

Αιμορραγικές διαθέσεις

Μαριάννα Πολίτου

Αιματολόγος

Επ. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Διευθύντρια Ν.Υ. Αιμοδοσίας- Αιματολογικού
Εργαστηρίου ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ Νοσοκομείο

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΗ

(ΑΜΕΣΩΣ)

ΣΥΓΚΟΛΛΗΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

(ΔΕΥΤΕΡΟΛΕΠΤΑ)

ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

(ΛΕΠΤΑ)

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

**ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΠΗΞΗΣ**

ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΥΣ

(ΛΕΠΤΑ)

ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

**ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ**

(ΛΕΠΤΑ)

ΛΥΣΗ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΥ

(ΩΡΕΣ)

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ (οι 5 συμπρωταγωνιστές)

- ΑΓΓΕΙΑ
- ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ
- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΗΞΕΩΣ
- ΦΥΣΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ
- ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΗ

(ΑΜΕΣΩΣ)

ΣΥΓΚΟΛΛΗΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

(ΔΕΥΤΕΡΟΛΕΠΤΑ)

ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

(ΛΕΠΤΑ)

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

**ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΠΗΞΗΣ**

ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΥΣ

(ΛΕΠΤΑ)

ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

**ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ**

(ΛΕΠΤΑ)

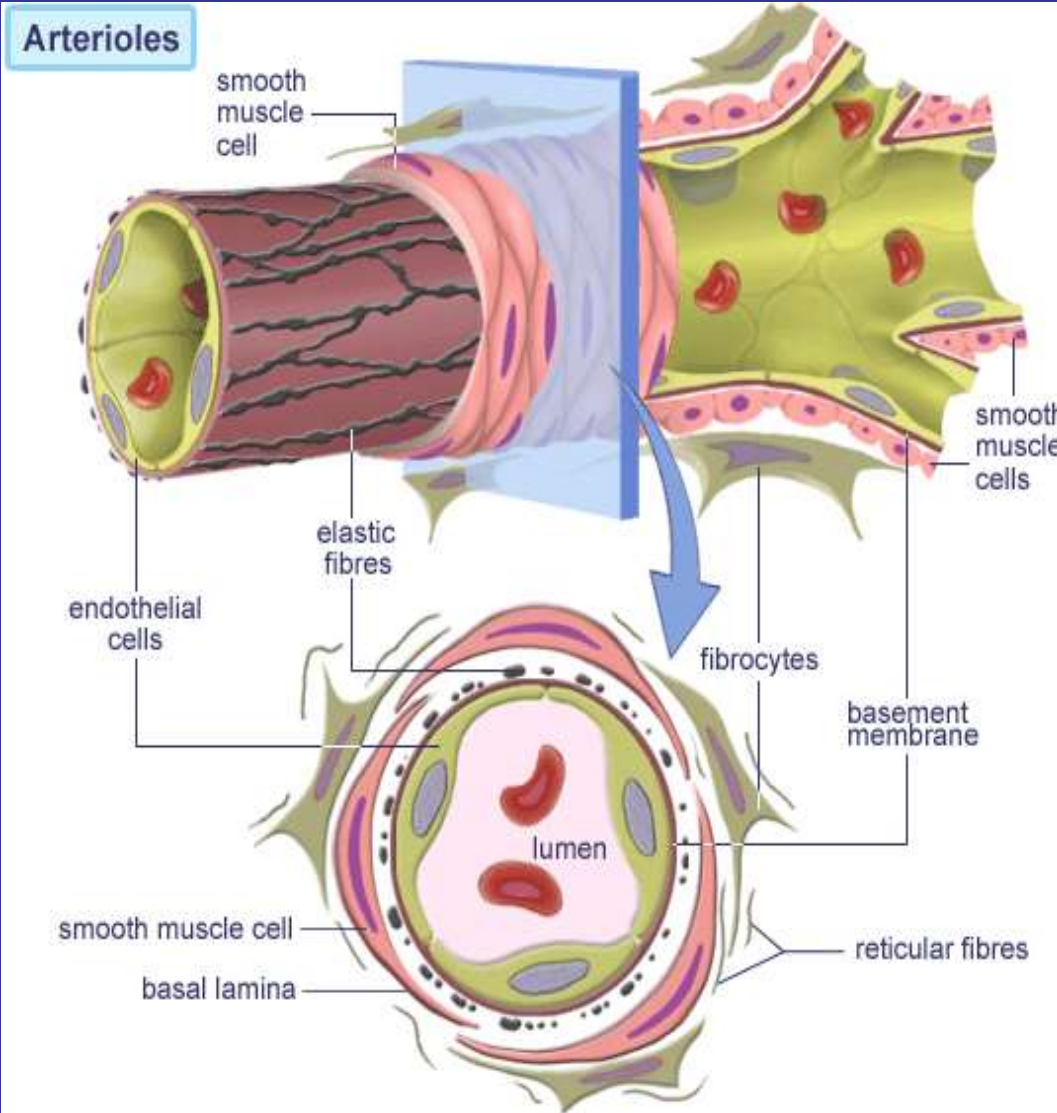
ΛΥΣΗ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΥ

(ΩΡΕΣ)

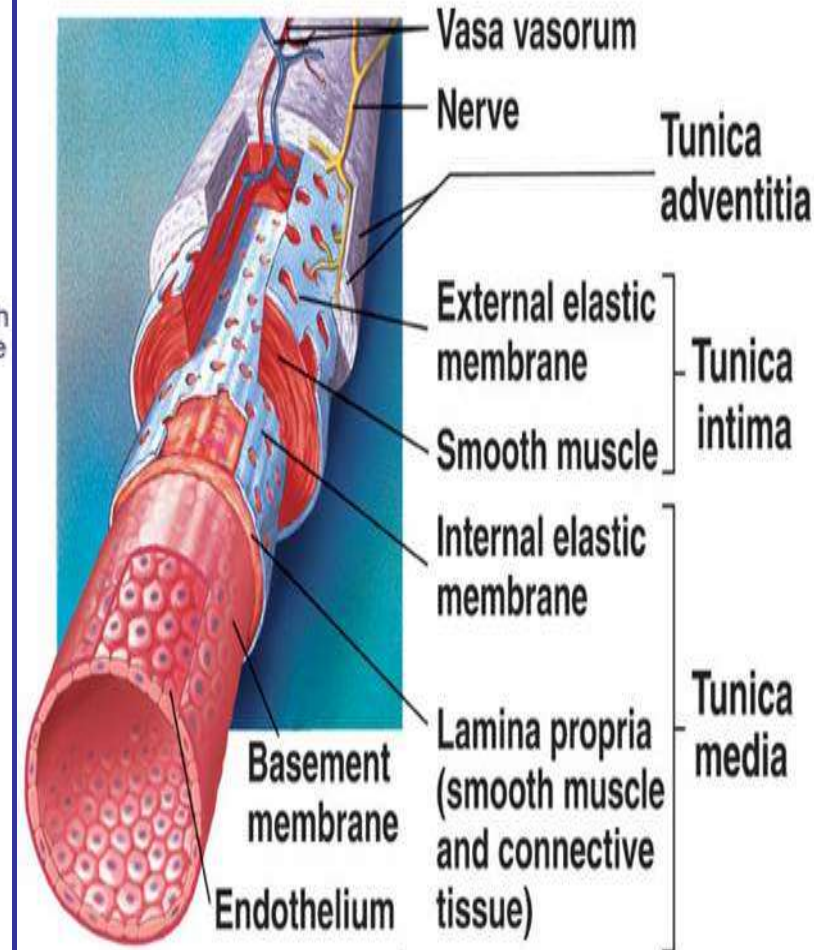
Πρωτογενής Αιμόσταση

- Αγγειοσύσπαση
- Προσκόλληση των ΑΜΤΠ
- Αντίδραση απελευθέρωσης
- Συσώρευση των αιμοπεταλίων

Wall Structures of Veins, Arteries, Arterioles and Capillaries



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Αγγειοσύσπαση

Αγγειοχάλαση

Θρομβοξάνη

Ενδοθηλίνη

Αγγειοτενσίνη

Προσταγλανδίνες

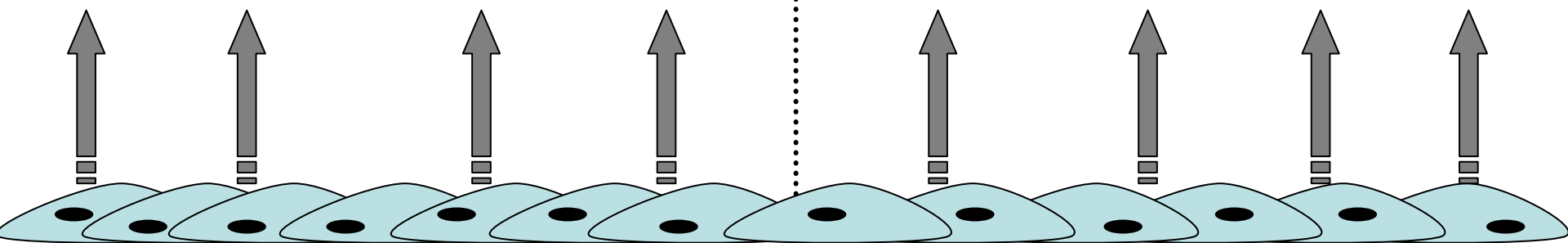
Κολλαγόνο

PGI2

Μιμητές
ηπαρίνης

EDFR
NO

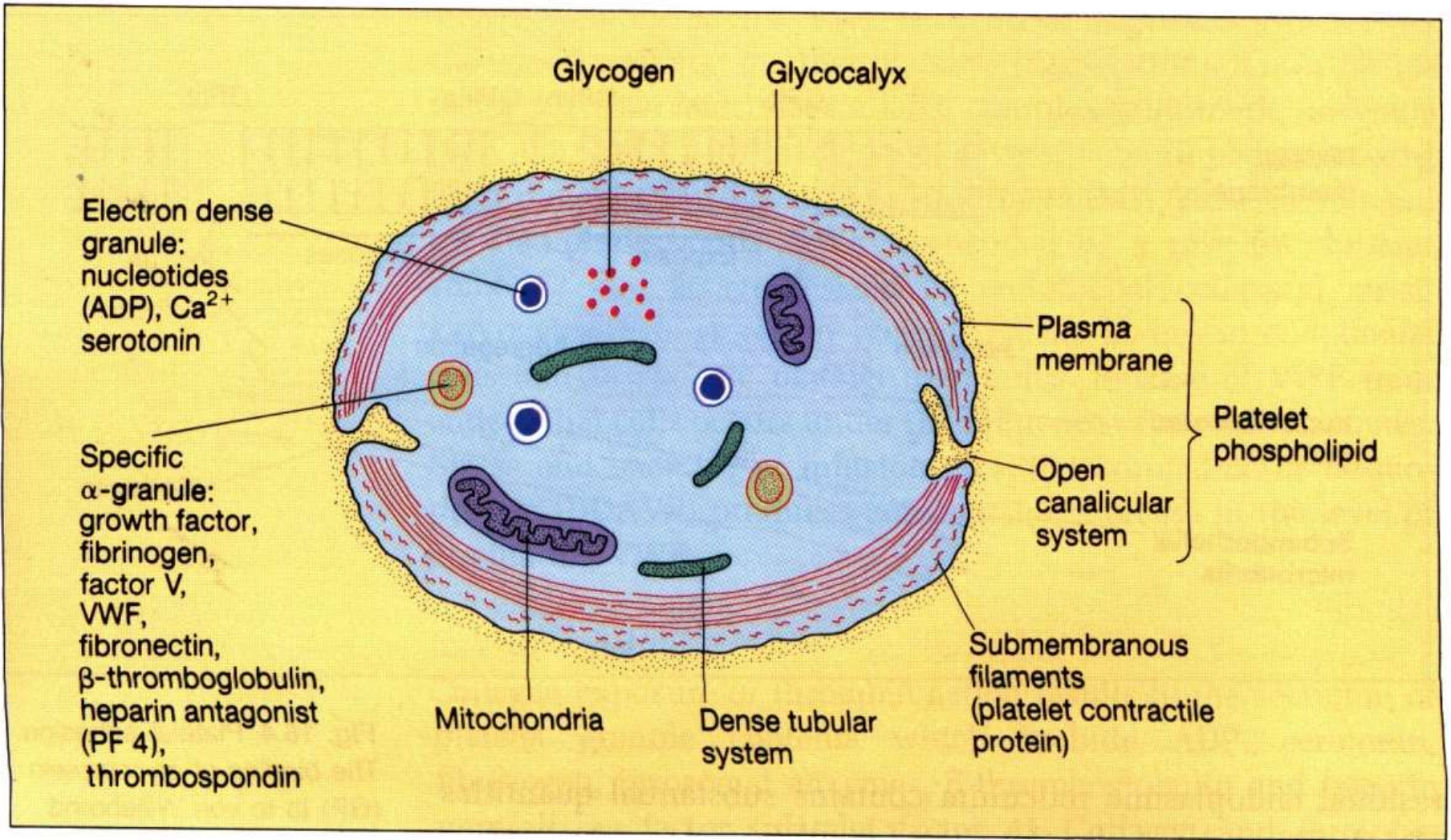
EPI



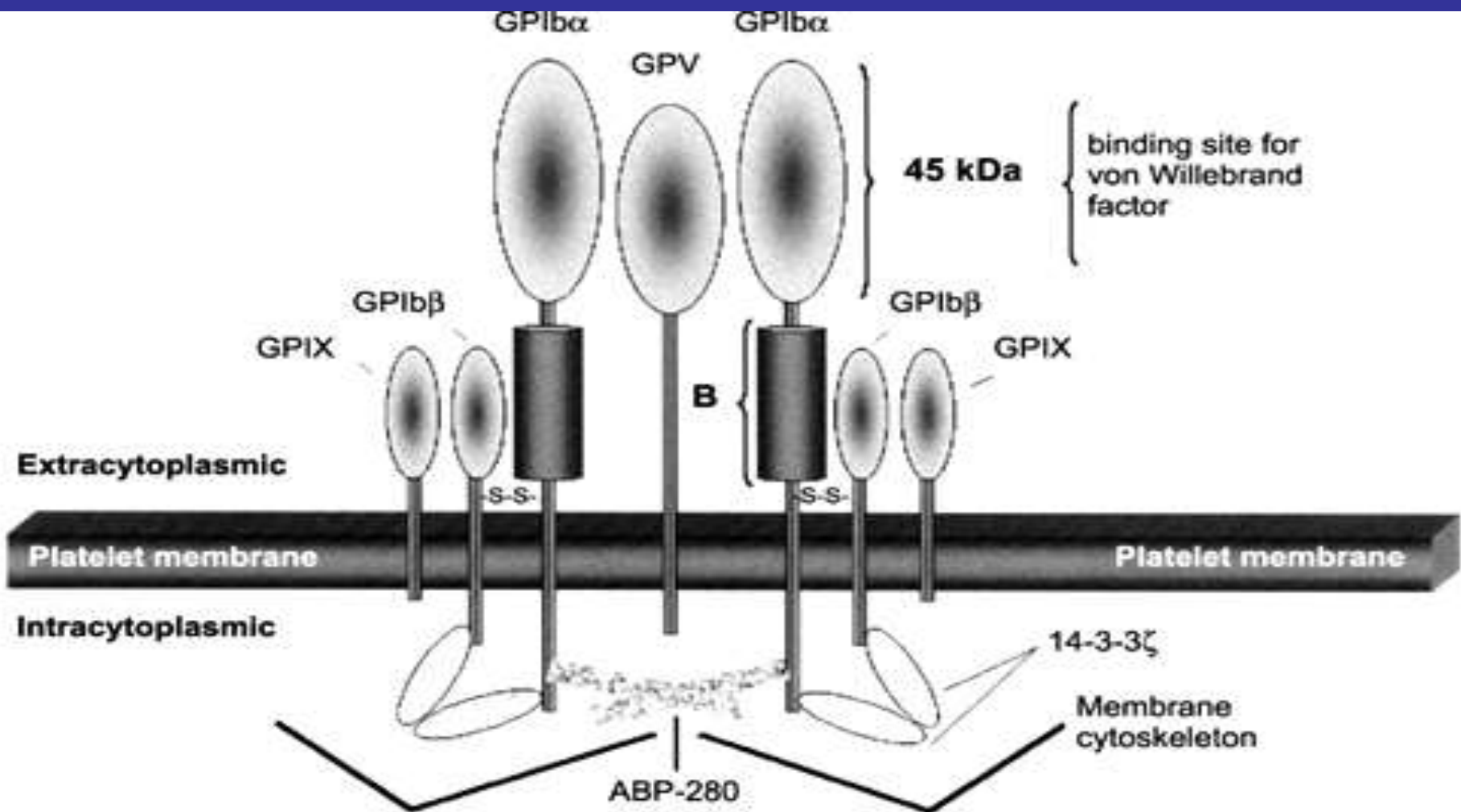
ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

Υπενδοθήλιο

- vWF,
- κολλαγόνο,
- φιβρονεκτίνη,
- θρομβοσπονδίνη,
- λαμινίνη,
- βιτρονεκτίνη,
- ινωδογόνο,
- ιστικός παράγων)



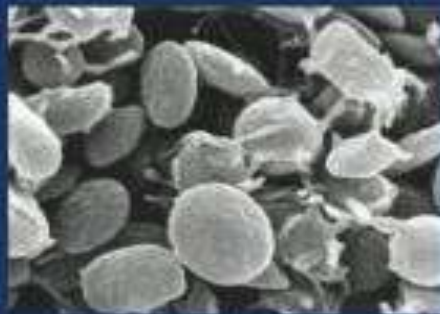
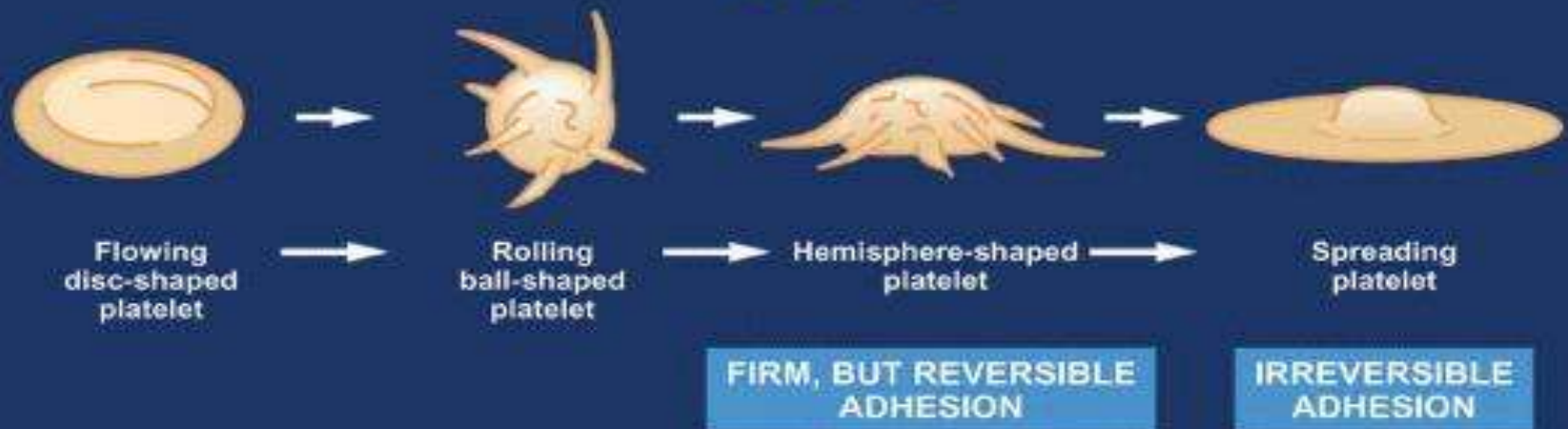
Diagrammatic representation of the ultrastructure of platelets.
 ADP, adenosine diphosphate;
 PF, platelet factor; VWF, von Willebrand factor.



GP designation	HLDA Designation	Adhesion molecule family	Ligand(s)	Associated biological functions
GPIb-IX	CD42b/CD42a	Leucin-rich glycoprotein	Von Willebrand Factor	Adhesion to subendothelium
GPIa-IIa	CD49b/CD29	Integrins (VLA-2)	Collagen	-
GPIc-IIa	CD49e/CD29	Integrins (VLA-5)	Fibronectin and invasin	-
GPIc'-IIa	CD49f/CD29	Integrins (VLA-6)	Laminin	-
GPIIa'	CD31	PECAM-1	-	-
GPIV	CD36	-	Thrombospondin	-
GPIIb-IIIa	CD41/CD61	Integrins	Fibrinogen Von Willebrand Factor	Aggregation
GMP-140	CD62P	P-selectin	-	Stabilization of aggregation



Platelet Aggregation



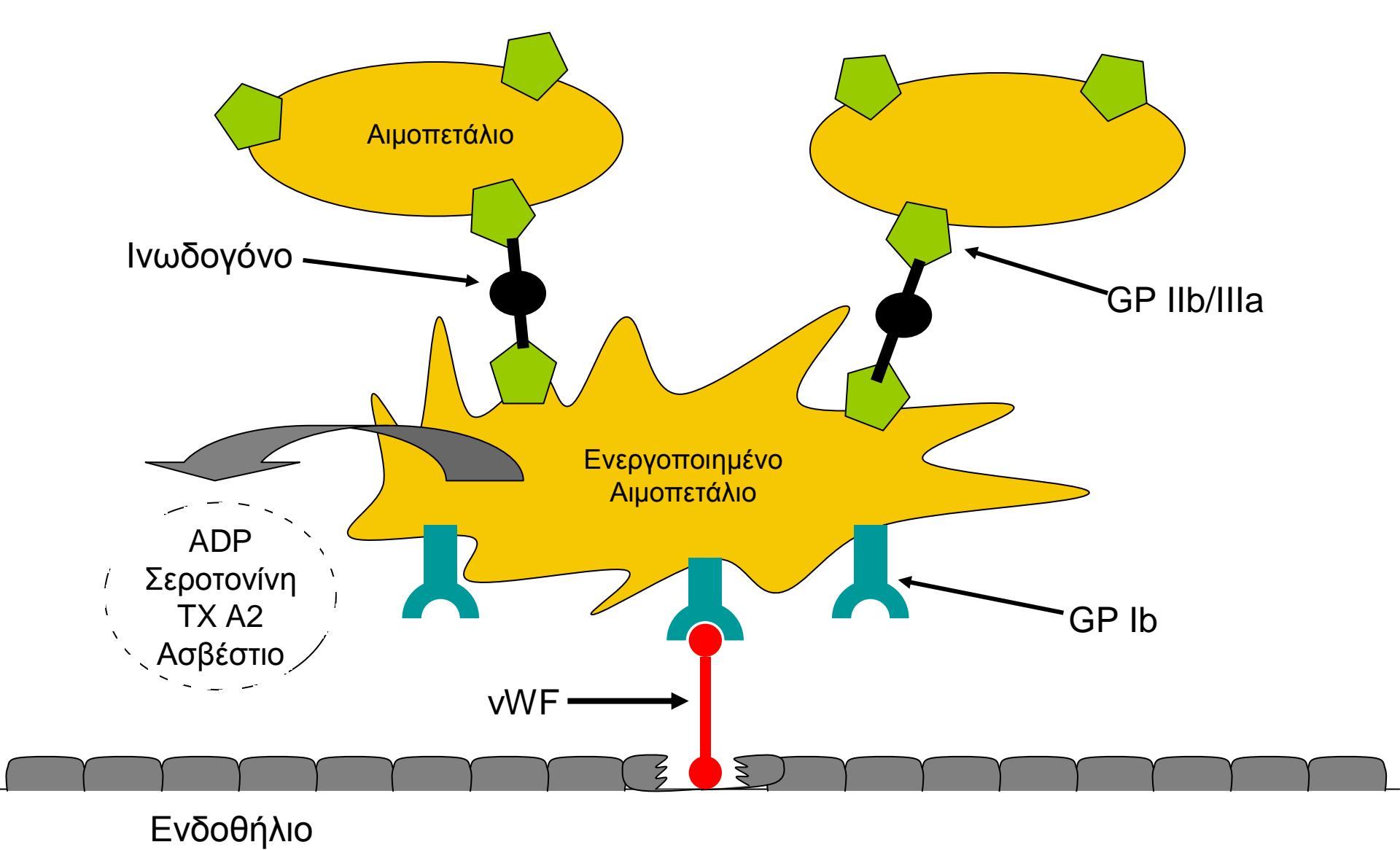
Scanning electron micrograph of discoid, dormant platelets

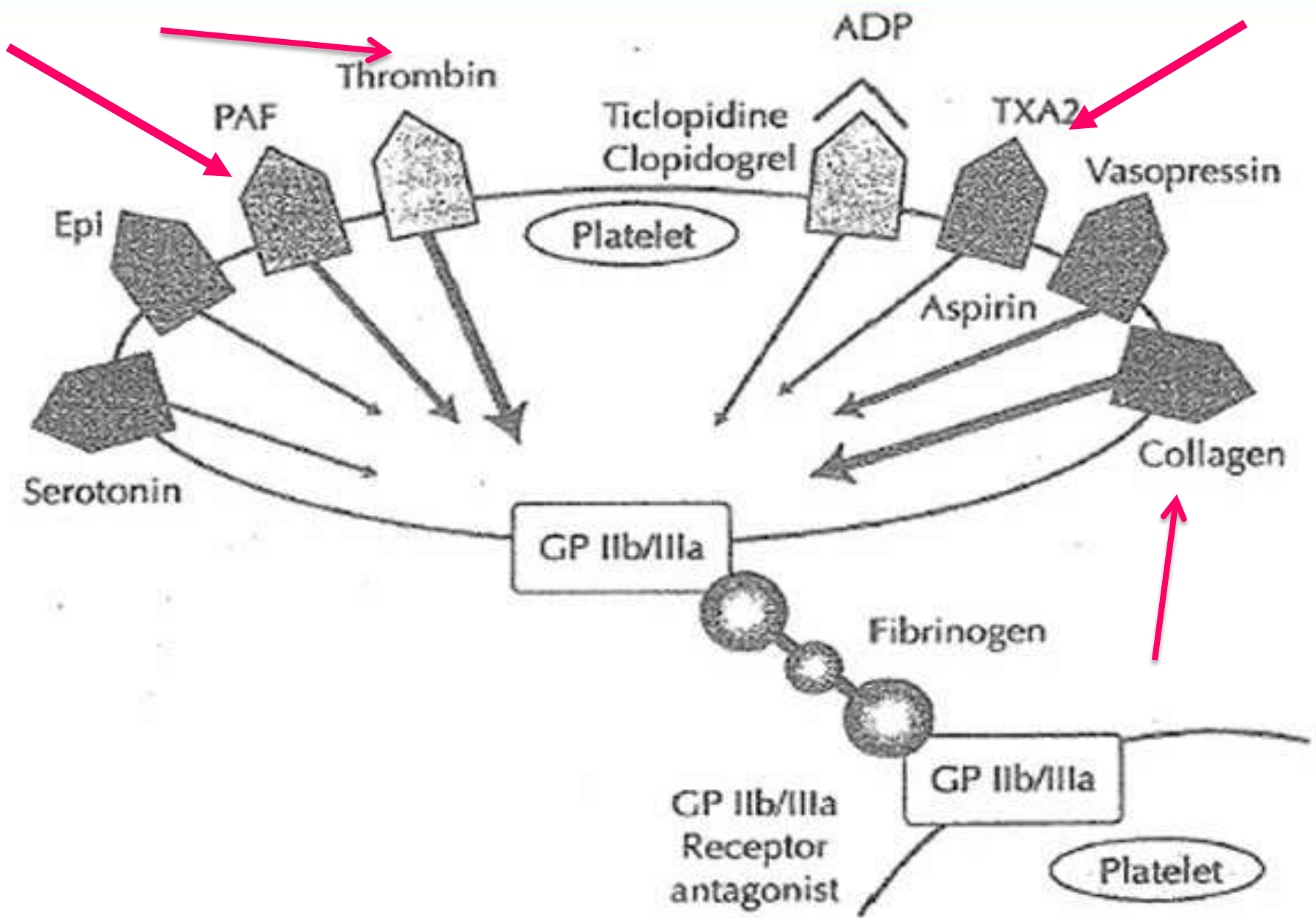


Activated, aggregating platelets illustrating fibrin strands

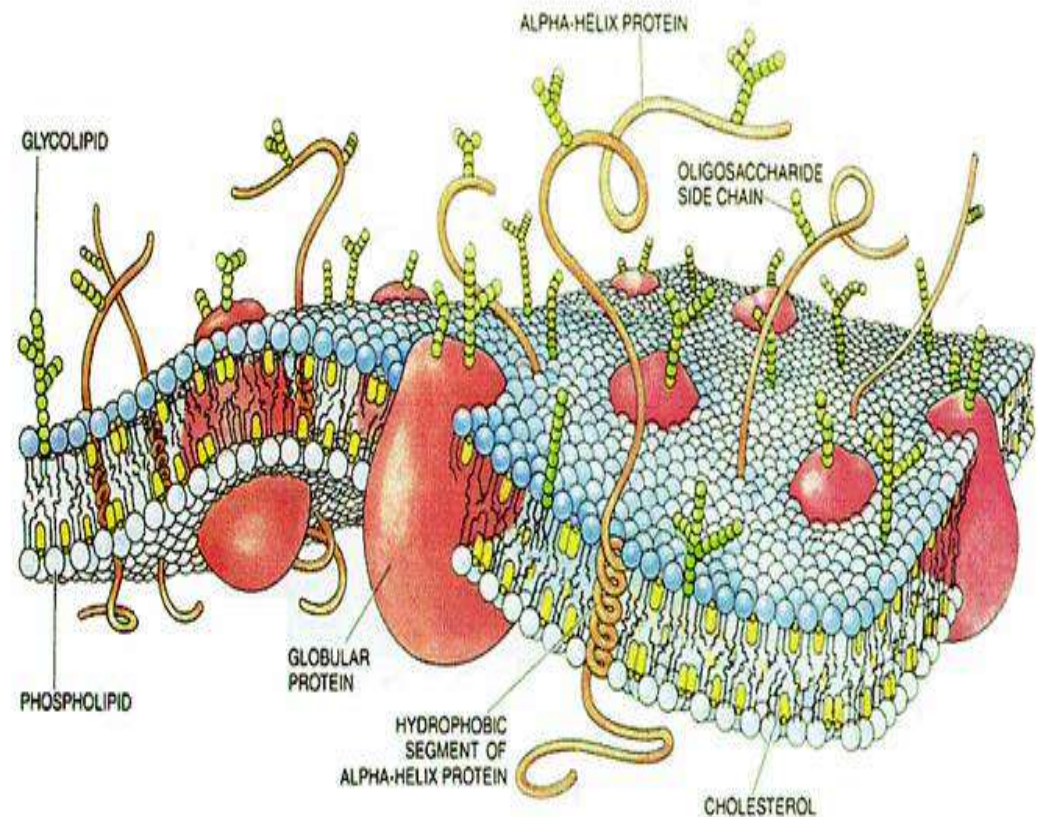
Adapted from: Kuwahara M *et al.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 329–34.

reach
Research in
Cardiovascular Health





- Τα ΑΜΤΠ δεν δείχνουν προσηκτικά φωσφολιπίδια στο εξωτερικό τους. Τα φωσφολιπίδια βρίσκονται στο εσωτερικό της μεμβράνης. Γίνονται προσβάσιμα με
 - α) τη διάσπαση των ΑΜΤΠ (μηχανική ή ωσμωτική
 - β) flip-floppers μεμβράνης
- Κυρίως φωσφατιδυλοσερίνη.
- Το ερέθισμα είναι μικρές ποσότητες κολλαγόνου και θρομβίνη



Ενεργοποίηση των ΑΜΤΠ

- Αλλαγή του σχήματος
- Αλλαγή της δομής της μεμβράνης
- -αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια
- Ποσότητα γλυκοπρωτεϊνών και συγγένειά τους με τους προσδέτες .
- Αντίδραση απελευθέρωσης



- Περιφερική ζώνη: υπεύθυνη για την προσκόλληση και τη συσσώρευση
 - Γλυκοκάλυκας, κυτταροσκελετός, μεμβράνη.
 - Παράγοντες πήξης που έχουν απορροφηθεί στην επιφάνεια I, V, VIII, XI, XII,
 - Υποδοχείς για ADP, thrombin, vWF, collagen, fibrinogen, fibrin, fibronectin, epinephrine, PAF, thrombospondin, **thromboxane A2**, prostacyclin, epinephrine, serotonin and glycosyl transferase.

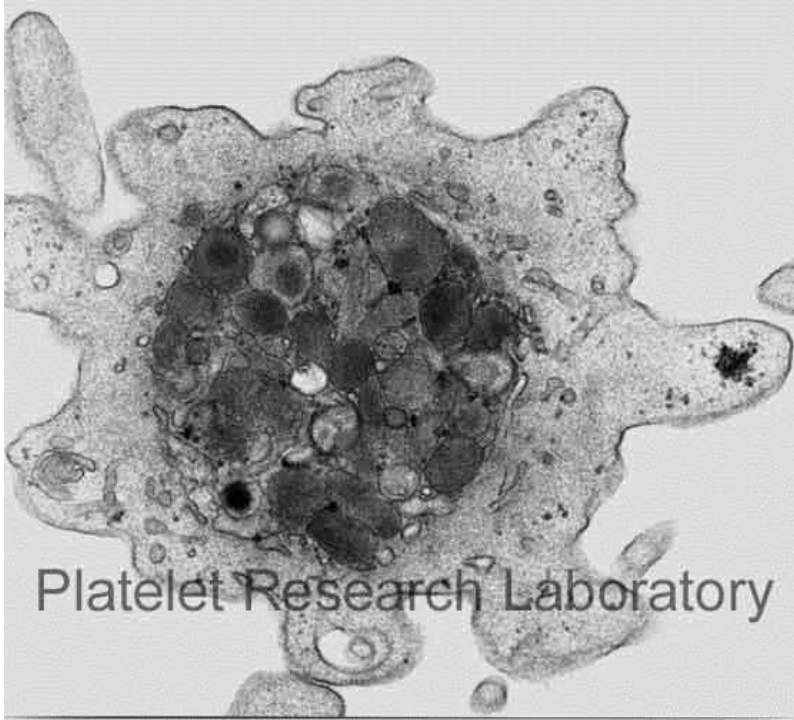
- Sol-Gel zone: responsible for contraction and support microtubule system. Contains

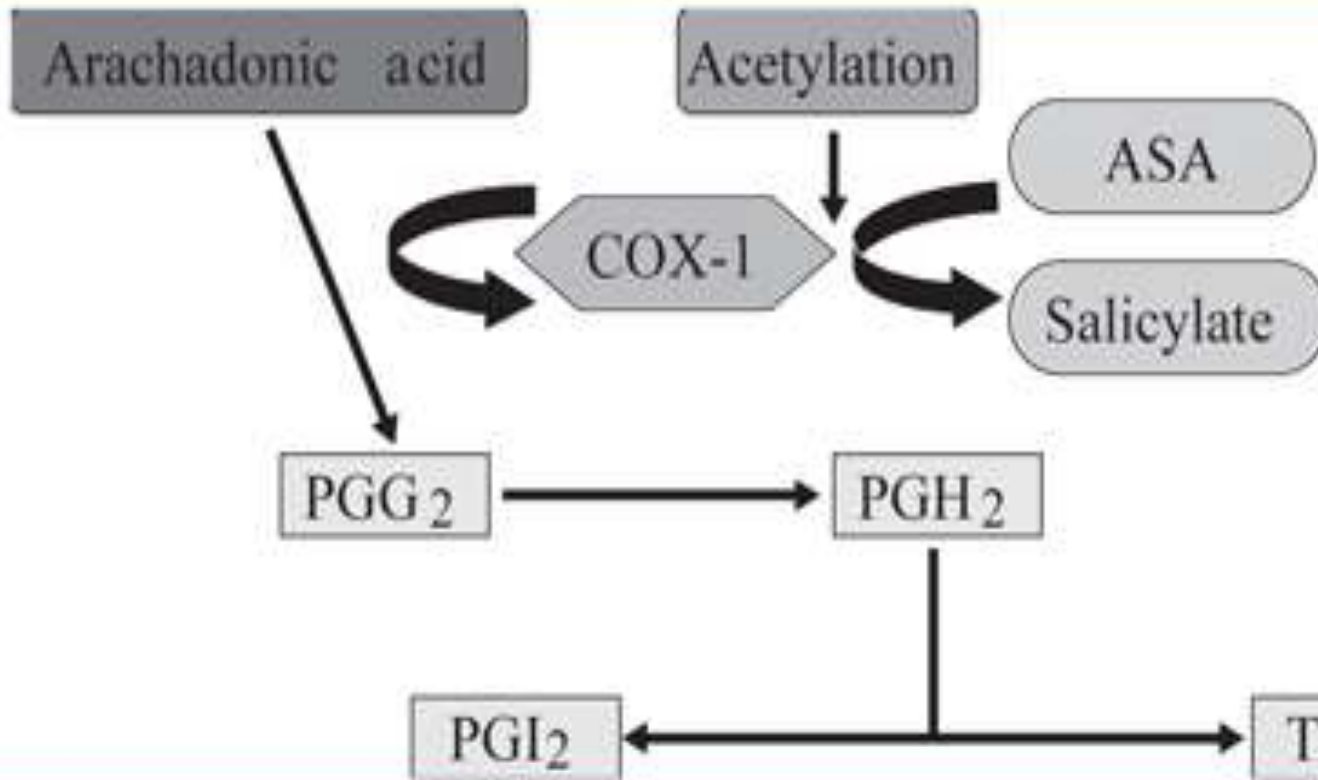
- Ζώνη των οργανιδίων

- dense body system, non-metabolic the connecting system called the open canalicular system and the dense tubular system.

- **ADP, serotonin**, catecholamines, calcium,

- alpha granules; platelet factor 4, platelet mitogenic factor, fibrinogen, beta thromboglobulin, lysosomal granules, mitochondria and glycogen granules.





Source: Pharmacotherapy © 2005 Pharmacotherapy Publications

Προστακυκλίνη

A) αναστέλλει τη συσώρευση των ΑΜΠ

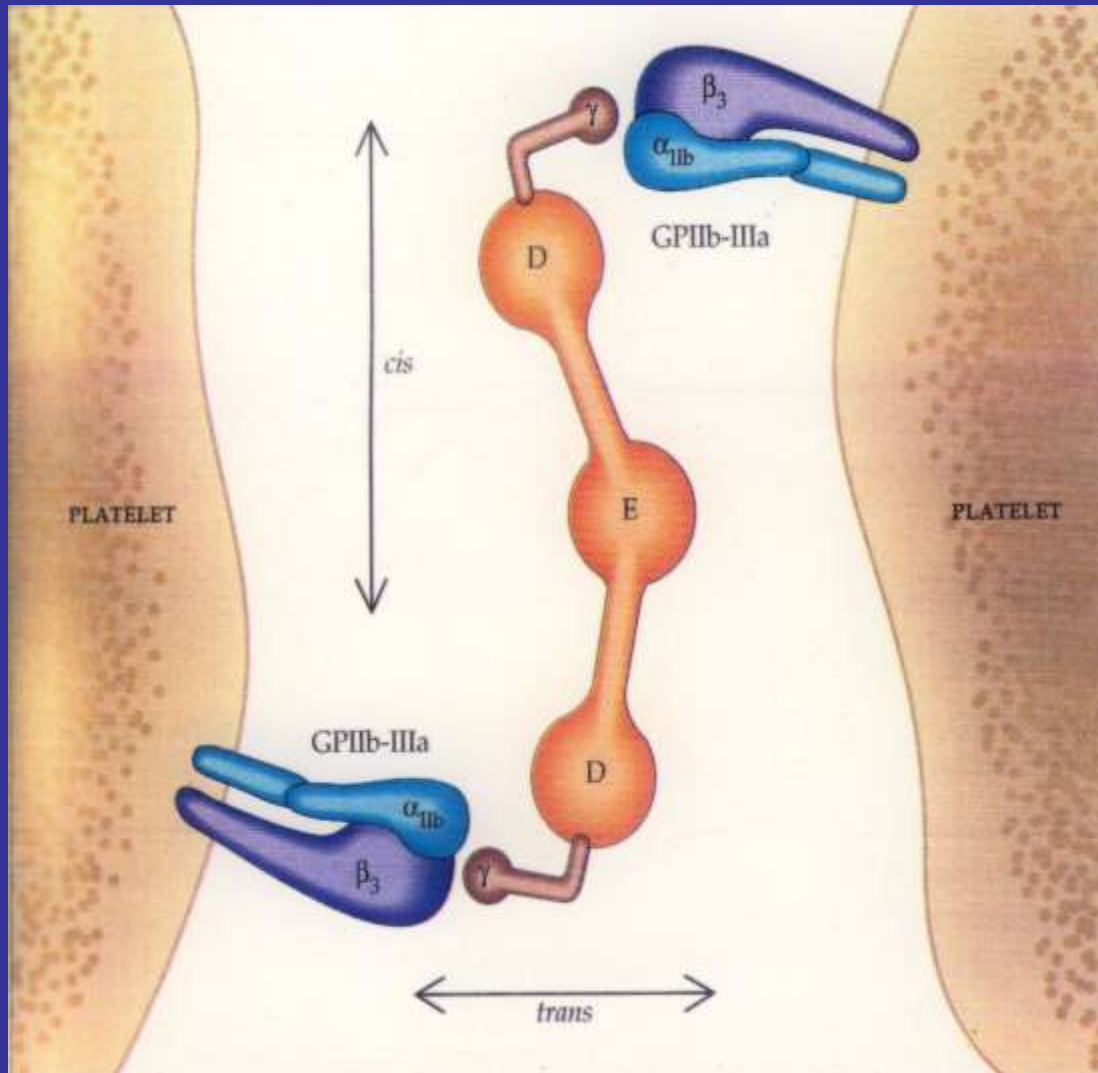
B) Αγγειοδιαστολή

Θρομβοξάνη

A) Προάγει τη συσώρευση των ΑΜΠ

B) Αγγειοσύσπασση

GP1Ib/IIIa



- Διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, που ανήκει στην κατηγορία των ιντεγκρινών ($\alpha_{IIb}\beta_3$) και αποτελεί μόριο προσκόλλησης
- Ανευρίσκεται στα αιμοπετάλια και στα μεγακαρυοκύτταρα

Αιμοπετάλια

ADP
TXA₂

PGI₂

Προσκόλληση αιμοπεταλίων στο υποενδοθήλιο

Ενδογενής οδός της πήξης

Θρομβίνη

Εξωγενής οδός της πήξης

TF

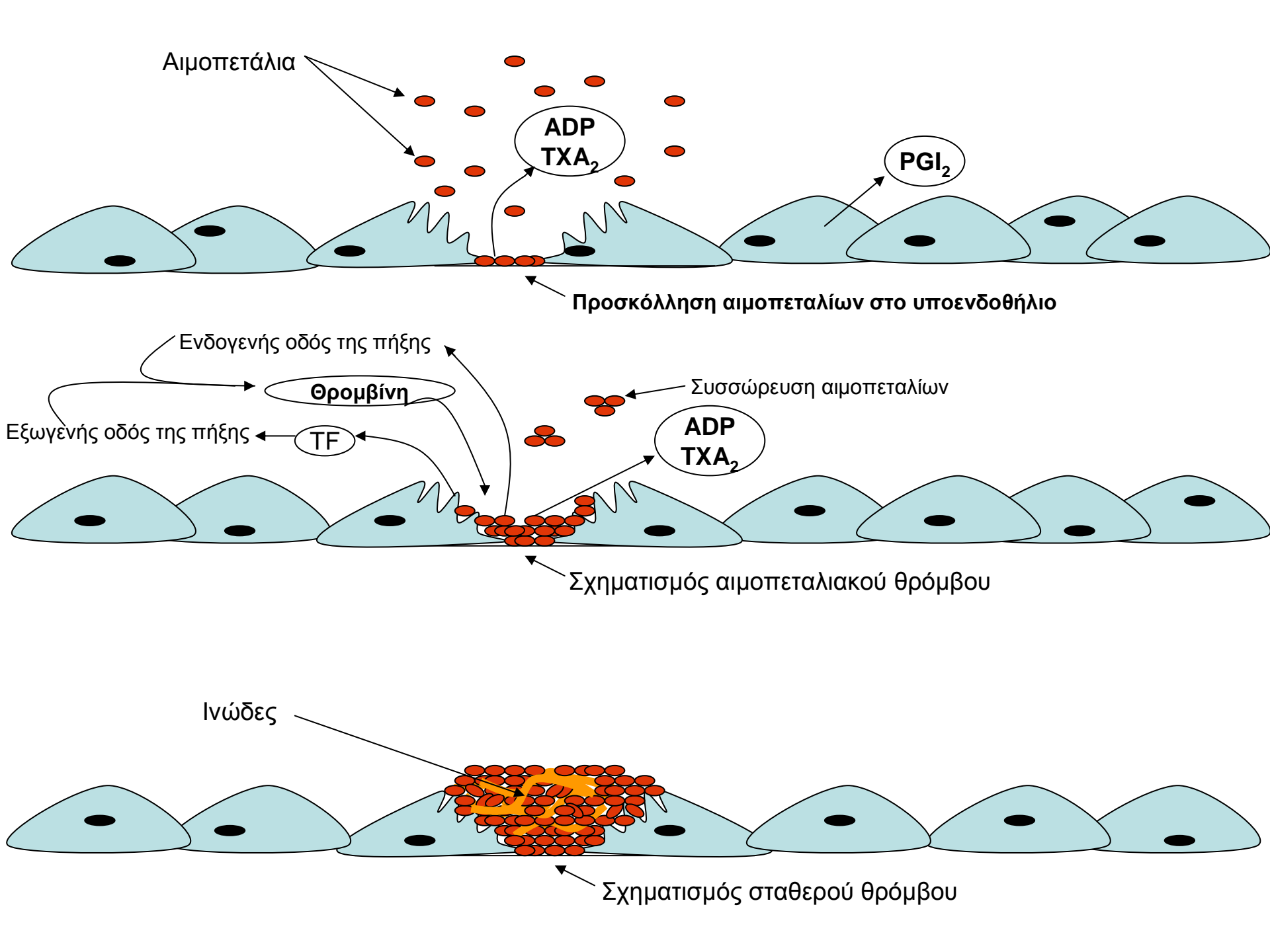
Συσσώρευση αιμοπεταλίων

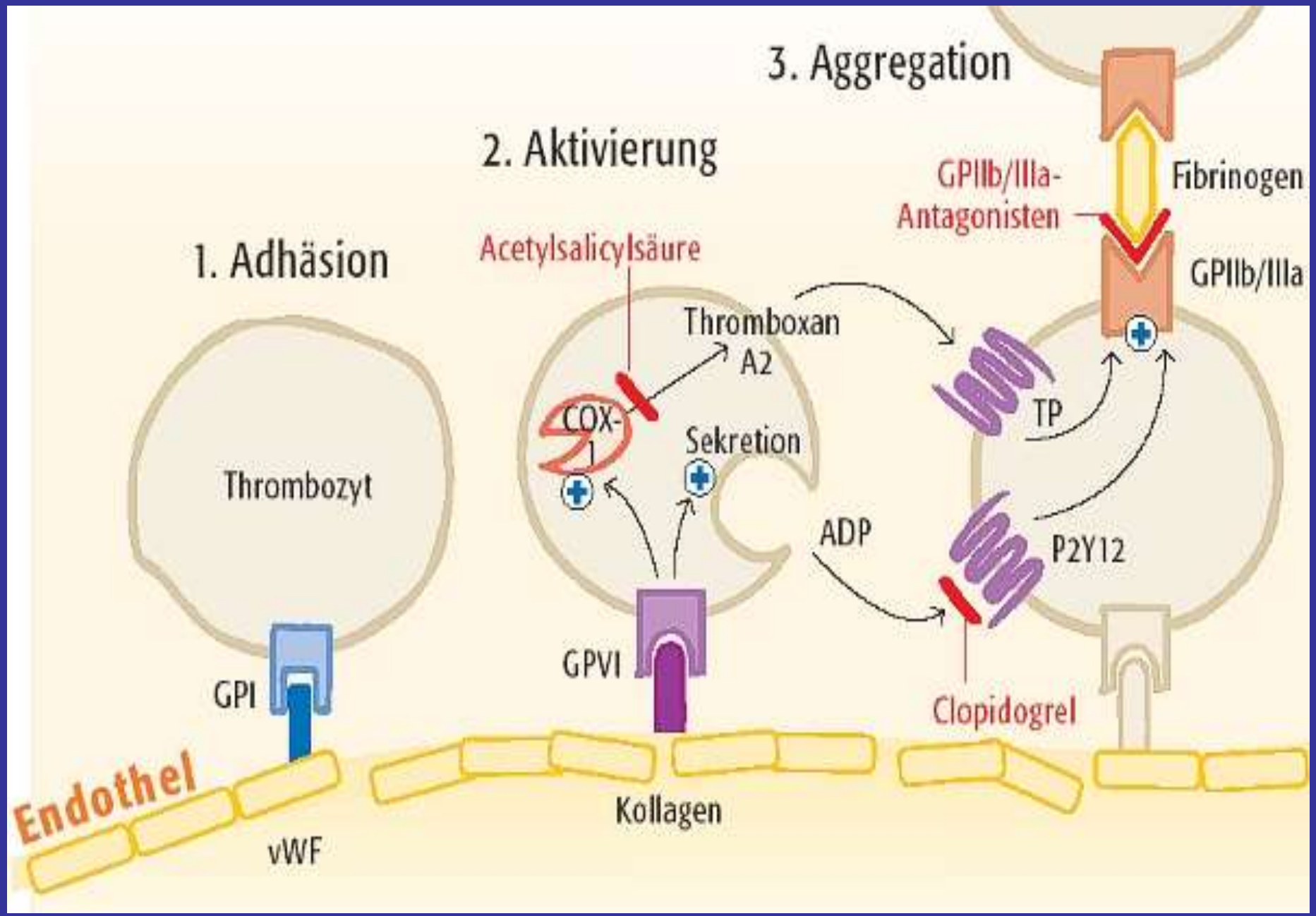
ADP
TXA₂

Σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου

Ινώδες

Σχηματισμός σταθερού θρόμβου





Δευτερογενής Αιμόσταση

Οι παράγοντες πήξης είναι πρωτεΐνες εκτός από το ασβέσιο και τα φωσφολιπίδια των ΑΜΤ.

Οι συμπαράγοντες είναι πρωτεΐνες που επιταχύνουν τις αντιδράσεις.

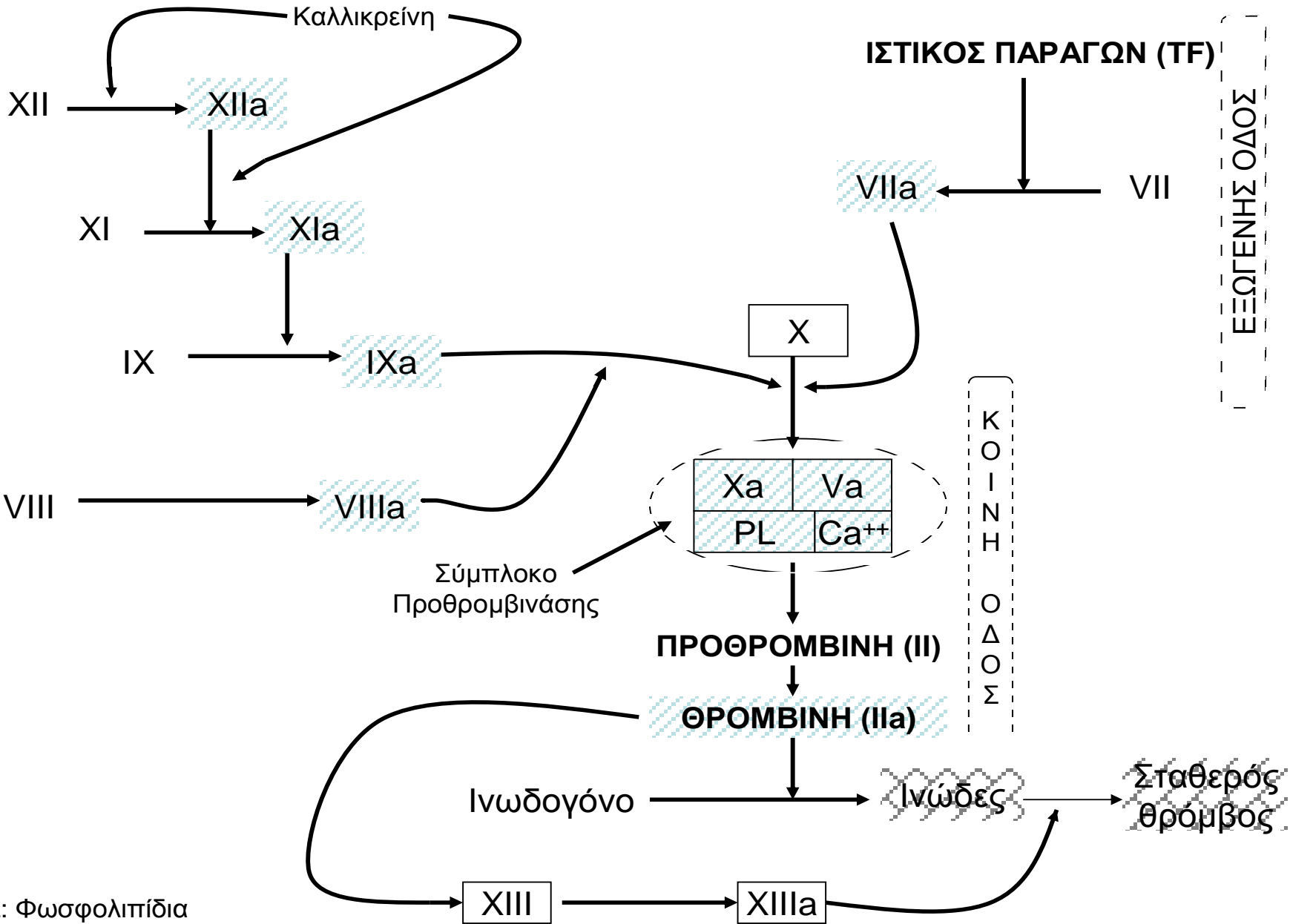
.

- Οι πρωτεάσες της σερίνης ή ενδοπεπτιδάσες της σερίνης είναι πρωτεάσες (ένζυμα που κόβουν πεπτιδικούς δεσμούς στις πρωτεΐνες στις οποίες ένα από τα αμινοξέα στο ενεργό κέντρο είναι μια σερίνη
- Ανευρίσκονται σε ζευγάρι με τους αναστολείς που εμποδίζουν τη λειτουργικότητά τους όταν δεν χρειάζονται πια.

ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ

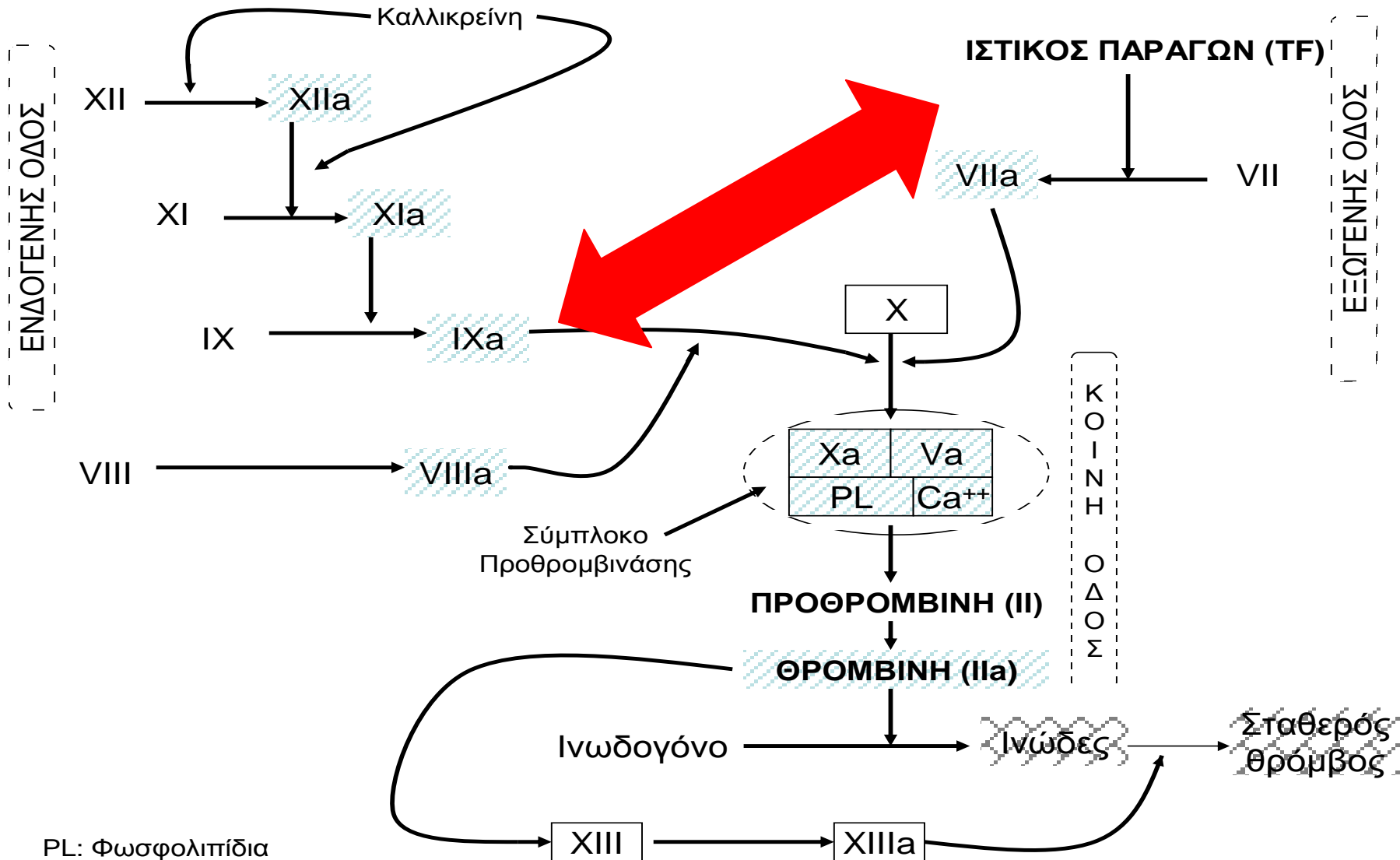
ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ

ΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ (TF)

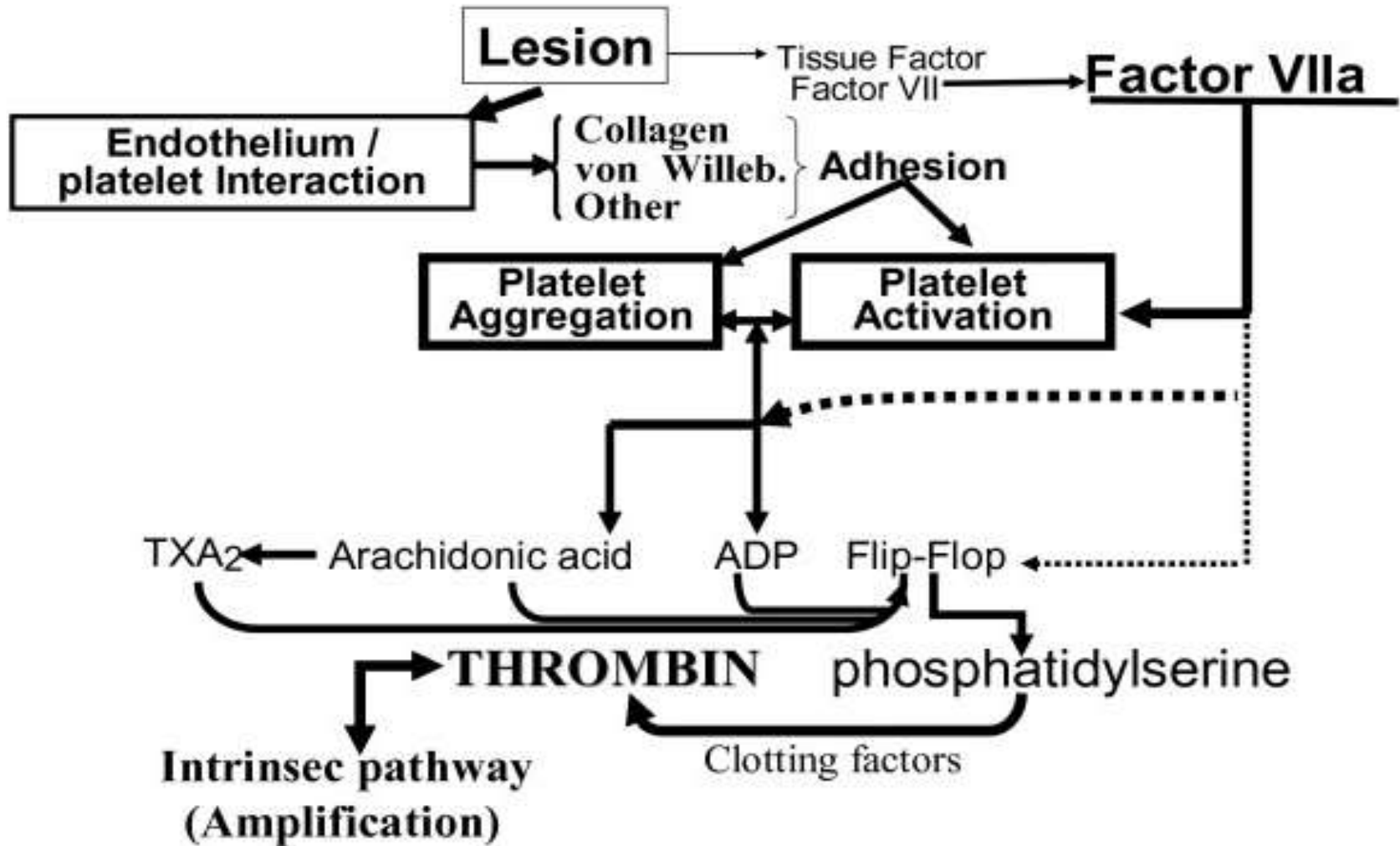


PL: Φωσφολιπίδια

Αλληλεπίδραση ενδογενούς-εξωγενούς



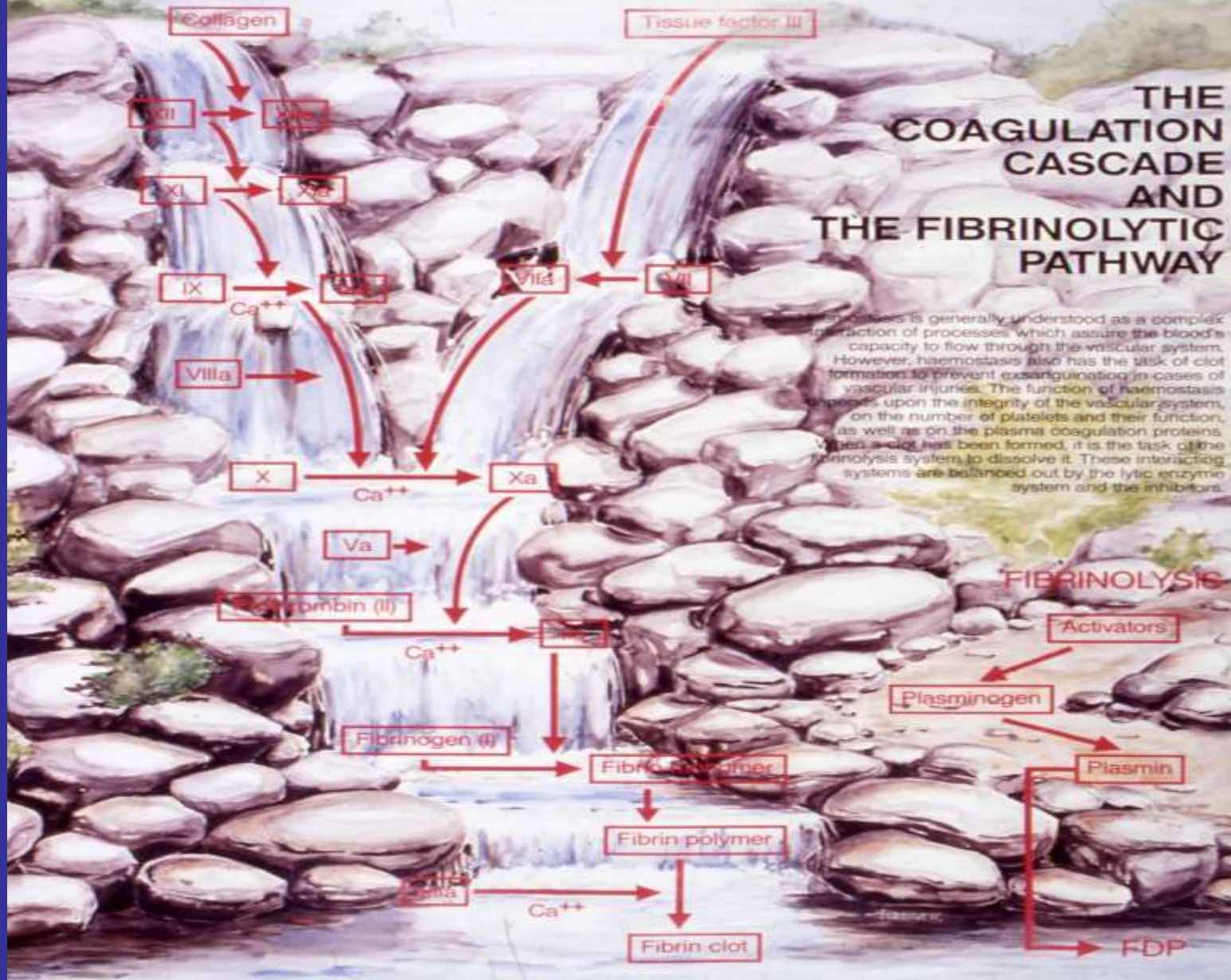
Αλληλεπίδραση πρωτογενούς- δευτερογενούς



INTRINSIC PROCESS

EXTRINSIC PROCESS

THE COAGULATION CASCADE AND THE FIBRINOLYTIC PATHWAY

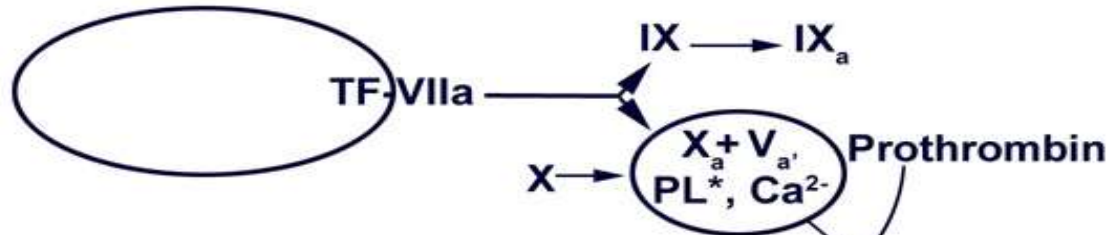


Haemostasis is generally understood as a complex interaction of processes which assure the blood's capacity to flow through the vascular system. However, haemostasis also has the task of clot formation to prevent exsanguination in cases of vascular injuries. The function of haemostasis depends upon the integrity of the vascular system, on the number of platelets and their function, as well as on the plasma coagulation proteins. When a clot has been formed, it is the task of the fibrinolysis system to dissolve it. These interacting systems are balanced out by the lytic enzyme system and the inhibitors.

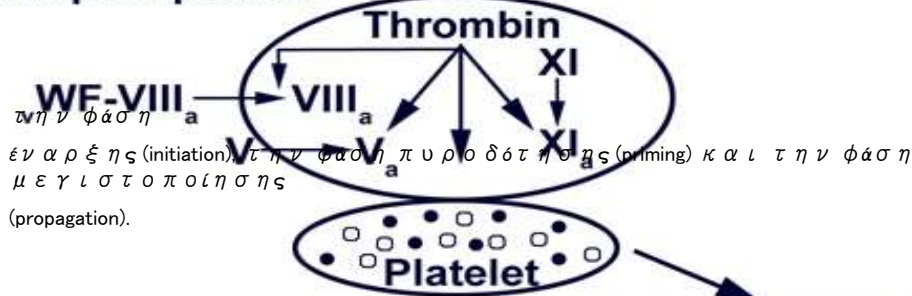
Κυτταρικό μοντέλο της πήξης

Cell Surface-Directed Hemostasis

Phase 1 Initiation:
Fibroblast: TF-bearing cell

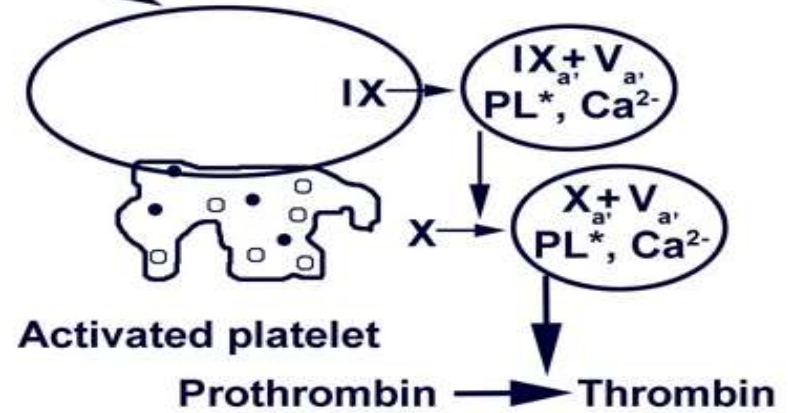


Phase 2 Amplification:
Fibroblast plus platelet



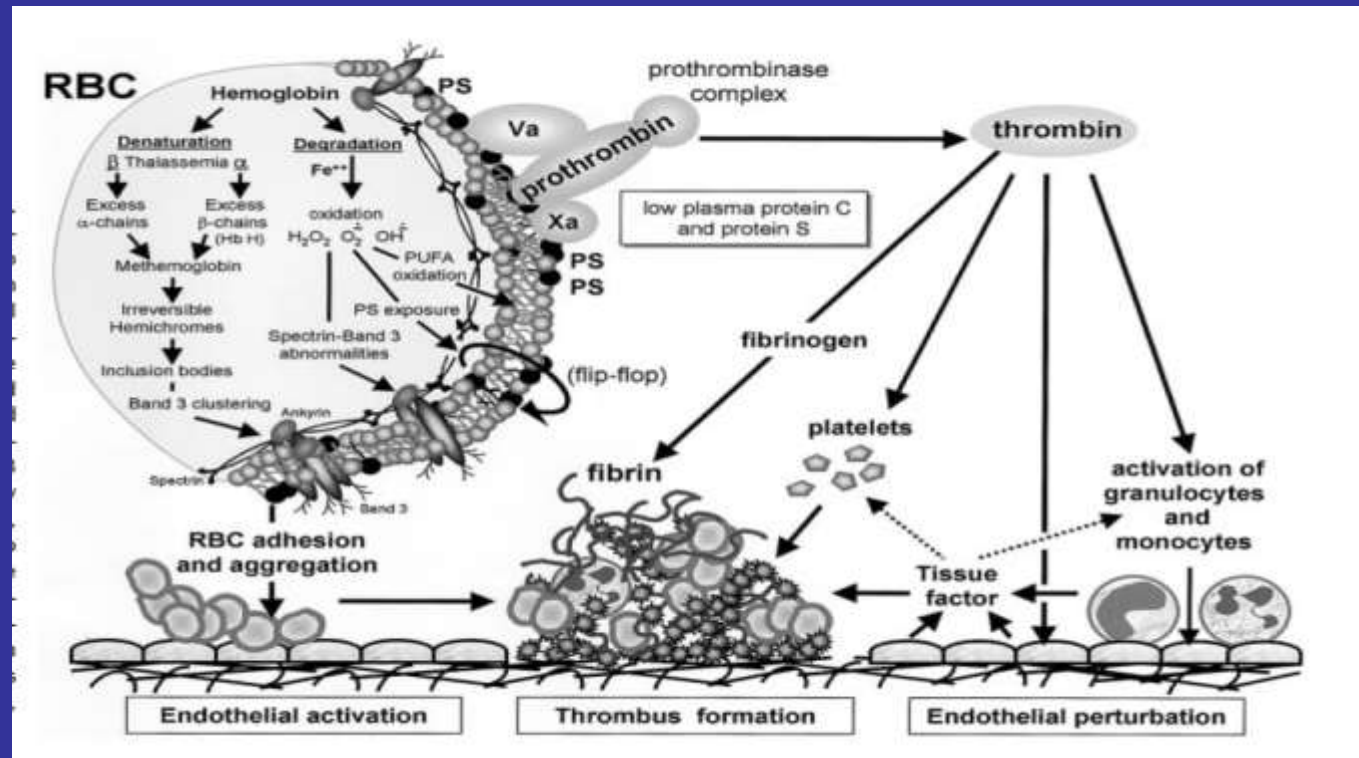
*την φάση
 έναρξης (initiation) στην φάση πυροδότησης (priming) και την φάση
 μεγιστοποίησης
 (propagation).*

Phase 3 Propagation:
On the activated platelet

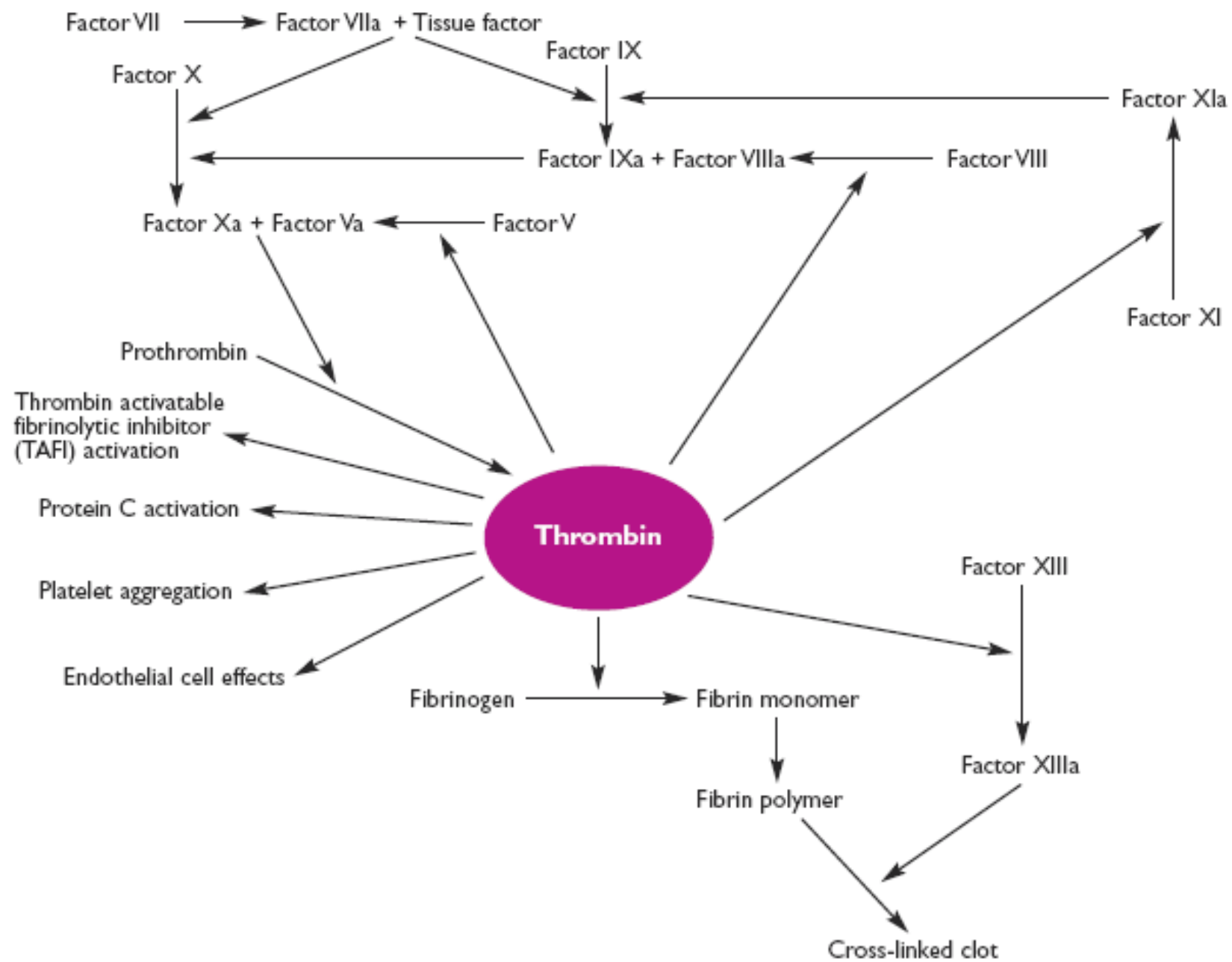


*Phospholipid

- Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια



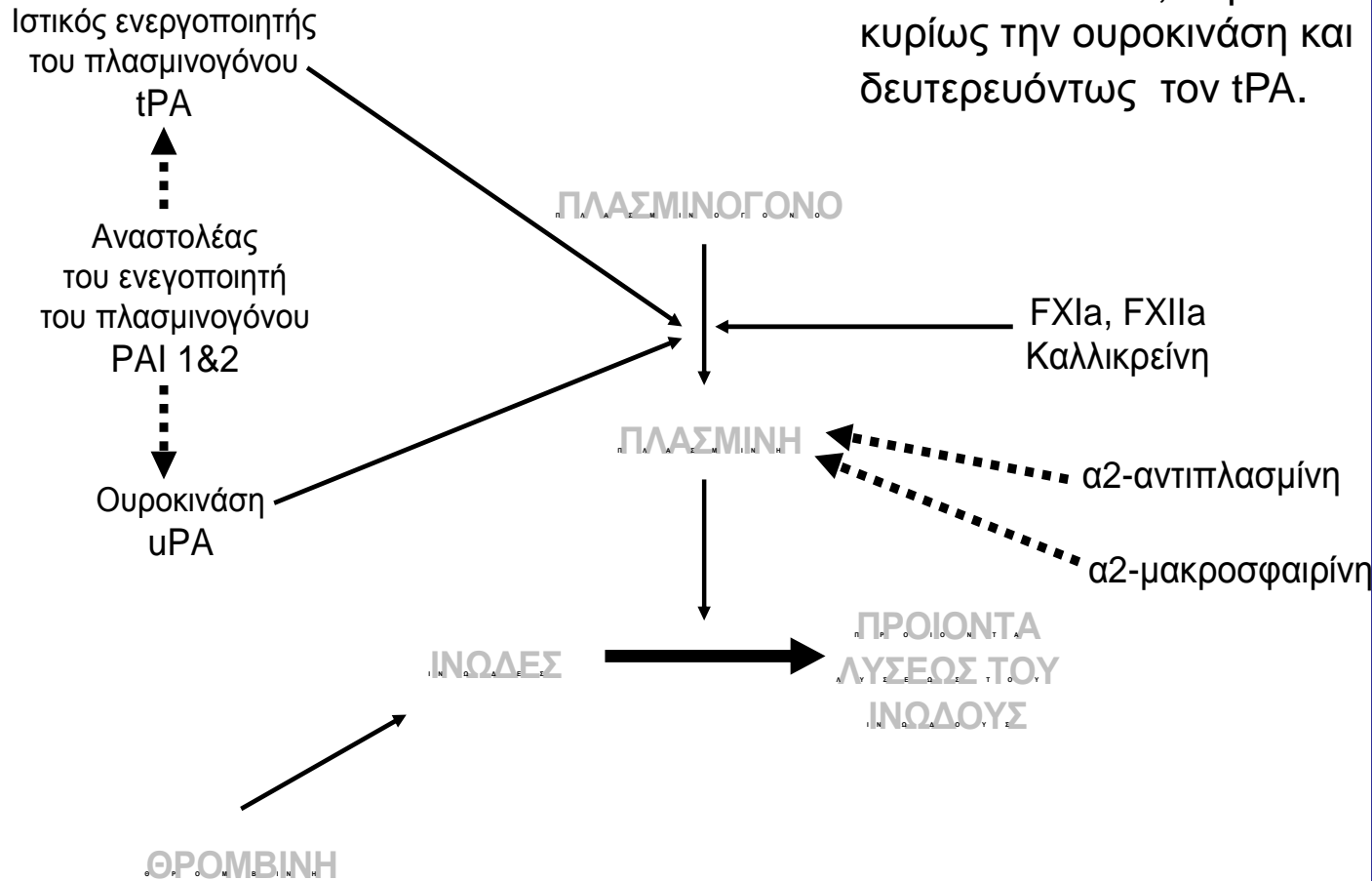
- Μικροκυστίδια
- Μεμβράνες με αρνητικά φορτισμένα φωσfolιπίδια



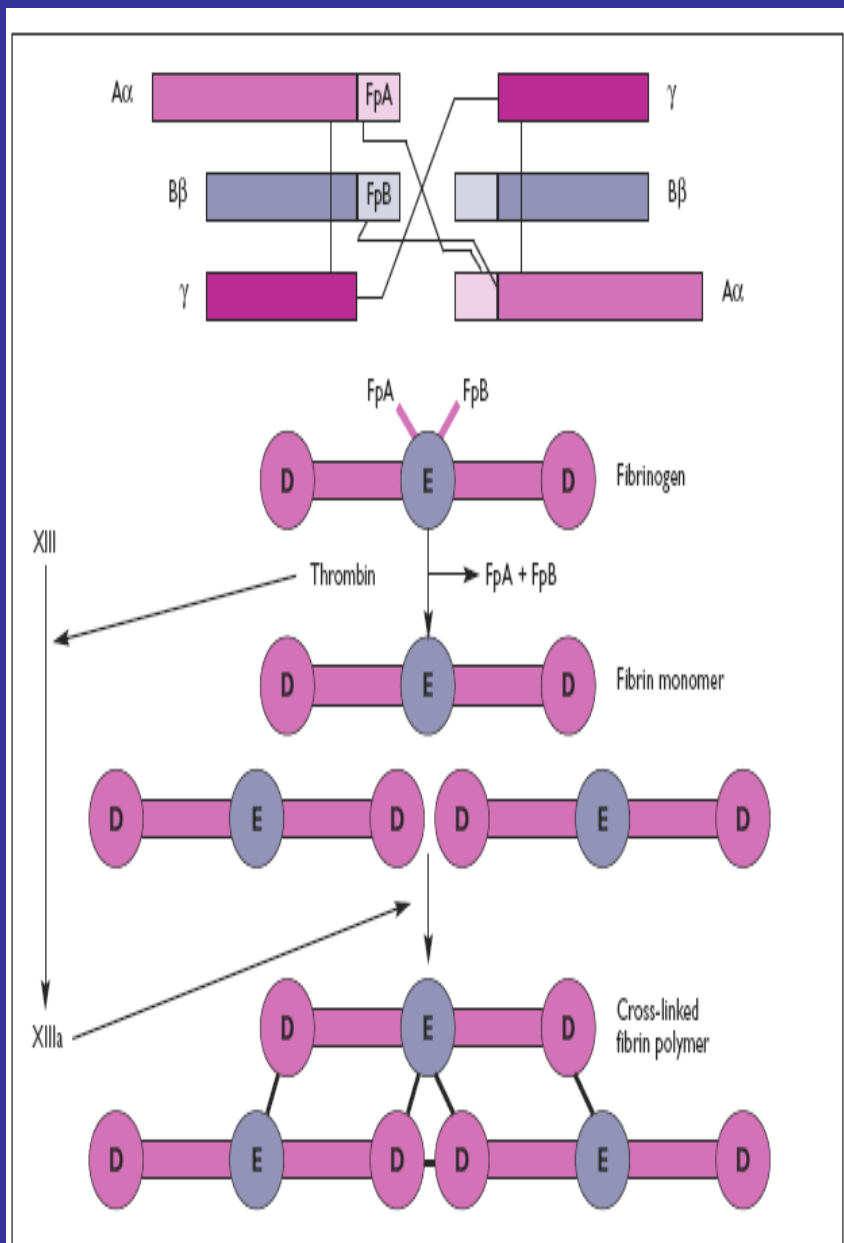
Ινωδολυση

(PAI-1), παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων και στο ήπαρ, αδρανοποιεί τον tPA.

► (PAI-2), που παράγεται στον πλακούντα, αδρανοποιεί κυρίως την ουροκινάση και δευτερευόντως τον tPA.



Σχήμα 10: Ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού



- Η δράση της πλασμίνης επί του ινωδογόνου (ινωδογονόλυση) προκαλεί αρχικά διάσπαση του τριμερούς D-E-D και σχηματισμό του διμερούς E-D και του μονομερούς D. Στη συνέχεια έχουμε διάσπαση του διμερούς D-E με αποτέλεσμα τα τελικά προϊόντα της διάσπασης του ινωδογόνου από την πλασμίνη να είναι τα μονομερή D και E. Τα προϊόντα αποδομής του ινωδογόνου (FDP)

- Από τη διάσπαση του ινώδους με τη δράση της πλασμίνης (ινωδόλυση) σχηματίζονται τα τελικά προϊόντα αποδομής του ινώδους που είναι τα E μονομερή και τα D διμερή (D-d), τα οποία ανιχνεύονται με εργαστηριακές δοκιμασίες.

Normal



1. Αιμορραγία



2. Αγγειοσύσπαση



3. Λευκός θρόμβος



4. Σχηματισμός ινώδους

Bleeding Disorder



1. Bleeding starts



2. Vessels constrict



3. Incomplete platelet plug,



4. Incomplete formation of fibrin clot,

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ



ΠΕΤΕΧΕΙΕΣ:

μικρές ,στικτές
αιμορραγίες
μεγέθους
κεφαλής
καρφίτσας



ΕΚΧΥΜΩΣΕΙΣ: αιμορραγίες που καταλαμβάνουν μεγάλες επιφάνειες





• **ΑΙΜΑΤΩΜΑΤΑ:** αιμορραγίες που καταλαμβάνουν μεγάλες επιφάνειες και σχηματίζουν βαθύτερα περιγραμμένες συλλογές αίματος σε όργανα ή ιστούς

Τοπική versus Γενική αιμορραγία

- Αιμορραγία από μία θέση ----τραύμα, νέκρωση, διαταραχή αγγείου, στο χειρουργείο αγγείο που δεν έχει απολινωθεί ή καθετηριαστεί σωστά. **Σπάνια διαταραχή αιμόστασης**
- Γενική (από 2ή περισσότερες θέσεις)
- Μηνορραγία, αιματέμεση, επίσταξη, ουλοραγγία, ή σε κοιλότητες----- **διαταραχή αιμόστασης**

Κληρονομική versus Επίκτητη

Ανατομική versus Συστηματική

- **Ανατομική.** Συνήθως μετά από τραύμα, μπορεί να είναι και καθυστερημένες. Εσωτερική (αρθρώσεις, κοιλότητες , νεφροί ΚΝΣ) με τα αντίστοιχα συμπτώματα
- **Συστηματική (βλεννογόνοι)**

- Αυτόματα ή μετά από χειρουργική επέμβαση

Αιμοπετάλια

ADP
TXA₂

PGI₂

Προσκόλληση αιμοπεταλίων στο υποενδοθήλιο

Ενδογενής οδός της πήξης

Θρομβίνη

Εξωγενής οδός της πήξης

TF

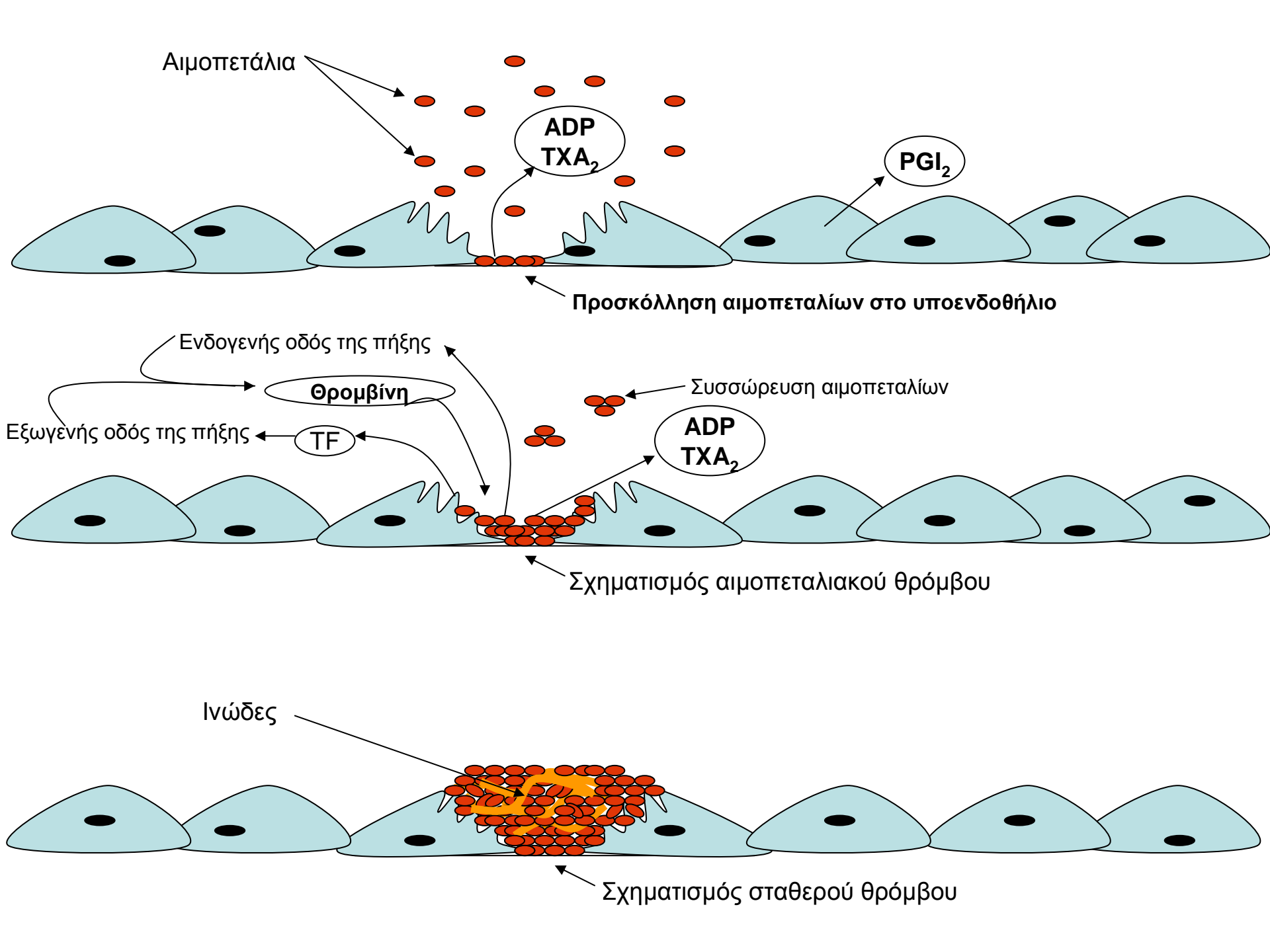
Συσσώρευση αιμοπεταλίων

ADP
TXA₂

Σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου

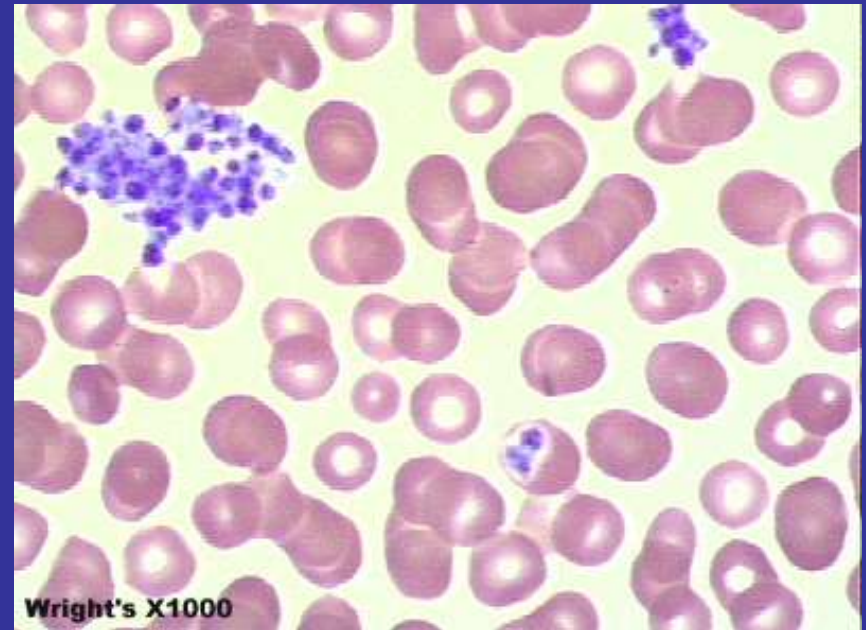
Ινώδες

Σχηματισμός σταθερού θρόμβου



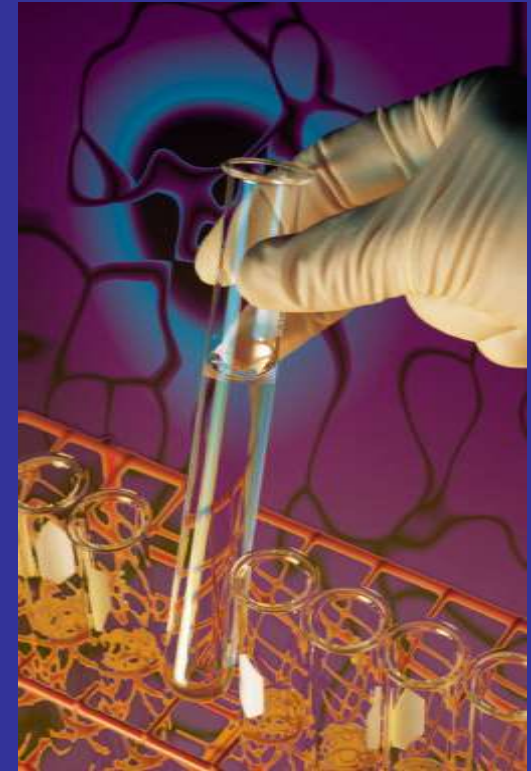
Μέτρηση του αριθμού των ΑΜΠ

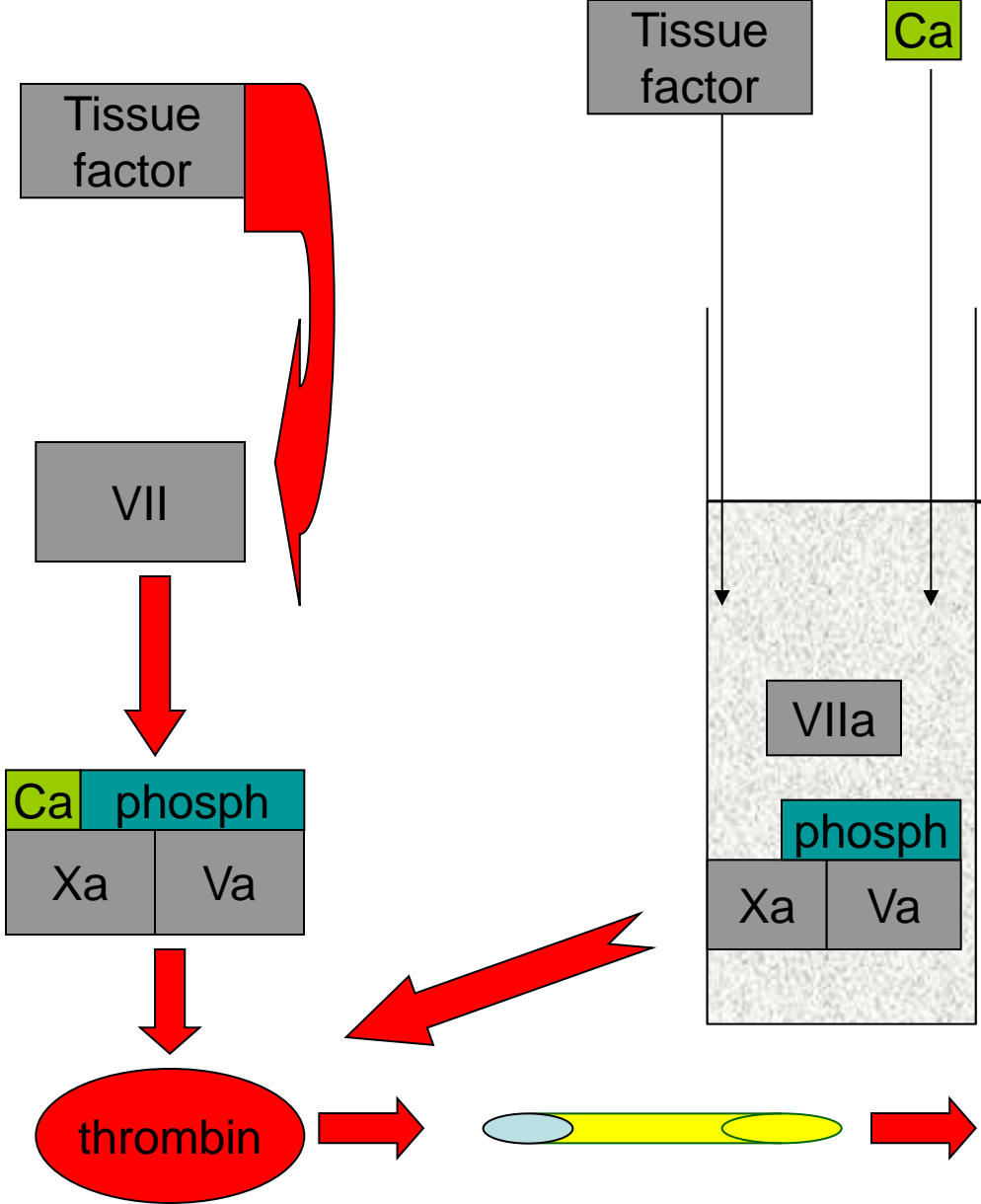
- αιτίες ψευδούς θρομβοπενίας από τους αναλυτές της γενικής αίματος (ανεπαρκής ποσότητα δείγματος, μικροπήγματα, ψευδοθρομβοπενία από EDTA)



Περιορισμοί των εξετάσεων πήξης

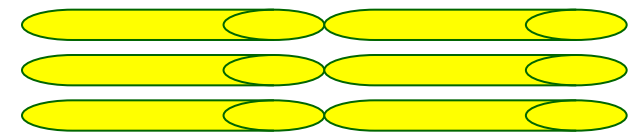
- ΡΤ και ΑΡΤΤ είναι *in vitro* εξετάσεις πολλές φορές μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν την *in vivo* αιμοστατική απάντηση.
- Φυσιολογική βιολογική διακύμανση
(2.5% φυσιολογικών ατόμων μπορεί να έχουν παρατεταμένους χρόνους)
- προαναλυτικές παραμέτρους (ποσότητα, τρόπος λήψης και επεξεργασίας του δείγματος).

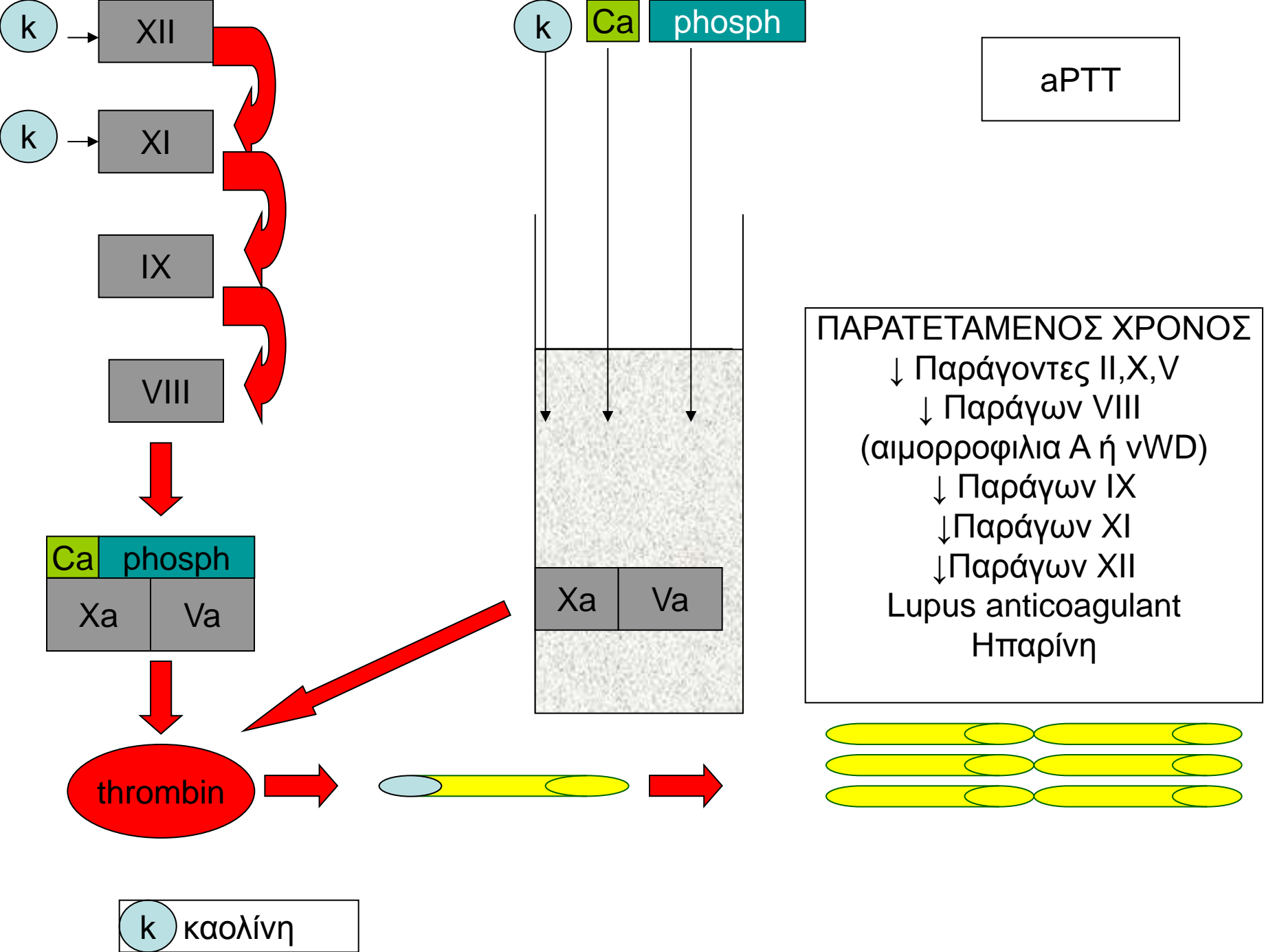




PT

ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ
 ↓ Παράγοντες II, X, V
 ↓ Παράγων VII (ασύνηθες)
 Αντιπηκτική αγωγή per os
 ↓ Ινωδογόνο
 ↓ Βιταμίνη Κ
 Θεραπευτική Ινωδόλυση
 Ηπατική νόσος





aPTT

- Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για το APTT διαφέρουν ως προς την ευαισθησία τους να ανιχνεύουν ελλείψεις σε παράγοντες της πήξης αλλά και ανασταλτές όπως τα αντιπηκτικά του λύκου και η ηπαρίνη.
- Ιδανικά η εξέταση θα πρέπει να είναι σε θέση να ανιχνεύσει κάθε κλινικά σημαντική έλλειψη του παράγοντα VIII (45-50iu/dl το κατώτερο φυσιολογικό όριο).
- Όμως αρκετά αντιδραστήρια οδηγούν σε παράταση του APTT μόνο όταν η συγκέντρωση του VIII είναι μικρότερη από 30 iu/dl) και έτσι μπορεί να μην διαγνωσθούν ήπιες περιπτώσεις αιμορροφιλίας A ή VWD).
- Η ευαισθησία του APTT σε ελλείψεις παραγόντων της κοινής οδού, όπως το ινωδογόνο είναι μικρή.

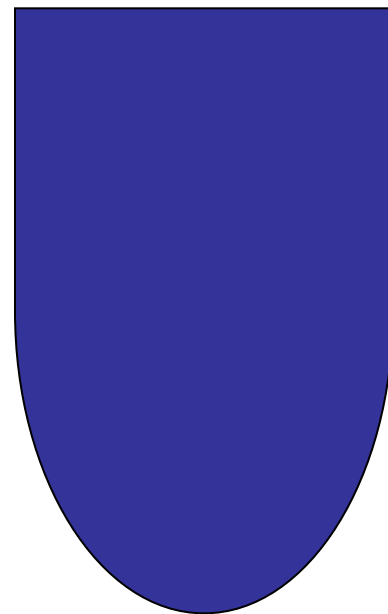
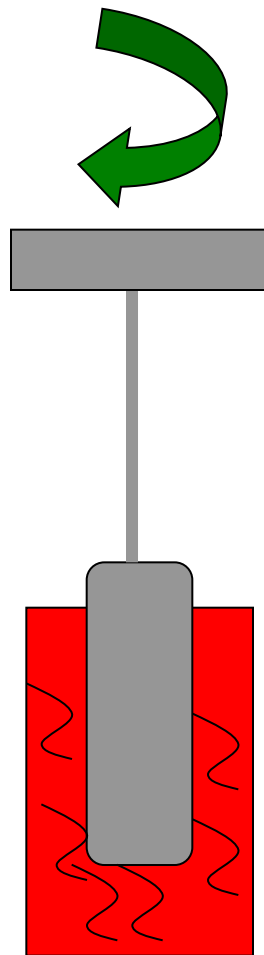
aPTT

- Κλινικά σημαντικές καταστάσεις μπορεί να τροποποιηθούν ή και να συγκαλυφθούν λόγω της φυσιολογικής ανταπόκρισης.
- Η κύηση, το τραύμα και το στρες μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του VIII, κάτι που μπορεί να καλύψει ήπια αιμορροφιλία A ή νόσο VW.
- Παρατεταμένο APTT στον φυσιολογικό πληθυσμό λόγω έλλειψης FXII και παρουσία αντιπηκτικού του λύκου, καμία όμως από αυτές τις καταστάσεις δε συνοδεύεται από αιμορραγία.

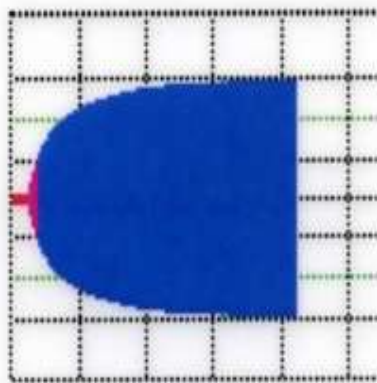
Χρόνος ροής

- επεμβατική εξέταση που εξαρτάται από αυτόν που την πραγματοποιεί,
- έχει ελάχιστη επαναληψιμότητα,
- δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για να ανιχνεύσει ήπιες διαταραχές αιμόστασης.
- 50% των ασθενών με τύπου I vWD και περίπου 30% των ασθενών που λαμβάνουν διάφορες δόσεις ασπιρίνης δεν παρουσιάζουν παράταση του χρόνου ροής

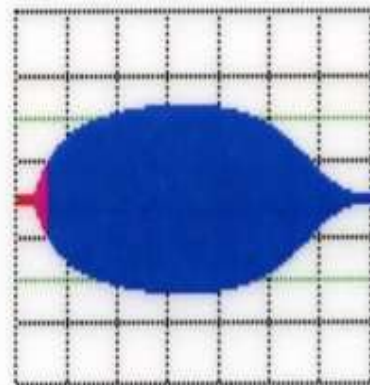




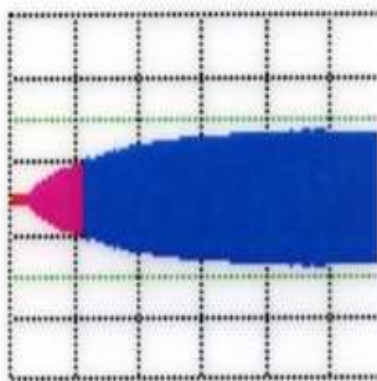
Θρομβοελαστογραφία



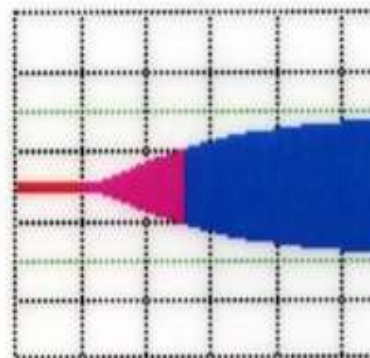
Normal
(CT/CFT/MCF α -angle = normal)



Hyperfibrinolysis
(CT/CFT = normal to prolonged)



**Thrombocytopenia
or low fibrinogen**
(CFT = prolonged;
MCF = decreased;
 α angle = decreased)



**Heparin or
factor deficiency**
(CT/CFT = prolonged;
MCF α -angle = decreased)

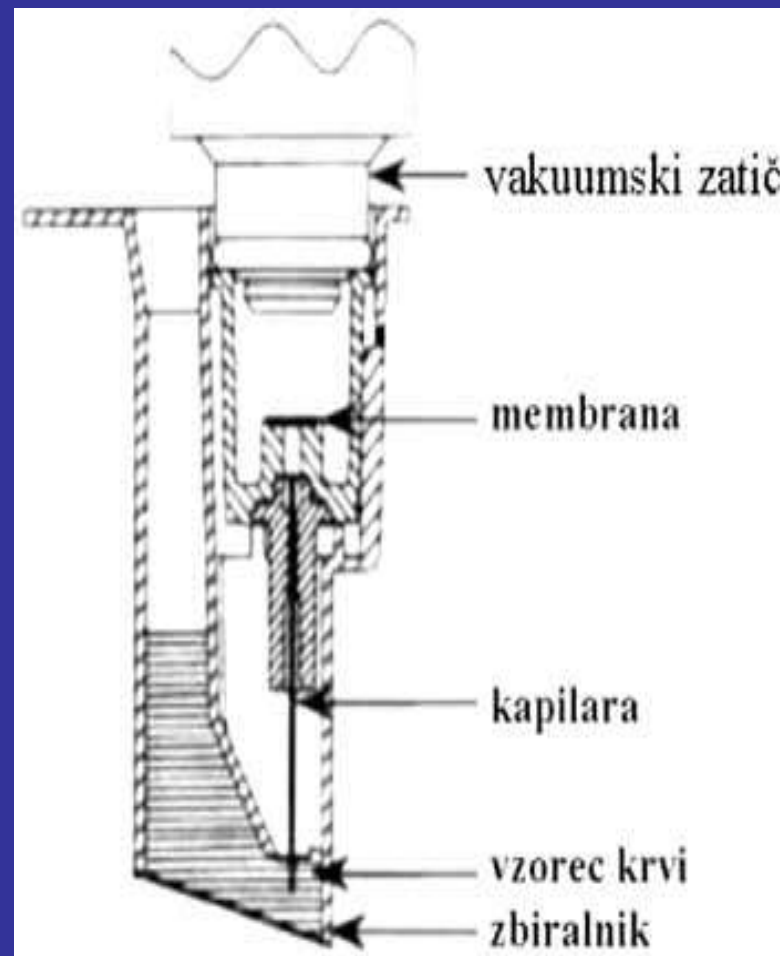
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

- CT (clotting time): χρόνος που απαιτείται για να αρχίσει να δημιουργείται θρόμβος
- CFT (clot formation time): χρόνος που απαιτείται για να δημιουργηθεί θρόμβος 20mm
- α angle: η εφαπτομένη της κινητικής της ανάπτυξης του θρόμβου
- MCF (maximum clotting firmness): Η μεγαλύτερη διάσταση που απέκτησε ο θρόμβος πριν την έναρξη της ινωδολύσης
- LI60: το ποσοστό της ινωδολύσης την πρώτη ώρα της εξέτασης

ΡΕΑ 100

Η εξέταση είναι απλή και έχει καλή επαναληψιμότητα (CV10%

- Χάρη στο **coefficient of variation** επιτευχθεί η φραγή ενός τριχοειδούς είναι ευαίσθητη σε (closure time, CT) από αιμοπετάλια **προαναλυτικές παραμέτρους** (η μειωμένη επιποτισμένη με ανωσιές η συγκέντρωση των κιτρικών και ο **κολλαγόνο/ επινεφρίνη, ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ / ADP**).
- Η συσσώρευση των ΑΜΠ εξαρτάται **Το κύριο πλεονέκτημά του**
- είναι **ηικανότητα αναχνεύει**
- **γρήγορα, αξιόπιστα και χωρίς**
- **περίπλοκο εργαστηριακό έλεγχο το VWD και τις περισσότερες θρομβοπάθειες.**



ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Έχετε ποτέ αιμορραγήσει μετά από τραυματισμό , κόψιμο , δάγκωμα γλώσσας, χειλιού, παρειάς
- Έχετε ποτέ παρατηρήσει αυτόματες εκχυμώσεις μεγαλύτερες από ένα νόμισμα
- Έχετε αιμορραγήσει ποτέ μετά από εξαγωγή δοντιού(την ημέρα της εξαγωγής ή και κάποιες μέρες αργότερα)
- Ιστορικό προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων ακόμα και ελάσσονες όπως βιοψία δέρματος. Έχετε παρατηρήσει εκχυμώσεις γύρω από τη χειρουργική τομή.
- Υπαρξη άλλου ιατρικού προβλήματος τα τελευταία 5 χρόνια
- Φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει ασπιρίνη και αγωγή για κοινό κρυολόγημα, πονοκέφαλο, προεμμηνορυσιακό σύνδρομο.
- Οικογενειακό ιστορικό αιμορραγίας

suspicion



Παθήσεις της πρωτοπαθούς αιμόστασης

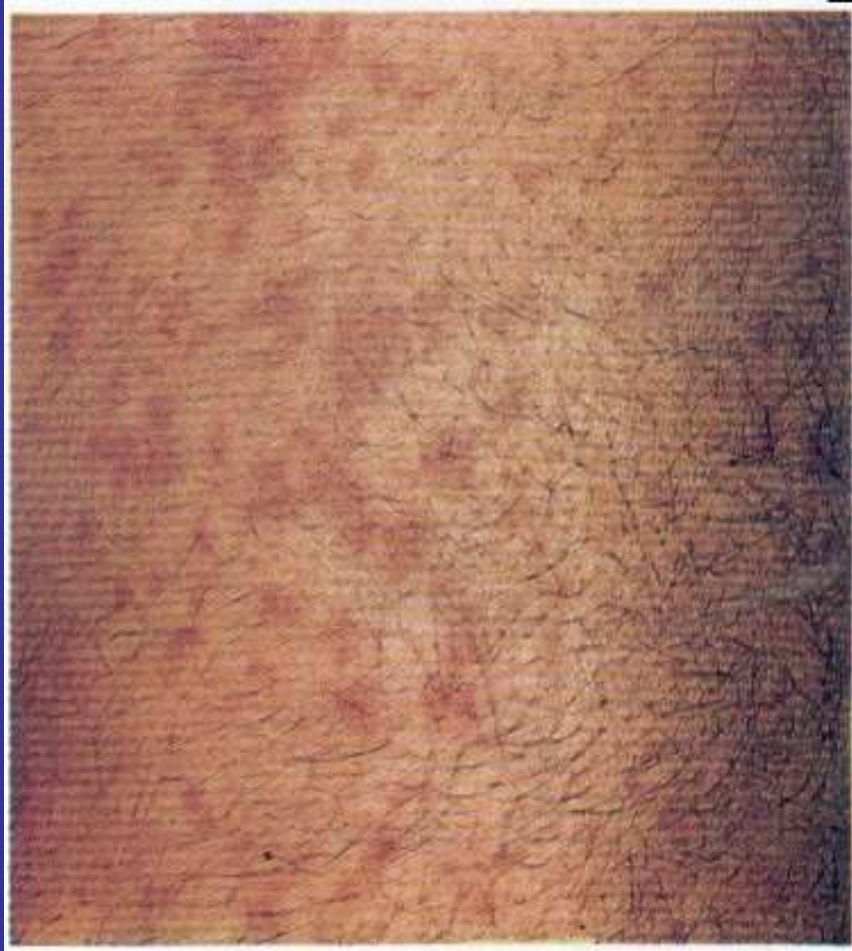
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

- A. Αγγειακές πορφύρες από βλάβες των αγγείων
- Κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία (Rendu-Osler)
 - Αλλεργική πορφύρα των Henoch-Schonlein
 - Νόσος Ehlers-Danlos
 - Γεροντική πορφύρα
 - Ορθοστατική πορφύρα
 - Σκορβούτο
 - Λοιμώδη αίτια
 - Μεταβολικά αίτια
 - Τοξικά αίτια
 - Πορφύρα επί συστηματικών νόσων
 - Λευκοκλαστική αγγειΐτις
 - Πορφύρα από αυτοερυθροκυτταρική ευαισθητοποίηση
- B. Αγγειακές πορφύρες από πλασματικούς παράγοντες:
- Πορφύρα επί παραπρωτεΐναιμιών
 - Κρυσφαιριναιμική πορφύρα
 - Υπερσφαιριναιμική πορφύρα του Waldenstrom
 - Αμυλοειδική πορφύρα

- **Πορφύρα ή σύνδρομο Henoch-Schönlein**

- Εμφάνιση επηρμένου κνηδωσιοειδούς ή πετεχειώδους εξανθήματος στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων και στους γλουτούς το οποίο εμφανίζεται 1-3 εβδομάδες μετά οξεία λοίμωξη ή εμβολιασμό.

- Πόνοι στη κοιλιά και αρθρώσεις
- (Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων)



Κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία (Νόσος Rendu-Osler)



- Επικρατής σωματικός χαρακτήρας
- Δέρμα, βλεννογόνοι. Εμφανίζονται μετά το 30 έτος
- Ρινορραγίες. Σπανίως, γαστρο-εντερορραγίες
- Σιδηροπενική αναιμία

Πορφύρα της νόσου Ehlers-Danlos



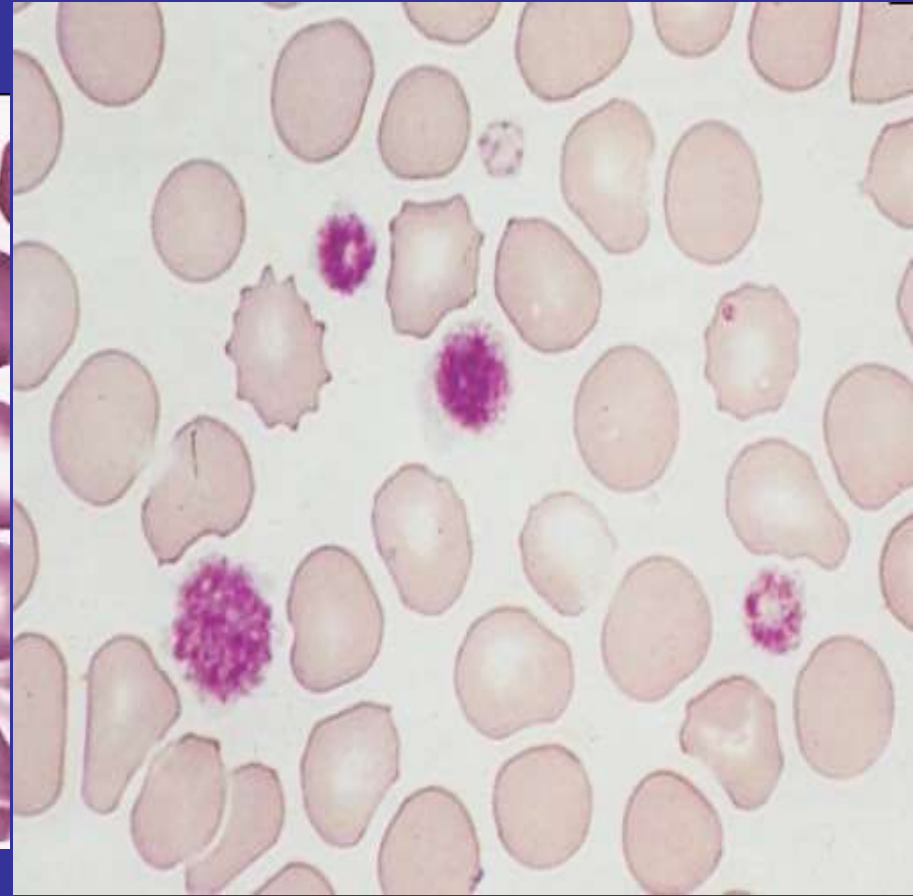
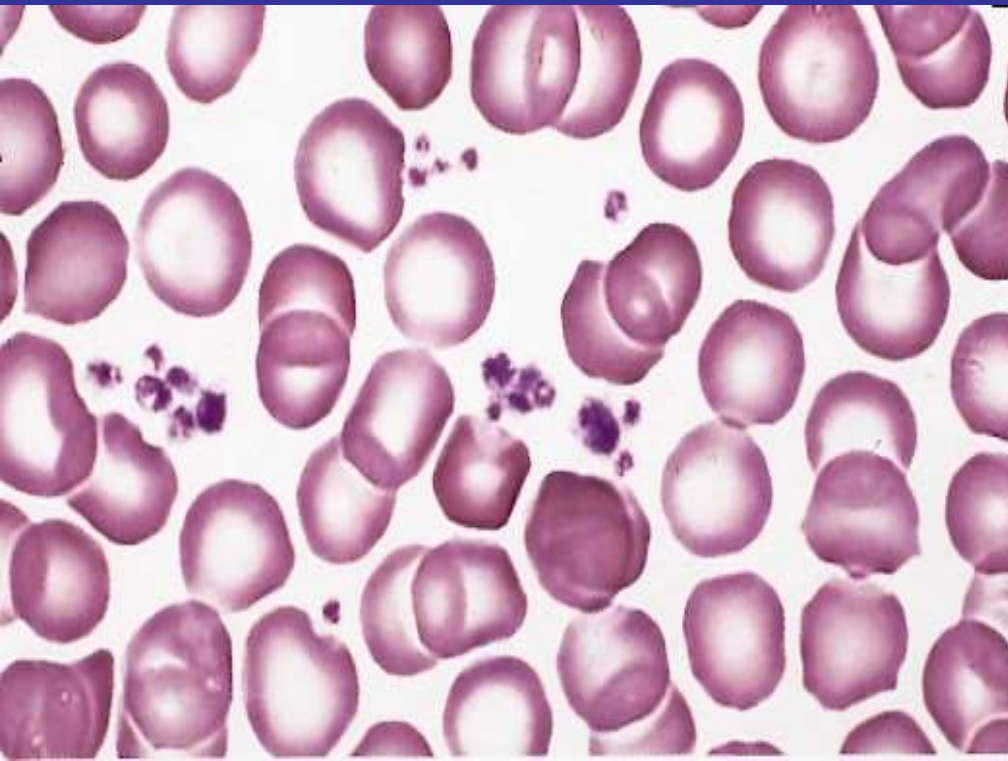
- Αυξημένη ευθραυστότητα αγγείων
- Επικρατής σωματικός χαρακτήρας
- Αφορά το μεσέγχυμα
- Διαταραχή του κολλαγόνου

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

- Ανωμαλίες του αριθμού των αιμοπεταλίων
- Θρομβοπενία $< 100.000/\mu\text{l}$
- Θρομβοκυτταρωση $>450000/\mu\text{l}$

- Ανωμαλίες της λειτουργίας των αιμοπεταλίων

Σύνδρομο Bernard-Soulier



Διαταραχές απελευθέρωσης

- Νόσοι των δεξαμενών αποθήκευσης (storage pool disease)

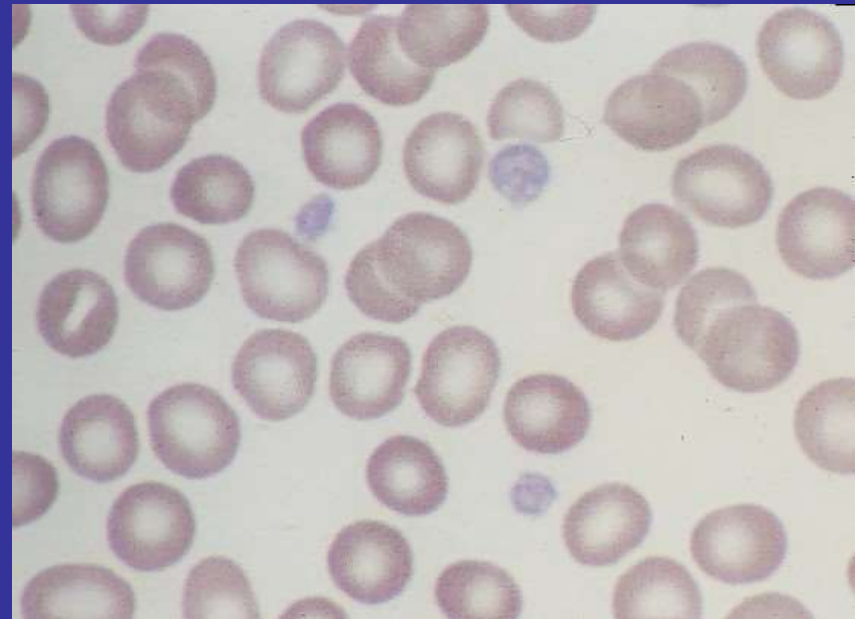
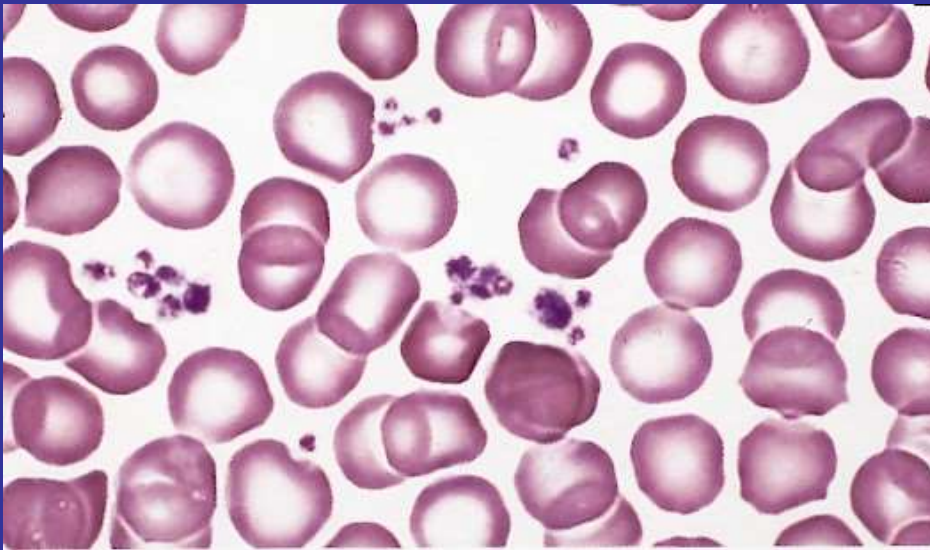
Κληρονομικές

Ανεπάρκεια των α,δ κοκκίων (σύνδρομο φαιού αιμοπεταλίου)

δ κοκκία

- Σεροτονίνη ATP, ADP, Ca
- α κοκκία
- PF4(platelet factor 4), φιβρονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη, βιτρονεκτίνη
- vWF
- PDGF
- TGF

Σύνδρομο φαιού αιμοπεταλίου



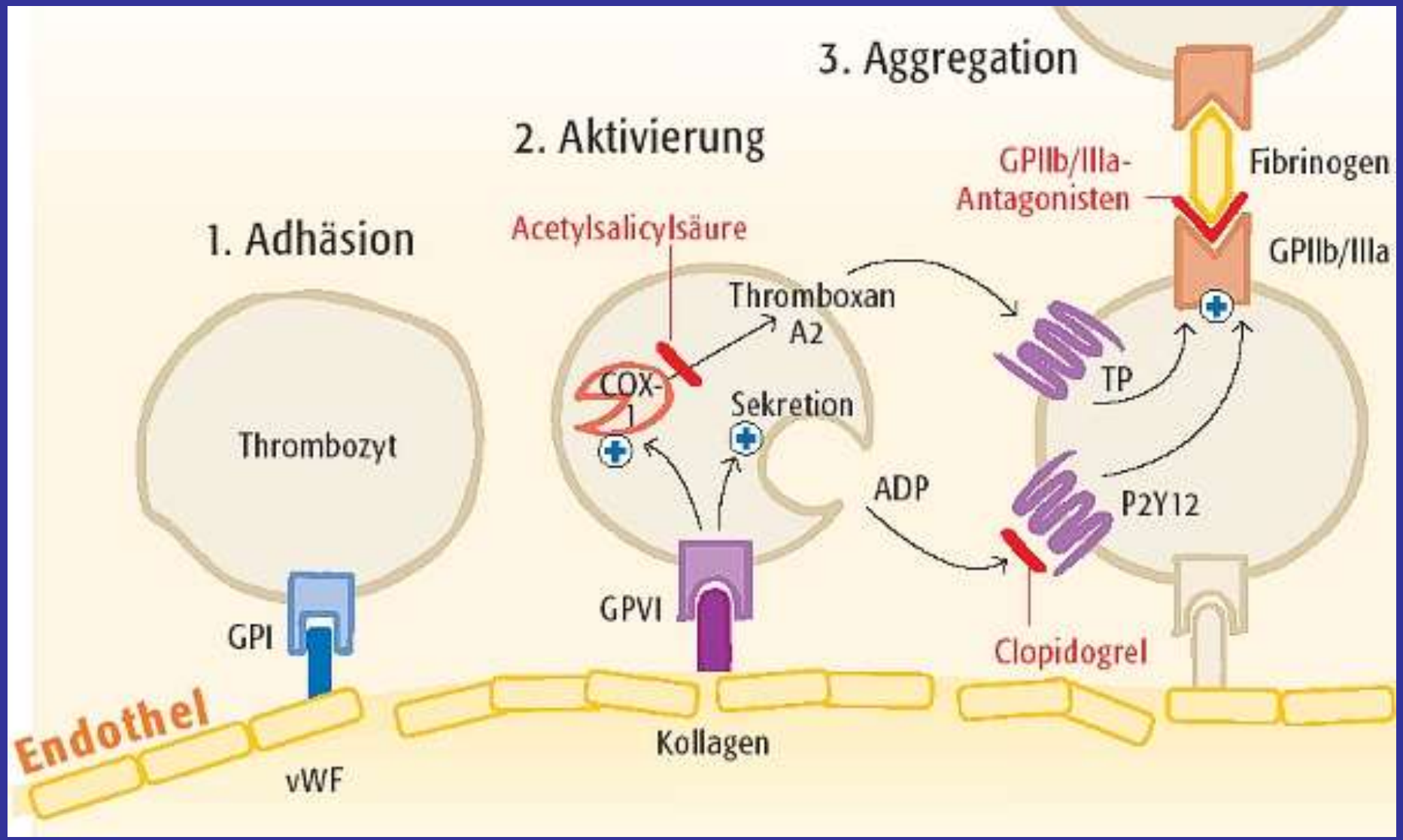
Διαταραχές απελευθέρωσης

Επίκτητες (συχνότερες)

- Μυελουπερπλαστικά σύνδρομα
- Παραπρωτεϊναιμία
- Ουραιμία , κίρρωση

(αλλαγή στο αγγείο, στην επιφάνεια και στο περιεχόμενο των ΑΜΠ)

- Λήψη ασπιρίνης, αντιφλεγμονωδών, αντιβιοτικών.



Εργαστηριακά ευρήματα

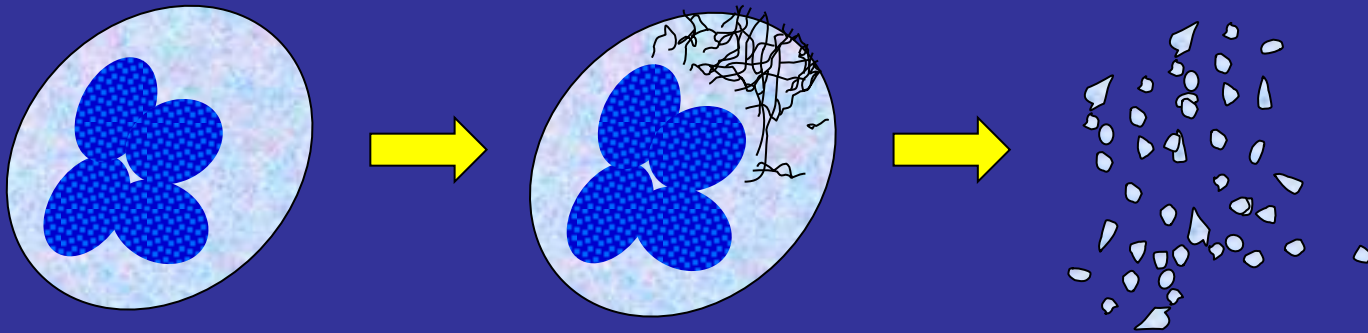
- Φυσιολογικός αριθμός ΑΜΠ
- Παρατεταμένος χρόνος ροής.
- Παθολογικές δοκιμασίες λειτουργικότητας ΑΜΠ, συσσώρευση από αγωνιστές ADP, επινεφρίνη, κολλαγόνο, ριστοσετίνη

Θεραπεία σε παθήσεις λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων

- ΑΜΠ
- Δεσμοπρεσίνη
- Αντινωδογονολυτικοί παράγοντες
(τρανεξαμικό οξύ)

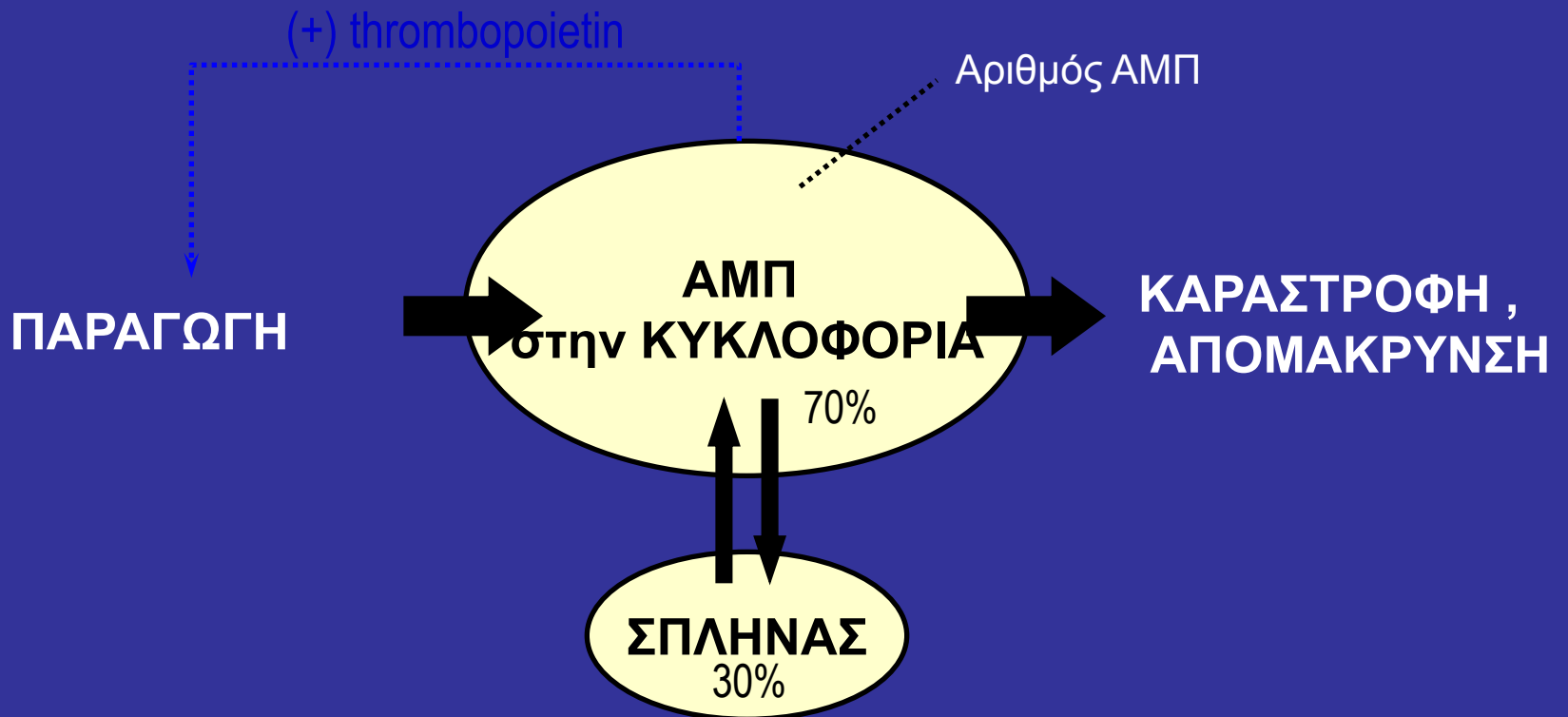
ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

- Ανωμαλίες του αριθμού των αιμοπεταλίων
- Θρομβοπενία $< 100.000/\mu\text{l}$
- Θρομβοκυτταρωση $>450000/\mu\text{l}$
- Ανωμαλίες της λειτουργίας των αιμοπεταλίων



Μεγακαρυοκύτταρο

ΑΜΠ



ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΑΠΟ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Αναιμία Fanconi, θρομβοπενία με απουσία κερκίδων

- Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία - Νυκτερινή παροξυντική αιμοσφαιρινουρία
- Δευτεροπαθείς απλαστικές αναιμίες συνολικά ή με επιλεκτική μείωση/εξαφάνιση των μεγακαρυοκυττάρων
- Κυτταροστατικά (αραβινοσίδη κυτοσίνης, μεθοτρεξάτη, ανθρακυκλίνες κ.ά)
- Χλωραμφαινικόλη, φαινυλοβουταζόνη, θειαζίδες (διουρητικά)
- Αλκοολισμός (συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες)
- Διήθηση μυελού με άωρα αιμοποιητικά κύτταρα (λευχαιμίες, λεμφώματα), πλασματοκύτταρα (μυέλωμα) ή καρκινικά κύτταρα (μεταστάσεις)
- Ακτινοβολία
- Ιογενείς λοιμώξεις. Ιλαρά, κυτταρομεγαλοϊός (CMV) κ.ά.
- Έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος (μακροκυτταρικές αναιμίες)

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΑΠΟ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ Ή ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Νεογνική θρομβοπενική πορφύρα από αλλοανοσοποίηση (μητέρα/έμβρυο)
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ITP). Ανοσολογικής αιτιολογίας
- Δευτεροπαθείς ανοσολογικές θρομβοπενίες
- Φάρμακα: κινίνη, κινιδίνη, ηπαρίνη, σουλφοναμίδες, άλατα χρυσού, ασπιρίνη, ριφαμπικίνη κ.ά.
- Ιώσεις: λοιμώδης μονοπυρήνωση, ερυθρά, παρωτίτιδα
- Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)
- Αυτοάνοσα νοσήματα. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Υπερκατανάλωση. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
- Ανακατανομή. Υπερσπληνισμός (σύνδρομο Banti/πυλαία υπέρταση, λεισμανίαση, σύνδρομο Felty)
- Μεγάλα αιμαγγειώματα

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

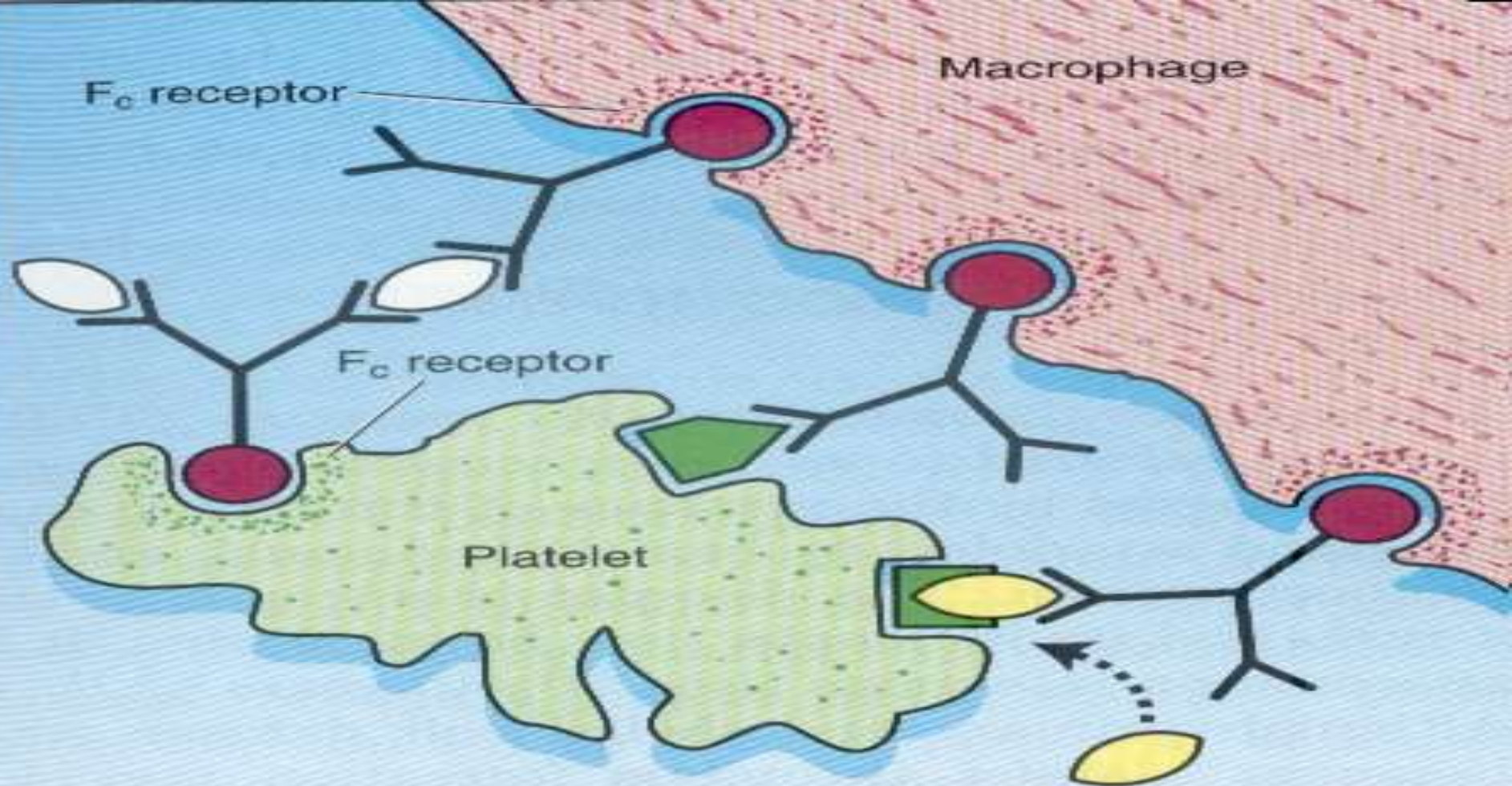
- Ανάπτυξη ενός αυτοάνοσου μηχανισμού ο οποίος καταστρέφει τα αιμοπετάλια.
- Προσβάλλει και τα δύο φύλα (κυρίως τις γυναίκες)
- και όλες τις ηλικίες






ΟΞΕΙΑ Ι.Θ.Π

- Πιο συχνή στα παιδιά
- Ακουλουθεί μια ιογενή λοίμωξη(ιλαρά ,ερυθρά) ή εμβολιασμό.
- Παθογενετικώς : κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν αντιγόνα του ιού ,των οποίων το ανοσοσφαιρινικό τμήμα προσκολλάται σε ειδικό υποδοχέα του αιμοπεταλίου.
- Πορεία : Η νόσος υφίεται αυτομάτως μετά από λίγες εβδομάδες.
- *5-10% των περιπτώσεων γίνονται χρόνιες*

Οι περισσότεροι ενήλικοι εμφανίζουν τη χρόνια ΙΘΠ

- Αυτοαντισώματα Ig G (80%), IgM(20%) έναντι των αιμοπεταλίων.
- Τα αντισώματα αυτά στρέφονται έναντι ενός γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα GpIIb – IIIa της μεμβράνης του αιμοπεταλίου το οποίο επενδύουν και το καθιστούν ευάλωτο στη δράση των μακροφάγων



-  Site on F_c segment of IgG binding to F_c receptors
-  Structural antigenic determinant of the platelet membranes
-  Antigen of plasma immune complex
-  Drug
-  Drug + platelet surface binding site

Δευτεροπαθής θρομβοπενική πορφύρα

- Σ.Ε.Λ
- Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα
- AIDS
- Ηπατίτιδα
- Κυτταρομεγαλοϊός
- Λοιμώδης μονοπυρήνωση
- Τοξοπλάσμωση

Φάρμακα που προκαλούν Θρομβοπενία ανοσιακής αρχής

ΜΣΑΦ

Ασπιρίνη, Ινδομεθακίνη

Αντιβιοτικά

Αμφοτερικίνη

Ριφαμπικίνη

Σουλφοναμίδες

Ηρεμιστικά

Καρβαμαζεπίνη

Φαινυτοΐνη

Βαλπροϊκό

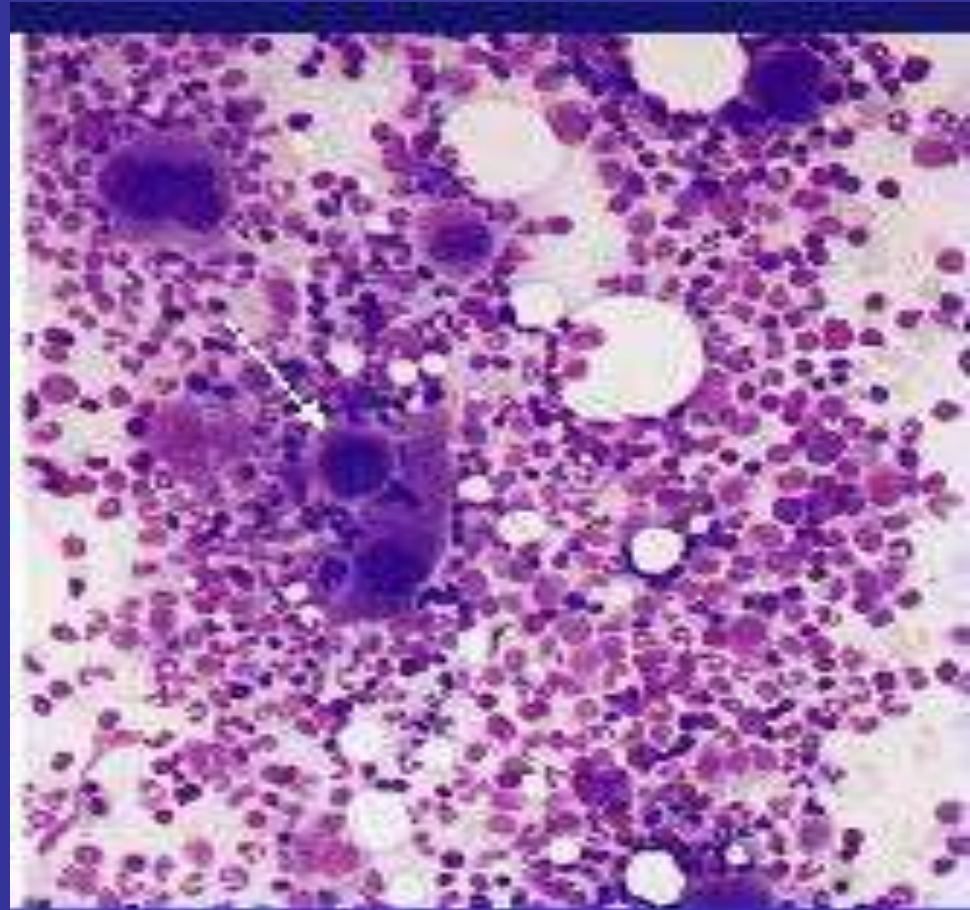
Χλωροθειαζίδη, χλωροκίνη, σιμετιδίνη ηπαρίνη, άλατα
χρυσού ιντερφερόνη

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Πετέχειες
- Εκχυμώσεις
- Αιματώματα
- Αιμορραγίες βλεννογόνων
- 20-100.000 Plt προκλητές
- <20.000 plt και αυτόματες
- Εγκυμοσύνη

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- Χρονος ροής
- Ανίχνευση αυτοαντισωμάτων
- Μυελός των οστών



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΘΠ

Ελάττωση των
κυκλοφορούντων
αντισωμάτων

Ανοσοκατασταλτική
θεραπεία
κυκλοφωσφαμίδη

Ελάττωση του
ρυθμού
καταστροφής των
ευαισθητοποιημέν
ων ΑΜΠ

Σπληνεκτομή
IVIIG

Σ
Τ
Ε
Ρ
Ο
Ε
Ι
Δ
Η

ITP IN CHILDREN

Management

- Platelets $> 20-30$ K, no bleeding: no Rx
 - 30-70% recover within 3 weeks
- Platelets < 10 K, or < 20 K with significant bleeding: IVIg or corticosteroids
 - prednisone, 1-2 mg/kg/day
 - single dose IVIg 0.8-1g/kg as effective as repeated dosing
- Splenectomy reserved for chronic ITP (> 12 mo) or refractory disease with life-threatening bleeding
 - pre-immunize with pneumococcal, H. influenzae and meningococcal vaccines

ITP

Treatment of newly diagnosed adults

Indications:

- Platelets < 20-30K
- Active bleeding or high bleeding risk, platelets <50K

First line treatment options:

- Glucocorticoids
- IVIG
- Anti-Rh globulin (WinRho)
- Splenectomy
- Rituximab?

Hospitalization often not necessary

ITP

Glucocorticoid therapy

- Mechanism of action: Slows platelet destruction, reduces autoantibody production
- Prednisone, 1-2 mg/kg/day (single daily dose)
- Begin slow taper after 2-4 weeks (if patient responds)
- Consider alternative therapy if no response within 3-4 weeks
- About 2/3 of patients respond (plts > 50K) within 1 week
- Most patients relapse when steroids withdrawn

Advantages: high response rate, outpatient therapy

Disadvantages: steroid toxicity (increases with time and dose), high relapse rate

ITP

Splenectomy

- Sustained remission in 2/3 of patients
- Almost all responses occur within 7-10 days of splenectomy
- Operative mortality < 1%
- Severe intra- and postoperative hemorrhage rare (about 1% of patients)
- Laparoscopic splenectomy usually preferable technique

- Advantage: High sustained response/cure rate
- Disadvantages: Operative risk (mainly older pts with comorbid disease); post-splenectomy sepsis (fatality rate 1/1500 patient-yrs); increased risk of cardiovascular events
- Indication: Steroid failure or relapse after steroid Rx (persistent severe thrombocytopenia or significant bleeding)

LAPAROSCOPIC SPLENECTOMY IS THE PROCEDURE OF CHOICE IN ADULT ITP

A Systematic Review

- 66% complete response rate (2632 patients)
- No preoperative characteristic consistently predicted response

Type of procedure	Mortality	Complication rate
Open	1%	12.9%
Laparoscopic	0.2%	9.6%

ITP

Intravenous immunoglobulin therapy

- Possible mechanisms of action:
 - Slowed platelet consumption by Fc receptor blockade
 - Accelerated autoantibody catabolism
 - Reduced autoantibody production
- Dose: 0.4 g/kg/d x 5 days (alternative: 1 g/kg/d x 2 days)
- About 75% response rate, usually within a few days to a week
- Over 75% of responders return to pre-treatment levels within a month

Advantages: rapid acting, low toxicity

Disadvantages: high cost, short duration of benefit, high relapse rate

Indications: Lifethreatening bleeding; pre-operative correction of platelet count, steroids contraindicated or ineffective

ITP

Treatment options for relapsed or refractory disease

- No treatment (platelets > 10-20K, no major bleeding or bleeding risk)
- Corticosteroids (low-dose, or pulse high dose)
- I.V. Ig (frequent Rx, very expensive)
- Accessory splenectomy
- Vinca alkaloids
- Danazol
- Colchicine
- Eradication of *H. pylori*, if present
- Rituximab
- Thrombopoiesis-stimulating drugs
 - Romiplostim (Nplate)
 - Eltrombopag (Promacta)



Accessory spleen

ROMIPILOSTIM FOR CHRONIC ITP

- Patients: 125 patients with chronic ITP (about half had been splenectomized)
- Intervention: Random assignment to treatment with romiplostim (AMG 531) or placebo
- Endpoint: Durable platelet response (platelets at least 50K during at least 6 of last 8 wks of treatment)
- Outcome: 16/42 splenectomized patients had durable response with romiplostim, vs 0/21 with placebo. 25/41 non-splenectomized pts had durable response with romiplostim vs 1/21 with placebo. 20/23 pts on romiplostim stopped or reduced concurrent treatment for ITP, vs 6/16 on placebo.
- No significant toxicity from romiplostim

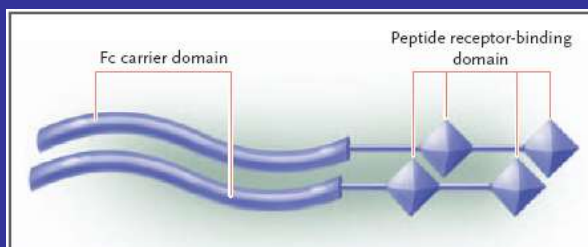


Figure 1. Structure of AMG 531.

The left-hand side of the diagram shows the IgG Fc carrier portion of the molecule. The right-hand side shows the peptide that binds to the thrombopoietin receptor (referred to as Mpl) not shown in figure. There are four binding sites in the peptide portion.

Lancet 2008;371:395

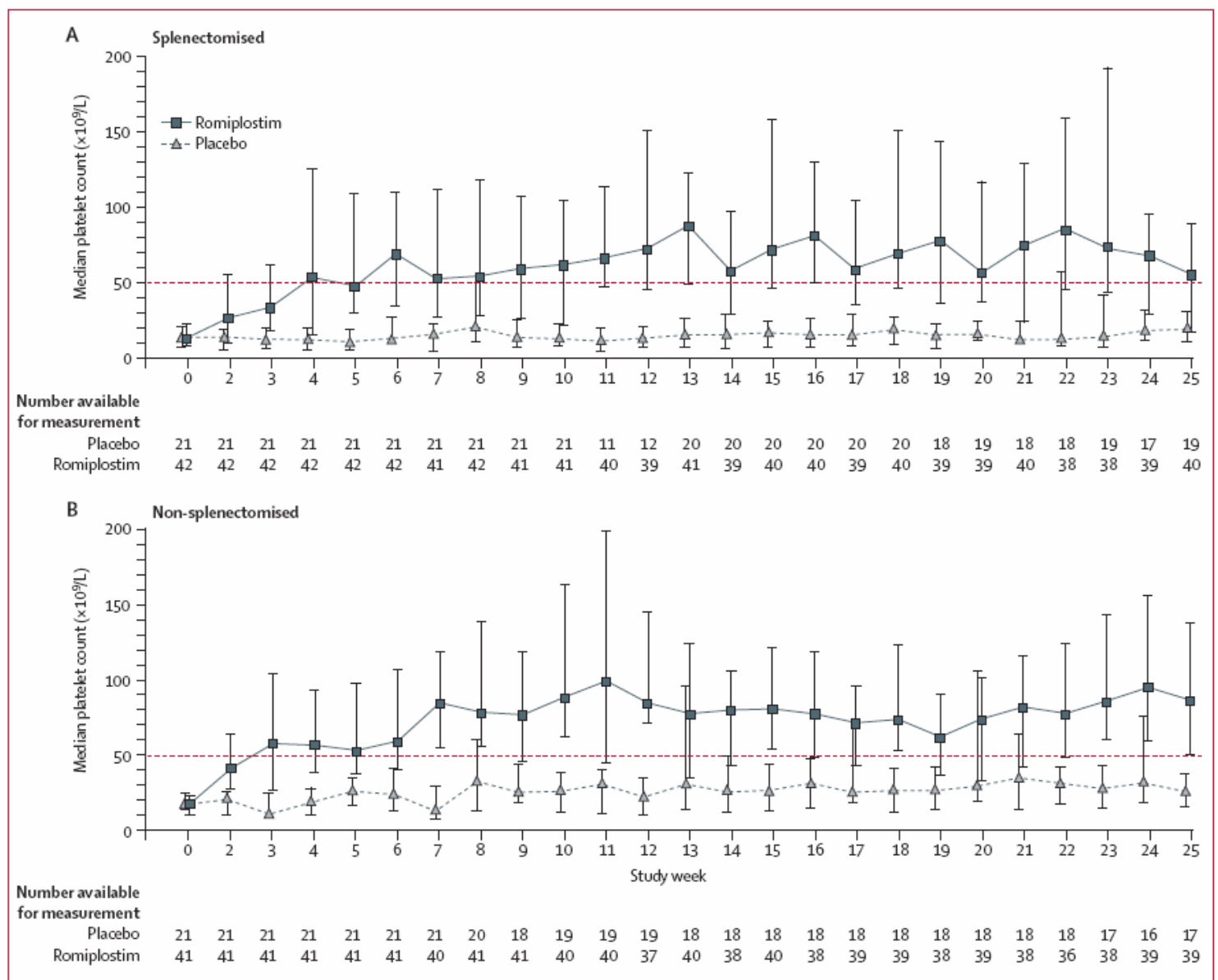


Figure 3: Median platelet count at every weekly study visit for splenectomised (A) and non-splenectomised (B) patients

Data includes all patients, even those who received rescue drugs. Error bars indicate the range from the first to third quartiles. Dashed line indicates platelet count of $50 \times 10^9/L$.

Responses to oral eltrombopag in ITP

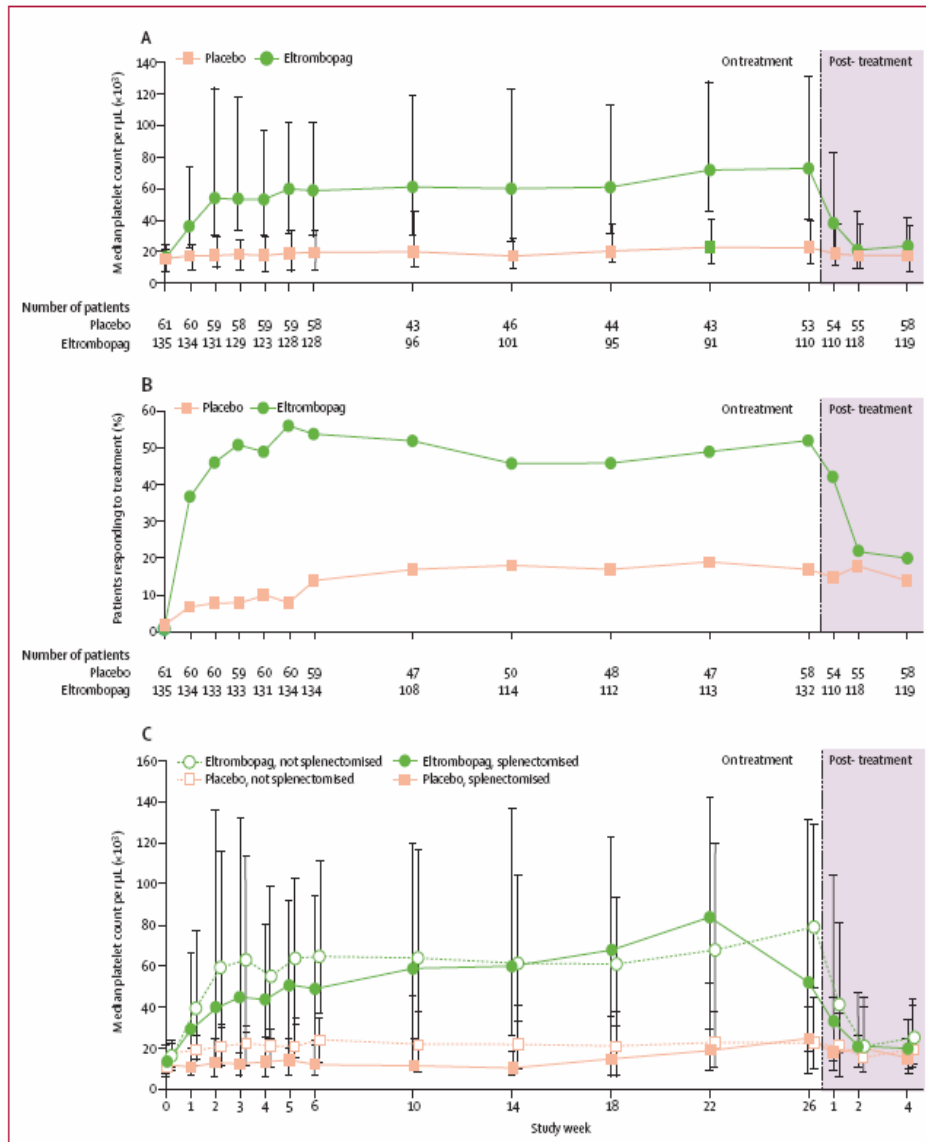
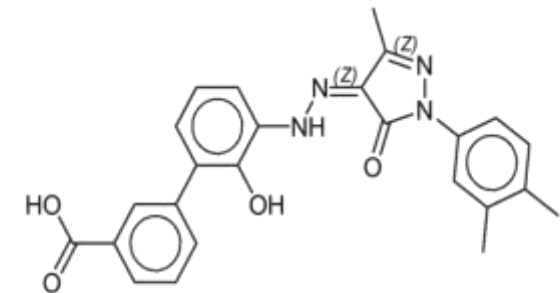


Figure 3: Median platelet counts (A), proportions of patients who responded to treatment (B), and median platelet counts by splenectomy status (C) at each nominal study visit

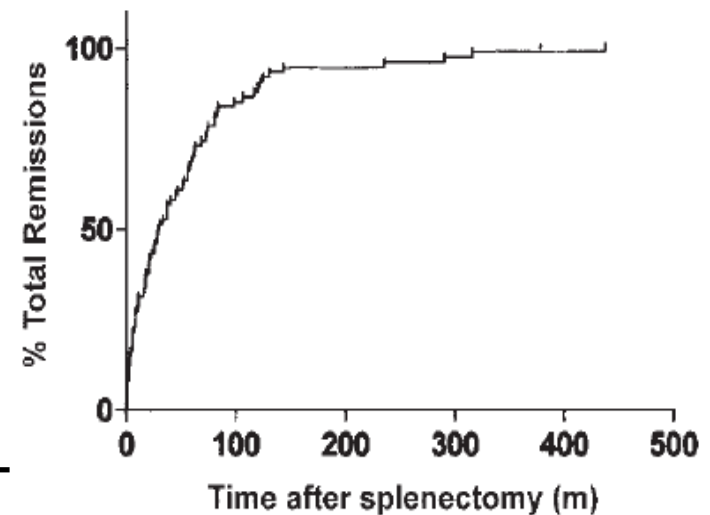
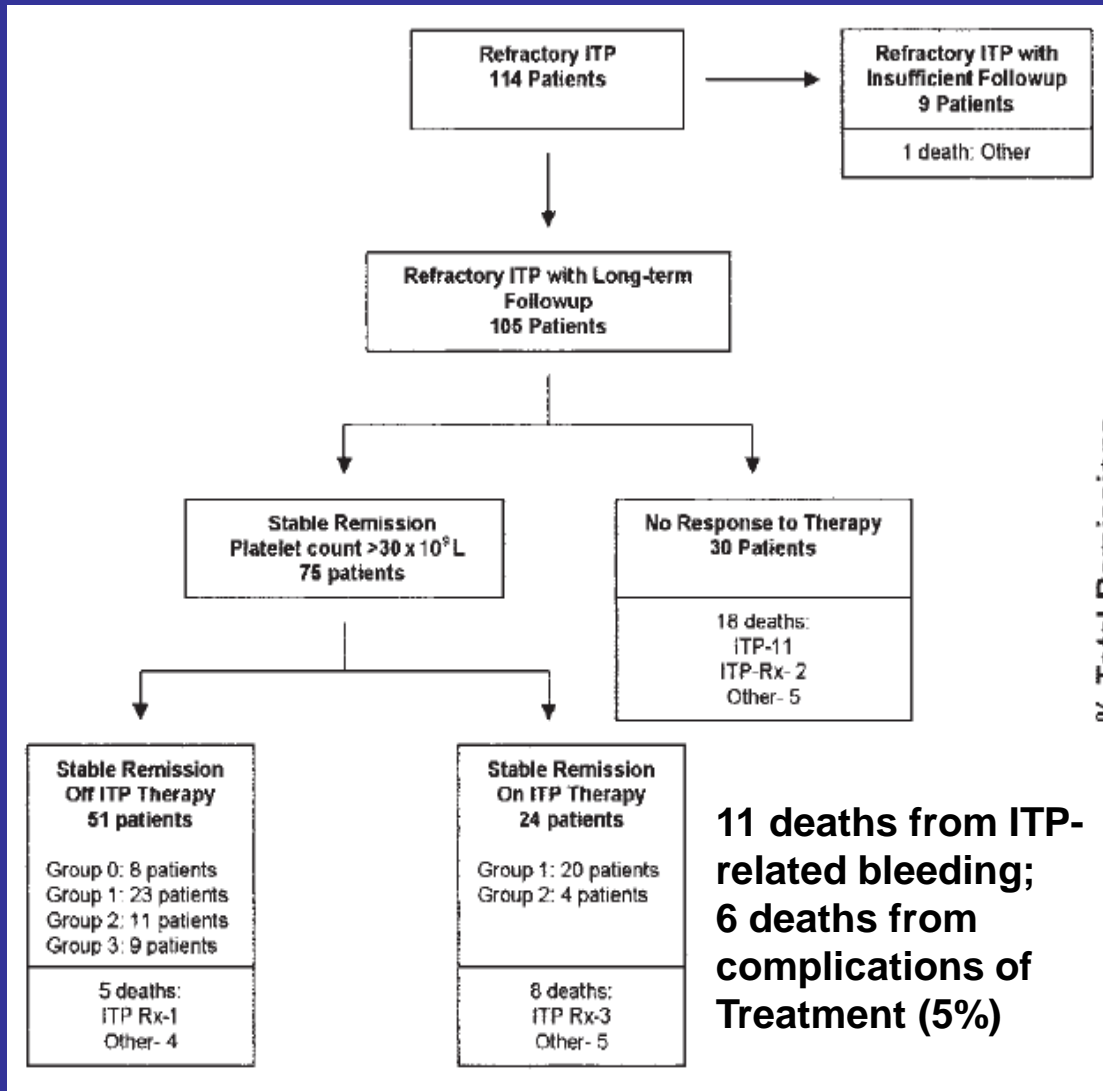
Patients responding to treatment were those who had a platelet count of 50 000–400 000 per μL at a study visit. Median platelet counts are shown with IQRs.



2-aminoethanol hemi((Z)-3'-(2-(1-(3,4-dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-4(5H)-ylidene)hydrazinyl)-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylate)

LONG-TERM OUTCOMES IN ITP PATIENTS WHO FAIL SPLENECTOMY

McMillan and Durette, Blood 2004;104:956-60



Median time to remission 46 mo

EMERGENCY TREATMENT OF ITP

- Platelet transfusion + high dose steroids
- Platelet transfusion + continuous IVIG
- rVIIa (risk of thrombosis)
- Antifibrinolytics
- Emergent splenectomy

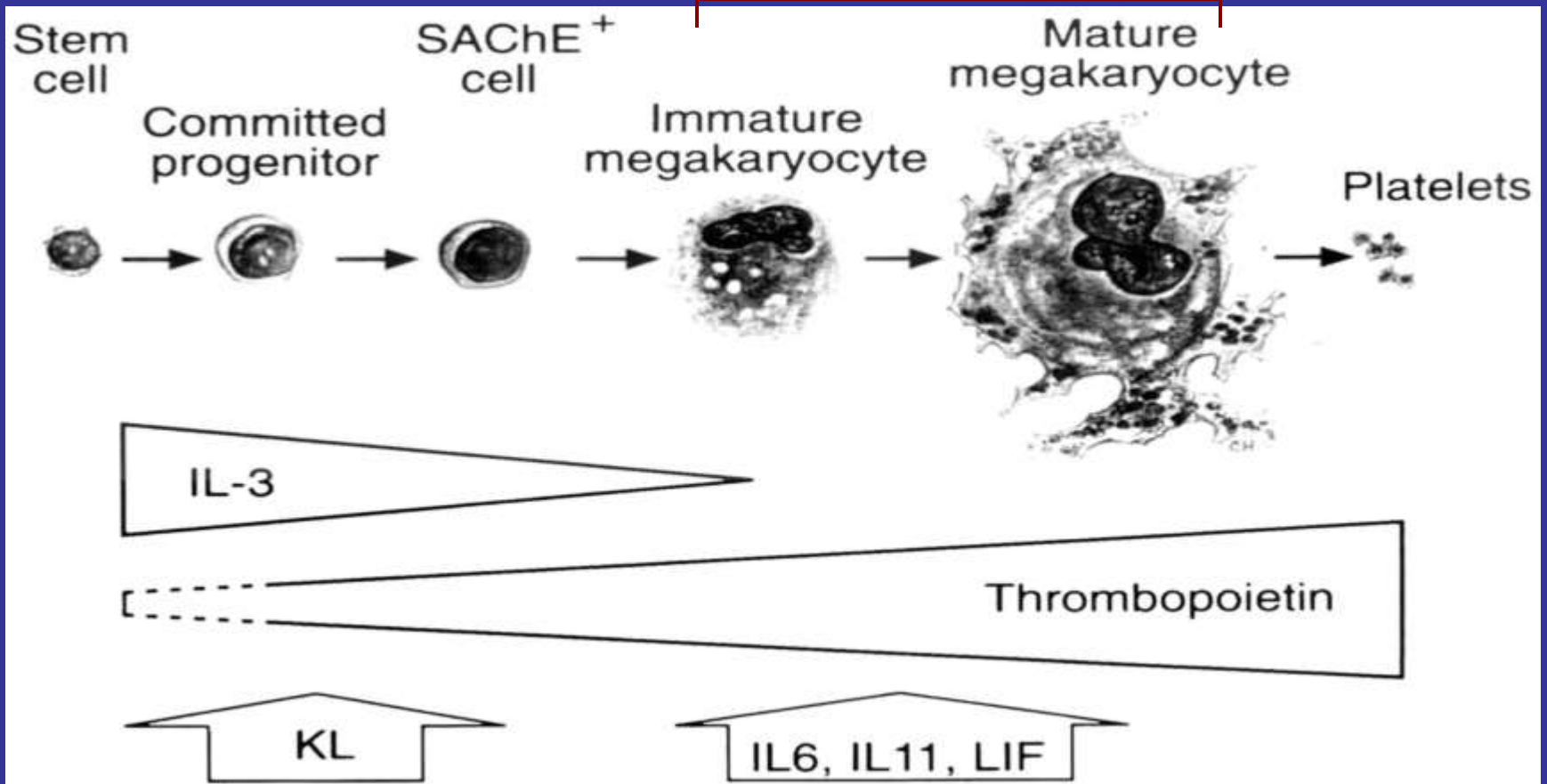
ITP AND H PYLORI

- Up to 50% of patients with ITP and concomitant H pylori infection improve after eradication of infection
- Confirm infection via breath test, stool antigen test or endoscopy
- Higher response rates in:
 - Patients from countries with high background rates of infection
 - Patients with less severe thrombocytopenia

Inhibition of Platelet Production

Express GP IIb/IIIa, etc., and bind ITP antibodies

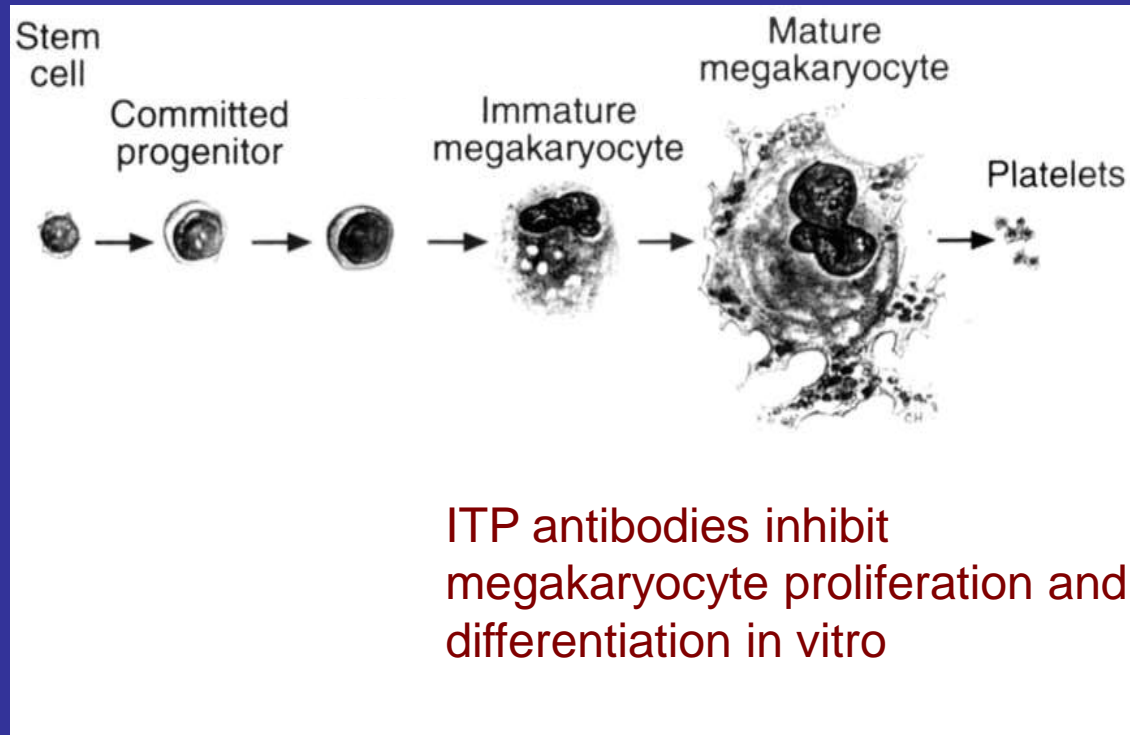
ITP antibodies inhibit megakaryocyte proliferation and differentiation in vitro



(Kaushansky. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. Blood 1995;86:419)

Inhibition of Platelet Production

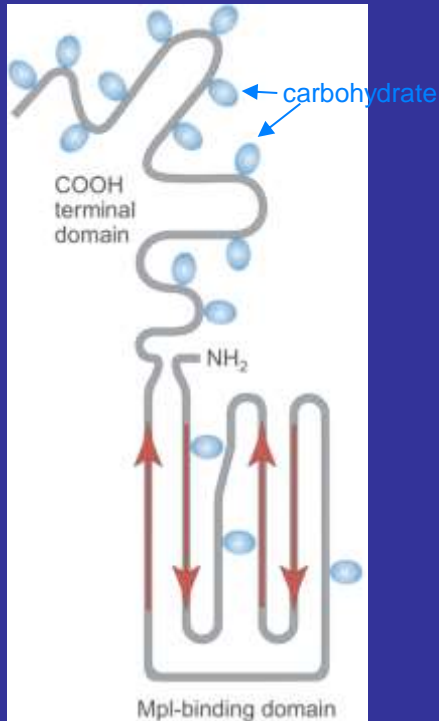
Express GP IIb/IIIa, etc., and bind ITP antibodies



(Kaushansky. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. Blood 1995;86:419)

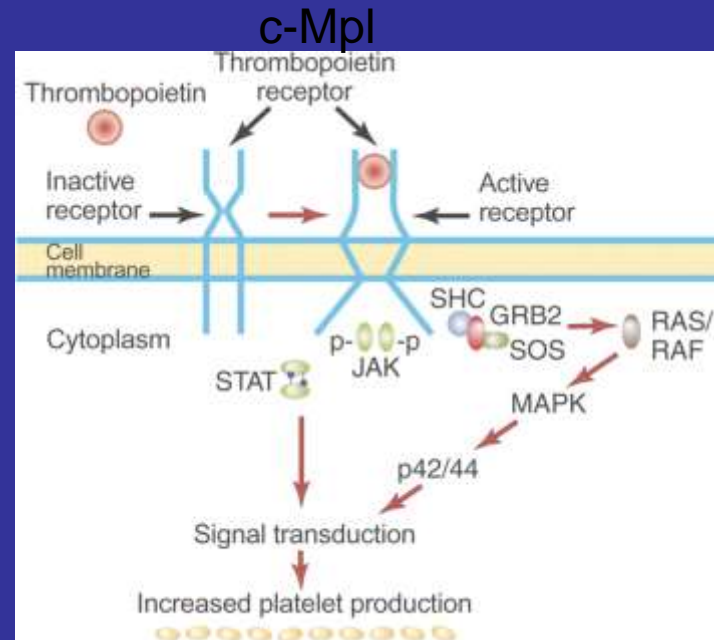
Thrombopoietin Signaling

Thrombopoietin



Glycoprotein
332 amino acids, 95 kDa
Synthesized mainly in the liver

Receptor



Cytokine receptor
Homologous to the oncogene in murine
myeloproliferative leukemia virus
Present on megakaryocytes and platelets

Knockout of either Tpo or c-Mpl in mice causes profound thrombocytopenia without affecting other blood cell counts

(Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood. 2007;109:4607-4616)

- Two mechanisms:

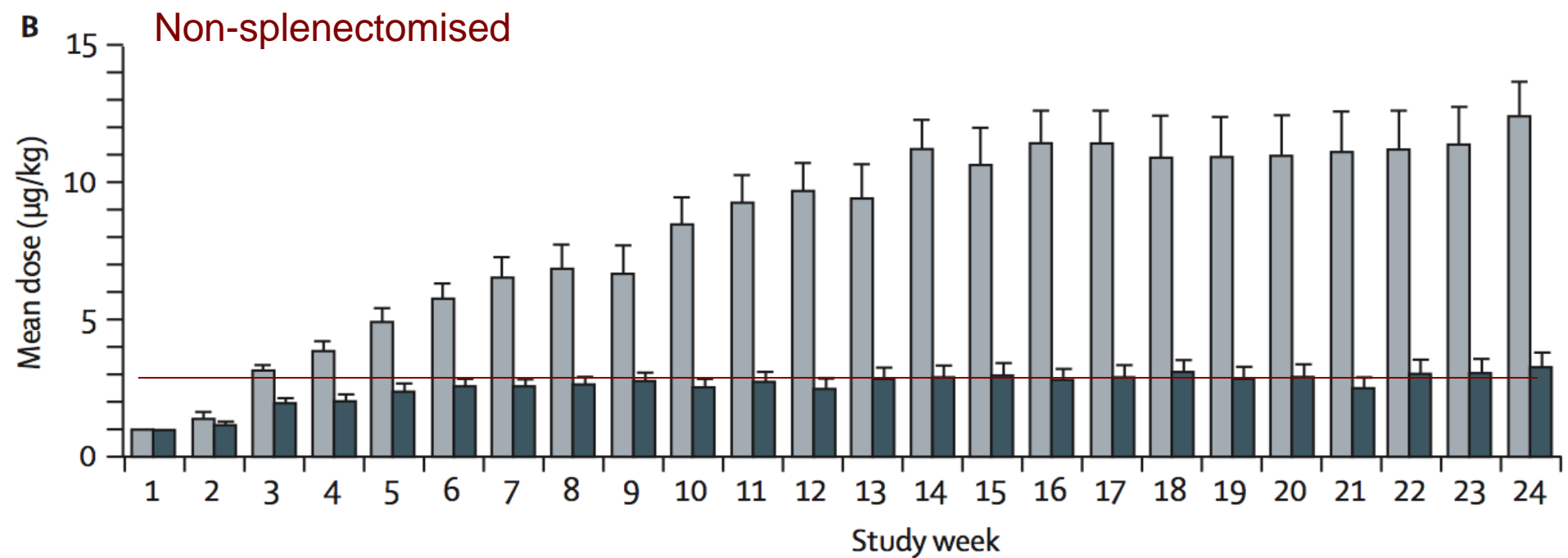
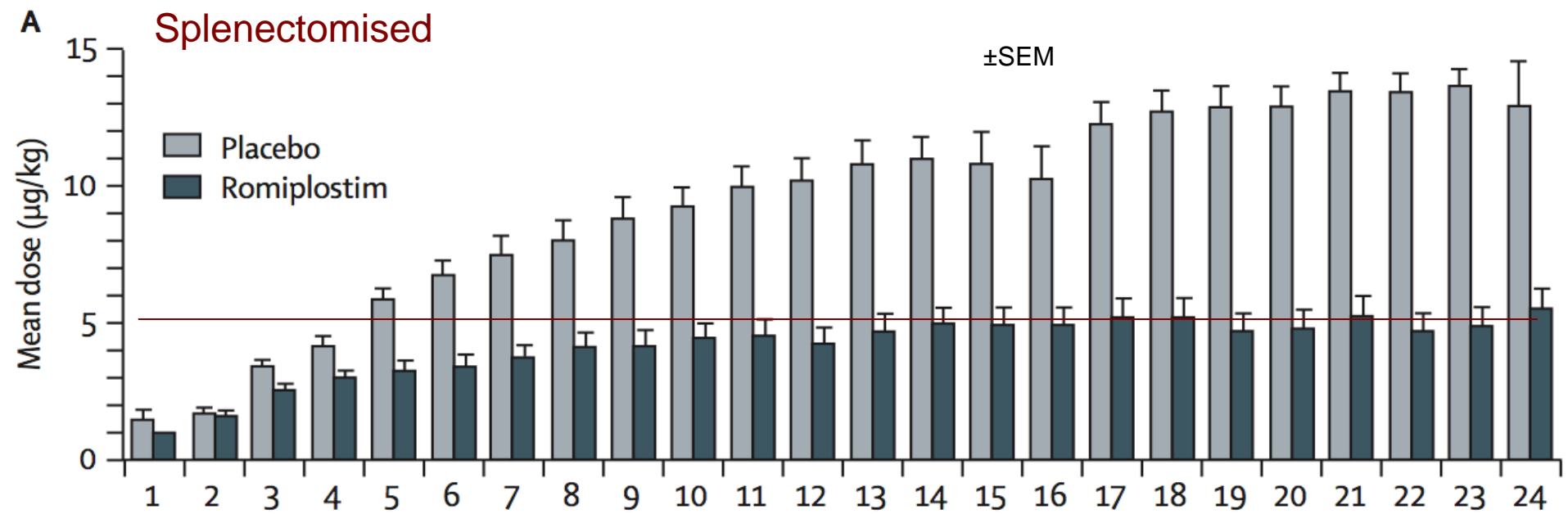
(1) Tpo is constitutively expressed in the liver.

- Plasma Tpo levels are determined by the total body mass of c-Mpl receptors present on platelets and megakaryocytes.
- These receptors bind and internalize the cytokine.
- Thus, there is an inverse relationship between Tpo levels and the platelet/megakaryocyte mass.
- (2) Tpo expression in the liver is upregulated by IL-6 to cause inflammatory thrombocytosis.

Thrombopoietin Levels Are Not Increased in ITP

	Platelet count	Tpo level (pg/mL) (normal <200)
Aplastic anemia pre-therapy (n = 8)	5,000-61,000	710-2880
Aplastic anemia post-therapy (n = 8)	92,000-175,000	193-771
ITP (n = 21)	1,000-51,000	All <200

Related to increased mass of megakaryocytes/platelets in the bone marrow?
“Ineffective thrombopoiesis”



- Νεαρή γυναίκα 17 ετών, άγαμη από τη Βοιωτία
- Αιτία εισόδου:
- Εκχυμώσεις στα άνω και κάτω άκρα, ρινορραγίες, ουλορραγίες από έτους.
- Παρούσα νόσος:
- Προ έτους η ασθενής εμφάνισε για πρώτη φορά αυτόματες εκχυμώσεις στα αντιβράχια. Επίσης παρατήρησε ρινορραγίες ουλορραγίες κατά διαστήματα. Οι
- εκχυμώσεις είχαν διάμετρο 2
- 6 οπι, διαρκούσαν 5 6 ημέρες και προοδευτικώς εξαφανίζονταν. Η ασθενής δεν
- αναφέρει άλλα ενοχλήματα (π.χ. πυρετό) ή λήψη φαρμάκων. Για τα ανωτέρω η ασθενής
- επισκέφθηκε ιατρό, ο οποίος συνέστησε ορισμένες αιματολογικές εξετάσεις.
- Στη γενική Εξέταση αίματος, διαπιστώθηκε ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και στην ασθενή χορηγήθηκαν κορτικοειδή από το στόμα σε αυξομειούμενη δόση, ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι εκχυμώσεων. Επειδή, παρά την ανωτέρω αγωγή, η περιοδική εμφάνισε εκχυμώσεων
- συνεχιζόταν και επεκτάθηκε στα κάτω άκρα, προστέθηκαν δε και πετέχειες, η ασθενής προσήλθε στην κλινική μας.

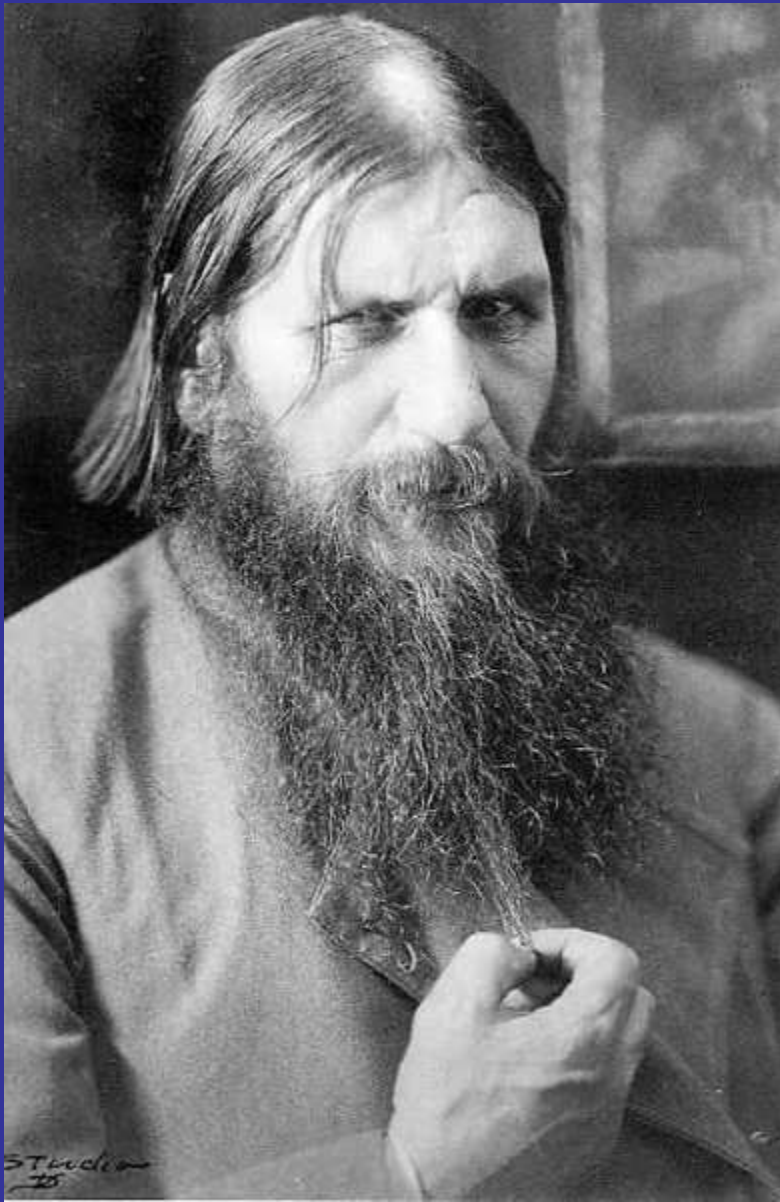
- Ανασκόπηση
- συστημάτων:
- Κεφαλή
- -
- οφθαλμοί: Δεν αναφέρονται εξανθήματα ή διαταραχές της
- οράσεως ή αιμορραγίες σκληρών. Αυτιά
- -
- μύτη
- -
- στόμα
- -
- φάρ
- υγξ: Δεν αναφέρει κυνάγχη, τα
- υπόλοιπα συμπτώματα αναφέρονται στην παρούσα νόσο.
- Πεπτικό: Δεν αναφέρεται αιματέμεση ή μέλαινες κενώσεις. Ουρογεννητικό: Δεν αναφέρονται
- αιματουρία ή διαταραχές ουρήσεως. Η έμμηνος ρύση ήταν κανονική
- μέχρι προ έτους. Από τότε εμφανίζει μηνορραγίες. Από τα λοιπά συστήματα δεν αναφέρονται
- ενοχλήματα.
- Ατομικό αναμνηστικό:
- Ιλαρά, ερυθρά (σε ηλικία 4 ετών), παρωτίτιδα -
- κοκύτης.
- Κληρονομικό και οικογενειακό αναμνηστικό:
- Ελεύθερο.
- \$
- Συνήθειες και τρόπος ζωής:
- Οι συνήθειες.

- Αντικειμενική εξέταση:
- Γενική
- επισκόπηση:
- Αρτια σματική διάπλαση."
- Εκχυμώσεις και πετέχειες στα αντιβράχια στις κνήμες και τους μηρούς
- -παλαιές και πρόσφατες.
- Οφθαλμοί: κ.φ. Στη βυθοσκόπηση δεν παρατηρούνται αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς. Μύτη -στόμα
- -φάρυξ: Παρατηρούνται αιμορραγικές κηλίδες στο βλεννογόνο του στόματος. Κοιλία:
- Ήπαρ και σπλην δεν ψηλαφώνται.
- Από τα υπόλοιπα συστήματα τίποτα παθολογικό.
- Εργαστηριακές εξετάσεις: Γενική αίματος: ΗοΙ: 40%, Η6: 13,5 ξ%, ΜΟν: 86ί1, Λ: 9.000, Πολ.: 73, Λ.: 22 Μ.: 3, Η: 2, Αιμοπετάλια: 40.000 κ.κ.χ
- -
- , βιοχημικός έλεγχος: κ.φ., Χρ. Προθ.: 13" (12,5").
- Συστολική θρόμβου -ατελής, χρόνος ροής: 12', χρόνος ατελούς θρομβοπλαστίνης: 35" .
- Σημείο περιχειρίδας: Θετικό. Άμεσος ΟοοιηΒδ: αρνητ., Αντιπυρηνικά αντισώματα: αρνητικά.
- Γενική ούρων: Ε.Β.: 1020, Λ και Σ: όχι, ολίγα πυοσφαίρια, ολίγα ερυθρά.

- Ερωτήσεις:
- 1.
- Αναφέρατε τις νόσους που συνοδεύονται από θρομβοπενία με σπληνομεγαλία ή χωρίς σπληνομεγαλία.
- 2.
- Απαραίτητες εξετάσεις για την διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας.
- 3.
- Ρόλος των κορτικοειδών στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα.
- 4.
- Θεραπεία ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας
- -
- ενδείξεις σπληνεκτομής.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

- ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ
- ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ

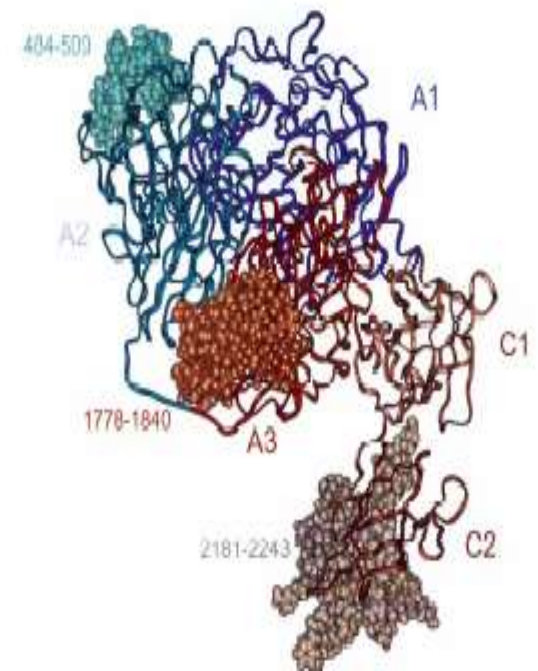
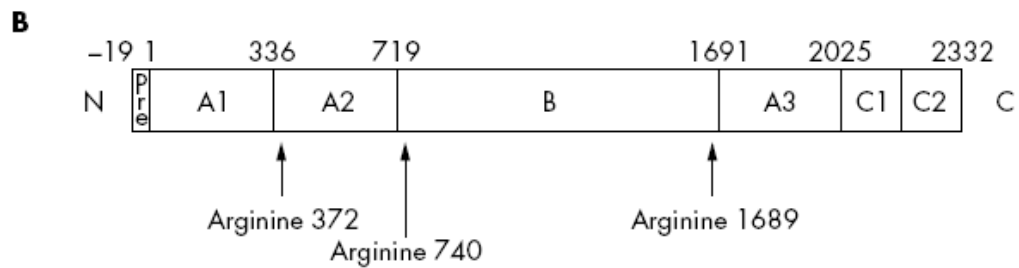
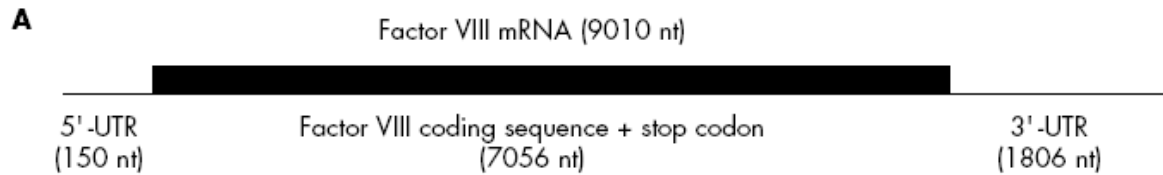
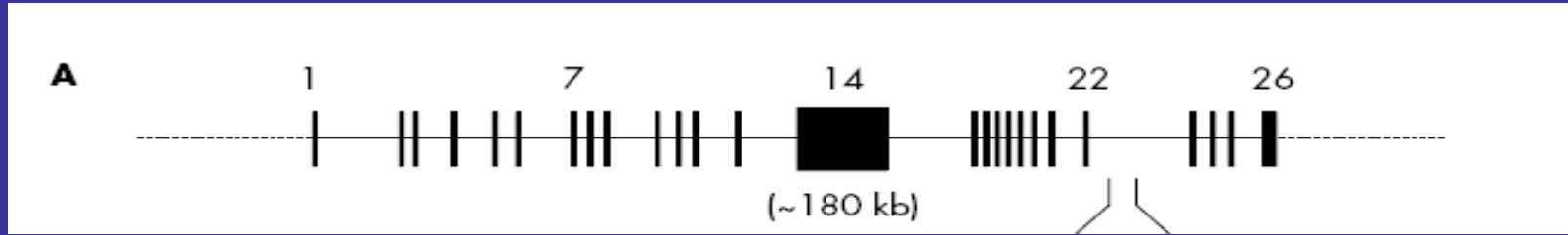


??????

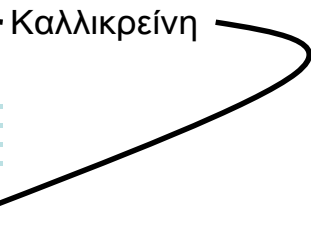
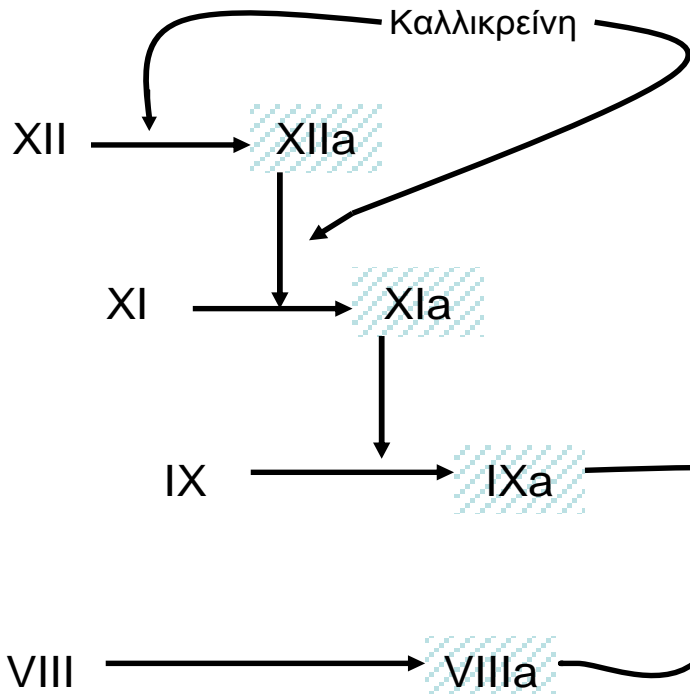


“I do wish one could find some more black eyed Princes and Princesses for our children! I can’t help thinking what dear Papa said—that it was in fact when there was some little imperfection in the pure Royal descent that some fresh blood was infused... **For that constant fair hair and blue eyes makes the blood so lymphatic...** it is not as trivial as you may think, for darling Papa—often with vehemence said: ‘We must have some strong blood.’”

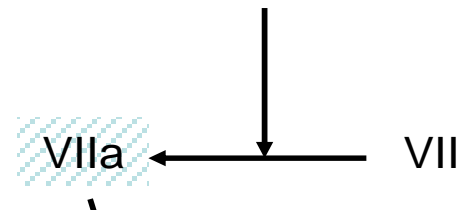
Αιμορροφιλία Α



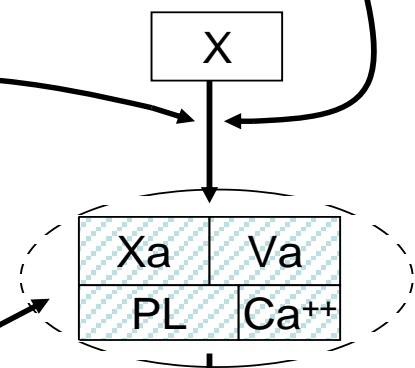
ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ



ΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ (TF)



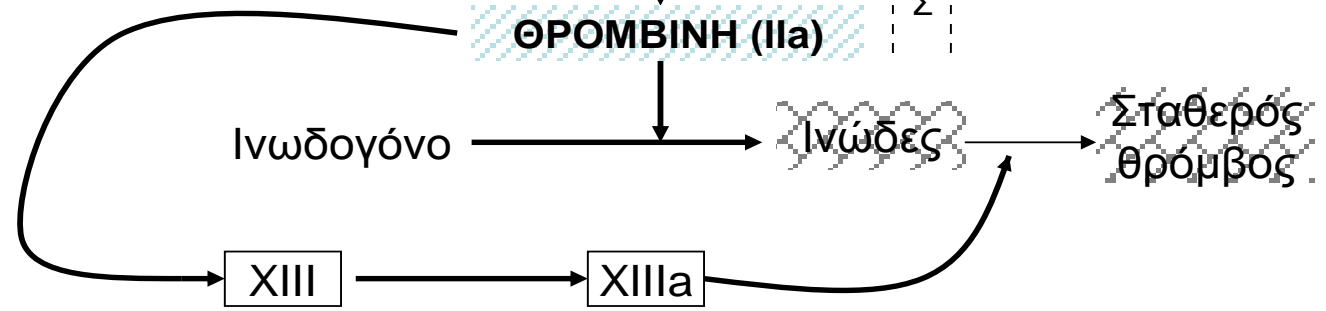
ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ



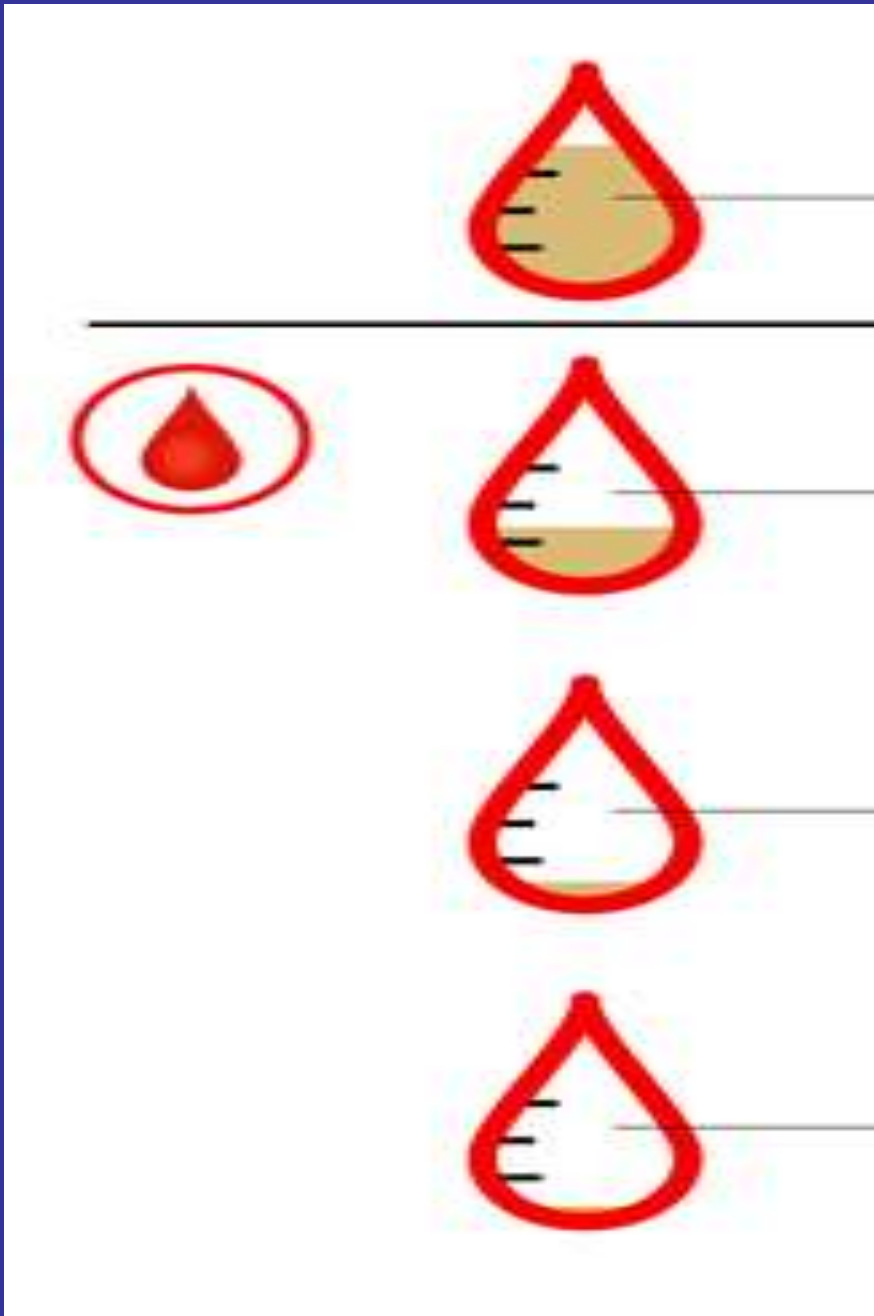
ΚΟΙΝΗ ΟΔΟΣ

ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗ (II)

ΘΡΟΜΒΙΝΗ (IIa)



PL: Φωσφολιπίδια

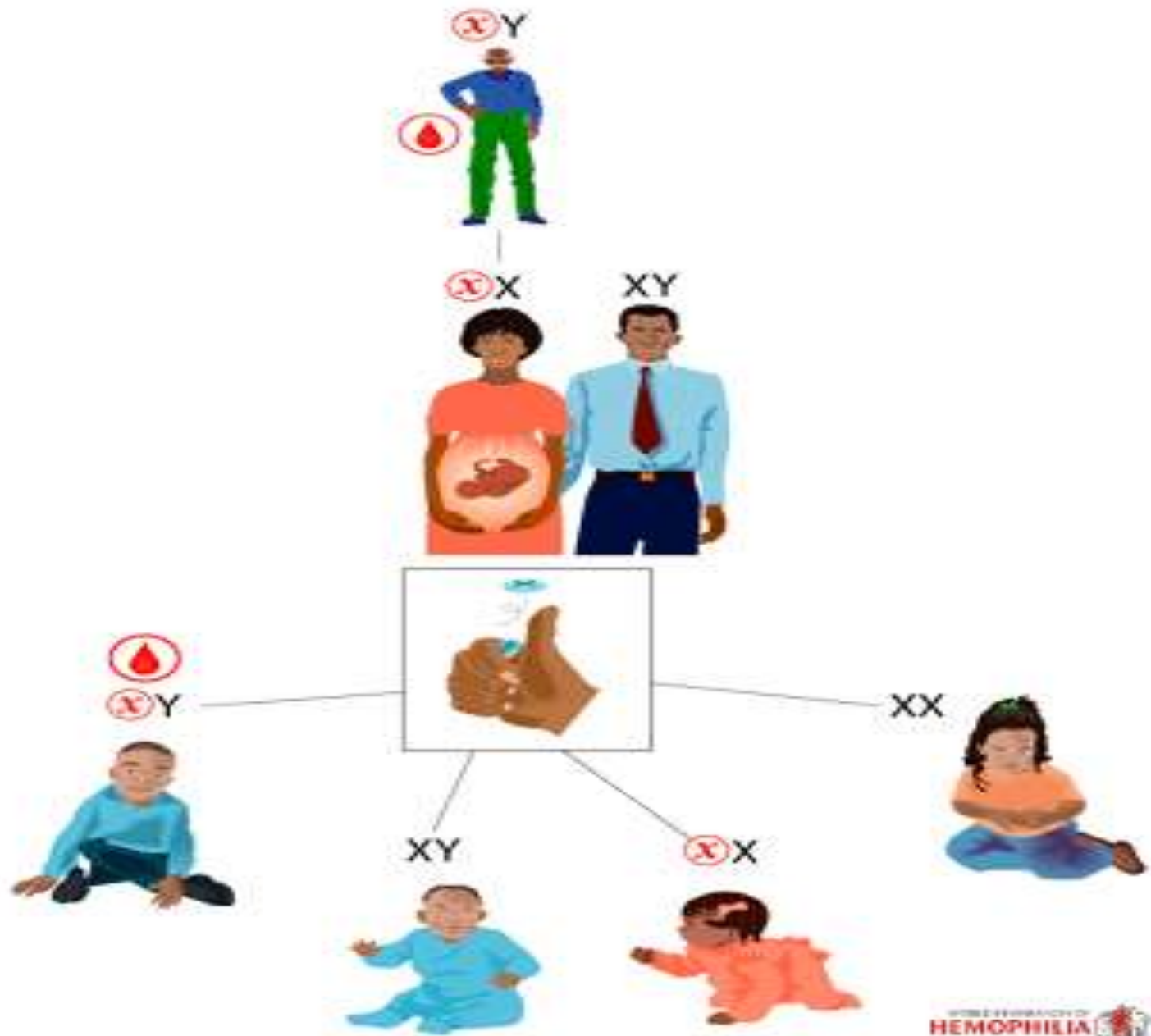


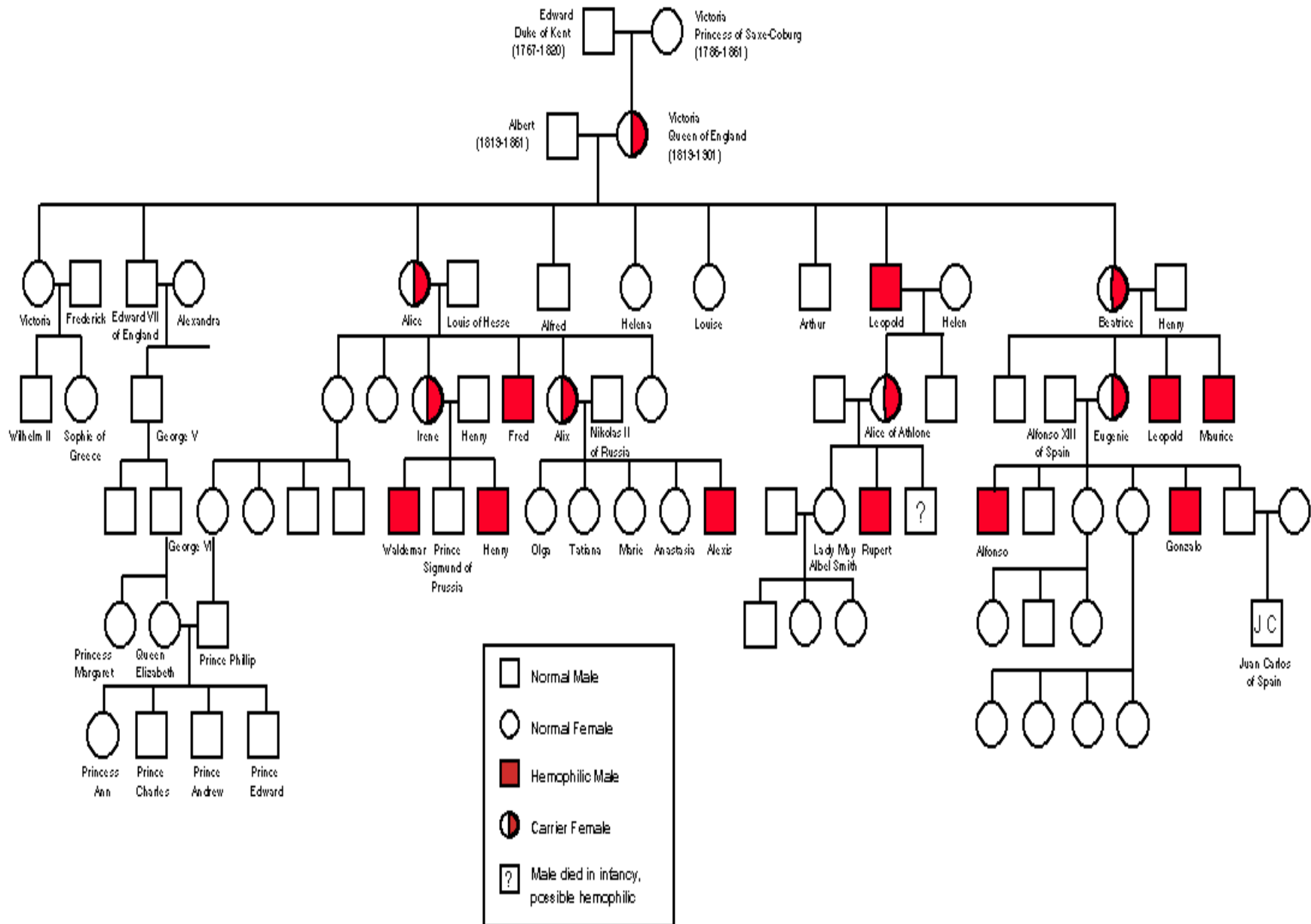
50-150%
φυσιολογικό

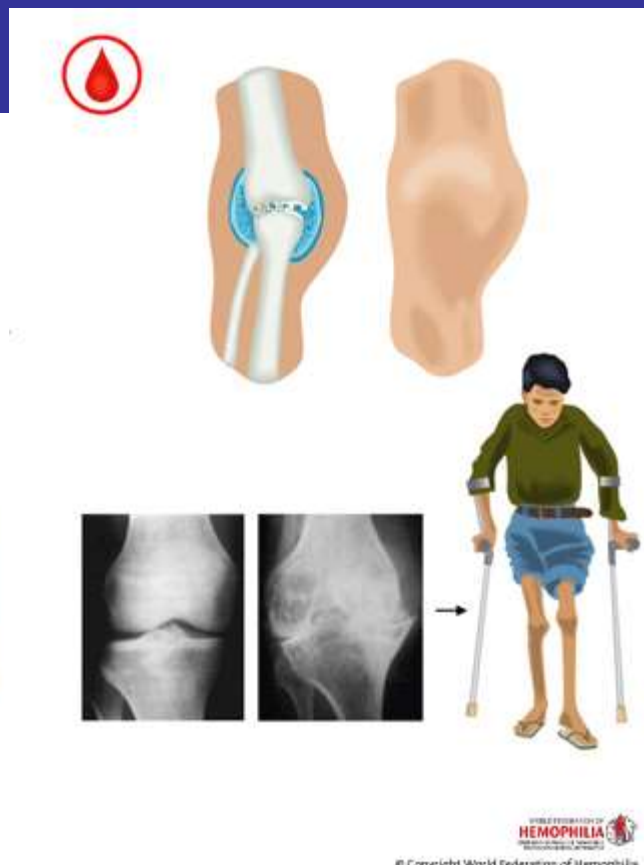
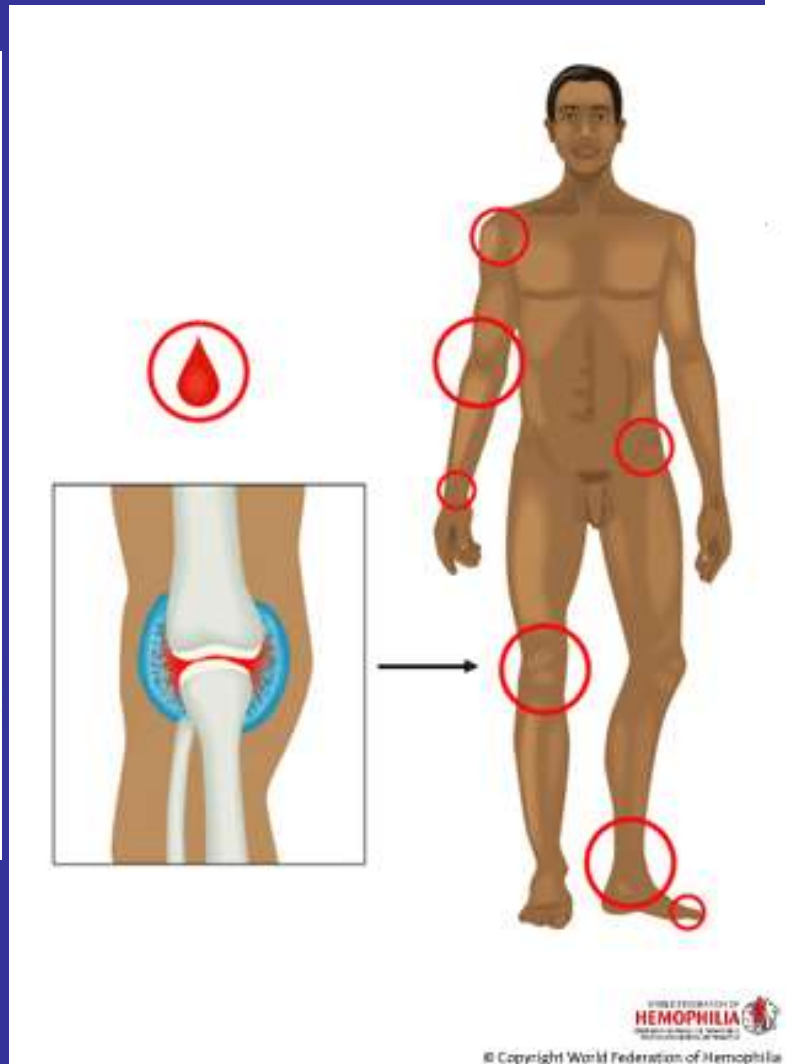
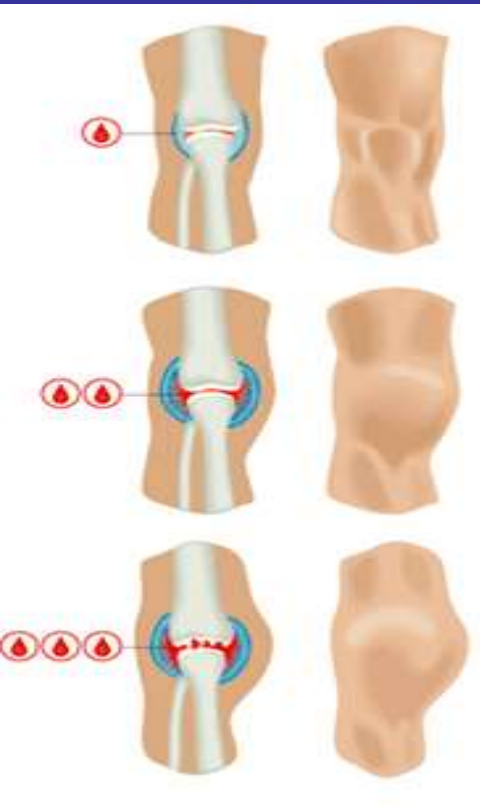
5-40%
ήπια

1-5%
Μέτριας βαρύτητας

<5%
Βαρεία









WORLD FEDERATION OF
HEMOPHILIA

© Copyright World Federation of Hemophilia



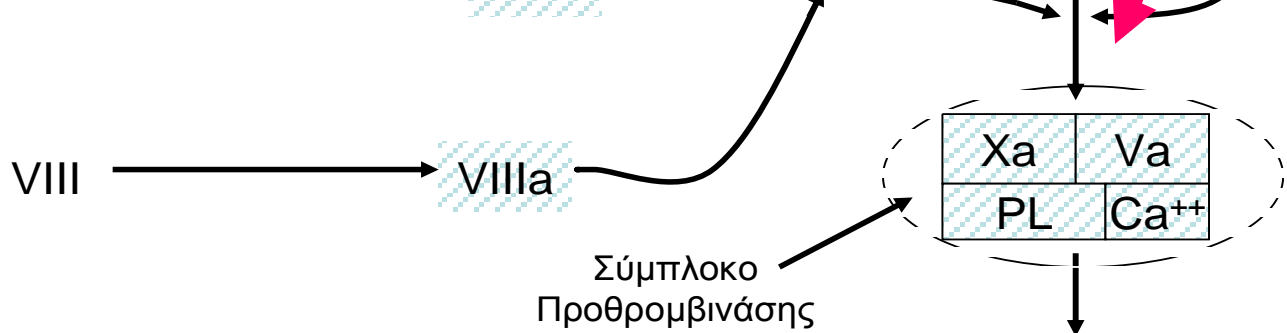
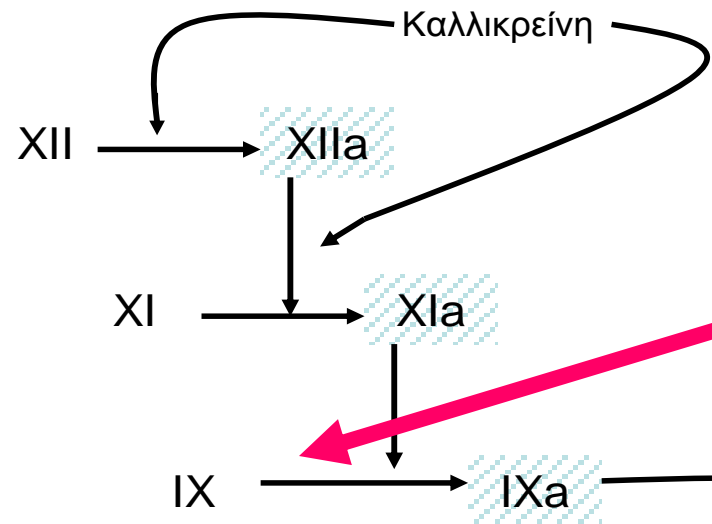
WORLD FEDERATION OF
HEMOPHILIA

© Copyright World Federation of Hemophilia

WORLD FEDERATION OF
HEMOPHILIA

© Copyright World Federation of Hemophilia

ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ



ΚΟΙΝΗ ΟΔΟΣ

ΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ (TF)

VII → VIIa

ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ

ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗ (II)

ΘΡΟΜΒΙΝΗ (IIa)

Ινωδογόνο

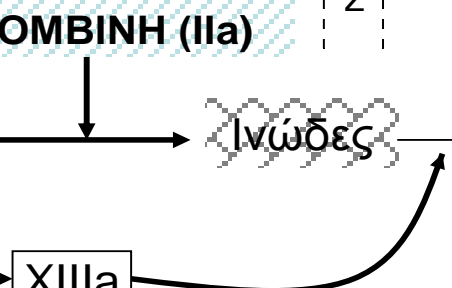
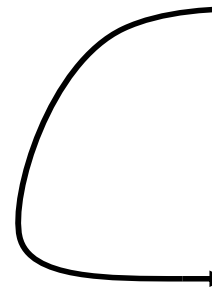
Ινώδες

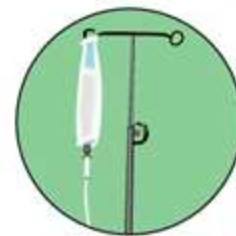
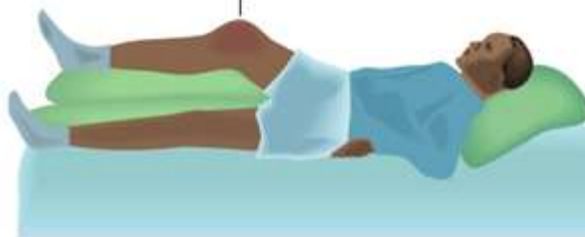
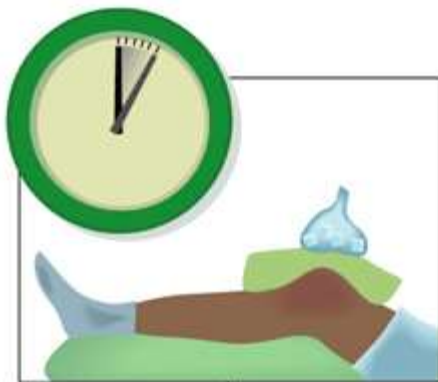
Σταθερός θρόμβος

PL: Φωσφολιπίδια

XIII → XIIIa

XIIIa



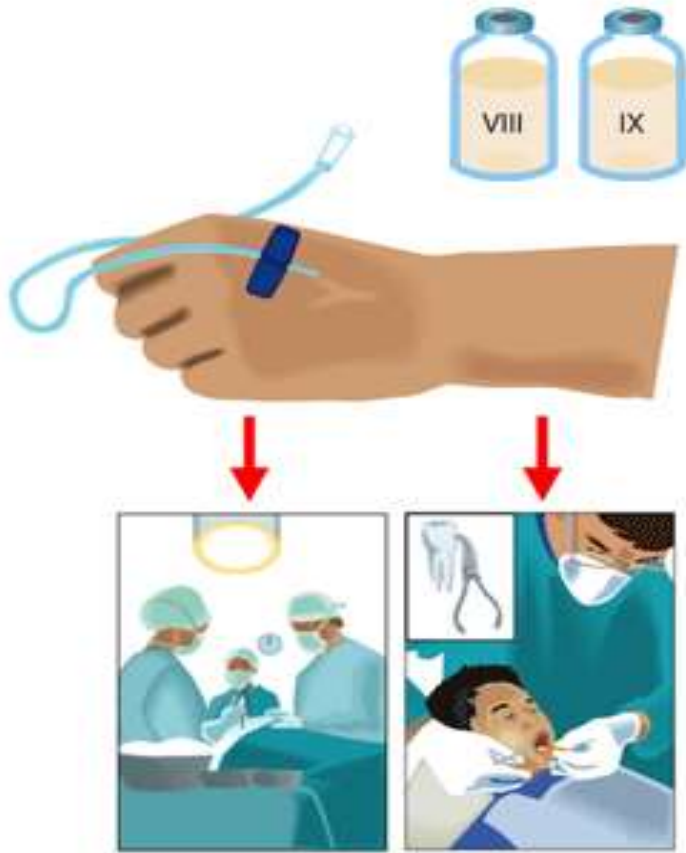


Εργαστηριακή διερεύνηση

- Παράταση ΑΡΤΤ
- Ελαττωμένος VIII

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ανασυνδυασμένος παράγων VIII
- Χοίρειος παράγων VIII
- Πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα
- Κρυοκαθίζημα
- DDAVP(1,8-desamino-D-Arginine Vasopressin, Desmopressin
- Ανασταλτές ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (ε-αμινοκαπρικό οξύ, τρανεξαμικό οξύ
- Γονιδιακή θεραπεία



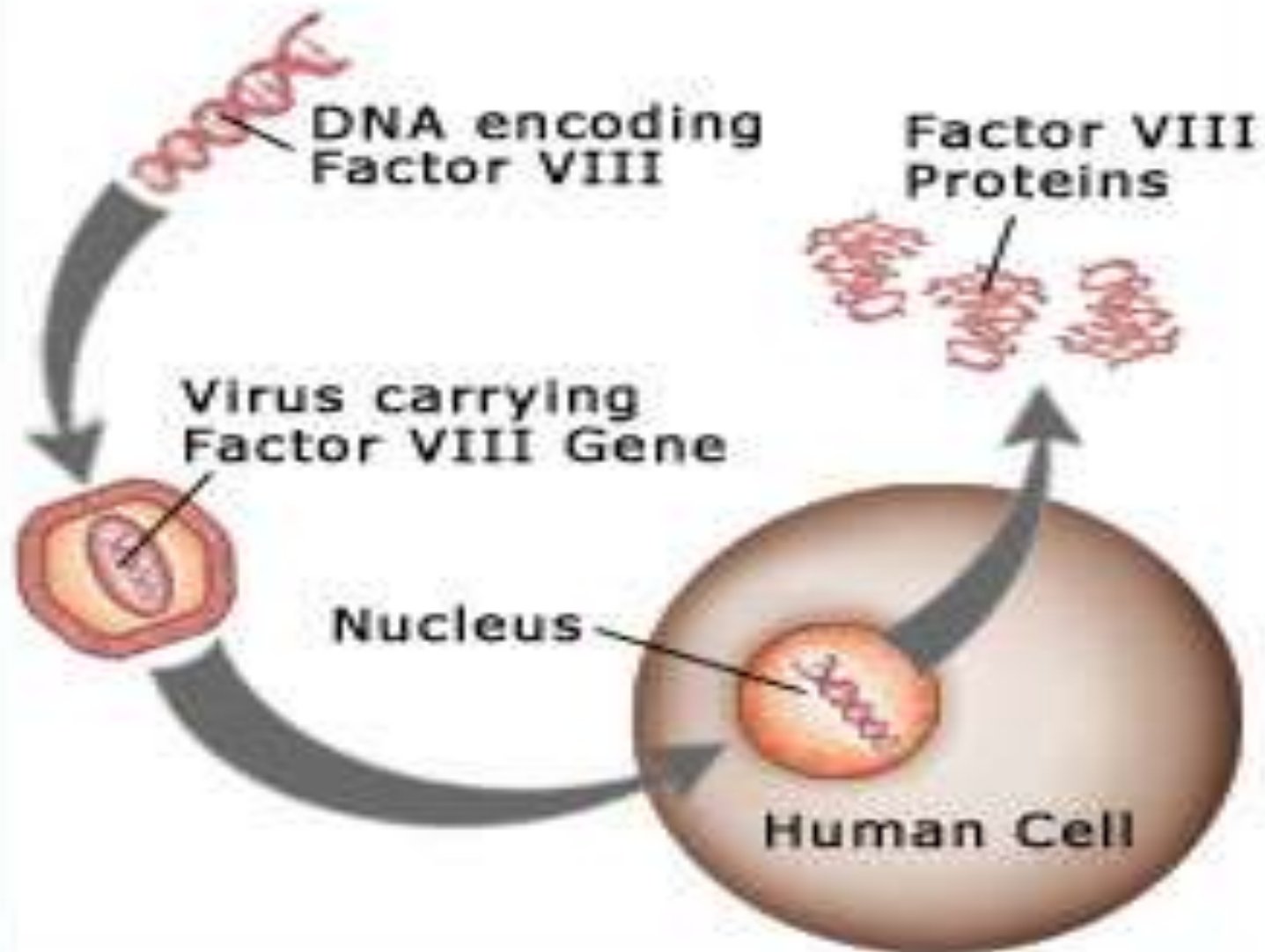
Units of factor VIII required = weight (kg) x 0.5 x (% activity desired - % intrinsic activity)

- FFP 1u/ml
FVIII

- Cryoprecipitate 100u
FVIII

Θέση	Ελάχιστα επίπεδα παράγοντα
Μυς, άρθρωση	30-50%
Επίσταξη	80-100%
Στοματικός βλεννογόνος	50%
Αιμορραγία πεπτικού	100%
ΚΝΣ	100%

Gene Therapy



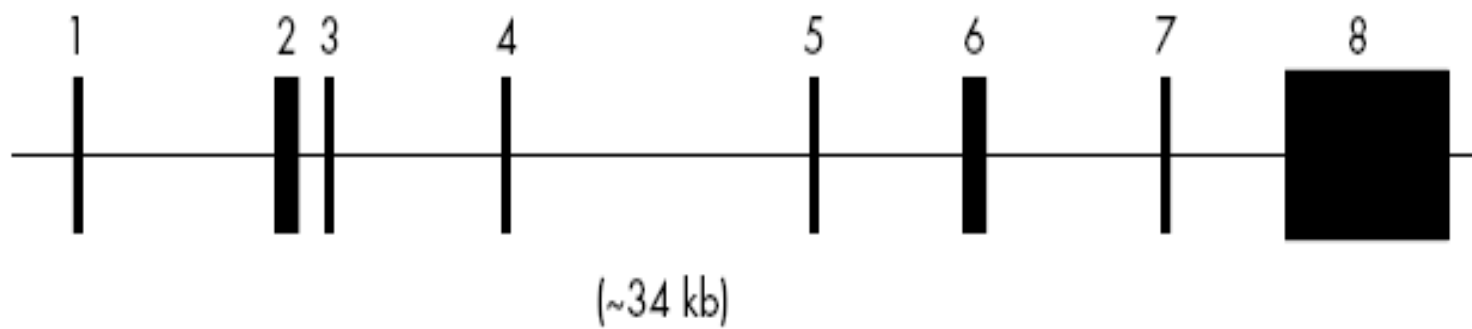
ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Β

- Ποσοτική ή ποιοτική του παράγοντα IX από έλλειμμα ή σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τη σύνθεσή του.
- Το γονίδιο βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος X κοντά στο γονίδιο του παράγοντα VIII.
- Η κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι ανάλογα με εκείνα της αιμορροφιλίας Α

Αιμορροφιλία Β

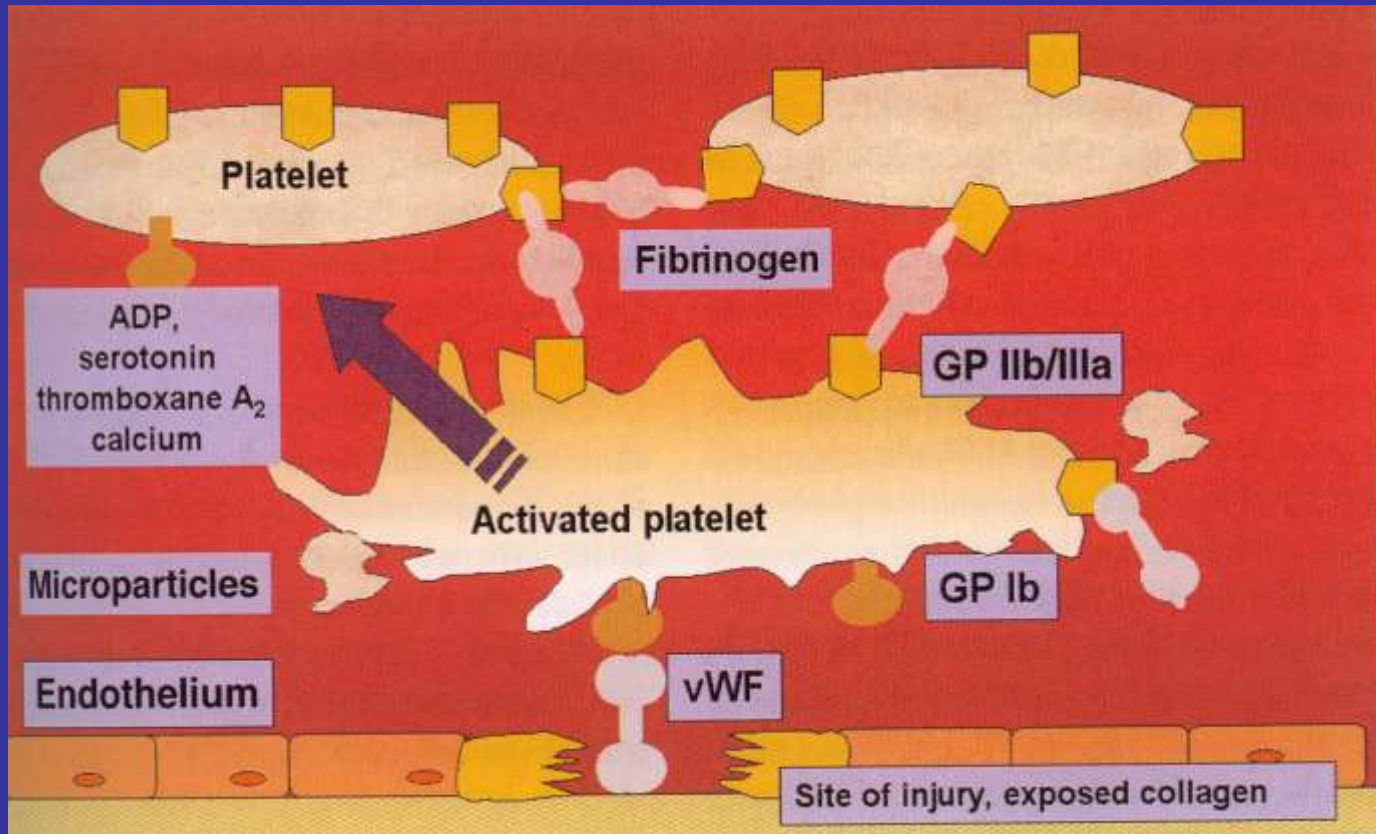


A

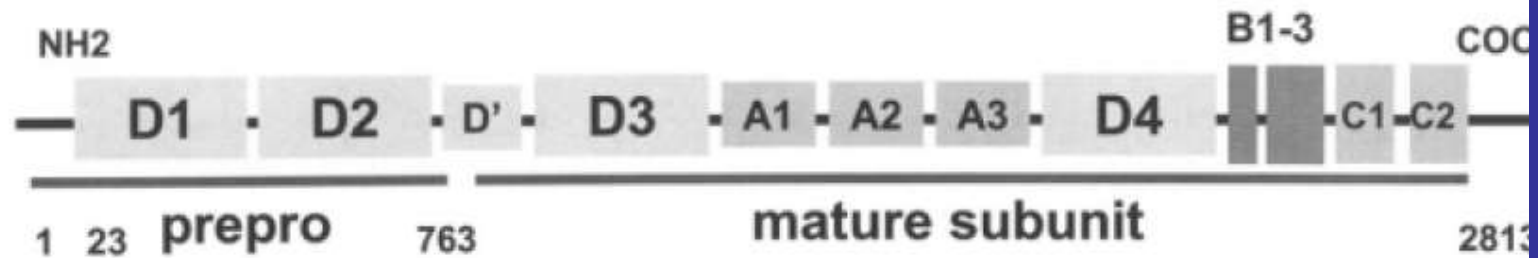


Νόσος Von WILLEBRAND

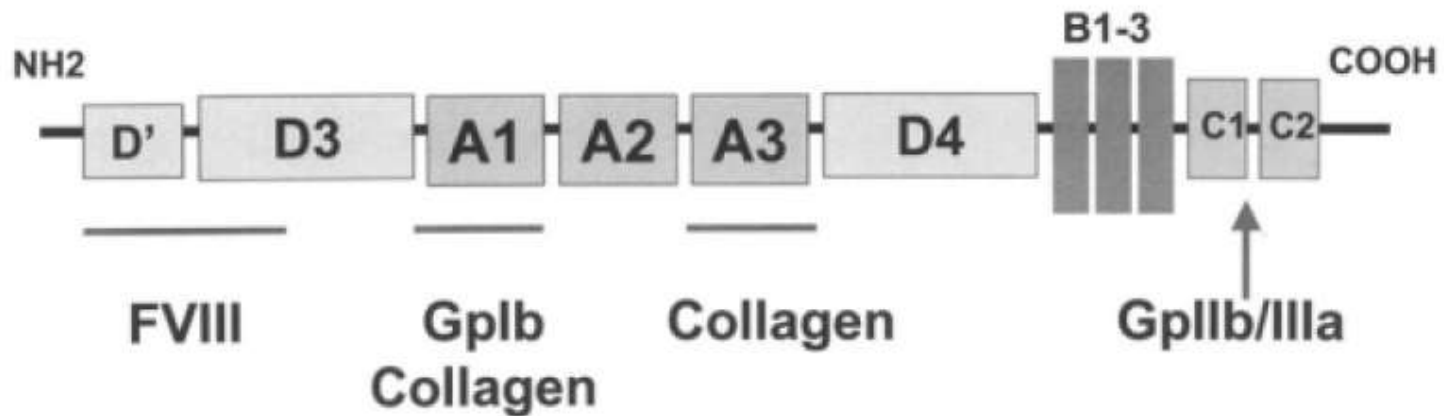
- Κληρονομική νόσος που μεταβιβάζεται συχνά ως σωματικός επικρατών και σπανιότερα ως σωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας.
- Ποιοτική ή ποσοτική ανωμαλία του παράγοντα vW

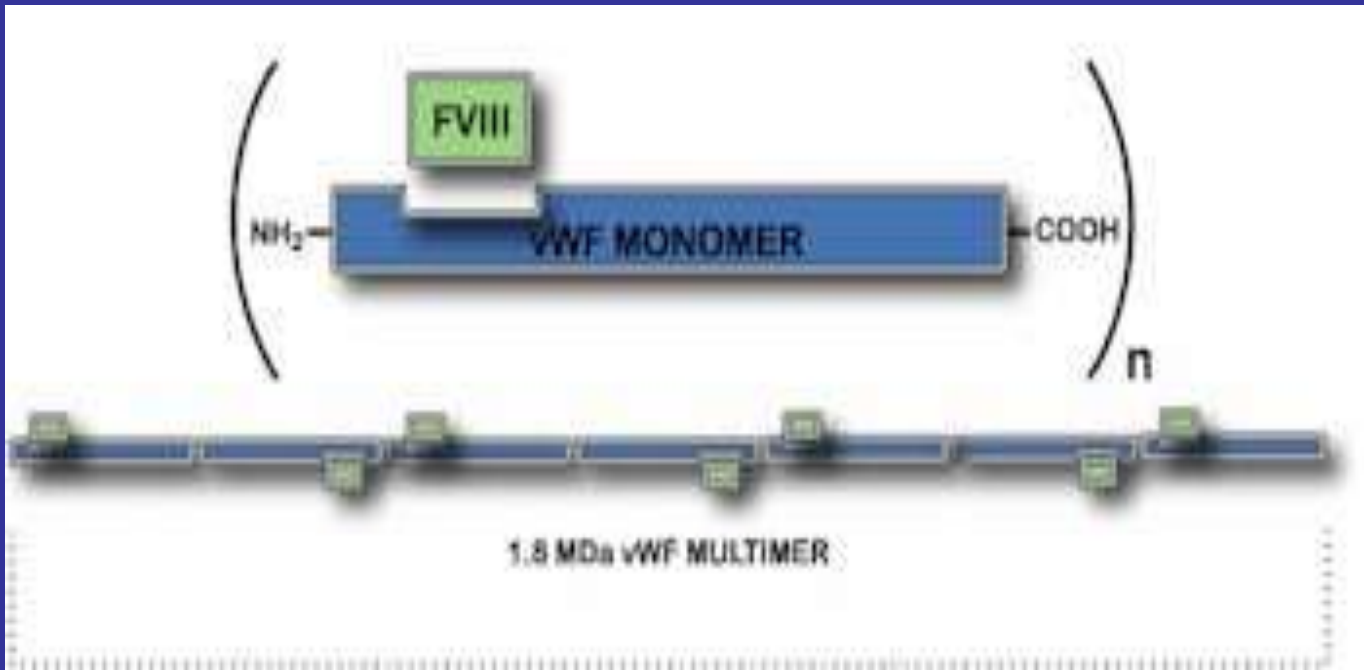


Initial Pre-Pro-VWF Protein



Mature Secreted VWF Protomer





Νόσος Von Willebrand

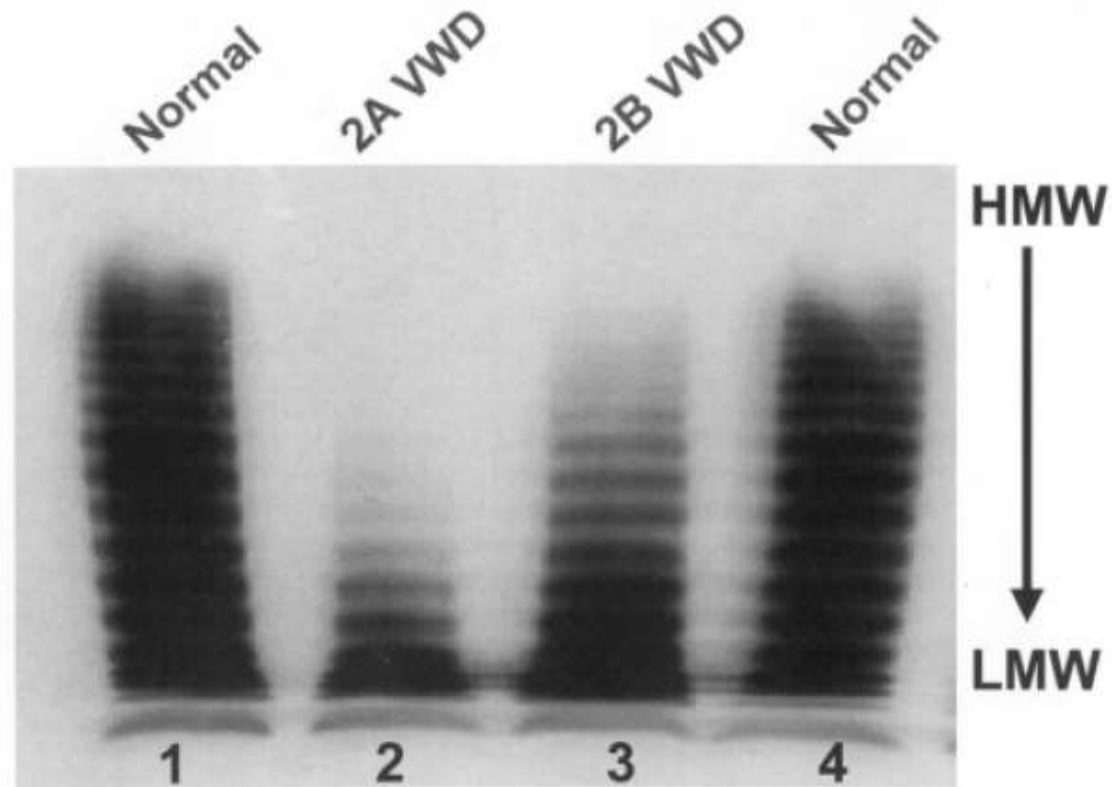
Τύπος 1 (Η πιο συχνή μορφή, 70-80% του vWD) Μερική ποσοτική έλλειψη του vWF. Τα επίπεδα του vWF είναι μειωμένα αλλά η δομή και λειτουργία του είναι φυσιολογική.

Τύπος 2 (15 to 20% του vWD) ποιοτική αλλοίωση του vWF. Τα επίπεδα του vWF μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς ελαττωμένα αλλά η μοριακή δομή και η λειτουργία του είναι παθολογική.

Τύπος 3 (πολύ μικρή επίπτωση με 1-5 περιστατικά ανά εκατομύριο πλυθησμού) Σχεδόν πλήρης απουσία του vWF

	1	3	2A	2B	2M	2N
VWF:Ag	↓	↓↓↓	↓	↓	↓	↗
VWF:RCo	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↗
FVIII:C	↘	0.05-0.1	↘	↘	↘	0.1-0.4
VWF:RCo/ VWF:Ag ratio	>0.6	-	<0.6	<0.6	<0.6	>0.6
Multimers	N	-	Abn	Abn	N	N
RIPA	N	-	↓	↑	↓	N

VWF Multimer Analysis



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

vWF

- Αιμορραγίες μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή την εξαγωγή οδόντων και αιμορραγίες από το δέρμα και τους βλεννογόνους .(επισταξη , αιμορραγία από τα ούλα)
- Μηνορραγίες.
- Υποδόρια , ενδομυϊκά αιματώματα και αίμαρθρα είναι ασυνήθη.

Εργαστηριακή διάγνωση

- Χρόνος ροής
- VWF Ag
- VIII:C
- VWF πολυμερή
- Συσσώρευση ΑΜΠ με ριστοσετίνη



Κλασσική αιμορροφιλία A
Λήψη φαρμάκων (ασπιρίνη)
Θρομβασθένειες

- Επίκτητος vW
- Μυελουπερπλαστικά νοσήματα
- Λεμφώματα

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ

- Ηπατική νόσος
- α) Μειωμένη σύνθεση παραγόντων VII, X, II, V, IX, I
- β) Παραγωγή ανωμάλου ινωδογόνου
- γ) Αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα
 - 1. πλημμελής κάθαρση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
 - 2. μειωμένη παραγωγή α2 αντιπλασμίνης)
- δ) Έλλειψη βιταμίνης K (αποφρακτικός ίκτερος)
- ε) Υπερσπληνισμός
- ζ) ΔΕΠ

Ανασταλτές έναντι VIII/IX

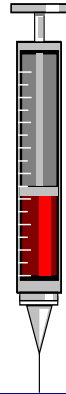
- Σε ασθενείς με αιμορροφιλία που έχουν λάβει θεραπεία.
- Σε φυσιολογικά άτομα
- Σε υποκείμενη κακοήθεια
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Παρατεταμένο APTT
- Ελάττωση του παράγοντα
- Υπαρξη αναστολέα

Ανασταλτές έναντι VIII/IX

- Σε ασθενείς με αιμορροφιλία που έχουν λάβει θεραπεία.
- Σε φυσιολογικά άτομα
- Σε υποκείμενη κακοήθεια
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Παρατεταμένο APTT
- Ελάττωση του παράγοντα
- Υπαρξη αναστολέα

Diagnosis of Clotting Factor Inhibitors

PATIENT BLOOD:
FACTOR LEVEL
0% aPTT 80 sec



**MIXING
STUDY**



NORMAL BLOOD:
FACTOR LEVEL
100%
aPTT 28 sec

**NOTE: ONLY 30-40% FACTOR
REQUIRED FOR NORMAL aPTT**

**50% PATIENT : 50%
NORMAL**

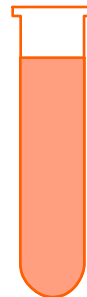
RESULT A

RESULT B

No correction

INHIBITOR

FACTOR LEVEL
20%
aPTT
50 sec



FACTOR LEVEL
50%
aPTT
30 sec

Correction

**FACTOR
DEFICIENCY**

Disease Associations

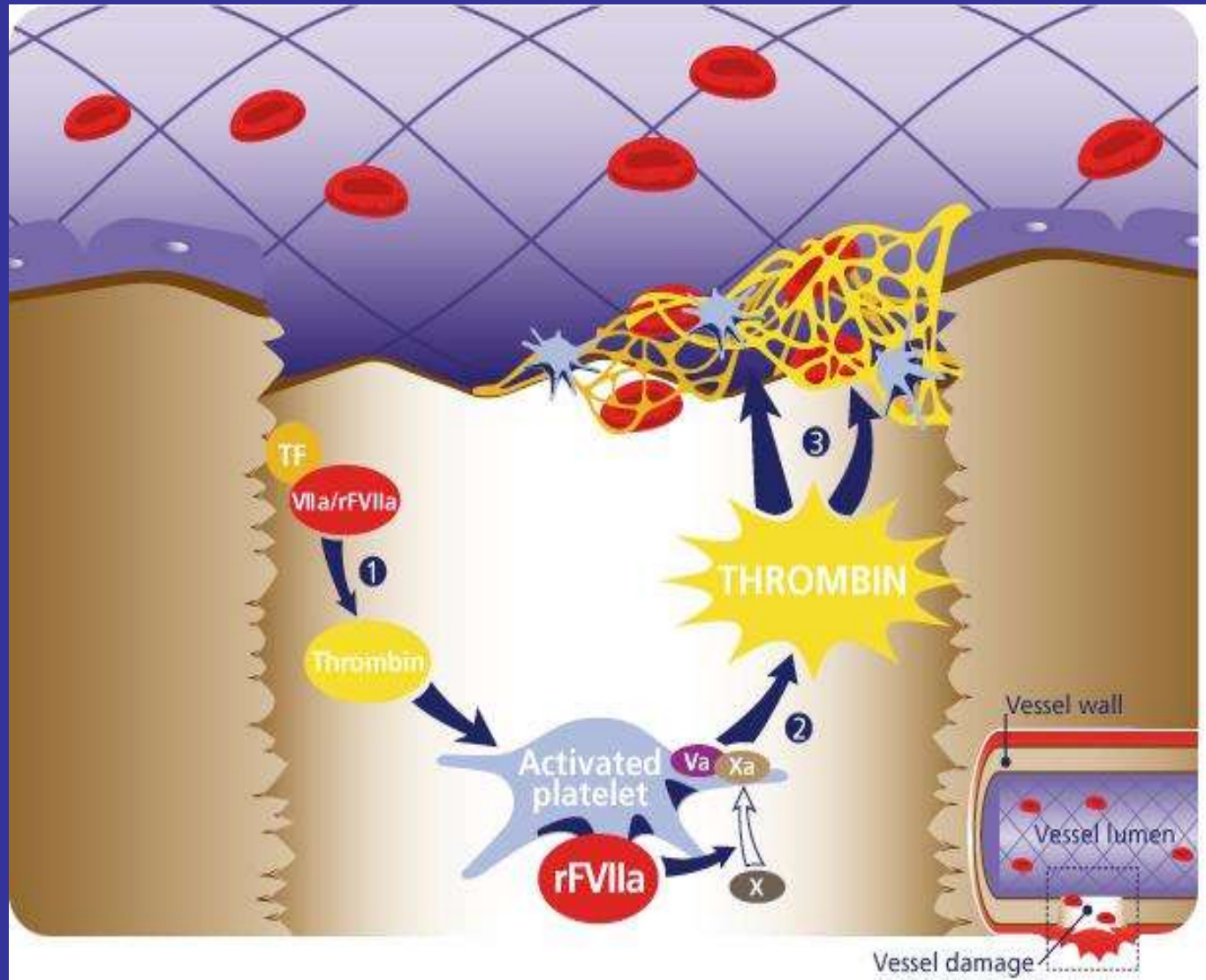
- Majority idiopathic; disease association in up to 50%
- 17% autoimmune
 - RA, SLE, UC, dermatomyositis, Sjogren's, cryoglobulinemia
- 22% Malignancy (*Collins et al Blood 2007*)
 - ALL, CLL, HCL, lymphoma, lung, colon, kidney, prostate, ovary
- 4% Postpartum state (*Collins et al Blood 2007*)
 - Incidence of 1 case/350 000 births
- 3-6% Drug reaction (3-6%)
 - Penicillins, sulphur drugs, case reports of depot thioxanthenes
- 2-5% Skin disorders
 - psoriasis, pemphigus, erythema multiforme,
- Graft-vs.-Host after allogeneic BM transplant

Treatment of Bleeding in Factor VIII Autoantibodies

- Human Factor VIII Concentrates (if < 5 BU)
- Porcine Factor VIII (90 U/kg q 12 hrs) (80% effective) NOT CURRENTLY AVAILABLE
- Bypassing agents
 - Recombinant FVIIa (90 µg/kg q 2-6 hrs) (94% effective)
(common doses 90-200 µg/kg q 2-6 hrs-not studied)
 - FEIBA (70 U/kg q 8-12 hrs) (81% effective)
 - Autoplex (\geq 50 U/kg) (75-80% effective) NOT AVAILABLE

rFVIIa

αναστέλλει
την ινωδόλυση
μέσω
ενεργοποίησης
του ενεργοποιούμενου από τη θρομβίνη ανασταλτή της ινωδόλυσης (TAFI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)



Διαφορική διάγνωση διαταραχών της αιμόστασης που βασίζεται στις βασικές δοκιμασίες αιμόστασης

Παθολογικό αποτέλεσμα	Διαφορική διάγνωση
Παράταση PT	
Παράταση aPTT	
Παράταση PT και aPTT	
Παράταση χρόνου ροής	
Θρομβοπενία	

- Νεαρός ασθενής 14 ετών, μαθητής από το Μελιγαλά.
- Αιτία εισόδου: Άλγος στον αριστερό λαγόνιο βόθρο από 24ώρου.
- Παρούσα νόσος:
- Από της ηλικίας των 3 ετών, ο ασθενής μετά από μικροτραυματισμούς εμφάνιζε υπερβολική αιμορραγία, με συνεχή, επίμονη και βραδεία ανάβλυση του αίματος. Σε ηλικία 7 ετών, μετά από πέσιμο εμφάνισε επώδυνη διόγκωση του αριστερού γόνατος και από τότε εμφανίζει επώδυνη διόγκωση της ίδιας αρθρώσεως, άλλοτε κατόπιν τραυματισμού και άλλοτε αυτομάτως με συνέπεια προοδευτικό περιορισμό της κινητικότητας και μόνιμη διόγκωση αυτής.
- Προ 24ώρου ο ασθενής, ενώ κοιμόταν αισθάνθηκε έντονο άλγος στην αριστερή κοιλιακή χώρα, που διήρκεσε 2 ώρες με αυξανόμενη ένταση και επέκταση προς την αριστερή βουβωνική χώρα και επιτεινόταν με τις κινήσεις. Στη συνέχεια ο άλγος λίγο υποχώρησε, παρέμεινε όμως βύθιο σαν αίσθημα βάρους στο σύστοιχο λαγόνιο βόθρο. Επίσης ο ασθενής αναφέρει έντονη ευαισθησία κατά την πίεση της
- αριστερής κοιλιακής χώρας.
- Ανασκόπηση συστημάτων:
- Αναπνευστικό, κυκλοφορικό, πεπτικό, ουροποιητικό, νευρικό:
- Συνήθειες και τρόπος ζωής: Οι συνήθειες. Γενικώς περιορισμένη δραστηριότητα.
- Κληρονομικό αναμνηστικό:
- Θείος του ασθενούς (αδελφός της μητέρας του) έχει αιμορραγική διάθεση.
- Αντικειμενική εξέταση:
- ΟΓΠ
- ,
- Βάρος: 60Κξ, Θ: 36,8°0, Σφύξεις: 105/ηίη, Αναπνοές:
- 25/ηίη, Δέρμα: ωχροτής. Κεφαλή
- -

- Ύψος: 1,75 Βάρος: 60Κξ, Θ: 36,8°0, Σφύξεις: 105/ηίή, Αναπνοές:
- 25/ηίή, Δέρμα: ωχρότης. Κεφαλή -οφθαλμοί: Ωχρότης επιπεφυκώτων. Αυτιά -
- Μύτη -
- Στόμα -
- Φάρυγξ -
- Τράχηλος -
- Αυχέννας -
- Θώραξ -
- Πνεύμονες: κ.φ.
- Ράχη: Έντονη ευαισθησία κατά την πίεση και την πλήξη της αριστερής οσφυϊκής χώρας. Καρδιά:
- Ταχυκαρδία (105 σφύξεις). Κοιλία: Διάχυτη ευαισθησία και μυϊκή αντίσταση, κυρίως στην
- αριστερή κοιλιακή χώρα και τον σύστοιχο λαγόνιο βόθρο. Ήπαρ και σπλήνας αψηλάφητα.
- Γεννητικά όργανα: κ.φ. Ακρα: Παραμόρφωση και αγκύλωση της αριστερά κατά γόνυ αρθρώσεως και ατροφία της αριστερός γαστροκνημίας.
- Εργαστηριακές εξετάσεις:
- Γενική αίματος: Ηοι: 37%, Ηβ: 11 ξ%, ΜΟν: 85ί1, Λ: 9.600, Πολυμ.: 80,
- Λεμφ.: 18, Ραβδοπ.:1, Μονοκ.: 1, Αιμοπετάλια: φυσιολ., ΤΚΕ: 65/95, σάκχαρο αίμ.: 1,17
- ξ%ο, χολερυθρίνη: ολική 0,74 ιπιξ%, άμεσος: 0,25
- χρόνος προθομβ.:12,5" (13,5"). Χρόνος ατελούς

- 164
- θρομβοπλαστίνης: 80 δευτερόλεπτα (ΦΤ: 4060”).
- Γενική ούρων: Ε.Β. 1016, Λ: όχι, Σάκχαρο: όχι, άφθονοι κρύσταλλοι φωσφορικού
- Ca ,σπάνια πυοσφαίρια.
- . Ερωτήσεις:
- 1.
- Εφόσον ο ασθενής είναι ύποπτος αιμορραγικής διαθέσεως γιατί δεν εμφάνιζε εκχυμώσεις και πετέχειες;
- 2.
- Θα μπορούσε ο ασθενής να είχε κάποια γυναίκα συγγενή με αιμορραγική διάθεση και πως εξηγείται ότι οι γονείς του είναι υγιείς;
- 3.
- Ποιες οι διαφορές (κλινικές και εργαστηριακές) διαφόρων αιμορροφιλιών

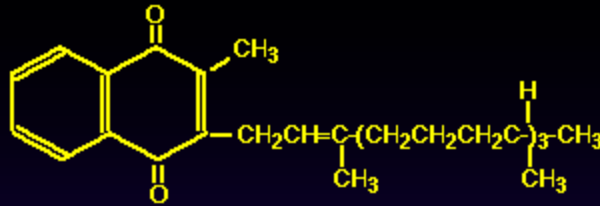
ΑΒΙΤΑΜΙΝΩΣΗ Κ

- Α) Παιδιά πρόωρα και ελλειποβαρή
- Β) Αποφρακτικός ίκτερος
- Γ) Χρόνια διαρροϊκά συνδρομα
- Δ) Θεραπεία με κουμαρινικά σκευάσματα

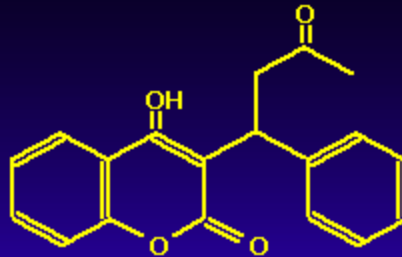
Αντιπηκτικά φάρμακα

- Κουμαρινικά
- Ηπαρίνη
- Κλασσική και χαμηλού μοριακού βάρους

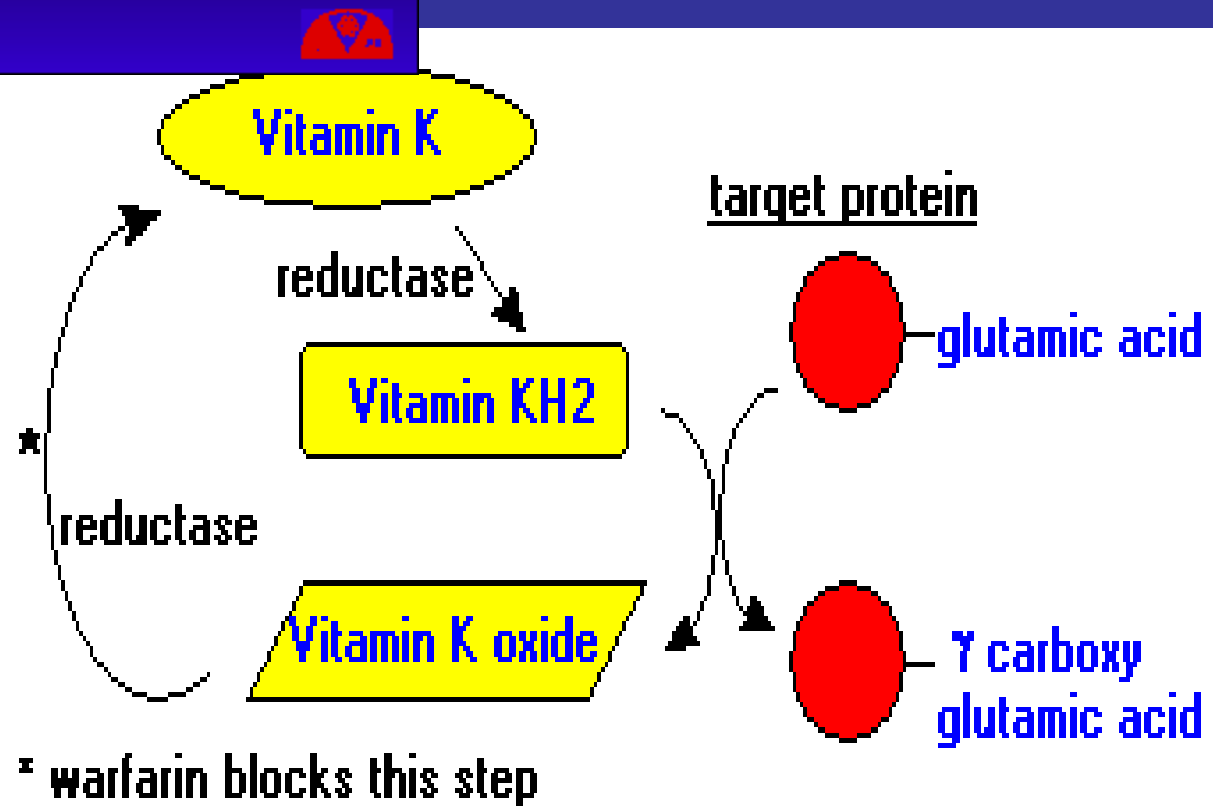
Vitamin K
(phylloquinone)

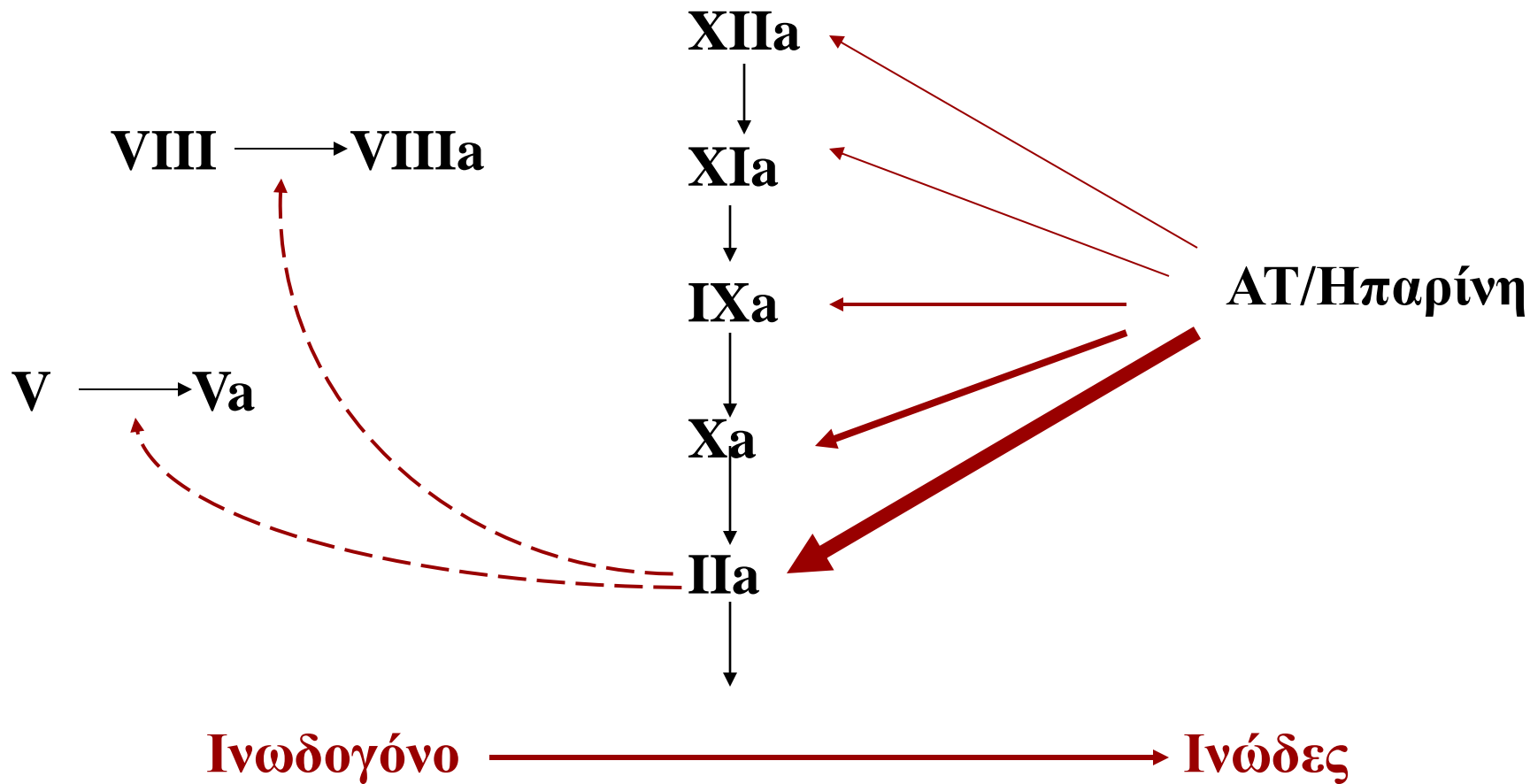


Warfarin



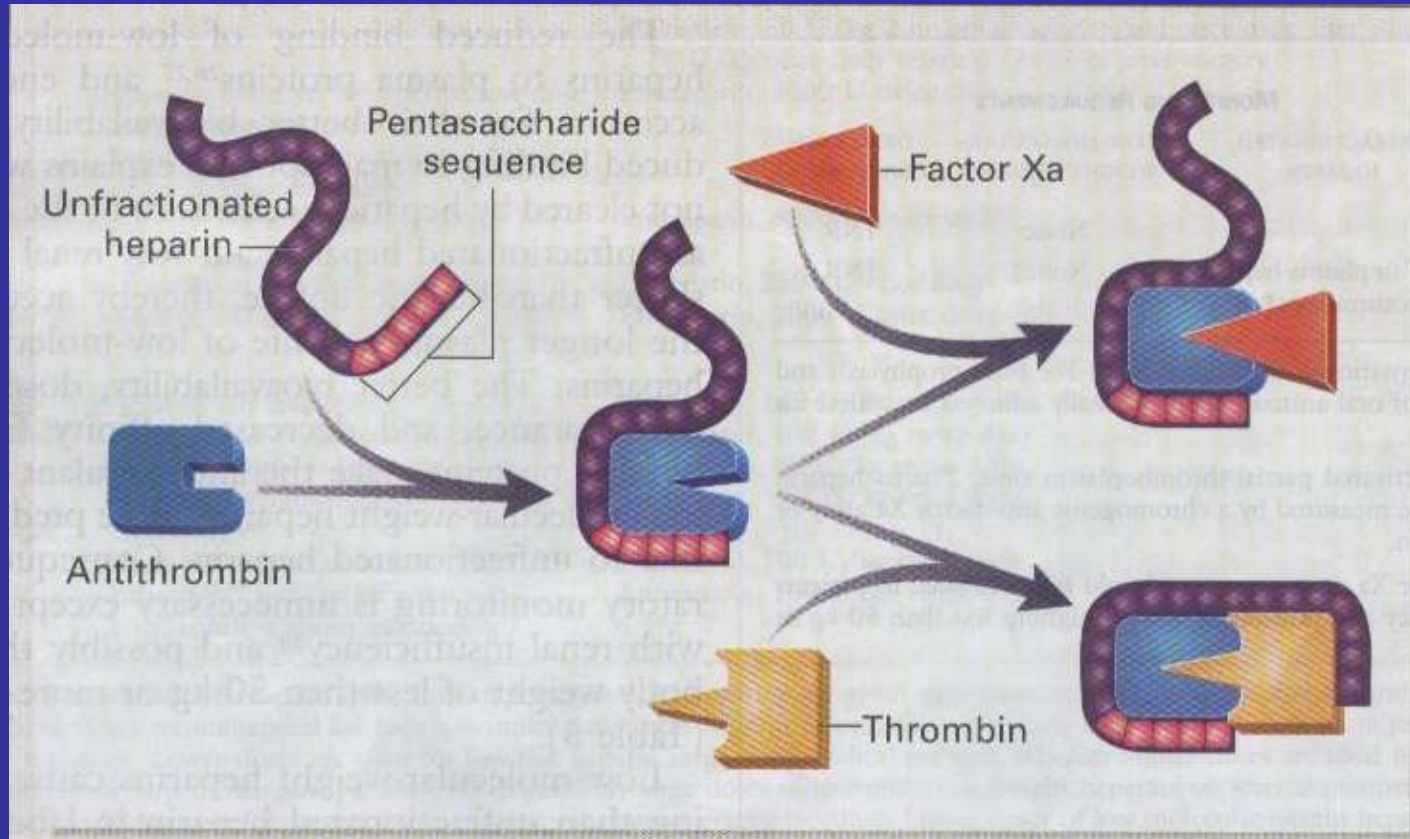
Βιταμίνη Κ
ελέγχει τη
σύνθεση των
παραγόντων
II, VII, IX, X,
protein C, S





Το σύμπλεγμα Ηπαρίνης/ΑΤ αδρανοποιεί τους παράγοντες XIIa, XIa, IXa, Xa, και την θρομβίνη (IIa). Η θρομβίνη και ο Xa είναι περισσότερο ευαίσθητοι

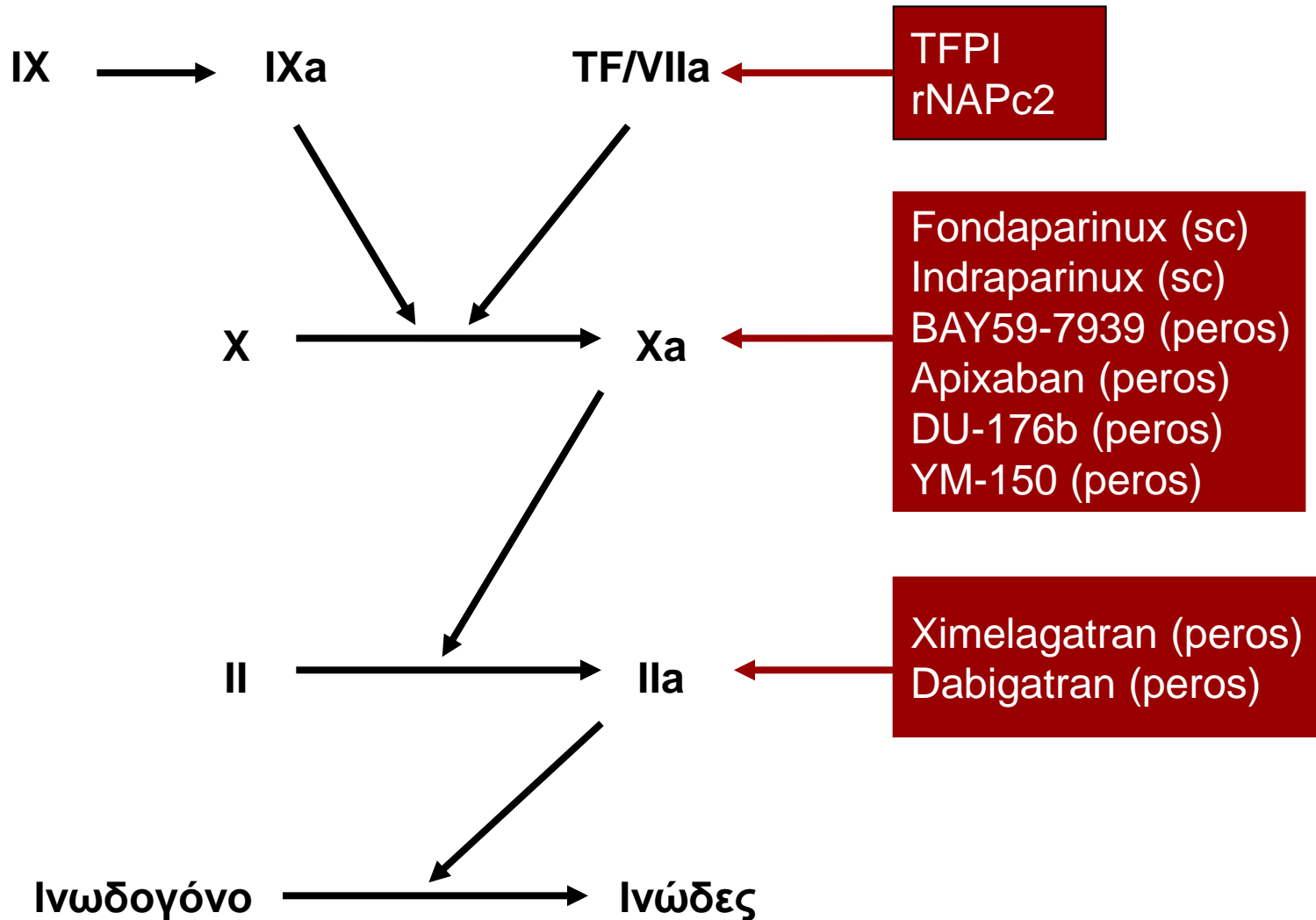
ΗΠΑΡΙΝΕΣ



Ιδιότητες ΜΜΒΗ

Σκεύασμα	Μοριακό Βάρος	Αντι-Χα /αντι-ΙΙα αναλογία
Tinzaparin	4800	1.6
Enoxaparin	3200	3.9
Dalteparin	5000	2.5
Certoparin	3100	2.4
Parnaparin	3700	2.3
Reviparin	3600	4.2
Bemiparin	2900	9.6
Nadroparin	3600	3.3

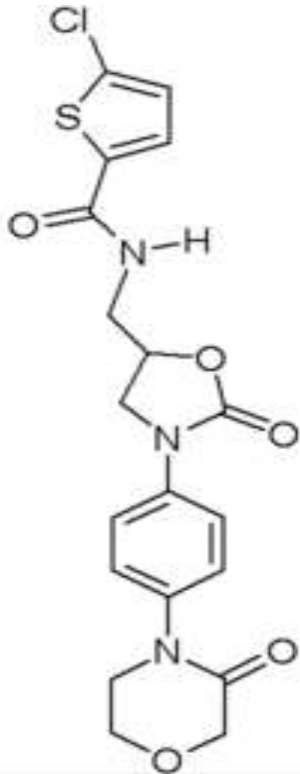
Νέα Αντιπηκτικά



Rivaroxaban

Xa

Xarelto®

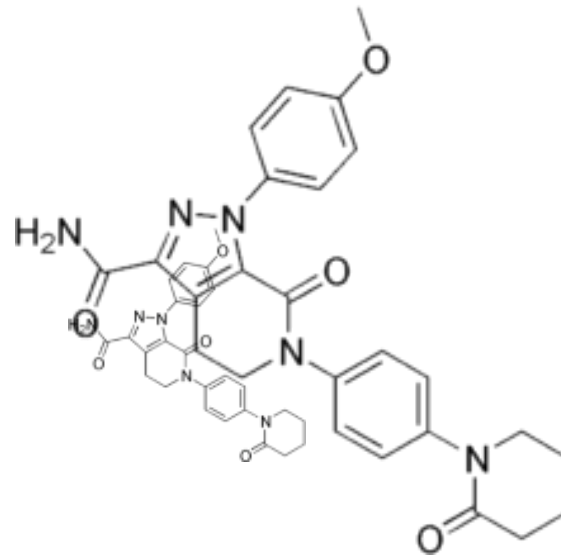


Perzborn et al., J Thromb Haemost 2005.
Kubitza et al., J Clin Pharmacol 2007.

Apixaban

Xa

Eliquis®



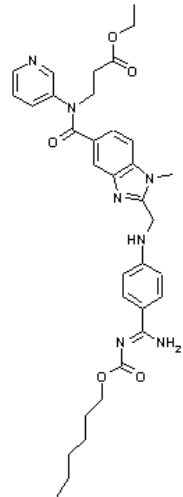
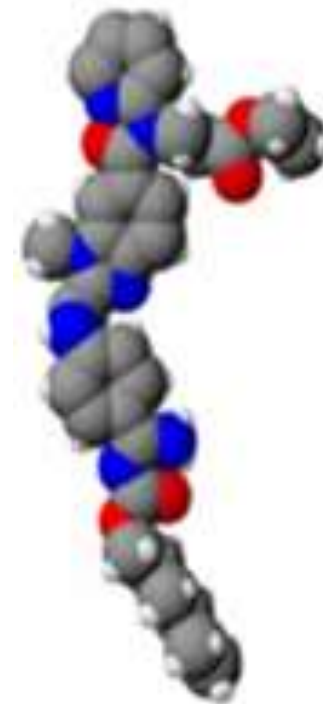
Perzborn et al., J Thromb Haemost 2005.

Kubitza et al., J Clin Pharmacol 2007.

Dabigatran

Ila

Pradaxa®



Perzborn et al., J Thromb Haemost 2005.
Kubitza et al., J Clin Pharmacol 2007.


Pharmacologic Characteristics

Characteristics	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	IIa	Xa	Xa
Bioavailability	7%	60%-80%	80%
Half-Life	12-17 hrs	7-11 hrs	12 hrs
Clearance	80% renal ★	60% renal ★ 33% biliary	25% renal 75% biliary ★
Metabolism	Conjugation to active glucuronides	CYP3A4 CYP2J2	CYP3A4
P-GP interaction	Yes	Yes	minimal

Novel Anticoagulant Comparison

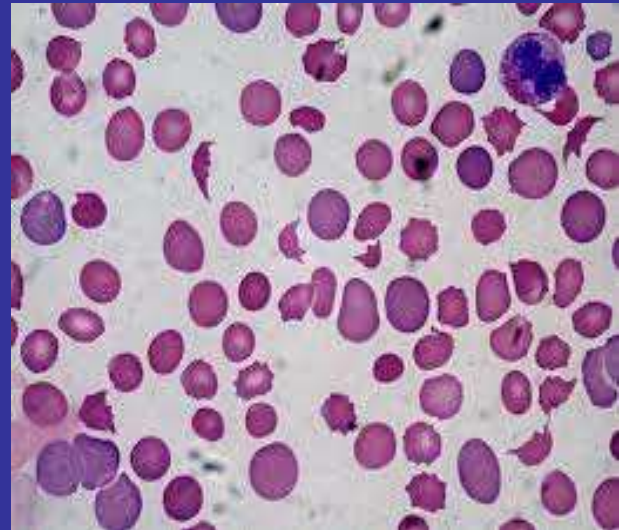
	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>
Dialyzable	Yes	Probably Not	Probably Not
Molecular Weight	628 Daltons	436 Daltons	460 Daltons
Protein Binding	35%	>90%	87%
Catalytic Binding Site	Reversible	Reversible	Reversible
Reversing Agent	No	Possibly	Possibly

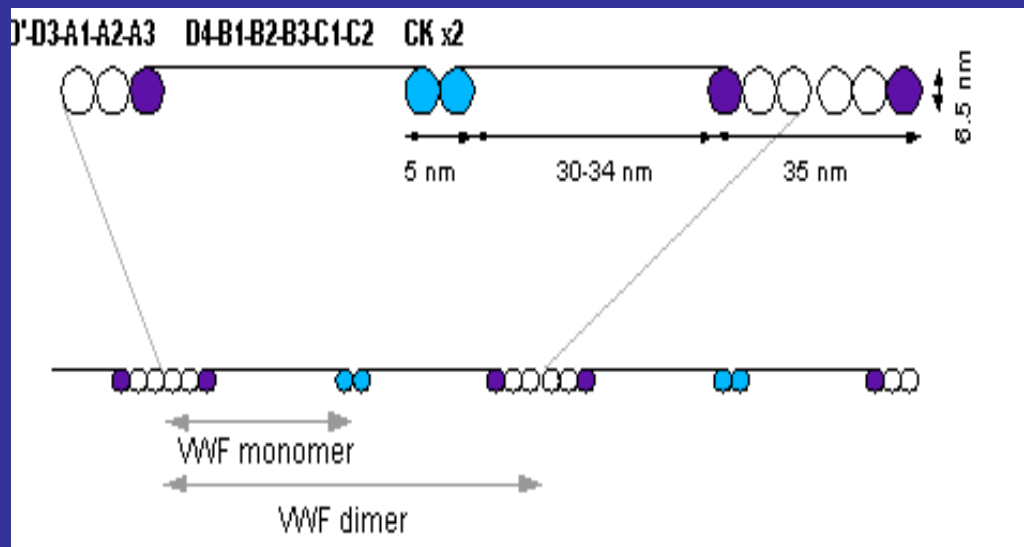
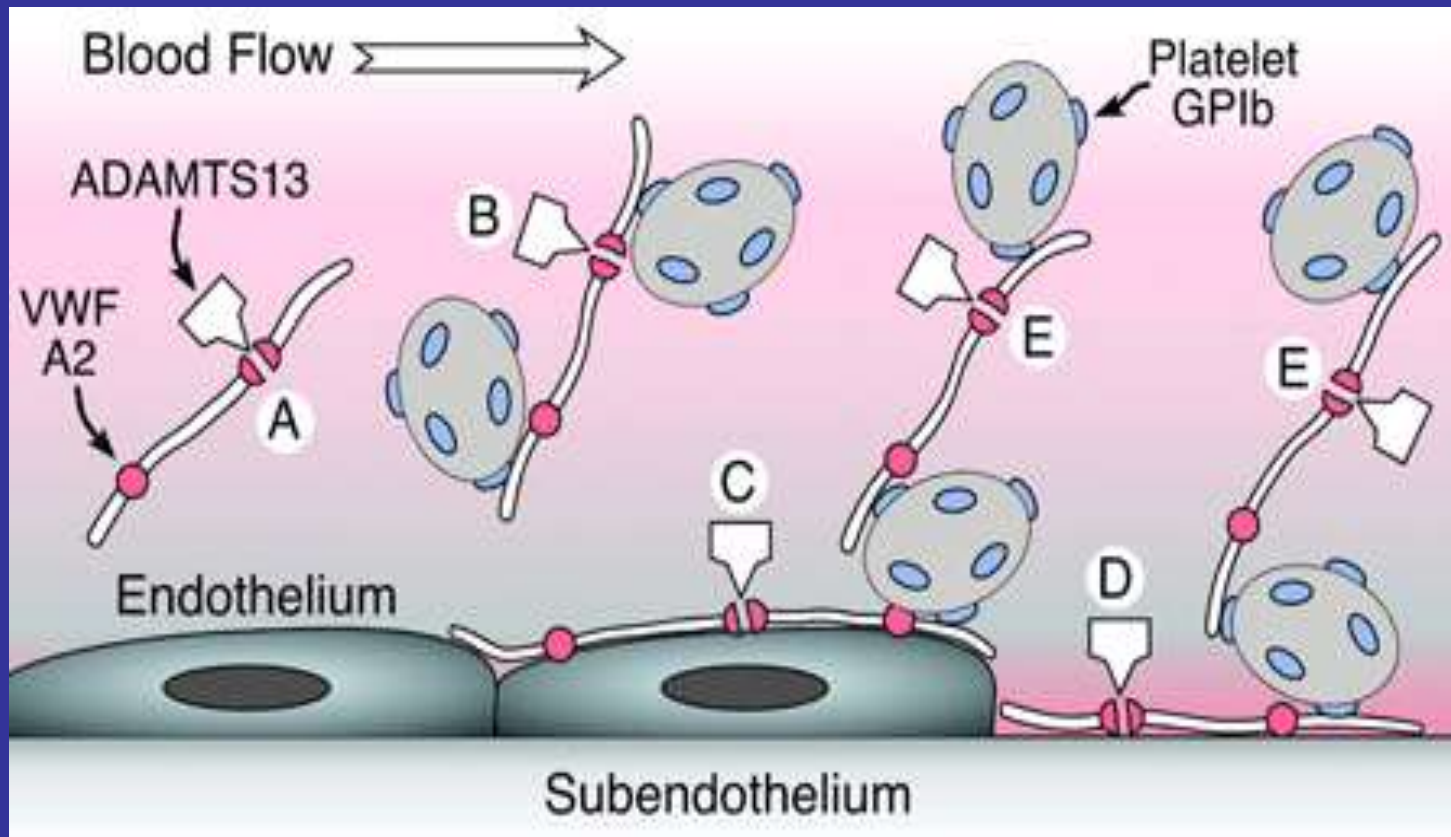
Laboratory Testing New Oral Agents

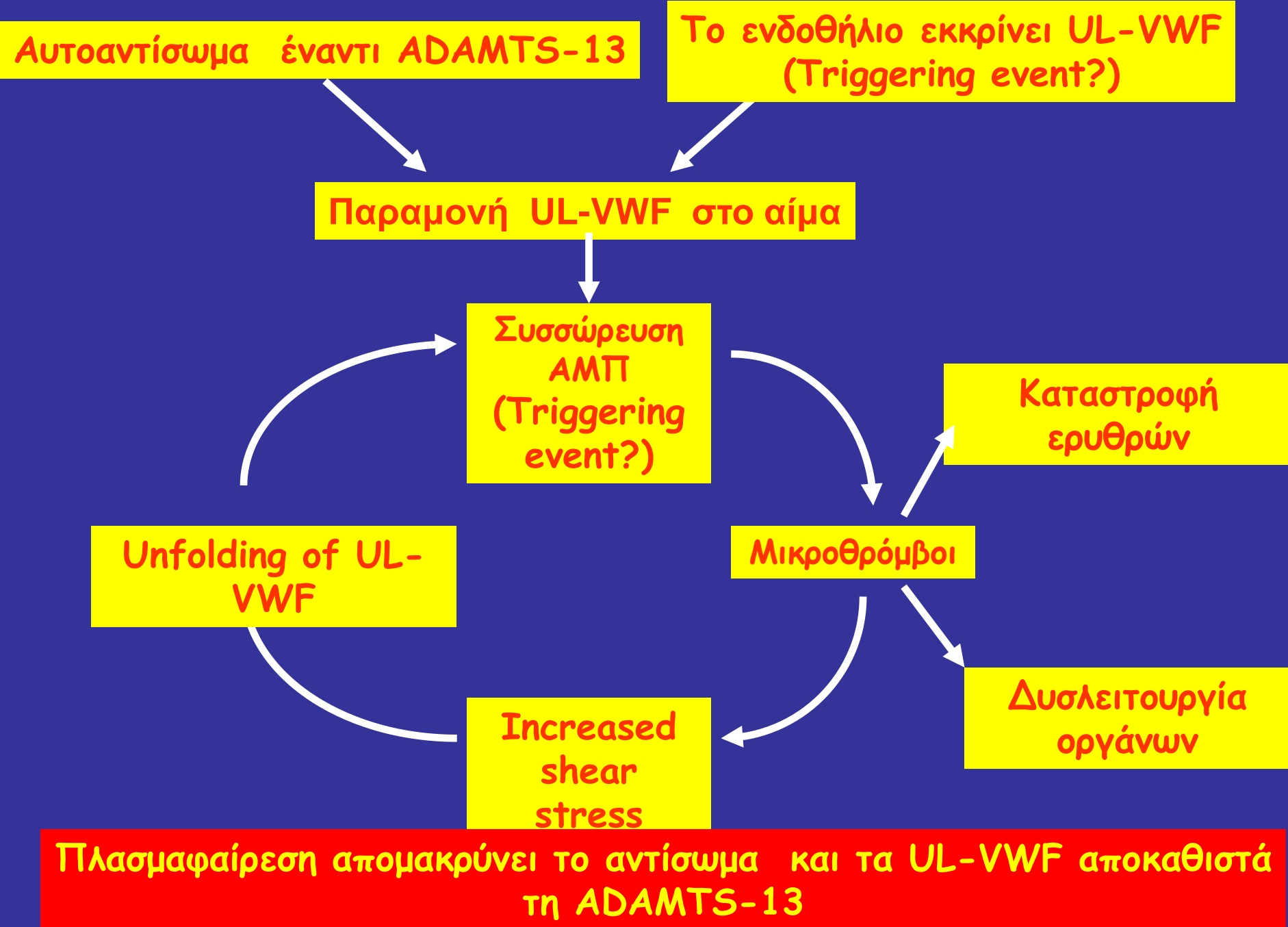
Lab Tests	Usefulness of Lab Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
	Strong	ECT	Chromogenic anti-Xa	Chromogenic Anti -Xa
		TT	aPTT, PT	
		aPTT		
	Weak	PT / INR		

ΤΤΡ

- Θροβοπενία
- Μ.Α.Α
- Νευρολογικά συμπτώματα
(κεφαλαλγία, αδυναμία, παραισθήσεις, κώμα)
- Πυρετό
- Ευρήματα από τους νεφρούς.







διάχυτη ενδαγγειακή πήξη



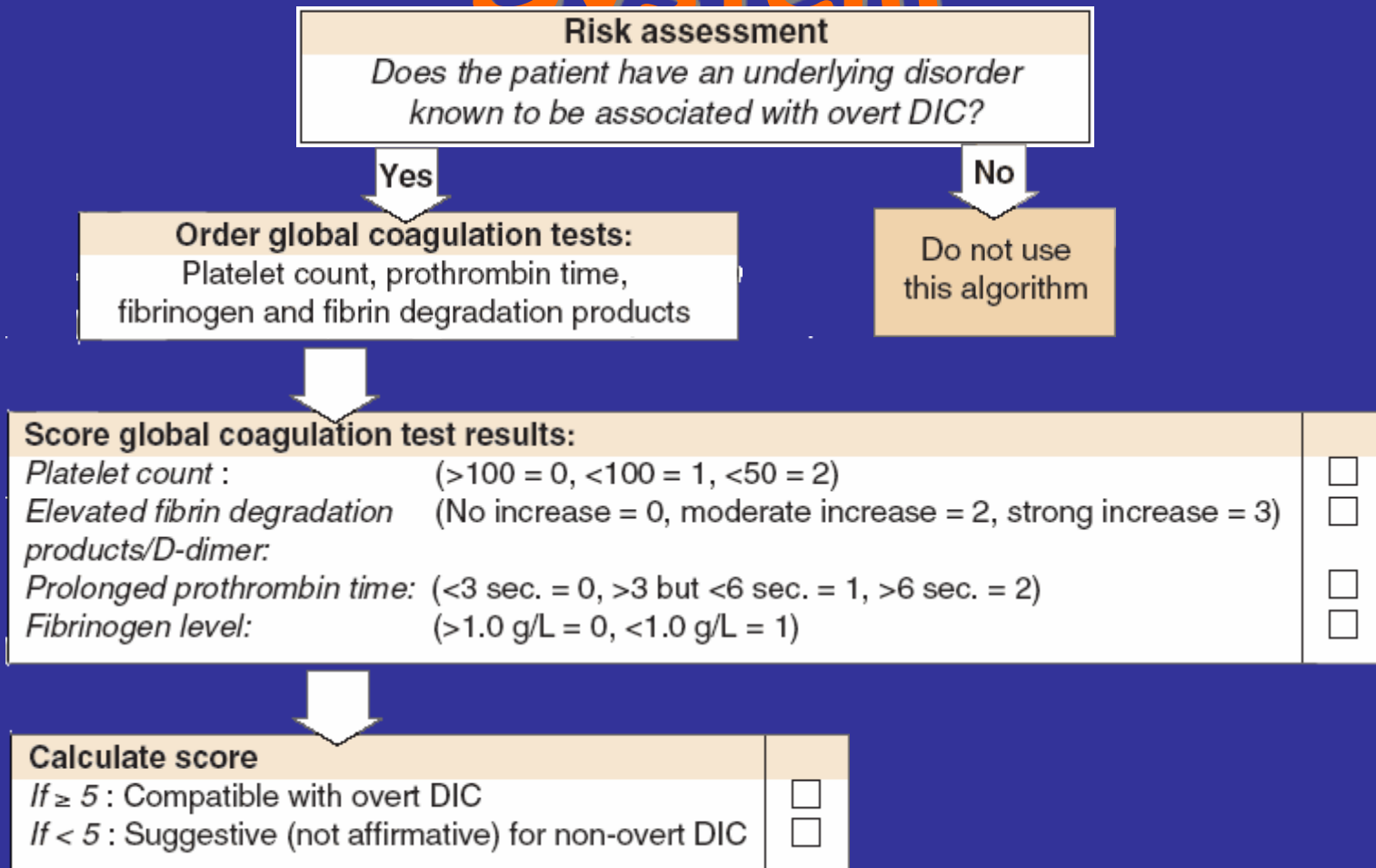
ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ :
μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία , αιμορραγικές πομφόλυγες, κυάνωση άκρων, δερματικές νεκρώσεις, ισχαιμική γάγγραινα άκρων, εστιακή νευρολογική συνδρομή,
- Όργανα με μεγάλο κίνδυνο θρόμβωσης είναι καρδιά, πνεύμονες, νεφροί, ήπαρ και ΚΝΣ
- ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ :
- διάχυτο αιμορραγικό σύνδρομο στο δέρμα και τους βλεννογόνους



Purpura
Fulminans

Overt DIC Scoring System



- Γυναίκα 23 χρονών εμφανίζεται στα ΤΕΠ με διάχυτες πετέχειες και ουλορραγία
- Ιστορικό αρθραλγίας και φωτοευασθησίας.
- Αναφέρει πρόσφατη λοίμωξη αναπνευστικού και είχε λάβει Septrin .Δεν αναφέρει χρήση ναρκωτικών IV αλλά πολλαπλούς συντρόφους χωρίς προφύλαξη
- Στην κλινική εξέταση δεν παρατηρείται λεμφαδενοπάθεια ή σπληνομεγαλία

Case 1

- Laboratory
 - Hb 135
 - MCV 85
 - WBC 6000 normal differential
 - Pl 10,000
-
- What would you do now?

ΟΛΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΙΤΡ

- ΡΤ, ΑΡ
- D-Dimers
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος
- Ινωδογόνο,
- LDH, Χολερυθρίνη
- Κρεατινίνη
- Γενική αίματος



ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΪΣΤΕ

- Αγγειοσύσπαση
 - Ασπιρίνη
 - Glanzmann
- Προσκόλληση ΑΜΠ
 - Henoch-Schonlein
- Συσσώρευση ΑΜΠ
 - von Willebrand

- Αιμορροφιλικός πατέρας παντρεύεται φυσιολογική γυναίκα.
- Τι πιθανότητα έχουν να αποκτήσουν αιμορροφιλικό αγόρι
- Α.100%
- Β.50%
- Γ.25%
- Δ.0%

Αιμορροφιλία Α - νόσος vWF

- Α) Αιμορραγία βλεννογόνων
- Β) Αίμαρθρα
- Γ) Αυτοσωματικός τρόπος κληρονομησης
- Δ) Φυλοσύνδετος τρόπος κληρονομησης
- Ε) Παρατεταμένο ΑΡΤΤ
- ΣΤ) Παρατεταμένος χρόνος ροής

Τι δεν χορηγούμε στην Αιμορροφιλία Α

- ΑΜΠ
- Πλάσμα
- Κρυσταλλικό
- Χοίριο παράγοντα VIII