορούν να ξεπεραστούν με μεγάλες δόσεις της μειωμένης πήξης παράγοντας; Επομένως, οι λεγόμενοι παράγοντες παράκαμψης γενικά συνιστάται για ενεργή αιμορραγία (που θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής) και για αιμοστατική κάλυψη κατά τη διάρκεια επεμβατικών επεμβάσεων. Ένα ενεργοποιημένο προϊόν PCC και ένα προϊόν που περιέχουν ανασυνδυασμένο ενεργοποιημένο FVII είναι οι μόνοι διαθέσιμοι παράγοντες παράκαμψης. Αν και κανένα από τα δύο δεν είναι εξίσου αποτελεσματικός με την αντικατάσταση του παράγοντα που λείπει (όταν η αντικατάσταση παράγοντα είναι μια επιλογή), και τα δύο έχουν έχει αποδειχθεί ότι βοηθούν στην επίτευξη αιμόστασης σε ασθενείς με αναστολείς του παράγοντα πήξης (Shapiro, 2020).

4.17.4 Μη μεταγγιζόμενες αιμοστατικές θεραπείες

Μη μεταγγιζόμενες θεραπείες όπως αντι-ινωδολυτικά (ε-αμινοκαπροϊκό οξύ ή τρανεξαμικό οξύ) και βιταμίνη Κ μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ή την πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές και περιστασιακά ως μοναδικοί αιμοστατικοί παράγοντες για τη θεραπεία ήπιας αιμορραγίας του βλεννογόνου ή για αιμοστατική ηλίκια κάλυψη κατά τη διάρκεια μικρών (π.χ. οδοντιατρικών) επεμβάσεων. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν θεραπείες χωρίς μετάγγιση ως συμπλήρωμα στις μεταγγικές θεραπείες σε περιπτώσεις πιο σοβαρής αιμορραγίας ή για αιμοστατική κάλυψη κατά τη διάρκεια μείζονος χειρουργικής επέμβασης (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Μηνόρραγια σε γυναίκες με αιμορραγικές διαταραχές συχνά αντιμετωπίζονται με επιτυχία με αντινωδολυτικά και ορμονοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού ή αντισυλληπτικά μόνο με προγεστίνη για συντηρητική θεραπεία και συζευγμένα οιστρογόνα για οξεία μηνόρραγια (Palla, Peyvandi, & Shapiro, 2015).

Συμπεράσματα

Η αιμόσταση είναι η διαδικασία με την οποία ανακόπτεται η αιμορραγία μετά από τραυματισμό των αιμοφόρων αγγείων. Πρόκειται για μια διαδικασία η οποία περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων, των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης. Ένα ελάττωμα σε οποιαδήποτε από αυτές τις φάσεις της πήξης μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικό πρόβλημα ή αλλιώς σε αιμορραγική διαταραχή, η οποία μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη. Αυτή η διαδικασία της πήξης είναι ένας συνδυασμός κυτταρικών και βιοχημικών γεγονότων που λειτουργούν από κοινού για να διατηρήσουν το αίμα σε ρευστή κατάσταση μέσα στα αγγεία και να αποτρέψουν την απώλεια αίματος μετά από τραυματισμό με το σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Για κάθε φάση της αιμόστασης υπάρχουν διαγνωστικές εξετάσεις που βοηθούν στη διάκριση μιας διαταραχής των αιμοπεταλίων από μια διαταραχή της πήξης. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εξέταση για τη διάγνωση διαταραχών του αίματος είναι η γενική εξέταση αίματος, με την οποία εξετάζονται οι τρεις τύποι κυττάρων του αίματος.

Οι αιμορραγικές διαταραχές είναι μια ομάδα παθήσεων που προκύπτουν όταν το αίμα δεν μπορεί να πήξει σωστά. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα με αιμορραγικές διαταραχές εμφανίζουν εκτεταμένη αιμορραγία μετά από τραυματισμό, στην εμμηνόρροια, στο τραύμα ή σε περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων. Σε πολλές περιπτώσεις, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, οι ασθενείς βιώνουν αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις, τους μύες ή σε άλλα μέρη του σώματός τους.

Για προβλήματα αιμορραγίας ή πήξης πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος πήξης, οι οποίες περιλαμβάνουν τον χρόνο προθρομβίνης (PT) και τον μερικό χρόνο θρομβοπλαστίνης (PTT). Εάν ο PT ή ο PTT είναι παρατεταμένος, αυτό υποδεικνύει ότι υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες αιμορραγίες κι επομένως απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση.

Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί για την διάγνωση μιας αιμορραγικής διαταραχής απαιτείται η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς. Ενήλικες με αιμορραγικές διαταραχές που δεν έχουν διαγνωστεί μπορεί παρουσιάζονται αρχικά στον πάροχο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας με ασυμπτωματικές αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες ή με μη φυσιολογικά συμπτώματα αιμορραγίας.

Ένα ελάττωμα σε οποιαδήποτε από αυτές τις φάσεις της πήξης μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικό πρόβλημα ή αλλιώς σε αιμορραγική διαταραχή, η οποία μπορεί να είναι

κληρονομική ή επίκτητη. Αυτή η διαδικασία της πήξης είναι ένας συνδυασμός κυτταρικών και βιοχημικών γεγονότων που λειτουργούν από κοινού για να διατηρήσουν το αίμα σε ρευστή κατάσταση μέσα στα αγγεία και να αποτρέψουν την απώλεια αίματος μετά από τραυματισμό με το σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Για κάθε φάση της αιμόστασης υπάρχουν διαγνωστικές εξετάσεις που βοηθούν στη διάκριση μιας διαταραχής των αιμοπεταλίων από μια διαταραχή της πήξης. Όπως προαναφέρθηκε, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εξέταση για τη διάγνωση διαταραχών του αίματος είναι η γενική εξέταση αίματος. Η γενική αίματος εξετάζει τους τρεις τύπους κυττάρων του αίματος και καθορίζει εάν οι τιμές για κάποιο από αυτά είναι αυξημένες ή μειωμένες ή εάν έχουν προσβληθεί περισσότερα από ένα κύτταρα του αίματος.

Η διερεύνηση της αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική λήψη του ιστορικού, κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις. Το ιστορικό του ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει περιγραφή της αιμορραγίας και τις συνθήκες κάτω από τις οποίες συνέβη η αιμορραγία. Ακόμη, ο ιατρός θα πρέπει να διαπιστώσει εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αιμορραγίας.

Η κλινική εξέταση μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την προέλευση της αιμορραγίας και να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ αιμορραγίας από μικρά αγγεία και αιμορραγίας από μεγάλα αγγεία. Αιμορραγία από μικρά αγγεία του δέρματος, των βλεννογόνων ή του Γ.Ε.Σ. τείνει να παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία, ποιοτικά ελλείμματα των αιμοπεταλίων, αγγειακές διαταραχές και νόσο του von Willerbrand.

Η αιμορραγία από μεγάλα αγγεία, που συμβαίνει σε συμπαγή όργανα, όπως είναι η αιμοφιλία Α ή Β, σχετίζεται συχνότερα με έλλειψη παραγόντων της πήξης. Για την αρχική εκτίμηση της αιμορραγίας, είναι χρήσιμες οι αδρές εργαστηριακές εξετάσεις αποκλεισμού, οι οποίες αφορούν τη γενική αίματος, τον ΡΤ και το ΡΤΤ, με τον οποίο ανιχνεύονται οι καταστάσεις έλλειψης των παραγόντων VIII, IX και XI και οι παράγοντες έναρξης της ενδογενούς οδού.

Οι διαταραχές της κοινής οδού συνεπάγονται αύξηση τόσο του χρόνου προθρομβίνης, όσο και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Μία άλλη διαθέσιμη εξέταση, σε περίπτωση αιμορραγίας, είναι ο χρόνος θρομβίνης, με τον οποίο μετράται κατευθείαν η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες με την προσθήκη εξωγενούς θρομβίνης και εκτιμώνται η συγκέντρωση και η λειτουργική ικανότητα του ινωδογόνου.

Για κάθε φάση της αιμόστασης υπάρχουν διαγνωστικές εξετάσεις που βοηθούν στη διάκριση μιας διαταραχής των αιμοπεταλίων από μια διαταραχή της πήξης. Οι εξετάσεις αυτές περιλαμβάνουν γενική αίματος για την εκτίμηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, τη συχνά αγνοούμενη εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος, το χρόνο προθρομβίνης (PT), το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), το χρόνο θρομβίνης και το χρόνο αιμορραγίας ή την ανάλυση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (PFA).

Το PFA-100 είναι ένα όργανο που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της συνολικής αντίδρασης των αιμοπεταλίων, το οποίο χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των ασθενών για τη νόσο Von Willebrand, καθώς και για διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.

Η γενική αίματος θα αποκαλύψει ανωμαλίες στον αριθμό των αιμοπεταλίων και το φιλμ αίματος θα δείξει τη μορφολογία των αιμοπεταλίων, θα αποκλείσει την πιθανότητα συστηματικής νόσου και άλλων αιματολογικών διαταραχών. Ο χρόνος αιμορραγίας (φυσιολογική τιμή 3-9 λεπτά) ή το PFA-100 ανιχνεύουν μια ανωμαλία της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που ο χρόνος αιμορραγίας χρησιμοποιείται κλινικά εδώ και σχεδόν έναν αιώνα και έχει τροποποιηθεί αρκετές φορές σε προσπάθειες βελτίωσης της αξιοπιστίας, είναι η λιγότερο αξιόπιστη από τις εξετάσεις διαλογής.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι εξετάσεις αιμόστασης δεν είναι μόνο πολυάριθμες, αλλά ταυτόχρονα και δαπανηρές. Οι εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να κατευθύνονται μόνο από την αρχική κλινική εντύπωση και τα αποτελέσματα των βασικών διαγνωστικών εξετάσεων, διαφορετικά θα σπαταληθεί πολύς χρόνος, προσπάθεια και οικονομικοί πόροι.

Εάν όλες οι βασικές εξετάσεις διαλογής είναι φυσιολογικές, τότε δικαιολογούνται έρευνες για ανεπάρκεια του παράγοντα XIII και ανεπάρκεια άλφα 2-αντιπλασμίνης, οι οποίες δεν ανιχνεύονται με τις συνήθεις εξετάσεις διαλογής. Η ανεπάρκεια του παράγοντα XIII μπορεί να διαγνωστεί με μια δοκιμασία διαλυτότητας θρόμβων και η δραστηριότητα της άλφα 2-αντιπλασμίνης μπορεί να μετρηθεί με μια χρωμογονική δοκιμασία.

Θα πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι ορισμένοι ασθενείς με οριστικό ιστορικό αιμορραγίας, έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα για τις βασικές εξετάσεις διαλογής. Επομένως, απαιτείται περαιτέρω διαγνωστική αξιολόγηση για τους ασθενείς αυτούς, ώστε να εξεταστούν η ήπια αιμορροφιλία και η νόσος Von Willebrand (VWD), διότι οι ήπιοι αι-

μορροφιλικοί μπορεί να έχουν φυσιολογική APTT. Οπότε, συχνά μπορεί να απαιτούνται επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για τη διάγνωση της VWD, ιδίως σε ήπιες περιπτώσεις, λόγω της διακύμανσης του παράγοντα Von Willebrand στο πλάσμα.

Στην περίπτωση που όλες οι εξετάσεις βρεθούν φυσιολογικές, ο ασθενής θα πρέπει να διερευνηθεί για ανωμαλίες του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Ένα ελάττωμα του τοιχώματος των αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογική αιμορραγία παρά το κατά τα άλλα φυσιολογικό σύστημα πήξης. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστες κλινικές δοκιμασίες για την ακεραιότητα των αγγείων, η διάγνωση εξαρτάται από ένα υψηλό επίπεδο υποψίας, όταν όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι φυσιολογικές.

Τα αιμορραγικά συμπτώματα είναι κοινά στο γενικό πληθυσμό και οι συμβατικές εργαστηριακές δοκιμασίες δεν έχουν ευαισθησία και ειδικότητα, ιδίως για ορισμένες αιμορραγικές διαταραχές, όπως οι διαταραχές της ινωδόλυσης. Οι δοκιμασίες του χρόνου προ-θρομβίνης (PT) και του ενεργοποιημένου μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης (APTT) δείχνουν αρκετά μεγάλη διακύμανση στην ανταπόκριση του επιπέδου δραστηριότητας των παραγόντων και ήπιες ελλείψεις παραγόντων μπορεί να διαφύγουν από αυτές τις δοκιμασίες διαλογής. Νέες διαγνωστικές στρατηγικές, όπως η σφαιρική αιμόστασης και η γονιδιωματική διάγνωση είναι δυνητικά πολύτιμες για τη διάγνωση της αιμορραγικών διαταραχών.

Η ακριβής διάγνωση της ανεπάρκειας PAI-1 παρεμποδίζεται από την έλλειψη ακρίβειας των επί του παρόντος διαθέσιμων αναλύσεων δραστηριότητας στο χαμηλότερο εύρος. Η θεραπεία της ανεπάρκειας PAI-1 αποτελείται από αντιβρινολυτικά. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία για μια οξεία αιμορραγία, ως προληπτικό μέτρο πριν από μια επεμβατική διαδικασία και για τον περιορισμό της ποσότητας της εμμηνορροϊκής απώλειας αίματος ή επίσταξης.

Στη διαταραχή των αιμοπεταλίων του Quebec συνιστάται η διενέργεια ανάλυσης PCR για τη μετάλλαξη QPD όταν υπάρχει υποψία διάγνωσης. Ασθενείς με αιμορραγικές επιπλοκές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντινωδογονολυτική θεραπεία, ενώ η χορήγηση αιμοπεταλίων δεν μειώνει την αιμορραγία.

Ακόμη, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με αιμορραγική τάση και θετικό οικογενειακό ιστορικό για αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς σαφή διάγνωση και διεξαγωγή όλων των διαθέσιμων διαγνωστικών ελέγχων.

Οι περισσότερες μελέτες για τις κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές έχουν επικεντρωθεί ιστορικά στην αιμορροφιλία Α και Β, και οι δύο διαταραχές που συνδέονται με το Χ, κυρίως σε άνδρες. Η συντριπτική πλειοψηφία των άλλων αιμορραγικών διαταραχών είναι αυτοσωμικές κληρονομικές και επομένως οι διαφορές φύλου μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τη διαχείριση των ασθενών.

Η θεραπεία για την αιμορραγία στην αιμορροφιλία Α και Β περιλαμβάνει την αντικατάσταση του ανεπαρκούς παράγοντα VIII ή IX. Αυτό συνήθως απαιτεί ενδοφλέβια έγχυση παράγοντα πήξης. Για ασθενείς με ήπια FVIII ανεπάρκεια, η δεσμοπρεσσίνη (DDAVP) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απελευθέρωση του FVIII από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και να αυξήσει επαρκώς το κυκλοφορούν επίπεδο FVIII ώστε να σταματήσει η αιμορραγία. Προϊόντα αντικατάστασης ειδικού παράγοντα, πρόσθετα φάρμακα και νοσηλευτικές παρεμβάσεις εξαρτώνται από τη θέση και τη σοβαρότητα της αιμορραγίας.

Ο παραδοσιακός στόχος της διαχείρισης της αιμορροφιλίας ήταν η αναγνώριση των πρώιμων σημείων της αιμορραγίας και να αντιμετωπιστεί άμεσα με το κατάλληλο προϊόν και την κατάλληλη δόση για να σταματήσει η αιμορραγία και να αποφευχθούν προκύπτουσες επιπλοκές.

Η διάγνωση ήπιων κληρονομικών αιμορραγικών διαταραχών απαιτεί λεπτομερές ιστορικό ασθενούς και οικογένειας. Παρόλες αυτές τις βελτιώσεις, οι αιμορραγικές διαταραχές εξακολουθούν να είναι δύσκολο να διαγνωστούν. Στην περίπτωση αιμορραγικών διαταραχών η θεραπεία καθορίζεται από τη συγκεκριμένη διάγνωση. Ορισμένες χρόνιες διαταραχές του αίματος δεν έχουν ειδική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτούν θεραπεία κατά τη διάρκεια οξέων περιστατικών. Το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να είναι προετοιμασμένο να αναγνωρίζει τα πιθανά χαρακτηριστικά μιας υποκείμενης αιμορραγικής διαταραχής, έτσι ώστε να ξεκινήσει μια σωστή επεξεργασία και, σε ορισμένες περιπτώσεις, θεραπεία, ιδιαίτερα εάν υπάρχει ενεργή αιμορραγία.

Συμπερασματικά, η διαβούλευση με έναν αιματολόγο μπορεί να θεωρηθεί ότι θα βοηθήσει στην οριστική διάγνωση και, για ασθενείς που τελικά διαγιγνώσκονται με αιμορραγική διαταραχή, εξατομικευμένη μακροχρόνια αιμοστατική διαχείριση. Ο οικογενειακός γιατρός χρησιμεύει ως κρίσιμο μέλος της διεπιστημονικής ομάδας που παρέχει φροντίδα σε ενήλικες με αιμορραγικές διαταραχές και διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ιεράρχηση προτεραιοτήτων στην προληπτική φροντίδα ρουτίνας και στην φροντίδα των ασθενειών σε αυτό τον πληθυσμό.

Αναφορές

- Abildgaard, U., & Heimdal, K. (2013). Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, σσ. 117-123.
- Bashawri, L., & Ahmed, M. (2007). The approach to a patient with a bleeding disorder: for the primary care physician. *Journal of family & community medicine*, 14(2), σσ. 53-58.
- Bastida, J., Lozano, M., Benito, R., Janusz, K., Palma-Barqueros, V., Del Rey, M., & Hernandez-Sanchez, J. (2018). Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica*, 103(1), σσ. 148-162.
- Bick, R. (2002). *Disorders of Thrombosis and Hemostasis Clinical and Laboratory Practice*. USA: Lippincott William's and Wilkins.
- Bolton-Maggs, P. (2013). The rare inherited coagulation disorders. *Pediatr Blood Cancer*, 60(Suppl 1), σσ. S37-40.
- Cathy, O. (2017). *Weapons of Math Destruction: How Big Data Increases Inequality and Threatens Democracy*. Chicago: Crown Random House.
- Colucci, M., Incampo, F., Cannavo, A., Menegatti, M., Siboni, S., Zaccaria, F., . . . Peyvandi, F. (2016). Reduced fibrinolytic resistance in patients with factor XI deficiency. Evidence of a thrombin-independent impairment of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor pathway. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 14(8), σσ. 1603-1614.
- Cunha, M., Bakhtiari, K., Peter, J., Marquart, J., Meijers, J., & Middeldorp, S. (2015). A novel mutation in the F5 gene (factor V Amsterdam) associated with bleeding independent of factor V procoagulant function. *Blood*, 125(11), σσ. 1822-1825.
- Dahlback, B. (2000). Blood coagulation. *Lancet*, 355(9215), σσ. 1627-1632.
- de Moerloose, P., Schved, J., & Nugent, D. (2016). Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia*, 22(Suppl 5), σσ. 61-65.
- de Moerloose, P., Schved, J., & Nugent, D. (2016). Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia*, 22(Suppl 5), σσ. 61-65.
- Dorgaleh, A., & Rashidpanah, J. (2016). Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood reviews*, σσ. 461-475.
- Gardiner, C., Kohama, K., Patel, I., Lane, P., Dwyer, S., Machin, S., & Mackie, I. (2017). A performance evaluation of a novel human recombinant tissue factor prothrombin time reagent (Revohem™ PT). *International journal of laboratory hematology*, 39(5), σσ. 532-538.

- Gebhart, J., Hofer, S., Panzer, S., Quehenberger, P., & Sunder-Plassmann, R. (2018). High proportion of patients with bleeding of unknown cause in persons with bleeding of unknown cause in persons with a mild-to-moderate bleeding tendency: Results from the Vienna Bleeding Biobank (VIBB). *Haemophilia*, 24(3), σσ. 405-413.
- Girolami, A., Ferrari, S., Cosi, E., Girolami, B., & Lombardi, A. (2018). Congenital prothrombin defects: they are not only associated with bleeding but also with thrombosis: a new classification is needed. *Hematology*, σσ. 105-110.
- Goodnight, S., & Hathway, W. (2001). *Disorders of Hemostasis and Thrombosis A Clinical Guide*. London: The Mc Graw-Hill Companies.
- Gopinath, R., Skreekanth, Y., & Yadav, M. (2014). Approach to bleeding patient. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), σσ. 596-602.
- Guanglun, M. M., Yang, H., & Yan, W. (2017, October). Building resilience of students with disabilities in China: The role of inclusive education teachers. *Teacher and Teaching Education*, σσ. 125-134.
- Hampton, J., Bannerjee, D., Klamaz, E., & Delaney, R. (1972). Plasma activator of plasminogen: cause of a familial bleeding diathesis. *J Clin Investig*, 51(42A).
- James, A., McLintock, C., & Lockhart, E. (2012). Postpartum hemorrhage: when uterotonic and sutures fail. *Am J Hematol*, 87(Suppl 1), σσ. S16-22.
- Kitchen, S., & Makris, M. (2005). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. London: Blackwell Publishing Ltd.
- Leinoe, E., Zetterberg, E., Kinalis, S., Ostrup, O., Kampmann, P., Norstrom, E., & Andersson, N. (2017). Application of whole-exome sequencing to direct the specific functional testing and diagnosis of rare inherited bleeding disorders in patients from the Öresund Region, Scandinavia. *British journal of haematology*, 179(2), σσ. 308-322.
- Maroney, S., & Mast, A. (2015). New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost*, 13(Suppl1 (01)), σσ. S200-207.
- McKay, H., Derome, F., Haq, M., Whittaker, S., Arnold, E., Adam, F., . . . Hayward, C. (2004). Bleeding risks associated with inheritance of the Quebec platelet disorder. *Blood*, 104(1), σσ. 159-165.
- Meijer, K., van Heerde, W., & Gomez, K. (2021). Diagnosis of rare bleeding disorders. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 27(Suppl 3), σσ. 60-65.
- Menegati, M., & Peyvandi, F. (2019). Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*, 133(5), σσ. 415-424.
- Morrissey, J. (2018, August 2). *The New York Times*. Ανάκτηση από How to Write a Good College Application Essay: <https://www.nytimes.com/2018/08/02/education/learning/writing-college->

application-

essay.html?rref=collection%2Fsectioncollection%2Feducation&action=click&contentCollection=education®ion=rank&module=package&version=highlights&contentPlacement=2&pgtype=s

- Palla, R., Peyvandi, F., & Shapiro, A. (2015). Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*, *125*(13), σσ. 2052-2061.
- Pervandi, F., Palla, R., Menegatti, M., Siboni, S., Halimeh, S., Faeser, B., & Pergantou, H. (2012). Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders.,. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *10*(4), σσ. 615-621.
- Peyvandi, F., Bolton-Maggs, P., Batorova, A., & De Moerloose, P. (2012). Rare bleeding disorders. *Hemophilia*, *18*(Suppl 4), σσ. 148-153.
- Rijken, D., & Lijnen, H. (2009). New insights into the molecular mechanisms of the Fibrinolytic system. *J Thromb Haemost*, *7*(1), σσ. 4-13.
- Rinder, H. (2003). *Cecil Παθολογία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
- Rydz, N., & James, P. (2012). The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost*, *10*(11), σσ. 2223-2229.
- Saes, J., Schols, S., van Heerde, W., & Nijziel, M. (2018). Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*.
- Schuijt, T., Bakhtiari, K., Daffre, S., Deponte, K., Wielders, S., Marquart, J., . . . van der Poll, T. (2013). Factor Xa activation of factor V is of paramount importance in initiating the coagulation system: lessons from a tick salivary protein. *Circulation*, *128*(3), σσ. 254-266.
- Shao, Y., Wu, W., Xu, G., Wang, X., & Ding, Q. (2019). Low factor V level ameliorates bleeding diathesis in patients with combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*, *134*(20), σσ. 1745-1754.
- Shapiro, A. (2020). The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thrombosis research*, σσ. 590-602.
- Simeoni, I., Stephens, J., Hu, F., Deevi, S., Megy, K., Bariana, T., . . . Schulman, S. (2016). A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*, *127*(23), σσ. 2791-2803.
- Simpson, M., Goldbenberg, N., Jacobson, L., Bombardier, C., Hathaway, W., & Manco-Johnson, M. (2011). Simultaneous thrombin and plasmin generation capacities in normal and abnormal states of coagulation and fibrinolysis in children and adults. *Thrombosis research*, *127*(4), σσ. 317-323.
- Sivapalaratnam, S., Collins, J., & Gomez, K. (2017). Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. *Br J Haematol*, *179*(3), σσ. 363-376.

- Sivapalaratnam, S., Collins, J., & Gomez, K. (2017). Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. *Br J Haematol*, 3, σσ. 363-376.
- van Geffen, M., & van Heerde, W. (2012). Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thrombosis research*, 129(6), σσ. 681-687.
- van Rein, N., Biedermann, J., van der Meer, F., Cannegieter, S., Wiersma, N., Vermaas, H., . . . Lijfering, W. (2017). Major bleeding risks of different low-molecular-weight heparin agents: a cohort study in 12 934 patients treated for acute venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 15(7), σσ. 1386-1391.
- Young, G., Sorensen, B., Dargaud, Y., Negrier, C., Brummel-Ziedins, K., & Key, N. (2013). Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. *Blood*, 121(11), σσ. 1944-1950.
- Zegers, S., Smit, Y., Saes, J., van Duren, C., Schuijt, T., van Heerde, W., & Schols, S. (2020). Diagnostic work up of patients with increased bleeding tendency. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 26(2), σσ. 269-277.
- Δερβενούλας, Ι. (2002). *Παθολογία Δ.Ε.Π.* Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης.
- Ράπτης, Σ. (2007). *Εσωτερική Παθολογία*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου.

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1: Ο καταρράκτης πήξης.	5
Εικόνα 2: Α. Αιμοστατική ισορροπία. Β. Διαταραχή της αιμόστασης που προκαλείται από την ανεπάρκεια παραγόντων πήξης, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.....	6
Εικόνα 3: Απεικόνιση ινωδογονόλυσης.	19

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1-3: Dahlback B. (2000). Blood coagulation. *Lancet* (London, England), 355(9215), 1627–1632. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02225-X)