

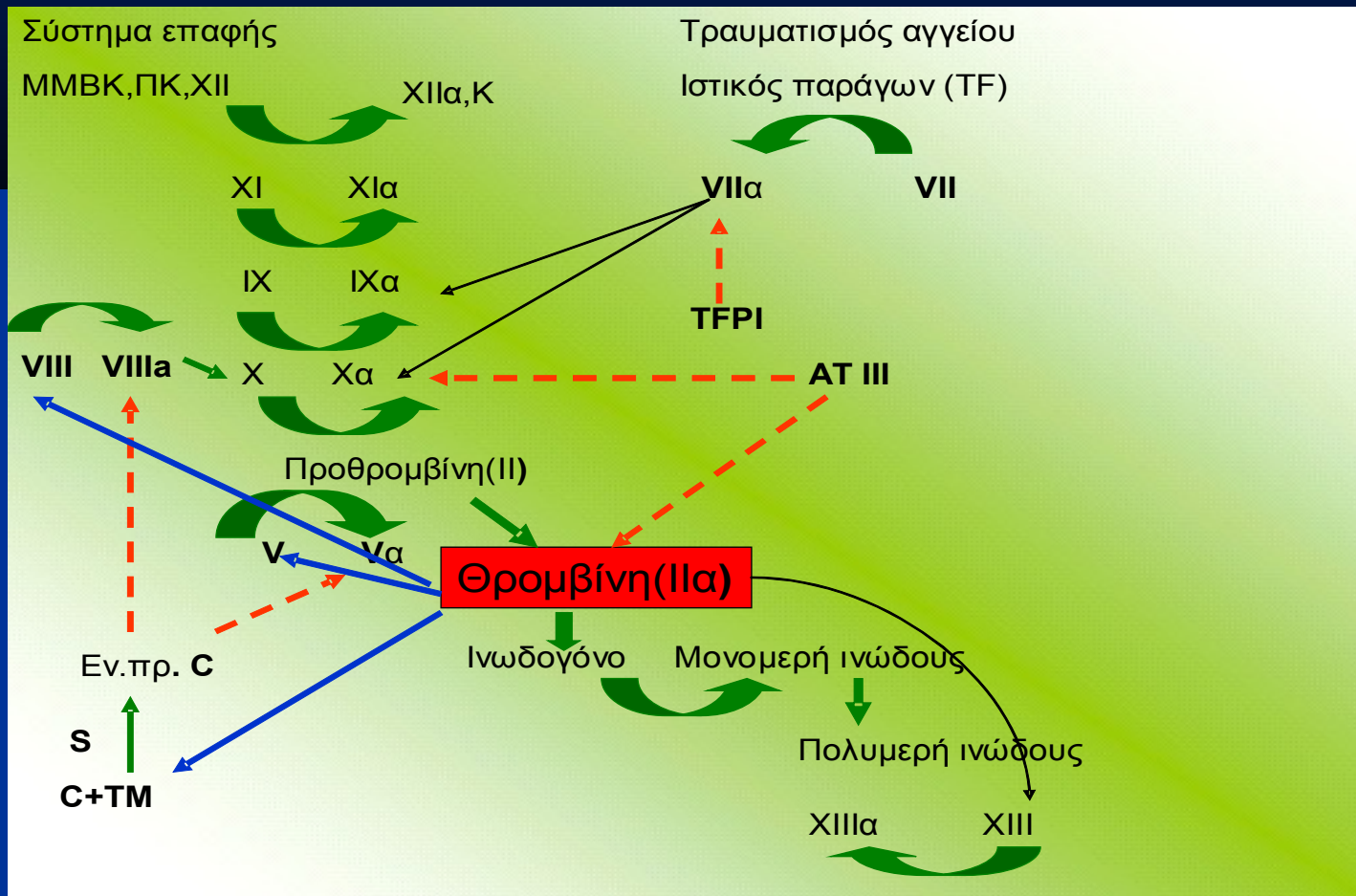
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Α. ΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΥ
ΕΠΙΜ.Β΄ ΑΙΜ/ΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
Γ.Ν.Α Ο « ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ »

Βασικός σκοπός της Αιμόστασης είναι:

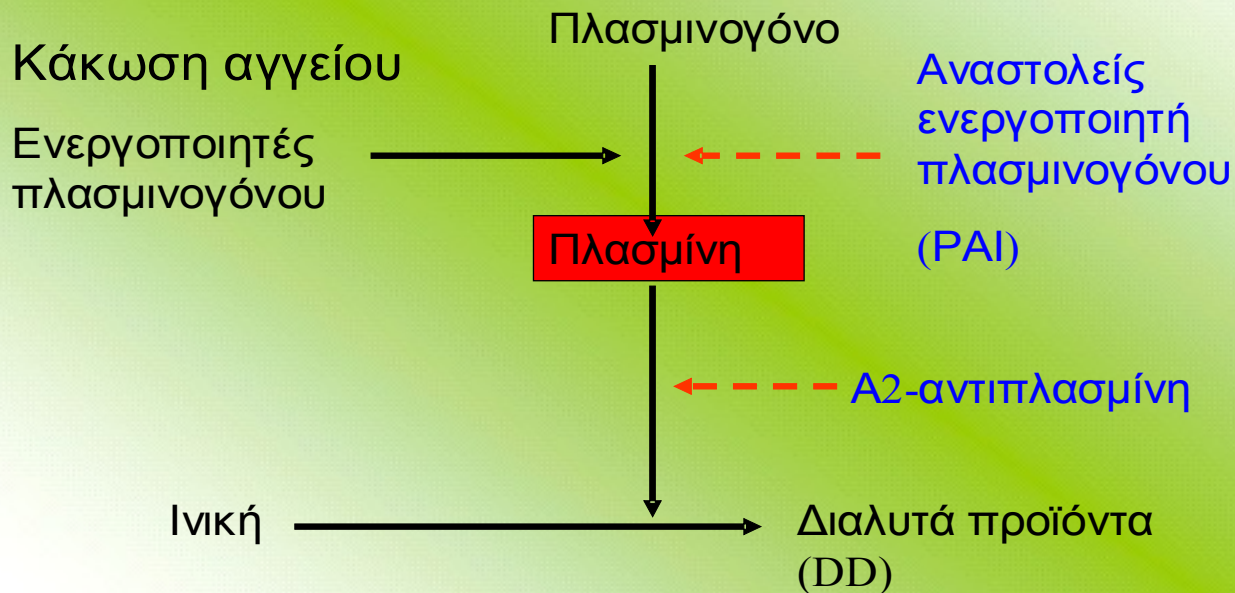
- Παρεμπόδιση της αιμορραγίας επί αγγειακής ρήξεως
- Διατήρηση της ομαλής κυκλοφορίας του αίματος χωρίς απώλειες ή εμπόδια

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΗΞΗΣ



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

Ινωδόλυση



Οι υποκείμενες διαταραχές που προκαλούν αιμορραγία μπορεί να αφορούν:

- την δομή των αγγείων
- την παραγωγή ή λειτουργία ενός ή περισσότερων παραγόντων πήξεως
- την ανάπτυξη αντισωμάτων (ανασταλτών) έναντι ενός ή περισσότερων παραγόντων πήξεως
- την παραγωγή ή λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων
- την σταθερότητα και ακεραιότητα του σχηματισθέντος θρόμβου

Διακρίνονται σε:

- Κληρονομικές
- Επίκτητες

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Σπανιότερες

Αναφέρονται κυρίως σε έλλειψη ή

δυσλειτουργία κάποιου παράγοντα πήξεως

- Αιμορροφιλία Α
- Αιμορροφιλία Β
- Αιμορροφιλία C
- Νόσος Von Willebrand
- Άλλες

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Συχνότερες

- Πολλαπλή έλλειψη παραγόντων πήξεως λόγω ηπατικής νόσου ή έλλειψης βιταμίνης Κ
- Ανάπτυξη ανασταλτών
- Ουραιμία
- ΔΕΠ
- ΤΤΡ
- Συστηματική Ινωδόλυση
- Άλλες

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Πρωταρχικό και σημαντικό ρόλο παίζει η λήψη λεπτομερούς ιστορικού (ατομικού και οικογενειακού)

Ατομικό Αναμνηστικό

- Αιμορραγία κατά τον τοκετό, από τον ομφάλιο λώρο, κατά την περιτομή, κατά την έμμηνο ρύση.
- Τύπος Αιμορραγίας
 - Πετέχειες
 - Εκχυμώσεις
 - Αιμορραγία από το βλεννογόνο, επίσταξη
 - Μετά την εξαγωγή οδόντων
 - Αυτόματη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιματώματα
 - Μετά από τραύματα ή χειρ. επεμβάσεις

Ιατρικό Ιστορικό

- Ηπατική νόσος
- Ουραιμία – νεφρική νόσος
- Δυσασπορρόφηση
- Αιματολογικά νοσήματα (ΜΔΣ, ΜΥΠΣ, Αμυλοείδωση, Ο.Λ – Μ3, Λεμφυπερπλαστικά σύνδρομα)
- ΣΕΛ ή άλλα νοσήματα του κολλαγόνου.
- Αν υπάρχει προηγούμενος αιμορραγικός έλεγχος
- Λήψη Φαρμάκων (σαλυκιλικά, NSAIs, αντιπηκτικά, αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, ADP receptor antagonists)

Κληρονομικό Ιστορικό

- Έχουν και άλλα μέλη της οικογένειας αιμορραγικά προβλήματα , φύλο.
- Άλλοι συγγενείς με αιμορραγικές διαταραχές, από την πλευρά του πατέρα ή της μητέρας, φύλο.

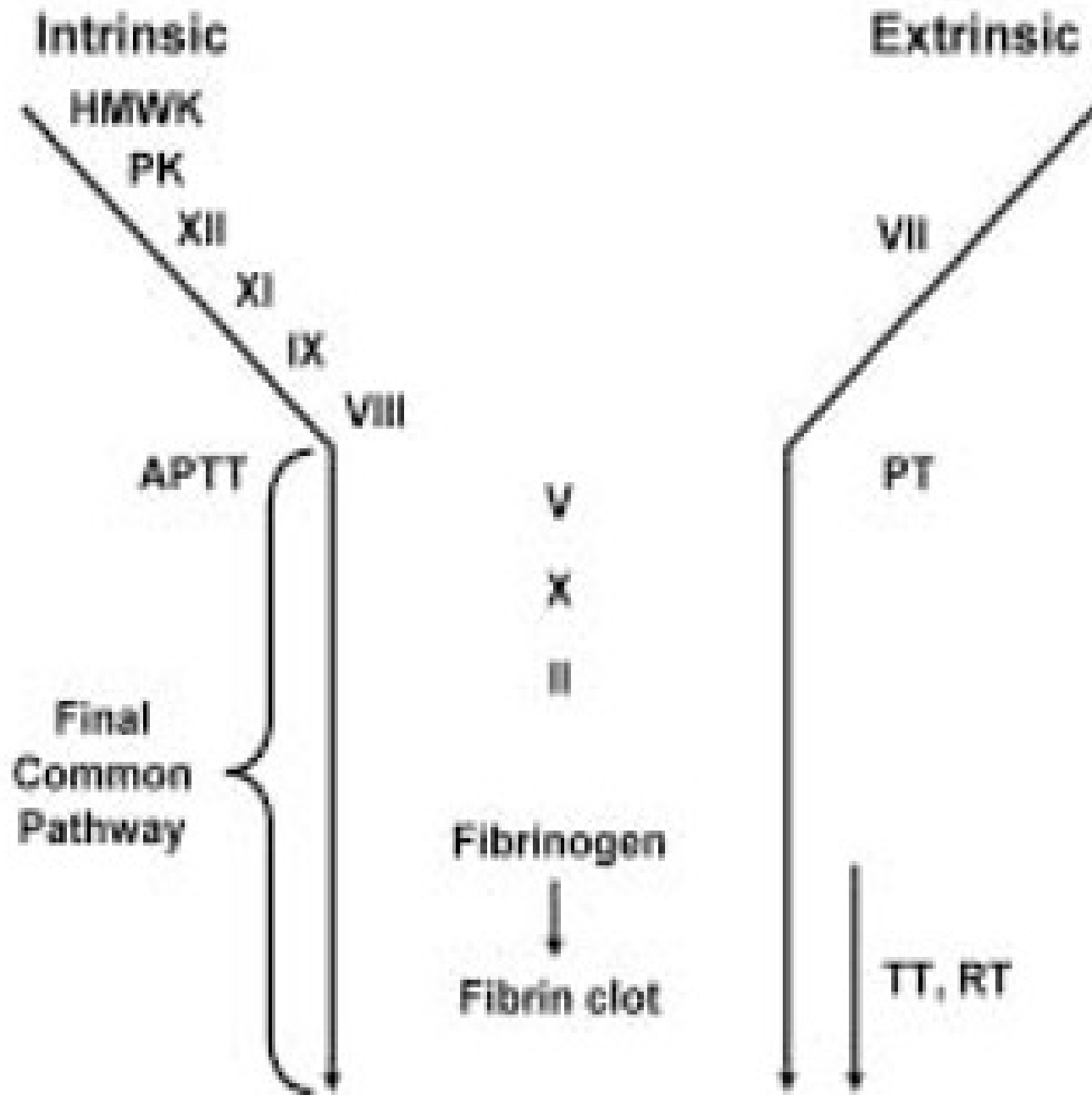
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

- Χρόνος ροής , Platelet Function Analyser (PFA 100).
- Μέτρηση αριθμού και μορφολογία των αιμοπεταλίων.
- PT
- APTT
- Ινωδογόνο.
- Χρόνος θρομβίνης (TCT), χρόνος ρεπτιλάσης

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Ειδικές Εξετάσεις

- Μέτρηση παραγόντων της πήξης
- D.Dimers, συστολή θρόμβου
- vWF Ag
- vWF Rico
- Έλεγχος λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων
- Άλλα



Αίτια παράτασης του ΡΤ (φυσ. ΑΡΤΤ)

- Κληρονομική έλλειψη του FVII.
- Έλλειψη βιταμίνης Κ.
- Ηπατική νόσος .
- Κουμαρινικά .
- Αναστολέας του FVII.

Αίτια παράτασης του ΑΡΤΤ(φυσ.ΡΤ)

Κληρονομικά:

1. Έλλειψη των FVIII, FIX, ή FXI.
2. Έλλειψη των FXII, προκαλλικρεΐνη, ή ΗΜWΚ.
3. Νόσος του von Willebrand.

Επίκτητα :

1. Ηπαρίνη , αναστολείς της θρομβίνης .
2. Αναστολέας των FVIII, FIX, FXI ή FXII.
3. Αντιπηκτικό του λύκου.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Αιμορροφιλία A (έλλειψη του FVIII)
- Αιμορροφιλία B (έλλειψη του FIX)
- Αιμορροφιλία C (έλλειψη του FXI)
- Νόσος του von.Willebrand

ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α & Β

- Αδύνατη η κλινική διάκριση.
 - Ενδομυϊκές και ενδαρθρικές αιμορραγίες
 - Αιμορραγία πεπτικού και ουροποιητικού
- Η σοβαρότητα της αιμορραγίας εξαρτάται από τα επίπεδα του παράγοντα
 - Βαριά <1% (~50% των ασθενών)
 - Ενδιάμεση 1-5% (~ 10% των ασθενών)
 - Ήπια 5-20% (~ 30-40% των ασθενών)

Κατάσταση	APTT
Φυσ. τιμή ενηλίκων	23-33 Sec.
Αιμορροφιλία. A FVIII:<1%	82
Αιμορροφιλία. A FVIII: 3%	57
Αιμορροφιλία. A.FVIII: 18%	35
vWD (FVIII=2%)	55
vWD (FVIII=25%)	36
Αιμορροφιλία. B FIX <1%	55
Αιμορροφιλία. B FIX=20%	34
Αιμορροφιλία. C FXI<1%	86
Αιμορροφιλία. C FXI :50%	40
FXII <1%	200
FXII :32%	37
Αντιπηκτικό λύκου	72
ηπαρίνη 0.1U/mL	34
ηπαρίνη 0.3U/mL	66

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Home infusion therapy

Σαφή υπεροχή έναντι της θεραπείας όταν χρειασθεί.

Έγχυση 3 φορές την εβδομάδα μέσω port.

Δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους τους ασθενείς

- Recombinant clotting factor concentrates

- Γονιδιακή θεραπεία

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Ανασταλτές (Inhibitors):αλλοαντισώματα εμφανίζονται σε ποσοστό 15-35% των ασθενών με αιμορροφιλία Α και 1- 4% των ασθενών με αιμορροφιλία Β.
- HIV Λοίμωξη .
- Ηπατίτιδα Β.
- HCV
- Parvovirus B 19.

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ von Willebrand

- Είναι η πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική διαταραχή.
- Επίπτωση 1-2%
- Οφείλεται σε ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές του vWF.
- Νόσος με μεγάλη ετερογένεια (πολλοί υπότυποι, από ήπια μέχρι βαριά αιμορραγική διάθεση, μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει σημαντικές αιμορραγικές εκδηλώσεις).
- Μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό επικρατούν χαρακτήρα

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Διαταραχή της πρωτογενούς αιμόστασης.
- Αιμορραγίες από το δέρμα και τους βλεννογόνους : ρινορραγίες, μηνορραγίες, εκχυμώσεις, ουλορραγίες και κατά την εξαγωγή οδόντων, αιμορραγίες από το πεπτικό σύστημα.
- Ήπιες περιπτώσεις και με vWF > 40%
- Βαριές περιπτώσεις όταν έχουμε χαμηλό vWF και χαμηλό FVIII.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ποσοτική έλλειψη

- Τύπος 1: μερική έλλειψη (60-80%)
- Τύπος 3: πλήρης έλλειψη (5-20%)

Ποιοτική έλλειψη : Τύπος 2 (7-30%)

- Τύπος 2A: επιλεκτική έλλειψη των HMWM
- Τύπος 2B: Αυξημένη συγγένεια για την GP IB των αιμοπεταλίων
- Τύπος 2M: Δεν υπάρχει έλλειψη των HMWM αλλά υπάρχει διαταραχή στην σύνδεση με τα αιμοπετάλια.
- Τύπος 2N: Μειωμένη συγγένεια για τον παράγοντα VIII

Εργαστηριακή διάγνωση της νόσου του von Willebrand

■ Screening tests:

1. Προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό.
2. ΑΡΤΤ.
3. Μέτρηση αιμοπεταλίων.
4. Χρόνος ροής.
5. PFA-100.

Εργαστηριακή διάγνωση της νόσου του von Willebrand

■ Επιβεβαιωτικές εξετάσεις :

1. vWF: Ag.
2. vWF: Risto.
3. Collagen binding activity (vWF: CB).
4. FVIII:C
5. Ανάλυση πολυμερών του vWF.

vWF – Ειδικές εξετάσεις

- Για τον καθορισμό των υποτύπων της νόσου.
 1. RIPA (2B).
 2. vWF – FVIII binding activity (2N).
 3. Αιμοπεταλιακός vWF .
 4. Μοριακός έλεγχος.

Τύπος 1	Τύπος 2A	Τύπος 2B	Τύπος 2N	Τύπος 2M	Τύπος 3
Ετερόζυγος ή μερική ποσοτική ανεπάρκεια	Διαταραχή των μεγάλων πολυμερών	Ποιοτικές διαταραχές → αυξημένη σύνδεση με αιμοπετάλια	Αδυναμία σύνδεσης με τον π. VIII	Διαταραχή σύνδεσης με τον υποδοχέα GPIb	Ομόζυγη έλλειψη του π. vW

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ήπια αιμορραγία	Μέση ή σοβαρή αιμορραγία	Θρομβοπενία	Ήπια ή μέτρια αιμορραγία	Ήπια ή μέτρια αιμορραγία	Αυτόματες αιμορραγίες
-----------------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Χρ.ροής : κφ ή ↑	Χρ.ροής : ↑↑	Χρ.ροής : κφ ή ↑	Χρ.ροής : κφ	Χρ.ροής : ↑↑	Χρ.ροής : ↑↑↑
APTT: κφ ή ↑	APTT: κφ ή ↑	APTT: κφ ή ↑	APTT: ↑↑	APTT: κφ	APTT: ↑↑↑
vWAg: ↓	vWAg: ↓	vWAg: ↓	vWAg: κφ ή ↓	vWAg: ↓ ή κφ	vWAg: ↓↓↓↓
vW:RCo: ↓	vW:RCo: ↓↓	vW:RCo: ↓↓	vW:RCo: κφ ή ↓	vW:RCo: ↓	vW:RCo: ↓↓↓↓
VIII: κφ ή ↓	VIII: κφ ή ↓	VIII: κφ ή ↓	VIII: ↓↓↓	VIII: κφ	VIII: ↓↓↓↓

Θεραπεία της Νόσου του von Willebrand

- DDAVP
- FVIII/VWF παρασκευάσματα
- Purified VWF
- FFP
- Κρυοκαθίζημα
- Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.
- Αντιινωδολυτικά φάρμακα
- Οιστρογόνα

vWF και Εγκυμοσύνη

- Φυσιολογικά αυξάνονται τα επίπεδα του vWF και του FVIII.
- Πέφτουν στα επίπεδα προ της εγκυμοσύνης μια εβδομάδα μετά τον τοκετό.
- Αιμορραγία μπορεί να επιμένει για εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Επίκτητη Νόσος von Willebrand

- Σπάνια αιμορραγική διαταραχή.
- Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα όμοια με την κληρονομική νόσο του von Willebrand εκτός από
 1. Χρόνος εμφάνισης.
 2. Αρνητικό οικογενειακό ιστορικό
 3. Συνήθως υπάρχει υποκείμενη νόσος:
 - Κακοήθη νοσήματα 70%
 - Καρδιαγγειακά νοσήματα 20%
 - Αυτοάνοσα νοσήματα 2%
 - Διάφορα

Ανασταλτές των παραγόντων της πήξης (αναστολέας του FVIII)

- Επίπτωση :1 - 4/1.000.000 άνα έτος
- Οι περισσότεροι ασθενείς είναι >50 ετών εκτός από την νόσο που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και τη λοχεία
- Συσχέτιση :
 - 1 - Εγκυμοσύνη και λοχεία
 - 2 - Νόσοι του συνδετικού ιστού
 - 3 - Νεοπλάσματα
 - 4 - Φάρμακα
 - 5 - Δε βρέθηκε υποκείμενη νόσος στο 50% των ασθενών.

Αναστολέας του FVIII

- Αιφνίδια εμφάνιση μεγάλων αιματωμάτων ή εκτεταμένων εκχυμώσεων χωρίς σημαντικό τραύμα ή γνωστή αιμορραγική διάθεση
- Παράταση του aPTT, φυσιολογικό PT
- Mixing study: καμία διόρθωση ή αρχική διόρθωση και στη συνέχεια παράταση μετά από επώαση στους 37°C
- Μέτρηση δραστικότητα παραγόντων (χαμηλό FVIII)
- Τιτλοποίηση (Bethesda)

Θεραπεία

Η θεραπεία έχει δύο σκέλη :

1. Έλεγχος της αιμορραγίας

- Δεσμοπρεσίνη (DDAVP): τίτλο < 3BU
- FVIII : τίτλος < 5BU
- Activated prothrombin complex concentrations (FEIBA, Autoplex)

1. Εξαφάνιση του ανασταλτή

- Αυτόματη εξαφάνιση του αντισώματος συμβαίνει στο 1/3 των σθενών
- Η χορήγηση πρεζολόνης (1mg/kg) έχει ανταπόκριση στο 30% ασθενών
- Πρεζολόνη + κυκλοφωσφαμίδη
- Υψηλές δόσεις ανοσοσφαιρινών (i.v.)

Αιτία παράτασης ΡΤ και ΑΡΤΤ

Κληρονομικά:

1. Μεμονωμένη έλλειψη του ινωδογόνου, της προθρομβίνης ή των FV ή FX.
2. Συνδυασμένη έλλειψη παραγόντων.

Επίκτητα :

1. Ηπατική νόσος.
2. ΔΕΠ.
3. Μεγάλες δόσεις ηπαρίνης.
4. Μεγάλες δόσεις κουμαρινικών.
5. Πρωτοπαθής αμυλοείδωση (FX).
6. Αναστολείς των FΙ, FII, FV, ή FX

Ηπατική νόσος

- Διαταραχή της αιμόστασης
- Θρομβοπενία και λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων
- ΔΕΠ
- Συστηματική ινωδόλυση
- Παραγωγή παθολογικού ινωδογόνου

Εργαστηριακά ευρήματα

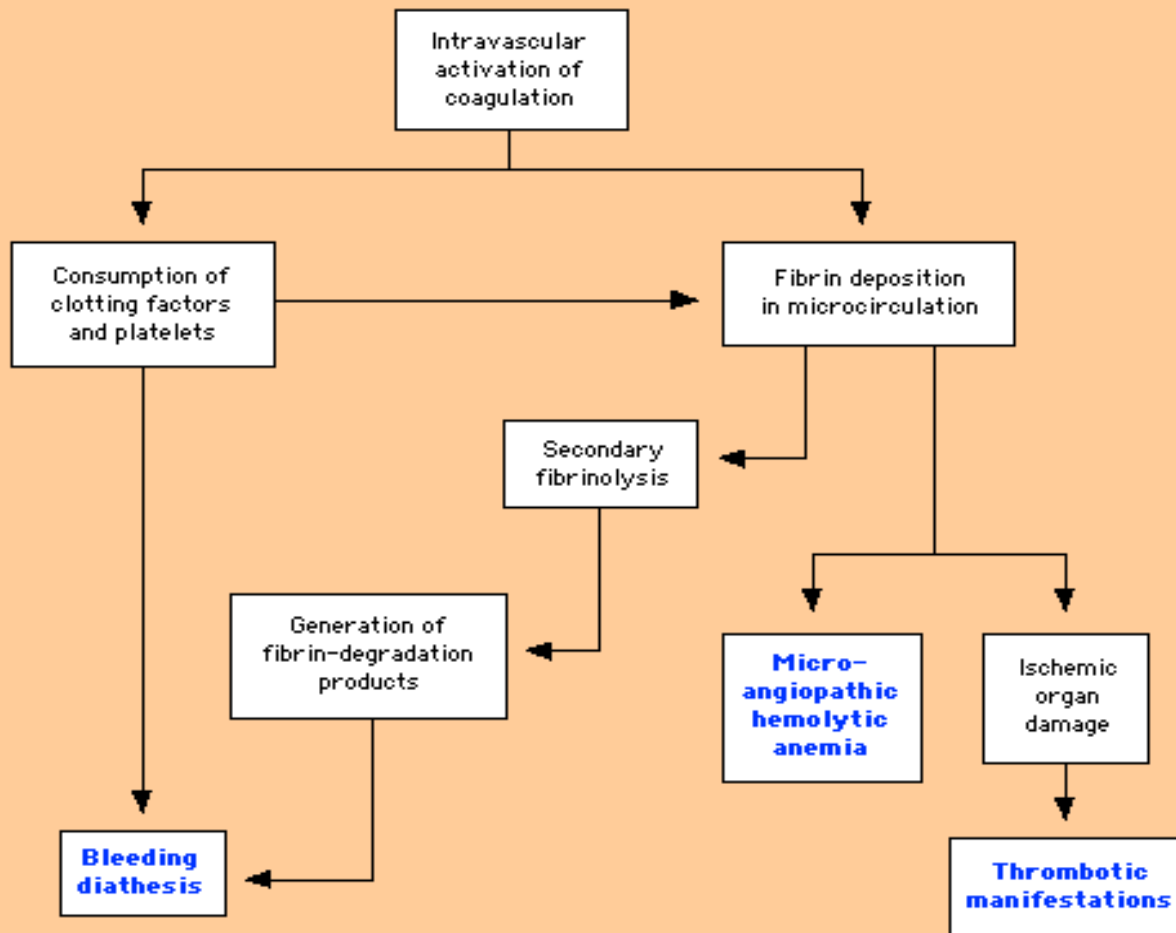
- Παράταση PT, APTT
- Ινωδογόνο : ↑ ή ↓ ή κ.φ.
- FDP/D.Dimers: ↑
- F V: ↓
- F VIII: ↑ ή κ.φ.
- F VII: ↓
- Plts: ↓ ή κ.φ

Δ.Ε.Π - Αίτια

- Λοιμώξεις (σηψαιμία, ελονοσία, ιαιμία)
- Κακοήθεια (μεταστατικά καρκινώματα, οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία-M3)
- Μαιευτικές επιπλοκές (εκλαμψία, σηπτική αποβολή, εμβολή αμνιακού υγρού)
- Shock (μεγάλα χειρουργικά τραύματα, εγκαύματα, θερμοπληξία)
- Οξεία ηπατική νόσος , κίρρωση
- Μεταμοσχεύσεις (απόρριψη μοσχεύματος)
- Εξωσωματική κυκλοφορία
- Μεγάλη ενδαγγειακή αιμόλυση(ABO ασυμβατότητα)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ Δ.Ε.Π

Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Disseminated intravascular Coagulation



ΔΕΠ- Εργαστηριακά ευρήματα

- Ευρήματα από την αυξημένη παραγωγή θρομβίνης : χαμηλό ινωδογόνο , παράταση χρόνος θρομβίνης, σχιστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα και μονομερή του ινώδους.
- Από την ελάττωση των παραγόντων της πήξης και των αιμοπεταλίων: παράταση PT, APTT, χαμηλά Plts.
- Από την αυξημένη ινωδόλυση: αυξημένα D.Dimers
- Από την καταστολή των ανασταλτών της πήξης: ελάττωση της AT III, Pr.C, Pr.S

Εργαστηριακά ευρήματα στην οξεία και την χρόνια ΔΕΠ

	Οξεία ΔΕΠ	Χρόνια ΔΕΠ
Αιμοπετάλια	Μειωμένα	Ποικίλει
PT	Παράταση	Φυσιολογικό
APTT	Παράταση	Φυσιολογικό
TT	Παράταση	Φυσιολογικό
Ινωδογόνο	Μειωμένο	Φυσ.ή αυξημένο
FV	Μειωμένο	Φυσιολογικό
FVIII	Μειωμένο	Φυσιολογικό
FDPs	Αυξημένα	Αυξημένα
D-Dimers	Αυξημένα	Αυξημένα

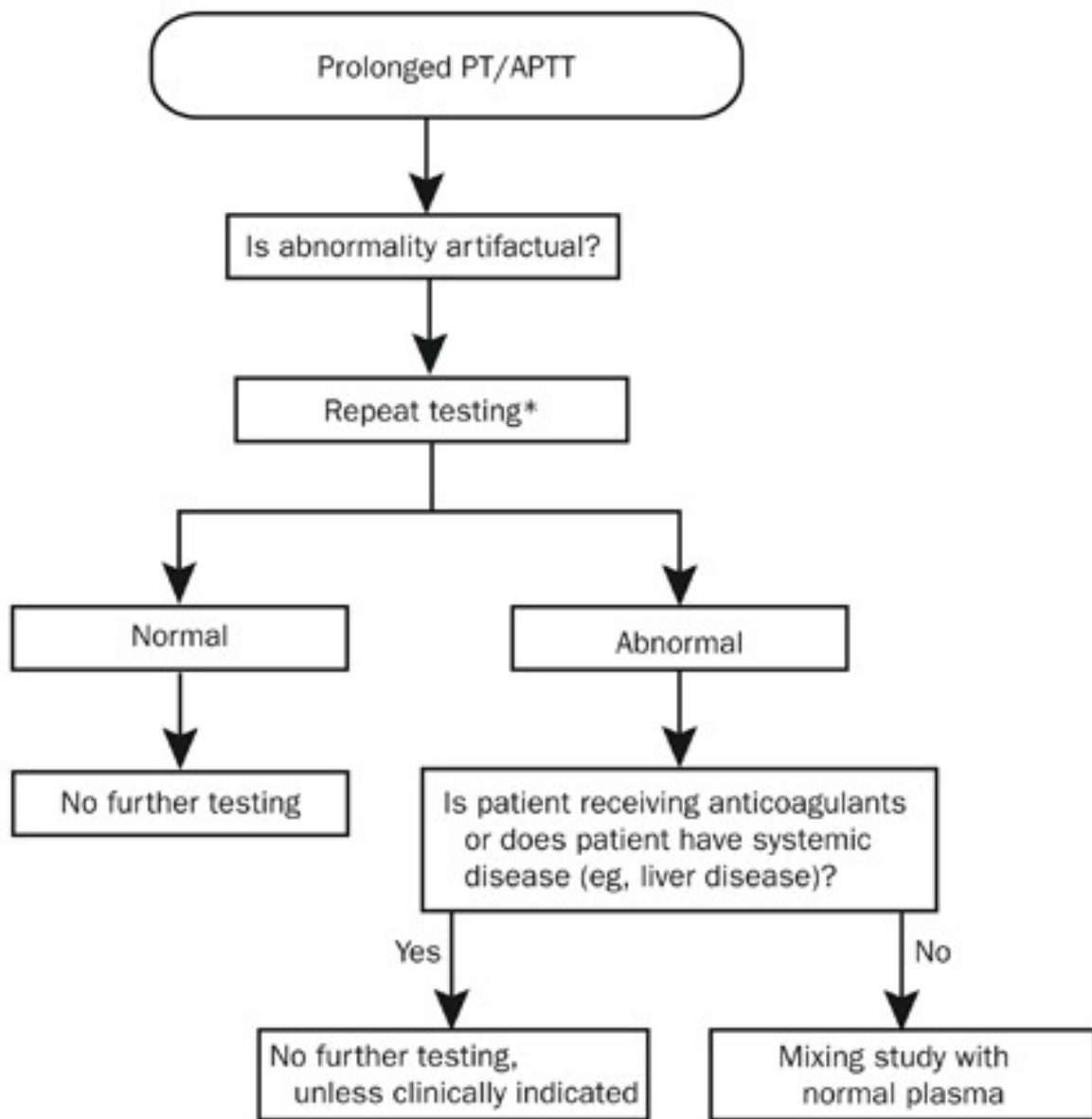
ΔΕΠ- Θεραπεία

- Θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος
- Αν προέχουν τα θρομβωτικά φαινόμενα :
χαμηλές δόσεις ηπαρίνης (500-100 μονάδες/ώρα) ή LMWH
- Αν προέχουν οι αιμορραγικές εκδηλώσεις : FFP, κρυσκαθίζημα και μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.
- Χορήγηση AT III,Pr.C ή ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

	PT	APTT	TCT	FIB	plts	D-d	ELT
Φ.Τ	11-13.5	25-35 sec	<30 sec	150-450	150-350	<0,5 μg/ml	>60 min
Ελλ. v.K :							
πρώιμη	18	32	21	225	250	<0.5	>60
Βαριά	26	58	21	225	250	<0.5	>60
Ηπατική νόσος							
Πρώιμη	16	32	23	225	185	<0,5	>60
Βαριά	22	63	45	75	60	1.0	30
ΔΕΠ:							
ήπια	12.5	22	36	190	250	1.5	60
βαριά	24	86	45	65	40	4-8	>60
Συσ.ινωδόλυσης (Ηπια)	12.5	32	35	225	250	<0.5	<15
Συσ.ινωδόλυσης (Βαριά)	22	72	60	55	250	<0.5	<15

Αιμορραγία με φυσιολογικό ΡΤ, και ΑΡΤΤ

- Δυσινωδογοναιμία , Υποινωδογοναιμία.
- Έλλειψη FXIII
- Έλλειψη A2 αντιπ्लाσμίνης
- Ήπια έλλειψη παραγόντων πήξεως (>25%<40%)
- Μονοκλωνική γαμμαπάθεια
- Ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων.
- Νόσος του von Willebrand
- Αγγειακές διαταραχές
- Αύξηση FDP's και D.dimers



Prolonged PT/APTT

Is abnormality artifactual?

Repeat testing*

Normal

Abnormal

No further testing

Is patient receiving anticoagulants or does patient have systemic disease (eg, liver disease)?

Yes

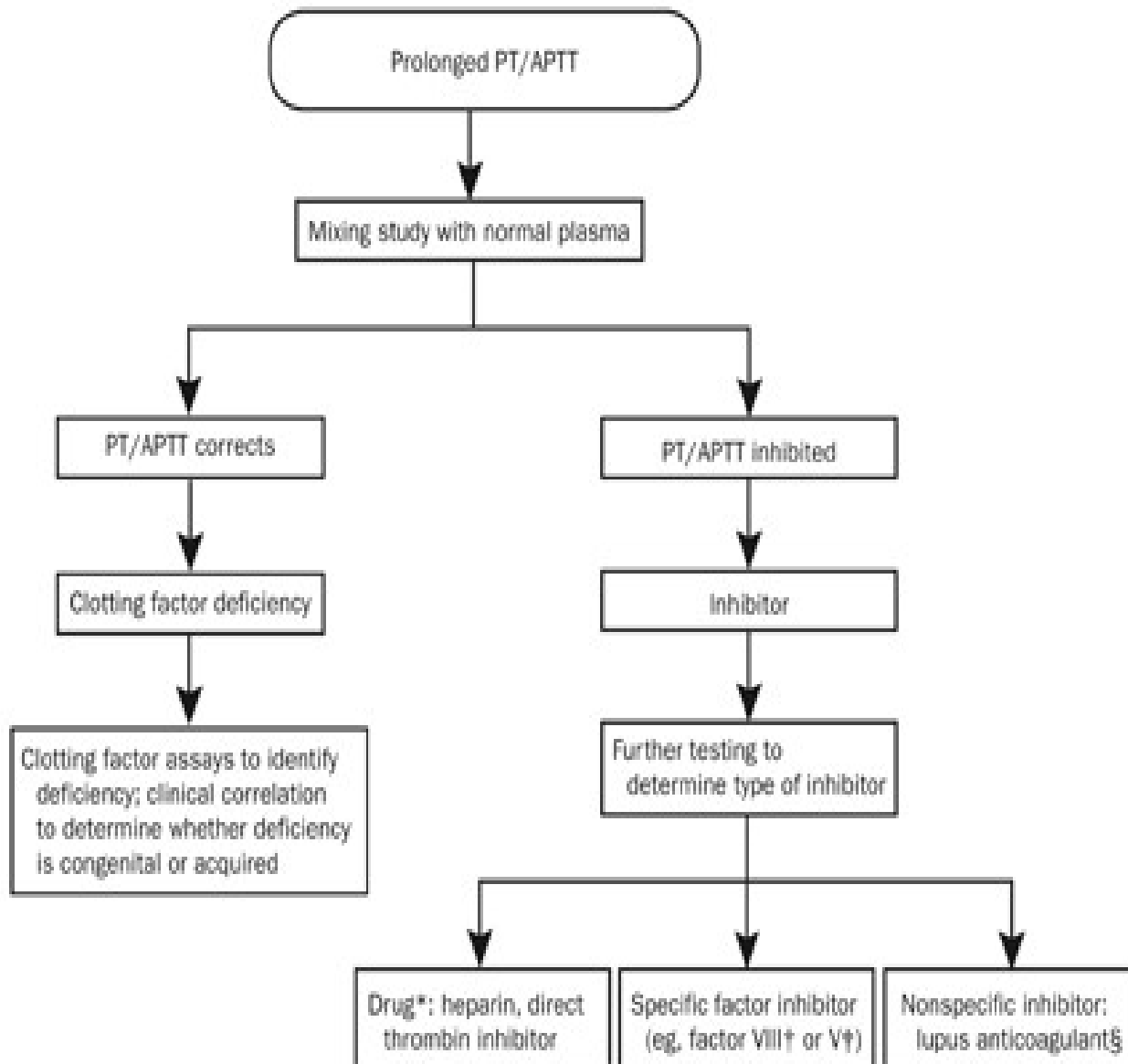
No

No further testing, unless clinically indicated

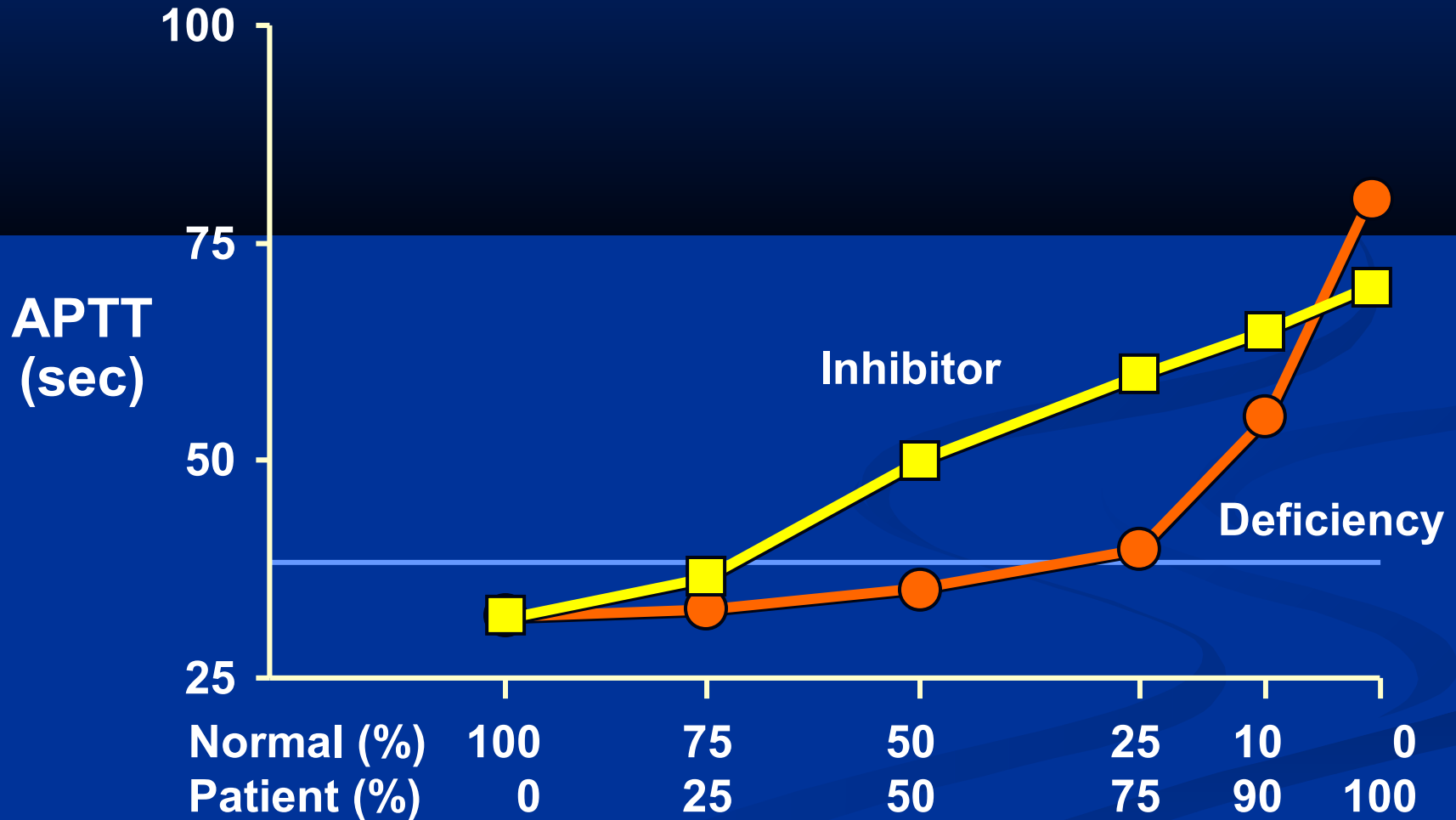
Mixing study with normal plasma

Λάθη

- Μη σωστή αναλογία αντιπηκτικού – ολικού αίματος
- Λήψη από γραμμή
- Εργώδη λήψη, παρατεταμένη περίδεση
- Αιμολυμένο, ικτερικό, ή λιπαιμικό δείγμα
- Εργαστηριακό λάθος
- Άλλα



Inhibition vs Factor Deficiency Mixing Patterns



A scenic autumn landscape. In the foreground, a large, dark tree trunk and its branches are silhouetted against a bright sky. The leaves are a vibrant yellow and orange. The background shows rolling green hills under a clear blue sky. A bright sun is visible in the distance, creating a lens flare effect. The overall atmosphere is peaceful and beautiful.

Ευχαριστώ