



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ & ΘΡΟΜΒΩΣΗ"

υπό

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΒΛΑΧΟΣΤΕΡΓΙΟΥ

Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπουσα:

Βλαχάκη Ευθυμία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Βλαχάκη Ευθυμία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-Αιμοσφαιρινοπαθειών, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης- (Επιβλέπουσα),
2. Λευκού Ελευθερία, Αιματολόγος, Διδάκτωρ Α.Π.Θ.,
3. Τσίαρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος:

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “SICKLE CELL DISEASE & THROMBOSIS”

Περίληψη

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) είναι μια αρκετά συχνή κληρονομική γενετική διαταραχή, η οποία οφείλεται αποκλειστικά και μόνο σε μια μετάλλαξη ενός νουκλεοτιδίου (αδενίνη σε θυμίνη, A σε T, GAG → GTG) που πραγματοποιείται στο εξόνιο I του γονιδίου της β-σφαιρίνης με ακόλουθο την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από τη βαλίνη στην έκτη θέση του αμινοξέος. Με τη μετάλλαξη αυτή δημιουργείται μια παθολογική (δρεπανοειδής) αιμοσφαιρίνη, η HbS, και η ομοζυγωτία για το αλληλίο βs (δρεπανοκυτταρική αναιμία) είναι η πιο σοβαρή μορφή της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Σε συνθήκες χαμηλής συγκέντρωσης οξυγόνου το υδρόφοβο υπόλειμμα της βαλίνης καταλήγει σε σύνδεση μεταξύ τετραμερών αιμοσφαιρίνης, παράγοντας κατ' αυτό τον τρόπο μεγάλα και ανώμαλα πολυμερή αιμοσφαιρίνης, τα οποία παραμορφώνουν τα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα, μετατρέποντάς τα σε λιγότερο εύκαμπτα και περισσότερο εύθραυστα. Υπολογίζεται πως το 7% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς κάποιου ανώμαλου γονιδίου της αιμοσφαιρίνης S.

Η νόσος εκδηλώνεται συνηθέστερα είτε με τη μορφή αγγειοαποφρακτικών κρίσεων είτε με τη μορφή της αιμολυτικής αναιμίας, ενώ χαρακτηριστική είναι και η ενεργοποίηση της θρόμβωσης που αυτή προκαλεί. Αυτή λοιπόν η «υπερπηκτική κατάσταση» που παρατηρείται στη δρεπανοκυτταρική νόσο χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα πολλών βιολογικών δεικτών, τη δημιουργία θρομβίνης, την αυξημένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, αλλά και από την ανώμαλη ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος, την κατανάλωση των φυσικών ανασταλτών του πηκτικού μηχανισμού και την αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα (TF). Επιπρόσθετα, η παρουσία της φωσφατιδυλσερίνης (PS) στην εξωτερική μεμβράνη των δρεπανοκυττάρων ενισχύει τον προθρομβωτικό φαινότυπό τους. Τα μικροσωματίδια (MPs) που απελευθερώνονται από τα κύτταρα κατά τη διάρκεια της απόπτωσης ή της ενεργοποίησης τους και τα παράγωγα της αιμόλυσης συμπεριλαμβανομένης της ελεύθερης αίμης, είναι επίσης γνωστό πως ευνοούν περαιτέρω την ενεργοποίηση της πήξης μέσω μιας TF - εξαρτώμενης οδού, της έκθεσης PS και της απελευθέρωσης εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφύλων (NETs).

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Ένας αριθμός παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή στη δρεπανοκυτταρική νόσο,

συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, είναι η αυξημένη εναπόθεση ινώδους και οι μεταβολές στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη, ενώ πολύ σημαντικός είναι και ο ρόλος των ερυθροκυττάρων στη συστολή του θρόμβου. Ακολούθως, αναλύονται η παθοφυσιολογία, οι κλινικές εκδηλώσεις και οι επιπλοκές της νόσου, καθώς επίσης και οι μηχανισμοί που προκαλούν την χαρακτηριστική υπερπηκτικότητά της.

Λέξεις- Κλειδιά: μετάλλαξη, παθολογική αιμοσφαιρίνη, ανώμαλα ερυθροκύτταρα, υπερπηκτικότητα, φλεβοθρόμβωση

Abstract

Sickle cell disease is a very common inherited genetic disorder which is entirely due to a mutation of a nucleotide (Adenine to Thymine), that takes place to the exon I of the β -globin gene with the subsequent replacement of glutamic acid by valine at the sixth position of the amino acid. This mutation creates an abnormal (sickle-like) hemoglobin, HbS, and homozygosity for allele β_s (sickle cell anemia) is the most severe form of sickle cell disease. Under certain conditions, of low oxygen concentration, the hydrophobic valine residue ends up binding between hemoglobin tetramers, thus producing large and abnormal hemoglobin polymers, which deform normal red blood cells, making them less flexible and more fragile. It is estimated that 7% of the world's population are carriers of some abnormal gene for this hemoglobin.

The disease most commonly manifests either in the form of vasoocclusive crises or in the form of hemolytic anemia, while the activation of thrombosis that causes is characteristic. This "hypercoagulable state" observed in sickle cell disease is characterized by increased levels of many biological markers, thrombin formation, increased platelet functionality, but also by abnormal activation of the fibrinolytic system, consumption of natural inhibitors of the coagulation system and increased expression of tissue factor (TF). In addition, the presence of phosphatidylserine (PS) on the outer membrane of sickle cells enhances their prothrombotic phenotype. Microparticles (MPs) released by cells during apoptosis or activation, and hemolysis derivatives, including free heme, are also known to further induce coagulation activation via a TF- dependent pathway, PS exposure and release of extracellular neutrophil traps (NETs).

Venous thromboembolic disease is a common cause of death in patients with sickle cell disease. A few factors contributing to the increased risk of venous thromboembolism in sickle cell disease, including platelet activation, are increased fibrin deposition and changes in the red cell membrane, while the role of red blood cells in clot contraction is very important. This paper analyzes the pathophysiology, the clinical manifestations, and the implications of sickle cell disease, as well as the mechanisms that cause the characteristic hypercoagulable state of the disease.

Key words: mutation, pathological hemoglobin, abnormal erythrocytes, hypercoagulability, venous thrombosis

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 - Αιμοσφαιρίνη	9
1.1 Μορφές αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο	10
1.2 Αιμοσφαιρινοπάθειες	11
Κεφάλαιο 2 - Δρεπανοκυτταρική Νόσος	12
2.1 Ιστορική Αναδρομή	12
2.2 Επιδημιολογία	13
2.3 Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου	14
2.3.1 Πολυμερισμός της HbS	15
2.3.2 Απόφραξη των αγγείων	16
2.3.3 Δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου	17
2.3.4 Χρόνια «στεία» φλεγμονή	19
2.4 Κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου	21
2.4.1 Αγγειοαποφρακτική κρίση (VOC)	21
2.4.2 Λοιμώξεις	22
2.4.3 Αναιμία	22
2.4.4 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	23
2.4.5 Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο	24
2.5 Θεραπευτική Προσέγγιση Δρεπανοκυτταρικής νόσου	24

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

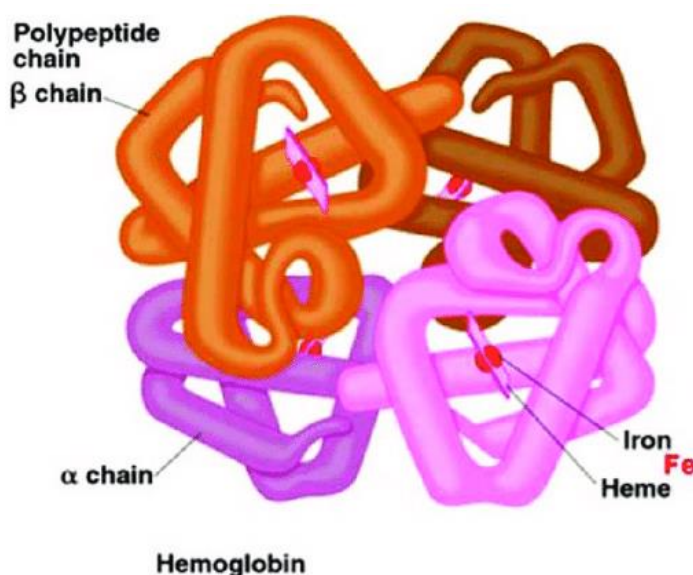
Κεφάλαιο 3 - Δρεπανοκυτταρική νόσος και Θρόμβωση	29
3.1 Η υπερπηκτικότητα της δρεπανοκυτταρικής νόσου	29
3.1.1 Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης (σε σταθερή κατάσταση)	30
3.1.2 Αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα (TF)	30
3.1.3 Εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης	32

3.1.4 Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων	34
3.1.5 Έλλειψη των φυσικών ανασταλτών της πήξης.....	36
3.1.6 Παράγοντας VIII, ADAMTS 13, και παράγοντας Von Willebrand (Δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου στη δρεπανοκυτταρική νόσο).....	38
3.1.7 Παθολογική ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος	39
3.2 Αιμόλυση, άλλος ένας ενεργοποιητής της πήξης στη δρεπανοκυτταρική νόσο	40
3.2.1 Η αίμη ως προπηκτικός παράγοντας της δρεπανοκυτταρικής νόσου.....	41
3.2.1.1 Εξαρτώμενη από τον ιστικό παράγοντα (TF) προπηκτική δραστηριότητα	41
3.2.1.2 Απελευθέρωση των εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφύλων (NETs)	43
3.2.2 Τα μικροσωματίδια (MPs) ως προπηκτικός παράγοντας της δρεπανοκυτταρικής νόσου	44
3.3 Σχηματισμός θρόμβου στη δρεπανοκυτταρική νόσο.....	47
Κεφάλαιο 4 – Θρομβωτικές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου	49
4.1 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE).....	49
4.2 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και «Σιωπηλό» εγκεφαλικό έμφρακτο (SCI)	50
4.3 Πνευμονική υπέρταση & Οξύ θωρακικό σύνδρομο	53
4.4 Άλλες θρομβωτικές επιπλοκές	55
Κεφάλαιο 5 – Θρομβοπροφύλαξη στη δρεπανοκυτταρική νόσο	56
Κεφάλαιο 6 - Συμπεράσματα.....	59
Βιβλιογραφία	62

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 – Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη είναι μια πρωτεΐνη υψηλής εξειδίκευσης που περιέχεται σε όλα τα ερυθρά αιμοσφαίρια που κυκλοφορούν στο αίμα. Κάθε ένα ερυθρό αιμοσφαίριο αποτελείται από περίπου 300×10^6 περίπου μόρια αιμοσφαιρίνης. Καθένα από αυτά αποτελείται από 2 ζεύγη όμοιων πολυπεπτιδικών αλυσίδων (τις α - και τις β - σφαιρίνες), κάθε μία από τις οποίες συνδέεται ομοιοπολικά με ένα μόριο αίμης.¹ Η πιο σημαντική αποστολή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, και κατ' επέκταση της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς και του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες, ενώ παράλληλα συμμετέχει και στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας του αίματος.²



Εικόνα 1. Τεταρτοταγής δομή: Οι τέσσερις υπομονάδες της αιμοσφαιρίνης³

Η μέτρησή της βοηθάει στην ανίχνευση τυχόν αναιμίας, και της βαρύτητας της. Φυσιολογικές τιμές για τους άνδρες ενήλικες είναι 14-17 gr/dl και για τις γυναίκες 12-16%.² Υπολογίζεται ότι γεννιούνται περισσότερα από 250.000 άτομα το χρόνο παγκοσμίως με κάποια διαταραχή της δομής ή της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης.⁷

1.1 Μορφές αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο

Οι αλυσίδες αιμοσφαιρίνης συντίθενται διαδοχικά κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης εξαιτίας τροποποιήσεων στην έκφραση των διαφόρων γονιδίων σφαιρίνης. Έτσι λοιπόν εκφράζονται σε διαφορετικό χρόνο και από διαφορετικό ιστό, ένα φαινόμενο το οποίο ονομάζεται μεταστροφή.¹ Μετά τη σύζευξη των πολυπεπτιδικών αλυσίδων σε τετραμερή μόρια σχηματίζονται οι ακόλουθοι κύριοι τύποι αιμοσφαιρίνης:

1. «Πρωτοεμβρυονικές αιμοσφαιρίνες», οι οποίες ανιχνεύονται από την 3η έως και τη 10η εβδομάδα της κύησης και περιλαμβάνουν τις παρακάτω κατηγορίες τετραμερών:

- ζ2ε2 (Hb Gower 1)
- α2ε2 (Hb Gower 2)
- ζ2γ2 (Hb Portland 1)
- ζ2β2 (Hb Portland 2)

2. «Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F (HbF)», η οποία αποτελεί τον κύριο μεταφορέα οξυγόνου κατά τη διάρκεια της κύησης.

3. «Αιμοσφαιρίνη ενηλίκου Α», η οποία αντικαθιστά την HbF σταδιακά μετά τη γέννηση.

4. «Αιμοσφαιρίνη Α2», η οποία αποτελεί ένα μικρό ποσοστό αιμοσφαιρίνης στην ενήλικη ζωή.¹

Hemoglobin	Molecular structure	Stage of life	Proportion Newborns	Proportion Adults
Portland	2 Zeta + 2 Gamma	Embryonic	0	0
Gower I	2 Zeta + 2 Epsilon	Embryonic	0	0
Gower II	2 Alpha + 2 Epsilon	Embryonic	0	0
Hb A1	2 Alpha + 2 Beta	Newborn & Adult	20	97
Hb A2	2 Alpha + 2 Delta	Newborn & Adult	<0.5	2.5
Hb F (Fetal)	2 Alpha + 2 Gamma	Newborn & Adult	80	<1

Εικόνα 2. Μορφές αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο.⁴

1.2 Αιμοσφαιρινοπάθειες

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι μια ομάδα κληρονομικών παθήσεων που οφείλονται σε ποιοτικές ή ποσοτικές διαταραχές των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Εμφανίζουν ποικιλία κλινικών εικόνων από τις σχεδόν ασυμπτωματικές μορφές μέχρι και τις ιδιαίτερα συνθέτες και θανατηφόρες περιπτώσεις. Χωρίζονται σε 2 μεγάλες ομάδες:

A) Τις ποιοτικές διαταραχές, βλάβες δηλαδή, που μεταβάλλουν τη δομή των αλυσίδων τροποποιώντας τον τρόπο με τον οποίο αυτές λειτουργούν.

B) Τις ποσοτικές διαταραχές, βλάβες, δηλαδή που μειώνουν τη σύνθεση ενός από τους 2 τύπους αλυσίδων που συνιστούν το τετραμερές μόριο της αιμοσφαιρίνης.⁵

Όλες οι παραπάνω διαταραχές οφείλονται σε μεταλλάξεις νουκλεοτιδίων, προσθήκες ή απώλειες νουκλεοτιδίων στα δομικά γονίδια των σφαιρινών, και τμηματικές ή πλήρεις απώλειες των αντίστοιχων γονιδίων. Οι ποσοτικές διαταραχές της σύνθεσης των αλυσίδων σφαιρίνης ονομάζονται θαλασσαιμίες (οι βλάβες των γονιδίων των α σφαιρινών οδηγούν στις α θαλασσαιμίες και αντίστοιχα οι βλάβες των γονιδίων των β σφαιρινών οδηγούν στις β θαλασσαιμίες). Οι παραλλαγές των μορίων σφαιρίνης είναι πολυάριθμες. Έχουν περιγραφεί περίπου 200 παραλλαγές των αμινοξέων της α αλυσίδας και 300 παραλλαγές των αμινοξέων της β αλυσίδας. Από αυτές λίγες είναι εκείνες οι οποίες έχουν παθολογική έκφραση. Οι υπόλοιπες συχνά ανακαλύπτονται σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο.⁵

Κεφάλαιο 2- Δρεπανοκυτταρική νόσος

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μια από τις πιο σοβαρές μονογονιδιακές διαταραχές σε όλο τον κόσμο. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ο ορισμός της περιλαμβάνει την ομοζυγωτική κατάσταση (S/S), γνωστή ως δρεπανοκυτταρική αναιμία, καθώς και τις διάφορες ετεροζυγωτικές καταστάσεις αιμοσφαιρινοπάθειας S με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες. Οι πιο κοινές από αυτές είναι η β-θαλασσαιμία (s/b-thal) αλλά και οι C,D,E κ.α. Η διάγνωση της γίνεται με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, που ανιχνεύει την παθολογική αιμοσφαιρίνη S (σε ποσοστό 90% για τους ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο).⁶

2.1 Ιστορική αναδρομή

Το 1910, ο καρδιολόγος Δρ. James Herrick (1861-1954), από το Σικάγο, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη δρεπανοειδή μορφή των ερυθροκυττάρων και άνοιξε το δρόμο για την περαιτέρω κατανόηση της νόσου.⁸



Εικόνα 3. James B. Herrick (1861-1954)⁹

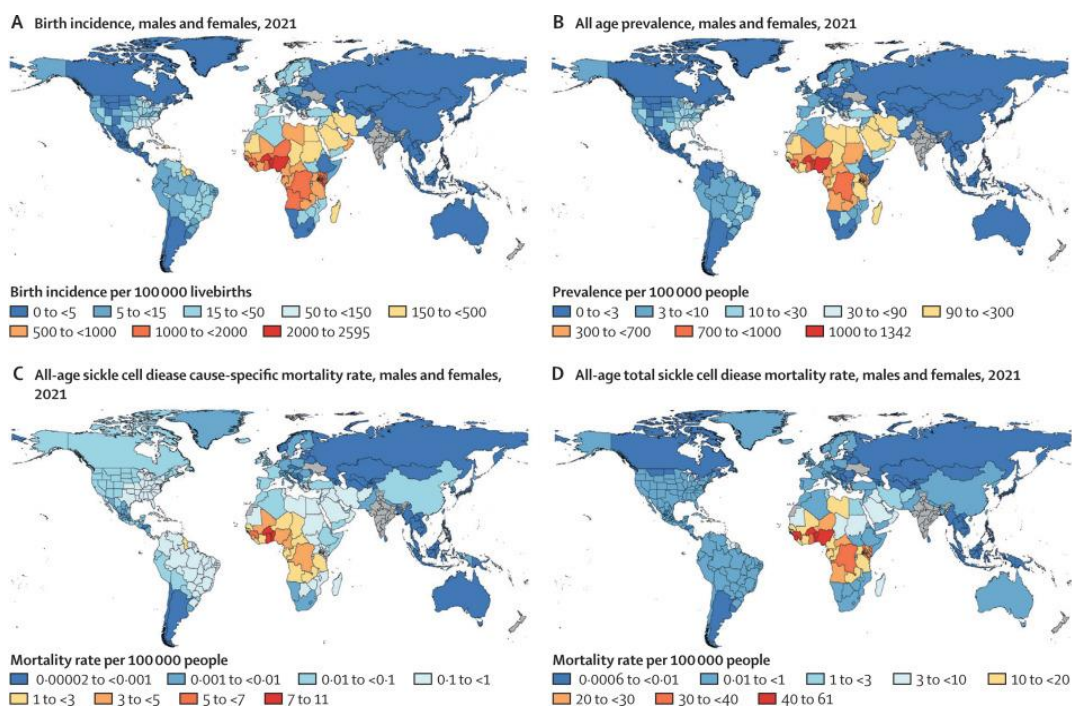
Αρκετά αργότερα, το 1949, ο Linus Pauling, εισήγαγε τον όρο «μοριακή νόσος», όταν με τους συνεργάτες του παρατήρησαν στα δρεπανοκύτταρα την παρουσία ενός ανώμαλου τύπου αιμοσφαιρίνης, την αιμοσφαιρίνη HbS όπως την ονόμασαν, η οποία παρουσιάζει ασυνήθιστη ηλεκτροφορητική συμπεριφορά σε αλκαλικό pH συγκρινόμενη με την αιμοσφαιρίνη των υγιών ανθρώπων.¹⁰ Λίγο μετά, ο James Neel ανέφερε πως ο φορέας της νόσου (στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας) είναι μια ετερόζυγη κατάσταση και ανέφερε τη δρεπανοκυτταρική αναιμία ως μια ομόζυγη κατάσταση για το ίδιο γονίδιο. Από τη δεκαετία του 1950 και μετά η είσοδος της ηλεκτροφόρησης αιμοσφαιρίνης στην έρευνα έδωσε τη δυνατότητα να ανακαλυφθούν ποικίλοι υπότυποι αυτής. Στην Ελλάδα το πρώτο περιστατικό εμφανίστηκε το 1952.¹¹

Ακολούθως, το 1977 διασαφηνίστηκε η μοριακή βάση της νόσου, η οποία είναι μια σημειακή μετάλλαξη και συγκεκριμένα αντικατάσταση μιας αδενίνης από θυμίνη (GAG σε GTG), στην έκτη θέση του εξονίου 1 του γονιδίου της β-σφαιρίνης, με

επακόλουθο την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από τη βαλίνη στη θέση 6 του πολυπεπτιδίου της β-αλβου. ⁶

2.2 Επιδημιολογία

Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης νοσημάτων (CDC), η δρεπανοκυτταρική νόσος εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό στην υποσακχάρια Αφρική, τη Σαουδική Αραβία, την Ινδία και σε πολλές ισπανόφωνες περιοχές του Δυτικού ημισφαιρίου (Καραϊβική, Νότια και Κεντρική Αμερική). Το 75% των περιστατικών δρεπανοκυτταρικής νόσου παρατηρούνται στην Αφρική. Στην Αμερική υπολογίζεται πως 100.000 άνθρωποι έχουν τη νόσο, 1 στα 365 νεογνά Αφρο-αμερικανικής καταγωγής γεννιούνται με τη νόσο και 1 στα 13 νεογνά από τον ίδιο πληθυσμό έχουν το στίγμα. Στα νεογνά Ισπανο-αμερικανικής καταγωγής η αναλογία είναι μικρότερη, με 1 στα 16.300 μωρά να γεννιούνται με τη νόσο. Στη Σαουδική Αραβία, περίπου το 4% του πληθυσμού είναι φορείς της νόσου, και το ποσοστό αυτών που έχουν τη νόσο είναι 0,26%. Στην Ινδία η εμφάνιση της νόσου είναι ιδιαίτερα συχνή σε ομάδες του πληθυσμού που συναναστρέφονται με αφρικανικούς λαούς, και η συχνότητα εμφάνισης είναι από 9-23%. ¹²

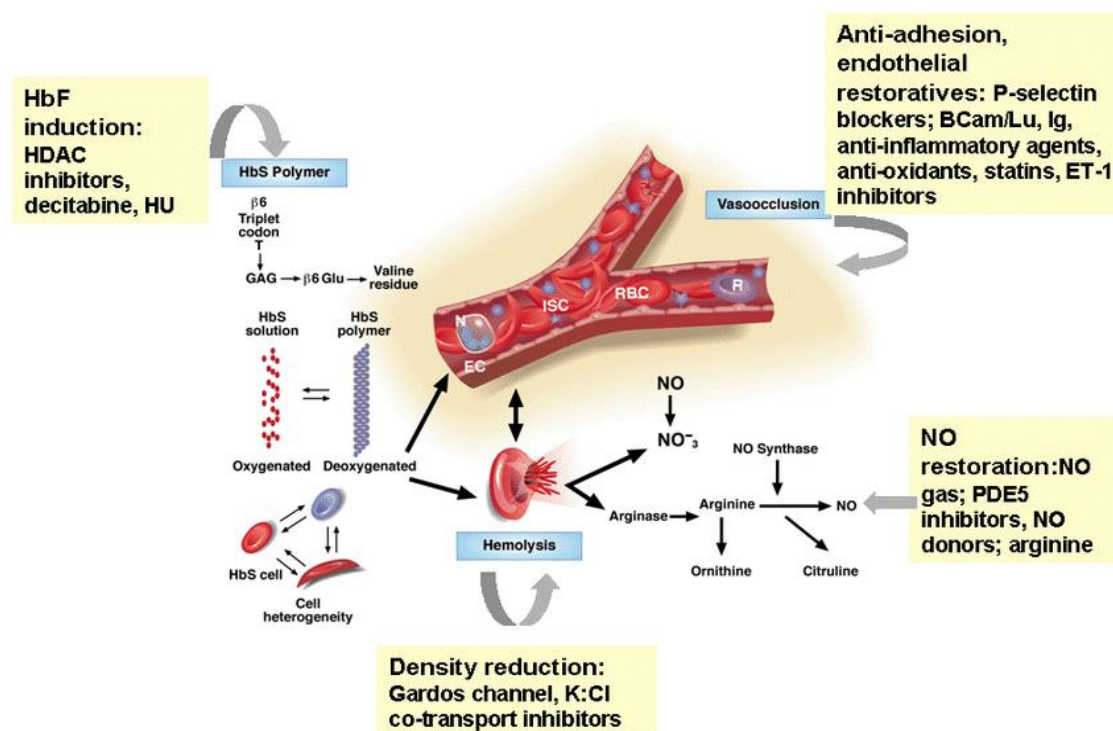


Εικόνα 4. (A) Birth incidence. (B) All-age prevalence. (C) All-age cause-specific mortality. (D) All-age total sickle cell disease mortality among males and females in 2021. ¹³

Υψηλός είναι ωστόσο ο επιπολασμός και σε πολλές χώρες της Μεσογείου όπως η Ιταλία, η Τουρκία αλλά και η Ελλάδα. Στην Ελλάδα η κατανομή της νόσου είναι αρκετά ετερογενής (0-30%) και εκτιμάται πως οι φορείς της αιμοσφαιρίνης HbS είναι <1%. Οι περιοχές με τη μεγαλύτερη συχνότητα φαίνεται πως είναι η Χαλκιδική, η Καρδίτσα (Θεσσαλία), ο Ορχομενός (Βοιωτία) και η Άρτα (Ηπειρος), αλλά και περιοχές της Βόρειας Εύβοιας καθώς και τα νησιά της Λήμνου και της Μυτιλήνης. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, ο αριθμός των ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο σε ολόκληρη την Ελλάδα είναι περίπου 1.000.¹⁴

2.3 Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Η γονιδιακή μετάλλαξη που παρατηρείται στη δρεπανοκυτταρική νόσο, επιφέρει πολυάριθμες παθοφυσιολογικές μεταβολές οι οποίες οδηγούν με τη σειρά τους στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Έχουν αναφερθεί τέσσερις κύριες αλληλεπικαλυπτόμενες παθοφυσιολογικές διαδικασίες, οι οποίες είναι οι εξής: ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης S (HbS), που αποτελεί τον βασικό μηχανισμό, η απόφραξη των αγγείων που οδηγεί σε ισχαιμία, η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και η χρόνια «στείρα» φλεγμονή.¹⁵

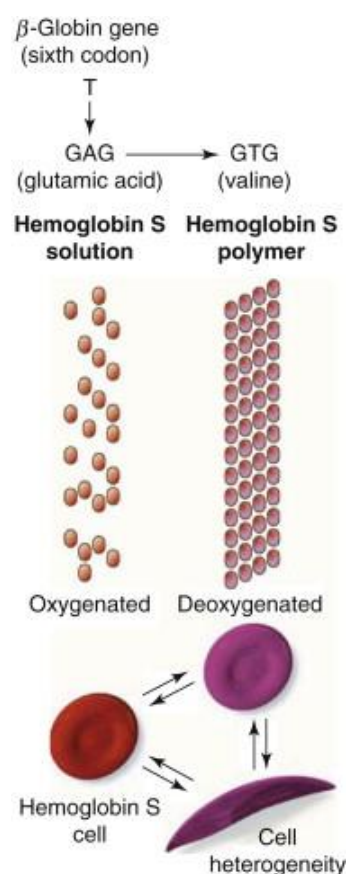


Εικόνα 5. Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου.¹⁶

2.3.1 Πολυμερισμός της HbS

Ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης S επιφέρει αλλαγές στη δομή των ερυθροκυττάρων, με επακόλουθο την απώλεια της έως και τότε ικανότητας μεταβολής του σχήματός τους, επιταχύνει τη διαδικασία αφυδάτωσής τους, ενώ παράλληλα ευθύνεται και για το οξειδωτικό στρες.¹⁵ Εξαρτάται από την παρουσία άλλων αιμοσφαιρινών εκτός της HbS, τη θερμοκρασία, το pH, τη συγκέντρωση του οξυγόνου, τα επίπεδα ορισμένων μορίων όπως το 2,3 διφωσφογλυκερικό οξύ, και φυσικά από τη συγκέντρωση της ίδιας της HbS. Η οξυγονωμένη HbS δεν είναι δυνατό να πολυμεριστεί, ενώ η πλήρως αποξυγονωμένη πολυμερίζεται εξ' ολοκλήρου.¹⁷

Στην HbS αντικαθίσταται το υδρόφιλο γλουταμινικό οξύ στη θέση 6 στην αλυσίδα της β-σφαιρίνης από το υδρόφοβο υπόλειμμα βαλίνης, το οποίο κάτω από συνθήκες χαμηλής συγκέντρωσης οξυγόνου αναπτύσσει αλληλεπιδράσεις με άλλα υδρόφοβα υπολείμματα στην αλυσίδα της β-σφαιρίνης άλλων αποξυγονωμένων HbS.



Εικόνα 6. Πολυμερισμός της HbS.¹⁸

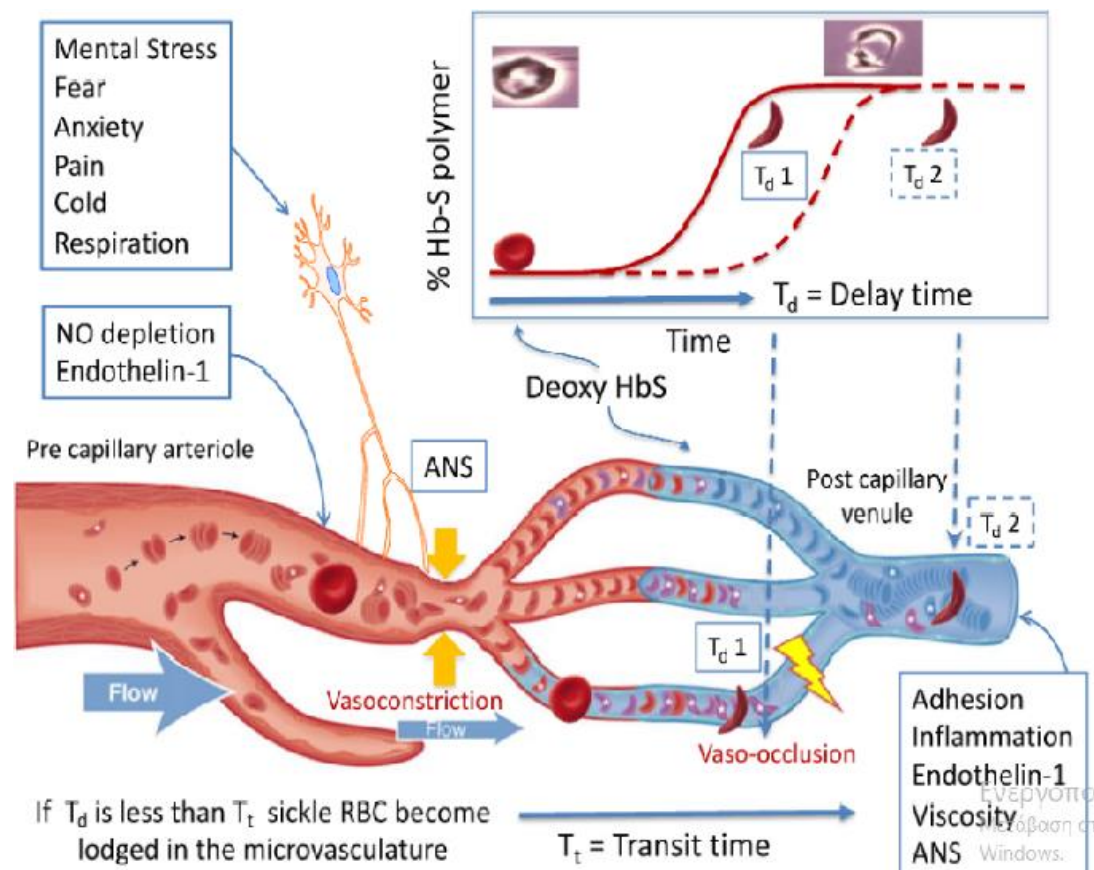
Έτσι, σχηματίζεται ένα πολυμερές και επιμηκύνεται σε ελικοειδείς ίνες, οι οποίες όλες μαζί ενώνονται και προκαλούν ακαμψία και χαρακτηριστική αλλαγή

σχήματος, δίνοντας στα ερυθροκύτταρα τη μορφή «δρεπανιού».¹⁸ Ο χρόνος που απαιτείται για αυτή τη μεταβολή είναι αντιστρόφως ανάλογος με την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της HbS. Ο σχηματισμός αυτός των πολυμερών πυροδοτεί μια σειρά διεργασιών, οι οποίες συμμετέχουν επίσης στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό.¹⁷ Για παράδειγμα, η αποδιοργάνωση της ομοιόστασης των κατιόντων, για την οποία ευθύνεται η ενεργοποίηση των καναλιών ιόντων, όπως το σύστημα συν-μεταφοράς $K^+ - Cl^-$, και το Ca^{2+} - εξαρτώμενο κανάλι K^+ , έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια K^+ και την κυτταρική αφυδάτωση, που με τη δική τους σειρά προκαλούν αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ενδοκυττάρια, προάγοντας κατ' αυτό τον τρόπο τον πολυμερισμό της και ακολούθως τη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων.¹⁷

2.3.2 Απόφραξη των αγγείων

Ο πολυμερισμός της HbS έχει ως συνέπεια ένα σύνολο τροποποιήσεων στη λειτουργία και τη μορφολογία των ερυθροκυττάρων, οι οποίες ελαττώνουν τη διάρκεια ζωής τους και οδηγούν σε αγγειοαπόφραξη. Η αγγειοαπόφραξη στη δρεπανοκυτταρική νόσο αποτελεί μια διαδικασία εξαρτώμενη από ποικίλους παράγοντες και χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενη αγγειοαπόφραξη, βλάβη στο μηχανισμό ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και οξειδωτικό στρες, διαδικασίες που τελικά οδηγούν σε ενεργοποίηση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων.¹⁵

Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί σε συγκέντρωση ουδετεροφίλων, η οποία αρχίζει με την μετακίνηση των ουδετεροφίλων σε ενδοθηλιακές σελεκτίνες, και συνεχίζει με την προσκόλληση τους με τη βοήθεια ιντεγκρινών. Έπειτα, τα ουδετερόφιλα μέσω μιας ομάδας σημάτων μετασχηματίζονται μέσω της E-σελεκτίνης και κατ' αυτό τον τρόπο ενεργοποιείται η ιντεγκρίνη αMb2 (Mac-1). Η ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης αMb2 (Mac-1) προκαλεί τη συγκέντρωση των κυκλοφορούντων δρεπανο-ερυθροκυττάρων, επιφέροντας προσωρινή ή και μεγαλύτερης διάρκειας απόφραξη της αιματικής ροής των αγγείων.¹⁹



Εικόνα 7. Αγγειοαπόφραξη στη δρεπανοκυτταρική νόσο.²⁰

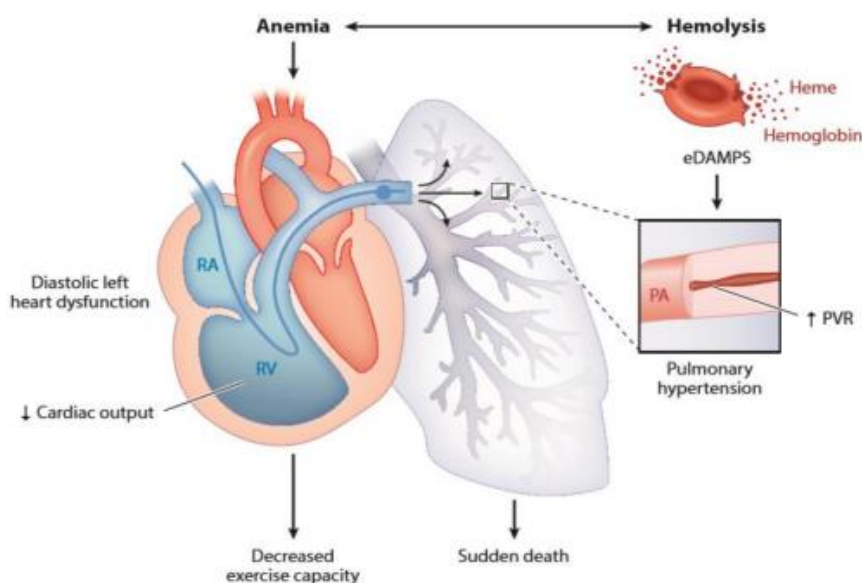
2.3.3 Δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου

Η αιμοσφαιρίνη που απελευθερώνεται από τα ερυθροκύτταρα κατά τη διάρκεια διαφόρων αιμολυτικών και φλεγμονωδών καταστάσεων (εξωκυττάρια αιμοσφαιρίνη) είναι τοξική για το ανθρώπινο σώμα γιατί, ενώ όταν βρίσκεται στο εσωτερικό των ερυθροκυττάρων είναι ένα τετραμερές, έξω από αυτά χωρίζεται σε δύο διμερή τα οποία κυκλοφορούν γρήγορα προκαλώντας προβλήματα στα νεφρά.²¹

Οι οξείες και χρόνιες εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου οφείλονται σε μια πληθώρα μηχανισμών, ανάμεσα στους οποίους και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σύμφωνα με πρόσφατο μοντέλο πληροφοριών, οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που εκδηλώνουν συχνά οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι αποτέλεσμα συγκολλητικών αντιδράσεων μεταξύ ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων με το αγγειακό ενδοθήλιο. Σε αυτό το μοντέλο πληροφοριών, το αγγειακό ενδοθήλιο ενεργοποιείται από τα δρέπανο-ερυθροκύτταρα, είτε απευθείας, μέσω μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων, ή έμμεσα μέσω πρωτεϊνών του

πλάσματος, όπως για παράδειγμα ο παράγων von Willebrand και η θρομβοσπονδίνη. Αυτό, οδηγεί, διαδοχικά, στην πρόσληψη των προσκολλημένων λευκοκυττάρων, την ενεργοποίηση των προσλαμβανόμενων ουδετεροφίλων και άλλων τύπων λευκοκυττάρων (όπως τα μονοκύτταρα), σε αλληλεπιδράσεις των ερυθροκυττάρων με τα προσκολλημένα ουδετερόφιλα, και (τελικά) σε απόφραξη των αγγείων από συσσωματώματα ερυθροκυττάρων, προσκολλημένων λευκοκυττάρων, και πιθανόν αιμοπεταλίων.²²

Τα δρεπανοκύτταρα, εκφράζουν στην επιφάνειά τους την ιντεγκρίνη VLA-4 (Very Late Antigen-4), η οποία αλληλεπιδρά με τα μόρια προσκόλλησης VCAM-1 του ενδοθηλίου. Τα μόρια VCAM-1 σε συνθήκες υποξίας υπερεκφράζονται, ενώ η έκφρασή τους παρεμποδίζεται παρουσία μονοξειδίου του αζώτου (NO). Επίσης, σε συνθήκες υποξίας η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), μειώνεται. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένας αγγειοδιαστολέας που δρα ρυθμιστικά στη ροή του αίματος και διεγείρει την sGC (διαλυτή γουανυλική κυκλάση) στους μυς, προκαλώντας τη σύνθεση υψηλών επιπέδων της cGMP (κυκλική GMP), και δίνοντας κατ' αυτό τον τρόπο το σήμα για τη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.²³



Εικόνα 8. Δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου στη δρεπανοκυτταρική νόσο.²⁴

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η οξυαιμοσφαιρίνη αντιδρούν με μια ταχεία και μη αναστρέψιμη αντίδραση, σχηματίζοντας μεθαιμοσφαιρίνη και νιτρικά άλατα αδρανή, και η ενδοερυθροκυτταρική αιμοσφαιρίνη που απελευθερώνεται κατά

την ενδαγγειακή αιμόλυση στο πλάσμα λειτουργεί ενάντια στο μονοξείδιο του αζώτου (NO), προωθώντας τις αντιδράσεις κάθαρσής του (scavenging) και παρεμποδίζοντας την αγγειοδιαστολή που αυτό προκαλεί, συμβάλλοντας έτσι στην αγγειοσυστολή.²⁵

Επίσης, το μονοξείδιο του αζώτου (NO), όταν βρίσκεται σε έλλειψη, ρυθμίζει τη φλεγμονή αυξάνοντας τη διέγερσή της στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, συμβάλλει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, γεγονός που οδηγεί σε πήξη του αίματος, και επιπλέον ρυθμίζει το οξειδωτικό στρες και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς του, τη δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και την ενίσχυση της αγγειοπάθειας στο αναπνευστικό και το συστηματικό αγγειακό δίκτυο.²⁴

Η εξωκυττάρια αιμοσφαιρίνη ευνοεί επίσης την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen species - ROS), τροποποιώντας κατ' αυτό τον τρόπο την αγγειακή οξειδοαναγωγική ισορροπία, πηγαίνοντας δηλαδή, από την παραγωγή NO (σταθερή κατάσταση), στην παραγωγή ROS. Η ανισορροπία αυτή είναι επίσης πιθανό να οδηγήσει σε οξείδωση ενζύμων των οποίων η λειτουργία είναι σημαντική για το αγγειακό σύστημα, όπως είναι η sGC, που, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί στόχο για το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Το γεγονός αυτό είναι αρκετά πιθανό να εμποδίζει περαιτέρω τη λειτουργία του ενδοθηλίου, δεδομένου ότι παρεμποδίζεται ο στόχος για τη σηματοδότηση του NO.²⁶

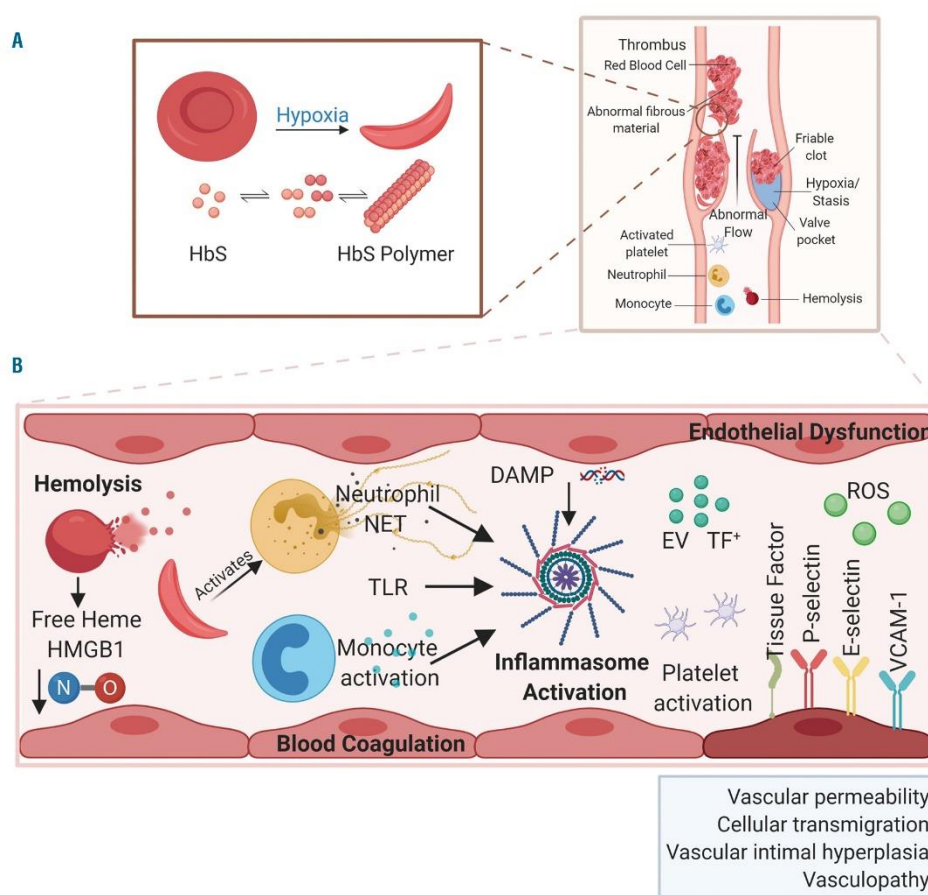
Τέλος, κατά την αιμόλυση απελευθερώνεται η αργινάση, η οποία καταστρέφει την L-αργινίνη, το υπόστρωμα δηλαδή για το σχηματισμό του μονοξειδίου του αζώτου (NO), γεγονός που αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό που συμβάλλει στην ελάττωση του ενδοθηλιακού NO, και κατ' επέκταση στην αγγειοσυστολή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.²⁷

2.3.4 Χρόνια «στείρα» φλεγμονή

Στις φλεγμονώδεις οδούς της νόσου εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί. Η αγγειοαπόφραξη αποτελεί έναν από αυτούς τους μηχανισμούς, καθώς φαίνεται πως με την απελευθέρωση των DAMPs, επιταχύνει την εξέλιξη της «στείρας» φλεγμονής.²⁸ Αναλυτικότερα, τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια αγγειοαπόφραξης και επαναιμάτωσης προωθούν τη δημιουργία βλάβης στο σύστημα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, προάγοντας την παροδική υποξία, την παραγωγή δραστικών μορφών

οξυγόνου (ROS), την μικροαγγειακή δυσλειτουργία, την ενεργοποίηση εγγενών και αντιδραστικών ανοσολογικών αποκρίσεων, και τον κυτταρικό θάνατο.²⁴

Η επαγόμενη από τις δραστικές μορφές του οξυγόνου (ROS), καταστροφή των κυτταρικών πρωτεϊνών, τα λιπίδια, το DNA, και τα ριβονουκλεϊκά οξέα συμβάλλουν στην ενεργοποίηση προγραμμάτων κυτταρικού θανάτου όπως είναι η απόπτωση ή νέκρωση και η νέτωση (απελευθέρωση NETs από ουδετερόφιλα). Το γεγονός αυτό, με τη σειρά του συμβάλλει στην απελευθέρωση ποικίλων μορίων DAMPs, τα οποία μέσω διαφόρων μηχανισμών καταλήγουν να επάγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημοκίνες.²⁹



Εικόνα 9. Ο πολυμερισμός της HbS, η αιμόλυση, και οι βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης επάγουν τη χρόνια φλεγμονή.³⁰

Επιπλέον, η αίμη και η οξειδωμένη της μορφή, η αιμίνη, οι οποίες απελευθερώνονται κατά την οξείδωση της αιμοσφαιρίνης, φαίνεται πως είναι συναγωνιστές της TLR-4 οδού και παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στο προφλεγμονώδες και προπηκτικό περιβάλλον της δρεπανοκυτταρικής νόσου, το οποίο χαρακτηρίζεται

από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα, ιστικό παράγοντα, παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), και ελάττωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO).³¹ Συγκεκριμένα, η αίμη μπορεί να διεγείρει την απελευθέρωση από τα ερυθροκύτταρα του PIGF (Placental growth factor) ενεργοποιώντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαμέσου της οδού TLR-4. Ο PIGF προκαλεί την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων, με επακόλουθο το σχηματισμό των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1b, TNF-a και της λευκοτριένης B4 (LTB4). Ακόμη, είναι ικανή να προκαλέσει τον σχηματισμό NETs, τα οποία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο συμβάλλουν ισχυρά στην εμφάνιση οξείας πνευμονικής βλάβης. Τα NETs επίσης, που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα κάτω από ποικίλες φλεγμονώδεις καταστάσεις προάγουν την ενεργοποίηση εγγενών ανοσολογικών αντιδράσεων, οδηγώντας σε βλάβη των ιστών.¹⁹

Η παθοφυσιολογία λοιπόν, της δρεπανοκυτταρικής νόσου, βασίζεται στον πολυμερισμό της HbS, την απόφραξη των αγγείων λόγω ισχαιμίας, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη χρόνια «στείρα» φλεγμονή, παράγοντες που όλοι μαζί οδηγούν σε πολυοργανικές επιπλοκές και ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις.

2.4 Κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Η δρεπανοκυτταρική νόσος χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες κυμαίνονται από οξύ γενικευμένο πόνο έως και εγκεφαλικό επεισόδιο σε αρχικό στάδιο, έλκη των κάτω άκρων και κίνδυνο για πρόωρο θάνατο λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας. Οι εκδηλώσεις αυτές βέβαια ξεκινούν από τον 6^ο μήνα μετά τη γέννηση, καθώς υποχωρεί σταδιακά η HbF και αντικαθίσταται από την αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων HbA.³²

2.4.1 Αγγειοαποφρακτική κρίση (VOC)

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν έντονο πόνο από πολύ νωρίς, δηλαδή από τη βρεφική ηλικία, και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Ο πόνος συνήθως είναι αυτός που ευθύνεται για τις περισσότερες νοσηλείες και γενικά την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Συνήθως

εμφανίζεται ξαφνικά, εξαιτίας διέγερσης των νευρικών ινών του πόνου, που προκαλείται λόγω μικροαγγειακής απόφραξης.²⁷

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια εμποδίζουν τη μικροκυκλοφορία, περιορίζοντας έτσι τη ροή του αίματος με επακόλουθο την ισχαιμία, το οίδημα, τον πόνο, τη νέκρωση και τελικά την βλάβη των οργάνων.²⁷ Τα βρέφη, μη έχοντας την ικανότητα να μιλήσουν εμφανίζουν τον πόνο τους με αδυναμία να μπουσουλήσουν, να περπατήσουν ή να σηκώσουν οποιοδήποτε βάρος. Στα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες η εμφάνιση του πόνου είναι, όπως αναφέρθηκε, ξαφνική, και συχνά οφείλεται σε πυρετό, αφυδάτωση, λοιμώξεις, ακόμη και ξαφνικές αλλαγές στον καιρό.³³

2.4.2 Λοιμώξεις

Η ύπαρξη δρεπανοκυτταρικής νόσου αυξάνει την ευαισθησία στις λοιμώξεις, και τη βακτηριακή σήψη σε παιδιά μικρότερα των πέντε ετών, αφού ο σπλήνας υπολειτουργεί και υπάρχει αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των λοιμώξεων.³⁴ Οι αναπνευστικές λοιμώξεις είναι εκείνες που μπορούν να προκαλέσουν το οξύ θωρακικό δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, έχοντας μάλιστα υψηλό κίνδυνο θανάτου. Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λοιμώξεων περιλαμβάνουν: τη λειτουργική ασπληνία/ υποσπληνία η οποία εκδηλώνεται με μειωμένη σπληνική ανοσολογική απόκριση από πολύ μικρή ηλικία, μειωμένη προσκόλληση του συμπληρώματος, μειωμένη ικανότητα αναπνευστικής έκρηξης των ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων, μη φυσιολογικές αποκρίσεις των IgG και IgM αντισωμάτων, και ελαττωματική οψωνοποίηση.²⁷ Τα παθογόνα που συνιστούν μεγαλύτερο κίνδυνο είναι ο *Streptococcus pneumoniae*, ο *Haemophilus influenzae*, η *Salmonella* spp. και η *Neisseria meningitides*.³⁵

2.4.3 Αναιμία

Η εμφάνιση αναιμίας είναι η πιο κοινή εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου, και ιδίως στην ομόζυγη κατάσταση (δρεπανοκυτταρική αναιμία) όπου παρατηρούνται τα χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Τα επίπεδά της κυμαίνονται, ανάλογα με το φαινότυπο, από 6-11 g/dL συνήθως, και σε πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης κάτω από τα συνηθισμένα για τον ασθενή επίπεδα είναι πολύ πιθανό να

εμφανιστούν σημαντικές επιπλοκές όπως οι απλαστικές κρίσεις και ο σπληνικός εγκλωβισμός.²⁷

- Οξεία Απλαστική Κρίση

Η κύρια αιτία εμφάνισης οξείας απλαστικής κρίσης είναι η παροδική διακοπή της ερυθροποίησης μετά από μόλυνση με τον Παρβοϊό B19.³⁶ Ο ιός επηρεάζει την ερυθροποίηση εισβάλλοντας στα πρώιμα ερυθροποιητικά κύτταρα στο μυελό των οστών και τα καταστρέφει, αποτρέποντας έτσι το σχηματισμό νέων ερυθροκυττάρων. Στην κατάσταση αυτή παρατηρείται μεγάλη πτώση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης. Η ανάρρωση από τον ιό διαρκεί περίπου τέσσερις ημέρες έως και μια εβδομάδα και συνήθως απαιτείται μετάγγιση αίματος για την αναπλήρωση του ποσού της αιμοσφαιρίνης που χάθηκε.²⁷

- Κρίση Σπληνικού Εγκλωβισμού

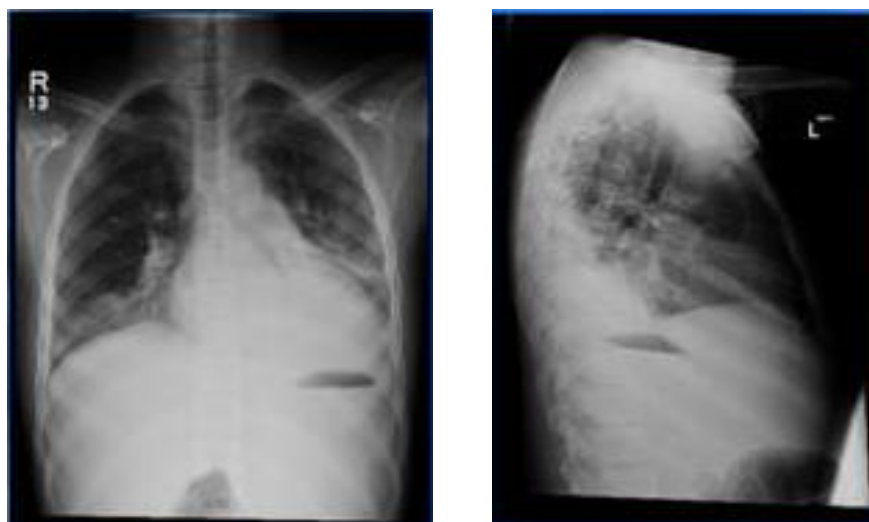
Σοβαρή αναιμία μπορεί επίσης να προκύψει από την παγίδευση αίματος στον σπλήνα (εγκλωβισμός), η οποία εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, πυρετό, βήχα, διάρροια, μεγέθυνση του σπλήνα στην απεικόνιση, και υποογκαιμία. Η κατάσταση αυτή χρήζει άμεσης αντιμετώπισης, καθώς είναι δυνατό αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως να οδηγήσει σε θάνατος εντός 1-2 ωρών λόγω κυκλοφοριακής ανεπάρκειας.³⁷

2.4.4 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι μια από τις πιο σημαντικές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Προκαλείται από στένωση και απόφραξη μεγάλων αγγείων. Αναλυτικότερα, η αναιμία προκαλεί υψηλή ταχύτητα ροής αίματος στον εγκέφαλο ενώ παράλληλα τα δρεπανοερυθροκύτταρα και η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) βλάπτουν το ενδοθήλιο, με επακόλουθο την εγκεφαλική αγγειακή βλάβη. Τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια προκαλούνται συχνά από ρήξη ανευρυσμάτων που μπορεί να είναι αποτέλεσμα αγγειακής βλάβης και φαίνεται πως συμβαίνουν αργότερα στη ζωή απ' ότι τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.³⁸ Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια είναι πιο συχνά στα μικρά παιδιά (από 2 έως και 10 ετών) και εμφανίζονται κυρίως με ημιπάρεση.³⁹

2.4.5 Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι μια αγγειοαποφρακτική κρίση της πνευμονικής αγγείωσης με συχνή εμφάνιση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.⁴⁰ Τα συμπτώματά του είναι κοινά, όπως πυρετός, βήχας, έντονος θωρακικός πόνος, πνευμονικό διήθημα, δύσπνοια ή υποξία και παραγωγή πτυέλων. Είναι η 2^η πιο συνηθισμένη επιπλοκή σε άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο και ευθύνεται για το ¼ των θανάτων από τη νόσο. Συνηθέστερα προκύπτει από λοίμωξη των πνευμόνων και η φλεγμονή εξ' αιτίας της λοίμωξης σε συνδυασμό με την ελάττωση του κορεσμού του οξυγόνου προάγει την ήδη υπάρχουσα δρεπανοκυττάρωση επιδεινώνοντας την αγγειοαπόφραξη.⁴¹



Εικόνα 10. Απεικόνιση οξέος θωρακικού συνδρόμου σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική νόσο.⁴²

2.5 Θεραπευτική Προσέγγιση

Η δρεπανοκυτταρική νόσος προκαλεί πληθώρα οξέων και μακροχρόνιων επιπλοκών, απαιτώντας μια πολύπλευρη προσέγγιση από διαφορετικές ομάδες ειδικών. Η αντιμετώπιση λοιπόν εξαρτάται από την εκάστοτε συμπτωματολογία.²⁷ Παραδείγματος χάριν, η αντιμετώπιση του πόνου που είναι η πιο συχνή επιπλοκή της νόσου γίνεται σε 4 στάδια: την αξιολόγηση του επιπέδου του πόνου και των συνοδών συμπτωμάτων, συνήθως μέσω ερωτηματολογίων, την χορήγηση αναλγητικών και άλλων κατάλληλων μέσων όπως η ενυδάτωση, την επαναξιολόγηση της κατάστασης, την ανταπόκριση δηλαδή ή όχι στη θεραπεία, και την ολοκλήρωση της με την

απάλυνση του πόνου του ασθενή.⁴³ Ακόμη, εκδηλώσεις όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η απλαστική κρίση, το οξύ θωρακικό σύνδρομο και η κρίση σπληνικού εγκλωβισμού μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με μεταγγίσεις αίματος.²⁷ Βέβαια, εκτός της υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας, πολύ σημαντική είναι και η αντιμετώπιση της ίδιας της νόσου που δε στοχεύει αλλού από την αιτία όλων των συμπτωμάτων που προαναφέρθηκαν.

Η πρώτη θεραπευτική επιλογή είναι η μετάγγιση αίματος, η οποία μπορεί να συμβαίνει όταν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις, δηλαδή συμπτωματικά ή και χρόνια.²⁷ Επιπλέον, μια από τις νεότερες μεθόδους θεραπείας είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών, η εφαρμογή της οποίας δίνει επιβίωση των ασθενών χωρίς συμβάντα σε ποσοστό περίπου 91% και ποσοστό θνησιμότητας λιγότερο από 5%.⁴⁴ Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί κίνδυνοι, όπως ότι ο νέος μυελός των οστών παράγει λευκοκύτταρα που αναγνωρίζουν ως ξένα τα κύτταρα του ξενιστή και τους επιτίθενται, ενώ παράλληλα ελλοχεύει ο κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, βλάβες σε διάφορα όργανα, ακόμα και θανατηφόρες λοίμωξεις.²⁷

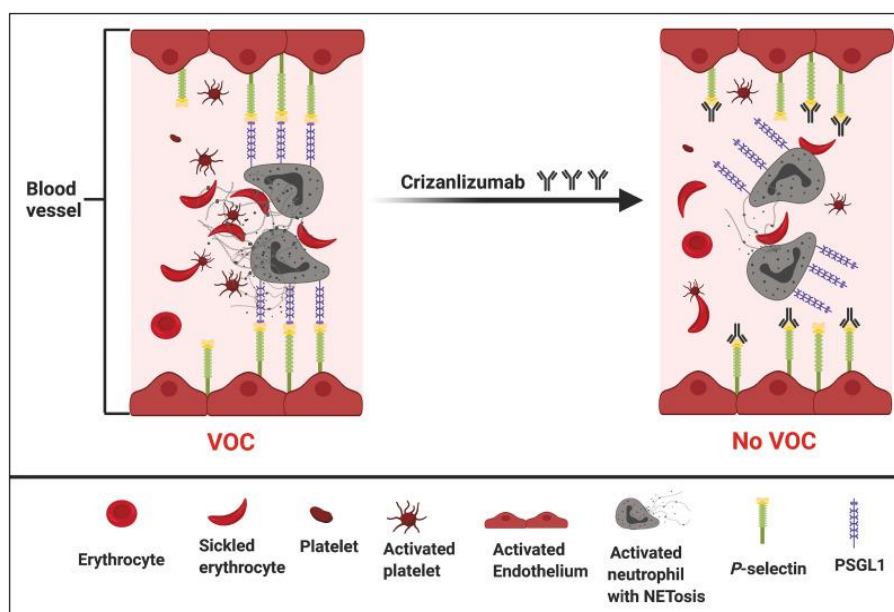
Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένες ουσίες που χρησιμοποιούνται για αντιμετώπιση της ίδιας της νόσου, εκ των οποίων οι περισσότερες γνωστές είναι η υδροξυουρία ή υδροξυκαρβαμίδη, η βοξετολόρη, η κριζανλίζουμάμπη, η ινκλακουμάμπη και η L-γλουταμίνη.⁴⁵

Ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου η υδροξυουρία δρα στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της ολικής αιμοσφαιρίνης και η παραγωγή της HbF.⁴⁶ Επίσης, μειώνει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αίμα, και την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ουδετερόφιλα, τα ερυθροκύτταρα, και το αγγειακό ενδοθήλιο, οδηγώντας σε αυξημένη αιματική ροή, εμποδίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο την αγγειοαπόφραξη.⁴⁷

Η βοξετολόρη, είναι μια ουσία που ξεκίνησε πρόσφατα να χρησιμοποιείται, χορηγείται από του στόματος, και δρα σχηματίζοντας έναν ομοιοπολικό δεσμό με τη βαλίνη στο άκρο N της α-πολυπεπτιδικής αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης. Έτσι, αυξάνεται η χημική συγγένεια μεταξύ οξυγόνου-αιμοσφαιρίνης και ελαττώνεται ο πολυμερισμός της δεοξυ-HbS.⁴⁸

Η κριζανλίζουμάμπη, ενδείκνυται κυρίως για την πρόληψη των επανεμφανιζόμενων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων σε ενήλικους ασθενείς. Δρα μέσω της πρόσδεσής της στην P-σελεκτίνη στην επιφάνεια του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων, μπλοκάρει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών

κυττάρων, των αιμοπεταλίων, των λευκοκυττάρων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων, και κατ' αυτό τον τρόπο εμποδίζει την εκδήλωση αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.²⁷ Επιπρόσθετα, άλλη μια ουσία που κερδίζει έδαφος είναι η ινκλακουμάμπη, η οποία χρησιμοποιείται και αυτή για τη διαχείριση των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και δρα με τον ίδιο ακριβώς μηχανισμό με την κριζανλίζουμάμπη.⁴⁹



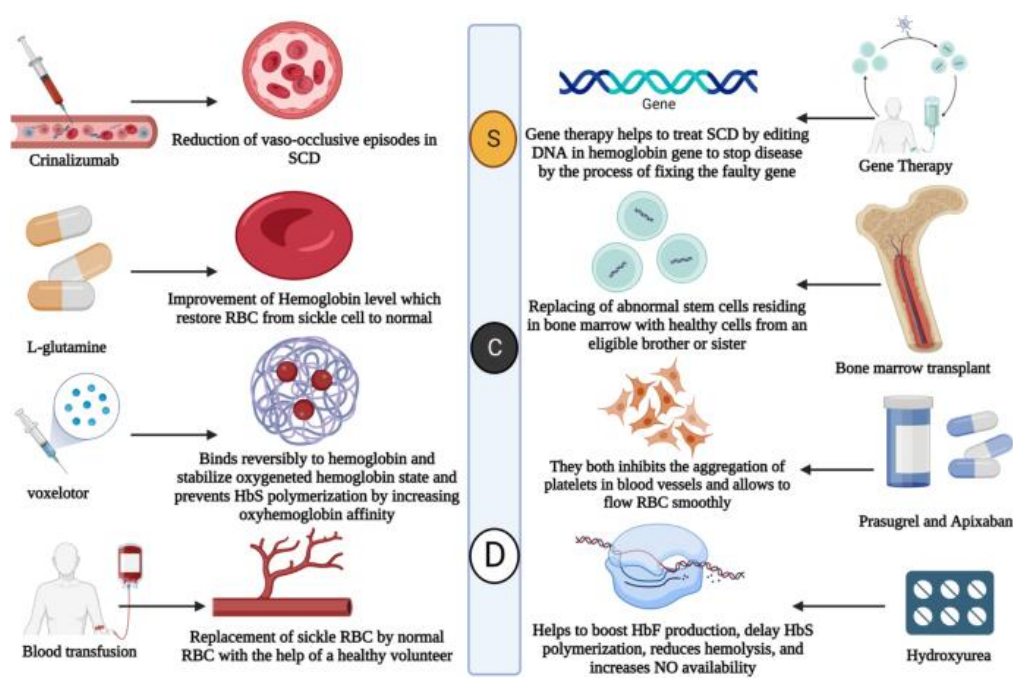
Εικόνα 11. Δράση Κριζανλίζουμάμπης.⁵⁰

Η L-γλουταμίνη είναι ένα αμινοξύ που υπάρχει σε αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό. Αποτελεί συστατικό της γλυκονογένεσης σε ορισμένους ιστούς και είναι απαραίτητο για τη σύνθεση άλλων αμινοξέων, πρωτεϊνών, νουκλεοτιδίων και νουκλεϊκών οξέων. Είναι πρόδρομο προϊόν της γλουταθειόνης (GSH), της αργινίνης και του αντιοξειδωτικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου-αδενίνης (NAD) και δρα μεταβάλλοντας το οξειδοαναγωγικό δυναμικό του NAD, μειώνοντας τα επίπεδα του NADH και κατ' επέκταση την ευαισθησία των ερυθροκυττάρων στο οξειδωτικό στρες.⁵¹

Επιπλέον, άλλη μια θεραπευτική προσέγγιση που συνεχώς εξελίσσεται είναι η γονιδιακή θεραπεία. Η θεραπεία αυτή είναι αυτόλογη, και για το λόγο αυτό δεν υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης GVHD (νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή). Επί του παρόντος, οι κλινικές μελέτες εστιάζουν κατά κύριο λόγο σε δύο τύπους γονιδιακής θεραπείας, την γονιδιακή προσθήκη και τη γονιδιακή επεξεργασία προκειμένου να διορθωθεί η γενετική βλάβη.⁵² Το κοινό μεταξύ των δύο τύπων θεραπείας είναι πως και οι δύο

απαιτούν τη συλλογή και χρήση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του ασθενή.⁵³

Αναλυτικότερα, όσον αφορά την πρώτη κατηγορία, λειτουργεί με την προσθήκη τροποποιημένων, λειτουργικών αντιγράφων ενός γονιδίου στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του δρεπανοκυτταρικού ασθενή προκειμένου να αποκατασταθεί η λειτουργία ενός μη φυσιολογικού γονιδίου ή ενός γονιδίου που λείπει. Δηλαδή, πρόκειται για την προσθήκη ενός λειτουργικού γονιδίου στον οργανισμό, το οποίο δίνει την οδηγία στο σώμα να παράγει μια μορφή αιμοσφαιρίνης που θα μπορέσει να αντικαταστήσει τη δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρίνη (HbS) με μια λειτουργική. Σε αυτό τον τύπο θεραπείας, τα γονίδια μεταφέρονται εντός του γονιδιώματος μέσω ενός συστήματος μεταφοράς που ονομάζεται φορέας. Συνήθως πρόκειται για έναν ιό, και ο πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη ομάδα φορέων είναι οι LVVs (Lentiviral vectors), ρετροϊοί, οι οποίοι βέβαια δεν περιέχουν κανένα από τα μέρη εκείνα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν λοίμωξη στον ασθενή.⁵³



Εικόνα 12. Θεραπευτικές προσεγγίσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου.⁵⁴

Από την άλλη πλευρά, ο δεύτερος τύπος γονιδιακής θεραπείας, η γονιδιακή επεξεργασία, τροποποιεί το DNA του ασθενή, αλλάζοντας είτε το μεταλλαγμένο γονίδιο απευθείας, είτε ένα άλλο σχετιζόμενο γονίδιο, το οποίο θα αντικαταστήσει το

μεταλλαγμένο.⁵³ Συμβαίνουν δηλαδή μόνιμες αλλαγές στο γονιδίωμα, οι οποίες περιλαμβάνουν απομάκρυνση ή αντικατάσταση ορισμένων αλληλουχιών DNA, με σκοπό την παραγωγή ενός διαφορετικού γονιδίου, το οποίο θα έχει τη δυνατότητα να ρυθμίζει την παραγωγή από το σώμα μιας λειτουργικής μορφής της αιμοσφαιρίνης. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται ελαχιστοποιώντας την επίδραση της μετάλλαξης β^s μέσω γονιδιακών τροποποιήσεων που επιτρέπουν την παραγωγή είτε φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (Hb) ή αιμοσφαιρίνης με αντι-δρεπανοκυτταρικές ιδιότητες.⁵² Μια από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους που χρησιμοποιεί η τεχνολογία της γονιδιακής επεξεργασίας είναι η μέθοδος CRISPR-Cas9.⁵³

Συνολικά, η γονιδιακή θεραπεία είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία, η οποία, όπως όλα δείχνουν, θα συμβάλλει καθοριστικά στη θεραπεία των ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο.

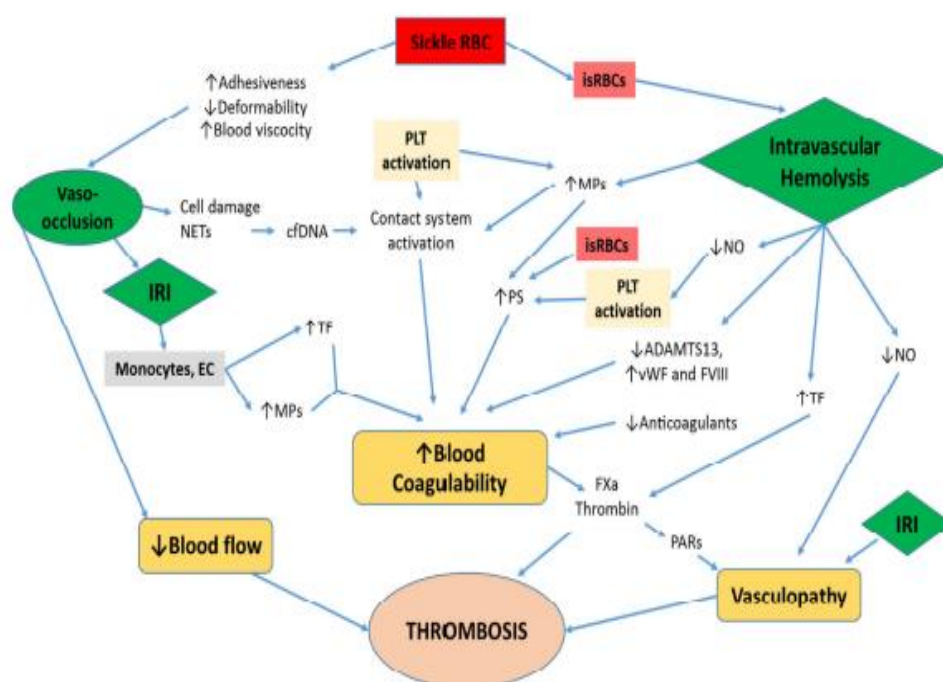
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3 - Δρεπανοκυτταρική νόσος και θρόμβωση

Η θρόμβωση είναι μία από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου καθώς οι ασθενείς με αυτή την πάθηση έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν θρόμβωση στα αιμοφόρα αγγεία τους. Είναι νόσος πολυσυστημική, επηρεάζει όλα τα όργανα του σώματος και οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλείται είναι ποικίλοι. Ανάμεσά τους η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, η αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα, η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η αυξημένη εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης, η κατανάλωση των φυσικών ανασταλτών της πήξης (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη III) και η μη φυσιολογική ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος.⁶⁹

Επίσης, η χρόνια αιμόλυση που σχετίζεται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο προωθεί το σχηματισμό θρομβώσεων διαμέσου των προϊόντων της, της ελεύθερης αίμης και των μικροσωματιδίων (MPs), καθώς και μέσω της απελευθέρωσης των NETs.⁶⁹

3.1 Η υπερπηκτικότητα της δρεπανοκυτταρικής νόσου



Εικόνα 13. Η παθογένεση της θρόμβωσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο.⁵⁵

Η δρεπανοκυτταρική νόσος χαρακτηρίζεται ως μια κατάσταση «υπερπηκτική» αφού παρατηρείται αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα και αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ένδεια των φυσικών ανασταλτών της πήξης, εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης, γεγονότα που όλα μαζί οδηγούν στην εκδήλωση ποικίλων θρομβωτικών επιπλοκών.

3.1.1 Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης (σε σταθερή κατάσταση)

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η παραγωγή θρομβίνης είναι αυξημένη στη δρεπανοκυτταρική νόσο, όπως, για παράδειγμα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των προθρομβινικών θραυσμάτων -1 και -2, τα D-Dimers, τα συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), τα συμπλέγματα πλασμίνης-αντιπλασμίνης (PAP) και τα επίπεδα των ινωδοπεπτιδίων. Επιπλέον, τα επίπεδα του Factor V της πήξης είναι ελαττωμένα, γεγονός που δηλώνει συνεχή παραγωγή θρομβίνης.⁵⁶

Ακόμη, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας των επεισοδίων πόνου και της έκτασης της ινωδολυτικής δραστηριότητας σε δείγματα αίματος ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο οι οποίοι βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση. Τέλος, σε μελέτες που περιλάμβαναν ποντίκια με τη νόσο, η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης αποδείχτηκε πως συντελεί επίσης στην πρόκληση αγγειακής φλεγμονής και την πολυοργανική βλάβη.⁵⁷

3.1.2 Αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα (TF)

Η υπερπηκτική αυτή κατάσταση που συναντάται στη δρεπανοκυτταρική νόσο συχνά συνδέεται και με αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα. Ο ιστικός παράγοντας (TF), είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη μεγέθους 47 kDa, κυτταρικός υποδοχέας του FVIIa και πρωταρχικός εκκινητής του εξωγενούς μονοπατιού της πήξης.⁵⁸ Εκφράζεται σε σταθερή βάση από συγκεκριμένα κύτταρα εντός του αγγειακού τοιχώματος, διαχωρίζεται φυσικά από τον προσδέτη του FVII/FVIIa από ένα άθικτο στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων, και συνήθως απομονώνεται από το αίμα για να λειτουργήσει ως αιμοστατικός φραγμός προκειμένου να μειωθεί η απώλεια αίματος κατά τον τραυματισμό των αγγείων.⁵⁹

Αντίθετα, σε παθολογικές καταστάσεις, όπως και η δρεπανοκυτταρική νόσος, η έκφραση του TF επάγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λευκοκύτταρα.⁶⁰

Σε μελέτες αναφέρονται υψηλότερα επίπεδα δραστικότητας του TF στο ολικό αίμα ασθενών με τη νόσο, τα οποία σχετίζονται με θετικά μονοκύτταρα για TF, TAT, D-Dimers. Επίσης, κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων, αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν δείξει αυξημένη έκφραση TF στα μονοκύτταρα σε σύγκριση με την σταθερή κατάσταση. Επιπλέον, μελέτες σε ποντίκια με τη νόσο έδειξαν πως τα ποντίκια με τον πιο έντονο φαινότυπο εκφράζουν τα υψηλότερα επίπεδα ενδοθηλιακού TF στους πνεύμονες. Ακόμη, συνθήκες υποξίας/επανοξυγόνωσης φαίνεται πως ευνοούν την έκφραση του ενδοθηλιακού και μονοκυτταρικού TF στις πνευμονικές φλέβες ποντικών με λιγότερο έντονο φαινότυπο.⁶⁰

Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια της σταθερής κατάστασης η παρεμπόδιση του TF με anti-TF αντισώματα φάνηκε πως μειώνει τα επίπεδα του συμπλέγματος TAT στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια BERK και Townpes, υποδηλώνοντας πως η ενεργοποίηση της πήξης εξαρτάται από τον TF σε αυτές τις δύο ομάδες ποντικών.⁶¹ Ακόμη, αξίζει να σημειωθεί πως κατά τη διάρκεια μιας μελέτης *in vitro*, τα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια βρέθηκε πως παρουσίαζαν ταχύτερο ρυθμό σχηματισμού θρόμβων στα αρτηρίδια και τα φλεβίδια της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας σε ένα μοντέλου ήπιου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, και ο ρυθμός αυτός επιβραδύνονταν κατά την παρεμπόδιση του TF με τη χορήγηση anti-TF αντισωμάτων.⁶²

Επίσης, παρατηρήθηκε πως η παρεμπόδιση του TF όχι μόνο περιορίζει την ενεργοποίηση της πήξης, αλλά ακόμη μειώνει τα επίπεδα της IL-6 και τα επίπεδα του αμυλοειδούς A του ορού, γεγονός που υποδηλώνει πως η εκδήλωση της αγγειακής φλεγμονής εξαρτάται άμεσα από τη συγκέντρωση του TF, ενώ ακόμη περιορίζει και την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και στις δύο ομάδες ποντικών.⁶¹ Έτσι λοιπόν, όλα μαζί τα παραπάνω δεδομένα, υποδηλώνουν πως ο TF επάγει τόσο την ενεργοποίηση της πήξης όσο και την αγγειακή φλεγμονή στη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Η χορήγηση λοβαστατίνης σαν προθεραπεία επάγει τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), με την επακόλουθη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και καταστέλλει την έκφραση ενδοθηλιακού TF που επάγεται κάτω από συνθήκες υποξίας/επανοξυγόνωσης στους πνεύμονες των ποντικών με τη νόσο.⁶³ Επιπλέον, η έκφραση ενδοθηλιακού TF σε διαγονιδιακά δρεπανοκυτταρικά ποντίκια ρυθμίζεται από τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου και εξαρτάται από την ενεργοποίηση του NF-kB στα μονοκύτταρα του αίματος αλλά όχι στα ενδοθηλιακά

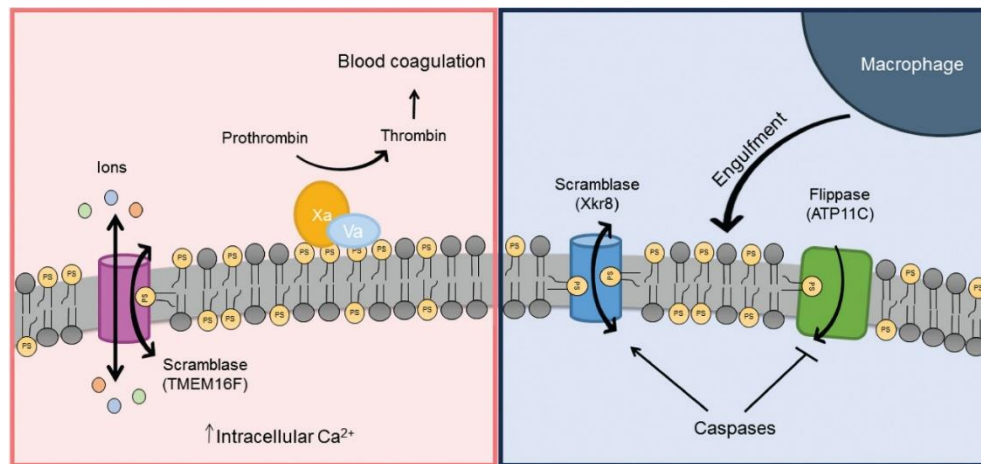
κύτταρα, υποδηλώνοντας πως τα μονοπύρηνια προωθούν έμμεσα την έκφραση ενδοθηλιακού TF.⁶⁴

3.1.3 Εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης

Η φωσφατιδυλσερίνη κάτω από φυσιολογικές συνθήκες περιορίζεται στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, αλλά μεταβαίνει στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης σε περίπτωση που είναι απαραίτητο, όπως για παράδειγμα προκειμένου να δώσει το σήμα για την απομάκρυνση γερασμένων ερυθροκυττάρων από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.⁶⁵

Στην κυτταρική διπλοστιβάδα η σύσταση των φωσφολιπιδίων ποικίλει και τα ένζυμα που εξασφαλίζουν τη λειτουργία των φωσφολιπιδίων είναι τα εξής: οι φλιπάσες, διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφορείς λιπιδίων που δρουν ως αντλίες ειδικές για τη μεταφορά της φωσφατιδυλσερίνης και φωσφατιδυλεθανολαμίνης από την εξωτερική στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, οι φλοπάσες, που εκτελούν την ακριβώς αντίστροφη διαδικασία, και οι σκραμπλάσες, ένζυμα υπεύθυνα για τη μετατόπιση των φωσφολιπιδίων μεταξύ των δύο μονοστιβάδων μιας λιπιδικής διπλοστιβάδας της κυτταρικής μεμβράνης.⁶⁶ Σε περιπτώσεις αξιοσημείωτης αύξησης του ενδοκυττάριου Ca^{2+} για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι πιθανό να παρατηρηθεί παράλληλα και αύξηση της λειτουργικότητας της φλοπάσης και της σκραμπλάσης και ελάττωση της λειτουργικότητας της φλιπάσης αντίστοιχα, έχοντας ως επακόλουθο τη γρήγορη εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης.⁶⁷

Η απενεργοποίηση της φλιπάσης και η ενεργοποίηση της σκραμπλάσης μέσω της διάσπασης τους από κασπάσες οδηγεί σε εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης και διακεκομμένη ασύμμετρη κατανομή των φωσφολιπιδίων στην πλασματική μεμβράνη.⁶⁵ Η φωσφατιδυλσερίνη είναι δυνατό να εκτεθεί στην επιφάνεια ώριμων ερυθροκυττάρων, στην επιφάνεια δικτυοερυθροκυττάρων, καθώς και στην επιφάνεια μικροκυστιδίων προερχόμενων από δρεπανοερυθροκύτταρα. Επίσης, βρέθηκε πως η αυξημένη έκθεση φωσφατιδυλσερίνης στην κυτταρική επιφάνεια σχετίζεται με το βαθμό αφυδάτωσης των δρεπανοερυθροκυττάρων, και ακόμη είναι πιθανό να πυροδοτείται και από τον κυτταρικό θάνατο των ερυθροκυττάρων που μοιάζει με απόπτωση και ονομάζεται ερύπτωση.⁶⁸



Εικόνα 14. Δράσεις φωσφολιπιδικής σκραμπλάσης και φλιπάσης.⁶⁹

Η χρήση αννεξίνης V σημασμένης με Fluorescein Isothiocyanate (FITC) εμφανίζει ισχυρότατη συγγένεια με τη φωσφατιδυλσερίνη, και συνήθως χρησιμοποιείται παράλληλα με την κυτταρομετρία ροής προκειμένου να μελετηθεί η έκθεση της φωσφατιδυλσερίνης στην κυτταρική επιφάνεια. Συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα επίπεδα σημασμένης αννεξίνης V στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο σε σύγκριση με τα φυσιολογικά δείγματα ατόμων χωρίς τη νόσο, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη απώλεια της φωσφολιπιδικής ασυμμετρίας στους πρώτους.⁷⁰ Ακόμη, πρόσφατα αναφέρθηκε πως η χρήση της πρωτεΐνης MFGE8 (lactadherin) σημασμένης FITC είχε αποτελέσματα παρόμοια με αυτά της αννεξίνης V.⁷¹

Η έκθεση της φωσφατιδυλσερίνης στην κυτταρική επιφάνεια ενισχύει την προπηκτική δραστηριότητα και τις συγκολλήσεις των ερυθροκυττάρων⁷², και μάλιστα η αυξημένη έκθεση αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλσερίνης λειτουργεί ως σημείο σύνδεσης για ενζυμικά συμπλέγματα όπως οι πρωτεάσες σερίνης που εμπλέκονται στον πηκτικό μηχανισμό.⁷³

Η φωσφατιδυλσερίνη μπορεί επίσης να αναγνωριστεί από τα μακροφάγα κύτταρα, γεγονός που έχει ως συνέπεια τη διάλυση των ερυθροκυττάρων.⁷³ Σε ασθενείς με τη νόσο, έχουν επίσης παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων που εκφράζουν φωσφατιδυλσερίνη στην εξωτερική τους μεμβράνη λόγω βλάβης της σπληνικής τους λειτουργίας, και για το λόγο αυτό εύκολα γίνεται αντιληπτό πως η εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης παίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση θρομβωτικών συμβάντων.⁷⁴ Τέλος, οι δείκτες της πήξης, D-dimers, τα προθρομβινικά θραύσματα -1 και -2 (F 1+2) και τα συμπλέγματα πλασμίνης- αντιπλασμίνης (PAP) βρέθηκε πως

συνδέονται με ερυθροκύτταρα θετικά για φωσφατιδυλοσερίνη,⁷⁵ ενώ αντίθετα τα κυκλοφορούντα συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) φαίνεται πως έχουν αντίστροφη συσχέτιση με την έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στα ερυθροκύτταρα, και αυτό αποδεικνύεται από μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων δείχνουν πως ο μέγιστος σχηματισμός θρομβίνης επιτυγχάνεται σε συγκέντρωση φωσφολιπιδίων 25-100 μM , και πέρα από αυτή τη συγκέντρωση ο ρυθμός παραγωγής θρομβίνης συνήθως μειώνεται.⁷⁶

3.1.4 Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι ένα ακόμη χαρακτηριστικό που παρατηρείται τόσο στη σταθερή κατάσταση, όσο και κατά τη διάρκεια εκδήλωσης αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC) όπου η ενεργοποίησή τους αυξάνεται και περαιτέρω, γεγονός που θα μπορούσε να συμβάλλει στην αύξηση και των θρομβωτικών επιπλοκών.⁶⁹ Βέβαια, πολλά είναι τα στοιχεία που πρέπει ακόμη να μελετηθούν.

Η αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης-A₂ και μεταβολιτών προσταγλανδίνης συνδέεται με μειωμένα επίπεδα θρομβοσπονδίνης-1 στα αιμοπετάλια, υποδηλώνοντας έτσι χρόνια ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, ενώ παράλληλα μελέτες δείχνουν πως στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται και αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁷⁷ Ακόμη, δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων όπως η P-σελεκτίνη (CD62), το CD63, η ενεργοποιημένη γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa, καθώς ακόμη και οι αυξημένοι διαλυτοί παράγοντες του πλάσματος όπως οι αιμοπεταλιακοί παράγοντες 3,4 (PF-3 & PF-4), η β-θρομβοσφαιρίνη και ο διαλυτός CD40 προσδέτης (sCD40L) ανευρίσκονται αυξημένοι στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με τη βοήθεια της κυτταροφθορισμομετρίας.⁷⁸ Συγκεκριμένα, όσον αφορά το sCD40L, έχει βρεθεί πως σχετίζεται θετικά με τον ιστικό παράγοντα (TF), και είναι δυνατό να συμβάλλει στην προκαλούμενη από αυτόν ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης, όπως επίσης και ότι σε άτομα με τη δρεπανοκυτταρική νόσο υπάρχει αύξηση του sCD40L περισσότερο από 30 φορές σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.⁷⁹

Ακόμη, μελέτες ανέφεραν πως η σχετική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) είναι πιθανό να συμμετέχει στην ενεργοποίηση των

αιμοπεταλίων, όπως επίσης και στις ιδιότητες συγκόλλησής τους σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο κατά τη διάρκεια της αιμόλυσης με την έκλυση ADP και ελεύθερης αιμοσφαιρίνης.⁸⁰ Επίσης, σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν βρεθεί αιμοπετάλια πλούσια σε φωσφατιδυλσερίνη, με αυξημένη συνδεσιμότητα με την αννεξίνη V, γεγονός που θεωρείται πιθανό να συμβάλλει στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Πρόσφατα ακόμη αναφέρθηκε αυξημένη ικανότητα των αιμοπεταλίων να προσκολλώνται στο ινωδογόνο διαμέσου τροποποιήσεων στην περιεκτικότητά τους σε κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) μέσω της δραστηριότητας της φωσφοδιεστεράσης-3Α που σχετίζεται με αυξημένη ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης $\alpha_{IIb}\beta_3$.⁸¹

Τέλος, είναι πολύ ενδιαφέρον να επισημανθεί πως κατά την κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο στη διάρκεια επεισοδίων οξέος πόνου, ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρώτα μειώνεται και ακολούθως αυξάνεται, εξαιτίας των αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα των αιμοπεταλιακών παραγόντων PF4 και β-θρομβοσφαιρίνης, γεγονός που υποδηλώνει περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων. Η μείωση αυτή των αιμοπεταλίων και κατόπιν η αύξησή τους σε οξέα συμβάντα έχει συνδεθεί με λειτουργική ασπληνία στους ασθενείς με τη δρεπανοκυτταρική νόσο.^{82,83} Η αυξημένη αυτή ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που παρατηρείται, πυροδότησε έναν κύκλο μελετών με αντικείμενο τη χορήγηση αντι-αιμοπεταλιακών παραγόντων στους ασθενείς.

Η Επτιφιβατίδη (Eptifibatide), αναστολέας του γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα GPIIb/IIIa, παρεμβάλλεται στη σύνδεση του GPIIb/IIIa με τον παράγοντα von Willebrand, το ινωδογόνο, και άλλα μόρια, παρεμποδίζοντας έτσι τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων.⁸⁴ Ακόμη, μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, έδειξε πως η χορήγηση της τικλοπιδίνης μείωσε τη συχνότητα, τη διάρκεια και τη σοβαρότητα των επεισοδίων οξέος πόνου στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς μετά από εξάμηνη θεραπεία.⁸¹ Τέλος, ένα ακόμη αντι-αιμοπεταλιακό φάρμακο που μελετήθηκε είναι η Πρασουγρέλη (Prasugrel), η οποία έδειξε αρχικά πως έχει τη δυνατότητα να αναστείλει την ADP-εξαρτώμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ωστόσο όμως, όπως αποδείχτηκε είχε μέτριο, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ανασταλτικό αποτέλεσμα.⁸⁵

3.1.5 Έλλειψη των φυσικών ανασταλτών της πήξης

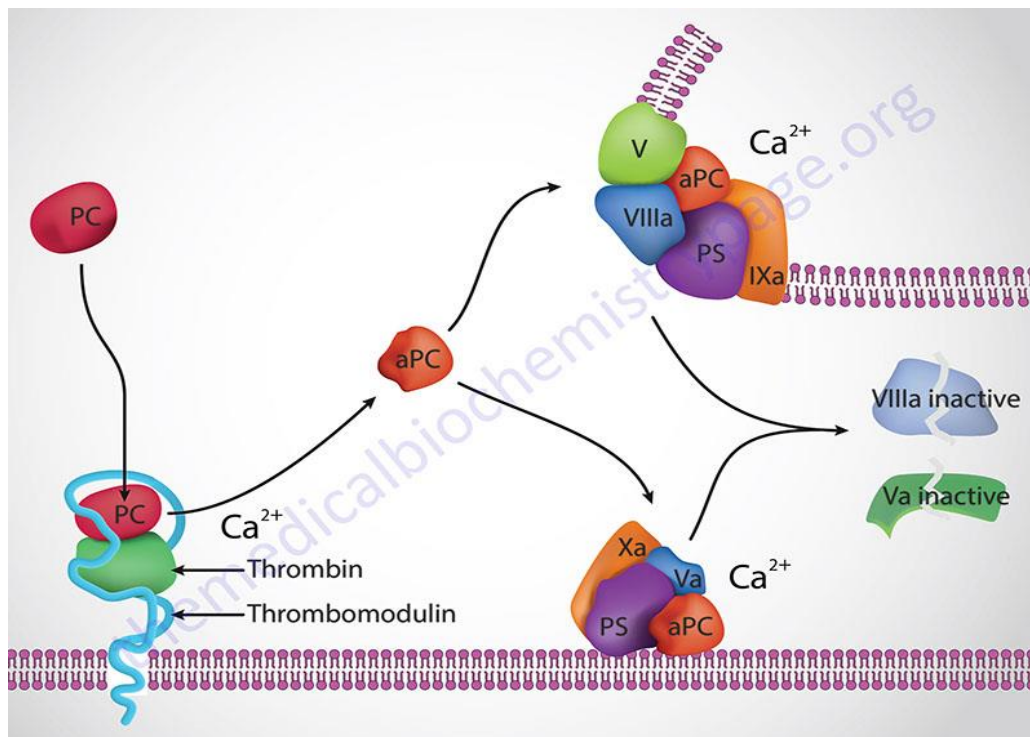
Τα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών της πήξης, πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S, είναι μειωμένα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο σε σταθερή κατάσταση, και ίσως ακόμη πιο μειωμένα κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξέος πόνου.⁸⁶ Το γεγονός αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα: α) χρόνιας κατανάλωσής τους εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής θρομβίνης, β) μειωμένης παραγωγής τους, γ) αυξημένης δέσμευσης της πρωτεΐνης S από δρεπανοερυθροκύτταρα λόγω έκθεσης της φωσφατιδυλσερίνης στην κυτταρική μεμβράνη,⁸⁷ δ) παρεμπόδισης της πρόσδεσης της πρωτεΐνης S στη β2-γλυκοπρωτεΐνη 1 (β2-GP1) από αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα,⁸⁸ έχοντας ως αποτέλεσμα αδρανοποίηση της πρωτεΐνης S από το κυκλοφορόν συμπλήρωμα C4b-BP, και/ή ε) ηπατικής δυσλειτουργίας.⁸⁶

Ανάμεσα στις εξαρτώμενες από τη βιταμίνη K πρωτεΐνες, η πρωτεΐνη S είναι αυτή που έχει τη μεγαλύτερη συγγένεια για τις κυτταρικές μεμβράνες που εκφράζουν φωσφατιδυλσερίνη.^{89,91} Η εξαρτώμενη από το ασβέστιο (Ca) πρόσδεση της πρωτεΐνης S στην επιφάνεια των μικροσωματιδίων των ερυθροκυττάρων και των μη αναστρέψιμων δρεπανοερυθροκυττάρων προλαμβάνει την πρόσδεσή της στη β2-γλυκοπρωτεΐνη 1, με αποτέλεσμα, όπως αναφέρθηκε, την αδρανοποίηση της από το κυκλοφορόν C4b-BP.⁹¹

In vivo, το αντιπηκτικό μονοπάτι της πρωτεΐνης S/πρωτεΐνης C ενεργοποιείται από την πρόσδεση της θρομβίνης και της πρωτεΐνης C στη θρομβομοντουλίνη και τον ενδοθηλιακό υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR).⁹² Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC), μπορεί να διαχωριστεί από τον EPCR και δρα ως αντιθρομβωτική πρωτεάση αδρανοποιώντας τους παράγοντες πήξης Va (FVa) και VIIIa (FVIIIa).⁹³ In vitro, αποδείχθηκε πως τα ερυθροκύτταρα των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο αποτελούν μια καταλυτική επιφάνεια για την αδρανοποίηση του ενεργοποιημένου παράγοντα V (FVa) από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Συνεπώς, εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι η χρόνια, συνεχής ενεργοποίηση της πήξης στη δρεπανοκυτταρική νόσο ωθεί την κατανάλωση της πρωτεΐνης C.⁹⁴

Πραγματικά, η προσθήκη θρομβομοντουλίνης σε πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια φαίνεται πως ενισχύει το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, το μέγιστο ύψος, και την ταχύτητα ροής στα εγκεφαλικά αγγεία παιδιών με δρεπανοκυτταρική νόσο σε σύγκριση με δείγματα υγιών παιδιών.⁹⁵ Επίσης, ακόμη και σε δείγματα ποντικών με δρεπανοκυτταρική νόσο, η πρωτεΐνη C και η έκφραση του αρτηριακού ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR) ήταν σημαντικά ελαττωμένες στα

εγκεφαλικά αγγεία των ποντικών. Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ότι η χορήγηση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C εμπόδισε την αυξημένη θρόμβωση που παρατηρήθηκε τόσο στα αρτηρίδια όσο και τα φλεβίδια των δρεπανοκυτταρικών ποντικών.⁹⁶



Εικόνα 15. Η θρομβομοντουλίνη λειτουργεί ως υποδοχέας για τη θρομβίνη και την πρωτεΐνη C επιτρέποντας την αλληλεπίδραση μεταξύ των 2 πρωτεϊνών. Η θρομβίνη προκαλεί την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C (aPC) και η ενεργοποιημένη PC αλληλεπιδρά με τον συμπράγοντά της, την πρωτεΐνη S, αδρανοποιώντας τους προπηκτικούς παράγοντες, τον παράγοντα VIIIa και τον παράγοντα Va, ευνοώντας, κατ' αυτό τον τρόπο, με την ελάττωση της πρωτεΐνης C, τη χρόνια ενεργοποίηση της πήξης στη δρεπανοκυτταρική νόσο.⁹⁷

Η αντιπηκτική δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C ενισχύεται από ποικίλους παράγοντες, όπως η φωσφατιδυλσερίνη και η πρωτεΐνη S.⁹⁸ Η πρωτεΐνη S έχει παρατηρηθεί πως συνδέεται με πολύ μεγάλη συγγένεια με κυστίδια και δρεπανοερυθροκύτταρα με έναν Ca^{2+} - εξαρτώμενο τρόπο.⁹⁹ Ακόμη, στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς έχει βρεθεί πως τα χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S σχετίζονται αντίστροφα με την έκθεση φωσφατιδυλσερίνης στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων,⁷¹ γι' αυτό, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η χαμηλότερη συγκέντρωση της πρωτεΐνης S μπορεί να προκύψει από υψηλότερη κάθαρση λόγω σύνδεσης της πρωτεΐνης S στην εκτεθειμένη στην επιφάνεια των δρεπανοερυθροκυττάρων φωσφατιδυλσερίνη.¹⁰⁰ Επιπρόσθετα, έχει προταθεί πως τα

αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII (FVIII) ίσως να αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα ελάττωσης των πρωτεϊνών S και C σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.¹⁰¹

Τέλος, χαμηλά αναφέρονται και τα επίπεδα του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης, που είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης σερίνης, τόσο στη σταθερή κατάσταση όσο και κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξέος πόνου σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς σε σύγκριση με δείγματα υγιών ατόμων.¹⁰²

3.1.6 Παράγοντας VIII, ADAMTS 13, και παράγοντας Von Willebrand (Δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου στη δρεπανοκυτταρική νόσο)

Τα επίπεδα του παράγοντα της πήξης VIII (FVIII) είναι αυξημένα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο τόσο σε σταθερή κατάσταση όσο και κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξέος πόνου συγκρινόμενα με υγιή άτομα.^{103,104} Σύμφωνα με στοιχεία ερευνών, η δραστηριότητα του FVIII σχετίζεται με τα επίπεδα των D-Dimers στο πλάσμα, και συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδά του φαίνεται πως συμβάλλουν στην ενεργοποίηση της πήξης στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Επιπλέον, ο FVIII φαίνεται πως σχετίζεται ισχυρά με το αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand (vWF:Ag) και τους δείκτες αιμόλυσης, όχι όμως με την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), υποδηλώνοντας πως η αιμόλυση παίζει ρόλο στην αύξηση των επιπέδων του FVIII σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.¹⁰⁵

Επιπλέον, σε ορισμένες μελέτες η μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 έχει παρατηρηθεί ελαττωμένη σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο στη σταθερή κατάσταση, ενώ από τα αποτελέσματα άλλων μελετών προκύπτει πως έχει παρόμοια δραστηριότητα τόσο σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς όσο και σε υγιή άτομα, και μόνο ο λόγος της δραστηριότητας ADAMTS13/ vWF:Ag φαίνεται να είναι μειωμένος στη σταθερή κατάσταση, με ακόμη μεγαλύτερη μείωση κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξέος πόνου.^{106,107}

Τα συμπεράσματα ορισμένων in vitro μελετών κατέληξαν στο γεγονός πως η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, που απελευθερώνεται ως επακόλουθο της ενδαγγειακής αιμόλυσης έχει τη δυνατότητα να συνδεθεί στην A2 περιοχή του παράγοντα von Willebrand και να παρεμποδίσει τη διάσπασή του από τη μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13.¹⁰⁸

Επίσης, σε μερικά δείγματα ασθενών με τη νόσο παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα θρομβοσπονδίνης-1 χωρίς όμως να ανιχνεύεται δραστηριότητα της ADAMTS13, γεγονός που υποδηλώνει τη δράση της θρομβοσπονδίνης-1 ενάντια στην ενζυμική δραστηριότητα.¹⁰⁹

Τέλος, η μειωμένη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, μπορεί να εξηγήσει ίσως, κατά κάποιο τρόπο, τα αυξημένα επίπεδα του κυκλοφορόντος παράγοντα von Willebrand, και συγκεκριμένα ορισμένων μεγάλων πολυμερών του, οπότε και την εν συνεχεία αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII (FVIII) στο πλάσμα.¹¹⁰ Βέβαια, υπήρξε μια μελέτη, σύμφωνα με την οποία τα επίπεδα του vWF δεν διέφεραν σημαντικά είτε χωρίς είτε με ανίχνευση της δραστηριότητας της ADAMTS13, υποδηλώνοντας με τον τρόπο αυτό πως η δράση της ADAMTS13 δεν είναι ο μοναδικός παράγοντας που καθορίζει τα επίπεδα του vWF στο πλάσμα των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο.¹⁰⁹

3.1.7 Παθολογική ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν, όπως ήδη αναφέρθηκε, αυξημένα επίπεδα ινωδολυτικών δεικτών, όπως τα συμπλέγματα πλασμίνης-αντιπλασμίνης (PAP), τα D-Dimers, και το ινωδοπεπτίδιο Α σε σύγκριση με τα δείγματα υγιών ατόμων.^{111,112,113}

Συγκρινόμενα με τις τιμές κατά τη διάρκεια εκδήλωσης αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC), τα επίπεδα των D-Dimers έδειξαν πως είναι σημαντικά αυξημένα σε παιδιά με τη νόσο 48 ώρες μετά την εκδήλωση της αγγειοαποφρακτικής κρίσης.¹¹⁴ Σύμφωνα με τα παραπάνω, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων D-Dimers και των αυξημένων επιπέδων των συμπλεγμάτων PAP στο πλάσμα με την εκδήλωση του πόνου στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Επιπλέον, η αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα του πλάσματος που μετρήθηκε με τη χρήση ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας σχετίστηκε θετικά με την υψηλή συχνότητα επεισοδίων οξέος πόνου και αρνητικά με το χρόνο εμφάνισης του επόμενου επεισοδίου.¹¹⁵

Ακόμη, σε δείγματα παιδιών με τη νόσο, τα επίπεδα του ινωδογόνου και των D-dimers συσχετίστηκαν θετικά με την έκφραση ιστικού παράγοντα (TF) στα μονοκύτταρα.¹¹⁶ Επίσης, αξίζει να αναφερθεί πως τα επίπεδα των D-dimers συσχετίστηκαν θετικά με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς και αυξημένο κίνδυνο σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων, γεγονός που αποτελεί μια πολύ

συχνή αλλά και σοβαρή ιδιαίτερα επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου στα παιδιά.^{111,113} Τέλος, η θεραπεία με τη χορήγηση υδροξυουρίας (HU) για ένα χρόνο ελάττωσε τα επίπεδα των D-Dimers και των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, γεγονός το οποίο σχετίστηκε επιπλέον και με μείωση των επιπέδων των δεικτών αιμόλυσης και των επιπέδων των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης.¹¹¹

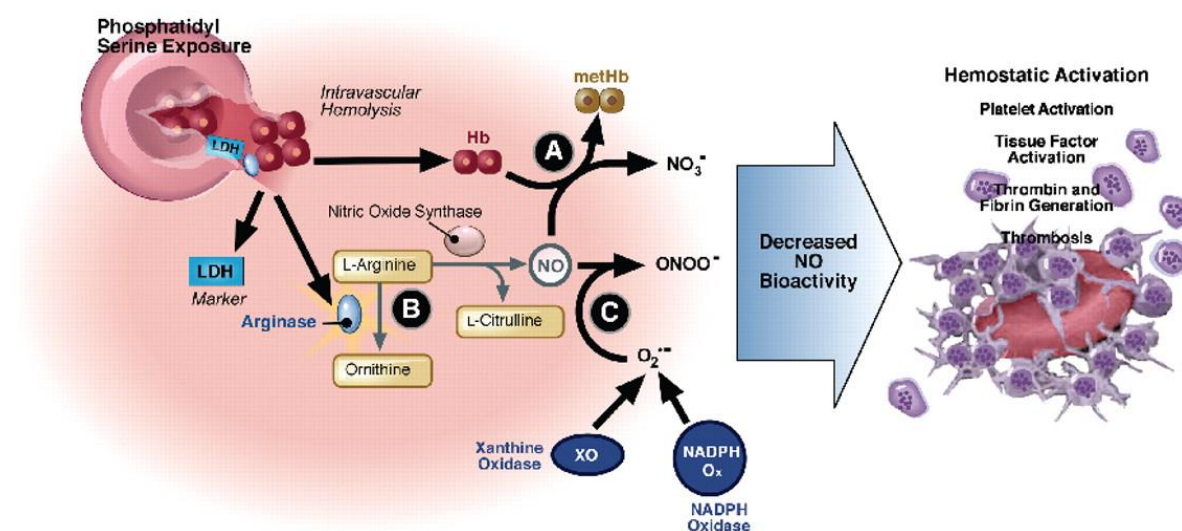
3.2 Αιμόλυση, άλλος ένας ενεργοποιητής της πήξης στη δρεπανοκυτταρική νόσο

Η ενεργοποίηση της πήξης, αποτελεί μέρος του «φαύλου κύκλου» της δρεπανοκυτταρικής νόσου.⁶⁹ Η επαναλαμβανόμενη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων οδηγεί σε αιμορρολογικές μεταβολές όπως η αυξημένη αντοχή των συναθροίσεων ερυθροκυττάρων, και η μειωμένη δυνατότητα παραμόρφωσής τους, που μπορούν να επηρεάσουν το σχηματισμό θρόμβου.^{117,119} Επιπλέον, τα ερυθροκύτταρα, είναι πιο ευαίσθητα και επιρρεπή στην αιμόλυση και τις μεμβρανικές αλλαγές λόγω της εξωτερίκευσης φωσφατιδυλσερίνης στην επιφάνειά τους,¹¹⁹ και για το λόγο αυτό συγκεκριμένα στοιχεία των ερυθροκυττάρων καθώς και υποπροϊόντων τους, όπως για παράδειγμα η αίμη, που απελευθερώνονται κατά τη χρόνια αιμόλυση είναι ιδιαίτερα τοξικά, ενισχύουν την παρουσία φλεγμονής και αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC).¹²⁰ Επίσης, η περιοδική διακοπή της αιματικής ροής και τα επακόλουθα συμβάντα ισχαιμίας - επαναιμάτωσης είναι πιθανό να διαταράξουν την οξειδοαναγωγική ισορροπία η οποία με τη σειρά της ενισχύει το βαθμό αιμόλυσης και πολύ πιθανά ενισχύει το σχηματισμό θρόμβου.¹²¹

Η χρόνια αιμόλυση που προκαλείται κατά τη δρεπανοκυτταρική νόσο έχει ως αποτέλεσμα την εξάντληση τόσο της απτοσφαιρίνης όσο και της αιμοπηξίνης, των πρωτεϊνών δηλαδή που δεσμεύουν φυσιολογικά την αιμοσφαιρίνη και την αίμη, με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερης αίμης και αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα.^{119,120}

Η ελεύθερη αίμη αυξάνει την έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λευκοκύτταρα, πυροδοτώντας έτσι το εξωγενές μονοπάτι της πήξης.^{123,124} Ακόμη, η ελεύθερη αίμη, μπορεί ίσως να συμβάλλει στην ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος, ενισχύοντας παράλληλα την διαδικασία της πήξης. Από την άλλη, τα φορτωμένα με αίμη μικροσωματίδια (MPs), είναι ικανά να μεταφέρουν αίμη στα αγγεία προκαλώντας φλεγμονή, οξειδωτικό στρες

και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (VOC).¹²⁵ Η αίμη επίσης, μπορεί να ενεργοποιήσει την πήξη διαμέσου των NETs (εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφίλων), που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα κατά την ενεργοποίηση της πήξης.¹²⁶



Εικόνα 16. Επαγόμενη από την αιμόλυση ενεργοποίηση της αιμόστασης.¹²²

Τόσο ο ιστικός παράγοντας (TF) όσο και η φωσφατιδυλσερίνη που εκτίθενται στα μικροσωματίδια (MPs) αυξάνουν την προπηκτική δραστηριότητα της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Για το λόγο αυτό, αυξάνοντας την έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF), εξωτερικεύοντας φωσφατιδυλσερίνη, και απελευθερώνοντας NETs, η δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων και η σχετιζόμενη με αυτή χρόνια αιμόλυση, πιθανώς ενισχύουν την ενεργοποίηση της πήξης.⁶⁹

Αναλυτικότερα λοιπόν, οι μηχανισμοί με τους οποίους η χρόνια αιμόλυση φαίνεται πως ενεργοποιεί τον πηκτικό μηχανισμό σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι οι εξής:

3.2.1 Η αίμη ως προπηκτικός παράγοντας της δρεπανοκυτταρικής νόσου

3.2.1.1 Εξαρτώμενη από τον ιστικό παράγοντα (TF) προπηκτική δραστηριότητα

Η διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων με την αίμη οδηγεί σε αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα (TF) in vitro.^{123,124} Τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα των δρεπανοκυτταρικών ασθενών έχουν αυξημένα επίπεδα αντιγόνου ιστικού

παράγοντα (TF) και αυξημένη δραστηριότητα, όπως επίσης και αυξημένο TF mRNA.¹²⁷ Αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) παρατηρείται επίσης σε δείγματα ποντικών με τη νόσο και έχει συνδεθεί με συνθήκες υποξίας/επανοξυγόνωσης και εξωκυττάρια αίμη.^{63,124}

Η *in vitro* θεραπεία των ενδοθηλιακών κυττάρων με αίμη, φάνηκε πως αυξάνει την έκφραση και τη δραστηριότητα του TF mRNA κατά έναν εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση τρόπο.^{123,124} Η παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του NF-kB με τη χορήγηση σουλφασαλαζίνης και κουρκουμίνης αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την αίμη ενεργοποίηση του TF mRNA στα ενδοθηλιακά κύτταρα, υποδηλώνοντας συμμετοχή του NF-kB στην παραπάνω διαδικασία.¹²⁴ Επίσης, σε ορισμένες μελέτες *in vitro*, βρέθηκε πως η αίμη επάγει την έκφραση ιστικού παράγοντα (TF) αποκλειστικά στα μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος, υποδηλώνοντας πως τα μονοπύρρηνα του περιφερικού αίματος ευνοούν έμμεσα την έκφραση ενδοθηλιακού TF.¹²³

Βέβαια, οι *in vivo* μελέτες επιβεβαίωσαν μερικώς τα αποτελέσματα, δεδομένου ότι TF - θετικά λευκοκύτταρα απομονώθηκαν από ποντίκια τα οποία είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με αίμη, ενώ TF-θετικά ενδοθηλιακά κύτταρα δεν ανευρέθηκαν στους πνεύμονες των ποντικών μετά τη θεραπεία με αίμη.¹²⁸ Το γεγονός αυτό, υποδηλώνει πως η έκφραση του ενδοθηλιακού TF που παρατηρείται στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια δεν είναι απλώς το επακόλουθο αυξημένων επιπέδων ελεύθερης αίμης.¹²⁷

Επίσης, αξίζει να σημειωθεί πως η θεραπεία των δρεπανοκυτταρικών ποντικών με ανασυνδιασμένη αιμοπηξίνη, αμβλύνει μόνο μερικώς την ενεργοποίηση της πήξης, παρόλο που προηγουμένως είχε αποδειχθεί πως είναι ευεργετική για την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, το οξειδωτικό στρες και τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (VOC).^{129,130}

Άλλη μια μελέτη, έδειξε πως η έκφραση ενδοθηλιακού TF ρυθμίζεται αρνητικά από την ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) μέσω της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO).⁶⁴ Στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια, το μονοξείδιο του αζώτου (NO), όχι μόνο ελάττωσε την αυξημένη έκφραση του ενδοθηλιακού TF, αλλά μείωσε παράλληλα τον αριθμό των θρόμβων στην πνευμονική μικροκυκλοφορία μετά από βλάβη υποξίας/επανοξυγόνωσης, υποδηλώνοντας πως ο ενδοθηλιακός TF ίσως συμμετέχει στη μικροαγγειακή θρόμβωση των πνευμόνων.^{64,131}

Ακόμη, ενδιαφέρον είναι πως στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια η εξάντληση του ενδοθηλιακού TF ελάττωσε και την έκφραση της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), αλλά δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στο σχηματισμό θρομβίνης.⁶² Επιπλέον, ο ιστικός παράγοντας (TF), είναι γνωστό πως επάγει την ενδοκυττάρια σηματοδότηση μέσω

ενεργοποίησης του υποδοχέα PAR-2 από τον παράγοντα VIIa (FVIIa) και το σύμπλεγμα του παράγοντα Xa (FXa),¹³² και η παρεμπόδιση του παράγοντα FXa με τη ριβαροξαμπάνη ή η ανεπάρκεια του PAR-2 στα μη αιμοποιητικά κύτταρα αποδείχτηκε πως μειώνει σημαντικά την έκφραση της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια.¹³³ Με βάση τα παραπάνω, ο ενδοθηλιακός TF φαίνεται πως συμβάλλει περισσότερο στη σηματοδότηση παρά στην ενεργοποίηση της πήξης στα δείγματα ποντικών με τη νόσο.¹³⁴ Ως συνέπεια της μειωμένης έκφρασης της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), τα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια που παρουσιάζουν ανεπάρκεια του ενδοθηλιακού TF ή χαμηλή έκφραση του TF σε όλα τα μη αιμοποιητικά κύτταρα επιδεικνύουν εξασθένιση της υπερτροφικής καρδιακής αναμόρφωσης.⁶¹

Πρόσφατα, με τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας (ROTEM), υποστηρίχτηκε πως η επαγόμενη από την αίμη έκφραση του TF επηρέασε την *ex vivo* ενεργοποίηση της πήξης σε δείγματα ολικού αίματος.¹³⁵ Συγκεκριμένα, οι επαγόμενες από τον ιστικό παράγοντα (TF) επιδράσεις της αίμης θα μπορούσαν να εμπλακούν στα πρώτα βήματα σχηματισμού του θρόμβου, και θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να πραγματοποιηθεί αυτή η δοκιμασία με δρεπανοερυθροκύτταρα, διότι αρκετά είναι τα στοιχεία που παρουσιάζουν αλλοίωση στη διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.^{136,137}

Τέλος, σε μια επίσης πρόσφατη έρευνα, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο αναφέρεται πως έχουν υψηλά επίπεδα του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης C5-b9 σε σχέση με τα δείγματα υγιών ατόμων.¹³⁸ Η αίμη φαίνεται να ενεργοποιεί το σύστημα συμπληρώματος, συμπεριλαμβανομένου του C5-b9, το οποίο μπορεί να κάνει τα ερυθροκύτταρα πιο ευαίσθητα σε λύση και να επιταχύνει την ενεργοποίηση της πήξης.¹³⁹ Με βάση λοιπόν όλα τα παραπάνω, θα μπορούσε να θεωρηθεί πως υπάρχει μια σχετιζόμενη με την αίμη ανισορροπία του συστήματος συμπληρώματος και επακόλουθη ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.

3.2.1.2 Απελευθέρωση των εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφύλων (NETs)

Τα NETs (Neutrophil Extracellular traps) είναι ο πιο άφθονος τύπος λευκοκυττάρων (60-70% του συνόλου των λευκοκυττάρων),¹⁴⁰ και πρόκειται για δίκτυα που αποτελούνται από χρωματίνη, νουκλεοσωμάτια, εξωκυττάριο DNA,

πρωτεάσες ουδετεροφίλων και ιστόνες. Απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα μετά την ενεργοποίησή τους και είναι η πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στη μόλυνση, ενώ παράλληλα θανατώνουν τα παθογόνα που εισβάλλουν στον οργανισμό μέσω της φαγοκυττάρωσης και της έκκρισης αντιμικροβιακών παραγόντων.¹⁴¹

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η αγγειίτιδα μικρών αγγείων,¹⁴² η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση,¹⁴³ και η σχετιζόμενη με τη μετάγγιση οξεία πνευμονική βλάβη, προκαλούν σχηματισμό των NETs απουσία παθογόνων.¹⁴⁴ Ο σχηματισμός των NETs πυροδοτείται ακόμη κατά τη θεραπεία δρεπανοκυτταρικών ποντικών με παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF- α). Η κυκλοφορούσα ελεύθερη αίμη μπορεί επίσης να διεγείρει την παραγωγή NETs ενεργοποιώντας τα ουδετερόφιλα. Ο μηχανισμός που πιθανώς θα μπορούσε να εξηγήσει την επαγόμενη από την αίμη παραγωγή των NETs θα μπορούσε να είναι εξαρτώμενος από το οξειδωτικό στρες. Επίσης, η παραγωγή των NETs σε δείγματα ποντικών με τη νόσο φαίνεται πως μειώνεται χορηγώντας στα ποντίκια DNάση-1 που προκαλεί λύση των NETs, ή αιμοπηξίνη που καταναλώνει την αίμη, προστατεύοντας έτσι και από τις πιθανές, εξαρτώμενες από τον παράγοντα TNF- α , παθολογικές επιπλοκές.¹⁴⁵

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πώς οι δείκτες σχηματισμού των NETs στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς είναι υψηλοί στη σταθερή κατάσταση και φαίνεται πως κατά τη διάρκεια εκδήλωσης κρίσεων οξέος πόνου αυξάνονται ακόμη περισσότερο.¹⁴⁶

3.2.2 Τα μικροσωματίδια (MPs) ως προπηκτικός παράγοντας της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Τα μικροσωματίδια (MPs) είναι μικρά μεμβρανικά κυστίδια, με διάμετρο 0,1-1,0 μ m, τα οποία απελευθερώνονται από ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά κύτταρα και συμβάλλουν στη γένεση θρομβίνης μέσω μιας πληθώρας μηχανισμών.¹⁴⁷

Τα κυκλοφορούντα MPs στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς προέρχονται κατά κύριο λόγο από τα ερυθροκύτταρα (RPMs) εξ 'αιτίας της χρόνιας αιμόλυσης, αλλά και από άλλα είδη κυττάρων όπως τα αιμοπετάλια (PMPs), τα μονοκύτταρα (MMPs), και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (EMPs). Η πλειοψηφία των κυκλοφορούντων MPs όπως αναφέρθηκε ήδη, είναι τα προερχόμενα από τα ερυθροκύτταρα MPs (RPMs) και δεν εκφράζουν ιστικό παράγοντα (TF),¹⁴⁸ αλλά αρχικά προτάθηκε πως συμβάλλουν στη γένεση θρομβίνης πιθανώς αυξάνοντας την εξωτερίκευση φωσφατιδυλοσερίνης (PS) στην επιφάνειά τους.¹⁴⁹ Πράγματι, αποδείχθηκε πως τα RPMs των

δρεπανοκυτταρικών ασθενών συμβάλλουν στη γένεση θρομβίνης με έναν εξαρτώμενο από τον παράγοντα XI (FXI) τρόπο, και δρουν ανεξάρτητα από τον παράγοντα VII (FVII) της πήξης.¹⁵⁰ Επίσης, στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια τα RPMs περιέχουν μια σημαντική ποσότητα αιμοσφαιρίνης εγκλωβισμένη στο εσωτερικό τους, η οποία αντιστοιχεί περίπου στο μισό της αίμης όλου του πλάσματος.^{149,151} Έτσι, τα RPMs, φορτωμένα όπως είναι με αίμη, μπορούν να τη μεταφέρουν στο αγγειακό ενδοθήλιο πυροδοτώντας την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) μέσω της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, αναγκάζοντας κατ' αυτό τον τρόπο τα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια σε αγγειοαπόφραξη.¹⁵²

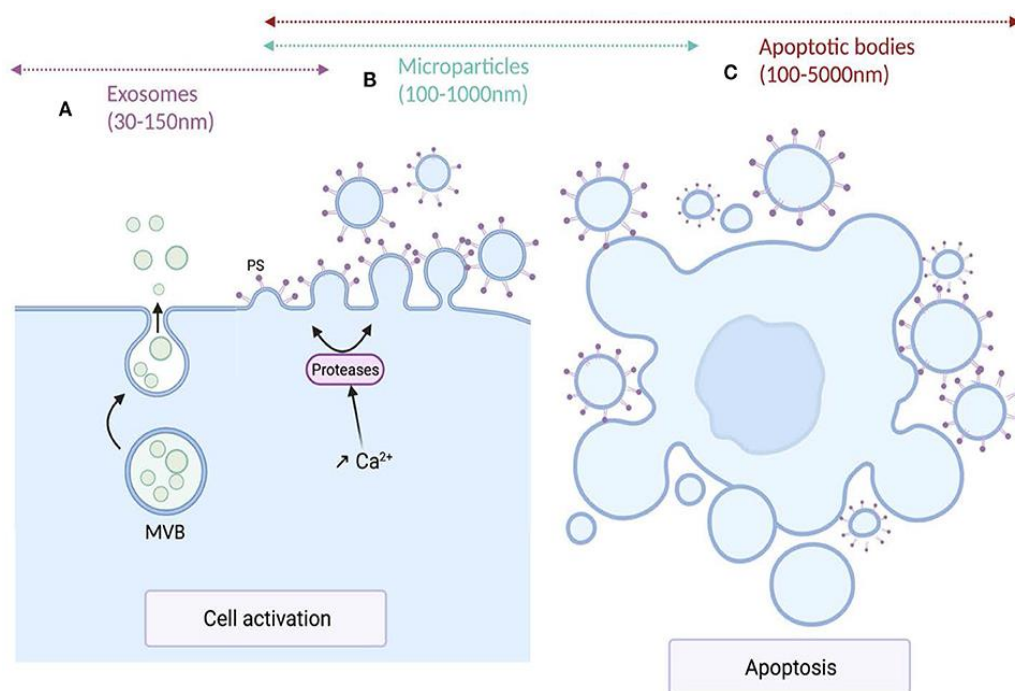
Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των προερχόμενων από τα αιμοπετάλια μικροσωματιδίων (PMPs) είναι αυξημένα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, και ακόμη περισσότερο αυξάνονται κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC).¹⁵³ Τα PMPs επάγουν τη γένεση θρομβίνης κατά έναν εξαρτώμενο από τον παράγοντα XIIa (FXIIa) τρόπο,¹⁵⁴ διαμέσου της αυξημένης εξωτερικής φωσφατιδυλσερίνης (PS),¹⁴⁹ ή της έκφρασης P-σελεκτίνης.¹⁵⁵

Πολυάριθμες μελέτες έχουν επίσης καταλήξει πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των μικροσωματιδίων που προέρχονται από τα ερυθροκύτταρα (RMPs) και αιμολυτικών στοιχείων που είναι γνωστό πως έχουν ισχυρή συσχέτιση με τους δείκτες ενδαγγειακής αιμόλυσης στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.^{150,151} Με βάση λοιπόν τα στοιχεία των μελετών αυτών τα μικροσωματίδια (MPs) φαίνεται πως διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο ως δείκτες ενεργοποίησης της πήξης.

Σε σταθερή κατάσταση τα επίπεδα των μικροσωματιδίων (MPs) είναι αυξημένα στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς 5-6 φορές παραπάνω σε σχέση με δείγματα υγιών ατόμων,^{152,157} και τα επίπεδα αυτά είναι πιθανό να αυξηθούν περαιτέρω κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC).^{149,157} Επιπλέον, πολλοί δείκτες ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού βρέθηκε πως σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα των MPs γενικά αλλά και των ερυθροκυτταρικών MPs (RMPs) συγκεκριμένα, μεταξύ των οποίων τα συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), τα D-Dimers, και τα προθρομβινικά θραύσματα -1 και -2 (F 1+2).¹⁵⁰

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως τόσο ο ιστικός παράγοντας (TF) όσο και η φωσφατιδυλσερίνη (PS) που, όπως ήδη αναφέρθηκε, εκτίθενται στην επιφάνεια των MPs αυξάνουν την προπηκτική δραστηριότητα των MPs στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.⁶⁹ Συγκεκριμένα, ο TF, στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, έχει παρατηρηθεί πως εκφράζεται από τα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁵⁸

Ωστόσο, αντίθετα με αυτή την παρατήρηση, υπάρχει ο ισχυρισμός πως η αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα στο πλάσμα των δρεπανοκυτταρικών ασθενών σχετίζεται με μικροσωματίδια (MPs) προερχόμενα από τα ερυθροκύτταρα (RMPs), δηλαδή μικροσωματίδια στα οποία, όπως αναφέρθηκε, δεν εκφράζεται ο TF, και επάγεται από τον παράγοντα της πήξης XI (FXI), και όχι από εξαρτώμενο με τον παράγοντα VII (FVII) μηχανισμό.¹⁵⁰



Εικόνα 17. Η διάμετρος των μικροσωματιδίων (MPs) ποικίλει από 0,1 έως 1,0 μm . Προέρχονται από ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά κύτταρα και συμβάλλουν στη γένεση θρομβίνης μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου Ca^{2+} που οδηγεί στην εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης στην εξωτερική στοιβάδα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης.¹⁵⁶

Στο μεταξύ, MPs θετικά για φωσφατιδυλσερίνη (PS),¹⁵⁹ συμπεριλαμβανομένων των προερχόμενων από τα ερυθροκύτταρα και τα αιμοπετάλια MPs,¹⁴⁹ έχει φανεί πως συμμετέχουν επίσης στη προθρομβωτική κατάσταση των δρεπανοκυτταρικών ασθενών. Ακόμη, τα κυκλοφορούντα MPs, συμπεριλαμβανομένων των ερυθροκυτταρικών MPs (RMPs) που εκφράζουν στην επιφάνειά τους φωσφατιδυλσερίνη (PS), εξηγούν τα υψηλά επίπεδα γένεσης θρομβίνης στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.¹⁶⁰

Βέβαια, η θεραπεία με τη χορήγηση υδροξυουρίας (HU) σε ορισμένες μελέτες βρέθηκε πως μειώνει την παραγωγή θρομβίνης ελατώνοντας τόσο την παραγωγή

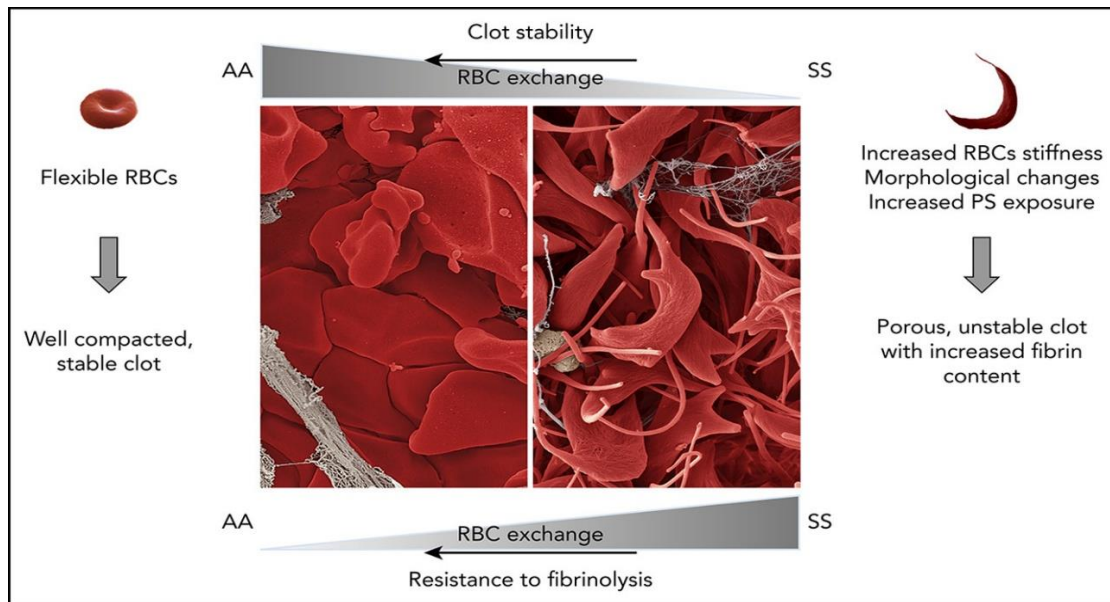
μικροσωματιδίων προερχόμενων από τα ερυθροκύτταρα (RMPs) όσο και τα RMPs που εκφράζουν φωσφατιδυλοσερίνη (PS) στην επιφάνειά τους. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, η χορήγηση υδροξυουρίας (HU) ακόμη και μετά από 2 χρόνια δεν προκάλεσε αλλαγές στα επίπεδα των RMPs.¹⁶¹ Ωστόσο, παρατηρήθηκε ελάττωση στην πυκνότητα της φωσφατιδυλοσερίνης (PS) στα RMPs, γεγονός που υποδηλώνει τον προπηκτικό χαρακτήρα των RMPs που εκφράζουν φωσφατιδυλοσερίνη στην επιφάνειά τους, και πιθανώς δικαιολογεί την υπερπηκτική κατάσταση της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Εύκολα λοιπόν γίνεται αντιληπτό πως τα μικροσωματίδια (MPs), με τους διάφορους υπότυπούς τους, θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν πιθανό δείκτη γένεσης θρομβίνης στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, και άρα να συμβάλλουν με το δικό τους τρόπο στην υπερπηκτικότητα της νόσου.¹⁴⁷

3.3 Σχηματισμός θρόμβου στη δρεπανοκυτταρική νόσο

Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν πως τα ερυθροκύτταρα δεν παγιδεύονται απλά σε θρόμβους πλούσιους σε ινώδες, αλλά αντίθετα συμβάλλουν ενεργά στη διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου.^{137,162} Φαίνεται πως είναι κύτταρα ευαίσθητα στην τροποποίηση του σχήματός τους, από αμφίκυκλο σε πολυεδρικό, εξαιτίας δυνάμεων που αναπτύσσονται μεταξύ των αιμοπεταλίων και των δικτύων ινώδους τόσο *ex vivo*, όσο και στις ανθρώπινες στεφανιαίες αρτηρίες.¹⁶³ Ωστόσο, στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, η συστολή του θρόμβου που οφείλεται σε συνάθροιση των ερυθροκυττάρων δείχνει να πραγματοποιείται με τρόπο διαφορετικό σε σύγκριση με τα δείγματα υγιών ατόμων.¹³⁶ Σε *ex vivo* πειράματα, τα εγκλωβισμένα στον πυρήνα των θρόμβων ερυθροκύτταρα είχαν άμορφο σχήμα, επιμηκυμένες δομές, υψηλότερες συγκεντρώσεις ινώδους σε σύγκριση με δείγματα υγιών, και πολύ μεγάλη ετερογένεια σε συνθήκες αποξυγόνωσης.¹³⁷

Συγκεκριμένα, η συστολή του θρόμβου στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς περιγράφηκε με τρία στάδια: την έναρξη (Initiation), τη γραμμική συστολή (linear contraction), και τη σταθεροποίηση του θρόμβου (clot stabilization), με την 1^η φάση να χρειάζεται αιμοπετάλια και ινωδογόνο για να ολοκληρωθεί, η 2^η φάση ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια και ινωδογόνο, και η 3^η φάση να απαιτεί την ένωση του παράγοντα XIIIa (FXIIIa) με το ινωδογόνο προκειμένου να ολοκληρωθεί η διαδικασία και να επιτευχθεί η σταθεροποίηση του θρόμβου.¹³⁷



Εικόνα 18. Τα ερυθροκύτταρα ρυθμίζουν τη δομή και τη δυναμική σχηματισμού θρόμβων στη δρεπανοκυτταρική νόσο.¹⁶⁴

Αξίζει να σημειωθεί, πως η παρουσία του FXIII χαρακτηρίζεται ιδιαίτερα σημαντική για τη διατήρηση των ερυθροκυττάρων στον πυρήνα των θρόμβων, ενώ επίσης φαίνεται πως επιδρά ισχυρά στο μέγεθος του θρόμβου σε δείγματα υγιών ατόμων,¹⁶⁵ και είναι ακόμη ο παράγοντας αυτός στον οποίο οφείλεται κατά κύριο λόγο η σταθεροποίηση του θρόμβου στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.¹⁶⁶

Τέλος, σε πρόσφατες μελέτες αποδείχτηκε πως η έκταση της συστολής του θρόμβου είναι ανάλογη των τιμών του αιματοκρίτη (Hct) στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, ενώ σε δείγματα υγιών ατόμων η αναλογία αυτή είναι αντίστροφη. Βέβαια, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθούν και να γίνουν πλήρως κατανοητές οι διαφορές ανάμεσα σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς και υγιή άτομα.¹³⁷

Κεφάλαιο 4 – Θρομβωτικές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Οι περισσότεροι συχνές θρομβωτικές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE) που περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (PE), το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, το σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο, και το οξύ θωρακικό σύνδρομο.⁵⁵

4.1 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE)

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE) αναγνωρίστηκε ως μια πολύ συχνή επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Συγκεκριμένα, σε νοσηλευόμενους Αφροαμερικανούς μικρότερους των 40 ετών, με επιπλοκές της νόσου, διαγνώστηκε πνευμονική εμβολή (PE) σε ποσοστό 0,44%, ενώ σε υγιή άτομα από τον ίδιο πληθυσμό το ποσοστό PE ήταν 0,12%. Αντίστοιχα, τα ποσοστά εκδήλωσης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) ήταν παρόμοια και στους δύο πληθυσμούς.¹⁶⁷ Ακόμη, καταγράφηκε υψηλότερη συχνότητα πνευμονικής εμβολής (PE) σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς μεγαλύτερους των 50 ετών, με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, μεγαλύτερη βαρύτητα ασθένειας και υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα, που νοσηλεύονταν ήδη σε κάποια μονάδα σε σύγκριση με άτομα που εμφάνισαν PE χωρίς όμως να έχουν τη νόσο στην πολιτεία της Πενσυλβάνια, παρόλο που ο επιπολασμός της PE μεταξύ νοσηλευόμενων δρεπανοκυτταρικών και μη δρεπανοκυτταρικών ασθενών κάτω των 50 ετών δεν έδειξε να έχει διαφορά.¹⁶⁸

Σε μια μελέτη με 404 δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, το 1/4 των ασθενών είχε ιστορικό VTE, και από αυτούς, το 1/3 σχετίζονταν τη χρήση καθετήρα. Από τους υπόλοιπους ασθενείς των οποίων η φλεβοθρόμβωση δε σχετίζονταν με τη χρήση καθετήρα, το 42% δεν είχε προφανή παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση VTE.¹⁶⁹ Ακόμη, αξίζει να αναφερθεί πως πολλαπλές μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο VTE σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο της λοχείας σε σχέση με εκείνες που δεν έχουν τη νόσο.^{170,171} Επίσης, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, αυξημένος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης VTE και σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο, όπως ακόμη και σε περιπτώσεις χειρουργικής σπληνεκτομής δρεπανοκυτταρικών ασθενών.

Η ανάλυση της συχνότητας και της θνησιμότητας της δρεπανοκυτταρικής νόσου των εγγεγραμμένων στη Συνεργατική μελέτη της δρεπανοκυτταρικής νόσου (Cooperative Study of Sickle Cell Disease – CSSCD) ασθενών, υποστηρίζει επίσης πως η δρεπανοκυτταρική νόσος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE.¹⁷² Μάλιστα, οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς φαίνεται πως εμφανίζουν το πρώτο επεισόδιο VTE σε ηλικία μικρότερη απ’ ότι τα υγιή άτομα, ενώ παράλληλα διατρέχουν και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από VTE σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.^{167,168,172}

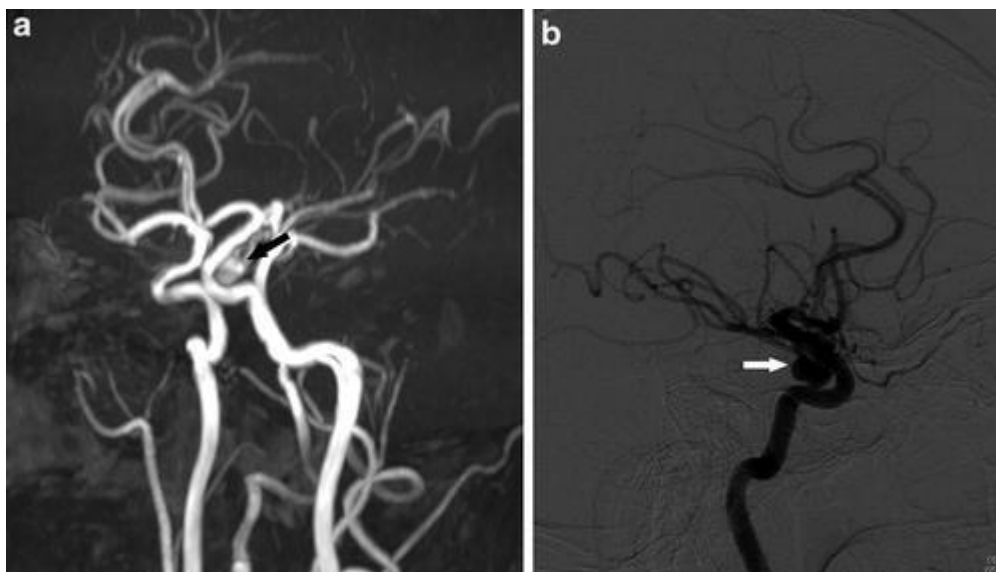
Συνολικά, γίνεται εύκολα αντιληπτό πως η πνευμονική εμβολή (PE) εμφανίζεται με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα απ’ ότι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.^{167,169,172}

4.2 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και «Σιωπηλό» εγκεφαλικό έμφρακτο (SCI)

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, με συνολικό κίνδυνο 11% και 24%, για το πρώτο επεισόδιο, σε ηλικία 20 και 45 ετών αντίστοιχα, σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς εγγεγραμμένους στη Συνεργατική μελέτη της δρεπανοκυτταρικής νόσου (Cooperative Study of Sickle Cell Disease – CSSCD).¹⁷³

Τόσο ισχαιμικά όσο και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια παρατηρούνται στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής καταγράφεται υψηλή συχνότητα ισχαιμικών ΑΕΕ, όπως επίσης και μετά την τρίτη δεκαετία, ενώ η συχνότητα των αιμορραγικών ΑΕΕ κορυφώνεται εντός της τρίτης δεκαετίας ζωής στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.¹⁷³

Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για το ισχαιμικό ΑΕΕ περιλαμβάνουν προηγούμενο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε σταθερή κατάσταση, χαμηλή συστολική πίεση, και παρουσία οξέος θωρακικού συνδρόμου εντός δύο εβδομάδων πριν το ισχαιμικό ΑΕΕ.¹⁷³ Ακόμη, ως παράγοντας κινδύνου για οξέα νευρολογικά συμβάντα αναφέρεται και η νυχτερινή υποξαιμία.¹⁷⁴ Επίσης, ορισμένοι γενετικοί παράγοντες, όπως η συγκληρονόμηση της α-θαλασσαιμίας¹⁷⁵ μπορεί να είναι προστατευτικοί ενάντια της νόσου, ενώ άλλοι, όπως τα γονίδια της Ρ-σελεκτίνης, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης εμφανών εγκεφαλικών επεισοδίων ακόμη και σε άτομα φορείς της νόσου.¹⁷⁶

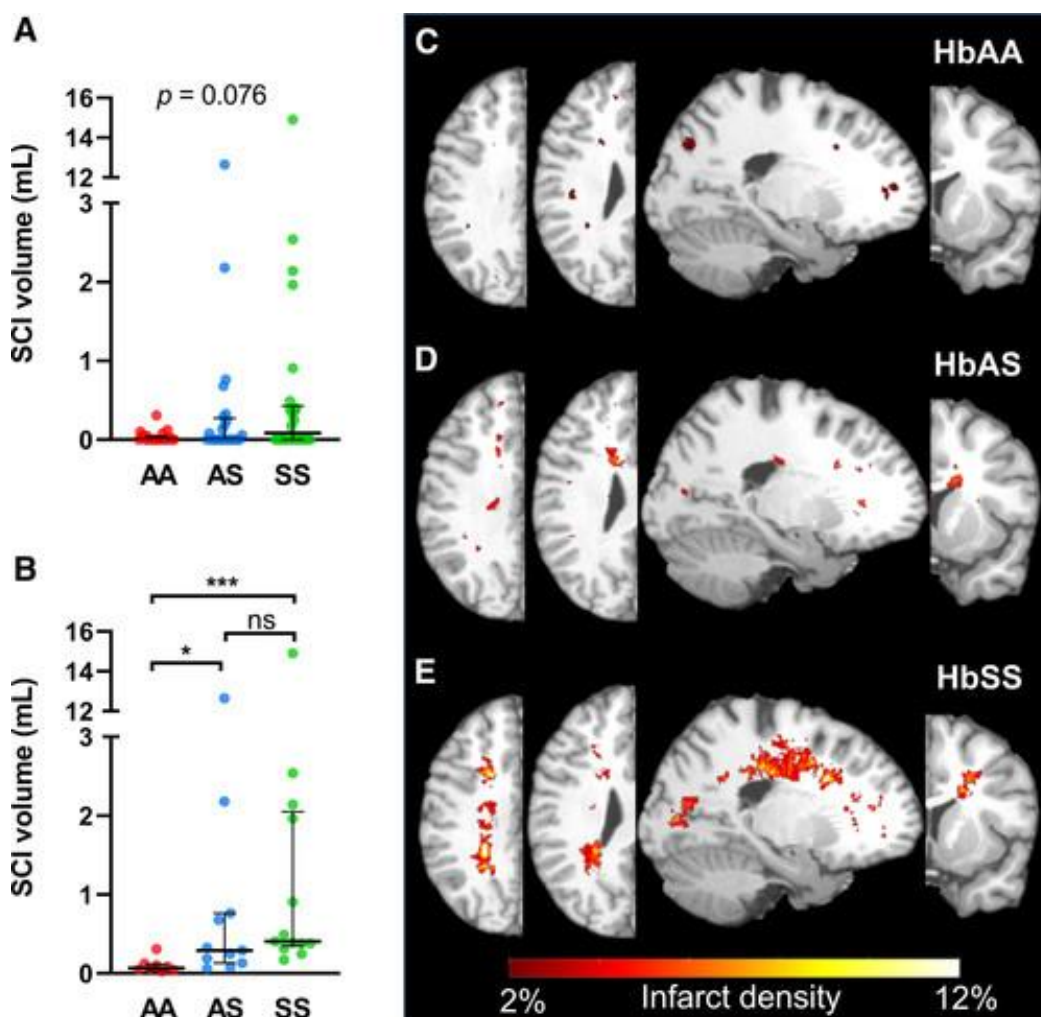


Εικόνα 19. Υπαραχνοειδής αιμορραγία σε αγόρι 14 ετών.¹⁷⁷

Βέβαια, ο καλύτερος δείκτης πρόβλεψης του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι η εύρεση αυξημένης ταχύτητας σε διακρανιακό Doppler (TCD), που αποτελεί κριτήριο καταλληλότητας για την πρωτογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου με συστηματική μετάγγιση αίματος.¹⁷⁸ Ωστόσο, η παρουσία θρόμβωσης σε μικρές και μεγάλες εγκεφαλικές αρτηρίες που συχνά ανευρίσκεται κατά την εξέταση των δρεπανοκυτταρικών ασθενών υποδηλώνει τη συμμετοχή των ανωμαλιών της πήξης στην παθογένεια των παραπάνω επιπλοκών.^{179,180} Πολλαπλές μελέτες έχουν εκτιμήσει τη σχέση μεταξύ ποικίλων παραμέτρων της πήξης και του ΑΕΕ στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, με αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα, οπότε και εκκρεμεί περαιτέρω διερεύνηση.⁵⁵

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) έχει επιτρέψει την αναγνώριση βλαβών στον εγκέφαλο, με την παρουσία μιας φυσιολογικής νευρολογικής εξέτασης ή την απουσία ανωμαλιών στη νευρολογική εξέταση, που μπορεί να εξηγηθεί από την τοποθεσία της βλάβης. Τα σιωπηλά έμφρακτα (SCI) ανιχνεύονται σε όλους τους γονότυπους της δρεπανοκυτταρικής νόσου, και συγκεκριμένα σε περισσότερο από το 37% των παιδιών κάτω των 14 ετών.¹⁸¹ Παρόλο που αναφέρονται ως «σιωπηλά», συνιστούν κατάσταση σοβαρής νοσηρότητας που σχετίζεται με νευρονοητική διαταραχή, χαμηλή μαθησιακή επίδοση, ήπια νευρολογικά συμπτώματα, καθώς και αυξημένο κίνδυνο επακόλουθου εμφανούς εγκεφαλικού, σε σύγκριση με παιδιά που έχουν τη νόσο αλλά έχουν ευρήματα κατά φύσιν στη μαγνητική τομογραφία (MRI).^{181,182,183}

Αν και η παθογένεια των σιωπηλών εμφράκτων δεν είναι γνωστή, η οξεία απομυελίνωση, η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων και η νόσος των μικρών αγγείων έχει προταθεί να λαμβάνονται υπόψιν στις βλάβες των σιωπηλών εμφράκτων που απεικονίζονται στην μαγνητική τομογραφία (MRI).¹⁸¹ Τέλος, σύμφωνα με τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών, σε παιδιά με SCI, σε σταθερή κατάσταση της νόσου, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και ADAMTS13, σε σύγκριση με παιδιά χωρίς SCI, παρόλο που τα επίπεδα των D-Dimers, των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) και των προθρομβινικών θραυσμάτων -1 και -2 (F 1+2) ήταν πανομοιότυπα και στις 2 ομάδες.¹¹³

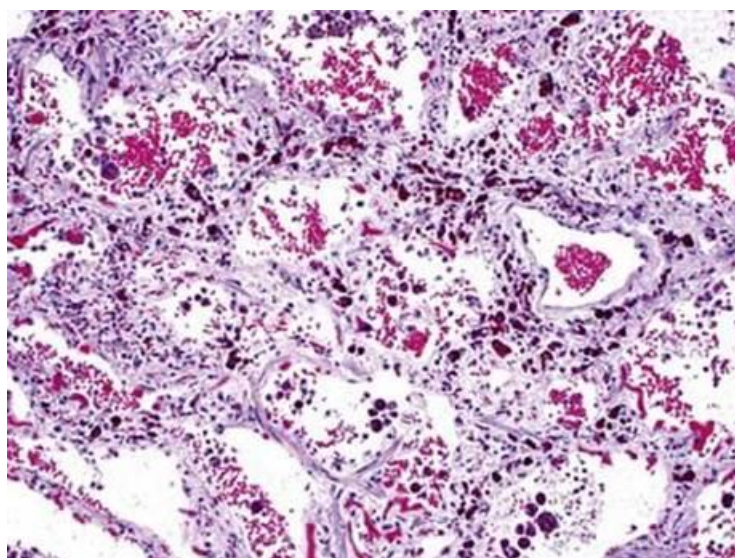


Εικόνα 20. Σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο (SCI) σε νεαρούς ενήλικες χωρίς και με το στίγμα της δρεπανοκυτταρικής νόσου (SCT), σε σύγκριση με ομάδα ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCA), επίσης χωρίς εμφανή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.¹⁸⁴

4.3 Πνευμονική υπέρταση & Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο ορίζεται ως η παρουσία μια νέας πνευμονικής διήθησης στην ακτινογραφία θώρακος, και σχετίζεται με μια ποικιλία αναπνευστικών σημείων και συμπτωμάτων στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, μεταξύ των οποίων, πόνος στο στήθος, δύσπνοια ή βήχας, και πυρετός.¹⁸⁵ Αποτελεί συχνή αιτία νοσηλείας στους ασθενείς με τη νόσο, συγκεκριμένα είναι η δεύτερη μετά τα επεισόδια οξέος πόνου, ενώ επίσης είναι και από τις κύριες αιτίες θανάτου.¹⁸⁶ Οι αιτίες του οξέος θωρακικού συνδρόμου περιλαμβάνουν τη μόλυνση, τον εμβολισμό λίπους και πιθανόν το πνευμονικό έμφρακτο.¹⁸⁵

Με βάση τα στοιχεία μιας πολυκεντρικής μελέτης, εικάζεται πως το πνευμονικό έμφρακτο ήταν η αιτία για το οξύ θωρακικό σύνδρομο στο 16% των επεισοδίων για τα οποία υπάρχουν πλήρη δεδομένα.¹⁸⁵ Ακόμη, ενώ μελέτες αυτοψίας έδειξαν την παρουσία οργανωμένων θρόμβων στους πνεύμονες μικροσκοπικά, δεν είναι βέβαια η συμβολή αυτού του ευρήματος στην παθογένεια του οξέος θωρακικού συνδρόμου.¹⁸⁷ Επιπλέον, σε μια μονοκεντρική μελέτη αυτή τη φορά, η πνευμονική θρόμβωση ανιχνεύτηκε με τη χρήση τεχνικών αξονικής τομογραφίας στο 17% των ασθενών κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξέος θωρακικού συνδρόμου, χωρίς ωστόσο να είναι βέβαιο εάν οι θρόμβοι προϋπήρχαν ή σχηματίστηκαν μετά την εκδήλωση του οξέος θωρακικού συνδρόμου.¹⁸⁸



Εικόνα 21. Οξύ θωρακικό σύνδρομο στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Πρόσφατη και παλαιότερη αιμορραγία με διάμεση πνευμονική ίνωση.¹⁸⁹

Επίσης, σε σταθερή κατάσταση τα επίπεδα των D-Dimers και των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) δεν είχαν ιδιαίτερη διαφορά ανάμεσα σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς είτε αυτοί είχαν ιστορικό οξέος θωρακικού συνδρόμου είτε όχι.^{111,113} Παρομοίως, και άλλοι δείκτες της πήξης όπως τα επίπεδα του παράγοντα VIII (FVIII) στο πλάσμα, τα επίπεδα του vWF, τα D-Dimers, το αντιγόνο ADAMTS13, τα συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), τα προθρομβινικά θραύσματα -1 & -2 (F 1.2), ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και το tPA, δεν φάνηκε να σχετίζονται με την εκδήλωση ή όχι του οξέος θωρακικού συνδρόμου σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο.¹¹³

Πνευμονικές αγγειοπαθητικές επιπλοκές, όπως η πνευμονική υπέρταση και η αύξηση της ταχύτητας παλινδρόμησης τριγλώχινας (TRV) που φαίνεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα αναγνωρίζονται σε όλο και περισσότερους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης της αυξημένης TRV είναι υψηλή στη δρεπανοκυτταρική νόσο, ο δεξιός καθετηριασμός της καρδιάς πάντα απαιτείται για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης.^{190,191}

Ως πνευμονική υπέρταση ορίζεται ο μέσος όρος ηρεμίας της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης ≥ 25 mmHg (mPAP ≥ 25 mmHg) από τον δεξιό καθετηριασμό της καρδιάς (RHC).¹⁹² Μελέτες αυτοψίας έχουν αναφέρει πως η παρουσία in situ θρόμβων στην πνευμονική κυκλοφορία των δρεπανοκυτταρικών ασθενών με πνευμονική υπέρταση, υποδηλώνει τη συμβολή αυτής της επιπλοκής στην υπερπηκτικότητα της νόσου.^{193,194} Βέβαια, μελέτες που να αξιολογούν τη σχέση μεταξύ των δεικτών ενεργοποίησης της πήξης και της επιβεβαιωμένης με τον δεξιό καθετηριασμό της καρδιάς πνευμονικής υπέρτασης δεν υπάρχουν, όπως επίσης δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των δεικτών ενεργοποίησης πήξης και της TRV στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.^{111,195,196} Επιπλέον, τα αποτελέσματα παιδιατρικών μελετών ήταν αμφιλεγόμενα, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του tPA¹¹³ και του sCD40L προσδότη¹⁹⁶ στο πλάσμα με την TRV, ενώ άλλες να παρουσιάζουν θετική συσχέτιση μεταξύ του ενεργοποιημένου GPIIb/IIIa υποδοχέα με την TRV.¹⁹⁷

Επιπρόσθετα, υψηλότερα επίπεδα τόσο των προερχόμενων από τα αιμοπετάλια όσο και από τα ερυθροκύτταρα μικροσωματιδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) και σε ασθενείς με ιστορικό αυξημένης TRV, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν εμφάνιζαν καμία από αυτές τις επιπλοκές,¹⁹⁸ παρόλο που στις συγκεντρώσεις των ολικών, των προερχόμενων από τα ενδοθηλιακά

κύτταρα και των TF - θετικών μικροσωματιδίων δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.¹⁹⁹

4.4 Άλλες θρομβωτικές επιπλοκές

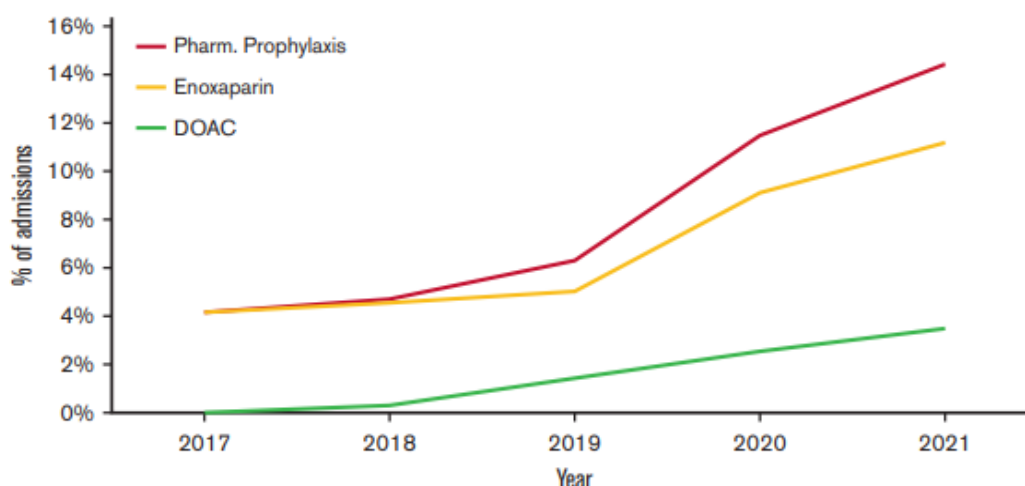
Η αγγειακή νέκρωση ή οστεονέκρωση είναι μια χρόνια επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου η οποία συμβαίνει σε περισσότερους από τους μισούς δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς μέχρι την ηλικία των 35 ετών.²⁰⁰ Σε ασθενείς χωρίς δρεπανοκυτταρική νόσο, η αγγειακή νέκρωση έχει αναφερθεί πως σχετίζεται με θρομβοφιλία, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής δραστηριότητας του παράγοντα VIII της πήξης (FVIII), της ετεροζυγωτίας για τον παράγοντα V Leiden (FV Leiden), καθώς επίσης φαίνεται πως σχετίζεται και με αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), των προθρομβινικών θραυσμάτων -1 και -2 (F 1,2), του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), και, των προερχόμενων από τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα μικροσωματιδίων.^{201,202} Αντίθετα, καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της αγγειακής νέκρωσης και των δεικτών πήξης, όπως τα θρομβινικά-αντιθρομβινικά συμπλέγματα (TAT), τα επίπεδα των D-Dimers και τα σχετιζόμενα με τον ιστικό παράγοντα μικροσωματίδια (TF-MPs) σε ενήλικες δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς,^{111,203} παρόλο που ο συνολικός αριθμός των μικροσωματιδίων που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με αγγειακή νέκρωση ήταν υψηλότερος σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφάνιζαν αυτή την επιπλοκή.²⁰³

Ακόμη, σε φάση σταθερότητας της νόσου, τα επίπεδα θρομβίνης και ινώδους *in vivo* δεν φαίνεται να σχετίζονται με ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας, πριαπισμού ή ελκών ποδιών,¹¹³ ούτε και με αιμολυτικές ή απλαστικές κρίσεις σε παιδιά.¹¹³

Τέλος, ο αριθμός των προερχόμενων από τα αιμοπετάλια μικροσωματιδίων (PMPs) αναφέρθηκε σημαντικά αυξημένος σε ενήλικες με αλβουμινουρία σε σχέση με εκείνους χωρίς, αλλά δεν αναφέρθηκαν καθόλου διαφορές στο σύνολο των μικροσωματιδίων μεταξύ των δύο ομάδων.¹⁹⁹

Κεφάλαιο 5 – Θρομβοπροφύλαξη στη δρεπανοκυτταρική νόσο

Η δρεπανοκυτταρική νόσος, όπως έχει ήδη γίνει αντιληπτό, αποτελεί μια κατάσταση υπερπηκτική, και επομένως ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι αρκετά αυξημένος. Η προφυλακτική χορήγηση των DOACs σε ασθενείς με τη νόσο έγινε για πρώτη φορά το 2018, και μέσα στα επόμενα 3 χρόνια, δηλαδή έως και το 2021 αυξήθηκε κατά 25%. Βέβαια, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, φαίνεται πως η Ενοξαπαρίνη (Enoxaparin) είναι το περισσότερο χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό τόσο σε νοσηλευόμενους όσο και σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς, αφού χορηγήθηκε στο 87% αυτών που έλαβαν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η Απιξαμπάνη (Apixaban) χορηγήθηκε στο 13,7% αυτών των ασθενών και η Ριβαροξαμπάνη (Rivaroxaban) μόλις στο 0,7% των ασθενών.²⁰⁴



Εικόνα 22. Αύξηση της φαρμακολογικής θρομβοπροφύλαξης από το 2017 έως και το 2021.²⁰⁴

Το 2018, επίσης, σύμφωνα με οδηγίες που εκδόθηκαν από την Αμερικανική Ένωση Αιματολογίας προτάθηκε η χορήγηση φαρμακολογικής θρομβοπροφύλαξης με αντιπηκτικά ενάντια της μηχανικής θρομβοπροφύλαξης σε όλους τους βαρέως και όλους τους οξέως πάσχοντες νοσηλευόμενους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με υπαρκτό κίνδυνο αιμορραγίας, και συγκεκριμένα η χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου που ελλοχεύει κατά τη χορήγηση των DOACs.²⁰⁵ Ακόμη, δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες οι οποίοι έλαβαν φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη

με αντιπηκτικά φαίνεται πως εμφάνισαν 31 φορές λιγότερο θρόμβους σχετιζόμενους με τη χρήση των καθετήρων.²⁰⁶

Όσον αφορά περιπτώσεις κύησης, η οποία αποτελεί από μόνη της μια κατάσταση υπερπηκτική, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες πρακτικές για τη θρομβοπροφύλαξη των δρεπανοκυτταρικών ασθενών πέρα από τη λήψη στοχευμένου ιστορικού για την ανεύρεση προηγούμενης VTE, αφού πολλές γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι πολύ πιθανό να έχουν εμφανίσει έστω και μια φορά θρομβοεμβολικό επεισόδιο πριν την κύηση, και δεδομένου αυτού να είναι απαραίτητη η θρομβοπροφύλαξη με τη χορήγηση αντιπηκτικών. Βέβαια, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, προτάθηκε η αξιολόγηση και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπέρταση, και η χορήγηση φαρμακολογικής θρομβοπροφύλαξης με αντιπηκτικά από το 3^ο τρίμηνο της κύησης μέχρι και 3 μήνες μετά τον τοκετό, στις ηλικίες 25-34 έτη, ιδιαίτερα όταν οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου συνυπάρχουν.²⁰⁷

Τέλος, άλλη μια περίπτωση όπου η αντιπηκτική αγωγή εφαρμόστηκε προφυλακτικά στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, είναι ο ιός SARS-CoV-2 που προκάλεσε την πανδημία Covid-19. Η νόσος Covid-19 έχει σχετιστεί με υπερπηκτικότητα και αυξημένο ποσοστό θρόμβωσης σε ενήλικους κυρίως ασθενείς, γεγονός που δημιούργησε την ανάγκη θρομβοπροφύλαξης σε περίπτωση νόσησης, σε όλους τους ασθενείς με έναν ή παραπάνω προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, ανάμεσα στους οποίους ανήκει και η δρεπανοκυτταρική νόσος. Σύμφωνα με στοιχεία πρόσφατης έρευνας το 94% των θεραπόντων ιατρών πρότεινε τη χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ενήλικους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς που εισήχθησαν με τη νόσο Covid-19 στο νοσοκομείο, ενώ παράλληλα αυξημένο βρέθηκε και το ποσοστό χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε δρεπανοκυτταρικούς ανήλικους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με Covid-19. Ακόμη, αξίζει να σημειωθεί πως και σε αυτή την έρευνα η Ενοξαπαρίνη (Enoxaparin) ήταν το αντιπηκτικό που χρησιμοποιήθηκε περισσότερο τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά και έφηβους νοσηλευόμενους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.²⁰⁸

Συνολικά, ο κίνδυνος θρομβοεμβολής στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς είναι αρκετά μεγάλος, ειδικά σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχουν και επιπλέον παράγοντες κινδύνου, και για το λόγο αυτό θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να αξιολογείται ο βαθμός του κινδύνου αυτού και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα θρομβοπροφύλαξης. Η φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη με τη χορήγηση

αντιπηκτικών φαίνεται πως είναι ένα κομμάτι νέο που σύντομα θα απασχολήσει ακόμη περισσότερο την έρευνα και θα συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των δρεπανοκυτταρικών ασθενών και την προστασία τους από την εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Κεφάλαιο 6 – Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η δρεπανοκυτταρική νόσος, είναι μια κατάσταση υπερπηκτική η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού *in vivo* και αυξημένο κίνδυνο τόσο αρτηριακών όσο και φλεβικών θρομβώσεων. Αναλυτικότερα, όπως αναφέρθηκε, έχει τεκμηριωθεί η άποψη πως η ενεργοποίηση της πήξης στη δρεπανοκυτταρική νόσο δεν είναι απλώς ένα δευτερογενές συμβάν, αλλά συμμετέχει πρωταγωνιστικά στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου. Τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του ιστικού παράγοντα (TF), η εξωτερίκευση φωσφατιδυλσερίνης (PS) στην εξωτερική επιφάνεια των ερυθροκυττάρων, οι βλάβες ισχαιμίας - επαναιμάτωσης, και οι εξοκυττάρειες παγίδες ουδετεροφίλων (NETs) είναι πιθανοί ενεργοποιητές του καταρράκτη της πήξης και φαίνεται πως συγκεκριμένες ιδιότητες των δρεπανοερυθροκυττάρων που σχετίζονται με τη χρόνια αιμόλυση και την απελευθέρωση μικροσωματιδίων (MPs) και ελεύθερης αίμης οδηγούν έως και ένα βαθμό αυτή τη διαδικασία. Βέβαια, η ενεργοποίηση της πήξης δεν πυροδοτεί μόνο την εκδήλωση θρομβωτικών επιπλοκών αλλά παράλληλα ενισχύει τη χρόνια «στείρα» φλεγμονή και την εμφάνιση αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC).

Παρόλο που η θεραπεία με μεταγγίσεις αίματος και χορήγηση διαφόρων ουσιών (όπως αντιπηκτικοί και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, υδροξυουρία (HU), L-γλουταμίνη, κριζανλίζουμάμπη, η ινκλακουμάμπη και άλλα), έχουν ιδιαίτερα σημαντικά κλινικά πλεονεκτήματα και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών έχει επιμηκυνθεί κατά 40 περίπου χρόνια,²⁰⁹ αγγίζοντας αυτό των υγιών ατόμων, οι ασθενείς συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν ορισμένες από τις κλινικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των θρομβωτικών επιπλοκών.

Βέβαια, η πρόοδος των μελετών έχει ήδη συμβάλει αρκετά προς την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών αυτών με την κατανόηση των κυτταρικών, μοριακών και βιοφυσικών μηχανισμών που προωθούν την παθοφυσιολογία της νόσου καθώς επιπλέον αναμένεται να βοηθήσει σύντομα και στην ανάπτυξη ποικίλων προφυλακτικών θεραπειών, με τη χρήση έμφυτων ανοσολογικών μονοπατιών, οι οποίες ιδανικά θα πρέπει να έχουν ελάχιστη επίδραση στην αιμόσταση. Σε αυτό το πλαίσιο, η στοχοποίηση παραγόντων του ενδογενούς μονοπατιού της πήξης θα μπορούσε να περιορίσει τον κίνδυνο σοβαρών αιμορραγιών και να προσφέρει πλεονεκτήματα όπως λιγότερα θρομβωτικά επεισόδια, λιγότερο συχνή εκδήλωση

αγγειακής φλεγμονής και λιγότερες βλάβες στα όργανα των ασθενών εξαιτίας της νόσου.

Ήδη σήμερα, με την έγκαιρη διάγνωση, την επιμόρφωση των ασθενών και του οικείου περιβάλλοντός τους, τους εμβολιασμούς και την προφυλακτική θεραπευτική αγωγή, πέραν του ηλικιακού μέσου όρου επιβίωσης, και η ποιότητα ζωής των πασχόντων έχει βελτιωθεί σε εξαιρετικά σημαντικό βαθμό, η παιδική θνησιμότητα έχει μειωθεί, ενώ συνεχώς υπάρχουν και νέες εξελίξεις στο χώρο.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως με το πέρασ του χρόνου, η συμβολή των σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων δίνει τη δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης της νόσου προγεννητικά από τους ενδιαφερόμενους, με αποτέλεσμα να συμβαίνουν όλο και λιγότερες νέες γεννήσεις ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία (ομοζυγωτία για το αλλήλιο βs), που είναι και η πιο σοβαρή μορφή της νόσου.

Βιβλιογραφία

- [1] Schechter A.N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. Blood. 2008 Nov 15;112(10):3927-38.
- [2] Σκούρτη Ν., Αιμοσφαρίνη. 2019. Διαθέσιμο: [Αιμοσφαρίνη \(mednutrition.gr\)](http://mednutrition.gr)
- [3] Appiah J., Peggy Y.H. The Use of Blood and Derived Products as Food Additives. Food Additive. InTech. 2012.
- [4] Zagada T. Hemoglobin disorders final. 2023. Διαθέσιμο: [Hemoglobin disorder s final \(slideshare.net\)](https://www.slideshare.net/Hemoglobin-disorder-s-final)
- [5] Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2011 Aug;108(31-32):532-40.
- [6] Serjeant G.R. One hundred years of sickle cell disease. Br J Haematol. 2010 Dec;151(5):425-9.
- [7] Loukopoulos D. Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years. Indian J Med Res. 2011 Oct;134(4):572-6.
- [8] Herrick J.B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. JAMA. 2014 Sep 10;312(10):1063.
- [9] UCLA Library. Dr. James B. Herrick and Dr. Stuart McGuire at a California Medical Association session, Los Angeles, 1927. Los Angeles Times. 1927.
- [10] Pauling L., Itano H.A., et al. Sickle cell anemia a molecular disease. Science. 1949 Nov 25;110(2865):543-8.
- [11] Neel J.V. The Inheritance of Sickle Cell Anemia. Science. 1949 Jul 15;110(2846):64-6.

- [12] National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, CDC. Data & Statistics on Sickle Cell Disease. 2023. Διαθέσιμο: [Data & Statistics on Sickle Cell Disease | CDC](#)
- [13] GBD 2021 Sickle Cell Disease Collaborators. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023 Jun 15:S2352-3026(23)00118-7.
- [14] Voskaridou E., Ladis V., et al. Greek Haemoglobinopathies Study Group. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol.* 2012 Sep;91(9):1451-8.
- [15] Sundd P., Gladwin M.T., Novelli E.M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24;14:263-292.
- [16] Steinberg M.H. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Scientific World Journal.* 2008 Dec 25;8:1295-324.
- [17] Odièvre M.H., Verger E., Silva-Pinto A.C., Elion J. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res.* 2011 Oct;134(4):532-7.
- [18] Dhananjay K.K. Sickle Cell Disease. *Microcirculation* (Second Edition). Academic Press. 2008;(17):769-793.
- [19] Zhang D., Xu C., Manwani D., Frenette P.S. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood.* 2016 Feb 18;127(7):801-9.

- [20] Veluswamy S., Shah P., et al. Vaso-Occlusion in Sickle Cell Disease: Is Autonomic Dysregulation of the Microvasculature the Trigger? *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(10):1690.
- [21] Steinberg M.H. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1998 Mar;11(1):163-84.
- [22] Kato G.J., Piel F.B., et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 15;4:18010.
- [23] Setty B.N., Stuart M.J. Vascular cell adhesion molecule-1 is involved in mediating hypoxia-induced sickle red blood cell adherence to endothelium: potential role in sickle cell disease. *Blood*. 1996 Sep 15;88(6):2311-20.
- [24] Sundd P., Gladwin M.T., Novelli E.M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24; 14:263-292.
- [25] Lundberg J.O., Gladwin M.T., Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Sep;14(9):623-41.
- [26] Nouraie M., Lee J.S., Zhang Y., et al. (2013). The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe. *Haematologica*. 98(3), 464-472.
- [27] Inusa B.P.D., Hsu L.L., et al. Sickle Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen*. 2019 May 7;5(2):20.
- [28] Gladwin M.T., Ofori-Acquah S.F. Erythroid DAMPs drive inflammation in SCD. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3689-90.

- [29] Eltzschig H.K., Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med.* 2011 Nov 7;17(11):1391-401.
- [30] Shet A.S., Lizarralde-Iragorri M.A., Naik R.P. The molecular basis for the prothrombotic state in sickle cell disease. *Haematologica.* 2020 Oct 1;105(10):2368-2379.
- [31] Belcher J.D., Chen C., et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood.* 2014 Jan 16;123(3):377-90.
- [32] Akinsheye I., Alsultan A., et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood.* 2011 Jul 7;118(1):19-27.
- [33] Piel F.B., Tewari S., et al. Associations between environmental factors and hospital admissions for sickle cell disease. *Haematologica.* 2017 Apr;102(4):666-675.
- [34] Tubman V.N., Makani J. Turf wars: exploring splenomegaly in sickle cell disease in malaria-endemic regions. *Br J Haematol.* 2017 Jun;177(6):938-946.
- [35] Booth C., Inusa B., Obaro S.K. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis.* 2010 Jan;14(1):e2-e12.
- [36] Minhas P.S., Viridi J.K., Patel R. Double whammy- acute splenic sequestration crisis in patient with aplastic crisis due to acute parvovirus infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017 Jul 13;7(3):194-195.
- [37] Araujo A.N. Acute splenic sequestration in children with sickle cell anemia. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2009, 85, 373–374.

- [38] Kirkham F.J., Lagunju I.A. Epidemiology of Stroke in Sickle Cell Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18):4232.
- [39] Mastrangelo M., Giordo L., et al. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. *Eur J Pediatr*. 2022 Jan;181(1):45-58.
- [40] Pace B. Renaissance of Sickle Cell Disease Research in the Genome Era. Imperial College Press. page 81, 2007.
- [41] Castro O., Brambilla D.J., Thorington B., et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors in the cooperative study of sickle cell disease. *Blood*. 84:643-9, 1994.
- [42] Greenough A., Sylvester K. Systemic Disease: Sickle Cell Disease. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, Academic press, 2006, pages 212-218.
- [43] Vichinsky E.P. Comprehensive care in sickle cell disease: its impact on morbidity and mortality. *Semin Hematol*. 1991 Jul;28(3):220-6.
- [44] National Heart Lung and Blood Institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report. 2014.
- [45] Mangla A., Ehsan M., Agarwal N., Maruvada S. Sickle Cell Anemia. 2022 Nov 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
- [46] Ware R.E. Optimizing hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:436-43.
- [47] Strouse J.J., Lanzkron S., Beach M.C., et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):1332-42.

- [48] Oksenberg D., Dufu K., Patel M.P., et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(1):141-53.
- [49] Tarasev M., Herppich A., Gao X., Hines P. S107: P-selectin inhibitor Inclacumab reduces cell adhesion in an in-vitro assays showing potential for prevention of vaso-occlusion events in sickle cell disease. *Hemasphere.* 2022 Jan 31;6(3-4).
- [50] Leibovitch J.N., Tambe A.V., et al. L-glutamine, crizanlizumab, voxelotor, and cell-based therapy for adult sickle cell disease: Hype or hope? *Blood Rev.* 2022 May;53:100925.
- [51] Niihara Y., Zerez C.R., Akiyama D.S., Tanaka K.R. Oral L-glutamine therapy for sickle cell anemia: I. Subjective clinical improvement and favorable change in red cell NAD redox potential. *Am J Hematol.* 1998 Jun;58(2):117-21.
- [52] Abraham A.A., Tisdale J.F. Gene therapy for sickle cell disease: moving from the bench to the bedside. *Blood.* 2021 Sep 16;138(11):932-941.
- [53] Gene Therapy in Sickle Cell. Be the Spark. 2022. Διαθέσιμο: <https://www.sparksicklecellchange.com/treatment/sickle-cell-gene-therapy>
- [54] Alam O. Sickle-cell anemia gene therapy. *Nat Genet* 53, 1119 (2021).
- [55] Noubouossie D., Key N.S., Ataga K.I. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: Relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. *Blood Rev.* 2016 Jul;30(4):245-56.
- [56] Ataga K.I., Orringer E.P. Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. *Am J Med.* 2003 Dec 15;115(9):721-8.

- [57] Tomer A., Harker L.A., Kasey S., Eckman J.R. Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med.* 2001 Jun;137(6):398-407.
- [58] Edgington T.S., Mackman N., Brand K., Ruf W. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost.* 1991 Jul 12;66(1):67-79.
- [59] Mackman N., Tilley R.E., Key N.S. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Aug;27(8):1687-93.
- [60] Setty B.N., Key N.S., et al. Tissue factor-positive monocytes in children with sickle cell disease: correlation with biomarkers of haemolysis. *Br J Haematol.* 2012 May;157(3):370-80.
- [61] Chantrathammachart P., Mackman N., et al. Tissue factor promotes activation of coagulation and inflammation in a mouse model of sickle cell disease. *Blood.* 2012 Jul 19;120(3):636-46.
- [62] Gavins F.N., Russell J., Senchenkova E.L., et al. Mechanisms of enhanced thrombus formation in cerebral microvessels of mice expressing hemoglobin-S. *Blood.* 2011 Apr 14;117(15):4125-33.
- [63] Solovey A., Kollander R., Shet A., et al. Endothelial cell expression of tissue factor in sickle mice is augmented by hypoxia/reoxygenation and inhibited by lovastatin. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):840-6.
- [64] Solovey A., Kollander R., et al. Endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide regulate endothelial tissue factor expression in vivo in the sickle transgenic mouse. *Am J Hematol.* 2010 Jan;85(1):41-5.
- [65] Segawa K., Nagata S. An Apoptotic 'Eat Me' Signal: Phosphatidylserine Exposure. *Trends Cell Biol.* 2015 Nov;25(11):639-650.

- [66] Zwaal R.F., Schroit A.J. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood*. 1997 Feb 15;89(4):1121-32.
- [67] Bitbol M., Devaux P.F. Measurement of outward translocation of phospholipids across human erythrocyte membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Sep;85(18):6783-7.
- [68] Hankins H.M., Baldrige R.D., Xu P., Graham T.R. Role of Flippases, Scramblases and Transfer Proteins in Phosphatidylserine Subcellular Distribution. *Traffic*. 2015. 16: 35-47.
- [69] Faes C., Sparkenbaugh E.M., Pawlinski R. Hypercoagulable state in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2-3):301-318.
- [70] Wood B.L., Gibson D.F., Tait J.F. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in sickle cell disease: flow-cytometric measurement and clinical associations. *Blood*. 1996 Sep 1;88(5):1873-80.
- [71] Whelihan M.F., Lim M.Y., et al. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease. *J Thromb Haemost*. 2016 Oct;14(10):1941-1952.
- [72] Wautier M.P., Héron E., et al. Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost*. 2011 May;9(5):1049-55.
- [73] Lang F., Qadri S.M. Mechanisms and significance of eryptosis, the suicidal death of erythrocytes. *Blood Purif*. 2012;33(1-3):125-30.
- [74] Westerman M., Pizzey A. Microvesicles in haemoglobinopathies offer insights into mechanisms of hypercoagulability, haemolysis and the effects of therapy. *Br J Haematol*. 2008 Jul;142(1):126-35.

- [75] Setty B.N., Kulkarni S., Rao A.K., Stuart M.J. Fetal hemoglobin in sickle cell disease: relationship to erythrocyte phosphatidylserine exposure and coagulation activation. *Blood*. 2000 Aug 1;96(3):1119-24.
- [76] Butenas S., Branda R.F., et al. Platelets and phospholipids in tissue factor-initiated thrombin generation. *Thromb Haemost*. 2001 Aug;86(2):660-7.
- [77] Singer S.T., Ataga K.I. Hypercoagulability in sickle cell disease and beta-thalassemia. *Curr Mol Med*. 2008 Nov;8(7):639-45.
- [78] Wun T., Brunson A. Sickle cell disease: an inherited thrombophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):640-647.
- [79] Lee S.P., Ataga K.I., et al. Biologically active CD40 ligand is elevated in sickle cell anemia: potential role for platelet-mediated inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jul;26(7):1626-31.
- [80] Villagra J., Shiva S., et al. Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):2166-72.
- [81] De Franceschi L., Cappellini M.D., Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Apr;37(3):226-36.
- [82] Green D., Scott J.P. Is sickle cell crisis a thrombotic event? *Am J Hematol*. 1986 Dec;23(4):317-21.
- [83] Buchanan G.R., Holtkamp C.A. Evidence against enhanced platelet activity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 1983 Aug;54(4):595-603.
- [84] Proença-Ferreira R., Franco-Penteado C.F., et al. Increased adhesive properties of platelets in sickle cell disease: roles for alphaIIb beta3-

mediated ligand binding, diminished cAMP signalling and increased phosphodiesterase 3A activity. *Br J Haematol.* 2010 Apr;149(2):280-8.

- [85] Frelinger A.L. 3rd, Jakubowski J.A., et al. Platelet activation and inhibition in sickle cell disease (pains) study. *Platelets.* 2014;25(1):27-35.
- [86] Wright J.G., Malia R., et al. Protein C and protein S in homozygous sickle cell disease: does hepatic dysfunction contribute to low levels? *Br J Haematol.* 1997 Sep;98(3):627-31.
- [87] Lane P.A., O'Connell J.L., Marlar R.A. Erythrocyte membrane vesicles and irreversibly sickled cells bind protein S. *Am J Hematol.* 1994 Dec;47(4):295-300.
- [88] Stuart M.J., Setty B.N. Hemostatic alterations in sickle cell disease: relationships to disease pathophysiology. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001 Jan-Feb;20(1):27-46.
- [89] McDonald J.F., Shah A.M., et al. Comparison of naturally occurring vitamin K-dependent proteins: correlation of amino acid sequences and membrane binding properties suggests a membrane contact site. *Biochemistry.* 1997 Apr 29;36(17):5120-7.
- [90] Schwalbe R.A., Ryan J., et al. Protein structural requirements and properties of membrane binding by gamma-carboxyglutamic acid-containing plasma proteins and peptides. *J Biol Chem.* 1989 Dec 5;264(34):20288-96.
- [91] Webb J.H., Blom A.M., Dahlbäck B. Vitamin K-Dependent Protein S Localizing Complement Regulator C4b-Binding Protein to the Surface of Apoptotic Cells. *J Immunol.* 2002; 169:2580–6.
- [92] Noubouossie D., Lê P.Q., Rozen L., et al. Factor VIII level correlates with hemolysis and may contribute to the hypercoagulability of children

- with sickle cell disease (ISTH Abstract). *J Thromb Haemost.* 2013; 11(2):710.
- [93] Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Activated protein C: biased for translation. *Blood.* 2015 May 7;125(19):2898-907.
- [94] Bezeaud A., Venisse L., et al. Red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease provide a catalytic surface for factor Va inactivation by activated protein C. *Br J Haematol.* 2002 May;117(2):409-13.
- [95] Noubouossie D., Lê P.Q., et al. Thrombin generation reveals high procoagulant potential in the plasma of sickle cell disease children. *Am J Hematol.* 2012 Feb;87(2):145-9.
- [96] Gavins F.N., Russell J., Senchenkova E.L., et al. Mechanisms of enhanced thrombus formation in cerebral microvessels of mice expressing hemoglobin-S. *Blood.* 2011 Apr 14;117(15):4125-33.
- [97] Protein C Deficiency. The Medical Biochemistry Page. 2022. Διαθέσιμο: [Protein C Deficiency - The Medical Biochemistry Page](#)
- [98] Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3161-72.
- [99] Lane P.A., O'Connell J.L., Marlar R.A. Erythrocyte membrane vesicles and irreversibly sickled cells bind protein S. *American Journal of Hematology.* 1994;47(4):295-300.
- [100] Westerman M.P., Green D., Gilman-Sachs A., et al. Antiphospholipid antibodies, proteins C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med.* 1999 Oct;134(4):352-62.

- [101] Chekkal M., Rahal M.C.A., Moulasserdoun K., Seghier F. Increased Level of Factor VIII and Physiological Inhibitors of Coagulation in Patients with Sick Cell Disease. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017 Jun;33(2):235-238.
- [102] Porter J.B., Young L., et al. Sick cell disorders and chronic intravascular haemolysis are associated with low plasma heparin cofactor II. *Br J Haematol.* 1993 Mar;83(3):459-65.
- [103] Noubouossie D., Lê P.Q., Rozen L. et al. Factor VIII level correlates with hemolysis and may contribute to the hypercoagulability of children with sickle cell disease (ISTH Abstract). *J Thromb Haemost.* 2013; 11.
- [104] Zhou Z., Han H., Cruz M.A., López J.A., Dong J.F., Guchhait P. Haemoglobin blocks von Willebrand factor proteolysis by ADAMTS-13: a mechanism associated with sickle cell disease. *Thromb Haemost.* 2009 Jun;101(6):1070-7.
- [105] Leslie J., Langer D., Serjeant G.R., Serjeant B.E., Desai P., Gordon Y.B. Coagulation changes during the steady state in homozygous sickle-cell disease in Jamaica. *Br J Haematol.* 1975; 30:159–66.
- [106] Chen J., Hobbs W.E., et al. The rate of hemolysis in sickle cell disease correlates with the quantity of active von Willebrand factor in the plasma. *Blood.* 2011 Mar 31;117(13):3680-3.
- [107] Krishnan S., Siegel J., et al. Increased von Willebrand factor antigen and high molecular weight multimers in sickle cell disease associated with nocturnal hypoxemia. *Thromb Res.* 2008;122(4):455-8.
- [108] Novelli E.M., Kato G.J., Hildesheim M.E., et al. Thrombospondin-1 inhibits ADAMTS13 activity in sickle cell disease. *Haematologica.* 2013 Nov;98(11):e132-4.

- [109] Schnog J.J., Kremer Hovinga J.A., Krieg S., et al. CURAMA Study Group. ADAMTS13 activity in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2006 Jul;81(7):492-8.
- [110] Krishnan S., Siegel J., et al. Increased von Willebrand factor antigen and high molecular weight multimers in sickle cell disease associated with nocturnal hypoxemia. *Thromb Res.* 2008;122(4):455-8.
- [111] Ataga K.I., Brittain J.E., Desai P., et al. Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease. *PLoS One.* 2012;7(1):e29786.
- [112] Tomer A., Harker L.A., Kasey S., Eckman J.R. Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med.* 2001 Jun;137(6):398-407.
- [113] Colombatti R., De Bon E., Bertomoro A., et al. Coagulation activation in children with sickle cell disease is associated with cerebral small vessel vasculopathy. *PLoS One.* 2013 Oct 25;8(10):e78801.
- [114] Noubouossie D., Lê P.Q., et al. Thrombin generation reveals high procoagulant potential in the plasma of sickle cell disease children. *Am J Hematol.* 2012 Feb;87(2):145-9.
- [115] Tomer A., Harker L.A., Kasey S., Eckman J.R. Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med.* 2001 Jun;137(6):398-407.
- [116] Ragab S.M., Soliman M.A. Tissue factor-positive monocytes expression in children with sickle cell disease: clinical implication and relation to inflammatory and coagulation markers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Dec;27(8):862-869.
- [117] Connes P., Alexy T., et al. The role of blood rheology in sickle cell disease. *Blood Rev.* 2016 Mar;30(2):111-8.

- [118] Connes P., Lamarre Y., Waltz X., et al. Haemolysis and abnormal haemorheology in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2014 May;165(4):564-72.
- [119] Franck P.F., Bevers E.M., Lubin B.H., et al. Uncoupling of the membrane skeleton from the lipid bilayer. The cause of accelerated phospholipid flip-flop leading to an enhanced procoagulant activity of sickled cells. *J Clin Invest.* 1985 Jan;75(1):183-90.
- [120] Kato G.J., Steinberg M.H., Gladwin M.T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest.* 2017 Mar 1;127(3):750-760.
- [121] Hebbel R.P. Ischemia-reperfusion injury in sickle cell anemia: relationship to acute chest syndrome, endothelial dysfunction, arterial vasculopathy, and inflammatory pain. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Apr;28(2):181-98.
- [122] Gladwin M.T., Kato G.J. Hemolysis-associated hypercoagulability in sickle cell disease: the plot (and blood) thickens! *Haematologica.* 2008 Jan;93(1):1-3.
- [123] Rehani T M.K., Belcher J.D., Vercellotti G.M., Slungaard A. Heme potently stimulates tissue factor expression by peripheral blood monocytes: A novel mechanism for thrombosis in intravascular hemolytic diseases. *Blood.* 2013;122:2215.
- [124] Setty B.N., Betal S.G., Zhang J., Stuart M.J. Heme induces endothelial tissue factor expression: potential role in hemostatic activation in patients with hemolytic anemia. *J Thromb Haemost.* 2008 Dec;6(12):2202-9.
- [125] Camus S.M., De Moraes J.A., Bonnin P., et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease. *Blood.* 2015 Jun 11;125(24):3805-14.

- [126] Chen G., Zhang D., et al. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3818-27.
- [127] Solovey A., Gui L., Key N.S., Hebbel R.P. Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. *J Clin Invest*. 1998 May 1;101(9):1899-904.
- [128] Sparkenbaugh E.M., Chantrathammachart P., Wang S., et al. Excess of heme induces tissue factor-dependent activation of coagulation in mice. *Haematologica*. 2015;100(3):308-14.
- [129] Belcher J.D., Chen C., Nguyen J., et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):377-90.
- [130] Vinchi F., De Franceschi L., Ghigo A., et al. Hemopexin therapy improves cardiovascular function by preventing heme-induced endothelial toxicity in mouse models of hemolytic diseases. *Circulation*. 2013 Mar 26;127(12):1317-29.
- [131] De Franceschi L., Baron A., Scarpa A., et al. Inhaled nitric oxide protects transgenic SAD mice from sickle cell disease-specific lung injury induced by hypoxia/reoxygenation. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):1087-96.
- [132] Rothmeier A.S., Ruf W. Protease-activated receptor 2 signaling in inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):133-49.
- [133] Sparkenbaugh E.M., Chantrathammachart P., Mickelson J., et al. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1747-56.
- [134] Ruf W. FXa takes center stage in vascular inflammation. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1630-1.

- [135] De Souza G.R., Hounkpe B.W., Fiusa M.M.L., et al. Tissue factor-dependent coagulation activation by heme: A thromboelastometry study. *PLoS One*. 2017 Apr 24;12(4):e0176505.
- [136] Strauss H.M.D., Rollins M.R., Weisel J.W., Lam W.A. Clot contraction-mediated erythrocyte packing is significantly altered in sickle cell disease. *Blood*. 2015;126:215.
- [137] Tutwiler V., Litvinov R.I., Lozhkin A.P., et al. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):149-59.
- [138] Chapin J., Terry H.S., Kleinert D., Laurence J. The role of complement activation in thrombosis and hemolytic anemias. *Transfus Apher Sci*. 2016 Apr;54(2):191-8.
- [139] Roumenina L.T., Rayes J., Lacroix-Desmazes S., Dimitrov J.D. Heme: Modulator of Plasma Systems in Hemolytic Diseases. *Trends Mol Med*. 2016 Mar;22(3):200-213.
- [140] Nasimuzzaman M., Malik P. Role of the coagulation system in the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood Adv*. 2019 Oct 22;3(20):3170-3180.
- [141] Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5.
- [142] Kessenbrock K., Krumbholz M., Schönermarck U., et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009 Jun;15(6):623-5.
- [143] Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 7;107(36):15880-5.

- [144] Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2012 Jul;122(7):2661-71.
- [145] Chen G., Zhang D., Fuchs T.A., et al. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood.* 2014 Jun 12;123(24):3818-27.
- [146] Shimmer C., Hamouda K., Ozkur M., et al. Influence of storage time and amount of red blood cell transfusion on postoperative renal function: an observational cohort study. *Heart Lung Vessel.* 2013;5(3):148-57.
- [147] Hebbel R.P., Key N.S. Microparticles in sickle cell anaemia: promise and pitfalls. *Br J Haematol.* 2016 Jul;174(1):16-29.
- [148] Allan D., Limbrick A.R., Thomas P., Westerman M.P. Release of spectrin-free spicules on reoxygenation of sickled erythrocytes. *Nature.* 1982 Feb 18;295(5850):612-3.
- [149] Shet A.S., Aras O., Gupta K., et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood.* 2003 Oct 1;102(7):2678-83.
- [150] Van Beers E.J., Schaap M.C., Berckmans R.J., et al. CURAMA study group. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica.* 2009 Nov;94(11):1513-9.
- [151] Nouraie M., Lee J.S., Zhang Y., et al. Investigators and Patients. The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe. *Haematologica.* 2013 Mar;98(3):464-72.

- [152] Camus S.M., De Moraes J.A., Bonnin P., et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease. *Blood*. 2015 Jun 11;125(24):3805-14.
- [153] Nebor D., Bowers A., Connes P., et al. Plasma concentration of platelet-derived microparticles is related to painful vaso-occlusive phenotype severity in sickle cell anemia. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e87243.
- [154] Van Der Meijden P.E., Van Schilfgaarde M., et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1355–62.
- [155] Polgar J., Matuskova J., Wagner D.D. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1590-6.
- [156] Nader E., Garnier Y., Connes P., Romana M. Extracellular Vesicles in Sickle Cell Disease: Plasma Concentration, Blood Cell Types Origin Distribution and Biological Properties. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 20;8:728693.
- [157] Kasar M., Boğa C., et al. Clinical significance of circulating blood and endothelial cell microparticles in sickle-cell disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):167-75.
- [158] Brunetta D.M., De Santis G.C., et al. Hydroxyurea increases plasma concentrations of microparticles and reduces coagulation activation and fibrinolysis in patients with sickle cell anemia. *Acta Haematol*. 2015;133(3):287-94.
- [159] Van Tits L.J., van Heerde W.L., Landburg P.P., et al. Plasma annexin A5 and microparticle phosphatidylserine levels are elevated in sickle cell disease and increase further during painful crisis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Dec 4;390(1):161-4.

- [160] Noubouossie D., Lê P.Q., Rozen L., et al. Evaluation of the procoagulant activity of endogenous phospholipids in the platelet-free plasma of children with sickle cell disease using functional assays. *Thromb Res.* 2012 Aug;130(2):259-64.
- [161] Garnier Y., Ferdinand S., Connes P., et al. Decrease of externalized phosphatidylserine density on red blood cell-derived microparticles in SCA patients treated with hydroxycarbamide. *Br J Haematol.* 2018 Aug;182(3):448-451.
- [162] Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature.* 2008 Feb 21;451(7181):914-8.
- [163] Cines D.B., Lebedeva T., Nagaswami C., et al. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood.* 2014 Mar 6;123(10):1596-603.
- [164] Faes C., Ilich A., Sotiaux A., et al. Red blood cells modulate structure and dynamics of venous clot formation in sickle cell disease. *Blood.* 2019 Jun 6;133(23):2529-2541.
- [165] Byrnes J.R., Duval C., Wang Y., et al. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood.* 2015 Oct 15;126(16):1940-8.
- [166] Averett R.D., Norton D.G., Fan N.K., Platt M.O. Computational imaging analysis of fibrin matrices with the inclusion of erythrocytes from homozygous SS blood reveals agglomerated and amorphous structures. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Jan;43(1):43-51.
- [167] Stein P.D., Beemath A., et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med.* 2006; 119:897.e7–11.

- [168] Novelli E.M., Huynh C., et al. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):760-6.
- [169] Naik R.P., Streiff M.B., et al. Venous thromboembolism in adults with sickle cell disease: a serious and under-recognized complication. *Am J Med.* 2013 May;126(5):443-9.
- [170] Costa V.M., Viana M.B., Aguiar R.A. Pregnancy in patients with sickle cell disease: maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr;28(6):685-9.
- [171] Noubouossie D., Key N.S. Sickle cell disease and venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium. *Thromb Res.* 2015; 135:S1, S46–8.
- [172] Naik R.P., Streiff M.B., et al. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost.* 2014 Dec;12(12):2010-6.
- [173] Ohene-Frempong K., Weiner S.J., Sleeper L.A., et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998 Jan 1;91(1):288-94.
- [174] Kirkham F.J., Hewes D.K., Prengler M., Wade A., Lane R., Evans J.P. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet.* 2001 May 26;357(9269):1656-9.
- [175] Adams R.J., Kutlar A., McKie V., et al. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 1994 Apr;45(4):279-82.
- [176] Sebastiani P., Ramoni M.F., et al. Genetic dissection and prognostic modeling of overt stroke in sickle cell anemia. *Nat Genet.* 2005 Apr;37(4):435-40.

- [177] Sickle Cell Disease and Stroke. Radiology Key. 2016. Διαθέσιμο: [Sickle Cell Disease and Stroke | Radiology Key](#)
- [178] Adams R., McKie V., Nichols F., et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. N Engl J Med. 1992 Feb 27;326(9):605-10.
- [179] Merkel K.H., Ginsberg P.L., Parker J.C., Post M.J. Cerebrovascular disease in sickle cell anemia: a clinical, pathological and radiological correlation. Stroke. 1978 Jan-Feb;9(1):45-52.
- [180] Rothman S.M., Fulling K.H., Nelson J.S. Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. Ann Neurol. 1986 Dec;20(6):684-90.
- [181] DeBaun M.R., Armstrong F.D., et al. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. Blood. 2012 May 17;119(20):4587-96.
- [182] Quinn C.T. Breakthrough: new guidance for silent cerebral ischemia and infarction in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014 Dec 5;2014(1):438-43.
- [183] Schatz J., Brown R.T., et al. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. Neurology. 2001 Apr 24;56(8):1109-11.
- [184] Wang Y., Guilliams K.P., Fields M.E., et al. Silent Infarcts, White Matter Integrity, and Oxygen Metabolic Stress in Young Adults With and Without Sickle Cell Trait. Stroke. 2022 Sep;53(9):2887-2895.
- [185] Vichinsky E.P., Neumayr L.D., Earles A.N., et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med. 2000 Jun 22;342(25):1855-65.

- [186] Platt O.S., Brambilla D.J., et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med. 1994 Jun 9;330(23):1639-44.
- [187] Manci E.A., Culberson D.E., Yang Y.M., et al. Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. Br J Haematol. 2003 Oct;123(2):359-65.
- [188] Mekontso Dessap A., Deux J.F., Abidi N., et al. Pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in sickle cell disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov 1;184(9):1022-9.
- [189] Acute Chest Syndrome (ACS) of Sickle Cell Disease. Thoracic Pathology: A Volume in the High Yield Pathology Series 1st Edition. Doctorlib. Διαθέσιμο: [Acute Chest Syndrome \(ACS\) of Sickle Cell Disease - Thoracic Pathology: A Volume in the High Yield Pathology Series \(Expert Consult - Online and Print\) 1st Edition \(doctorlib.info\)](http://doctorlib.info/Book/ThoracicPathology/AVolumeintheHighYieldPathologySeries/ExpertConsult-OnlineandPrint/1stEdition/)
- [190] Gladwin M.T., Sachdev V., Jison M.L., et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):886-95.
- [191] Ataga K.I., Moore C.G., Jones S., et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. Br J Haematol. 2006 Jul;134(1):109-15.
- [192] Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R., et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25):D42-50.
- [193] Adedeji M.O., Cespedes J., et al. Pulmonary thrombotic arteriopathy in patients with sickle cell disease. Arch Pathol Lab Med. 2001 Nov;125(11):1436-41.

- [194] Haque A.K., Gokhale S., et al. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol.* 2002 Oct;33(10):1037-43.
- [195] van Beers E.J., Spronk H.M., Ten Cate H., et al. CURAMA study Group. No association of the hypercoagulable state with sickle cell disease related pulmonary hypertension. *Haematologica.* 2008 May;93(5):e42-4.
- [196] Ataga K.I., Moore C.G., Hillery C.A., et al. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica.* 2008 Jan;93(1):20-6.
- [197] Villagra J., Shiva S., et al. Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood.* 2007 Sep 15;110(6):2166-72.
- [198] Tantawy A.A., Adly A.A., et al. Circulating platelet and erythrocyte microparticles in young children and adolescents with sickle cell disease: Relation to cardiovascular complications. *Platelets.* 2013;24(8):605-14.
- [199] Kasar M., Boğa C., et al. Clinical significance of circulating blood and endothelial cell microparticles in sickle-cell disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):167-75.
- [200] Milner P.F., Kraus A.P., Sebes J.I., et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 1991 Nov 21;325(21):1476-81.
- [201] Glueck C.J., Freiberg R.A., Wang P. Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 May;466(5):1034-40.
- [202] Kang P., Shen B., Yang J., Pei F. Circulating platelet-derived microparticles and endothelium-derived microparticles may be a potential

cause of microthrombosis in patients with osteonecrosis of the femoral head. Thromb Res. 2008;123(2):367-73.

[203] Marsh A., Schiffelers R., et al. Microparticles as biomarkers of osteonecrosis of the hip in sickle cell disease. Br J Haematol. 2015 Jan;168(1):135-8.

[204] Davila J., Stanek J., O'Brien S.H. Venous thromboembolism prophylaxis in sickle cell disease: a multicenter cohort study of adolescent inpatients. Blood Adv. 2023 May 9;7(9):1762-1768.

[205] Schünemann H., Cushman M., Burnett A., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225. Erratum in: Blood Adv. 2023 May 9;7(9):1671.

[206] Forté S., Fadiga N., Pestrin O., et al. Is There a Role for Thromboprophylaxis in Sickle Cell Patients with Central Venous Access Devices? Blood 2018; 132.

[207] Agarwal S., Stanek J., Vesely S., et al. Pregnancy-related thromboembolism in women with sickle cell disease: An analysis of National Medicaid Data. Am J Hematol. 2023 Aug 8.

[208] Davila J., Mitchell W., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis Practices for Patients with Sickle Cell Disease Pre and during the COVID-19 Pandemic. Blood. 2020 Nov 5;136:38–9. Epub 2021 Aug 3.

[209] Καρυπίδου Α. Κατά 40 χρόνια αυξήθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης στους θαλασσαιμικούς. 2023. Διαθέσιμο: [Αθηναϊκό Πρακτορείο Ειδήσεων - Μακεδονικό Πρακτορείο Ειδήσεων: mobile \(amna.gr\)](https://amna.gr)