

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**

Πτυχιακή Εργασία  
ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ

Καλαϊτζίδου Αναστασίας

ΑΜ : 2014/5113

Επιβλέπουσα : Κωνσταντινίδου Βασιλική, Επίκουρη Καθηγήτρια  
Τμήματος Ιατρικών Εργαστηρίων ΑΤΕΙΘ, Ιατρικής Βιοπαθολογίας,  
Εργαστηριακής Αιματολογίας, Κλινικής Χημείας

Θεσσαλονίκη Νοέμβριος 2018

1. Εισαγωγή.....	3
1.1. Τα τέσσερα στάδια του φαινομένου της αιμόστασης.....	4
2. Φυσιολογία της αιμόστασης.....	6
2.1. Πρωτογενής αιμόσταση.....	7
2.2. Δευτερογενής αιμόσταση.....	10
2.3. Ανασταλτές του μηχανισμού πήξης.....	13
2.4. Μηχανισμός ινωδόλυσης.....	15
2.5. Ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού.....	17
2.6. Αιμοστατική ισορροπία.....	17
2.7. Διαταραχές της πήξης του αίματος.....	18
3. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.....	19
3.1. Οξεία-Χρόνια Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.....	21
3.2. Παθοφυσιολογία της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.....	22
3.3. Οι καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε ΔΕΠ παρουσιάζονται στους πίνακες Α και Β.....	25
3.4. Μηχανισμός ανάπτυξης της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.....	28
3.5. Αιτίες της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.....	36
3.6. Επιπλοκές της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.....	38
3.7. Κλινική εικόνα.....	39
3.8. Εργαστηριακή διάγνωση Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης.....	42
3.9. Διαγνωστικά κριτήρια.....	55
3.10. Διαφορική διάγνωση.....	56
3.11. Θεραπεία.....	57
4. Επίλογος.....	60

## 1. Εισαγωγή

Η αιμόσταση λειτουργεί σαν ένας φυσιολογικός μηχανισμός του οργανισμού, έχοντας δυο βασικούς στόχους. Ο πρώτος στόχος είναι να εμποδίζει την απώλεια του αίματος από μικρές ή μεγάλες βλάβες που έχουν υποστεί τα αιμοφόρα αγγεία. Ο δεύτερος στόχος της αιμόστασης είναι να εξασφαλίζει την ομαλή κυκλοφορία του αίματος στα μικρά ή μεγάλα αιμοφόρα αγγεία. Συνεπώς κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η σωστή λειτουργία και αποτελεσματικότητα του μηχανισμού της αιμόστασης διασφαλίζει την στεγανότητα του τοιχώματος των αγγείων, την βατότητα του αυλού των αγγείων και την ρευστότητα του αίματος. Η αιμόσταση πραγματοποιείται μέσα από τρεις βασικές βιολογικές λειτουργίες και αυτές είναι η λειτουργία των αιμοπεταλίων, των παραγόντων πήξης στο πλάσμα και το τοίχωμα των αγγείων του αίματος. Επιπρόσθετα στις λειτουργίες της αιμόστασης συμμετέχουν και με έμμεσο τρόπο τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα λευκά αιμοσφαίρια τα οποία με τους παράγοντες που απελευθερώνουν ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια και τον ιστικό παράγοντα.

Η αιμόσταση όμως δεν λειτουργεί πάντα έτσι. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο μηχανισμός της αιμόστασης δεν επαρκεί και εκφράζεται κλινικά με αιμορραγικά σύνδρομα. Είναι θέμα χρόνου να εμφανιστούν τα αιμορραγικά σύνδρομα σε έναν τραυματισμό μικρό ή μεγάλο και συχνά εμφανίζονται χωρίς κάποια αφορμή. Σε αντίθεση η εκτροπή του μηχανισμού της πήξης οδηγεί προς την ενδαγγειακή πυροδότηση, έχοντας σαν αποτέλεσμα την κλινική εμφάνιση θρόμβωσης που είναι ένα τοπικό φαινόμενο ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης που είναι ένα γενικευμένο φαινόμενο.

## 1.1. Τα τέσσερα στάδια του φαινομένου της αιμόστασης

### Πρώτο στάδιο : Αγγειοσύσπαση

Το τραυματισμένο αγγείο συσπάται με την βοήθεια των αγγειοσυσπαστικών αμινών, οι οποίες είτε απελευθερώνονται στο σημείο της βλάβης από τα αιμοπετάλια που βρίσκονταν ήδη εκεί (σεροτονίνη), είτε θα προσφερθούν με την κυκλοφορία (αδρεναλίνη).

### Δεύτερο στάδιο : Αρχική αιμόσταση

Η αρχική αιμόσταση περιλαμβάνει διάφορες λειτουργίες των αιμοπεταλίων και του ενδοθηλίου των αγγείων, που πραγματοποιούνται στο σημείο του τραυματισμού του τοιχώματος των αγγείων. Τέτοιες λειτουργίες είναι η μεταβολή του φορτίου της μεμβράνης και του συνολικού σχηματός του, η αντίδραση "flip-flop" της μεμβράνης, η αποκάλυψη των υποδοχέων σύνδεσης με το τοίχωμα των αγγείων και η τελική αντίδραση απελευθέρωσης "release reaction". Τέλος, αυτές οι λειτουργίες ολοκληρώνονται με τον σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου, με τον οποίο σταματά έστω και παροδικά η αιμορραγία.

### Τρίτο στάδιο : Πήξη του αίματος

Είναι πολύ βασικό να ελαχιστοποιείται η απώλεια του αίματος από λύσεις της συνέχειας του αγγειακού συστήματος. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων συνίσταται στον άμεση αναστολή αιμορραγίας της κάθε λύσης της συνέχειας του τοιχώματος των μικρών αγγείων (πρωτογενής αιμόσταση). Η πιο σίγουρη και μόνιμη κάλυψη της λύσης της τοιχωματικής συνέχειας επιτυγχάνεται με τον σχηματισμό του ινώδους στην δομή του, ινώδους/ινικής από την πρόδρομη μορφή του την πρωτεΐνη του πλάσματος ινωδογόνο, κατά την διαδικασία της πήξης. Με αυτόν τον τρόπο θα σταματήσει η αιμορραγία μόνιμα. Η πήξη του αίματος διαθέτει μηχανισμούς αυτοελέγχου οι οποίοι προβλέπουν

ώστε να μην προκύψουν διαταραχές. Ένας μηχανισμός είναι η παρουσία φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης, όπως είναι για παράδειγμα οι πρωτεΐνες C, S, η αντιθρομβίνη III και οι ανασταλτές του ιστικού παράγοντα. Ένας άλλος μηχανισμός είναι το κύριο πρωτεολυτικό ένζυμο της αιμόστασης, δηλαδή αυτοκαταλυτικός ρόλος της θρομβίνης, που με αυτόν τον τρόπο περιορίζει την υπέρμετρη παραγωγή της αιμόστασης. Και τέλος ο τρίτος μηχανισμός είναι η ικανότητα των κυττάρων kurpfer να "καθαρίζουν" το αίμα από τους ήδη ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης και κυρίως από την θρομβίνη.

Όμως σε περίπτωση που έχουμε ανεπάρκεια πρωτοπαθούς αιμόστασης λόγω διαταραχών των αιμοπεταλίων ή της πήξης μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική αιμορραγία για τον άνθρωπο. Από την άλλη πλευρά αν πραγματοποιηθεί ανεξέλεγκτα ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ή της πήξης του αίματος οδηγεί σε θρόμβωση. Ειδικότερα η θρόμβωση μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αγγειακή απόφραξη, ισχαιμία και ιστική νέκρωση. Τέλος, για να μπορεί η πήξη του αίματος να γίνεται τοπικά στο σημείο της βλάβης και μόνο εκεί, με σκοπό να περιορίζεται στο ελάχιστο ο κίνδυνος ενδαγγειακής πήξης, έχει αναπτυχθεί στο πλάσμα σύνθετο σύστημα ενεργοποιητών και αναστολέων των παραγόντων της πήξης και των ινωδολυτικών παραγόντων.

#### Τέταρτο στάδιο : Ινωδόλυση

Η διαδικασία της ινωδόλυσης αποτελεί το τελευταίο βήμα της αιμόστασης και ο στόχος της είναι να λυθεί ο θρόμβος και να ομαλοποιηθεί το ενδοθηλιακό τοίχωμα των αγγείων με την παραγωγή της πλασμίνης. Η ινωδόλυση πρέπει να είναι ένα ελεγχόμενο φαινόμενο κι για αυτόν τον λόγο ελέγχεται από φυσιολογικούς ανασταλτές όπως είναι για παράδειγμα η A2 αντιπλασμίνη και η A2 μακροσφαιρίνη. (1,5)

## 2. Φυσιολογία της αιμόστασης

Η αιμόσταση ή αλλιώς ο πηκτικός μηχανισμός είναι μια φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού η οποία έχει δύο πολύ βασικούς σκοπούς. Ο πρώτος σκοπός της αιμόστασης είναι να εμποδίσει την απώλεια αίματος μετά τον τραυματισμό ενός αγγείου και ο δεύτερος σκοπός είναι να εξασφαλιστεί η ομαλή ροή του αίματος μέσα στα αγγεία. Σε περίπτωση ανεπάρκειας αιμοστατικού συστήματος ενδέχεται να εμφανιστούν αιμορραγικά σύνδρομα, ενώ σε περίπτωση υπέρμετρης ενεργοποίησης εμφανίζονται θρομβώσεις. Η αιμόσταση μπορεί να διακριθεί σε τρεις φάσεις, οι οποίες επικαλύπτονται και αλληλοεξαρτώνται αλλά ξεχωρίζουν μεταξύ τους.

Στην πρώτη φάση έχουμε την *πρωτογενή αιμόσταση*, κατά την εξέλιξη της οποίας το αγγείο συσπάται στο σημείο που έχει προκληθεί βλάβη. Επομένως τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και συγκολλούνται μεταξύ τους με σκοπό να φράξουν το σημείο του αγγείου το οποίο έχει τραυματιστεί. Όλο αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός χαλαρού αιμοπεταλιακού θρόμβου.

Στην δεύτερη φάση πραγματοποιείται η *πήξη του αίματος* κατά την οποία ενεργοποιούνται πρωτεΐνες-ένζυμα του πλάσματος ή αλλιώς παράγοντες πήξεως. Με σκοπό την δημιουργία ενός ισχυρού πλέγματος, στο οποίο εγκλωβίζονται τα έμμορφα στοιχεία του αίματος, καθιστώντας τον θρόμβο πιο σταθερό.

Στην τρίτη φάση έχουμε την *ινωδόλυση*, η οποία έχει σαν σκοπό την λύση του θρόμβου και αποκατάσταση των βλαβών.

Για να βρεθεί όλο αυτό το σύστημα σε ισορροπία είναι απαραίτητο να υπάρχουν ανασταλτικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούν και ταυτόχρονα εμποδίζουν την ανάπτυξη

του θρόμβου. (1)

## 2.1. Πρωτογενής αιμόσταση

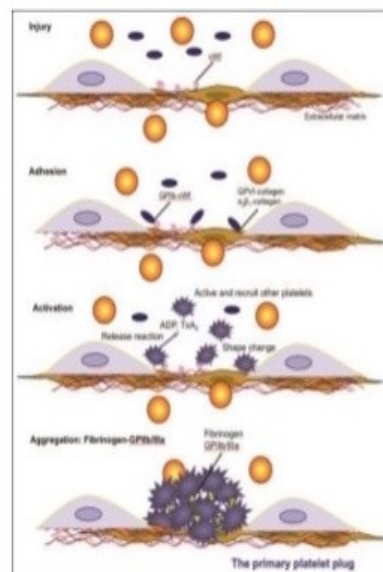
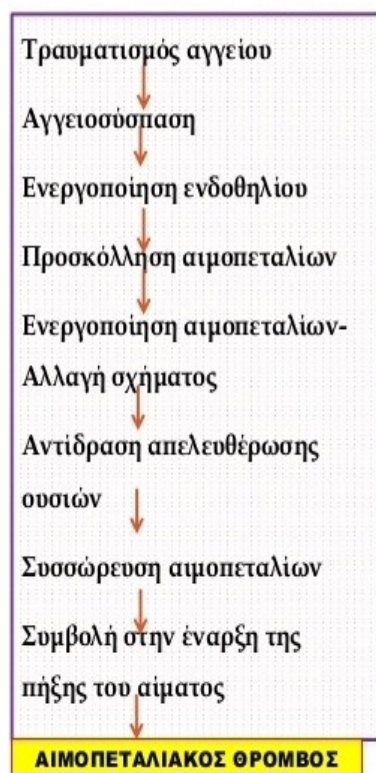
### *Ο αγγειακός μηχανισμός*

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοαυλική επιφάνεια του αγγείου είναι κατ'εξοχήν «αντιθρομβωτική». Έτσι, το άθικτο ενδοθήλιο αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων, οδηγεί σε άισιο τέλος την αγγειοδιαστολή και προλαμβάνει τη θρόμβωση.

Ο τραυματισμός ενός αγγείου προκαλεί την άμεση συστολή του, η οποία περιορίζει αφενός την απώλεια του αίματος (λόγω της συστολής) και αφετέρου πραγματοποιεί την έναρξη της αιμοστατικής διαδικασίας. Ο αγγειακός μηχανισμός κινητοποιείται από τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο μυϊκό ιστό των αγγείων με τη διαμεσολάβηση διαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η επινεφρίνη και η νοραδρεναλίνη. Ο μηχανισμός της συστολής του αγγείου λειτουργεί με γρήγορες ταχύτητες και στα πολύ μικρά αγγεία αρκεί από μόνος του, για να σταματήσει την αιμορραγία. Όμως δεν είναι επαρκής, όταν ο τραυματισμός είναι εκτεταμένος και το αγγείο μεγάλο. Οι κυριότερες ουσίες που συντίθενται και εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ρυθμίζουν την αιμόσταση είναι οι παρακάτω.

Το κολλαγόνο, είναι μια ουσία που εκκρίνεται από το υποενδοθήλιο και ρυθμίζει την αιμόσταση. Στην συνέχεια στις ουσίες αυτές συγκαταλέγεται και ο αναστολέας της εξωγενούς οδού της πήξης (extrinsic pathway inhibitor EPI), ο οποίος εκκρίνεται από το ενδοθήλιο. Επίσης ουσία που προκαλεί αγγειοδιαστολή είναι ο EDRF (endothelium derived releasing factor) ή οξείδιο του αζώτου (nitrous oxide, NO). Ακόμα η προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>) παρεμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοδιαστολή. Δεν θα μπορούσαν να έλειπαν από τις ουσίες που προκαλούν αιμόσταση οι μιμητές της ηπαρίνης (heparin sulfates), που βρίσκονται στην επιφάνεια των

επιθηλιακών κυττάρων και προσδίδοντας τους αρνητικό φορτίο, εμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ παράλληλα σε συνεργασία με το μόριο της αντιθρομβίνης αναστέλλουν την ενδογενή οδό της πήξεως. Επιπρόσθετα η θρομβομοντουλίνη (thrombomodulin) που βρίσκεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και σε συνεργασία με τη θρομβίνη ενεργοποιεί τον αναστολέα της πήξεως Πρωτεΐνη C. Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου t-PA (tissue plasminogen actiator). Το πλασμινογόνο ενεργοποιεί την αποδόμηση του ινώδους. Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI (Plasminogen activator inhibitor), που αναστέλλει τη δράση του t-PA. Τέλος, ο παράγοντας Von Willebrand (vWF) που συμμετέχει στο μηχανισμό συσσώρευσης των ΑΜΠ και επιπλέον είναι πρωτεΐνη μεταφοράς του παράγοντα FVIII. (2,3)



Εικόνα 1. Πρωτογενής αιμόσταση



*Τα αιμοπετάλια****Η λειτουργία των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ).***

Η πρωτογενής αιμόσταση περιλαμβάνει τους μηχανισμούς που καταλήγουν στη δημιουργία ενός διαλυτού αιμοπεταλιακού θρόμβου μέσα σε λίγα λεπτά από τη στιγμή του τραυματισμού. Ο θρόμβος αυτός σταματά προς στιγμήν την απώλεια του αίματος, όμως δεν είναι αρκετά σταθερός για να αποτρέψει την αιμορραγία. Η ανεπιθύμητη αύξηση του μεγέθους του θρόμβου ελέγχεται από το γειτονικό ενδοθήλιο με την παραγωγή του NO (οξείδιο του αζώτου) και της προστακυκλίνης που αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ΑΜΠ και προκαλούν αγγειοδιαστολή. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει αρχικά την προσκόλληση των ΑΜΠ με το υπενδοθήλιο (adhesion). Έπειτα, την αντίδραση απελευθέρωσης κοκκίων από το αιμοπετάλιο (release reaction). Και τέλος, τη συσσώρευση των ΑΜΠ για τη δημιουργία θρόμβου (aggregation). (1,2,3)

Η προσκόλληση των ΑΜΠ με το ενδοθήλιο του τραυματισμένου αγγείου επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα Von Willebrand (VWF). Το μόριο αυτό συνδέεται με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου και στη συνέχεια με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb) που βρίσκεται στην επιφάνεια των ΑΜΠ. Αμέσως μετά την προσκόλληση, τα ΑΜΠ ενεργοποιούνται. Η ενεργοποίηση των ΑΜΠ είναι υπεύθυνη για την αλλαγή του σχήματος τους και την απελευθέρωση των κοκκίων τους (αντίδραση απελευθέρωσης). Το περιεχόμενο των κοκκίων έχει ιδιότητες να ενεργοποιεί την συσσώρευση των ΑΜΠ. Παράλληλα, στο κυτταρόπλασμα ενισχύεται η μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε A2 θρομβοξάνη που επιτείνει την αγγειοσυστολή. (2,3)

Με την έκκριση του ADP και της A2 θρομβοξάνης (TxA2), προκαλείται η ενεργοποίηση ακόμα περισσότερων ΑΜΠ και ενισχύει τη διαδικασία της συσσώρευσης. Τα ενεργοποιημένα ΑΜΠ ενώνονται μεταξύ τους μέσω μορίων, όπως το ινωδογόνο, η φιβρονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη. Η γλυκοπρωτεΐνη GPIIb/IIIa και η γλυκοπρωτεΐνη GPIb των ΑΜΠ, παίζουν το ρόλο της «γέφυρας» και συμμετέχουν στη δημιουργία ενός πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου. Ο θρόμβος αυτός ονομάζεται και «λευκός θρόμβος», γιατί στο εσωτερικό του δεν «παγιδεύονται» ερυθρά αιμοσφαίρια. (2,3)



Εικόνα 2. Πρωτογενής αιμόσταση

## 2.2. Δευτερογενής αιμόσταση

### Πήξη του αίματος

Το σύστημα της πήξης αποτελείται από πρωτεΐνες του πλάσματος (παράγοντες πήξης και φυσικούς ανασταλτές της πήξης), κυτταρικά στοιχεία (αιμοπετάλια, λευκά αιμοσφαίρια) και συστατικά του αγγειακού ενδοθηλίου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι περισσότεροι παράγοντες του συστήματος, είτε δεν είναι εκτεθειμένοι στην κυκλοφορία, είτε κυκλοφορούν σε ανενεργό μορφή. Η εμφάνιση αγγειακής βλάβης έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και τη μετατροπή των

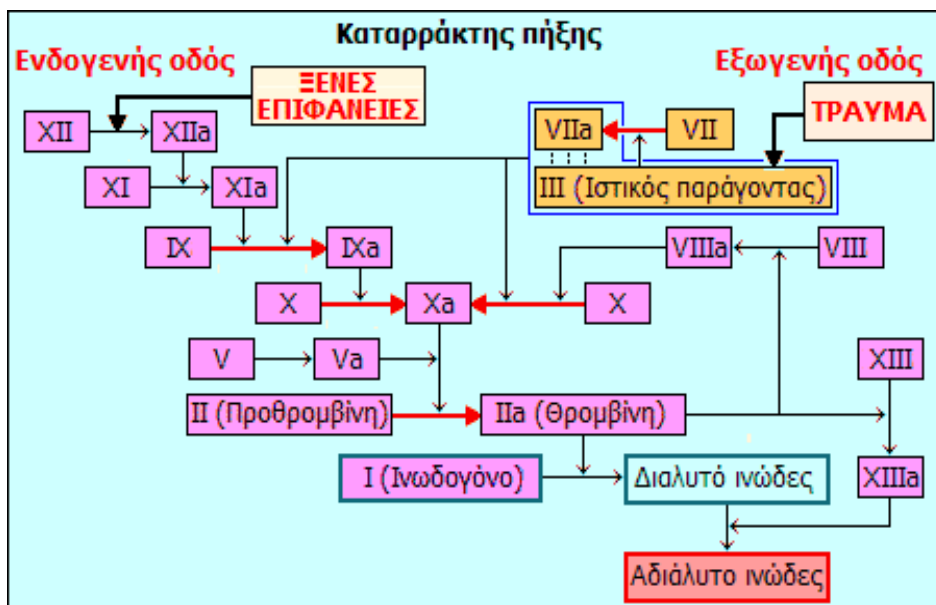
παραγόντων αυτών σε βιολογικά δραστικούς. Το κλασικό μοντέλο της πήξης περιγράφει έναν «καταρράκτη» από αντιδράσεις, που αποτελούν διαδοχική ενεργοποίηση των διαφόρων παραγόντων της πήξης μέσω δύο ξεχωριστών οδών. (2,3)

Ο καταρράκτης της πήξης. Ο μηχανισμός της πήξης αποτελείται από ένα σύνολο διαδοχικών αντιδράσεων (καταρράκτης), οι οποίες ενεργοποιούνται με καταλυτικό μηχανισμό και έχουν ως τελικό στόχο, τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και στη συνέχεια σε πλέγμα ινικής. Οι καταλυτικές αυτές αντιδράσεις ρυθμίζονται ή μια με την άλλη με μηχανισμούς θετικής ή αρνητικής ανάδρασης. Για λόγους διδακτικούς η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης περιγράφεται μέσω δύο διαφορετικών οδών της ενδογενούς και της εξωγενούς. Η ενεργοποίηση της «ενδογενούς» οδού, γίνεται μέσω του συστήματος «επαφής», και της «εξωγενούς», μέσω του ιστικού παράγοντα.(2,3)

Για την ενεργοποίηση του **ενδογενή δρόμου της πήξης**, θα πρέπει να ενεργοποιηθεί ο παράγοντας XII, που βρίσκεται επάνω στην αλλοιωμένη επιφάνεια των αγγείων (στο ενδοθήλιο και στην υπενδοθηλιακή στιβάδα). Η ενεργοποίηση του παράγοντα XII, προάγεται από την προκαλλικρεΐνη, από το μεγάλο μοριακού βάρους κινινογόνο (KMMB) και από τον παράγοντα XI. Σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα, που εντοπίζεται στην αλλοιωμένη επιφάνεια, το οποίο ενεργοποιεί τον παράγοντα XII. Στη συνέχεια ο ενεργοποιημένος παράγων (XIIa) δρώντας σαν ένζυμο, καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα XI, ο οποίος ακολούθως ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Η ενεργοποίηση του παράγοντα IX από τον XIIa απαιτεί την παρουσία ιόντων ασβεστίου («παράγων IV” /  $Ca^{++}$ ). Ο ενεργοποιημένος παράγων IX συνδέεται με τον παράγοντα VIII (αντιαιμοροφιλικό παράγοντα). Με τη μεσολάβηση ιόντων ασβεστίου και ενός φωσφολιπιδίου, ο ενεργοποιημένος παράγων IX ενεργοποιεί τον παράγοντα X σε Xa. Η ενεργοποίηση αυτή πραγματοποιείται συνήθως, στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων που έχουν ενεργοποιηθεί, μπορεί όμως να γίνει και επάνω στο αγγειακό ενδοθήλιο. (2,3)

**Ο εξωγενής δρόμος** ενεργοποιείται, όταν ο ιστικός παράγοντας (tissue factor-TF) εκτίθεται στην κυκλοφορία. Επειδή ο tissue factor αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα, έπειτα από μια αγγειακή βλάβη ή φλεγμονώδη διέγερση, η εκτεθειμένη στην επιφάνεια των κυττάρων TF, έρχεται σε επαφή με τον παράγοντα VII (FVII), με τον οποίο εμφανίζει υψηλή συγγένεια και σχηματίζει πάνω στην επιφάνεια του κυττάρου ισχυρό σύμπλεγμα με την ενεργοποιημένη μορφή του (σύμπλεγμα TF/ FVIIa). Αυτό το σύμπλεγμα TF/FVIIa που δημιουργείται έχει δύο πολύ βασικούς στόχους. Πρώτος στόχος είναι η ενεργοποίηση του παράγοντα X σε Xa και δεύτερος στόχος είναι ενεργοποίηση του παράγοντα IX σε IXa. (2,3)

**Στον κοινό δρόμο** ο FXa σχηματίζει σύμπλεγμα με τον FVa, πάνω στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου, (σύμπλεγμα προθρομβινάσης: Va.,Xa, Ca<sup>++</sup>, φωσφολιπίδια) το οποίο καταλύει τη μετατροπή μεγάλων ποσοτήτων προθρομβίνης, σε θρομβίνη. Αυτή η «εκρηκτική» παραγωγή θρομβίνης, είναι ικανή να αποσπάσει από το ινωδογόνο τα ινωδοπεπτίδια A και B και να ενεργοποιήσει τον παράγοντα FXIII (έχει ιδιότητες τρανσγλουταμινάσης). Τα παραγόμενα μονομερή του ινώδους, πολυμερίζονται, δημιουργούν έναν ασταθή θρόμβο, ο οποίος υπό την επίδραση του παράγοντα XIIIa, μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο ινώδους. Ο θρόμβος αυτός προστατεύεται από την ινωδόλυση, από τον ενεργοποιημένο από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης (Thrombin Activatable, Fibrinolysis Inhibitor-TAFI), ο οποίος δραστηριοποιείται σε υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης. (2,3)



Εικόνα 3. Ο καταρράκτης της πήξης

### 2.3. Ανασταλτές του μηχανισμού πήξης

Η αιμόσταση είναι ένα τοπικό φαινόμενο που συμβαίνει μόνο στο σημείο της βλάβης. Για να εξασφαλιστεί η τοπικότητα του φαινομένου της πήξης υπάρχει το σύστημα των φυσικών ανασταλτών της πήξης. Οι φυσικοί ανασταλτές στρέφονται κυρίως κατά της θρομβίνης, αλλά και κατά του συμπλέγματος TF/VIIa και του FXa .

Ο αποτελεσματικός έλεγχος της διαδικασίας του σχηματισμού του θρόμβου είναι αναγκαίος, έτσι ώστε ο θρόμβος, αφενός να περιορίζεται στο σημείο της βλάβης και αφετέρου να λύεται ικανοποιητικά, όταν αυτό απαιτείται. Η δράση της θρομβίνης μπορεί να ρυθμιστεί με δύο βασικούς μηχανισμούς που αναφέρονται παρακάτω.

Ο πρώτος μηχανισμός είναι ένα άμεσο σύστημα αναστολέων των πρωτεασών της σερίνης, που περιλαμβάνουν την αντιθρομβίνη (AT) και τον αναστολέα της οδού του

ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor) TFPI. Η AT απενεργοποιεί κυρίως τη θρομβίνη, και τους παράγοντες IXa, Xa, XIa, δημιουργώντας συμπλέγματα 1:1, ενώ ο TFPI αναστέλλει τον ιστικό παράγοντα (εξωγενής οδός).

Ανασταλτής	Πρωτεάση που αναστέλλεται	Κλινικές εκδηλώσεις
Πρωτεΐνη C	FVIIIa και FVa	Θρομβοφιλία
Πρωτεΐνη S	FVIIIa και FVa	Θρομβοφιλία
Θρομβομοντουλίνη	FVIIIa και FVa	
Αντιθρομβίνη (AT)	Θρομβίνη και Xa	Θρομβοφιλία
Συμπαράγον II ηπαρίνης	Θρομβίνη	Θρομβοφιλία
A2-μακροσφαιρίνη (a2-M)	Πολυδύναμος	
A1-αντιθρυψίνη	Θρυψίνη – XIa – ελαστάση ουδετεροφίλων	Πνευμονικό εμφύσημα
C1-ανασταλτής (C1 inh)	XIIa – καλλικρεΐνη- σύστημα συμπληρώματος- ινωδόλυση	Αγγειονευρωτικό οίδημα
A2-αντιπλασμίνη (a2-AP)	Πλασμίνη	Αιμορραγική διάθεση
Ανασταλτής του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI)	Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου t-PA	
Ανασταλτής πρωτεΐνης C	Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC)	

*Εικόνα 4. Φυσικοί ανασταλτές της πήξης, πρωτεάσες που αναστέλλονται και κλινικές εκδηλώσεις*

Ενώ ο δεύτερος μηχανισμός αποτελεί ένα έμμεσο σύστημα που αποτελείται από την πρωτεΐνη C (PC) και τον συμπαράγοντά της, την πρωτεΐνη S (PS) (είναι Κ-βιταμινοεξαρτώμενες πρωτεΐνες). Η οδός της PC ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης/ θρομβομοντουλίνης (TM) που βρίσκεται στο ενδοθήλιο. Η ενεργοποιημένη PC (APC) με την παρουσία του συμπαράγοντά της PS, είναι ικανή να απενεργοποιήσει τους Va και VIIIa αναστέλλοντας αποτελεσματικά το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και το σύμπλεγμα της τενάσης. (2,3,22)

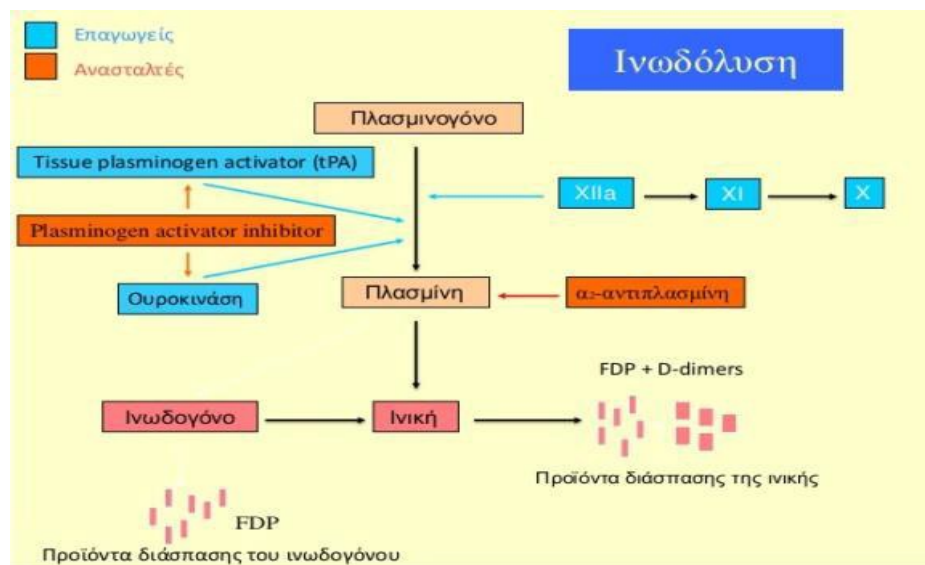
## 2.4. Μηχανισμός ινωδόλυσης

Τελικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης είναι η ινωδόλυση, δηλαδή η διάλυση του θρόμβου). Το ινωδολυτικό σύστημα είναι ένα σύστημα το οποίο ενεργοποιείται σε παράλληλο χρόνο με την δημιουργία του θρόμβου. Το σύστημα αυτό στελεχώνει μια ομάδα ενζύμων και αναστολέων, η οποία είναι ο βασικός αμυντικός μηχανισμός, ώστε να προστατεύει από τη θρόμβωση. Περιλαμβάνει ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, το οποίο, αφού μετατραπεί σε ενεργό ένζυμο (πλασμίνη), διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα.

Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου γίνεται από διάφορες ουσίες, τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου προκειμένου να σχηματισθεί η πλασμίνη. Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι τρεις. Ο πρώτος είναι ο ιστικός ενεργοποιητής (tPA), που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Ο δεύτερος είναι ο ενεργοποιητής τύπου ουροκινάσης (uPA), που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα. Και οι τρίτοι είναι οι πλασματικοί ενεργοποιητές, όπως οι παράγοντες XI, XII, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK) και η καλλικρεΐνη.

Η δραστηριότητα των ιστικών παραγόντων ενεργοποίησης του πλασμινογόνου επαυξάνεται από τη σύνδεση τους με το ινώδες και έτσι η παραγωγή της πλασμίνης εντοπίζεται στο θρόμβο. Η πλασμίνη δρα προκαλώντας:

- (α) Αδρανοποίηση των παραγόντων V, VIII, XIII,
- (β) διάσπαση ινωδογόνου (ινωδογονόλυση) παράγοντας μονομερή D και E, και
- (γ) διάσπαση ινώδους (ινωδόλυση), παράγοντας μονομερή E και D διμερή.

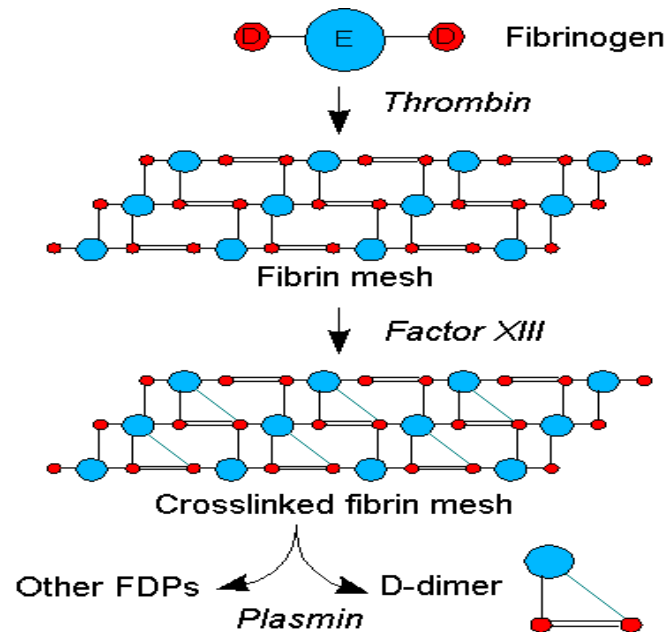


Εικόνα 5. Ο μηχανισμός της ινωδολύσης

Το μόριο του ινωδογόνου εμφανίζει τρεις «οζώδεις» περιοχές, μία περιοχή διακρίνεται στο μέσον του μορίου. Αυτή ονομάζεται περιοχή E. Επιπλέον στα δύο στα άκρα του μορίου της περιοχής E, Φέρονται οι περιοχές D. Όταν δρα η πλασμίνη στο ινωδογόνο (ινωδογονόλυση) πυροδοτεί την διάσπαση της D-E-D και έπειτα οδηγεί στον σχηματισμό διμερούς E-D και του μονομερούς D. Στη συνέχεια, γίνεται 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) μπορούν να ερευνηθούν στον εργαστηριακό έλεγχο.

Από τη διάσπαση του ινώδους με τη δράση της πλασμίνης (ινωδολύση) προκύπτουν διάφορα κλάσματα, από τα οποία, με τη συνεχιζόμενη δράση της πλασμίνης, σχηματίζονται τα τελικά προϊόντα αποδομής του ινώδους που είναι τα E μονομερή και τα Δ-διμερή τα οποία μπορούν να ανευρεθούν στον εργαστηριακό έλεγχο. Τέλος όταν το ινώδες λύνεται μπορούν να βρεθούν και FDP στον εργαστηριακό έλεγχο. (2,3)





Εικόνα 6. Παραγωγή D dimers – FDP

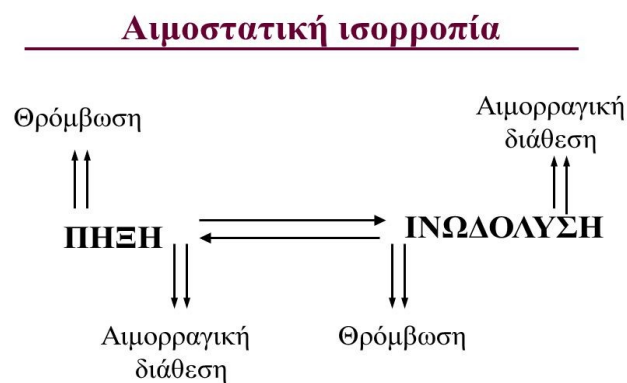
## 2.5. Ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού

Οι ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού ταξινομούνται σε δύο ομάδες: τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και τους αδρανοποιητές της ενεργοποιημένης μορφής του ενζύμου, της πλασμίνης. (2,3)

## 2.6. Αιμοστατική ισορροπία

Ο μηχανισμός της αιμόστασης βρίσκεται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες σε ισορροπία, σε περίπτωση που έχουμε οποιαδήποτε εκτροπή αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Ειδικότερα, η ανεπάρκεια των παραγόντων της πήξης, η διαταραχή της αρχικής αιμόστασης και η αυξημένη δραστηριότητα της ινωδολύσης, είναι ικανές να έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγικού συνδρόμου. Από την άλλη πλευρά η ανεπάρκεια των φυσικών αναστολέων της πήξης, ή η αυξημένη δραστηριότητα των παραγόντων της πήξης, έχουν σαν έκβαση την θρόμβωση.(4)



Εικόνα 7. Αιμοστατική ισορροπία

## 2.7. Διαταραχές της πήξης του αίματος

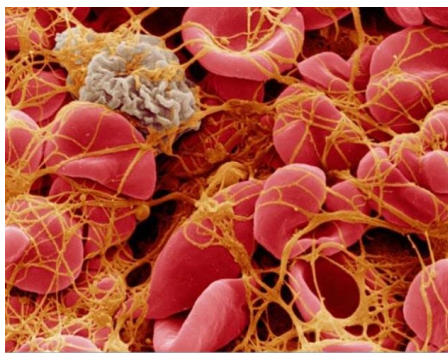
Η θρόμβωση ή η αιμορραγία μπορεί να είναι αποτέλεσμα των διαταραχών της πήξης του αίματος ή ινωδολυτικών μηχανισμών. Από την μια μεριά οι διαταραχές μπορεί να είναι συγγενείς με πιο σημαντικές την νόσο του Von Willebrand και την αιμορροφιλία. Ενώ από την άλλη μεριά μπορεί να είναι επίκτητες, όπου εμφανίζονται και συχνά, και οφείλονται σε αντιπηκτικά φάρμακα, ανεπάρκεια βιταμίνης K, ηπατική νόσο και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ). Ειδικότερα σχεδόν όλες οι αιμορραγικές διαταραχές είναι επίκτητες και μπορεί να οφείλονται είτε σε αντιπηκτικά φάρμακα, είτε

σε ηπατική νόσο, είτε σε περίπτωση κατανάλωσης των παραγόντων πήξης στην διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. (1)

### 3. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

#### Ορισμός

Η ειδική ομάδα για την ΔΕΠ της Διεθνούς Κοινότητας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Hemostasis) προτείνει τον ακόλουθο ορισμό: «ΔΕΠ είναι ένα επίκτητο σύνδρομο ποικίλης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από ενδαγγειακή ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης, με σύγχρονη απώλεια της τοπικότητας του φαινομένου. Μπορεί να προέρχεται, αλλά και να προκαλεί βλάβη στα μικρά αγγεία, η οποία αν είναι αρκετά σοβαρή οδηγεί σε ανεπάρκεια οργάνων». (4)



*Εικόνα 8. Αιμόσταση. Ερυθρά αιμοσφαίρια, ινική, αιμοπετάλια.*

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι μια συχνή κατάσταση κατά την οποία ενεργοποιείται συστηματικά ο μηχανισμός της πήξης με αποτέλεσμα να παράγεται ινώδες και να δημιουργούνται θρόμβοι σε διάφορα όργανα. Αυτό συνήθως έχει σαν αποτέλεσμα την υπολειτουργία των οργάνων. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ότι είναι νόσος, διότι προκύπτει από την επιπλοκή διαφόρων άλλων νοσημάτων. Παρατηρείται περίπου στο 1% των νοσηλευόμενων ασθενών, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα και τα ποσοστά της θνητότητας κυμαίνονται σε από 40% έως 80% σε διάφορες σειρές. Ενδέχεται να εκδηλωθεί ως αιμορραγική διάθεση ή θρομβωτικές εκδηλώσεις, ανάλογα με τον παθογενετικό μηχανισμό που επικρατεί. Η συνύπαρξη θρόμβωσης και αιμορραγικής διάθεσης είναι σπάνιο να εκδηλωθούν ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή.(4,9)

Η αιμόσταση είναι μια διαδικασία η οποία πραγματοποιείται μόνο στο σημείο της βλάβης. Για να γίνει αυτό πράξη υπάρχουν φυσικοί ανασταλτές της πήξης οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τον περιορισμό της πήξης τοπικά. Όταν η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη βρίσκεται σε *οξεία φάση*, εντοπίζεται απότομη αύξηση των παραγόντων της πήξης στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι ελεγκτικοί μηχανισμοί της πήξης να μην μπορούν να διατηρήσουν μια ισορροπία. Η αιμορραγική διάθεση αυξάνεται με την υπέρμετρη κατανάλωση των ενεργοποιητών της πήξης. Από την άλλη πλευρά στην *χρόνια φάση*, ο οργανισμός εκτίθεται σε συνεχείς αλλά παρ' όλα αυτά χαμηλές ποσότητες ιστικού παράγοντα. Υπάρχουν αντιρροπιστικοί μηχανισμοί οι οποίοι είναι σε θέση να διατηρήσουν τη διαδικασία της πήξης σε φυσιολογικά επίπεδα, εμποδίζοντας την μετάπτωση σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Σε τρεις βασικές κατηγορίες διακρίνονται οι αιτίες της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Η πρώτη κατηγορία αφορά στην απευθείας απελευθέρωση ενεργοποιητών της προθρομβίνης στη κυκλοφορία. Η δεύτερη κατηγορία αφορά σε έμμεση ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης από μεσολαβητές. Η τρίτη κατηγορία αφορά σε καταστάσεις που ενεργοποιούν το ενδογενές σύστημα της πήξης.

Γενικότερα τα κλινικά ευρήματα της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης αφορούν το κυκλοφορικό σύστημα, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό νευρικό σύστημα, το αναπνευστικό σύστημα, το γαστρεντερικό και ουρογεννητικό σύστημα. Η διαχείριση της ΔΕΠ δεν αφορά τόσο στην διαταραχή του καταρράκτη της πήξης όσο στην νόσο που την προκάλεσε. Οπότε η ίαση και αντιμετώπιση της αρχικής αιτίας θα οδηγήσει σιγά σιγά στην αποστρόφη της ΔΕΠ.(4)

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας η ΔΕΠ είναι δυνατό να εμφανιστεί με μια μεγάλη γκάμα κλινικών εκδηλώσεων και εργαστηριακών εξετάσεων εκδηλώσεων, το οποίο κυμαίνεται από τη μικρού βαθμού αντιρροπούμενη ΔΕΠ με υψηλά προϊόντα διάσπασης του ινώδους, διαλυτά συμπλέγματα και υψηλή σχέση παραγόντων πήξης VIIIIR/VIIC, έως τη μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ με σοβαρότατους κινδύνους. Η διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες, λόγω των αιματολογικών και αιμοδυναμικών μεταβολών που παρατηρούνται στις δύο αυτές καταστάσεις. Ακόμα η ΔΕΠ είναι πιθανό να εκδηλωθεί τόσο σε ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα όσο και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Ένας καρκινοπαθής ασθενής με ΔΕΠ δεν εμφανίζει τα ίδια κλινικά ευρήματα με έναν ασθενή που δεν είναι καρκινοπαθής και για αυτόν τον λόγο η διάγνωση τίθεται μόνο από τα εργαστηριακά ευρήματα. Υπάρχει μια σταδιακή, χρόνια, συστηματική ενεργοποίηση της πήξης που οδηγεί σε κατανάλωση των ΑΜΠ και των παραγόντων της πήξης, με αποτέλεσμα συχνές αιμορραγίες στο σημείο του όγκου.(4)

### **3.1. Οξεία-Χρόνια Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη**

Στην οξεία φάση της ΔΕΠ παρατηρείται μια απότομη αύξηση των επιπέδων των παραγόντων πήξης στην κυκλοφορία του αίματος, αυτό φέρνει σε δύσκολη θέση τους ελεγκτικούς μηχανισμούς της πήξης οι οποίοι είναι απίθανο να διατηρήσουν την ισορροπία. Η υπερβολική κατανάλωση των ενεργοποιητών της πήξης αυξάνει την

αιμορραγική διάθεση. Στην χρόνια φάση ο οργανισμός εκτίθεται σε συνεχείς, αλλά χαμηλές ποσότητες ιστικού παράγοντα. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί καταφέρνουν να διατηρήσουν τη διαδικασία της πήξης σε φυσιολογικά σχετικά επίπεδα, εμποδίζοντας έτσι τη μετάπτωση σε ΔΕΠ. Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με συμπαγείς όγκους ή ανευρύσματα αορτής.(4)

### 3.2. Παθοφυσιολογία της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

Στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠ εμπλέκονται τέσσερις μηχανισμοί. Ο πρώτος μηχανισμός είναι η παραγωγή θρομβίνης μέσω της έκθεσης σε ιστικό παράγοντα. Ο επόμενος μηχανισμός είναι η δυσλειτουργία του συστήματος των φυσικών ανασταλτών της πήξης. Έπειτα ο επόμενος μηχανισμός είναι η απορρύθμιση του ινωδολυτικού συστήματος. Και τέλος ο τέταρτος μηχανισμός είναι η φλεγμονώδης αντίδραση. (4)

Αύξηση του ιστικού παράγοντα πραγματοποιείται στην κυκλοφορία από βλάβες που προκαλούνται στο ενδοθήλιο των αγγείων, οι οποίες οφείλονται σε διάφορες αιτίες. Ο ιστικός παράγοντας δρα συνεργικά με τον ενεργοποιημένο παράγοντα FVIIa και δημιουργεί ένα σύμπλοκο, το οποίο δίνει έναρξη στην εξωγενή οδό της πήξης, όλο αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή θρομβίνης. Η θρομβίνη δρα στο ινωδογόνο και το μετατρέπει σε ινώδες, το οποίο μετά τη δράση του FXIII σταθεροποιείται και έτσι δημιουργείται ο τελικός θρόμβος. (4)

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η παραγωγή θρομβίνης βρίσκεται στον έλεγχο διαφόρων κατασταλτικών μηχανισμών. Οι κατασταλτικοί μηχανισμοί όμως υπολειπονται σε περίπτωση ΔΕΠ. Αυτό συμβαίνει διότι αρχικά η αντιθρομβίνη καταναλώνεται στη συνεχόμενη διεργασία της πήξης και δεν επαρκεί για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Επιπλέον, η ελαστάση που παράγεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα οδηγεί στη μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης.

Σε τελικό στάδιο, λόγω της καταστροφής του παρεγχύματος του ήπατος, παρατηρείται και ελάττωση στην παραγωγή θρομβίνης. (4,19)

Δεν είναι μόνο η αντιθρομβίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΔΕΠ , αλλά και τα μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης C. Η πρωτεΐνη αυτή με συμπαράγοντα την πρωτεΐνη S μπορεί και αναστέλλει τους παράγοντες πήξης Va και VIIIa.(4)

Μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης παράγεται το ινώδες το οποίο ρυθμίζεται από το σύστημα ινωδόλυσης. Μελέτες όμως υποστηρίζουν πως σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας (ΔΕΠ), για να αντιστραφεί η λειτουργία αυτή η ινωδόλυση δεν επαρκεί.(4)

Δύο μηχανισμοί που συνδέονται μεταξύ τους είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της φλεγμονής. Σαν ένα παιχνίδι αλληλεπίδρασης αρχικά η φλεγμονή ενισχύει το καταρράκτη της πήξης, και αντίστοιχα ο μηχανισμός της πήξης ενισχύει τη φλεγμονή. Αρκετοί από τους παράγοντες που παράγονται κατά την ΔΕΠ δρουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγουν την παραγωγή ενζύμων που υποκινούν τη φλεγμονή. Επιπλέον σε ενίσχυση της φλεγμονής οδηγεί η μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης και της πρωτεΐνης C, που φυσιολογικά έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.(4,19)

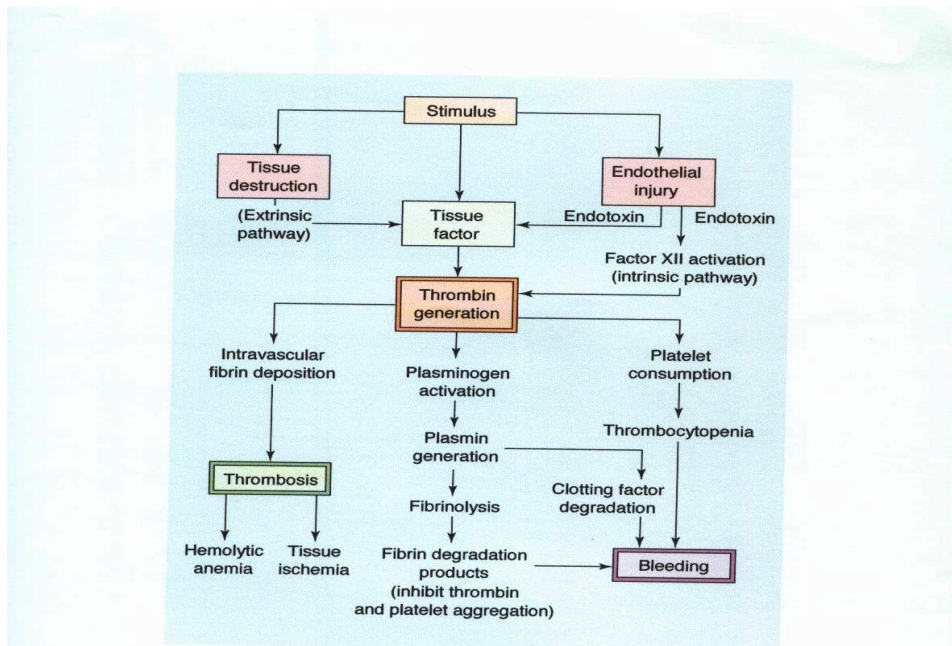


Figure 15-6 Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation.

© 2005 Lippincott Williams & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Seventh Edition

Εικόνα 9. Ο μηχανισμός με τον οποίο λειτουργεί η παθοφυσιολογία της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης



### 3.3. Οι καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε ΔΕΠ παρουσιάζονται στους πίνακες Α και Β

#### A. Ανινωδογοναιμικές ή υποϊνωδογοναιμικές καταστάσεις

1) Εισαγωγή θρομβοπλαστικών ουσιών (ΘΟ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Εμβολή αμνιακού υγρού</li> <li>➤ Δάγκωμα Φιδιού</li> <li>➤ Πειραματική έγχυση ασκτικού υγρού</li> </ul>
2) Ενδαγγειακή παραγωγή (ΘΟ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Οξύ αιμολυτικό σύνδρομο</li> <li>➤ Εξωσωματική κυκλοφορία</li> <li>➤ Μαζική αρτηριακή φλεβική θρόμβωση</li> <li>➤ Πνευμονική εμβολή</li> <li>➤ Πνίξιμο από νερό</li> </ul>
3) Αγγειακή βλάβη	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Εγκαύματα</li> <li>➤ Θερμική Αποπληξία</li> <li>➤ Αορτικό ανεύρυσμα</li> <li>➤ Τραυματικό shock</li> <li>➤ Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις</li> <li>➤ Κεραυνοβόλος πορφύρα</li> <li>➤ Σηψαιμία από Gram (+) μικρόβια</li> <li>➤ Σηψαιμία από Gram (-) μικρόβια</li> <li>➤ Ιώσεις όπως HIV, ηπατίτιδες, κυτταρομεγαλοϊό</li> <li>➤ Λοιμώδη νοσήματα: κεγχροειδή Tb, υποξεία ενδοκαρδίτιδα, τρυπανοσωμίαση</li> <li>➤ Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα</li> </ul>

Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη

Καλαϊτζίδου Αναστασία

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο</li> </ul>
4) Ενδοαγγειακή στάση	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Γιγάντια αιμαγγειώματα</li> <li>➤ Αιμαγγειοενδοθήλιο σάρκωμα</li> <li>➤ Μεγάλοι κίρσοι των κάτω άκρων</li> </ul>
5) Αβέβαιη παθογένεια (πιθανή εισαγωγή ΘΟ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Κακοήθη νοσήματα</li> <li>➤ Ca προστάτου, παγκρέατος, μαστού</li> <li>➤ Νευροβλάστωμα</li> <li>➤ Χορήγηση L- ασπαραγινάσης</li> <li>➤ Οξεία παγκρεατίτιδα</li> <li>➤ Οξεία ηπατική ανεπάρκεια</li> <li>➤ Αποφρακτικό ίκτερο</li> <li>➤ προσθετικές βαλβίδες</li> <li>➤ Αγγειοπάθειες</li> <li>➤ Υδατίδες κύστεις</li> </ul>

(5)

*B. Συνθήκες με ΔΕΠ χωρίς υποϊωδογοναιμία*

1) Ενδοαγγειακή παραγωγή ΘΟ	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ασύμβατη μετάγγιση</li> <li>➤ Μαζικές μεταγγίσεις</li> <li>➤ Αιμολυτικό σύνδρομο</li> <li>➤ Παροξυντική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία</li> </ul>
2) Αγγειακή βλάβη	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Απόρριψη μοσχεύματος</li> <li>➤ Shock τραυματικό, καρδιογενές ή αναφυλακτικό</li> <li>➤ Εγκαύματα</li> <li>➤ Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα</li> <li>➤ Εκλαμψία</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα</li> <li>➤ Παραμονή νεκρού εμβρύου</li> <li>➤ Αποβολή</li> <li>➤ Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα</li> <li>➤ Φλοιώδη νέκρωση</li> <li>➤ Νεφρωσικό σύνδρομο</li> <li>➤ Οξώδη πολυαρτηρίτιδα</li> <li>➤ Λοιμώδη νοσήματα: εξανθηματικός τύπος, ιογενής αιμορραγικός πυρετός, ρικετσιώσεις, ελονοσία, υποξεία ενδοκαρδίτιδα</li> </ul>
3) Ενδαγγειακή στάση	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Κακήθες αιμαγγειοενδοθηλιοσάρκωμα</li> </ul>
4) Αβέβαιη παθογένεια	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Κακοήθη νοσήματα : μεταστατικά Ca στομάχου, πνεύμονα, μαστού</li> <li>➤ Όγκος του Wilms</li> <li>➤ Ιδιοπαθή αναπνευστική δυσχέρεια</li> <li>➤ Νόσος της υάλινης μεμβράνης</li> <li>➤ Κίρρωση</li> <li>➤ Αμυλοείδωση</li> <li>➤ Λιπώδης εμβολή</li> <li>➤ Δηλητηρίαση με μανιτάρια</li> <li>➤ Δηλητηρίαση με οξείδια του Hg</li> <li>➤ Δηλητηρίαση με αλκυλιωμένα φωσφορικά</li> <li>➤ Δηλητηρίαση με διχλωροαιθάνιο</li> <li>➤ Συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες</li> <li>➤ Σύνδρομο Behcet</li> </ul>

(5)

### 3.4. Μηχανισμός ανάπτυξης της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

Για να θελήσουμε να περιγράψουμε τον παθογενετικό μηχανισμό της ΔΕΠ, θα πρέπει να διακρίνουμε τέσσερις φάσεις του φαινομένου αυτού.

1η Φάση: Πυροδότηση ή ενεργοποίηση

2η Φάση: Πρώιμη ή αρχική κατανάλωση

3η Φάση: Τελική ή μαζική κατανάλωση

4η Φάση: Αποκατάσταση

#### 1η Φάση : πυροδότηση ή ενεργοποίηση

Στην πρώτη φάση υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που μπορούν να ενεργοποιήσουν τον μηχανισμό της πήξης και στην συνέχεια να οδηγήσουν σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Αρχικά θα κατανέμουμε τους παράγοντες σε τρεις κατηγορίες με σκοπό τον καλύτερο διαχωρισμό τους. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι γενεσιουργές αιτίες που προκαλούν το σύνδρομο, στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι μέγιστοι παράγοντες και ονομάζονται έτσι λόγω της μεγάλης βαρύτητας που έχουν και τέλος στην τρίτη κατηγορία έχουμε παράγοντες οι οποίοι ευνοούν την εμφάνιση του συνδρόμου ΔΕΠ στη φάση της πυροδότησης.

*Πρώτη κατηγορία*

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι γενεσιουργές αιτίες που προκαλούν ΔΕΠ. Τέτοιες αιτίες μπορεί να είναι οι λοιμογόννοι παράγοντες, τα τραύματα, οι χειρουργικές επεμβάσεις, τα μαιευτικά ατυχήματα, η αιμόλυση, οι κακοήθειες κάθε μορφής, οι αγγειακές παθήσεις, οι διάφορες παθήσεις και τα δήγματα των φιδιών. Πιο αναλυτικά θα εξηγηθεί παρακάτω η κάθε αιτία που είναι υπεύθυνη για πιθανή εμφάνιση ΔΕΠ.

Οι λοιμογόννοι παράγοντες, δηλαδή οι μικροοργανισμοί ή τοξικά προϊόντα που παράγονται από μικροοργανισμούς, είναι ικανοί να προκαλέσουν λοιμώδη νοσήματα και μπορούν επίσης να μεταφέρονται από άνθρωπο σε άνθρωπο με διάφορους τρόπους. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι οι ενδοτοξίνες, οι βακτηριακοί παθογόνοι μικροοργανισμοί, Gram αρνητικά αίτια σηψαιμίας, Gram θετικές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις ή και πιο απλά λοιμογόνα αίτια , όπως για παράδειγμα σταφυλοκοκκική πνευμονία. Οι παράγοντες αυτοί είναι ικανοί να οδηγήσουν σε ΔΕΠ , κυρίως με ένζυμα που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, όπως για παράδειγμα η σταφυλοκοκκική πηκτάση. Ένας άλλος τρόπος είναι να παράγονται τοπικά από παθογόνους μικροοργανισμούς, όπως συμβαίνει στην σηψαιμία. Όταν έρθει η στιγμή για αυτά τα ένζυμα, τότε ξεχύνονται στην συστηματική κυκλοφορία. Ένα παράδειγμα τέτοιου ενζύμου είναι η πηκτάση ορισμένων παθογόνων σταφυλόκοκκων. (5,6)

Τα τραύματα είναι μια ακόμη αιτία που είναι υπεύθυνη για την πυροδότηση της ΔΕΠ. Μια εκτεταμένη τραυματική επιφάνεια μπορεί να οδηγήσει να εισέλθει ο ιστικός παράγοντας στην κυκλοφορία, του οποίου η απελευθέρωση πραγματοποιείται στο σημείο της τραυματικής επιφάνειας. Επιπρόσθετα ένα τραύμα στον εγκεφαλικό ιστό μπορεί να εισάγει ΔΕΠ. Αυτό συμβαίνει λόγω της μεγάλης ποσότητας του ιστικού παράγοντα στον ιστό αυτό. Ακόμη μπορεί να πυροδοτίσουν την ΔΕΠ και νεκρωτικά τραύματα τα οποία φέρουν μικροαιμολύσεις.(5,19)

Από τις γενεσιουργές αιτίες που εισάγουν ΔΕΠ δεν θα μπορούσαν να λείπουν οι χειρουργικές επεμβάσεις. Οι μεγάλες τραυματικές επιφάνειες με είσοδο ξένων υλικών στην κυκλοφορία και καταστροφή ιστικών στοιχείων, μπορούν να οδηγήσουν σε ΔΕΠ. Αυτό μπορεί επίσης να συμβεί σε συνθήκες όπου έχουμε εξωσωματική κυκλοφορία του αίματος, λόγω της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από την ξένη επιφάνεια. Τέλος, μπορεί να εισαχθεί ΔΕΠ κατά την διάρκεια επεμβάσεων "by pass". (5,19)

Άλλη μια αιτία που οδηγεί σε ΔΕΠ είναι η εγκυμοσύνη και τα μαιευτικά ατυχήματα που μπορεί να συμβούν κατά την διάρκειά της. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, λοιπόν, μπορεί να προκύψει ΔΕΠ από αποκόλληση του πλακούντα, όπου ενεργοποιείται η ΔΕΠ από ένζυμα του πλακούντα με "θρομβινικές" ιδιότητες. Επιπλέον υπάρχουν περιπτώσεις όπως είναι η είσοδος του αμνιακού υγρού στην κυκλοφορία του αίματος εξαιτίας της κυκλοφορίας και εμβολής που επέρχεται από τα νεκρωμένα ιστικά τεμαχίδια που ενυπάρχουν στο αμνιακό υγρό. Αυτή αποτελεί μια περίπτωση η οποία είναι ικανή να οδηγήσει σε υπεροξεία ΔΕΠ. Ίδιος θα είναι ο μηχανισμός με τον οποίο εισάγεται η ΔΕΠ σε περιπτώσεις παραμονής νεκρού εμβρύου πάνω το διάστημα πέντε εβδομάδων ή ακόμα και η τοξιναιμία της κύησης. (5,7)

Η αιμόλυση είναι μια επιπλέον αιτία που μπορεί να οδηγήσει σε ΔΕΠ. Με τον όρο αιμόλυση εννοούμε την απελευθέρωση των ενδοκυττάρων συστατικών των ερυθροκυττάρων, των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων στο πλάσμα. Κυρίως η ενδαγγειακή αιμόλυση κάθε αιτιολογίας, όπως για παράδειγμα ασύμβατη μετάγγιση, μαζική μετάγγιση, μολυσμένο με παράσιτα αίμα, η οποία προκαλείται από τον ADP κατεστραμμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και από το στρώμα της μεμβράνης τους. Αυτό θα είχε σαν αποτέλεσμα να προκαλέσει την ενεργοποίηση της πήξης με πλούσια περιεκτικότητα σε φωσφολιποειδή. (5,8)

Οι κακοήθειες κάθε μορφής μπορούν να επιτελέσουν μια αιτία για την ανάπτυξη της ΔΕΠ. Τα μεταστατικά νεοπλασματικά κύτταρα, όντας πλούσια σε θρομβοπλαστινικές ουσίες, μπορούν και διευκολύνουν την πυροδότηση της πήξης. Ένα σύνηθες παράδειγμα αιματολογικής κακοήθειας που ενεργοποιεί τον μηχανισμό της πήξης είναι η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, εξ αιτίας των "θρομβινικών" ενζύμων που περιέχουν τα προμυελοκύτταρα. Σε αντίθεση με τους συμπαγείς όγκους όπου εισάγουν χρόνια μορφή ΔΕΠ. (5)

Οι αγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβάνονται στη λίστα με τις αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν σε ΔΕΠ. Τέτοιες παθήσεις αποτελούν τα γιγάντια αιμαγγειώματα, αορτικά ανευρύσματα και η κληρονομική τηλαγγειεκτασία, κυρίως λόγω της βλάβης του αγγειακού ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων που ελευθερώνει ιστικό παράγοντα ενδαγγειακά.(5)

Ακόμα στις αιτίες που μπορεί να εισάγουν ΔΕΠ συγκαταλέγονται διάφορες άλλες παθήσεις. Αυτές μπορεί να είναι είτε η απόρριψη αλλομοσχεύματος, είτε νοσήματα του κολλαγόνου (με μηχανισμό πυροδότησης οφειλόμενο στην παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων) , είτε η πνιγμονή (είσοδος νερού στις κυψελίδες και τελικά στην κυκλοφορία) , είτε ακόμα ανοξία (γενικά). (5)

Τελευταία αιτία στην λίστα είναι τα δήγματα φιδιών. Όταν συμβαίνει κάτι τέτοιο, δηλαδή να τοιμπήσει ένα φίδι έναν άνθρωπο, στην κυκλοφορία του αίματος του ανευρίσκονται πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία είναι ικανά να υδρολύσουν το ινωδογόνο, όπως η θρομβίνη, χωρίς όμως να έχουν την ανάγκη να σχηματιστεί αυτή στην διαδικασία ενεργοποίησης της πήξης. Τα πρωτεολυτικά ένζυμα είναι ίδιας ή και μεγαλύτερης ενζυμικής δύναμης με την θρομβίνη. Έτσι με αυτόν τον τρόπο εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία με δύο τρόπους. Είτε εισέρχονται αμέσως με δήγματα φιδιών, όπως είναι για παράδειγμα τα δηλητήρια του Bothrops Jararaca, Atrox, του Ankistrodoma. Είτε εισέρχονται με έμμεσο τρόπο με την σταδιακή απελευθέρωσή τους στο σημείο του δήγματος. (5)

*Δεύτερη κατηγορία*

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι μέγιστοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν την ενεργοποίηση της ΔΕΠ. Τέτοιοι παράγοντες είναι το shock κάθε μορφής, η οξέωση, ο πυρετός, το stress, η υποξαιμία – ανοξία, η κυκλοφορική ανεπάρκεια – στάση, η αφυδάτωση, η ΧΝΑ, η βαριά ηπατική βλάβη, και οι φτωχές συνθήκες διατροφής.(5)

*Τρίτη κατηγορία*

Στην τρίτη και τελευταία κατηγορία ανήκουν οι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση του συνδρόμου ΔΕΠ στη φάση της πυροδότησης και είναι πέντε.

Πρώτος παράγοντας είναι η κληρονομική ή επίκτητη ελάττωση των παραγόντων της αιμόστασης που αποτελούν βοήθημα για την ενεργοποίησή της. Όπως για παράδειγμα η διαταραχή της προστακυκλίνης και φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης (AT-III, πρωτεΐνη C και S). Δεύτερος παράγοντας είναι η μείωση της παραγωγής των παραγόντων που προκαλούν ινωδόλυση, όπως είναι οι ιστικοί ενεργοποιητές τους πλασμινογόνου και το ίδιο το πλασμινογόνο. Τρίτος παράγοντας είναι η διαταραχή της λειτουργίας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και κυρίως του ήπατος. Δηλαδή αδυναμία κάθαρσης του αίματος από τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης, όπως συμβαίνει στη βαριά ηπατική ανεπάρκεια. Τέταρτο παράγοντα αποτελεί η κύηση (κυρίως λόγω της στάσης). Και τέλος πέμπτο παράγοντα αποτελεί η παρατεταμένη θεραπεία κορτιζόνης. (5,19)



2η Φάση : Πρώιμη ή αρχική κατανάλωση

Η δεύτερη φάση προσδιορίζεται από την ένταση της ενεργοποίησης, αλλά παράλληλα και από τον ρυθμό και την ικανότητα του οργανισμού να αναπαράγει τα υλικά της πήξης, τα οποία αρχίζουν να καταναλώνονται. Με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης απελευθερώνονται ουσίες, όπως αιμοπεταλιακές και θρομβοπλασινικές, οι οποίες διευκολύνουν την παραγωγή θρομβίνης ενδαγγειακά και τον σχηματισμό μικροθρόμβων στην κυκλοφορία. Οι μικροί θρόμβοι είναι σε θέση να προκαλέσουν την μικροκυκλοφορία να παραμείνει στάσιμη, και αυτό επιβαρύνει περισσότερο την πυροδότηση της ΔΕΠ (με επιβράδυνση της κυκλοφορίας, συμπίκνωση αίματος και οξέωση).

Η φάση αυτή μπορεί να διαρκέσει λίγο χρονικό διάστημα και να περάσει απαρατήρητη, αλλά αυτό εξαρτάται από το αίτιο που την διηγείρε (ισχυρό γενεσιουργό αίτιο). Σε αντίθετη περίπτωση αν το αίτιο είναι μη ισχυρό η χρονική διάρκεια της αυξάνεται και μπορεί να οδηγήσει σε προθρομβωτική κατάσταση. Η κατάσταση αυτή είναι σε θέση να εξελισσεται προοδευτικά, ώστε να φτάσει σε πλήρες σύνδρομο ανάλογα με τον ρυθμό αναπαραγωγής των αιμοστατικών παραγόντων και επάρκειας των φυσιολογικών ανασταλτών της. Βασικό χαρακτηριστικό της φάσης αυτής είναι η ενδαγγειακή πήξη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό συμπλεγμάτων θρομβίνης και σε ελάττωση της παρουσίας των φυσικών ανασταλτών της. (5)

3η Φάση : Τελική ή μαζική κατανάλωση των παραγόντων της πήξης

Για την ολοκλήρωση την φάσης αυτής οι γενεσιουργές αιτίες δεν θα πρέπει να υποστραφούν (με κατάλληλη θεραπεία). Με αυτόν τον τρόπο θα γίνει ταχύτατη κατανάλωση των παραγόντων της πήξης και των αιμοπεταλίων. Αυτή η φάση επιφέρει την έλλειψη δομικών υλικών για τον σχηματισμό θρόμβων και βαρύτατη διαταραχή αιμοστατικής ικανότητας του οργανισμού. Η έλλειψη των δομικών υλικών είναι σε θέση

να οδηγήσει στην κατανάλωση του πλασμινογόνου, όπως και των άλλων πρωτεϊνών της πήξης, από την άμεση υδρόλυση τους από την ανεξέλεγκτη θρομβίνη, η οποία οδηγεί σε υπερίσχυση του ινωδολυτικού μηχανισμού με την παραγωγή πλασμίνης και την ελεύθερη διακίνησή της στην κυκλοφορία. Τελικά, η ινωδόλυση ξεπερνά τα φυσιολογικά της όρια και γίνεται ολοένα και πιο αποτελεσματική στο να κατασρέφει τους θρόμβους που είχαν δημιουργήσει προηγούμενες φάσεις. Έτσι θα έχουμε σαν αποτέλεσμα μια κατάσταση που οδηγεί σε διάχυτες αιμορραγίες. (5)

Σημαντικό χαρακτηριστικό της τρίτης φάσης είναι η αρκετά μεγάλη παρουσία προϊόντων καταστροφής της ινικής, που συνεχίζει να καταβολίζεται σε μικρότερα πρωτεϊνικά τεμάχια. Όπως είναι για παράδειγμα τα ινωπεπτίδια Α και Β, και τα άλλα πεπτίδια Χ, Υ, Ε, D, τα οποία μπορούν εργαστηριακά να ελεγχθούν με την αναζήτηση των FPA, FPB, D-Dimer, Fdp. (5)

Η κατάσταση αυτή είναι αρκετά βαριά και συχνά μη αναστρέψιμη, από κλινική άποψη. Όμως στις αρχικές φάσεις η ΔΕΠ με κατάλληλη θεραπεία, έχει την πιθανότητα να αναστραφεί. (5)

#### 4η Φάση : Αποκατάσταση

Στην τέταρτη και τελευταία φάση ο οργανισμός έχει την ιδιότητα να καθαρίζει από την κυκλοφορία τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης ή να αναπαράγει παράγοντες που προάγουν την πήξη ή σταματούν τον σχηματισμό της θρομβίνης ή ακόμα κάνουν επιτρεπτή την αδρανοποίηση της σχηματιζόμενης πλασμίνης. Φυσικά αυτό δεν θα μπορούσε να γίνει εφικτό αν αυτή η φάση δεν συμβαδίζει με την σωστή αντιμετώπιση του συνδρόμου της ΔΕΠ. (5)

Σε περιπτώσεις παραμονής νεκρού εμβρύου, εκλαμψίας και αποβολής, έχουμε την πρώτη απάντηση του οργανισμού στην παραγωγή θρομβίνης, η οποία θα φέρει την δημιουργία ενός αντιρροπούμενου και μικρού βαθμού *θρομβοεμβολικού συνδρόμου*. Η δημιουργία του συνδρόμου αυτού έχει την ιδιότητα, ανάλογα με τις συνθήκες πυροδότησης της ενεργοποίησης της αιμόστασης, να μετατρέπεται σε κεραυνοβόλο ή υπεροξεία και μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ. Ειδικότερα υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις καταστάσεων όπου μπορεί να εμφανιστεί η μικρού βαθμού και αντιρροπούμενη ΔΕΠ. Τέτοιες καταστάσεις είναι οι αυτοάνοσες παθήσεις, οι παθήσεις των νεφρικών αγγείων, οι αιματολογικές παθήσεις σε φλεγμονώδης καταστάσεις, σε επιπλοκές της κύησης και σε όλες τις καρδιαγγειακές παθήσεις που εισάγουν ΔΕΠ. Στις καρδιαγγειακές παθήσεις, συγκαταλέγεται και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο εμφανίζει μικρού βαθμού και αντιρροπούμενη ΔΕΠ, που μπορεί καμία φορά να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο. Ο μηχανισμός που επιτυγχάνεται αυτό δεν είναι αποσαφηνισμένος. Υπάρχουν όμως συνθήκες κατά τις οποίες η ανάπτυξη της ΔΕΠ "βρίσκει πρόσφορο έδαφος" να εμφανιστεί. Στις συνθήκες αυτές συγκαταλέγονται το shock, η υποξεία και η οξεία με τραυματισμό του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων. Με την σειρά τους αυτές θα οδηγήσουν στην ενεργοποίηση του εξωγενή και ενδογενή δρόμο της πήξης, με την ενεργοποίηση του συστήματος επαφής και από την συνυπάρχουσα στάση. Κάτι παρόμοιο συμβαίνει με την ενεργοποίηση της αιμόστασης από προσθετικές καρδιακές βαλβίδες και με τα ενδαρτηριακά μπαλόνια, που παραπέμπουν στην ανάπτυξη μικρού βαθμού αντιρροπούμενης ΔΕΠ, η οποία ενδέχεται να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο. (5)

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω, επάγεται το συμπέρασμα ότι η αιμόσταση μπορεί να ενεργοποιηθεί με διάφορους τρόπους όπως, με ενδοθηλιακή βλάβη, με ανοσοσυμπλέγματα, με ενδοτοξίνες, με ιστική βλάβη, με αιμοπεταλιακή βλάβη και με ερυθροκυτταρική βλάβη, δηλαδή αιμόλυση. Με όποιον τρόπο ενεργοποιηθεί η αιμόσταση, θα προκαλέσει τον σχηματισμό θρομβίνης. Η θρομβίνη απελευθερώνεται στην συστηματική κυκλοφορία και σχηματίζει θρόμβους με εναπόθεση και πολυμερισμό των μονομερών της ινικής στην μικροκυκλοφορία και με εξαίρεση τα μεγάλα αγγεία. Σε παράλληλο χρόνο αρχίζει να κυκλοφορεί η σχηματιζόμενη πλασμίνη, η οποία θεωρείται

υπεύθυνη για της αιμορραγίες που εμφανίζονται στην ΔΕΠ, αφού υδρολύει τον θρόμβο της ινικής και στην συνέχεια σχηματίζει προϊόντα X, Y, D και E, προϊόντα τα οποία είναι ικανά αν αναστείλουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ακόμα η πλασμίνη διευκολύνει την αιμορραγία υδρολύοντας διάφορους παράγοντες πήξης. Τελικά γίνεται κατανοητό με τον τρόπο αυτό πως η ΔΕΠ χαρακτηρίζεται από παράλληλη εμφάνιση θρομβώσεων και αιμορραγιών.(5)

Συμπερασματικά, η πλήρης κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ΔΕΠ σημαίνει ότι η διάχυτη ενδαγγειακή θρόμβωση υπάρχει και εκδηλώνεται με τέσσερα βήματα. Πρώτο βήμα είναι η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης, δεύτερο βήμα είναι η ενεργοποίηση του μηχανισμού ινωδόλυσης, τρίτο βήμα είναι η κατανάλωση των φυσιολογικών ανασταλτών και τέταρτο βήμα είναι η λειτουργική ανεπάρκεια τελικού σταδίου διαφόρων ζωτικών οργάνων.(5)

### 3.5. Αιτίες της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

Σε τρεις βασικές κατηγορίες διακρίνονται οι αιτίες που μπου να προκαλέσουν ΔΕΠ. Η πρώτη κατηγορία αφορά στην απευθείας απελευθέρωση ενεργοποιητών της προθρομβίνης στη κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (αποκόλληση πλακούντα, εμβολή από αμνιακό υγρό, παραμονή νεκρού εμβρύου, αποβολή), σε χειρουργεία οργάνων πλούσια σε θρομβοκινάση (πνεύμονες, πάγκρεας, προστάτης), σε καταστάσεις αιμόλυσης, από δηλητήριο φιδιού, σε οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία και σε περίπτωση του συνδρόμου λύσης όγκου.(4)

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας υπάρχει περίπτωση να εμφανιστεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη λαμβάνοντας υπόψιν τα κλινικά και εργαστηρικά ευρήματα. Η ΔΕΠ μπορεί να εμφανιστεί από μικρού βαθμού αντιρροπούμενη ΔΕΠ έως και την μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ με σοβαρούς κινδύνους. Για

παράδειγμα σε έγκυες με προεκλαμψία βαριάς μορφής μπορούν να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα δεικτών πηκτικής και ινωδολυτικής δραστηριότητας, αλλά συνήθως δεν εμφανίζουν κλινική εκδήλωση ΔΕΠ. Ακόμα σε περίπτωση αποκόλλησης του πλακούντα σπάνια θα πυροδοτηθούν σοβαρά προβλήματα πηκτικότητας, εκτός και αν η αποκόλληση είναι μεγάλη και οδηγήσει σε θάνατο του εμβρύου και σε αιμορραγικό σοκ της μητέρας. Συνήθως στο 30% των περιπτώσεων αποκόλλησης του πλακούντα και εμβρυϊκό θάνατο εκδηλώνεται ΔΕΠ. Σε περίπτωση όμως αποκόλλησης του πλακούντα και όχι εμβρυϊκό θάνατο το ποσοστό να εμφανιστεί ΔΕΠ είναι μηδενικό. Επιπρόσθετα ο ενδομήτριος θάνατος με την παραμονή του νεκρού εμβρύου μέσα στην μήτρα είναι πιθανόν να προκαλέσει την διαταραχή πηκτικού μηχανισμού, την γνωστή "χρόνια ΔΕΠ". Επιπλέον, σπάνια, αλλά παρ' όλα αυτά αρκετά σοβαρή επιπλοκή της εγκυμοσύνης είναι η εμβολή από το αμνιακό υγρό. Το αμνιακό υγρό έχει θρομβοπλαστινικές ιδιότητες, οπότε εξαιτίας της περιεκτικότητας του σε ιστικό παράγοντα υπάρχει πιθανότητα τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα στην κυκλοφορία της μητέρας να οδηγήσουν σε αυξημένη πηκτική δραστηριότητα και κατά συνέπεια εκδήλωση ΔΕΠ. (7)

Η δεύτερη κατηγορία αφορά σε έμμεση ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης από μεσολαβητές. Παρατηρείται σε περίπτωση σηπτικής καταπληξίας, ιδίως από gram αρνητικά βακτήρια, στο σύνδρομο Watermelon - Friderichsen (απώλεια λειτουργικότητας των επινεφριδίων από αιμορραγία, οφειλόμενη σε βακτηριακή λοίμωξη), στη κεραυνοβόλο πορφύρα (ενδαγγειακές θρομβώσεις με αιμορραγικές πετέχειες στο δέρμα που γρήγορα μπορεί να καταλήξει σε καταπληξία).(4)

Η τρίτη κατηγορία αφορά σε καταστάσεις που ενεργοποιούν το ενδογενές σύστημα της πήξης. Εδώ πρόκειται για περιπτώσεις όπως οι διαταραχή της μικροκυκλοφορίας κατά τη διάρκεια ενός σοκ, όπου οι ελεγκτικοί μηχανισμοί της πήξης βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα. Επίσης, το σύνδρομο Kasabach - Meritt που χαρακτηρίζεται από μεγάλα αιμαγγειώματα, θρομβοπενία και αιμορραγίες, μπορεί να οδηγήσει σε ΔΕΠ.(4)

Συνεπώς, ΔΕΠ είναι το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο σχηματίζεται τεράστια ποσότητα θρομβίνης, η οποία με την σειρά της διαχέεται στην συστηματική κυκλοφορία και έχει σαν απόρροια την ενδοαγγειακή θρόμβωση. Υπέρμετρη ενεργοποίηση της αιμόστασης συμβαίνει κάθε φορά που απελευθερώνεται εκτεταμένη ποσότητα ιστικού παράγοντα στην κυκλοφορία, ενεργοποιώντας με αυτόν τον τρόπο την εξωγενή οδό της πήξης. Όπως θα συνέβαινε σε εκτεταμένη βλάβη του τοιχώματος των αγγείων. Επιπλέον, σε περίπτωση μεγάλης βλάβης των κυττάρων του αίματος (σχηματισμός ενδοαγγεγες πήξης). Όπως θα συνέβαινε σε εκτεταμένη βλάβη του τοιχώματος των αγγείων. Επιπλέον, σε περίπτωση μεγάλης βλάβης των κυττάρων του αίματος (σχηματισμός ενδοαγγειακών αιμοπεταλιακών συσσωματωμάτων), τα οποία ενεργοποιούν την πήξη με την προσφορά ουσιών (όπως παραδείγματος χάρη φωσφολιποειδή, αγγειοσυσπαστικές αμίνες), οι οποίες μπορούν να ενεργοποιήσουν και την ενδογενή οδό της πήξης. Ακόμα, σε απρόσμενη είσοδο στον ενδαγγειακό χώρο ενός υλικού ξένου προς τα συστατικά του πλάσματος, το οποίο είναι ικανό να ενεργοποιήσει την πήξη ποικιλοτρόπως. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να είναι το αμνιακό υγρό ή το πόσιμο νερό ή και τα δηλητήρια φιδιών. (5)

### 3.6. Επιπλοκές της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

Οι επιπλοκές της ΔΕΠ εκτός από την αυξημένη αιμορραγική διάθεση, περιλαμβάνουν τη βλάβη οργάνου-στόχου έως την πολυοργανική ανεπάρκεια μαζί με σύνδρομο SRDS (οξεία αναπνευστική δυσχέρεια των ενηλίκων). Στον κατάλογο των σοβαρών επιπλοκών συγκαταλέγονται η διαταραχή στο επίπεδο συνείδησης, η ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, η αναπνευστική ανεπάρκεια συχνά λόγω αιμοθώρακα και απειλητική για την ζωή θρόμβωση με αιμορραγία. Ακόμα στις σοβαρές επιπλοκές ανήκουν η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η γάγγραινα με νέκρωση άκρου και ο καρδιακός επιπωματισμός. (4)

### 3.7. Κλινική εικόνα

Η ΔΕΠ διακρίνεται σε *τέσσερις κατηγορίες*, η πρώτη κατηγορία είναι η υπεροξεία ή κεραυνοβόλος ΔΕΠ, είναι γρήγορη και τα συμπτώματα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή. Η δεύτερη κατηγορία είναι η οξεία και εμφανίζεται με αιμορραγικές εκδηλώσεις επιπλέκοντας την σοβαρή κατάσταση του ασθενή που υπήρχε και πριν. Η τρίτη κατηγορία είναι η μικρού βαθμού αντιρροπούμενη με ήπιες αιμορραγίες και διάσπαρτες θρομβώσεις και η τέταρτη κατηγορία είναι η χρόνια ή λανθάνουσα μορφή ΔΕΠ, που προκαλεί θρομβοεμβολικές επιπλοκές και εκδηλώνονται σαν ανεπάρκεια οργάνου ή θρόμβωση. (18)

#### Υπεροξεία ή κεραυνοβόλος μορφή ή αντιρροπούμενη ΔΕΠ

##### *Αιμορραγική διάθεση*

Εμφανίζεται όταν παράγεται σε μεγάλη ταχύτητα θρομβίνη και αναπτύσσεται εντός το διάστημα ορισμένων ωρών. Τα συμπτώματα της κεραυνοβόλου ΔΕΠ είναι διαφορετικά για τον κάθε ασθενή, συνήθως εμφανίζεται πυρετός, υπό πίεση, οξέωση, πρωτεϊνουρία και υποξεία. Ανάλογα με την *αιμορραγική διάθεση* σχετίζονται τα ειδικά σημεία των οποίων κύριο γνώρισμά τους είναι ότι ο ασθενής αιμορραγεί από πολλά σημεία ταυτόχρονα. Ο ασθενής μπορεί να αιμορραγεί από το δέρμα, τους πνεύμονες, τον γαστρεντερικό σωλήνα και από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Σε μερικούς ασθενείς εμφανίζονται και αιμορραγικές κηλίδες, εκτός από πετέχειες και εκχυμώσεις. Οι πληγές, τα χειρουργικά τραύματα ή οι χειρουργικές επιφάνειες των ασθενών μπορεί να αιμορραγούν. Ακόμα μπορεί να παρατηρηθεί ειδική αναβλύζουσα αιμορραγία στα σημεία της φλεβοκέντησης ή των αρτηριακών γραμμών. Επίσης στην κλινική εικόνα ενός ασθενούς με ΔΕΠ συνηθισμένο είναι να βρίσκονται μεγάλα υποδόρια αιματώματα και ενδοιστική διάχυτη αιμορραγία. Η ΔΕΠ

χαρακτηρίζεται από ένα πολύ βασικό κλινικό σύμπτωμα και αυτό αποτελεί την ταυτόχρονη αιμορραγία από τρία διαφορετικά σημεία ή από συνδυασμό μεταξύ τους. Μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα οι αιμορραγίες του δέρματος κερδίζουν όλο και περισσότερο χώρο, ενώ δεν λείπουν οι συσσωρεύουσες εκχυμώσεις που καταλαμβάνουν για παράδειγμα όλη την έκταση ενός ημιθώρακιού. Τόσο στην καρδιακή κοιλότητα όσο και στον θώρακα εμφανίζονται αιμορραγίες, ειδικότερα οι αιμορραγίες του θώρακος παρουσιάζονται με αιμοπτύσεις, δύσπνοια και πόνο στον θώρακα.

### *Θρομβωτική διάθεση*

Στην *θρομβωτική διάθεση* σύνηθες είναι το φαινόμενο της ακροκυάνωσης και αληθής γάγγραινας. Τόσο στα μεγάλα αγγεία όσο και στην μικροκυκλοφορία υπάρχει εκτεταμένη θρόμβωση η οποία όμως δεν εμφανίζει κάποιο κλινικό σύμπτωμα. Η μη εμφάνιση της θρόμβωσης συμβαίνει μέχρι να εμφανιστούν επιπλοκές ή να αποκτήσουν επιπλέον έκταση. Όσον αφορά τις επιπλοκές, τα όργανα στα οποία θα τις εμφανιστούν είναι αυτά που αναπτύχθηκε η θρόμβωση, δηλαδή η καρδιά, οι πνεύμονες, τα νεφρά, το ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Κατά συνέπεια τα όργανα θα παρουσιάσουν καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική δυσχέρεια, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, και τέλος δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Συχνό φαινόμενο είναι η δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος και μια παθογνωμονική εκδήλωση στην θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. (5,20)

Είναι γεγονός ότι οι κλινικοί γιατροί αναγνωρίζουν ότι υπάρχει ΔΕΠ όταν θα εμφανίσει ο ασθενής τους αιμορραγίες, καθώς αποτελούν ένα συνηθισμένο γνώρισμα ως φυσικό ανησυχητικό σημείο. Πολύ σημαντικό είναι να αποκαλυφθεί η ενδαγγειακή θρόμβωση στην μικροκυκλοφορία και στα μεγάλα αγγεία, διότι αν αυτές οι καταστάσεις παραμεληθούν μπορεί να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνων. Άρα σύμφωνα με όσα έχουν προηγηθεί βγαίνει το συμπέρασμα πως είναι εξαιρετικά σημαντικό στην



ΔΕΠ να αναγνωρίζονται και να αναζητούνται τα σημεία της αιμορραγικής διάθεσης αλλά και της θρομβωτικής διάθεσης. Για παράδειγμα μια ΔΕΠ μπορεί να αρχίζει με χαρακτηριστική επίσχεση της αιμορραγίας στα σημεία των νυγμών, αυτό αποτελεί ένα εντελώς πρώιμο και διαγνωστικό σημείο για όλες τις βαριές μορφές ΔΕΠ. (5,20)

### Οξεία μορφή

Η μορφή αυτή εμφανίζεται με υπό πίεση και ακολουθούμενη νευρική ανεπάρκεια. Σε αυτήν την περίπτωση χαρακτηριστικό σημείο αποτελούν τα σημεία του νυγμού τα οποία αρχίζουν πάλι να αιμορραγούν. (5,20)

### Μικρού βαθμού ή αντιρροπούμενη ΔΕΠ

Στην περίπτωση που ένας ασθενής έχει μικρού βαθμού ή αντιρροπούμενη ΔΕΠ κλινικά παρουσιάζει ήπιες αιμορραγίες και διάχυτες θρομβώσεις, σε αντιδιαστολή με τις καταστροφικές αιμορραγίες της κεραυνοβόλου ΔΕΠ. Επιπρόσθετα οι ασθενείς εμφανίζουν είτε αυξημένο ρυθμό παραγωγής των διαφόρων παραγόντων της πήξης, είτε ελαττωμένο ρυθμό παραγωγής. Οι διάφοροι παράγοντες της πήξης οι οποίοι ελαττώνονται ή αυξάνονται είναι τα αιμοπετάλια, το ινωδογόνο και οι παράγοντες V, VIII, XIII. Σε έναν εργαστηριακό έλεγχο οι ασθενείς έχουν φυσιολογική την συνολική τους αιμόσταση. Όμως μπορεί να εμφανίσουν αύξηση στα FDP, το γεγονός αυτό οδηγεί σε διαταραγμένη ινωδόλυση, κυρίως σε ότι αφορά τον πολυμερισμό των μονομερών της ινικής. Τα FDP όντας επάνω την μεμβράνη των αιμοπεταλίων, οδηγούν σε αναστολή της λειτουργίας τους. Τα σημεία των φλενοκεντήσεων δεν αιμορραγούν κατά την έξοδο της βελόνας, ενώ το αίμα πήζει σχεδόν στο ίδιο χρόνο από την έξοδο της βελόνας. (5,20)

### Χρόνια μορφή ΔΕΠ

Η μορφή ΔΕΠ είναι μια υποκλινική μορφή η οποία υπάρχει σε βάθος χρόνου και από την μια στιγμή στην άλλη υπάρχει πιθανότητα να ξεσπάσει με αιμορραγίες ή

θρομβοεμβολικά επεισόδια. Συνήθως εμφανίζεται σε κακοήθη νοσήματα του αίματος, στην κίρρωση, στους διάφορους καρκίνους, σε μαιευτικές επιπλοκές, όπως είναι για παράδειγμα η παλινδρομη κύηση. Επιπλέον εμφανίζεται στις παθήσεις της καρδιάς, στη σπειραματονεφρίτιδα, στη λυκοειδή νεφρίτιδα και στα αιμαγγείωματα. (5,20)

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίζονται σχεδόν στο 60% των ασθενών με νεοπλασματική νόσο, ενώ τα αιμορραγικά επεισόδια εμφανίζονται στο 45%. Το 25% των ασθενών αναπτύσσει αρτηριακές εμβολές, σε αντίθεση με την μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα η οποία επίσης εμφανίζεται στο 25% των ασθενών. Σε καταστάσεις όπως αυτές η ΔΕΠ μπορεί να υπάρχει χωρίς επιπλοκές, μέχρι να προστεθεί κάποιος επιβαρυντικός παράγοντας. (5,20)

Συμπερασματικά για να επιτευχθεί κλινική διάγνωση της ΔΕΠ, αυτή θα πρέπει να στηρίζεται στην εμφάνιση θρόμβωσης ή αιμορραγίας ή και των δύο ταυτόχρονα. Για παράδειγμα, σημεία όπως οι πετέχειες και το πορφυρικό εξάνθημα με τις αιμορραγικές κηλίδες με ή χωρίς ακροκυάνωση και αληθινή γάγγραινα, αποτελούν ελάχιστα κλινικά ευρήματα ώστε να θεμελιωθεί η διάγνωση. (5)

### **3.8. Εργαστηριακή διάγνωση Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης**

Για την διάγνωση της ΔΕΠ βασικό ρόλο παίζει η εργαστηριακή παρακολούθηση του εκάστοτε ασθενή. Ειδικότερα η πολύ γρήγορη εξέλιξη της κεραυνοβόλου ΔΕΠ πρέπει να συνοδεύεται από τον εργαστηριακό έλεγχο των μεταβολών, είτε έχει είτε δεν έχει χορηγηθεί θεραπεία στον ασθενή. Οπότε απαραίτητο στοιχείο για την διάγνωση αποτελεί η συνεχής παρακολούθηση του κλινικού και βιολογικού συνδρόμου μέσα στον χρόνο. Η γρήγορη και σωστή διάγνωση έχει μεγάλη σημασία για την υγεία του εκάστοτε ασθενή και για να πραγματοποιηθεί κάτι τέτοιο χρήσιμο είναι να αξιολογηθούν και να

μελετηθούν αρκετοί παράμετροι, οι οποίοι θα αναφερθούν παρακάτω. (4,5)

Γενικά ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει αυξημένες τιμές PT, aPTT, θρομβοπενία ελαττωμένο ινωδογόνο και αυξημένα δ-διμερή. (17)

#### Ευρήματα μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας

Η πρώτη παράμετρος που χρήσιμο θα ήταν να διερευνηθεί είναι τα ευρήματα της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας. Αυτά μπορεί να είναι η αναιμία, η έμμεση υπερχολερυθριναιμία, η αυξημένη LDH και τα σχιστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Τα σχιστοκύτταρα (τα οποία θα αναφέρουν περεταιίρω παρακάτω με εικόνα από μικροσκόπιο) προέκυψαν έπειτα από την πρόσκρουση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο και ειδικότερα στις ίνες του ινώδους. Η ύπαρξη των σχιστοκυττάρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα επιβεβαιωτικό στοιχείο της διάγνωσης, καθώς δεν αποτελεί παθολογικό σημείο για την ΔΕΠ.(4,5)

#### Θρομβοπενία

Δεύτερη παράμετρος είναι η θρομβοπενία, αυτή συμβαίνει γιατί μια μεγάλη ποσότητα αιμοπεταλίων καταστρέφονται στην μικροκυκλοφορία. (Πιο αναλυτικά περιγράφεται παρακάτω με εικόνα από μικροσκόπιο)(4,5)

#### INR (PT), APTT : Παράταση των χρόνων πήξης

Η τρίτη στην σειρά παράμετρος είναι η παράταση των χρόνων πήξης. Από την μια μεριά η ελάττωση του παράγοντα VII και V οδηγούν στην παράταση του PT. Από την άλλη μεριά η ελάττωση του παράγοντα FVIII και V οδηγούν στην παράταση του APTT. Συνήθως οι χρόνοι πήξης (PT, APTT) είναι παρατεταμένοι. Όμως υπάρχει πιθανότητα το 50% των ασθενών να έχουν φυσιολογικούς χρόνους, χωρίς αυτό να αποκλείει την πιθανή διάγνωση της νόσου. Για να αξιολογηθεί η ΔΕΠ ο πιο σημαντικός από τους δύο θεωρείται πως είναι ο χρόνος προθρομβίνης. (4)

Μείωση των επιπέδων ινωδογόνου

Η τέταρτη παράμετρος που θα πρέπει να ελέγχεται ώστε να οδηγήσει σε μια αξιόλογη διάγνωση είναι τα μειωμένα επίπεδα ινωδογόνου, εξαιτίας της μετατροπής του σε ινώδες. Συνήθως τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι μειωμένα, όμως σε συνθήκες που έχει ενεργοποιηθεί το ανοσοποιητικό σύστημα, τα επίπεδα του ινωδογόνου θα αυξηθούν, εφόσον αυτό αποτελεί μια πρωτεΐνη οξείας φάσης. (4)

Αυξημένα επίπεδα προϊόντων αποδομής του ινώδους (D-Dimes ή Δ-Διμερή)

Η πέμπτη παράμετρος είναι που θα πρέπει να γίνει εργαστηριακός έλεγχος είναι τα δ-διμερή. Τα δ-διμερή στην ΔΕΠ θα είναι σε αυξημένα επίπεδα, καθώς την αύξηση τους προκαλεί τόσο η ενεργοποίηση της πήξης όσο και η αυξημένη ινωδόλυση. Όμως σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η μέτρησή των επιπέδων των δ-διμερών μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να έχει περιορισμένη ειδικότητα. Αυτό συμβαίνει γιατί αυξημένα επίπεδα προϊόντων αποδομής ινώδους μπορεί να υπάρχουν και σε άλλες νόσους, όπως είναι για παράδειγμα η θρομβοφλεβίτιδα, οι λοιμώξεις και τα πρόσφατα χειρουργεία.(5)

Τεχνικές μέτρησης

Τα δ-διμερή επειδή αποτελούν τα τελικά κομμάτια που απομένουν από την διάσπαση της ινικής, η ύπαρξη τους επιβεβαιώνει τον σχηματισμό ινικής σε κάποιο σημείο του σώματος. Οι μέθοδοι προσδιορισμού που χρησιμοποιούνται ώστε να ανιχνευθούν τα δ-διμερή βασίζονται σε μια ανοσολογική αρχή. Τα δ-διμερή έχουν ειδικούς επίτοπους και αυτό έδωσε το έναυσμα στις εκάστοτε εταιρίες να παράγουν μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία ανιχνεύουν και μετρούν την ποσότητα τους στο δείγμα του ασθενούς. Γενικά για τα δ-διμερή υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι προσδιορισμού και αυτοί που χρησιμοποιούνται στα διαγνωστικά εργαστήρια είναι η ανοσοσυγκόλλυση με λάτεξ, η ανοσοδιήθηση, ο ανοσοφθορισμός, η αιμοσυγκόλλυση, η θολοσιμετρία, η Elisa, η ELFA (Elisa με φθορισμό, στο μηχάνημα VIDAS της Merieux). Επιπλέον άλλη

μια τεχνική για να πραγματοποιηθεί η εργαστηριακή διάγνωση των δ-διμερών είναι αυτή της ανοσοχρωματογραφίας. (11,12,15)

Κατά την διάρκεια τη ινωδόλυσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, προκύπτουν διάφορα κλάσματα, τα οποία, με την συνεχιζόμενη δράση της πλασμίνης έχουν την τάση να σχηματίζουν τα τελικά προϊόντα αποδομής του ινώδους που είναι τα Ε μονομερή και τα δ-διμερή. Τα δ-διμερή ανιχνεύονται με εργαστηριακές δοκιμές. Οπότε τα παράγωγα του ινώδους στο ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα που περιέχουν δ-διμερή είναι μια ένδειξη ότι υπάρχει ινωδόλυση. Μετρώντας τα δ-διμερή γίνεται αξιολόγηση της ινωδολυτικής ενεργοποίησης και ενδοαγγειακής θρόμβωσης.

Σήμερα υπάρχουν στην αγορά αντιδραστήρια, που ανιχνεύουν τόσο τα προϊόντα αποδομής του ινωδογόνου όσο και του ινώδους. Δηλαδή τα Ε μονομερή προκύπτουν σαν τελικά προϊόντα διάσπασης ινωδογόνου και ινώδους. Επιπλέον υπάρχουν και αντιδραστήρια που είναι εξειδικευμένα να ανιχνεύουν μόνο τα δ-διμερή, που είναι τα προϊόντα αποδομής του ινώδους. (10)

#### Αυξημένα επίπεδα διαλυτού ινώδους

Η έκτη και προτελευταία παράμετρος οπού θα ήταν χρήσιμο να διερευνηθεί είναι τα αυξημένα επίπεδα διαλυτού ινώδους. Κάτω από παθολογικές συνθήκες, κατά την διαδικασία της δράσης της θρομβίνης στο ινωδογόνο και το ινώδες, κάποια μονομερή δεν πολυμερίζονται αλλά έχουν την τάση να σχηματίζουν συμπλέγματα, τόσο με το ινωδογόνο του πλάσματος όσο και με τα προϊόντα αποδομής του ινώδους και του ινωδογόνου.(FDPs). Αυτά τα συμπλέγματα που προκύπτουν αποτελούν το διαλυτό ινώδες και είναι γνωστά ως μονομερή του ινώδους ή ως διαλυτά μονομερή του ινώδους. Ειδικότερα πολύ χρήσιμη και αξιόλογη εργαστηριακή εξέταση αποτελεί η διερεύνηση των επιπέδων του διαλυτού ινώδους στο περιφερικό αίμα. Διότι σε περίπτωση που βρεθούν αυξημένα επίπεδα, αυτό από μόνο του μπορεί να επιβεβαιώσει την ύπαρξη της ΔΕΠ. Δυστυχώς πρόκειται για μια δαπανηρή εξέταση και όλα τα εργαστήρια δεν μπορούν να την πραγματοποιήσουν λόγω του κόστους της. Σε αντίθεση με την χαμηλή ειδικότητα της εξέτασης, η ευαισθησία της μέτρησης του διαλυτού ινώδους στο αίμα

έχει από 90% μέχρι και 100% ευαισθησία.(4)

### Τεχνικές μέτρησης

Τα αυξημένα επίπεδα διαλυτού ινώδους μπορούν να ανιχνευθούν με τεχνικές μέτρησης όπως είναι η δοκιμασία διάλυσης με θειϊκή πρωταμίνη και η δοκιμασία πηκτώματος με αιθανόλη. Όμως οι τεχνικές αυτές έχουν χαμηλή ειδικότητα και συχνά ψευδώς χαμηλά ή αρνητικά αποτελέσματα. Για αυτούς τους λόγους έχουν περιορισμένη αξία.

### Μείωση επιπέδων αντιθρομβίνης (AT)

Η έβδομη και τελευταία παράμετρος όπου καλό θα ήταν να ελέγχεται για την διάγνωση της ΔΕΠ είναι η μείωση των επιπέδων αντιθρομβίνης, εξαιτίας της αυξημένης κατανάλωσης. Όσον αφορά της εργαστηριακές εξετάσεις που προαναφέρθηκαν πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές έχουν υψηλή ευαισθησία, αλλά δεν έχουν υψηλή ειδικότητα, για αυτόν τον λόγο θα πρέπει να γίνονται στον εκάστοτε ασθενή μετρήσεις ανά συχνά χρονικά διαστήματα. Ωστόσο για την μεγαλύτερη ασφάλεια της διάγνωσης της ΔΕΠ υπάρχουν και άλλες εξετάσεις που θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν και θα αναφερθούν παρακάτω. (4)

Μια δαπανηρή εργαστηριακή εξέταση, που λόγω του μεγάλου κόστους της, μόνο ορισμένα εργαστήρια μπορούν να την πραγματοποιήσουν είναι *τα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης*. Αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη για την διάγνωση της ΔΕΠ, διότι τα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης αυξάνονται κατά την ΔΕΠ. Ακόμα αυτή η εργαστηριακή εξέταση μπορεί να δείξει σε τι βαθμό βρίσκεται η ενδοθηλιακή βλάβη και το ποσοστό κινδύνου εμφάνισης πολυοργανικής ανεπάρκειας. Όταν έχουμε σαν αποτέλεσμα της εργαστηριακής διερεύνησης αυξημένα επίπεδα θρομβομονουλίνης, αυτό

αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης για την ΔΕΠ. (4)

### Τεχνικές μέτρησης

Για να πραγματοποιηθεί η μέτρηση των φυσικών ανασταλτών της πήξης και πιο ειδικά της αντιθρομβίνης που ανήκει σε αυτήν την ομάδα, υπάρχουν διάφορες μέθοδοι. Ειδικότερα υπάρχουν μέθοδοι που μετρούν την δραστικότητα του μορίου και μέθοδοι που μετρούν την ποσότητα των ανασταλτών, όπως είναι για παράδειγμα η ανοσοενζυμική μέθοδος Elisa. Οι μέθοδοι που είναι λειτουργικές και αποφέρουν καλύτερα αποτελέσματα είναι ηηκτολογικές και χρωματογραφικές. Η ιδιότητα που έχει το μόριο της αντιθρομβίνης χρησιμοποιείται σε χρωματογραφικές μεθόδους καθώς δρα σε συνθετικά χρωμογόνα υποστρώματα και προκαλεί την παραγωγή χρωστικής παρανιτρο-ανιλίνης (pNA), η ένταση του χρώματος της οποίας θα είναι ανάλογη με την ποσότητα της αντιθρομβίνης στο δείγμα. (15)

Χρήσιμο είναι να αναφερθεί ότι τα επίπεδα της αντιθρομβίνης δεν μπορούν να καθοριστούν από βασικές ηηκτολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, όπως για παράδειγμα ο χρόνος προθρομβίνης, καθώς μια διαταραχή στην αντιθρομβίνη δεν επηρεάζει τις δοκιμασίες αυτές. Για τον λόγο αυτό οι προσδιορισμοί που θα χρησιμοποιηθούν στο εργαστήριο ώστε να μετρηθεί η αντιθρομβίνη είναι ανοσολογικοί, οι οποίοι θα ανιχνεύσουν ή όχι την παρουσία του μορίου, και λειτουργικοί, οι οποίοι αντανακλούν την δράση της ενεργού ουσίας. (16)

Ο εργαστηριακός έλεγχος των δ-διμερών και του διαλυτού ινώδους στην εργαστηριακή έρευνα προσδιορίζουν την υπερπηκτική δραστηριότητα σε προθρομβωτικό στάδιο. Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι παράμετροι που μπορούν να συμβάλουν με αξιόλογο τρόπο στην εργαστηριακή έρευνα. Οι παράμετροι αυτοί είναι *τα ινωδοπεπτίδια Α (FPA), τα θραύσματα 1 και 2 της προθρομβίνης ( F1&2) και τα συμπλέγματα θρομβίνης – αντιθρομβίνης (TAT).* (4)

Στο εργαστήριο για να προσδιοριστούν οι παραπάνω παράμετροι χρησιμοποιούνται διάφοροι μέθοδοι είτε ραδιοανοσολογικοί είτε ανοσοενζυμικοί με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η αύξηση των επιπέδων FPA στην ΔΕΠ οφείλεται στην υπέρμετρη παραγωγή θρομβίνης, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μερική αποδόμηση του ινωδογόνου και την απελευθέρωση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Όταν έχουμε αυξημένα επίπεδα F1&2 αυτό σημαίνει αυξημένη παραγωγή του παράγοντα Xa. Τέλος, ο μεγάλος αριθμός των συμπλεγμάτων TAT έχει συμβεί λόγω της υπέρμετρης παραγωγής θρομβίνης. (4)

### Θρομβοελαστογραφία

Η μέθοδος αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hartner το 1948, όμως εξαιτίας κάποιων δυσκολιών η κλινική εφαρμογή της παρέμεινε περιορισμένη για 60 χρόνια. Είναι μια μέθοδος ικανή να αξιολογήσει συνολικά τις ικανότητες της πήξης, συμπεριλαμβάνοντας την λειτουργική κατάσταση των αιμοπεταλίων, του καταρράκτη της πήξης και της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Με λίγα λόγια πραγματοποιείται η λειτουργία της αιμόστασης συνολικά. Πρόκειται για μια γραφική αναπαράσταση των ιξωδο-ελαστικών αλλαγών που εμφανίζονται στο αίμα κατά την διαδικασία της πήξης *in vitro*. Επίσης προσφέρει την μοναδική δυνατότητα εκτίμησης από την έναρξη, τον σχηματισμό και μέχρι την σταθερότητα του θρόμβου. Ακόμα ελέγχεται ο ρυθμός πολυμερισμού της ινικής, η δύναμη που διαθέτει ο θρόμβος και η λύση του. Η αιτία για να παραπεμφθεί η εξέταση αυτή είναι όταν χρήζει άμεσης ανάγκης να γίνει η εκτίμηση μιας πιθανής αιτίας αιμορραγίας κατά την διάρκεια ή μετά από μια μεγάλη χειρουργική επέμβαση, όπως για παράδειγμα καρδιοπνευμονικό *bypass*. Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα ή τα αποτελέσματα της εξέτασης είναι μη φυσιολογικά αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε ποιοτικό ή ποσοτικό ελάττωμα των αιμοπεταλίων, των παραγόντων πήξης ή και των ινωδολυτικών παραγόντων. Ειδικότερα για ασθενείς που κάνουν μεταγγίσεις παραγόντων αίματος τα αποτελέσματα αυτά είναι χρήσιμα για την καθοδήγηση της

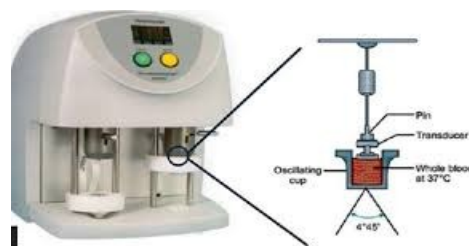


διαχείρισής τους. (13,15)

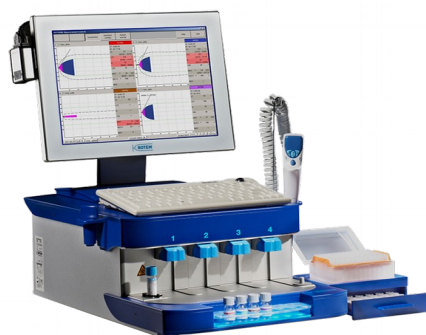
Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως οι εξετάσεις όπως PT και aPTT καθώς και η μέτρηση των αιμοπεταλίων, έχουν την ικανότητα να υποδείξουν τον κίνδυνο αιμορραγίας για τον ασθενή, όμως δεν είναι σε θέση να αναδείξουν αν ο ασθενής έχει κίνδυνο για θρόμβωση ή όχι. Συνεπώς δεν παρέχουν πληροφορίες για την ποιότητα ή σταθερότητα του θρόμβου. Η θρομβοελαστογραφία σαν μέθοδος έχει μεγάλη αξία καθώς μπορεί να αναδείξει την φυσική υπόσταση των διαταραχών, με το να χρησιμοποιεί τις γλοιοελαστικές ιδιότητες του ολικού αίματος. Πιο συγκεκριμένα μπορεί να αποδείξει αν ο ασθενής κινδυνεύει να έχει την τάση για αιμορραγία, υπερπηκτικότητα ή ινωδόλυση. Είναι μια ανάλυση real time της καμπύλης δημιουργίας του θρόμβου, ενώ ταυτόχρονα μπορούν τα αποτελέσματα της μεθόδου και η κλινική κατάσταση του ασθενή να συσχετιστούν. Υπάρχουν διάφορα είδη θρομβοελαστογράφων στο εμπόριο τα οποία λειτουργούν με τον δικό τους τρόπο το κάθε ένα, για παράδειγμα υπάρχει ο θρομβοελαστογράφος TEG, η περιστροφική θρομβοελαστογραφία ROTEM και ο αναλυτής Sonoclot. (14,23)

Για τους αναλυτές TEG και ROTEM η αρχή μεθόδου είναι απλή. Κατά την έναρξη της μεθόδου τοποθετείται μια σταγόνα ολικό αίμα επάνω σε μια θερμαινόμενη κυβέττα σε θερμοκρασία 37C, μέσα στην κυβέττα βυθίζεται μια ακίδα και γίνεται η πρόσθεση των ενεργοποιητών πήξης. Στον θρομβοελαστογράφο TEG, η περιστροφή την κυβέτας πραγματοποιείται κατά και αντίθετα από την φορά του ρολογιού. Κατά την διάρκεια σχηματισμού του θρόμβου η κίνηση της κυβέτας μεταδίδεται στην ακίδα και μετατρέπεται σε ηλεκτρικό σήμα. Όλο αυτό θα δώσει σαν αποτέλεσμα μια γραφική παράσταση. Σε αντίθεση με την περιστροφική θρομβοελαστογραφία ROTEM, η ακίδα περιστρέφεται ενώ η κυβέττα είναι αυτή που παραμένει σταθερή. Κατά την διάρκεια σχηματισμού του πηγματος μειώνεται η ταχύτητα της περιστροφής της ακίδας και η μείωση της ταχύτητας ανιχνεύεται από ένα οπτικό-ανιχνευτικό σύστημα (μετρώντας την γωνία διαθλάσεως μιας φωτεινής δέσμης), και έχει σαν αποτέλεσμα να δώσει μια γραφική παράσταση. Όσον αφορά την γραφική παράσταση αυτή αντανακλά τις διαφορετικές φάσεις που πέρασε στην δοκιμασία της αιμόστασης το δείγμα και επίσης γίνεται ικανή η ποιοτική εκτίμηση του κάθε σταδίου. (15,23)

Από τα αποτελέσματα των γραφικών παραστάσεων αντλούνται κάποιες πληροφορίες σχετικά με την αύξηση ή μείωση των παραγόντων της πήξης, το ελαττωμένο ή αυξημένο ινωδογόνο, την μειωμένη ή αυξημένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και τέλος δίνονται πληροφορίες για την ινωδόλυση. (15,23)

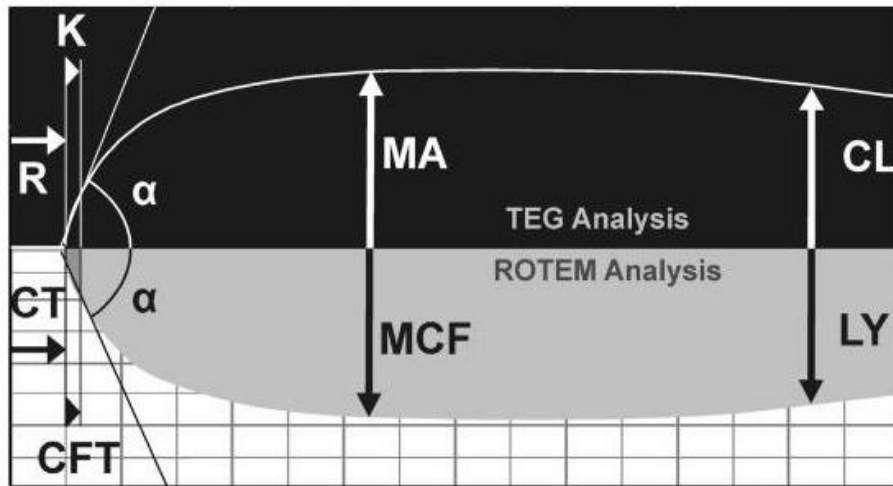


Εικόνα 10. Θρομβοελαστογραφία TEG



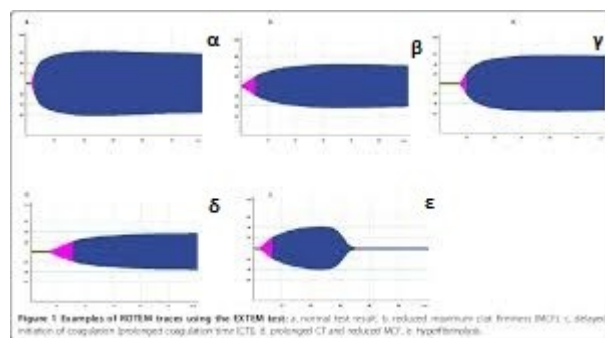
Εικόνα 11. Περιστροφική Θρομβοελαστομετρία ROTEM

Τα διάφορα γραφήματα που υποδεικνύουν πιθανή διαταραχή πήκτικότητας, προκύπτουν όπως το παρακάτω. (14)



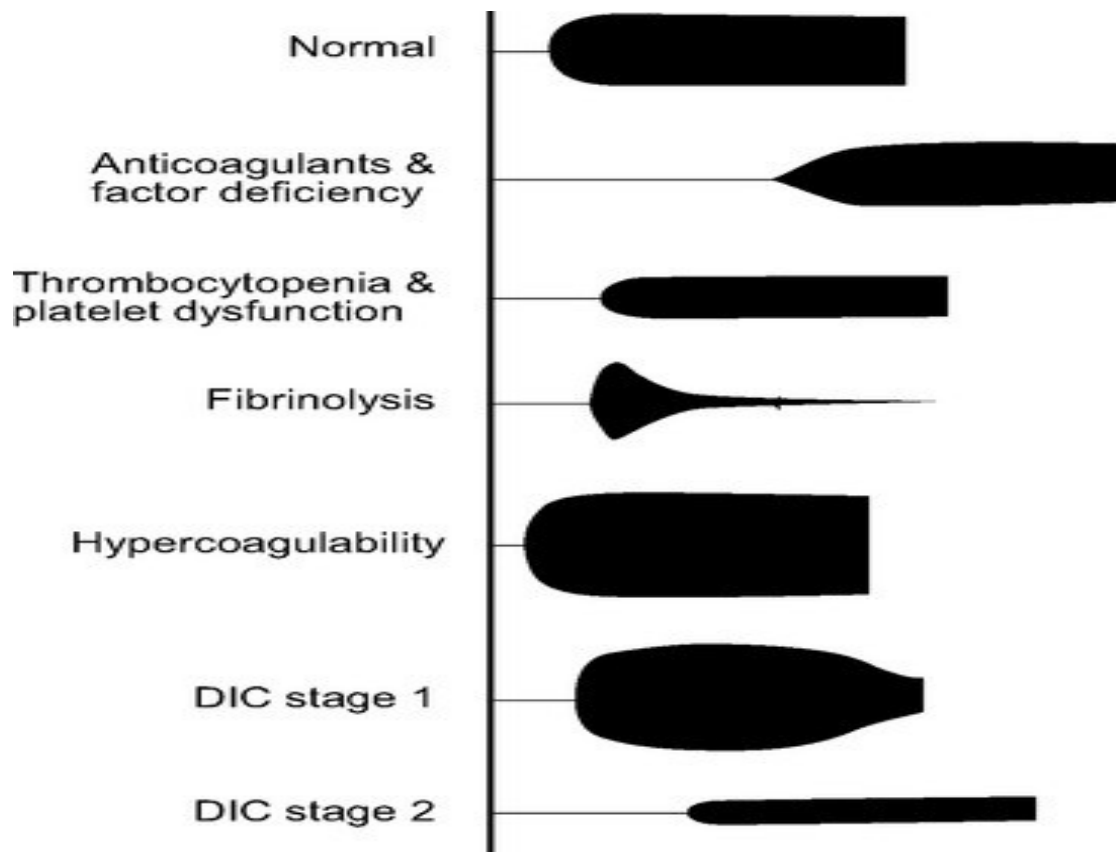
Εικόνα 12. Οπτική αναπαράσταση της αιμόστασης με TEG και ROTEM

Επίσης ακόμα ένα παράδειγμα από τα αποτελέσματα της θρομβοελαστογραφίας ROTEM που μπορεί να είναι τα παρακάτω:



Εικόνα 13. Γραφική Αναπαράσταση Θρομβοελαστογραφίας

- α) Φυσιολογικό ίχνος
- β) Ελάττωση της μέγιστης ισχύος του θρόμβου
- γ) Καθυστέρηση στην έναρξη σχηματισμού θρόμβου
- δ) Καθυστέρηση στην έναρξη σχηματισμού θρόμβου και ελάττωση της μέγιστης ισχύος του θρόμβου
- ε) Ινωδόλυση (21)



Εικόνα 14. Αποτελέσματα θρομβοελαστογραφίας σε ΔΕΠ

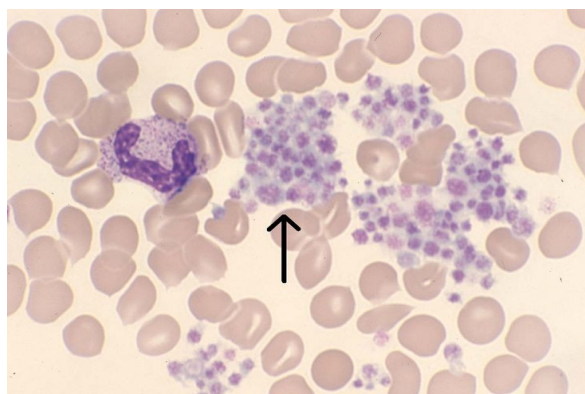
Επίχρισμα περιφερικού αίματος

Αναπόσπαστο κομμάτι της διάγνωσης για ΔΕΠ είναι και το επίχρισμα περιφερικού αίματος, το οποίο παρατηρείται στο μικροσκόπιο. Στο επίχρισμα ο γιατρός θα παρατηρήσει στο μικροσκόπιο τις μεταβολές που παθαίνουν τα κύτταρα του περιφερικού αίματος, δηλαδή τα αιμοπετάλια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα λευκά αιμοσφαίρια.

*Αιμοπετάλια*

Παρατηρώντας τα αιμοπετάλια μπορεί να ανευρεθούν αρκετοί αιμοπεταλιακοί σωροί. Αυτοί κάνουν την εμφάνισή τους μαζί με την αγγειοσύσπαση σαν ένα αποτέλεσμα ουσιών των οποίων απελευθέρωσαν τα αιμοπετάλια μετά την ενεργοποίησή τους. Τέτοιες ουσίες είναι οι αμίνες, τα νουκλεοτίδια, οι θρομβοξάνες και οι κινάσες. Μετά από λίγο χρονικό διάστημα οι μικροθρόμβοι αντικαθίστανται από θρόμβους ινικής.

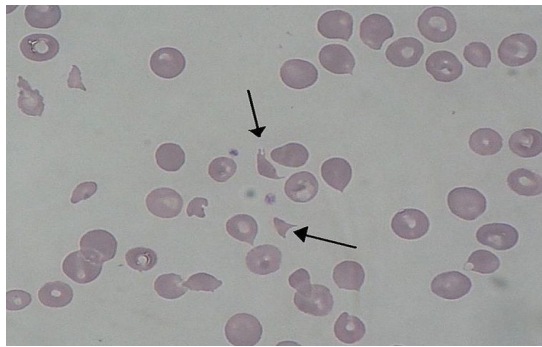
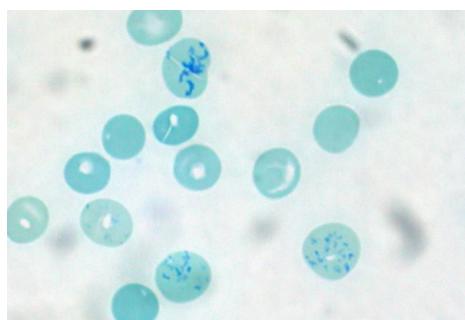
Επίσης ένα ακόμα χαρακτηριστικό εύρημα είναι η θρομβοπενία στο περιφερικό επίχρισμα. Το 98% των ασθενών της ΔΕΠ εμφανίζει θρομβοπενία. Τέλος, όσον αφορά τα αιμοπετάλια, ανευρίσκονται στο επίχρισμα είναι τα μεγάλα μεγέθους αιμοπετάλια, που αυτό είναι ένα στοιχείο της αυξημένης παραγωγής νέων αιμοπεταλίων. (5,21)



*Εικόνα 15. Συσσωματώματα – platelet agregats*

*Ερυθρά αιμοσφαίρια*

Ακόμα στο περιφερικό επίχρισμα εκτός από τις αλλαγές των αιμοπεταλίων, παρατηρούνται και μεταβολές στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι μισοί ασθενείς με ΔΕΠ εμφανίζουν στο επίχρισμα περιφερικού αίματος σχιστοκύτταρα. Όμως επειδή αυτό το εργαστηριακό εύρημα το εμφανίζει μόνο το 50% των ασθενών, αν λείπουν τα σχιστοκύτταρα από το επίχρισμα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, κάτι τέτοιο δεν είναι απαγορευτικό σημάδι για την διάγνωση της ΔΕΠ. Επίσης ασθενείς με ΔΕΠ παρουσιάζουν και δικτυοερυθροκυττάρωση.(5,21)

*Εικόνα 16. Σχιστοκύτταρα**Εικόνα 17. Δικτυοερυθροκύτταρα*

*Λευκά αιμοσφαίρια*

Οι περισσότεροι ασθενείς στην ΔΕΠ παρουσιάζουν λευκοκυττάρωση με αναστροφή τύπου. (5,21)

### 3.9. Διαγνωστικά κριτήρια

Για να πραγματοποιηθεί η διάγνωση της ήδη υπάρχουσας ΔΕΠ, αυτή θα πρέπει να στηρίζεται σε τέσσερα βασικά κριτήρια. Πρώτο κριτήριο αποτελούν οι χρόνοι που ελέγχουν την αιμόσταση συνολικά. Βασικό κριτήριο εδώ είναι να γίνει η ανίχνευση της προθρομβωτικής δραστηριότητας. Αυτή χαρακτηρίζεται με τα αυξημένα επίπεδα στα τμήματα της προθρομβίνης 1 και 2 στο αίμα, στα ινωπεπτίδια Α και Β, στο σύμπλεγμα θρομβίνης-αντιθρομβίνης, στην διαλυτή θρομβίνη, καθώς και στον μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων. Το δεύτερο κριτήριο που είναι ικανό να φέρει την διάγνωση της ΔΕΠ είναι η ανίχνευση ινωδολυτικής δραστηριότητας. Αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί με την μέτρηση των προϊόντων αποδομής ινώδους των δ-διμερων, τα οποία σε ΔΕΠ είναι φανερά αυξημένα. Επίσης σε αυξημένα επίπεδα θα βρεθεί και το σύμπλεγμα πλασμίνης-α2-αντιπλασμίνης του διαλυτού ινώδους. Το τρίτο κριτήριο είναι η φανερή κατανάλωση του αναστολέα της πήξης. Αυτό εμφανίζεται με την αύξηση του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης και του συμπλέγματος πλασμίνης-α2-αντιπλασμίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Φυσικά μετά από αυτό θα ακολουθήσει η ελάττωση της δραστηριότητας της αντιθρομβίνης και της α2-αντιπλασμίνης. Το τέταρτο και τελευταίο κριτήριο για την διάγνωση της ΔΕΠ, που είναι και το σοβαρότερο, είναι η δυσλειτουργία και βλάβη των ζωτικών οργάνων. Αυτό μπορεί να γίνει αντιληπτό με εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας όπως είναι η γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) και η κρεατινίνη του ορού που βρίσκονται αυξημένες. Βέβαια στην κλινική διάγνωση τις περισσότερες φορές θα συνυπάρχουν διάχυτες αιμορραγίες και διάχυτες θρομβώσεις. (7)

### 3.10. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση είναι μια διαγνωστική διαδικασία που γίνεται με σκοπό να αποκλείσουμε παθήσεις με παρόμοια συμπτώματα, ώστε να καταλήξουμε στην διάγνωση που επικρατεί. Επομένως η διαφορική διάγνωση για την ΔΕΠ είναι πρέπον να γίνεται ανάμεσα σε ίδιες περίπου καταστάσεις, δηλαδή καταστάσεις που ο μηχανισμός της πήξης συμμετέχει και αναφέρονται παρακάτω.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Διαφορική διάγνωση ανάμεσα στην ΔΕΠ και την ηπατική ανεπάρκεια είναι χρήσιμο να γίνεται, διότι αυτή ο νόσος συνοδεύεται από ελάττωση της παραγωγής των παραγόντων της πήξης και των ανασταλτών τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η κλινική εικόνα της ηπατικής ανεπάρκειας να μοιάζει με ΔΕΠ. (4)

#### Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΠΠ)

Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση γιατί τα συμπτώματα της νόσου ταιριάζουν με αυτά της ΔΕΠ. Στην θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα παρατηρούμε μια εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη κατά την οποία έχουμε ενεργοποίηση και συσσώρευση των ΑΜΠ. Όμως το σύστημα των παραγόντων της πήξης δεν φαίνεται να επηρεάζεται. (4)

#### Θρομβωτική θρομβοπενική μετά από ΧΜΘ ή μετά από μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων(4)

#### Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα στα πλαίσια λοίμωξης από τον ιό HIV(4)

#### Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Σε αυτήν την πάθηση έχουμε συμπτώματα θρομβοπενίας χωρίς



μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. Επιπλέον έχουμε την μεγάλη ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. (4)

#### Θρομβοπενία από ηπαρίνη

Αυτή η πάθηση συμβαίνει μετά την χορήγηση ηπαρίνης και οφείλεται στην παραγωγή των αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον του συμπλέγματος της ηπαρίνης και του PFA (αιμοπεταλιακός παράγοντας 4). Υπάρχει περίπτωση να συνοδεύεται από θρόμβωση, όμως το PT, το APTT και το ινωδογόνο είναι σε φυσιολογικά επίπεδα. Επίσης η κλινική εικόνα του ασθενή είναι πιο ήπια, απ ότι αν είχε ΔΕΠ. (4)

### **3.11. Θεραπεία**

Η θεραπεία της ΔΕΠ αποσκοπεί στη διατήρηση του όγκου του αίματος, στη διόρθωση των διαταραχών της αιμόστασης με αντικατάσταση των παραγόντων πήξης, στην πρόληψη μη αναστρέψιμων βλαβών σε ζωτικά όργανα και στην καρδιακή και αναπνευστική υποστήριξη όταν απειλείται η ζωή του ασθενούς. (5)

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, σημαντικό και πρωταρχικό ρόλο παίζει η αντιμετώπιση της ασθένειας που αποτελεί τον εκλυτικό παράγοντα του φαινομένου. Επίσης θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου, της αρτηριακής πίεσης και την μεταφορά οξυγόνου στο αίμα. Σε περιπτώσεις που υπάρχει εκτεταμένη αιμορραγία ή πριν από επεμβάσεις που είναι επείγουσες, μπορεί να χορηγηθεί φρέσκο πλάσμα, ώστε να διατηρηθεί ακέροσιος ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Δεν ενδείκνυνται αντινωδολυτικά φάρμακα. Η χρήση της ηπαρίνης όπως αναφέρεται και εκτενέστερα παρακάτω, περιορίζεται σε περιπτώσεις που κυριαρχούν θρομβωτικά φαινόμενα. (17)

#### Θεραπεία κεραυνοβόλας ΔΕΠ

Πολύ συχνά η θεραπεία για την κεραυνοβόλο ΔΕΠ δεν είναι επιτυχής, καθώς,

επίσης η θεραπεία της κεραυνοβόλου ΔΕΠ έκτος από δύσκολη είναι και αμφιλεγόμενη. Γενικότερα υπάρχουν λίγα στοιχεία δημοσιευμένα, τα οποία θα μπορούσαν να μας δώσουν πληροφορίες για την θεραπεία της ΔΕΠ, την θνησιμότητα, την θνητότητα και την επιβίωση των ασθενών. Η ΔΕΠ διαθέτει μεγάλη ετερογένεια ως προς τις υποκείμενες ασθένειες που προκάλεσαν την πυροδότηση της, και για αυτόν τον λόγο δεν είναι καθόλου εύκολο να βρεθεί μια κοινή θεραπεία για όλους τους ασθενείς. Για παράδειγμα μια θεραπευτική αγωγή που εφαρμόστηκε σε μια συγκεκριμένη περίπτωση, δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστεί και σε άλλες περιπτώσεις διαφορετικής αιτιολογίας και με τελείως διαφορετικό βαθμό αιμορραγιών και θρομβώσεων. Κατά συνέπεια η εξατομικευση της θεραπευτικής αγωγής είναι ζωτικής σημασίας και σημαντική για την θεραπεία του ασθενή. Σε αυτό το σημείο χρήσιμο είναι να αναφερθεί ότι οι γιατροί έχουν μια διαφωνία στην χρήση της ηπαρίνης στην κεραυνοβόλο ΔΕΠ, επίσης και στην μικρού βαθμού αντιρροπούμενη, διότι δεν υπάρχει κάποιο δημοσίευμα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η ηπαρίνη σε έναν ασθενή της ΔΕΠ. Ωστόσο υπάρχουν και πολλοί γιατροί-θεραπευτές οι οποίοι είναι υπέρμαχοι της θεραπείας με ηπαρίνη, ακόμα και αν μην υπάρχει κάποιο δημοσίευμα σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα αυτής της θεραπείας. (5,7)

Στόχος της εξατομικευμένης θεραπείας θα πρέπει να είναι ο έλεγχος της ανοιχτής αιμορραγικής πληγής ή απότοκης χειρουργικής επέμβασης. Ενώ παράλληλα θα πρέπει να αξιολογείται η πηκτική ικανότητα του οργανισμού του ασθενή για την αποτελεσματική επίτευξη και επίσχεση της αιμορραγίας στα σημεία των νυγμών για τις φλεβοκεντήσεις.(5)

Μια σωστή θεραπεία έχει τέσσερα βασικά στοιχεία. Πρώτο στοιχείο είναι η αντιμετώπιση του shock, δηλαδή η καταπολέμηση της γενεσιουργού αιτίας, με την επίτευξη της οποίας θα σταματήσει η ενδαγγειακή πήξη. Αυτό μπορεί να γίνει εφικτό με την ικανοποιητική αποκατάσταση της κυκλοφορίας, παράλληλα με την διατήρηση της

αρτηριακής πίεσης και περιφερικής οξυγόνωσης, σε συνδυασμό με την καταπολέμηση της οξέωσης και την διατήρηση το φυσιολογικού ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών. Ακόμα σημαντική είναι η αντιμετώπιση των μικροβιακών αιτίων, με κατάλληλες αγωγές, και η θεραπεία της υποκείμενης ασθένειας. Δεύτερο στοιχείο είναι να θεραπευτεί η θρομβωτική διάθεση. Πιο συγκεκριμένα χρήζει άμεσης αντιμετώπισης η διαδικασία της εξέλιξης της ενδαγγειακής πήξης και πρέπει να περιοριστεί ο σχηματισμός μικρών θρόμβων. Επιπλέον είναι πρόβλημα να καθοριστεί γρήγορα να οι συνθήκες επιτρέπουν την θεραπεία με ηπαρίνη. Τρίτο στοιχείο είναι να αποκατασταθούν οι παράγοντες πήξης που λείπουν ή καταναλώθηκαν. Και τέλος, τέταρτο στοιχείο είναι η αντιμετώπιση της ινωδολυσης. (5,7)

#### Θεραπεία της μικρού βαθμού ή αντιτροποπούμενης ΔΕΠ

Η θεραπεία αυτής της κατάστασης είναι πολύ διαφορετική από εκείνη της κεραυνοβόλου ΔΕΠ. Οι ασθενείς στην κεραυνοβόλο ΔΕΠ υποφέρουν από αιμορραγίες οι οποίες απειλούν την ζωή τους, όμως παρουσιάζουν αιμορραγίες και τοπικές ή διάχυτες ή εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις ή θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Για την καταλυτική θεραπεία της αντιτροποπούμενης ΔΕΠ θα πρέπει να αντιμετωπιστεί η υποκείμενη κύρια ασθένεια. Υπάρχει περίπτωση με την αντιμετώπιση της κύριας ασθένειας να διακοπεί η πρόοδος της ενδαγγειακής πήξης και να βελτιωθούν οι αιμορραγίες και οι θρομβώσεις. Αν εκτός απ όλα αυτά οι αιμορραγίες και οι θρομβώσεις συνεχίζονται, τότε πρέπει να αποφασιστεί η χορήγηση αντιπηκτικών με σκοπό να σταματήσει η διαδικασία της ενδαγγειακής πήξης. (5)

#### Θεραπεία για την χρόνια ΔΕΠ

Σε περίπτωση που η χρόνια ΔΕΠ δεν φαίνεται να διατρέχει άμεσο κίνδυνο για αιμορραγική επιπλοκή ή ραγδαία κυκλοφορική ανεπάρκεια θα πρέπει να αποφεύγεται κάποιο θεραπευτικό μέτρο. Ωστόσο ζωτικής σημασίας είναι η προσεκτική κλινική και εργαστηριακή επίβλεψη του αρρώστου, με σκοπό την διατήρηση της υπάρχουσας

κατάστασης σταθερή. Οι προσπάθειες αποβλέπουν στην καλύτερη βελτίωση της νόσου που διευκολύνει και συντηρεί την χρόνια ΔΕΠ. (5)

Συμπερασματικά, η θεραπεία για να αντιμετωπιστεί το σύνδρομο της ΔΕΠ αποτελεί ένα δύσκολο έργο για τον θεράποντα ιατρό, καθώς για να πραγματοποιηθεί η θεραπεία του ασθενή απαιτείται ο συντονισμός και η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων στο νοσοκομείο με κατάλληλα εξειδικευμένες μονάδες και σχετική εμπειρία(7)

## 4. Επίλογος

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε μια βιβλιογραφική έρευνα με σκοπό την μελέτη της φυσιολογικής αιμόστασης του αίματος και έπειτα την διερεύνηση μιας διαταραχής της αιμόστασης, την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Η εργασία αυτή εκτός από την ανάλυση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης παρουσιάζει την εργαστηριακή διάγνωση του φαινομένου αυτού, καθώς αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι των καθηκόντων των τεχνολόγων ιατρικών εργαστηρίων.

Για να μελετήσουμε μια διαταραχή της αιμόστασης θα πρέπει πρώτα να κατανοήσουμε την φυσιολογία της αιμόστασης και πως λειτουργεί ο καταρράκτης της πήξης. Για τον λόγο αυτό στην αρχή της εργασίας γίνεται αναφορά τόσο στην πρωτογενή και δευτερογενή αιμόσταση, όσο κι στην προσπάθεια του οργανισμού μας να διατηρήσει μια αιμοστατική ισορροπία, αποτρέποντας και την αιμορραγία και την θρόμβωση. Περνώντας λοιπόν στο θέμα της εργασίας, που είναι μια διαταραχή της πήξης του αίματος, δίνετε ένας ορισμός της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης σύμφωνα με την Διεθνή Κοινότητα Θρόμβωσης και Αιμόστασης. Οπότε στην ερώτηση "τι είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη;" μια απάντηση θα μπορούσε να είναι: είναι ένα πολύπλοκο παθολογικό φαινόμενο της διαταραχής της αιμόστασης, όπου παρατηρείται διαταραχή στην ισορροπία της. Το φαινόμενο αυτό εκδηλώνεται με την δημιουργία και εμφάνιση

θρόμβων στην κυκλοφορία για να καταλήξει, αφοί καταναλωθούν οι παράγοντες πήξης, σε αιμορραγικές εκδηλώσεις. Το φαινόμενο αυτό δεν αποτελεί νόσο αλλά επιπλοκή άλλων νοσημάτων. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη διακρίνεται σε τέσσερις κατηγορίες, την υπεροξεία ή κεραυνοβόλο, την οξεία, την μικρού βαθμού αντιρροπούμενη και την χρόνια ή λανθάνουσα μορφή ΔΕΠ. Στην εργασία επίσης αναφέρονται, τόσο η παθοφυσιολογία του φαινομένου, όσο και οι παράγοντες οι οποίοι είναι ικανοί να προκαλέσουν την πυροδότηση του. Επιπρόσθετα, γίνεται αναφορά με ποιους τρόπους η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη αναπτύσσεται και οι τέσσερις φάσεις του παθογενετικού μηχανισμού της. Όπως κάθε νόσος ή ασθένεια εκδηλώνεται με χαρακτηριστική κλινική εικόνα, έτσι και το φαινόμενο της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης έχει την δική του κλινική εικόνα ανάλογα με την μορφή του (αντιρροπούμενη ,οξεία, μικρού βαθμού αντιρροπούμενη, χρόνια ΔΕΠ) τα χαρακτηριστικά της οποίας αναφέρονται μέσα στην εργασία. Ένα σημαντικό κομμάτι της εργασίας είναι η εργαστηριακή διάγνωση του φαινομένου, εκεί αναφέρονται τα εργαστηριακά ευρήματα για την διάγνωση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, τεχνικές με τις οποίες πραγματοποιούνται οι μετρήσεις των παραμέτρων, και τα ευρήματα στην μικροσκοπική εξέταση περιφερικού αίματος. Τέλος, η εργασία ολοκληρώνεται με την διάγνωση και θεραπεία των ασθενών που αναλαμβάνει ο θεράπων ιατρός του εκάστοτε ασθενή.

Εν κατακλείδι, το αντικείμενο της εργασίας δηλαδή ο μηχανισμός της αιμόστασης και μια διαταραχή της, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, σαν θέματα έχουν το δικό τους ενδιαφέρον το κάθε ένα ξεχωριστά. Ως τεχνολόγοι ιατρικών εργαστηρίων σημαντικό είναι να γνωρίζουμε τα μέσα και τους τρόπους με τους οποίους γίνεται η εργαστηριακή διάγνωση του φαινομένου, καθώς θα είναι ένα από τα καθήκοντα που θα πρέπει να φέρουμε εις πέρας στο διαγνωστικό εργαστήριο.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. J.C.E. Underwood and S.S. Cross, Γενική και Συστηματική Παθολογική Ανατομική, Πέμπτη Έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2011.
2. Schulze, H., Shivdasani, R.A. Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost*, 2005
3. Furie, B., Furie, B.C. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*, 2008
4. Α. Περδίου, Δ. Συμεωνίδης, Κ. Σταθερού, Α. Κουσουλάκου, Επιστημονικά Χρονικά, Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη: Παθοφυσιολογία, Διάγνωση, Αντιμετώπιση και η σχέση την κύηση και τον καρκίνο Αιματολογικό Εργαστήριο και 2 Β' Παθολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», Τομος 23, Τευχος 1-2018
5. Παντελης Ε. Μαρκής, Αιμόσταση-Παθολογία, Δεκεμβριος 1996
6. Φώτης Παπαϊωάννου, Λοιμώδη-Μεταδοτικά νοσήματα, Μαΐστρος, 2015
7. Ι. Θανασάς, Ο. Κούκουρα, Γ. Κουμαντάκης, Στ. Σηφάκης, Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη στην εγκυμοσύνη και την λοχεία, Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2008
8. Μαρία Γιαννακάκη, Αιμόλυση, Μικροβιολογικό Εργαστήριο & Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων ΓΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ", 2016
9. Λειβαδίτης Κωνσταντίνος, Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, 2011
10. Παπαθανασίου Αναστάσιος, D-διμερή (D-dimers), [ioanninamed.gr](http://ioanninamed.gr), 2018
11. GP Getein Biotechnology co, Ltd, One Step Test για D-Dimer (Κολλοειδής χρυσός) Για in vitro Διαγνωστική Χρήση
12. GP Getein Biotechnology co, Ltd, D-Dimer Fast Test Kit (Δοκιμασία Ανοσοφθορισμού)
13. Διαταραχές αιμόστασης, Εργαστηριακές εξετάσεις, Lab Tests Online GR, 2014

14. Εφορακόπουλος Φώτιος, Αγγούρας Δημήτριος, Διπλωματική εργασία "Διαταραχές της αιμόστασης στην καρδιοχειρουργική", Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2015-2016
15. Βαγδατλή Ελένη, Εργαστηριακή Αιματολογία, Νεοπλασίες του Αίματος Αιμόσταση Έλεγχος Ποιότητας, εκδ. Αλτιντζή, 2016
16. Σκαφίδα Σπυρ. Μαρία, Διπλωματική Εργασία: Μελέτη της αντιρρομβίνης III σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, 2004
17. Respiratory Kallipos, Διαχείριση Ασθενών με Διαταραχές Αιμόστασης
18. Μούγιου Αθηνά, Μικροαγγειοπαθητικές Αιμολυτικές Αναιμίες και Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη, 2015
19. Σ. Χανιωτάκη, Ε. Παπακωνσταντίνου, Ε. Σκουρμπούτη, Π. Γεωργούτσου, Α. Λάβδα, Κ. Σαφιολέας, Χ. Μάντη, Η συμβολή του αιματολογικού εργαστηρίου στην αντιμετώπιση του πολυτραυματία, Athens Medical Society, 2008
20. Τσοτσόλης Νικόλαος, Πήξη II Ενεργοποίηση της Πήξης στους Βαρέως Πάσχοντες Ασθενείς, Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη, Θέματα Αναιθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής
21. Ανθή Γάφου, Αξιολόγηση δοκιμασιών πήξης και συσχέτιση με κλινικές καταστάσεις, ΝΥ Αιμοδοσίας ΓΟΝΚ "Οι Άγιοι Ανάργυροι"
22. Χριστόπουλος Ι. Παναγιώτης, Θρόμβωση, Αιμορραγία, Ιατρική των μεταγγίσεων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική σχολή, 2009-2010
23. Ε.Ι. Μερκούρη, Θρομβοελαστογραφία, Θρομβοελαστομετρία, Αναλυτές Λειτουργικότητας Αιμοπεταλίων, Πρότυπο Εργαστήριο Θρομβώσεων και Αιμορραγικών Διαθέσεων, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών - Κλινική Ψυχικού