



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: ΠΕΡΙΟΧΗ ΚΕΠΤΣΕ - ΠΤΟΛΕΜΑΪΔΑ 50200
ΤΗΛ.: 24610 68050
EMAIL: mw@uowm.gr



ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΟΛΥΜΠΙΟΥ ΜΑΡΙΑΝΘΗ

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Επίκουρη Καθηγήτρια
Ίτζιου Αικατερίνη
Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας
Τμήμα Μαιευτικής**

Αθήνα, 2022

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση συγγραφής της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια της πτυχιακής μου εργασίας καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής και τους συγγενείς και φίλους μου.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κυρία Αικατερίνη Ίτζιου, Επίκουρη Καθηγήτρια της Σχολής Επιστημών Υγείας του τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, για την καθοδήγηση της και τις γνώσεις που μου προσέφερε για την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κύριο Κωνσταντίνο Τσανακτσίδη, Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας του τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας και την κυρία Ηλία Ειρήνη, Ακαδημαϊκή Υπότροφο του τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, για την επίβλεψη της παρουσίας της πτυχιακής μου εργασίας και για τις επιμορφωτικές τους διαλέξεις, που είχα την ευκαιρία να παρακολουθήσω στην διάρκεια των προπτυχιακών μου σπουδών.

Ευχαριστώ πολύ όλους τους καθηγητές και το προσωπικό του τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας για τις γνώσεις, τη βοήθεια και την καθοδήγηση που μου έχουν προσφέρει για να γίνω μια σωστή επαγγελματίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Μιχάλη και Ανθή και την αδερφή μου Μυρτώ για την υποστήριξη και εμπιστοσύνη που μου έδειξαν. Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στην ψυχική μου μανούλα Δήμητρα που με βοήθησε στο να ξεκινήσω τις σπουδές μου.

Περίληψη

Σκοπός της συγγραφής της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η συλλογή και παρουσίαση των μέχρι σήμερα δεδομένων της θρομβοπενίας και της θρομβοφιλίας και τους μηχανισμούς με τους οποίους επηρεάζουν την εγκυμοσύνη, το έμβρυο και τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά και μετά από αυτήν. Αναλύονται τα είδη και οι μηχανισμοί της θρομβοπενίας και της θρομβοφιλίας, οι φυσιολογικές αιματολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η παθογένεια της κύησης από τις δύο αυτές πηκτικές διαταραχές.

Το θεμιτό αποτέλεσμα της παρούσας εργασίας είναι η κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στις παθογένειες αυτές και κυρίως η αναγκαιότητα και σπουδαιότητα του προγεννητικού ελέγχου και των εξετάσεων που πρέπει να πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η έγκυρη διάγνωση και θεραπεία έχουν την δυνατότητα να μειώσουν κατά πολύ τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας για την μητέρα και για το έμβρυο και θέτουν τα θεμέλια για την εξέλιξη μίας όσο το δυνατόν, ομαλής εγκυμοσύνης.

Η συγγραφή της παρούσας πτυχιακής εργασίας έγινε με ανασκόπηση ελληνικής και ξένης βιβλιογραφίας μέσα από βιβλία και διαδικτυακές πλατφόρμες όπως το Pubmed, το Google Scholar, το Science Hub, το CDC και το National Library of Medicine.

Λέξεις κλειδιά: Αίμα, Αιματολογία, Θρομβοπενία, Θρομβοφιλία, Παράγοντες πήξης, Αναστολείς πήξης, Πηκτικές διαταραχές, Εγκυμοσύνη, Κύηση

Abstract

The purpose of writing this thesis is to collect and present the data on thrombocytopenia and thrombophilia and the mechanisms by which they affect pregnancy, the fetus and the mother during and after pregnancy. The types and mechanisms of thrombocytopenia and thrombophilia, the physiological haematological changes during pregnancy and the pathogenesis of pregnancy from these two coagulation disorders are examined.

The desired outcome of this study is comprehension of the mechanisms leading to these pathogeneses and primarily the necessity and importance of prenatal screening and tests being performed during pregnancy. Accurate diagnosis and treatment have the potential to greatly reduce the risk of morbidity and mortality for the mother and the fetus and lay the foundations for the development of a pregnancy that is as smooth as possible.

The writing of this thesis was done by reviewing Greek and foreign literature through books and online platforms such as Pubmed, Google Scholar, Science Hub, CDC and the National Library of Medicine.

Keywords: Blood, Haematology, Thrombocytopenia, Thrombophilia, Coagulation factors, Coagulation inhibitors, Coagulation disorders, Pregnancy, Pregnancy

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο : ΑΙΜΑ.....	9
1,1 Το Αίμα.....	13
1.2 Το Πλάσμα.....	14
1.2.1 Τα προϊόντα του πλάσματος.....	14
1.2.2 Λειτουργίες του πλάσματος.....	15
1.3 Τα Ερυθρά Αιμοσφαίρια.....	16
1.4 Τα Λευκά Αιμοσφαίρια.....	17
1.4.1 Ουδετερόφιλα.....	19
1.4.2 Ηωσινόφιλα.....	19
1.4.3 Βασεόφιλα.....	19
1.4.4 Λεμφοκύτταρα.....	20
1.4.5 Μονοκύτταρα.....	20
1.5 Αιμοπετάλια.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ.....	23
2.1 Ψευδής Θρομβοπενία.....	24
2.2 Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα.....	25
2.3 Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες.....	28
2.3.1 Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα.....	29
2.3.2 Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο.....	31
2.4 Θρομβοπενία από ηπαρίνη.....	32
2.5 Θρομβοπενία από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας.....	36
2.5.1 Ο Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV).....	36
2.5.2 Θρομβοπενία και HIV.....	38
2.6 Θρομβοπενία σχετιζόμενη με λοίμωξη.....	39

2.7 Θρομβοπενία οφειλόμενη σε παγίδευση του σπλήνα.....	39
2.8 Κληρονομικές και συγγενείς θρομβοπενίες.....	40
2.8.1 Αναμία Facioni.....	40
2.8.2 Θρομβοπενία με Σύνδρομο Απουσίας Κερκίδας.....	40
2.8.3 Ανωμαλία May-Hegglin, Σύνδρομο Sebastian, Σύνδρομο Fechtner και Σύνδρομο Epstein....	41
2.8.4 Χ-Συνδεδεμένη Θρομβοπενία με Ερυθροποίηση	41
2.8.5 Οικογενές Σύνδρομο Αιμοπεταλίων με Προδιάθεση για Μυελώδη Νεοπλάσματα	41
2.8.6 Συγγενής Αμεγακαροκυτταρική Θρομβοπενία	42
2.8.7 Θρομβοπενία με Κερκιδωλική Συνοστέωση.....	42
2.8.8 Σύνδρομο Wiskott-Aldrich.....	43
2.8.9 Σύνδρομο Paris-Trousseau.....	43
2.8.10 Αυτοσωμική Επικρατής Θρομβοπενία Συνδεδεμένη με το Χρωμόσωμα 10	44
2.8.11 Σύνδρομο Kasabach-Merritt.....	44
2.9 Επίκτητη Καθαρή Μεγακαροκυτταρική Απλασία	44
2.10 Θρομβοπενία από Αλκοόλ και Διατροφικές Ελλείψεις	45
2.10.1 Θρομβοπενία από Αλκοόλ.....	45
2.10.2 Θρομβοπενία από Διατροφικές Ελλείψεις.....	45
2.11 Κυκλική Θρομβοπενία	45
2.12 Ανοσολογικές Θρομβοπενίες οφειλόμενες σε Φάρμακα.....	46
2.12.1 Κινίνη.....	46
2.12.2 Τικλοπιδίνη.....	47
2.12.3 Άλλες κατηγορίες Φαρμάκων.....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ.....	48
3.1 Πρωτοπαθείς Διαταραχές.....	49

3.1.1 Μετάλλαξη του Παράγοντα V Leiden.....	49
3.1.2 Κληρονομική Ανθεκτικότητα στη Πρωτεΐνη C	51
3.1.3 Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C.....	51
3.1.4 Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	52
3.1.5 Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης	53
3.1.6 Γονιδιακός πολυμορφισμός προθρομβίνης G20210A.....	54
3.1.7 Υπερομοκυστεΐναιμία.....	55
3.2 Δευτεροπαθείς Διαταραχές.....	56
3.2.1 Χειρουργικές επεμβάσεις.....	56
3.2.2 Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδικών Αντισωμάτων.....	56
3.2.3 Άλλοι Εξωγενείς Παράγοντες.....	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ	
ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	58
4.1 Αιμοπετάλια στην Εγκυμοσύνη.....	59
4.2 Λευκά Αιμοσφαίρια στην Εγκυμοσύνη.....	59
4.3 Παράγοντες Πήξης.....	59
4.3.1 Παράγοντας V.....	60
4.3.2 Παράγοντας VII	60
4.3.3 Παράγοντας VIII.....	60
4.3.4 Παράγοντας IX.....	61
4.3.5 Παράγοντας X.....	61
4.3.6 Παράγοντας XI	61
4.3.7 Παράγοντας XII.....	62
4.3.8 Παράγοντας XIII.....	62
4.3.9 Ινωδογόνο.....	62
4.3.10 Προθρομβίνη.....	62

4.4 Παράγοντες Αναστολής της Πήξης.....	63
4.4.1 Πρωτεΐνη C.....	63
4.4.2 Πρωτεΐνη S.....	63
4.4.3 Αντιθρομβίνη	64
4.4.4 Πρωτεΐνη Z.....	64
4.4.5 Θρομβοδουλίνη.....	64
4.4.6 Συμπαράγοντας της Ηπαρίνης II.....	65
4.4.7 Αναστολέας της Οδού Ιστικού Παράγοντα.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΣΤΗ	
ΚΥΗΣΗ.....	66
5.1 Θρομβοπενία στην κύηση.....	67
5.1.1 Φυσιολογική Θρομβοπενία της Κύησης.....	67
5.1.2 Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα της Κύησης	68
5.1.3 Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα στην Κύηση.....	69
5.1.4 Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο στην Κύηση.....	70
5.1.5 Θρομβοπενία οφειλόμενη σε ηπαρίνη.....	70
5.1.6 Θρομβοπενία από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας και	
Κύηση.....	70
5.2 Επιπλοκές της Θρομβοφιλίας στην Κύηση.....	71
5.2.1 Ενδομήτρια Καθυστέρηση Ανάπτυξης.....	71
5.2.2 Αποκόλληση Πλακούντα.....	71
5.2.3 Προεκλαμψία.....	72
5.2.4 Απώλεια Κυήματος.....	72
5.2.5 Αποβολές 3ου Τριμήνου.....	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	73
Συμπεράσματα.....	74
Βιβλιογραφία.....	75

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

1.	RCV	Red Cell Volume
2.	Hgb	Hemoglobin
3.	EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
4.	ITP	Immune Thrombocytopenic Purpura
5.	ΔΕΠ	Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη
6.	HIV	Human Immunodeficiency Virus
7.	IVIG	Intravenous Immunoglobulin
8.	TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
9.	ULVWf	Unusually Large Von Willebrand factor
10.	VWf	Von Willebrand factor
11.	ADAMT S13	A Disintegrin-like Metalloprotease domain with Thrombospondin type 1 motifs
12.	VEGf	Vascular Endothelial Growth factor
13.	CD36	Cluster of Differentiation 36
14.	HELLP	Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low Platelet count
15.	LDH	Lactate Dehydrogenase
16.	HUS	Haematological Uremic Syndrome
17.	HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia
18.	UFC	Unfractionated Heparin
19.	LMWHs	Low Molecular Weight Heparins
20.	PF4	Platelet Factor 4
21.	ELISA	Enzyme-Linked Immunoassay
22.	DTI	Direct Thrombin Indicators
23.	SRA	Serotonin Release Assay
24.	AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
25.	RNA	Ribonucleic Acid
26.	DNA	Deoxyribonucleic Acid
27.	MYH9	Myosin Heavy Chain 9
28.	Runx1	Runt-related transcription factor 1

29.	ΟΜΛ	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
30.	CAMT	Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia
31.	TPO	Thrombocytopenic Receptor Antagonist
32.	WASP	Wiskott-Aldrich Protein
33.	APC	Adenomatous Polyposis Coli
34.	VTE	Venomous Thromboebolism
35.	ΘΘΠ	Θρομωτική Θρομβοπενική πορφύρα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

Το Αίμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

Αίμα

1.1 Το Αίμα

Το αίμα αποτελεί ένα αρκετά πολύπλοκο όργανο / ιστό που αποτελείται από ένα υγρό μέρος, που ονομάζεται πλάσμα, και τα έμμορφα συστατικά του αίματος, τα οποία ταξινομούνται μέσα σε αυτόν τον ρευστό συνδετικό ιστό. Ταξινομείται στην κατηγορία του συνδετικού ιστού λόγω της καταγωγής του από το μεσέγγυμα και επειδή περιέχει κύτταρα που περιβάλλονται από μη ζώσα εξωκυττάρια ουσία, το ρευστό πλάσμα. Κυκλοφορεί χάρη στην αντλητική λειτουργία της καρδιάς. Υπάρχουν 8 διαφορετικοί τύποι (ομάδες) αίματος: A+, A-, B+, B-, AB+, AB-, O+, O-. Ο μέσος ενήλικας διαθέτει γύρω στα 4 έως 5 λίτρα αίματος (δηλαδή σχεδόν 10 μονάδες / 1 μονάδα ισοδυναμεί με 450ml).

Το αίμα επιτελεί διάφορες διαδικασίες ζωτικής σημασίας. Η πιο σημαντική είναι ότι λειτουργεί ως μεταφορέας καθώς απλώνεται σε ολόκληρο το σώμα μας. Μεταφέρει θρεπτικές ουσίες, αέρια, ορμόνες και απόβλητα. Άλλη μια λειτουργία του είναι να διατηρεί σταθερές τις συνθήκες στο εσωτερικό του οργανισμού, μια ικανότητα που ονομάζεται ομοιόσταση. Επίσης, επιτελεί σημαντικές ανοσολογικές λειτουργίες.

Ολικό αίμα ονομάζεται το αίμα στο “σύνολό” του και αποτελείται από το πλάσμα, τα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Καθένα από αυτά τα συστατικά είναι απαραίτητο για την σωστή λειτουργία του οργανισμού και υπάρχει για την εκτέλεση διαφορετικών λειτουργιών, που έχει ως αποτέλεσμα την σωστή και ομαλή λειτουργία του ιστού που ονομάζουμε αίμα.

Οι λειτουργίες των διάφορων συστατικών του αίματος αναλύονται παρακάτω.

1.2 Το πλάσμα (*Plasma*)

Το πλάσμα, όπως προαναφέρθηκε, είναι ένα υγρό συστατικό και αποτελεί τη βάση του αίματος. Είναι ένα διαφανές κιτρινωπό υγρό που περιέχει κυρίως πρωτεΐνες (περιέχει επίσης άλατα, λιποειδή και σάκχαρα) και αποτελεί περίπου το μισό μιας ολικής μονάδας αίματος.

Η προέλευση του πλάσματος δεν είναι από κάποιο όργανο, αλλά σχηματίζεται κατά 91% από νερό και κατά 9% από στερεά τα οποία απορροφώνται από το πεπτικό σύστημα. Στο εμβρυϊκό στάδιο το πλάσμα του αίματος σχηματίζεται από τα μεσεγγυματικά κύτταρα. Πρώτα σχηματίζεται η αλβουμίνη, ακολουθεί η σφαιρίνη και έπειτα άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος.

1.2.1 Τα προϊόντα του πλάσματος

Τα προϊόντα του πλάσματος είναι:

(α) Η λευκωματίνη ή αλβουμίνη: είναι ένα πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 584 αμινοξέα. Είναι πρωτεΐνη απαραίτητη για τον οργανισμό καθώς επιτελεί 2 ζωτικής σημασίας λειτουργίες για τον οργανισμό: διατηρεί την ωσμωτική πίεση και αποτελεί τον μεταφορέα διάφορων μορίων και ουσιών που κυκλοφορούν στο αίμα. Η αλβουμίνη ελέγχει την ογκοτική πίεση, είναι μεταφορέας ενδογενών και εξωγενών ουσιών και γίνεται έγχυση αυτής σε περίπτωση εγκαυμάτων και αιμορραγικού σοκ.

(β) Ανοσοσφαιρίνες: πρωτεΐνες με αντισωματική ικανότητα, ειδικές των αντιγόνων, που παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα και λειτουργούν σαν υποδοχείς για ειδικά αντιγόνα. Επίσης παρέχουν παθητική ανοσοποίηση.

(γ) Άλλες πρωτεΐνες: οι πρωτεΐνες αποτελούνται από αμινοξέα, η σύνθεση των οποίων καθορίζεται από αντίστοιχα γονίδια στη γενετική πληροφορία. Οι λειτουργίες τους ποικίλουν καθώς συμμετέχουν σε ένα μεγάλο εύρος λειτουργιών του οργανισμού που σχετίζεται με την ανάπτυξη, την εξέλιξη και την καθημερινή λειτουργία του οργανισμού.

1.2.2 Λειτουργίες του πλάσματος

Λειτουργίες του πλάσματος:

(α) Το πλάσμα είναι υπεύθυνο για την πήξη στην οποία συμμετέχουν τα ινωδογόνα και πηκτικές ουσίες όπως είναι η θρομβίνη και ο παράγοντας X.

(β) Προσδίδει ανοσολογική άμυνα μέσω των ανοσοσφαιρινών.

(γ) Διατηρεί την ωσμωτική πίεση.

(δ) Μεταφέρει θρεπτικές ουσίες όπως είναι τα διάφορα υγρά, τα αμινοξέα, η γλυκόζη και οι βιταμίνες, από το πεπτικό σύστημα στα υπόλοιπα μέρη του σώματος.

(ε) Μεταφέρει αναπνευστικά αέρια, μια πολύ σημαντική διεργασία, κατά την οποία μεταφέρεται οξυγόνο (O_2) από τους πνεύμονες στο υπόλοιπο σώμα και συλλέγεται διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) από το σώμα, το οποίο αποστέλλεται στους πνεύμονες και από τους πνεύμονες αποβάλλεται από τον οργανισμό. Η διεργασία αυτή ονομάζεται αναπνοή.

(στ) Μεταφέρει ορμόνες οι οποίες απελευθερώνονται στο αίμα και κατευθύνονται στα όργανα στόχους.

(ζ) Είναι υπεύθυνο για την απέκκριση ουσιών, όπως είναι τα απόβλητα του κυτταρικού μεταβολισμού και το διοξείδιο του άνθρακα από τους πνεύμονες.

(η) Είναι υπεύθυνο για την ρύθμιση της θερμοκρασίας.

Όλα τα αιμοκύτταρα, δηλαδή τα έμμορφα συστατικά του αίματος, παράγονται μέσω μιας διαδικασίας η οποία ονομάζεται αιμοποίηση. Η αιμοποίηση ξεκινά από το αρχικό στάδιο της εμβρυϊκής ζωής και συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της ζωής. Μετά από τη γέννηση όλα τα κύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών.

1.3 Τα Ερυθρά Αιμοσφαίρια (*Red Blood Cells*)

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλιώς γνωστά ως ερυθροκύτταρα, είναι δισκοειδή κύτταρα, με αμφίκυρτο σχήμα, διάμετρο 8μm και πάχος 2μm και δεν έχουν πυρήνα. Το κόκκινο χρώμα τους οφείλεται σε μια πρωτεΐνη πλούσια σε σίδηρο η οποία ονομάζεται αιμοσφαιρίνη. Τα ερυθροκύτταρα σχηματίζονται στον ερυθρό μυελό των οστών. Τα βλαστικά κύτταρα του μυελού ονομάζονται αιμοκυτταροβλάστες. Όταν ένα βλαστικό κύτταρο πρόκειται να γίνει κύτταρο ονομάζεται προερυθροβλάστη η οποία θα εξελιχθεί σε ένα νέο ερυθρό κύτταρο. Κάθε ερυθρό αιμοσφαίριο χρειάζεται γύρω στις 2 ημέρες για να σχηματιστεί. Το ανθρώπινο σώμα παράγει γύρω στα 2.000.000 ερυθρά κύτταρα το δευτερόλεπτο. Ο όγκος των ερυθροκυττάρων (*RCV*) αντιπροσωπεύει λιγότερο από το ήμισυ του συνολικού όγκου αίματος στο ανθρώπινο σώμα.

Τα ερυθρά, αποτελούνται από μια φωσφολιπιδική διπλοστοιβάδα μεμβράνης η οποία πλαισιώνει τη δομή του κυττάρου και διατηρείται από ένα δίκτυο πρωτεϊνών που συνθέτουν τον κυτταροσκελετό. Η διάρκεια ζωής των ερυθρών κυττάρων υπολογίζεται στις 120 ημέρες.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι υπεύθυνα για την μεταφορά αερίων και θρεπτικών ουσιών. Μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στους περιφερικούς ιστούς το οποίο βοηθά σε μεταβολικές διαδικασίες, όπως είναι για παράδειγμα η σύνθεση της τριφωσφορικής αδενοσίνης. Το αποξυγονομένο αίμα περνάει μέσω των τριχοειδών αγγείων σε μεγαλύτερες φλέβες και καταλήγει στους πνεύμονες. Η αιμοσφαιρίνη (*Hgb*) είναι ένα σφαιροειδές μόριο το οποίο αποτελείται από 2 όμοια ζεύγη πεπτιδικών αλυσίδων κάθε μία από τις οποίες συνδέεται με ένα μόριο αίμης. Αποτελεί την χρωστική ουσία των ερυθροκυττάρων και επιτελεί την μεταφορά του οξυγόνου.

Σε όσους ιστούς η συγκέντρωση του οξυγόνου είναι χαμηλή και η συγκέντρωση του διοξειδίου του άνθρακα υψηλή (χαμηλό pH), η αιμοσφαιρίνη απελευθερώνει το οξυγόνο της και λειτουργεί ως ρυθμιστική ουσία για τα ιόντα υδρογόνου που παράγονται από τα ερυθρά κατά τη μετατροπή του διοξειδίου του άνθρακα σε διττανθρακικά ιόντα για μεταφορά στο πλάσμα.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν αιμοσφαιρίνη με σιδηρούχα αίμη (Fe) η οποία έχει συγγένεια με το οξυγόνο. Όταν φτάσει σε αποξυγονομένα κύτταρα ο σίδηρος (Fe) χάνει τη συγγενιά του με το οξυγόνο λόγω της μειωμένης μερικής πίεσης του O_2 και του χαμηλού pH . Κάθε ερυθροκύτταρο περιέχει γύρω στα 300 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης.

Τα ερυθροκύτταρα, όπως έχει αναφερθεί και πιο πάνω, είναι απύρηνά και σχηματισμένα με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορούν να κυκλοφορούν εύκολα και γρήγορα στο καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά και χάρη στη μεγάλη τους επιφάνεια, να έχουν επαρκή χώρο για ανταλλαγή αερίων.

Χρειάζονται περίπου 20 δευτερόλεπτα προκειμένου τα ερυθροκύτταρα να διανύσουν έναν “πλήρη κύκλο” στην κυκλοφορία του αίματος. Ο βαθμός παραμόρφωσης του ερυθρού αιμοσφαιρίου εξαρτάται από 3 παραμέτρους: την επιφάνεια, την ελαστικότητα και το ιξώδες της κυτταρικής μεμβράνης. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαλύονται στον σπλήνα και έπειτα στο ήπαρ.

1.4 Τα Λευκά Αιμοσφαίρια (*White Blood Cells*)

Λευκά αιμοσφαίρια

Τα λευκά αιμοσφαίρια, αλλιώς λευκοκύτταρα, αποτελούν το εμπύρηνό συστατικό του αίματος και το 1% του συνολικού όγκου αίματος στους ενήλικες ενώ θεωρούνται σημαντικό τμήμα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Παράγονται στον μυελό των οστών μέσω της αιμοποίησης και φυσιολογικά κυμαίνονται από 4.000 έως 10.000. Αποτελούν μικρό μέρος του συνολικού όγκου του αίματος και η παραγωγή τους ξεκινά μέσω των παραγόντων διέγερσης αποικιών που απελευθερώνονται από ώριμα λευκοκύτταρα. Το σχήμα των λευκών αιμοσφαιρίων είναι περίπου σφαιρικό και αποτελούν τα μόνα έμμορφα στοιχεία του αίματος με πυρήνα και οργανίδια, δηλαδή είναι πλήρη κύτταρα. Είναι υπεύθυνα για την άμυνα του οργανισμού και δρουν εκτός της κυκλοφορίας του αίματος, εντός των χαλαρών συνδετικών ιστών.

Οι περιοχές λοιμώδους εξεγερσίας απελευθερώνουν χημικές ουσίες οι οποίες προσελκύουν τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα. Τα λευκοκύτταρα, στη συνέχεια, μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται διαπίδυση, εξέρχονται από τα τριχοειδή και μεταναστεύουν στις περιοχές λοιμώδους εξεγερσίας με τη βοήθεια προσεκβολών (ψευδοπόδια) μέσα στις οποίες ρέει κυτταρόπλασμα.

Υπάρχουν 5 τύποι λευκοκυττάρων που διαιρούνται σε 2 ομάδες με βάση την παρουσία ή απουσία κοκκίων: τα κοκκιοκύτταρα και τα ακοκκιοκύτταρα. Τα κοκκιοκύτταρα περιέχουν πολλά εμφανή κοκκία, διαθέτουν μικρούς σφαιρικούς πυρήνες με λοβούς και είναι μεγαλύτερα και πιο βραχύβια από τα ερυθροκύτταρα. Όλα τα κοκκιοκύτταρα που εγκλωβίζουν και διασπών μολυσμένα κύτταρα ή ξένα μόρια, είναι φαγοκύτταρα. Την ομάδα των κοκκιοκυττάρων διαμορφώνουν τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα. Τα ακοκκιοκύτταρα στερούνται εμφανών κοκκίων. Αποτελούνται από τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα. Και οι 2 τύποι παρουσιάζουν αρκετές δομικές ομοιότητες παρότι κατάγονται από διαφορετικές κυτταρικές σειρές που δεν σχετίζονται μεταξύ τους. Στα λευκοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα αποτελούν τους μεγαλύτερους πληθυσμούς ενώ τα βασεόφιλα τον μικρότερο.

1.4.1 Ουδετερόφιλα (*Neutrophils*)

Ουδετερόφιλα: Τα ουδετερόφιλα αποτελούν τον πολυπληθέστερο τύπο λευκοκυττάρων (περίπου το 60% του συνόλου των λευκοκυττάρων). Η ονομασία τους οφείλεται στο γεγονός ότι το κυτταρόπλασμα λαμβάνει περίπου εξίσου την ερυθρή (όξινη) και την μπλε (βασική) χρωστική, αποκτώντας έτσι ένα ανοιχτό ιώδες χρώμα. Ο ρόλος τους είναι η καταστροφή των βακτηρίων. Τα βακτηριακά προϊόντα προσελκύουν τα ουδετερόφιλα, τα οποία μεταναστεύουν στις περιοχές λοιμώδους εξεγερσίας σχηματίζοντας τη πρώτη γραμμή άμυνας, καταστρέφοντας τα βακτήρια μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται φαγοκυττάρωση. Επίσης, απελευθερώνουν βακτηριοκτόνα ένζυμα στην παρακείμενη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του μολυσμένου ιστού.

1.4.2 Ηωσινόφιλα (*Eosinophila*)

Ηωσινόφιλα: Τα ηωσινόφιλα είναι σχετικά σπάνια και αποτελούν το 1% έως 4% του συνόλου των λευκοκυττάρων. Συμμετέχουν στον τερματισμό των αλλεργικών αντιδράσεων (α) φαγοκυτταρώνοντας αλλεργιογόνα και (β) εκκρίνοντας ένζυμα για την διάσπαση της ισταμίνης. Αποτελούν την απάντηση σε μια παρασιτική λοίμωξη καθώς η καταπολέμηση των παρασίτων είναι η σημαντικότερη λειτουργία των ηωσινόφιλων. Συναντώνται στο τοίχωμα του πεπτικού σωλήνα όπου απαντώνται συνήθως τα παράσιτα.

1.4.3 Βασεόφιλα (*Basophila*)

Βασεόφιλα: Τα βασεόφιλα με μέσο όρο 0,5% του συνόλου των λευκοκυττάρων αποτελούν το μικρότερο πληθυσμό των λευκοκυττάρων. Διαθέτουν ασθενείς φαγοκυτταρικές δυνατότητες, χωρίς να είναι ακόμη γνωστό τι φαγοκυτταρώνουν. Ως διαμεσολαβητές φλεγμονής, ο ρόλος των βασεόφιλων είναι παρόμοιος με αυτό των μαστοκυττάρων. Παρόλο που τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα παρουσιάζουν λειτουργικές ομοιότητες, πρόκειται για 2 διαφορετικούς τύπους κυττάρων.

1.4.4 Λεμφοκύτταρα (*Lymphocytes*)

Λεμφοκύτταρα: Τα λεμφοκύτταρα αντιστοιχούν στο 20% έως 45% του συνόλου των λευκοκυττάρων και αποτελούν τα σημαντικότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Ταξινομούνται με βάση το μέγεθός τους σε μικρά, μεσαία και μεγάλα και οι τιμές τους κυμαίνονται αντίστοιχα στα 5μm έως 8μm τα μικρά, 10μm έως 12μm τα μεσαία και 14μm έως 17μm τα μεγάλα, με την πλειοψηφία των λευκοκυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα να είναι μικρά. Όπως και τα υπόλοιπα λευκοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα δρουν στο συνδετικό ιστό και όχι εντός της αιματικής κυκλοφορίας και τα περισσότερα είναι εγκατεστημένα στους λεμφικούς ιστούς όπου δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Κάθε λεμφοκύτταρο αναγνωρίζει ένα ειδικό ξένο μόριο και στρέφεται εναντίον του, καθιστώντας έτσι τα λεμφοκύτταρα την πιο αποτελεσματική απάντηση του οργανισμού ενάντια στους παθογόνους μικροοργανισμούς. Τα μόρια που ελκύουν “απάντηση” από τα λεμφοκύτταρα ονομάζονται αντιγόνα και υπάρχουν 2 τύποι λεμφοκυττάρων που καταπολεμούν τα αντιγόνα: τα T-λεμφοκύτταρα και τα B-λεμφοκύτταρα. Οι 2 αυτοί τύποι λεμφοκυττάρων επιτίθενται με διαφορετικό τρόπο στα αντιγόνα. Ενώ τα T-κύτταρα επιτίθενται άμεσα στα μολυσμένα κύτταρα, τα B-κύτταρα παράγουν αντισώματα. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται στα αντιγόνα, σημαδεύοντας με αυτόν τον τρόπο τα μολυσμένα κύτταρα προκειμένου να καταστραφούν από μακροφάγα.

1.4.5 Μονοκύτταρα (*Monocytes*)

Μονοκύτταρα: Τα μονοκύτταρα αποτελούν τα μεγαλύτερα λευκοκύτταρα και αντιστοιχούν στο 4% έως 8% του συνόλου των λευκοκυττάρων στο αίμα. Τα μονοκύτταρα μοιάζουν με μεγάλα λεμφοκύτταρα και χρησιμοποιούν την αιματική κυκλοφορία προκειμένου να προσεγγίσουν τον συνδετικό ιστό. Εκεί μεταμορφώνονται σε φαγοκυτταρικά κύτταρα που μετακινούνται με αμοιβαδοειδής κινήσεις διαμέσου του συνδετικού ιστού. Σκοπός τους είναι η ενζυμική καταστροφή μεγάλου φάσματος ξένων κυττάρων και μορίων. Τα φαγοκυτταρικά αυτά κύτταρα ονομάζονται μακροφάγα.

1.4.5 Αιμοπετάλια (*Platelets*)

Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια, αλλιώς γνωστά και ως θρομβοκύτταρα, είναι δισκοειδή ανουκλειικά κυτταρικά θραύσματα του κυτταροπλάσματος, με διάμετρο 1μm έως 3μm, τα οποία περιβάλλονται από μεμβράνη και αποτελούν διασπάσεις μεγαλύτερων κυττάρων που ονομάζονται μεγακαρυοκύτταρα, συνεπώς δεν αποτελούν κύτταρα με την τυπική έννοια του όρου. Παράγονται στον μυελό των οστών από τα μεγακαρυοκύτταρα όπου το περιβάλλον του μυελού ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την εκβλάστηση των αιμοπεταλίων. Η παραγωγή τους ρυθμίζεται από τις κυτταροκίνες και τις χημειοκίνες. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων αντιστοιχεί στο 1/10 έως 1/12 του συνολικού αριθμού των ερυθροκυττάρων του αίματος. Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στη στεγανοποίηση μικρών ρήξεων στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων προκειμένου να περιοριστεί η αιμορραγία. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται άμεσα στα αγγεία, όταν αυτά υποστούν κάποια ρήξη, και εκκρίνουν διάφορες ουσίες, για παράδειγμα ουσίες που επάγουν τη σύσπαση του αγγείου, κάτι το οποίο θα βοηθήσει στην επίσχεση της αιμορραγίας.

Βασική και πρωταρχική διεργασία και στόχος των αιμοπεταλίων είναι η πυροδότηση των αρχικών σταδίων του μηχανισμού της πήξης. Ο μηχανισμός της πήξης αποτελεί μια διαδικασία κατά την οποία πραγματοποιείται μια αλληλουχία χημικών αντιδράσεων στο πλάσμα, η οποία στο τέλος οδηγεί στον σχηματισμό ενός πλέγματος συντεθειμένου από ινίδια ινικής ανάμεσα στα συσσωρευμένα αιμοπετάλια. Κάθε αιμοκύτταρο που εγκλωβίζεται στο πλέγμα της ινικής, όπως τα αιμοπετάλια και η μάζα από ινίδια ινικής, ονομάζεται θρόμβος. Ο σχηματισμός του θρόμβου έχει ως στόχο την στεγανοποίηση του αγγείου, κι έπειτα από τον σχηματισμό του, τα αιμοπετάλια που βρίσκονται στο εσωτερικό του συσπώνται με τρόπο μιμητικό ως προς τα μυϊκά κύτταρα, συμπλησιάζοντας έτσι τα χείλη της ρήξης.

Φυσιολογικά, η διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου από τα αιμοπετάλια περιλαμβάνει 4 στάδια: την ενεργοποίηση, την προσκόλληση, την συσώρευση και την έκκριση. Συνεπώς, τα αιμοπετάλια αποτελούν απαραίτητα αιματικά συστατικά για την επούλωση τραυμάτων, την αιμόσταση, την έμφυτη ανοσία, την αγγειογένεση και την φλεγμονή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (*Thrombocytopenia*)

Η θρομβοπενία, αλλιώς θρομβοκυτταροπενία, αποτελεί ένα κοινό κλινικό πρόβλημα το οποίο χαρακτηρίζεται ως αριθμός αιμοπεταλίων ο οποίος είναι μικρότερος από το κατώτατο όριο του φυσιολογικού και μπορεί να προκληθεί από: (α) μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων, (β) δέσμευση αιμοπεταλίων, (γ) αυξημένη καταστροφή αιμοπεταλίων και (δ) οποιονδήποτε συνδυασμό των παραπάνω μηχανισμών. Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 150.000/ml θεωρείται ήπια θρομβοπενία, μέτρια όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται μεταξύ 70.000/ml και 150.000/ml και σοβαρή όταν είναι μικρότερος από 20.000/ml. Με αριθμό αιμοπεταλίων άνω των 50.000/ml τα άτομα συνήθως είναι ασυμπτωματικά.

Υπάρχουν διάφορα είδη θρομβοπενίας τα οποία προκαλούνται είτε λόγω των παραπάνω αιτιών, είτε δημιουργούνται ως αποτέλεσμα άλλων παθογόνων καταστάσεων.

2.1 Ψευδής θρομβοπενία (*Pseudothrombocytopenia*)

Η ψευδής θρομβοπενία αναφέρεται σε μη αληθή διάγνωση θρομβοπενίας η οποία μπορεί να προκύψει όταν οι εργαστηριακές εξετάσεις ευνοούν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αποτέλεσμα αυτού είναι να δημιουργούνται τεχνητά χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων. Συνήθως εμφανίζεται κατά την χρήση αυτοματοποιημένων αναλυτών και οφείλεται στην *in vitro* συσσώρευση αιμοπεταλίων η οποία οφείλεται σε αντισώματα κατά των αιμοπεταλίων όταν το συλλεγόμενο αίμα αντιδρά με το αντιπηκτικό *EDTA*. Τα αντισώματα προκαλούν συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, αποτέλεσμα του οποίου είναι οι χαμηλές τιμές στις εργαστηριακές εξετάσεις. Η αιτία ακόμη είναι άγνωστη. Η ψευδής θρομβοπενία είναι μια καλοήθης οντότητα η οποία

δεν χρήζει θεραπείας και δεν εμφανίζει κλινικές επιπτώσεις. Συνήθως συνοδεύεται από ένα ψευδώς αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

2.2 Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, αλλιώς γνωστή ως πρωτοπαθής ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα ή ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, είναι μια επίκτητη αυτοάνοση αιματολογική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων λόγω καταστροφής τους μέσω αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων τα οποία μπορεί ακόμη και να επηρεάσουν τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Πρόκειται, δηλαδή, για αυξημένη περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων.

Τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα που εμφανίζονται, είναι αντισώματα έναντι των γλυκοπρωτεϊνών της αιμοπεταλιακής μεμβράνης. Τα αντισώματα καλύπτουν τα αιμοπετάλια καταστρέφοντάς τα πρόωρα στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και ιδιαίτερος στο σπλήνα. Ο μηχανισμός δημιουργίας και παραγωγής των συγκεκριμένων ανοσοσφαιρινών δεν είναι ακόμη γνωστός.

Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα χωρίζεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής *ITP* αναφέρεται σε μεμονωμένη θρομβοπενία, ενώ η δευτεροπαθής *ITP* σε συνδυασμό της θρομβοπενίας με άλλες διαταραχές όπως αυτοάνοση παθολογία (για παράδειγμα ο συστηματικός ερυθρωματώδης λύκος) ή ιογενείς λοιμώξεις (όπως ο χρόνιος ιός της ηπατίτιδας C).

Υπάρχει επίσης, η οξεία *ITP* η οποία συναντάται συχνότερα στην παιδική ηλικία ύστερα από λοίμωξη με κάποιον ιό. Στις περισσότερες περιπτώσεις, υποχωρεί αυτόματα από μόνη της, ενώ ένα ποσοστό 10% καθίστανται χρόνια. Στους ενήλικες είναι χρόνια νόσος, ιδίως στις νέες γυναίκες, και σπανίως μπορεί να υποχωρήσει.

Η οξεία *ITP* αναφερόμενη και ως νεοδιαγνωσθείσα *ITP* έχει διαγνωσθεί σε διάστημα μικρότερο των 3 μηνών. Η επίμονη *ITP* ή ανοσολογική θρομβοπενία έχει 3 μήνες

διάγνωση έως 1 έτος εξέλιξης, ενώ η *ITP* που διαρκεί για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 12 μήνες ονομάζεται χρόνια *ITP*.

Ο παθογενητικός μηχανισμός ο οποίος είναι υπεύθυνος για την *ITP* και με βάση τον οποίο η *ITP* χωρίζεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή είναι η απώλεια ανοχής στις γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες εκφράζονται στις επιφάνειες των αιμοπεταλίων ή ακόμη και των μέγακαρυοκυττάρων. Εξαιτίας αυτού παράγονται αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα στόχος των οποίων είναι τα γλυκοπρωτεϊνικά συμπλέγματα (συγκεκριμένα τα γλυκοπρωτεϊνικά συμπλέγματα *GpIIb/ GpIIIa* ή/και *GpIb/GpIX*). Τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα συντομεύουν την ενδοαγγειακή επιβίωση των αιμοπεταλίων, καθώς τα οδηγούν στον σπλήνα όπου καταστρέφονται από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

Η πρωτοεμφανιζόμενη σοβαρή *ITP* (αιμοπετάλια < 30.000/μl) εκδηλώνεται με πετεχειώδη εξανθήματα τα οποία εμφανίζονται συχνότερα σε συγκεκριμένες περιοχές, και με αιμορραγία από τους βλεννογόνους. Η εμμηνόρροια, η πορφύρα, η επίσταξη και η αιμορραγία των ούλων είναι οι πιο συχνές, ενώ λιγότερο συχνές είναι η γαστρεντερική αιμορραγία και αιματουρία. Αν και το ποσοστό της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας είναι περίπου 1% αποτελεί την πιο κοινή αιτία θανάτου. Σε σοβαρές καταστάσεις η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει δερματικές ή/ και βλεννογονικές αιμορραγίες ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή των οργάνων και κατά συνέπεια του οργανισμού. Σε περίπτωση που ο σπλήνας είναι ψηλαφητός αποτελεί ισχυρή ένδειξη πως η αιτία της θρομβοπενίας δεν είναι η *ITP*.

Η διάγνωση της *ITP* γίνεται δια αποκλεισμού. Υπάρχουν καταστάσεις που μπορούν να μιμηθούν την *ITP* όπως είναι η μυελοδυσπλασία, οι οξείες λοιμώξεις, η χρόνια ηπατική νόσος με παγίδευση των αιμοπεταλίων, η χρόνια διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, αλλιώς ΔΕΠ, καθώς και η θρομβοπενία προκαλούμενη από φαρμακευτική αγωγή. Η πρωτοεμφανιζόμενη, όμως, θρομβοπενία σε ασυμπτωματικούς ανήλικους μη συνοδευόμενη από κάποιο άλλο αίτιο μπορεί να θεωρηθεί επαρκής διάγνωση της *ITP* προκειμένου να ξεκινήσουν όσο το δυνατόν συντομότερα οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Επίσης, είναι ιδιαίτερα σημαντική η διαφορική διάγνωση της *ITP* με την

συγγενή θρομβοπενία προκειμένου να αποφευχθεί η εφαρμογή ακατάλληλης θεραπείας.

Θα πρέπει να γίνουν οι εξής έλεγχοι: (α) έλεγχος επιτυχίας ή μη της θεραπείας πρώτης γραμμής σε ενήλικες άνω των 60 ετών, επί παρουσία κι άλλων πενιών. Επί αποτυχίας, διενέργεια εξέτασης μυελού των οστών. (β) έλεγχος των ασθενών για λοίμωξη από τους ιούς της ηπατίτιδας B, της ηπατίτιδας C και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και εξέταση επιχρίσματος αίματος, ομάδας αίματος και άμεση δοκιμασία ανοσοσφαιρίνης (άμεση αντίδραση *Coombs*). (γ) σε κάποιους ασθενείς μπορεί να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμες και οι εξετάσεις: έλεγχος για *Helicobacter pylori* και τα αντιπυρηνικά αντισώματα.

Τα άτομα που έχουν ήπιου βαθμού ή μέτρια *ITP* και δεν χρειάζονται υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων για χειρουργική επέμβαση δεν λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή. Συνιστάται παρακολούθηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα για την πορεία και την εξέλιξη της νόσου. Η αρχική θεραπεία ή αλλιώς πρώτη γραμμή άμυνας περιλαμβάνει την χορήγηση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη 1mg/kg την ημέρα για 7 έως 10 ημέρες με ταχεία μείωση ή δεξαμεθαζόνη 40mg την ημέρα για 4 ημέρες). Όταν ανταποκρίνεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων τότε η δόση της πρεδνιζόνης θα πρέπει να ελαττώνεται ταχέως. Ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία ή βαριά θρομβοπενία θα πρέπει να λαμβάνουν ανοσοσφαιρίνη ενδοφλεβίως ή αντι-D σφαιρίνη, συνδυαστικά με κορτικοστεροειδή. Συνήθως η ανταπόκριση χρειάζεται 3 έως 5 ημέρες μετά την χορήγηση των ανοσοσφαιρινών ή της αντι-D σφαιρίνης.

Σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας μπορούν να χορηγηθούν, επίσης, αιμοπετάλια μέσω μετάγγισης. Είναι πολύ πιθανόν τα μεταγγιζόμενα αιμοπετάλια να καθαίρονται ταχύτατα λόγω των αντ αιμοπεταλιακών αντισωμάτων, μπορούν όμως να βελτιώσουν για λίγο την αιμόσταση.

Πριν από παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία για σπληνεκτομή απαιτείται η ανοσοποίηση έναντι ελμυτροφόρων βακτηρίων.

Θεραπεία δεύτερης γραμμής: έπειτα από την ολοκλήρωση της πρώτης γραμμής θεραπείας με υψηλά ποσοστά αρχικής ανταπόκρισης, η πλειοψηφία των ενηλίκων μετά από την ελάττωση ή διακοπή των αρχικών θεραπευτικών μεθόδων παρουσιάζει υποτροπή ή αναπτύσσει χρόνια θρομβοπενία. Οι ασθενείς οι οποίοι χρήζουν θεραπείας είναι αυτοί με μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων (αιμοπετάλια < 30.000/μl) ή αυτοί που παρουσιάζουν κλινικά σημαντική αιμορραγία. Συνήθως, προτιμώνται φαρμακευτικές θεραπείες πριν την υποβολή σε σπληνεκτομή, αν και σε σοβαρού βαθμού αιμορραγίες η σπληνεκτομή θεωρείται η πρώτη θεραπεία εκλογής λόγω της γρήγορης μετεγχειρητικής αποκατάστασης των αιμοπεταλίων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) και η αντι-D σφαιρίνη θα πρέπει να επαναχορηγούνται κάθε 2 με 3 εβδομάδες. Σε σοβαρές αιμορραγικές καταστάσεις γίνεται μια δόση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης από 0,4 έως 1g/kg και στην συνέχεια άμεση μετάγγιση αιμοπεταλίων για βελτίωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Για τις επόμενες 2 ημέρες η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης 1g/kg αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων, στην πλειοψηφία των ασθενών εντός 3 ημερών. Επίσης η χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών όπως 1g μεθυλπρενιζόλης ημερησίως μπορεί να προκαλέσουν ραγδαία αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε αποτυχία των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων και της χορήγησης πρεδνιζόνης, ο έλεγχος της αιμορραγίας γίνεται με ε-αμινοκαπραϊκό οξύ.

Τέλος, για την αντιμετώπιση της *ITP* μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν 2 φάρμακα τα οποία αποτελούν ιδιαίτερα ισχυρούς διεγερτές της θρομβοποίησης, οδηγώντας σε ραγδαίες αυξήσεις των αιμοπεταλίων στους περισσότερους ασθενείς. Τα φάρμακα αυτά είναι η ρομιλοστίμη και η ελτρομβοπάγη.

2.3 Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες (*Thrombotic Microangiopathy*)

Ως θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες χαρακτηρίζονται η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (*TTP*) και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (*HUS*).

2.3.1 Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (*Thrombotic Thrombocytopenic Purura*)

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (*TTP*), όπως και όλες οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, πρόκειται για ένα επεισόδιο το οποίο οδηγεί σε ενδαγγειακό τραυματισμό, ο οποίος με τη σειρά του οδηγεί στη θρόμβωση και την αιμόλυση. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αφρικάνο-καραϊβική καταγωγή και η παχυσαρκία.

Μια από τις συνηθέστερες προδιαθέσεις για ανάπτυξη *TTP* είναι η κληρονομική ή επίκτητη ανεπάρκεια της *ADAMTS13*. Η συγκεκριμένη πρωτεάση συμμετέχει στην παραγωγή του φυσιολογικού παράγοντα *von Willebrand*. Όταν η *ADAMTS13* είναι ανεπαρκής οδηγεί σε συσσώρευση ασυνήθιστα μεγάλων παραγόντων *von Willebrand*, ή αλλιώς *ULVWf*, λόγω μη διάσπασης των μεγάλων πολυμερών των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο *ULVWf*, με τη σειρά του οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων οδηγώντας, έτσι, τελικά σε θρόμβωση. Μέσω αυτής της διαδικασίας γίνεται η μικροαγγειοπαθητική θρόμβωση και αιμόλυση που συναντάται στην θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Η μη ύπαρξη του *ADAMTS13* δεν οδηγεί απαραίτητα σε *TTP*, αν και αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον μηχανισμό που την προκαλεί.

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι η ανεπάρκεια του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (*VEGf*) η οποία φαίνεται να καταλήγει σε νεφρική θρομβωτική πορφύρα.

Υπάρχει ακόμη μια θεωρία η οποία περιλαμβάνει τον *CD36*, που βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και δεσμεύεται από τον *ADAMTS13* με σκοπό να διασπάσει την *ULVWf* σε φυσιολογική *VWf*. Συνεπώς, ανεπάρκεια στον *CD36* μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα του *ADAMTS13* και κατά συνέπεια, σε ανάπτυξη *TTP*.

Η διάγνωση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας γίνεται μέσω της κλινικής εικόνας και χαρακτηρίζεται από τα εξής 5 συμπτώματα: πυρετό, θρομβοκυταροπενία, αιμολυτική αναιμία, οξεία νεφρική βλάβη και νευρολογικές διαταραχές. Πολλοί

ασθενείς μαζί με τα 5 χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα μπορεί να παρουσιάσουν και μη ειδικά σημεία όπως είναι η κόπωση, η οποία εμφανίζεται για ημέρες ή εβδομάδες πριν, και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής.

Η διαφορική διάγνωση της *TTP* περιλαμβάνει και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια η οποία μπορεί να προκληθεί είτε από φάρμακα είτε μετά από λοιμώδη αιματηρή διάρροια είτε από αυτοάνοσες διαταραχές. Από τα φάρμακα τα πιο κοινά είναι η κινίνη που αποτελεί και το πιο σύνηθες, η γεμισιταβίνη, η κυκλοσπορίνη και η τρακομίλους. Επίσης, γίνεται διαφορική διάγνωση από εγκύους με σύνδρομο *HELLP* ή εκλαμψία.

Η θεραπεία της *TTP* μέχρι και την δεκαετία του 70 ήταν η σπληνεκτομή. Έπειτα όμως από την εφαρμογή ανταλλαγής πλάσματος η θνησιμότητα λόγω *TTP* μειώθηκε αισθητά.

Για την επιτυχή θεραπεία μέσω της ανταλλαγής πλάσματος απαιτείται η επίτευξη 2 στόχων: θα πρέπει να γίνει απομάκρυνση του αναστολέα *ADAMTS13* και μερική απομάκρυνση του *ULVWf* από τον ορό των ασθενών και να γίνει αντικατάσταση της ανεπαρκούς *ADAMTS13*. Η ανταλλαγή πλάσματος, που αποτελεί πλέον, και την βασική θεραπεία πραγματοποιείται καθημερινά και μπορεί να γίνει διακοπή της έπειτα από 2 με 3 ημέρες εφόσον τα συμπτώματα της *TTP* έχουν βελτιωθεί ή υποχωρήσει.

Επίσης, με σκοπό την παρακολούθηση της ανταπόκρισης της θεραπείας οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν αιμοπετάλια ορού και επίπεδα *LDH*. Η ανταπόκριση της θεραπείας μπορεί να κυμαίνεται από τις πρώτες 10 ημέρες έως και 3 εβδομάδες μετά. Τα κορτικοστεροειδή είναι χρήσιμα μόνο σε ασθενείς οι οποίοι παράγουν αυτοαντισώματα έναντι του *ADAMTS13*. Άλλες θεραπείες είναι οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και η σπληνεκτομή.

2.3.2 Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο (*Uremic Haemolytic Syndrome*)

Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (*HUS*): Το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο ή *HUS* αποτελείται από την κλινική τριάδα αναιμία, θρομβοπενία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο συνδέεται με εντεροκολίτιδα προκαλούμενη από το *Escherichia Coli* ή *E. Coli* στο 85% με 95% των περιπτώσεων

στα παιδιά, και 5% των περιπτώσεων με διεισδυτικές λοιμώξεις από *Streptococcus pneumoniae*.

Παρά την ποικίλη αιτιοπαθογένεια και τους διαφορετικούς τύπους *HUS* υπάρχει ένα κοινό χαρακτηριστικό κι αυτό είναι η προθρομβωτική και προφλεγμονώδης κατάσταση η οποία δημιουργείται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, την οποία ακολουθεί σχηματισμός ινώδους και αιμοπεταλίων θρόμβων στα τριχοειδή αγγεία και στα αρτηρίδια.

Τα περισσότερα στελέχη του *E. Coli* εκφράζουν ενδοκυτταρικά συγκολλητίνη επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο στην τοξίνη *Shiga* να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος, δεσμεύοντας στη συνέχεια το γλυκοσφινγκολιπίδιο *Gb3* που βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η τοξίνη αυτή προκαλεί αδρανοποίηση των ριβοσωμάτων κάτι που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Προκαλεί, επίσης, την ενδοθηλιακή έκκριση του παράγοντα *von Willebrand*.

Τα κλινικά συμπτώματα του *HUS* περιλαμβάνουν υδαρή διάρροια 3 έως 5 ημέρες μετά την επώαση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε αιματηρή διάρροια συνοδευόμενη από έντονο κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο. Ενώ τα γαστρεντερικά συμπτώματα υποχωρούν σε ένα διάστημα 2 έως 14 ημερών, ακολουθεί η οξεία νεφρική βλάβη και η θρομβοπενία.

Πιστεύεται ότι η πολυσυστημική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια αποτελεί το αίτιο των εξωνεφρικών εκδηλώσεων με πιο απειλητική για τη ζωή την νευρολογική εξωνεφρική εκδήλωση. Η νευρολογική αυτή βλάβη είναι πιθανό να ενισχυθεί από άλλους παράγοντες, όπως η υπονατρίαμια, η μαζική απελευθέρωση κυτταροκινών και η υπέρταση.

Το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο αναγνωρίζεται εδώ και πάνω από 60 χρόνια, παρόλα αυτά η στρατηγική αντιμετώπισης παραμένει η ίδια και περιλαμβάνει: μετά την ανάπτυξη ολιγοανουρικής νεφρικής ανεπάρκειας την χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών καθώς και την χορήγηση συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοκάθαρση.

2.4 Θρομβοπενία από ηπαρίνη (*Heparin-Induced Thrombocytopenia*)

Η θρομβοπενία από ηπαρίνη αποτελεί μια μεσολαβούμενη νόσο από ένα αντίσωμα το οποίο προκαλεί ενεργοποίηση και κάθαρση των αιμοπεταλίων. Παρότι η νόσος προκαλεί θρομβοπενία, οι ασθενείς με θρομβοπενία λόγω ηπαρίνης εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά θρόμβωσης. Η *HIT* αποτελεί μια απειλητική ανοσολογική επιπλοκή η οποία εμφανίζεται ύστερα από έκθεση σε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή *UFH* ή/και σε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (*LMWHs*).

Η θρομβοπενία οφειλόμενη σε ηπαρίνη ή *HIT* είναι μια διαταραχή η οποία προκαλείται με τη δέσμευση του μορίου της ηπαρίνης στον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (*PF4*). Ο παράγοντας 4 αποτελεί μια χυμοκίνη των κοκκίων των αιμοπεταλίων και αποτελεί μια πρωτεΐνη που μπορεί να στοχευθεί από αυτοαντισώματα της ανοσοσφαιρίνης G (*IgG*) που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια. Τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα (αντισώματα *HIT*) δεσμεύονται στο σύμπλεγμα ηπαρίνης *PF4* αλλά και στους *FC* υποδοχείς των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται όταν συνδέονται με το αντίσωμα *HIT* απελευθερώνοντας προπηκτικά σωματίδια και την αιμοπεταλιακή κάθαρση με αποτέλεσμα την ακόλουθη θρομβοπενία.

Ο *PF4* συνδέεται, επίσης, με πολυσακχαρίτες που βρίσκονται στη επιφάνεια του ενδοθηλίου, συνεπώς αν γίνει αναγνώριση αυτών των *PF4*-πολυσακχαρικών συμπλεγμάτων από τα αντισώματα *HIT* αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη του ενδοθηλίου και έκθεση του ιστικού παράγοντα και να ενισχύσει μια προθρομβωτική κατάσταση.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων των ασθενών μειώνεται, συνήθως 4 έως 5 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη, κατά 50% ή και περισσότερο υποδηλώνοντας την ύπαρξη της *HIT*. Η *HIT*, στην πλειοψηφία της, εμφανίζεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Γενικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν πέφτει κάτω από 20.000/μl. Η συγκεκριμένη μορφή θρομβοπενίας συναντάται συχνότερα σε θεραπεία πλήρους δόσης και δεν είναι ιδιαίτερα ανησυχητική καθώς δεν προκαλείται από αντισώματα

αλλά οφείλεται σε συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων η οποία προκαλείται λόγω της ηπαρίνης.

Η θρομβοπενία μπορεί να συνοδεύεται από αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις οι οποίες αντιμετωπίζονται περίπου στους μισούς ασθενείς και ο κίνδυνος για θρόμβωση εμμένει για το λιγότερο 30 ημέρες από την διακοπή της θεραπείας με ηπαρίνη, εφόσον δεν χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή.

Η *HIT* μπορεί να προκληθεί από οποιοδήποτε παρασκεύασμα ηπαρίνης και όλες οι δόσεις και οδοί χορήγησης μπορούν να οδηγήσουν σε αυτήν. Η θρομβοπενία είναι δυνατόν να επανεμφανισθεί ύστερα από επανέκθεση σε ηπαρίνη.

Επίσης, υπάρχει η ταχεία έναρξη *HIT* η οποία εμφανίζεται σε 1 έως 3 ημέρες από την επανέναρξη της ηπαρίνης σε ασθενείς οι οποίοι είτε έχουν προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι της *HIT* είτε έλαβαν ηπαρίνη έως 30 ημέρες πριν. Η ταχεία έναρξη της *HIT* περιλαμβάνει υπόταση, πυρετό, ρίγος ή/και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία ύστερα από την επανέκθεση στην ηπαρίνη. Η καθυστερημένη έναρξη *HIT* η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί πρωτοεμφανιζόμενη θρομβοπενία, συνοδεύεται από φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση εντός 14 ημερών από την θεραπεία.

Ο φλεβικός θρομβοεμβολισμός παρατηρείται πιο συχνά από την αρτηριακή θρόμβωση η οποία εμφανίζεται εντός της πρώτης εβδομάδας και σχετίζεται με την υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η διάγνωση της *HIT* γίνεται μέσω του κατάλληλου εργαστηριακού ελέγχου και της κλινικής εικόνας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ηπαρίνη θα πρέπει να υπολογίζεται συχνά (εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί κατά περισσότερο από 50% από την αρχική τιμή και δεν υπάρχει άλλη αιτία ή σε εμφάνιση μη δικαιολογημένου θρομβοεμβολικού επεισοδίου, η *HIT* θα πρέπει να θεωρηθεί η πιθανή αιτία). Λόγω των περιορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων που

διατίθενται για την *HIT*, σε όποιον ασθενή υπάρχει μέτρια ή υψηλή κλινική πιθανότητα για *HIT*, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως *HIT*, εφόσον τα αποτελέσματα εκκρεμούν ή οι εξετάσεις δεν είναι διαθέσιμες.

Η κλινική διάγνωση της *HIT* γίνεται με τους παράγοντες που έχουν ήδη προαναφερθεί, δηλαδή τα κλινικά συμπτώματα. Επίσης, η ανασκόπηση του φακέλου του ασθενούς μπορεί να κριθεί απαραίτητη, εάν το θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς περιλαμβάνει αγωγή με ηπαρίνη, και εάν ναι, θα πρέπει να γίνει πιστοποίηση της διάρκειας και της έκτασης έκθεσης στην ηπαρίνη και είναι πολύ σημαντικό να διερευνηθεί εάν η χρήση της ηπαρίνης ήταν συγκεκαλυμμένη ή περιστασιακή.

Οι ασθενείς που είναι πιθανόν να πάσχουν από τη διαταραχή γνωστή ως *HIT* θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο 2 δοκιμασιών, εφόσον υπάρχουν τα μέσα και είναι δυνατόν, μία ανοσολογική εξέταση και μία λειτουργική εξέταση. Η ανοσολογική εξέταση είναι γνωστή ως *ELISA* και αποτελεί δοκιμασία ενζυμικής ανοσοπροσρόφησης για το αντι-αιμοπεταλιακό αντίσωμα έναντι του συμπλόκου *PF4*-ηπαρίνης. Η συγκεκριμένη εξέταση έχει ευαισθησία άνω του 90%, αλλά η ειδικότητα είναι περιορισμένη. Η λειτουργική εξέταση περιλαμβάνει δοκιμασίες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων με σκοπό την μέτρηση ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των υψηλών ή χαμηλών συγκεντρώσεων της ηπαρίνης.

Οι συγκεκριμένες δοκιμασίες είναι πιο ειδικές σε σχέση με τις ανοσολογικές εξετάσεις για *HIT*, αλλά δυσκολότερα προσβάσιμες και με μεγαλύτερη καθυστέρηση του αποτελέσματος.

Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό είτε και στις δύο δοκιμασίες είτε μόνο στην ανοσολογική εξέταση, υποδηλώνει μια ενδιάμεση ή υψηλή πιθανότητα για *HIT* και χρήζει θεραπείας.

Σε ασθενείς με υποψία *HIT* ή διαγνωσμένη *HIT* όλες οι μορφές ηπαρίνης θα πρέπει να διακόπτονται άμεσα και μόνο σε ασθενείς με αρνητικό εργαστηριακό έλεγχο ή σε ασθενείς που ταυτοποιήθηκε κάποια άλλη ερμηνεία της θρομβοπενίας, θα μπορεί να

γίνει επανέναρξη της ηπαρίνης. Σε ασθενείς που χρήζουν χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής και κινδυνεύουν από θρομβοπενία και επακόλουθη πιθανή θρόμβωση συστήνεται η έναρξη θεραπείας με ανταγωνιστή της βιταμίνης K ή κάποιο άμεσο αντιπηκτικό στον ίδιο χρόνο με την ηπαρίνη για την πρόληψη της HIT.

Θα πρέπει να γίνεται υπερηχογράφημα *Doppler* των κάτω άκρων για τον αποκλεισμό υποκλινικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.

Σε ασθενείς όπου η κλινική υποψία για HIT είναι χαμηλή δεν υπάρχει κάποια περαιτέρω αντιμετώπιση και συνεχίζουν κανονικά την ηπαρίνη που περιλαμβάνεται στο θεραπευτικό τους σχήμα. Όταν όμως η κλινική υποψία για HIT είναι μέτρια ή υψηλή η ηπαρίνη αναγκαστικά διακόπτεται και θα πρέπει να δοθεί ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό.

Σήμερα υπάρχουν διάφορα διαθέσιμα αντιπηκτικά, εναλλακτικά της ηπαρίνης για τους ασθενείς που πάσχουν από HIT ή τους ασθενείς που εμφανίζουν υψηλή κλινική πιθανότητα για HIT. Μερικά από αυτά είναι η αργατροβάνη, η δεσιρουδίνη, η μπιβαλιρουδίνη, η δουναπαροΐδη και η φονταπαρινόξη.

Σπανίως, ενδείκνυνται οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σε ασθενείς με HIT καθώς η πιθανότητα αιμορραγίας είναι πολύ μικρή και επίσης η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης προσφέροντας υπόστρωμα για τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα HIT. Τα εναλλακτικά αντιπηκτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μέχρι την ανάκαμψη των αιμοπεταλίων.

Μεγάλο ποσοστό ασθενών HIT εμφανίζει θρομβώσεις και για αυτό θεωρείται αναγκαία η χρήση άμεσων αναστολέων θρομβίνης (DTI).

Έως και 1 μήνα έπειτα από τη διάγνωση της HIT οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν την αντιπηκτική θεραπεία λόγω του υψηλού κινδύνου θρόμβωσης και οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με HIT και θρόμβωση θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη για ένα διάστημα 3 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση θρομβόλυσης θα πρέπει να γίνονται πολύ χαμηλές δόσεις θρομβολυτικών παραγόντων επί οξείας ισχαιμίας άκρου ή σε πνευμονική εμβολή απειλητική για τη ζωή. Στην περίπτωση όπου απειλείται το άκρο και καμιά θεραπεία

δεν έχει πετύχει θα πρέπει, ως έσχατη λύση, να πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση των μεγάλων αρτηριακών θρόμβων.

Ανεξάρτητα από τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών η χρήση κάποιου εναλλακτικού αντιπηκτικού, ανεξάρτητα από τον βαθμό της θρομβοπενίας είναι απαραίτητη. Η επαναχορήγηση ηπαρίνης και η παροδική της χρήση για χειρουργικές επεμβάσεις στην καρδιά ή στα αγγεία, μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο εάν έχουν περάσει τουλάχιστον 100 ημέρες από το αρχικό επεισόδιο της *HIT* και εφόσον το επιτρέψουν και οι ανάλογες εργαστηριακές εξετάσεις. Η ανοσολογική εξέταση (*ELISA*) και η λειτουργική εξέταση (*SRA*) θα πρέπει να είναι αρνητικές.

2.5 Θρομβοπενία από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (*Thrombocytopenia and Human Immunodeficiency Virus*)

2.5.1 Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (*Human Immunodeficiency Virus*)

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (*HIV*) είναι μέλος των λεντιϊών, οι οποίοι ανήκουν στους ρετροϊούς. Το *HIV* γονιδίωμα κωδικοποιείται από *RNA*. Όταν έρθει η ώρα για την είσοδο σε νέο ξενιστή τότε μεταγράφεται αντίστροφα σε ιικό *DNA* μέσω της ιικής αντίστροφης μεταγραφάσης.

Ο *HIV* είναι ένας ιός ο οποίος επιτίθεται στον ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού κι εάν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας ή αλλιώς γνωστό ως *AIDS*.

Ο *HIV*, στους ανθρώπους που δεν λαμβάνουν ιατρική θεραπεία, συνήθως εξελίσσεται σε τρία στάδια, παρόλα αυτά το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα μπορεί να επιβραδύνει την νόσο ή και να την αποτρέψει από το να εξελιχθεί μέχρι το τρίτο στάδιο (*AIDS*).

Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την οξεία λοίμωξη από τον ιό *HIV*. Στο στάδιο αυτό η πλειοψηφία των ανθρώπων εμφανίζει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης κι

επίσης στο στάδιο αυτό το αίμα είναι υπερφορτωμένο με ιικό φορτίο κάτι που καθιστά τους ανθρώπους εκείνη την περίοδο ιδιαίτερα μεταδοτικούς.

Το δεύτερο στάδιο είναι η χρόνια λοίμωξη η οποία είναι ασυμπτωματική. Ο *HIV*, όμως, παραμένει ενεργός και συνεχίζει να αναπαράγεται. Παρά την απουσία συμπτωμάτων σε αυτή τη φάση, ο ιός παραμένει μεταδοτικός. Τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία μπορεί να μη φτάσουν ποτέ στο τρίτο στάδιο. Τα άτομα, από την άλλη που δεν λαμβάνουν θεραπεία μπορεί να παραμείνουν στο δεύτερο στάδιο για μια δεκαετία ή και περισσότερο ή μπορεί ο ιός να εξελιχθεί ταχύτερα. Προς το τέλος του δεύτερου σταδίου, αυξάνεται η ποσότητα του *HIV* στο αίμα και γίνεται η μετάβαση στο τρίτο στάδιο.

Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο του *HIV* το άτομο έχει πλέον σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (*AIDS*). Αποτελεί το πιο σοβαρό στάδιο της λοίμωξης του *HIV* και καθώς τα άτομα με *AIDS* μπορεί να φέρουν υψηλό ιικό φορτίο είναι πολύ εύκολη η μετάδοση του ιού. Τα άτομα με *AIDS* έχουν κατεστραμμένο ανοσοποιητικό σύστημα με αποτέλεσμα να είναι ευάλωτα σε λοιμώξεις και σοβαρές ασθένειες. Χωρίς την θεραπεία για τον *HIV*, τα άτομα αυτά έχουν κακή πρόγνωση και μειωμένο προσδόκιμο ζωής.

Προς το παρόν δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική θεραπεία έναντι του *HIV*, με το κατάλληλο, όμως, θεραπευτικό σχήμα μπορούν να ζήσουν μια μακροχρόνια και υγιή ζωή.

2.5.2 Θρομβοπενία και HIV

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας ή αλλιώς *HIV* πέρα από την επιβάρυνση του ανοσοποιητικού επηρεάζει και την φυσιολογική αιμοποίηση, οδηγώντας σε διάφορους τύπους κυτταροπενιών όπως η θρομβοπενία που εμφανίζεται στα αρχικά στάδια της λοίμωξης.

Αυτές οι αιματολογικές ανωμαλίες δεν οφείλονται μόνο σε ένα αίτιο αλλά σε συνδυασμό αυτών. Δηλαδή, προκαλείται από την καταστολή του μυελού των οστών, η οποία συμβαίνει λόγω μολυσματικών παραγόντων ή κυττάρων και από λήψη φαρμάκων που προκαλούν διαταραχές στην αιμόσταση. Η θρομβοπενία στην *HIV* λοίμωξη, λοιπόν, μπορεί να προκληθεί από ανοσολογικά φαινόμενα τα οποία οδηγούν σε αναποτελεσματική παραγωγή των αιμοπεταλίων.

Λόγω των μολυσμένων κυττάρων *HIV* των στρωματικών κυττάρων τα οποία υπό κανονικές συνθήκες βοηθούσαν στην αιμοποίηση ή ακόμη και λόγω μόλυνσης των μεγακαρυοκυττάρων η παραγωγή των αιμοπεταλίων επηρεάζεται. Επίσης, η ανοσολογική επίδραση του *HIV* μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε κάθαρση των αιμοπεταλίων.

Συνήθως, η θρομβοπενία που εμφανίζεται στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας είναι μέτριου βαθμού και σε πολλές περιπτώσεις εξαφανίζεται αυθόρμητα.

Η αντιμετώπιση της θρομβοπενίας γίνεται με αντιρετροϊκές φαρμακευτικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικές σε πρώιμα στάδια. Σε ανθεκτική και συμπτωματική θρομβοπενία η αντιμετώπιση περιλαμβάνει: 1mg/kg πρεδνιζόνη την ημέρα ή χορήγηση δεξαμεθαζόνης μικρής διάρκειας και χορήγηση *IVIG* μία δόση 0,4g/kg μία φορά την εβδομάδα μέχρι και 5 εβδομάδες. Η σπληνεκτομή αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία χωρίς να έχει κάποια επίπτωση στη λοίμωξη του *HIV*.

2.6 Θρομβοπενία σχετιζόμενη με Λοίμωξη *Thrombocytopenia and Infections*)

Η εμφάνιση της θρομβοπενίας επί λοίμωξης αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο. Συνήθως, σε βαριά περιστατικά ευθύνεται η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), παρόλα αυτά δεν αποτελεί την μόνη αιτία, καθώς η θρομβοπενία μπορεί να οφείλεται σε επιδράσεις στα μεγακαρυοκύτταρα ή διόγκωση του σπλήνα ή αυξημένη καταστροφή των

αιμοπεταλίων λόγω της ανοσολογικής κατάστασης (για παράδειγμα υψηλός πυρετός). Οι συνήθεις ιοί που οδηγούν σε θρομβοπενία είναι ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός του *Epstein-Barr* και ο ιός *Hanta*. Συνήθως, η θρομβοπενία που προκαλείται από ιογενείς λοιμώξεις είναι παροδική. Βακτηριακές λοιμώξεις οι οποίες προκαλούν θρομβοπενία είναι οι ρικετσιώσεις και η ερλιχίωση.

2.7 Θρομβοπενία οφειλόμενη σε Παγίδευση του Σπλήνα (*Thrombocytopenia and Spleen Entrapment*)

Η θρομβοπενία προκαλούμενη από παγίδευση στον σπλήνα ή αλλιώς γνωστή ως υπερσπληνισμός, είναι μια κατάσταση στην οποία γίνεται κατακράτηση των κυττάρων του αίματος εντός του διογκωμένου σπλήνα. Φυσιολογικά γίνεται κατακράτηση στον σπλήνα, του ενός τρίτου της μάζας των αιμοπεταλίων. Όταν, όμως, υπάρχει σπληνομεγαλία το ποσοστό συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι μέχρι και 90%.

Συνήθως, η θρομβοπενία είναι ήπια έως μέτρια, εκτός από τις περιπτώσεις όπου το μεγαλύτερο μέρος της μάζας των αιμοπεταλίων κατακρατείται στον σπλήνα, τότε η θρομβοπενία είναι σοβαρή.

Καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις η θρομβοπενία είναι μέτριου βαθμού, δεν εμφανίζονται κλινικά χαρακτηριστικά. Σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σπληνομεγαλία ή ηπατική νόσο, η αιμορραγία προέρχεται από διαταραχές της αρτηριακής πήξης με επακόλουθη επιδείνωση της θρομβοπενίας.

Οι διαταραχές οι οποίες ευθύνονται για την παγίδευση των αιμοπεταλίων στον σπλήνα είναι η συμφορητική σπληνομεγαλία και η ηπατική κίρρωση με πυλαία υπέρταση. Ο βαθμός της θρομβοπενίας μπορεί να καθοριστεί μέσω της ψηλάφησης του σπλήνα. Καθώς η θρομβοπενία λόγω παγίδευσης αιμοπεταλίων στον σπλήνα δεν αποτελεί, συνήθως, σημαντική κλινική κατάσταση δεν ενδείκνυται κάποια συγκεκριμένη θεραπεία.

2.8 Κληρονομικές και Συγγενής Θρομβοπενίες (*Hereditary Thrombocytopenia*)

2.8.1 Αναιμία Facioni

Αναιμία Facioni: Αποτελεί μια σοβαρή απλαστική αναιμία η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και συνήθως πρωτοεμφανίζεται στην ηλικία των 8 ετών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά που την συνοδεύουν είναι η μελάγχρωση του δέρματος, το κοντό ανάστημα, η υποπλασία του αντίχειρα και της κερκίδας. Μπορεί να συνοδεύεται, επίσης, από ανωμαλίες στο καρδιακό, ουρογεννητικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Αποτελεί θανατηφόρα νόσο, μόνη λύση της οποίας είναι η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων μυελού και η προπαρασκευαστική αγωγή.

2.8.2 Θρομβοπενία με Σύνδρομο Απουσίας Κερκίδας

Θρομβοπενία με σύνδρομο απουσίας κερκίδας: κατά τη γέννηση παρατηρείται και σημειώνεται απουσία των 2 κερκίδων η οποία συνοδεύεται συχνά από απουσία ή ανωμαλία των 2 ωλενών. Ανωμαλίες, επίσης, μπορεί να εμφανιστούν στα οστά των άκρων, τα βραχιόνια και τα οστά της ωμικής ζώνης. Η θρομβοπενία με σύνδρομο απουσίας κερκίδας κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν αλλεργία στο αγελαδινό γάλα. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στα άτομα με θρομβοπενία με σύνδρομο απουσίας κερκίδας είναι χαμηλότερος σε περιόδους άγχους και κατά την παιδική ηλικία. Η σπληνεκτομή είναι η μόνη θεραπεία που σε σπάνιες περιπτώσεις είναι αποτελεσματική κατά την ενήλικη ζωή. Αν ο ασθενής φτάσει μέχρι το πρώτο έως και δεύτερο έτος της ζωής του ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται. Ο θάνατος συνήθως προκύπτει από αιμορραγία κατά τον πρώτο χρόνο ζωής.

2.8.3 Ανωμαλία *May-Hegglin*, Σύνδρομο *Sebastian*, Σύνδρομο *Fechtner* και Σύνδρομο *Epstein*

Ανωμαλία *May-Hegglin*, Σύνδρομο *Sebastian*, Σύνδρομο *Fechtner* και Σύνδρομο *Epstein*: κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και είναι μακροθρομβοπενίες οφειλόμενες σε μετάλλαξη στο γονίδιο *MYH9* το οποίο βρίσκεται

στο χρωμόσωμα 22q12-13. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μία αλυσίδα μη μυϊκής μυοσίνης η οποία εκφράζεται στο νεφρό, τα λευκοκύτταρα, τον κοχλία και τα αιμοπετάλια. Η ανωμαλία *May-Hegglin* χαρακτηρίζεται από ανώμαλα κυτταροπλασματικά εγκλείσματα στα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και από μεγάλα αιμοπετάλια. Παρά την αύξηση τους μεγέθους τους, τα δομικά τους χαρακτηριστικά παραμένουν φυσιολογικά. Οι χρόνοι αιμορραγίας και επιβίωσης των αιμοπεταλίων παραμένουν φυσιολογικοί ή ελαφρώς διαταραγμένοι. Καθώς η θρομβοπενία δεν είναι υψηλού βαθμού, δεν απαιτείται συνήθως θεραπεία, όμως μπορεί να είναι συχνές οι μεγάλες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

2.8.4 X-Συνδεδεμένη Θρομβοπενία με Ερυθροποίηση

X-Συνδεδεμένη θρομβοπενία με ερυθροποίηση: οικογένεια φυλοσύνδετων διαταραχών θρομβοπενίας η οποία σχετίζεται με θαλασσαιμίες και δυσερυθροποίηση. Ανάλογα με τον βαθμό της είναι ικανή να προκαλεί μέτρια αιμορραγική διάθεση. Οι μεταλλάξεις στην αμινο-τερματική δάκτυλο μπορεί να διαταράξουν την αλληλεπίδραση του *GATA-1* με ένα συμπαράγοντα (*FOG-1*) κάτι που οδηγεί σε β-θαλασσαιμία ή μακροθρομβοπενία ή δυσερυθροποιητική αναιμία. Το θεραπευτικό σχήμα είναι κυρίως υποστηρικτικό, με μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων ή αιμοπεταλίων εάν αυτό κριθεί απαραίτητο.

2.8.5 Οικογενές Σύνδρομο Αιμοπεταλίων με Προδιάθεση για Μυελώδη Νεοπλάσματα

Οικογενές σύνδρομο αιμοπεταλίων με προδιάθεση για μυελώδη νεοπλάσματα: ιδιαίτερα σπάνια πάθηση που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και οφείλεται σε μετάλλαξη του παράγοντα μεταγραφής *Runtx-1* ο οποίος δεσμεύεται με μεταγραφικά σύμπλοκα και είναι υπεύθυνος για την ρύθμιση και σωστή λειτουργία

πολλών σημαντικών γονιδίων της αιμοποίησης. Τα ελαττωματικά αιμοπετάλια καταλήγουν σε παθολογική αιμορραγία η οποία μπορεί να οδηγήσει τελικά στην ανάπτυξη Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ). Η μόνη γνωστή και αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων,

2.8.6 Συγγενής Αμεγακαρυοκυτταρική Θρομβοπενία

Συγγενής Αμεγακαρυοκυτταρική (CAMT) θρομβοπενία: σπάνια νόσος η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και προκύπτει από μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί των υποδοχέα *TPO O-Mpl*. Η μετάλλαξη αυτή μπορεί να οδηγήσει είτε σε πλήρη ανεπάρκεια (CAMT τύπου I) είτε σε μειωμένη λειτουργία (CAMT τύπου II). Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη του ίδιου του γονιδίου *TPO*. Η συγγενής αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία οδηγεί σε σοβαρή θρομβοπενία κατά την γέννηση, σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές και συνήθως, εξελίσσεται σε απλαστική αναιμία σε ηλικία 3 έως 5 ετών. Μόνη θεραπευτική λύση είναι η αλλογενής μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, η οποία είναι απαραίτητη για την επιβίωση.

2.8.7 Θρομβοπενία με Κερκιδωλενική Συνοστέωση

Θρομβοπενία με Κερκιδωλενική Συνοστέωση: προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο *HoxA11* το οποίο εκφράζεται σε βλαστικά αιμοποιητικά κύτταρα. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς γεννιούνται με αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία με συνδυασμό συνοστέωσης της κερκίδας και της ωλένης. Επίσης, παρουσιάζουν σοβαρή θρομβοπενία, απουσία των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού και σκελετικές διαταραχές.

2.8.8 Σύνδρομο Wiskott-Aldrich

Σύνδρομο *Wiskott-Aldrich* (WAS): πρωτοπαθής ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, έκζεμα και μικροθρομβοπενίες, αυξημένο κίνδυνο για αυτοάνοσα, ανεπάρκεια T-λεμφοκυττάρων και αυξημένο κίνδυνο για λεμφοϋπλαστικές διαταραχές. Το σύνδρομο *Wiskott-Aldrich* οφείλεται σε μεταλλάξεις

του γονιδίου *WASP* το οποίο βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος X. Το γονίδιο *WASP* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *WAS*, η οποία εκφράζεται μόνο στα αιμοποιητικά κύτταρα και αποτελεί βασικό ρυθμιστή του κυτταροσκελετού της ακτίνης. Η πρωτεΐνη *WAS* είναι υπεύθυνη για τον συντονισμό της συναρμολόγησης των νημάτων της ακτίνης ως απάντηση στην κυτταρική σηματοδότηση. Η παθογένεια των αιμοπεταλίων θεωρείται ότι ευθύνεται σε δυσλειτουργία των μεγακαρυοκυττάρων με αποτέλεσμα μικρά ή και ανώμαλα σχηματισμένα αιμοπετάλια. Η σπληνεκτομή μπορεί να είναι αποτελεσματική σε άτομα με σοβαρή θρομβοπενία και ήπιο φαινότυπο αλλά μπορεί να είναι επικίνδυνη σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σε περιπτώσεις οξείας αιμορραγίας, η θεραπεία είναι υποστηρικτική και περιλαμβάνει αντιβιοτικά, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών σε σοβαρό έκζεμα. Τέλος, σε σοβαρά περιστατικά η μόνη αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων.

2.8.9 Σύνδρομο *Paris-Trousseau*

Σύνδρομο *Paris-Trousseau*: αποτελεί παραλλαγή του συνδρόμου *Jacobsen*, ένα συγγενές δυσμορφολογικό σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από δυσμορφία του προσώπου, τριγωνοκεφαλία, καρδιακές ανωμαλίες και νοητική υστέρηση. Η θρομβοπενία είναι ήπιου έως μέτριου βαθμού και τα αιμοπετάλια είναι δυσλειτουργικά καθώς εντοπίζεται ένας υποπληθυσμός τους με γιγάντια α-κοκκία. Η εξέταση που γίνεται στο μυελό δίνει ως αποτέλεσμα δύο διαφορετικούς πληθυσμούς μεγακαρυοκυττάρων. Η έλλειψη του βραχίονα II οδηγεί σε έλλειψη του γονιδίου *FLII*, το οποίο κωδικοποιεί ένα παράγοντα μεταγραφής με σημαντικό ρόλο στη μεγακαρυοποίηση.

2.8.10 Αυτοσωμική Επικρατής Θρομβοπενία Συνδεδεμένη με το Χρωμόσωμα 10

Αυτοσωμική Επικρατής Θρομβοπενία Συνδεδεμένη με το Χρωμόσωμα 10: πρόκειται για μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί μια κινάση τυροσίνης της οποίας η λειτουργία δεν είναι γνωστή. Παρουσιάζει ποικίλου βαθμού θρομβοπενία και αιμορραγία ανάλογα με τον βαθμό της θρομβοπενίας.

2.8.11 Σύνδρομο *Kasabach-Merritt*

Σύνδρομο *Kasabach-Merritt*: αναφέρεται στην πηκτικότητα που προκύπτει στην βρεφική ηλικία λόγω γιγαντιαίων αιμαγγειωμάτων η οποία οδηγεί σε θρομβοπενία. Ο μηχανισμός λειτουργίας περιγράφεται ως εξής: τα αιμοπετάλια τα οποία παγιδεύονται στην βλάβη καταναλώνονται από τον όγκο ο οποίος προκαλείται λόγω της ενδαγγειακής πήξης. Το σύνδρομο *Kasabach-Merritt* απευθύνεται κατά κύριο λόγο σε βρεφικές ηλικίες, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στην ενήλικη ζωή. Τα αιμαγγειώματα αποτελούν ομάδες αιμοφόρων αγγείων οι οποίες δεν είναι λειτουργικές, κάτι που καθιστά δυνατόν να μπορεί να ακουστεί ο ήχος παρεμπόδισης του αίματος. Η αντιμετώπιση μπορεί να κριθεί αναγκαία είτε λόγω ανάπτυξης όγκου είτε λόγω αιμορραγίας. Η χειρουργική επέμβαση και οι ακτινοθεραπείες έχουν καλό ποσοστό επιτυχίας έναντι του προβλήματος. Για την θρομβοπενία χρησιμοποιούνται αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες ως θεραπεία διαλογής.

2.9 Επίκτητη Καθαρή Μεγακαρυοκυτταρική Απλασία (*Acquired Pure Megakaryocytic Aplasia*)

Είναι μια σπάνια διαταραχή, η ακριβής αιτιολογία της οποίας δεν έχει διαπιστωθεί ακόμη . Συνήθως συνδέεται και με άλλες ανωμαλίες όπως είναι για παράδειγμα η δυσερυθροποίηση η οποία αποτελεί και την πιο πιθανή και συχνή αιτία εμφάνισης απλαστικής αναιμίας ή πρόδρομου μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Αποτελεί αποτέλεσμα ανοσοκαταστολής των μεγακαρυοκυττάρων.

2.10 Θρομβοπενία από Αλκοόλ και Διατροφικές Ελλείψεις (*Thrombocytopenia from Alcohol and Nutritional Deficiencies*)

2.10.1 Θρομβοπενία από Αλκοόλ

Η κατάχρηση του αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοπενία λόγω κίρρωσης με σπληνομεγαλία ή λόγω έλλειψης φυλλικού οξέος. Η αποχή από το αλκοόλ αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα σε διάστημα από 5 έως 21 ημέρες.

2.10.2 Θρομβοπενία από Διατροφικές Ελλείψεις

Οι διατροφικές ελλείψεις που μπορούν να οδηγήσουν σε θρομβοπενία είναι η πρόσληψη ανεπαρκούς ποσότητας βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, το οποίο εμφανίζεται πιο συχνά συνδυαστικά με τον αλκοολισμό. Η αναποτελεσματική παραγωγή αιμοπεταλίων προκύπτει από μειωμένη μεγακαρυοποίηση λόγω της έλλειψης των βιταμινών αυτών. Επίσης, σε βαριά σιδηροπενία, πέρα από την θρομβοκυττάρωση, μπορεί να προκληθεί και θρομβοπενία, ιδιαίτερα στις νεαρές ηλικίες. Υποκατάσταση της βιταμίνης B12 ή του φυλλικού οξέος οδηγεί σε σταδιακή ανάκαμψη των αιμοπεταλίων και θεραπεία της θρομβοπενίας.

2.11 Κυκλική Θρομβοπενία (*Cyclic Thrombocytopenia*)

Η κυκλική θρομβοπενία είναι μια σπάνια διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις των αιμοπεταλίων προκαλώντας επεισόδια θρομβοπενίας τα οποία εμφανίζονται κυκλικά. Συνήθως, κάθε κύκλος θρομβοπενίας έχει διάρκεια 3 με 6 εβδομάδες. Εμφανίζεται συχνότερα σε νεαρές γυναίκες και τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι αιμοστατικής φύσης, όπως ήπια αιματουρία και αιμορραγία ούλων, εκχυμώσεις και πετέχειες.

Μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη φαγοκυττάρωση των αιμοπεταλίων, λόγω αύξησης του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των μακροφάγων είτε λόγω μείωσης της παραγωγής των αιμοπεταλίων. Η κυκλική θρομβοπενία αποτελεί χρόνια ασθένεια, στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών.

Το θεραπευτικό σχήμα το οποίο έχει δείξει να έχει μια σχετικά θετική ανταπόκριση είναι η χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών στις γυναίκες, χορήγηση αυξητικών θρομβωτικών παραγόντων σε μερικές περιπτώσεις και τέλος, η χορήγηση ανδρογόνων και ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Ένας από τους ανασταλτικούς παράγοντες που χρησιμοποιείται έναντι της κυκλικής θρομβοπενίας είναι η αζαθειοπρίνη, που αποτελεί συνθετικό ανάλογο της ηπαρίνης.

2.12 Ανοσολογικές Θρομβοπενίες προκαλούμενες από Φάρμακα (*Drugs-associated Thrombocytopenia*)

Η ανοσολογική θρομβοπενία που προκαλείται από φάρμακα αναπτύσσεται ύστερα από την χορήγηση ενός φαρμάκου, σταματάει με την διακοπή του και υπάρχει πιθανότητα να υποτροπιάσει σε επαναχορήγησή του.

2.12.1 Κινίνη (*Quinine*)

Κινίνη: Η πορφύρα από κινίνη αποτελεί άνοση φαρμακευτική θρομβοπενία (Φ-ITP) και είναι ένα αρκετά κοινό αίτιο θρομβοπενίας. Στην πορφύρα από κινίνη γίνεται καταστροφή των αιμοπεταλίων από αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα τα οποία εξαρτώνται από την συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία. Τα συμπτώματα είναι το κοιλιακό άλγος και η ναυτία, σε περιπτώσεις σοβαρής θρομβοπενίας (αιμοπετάλια < 20.000/μl) οι εκχυμώσεις και η βλεννογονοδερματική αιμορραγία. Η θεραπεία γίνεται με διακοπή του φαρμάκου, κι έτσι η θρομβοπενία υποχωρεί μέσα στις επόμενες ημέρες ή εβδομάδες. Σε περιπτώσεις όπου η αιμορραγία είναι πολύ σοβαρή γίνονται μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και αντι-D σφαιρίνης. Η πορφύρα από κινίνη αποτελεί τύπο θρομβοπενίας που υποτροπιάζει εύκολα, συνεπώς η επανέκθεση ακόμη και σε μικρή ποσότητα κινίνης μπορεί να οδηγήσει ξανά σε θρομβοπενία.

2.12.2 Τικλοπιδίνη (*Ticlopidine*)

Τικλοπιδίνη: αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που λαμβάνεται από του στόματος και λειτουργεί στην θεραπεία και πρόληψη καρδιακών και περιφερικών αγγειακών διαταραχών. Η τικλοπιδίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, απλαστική αναιμία καθώς και πανκυττροπενία. Με σκοπό την αποφυγή αυτών, θα πρέπει να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις σε κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με τικλοπιδίνη και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες.

2.12.3 Άλλες κατηγορίες φαρμάκων

Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που σχετίζονται με την θρομβοπενία είναι η μιτομυκίνη C που χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπείες έναντι του καρκίνου, η κυκλοσπορίνη A σε ασθενείς που την λαμβάνουν έπειτα από

μεταμόσχευση μυελού και άλλες ουσίες όπως η μετρονιδαζόλη, η έκσταση, η κοκαΐνη και η συμβαστατίνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο
ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ (*Thrombophilia*)

Η θρομβοφιλία αποτελεί μία ομάδα κληρονομικών ή επίκτητων αυτοάνοσων διαταραχών οι οποίες προκαλούν αυξημένη τάση της πήξης του αίματος. Υπάρχουν πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς διαταραχές οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε θρομβοφιλία. Οι πρωτοπαθείς διαταραχές αφορούν γενετικά αίτια τα οποία οδηγούν σε κληρονομική θρομβοφιλία, ενώ οι δευτεροπαθείς διαταραχές περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο εξωγενείς παράγοντες οπότε αναφερόμαστε σε επίκτητη θρομβοφιλία. Η πρωτοπαθής θρομβοφιλία μπορεί να προκύψει από μετάλλαξη του παράγοντα *V Leiden* που αποτελεί το πιο συχνό κληρονομικό αίτιο, την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης *C* ή *S*, την υπερομοκυστεϊναιμία, την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης και τον γονιδιακό πολυμορφισμό της προθρομβίνης. Η δευτεροπαθής θρομβοφιλία προκύπτει από χειρουργικές επεμβάσεις, το σύνδρομο αντιφωσολιπιδικών αντισωμάτων, τα αντισυλληπτικά, το κάπνισμα, την παχυσαρκία και την θρομβοπενία οφειλόμενη σε ηπαρίνη.

3.1 Πρωτοπαθείς διαταραχές

3.1.1 Μετάλλαξη του παράγοντα *V Leiden*

Η μετάλλαξη του παράγοντα *V Leiden* είναι μια γενετική διαταραχή οφειλόμενη σε ελλιπή ή ανεπαρκή αντιπηκτική απόκριση μίας πρωτεΐνης της *APC*.

Η *APC* είναι φυσικό αντιπηκτικό κι ο ρόλος της είναι η διάσπαση και αδρανοποίηση των προπηκτικών παραγόντων *Va* και *VIIIa*. Σαν αποτέλεσμα, η αδρανοποίηση των παραγόντων αυτών έχει την μείωση παραγωγής της θρομβίνης.

Ο παράγοντας *V Leiden* αναφέρεται στην αντικατάσταση ενός συγκεκριμένου νουκλεοτιδίου στο γονίδιο του παράγοντα *V*, το οποίο καθιστά τον παράγοντα *Va* ανθεκτικό έναντι της πρωτεΐνης *APC*. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την βραδεία αδρανοποίηση του παράγοντα *Va* και κατ'έπекταση την αυξημένη παραγωγή θρομβίνης.

Ο παράγοντας *V Leiden* αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή κληρονομικής θρομβοφιλίας, σε ποσοστό 40% έως και 50%. Τα άτομα με ετερόζυγο παράγοντα *V Leiden* φέρουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.

Ο παράγοντας *V Leiden* δεν έχει συγκεκριμένη κλινική εικόνα.

Η διάγνωση γίνεται με εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες είναι: εξέταση διαλογής πήξης, δοκιμασία αντοχής *APC* ή ανάλυση *DNA* στο γονίδιο *F5*. Εξέταση για τον παράγοντα *V Leiden* δεν κάνουν όλοι, αλλά μόνο συγκεκριμένοι ασθενείς. Ο έλεγχος γίνεται σε άτομα με τα ακόλουθα: (1) ιστορικό υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (*VTE*), (2) *VTE* κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της λοχείας, (3) φλεβική θρόμβωση σε ασυνήθιστα σημεία (εγκεφαλικές, ηπατικές και πυλαίες φλέβες) (4) πρώτη μη προκληθείσα *VTE* (ανεξαρτήτως ηλικίας), (5) γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία ή ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη ή αποκόλληση πλακούντα, (6) *VTE* σε θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης, (7) *VTE* σε λήψη αντισύλληψης και (8) νεογνά με εγκεφαλικό επεισόδιο.

Κλινικές εκδηλώσεις: Αν και τα περισσότερα άτομα με θρομβοφιλία προκαλούμενη από τον παράγοντα *V Leiden* δεν εμφανίζουν τον πρώτο τους θρόμβο μέχρι και την ενηλικίωση, υπάρχουν και άτομα με αλληλόμορφα του που μπορεί να μην εμφανίσουν θρόμβο ποτέ. Οι ομοζυγώτες του παράγοντα *V Leiden* είναι αρκετά συχνό να εμφανίζουν φλεβική θρομβοεμβολή σε νεαρή ηλικία. Το ποσοστό των ετερόζυγων που αναπτύσσουν *VTE* είναι σχετικά χαμηλό και αφορά το 10%.

Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση είναι η θρόμβωση στα κάτω άκρα.

Τα άτομα με θρομβοφιλία οφειλόμενη στον παράγοντα *V Leiden* θα πρέπει να ελέγχονται, αρχικά και για άλλες θρομβοφιλικές διαταραχές, καθώς αποτελεί συχνό φαινόμενο η συνύπαρξη του *V Leiden* με άλλες κληρονομικές ή ακόμη και επίκτητες διαταραχές.

Η αντιμετώπιση δεν είναι πάντα συγκεκριμένη καθώς εξαρτάται από τις περιστάσεις, για παράδειγμα η πρώτη οξεία *VTE* δε θα αντιμετωπιστεί με τον ίδιο τρόπο που θα αντιμετωπιστούν τα άτομα με αυθόρμητη *VTE*. Η πρώτη οξεία *VTE* αντιμετωπίζεται με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (*LMWH*) ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και γίνεται ταυτόχρονα και η βαρφαρίνη. Τα άτομα με αυθόρμητη *VTE* απαιτούν μεγάλης διάρκειας αντιπηκτική θεραπευτική αγωγή.

3.1.2 Κληρονομική ανθεκτικότητα στην πρωτεΐνη C (*Hereditary APC Resistance*)

Η κληρονομική ανθεκτικότητα στη πρωτεΐνη C είναι μια γενετική δυσλειτουργία της πρωτεΐνης C, που έχει αντιπηκτικό ρόλο και προκαλείται λόγω μεταλλάξεων στα μόρια C και S.

Η πρωτεΐνη *APC* λειτουργεί με τον εξής τρόπο: η πρωτεΐνη C ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα της θρομβίνης που βρίσκεται πάνω στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και μαζί με τον συμπαράγοντά της, την πρωτεΐνη S, αδρανοποιεί και διασπά τους παράγοντες *Va* και *VIIIa*.

3.1.3 Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C (*rotein C Deficiency*)

Φυσιολογικά η πρωτεΐνη C παράγεται στο ήπαρ και είναι υπεύθυνη για την αναστολή δημιουργίας της θρομβίνης και τη ρύθμιση της αιμόστασης. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C οφείλεται σε γενετική διαταραχή και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Η διαταραχή μπορεί να είναι ομόζυγη ή ετερόζυγη.

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C χωρίζεται σε 2 τύπους: την ανεπάρκεια τύπου I στην οποία η σύνθεση της πρωτεΐνης C είναι μειωμένη και την ανεπάρκεια τύπου II στην οποία παρατηρούνται φυσιολογικά επίπεδα παραγωγής της πρωτεΐνης η οποία, όμως, είναι ελαττωματική.

Οι ασθενείς με ετερόζυγη ανεπάρκεια πρωτεΐνης C έχουν ηπιότερη κλινική εικόνα καθώς είναι γενετικά επηρεασμένο μόνο ένα κομμάτι του γονιδίου. Τα συμπτώματα ποικίλουν καθώς κάποια άτομα μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικά ενώ άλλα να εμφανίσουν μέχρι και πνευμονική εμβολή ή φλεβική θρομβοεμβολή.

Στην ομόζυγη κληρονομική ανεπάρκεια πρωτεΐνης C είναι επηρεασμένες και οι 2 αλυσίδες του DNA. Αποτέλεσμα αυτού είναι η παραγωγή μίας μη λειτουργικής πρωτεΐνης. Οι ομόζυγοι ασθενείς κινδυνεύουν από εύρος θρομβωτικών καταστάσεων σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ζωής τους (για παράδειγμα η νεογνική κεραυνοβόλος πορφύρα).

Διαφορική διάγνωση της πρωτεΐνης C θα πρέπει να γίνεται από της ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης ή την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, τον πολυμορφισμό της προθρομβίνης και από τον μεταλλαγμένο παράγοντα V Leiden.

Η αντιμετώπιση της ετερόζυγης ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C γίνεται με αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος, με σκοπό την αποφυγή θρομβώσεων. Μπορεί επίσης, σε σοβαρή ανεπάρκεια να χορηγείται εξωγενής πρωτεΐνη.

Στην ομόζυγη κληρονομική ανεπάρκεια μόνη λύση και θεραπεία αποτελεί η μεταμόσχευση του ήπατος.

3.1.4 Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S (*Protein S Deficiency*)

Η πρωτεΐνη S είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος που εξαρτάται από τη βιταμίνη K και συμμετέχει στη μείωση της παραγωγής της θρομβίνης. Συντίθεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ, αλλά η παραγωγή της γίνεται και στα ενδοθηλιακά κύτταρα *Leydig*, τα μεγακαρρυοκύτταρα, τους οστεοβλάστες και τα κύτταρα λείων μυών των αγγείων.

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S μπορεί να είναι επίκτητη ή κληρονομική. Η κληρονομική ανεπάρκεια πρωτεΐνης S κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Η επίκτητη ανεπάρκεια πρωτεΐνης S οφείλεται σε εξωγενείς παράγοντες και διάφορες διαταραχές. Οι εξωγενείς παράγοντες μπορεί να είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (λήψη των οποίων γίνεται λόγω θεραπείας), και τα αντισυλληπτικά χάπια. Οι διαταραχές που προκαλούν ανεπάρκεια πρωτεΐνης S μπορεί να είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), η ηπατική νόσος και η εγκυμοσύνη.

Η πρωτεΐνη *S* χωρίζεται σε 2 κατηγορίες: το 40% της συνολικής πρωτεΐνης κυκλοφορεί ελεύθερο στο πλάσμα ενώ το 60% συνδέεται με το συστατικό του συμπληρώματος *C4b*. Μόνο η ελεύθερη πρωτεΐνη *S* είναι ενεργή.

Η κληρονομική ανεπάρκεια πρωτεΐνης *S* χωρίζεται σε 3 τύπους: στον τύπο I η ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή της πρωτεΐνης, στον τύπο II σε κανονική παραγωγή μη λειτουργικής πρωτεΐνης και στον τύπο III σε χαμηλά επίπεδα ενεργής πρωτεΐνης και φυσιολογικά επίπεδα δεσμευμένης.

Πέρα από τον σημαντικό ρόλο που διαθέτει συνδυαστικά με την *APC* η πρωτεΐνη *S* διαθέτει κι άλλες ανεξάρτητες αντιπηκτικές ιδιότητες όπως είναι η ρύθμιση της ινωδόλυσης στα αρχικά στάδια ενός θρόμβου, αναστέλλοντας την δράση της θρομβίνης.

Η θεραπεία της *VTE* με θρομβοφιλία οφειλόμενη σε ανεπάρκεια της πρωτεΐνης *S* περιλαμβάνει μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους με βαρφαρίνη. Η χορήγηση της ηπαρίνης θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 5 ημέρες με προσοχή, έτσι ώστε να αποφευχθεί νέκρωση του δέρματος, παρενέργεια που οφείλεται σε χορήγηση βαρφαρίνης σε άτομα με ανεπάρκεια πρωτεΐνης *S* ή *C*. Θα πρέπει να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη σε όλα τα άτομα με ανεπάρκεια πρωτεΐνης *S* σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου και να δίνονται κάλτσες συμπίεσης για αποφυγή μεταθρομβωτικού συνδρόμου.

3.1.5 Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης (*Antithrombin Defeciency*)

Η αντιθρομβίνη III είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης ο οποίος κωδικοποιείται από το γονίδιο *Serp11* και αποτελεί σημαντικό αντιπηκτικό μόριο με αντιφλεγμονώδη δράση.

Η βασική λειτουργία της αντιθρομβίνης III είναι η ρύθμιση της λειτουργίας της θρόμβωσης και της αιμόστασης. Συνθέτει ανενεργά συμπλέγματα θρομβίνης και σχηματίζει τους παράγοντες *IXa*, *XIa* και *Xa* ως απάντηση σε αντιδράσεις από ηπαρίνη σε ενδοθηλιακές επιφάνειες.

Η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Όπως οι πρωτεΐνες C και S, έτσι και η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης χωρίζεται σε τύπους. Η ανεπάρκεια τύπου I αφορά μειωμένη παραγωγή της, ενώ η ανεπάρκεια τύπου II αναφέρεται στη σύνθεση μίας ελαττωματικής μη λειτουργικής αντιθρομβίνης.

Η κλινική εικόνα της ανεπάρκειας αντιθρομβίνης περιλαμβάνει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων και εμφάνιση θρόμβωσης σε ασυνήθιστες περιοχές. Η αρτηριακή θρόμβωση δεν είναι συχνή.

Η συνύπαρξη της ανεπάρκειας αντιθρομβίνης με άλλο μεταλλαγμένο γονίδιο που προκαλεί θρομβοφιλία ή με περιβαλλοντικούς προθρομβωτικούς παράγοντες αυξάνει την πιθανότητα θρόμβωσης.

Η αντιμετώπισή της, όπως και στην ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S, γίνεται με την χρήση ηπαρίνης και τη χορήγηση συμπυκνωμένου πλάσματος ή συμπυκνωμένης αντιθρομβίνης. Στη χρόνια θεραπεία χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο η βαρφαρίνη.

3.1.6 Γονιδιακός πολυμορφισμός προθρομβίνης G20210A (*Prothrombin G20210A Polymorphism*)

Η προθρομβίνη, αλλιώς γνωστή ως παράγοντας II είναι μια πρωτεΐνη, εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K, η οποία παράγεται στο ήπαρ και είναι ο πρόδρομος της θρομβίνης.

Είναι υπεύθυνη για τη διαδικασία της μετατροπής του ινωδογόνου σε ινική και συμμετέχει και σε άλλες διεργασίες όπως είναι η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ο περιορισμός της αιμοστατικής διαδικασίας.

Ο πολυμορφισμός του γονιδίου της προθρομβίνης αναφέρεται στην μετάλλαξη του γονιδίου 20210 της προθρομβίνης και οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα. Η μετάλλαξη αυτή επιφέρει μεγάλο κίνδυνο για φλεβικές θρομβώσεις και αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες. Σε αυτήν την περίπτωση δεν είναι σπάνια και η ύπαρξη αρτηριακών θρομβώσεων.

Ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται σε συνύπαρξη του πολυμορφισμού της προθρομβίνης με άλλες κληρονομικές θρομβοφιλικές διαταραχές ή λόγω εξωγενών παραγόντων όπως είναι τα αντισυλληπτικά από του στόματος και το κάπνισμα.

Η αντιμετώπιση του πολυμορφισμού της προθρομβίνης γίνεται με εξατομικευμένο σχήμα αντιπηκτικής αγωγής για τον κάθε ασθενή. Σε περίπτωση οξείας θρόμβωσης ακολουθείται το πρωτόκολλο της φλεβικής θρομβοεμβολής.

3.1.7 Υπερομοκυστεϊναιμία (*Hyperomocysteinemia*)

Η υπερομοκυστεϊναιμία, αλλιώς ομοκυστεϊναιμία, αποτελεί μία σπάνια νόσο η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και σχετίζεται με εγκεφαλικά επεισόδια, νευρολογικές ανωμαλίες, θρομβώσεις και καρδιαγγειακές νόσους.

Η υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί είτε να προκύψει από μεταλλάξεις ενζύμων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό αμινοξέων είτε να οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης Β6, βιταμίνης Β12 ή φυλλικού οξέος είτε τέλος σε συνδυασμό αυτών.

Η υπερομοκυστεϊναιμία αναφέρεται σε υψηλές τιμές ομοκυστεϊνης, άνω του φυσιολογικού στο πλάσμα.

Συνήθως συσχετίζεται με φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις και συνδυαστικά με άλλες προθρομβωτικές διαταραχές αυξάνεται ο κίνδυνος θρομβοεμβολισμού.

Η θεραπεία της υπερομοκυστεϊναιμίας καθορίζεται με βάση την δοκιμασία φόρτισης με μεθειόνη. Τα άτομα με αυξημένη ομοκυστεϊναιμία πριν την δοκιμασία λαμβάνουν καθημερινά φυλλικό οξύ και βιταμίνη Β12 και τα άτομα με αυξημένη ομοκυστεϊναιμία μετά τη δοκιμασία φόρτισης λαμβάνουν φολικό οξύ και βιταμίνη Β6.

3.2 Δευτεροπαθείς / επίκτητες διαταραχές

3.2.1 Χειρουργικές επεμβάσεις

Κατά τη διενέργεια μίας χειρουργικής επέμβασης γίνεται χρήση θρομβοπροφύλαξης ως απάντηση στον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Σε ασθενείς με μέτριο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή συστήνεται η θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ιδιαίτερα σε χειρουργεία κοιλιακής - πυελικής χώρας.

Το σύστημα αξιολόγησης του κινδύνου μετεγχειρητικής εμφάνισης θρομβοφιλίας ονομάζεται *Caprini* και με βάση αυτό γίνεται η διεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση του ασθενούς.

3.2.2 Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (*Antiphospholipid Antibodies Syndrome*)

Το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από θρομβωτικά συμβάντα ή/και μαιευτικές επιπλοκές.

Το θρομβωτικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αντισωμάτων περιλαμβάνει αρτηριακές, φλεβικές ή μικροκυκλοφοριακές θρομβώσεις ενώ το μαιευτικό αναφέρεται στην απώλεια του κυήματος ύστερα από την 10η εβδομάδα της κύησης, προεκλαμψία ή ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και καθ'έξιν αποβολές.

Το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων θεωρείται ότι οφείλεται σε 2 παράγοντες: (1) σε αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και (2) σε εξωγενείς παράγοντες οι οποίοι πυροδοτούν την πήξη όπως τα αντισυλληπτικά, οι λοιμώξεις και οι χειρουργικές επεμβάσεις.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που δημιουργούνται δρουν έναντι της $\beta 2$ -GPI, μίας γλυκοπρωτεΐνης του πλάσματος άγνωστης λειτουργίας, η οποία αποτελείται από 5 περιοχές (I-V). Η περιοχή I συνδέεται με αυτοαντισώματα.

Η $\beta 2$ -GPI κυκλοφορεί ελεύθερη στο πλάσμα σε ανενεργή μορφή. Όταν αλληλεπιδρά όμως, με αρνητικά φορτισμένα σωματίδια αλλάζει δομή και γίνεται γραμμική ανοιχτή, επιτρέποντας έτσι στα αντισώματα να προσδεθούν στον τομέα I.

Για την θεραπεία του συνδρόμου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων χρησιμοποιείται φαρμακευτική αγωγή. Μεγάλο ποσοστό επιτυχίας έχουν η ασπιρίνη, η βαρφαρίνη και η υδροξυχλωροκίνη. Εναλλακτικά της βαρφαρίνης μπορεί να χρησιμοποιείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

3.2.3 Άλλοι Εξωγενείς Παράγοντες

(γ) Άλλοι εξωγενείς παράγοντες οι οποίοι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρομβοφιλίας είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος και η θρομβοπενία από ηπαρίνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΟΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ (*Natural Haematological Changes in Pregnancy*)

4.1 Αιμοπετάλια στην εγκυμοσύνη (*Platelets in Pregnancy*)

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μία από τις πιο συχνές διαταραχές είναι η θρομβοπενία της κύησης. Πρόκειται για καλοήγη θρομβοπενία η οποία προκύπτει λόγω της διεύρυνσης του όγκου του πλάσματος και υποχωρεί αυτόματα μετά τον τοκετό.

Η θρομβοπενία της κύησης συνήθως εμφανίζει έναν αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 70.000/μl και 150.000/μl, κυρίως κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα έως και 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

4.2 Λευκά αιμοσφαίρια (*White Blood Cells in Pregnancy*)

Κατά τη διάρκεια της κύησης πέρα από τις αλλαγές στα αιμοπετάλια παρατηρούνται μεταβολές και στα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων. Πιο αναλυτικά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται αύξηση της τιμής των ουδετερόφιλων και των μονοκύτταρων και μείωση της τιμής των λευκοκυττάρων ενώ τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα παραμένουν σταθερά.

4.3 Παράγοντες πήξης (*Coagulation Factors*)

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία η οποία επιφέρει διάφορες αλλαγές στο σώμα της γυναίκας και μεταβολές στη φυσιολογία του οργανισμού. Πέρα από τις

μεταβολές στα έμμορφα στοιχεία του αίματος γίνεται επίσης αύξηση των περισσότερων παραγόντων πήξης, μείωση ορισμένων αντιπηκτικών και της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Έτσι διατηρείται η λειτουργία του πλακούντα και το σώμα είναι έτοιμο για την αιμοστατική πρόκληση του τοκετού.

Οι παράγοντες πήξης των οποίων οι συγκεντρώσεις επηρεάζονται στην εγκυμοσύνη είναι: ο παράγοντας *V*, ο παράγοντας *VII*, ο παράγοντας *VIII*, ο παράγοντας *IX*, ο παράγοντας *X*, ο παράγοντας *XI*, ο παράγοντας *XII*, ο παράγοντας *XIII* και ο παράγοντας *von Willebrand* συνοδευόμενοι από αύξηση της συγκέντρωσης του ινωδογόνου του πλάσματος.

4.3.1 Παράγοντας *V* (*Factor V*)

Ο παράγοντας *V* είναι πρωτεΐνη που βρίσκεται στο πλάσμα, στα αιμοπετάλια και στα μεγακαρυοκύτταρα. Λειτουργεί ως συμπαράγοντας του *FXa* κατά τη διάρκεια μετατροπής της προθρομβίνης σε θρομβίνη.

Η συγκέντρωσή του παρουσιάζει αρχική αύξηση, έπειτα μείωση και στη συνέχεια σταθεροποιείται ενώ η δραστηριότητά του παραμένει αυξημένη καθόλη τη διάρκεια της κύησης.

4.3.2 Παράγοντας *VII* (*Factor VII*)

Ο παράγοντας *VII* είναι πρωτεάση της σερίνης και η παραγωγή του γίνεται στο ήπαρ.

Η συγκέντρωση του παρουσιάζει αύξηση από τις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης και ξεπερνά τα φυσιολογικά επίπεδα μεταξύ της 29ης και 34ης εβδομάδας. Τα επίπεδά του παραμένουν υψηλά μέχρι και τις πρώτες ημέρες της λοχείας.

4.3.3 Παράγοντας *VIII* (*Factor VIII*)

Ο παράγοντας *VIII* παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στο ήπαρ.

Η συγκέντρωσή του καθώς και η δραστικότητά του αυξάνονται από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης ενώ κατά την 13η με 20η εβδομάδα τα επίπεδά του σε πάνω από τις μισές εγκύους αγγίζουν τα “παθολογικά”.

Η αύξησή του συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της κύησης και μέχρι και τον τοκετό όπου παρατηρείται τριπλασιασμός της φυσιολογικής τιμής. Τα επίπεδα αρχίζουν να μειώνονται ύστερα από τις πρώτες ημέρες της λοχείας.

4.3.4 Παράγοντας IX (Factor IX)

Ο παράγοντας IX είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, εξαρτώμενη από την βιταμίνη K, η οποία παράγεται στο ήπαρ. Η συμμετοχή της είναι σημαντική στην παραγωγή της θρομβίνης.

Η συγκέντρωσή του αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και περίπου οι μισές γυναίκες έχουν υψηλότερες τιμές από τα φυσιολογικά επίπεδα. Η αύξηση της συγκέντρωσης του παράγοντα IX χαρακτηρίζεται ως ήπια σε σχέση με αυτή του παράγοντα VIII. Η αύξηση αρχίζει να υποχωρεί λίγες ημέρες μετά τη λοχεία και σταδιακά τα επίπεδα επιστρέφουν στο φυσιολογικό.

4.3.5 Παράγοντας X (Factor X)

Ο παράγοντας X είναι μια ενδοπεπτιδάση, εξαρτώμενη από την βιταμίνη K η οποία παράγεται στο ήπαρ. Κατά την κύηση τα επίπεδά του αυξάνονται.

4.3.6 Παράγοντας XI (Factor XI)

Ο παράγοντας XI παράγεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε πρωτεάση όταν αλληλεπιδρά με τον FXIIa και την θρομβίνη.

Τα αποτελέσματα για τα επίπεδά του κατά τη διάρκεια της κύησης είναι αντικρουόμενα, με την πλειοψηφία να συμφωνεί με ήπια μείωση.

4.3.7 Παράγοντας XII (*Factor XII*)

Ο παράγοντας XII είναι μία πρωτεάση της σερίνης που παράγεται στο ήπαρ. Ενεργοποιείται από ανόργανα πολυμερή των αιμοπεταλίων και δίνει το “σήμα” για την έναρξη της ενδογενούς πήξης.

Τα επίπεδά του κατά τη διάρκεια της κύησης εμφανίζουν ήπια αύξηση.

4.3.8 Παράγοντας XIII (*Factor XIII*)

Ο παράγοντας XIII είναι σημαντικός για τον σχηματισμό του πλακούντα καθώς επηρεάζει την ινωδόλυση. Πολυμορφισμός του παράγοντα XIII μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή της ινωδόλυσης.

4.3.9 Ινωδογόνο (*Fibrinogen*)

Το ινωδογόνο είναι συμμετρική γλυκοπρωτεΐνη.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται προοδευτική αύξηση του ινωδογόνου. Αυτό συμβαίνει διότι αυξάνεται η παραγωγή της συγκεκριμένης γλυκοπρωτεΐνης στο ήπαρ.

Τρεις ημέρες μετά τον φυσιολογικό τοκετό αρχίζει η σταδιακή μείωση του ινωδογόνου. Οι τιμές επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την 6η εβδομάδα της λοχείας.

4.3.10 Προθρομβίνη (*Prothrombin*)

Η προθρομβίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη η σύνθεση της οποίας πραγματοποιείται στο ήπαρ. Μελέτες έχουν δείξει ότι ύστερα από μια αρχική αύξηση, ο παράγοντας της προθρομβίνης μειώνεται στα φυσιολογικά προ κύησης επίπεδα.

4.4 Παράγοντες αναστολής πήξης (*Coagulation Inhibitors*)

4.4.1 Πρωτεΐνη C (*Protein C*)

Η πρωτεΐνη C είναι πρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K και η σύνθεσή της πραγματοποιείται στο ήπαρ.

Η δραστηριότητά της δεν επηρεάζεται από την εγκυμοσύνη ενώ τα επίπεδά της φαίνεται να αυξάνονται κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας. Διακρίνεται αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης C κατά το 2ο τρίμηνο της κύησης, μείωση κατά το 3ο και μια ήπιου βαθμού αύξηση μετά τον τοκετό η οποία διαρκεί μέχρι περίπου της 5η εβδομάδα της λοχείας.

4.4.2 Πρωτεΐνη S (*Protein S*)

Η πρωτεΐνη S, παρόμοια με την πρωτεΐνη C, είναι μία K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη η οποία συντίθεται στο ήπαρ, στα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η πρωτεΐνη S βρίσκεται στην κυκλοφορία σε 2 μορφές: την ελεύθερη μορφή η οποία δρα ως συμπαράγοντας της πρωτεΐνης C και την δεσμευμένη μορφή που είναι δεσμευμένη με τη δεσμευτική πρωτεΐνη C4b.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, η συνδεδεμένη μορφή της πρωτεΐνης S αυξάνεται, αλλά τα επίπεδα της ολικής πρωτεΐνης σταδιακά μειώνονται. Τις πρώτες εβδομάδες της κύησης τόσο οι τιμές της δεσμευμένης όσο και τις ελεύθερης πρωτεΐνης S είναι λίγο κατώτερες του φυσιολογικού. Οι τιμές είναι ιδιαίτερα χαμηλές στο 2ο τρίμηνο

και στο 3ο τρίμηνο παραμένουν σταθερές. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης S μετά τον τοκετό αυξάνονται ραγδαία κι έτσι η ελεύθερη μορφή της έχει ανακάμψει στα φυσιολογικά επίπεδα την 5η εβδομάδα της λοχείας ενώ η δεσμευμένη μορφή της μόλις στην 1η.

4.4.3 Αντιθρομβίνη (*Antithrombin*)

Η αντιθρομβίνη είναι πρωτεάση που παράγεται στο ήπαρ και αποτελεί τον σπουδαιότερο φυσικό αναστολέα πήξης.

Κατά τη διάρκεια της κύησης παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών ενώ αυξάνεται έπειτα από τον τοκετό και τα επίπεδά της επιστρέφουν στα φυσιολογικά πλαίσια την 2η εβδομάδα της λοχείας.

4.4.4 Πρωτεΐνη Z (*Protein Z*)

Η πρωτεΐνη Z αποτελεί κι αυτή μία K-εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη η οποία δρα ως συμπαράγοντας της πρωτεάσης του πλάσματος. Ανεπάρκειά της έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ανεξήγητης απώλειας του εμβρύου μεταξύ της 10ης και 15ης εβδομάδας κύησης.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η συγκέντρωση της πρωτεΐνης Z αυξάνεται σταδιακά (πιθανότατα ως αμυντικός μηχανισμός έναντι του κινδύνου θρόμβωσης). Τα επίπεδά της επιστρέφουν στα φυσιολογικά σε διάστημα 6 έως 12 εβδομάδων κατά τη λοχεία.

4.4.5 Θρομβοδουλίνη (*Thrombomodulin*)

Η θρομβοδουλίνη είναι υποδοχέας γλυκοπρωτεϊνών που παρατηρείται στις ενδοθηλιακές επιφάνειες αγγείων και στον πλακούντα.

Απότομη αύξηση των τιμών της θρομβοδουλίνης στα κύτταρα του πλακούντα μπορεί να υποδηλώνει κάποια σοβαρή αγγειακή βλάβη του. Συνιστάται η καταγραφή μίας αρχικής τιμής και περαιτέρω παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση σε περίπτωση βλάβης.

4.4.6 Συμπαράγοντας της ηπαρίνης II (*Heparin Co-factor*)

Ο συμπαράγοντας της ηπαρίνης II είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και όταν εκτεθεί σε μόρια όπως η ηπαρίνη αναστέλλει την θρομβίνη. Κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδά του αυξάνονται.

4.4.7 Αναστολέας της οδού ιστικού παράγοντα (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*)

Ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα είναι ένα πολυπεπίδιο 276 αμινοξέων. Αποτελεί σημαντικό παράγοντα πήξης τα επίπεδα του οποίου κατά τη διάρκεια της κύησης, σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές αυξάνονται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο
ΘΡΟΜΒΟΕΝΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΣΤΗΝ
ΚΥΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

(Thrombocytopenia and Thrombophilia in Pregnancy)

Η εγκυμοσύνη

Η κύηση είναι μια φυσική κατάσταση η οποία περιγράφεται ως η κυοφορία του εμβρύου στο γυναικείο σώμα, η οποία συνήθως τελειώνει με αποβολή ή τοκετό (Pascual, Z.N., USA, 2021).

5.1 Θρομβοπενία στην κύηση (*Thrombocytopenia in Pregnancy*)

Η θρομβοπενία στην κύηση δε αποτελεί σπάνιο φαινόμενο. Αυτό όμως που την καθιστά επικίνδυνη είναι η δυσκολία προσδιορισμού της παθοφυσιολογίας που την προκαλεί.

5.1.1 Φυσιολογική θρομβοπενία της κύησης

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή για ένα διάστημα μετά τον τοκετό ένα ποσοστό 5% έως 10% των γυναικών αναπτύσσει θρομβοπενία της κύησης. Κατά το 2ο τρίμηνο της κύησης ο αριθμός των αιμοπεταλίων αρχίζει να μειώνεται προοδευτικά. Αυτό συμβαίνει διότι κατά τη διάρκεια της κύησης ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται κατά 40% έως 50% με αποτέλεσμα την αιμοαραίωση.

Τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί η θρομβοπενία ως θρομβοπενία της κύησης είναι: (α) να είναι ασυμπτωματική, (β) να μην υπάρχει ιστορικό θρομβοπενίας (εκτός εάν υπήρχε θρομβοπενία στην προηγούμενη κύηση), (γ) να είναι ήπιου βαθμού, (δ) να απουσιάζει θρομβοπενία του εμβρύου και (ε) να εμφανίζεται προς το τέλος της κύησης και να εξαφανίζεται μετά τον τοκετό.

Το κατώτερο όριο του αριθμού των αιμοπεταλίων για την διαφορική διάγνωση μεταξύ θρομβοπενίας της κύησης και αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας δεν έχει

καθοριστεί ακόμη. Σε αριθμό μικρότερο των 100.000/μl η διαφορική διάγνωση είναι αρκετά δύσκολη.

Η θρομβοπενία της κύησης εμφανίζεται πιο συχνά σε πολύδυμες κυήσεις.

Παρά την καλοήγη φύση της, έχει συσχετιστεί με σύνδρομο HELLP κι αναπτύσσεται περίπου στο 15% των εγκύων με προεκλαμψία.

5.1.2 Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα στην κύηση

Ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων ή η έναρξη προοδευτικής μείωσης των αιμοπεταλίων κατά την κύηση υποδεικνύουν αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα. Είναι λιγότερο συχνή από την θρομβοπενία της κύησης και αντιπροσωπεύει το 1% έως 4% των περισσότερων κυήσεων με θρομβοπενία.

Η διαφορική διάγνωση της αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας από την θρομβοπενία της κύησης είναι ιδιαίτερα δύσκολη και βασίζεται σε συγκεκριμένα σημεία τα οποία είναι: ο χρόνος εμφάνισης της θρομβοπενίας, ο βαθμός της θρομβοπενίας και ο αριθμός των νεογνικών αιμοπεταλίων.

Ο χρόνος εμφάνισης της θρομβοπενίας, όπως έχει αναγραφεί και πιο πάνω, αναφέρεται στο εάν τα αιμοπετάλια ήταν ήδη ανεβασμένα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δηλαδή προϋπήρχε αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, ή εάν παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση των αιμοπεταλίων από την έναρξη της κύησης, καθώς στην θρομβοπενία της κύησης η πτώση των αιμοπεταλίων ξεκινά κατά το τέλος του 2ου τριμήνου.

Η θρομβοπενία της κύησης είναι ήπιου βαθμού, συνεπώς οποιαδήποτε αύξηση του βαθμού της θα πρέπει να εξετάζεται για εναλλακτική διάγνωση.

Τέλος, σε υποψία αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας, θα πρέπει να γίνεται εξέταση των αιμοπεταλίων του ομφάλιου λώρου ή του νεογνού. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε παιδιά που έχουν γεννηθεί από μητέρες με αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα είναι παρωδικά μειωμένος.

Η παρακολούθηση της εγκύου θα πρέπει να είναι μηνιαία στο 1ο και 2ο τρίμηνο, κάθε 2 εβδομάδες μεταξύ των 28 και 36 εβδομάδων και εβδομαδιαία μετά την 36η εβδομάδα.

Η θεραπεία εκλογής σε εγκύους με αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα και αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο του 50.000/μl είναι τα κορτικοστεροειδή.

Η δόση είναι 1mg/kg την ημέρα και πιθανότατα να είναι αναγκαίο να συνεχιστεί καθόλη την διάρκεια της κύησης. Σε περιπτώσεις σοβαρής θρομβοπενίας προτείνεται θεραπεία χορήγησης ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης.

Αν η έγκυος δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή και την ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών τότε η εναλλακτική λύση είναι η σπληνεκτομή.

5.1.3 Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα στην κύηση

Οι μεταβολές του παράγοντα *von Willebrand* και της *ADAMTS13* κατά τη διάρκεια της κύησης πυροδοτούν την εμφάνιση θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας στην κύηση. Τα επίπεδα του *von Willebrand* αυξάνονται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης ενώ η συγκέντρωση της *ADAMTS13* μειώνεται σταδιακά αγγίζοντας τιμές μικρότερες κι από 30%.

Ο κίνδυνος υποτροπής σε γυναίκες με ιστορικό θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας είναι ιδιαίτερα αυξημένος στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης και κατά τη διάρκεια της λοχείας.

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα χωρίζεται σε συγγενή (κληρονομική) και επίκτητη και η κάθε μία από τις 2 μορφές της επηρεάζει διαφορετικά την εγκυμοσύνη και χρήζει διαφορετικής αντιμετώπισης.

Στη συγγενή ΘΘΠ παρατηρείται συχνό ιστορικό πονοκεφάλων κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο κίνδυνος απώλειας του εμβρύου είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Στη συγγενή ΘΘΠ συνιστάται στις επόμενες εγκυμοσύνες η προφυλακτική μετάγγιση πλάσματος από την 8η εβδομάδα της κύησης και κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (*LMWF*). Μετά την 20η εβδομάδα κύησης οι

μεταγγίσεις γίνονται εβδομαδιαία μέχρι και τον τοκετό. Η εγκυμοσύνη σε ασθενείς με γνωστή επίκτητη ΘΘΠ θα πρέπει να προγραμματίζεται είτε έπειτα από σπληνεκτομή, είτε έπειτα από χορήγηση *Ritoximab*.

Θα πρέπει επίσης να ελέγχονται τα επίπεδα της *ADAMTS13* και να γίνεται τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου καθώς υπάρχει κίνδυνος ενδομήτριου θανάτου.

5.1.4 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο στην κύηση

Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα στην περίοδο της λοχείας παρά κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η αντιμετώπισή του γίνεται με χορήγηση τροποποιητών του συμπληρώματος, σε σοβαρές περιπτώσεις.

5.1.5 Θρομβοπενία οφειλόμενη σε ηπαρίνη στην εγκυμοσύνη

Η θρομβοπενία από ηπαρίνη εμφανίζεται σε εγκυμονούσες που λαμβάνουν θεραπεία με ηπαρίνη. Σε υποψία θρομβοπενίας οφειλόμενης στην ηπαρίνη θα πρέπει να γίνεται διακοπή της ηπαρίνης και έναρξη εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής.

5.1.6 Θρομβοπενία από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας στην εγκυμοσύνη

Η θρομβοπενία σε εγκύους οι οποίες πάσχουν από λοίμωξη του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας είναι αποτέλεσμα της ίδιας της εγκυμοσύνης και είναι εξαιρετικά σπάνια.

Συνιστάται στον προγεννητικό έλεγχο λήψη γενικής αίματος, αιμοσφαιρίνης και αιμοπεταλίων και μπορεί στην πορεία να θεωρηθεί αναγκαία η καισαρική τομή.

5.2 Θρομβοφιλία στην κύηση (*Thrombophilia in Pregnancy*)

Οι θρομβοφιλίες στην εγκυμοσύνη είτε κληρονομικές είτε επίκτητες επιπλέκονται σε ποσοστό άνω του 50% σε θρομβωτικά επεισόδια στην περίοδο της εγκυμοσύνης και της λοχείας.

Η θρομβοφιλία κατά την περίοδο της κύησης προκαλεί διάφορες επιπλοκές. Οι επιπλοκές αυτές είναι: (α) ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, (β) αποκόλληση πλακούντα, (γ) προεκλαμψία, (δ) απώλεια κυήματος και (ε) αποβολές 3ου τριμήνου.

5.2.1 Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (*Intra-Uterine Growth Restriction*)

Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης μπορεί να εμφανιστεί από πλακουντιακούς, μητρικούς ή εμβρυϊκούς παράγοντες. Οι δομικές και αγγειακές μεταβολές επηρεάζουν αρνητικά τον πλακούντα.

Αποτέλεσμα αυτού είναι η μεταφορά των θρεπτικών ουσιών και του οξυγόνου να είναι ανεπαρκής, επηρεάζοντας έτσι την ανάπτυξη του εμβρύου.

Τα έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης συνήθως είναι πρόωρα και μπορεί να παρουσιάζουν διάφορες διαταραχές όπως διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις και μαθησιακές δυσκολίες.

5.2.2 Αποκόλληση πλακούντα (*Placental Abruption*)

Ο πλακούντας είναι ένα όργανο που επιτελεί διάφορους ρόλους κατά τα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου. Παθολογία στον πλακούντα μπορεί να θέσει και το έμβρυο αλλά και την μητέρα σε κίνδυνο.

Ως αποκόλληση πλακούντα ορίζεται ο πρόωρος πριν από τον τοκετό διαχωρισμός του πλακούντα από την μήτρα. Η αποκόλληση του πλακούντα μπορεί να συνοδεύεται από αιμορραγία ή/και κοιλιακό άλγος. Στην αποκόλληση πλακούντα το έμβρυο αδυνατεί να λάβει οξυγόνο και τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά.

Η θνησιμότητα εξαρτάται από τον βαθμό αποκόλλησης.

5.2.3 Προεκλαμψία (*Preeclampsia*)

Η προεκλαμψία είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από 160/90mmHg συνοδευόμενη από πρωτεϊνουρία πάνω από 300mg σε ούρα 24ώρου ή/και οίδημα.

Κληρονομικοί παράγοντες θρομβοφιλίας όπως η μετάλλαξη του παράγοντα *V Leiden* και το σύνδρομο αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων φαίνεται να έχουν μικρή συσχέτιση με την προεκλαμψία, αλλά τα δεδομένα μέχρι στιγμής είναι ανεπαρκή.

5.2.4 Απώλεια κύησης (*Pregnancy Loss*)

Ως αποβολή ορίζεται η αυτόματη διακοπή της εγκυμοσύνης πριν από την 24η εβδομάδα της κύησης. Απώλεια του κύησης μπορεί να προκληθεί λόγω του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου που αποτελεί κληρονομική διαταραχή και οδηγεί σε ενδομήτριο θάνατο.

Από τους κληρονομικούς παράγοντες θρομβοφιλίας μεγαλύτερο κίνδυνο για πρώιμες αποβολές εμφανίζουν η υπερομοκυστεϊναιμία και η ομοζυγία του παράγοντα *V Leiden*.

5.2.5 Αποβολές 3ου τριμήνου (*3rd Trimester Pregnancy Loss*)

Η θρομβοφιλική διαταραχή η οποία σχετίζεται περισσότερο με αποβολές του τρίτου τριμήνου είναι η ανεπάρκεια πρωτεΐνης *S*. Άλλες κληρονομικές διαταραχές είναι ο πολυμορφισμός της προθρομβίνης και η ετεροζυγία του παράγοντα *V Leiden*.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το κυκλοφορικό σύστημα γνωστό ως αίμα αποτελεί ένα πολύπλοκο πολυσυστημικό ιστό ο οποίος διάφορες εργασίες ζωτικής σημασίας, απαραίτητες για την επιβίωση, εξέλιξη και ανάπτυξη του οργανισμού. Οι διαταραχές στους μηχανισμούς και τις λειτουργίες μπορεί να έχουν καταστροφικές επιπτώσεις.

Τα έμμορφα συστατικά του αίματος και το πλάσμα λειτουργούν ως “μεταφορείς” οι οποίοι διανέμουν όλα τα απαραίτητα συστατικά για την επιβίωση του οργανισμού και ταυτόχρονα εργάζονται ως “προστάτες” του εξοντώνοντας όλους τους “εισβολείς”.

Η θρομβοπενία αποτελεί νόσο των αιμοπεταλίων και χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον χαμηλό αριθμό τους. Χωρίζεται σε διάφορους βαθμούς με βάση τον αριθμό μείωσης τους και μπορεί να συνδέεται άμεσα ή/και έμμεσα με διάφορες κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές. Η έγκαιρη διαφορική διάγνωση μεταξύ των διάφορων πενιών αποτελεί κλειδί προκειμένου να δοθεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Η θρομβοφιλία αποτελεί και αυτή διαταραχή των αιμοπεταλίων η οποία οδηγεί σε αυξημένη τάση για πήξη. Όπως και η θρομβοπενία, έτσι και η θρομβοφιλία μπορεί να οφείλεται σε διάφορους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες, η παθογένεια των οποίων είναι σημαντικό να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η γυναίκα υποβάλλεται σε μια σειρά εξωτερικών και εσωτερικών αλλαγών προκειμένου να αναπτυχθεί και να προστατευθεί το έμβρυο και η ίδια. Μέσα στις αλλαγές αυτές παρατηρούνται και διάφορες φυσιολογικές αιματολογικές μεταβολές, στους παράγοντες πήξης και στους αναστολείς τους.

Η θρομβοπενία και η θρομβοφιλία αποτελούν σημαντικές πηκτικές διαταραχές της εγκυμοσύνης. Η αργοπορημένη διάγνωση τους μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη μητέρα ή/και το έμβρυο το οποίο μπορεί να οδηγηθεί μέχρι και σε ενδομήτριο θάνατο.

Βιβλιογραφία

Ελληνική & Ξένη Βιβλιογραφία:

- 1) Cunningham, F.G/ Leveno, K.J/ Bloom, S.L./ Dashe, J.S./ Hoffman, B.L./ Casey, B.M./ Spong C.Y., 2021, Θρομβοεμβολική νόσος, *Williams MAIEYTIKH*, (σ.864-869), BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, ΛΕΥΚΩΣΙΑ
- 2) Cunnigham, F.G./ Leveno K.J./ Bloom S.L./ Dashe, J.S./ Hoffman, B.L./ Casey, B.M./ Spong, C.Y., 2021, Θρομβοεμβολική νόσος, *Williams MAIEYTIKH*, (σ.935-940), BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, ΛΕΥΚΩΣΙΑ
- 3) Brimal, H.A./ Redonda, G.M./ Stephen, D.S., 2016, Διαταραχές Αιμοπεταλίων, *The Johns Hopkins Παθολογία*, ΛΑΓΟΣ Δ.(Επιμ), (σ.528-537), ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ, ΑΘΗΝΑ
- 4) Brimal, H.A./ Redonda, G.M/ Stephen, D.S., 2016, Διαταραχές Πήξης, *The Johns Hopkins Παθολογία*, ΛΑΓΟΣ Δ.(Επιμ), (σ.538-548), ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ, ΑΘΗΝΑ
- 5) Αντωνάκου Α.Α./ Παπουτσής Δ.Γ., 2019, Θρομβοεμβολική νόσος της κύησης, Μαιευτική φροντίδα στην κύηση, Παπουτσής Δ.(Επιμ), (σ.350-353), BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, ΛΕΥΚΩΣΙΑ
- 6) Marieb, N.E./ Wilhem, P.B./ Mallhat, J., 2018, Αίμα, Ανατομία, ΛΑΓΟΣ Δ.(Επιμ), (σ.563-573, 574, 576), ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ, ΑΘΗΝΑ
- 7) BAIN, B.J./ BATES, I./ LAFFAN, M.A./ LEWIS, S.M., 2015 Διερεύνηση της θρομβωτικής διάθεσης, ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΛΑΓΟΣ Δ.(Επιμ), (σ.533-534, 538-547, 550), ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ, ΑΘΗΝΑ
- 8) Ιατράκης, Γ./ Βενετίκου Μ./ Κάρικας, Γ.Α., 2017, ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ Στη Μαιευτική και Γυναικολογία, Ιατράκης Γ.Μ.(Επιμ), (σ.335-340), Εκδόσεις Ζεβελεκάκη, ΑΘΗΝΑ
- 9) Λονταρίδης Δ./ Δεληγεώρογλου, Ε./ Παπαντωνίου, Ν./ Παππά, Κ., Παθολογικές Καταστάσεις στην Εγκυμοσύνη, Μαιευτική και

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, (Σ.452-457), ROKEN HILL PUBLISHER LTD,
ΛΕΥΚΩΣΙΑ

- 10) RODGERS, G.P./ YOUNG, N.S., 2018, Θρομβοπενία, Κλινική Αιματολογία, Κωνσταντινόπουλος Κ.(Επιμ), ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε., ΑΘΗΝΑ
- 11) Kaushansky, K./ Lichtman, M.A./ Prchal, J.T./ Levi, M.M./ Press, O.W./ Byrns, L.J./ Caligiuri, M.A., 2018, Θρομβοπενία, Williams Αιματολογία, Κριεμπάρδης Α.Γ.(Επιμ), (σ.608-627),BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, ΛΕΥΚΩΣΙΑ
- 12) Kaushansky, K./ Lichtman, M.A./ Prchal, J.T./ Levi, M.M./ Press, O.W./ Byrns, L.J./ Caligiuri, M.A., 2018, Αρχές Αντιθρομβωτικής Θεραπείας, Williams Αιματολογία, Κριεμπάρδης Α.Γ. (Επιμ), (σ.699-716), BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, ΛΕΥΚΩΣΙΑ
- 13) Alexander, J.M./ Bloom, S.L./ Casey, M.B./ Dashe, J.S./ Roberts, S.W./ Sheffield, J.S., 2014, Θρομβοκυτταροπενία, Williams ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ, Ανστακλής Α.(Επιμ), (σ.445-449), ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

Ιστοσελίδες:

14) Nicolaidis, A./ Hull, R.D./ Fareed, J. ,Reducing the Risk of Venous Thromboebolism during Pregnancy, στο

<https://www.nhs.uk/conditions/thrombophilia/#>

<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.158.5.9712022>

(April, 2015)

15) Greenber Lyn, E.M./ Kaled Sue, E.S., Thrombocytopenia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267279/>

(20 October 2013)

16) Smock, K.J./ Perkins, S.L., Thrombocytopenia: an update, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750673/>

(June 2014)

17) Banfi, G./ Salvagno, G.L./ Lippi, G., The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17484616/>

(2007)

18) Kafka, M./ Yermiahu, T., The effect of EDTA as an anticoagulant on the osmotic fragility of erythrocytes, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9777266/>

(August 1998)

19) Liu, C./ Chu, D./ Kalantar-Zaden, K./ George, J./ Young, H.A./ Liu, G., Cytokines: From Clinical Significance to Quantification, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7753203/>

(August 2021)

20) Pestka, S./ Krause, C.D./ Walter, M.R., Interferones, interferon-like cytokines, and their receptors, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15546383/>

(December 2004)

21)Palomo, J./ Dietrich, D./ Martin, P./ Palmer, G./ Gabay, C. The interleukin (IL)-1 cytokine family- -Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185894/>

(November 2015)

22)Idriss, H.T/ Naimsith, J.H, TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s), στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891884/>

(August 2000)

23) Sozzani, S./ Locati, M./ Allavena, P./ Damme Van J./ Mantovani, A., Chemokines: a superfamily of chemotactic cytokines, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8856360/>

(1996)

24) ACHESON,E.D., ERYTHROPOIETIN, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14113813/>

(25 April 1964)

25) Wakefield, P.E./ James, W.D./ Samlaska, C.P./ Meltzer, M.S., Colony-stimulating factors, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2254475/>

(23 November 1990)

26) Mughees, M./ Kaushal, J.B./ Sharma, G./ Wajid, S./ Barta, S.K./ Siddiqui, J.A., Chemokines and cytokines: Axis and allies in prostate cancer pathogenesis, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181473/>

(November 2022)

27) Graziano, F.M./ Cook, E.R./ Stahl, J.L., Cytokines, chemokines, RANTES, and eotaxin, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389546/>

(May-June 1999)

28) Graves, D.T./ Jiang, Y., Chemokines, a family of chemostatic cytokines, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7548618/>

(1995)

29) Francesco, A./ Pasanini, A./ Tsamesidis, I./ Podda, L./Fozza, C., Pseudo-thrombocytopenia after autologous stem cell transplantation, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30640729/>

(30 March 2019)

30) Onisai, M./ Vladareanu, A./ Spinu, A./ Gaman, M./ Bumbea, H., Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)- new era for an old disease, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31199777/>

(December 2019)

31) Kiriakidou, M./ Ching, C.L., Systemic Lupus Erythematosus, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479157/>

(2 June 2020)

32) Hughes, C.A./ Shafran, S.D., Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16368925/>

(January 2004)

33) Aldinofi, L.E./ Nevola, R./ Rinaldi, L./ Romano, C./ Giordano, M., Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689590/>

(August 2017)

34) Neubauer, K./ Zieger, B., Endothelial cells and coagulations, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34014399/>

(March 2022)

35) Gratti, G./ Squillaqi, S./ Pecunia, C./ Deantoni, A., [Eradicating therapy of Helicobacter pylori in the duodenal ulcer, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16501462/>

(March 1997)

36)Said, A./ Haddad, R./ Stein, R./ Lerma, E., Thrombotic thrombocytopenic purpura, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278278/>

(October 2014)

37)Bateman, D.N./ Dyson, E.H., Quinine toxicity, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548270/>

(1986)

38)Kluska, M./Marcinick-Kluska, A./Prukala, P./ Prukala, W., Analytics of Quinine and Deravatives, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25831406/>

(2016)

39)Humphreys, B./ Sharman, J./ Henderson, P.W./Clarck, J.W./ Marks, P.W./ Rennke, H.G./Zhu, A.X./ Magee, C.C., Gemcitabine-assosiated thrombotic microangiopathy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197810/>

(15 June 2004)

40)Gosain, R./ Gill, A./ Fuqua, J./ Volz, L.H./ Knable, M.R./ Bycroft, R./ Seger, S./ Rios, J./ Chao, J-H., Gemcitabine and carfilzomib induced thrombotic microangiopathy: eculizumab as a life-saving treatment, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225827/>

(9 October 2017)

41)Paul, C./ Garat, H., [Cyclosporine], στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22137622/>

(29 October 2011)

42) Venkataramanan, R./ Swaminathan, A./ Prasad, T./ Jain, A./ Zuckerman, S./ Warty, V./ McMichael, J./ Lever, J./ Burckart, G./ Starzl, T., Clinical pharmacokinetics of tracomilus, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8787947/>

(December 1995)

43) Gracia, P.V., [HELLP syndrome], στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26016316/>

(January 2015)

44) Patwardhan, V.B., Eclampsia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7658039/>

(February 1995)

45) Pereira, C.S./ Miranda, C./ Libero, G./ Mori, L./ Macedo, M.F., Globotriaosylceramide inhibits iNKT-cell activation in a CD1d-dependent manner, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426881/>

(February 2016)

46) Cody, E.M./ Dixon, B.P., Hemolytic Uremic Syndrome, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30454746/>

(February 2019)

47) Warkentin, T.E., Platelet-activating anti-PF4 disorders: An overview, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35512902/>

(April 2022)

48) Lee, G.M./ Arepally, G.M., Heparin-induced thrombocytopenia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24319250/>

(2013)

49)Liu, L., Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and FC-fusion proteins, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872915/>

(June 2015)

50)McKeage, K./ Plosker, G.L., Argatroban, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11324681/>

(2001)

51)National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Liver-Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet], στο:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548750/>

(3 January 2018)

53)Wakentin, T.E./ Greinacher, A./ Koster, A., Bivalirudin, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449412/>

(May 2008)

54)Acostamadiedo, J.M./ Iyer, U.G./ Owen, J., Danaparoid sodium, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11249517/>

(May 2000)

55)Zhang, Y./ Zhang, M./ Tan, L./ Pam, N./ Zhang, L., The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030756/>

(2019)

56) Wells, P.S./ Holbrook, A.M./ Crowther, N.R./ Hirish, J., Interactions of warfarin with drugs and food, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7944078/>

(November 1994)

57)Faneles-Belasio, E./ Raimondo, M./ Syligoi, B./ Butto, S., HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348614/>

(2010)

58)Benskey, M.T./ Manfredsson, F.P., Lentivirus Production and Purification, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611582/>

(2016)

59)Lech, P./ Somia, N.J., Retrovirus vectors, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18391583/>

(2008)

60)Nowacka, M./ Nowack, E./ Czarnocki-Ciecura, M./ Jackiewicz, J./ Skowronek, K./ Szczepanowski, R./ Wohrl, B./Nowortny, M., Structures of Substrate Complexes of Foamy Viral Protease-Reverse Transcriptase., στα:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232702/>

(25 August 2021)

61)Turner, B.G./ Summers, M.F., Structural biology of HIV, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9878383/>

(January 1999)

62)Centers of Disease Control and Prevention, ABOUT HIV, στο:

<https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>

(30 June 2022)

63) Katsura, M./ Okuhama, A./ Koizumi, Y./ Naokatsu, A./ Yanagawa, Y./ Mizushinma, D./ Aoki, T./ Tsukada, K./ Teruya, K./ Kikushi, Y./ Okai, S./ Watanabe, K., Progressive Cytopenia Developing during Treatment of Cytopenia in a Patient with HIV Infection and Bone Marrow Cryptococcal Infection, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34334563/>

(15 January 2022)

64) Plosa, E.J./ Esbenschade, J.C./ Fuller, P.M./ Weitkamp, J.H., Cytomegalovirus infections, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474112/>

(April 2022)

65) Cohen, J.I., Epstein-Barr virus infection, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944566/>

(17 August 2000)

66) Avsic-Zupanc, T./ Saksida, A./ Korva, M., Hantavirus infections, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750436/>

(April 2022)

67) Revoise, A./ Raoult, D., [An update on rickettsiosis], στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19118963/>

(February 2009)

68) Moi, M.L./ Takasi, T., [Dengue Fever], στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30609456/>

(September 2016)

69) Waterman, S.H./ Gubler, D.J., Dengue fever, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2647259/>

(January-March 1989)

70)Schute, G.E., Ehrlichiosis, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395107/>

(January 2016)

71)Untanu, R.V./ Vajpayee, N., May Hegglin Anomaly, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722981/>

(18 July 2022)

72)Rivers, E./ Worth, A./ Thrasher, A.I./ Burns, S.O., How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864154/>

(May 2019)

73)Paola, J., Paris-Trousseau: evidence keeps pointing to FLI1, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494917/>

(22 October 2015)

74)Lewis, D./ Vaidya, R., Kasabach Merritt Syndrome, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085595/>

(2 October 2022)

75)Go, R.S., Idiopathic cyclic thrombocytopenia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572217/>

(January 2005)

76)Bardek, I./ Milarec-Puretic, V./ Lipozencic, J., Azathioprine in dermatology, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093457/>

(2007)

77)Kam, T./ Alexander, M., Drug-induced immune thrombocytopenia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25134884/>

(October 2014)

78) Vayne, C./ Guery, E.A./ Rollin, J./ Balgo, T./ Peterman, R./ Gruel, Y., Pathology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668640/>

(July 2020)

79) Koornsta, J.J./ Loualidi, A./ Vries, C.J., Triclopidine-induced thrombocytopenia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10079682/>

(February 1999)

80) Dautaj, A./ Krasi, G./ Bushati, V./ Precone, V./ Gheza, M./ Fioretti, F./ Sartoti, M./ Constani, A./ Benedetti, S./ Bertelli, M., Hereditary Thrombophilia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577252/>

(September 2019)

81) Campello, E./ Spiezia, L./ Adamo, A./ Simioni, P., Thrombophilia factors and prevention, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773075/>

(March 2019)

82) Kujovich, J.L., Factor V Leiden thrombophilia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21116184/>

(January 2011)

83) Hamasaki, N./ Kuma, H./ Tsuda, H., Activated protein C anticoagulant system dysfunction and thrombophilia in Asia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301217/>

(January 2013)

84)Dinarvand,P,/ Moser, K.A., Protein C Defeciency, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702334/>

(October 2019)

85)Kate, M.K./ Meer, J., Protein S deficiency: a clinical perspective, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18479427/>

(November 2008)

86)Wang, F./ Zhang, G./ Lu, Z./ Geurts, A.M./ Usa, K./ Jacob, H.J./ Cowley, A.W./ Wang, N./ Liang, M., Antithrombin III/ SerpinC1 insufficiency exacerbates renal ischemia/ reperfusion injury, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26108065/>

(October 2015)

87)Muller, G., [Acquired antithrombin III defeciency], στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1585693/>

(February 1992)

88)Marciniak, E, Physiology of antithrombin III, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6395294/>

(July-September 1984)

89)Walker, I.D., Congenital thrombophilia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9488784/>

(September 1997)

90)Nguyen, A., Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852421/>

(June 2000)

91) Campello, E./ Spiezia, L./ Adamo, A./ Simioni, P., Thrombophilia, risk factors and prevention, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773075/>

(March 2019)

92) Yang, P./ Kruh, J.N./ Foster, C.S., Antiphospholipid antibody syndrome, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042148/>

(November 2012)

93) Perry, D.J., Hyperhomocysteinemia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10856981/>

(September 1999)

94) Zaric, B.L./ Obradovic, M./ Bajic, V./ Haidara, M.A./ Jovanovic, M./ Isenovic, E.R., Homocysteine and Hyperhomocysteinemia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532755/>

(2019)

95) Greenberg, E.M./ Kled, E.S., Thrombocytopenia, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267279/>

(December 2013)

96) Pratt, H.P., Platelets and pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3790116/>

(April 1986)

97) Valera, M.C./ Parant, O./ Vayssiere, C./ Arnal, J.F./ Payrastre, B., Physiology and pathologic changes of platelets in pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20873962/>

(2010)

98)Dockree, S./ Shine, B./ Pavord, S./ Impey, L./ Vatish, M., White blood cells in pregnancy: reference intervals for before and after delivery, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34826802/>

(December 2021)

99)Bremme, K.A., Haemostatic changes in pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12763484/>

(June 2003)

100)Dudding, T.E/ Attia, J., Maternal factor V Leiden and adverse pregnancy outcome: deciding whether or not to test, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21854123/>

(July 2012)

101)Dalaker, K./ Prydz, H., The coagulation factor VII in pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6607066/>

(February 1984)

102)Regoeczi, E./ Hobbs, K.R., Fibrinogen turnover in pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4979688/>

(1969)

103)Cines, D.B./ Levine, L.D., Thrombocytopenia in pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637667/>

(November 2017)

104)Subtil, S.F.C./ Mendes, J.M.B./ Areia, A.L.F.A/ Moura, J.P.A.S., Update on Thrombocytopenia in Pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348401/>

(December 2020)

105) Eslick, R./ McLintock, C., Managing ITP thrombocytopenia in pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296105/>

(2020)

106)Hovinga, J.A.K./ Coppo, P./ Lammle, B./ Moake, J.L./ Miyata, T./ Vanhoorelbeke, K., Thrombotic thrombocytopenic purpura, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382967/>

(April 2017)

107)Scully, M., Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27648610/>

(October 2016)

108)Lindholff-Last, E./ Bauersachs, R., Heparin-induced thrombocytopenia-alternative anticoagulation in pregnancy and lactation, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12420239/>

(October 2002)

109)Sebitloane,H.M., Thrombocytopenia during pregnancy in women with HIV infection receiving no treatment, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821906/>

(5 January 2016)

110)Samfireag, M./ Potre, C./ Potre, O./ Tudor, R./ Hoinoiu, T./ Anghel, A., Approach to Thrombophilia in Pregnancy- A Narrative Review, στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35630108/>

(23 May 2022)

111) Voicu, N.L./ Bohiltea, R.E./ Berceanu, S./ Busuioc, C.J./ Rosu, G.C./ Paitici, S./ Istrate-Ofiteru, A.M./ Berceanu, C./ Ditescu, D., Evaluation of placental vascularization in thrombophilia and intrauterine growth restriction (IUGR), στο:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544798/>

(April-June 2020)