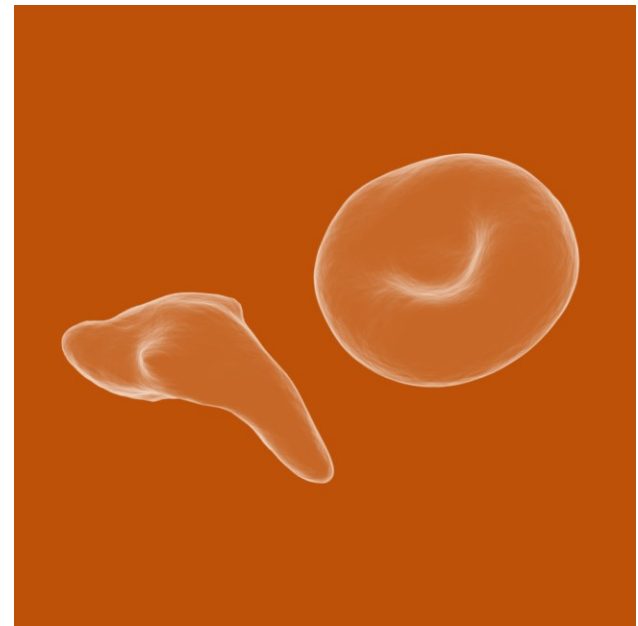




Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια Και Ενδαγγειακή πήξη

Ευγενία Βερίγου
Αιματολόγος

Επικουρική Επιμελήτρια Αιματολογικού τμήματος ΠΓΝΠ

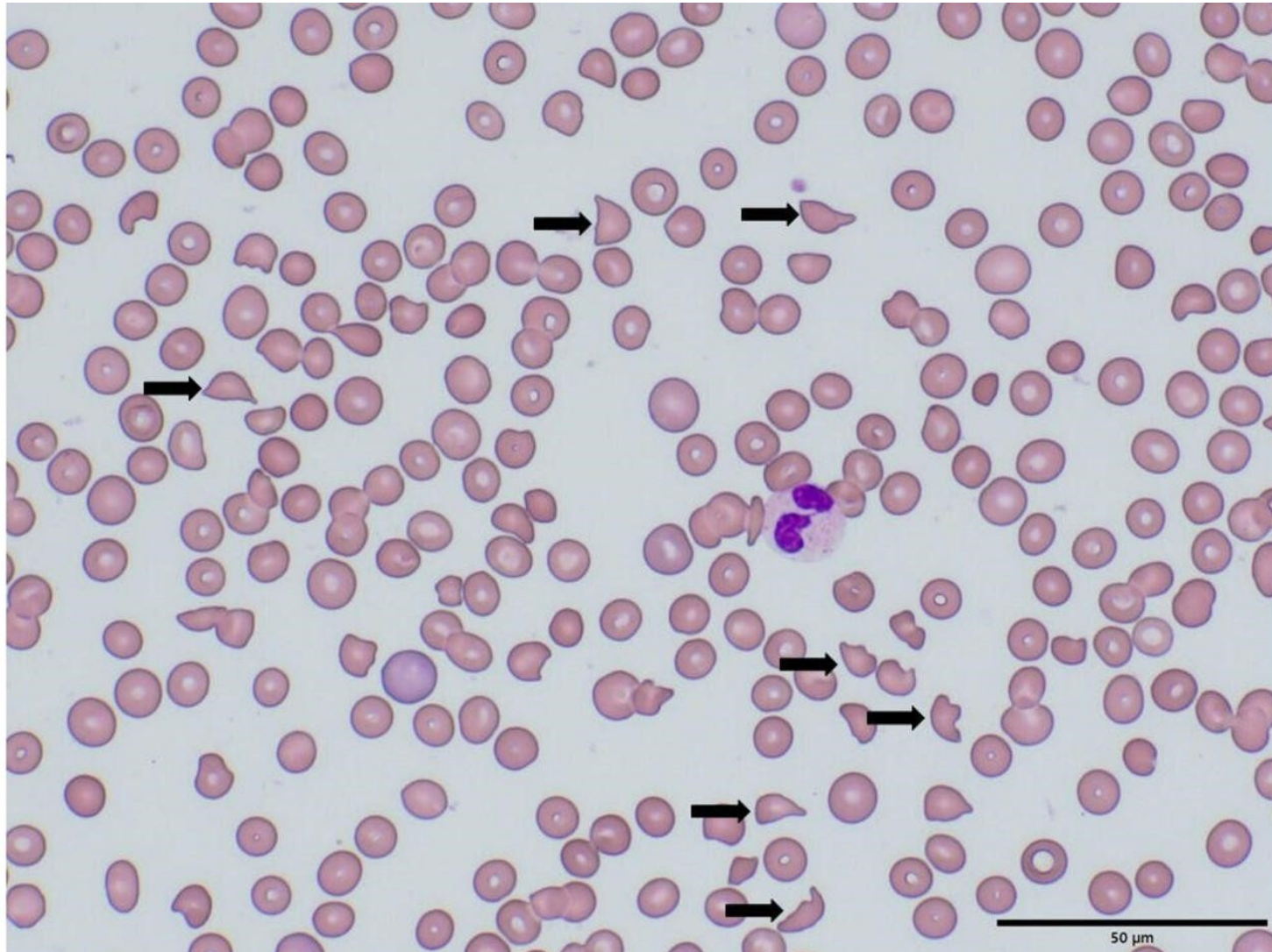


Μικροαγγειοπαθητικές Αιμολυτικές Αναιμίες



- Ετερογενής ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από συστηματική απόφραξη των αρτηριολίων και τριχοειδών της μικροκυκλοφορίας από αιμοπεταλιακούς θρόμβους με αποτέλεσμα την ισχαιμία ζωτικών οργάνων
- Μακροαγγειοπαθητική ονομάζεται η αναιμία όταν το αίτιο είναι η καταστροφή ερυθρών κατά την διέλευσή τους από μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή ανευρύσματα

Κύριο εύρημα: κατακερματισμένα ερυθρά, ως σχιστοκύτταρα ή κρανοκύτταρα





**Θρομβωτική
μικροαγγειοπάθεια
(ΘΜΑ / ΤΜΑ)**

Ενδοθηλιακή βλάβη



**Μικροαγγειοπαθητική
αιμολυτική αναιμία
(coombs αρν.)**

+

**θρόμβωση και
θρομβοπενία (από
κατανάλωση)**

+

**ποικίλου βαθμού
προσβολή οργάνων**

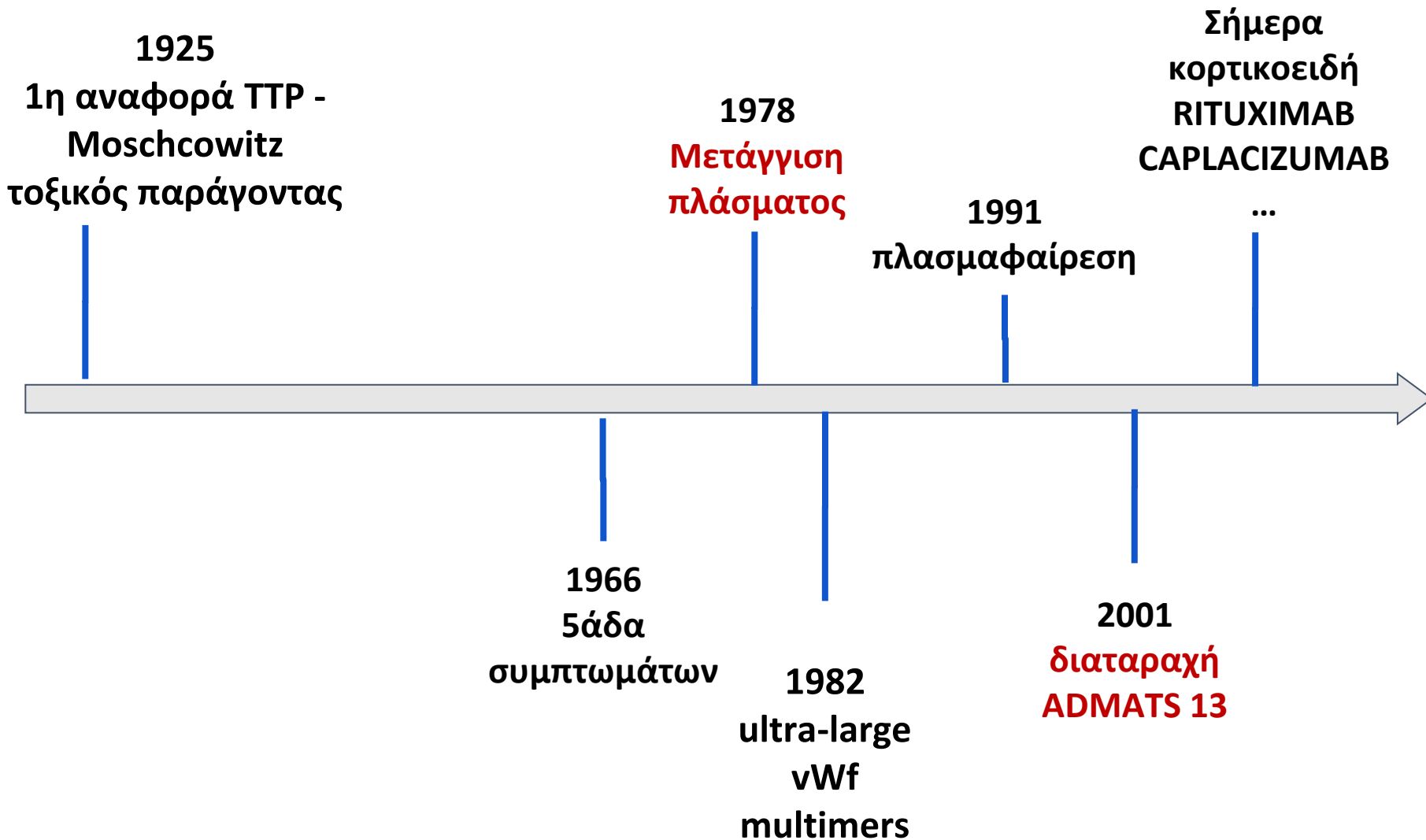
Κύριοι τύποι ΜΑΑ

- **Θρομβωτική θρομβο(κυττο)πενική πορφύρα**
- **Σύνδρομο HUS**
- **Σοβαρή ΔΕΠ**
- Προεκλαμψία/HELLP
- Αιμόλυση από βλάβη καρδιακής βαλβίδος
- Κακοήθης υπέρταση
- Καρκίνος
- Αγγειίτιδες όπως σε SLE, σληρόδερμα
- Φάρμακα (κυκλοσπορίνη)

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)

- Σπάνιο νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από **μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και δημιουργία μικροθρόμβων**
- Μεγάλη θνητότητα (έως και 20%)
- Νέες θεραπευτικές επιλογές, σε συνδυασμό με τις ήδη υπάρχουσες, βελτιώνουν την έκβαση

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (ΤΤΡ)





Παθογένεση:

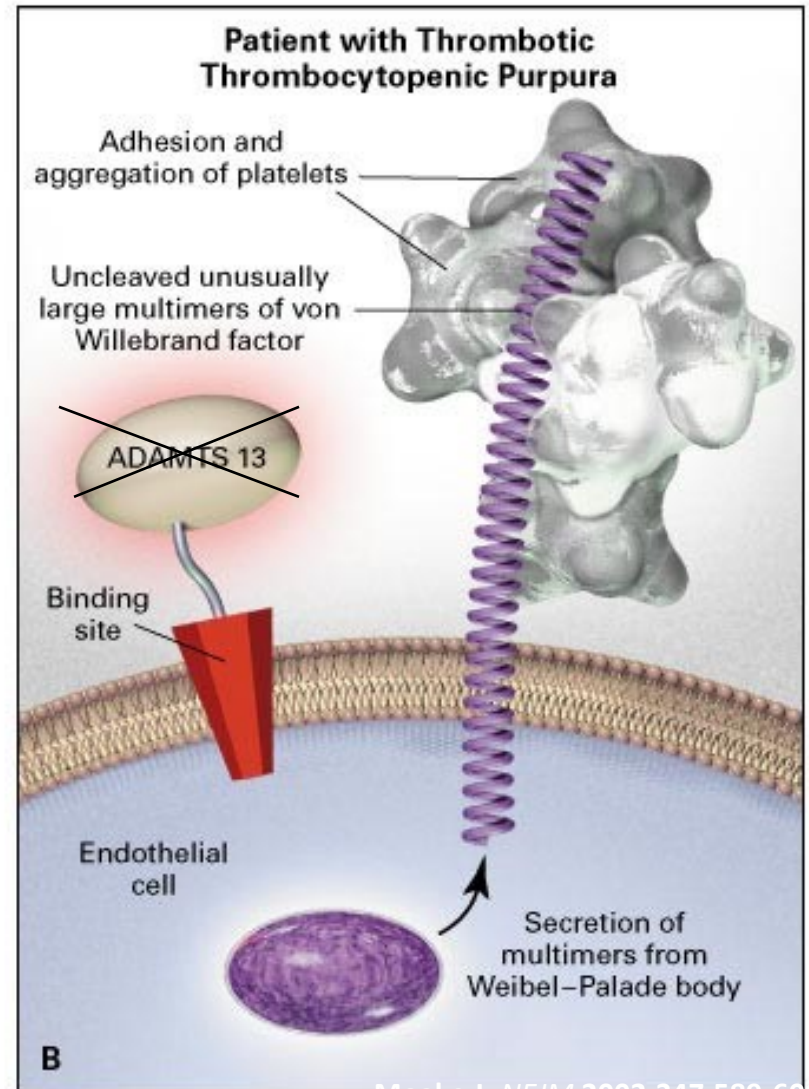
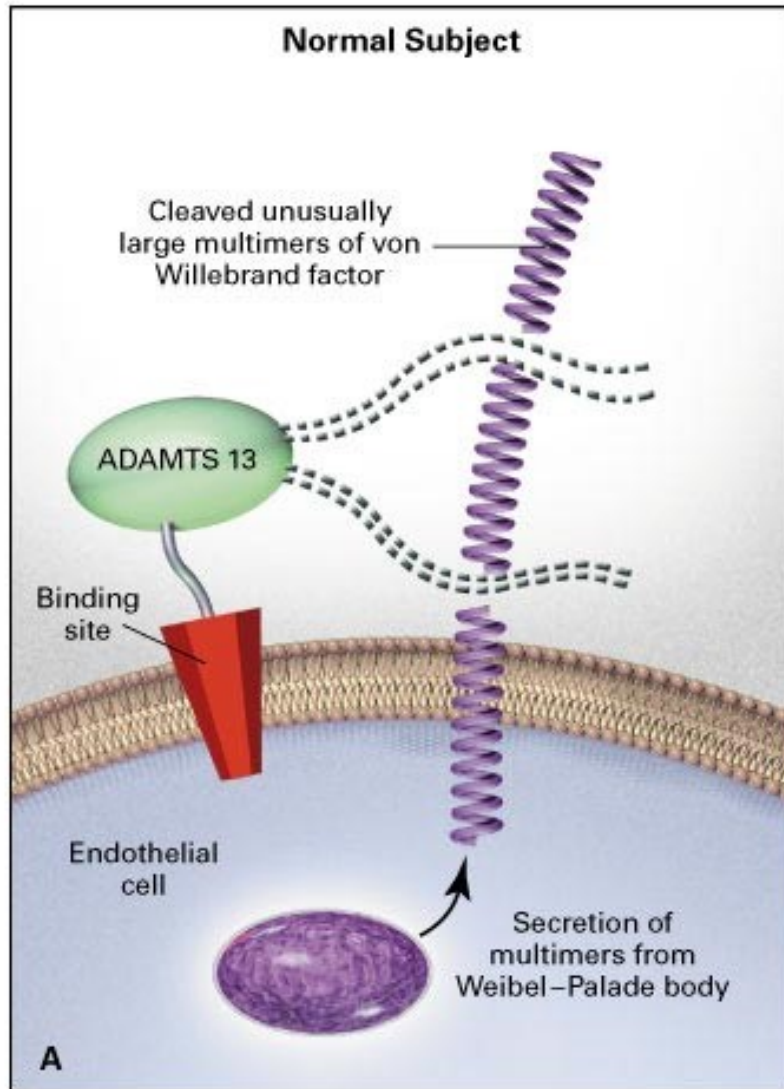
vonWillebrand
Factor
+
ADAMTS13

- Σύνθεση από ενδοθηλιακά και μεγακαρυοκύτταρα
- Μονομερή 280kDa συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς
- Αποθήκευση σε αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά ως πολυμερή πολύ μεγάλου μοριακού βάρους (ULVWF) με πολύ υψηλή συγγένεια με PLT
- Έκκριση στην κυκλοφορία ως ULVWF
- Μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 διασπά σε μικρά, λιγότερο ενεργά πολυμερή σε sec σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης

ADAMTS13 και TTP

- Ο vWf που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα **διασπάται σε μικρότερα τμήματα από την μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13** ώστε να μειωθεί η θρομβογόνος ικανότητά του.
- Στην TTP η **έλλειψη ADAMTS13** έχει σαν αποτέλεσμα την παραμονή των UL-VWFMs, τα οποία προκαλούν την **συγκόλληση των PLTs**
- Η δημιουργία των θρόμβων **εμποδίζει την κυκλοφορία εντός των μικρών αγγείων** με επακόλουθο την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων αιμόλυσης και ισχαιμίας (νευρολογικές εκδηλώσεις, κοιλιακό άλγος κλπ)

ADAMTS13 και TTP



Επιδημιολογία

- 5 περιπτώσεις ανά εκατομ/έτος
- Μέση ηλικία 30-40 έτη
- Γυναίκες-άνδρες 3:1
- Μαύροι 9:1
- Επίκτητη/Σποραδική και συγγενής/οικογενής μορφή (<6% οικογενείς)

Εκλυτικό γεγονός:(ενδοθηλιακή βλάβη ή ενεργοποίηση)

- Κύηση , χειρουργείο, λοιμώξεις, παγκρεατίτιδα
- μέσω IL-8, TNF-α κλπ
- Θνητότης > 90% χωρίς πλασμαφαίρεση, 10-20% με σύγχρονη θεραπεία

Κατάταξη TTP

- **Συγγενής TTP (cTTP):** Upshaw-Schulman syndrome: βαριά έλλειψη ADAMTS13 (<10%) λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο ADAMTS13 χωρίς τη παρουσία αντισωμάτων για τον ADAMTS13
- Νεογνά με θρομβοπενία, υπερχολερυθριναιμία, και σχιστοκύτταρα
- Παιδια και ενήλικες με γνωστό ιστορικό στην οικογένεια
- Πολύ σπάνιο -100 περιστατικά σε όλο το κόσμο
- 50% εμφανίζεται τα πρώτα 5 χρόνια, οι άλλοι μεταξύ 20-40χρ. —> ***Η έλλειψη της ADAMTS13 φαίνεται ότι δεν είναι ικανή από μόνη της να εκδηλώσει το νόσημα στην cTTP και iTTP***

Κατάταξη ΤΤΡ

Επίκτητη ΤΤΡ (Immune-mediated): Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής

- **Πρωτοπαθής:** Χωρίς κάποιο αιτιολογικό παράγοντα, παρουσία ADAMTS13 αυτοαντισωμάτων, και δραστικότητα ADAMTS13 < 5-10%
- **Δευτεροπαθής:** Υπάρχει παράγοντας που προδιαθέτει για την εμφάνιση: SLE, HIV, CMV, κύηση, φάρμακα. Η δραστικότητα του ADAMTS13 <10% και παρουσία ADAMTS13 αυτοαντισωμάτων επιβεβαιώνουν τη διάγνωση

Εκδηλώσεις TTP

The Pentad of TTP



Πυρετός $<39^{\circ}\text{C}$, χωρίς ρίγος

Νεφρικές: Αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια (ήπια), ΟΝΑ σε HUS

Νευρολογικές: κεφαλαλγία, σύγχυση, σπασμοί, κώμα. Συνήθως όχι εστιακή σημειολογία, συνήθως διακύμανση, πτώση επιπέδου συνείδησης, κώμα κακό προγνωστικό

Χαμηλά αιμοπετάλια: Πετέχειες, αιμορραγίες βλεννογόνων, λόγω κατανάλωσης PLT

Αναιμία: Ίκτερος, ωχρότητα, καταβολή

Κλινική εικόνα: επιπλοκές

Ισχαιμία οργάνων και ιστών λόγω μικροθρόμβων

Όργανα-στόχοι: εγκέφαλος, νεφροί, καρδιά, πάγκρεας, σπλήνας, επινεφρίδια, ΓΕΣ (οπισθοστ άλγος, κοιλιακό άλγος)

Αιμορραγίες

Επιπλοκές θεραπείας (πλασμαφαίρεσης, ανοσοκαταστολής, αναστολέα vWf)

ΔΕΠ: σπάνια

Πολυοργανική ανεπάρκεια-θάνατος

Διάγνωση

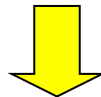
- **Μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση (ΜΑΑ)**

- αμ Coombs (-)
- Σχιστοκύτταρα
- ↑ LDH, έμμεση χολερυθρίνη

- PT, aPTT φυσ

- **Θρομβοπενία (συχνά $<20,000/\mu\text{L}$)**

- ± Κλινική εικόνα
- Απουσία εμφανούς αιτίας



έναρξη θεραπείας

Διάγνωση: ADAMTS13 και αντισώματα

- **ADAMTS13 <5%** - διαφοροδιαγνωστικό από HUS
- Δευτεροπαθής TTP: **ADAMTS13 συνήθως >10%**
- **Ανεπάρκεια ADAMTS13 μη ειδική:** και σε ασθενείς χωρίς TTP, (αλλά επίπεδα >5%)
 - ηπατοπάθεια, καρκίνος, χρόνια φλεγμονώδη και μεταβολικά νοσήματα, σήψη, ΔΕΠ, κύηση, νεογνά, μετεγχειρητικά
- **Αυτοαντισώματα ADAMTS13: IgG στο 80-90% των σποραδικών, προγνωστική αξία για υποτροπές**

Θεραπεία (σποραδική)

- Εγχύσεις FFP μόνο για αρχική επείγουσα αντιμετώπιση 30ml/kg/H(1^η μέρα)
- **Πλασμαφαίρεση ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ**
 - απομάκρυνση ULVWF
 - απομάκρυνση αυτοαντισωμάτων
 - αντικατάσταση μεταλλοπρωτεάσης

**ΌΧΙ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ**

πλήρης ύφεση στο 85%

αποτελεσματική και σε περιπτώσεις χωρίς σοβαρή ανεπάρκεια μεταλλοπρωτεάσης

Συμπληρωματική Θεραπεία

Κορτικοστεροειδή: όχι τυχαιοποιημένες, αλλά συνιστώνται

- σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση
- 1g MP iv x 3H και μετά 1mg/kg Pred έως ύφεση και tapering

Αντιαιμοπεταλιακά: ασπιρίνη 80mg όταν PLT >50,000

Αιμοκάθαρση

Φολικό, μεταγγίσεις RBC

PLT: μόνο σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία

Αντι-επιληπτικά: όχι προληπτικά

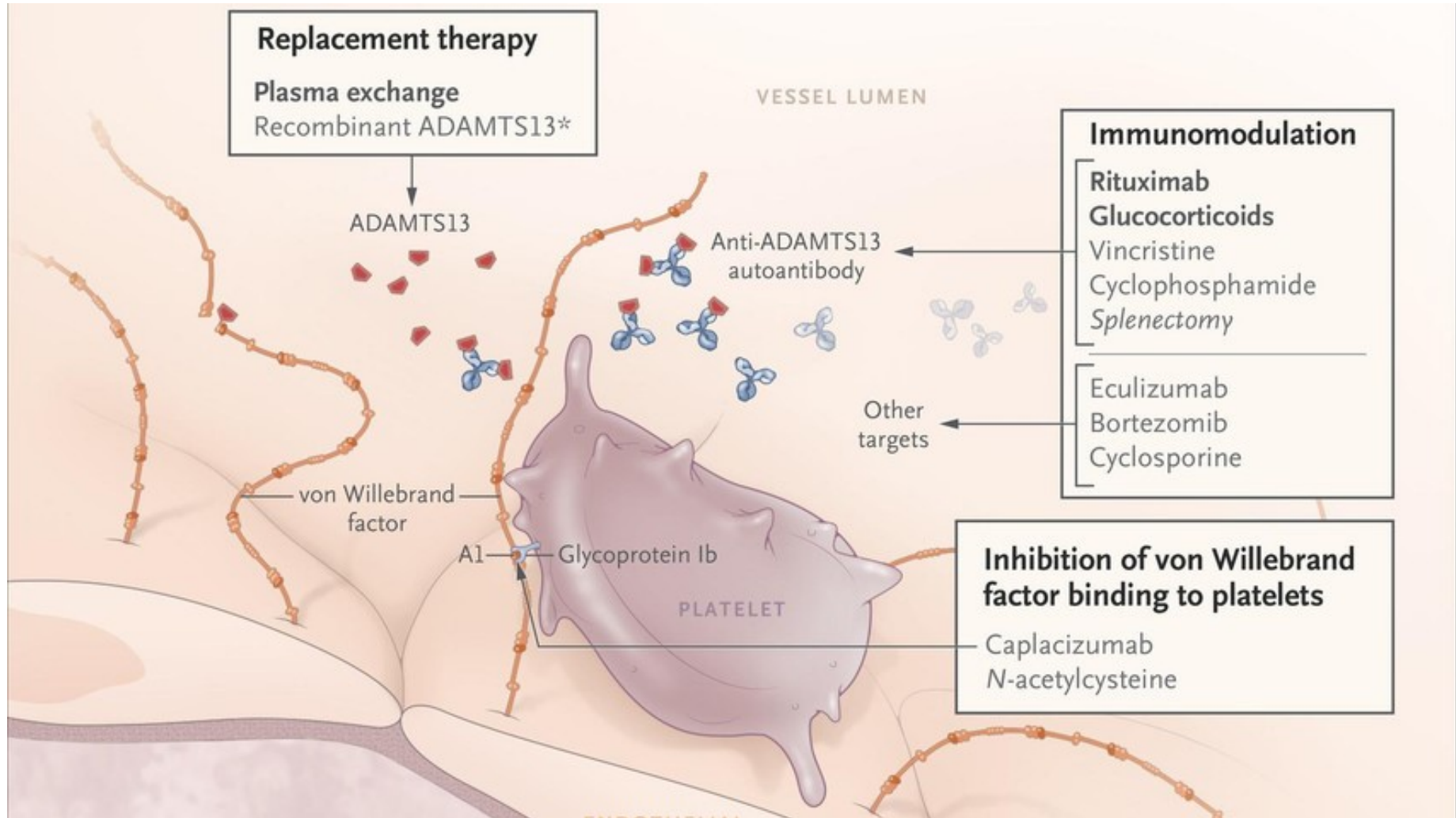
Αντιμετώπιση πιθανής λοίμωξης

Rituximab από την αρχή αν νευρ/κη ή καρδ/κη επιδεινωση

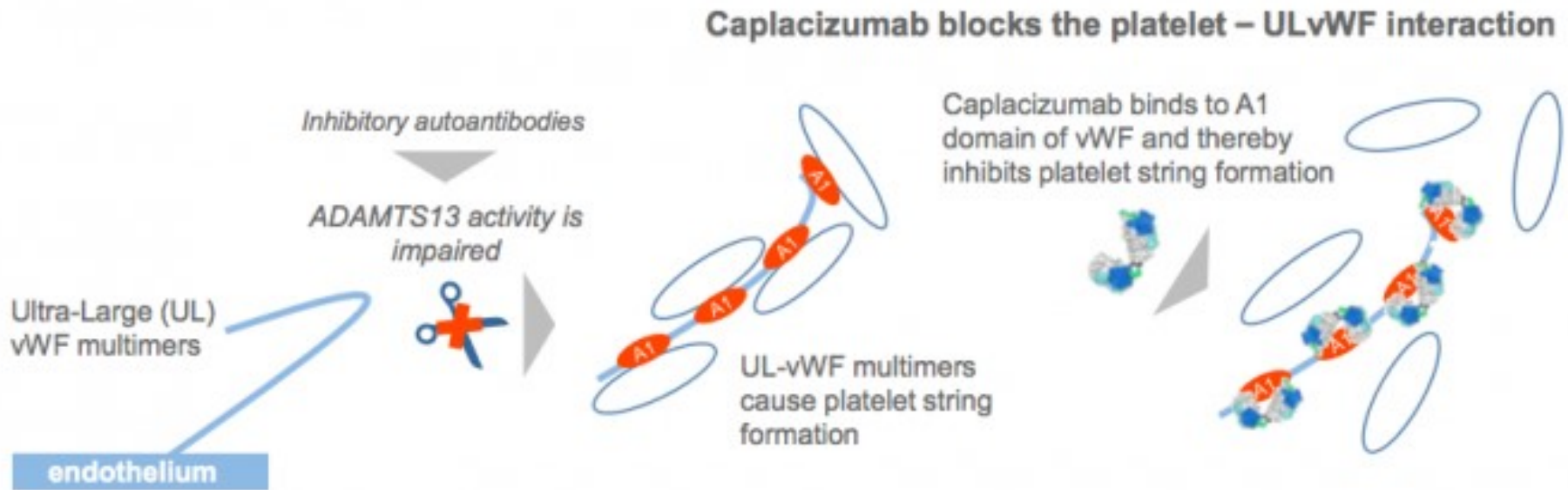
Θεραπεία: πλασμαφαίρεση

- **ΟΓΚΟΣ:** 1-1,5 όγκος πλάσματος (~40ml/kg)
[estimated plasma volume]EPV = [0.065 X wt(kg)] X [1-Hct]
 - Πρώτα υποχωρούν νευρολογικά, μετά LDH, PLT σε 7-10 μέρες
 - Η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αργεί
- **ΔΙΑΡΚΕΙΑ:** έως υποχώρηση νευρολογικών, PLT normal (>150,000/μL), με ανοδική Hb επί 2-3H (συνήθως 10 H έως 3 εβδ)
- **TAPERING : ΟΧΙ**

Θεραπεία: caplacizumab



Θεραπεία: caplacizumab



Ανθρωποποιημένο δισθενές νανόσωμα που αποτελείται από δύο πανομοιότυπα ανθρωποποιημένα δομικά στοιχεία (*PMP12A2hum1*), γενετικά συνδεδεμένα με έναν συνδέτη τριών αλανινών, που **στοχεύουν στην περιοχή A1 του παράγοντα von Willebrand και αναστέλλουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του παράγοντα von Willebrand και των αιμοπεταλίων**. Ως εκ τούτου, η καπλασιζουμάμπη παρεμποδίζει την εξαιρετικά μεγάλη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τον παράγοντα von Willebrand, η οποία είναι χαρακτηριστική της *aTTP*.

Θεραπεία:
ανταπόκριση

Ύφεση = όχι ανάγκη ΠΑ για 30 μέρες

Παρόξυνση υπάρχοντος επεισοδίου
= υποτροπή θρομβοπενίας και ΜΑΑ
εντός 30 Η από διακοπή ΠΑ

Υποτροπή = υποτροπή θρομβοπενίας
και ΜΑΑ >30 Η από διακοπή ΠΑ λόγω
επίτευξης ύφεσης

Ανθεκτική = επιμονή θρομβοπενίας ή
επιδείνωση κλινικής εικόνας παρά
την ΠΑ

Θεραπεία: ανθεκτική ΤΤΡ

- **ΠΑ: εντατικοποίηση**
 - Διπλός όγκος ή 1+1 ημερησίως/12h
- **Προσθήκη κορτικοειδών** αν δεν είχαν χορηγηθεί, αύξηση δόσης
- **Rituximab (αντι-CD20):**
 - χορήγηση μετά από συνεδρία ΠΑ, ει δυνατόν 24h πριν την επόμενη
 - 375mg/m² qw για 4 δόσεις
- **Άλλα:** IVIg, βινγκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη: οχι μελέτες
- **Caplacizumab**

Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS)

μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση, θρομβοπενία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια

- 1. Τυπικό HUS** (D+HUS ή STEC-associated)
 - 2. Άτυπο HUS** (D-HUS) 5-10%,
συγγενείς και επίκτητες διαταραχές σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος
- ADAMTS13 >5%
 - Βλάβη ενδοθηλίου
 - Θρόμβοι αιμοπεταλίων-ινικής

Τυπικό HUS (επιδημικό)

- Συνήθως μετά από εντερική λοίμωξη από **Shiga-toxin producing bacteria**

Βακτηρίδια από μολυσμένα γαλακτοκομικά, κιμά (ασθένεια του χαμπουργκερ), λαχανικά, νερό, ελλιπές μαγείρεμα

- **E.coli O157:H7** (shigatoxins 1 and 2) και άλλα στελέχη
 - **Shigella dysenteriae serotype 1**
- **Συνήθως <3 ετών**, αλλά και σε ενήλικες
 - Επιδημία 2011 στη Γερμανία από E. coli O104:H4: κυρίως ενήλικες, 20% ανέπτυξαν HUS



Κλινική εικόνα

Επώαση 2-12 Η: διαρροϊκό σύνδρομο
μετατροπή σε αιματηρή διάρροια σε 1-2 Η

Έντονο κοιλιακό άλγος

Απουσία εμπυρέτου

Νεφροί: αιματουρία-λευκωματουρία έως
ολιγο-ανουρική νεφρική ανεπάρκεια που
απαιτεί διάλυση (>60%). Υπέρταση

ΚΝΣ: εγκεφαλικό οίδημα,
λευκοεγκεφαλοπαθεια, σπασμοί, κώμα,
χειρότερη πρόγνωση. 20%

Σπάνια: Καρδιακή δυσλειτουργία
ΓΕΣ: νέκρωση εντέρου, διάτρηση,
παγκρεατίτιδα



Διάγνωση

Κ/α κοπράνων για E.coli O157 και shiga toxin test (STEC)

- ακόμα και στα (-) για e.coli O157
- και σε παιδιά με ΘΜΑ χωρίς διάρροια

Λοιπά εργαστηριακά ευρήματα όπως σε TTP

ADAMTS13 >5%



Θεραπεία D+HUS

Αιμοκάθαρση,
αντιϋπερτασικά, ισοζύγιο
υγρών, διούρηση

Όχι αντιβιοτικά, αντι-
διαρροϊκά, ναρκωτικά,
αντιφλεγμονώδη
(επιδείνωση)

eculizumab (anti-C5) - Σε
σοβαρές περιπτώσεις



Πρόγνωση D+HUS

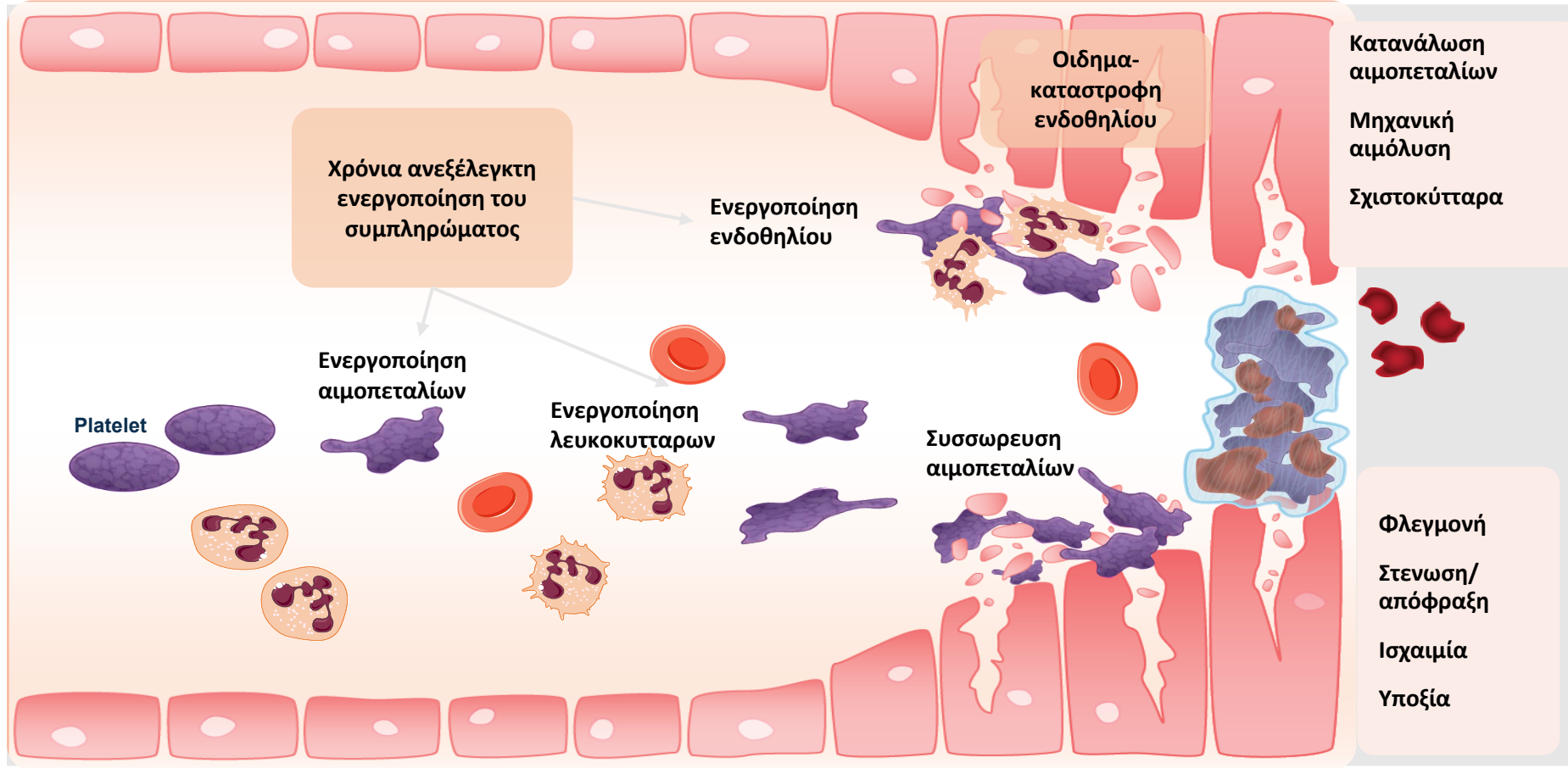
Συνήθως καλή σε παιδιά

ΟΝΑ και θάνατος: 12%

Σε ενήλικες >65 ετών
θνητότητα έως 90%

25% παραμένει κάποιου
βαθμού νεφρική
δυσλειτουργία

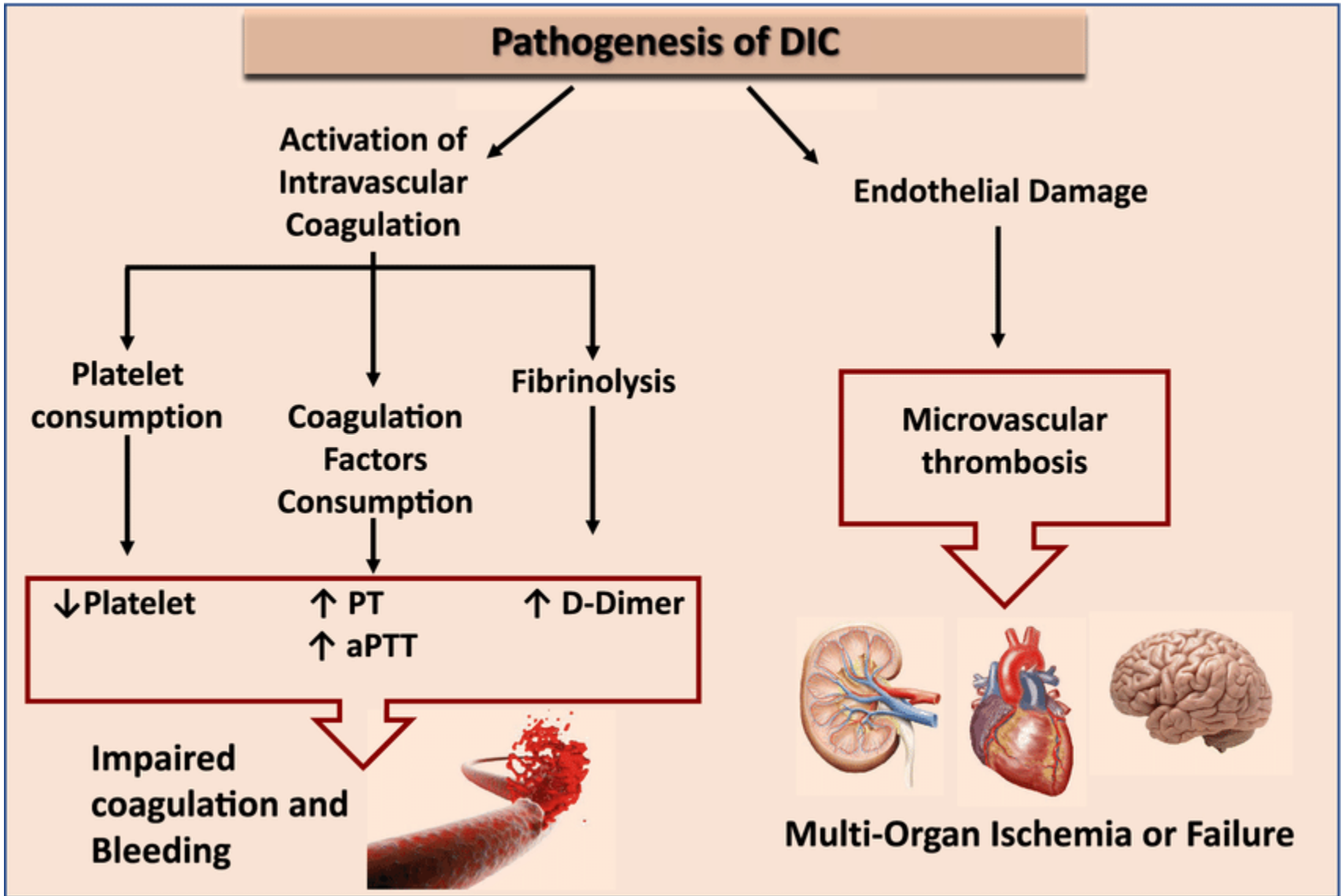
Άτυπο HUS: Χρόνια ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος προκαλεί ενεργοποίηση PLT, ενδοθηλίου και λευκοκυττάρων με αποτέλεσμα φλεγμονή, θρόμβωση και συστηματική απόφραξη μικρών αγγείων



Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC)

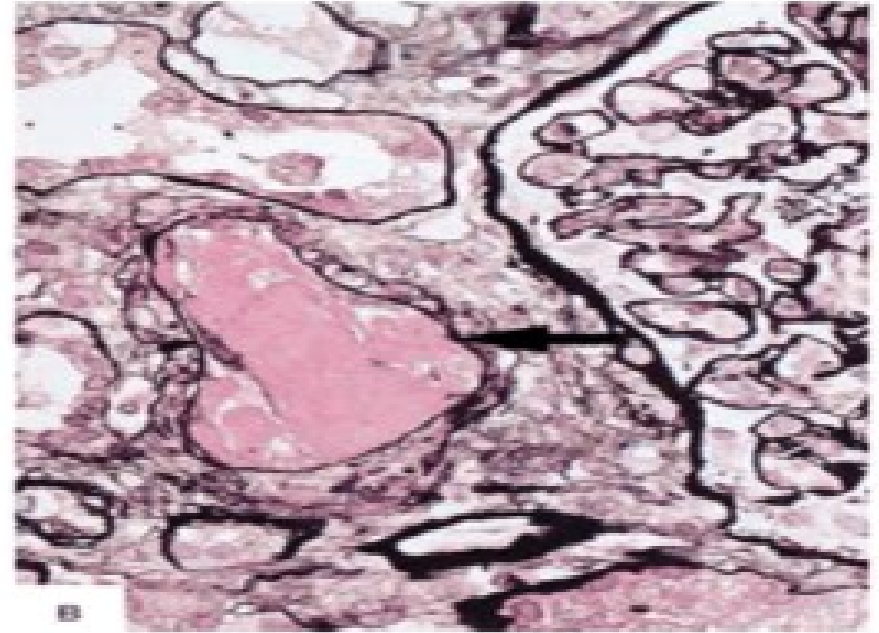
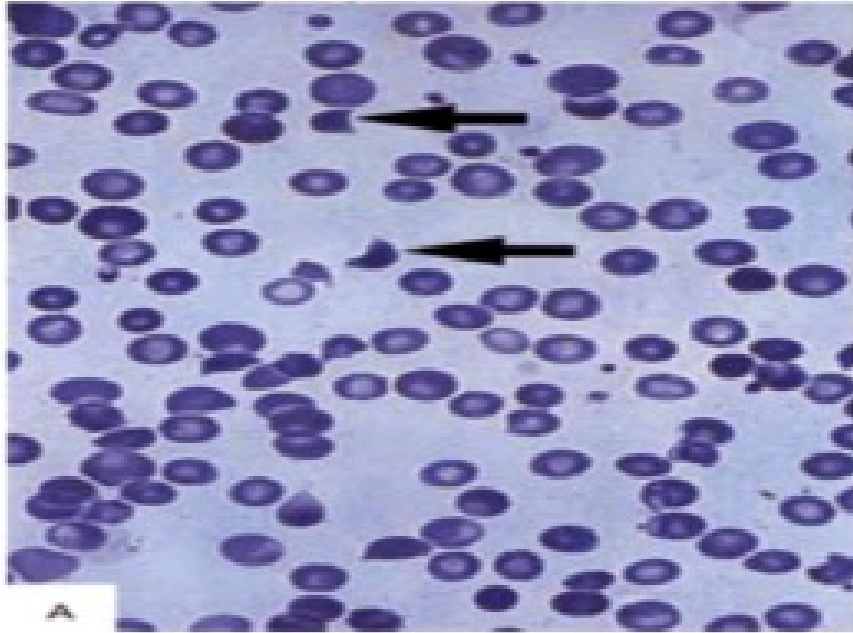
Επίκτητη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ενδαγγειακή ενεργοποίηση της πήξης με απώλεια **εντοπισμού** η οποία επιπλέκει διάφορες υποκείμενες καταστάσεις. Μπορεί να προέρχεται από και να προκαλεί **βλάβη στη μικροκυκλοφορία**, η οποία αν είναι σοβαρή οδηγεί σε οργανική δυσλειτουργία

αποτελεί πάντοτε **ΕΠΙΠΛΟΚΗ** υποκείμενης **παθολογικής κατάστασης**



Polimeni, Alberto & Leo, Isabella & Spaccarotella, Carmen & Mongiardo, Annalisa & Sorrentino, Sabato & Sabatino, Jolanda & De Rosa, Salvatore & Indolfi, Ciro. (2021). Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. *Scientific Reports*. 11. 10.1038/s41598-021-89967-x.

Η DIC μιμείται την TMA



Η DIC όπως και οι TMA διαταραχές χαρακτηρίζεται από μικροαγγειακού τύπου αιμόλυση και θρομβοπενία.

Η DIC συνοδεύεται πάντα από πηξιολογικές διαταραχές ΛΟΓΩ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ

Στη **DIC** οι θρόμβοι περιέχουν ινική και όχι vWF, στην **TTP** αιμοπετάλια, vWF και ελάχιστη ή καθόλου ινική, στο **HUS** οι θρόμβοι περιέχουν αιμοπετάλια και ινική

Κλινική εικόνα DIC



- **Οξεία:** εμφανίζεται με **αιμορραγικές** εκδηλώσεις, επιπλέοντας συνήθως την προϋπάρχουσα σοβαρή κατάσταση
- **Υποξεία- χρόνια:** προκαλεί θρομβοεμβολικές επιπλοκές, που εκδηλώνονται σαν **ανεπάρκεια οργάνου** ή θρόμβωση με παράδοξη εντόπιση

Condition	Examples	Impact of precipitating condition
Severe infectious diseases	Gram positive or negative organisms, malaria, hemorrhagic fevers	Thrombosis may contribute to organ failure (e.g. acute kidney failure) ^{14,18}
Malignancy	Solid tumors eg adenocarcinomas Acute promyelocytic leukemia or monocytic leukaemia	Primarily thrombotic consequences/VTE ²³ Severe thrombocytopenia and factor deficiency may lead to bleeding ²¹
Trauma	Multitrauma Brain injury Burns	Primary feature is acute bleeding, followed by thrombosis ^{24,26}
Obstetrical complications	Abruptio placentae Amniotic fluid embolism	Profuse bleeding in combination with thrombotic complications ^{27,28}
Vascular malformations	Kasabach-Merrit syndrome Giant hemangiomas Other vascular malformations Large aortic aneurysms	Bleeding primarily with severe thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia ³
Severe immunologic reactions	Transfusion reaction	
Heat stroke		Thrombotic features more common than bleeding
Post cardio-pulmonary resuscitation		Thrombosis is a greater risk than bleeding

Κλινική εμφάνιση DIC

Κλινικά σημαντική αιμορραγία ή αιμορραγία που θα χρειαστεί μετάγγιση: 5-12% των ασθενών [x4-x5 αν $PLT < 50.000/\mu l$]

Θρόμβωση μικρών και μεσαίου μεγέθους αγγείων: 15% σε τραύμα ή κακοήθεια, 40% σε σήψη

σήψη + DIC (35%) = θνητότητα x2

μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα ή λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα : 20%

τραύμα: ΔΔx DIC vs Διαταραχές πήξης οφειλόμενες σε σημαντική απώλεια αίματος και μαζική μετάγγιση αίματος ή μεγάλο όγκο κρυσταλλοειδών

μαιευτικά επείγοντα [αποκόλληση πλακούντα, εμβολή αμνιακού υγρού]: εύρος διαταραχής ανάλογο με το μέγεθος της βλάβης - διάγνωση ιστορικού παρόντων στην μητρική κυκλοφορία

DOI: 10.1182/blood-2017-10-804096 • Corpus ID: 3492521

How I treat disseminated intravascular coagulation.

M. Levi, M. Scully • Published 22 February 2018 • Medicine • Blood

Παθογενετικοί μηχανισμοί DIC

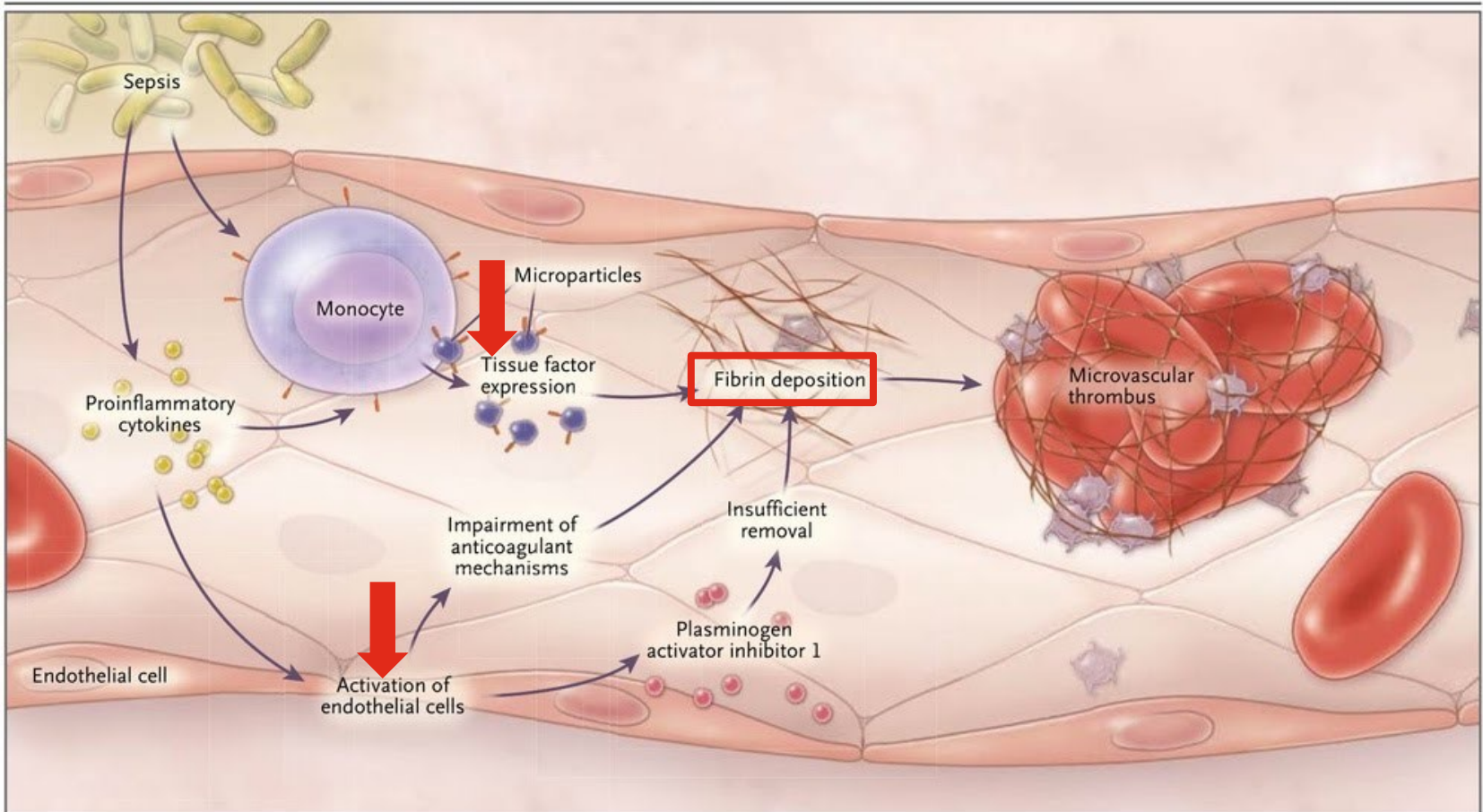


Figure 2. Pathogenesis of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis.

Through the generation of proinflammatory cytokines and the activation of monocytes, bacteria cause the up-regulation of tissue factor as well as the release of microparticles expressing tissue factor, thus leading to the activation of coagulation. Proinflammatory cytokines also cause the activation of endothelial cells, a process that impairs anticoagulant mechanisms and down-regulates fibrinolysis by generating increased amounts of plasminogen activator inhibitor.

Διάγνωση DIC

“Sepsis per se is clearly associated with thrombocytopenia, and the severity of sepsis correlates with the reduction in platelet count.³⁵ The principal factors that contribute to thrombocytopenia in patients with sepsis are **impaired platelet production, increased consumption or destruction, or sequestration of platelets in the spleen or along the endothelial surface**. In addition, in a considerable number of patients with sepsis, marked **hemophagocytosis** may occur. This pathologic process consists of active phagocytosis of megakaryocytes and other hematopoietic cells by monocytes and macrophages, hypothetically due to stimulation with high levels of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF).³⁶ Platelet activation, consumption, and destruction may also occur at the vascular surface as a result of **extensive endothelial cell-platelet interaction** in sepsis, which may differentially occur in vascular beds of various organs.³⁷ **These mechanisms alone, however, do not explain a prolongation of coagulation times.”**

Platelet count, $\times 10^9/L$ >100 = 0 <100 = 1 <50 = 2	
Level of fibrin markers (eg D-dimer, fibrin degradation products) No increase = 0 Increased but <5x upper limit of normal = 2 Strong increase ($\geq 5x$ upper limit of normal) = 3	
Prolonged prothrombin time* <3 s = 0 ≥ 3 s but <6 s = 1 ≥ 6 s = 2	
Fibrinogen level >1.0 g/L = 0 ≤ 1.0 g/L = 1	ευαισθησία 93% ειδικότητα 98%

This scoring system is only appropriate in patients with an underlying disorder that can be associated with DIC. A score of ≥ 5 points is compatible with DIC. Note that if the score is <5, consider repeating after 1 to 2 days.⁴³

DOI: 10.1182/blood-2017-10-804096 • Corpus ID: 3492521

How I treat disseminated intravascular coagulation.

M. Levi, M. Scully • Published 22 February 2018 • Medicine • Blood



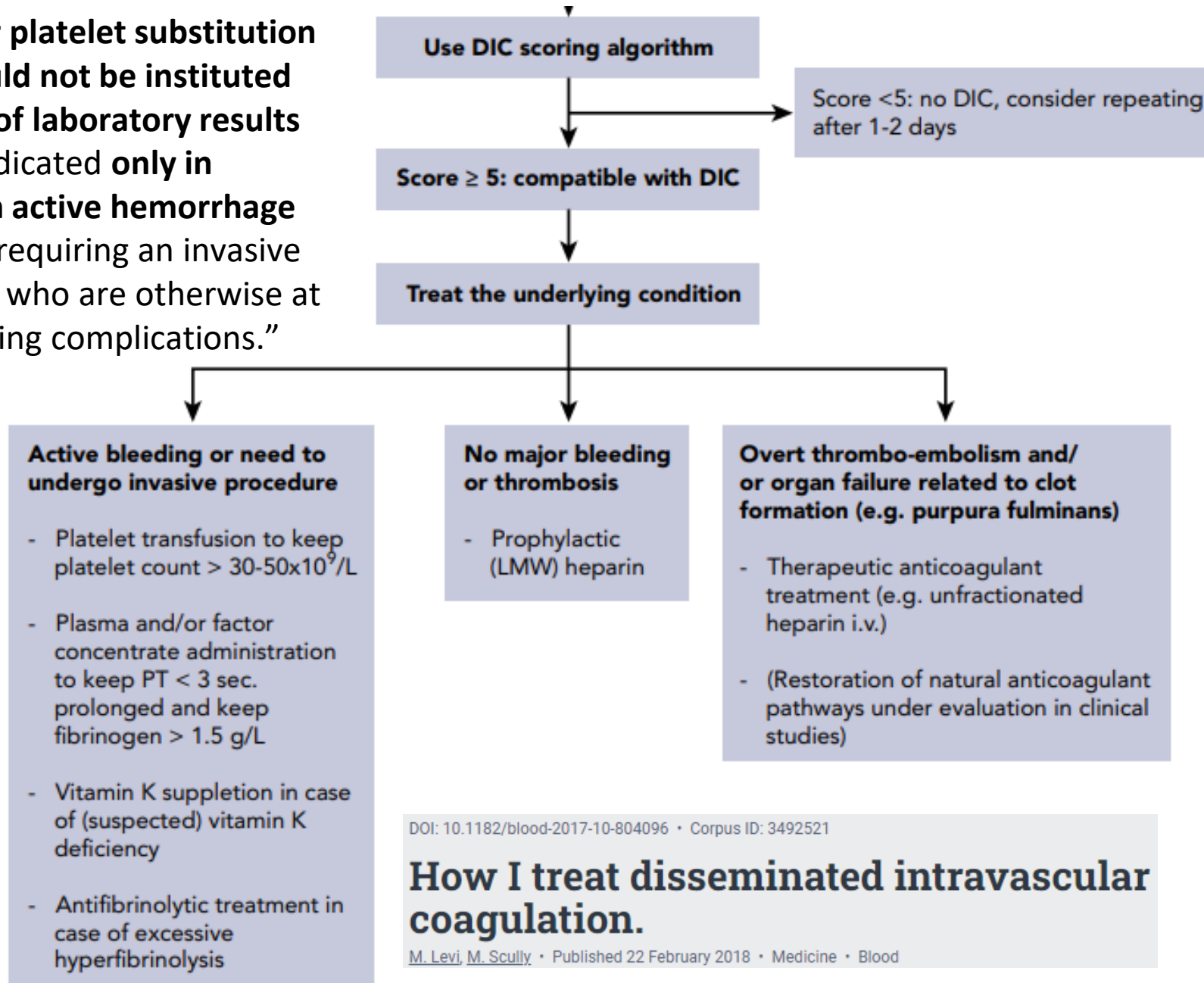
Θεραπεία DIC

Υποστηρικτική/
συμπτωματική:
μεταγγίσεις, έλεγχος
αιμορραγιών -
θρομβώσεων

Αντιμετώπιση
υποκείμενης αιτίας

Θεραπεία DIC

... “plasma or platelet substitution therapy should not be instituted on the basis of laboratory results alone; it is indicated **only in patients with active hemorrhage** and in those requiring an invasive procedure or who are otherwise at risk for bleeding complications.”



The background of the image is a vibrant, glowing red with a soft, ethereal light emanating from the center. Scattered throughout this field are numerous coffee beans of various sizes and orientations. Some beans are in sharp focus, showing their characteristic shape and texture, while others are blurred, creating a sense of depth and movement. The overall effect is warm and celebratory.

Ευχαριστώ!