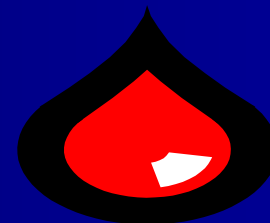
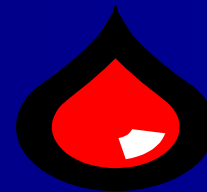
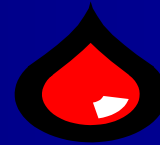


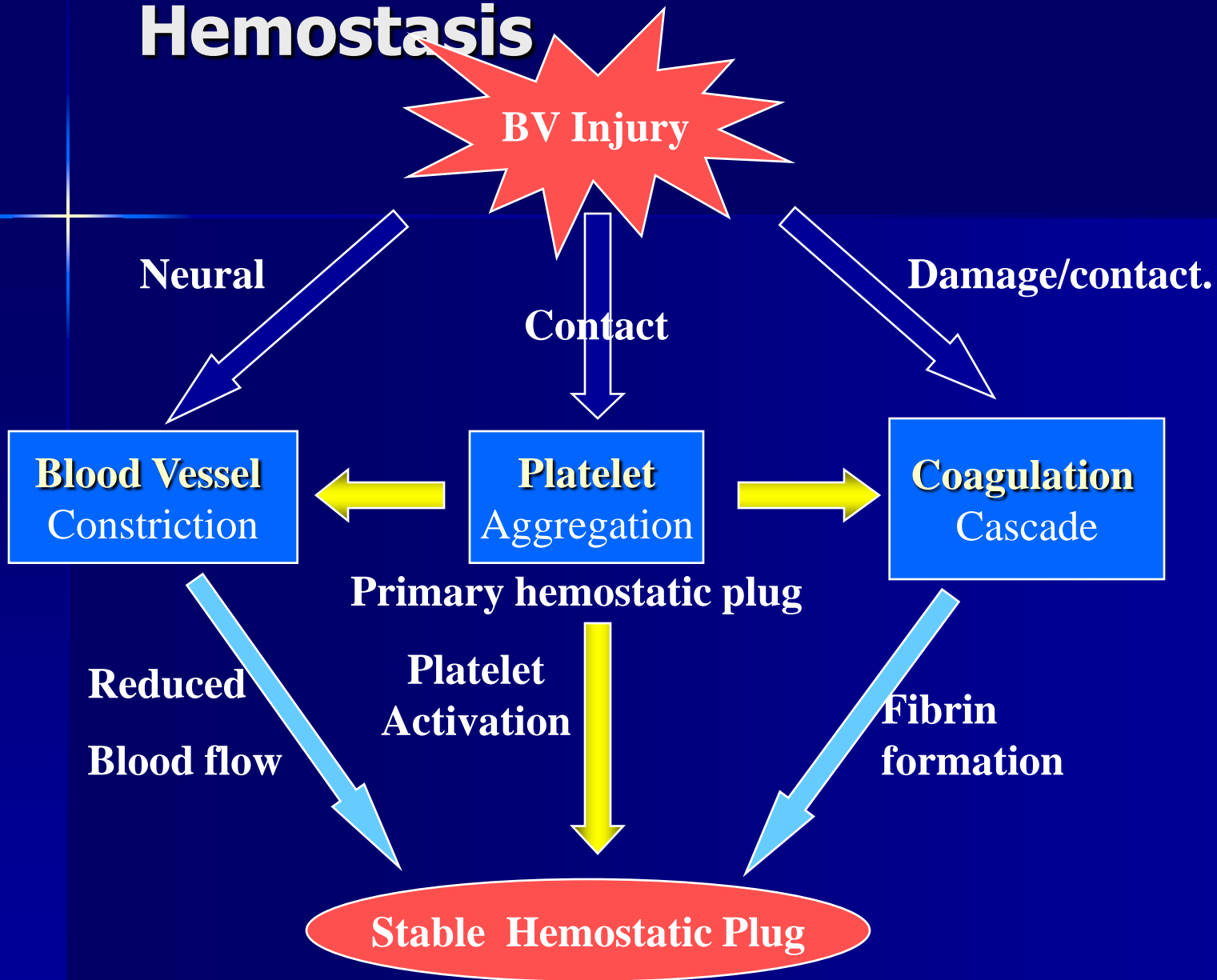
# ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ



# ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

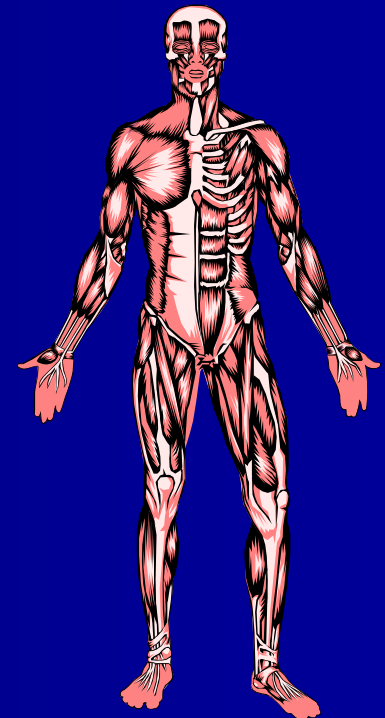
- Παθοφυσιολογία
- Στοιχεία από το ιστορικό
- Στοιχεία από την αντικειμενική εξέταση
- Εργαστηριακός έλεγχος
- Αίτια αιμορραγικής διάθεσης
- Θρομβοπενία
- Διαταραχές μηχανισμού πήξης
- Διαγνωστικός αλγόριθμος

# Hemostasis



# ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

- 2 Φάσεις
  - Πρωτογενής-  
απάντηση του  
αγγειακού  
τοιχώματος και των  
ΑΜΠ στην αγγειακή  
βλάβη
  - Δευτερογενής-  
απάντηση των  
παραγόντων πήξης  
στην αγγειακή βλάβη

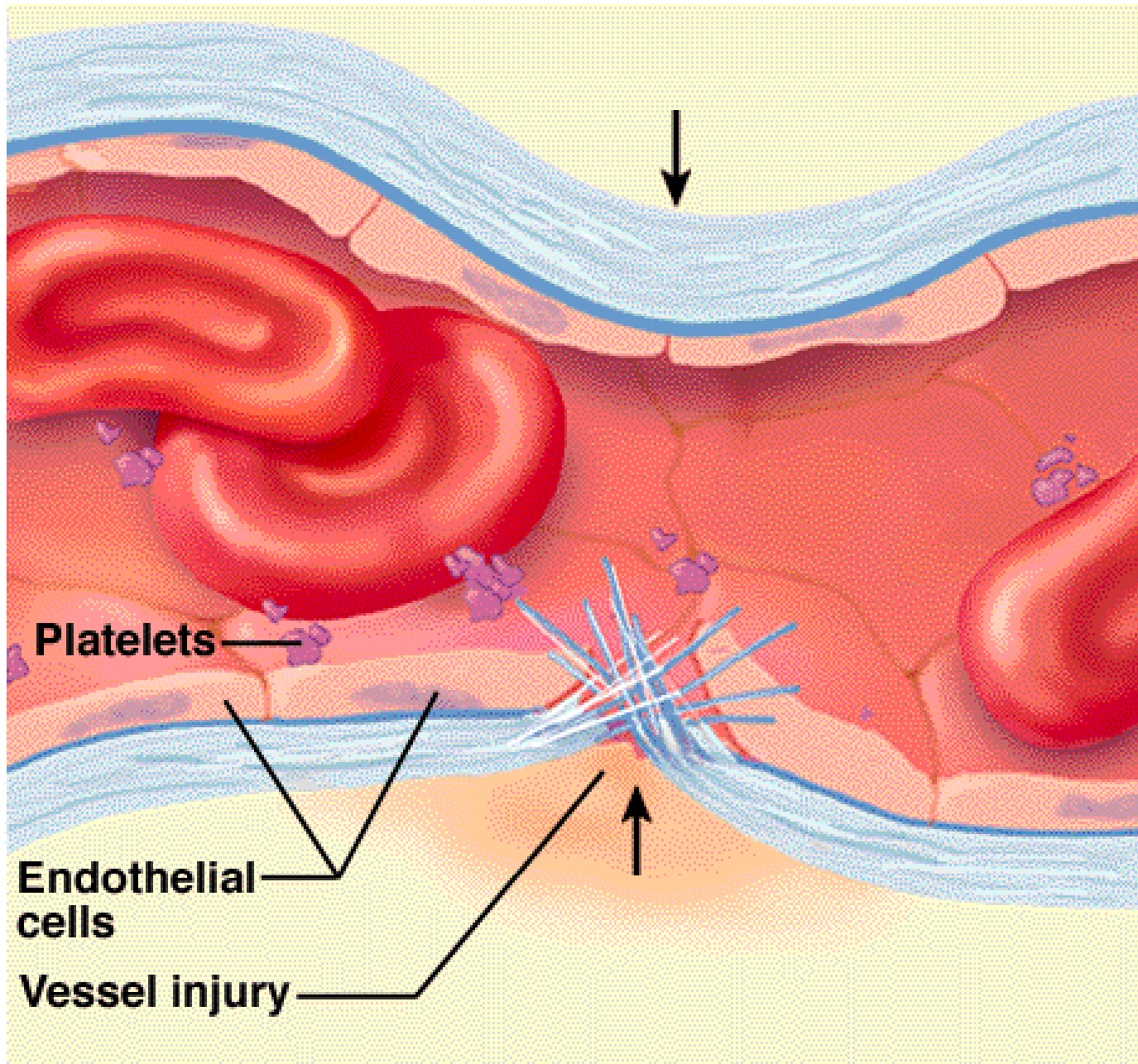




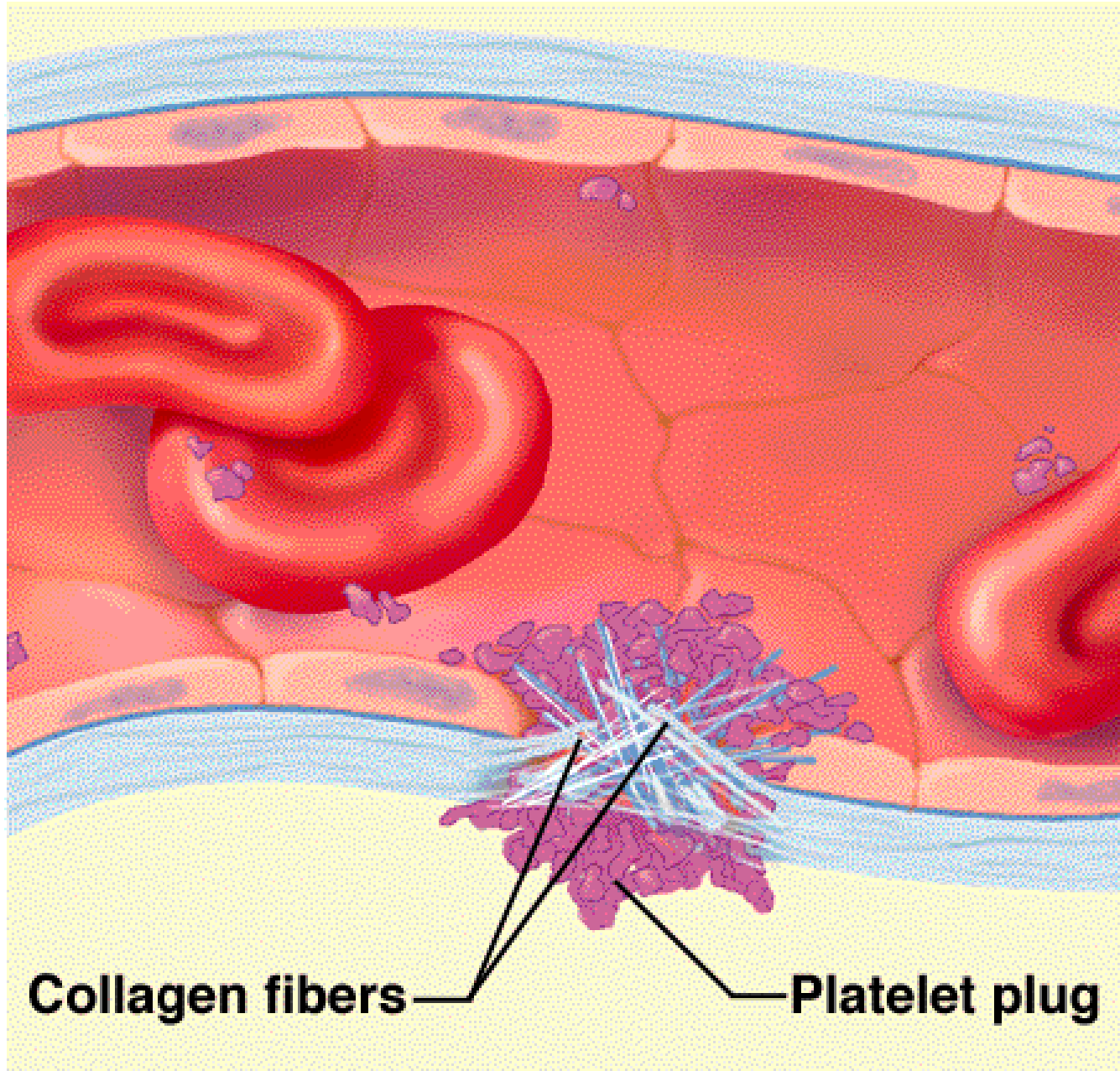
# ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- Αγγειοσύσπαση (vascular system)
- Εκθεση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο των αγγείων
- Απελευθέρωση από τα ΑΜΠ ADP, ATP, Thromboxane A<sub>2</sub> (προαγωγή αγγειοσύσπασης)
- Συσσώρευση των αιμοπεταλίων παρέχει φωσφολιπίδια για το σχηματισμό του θρόμβου από ινώδες

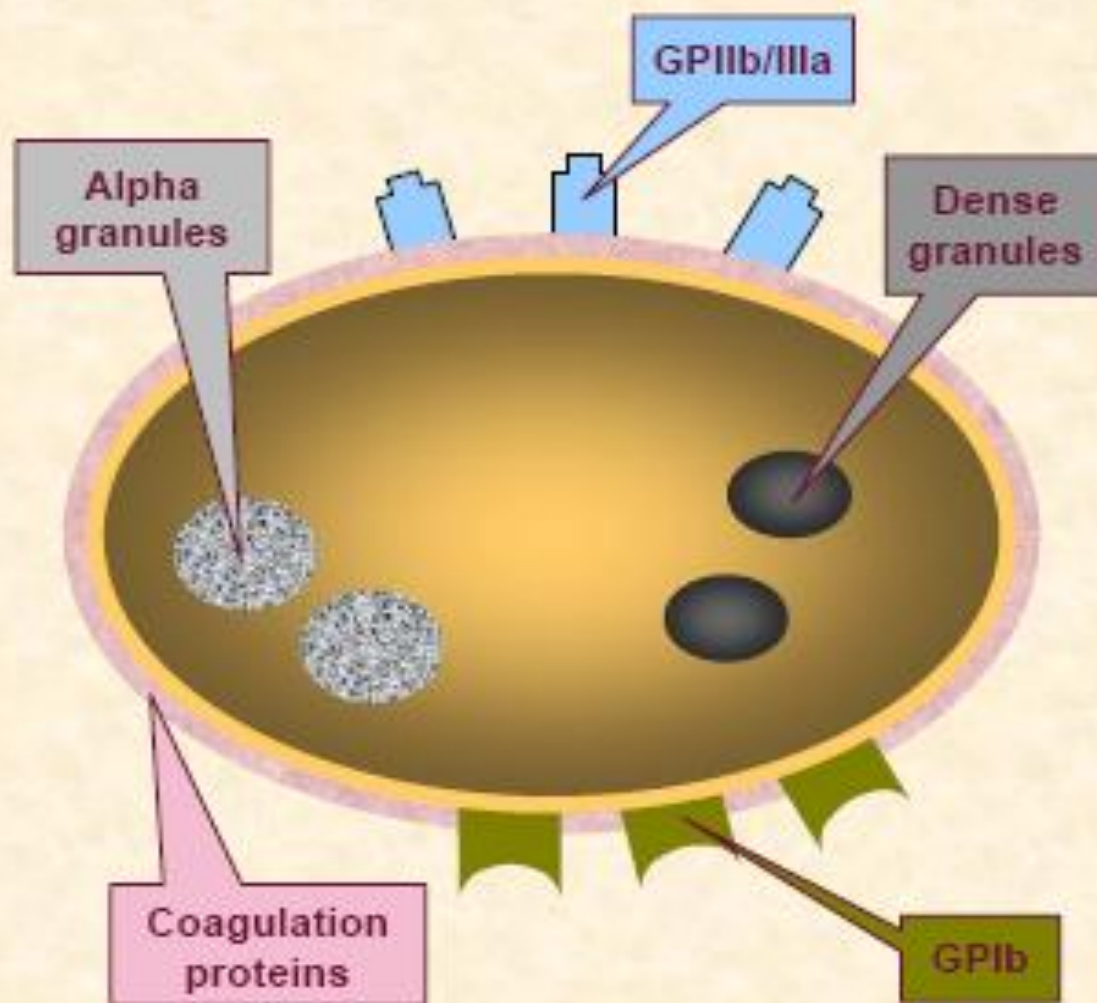
# Hemostasis – Vasoconstriction



# Hemostasis — Platelet Plug



- Disk-shaped cell fragments produced in the bone marrow by megakaryocytes
- Life span ~ 10 days
- Glycoprotein Ib (GPIb) is involved in adhesion
- Glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) is the primary receptor for fibrinogen (aggregation phase)
- Provide procoagulant surface on which coagulation proteins can interact

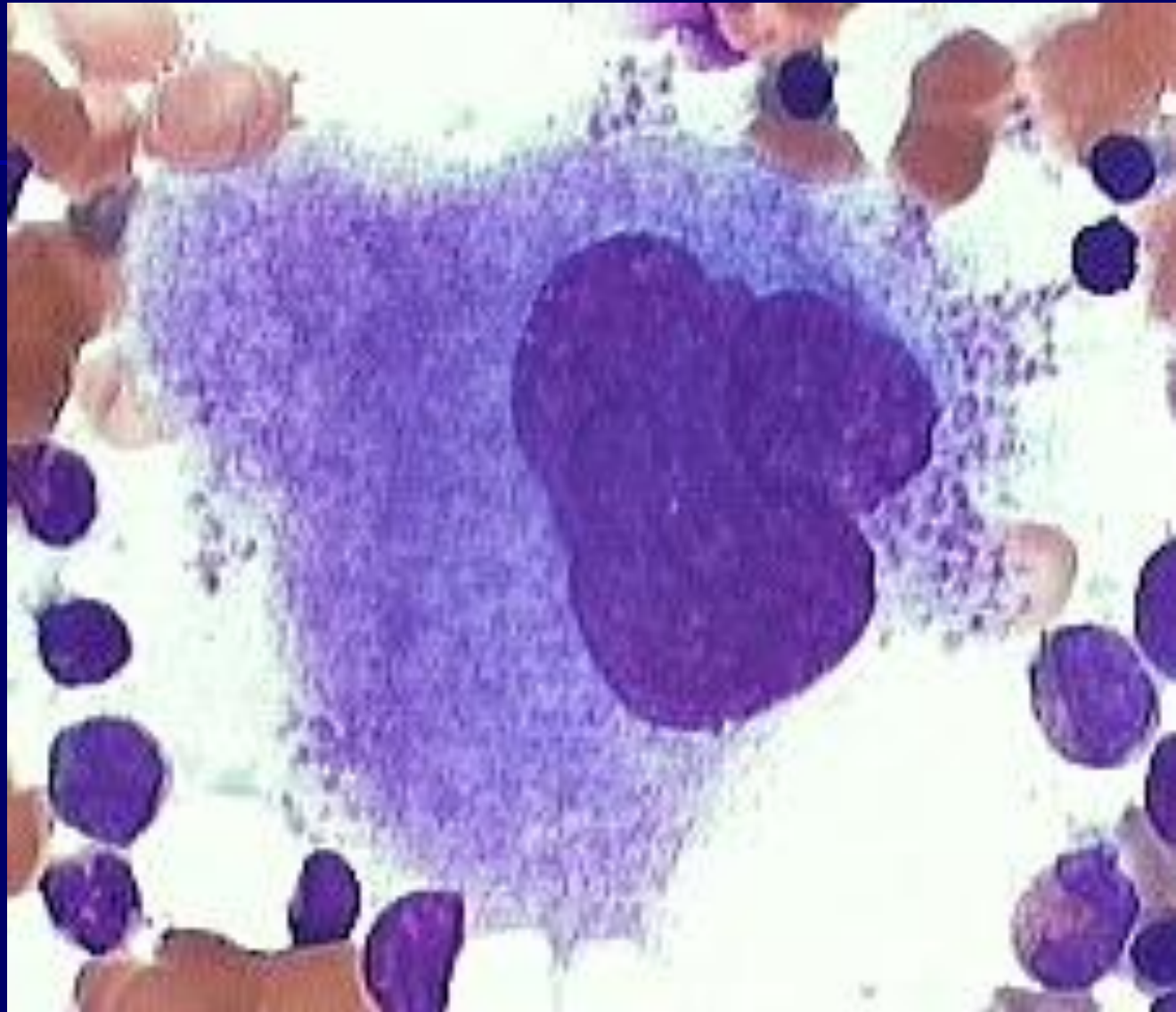


# ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

## ✓ Μεγακαρυοκύτταρο

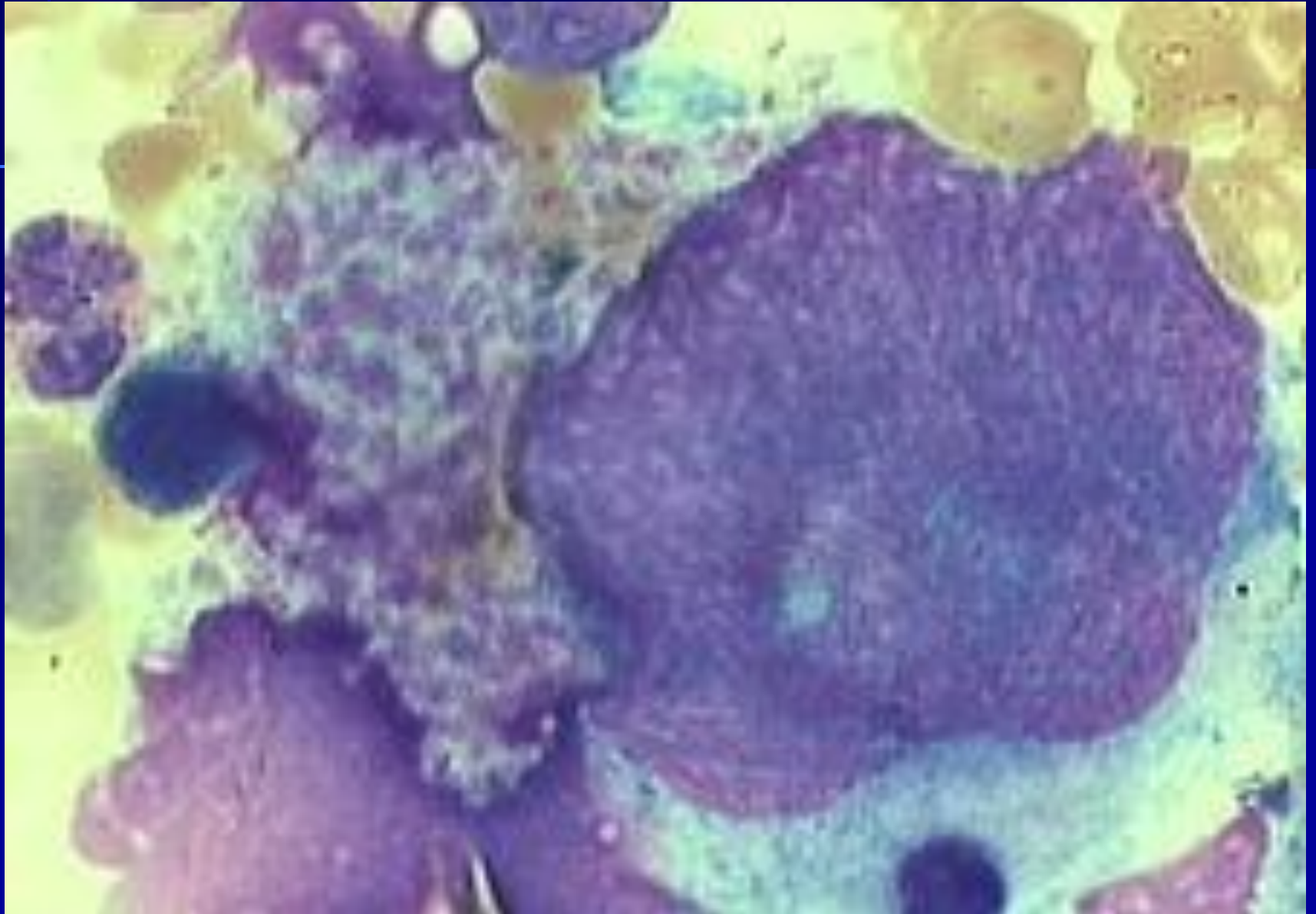
- ✓ Διείρεση του πυρήνα χωρίς αντίστοιχη του κυτταροπλάσματος
- ✓ Το μεγακαρυοκύτταρο είναι το μεγαλύτερο κύτταρο κατά την επισκόπηση του μυελικού επιχρίσματος
- ✓ Χρόνος παραγωγής ΑΜΠ από το stem cell = 5 ημέρες
- ✓ Κάθε Μεγακαρυοκύτταρο παράγει 500-4000 αιμοπετάλια
- ✓ Το κυτταρόπλασμα διασπάται κατά μήκος ενός δικτύου κυτταροπλασματικών μεμβρανών

# ΜΕΓΑΚΑΡΥΟΚΥΤΤΑΡΟ



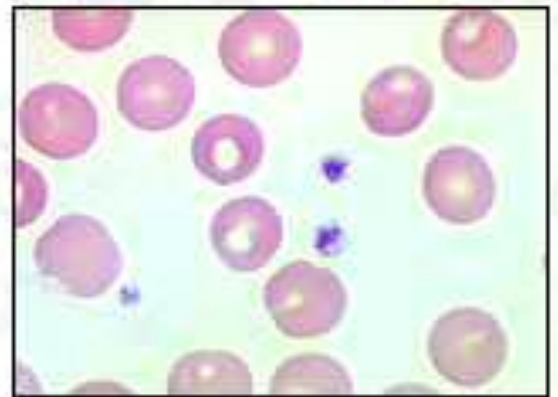
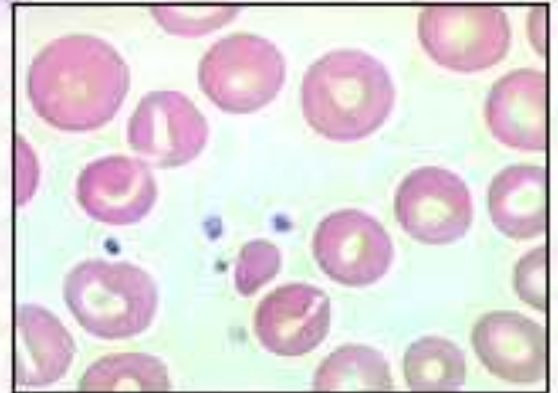
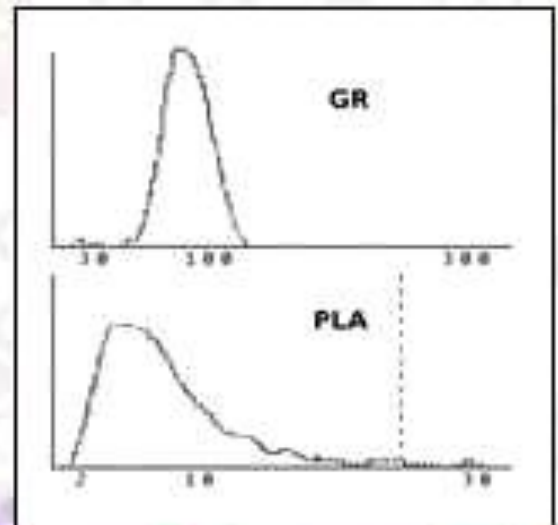
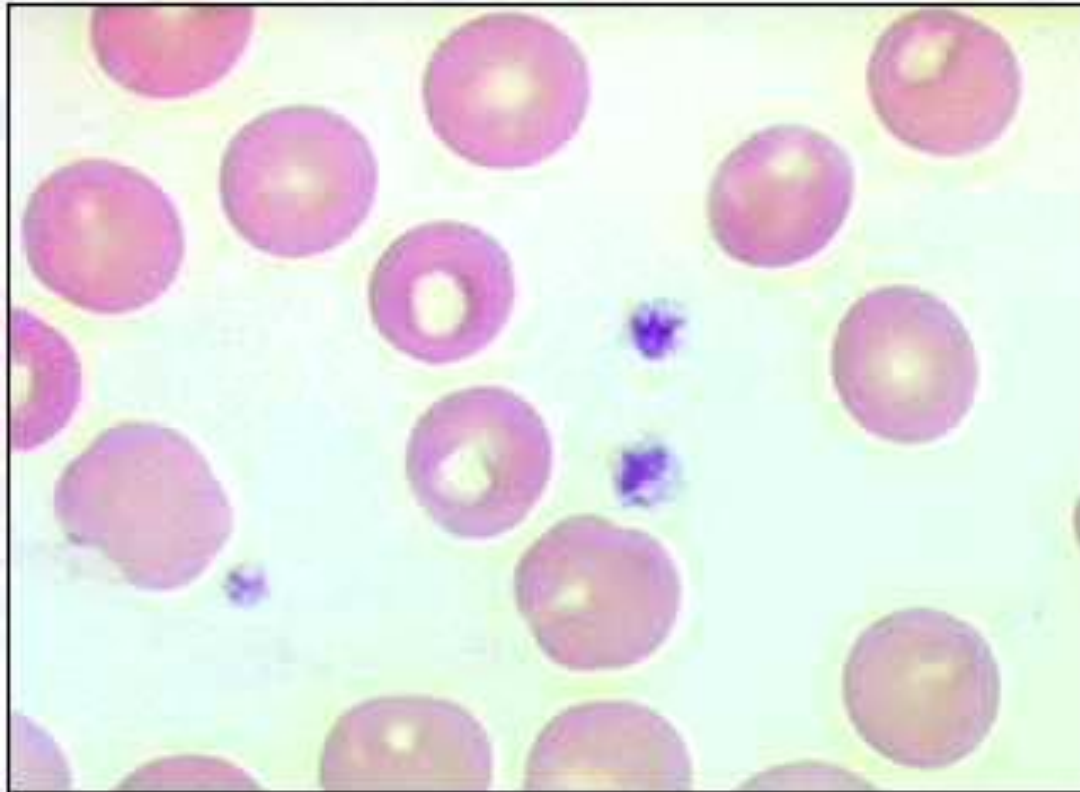


# ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ



## Normal platelets (number and form)

Platelets: 211 000/mm<sup>3</sup>





# Δομή αιμοπεταλίων

## Τρεις ζώνες

**Περιφερική (προσκόλληση και συσσώρευση)**

- Γλυκοκάλυκας, κυτταροπλασματική μεμβράνη

**Ζώνη κυτταροσκελετού (δομή και στήριξη)**

- Πολυμερή τουμπουλίνης, σπεκτρίνης ακτίνης και συνοδές πρωτεΐνες, σύστημα μικροσωληνίσκων

**Ζώνη οργανιδίων (Εκκριση και αποθήκευση)**

- Κοκκία: αλφα, πυκνά, γλυκογόνου
- Μιτοχόνδρια, λυσοσώμια

# Γλυκοπρωτεΐνες αιμοπεταλίων

–Ib (GPIb)

Υποδοχέας vWF

–IIb, IIIa (GPIIb/IIIa)

Υποδοχέας ινωδογόνου

# Περιεχόμενο κοκκίων

## Πυκνά κοκκία

- ATP
- ADP
- Calcium
- Magnesium
- Serotonin
- epinephrine

# Περιεχόμενο κοκκίων αλφα κοκκία ΑΜΠ

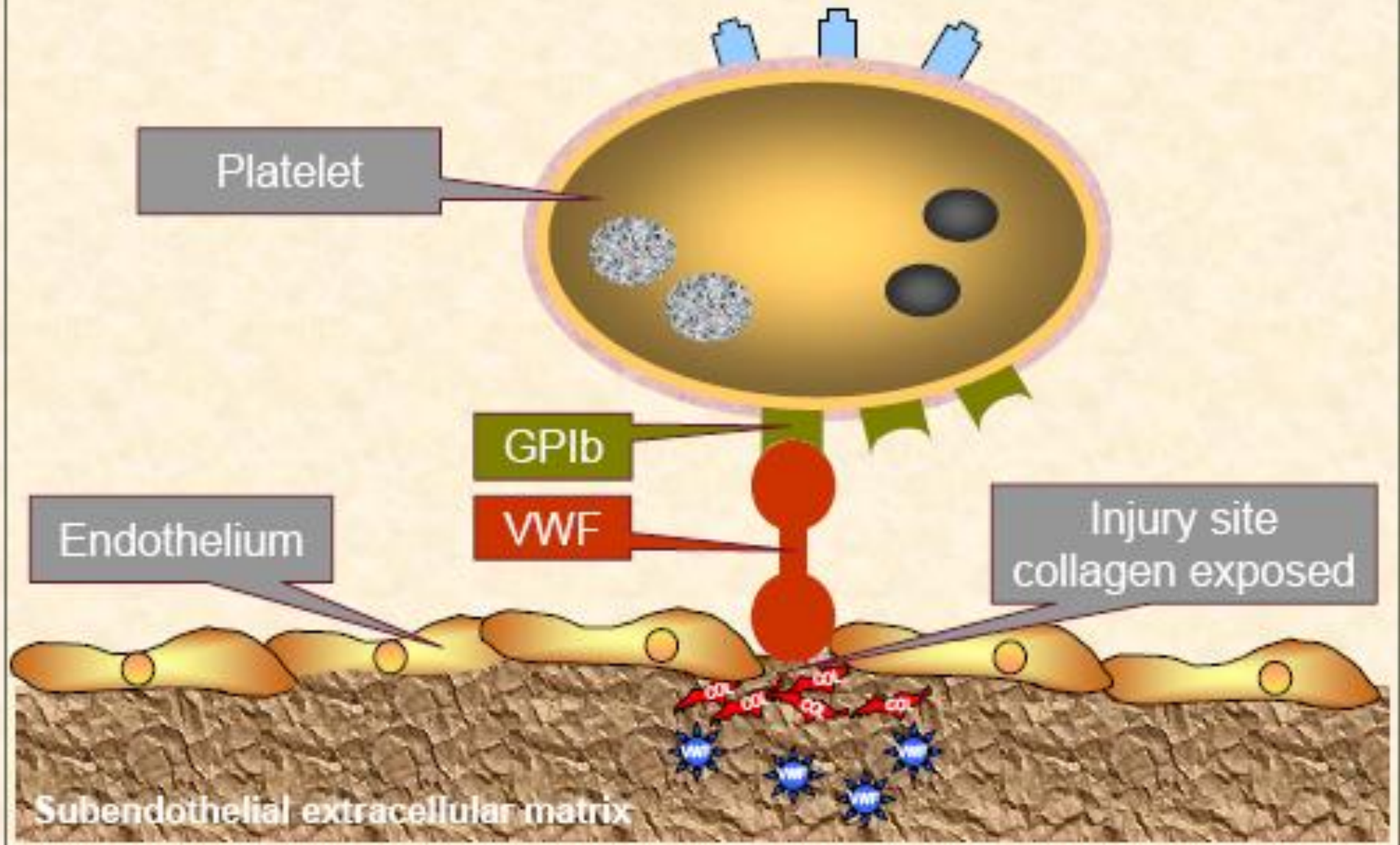
## Αιμοστατικές πρωτεΐνες

- ✓ Ινωδογόνο
- ✓ Παράγοντας V
- ✓ vWF
- ✓ Πλασμινογόνο
- ✓ Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1)
- ✓ α2 αντιπλασμίνη

## Μη αιμοστατικές πρωτεΐνες

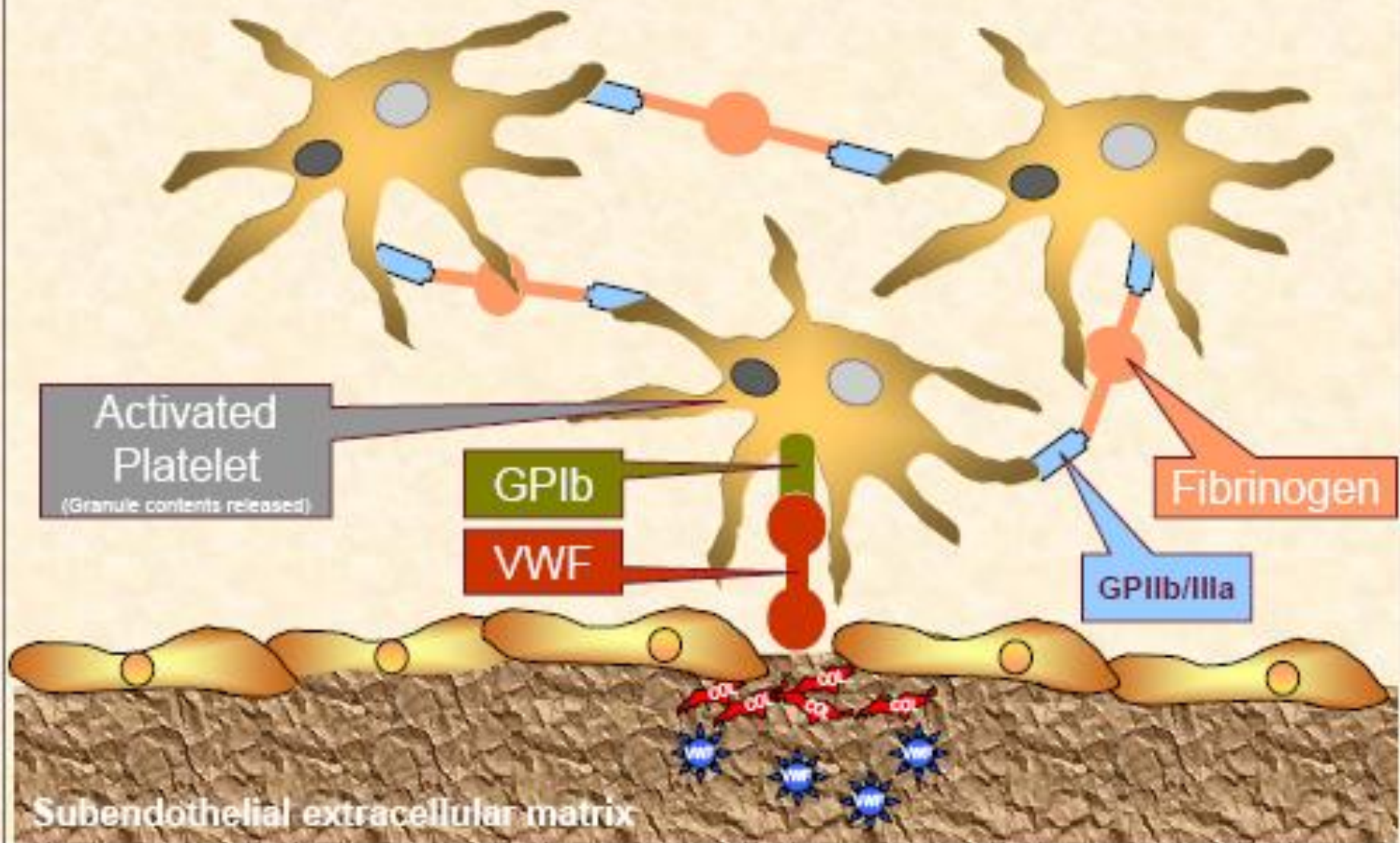
- β-θρομβοσφαιρίνη
- Platelet factor 4
- Platelet derived growth factor (PDGF)
- Αλβουμίνη
- Φιμπρονεκτίνη

# Platelet Adhesion





# Platelet Aggregation



# Δευτερογενής Αιμόσταση

## Ενδογενής οδός

- Όλοι οι παράγοντες που ενεργοποιούν αυτή την οδό κυκλοφορούν στο αίμα και ενεργοποιούνται μετά από άμεση επαφή με κολλαγόνο ή υάλινη επιφάνεια

## Εξωγενής οδός

- Ενεργοποίηση με απελευθέρωση ιστικής θρομβοπλαστίνης και ασβεστίου από τη θέση της βλάβης του ενδοθηλίου

## Κοινή οδός

- Δημιουργία θρόμβου από αιμοπετάλια ,και ινώδες

# Παράγοντες πήξης

## Ενζυμα

- προδρομικές μορφές II, VII, IX, X, XI, XII, Prekallkrein
- Με ενεργοποίηση γίνονται πρωτεάσες σερίνης

## Συμπαράγοντες

- Μη ένζυμα V, VIII, ΗΜWΚ, Ιστική θρομβοπλαστίνη

## Παράγοντες κινίνης: προκαλλικρεΐνη, καλλικρεΐνη, ΗΜWΚ

- Ενεργοποίηση μηχανισμού πήξης και ινωδόλυσης



## Extrinsic mechanism

## Intrinsic mechanism

# Coagulation Pathways – Overview

Damaged perivascular tissues

Thromboplastin (factor III)

Ca<sup>2+</sup>

Factor VII

Factor V

Factor XII

Platelets

Factor XI

Factor IX

Ca<sup>2+</sup>, PF<sub>3</sub>

Factor VIII

Factor X

Factor III  
Factor V  
Ca<sup>2+</sup>  
PF<sub>3</sub>

Prothrombin activator

Factor V

Prothrombin (factor II)

Thrombin

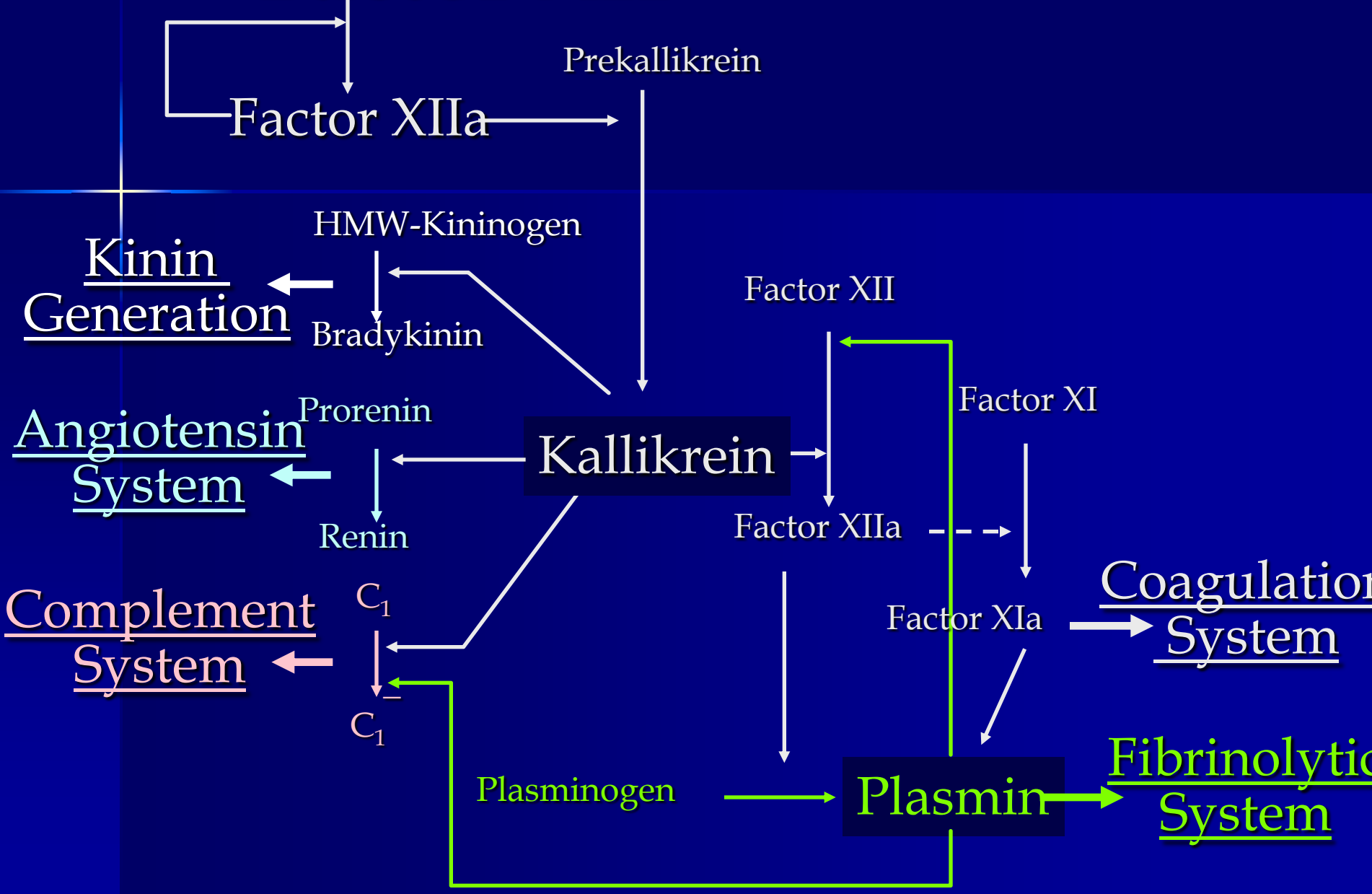
Factor XIII  
Ca<sup>2+</sup>

Fibrinogen (factor I)

Fibrin

Fibrin polymer

# Factor XII



# Ρυθμιστικοί μηχανισμοί αιμόστασης Φυσικοί ανασταλτές

- Οι φυσικοί ανασταλτές αλληλεπιδρούν με τους παράγοντες πήξης για την αποφυγή ανεξέλεγκτης θρόμβωσης
- Protein C (PC) και Protein S (PS) → Ελλειψη συγγενής ή επίκτητη
- Antithrombin (ATIII) και Heparin Cofactor II → αναστολείς serine protease (serpins)
- Ελλειψη αναστολέων συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων

Antithrombin inhibition

IX

~~XIa~~

~~IXa~~

FVIIIa/Ca<sup>2+</sup>/Phospholipid

X

~~Xa~~

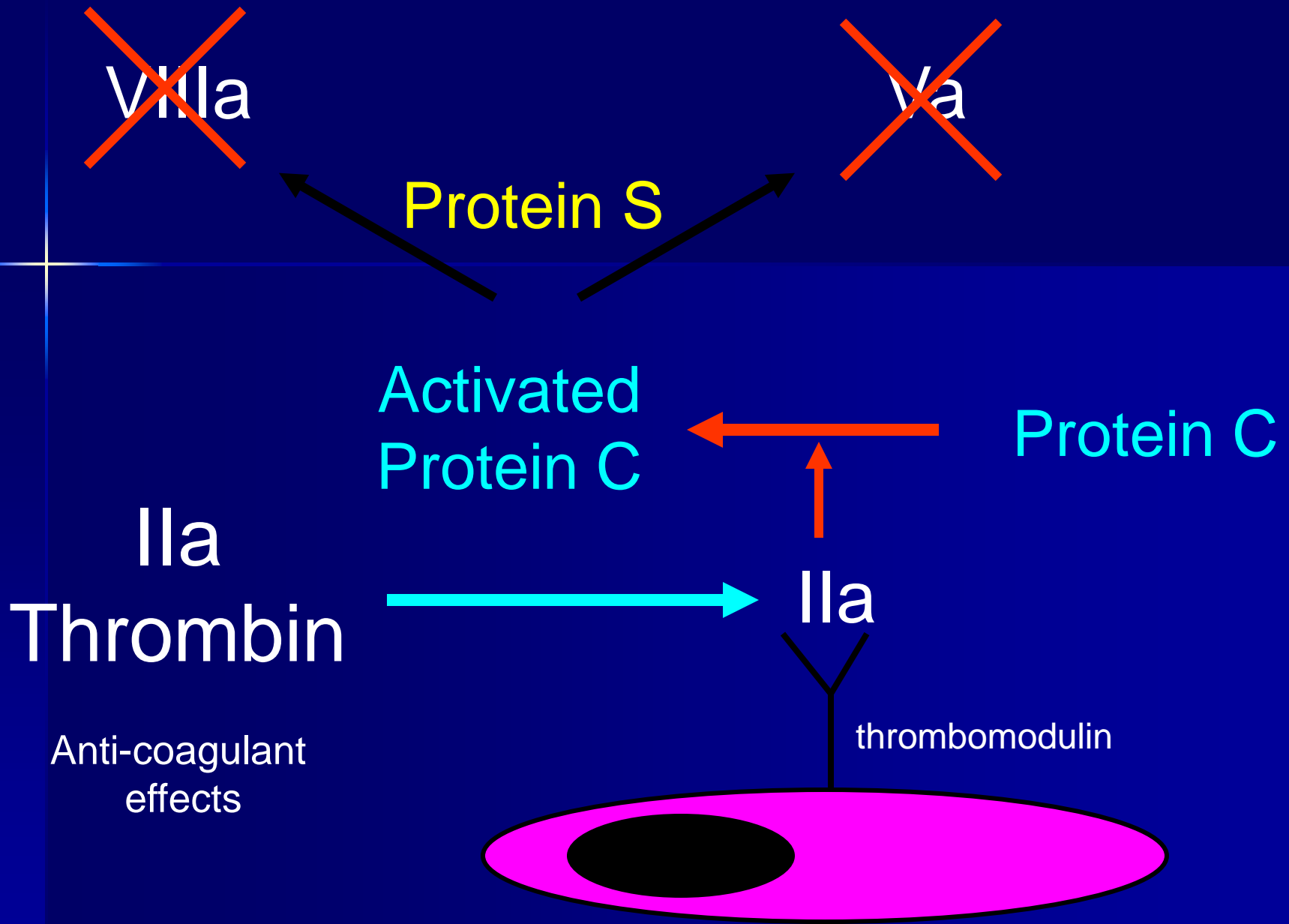
FVa/Ca<sup>2+</sup>/Phospholipid

II

~~IIa~~

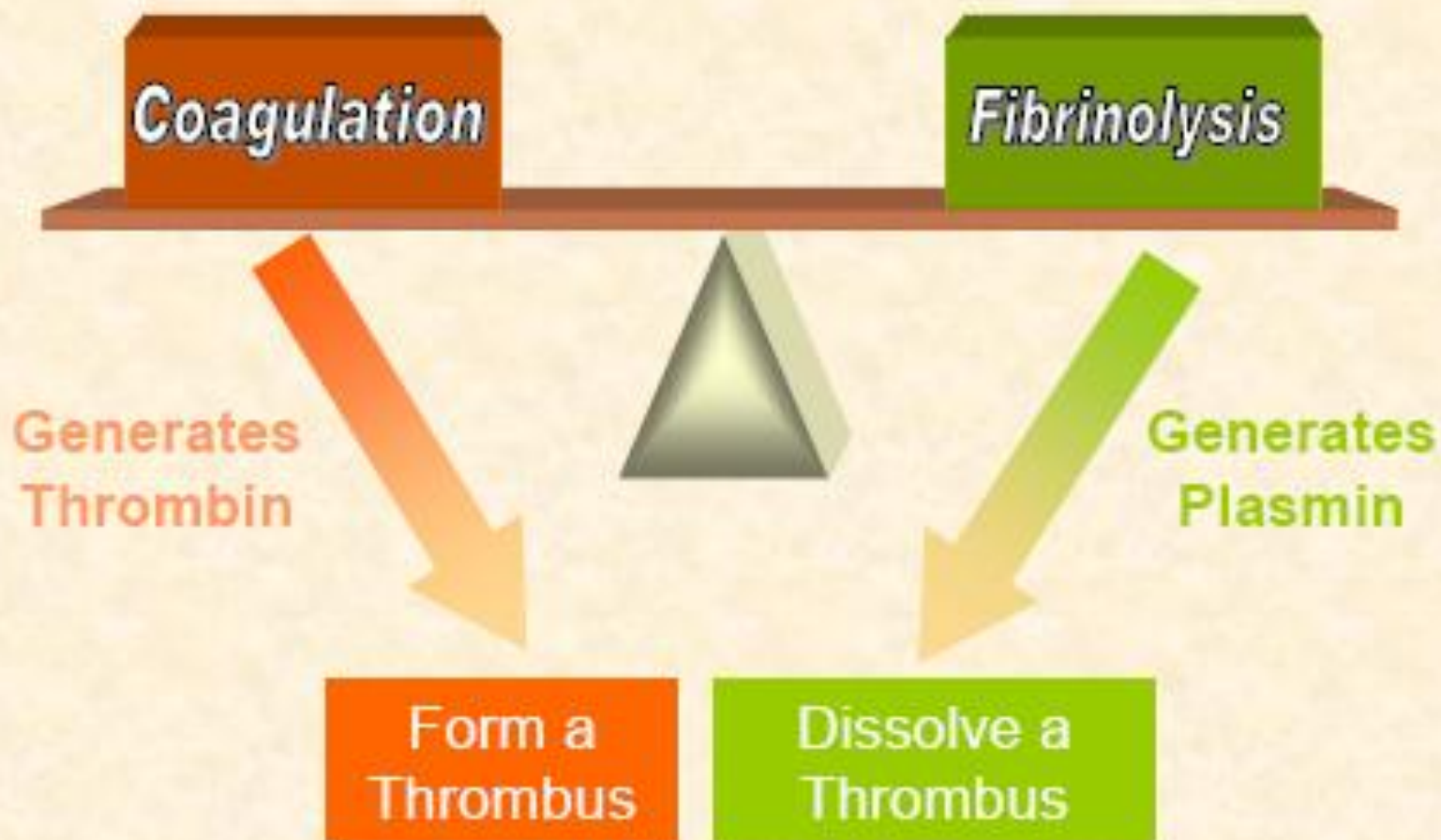
Fibrinogen

Fibrin



Protein C Anticoagulant Pathway

# Hemostasis: A Delicate Balance



# ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- ✓ Έχει σαν στόχο τη διάλυση του προσωρινού θρόμβου μετά την αποκατάσταση της αγγειακής βλάβης
- ✓ Βασικά στοιχεία
  - ✓ Πλασμινογόνο (αδρανής μορφή)
  - ✓ Ενεργοποιητές πλασμινογόνου
  - ✓ Πλασμίνη
  - ✓ Ινώδες
  - ✓ Fibrin Degradation Products (FDP)
  - ✓ Αναστολείς ενεργοποιητών πλασμινογόνου και πλασμίνης

# Fibrinolysis

Plasminogen

Activation

Extrinsic: t-PA, urokinase

Intrinsic: factor XIIa, HMWK, kallikrein

Exogenous: streptokinase

Fibrin, fibrinogen

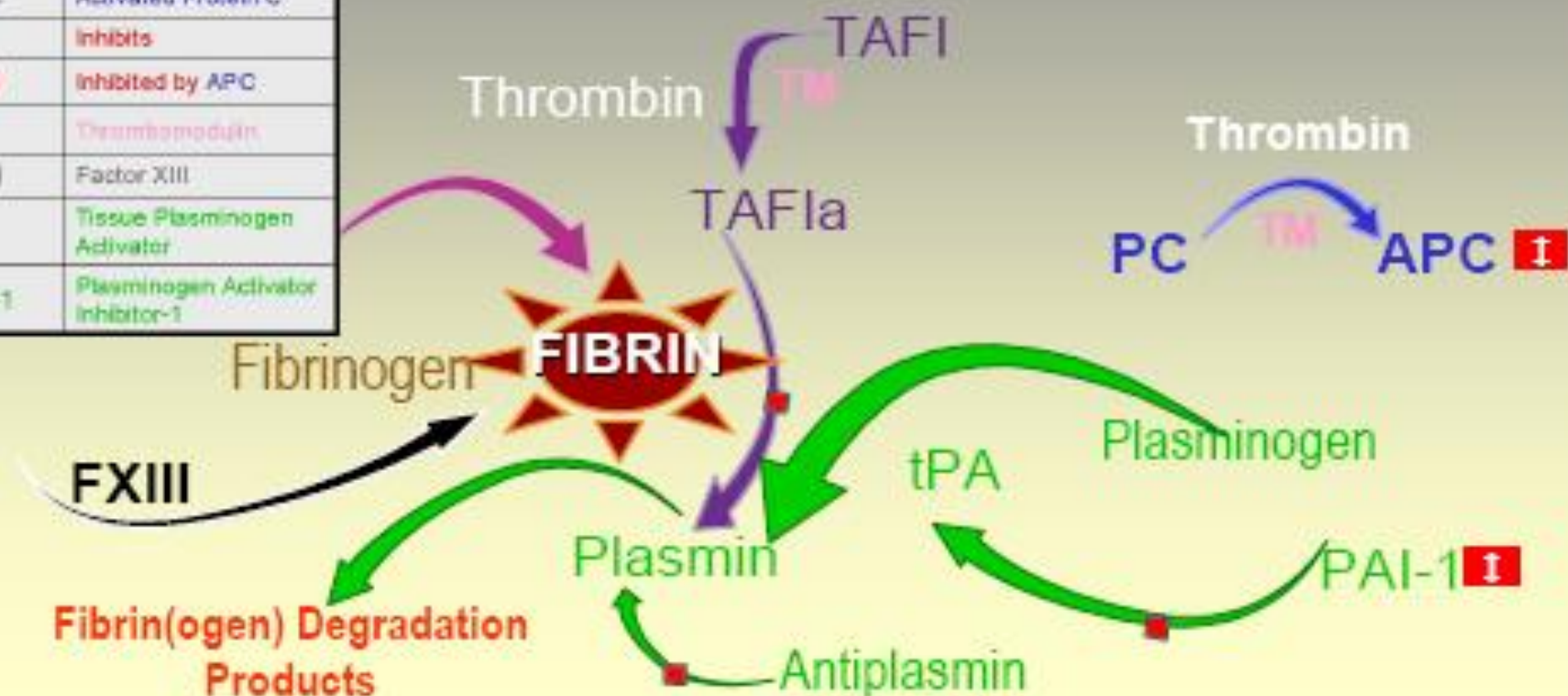
Plasmin

Fibrin, fibrinogen  
degradation products

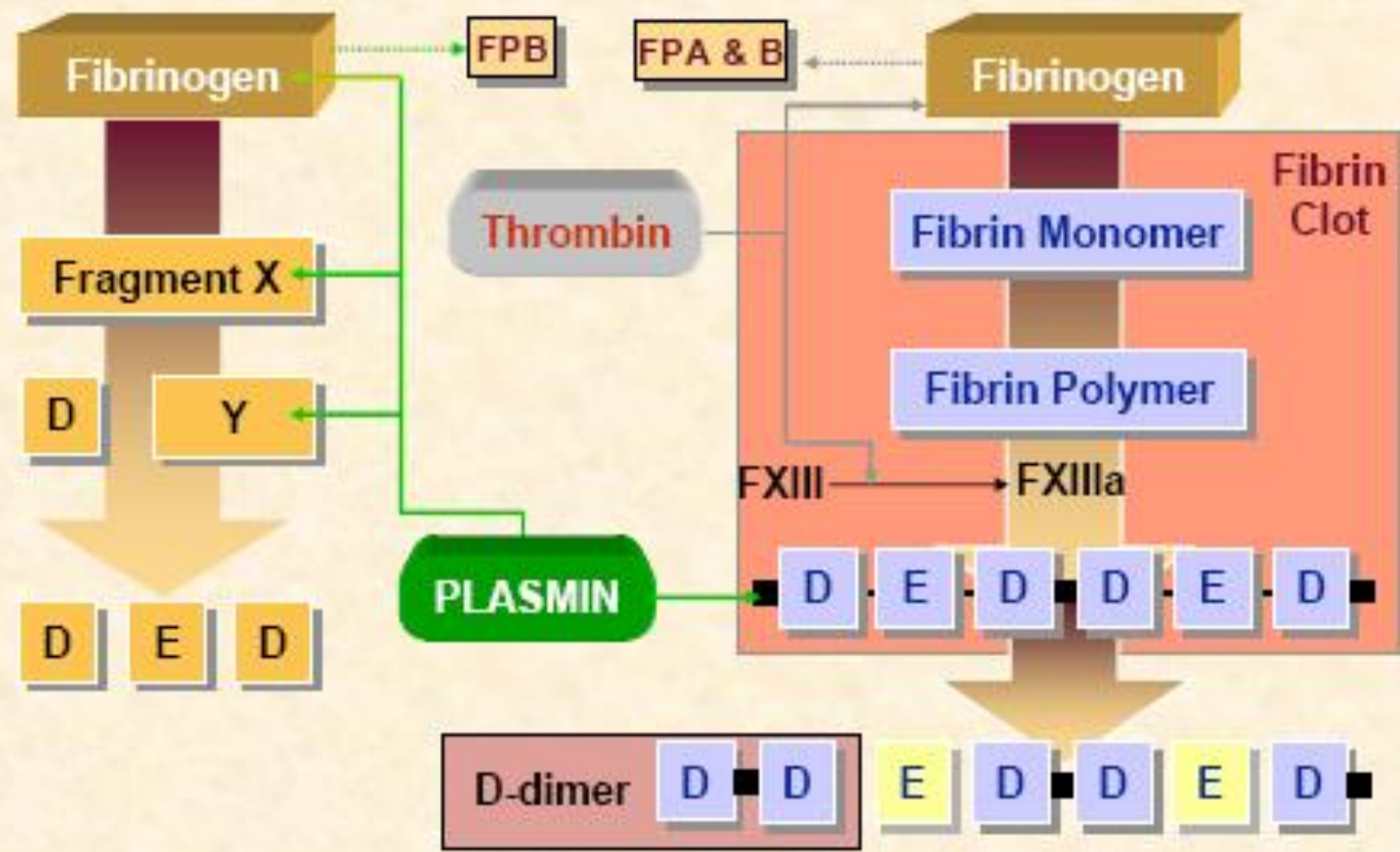
Plasmin: Degrades Factors V, VIII, IX, XI, and XII.  
Activity is inhibited by Antiplasmin.



Symbol	Name
TAFI	Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TAFI <sub>a</sub>	Activated TAFI
PC	Protein C
APC	Activated Protein C
⬮	Inhibits
⬮	Inhibited by APC
TM	Thrombomodulin
FXIII	Factor XIII
tPA	Tissue Plasminogen Activator
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1



# Breakdown of Fibrin(ogen)



# Αιμορραγική διάθεση

## Ιστορικό

### ■ Τύπος αιμορραγίας

- Πετέχειες → αιμοπετάλια
- Υποτροπιάζουσα όψιμη εμφάνιση, αιμάτωμα → διαταραχή πήξης. Αμεση → αιμοπετάλια
- Μηνορραγία ή αιμορραγία από το πεπτικό → δυνατές και οι δύο περιπτώσεις

### ■ Διάρκεια αιμορραγίας

- Χρονολογούμενη από καιρό → κληρονομική διαταραχή ενός παράγοντα → επιβεβαίωση με θετικό οικογενειακό ιστορικό ή συγγένεια εξ αίματος επί υποψίας μεταβίβασης κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα
- Πρόσφατη έναρξη → επίκτητη διαταραχή
- **Συστηματικό νόσημα** που συνοδεύεται από αιμορραγία → νεοπλασία, ηπατοπάθεια

# Αιμορραγική διάθεση

## Ιστορικό

- Βραδεία αιμόσταση μετά από τραυματισμό → έλλειψη XIII
- Υποτροπιάζουσα επίσταξη → Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία
- **Ερωτηματολόγιο:** λήψη φαρμάκων, διατροφικές συνήθειες, νοσηλεία για αιμορραγία, τοκετοί, εξαγωγές δοντιών, έμμηνος ρύση, οικογενειακό ιστορικό, γάμος μεταξύ συγγενών

# Κλινική εξέταση

<b>Κλινική εκδήλωση</b>	<b>Πιθανή αιτία</b>
<b>Αιμορραγία από βλεννογόνους</b>	<b>Θρομβοπενία, θρομβοπάθεια, vWD, Διαταραχές πήξης</b>
<b>Αιματώματα επιπολής ή εν τω βάθει, αίμαρθρα</b>	<b>Διαταραχή πήξης: Αιμορροφιλία, έλλειψη VII, X, XIII ανιδωγοναιμία, vWD</b>
<b>Προκλητή αιμορραγία, σε σημεία τραυματισμού</b>	<b>Θρομβοπενία</b>
<b>Ψηλαφητές πετέχειες με κνησμό</b>	<b>Αγγειίτιδα</b>



# Κλινική εξέταση

- Τοπική ή διάχυτη αιμορραγία
- Χαρακτήρας: πετέχειες, εκχυμώσεις, αιματώματα, εμφάνιση νέκρωσης στην περιοχή της αιμορραγίας
- Αναζήτηση σημείων λοίμωξης, αναιμίας, μηνιγγίτιδας, ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατοσπληνικής διόγκωσης, διόγκωσης λεμφαδένων
- Αναζήτηση τηλαγγειεκτασιών
- Σύνδρομο Ehlers Danlos, αυξημένη εκτατική ικανότητα των αρθρώσεων

# Αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα, αρθρώσεις



Πετέχειες, πορφύρα



Αιμάτωμα, Αίμαρθρο

# Εκχυμώσεις





# Ehlers-Danlos Syndrome



**Joint  
hyperextensibility**

# Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία

**ΗΗΤ**



# Γεροντική πορφύρα





**Αγγειίτιδα**  
(Rocky Mountain  
Spotted Fever)



# Ποιοι ασθενείς υποβάλλονται σε έλεγχο

- **Αυμπτωματικοί ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργείο**
- **Ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας υποτροπιάζουσας ή πρόσφατης έναρξης**
- **Παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις**
- **Θετικό οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης**

# Εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας

- Γενική αίματος αιμοπετάλια
- Χρόνος ροής
- Prothrombin time
- aPTT
- Trombin Time
- Ινωδογόνο

# Χρόνος ροής

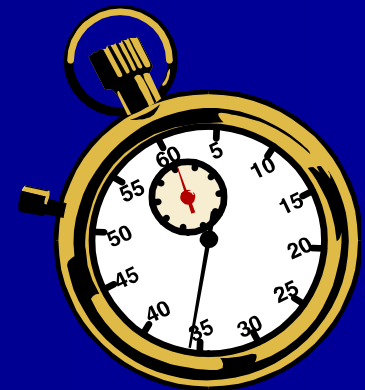
Ελέγχει την πρωτογενή αιμόσταση δηλαδή τον **αριθμό** και την **λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων**, τον **παράγοντα vWF** και το **ινωδογόνο**, την ποιότητα του **ενδοθηλίου** των αγγείων

Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός, ο παθολογικός χρόνος ροής υποδηλώνει θρομβοπάθεια, αγγειοπάθεια, vWD.

Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι παθολογικός ο παθολογικός χρόνος ροής → θρομβοπενία, θρομβασθένεια, vWD τύπου 2B

Φυσιολογική τιμή

2-8 MINUTES



# ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ ΧΡΟΝΟΥ ΡΟΗΣ

## ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ

Νόσος vW, κληρονομική έλλειψη  
ινωδογόνου

Λειτουργικές διαταραχές των  
αιμοπεταλίων → θρομβοπάθειες



# ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ ΧΡΟΝΟΥ ΡΟΗΣ

## ΕΠΙΚΤΗΤΑ

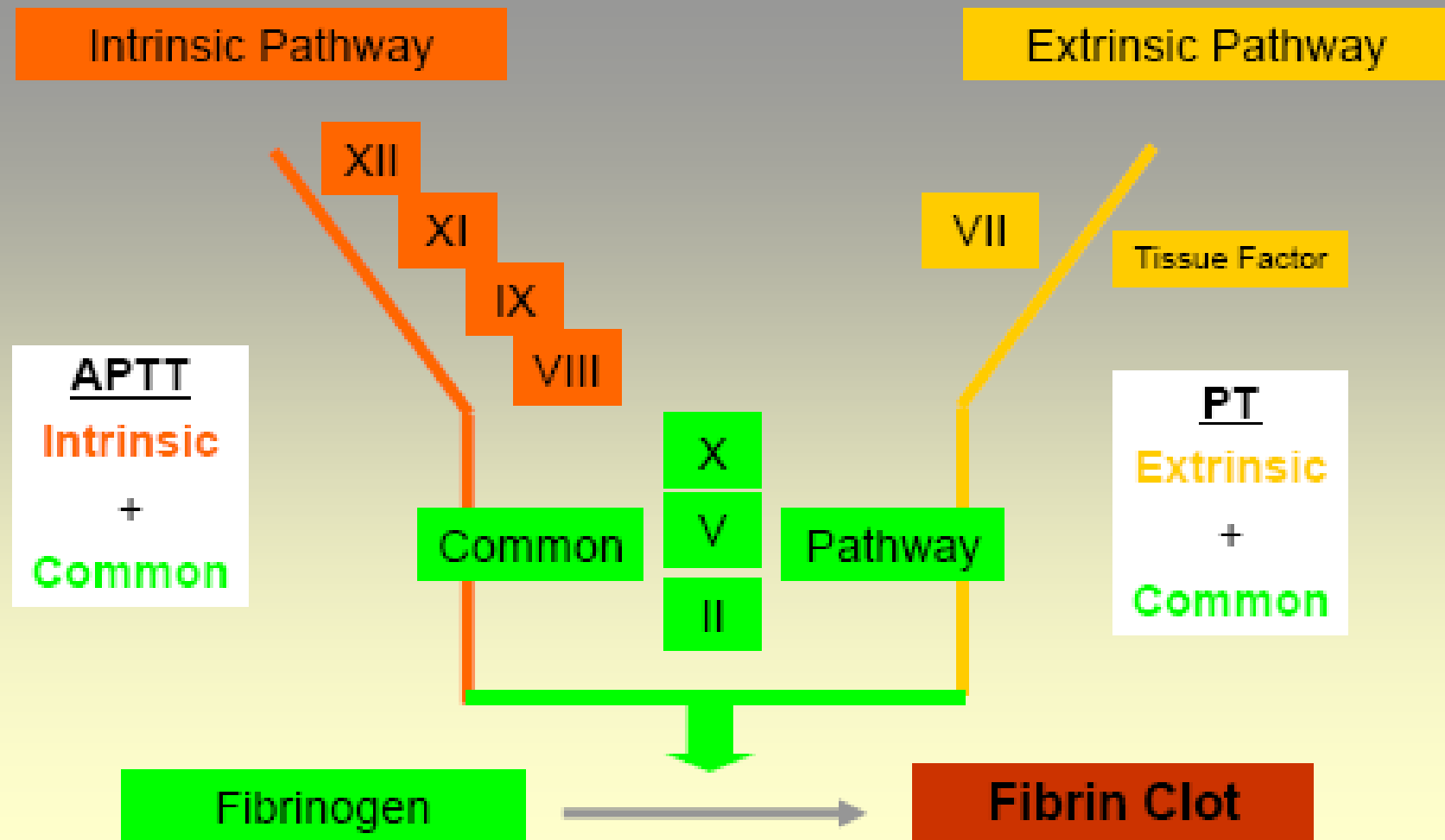
### Διαταραχές πρωτεϊνών πλάσματος

- ✓ Μυέλωμα,
- ✓ Waldenstrom,
- ✓ ΧΝΑ, Αλκοολισμός,
- ✓ Κίρρωση,
- ✓ Επίκτητη vWD

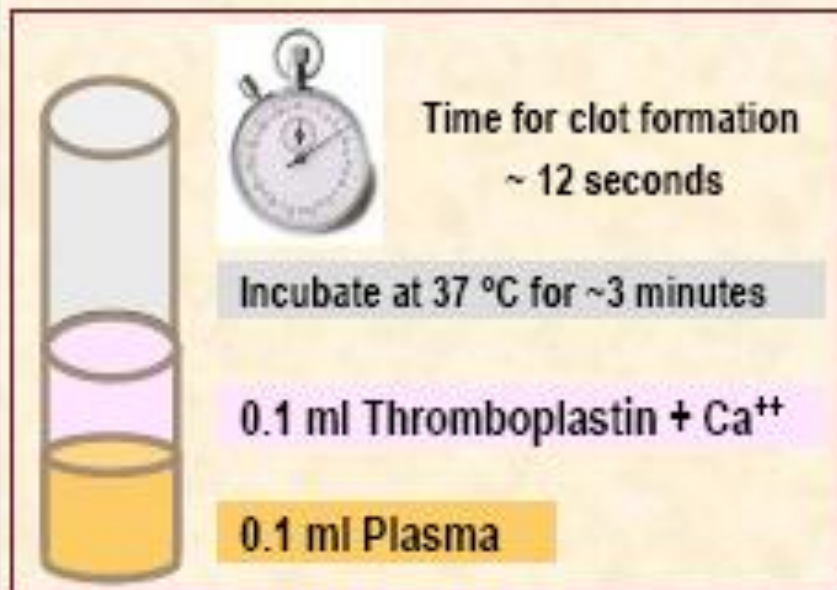
### Θρομβοπάθειες

- Φάρμακα
- ΜΔΣ, ΜΥΣ
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- ΣΕΛ
- ΔΕΠ
- Ινωδόλυση
- Συγγενείς καρδιοπάθειες
- Εξωσωματική κυκλοφορία
- Μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες
- Μετά μεταμόσχευση νεφρού
- Ανεπάρκεια βιταμίνης C
- Αλλεργικά νοσήματα

# Coagulation in the Laboratory



# Prothrombin Time (PT)

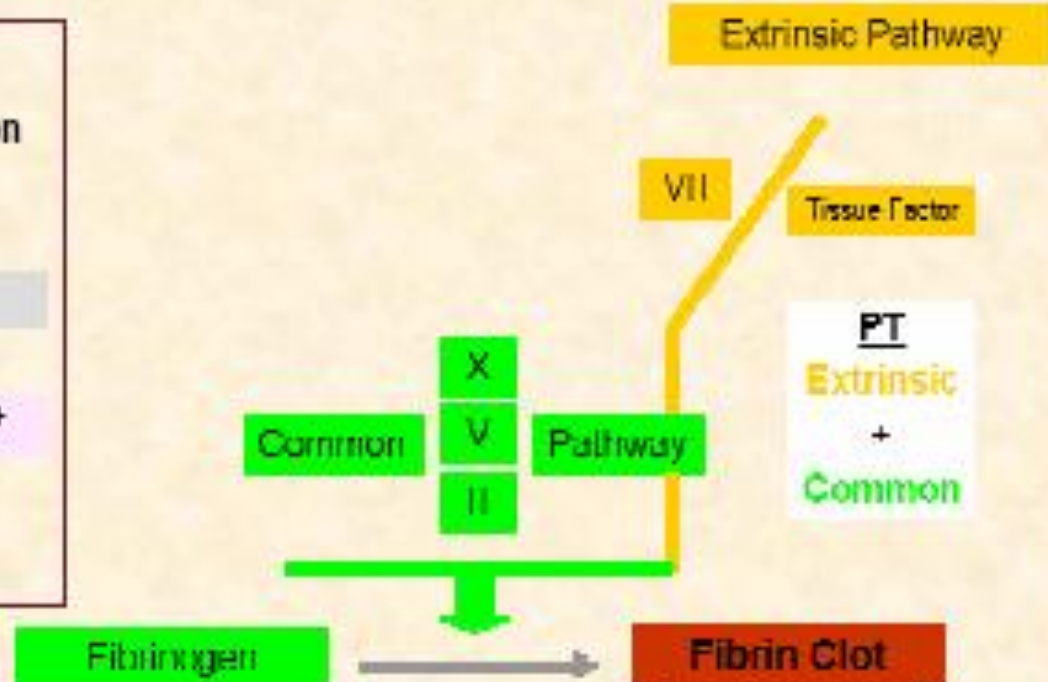


Time for clot formation  
~ 12 seconds

Incubate at 37 °C for ~3 minutes

0.1 ml Thromboplastin + Ca<sup>++</sup>

0.1 ml Plasma

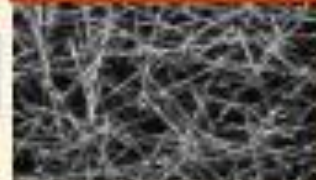


## PT Reagent Composition

### Thromboplastin

- Tissue Factor (recombinant/human or animal brain)
- Lipid (source of phospholipid since platelets were removed from plasma)
- CaCl<sub>2</sub> – used to reintroduce calcium ions that were chelated by sodium citrate

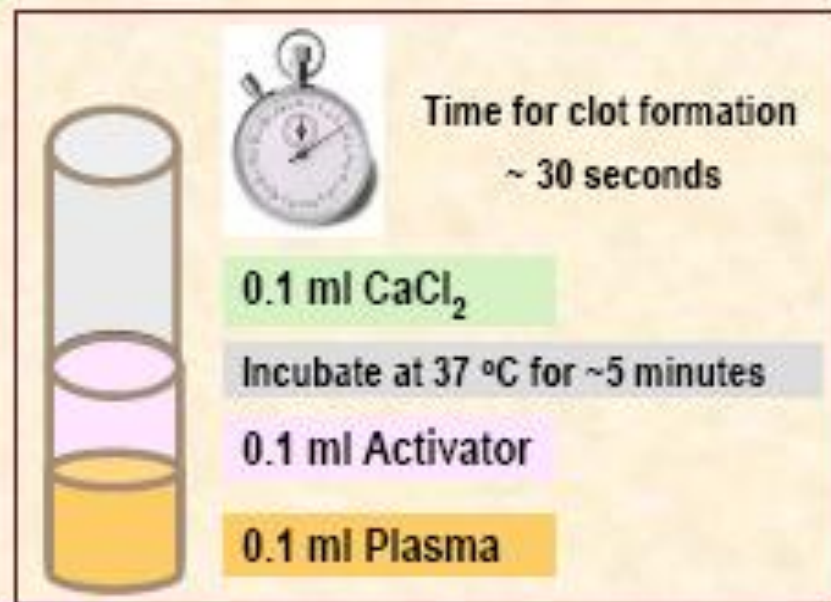
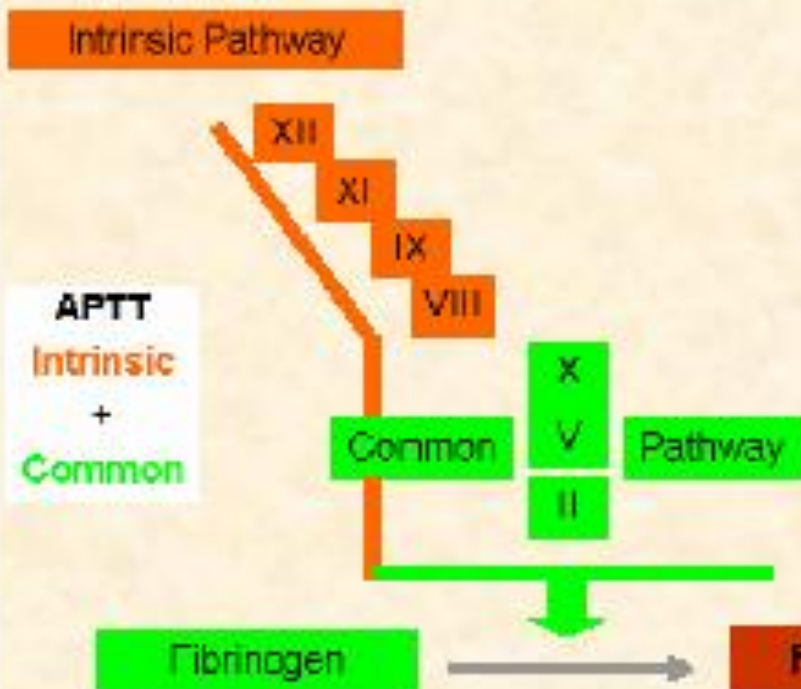
- Historically referred to as "complete" since both phospholipid and apoprotein make up the reagent



Credit: PNAS, Collet JP and Weiss AJ. Un Pennsylvania



# Activated Partial Thromboplastin Time



## APTT Reagent Composition

- Activator to convert FXII to FXIIa
- Phospholipid (replaces "in vivo" platelet surface on which coagulation reactions occur)
- $\text{CaCl}_2$  – used to reintroduce calcium ions that were chelated by sodium citrate
- Referred to as "partial thromboplastin" since no Tissue Factor is used
  - Two-stage assay (activation and re-calcification)



# Tests for Fibrinogen

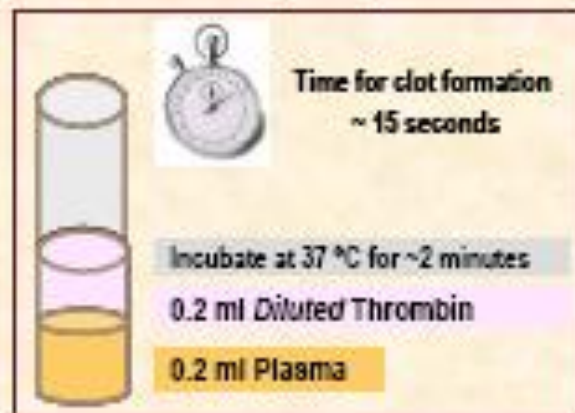
## Quantitative Fibrinogen

- Measures the amount of fibrinogen present in plasma
- Low levels, termed hypofibrinogenemia, can be inherited but generally are due to acquired causes such as DIC, liver disease, or fibrinolytic therapy
- High levels are seen in inflammatory states since fibrinogen is an acute phase reactant



## Thrombin Time (TT)

- Assesses the functionality of fibrinogen in plasma
- TT clotting time prolonged
  - HEPARIN
  - Direct thrombin inhibitors
  - Hypofibrinogenemia
  - Dysfibrinogenemia
  - Elevated fibrin split products





# Quantitative Fibrinogen



Time for clot formation  
~ 5-14 seconds

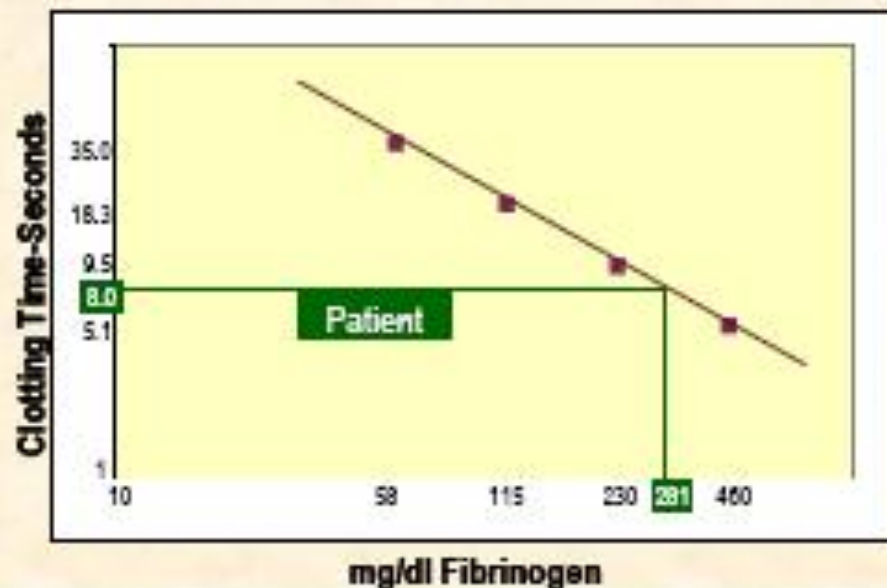
Incubate at 37 °C for ~3 minutes

0.1 ml Thrombin

0.2 ml *Diluted* Plasma

- Calibrator plasma is serially diluted (1:5, 1:10, 1:20, and 1:40) to establish a reference curve (see graph below)
- Patient plasma is diluted 10 fold (1:10) in buffer

- Patient clotting time in seconds is read against the reference curve
  - Patient clotting time of 8.0 seconds equates to 281 mg/dl fibrinogen in example at right
- Fibrinogen concentration is inversely proportional to clotting time





# Προβλήματα προαναλυτικά

## ■ *Προβλήματα με τα σωληνάρια*

- Ατελής πλήρωση
- Εξάτμιση κιτρικού αντιπηκτικού

## ■ *Προβλήματα αιμοληψίας*

- Παρουσία ηπαρίνης
- Λάθος σήμανση
- Ατελής πλήρωση φιαλιδίου
- Ισχυρή ανακίνηση

## • *Βιολογικές παράμετροι*

- Hct  $\geq 55$  or  $\leq 15$
- Υπερλιπιδαιμία, υπερχολερυθριναιμία, αιμόλυση

## • *Εργαστηριακά λάθη*

- Καθυστέρηση ελέγχου
- Παρατεταμένη επώαση στους 37°C
- Κατάψυξη και απόψυξη του δείγματος

# Λειτουργικός έλεγχος αιμοπεταλίων

- PFA-100
- Platelet aggregation
- Platelet glycoprotein analysis

## Platelet Function Analyser

- Uses whole blood flow through a capillary to mimic high shear stress conditions that occur in vivo.
- Gives a single end point reading (when blood flow through the capillary ceases) as a result of plt adhesion & subsequent aggregation when exposed to plt agonist coated onto the cartridges, this is closure time
- Normal between 1-3 minutes

# Platelet Aggregation

- Blood is centrifuged to obtain PRP
- Placed in a cuvette at 37 °C b/w light source and photocell
- Addition of agonists results in plt aggregation- absorption decreases and transmission increases as plts clump
- The addition of different agonists at a range of concentration allows detection of certain defects
- Different agonists are ADP, Collagen, Epi, Arachidonic acid & Ristocetin

## Platelet Glycoprotein analysis

- Done by flow cytometry with CD41, 42 & 61
- Bernard Soulier-gp Ib-IX defect –detected by CD42 negativity
- Glanzmann's thromboasthenia,gp-IIb/IIIa defect-CD41/61 negativity

# ΑΙΤΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

- Διαταραχές αιμοπεταλίων
  - Ποσοτικές
  - Ποιοτικές
- Διαταραχές των αγγείων
  - Συγγενείς
  - Επίκτητες
- Διαταραχές μηχανισμού πήξης
  - Ελλειψη παραγόντων πήξεως → Συγγενείς/Επίκτητες
- Αυξημένη ινωδόλυση



# ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

- Θρομβοπενία Αιμοπετάλια  $<150.000\text{κκχ}$
- ΦΤ Αιμοπεταλίων  $150.000-450.000\text{κκχ}$
- Μέση τιμή αιμοπεταλίων  $\Gamma=237.000, \Lambda=266000\text{κκχ}$
- 2.5% φυσιολογικών ατόμων ΑΜΠ  $<150.000\text{κκχ}$
- Πρόσφατη πτώση ΑΜΠ  $<150.000\text{κκχ}$  χρήζει διερεύνησης
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις ΑΜΠ  $<20.000\text{κκχ}$
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις χειρουργείου ΑΜΠ  $<50.000\text{κκχ}$

# ΨΕΥΔΟΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

1. **Ανεπαρκή ποσότητα αντιπηκτικού στο σωληνάριο της αιμοληψίας**
2. **Συγκολλητίνες εξαρτώμενες από EDTA**

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

- A.** Ελαττωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων (κεντρική αιτιολογία)
- B.** Αυξημένη καταστροφή αιμοπεταλίων (περιφερική αιτιολογία)
- Γ.** Θρομβοπενία από αραιώση

# ΑΙΤΙΑ ΕΛΛΑΤΩΜΕΝΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΜΠ

## ΣΥΓΓΕΝΗ:

- Αναιμία Fanconi
- Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
- May-Hegglin ανωμαλία
- Σύνδρομο Bernard-Soulier

## ΕΠΙΚΤΗΤΑ:

- Ιογενείς λοιμώξεις  
(ερυθρά, παρωτίτιδα, ιλαρά, ανεμοβλογιά,  
παρβοϊός, ΗCV, HIV, εμβόλιο ιλαράς)
- Χημειοθεραπεία, Ακτινοβολία
- Απλαστικά σύνδρομα
- Διήθηση μυελού (λευχαιμία, μυέλωμα,  
συμπαγείς όγκοι)
- ΜΔΣ, ΜΥΣ
- Φάρμακα
- Τοξικότητα, αλκοόλ
- Έλλειψη B12, Φυλλικού οξέος

# ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΑΜΠ

## 1. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- ΙΘΠ
- Δευτεροπαθής Αυτοάνοση ΘΠ (ΛΥΣ, ΣΕΛ, Graves)
- Αλλοάνοση θρομβοπενία
  - ❖ Νεογνική
  - ❖ Μεταμεταγγισιακή πορφύρα
- Φάρμακα
- Ιογενείς λοιμώξεις (CMV, EBV, HIV)
- ΗΙΤ
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

**Drugs Causing Thrombocytopenia Supported By One or More Patient Case Reports  
With Level I (Definite) Evidence-1\***

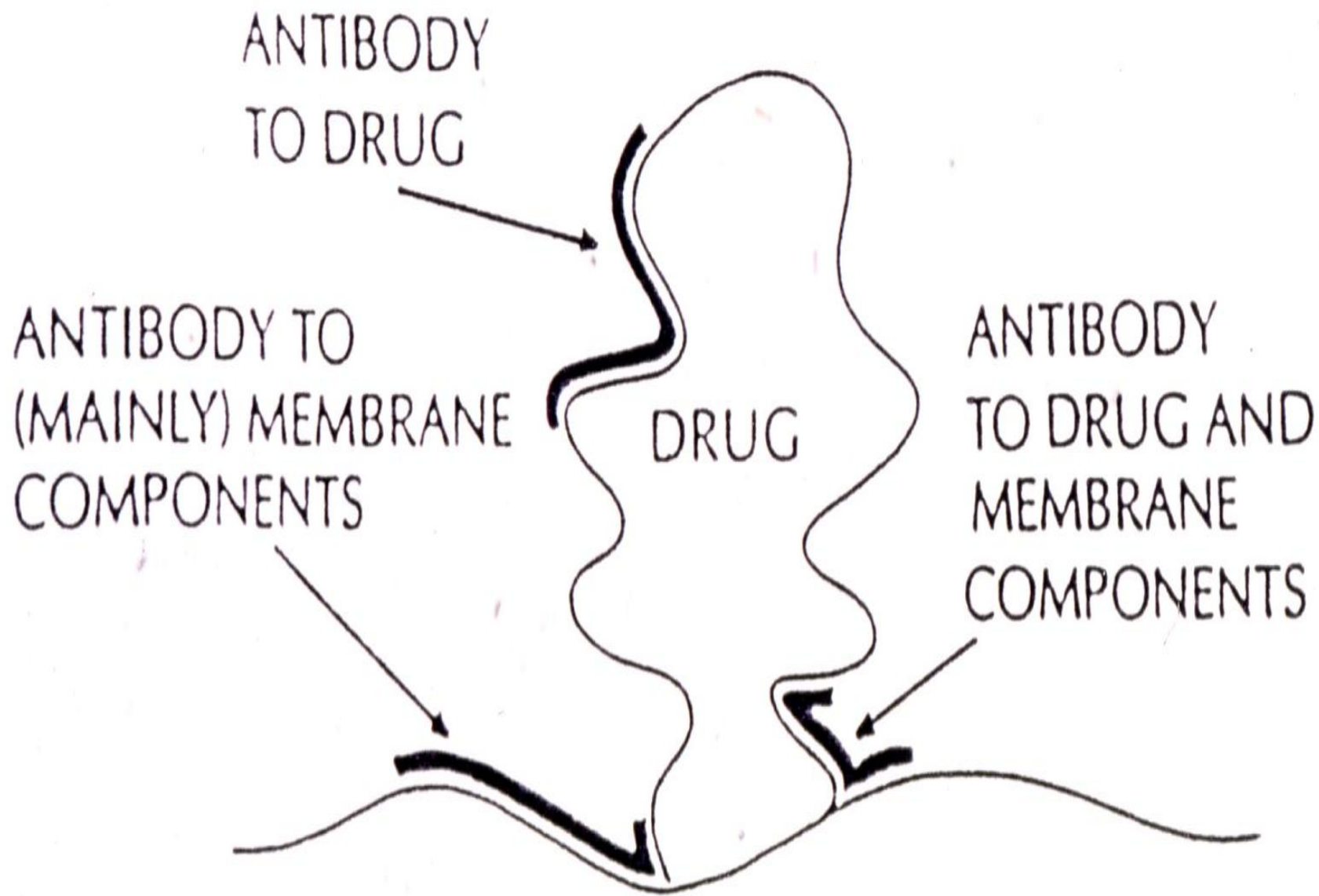
Drug	Number of patient case reports		Severity of bleeding	
	Level I	Level II	Major	Minor
<b>Level I</b>				
Quinine (Quinglute, Cardioquin, and others)	15	24	3	11
Quinine (Quinamm, Quindan, and others)	6	5	2	5
Rifampin (Rifadin, Rimactane)	5	4	1	5
Trimethoprim/Sulfamethoxazole (Bactrim, Septra, and others)	3	7	4	2
Danazol (Danocrine)	3	4	0	4
Acetaminophen (Tylenol, Panadol, and others)	3	2	2	1
Digoxin (Lanoxin)	3	0	0	2
Diclofenac (Cataflam, Voltaren)	2	2	0	2
Aminoglutethimide (Cytraden)	2	1	1	1
Amphotericin B (Amphocin, Fungizone)	2	1	0	0
Aminosalicylic Acid (Paser)	2	1	1	1
Oxprenolol (Trasicor, and others)	2	1	0	1
Vancomycin (Vancoled)	2	1	1	0
Levamisole (Ergamisol)	2	0	0	0
Meclofenamate (Meclodium, and others)	2	0	0	0
Diatrizoate meglumine/diatrizoate sodium (Hypaque)	2	0	0	0
Amiodarone (Cordarone)	2	0	0	0
Indinavir (Crixivan)‡	2	0	-	-
Nalidixic acid (Negram)	1	5	0	1
Cimetidine (Tagamet)	1	5	0	0
Chlorothiazide (Diuril)	1	2	0	1
Diatrizoate meglumine (Urografin)	1	2	0	2
Interferon alpha (Roferon A, Intron A)	1	2	0	1
Sulfasalazine (Azulfidine)	1	2	0	0
Ethambutol (Myambutol)	1	1	1	0
Iopanoic acid (Telepaque)	1	1	0	1
Sulfisoxazole (Gantrisin)	1	1	0	1
Tamoxifen (Nolvadex)	1	0	0	0
Thiothixene (Navane)	1	0	0	0
Naphazoline (Privine, Vasocon-A, and others)	1	0	0	0
Amrinone (Inocor)	1	0	0	0

\* All 50 drugs reported to cause thrombocytopenia supported by level I evidence and 16 drugs with two or more patient case reports with level II evidence are listed. The number of patients with major or minor bleeding are also presented. The full list of articles reviewed and the database established by this review are available at <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge>.

‡ Drugs added to the list after the 1998 update of our database, and not included in the original publication

\* Reproduced with permission from George, JN, Raskob, GE, Shah, SR, et al, Ann Intern Med 1998; 129:886. Updated: Rizvi, MA, et al. Ann Intern Med 2001; 134:346.





# ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΑΜΠ

## 2. ΜΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- ΘΘΠ
- ΑΟΣ
- ΔΕΠ
- HELLP
- vWD (τύπος IIB)
- Προσθετικές βαλβίδες
- Σύνδρομο Kasabach-Merritt
- Υπερσπληνισμός

# ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

## ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ - "ΠΛΑΚΑΚΙ"

- **Μορφολογικές ανωμαλίες ΑΜΠ**
- **Ευρήματα ελαττωμένης παραγωγής**
  - ❖ Παρουσία βλαστών
  - ❖ Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση
  - ❖ Αναιμία – Λευκοπενία
  - ❖ Μακροκυττάρωση
  - ❖ Μονοκυττάρωση
  - ❖ Pelger-Huet ανωμαλία
- **Ευρήματα αυξημένης καταστροφής**
  - ❖ Μεγάλα αιμοπετάλια
  - ❖ Σχιστοκυττάρωση

# ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ ΕΠΙ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

- Σε κάθε θρομβοπενία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας με σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Για προσδιορισμό κεντρικής ή περιφερικής αιτιολογίας καταστροφής

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

- **Πετέχειες**
- **Εκχυμώσεις**
- **Επίσταξη**
- **Αιματουρία**
- **Ρινορραγία**
- **Ουλορραγία**
- **Μηνορραγία – μητρορραγία**
- **Αιμορραγία από πεπτικό**
- **Αιμορραγία σε χειρουργείο**
- **Αιμορραγία από τραυματισμό**
- **Αιμορραγία ΚΝΣ**

# ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

## Επιβεβαίωση θρομβοπενίας

### Ιστορικό

- Ιογενείς λοιμώξεις
- Αιματολογικό νόσημα
- Σήψη
- Κύηση
- Μεταγγίσεις
- Μεταμόσχευση
- Φάρμακα
- Αλκοόλ – Διατροφή

### Φυσική εξέταση

- Εξέταση δέρματος
- Βυθοσκόπηση
- Εξέταση λεμφαδένων, ήπατος, σπληνός
- Δακτυλική εξέταση

# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΙΘΠ

- Οξεία μορφή (παιδιά)
- Χρόνια μορφή (ενήλικες)

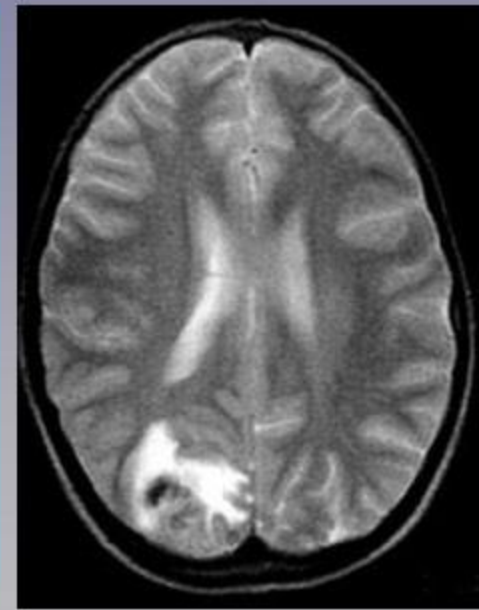


# Definition / Diagnosis of ITP

- **Bleeding**
- **Isolated thrombocytopenia**  
platelets ( $< 100/150 \times 10^9/L$ )
- **Otherwise healthy individual**

Since 1981 ITP is a model disorder for targeted therapeutics in immune diseases.

## Severe Bleeding



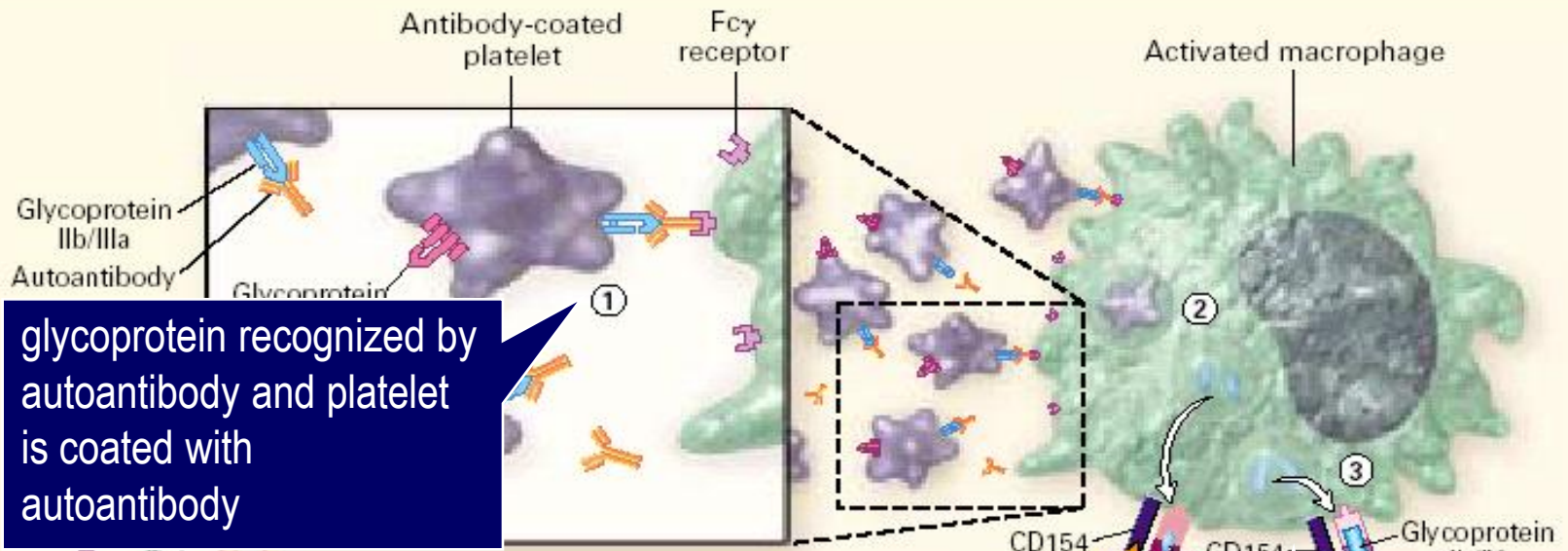
# Estimated Incidence and Duration of ITP

---

<b>Incidence</b>	5,3-5,7/100'000 children per year 6/100'000 adults per year
<b>Follow-up</b>	4 - 6% of children and 40 - 60% of adults with severe chronic/refractory ITP (prior to splenectomy)

# ΙΘΠ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

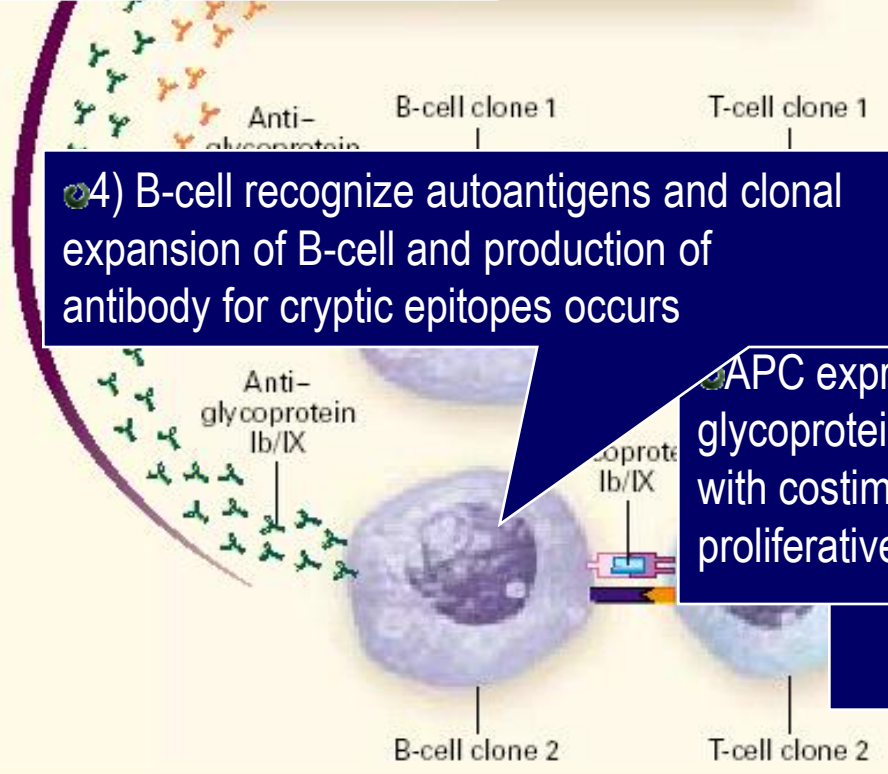
- $\Gamma/A = 2-3/1$
- Διάγνωση εξ αποκλεισμού
- Προσδιορισμός αντισωμάτων επισφαλής



glycoprotein recognized by autoantibody and platelet is coated with autoantibody

4) B-cell recognize autoantigens and clonal expansion of B-cell and production of antibody for cryptic epitopes occurs

APC express cryptic epitopes from platelet glycoprotein and T-cell recognize epitopes along with costimulatory help (CD40-CD154) and T-cell proliferative cytokine(IL-2, IFN-gamma....)



# Διαγνωστικά κριτήρια

- Διάγνωση εξ αποκλεισμού
- Επίχρυσμα περιφερικού αίματος
- Μυελόγραμμα
  - Ηλικία >60 ΔΔ ΜΔΣ
  - Προ σπληνεκτομής
- Έλεγχος θυρεοειδούς
  - Προ σπληνεκτομής

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΤΡ

- Θεραπεία vs παρακολούθηση
- Πρώτης γραμμής
  - 1) Κορτικοστεροειδή
  - 2) Σπληνεκτομή
  - 3) IVIG
- Δεύτερης γραμμής θεραπείες
- Νεώτερες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα
- Εκρίζωση λοίμωξης από H<sub>P</sub>ylori

# Ενδείξεις έναρξης θεραπείας σε ΙΤΡ

- Παρουσία αιμορραγικών εκδηλώσεων
- $ΑΜΠ < 30 \times 10^9 / \text{lt}$
- Ενδεχόμενα  $ΑΜΠ < 50 \times 10^9 / \text{lt}$  σε:
  - Ηλικία  $> 60$
  - Ιστορικό έλκους, αιμορραγίας, ουρολογικών παθήσεων, τρόπος ζωής με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Πριν από επεμβάσεις με στόχο αριθμό ΑΜΠ ασφαλείας
  - $> 30 \times 10^9 / \text{lt}$  για εξαγωγές δοντιών
  - $> 50 \times 10^9 / \text{lt}$  για τοκετό και ελάσσονες επεμβάσεις
  - $> 80 - 100 \times 10^9 / \text{lt}$  για επισκληρίδιο αναισθησία και μείζονες επεμβάσεις



# Σπληνεκτομή

- Θεραπευτική δράση λόγω αφαίρεσης της κύριας θέσης καταστροφής των αιμοπεταλίων και παραγωγής αντiaiμοπεταλιακών αντισωμάτων στο βλαστικό κέντρο
- Ποσοστά ανταπόκρισης **65-80%**
- Κίνδυνος κεραυνοβόλου σηψης: Εμβολιασμός για αιμόφιλο, πνευμονιόκοκκο, μηνιγγιτιδόκοκκο 2 εβδομάδες πριν το χειρουργείο
- Προεγχειρητικά χορήγηση IVIG η υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών

# ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης
- Danazol
- Vincristine
- Αντι – D αντίσωμα
- Ανοσοκαταστολή: Αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, Mycophenolate Mofetil
- Αντι CD20 (Mabthera)
- Ανάλογα θρομβοποιητίνης  
Eltrombopag, romiplostin

# **ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ**

- **Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, Evans**
- **Λεμφώματα, ΧΛΛ**
- **Καρκινώματα**
- **Λοιμώδης μονοπυρήνωση, οξεία ηπατίτιδα**
- **Υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα**
- **HIV**
- **Φωσφολιπιδικό σύνδρομο**

# Θρομβοπενια από ηπαρίνη HIT

## Τύπος I

- Πρώιμη εντός 4 ημερών έναρξη και συνήθως ήπια ελάττωση των ΑΜΠ σπάνια  $<100 \times 10^9/L$
- Ανάνηψη εντός 3 ημερών παρά τη συνεχιζόμενη χορήγηση ηπαρίνης
- Μη ανοσολογικοί μηχανισμοί (ήπια άμεση ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από την ηπαρίνη)
- Χωρίς κλινικό επακόλουθο
- Σε ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλης δόσης ηπαρίνης

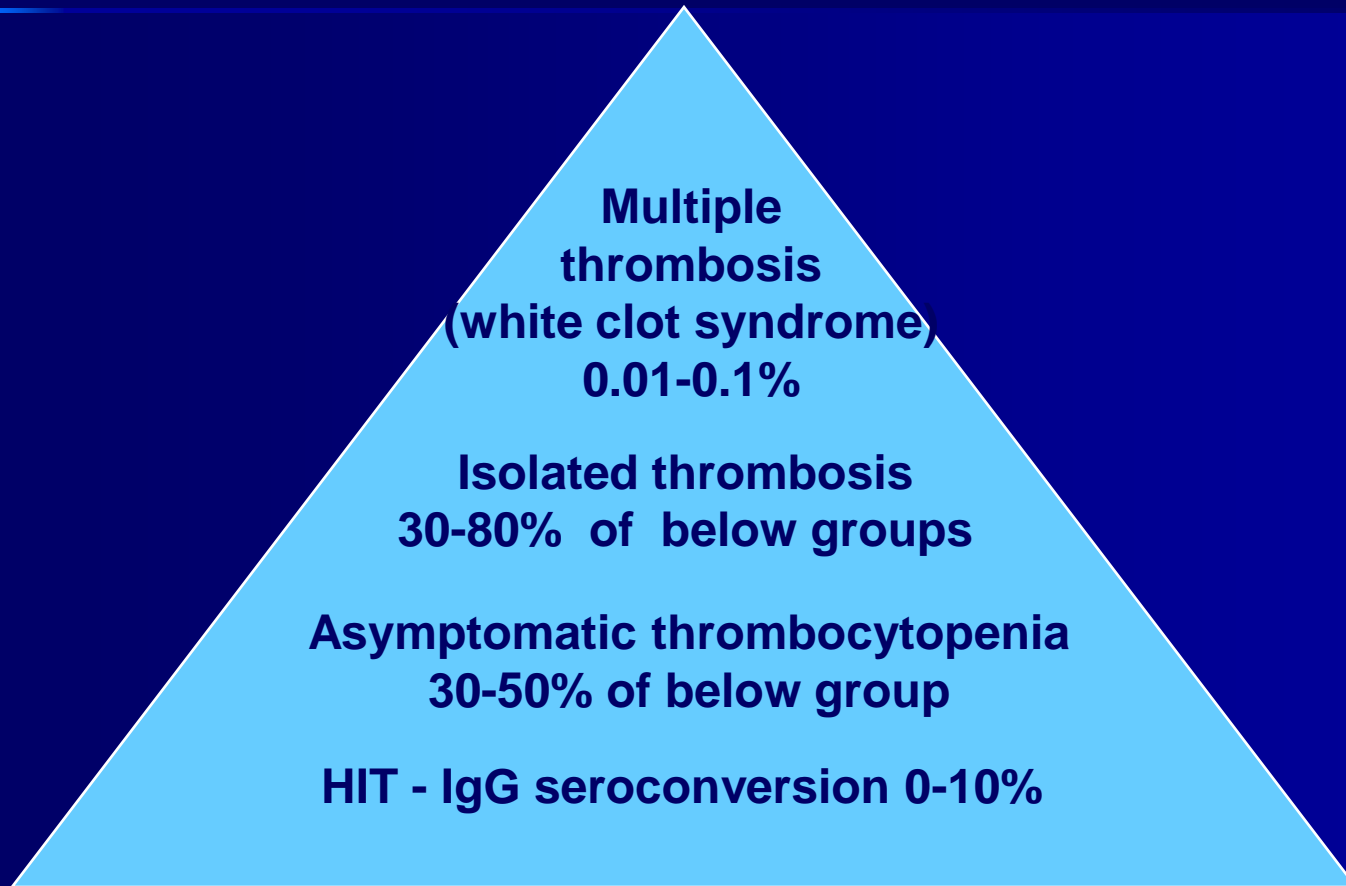
# Θρομβοπενια από ηπαρίνη

## ΗΙΤ

### Τύπος ΙΙ

- Σημαντική πτώση των ΑΜΠ (> 50%)
- Αριθμός 50,000 - 80,000 /mm τυπική έναρξη σε 4-14 days
- Σε οποιοδήποτε δοσολογικό σχήμα και οποιαδήποτε οδό χορήγησης
- Προκαλείται με ανοσολογικούς μηχανισμούς
- Σπάνια προκαλεί αιμορραγία
- Δυνατότητα εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή θρομβοεμβολικών επιπλοκών
- Μεγαλύτερος κίνδυνος σε χειρουργικούς ασθενείς

# HIT: Η κορυφή του παγόβουνου

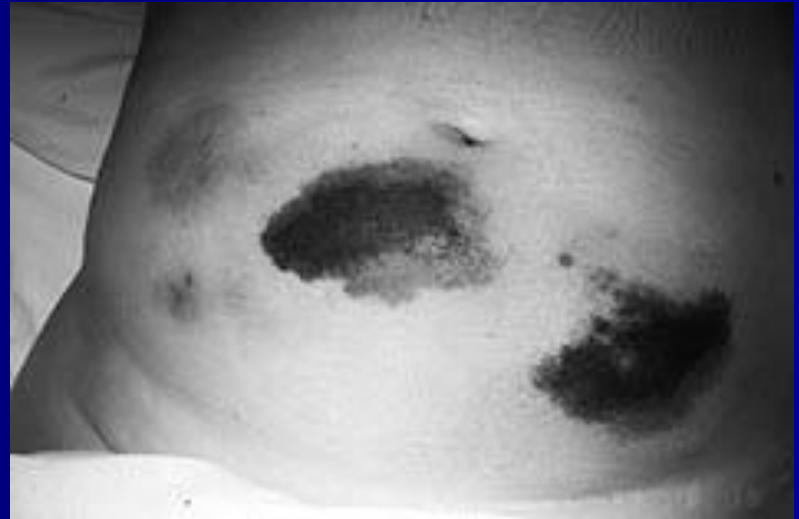


# Κλινική εικόνα σχετιζόμενη με ΗΙΤ

- Φλεβική θρόμβωση
- Αρτηριακή θρόμβωση
- Δερματικές βλάβες στη θέση έγχυσης ηπαρίνης → νέκρωση, ερυθηματώδεις πλάκες



# Δερματικές βλάβες σχετιζόμενες με ΗΙΤ



LEFT: Heparin-induced erythematous plaques.  
RIGHT: Heparin-induced skin necrosis

# Θεραπεία ΗΙΤ

- Διακοπή ηπαρίνης
- Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν εναλλακτική αντιθρομβωτική θεραπεία ή για την αντιμετώπιση του αρχικού κλινικού προβλήματος ή για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης επί εδάφους ΗΙΤ
- **Αναστολή θρομβίνης → νεώτεροι παράγοντες**
  - lepirudin (Refludan)
  - danaparoid sodium (Orgaran)
  - argatroban (Novastan)

# Μη ανοσολογικές θρομβοπενίες

## Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

**Πεντάδα διαγνωστικών κριτηρίων**

**Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία**

**Θρομβοπενία**

**Πυρετός**

**Νευρολογικές επιπλοκές**

**Νεφρική ανεπάρκεια**

**Συχνότητα: 4/ εκατομμύριο/έτος**

**Προσβολή νέων ενηλίκων κυρίως γυναικών**

**Μείωση θνητότητας με θεραπευτική πλασμαφαίρεση: 90% → 20%**



# Ορισμοί

## Ιδιοπαθής TTP

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Απουσία προδιαθεσικού παράγοντα
- Απουσία ολιγουρικής νεφρικής ανεπάρκειας κατά την διάγνωση

## Δευτεροπαθής TTP

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Παρουσία προδιαθεσικού παράγοντα όπως συμπαγούς όγκου, σήψης, κακοήθους υπέρτασης, μεταμόσχευσης μυελού και οργάνων, HELPP, εκλαμψία, κυκλοσπορίνη, tacrolimus, άλλα φάρμακα

# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HUS

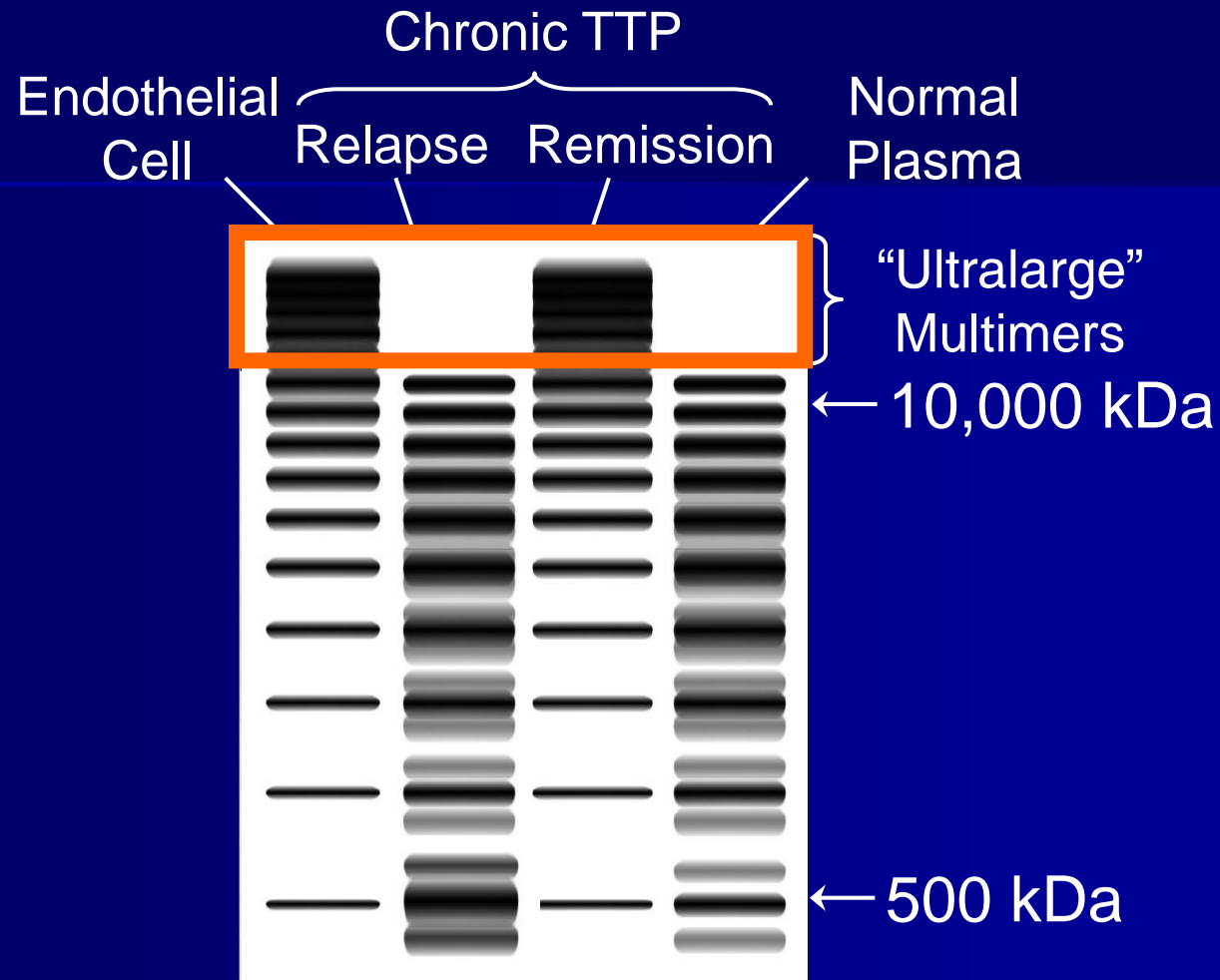
## ΟΡΙΣΜΟΣ

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Με οξεία ολιγουρική ή ανουρική νεφρική ανεπάρκεια
- Σχετική απουσία προσβολής άλλων οργάνων

**Σχετιζόμενο με λοίμωξη από *Shiga toxin-producing E. coli* HUS (D+HUS)**

- Έμφάνιση μετά από επώδυνες αιματηρές διάρροιες κατά την παιδική ηλικία
- **Σποραδικό HUS** → απουσία διαρροϊκού πρόδρομου συνδρόμου. Ανεπάρκεια παραγόντων που αδρανοποιούν το συμπλήρωμα (παράγων Η, Πρωτεϊνικός συμπαράγων της μεμβράνης MCP/CD46, παράγων Ι)

# The VWF Hypothesis



Failure to cleave ultralarge VWF causes TTP?

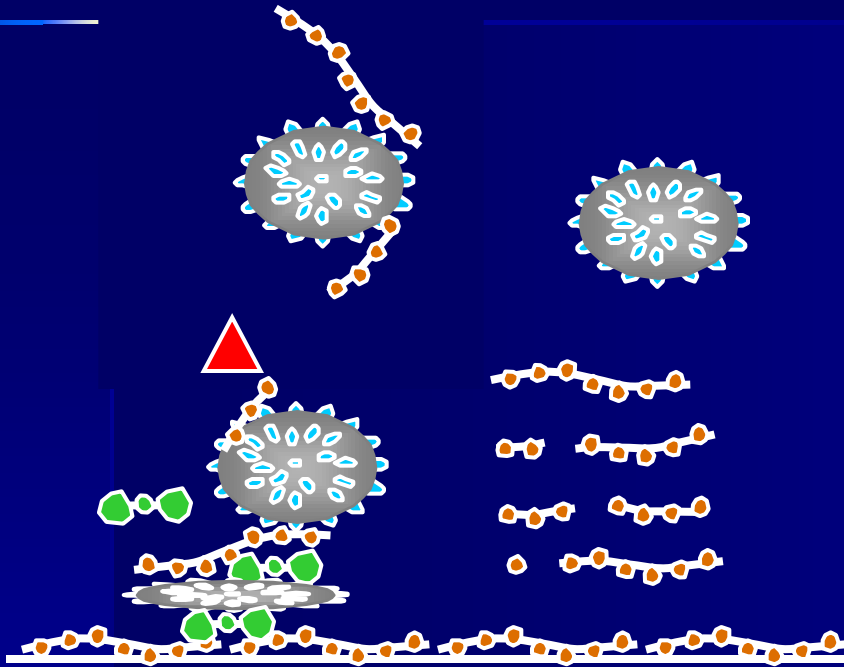
Moake et al, *N Engl J Med* 1982; **307**: 1432-1435



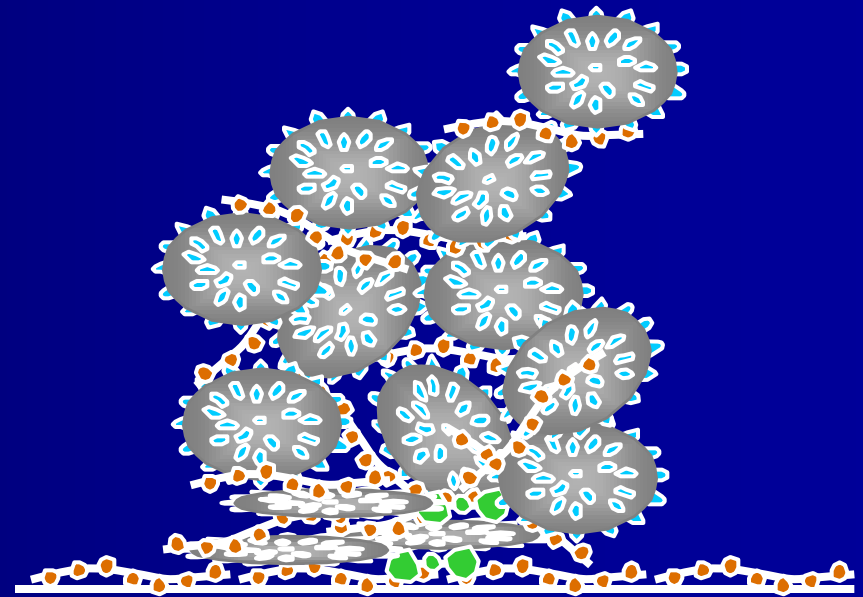
# VWF, ADAMTS13 and Platelet Adhesion

*With ADAMTS13*

*Without ADAMTS13*



Normal VWF Multimers  
Normal Hemostasis



Ultralarge VWF Multimers  
Microvascular Thrombosis  
(TTP)

# Θεραπεία ιδιοπαθούς ΤΤΡ

## Αρχική θεραπεία

- Πλασμαφαίρεση 60 ml/kg ημερησίως
- Μετάγγιση FFP > επί καθυστέρησης >12 ωρών
- Prednisone 2 mg/kg/ημερησίως

## Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας

## Αποφυγή

- Μεταγγίσεων ΑΜΠ
- Ασαφής ο ρόλος των αντιαιμοπεταλιακών (e.g., aspirin, dipyridamole, clopidogrel)

# Θεραπεία ιδιοπαθούς ΤΤΡ

*Συνέχιση πλασμαφαίρεσης μέχρι την πλήρη ύφεση*

- ΑΜΠ >150K/μl για 3 ημέρες
- Και φυσιολογική LDH
- Και σταθερή νευρολογική εικόνα

*Μετά την πλήρη ύφεση*

- Πλασμαφαίρεση μέρα παρά μέρα για 4 ημέρες και stop
- Taper στεροειδών
- Εναρξη θεραπείας επί πρώιμης (<30 ημέρες) ή όψιμης υποτροπής(>30 ημέρες)

# ΜΕΤΑΜΕΤΑΓΓΙΣΙΑΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

- Εμφανίζεται συχνότερα σε πολύτοκες γυναίκες με ΡΙΑ-1 (-)
- Χορήγηση ΡΙΑ-1 θετικού παραγώγου προκαλεί παραγωγή αντι-ΡΙΑ-1 αντισωμάτων.  
Το αντι-ΡΙΑ-1 προκαλεί καταστροφή των ΡΙΑ-1 αρνητικών αιμοπεταλίων.
- Θρομβοπενία εμφανίζεται 5-7 ημέρες μετά την μετάγγιση. Διάρκεια συνδρόμου 20-40 ημέρες.
- Η πλασμαφαίρεση είναι θεραπεία εκλογής (I)
- Εναλλακτική θεραπεία: χορήγηση IVIg

# ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΥΗΣΗΣ

- Ήπια ασυμπτωματική θρομβοπενία
- Απουσία ιστορικού θρομβοπενίας
- Εμφάνιση αργά στην κύηση
- Δεν συνοδεύεται από θρομβοπενία νεογνού
- Υποχωρεί μετά τον τοκετό

# ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΕΣ ΝΕΟΓΝΩΝ

- **Λοιμώξεις: βακτηριακές, ιογενείς, τοξοπλάσμωση**
- **Ανοσολογικές: ΙΤΡ μητέρας, ισοανοσοποίηση μητέρας εμβρύου**
- **Τοξικές: λήψη χλωροθειαζίδης από τη μητέρα**
- **ΔΕΠ: Γιγάντιο αιμαγγείωμα**
- **Κληρονομικά αίτια**



# ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΟΡΦΥΡΕΣ

## ✓ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

οξεία μηνιγγιτιδοκοκκική πορφύρα,  
Gram- βακτηριαιμία, τυφοειδής,  
διφθερίτιδα, οστρακιά, φυματίωση  
ενδοκαρδίτιδα, λεπτοσπείρωση,  
ανεμοβλογιά, ερυθρά γρίπη,  
ρικετσιώσεις, λοιμώξεις από πρωτόζωα

## ✓ ΝΕΚΡΩΤΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

## ✓ ΕΥΘΡΑΣΤΟΤΗΤΑ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ

## ✓ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## ✓ ΑΛΛΑ: Νεοπλασματικά έμβολα, Καρσι, Αιμοχρωμάτωση, Αμυλοείδωση, δήγματα φιδιών

# ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΟΡΦΥΡΕΣ

## Νεκρωτικές αγγειίτιδες

- **Υπεργαμμασφαιριναιμική πορφύρα**
  - Αύξηση IgG χωρίς μονοκλωνική πρωτεΐνη π.χ αυτοάνοσα νοσήματα
  - Κρυσσφαιριναιμία
  - Waldenstrom
  - Κίρρωση
  - Σαρκοείδωση

# ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

## Ευθραστότητα τριχοειδών

- **Κληρονομική** αιμορραγική τηλαγγειεκτασία
- **Επίκτητες διαταραχές** συνδετικού ιστού: Cushing, Διαβήτης, αμυλοείδωση, έλλειψη βιταμίνης C, δερματική ατροφία, γήρας, καχεξία
- **Κληρονομικά νοσήματα συνδετικού ιστού** : ελαστίνης, κολλαγόνου, Ehlers Danlos, ατελής οστεογένεση.

# ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΟΡΦΥΡΕΣ

## ➤ Πορφύρα από φάρμακα

Ιωδιούχα, ατροπίνη, κινίνη, πενικιλίνη, σουλφοναμίδες, ασπιρίνη, φαινακετίνη, αντιφλεγμονώδη, στρεπτομυκίνη, αντιισταμινικά, ισονιαζίδη, χλωπρομαζίνη, κουμαρινικά

## ➤ Henoch Shonlein

# Henoch-Schonlein

- Αγγειίτιδα εξ ανοσοσυμπλεγμά
- τών κυρίως IgA
- Προσβολή παιδιών
- Εμφάνιση μετά από λοίμωξη
- Πετέχειες με οίδημα και κνησμό
- Συνοδό ερύθημα, ουρτικάρια, πομποί ή και έλκη
- Κοιλιακά άλγη, έμετοι, χειρουργική κοιλία, αιμορραγία πεπτικού
- Αρθρίτιδα
- Προσβολή νεφρών με σπειραματονεφρίτιδα



# **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ**

# PT in clinical states

PT prolonged in

1. Congenital & acquired def of II,VII,V,X
2. On oral AC
3. Liver disease
4. Vit K def

PT may be shortened  
in

1. Prethrombotic states
2. High dose estrogen
3. Preop
4. Postpartum



# PTT in clinical states

PTT prolonged in

1. Congenital or acquired def of intrinsic pathway factors
2. Heparin
3. Lupus AC
4. Severe dys or afibrinogenemia

PTT shortened in

1. Pregnancy
2. In conditions causing activation of factors.

# TT in clinical states

Shortened TT may be found in

1. Dysfibrinogenemia

Prolonged TT may be found in

1. DIC
2. Liver disease
3. Dysfibrinogenemia
4. Heparin therapy

# Έλεγχος σε παράταση PT/aPTT

- Ανάμειξη πλάσματος ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα σε διάφορες συγκεντρώσεις
- Εάν διορθώνεται ο χρόνος → έλλειψη των αντίστοιχων παραγόντων
- Εάν δεν διορθώνεται → παρουσία αναστολέα

## ΑΙΜΟΦΙΛΙΑ Α

- 80-85% των αιμορροφιλικών
  - Ελλειψη παράγοντα VIII
  - Παράταση aPTT

## ΑΙΜΟΦΙΛΙΑ Β (Christmas Disease)

- 10-15% των αιμορροφιλικών
  - Ελλειψη παράγοντα IX
  - Παράταση a PTT

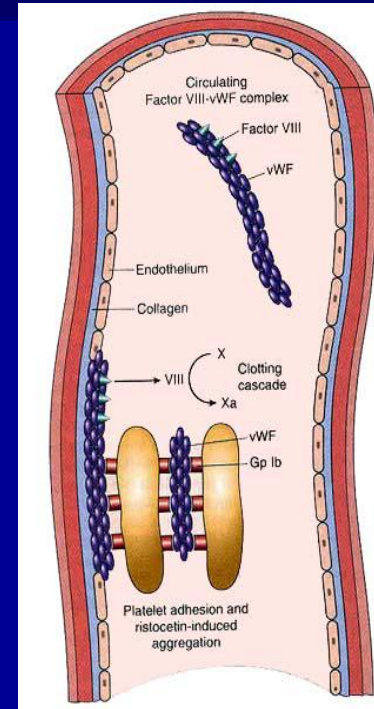
# **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΙΜΟΦΙΛΙΑΣ Α ΚΑΙ Β**

- **Αίμαρθρα, μόνιμες παραμορφώσεις αρθρώσεων**
- **Αιματώματα μαλακών μορίων (π.χ. ενδομυϊκά)**
  - Μυϊκή ατροφία**
  - Βράχυνση τενόντων**
- **Άλλες εστίες αιμορραγίας**
  - Ουροποιητικό**
  - ΚΝΣ**
- **Παρατεταμένη αιμορραγία μετά χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικές**

# Νόσος von Willebrand

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- von Willebrand factor: Φορέας παράγοντα VIII
- Συνδέει τα Αιμοπετάλια με το υπενδοθήλιο και λειτουργεί σαν γέφυρα μεταξύ των αιμοπεταλίων
- Κληρονομική μεταβίβαση Αυτόσωμος επικρατών
- Συχνότητα 1/10,000
- Κλινικά χαρακτηριστικά Αιμορραγία βλεννογόνων και δέρματος



# Μορφές vWD

- **Τύπος 1:** Μερική ποσοτική ανεπάρκεια vWF 75%
- **Τύπος 2 Ποιοτικές διαταραχές** → 5-30%
  - 2A:** απώλεια πολυμερών υψηλού μοριακού βάρους και διαταραχή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων
  - 2B:** απώλεια πολυμερών υψηλού MB και αυξημένη συγγένεια σύνδεσης με την GPIb των αιμοπεταλίων
  - 2M:** παρουσία πολυμερών υψηλού MB και ελαττωμένη συγγένεια σύνδεσης με την GPIb των αιμοπεταλίων
  - 2N:** Ελαττωμένη ικανότητα σύνδεσης του vWF με τον παράγοντα VIII
- **Τύπος 3:** Σχεδόν πλήρης ανεπάρκεια του vWF



# Εργαστηριακή διερεύνηση

Παρατεταμένος χρόνος ροής και υπόνοια νόσου από το ιστορικό



Αριθμός ΑΜΠ

Αντιγόνο vWAg

vWF: Rco

Παράγων VIII



κφ

$vWF:Rco / vWAg > 0.7$



Απουσία κλινικά σημαντικής vWD

# Εργαστηριακή διερεύνηση

vWAg χαμηλό

vWF:RCo/vWAg > 0,7

FVIII:C χαμηλό



Ποσοτική  
διαταραχή

Τύπου 1 ή  
Τύπου 3

vWF:RCo/vWAg < 0,7



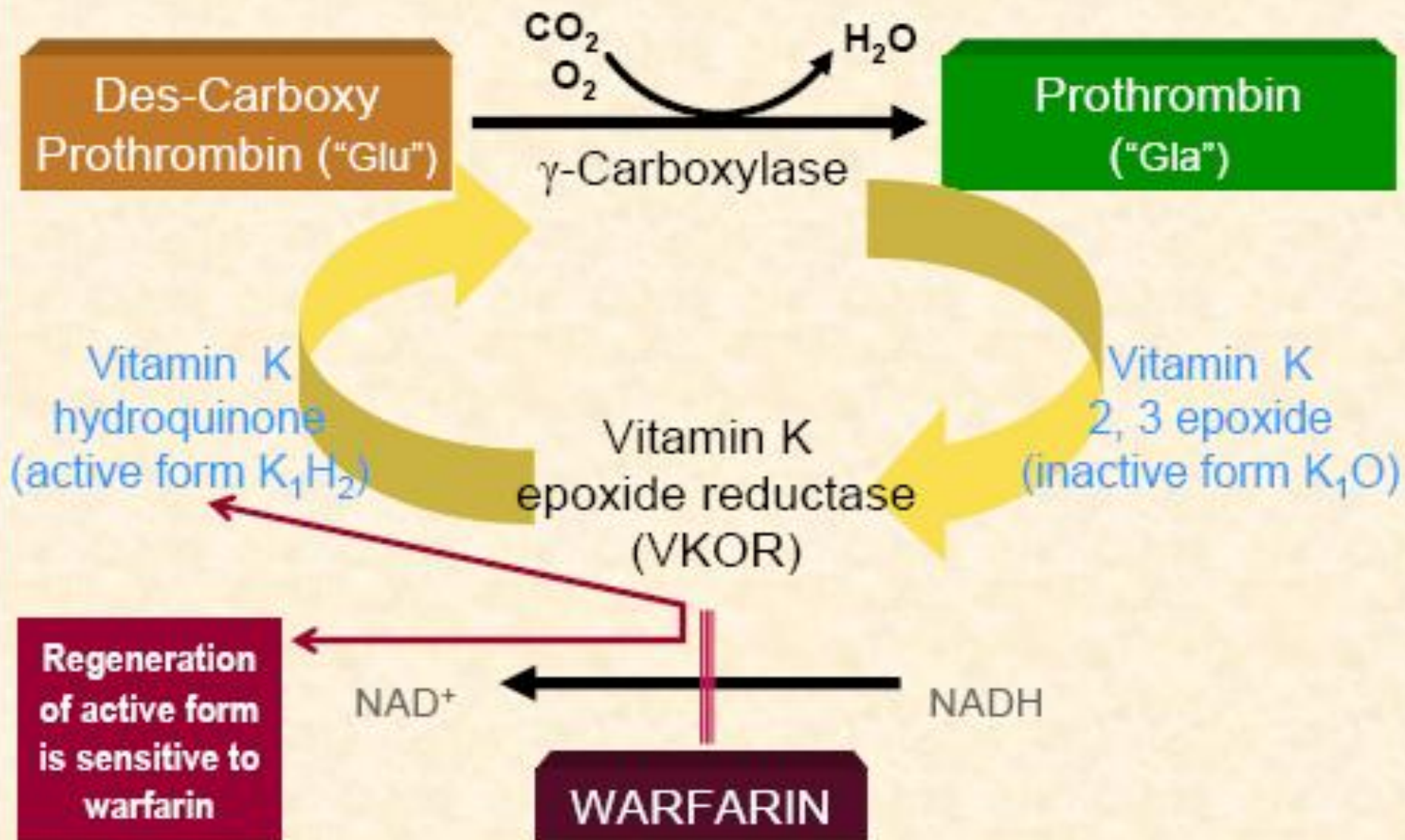
Ποιοτική  
διαταραχή

Τύπου 2

# ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ διαταραχές του μηχανισμού πήξης

- ✓ Αντιπηκτικά από του στόματος
  - COUMARIN
  - HEPARIN
- ✓ Ηπατοπάθειες
- ✓ Ελλειψη βιταμίνης K
- ✓ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

# Warfarin Mode of Action



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΩΝ

## Κλινική κατάσταση

## Οδηγίες

INR <math>-5</math>

παράλειψη δόσης;  
Έναρξη θεραπείας όταν το INR είναι θεραπευτικό

INR 5-9;

Χωρίς αιμορραγία

παράλειψη δόσης  
Έναρξη θεραπείας όταν το INR είναι θεραπευτικό  
Χορήγηση βιταμίνης K (1-2.5mg po)  
Ταχεία αποκατάσταση: vitamin K 2-4 mg po  
(επανάληψη)

INR >9;

Χωρίς αιμορ.

Παράλειψη δόσης; vitamin K 3-5 mg po; επανάληψη  
Έναρξη θεραπείας με χαμηλότερη δόση όταν το INR είναι θεραπευτικό

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΩΝ

## Κλινική κατάσταση

INR > 20; Σοβαρή αιμορραγία  
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία

## Οδηγίες

Διακοπή warfarin  
Vitamin K 10 mg αργή IV έγχυση

FFP ± factor rhVIIa  
Επανάληψη χορήγησης βιταμίνης  
K ανά 12 h ανάλογα με τις ανάγκες

# Συνδυασμένη διαταραχή πρωτογενούς και δευτερογενούς αιμόστασης

## Ηπατική νόσος

- Δυσλειτουργία ΑΜΠ και ή θρομβοπενία (↑ ΒΤ)
- Ελάττωση όλων των παραγόντων πήξης εκτός του vWF (↑ ΡΤ, aΡΤΤ)
- Ελάττωση ινωδόλυσης και πρωτεϊνών C, S, ΑΤΙΙΙ
- Συχνά επιπλέκεται από αιμορραγία κίρσων, ΔΕΠ
- Αντιμετώπιση με FFP που έχει προσωρινή δράση
- Vitamin K συνήθως δεν βοηθά



# Ελλειψη βιταμίνης K

- ✓ Πηγή βιταμίνης K  
Πράσινα λαχανικά  
Εντερική χλωρίδα
- ✓ Απαιτείται για τη σύνθεση  
Factors II, VII, IX ,X  
Protein C and S
- ✓ Θεραπεία  
Vitamin K  
Fresh frozen plasma

# Αίτια ανεπάρκειας βιταμίνης K

- **Σύνδρομο δυσαπορρόφησης**  
Κοιλιοκάκη, Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου, Χρόνια παγκρεατίτιδα, τροπικό sprue, χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα, ασκαριδίαση, εντερεκτομή, κυστική ίνωση ανεπάρκεια α1- αντιθρυψίνης
- **Νοσήματα χοληφόρων**  
Απόφραξη χοληφόρων, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, χρόνια χολόσταση
- **Ελαττωμένη πρόσληψη**  
Υποσιτισμός, αλκοολισμός, παρατεταμένη παρεντερική σίτιση χωρίς υποκατάσταση
- **Φάρμακα**  
Χολεστυραμίνη, κουμαρινικά, σαλικυλικά, υδαντοΐνη, κεφαλοσπορίνες, ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, αντιβιοτικά ευρέος φάσματος

# Παθοφυσιολογία ΔΕΠ

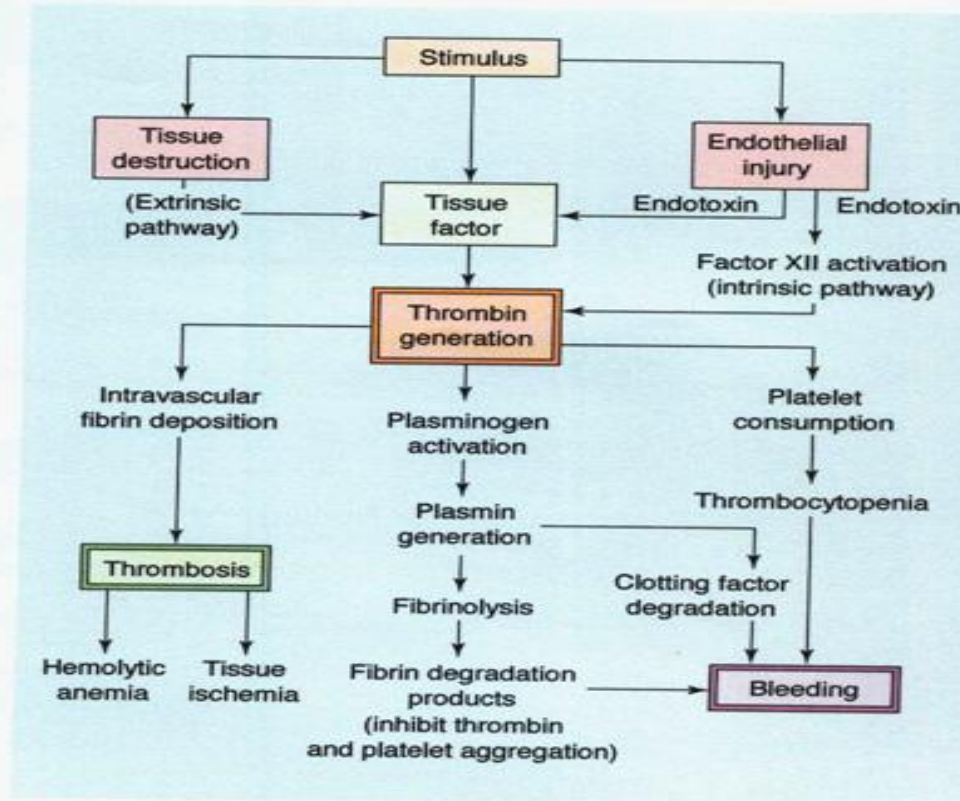


Figure 15-6 Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation.

# Κλινικές καταστάσεις σχετιζόμενες με ΔΕΠ

## ■ **Extrinsic** (endothelial)

- Shock or trauma
- Infections ( gram positive and gram negative sepsis, aspergillosis)
- Obstetric complications (eclampsia, placenta abruptio, fetal death syndrome)
- Malignancies: APL, AML, cancers of the lung, colon, breast, prostate)

## ■ **Intrinsic** (blood vessel)

- Infectious vasculitis (certain viral infections, rocky mountain spotted fever)
- Vascular disorders
- Intravascular hemolysis (hemolytic transfusion reactions)
- Miscellaneous: snakebite, pancreatitis, liver disease

# Κλινικές εκδηλώσεις ΔΕΠ

Ischemic Findings  
are earliest!

## ORGAN

Skin

CNS

Renal

Cardiovascular

Pulmonary

GI

Endocrine

## ISCHEMIC

Pur. Fulminans

Gangrene

Acral cyanosis

Delirium/Coma

Infarcts

Oliguria/Azotemia

Cortical Necrosis

Myocardial Dysfxn

Dyspnea/Hypoxia

Infarct

Ulcers, Infarcts

Adrenal infarcts

## HEMOR.

Petechiae

Echymosis

Oozing

Intracranial

bleeding

Hematuria

Hemorrhagic

lung

Massive

hemorrhage.

Bleeding is the most  
obvious  
clinical finding

# ΔΕΠ σε κακοήθη νοσήματα

- Σχετιζόμενη με τη νόσο :οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, βλεννοπαραγωγά αδενοκαρκινώματα
- Σχετιζόμενη με τη θεραπεία: χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία
- Σχετιζόμενη με συνυπάρχουσα σήψη  
**-10-20% με gram- βακτήρια**

# Μορφές ΔΕΠ

## Οξεία ΔΕΠ

- Ανάπτυξη ταχεία εντός ωρών
- Αιφνίδια αιμορραγία από πολλαπλά σημεία
- Επείγουσα ιατρική κατάσταση

## Χρόνια ΔΕΠ

- Ανάπτυξη εντός μηνών
- Δυνατόν να είναι κλινικά μη έκδηλη
- Τελικά εξελίσσεται σε οξεία



# **ΑΙΤΙΑ ΔΙΑΧΥΤΗΣ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΠΗΞΗΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΟΡΕΙΑ**

- **Νεκρό έμβρυο, Εκλαμψία**
- **Συμπαγείς όγκοι: στομάχου, προστάτη, παγκρέατος, παχέος εντέρου, πνεύμονα, μαστών, μελανώματα**
- **Χρόνιες λευχαιμίες ιδίως η μυελομονοκυτταρική**
- **Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία**
- **Χρόνιες ηπατοπάθειες**
- **Νεκρωτική εντερίτις**
- **Διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής**
- **Αιμαγγειώματα**
- **TTP και άλλα σύνδρομα με μικροαγγειοπάθεια**

# Εργαστηριακά ευρήματα

## Παράμετρος

Αιμοπετάλια

Fibrin degradation  
product (FDP)

Prothrombin time (PT)

Activated PTT

TT

Fibrinogen

D-dimer

Antithrombin III

## Διαταραχή

Ελάττωση

Αύξηση

Παράταση

Παράταση

Παράταση

Ελάττωση

Αύξηση

Ελάττωση

# Εργαστηριακά ευρήματα σε ΔΕΠ

**D-Dimers+**: αρτηριακή ή φλεβική  
θρόμβωση, ηπατική νόσος, ΧΝΑ,  
χειρουργικές επεμβάσεις,  
αντισυλληπτικά

Πλέον ειδική για τη διάγνωση ΔΕΠ η  
δοκιμασία αιθανόλης και **θειικής**  
**πρωταμίνης** που ελέγχει την παρουσία  
διαλυτών μονομερών ινώδους

# Διαφορική διάγνωση ΔΕΠ

- Ηπατοπάθεια
- Ελλειψη βιταμίνης Κ
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Συγγενείς διαταραχές του ινωδογόνου
- HELLP

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΕΠ

	Ελλειψη βιταμίνης Κ	Ηπατική ανεπάρκεια	ΔΕΠ
<b>ΑΜΠ</b>	<b>κφ</b>	Κφ ή ελαττ	Ελαττωμένα
<b>ΡΤ</b>	Παραταση	Παράταση	Παράταση
<b>aPTT</b>	Παράταση	Παράταση	Παράταση
<b>Ινωδογόνο</b>	<b>κφ</b>	Ελαττ	Ελαττ
<b>ΤΤ</b>	<b>κφ</b>	Παράταση	Παράταση
<b>Παράγων V</b>	<b>κφ</b>	Ελαττωμένος	Πολύ ελαττωμένος
<b>Παράγοντες VII, X</b>	Ελαττ	Ελαττ	Ελαττ
<b>Παράγων II</b>	Ελαττ	Ελαττ	Ελαττ

# Θεραπεία ΔΕΠ

- Αντιμετώπιση αρχικής αιτίας
- Αντιμετώπιση των επιπλοκών
- Υποστήριξη λειτουργίας οργάνων
- Αντιμετώπιση της παθολογικής ενεργοποίησης της πήξης και έλεγχος της αιμορραγίας με μεταγγιση
- (FFP, Platelets, PRBC)

# Μεταγγίσεις σε ΔΕΤΤ

- Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες ούτε κατευθυντήριες σαφείς οδηγίες
- Δεν χρησιμοποιούνται προληπτικά οι μεταγγίσεις
- Χορήγηση μεταγγίσεων σε περίπτωση ενεργού αιμορραγίας ή σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργείο με στόχο
  - Αιμοπετάλια >50,000
  - Ινωδογόνο > 1g/L
  - ΡΤ και αΡΤΤ κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα

# Ρόλος αντιπηκτικών Ηπαρίνη

- Δεν έχει αποδειχθεί ευεργετική δράση της ηπαρίνης σε μελέτες
- Δυνατή η χορήγηση σε
  - Αποδεδειγμένο θρομβοεμβολικό επεισόδιο
  - Ισχαιμία των άκρων
  - Κεραυνοβόλο πορφύρα



# Πρωτοπαθής ινωδόλυση

- Στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι δευτεροπαθής στα πλαίσια ΔΕΠ
- Σπάνια πρωτοπαθής λόγω απελευθέρωσης παραγόντων ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (πνεύμονες, μήτρα, προστάτης)
- Η παραγόμενη πλασμίνη → λύση θρόμβων ινώδους, μείωση ινωδογόνου, παραγόντων V και VII, αντιπηκτική δράση παραγομένων FDP

# Αίτια πρωτοπαθούς ινωδόλυσης

- Σε ηπατική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια επεμβάσεων αναστόμωσης πυλαίας και κάτω κοίλης φλέβας
- Εξωσωματική κυκλοφορία
- Χειρουργικές επεμβάσεις πνεύμονα, μήτρα, προστάτη
- Καρκίνος παγκρέατος προστάτη
- Γυναικολογικές παθήσεις
- Shock
- Κακώσεις ιστών
- Ηπατική ανεπάρκεια

# Εργαστηριακά ευρήματα

- Αιμοπετάλια φυσιολογικά, ινωδογόνο ελαττωμένο
- Παράταση PT, aPTT
- Σύμπλεγμα προθρομβίνης: παράγων V χαμηλός, VII, X, II λιγότερο ελαττωμένοι
- FDP πολύ αυξημένα
- Δοκιμασία λύσης ευσφαιρινών θετική

# Θεραπεία πρωτοπαθούς ινωδόλυσης

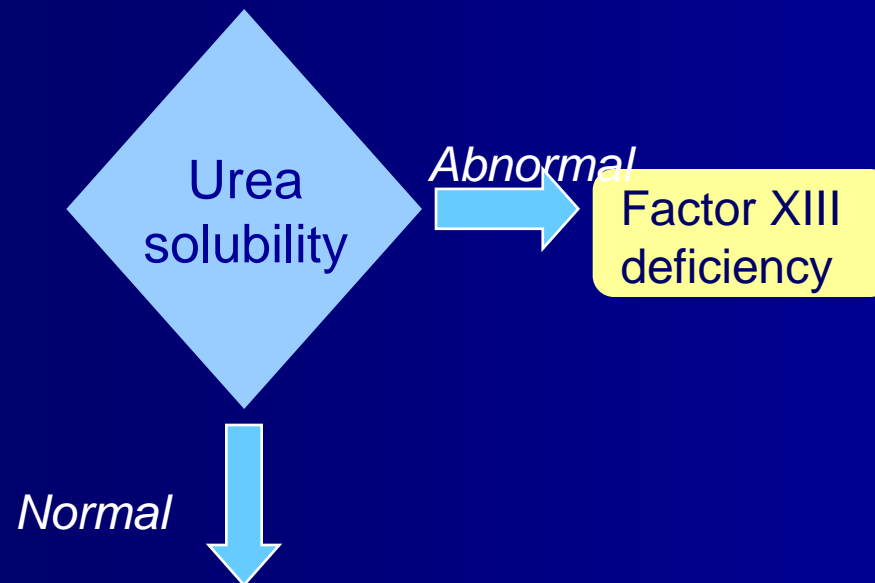
- Αιτιολογική θεραπεία
- Αντιινωδολυτικά φάρμακα επί αποκλεισμού ΔΕΠ
- Στις οξείες μορφές χρήση αντιπλασμινών ιστικής προέλευσης ενδοφλεβίως (αναστολείς Kunitz και Frey)
- Στις υποξείες μορφές ή για την αποφυγή μετάπτωσης σε οξεία χρήση αναστολέων του πλασμινογόνου (αμινοκαπροϊκό οξύ)

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΕΠ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

	<b>ΟΞΕΙΑ ΔΕΠ</b>	<b>ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ</b>
<b>Αιμοπετάλια</b>	Χαμηλά	Φυσιολογικά
<b>Ινωδογόνο</b>	Χαμηλό	Χαμηλό
<b>Παράγων VIII</b>	Χαμηλός	Κφ ή μέτρια ελαττωμένος
<b>Παράγων V</b>	Χαμηλός	Χαμηλός
<b>Δοκιμασία πρωταμίνης</b>	Θετική	Αρνητική
<b>Χρόνος λύσης ευσφρινών</b>	κφ	Βραχύς

# Διερεύνηση αιμορραγικής διάθεσης Δευτερογενής αιμόσταση

Normal PT  
Normal PTT



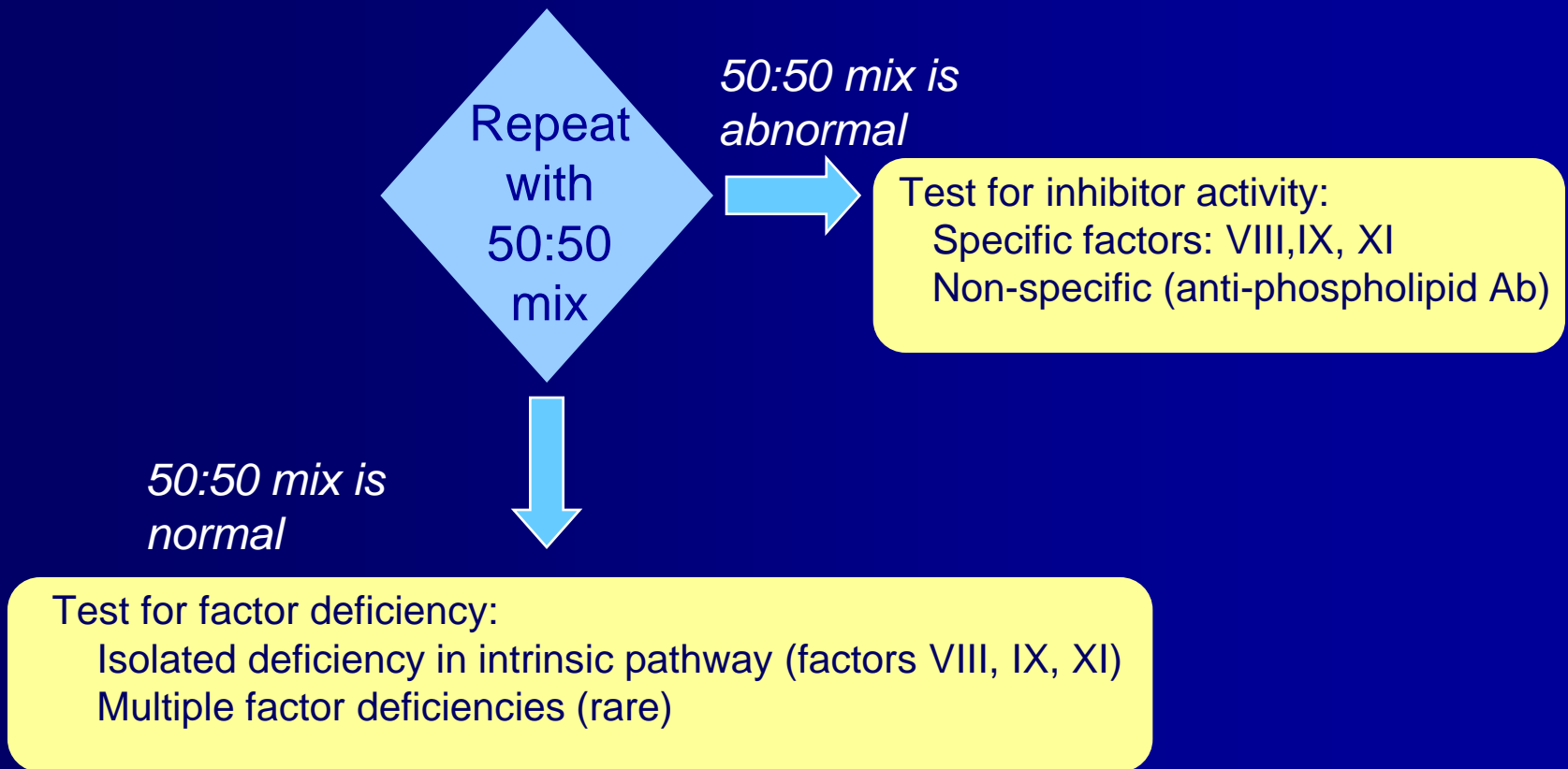
## Consider evaluating for:

Mild factor deficiency  
Abnormal fibrinolysis  
( $\alpha_2$  anti-plasmin def)  
Elevated FDPs

Monoclonal gammopathy  
Platelet disorder  
Vascular disorder

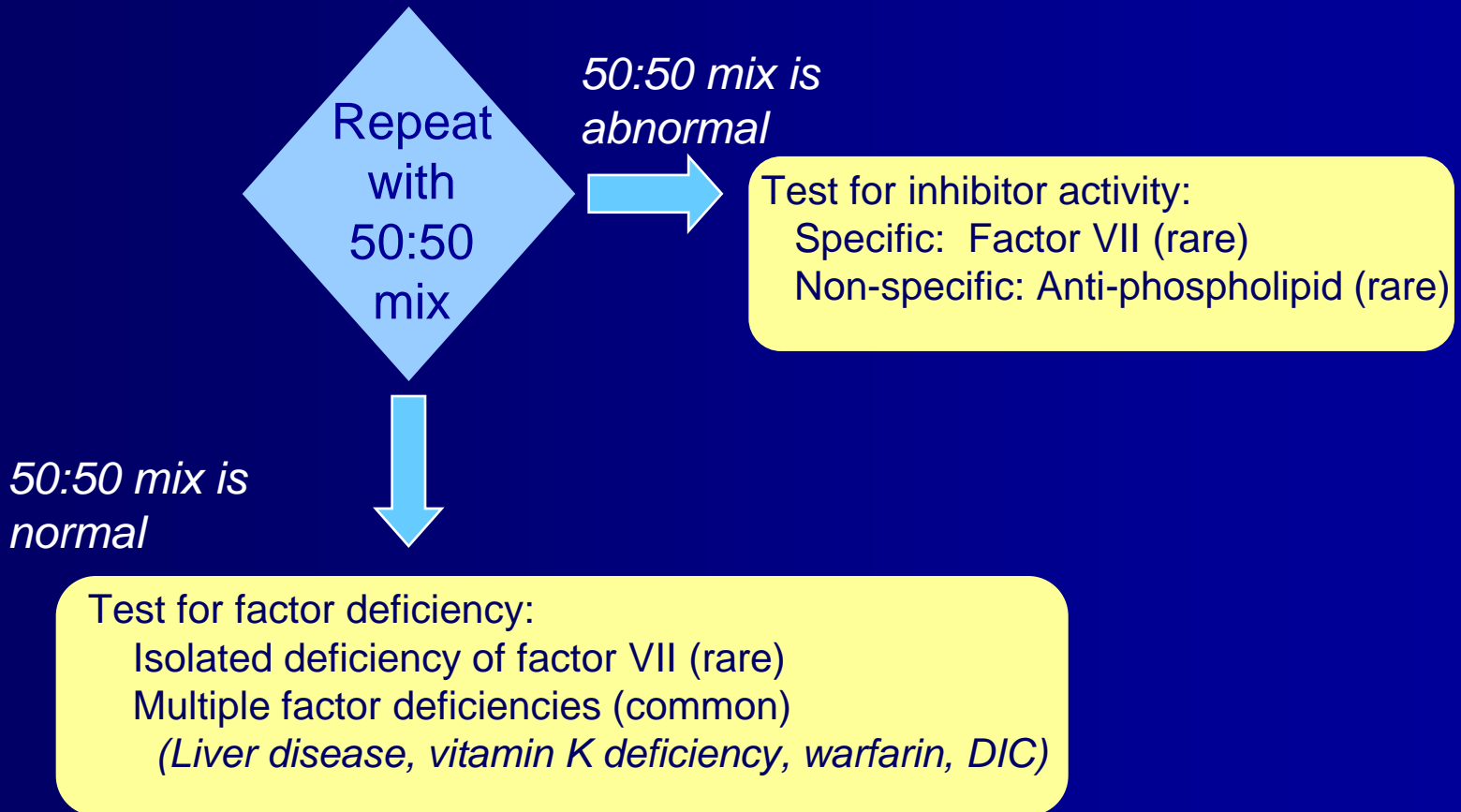
# Διερεύνηση αιμορραγικής διάθεσης Δευτερογενής αιμόσταση

Normal PT  
Abnormal PTT



# Διερεύνηση αιμορραγικής διάθεσης Δευτερογενής αιμόσταση

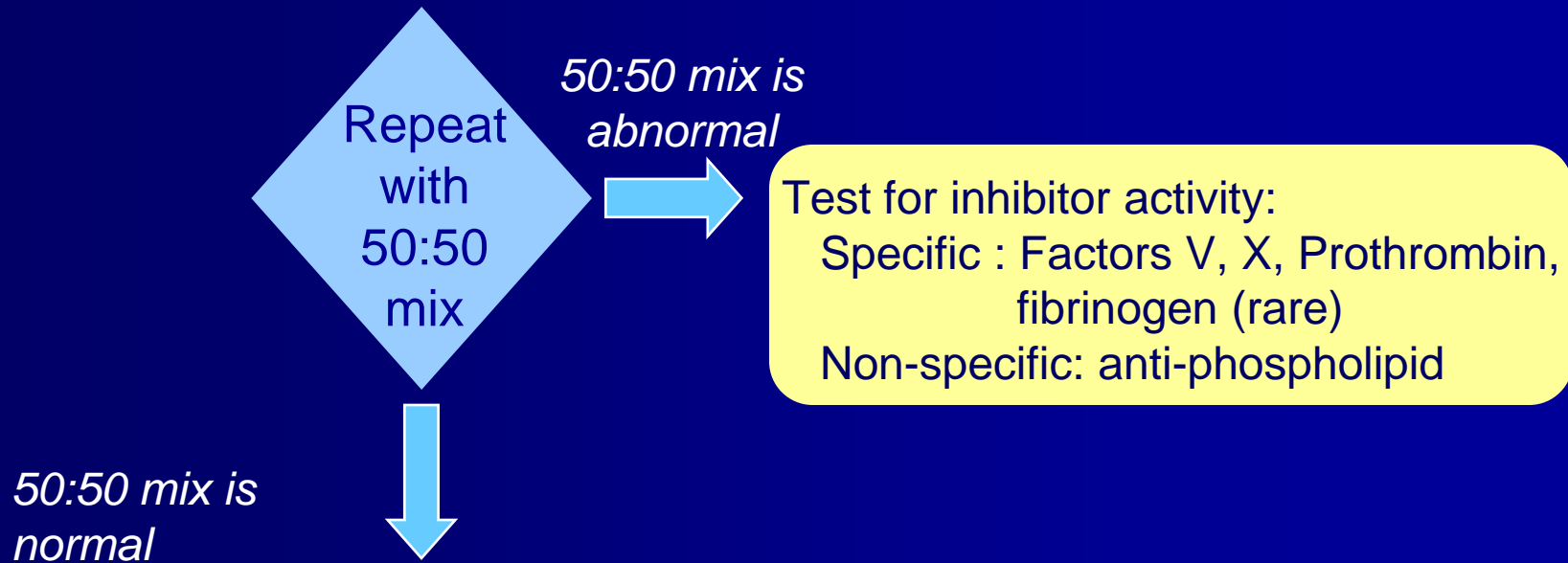
Abnormal PT  
Normal PTT





# Διερεύνηση αιμορραγικής διάθεσης Δευτερογενής αιμόσταση

Abnormal PT  
Abnormal PTT



Test for factor deficiency:

Isolated deficiency in common pathway: Factors V, X, Prothrombin, Fibrinogen

Multiple factor deficiencies (common)

*(Liver disease, vitamin K deficiency, warfarin, DIC)*