



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ"

ΥΠΟ

ΡΑΦΑΗΛ ΤΖΑΝΝΙΝΗ

Ειδικευόμενου Αιματολογίας

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα:

Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-
Αιμοσφαιρινοπαθειών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-
Αιμοσφαιρινοπαθειών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
(Επιβλέπουσα)
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
3. Ελευθερία Λευκού, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγγίσεων,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
Λάρισα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Sickle cell disease and thrombosis

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών και τη διπλωματική εργασία μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Βλαχάκη Ευθυμία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-Αιμοσφαιρινοπαθειών στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, για την πολύτιμη βοήθεια, την καθοδήγησή της σε κάθε βήμα της εργασίας και τη συλλογή των δεδομένων για να διεκπεραιωθεί η στατιστική ανάλυση που εξελίσσεται αναλυτικά στο ειδικό μέρος. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συνειδικευόμενους και επιμελητές μου στην Αιματολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, Γεώργιος Παπανικολάου και ιδιαίτερα, τους επιμελητές κ.Βαρελά Χρήστο και κ.Ισκά Μιχαήλ που μοιράστηκαν μαζί μου τις γνώσεις, τις ιδέες και τις εμπειρίες τους, μέρος των οποίων αποτυπώθηκαν στην εργασία. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και τη σύντροφό μου για τη συνεχή στήριξη και ενθάρρυνση που μου παρείχαν καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΚΝ) αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες που έχει συσχετιστεί με πολλαπλές διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Για το λόγο αυτό, έχει χαρακτηριστεί ως μία έντονη υπερπηκτική κατάσταση.

Στόχος: Σκοπός αυτής της μελέτης, ήταν η συλλογή δεδομένων για τον επιπολασμό της θρόμβωσης -με έμφαση στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο- και η πιθανή συσχέτιση της με διάφορους παράγοντες σε ασθενείς με ΔΚΝ στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

Μέθοδοι: Σε μία αναδρομική μελέτη ανασκόπησης εντάχθηκαν 46 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο που παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, από 01/01/1999 έως 31/11/2024. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την εμφάνιση θρόμβωσης ή όχι. Σε αυτούς τους υποπληθυσμούς αξιολογήθηκαν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: τα δημογραφικά στοιχεία, η λήψη αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η δόση της αντιπηκτικής αγωγής, η υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολής, τα συνοδά νοσήματα, η λήψη υδροξυουρίας, τα επιπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων, τα επίπεδα των αιμοπεταλίων, η τιμή της αιμοσφαιρίνης και τα ποσοστά των αιμοσφαιρινών HbF, HbS πριν το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο.

Αποτελέσματα: Από τους 46 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, οι 12 εμφάνισαν θρόμβωση, με μέση ηλικία διάγνωσης του πρώτου θρομβωτικού επεισοδίου τα 38,1 έτη. Ο επιπολασμός της θρόμβωσης σε αυτή την ομάδα βρέθηκε 26,1%, ενώ της φλεβικής θρομβοεμβολής 17,4% . Από τη μονοπαραγοντική μελέτη σημαντικοί παράγοντες θρόμβωσης αναδείχθηκαν η ηλικία της θρόμβωσης, η ηλικία των ασθενών, η αντιπηκτική αγωγή, η δόση της, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και το είδος της μετάγγισης. Από την πολυπαραγοντική μελέτη στατιστικά σημαντική διαφορά εμφάνισαν η αντιπηκτική αγωγή και η δόση της.

Συμπεράσματα: Υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου και τη θρόμβωση, με κύριο εκπρόσωπο τη

φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Την αλληλεπίδραση δυσχεραίνει η αυξημένη πιθανότητα υποτροπής που εμφανίζεται, όπως και το πρώτο θρομβωτικό συμβάν, σε νεαρή ηλικία. Παρά την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου και την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής, η περιπλοκότητα της φύσης της νόσου καθιστά δύσκολη την ελάττωση της πιθανότητας της θρόμβωσης που σχετίζεται με πολλαπλές επιπλοκές, από λειτουργικά ελλείμματα μέχρι και θάνατο.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Δρεπανοκυτταρική νόσος, θρόμβωση, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Abstract

Background: Sickle cell disease (SCD) is one of the most widespread inherited hemoglobinopathies that has been associated with numerous coagulation disorders. Hence, it has been characterized as a severe hypercoagulable state.

Objectives: The objective of this study was to collect data on the prevalence of thrombosis, with emphasis on venous thromboembolic disease, and determine possible association with various factors in patients with SCD at the Thalassaemia and Sickle Cell Disease Unit of the Hippokration Hospital of Thessaloniki.

Methods: Data from 46 patients with sickle cell disease, who were monitored at the Thalassaemia and Sickle Cell Disease Unit of the Hippokration Hospital of Thessaloniki between 01/01/1999 and 31/11/2024, were collected in a retrospective observational study. The patients were divided into two groups depending on the occurrence of thrombosis. In these subpopulations, the following characteristics were evaluated: demographic data, use of anticoagulant and antiplatelet treatment, dosage of anticoagulant treatment, recurrence of venous thromboembolism, concomitant diseases, use of hydroxyurea, white blood cell count, platelet count, levels of hemoglobin and the percentages of hemoglobin HbS and HbF before the first thrombotic event.

Results: Of the 46 patients with sickle cell disease, 12 developed thrombosis with a mean age of diagnosis for the first thrombotic episode of 38,1 years. The prevalence of thrombosis in this group was 26,1% and the prevalence of venous thromboembolism 17,4%. The univariate study underlines as significant factors of thrombosis the following: age of thrombosis, age of the patients, anticoagulant treatment, anticoagulants' dose, antiplatelet treatment and type of transfusion. From the multivariate study, the anticoagulant treatment and its dosage showed statistical significance.

Conclusions: There is a significant correlation between the pathophysiology of sickle cell disease and thrombosis, with venous thromboembolic disease as the main representative. This interaction is complicated by the increased likelihood of recurrence of VTE. Recurrent VTE events as well as the first thrombotic event tend to manifest at a young age. Despite better understanding of the

pathogenesis of the disease and the effectiveness of anticoagulant treatment, the innate complexity of the disease makes it difficult to lessen the likelihood of thrombosis which could be associated with a broad spectrum of complications ranging from functional deficits to death.

KEY WORDS: Sickle cell disease, thrombosis, venous thromboembolic disease

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΔΑ: Δρεπανοκυτταρική αναιμία

ΔΕΚ: Δικτυοερυθροκύτταρα

ΔΚΝ: Δρεπανοκυτταρική νόσος

ΕΒΦΘ: Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΜΔΕ: Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

ΟΘΣ: Οξύ θωρακικό σύνδρομο

ΠΕ: Πνευμονική εμβολή

ΦΘΕ: Φλεβική θρομβοεμβολή

AST (Aspartate transaminase): Ασπαραγινική τρανσαμινάση

C4b-BP (C4b-binding protein): Δεσμευτική πρωτεΐνη του C4b

CO (Carbon monoxide): Μονοξείδιο του άνθρακα

CRP (C-reactive protein): C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CXCL1 (C-X-C motif ligand 1): Μοτίβου C-X-C συνδέτης 1

DOACs (Direct oral anticoagulants): Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

DNA (Deoxyribonucleic Acid): Δεσοξυριβονουκλειϊκό οξύ

eDAMP (erythrocyte-derived Damage Associated Molecular Patterns): Μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με βλάβες που προέρχονται από ερυθροκύτταρα

eNOS (endothelial nitric oxide synthase): Ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου

EPCR (Endothelial protein C receptor): Ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C

HbS (Hemoglobin S): Αιμοσφαιρίνη S

HMGB1 protein (High mobility group box 1 protein): Πρωτεΐνη υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί 1

HMWK (High-molecular-weight kininogen): Υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο

HO-1 (heme oxygenase-1): Οξυγενάση της αίμης 1

HU (Hydroxyurea): Υδροξουρία

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1): Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης

IL-6 (interleukin-6): Ιντερλευκίνη-6

iNKT (Invariant natural killer T): Κλασσικά NK κύτταρα

ISC (Irreversible sickle cells): Μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα

KLF2 (Krüppel-like Factor 2): Παράγοντας 2 ομοιάζον με Krüppel

LDH (Lactate dehydrogenase): Γαλακτική αφυδρογονάση ορού

MAC (Membrane attack complex): Σύμπλεγμα επίθεσης μεμβράνης

MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration): Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης

MP (Microparticles): Μικροσωματίδια

NET (Neutrophil extracellular traps): Εξωκυττάρειες παγίδες ουδετερόφιλων

NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells): Πυρηνικός παράγοντας ελαφράς αλυσού ενισχυτής των ενεργοποιημένων B κυττάρων

NO (nitric oxide): Μονοξείδιο του αζώτου

PAP (Plasmin- α 2-antiplasmin) complex: Σύμπλεγμα πλασμίνης-αντιπλασμίνης

PAR-2 (Protease activated receptor-2): Ενεργοποιημένος από πρωτεάση υποδοχέας-2

P_{O2} (Partial pressure of oxygen): Μερική πίεση οξυγόνου

PS (Phosphatidylserine): Φωσφατιδυλσερίνη

ROS (Reactive oxygen species): Δραστικές ρίζες οξυγόνου

SCI (Silent cerebral infarct): Σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο

TAT (Thrombin-antithrombin) complex: Σύμπλεγμα θρομβίνης-αντιθρομβίνης

TNFSF14 (Tumor necrosis factor superfamily cytokine 14): Κυτοκίνη 14 της υπεροικογένειας του παράγοντα νέκρωσης όγκων

tPA (tissue Plasminogen activator): Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

TRV (Tricuspid Regurgitation Velocity): Ταχύτητα παλινδρόμησης τριγλώχινας

uPAR (urokinase Plasminogen activator surface receptor): επιφανειακός υποδοχέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου ουροκινάσης

VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule -1): Μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	4
Abstract.....	6
Συντομογραφίες (αρκτικόλεξα/ακρωνύμια).....	8

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Δρεπανοκυτταρική νόσος

1.1.1 Αιμοσφαιρίνη.....	13
1.1.2 Ορισμοί ΔΚΝ και ΔΑ.....	14
1.1.3 Επιδημιολογία.....	15
1.1.4 Κλινικές μορφές.....	17
1.1.5 Παθοφυσιολογία.....	18
1.1.6 Κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΚΝ.....	31

1.2 Θρόμβωση

1.2.1 Ορισμός.....	36
1.2.2 Είδη.....	37

1.3 ΔΚΝ και θρόμβωση

1.3.1 Παθοφυσιολογική συσχέτιση ανάμεσα σε ΔΚΝ και θρόμβωση.....	38
1.3.2 Επιδημιολογία της θρόμβωσης σε ασθενείς με ΔΚΝ.....	57
1.3.3 Θρομβοπροφύλαξη στη ΔΚΝ.....	65

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης	66
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	66
2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγή δεδομένων.....	67
2.4 Στατιστική μελέτη.....	70

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών.....	72
3.2 2 Δεδομένα στον πληθυσμό των ατόμων με θρόμβωση.....	75

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση.....	78
----------------------------------	-----------

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα.....	82
--------------------------------------	-----------

Βιβλιογραφία.....	83
--------------------------	-----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

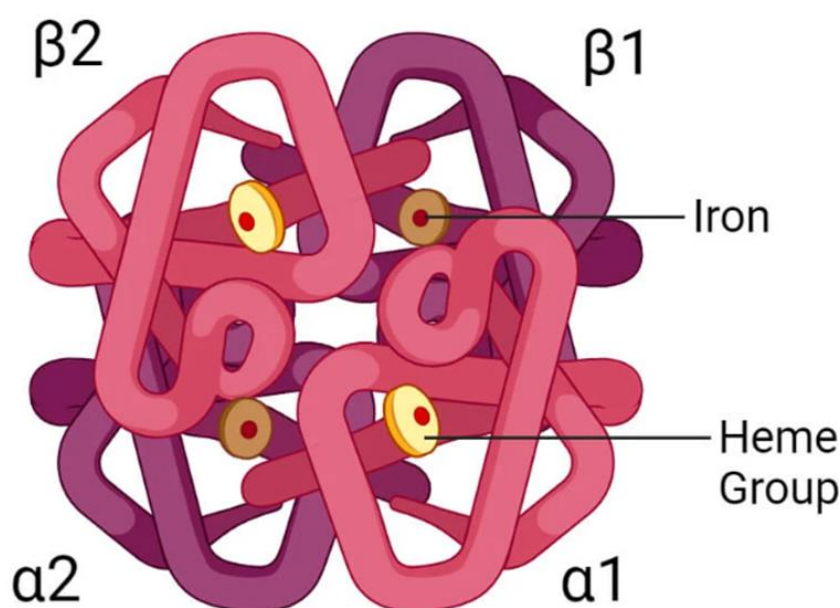
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Δρεπανοκυτταρική νόσος

1.1.1 Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό των ερυθροκυττάρων μέσω του οποίου το οξυγόνο μεταφέρεται από τους πνεύμονες στους διάφορους ιστούς. Ταυτόχρονα, επιτελεί και άλλες δύο εξίσου σημαντικές λειτουργίες. Δρα σαν μεταφορέας του διοξειδίου του άνθρακα κατά την αντίστροφη πορεία από το οξυγόνο και συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας της οξεοβασικής ισορροπίας του αίματος.^{1,2}

Όσον αφορά τη δομή, η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τη σφαιρίνη και την αίμη. Η σφαιρίνη απαρτίζεται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, ανά δύο όμοιες μεταξύ τους, με την καθεμία να φέρει ένα μόριο αίμης μέσω του οποίου γίνεται η πρόσδεση του οξυγόνου (Εικόνα 1). Η αίμη είναι ένα σύμπλεγμα πρωτοπορφυρίνης και δισθενούς σιδήρου που συνδέεται ομοιοπολικά με την κάθε αλυσίδα της σφαιρίνης και συνδέει αντιστρεπτά ένα μόριο οξυγόνου.^{1,2,3,4}



Εικόνα 1: Δομή της αιμοσφαιρίνης⁵

Ως φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες ορίζονται εκείνες που έχουν φυσιολογικές σε αριθμό και αμινοξική αλληλουχία, πολυπεπτιδικές αλυσίδες και διατηρούν ακέραιη τη λειτουργικότητά τους. Οι αιμοσφαιρίνες αυτές με τη σειρά τους διακρίνονται στις αιμοσφαιρίνες του εμβρύου και τις αιμοσφαιρίνες του ενήλικα. Στο έμβρυο, η επικρατούσα αιμοσφαιρίνη -που από την ηλικία των 10 εβδομάδων αποτελεί το 90% του συνόλου και έπειτα σχεδόν την ολότητα των αιμοσφαιρινών- είναι η αιμοσφαιρίνη F (HbF) με δύο αλυσύς α και δύο γ ($\alpha_2\gamma_2$). Αντίθετα, στον ενήλικα απαντώνται τρεις αιμοσφαιρίνες, η αιμοσφαιρίνη A (HbA- $\alpha_2\beta_2$), που είναι η επικρατής αιμοσφαιρίνη του ενήλικα (97-98%) ενώ ακολουθούν η αιμοσφαιρίνη A2 (HbA2 – $\alpha_2\delta_2$, 1,8-3%) και η αιμοσφαιρίνη F (ίχνη, <2%).²

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις άλφα αλυσίδες βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16 (α gene cluster), ενώ οι βήτα αλυσίδες κωδικοποιούνται από δύο γονίδια στο χρωμόσωμα 11. Τα γονίδια της β σφαιρίνης εντοπίζονται μαζί με τα γονίδια για τις γ, δ, ε αλυσύς (β gene cluster). Η συγκεκριμένη περιοχή είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των «μη α αλυσών» και η έκφραση των συγκεκριμένων γονιδίων είναι ρυθμισμένη με τέτοιο τρόπο ώστε συγκεκριμένες αλυσύς να παράγονται από τα υπεύθυνα τους γονίδια σε συγκεκριμένο χρόνο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του ανθρώπινου οργανισμού. Το γονίδιο της β σφαιρίνης αποτελείται από τρία εξόνια που διακόπτονται από δυο ιντρόνια.^{2,3,4}

1.1.2 Ορισμοί

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΚΝ) αποτελεί μια μονογονιδιακή διαταραχή της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων. Η γενετική αυτή πάθηση είναι αποτέλεσμα μιας σημειακής μετάλλαξης στο κωδικόνιο 7 του φυσιολογικού γονιδίου της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης. Συγκεκριμένα, πρόκειται για την αντικατάσταση μιας αδενίνης με μια θυμίνη, που τελικά μεταφράζεται σε βαλίνη αντι του γλουταμινικού οξέος. Το παθολογικό αυτό β^s γονίδιο κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.^{2,3,4,6}

Για την αποσαφήνιση των μηχανισμών παθοφυσιολογίας που θα αναφερθούν παρακάτω, είναι απαραίτητο να γίνει διαχωρισμός ανάμεσα στους όρους ΔΝΚ και δρεπανοκυτταρική αναιμία (ΔΑ). Ο όρος ΔΑ αναφέρεται στην ομοζυγωτική

κατάσταση του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου (HbSS) και την αποκλειστική παραγωγή της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S (HbS). Αντίθετα, ο όρος ΔΚΝ είναι πιο ευρύς, περιλαμβάνει και τη ΔΑ καθώς και τις διάφορες ετεροζυγωτικές καταστάσεις αιμοσφαιρινοπάθειας S με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες. Η κλινική έκφραση των δύο οντοτήτων (ΔΚΝ, ΔΑ) εμφανίζει πολλές ομοιότητες αλλά στη ΔΚΝ υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα και ο φαινότυπος εξαρτάται από τα επίπεδα της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης HbA. ^{3,4}

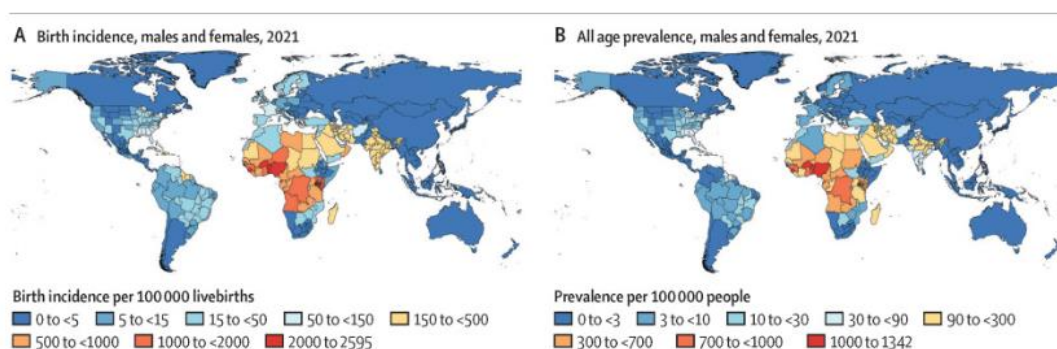
1.1.3 Επιδημιολογία

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν μία από τις πιο συχνά κληρονομούμενες διαταραχές παγκοσμίως ενώ η HbS αποτελεί την πρώτη παραλλαγή της αιμοσφαιρίνης που έχει μελετηθεί. ⁴

Η ΔΚΝ νόσος εμφανίζει υψηλό επιπολασμό στην τροπική Αφρική (υποσαχάρια και ισημερινή), σε Ισπανόφωνες περιοχές στο Δυτικό Ημισφαίριο (νότια και κεντρική Αμερική, Καραϊβική), τις Αραβικές χώρες, τη λεκάνη της Μεσογείου (κυρίως Ελλάδα, Τουρκία, Ιταλία) και την Ινδία. ^{3,4,7,8} Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι ανευρίσκονται 90.000 έως 100.000 άτομα από τους οποίους η πλειοψηφία είναι Νέγροι ή Αφροαμερικανικής καταγωγής. Άξιο αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι σε όλες αυτές τις χώρες υπάρχει διαφορετική κατανομή σε περιοχές μέσα στην ίδια χώρα. ^{3,8,9,10} Η παρουσία του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου στην Αμερική και στη βόρεια Ευρώπη έχει αποδοθεί στις μετακινήσεις μεγάλων όγκων πληθυσμού από περιοχές με υψηλότερο επιπολασμό, με αύξηση του ποσοστού των γεννήσεων παιδιών με ΔΚΝ παγκοσμίως. ^{3,9,10}

Από συστηματική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τη Global Burden of Disease το 2021 αναφορικά με το διάστημα 2000-2021, φαίνεται αύξηση του παγκόσμιου ποσοστού γεννήσεων παιδιών με ΔΚΝ κατά 13,7% με το 76,5% να έχουν γονότυπο SS και Sβ^o, 19,6% γονότυπο SC και 3,9% Sβ⁺. Όμως ο αριθμός των ανθρώπων που ζουν με δρεπανοκυτταρική νόσο αυξήθηκε κατά 41,4%, γεγονός που αποδίδεται στην αύξηση του πληθυσμού, στις αλλαγές στη συχνότητα της νόσου που σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση και εν μέρει αντισταθμίζεται από τη γήρανση του γενικού πληθυσμού. Η αύξηση του ποσοστού γεννήσεων εντοπίζεται κυρίως στην υποσαχάρια Αφρική και λιγότερο στη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική, ενώ από την ίδια μελέτη

φάνηκαν μειωμένα ποσοστά γεννήσεων βρεφών με ΔΚΝ στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη, την Κεντρική Ασία, τη Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει και η συσχέτιση της οικονομικής κατάστασης των κρατών με την επίπτωση της νόσου. Σε περιοχές με άλλοτε υψηλό επιπολασμό και καλύτερο οικονομικό στάτους παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού των γεννήσεων ενώ φάνηκε για όλες τις ηλικίες μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και την Κεντρική Ασία το 2021. Όμως, η κατανομή ανάμεσα στα δύο φύλα ήταν παρόμοια, με μικρή υπεροχή για το θηλυκό φύλο.¹⁰



Εικόνα 2. Αριστερά: η επίπτωση γέννησης άτομων με ΔΚΝ, δεξιά: ο επιπολασμός της νόσου σε όλες τις χώρες.¹⁰

Στην Ελλάδα, η ΔΚΝ θεωρείται σπάνια πάθηση με χαμηλό επιπολασμό σε σύγκριση με άλλες χώρες. Εξαιτίας υψηλότερης συχνότητας των β θαλασσαιμικών γονιδίων, η διπλή ετεροζυγωτία (HbS/β-thal ή S/βMA) είναι επικρατέστερη της ομοζυγωτίας (S/S), η οποία περιορίζεται σε περιοχές με αυξημένη συχνότητα του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου. Περιοχές με υψηλή συχνότητα της ΔΚΝ είναι κάποια χωριά της Χαλκιδικής και ο Ορχομενός της Βοιωτίας ενώ σε χαμηλότερη συχνότητα, υπάρχει στην Καρδίτσα, Άρτα, Ηλεία, Μεσσηνία, Βόρεια Εύβοια, Λήμνο και Μυτιλήνη.^{3,9} Από τη συγκριτική έκθεση του εθνικού μητρώου αιμοσφαιρινοπαθειών στην Ελλάδα για τα έτη 2010-2015, καταγράφηκε μείωση του συνολικού αριθμού όλων των αιμοσφαιρινοπαθειών συμπεριλαμβανομένων και της ΔΑ και της ΔΚΝ -συγκεκριμένα HbS/β-thal-. Από τους 4032 καταγεγραμμένους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, οι 1032 (25,6%) ασθενείς είχαν ΔΑ ή ΔΚΝ. Ποσοστιαία, αξιολογώντας την

προηγούμενη έκθεση (2000-2010), παρατηρήθηκε συνολική μείωση (και για τα δύο φύλα) 14% για τη ΔΑ και 2% για τη ΔΚΝ. Μείωση παρατηρήθηκε ακόμη και στο συνολικό αριθμό των γεννήσεων με διαταραχές της αιμοσφαιρίνης.⁹

1.1.4 Κλινικές μορφές

Η ΔΚΝ προκύπτει από διαφορετικού τύπου μεταλλάξεις στο β γονιδιακό σύμπλεγμα οι οποίες αφορούν τα δύο αλληλόμορφα γονίδια της β σφαιρίνης. Έτσι προκύπτει ένα μεγάλο φάσμα οντοτήτων, που εκτείνεται από την ετερόζυγο (A/S) μέχρι και την ομόζυγη κατάσταση (S/S) και περιλαμβάνει μεγάλη ποικιλία διπλών ετεροζυγωτικών καταστάσεων. Συγκεκριμένα, στο φάσμα περικλείονται οι διάφοροι συνδυασμοί της αιμοσφαινοπάθειας S με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες (C,D,E, O Arab και αντίστοιχα οι S/C, S/D, S/E,S/O) αλλά και ο συνδυασμός του β-θαλασσαιμικού και του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου αλλά και η δβ-θαλασσαιμία. Η έκφραση του γονιδίου β της σφαιρίνης μπορεί να είναι μερικώς ή πλήρως κατεσταλμένη με αντίστοιχη μείωση των β αλύσων (β^+) ή με παντελή αδυναμία σύνθεσης των β αλύσων (β^0). Επιπλέον, η ΔΚΝ μπορεί να συνδυάζεται με α-θαλασσαιμία (SS/a-MA) ή και με κληρονομική παραμονή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (s/HPFH).^{2,3,7}

Στην Ελλάδα οι συχνότερες κλινικές μορφές της ΔΚΝ είναι:

-Ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια S (HbAS): Οι ενήλικες με αυτό τον τύπο εμφανίζουν μια αναλογία HbA/HbS περίπου 6/4 λόγω της μεγαλύτερης ηλεκτροστατικής έλξης των α αλυσίδων προς τις κανονικές β αλυσίδες, από τις β^s .

-Ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια S (HbSS): Το δρεπανοκυτταρικό γονίδιο κληρονομείται και από τους δύο γονείς και προκαλεί δομική διαταραχή των β αλύσων.

-Διπλή ετερόζυγη κατάσταση HbS/β-thal: Οφείλεται σε διπλή ετεροζυγωτία του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου από τον ένα γονέα και ενός β θαλασσαιμικού γονιδίου από τον άλλο.

-Διπλοί ετεροζυγώτες HbS/δβ-thal: Συνδυασμός παραγωγής της HbS και της εικόνας δβ θαλασσαιμίας, δηλαδή μειωμένη ή απουσία σύνθεσης των

αλυσίδων δ και β-σφαιρίνης με αντισταθμιστική αύξηση στην έκφραση της σύνθεσης της εμβρυϊκής γ-αλυσίδας.

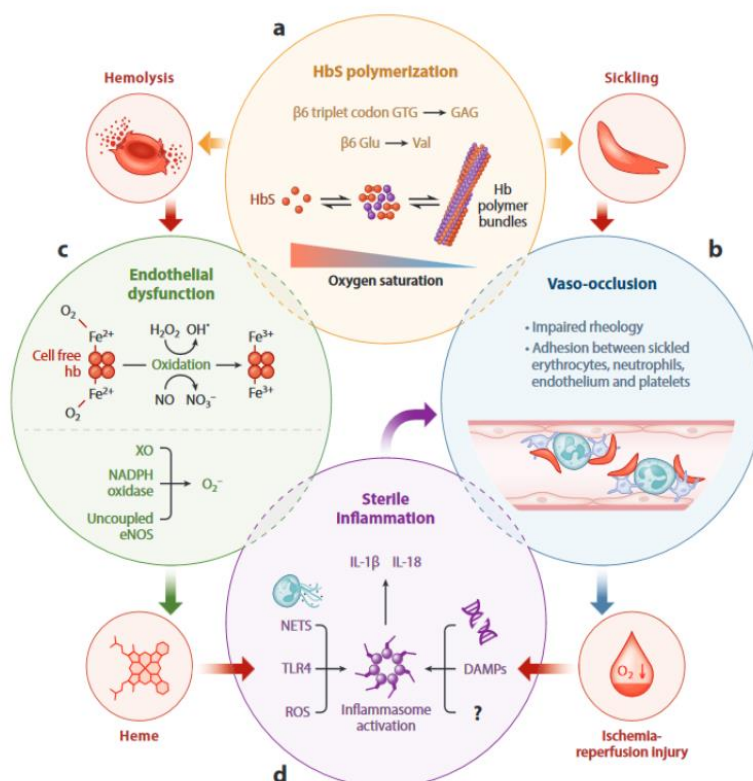
-Διπλοί ετεροζυγώτες HbS/Hb Lepore (δβ)+: Παράλληλη παρουσία αιμοσφαιρίνης Lepore και της HbS.

-Διπλοί ετεροζυγώτες HbSC, HbSD, HbSE, HbS/OArab: Συνύπαρξη δρεπανοκυτταρικού γονιδίου με το γονίδιο της HbC, της HbD, της HbE και της HbO Arab. Οι συγκεκριμένοι γονότυποι είναι σπάνιοι.

-Διπλοί ετεροζυγώτες HbS/HPFH: Ταυτόχρονη παρουσία δρεπανοκυτταρικού γονιδίου και υψηλού ποσοστού της HbF.^{3,4,7,11}

1.1.5 Παθοφυσιολογία, κλινική εικόνα ΔΚΝ

Την παθοφυσιολογία της ΔΚΝ χαρακτηρίζουν 5 αλληλοεπικαλυπτόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί στους οποίους συμμετέχει και αλληλεπιδρά η τριάδα: α) κυτταρικά στοιχεία του αίματος β) παράγοντες του πλάσματος και γ) το ενδοθήλιο των αγγείων^{4,6}



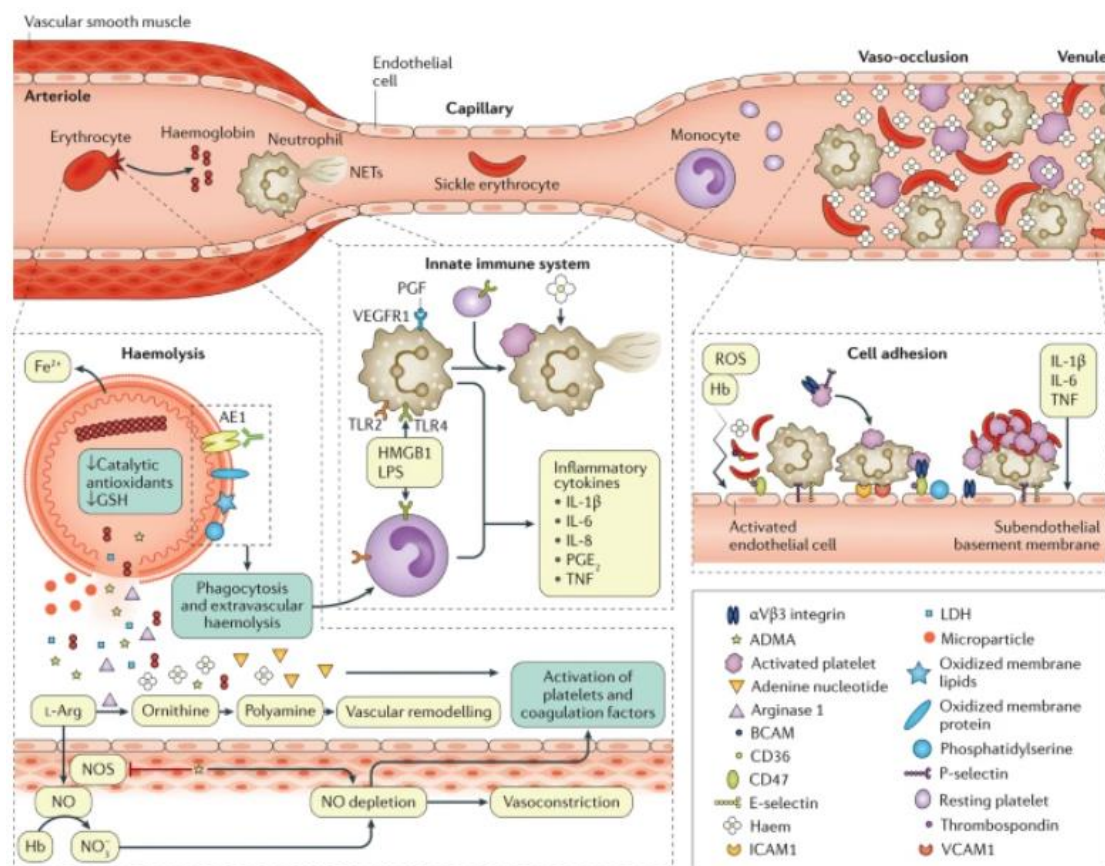
Εικόνα 3. Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Βασικοί μηχανισμοί της παθογένεσης της νόσου αποτελούν ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης S, η απόφραξη των αγγείων, το οξειδωτικό στρες, η χρόνια αιμόλυση. ¹²

1)Πολυμερισμός της HbS:

Ο πολυμερισμός της HbS είναι το πρωταρχικό αλλά και απαραίτητο παθοφυσιολογικό συμβάν στη ΔΚΝ από το οποίο προκύπτουν οι υπόλοιπες παθογενετικές αλλαγές. ⁶

Οι συντιθέμενες β^s αλυσίδες, σε συνδυασμό με τις φυσιολογικές α αλυσίδες, δημιουργούν τη HbS. Σε συνθήκες φυσιολογικής οξυγόνωσης, οι αλυσίδες της HbS είναι διαλυτές στο κυτταρόπλασμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και έχουν παρόμοια δομή με αυτές της HbA. ⁶ Αντιθέτως, τα αποξυγονωμένα μόρια που δημιουργούνται κατά τη διέλευση των δρεπανοκυττάρων από τη μικροκυκλοφορία παρουσιάζουν πολύ μικρή διαλυτότητα και διαμορφώνουν μεγάλους ελικοειδείς πολυμερείς σχηματισμούς, οι οποίοι καθιζάνουν εντός του ερυθροκυττάρου και γίνεται η παραμόρφωση του. (Εικόνα 3) Ο πολυμερισμός της HbS αφορά και τα ΔΕΚ, τα οποία συνιστούν το ~20% των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με ΔΑ. ¹³

Ως αφετηρία της δημιουργίας πολυμερών μορίων, θεωρείται η παρουσία της υδρόφοβης βαλίνης αντι του υδρόφοβου γλουταμινικού οξέος στο αμινοτελικό άκρο των β αλυσίδων της HbS. Η αντικατάσταση αυτή καθιστά το μόριο περισσότερο υδρόφοβο στην επιφάνεια, με αποτέλεσμα την αλλοίωση της στερεοδομής του και την απόκτηση του δρεπανοειδούς σχήματος. Η μετατροπή αυτή του ερυθρού από μία δομή με κανονικό ευέλικτο αμφίκυρτο σχήμα σε μία επιμήκη άκαμπτη μορφή συνεισφέρει σε βλάβη της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου ενώ συνάμα το καθιστά πιο εύθραυστο. ^{3,4,7}



Εικόνα 4. Ο πολυμερισμός της Hb και η επίδραση του στο σχήμα του ερυθροκυττάρου αποτελεί τον εκκινητή της παθοφυσιολογίας της ΔΚΝ.¹³

Φυσιολογικά η δρεπάνωση είναι αντιστρέψιμη με την οξυγόνωση. Όμως, οι επανειλημμένοι κύκλοι πολυμερισμού και αποπολυμερισμού της HbS (περίπου 6000 φορές τη μέρα), προκαλούν παραμόρφωση της μεμβράνης και αφυδάτωση του κυττάρου. Η κυτταρική αφυδάτωση, γεννάται από τη διαταραχή της ομοιόστασης των κατιόντων μεταξύ του εξωκυττάρου και ενδοκυττάρου χώρου και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης πολυμερισμένης HbS και τη δημιουργία πυκνών ερυθροκυττάρων S. Ακόμα, η αφυδάτωση των κυττάρων επιφέρει σχηματισμό πυκνών δρεπανοκυττάρων, χωρίς να απαιτούνται οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι οξυγόνωσης – αποξυγόνωσης. Κύριες οδοί απώλειας κατιόντων (όπως το κάλιο) αλλά και ύδατος είναι τα συστήματα συµµεταφοράς K-Cl (κανάλια KCC1, KCC3, KCC4), τα μηχανοευαίσθητα κανάλια όπως το Piezo-1 και ο δίαυλος του Gardos (εξαρτώμενος από το ασβέστιο δίαυλος καλίου), που ενεργοποιούνται με την

πτώση του ενδοκυττάριου pH και την εισροή Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα. Το φαινόμενο της αφυδάτωσης ενισχύει και το μηχανοευαίσθητο κανάλι Psickle, που επιτρέπει την εισροή Ca^{2+} στα δρεπανοκύτταρα αυξάνοντας τη δραστηριότητα των ερυθροκυτταρικών καναλιών Gardos και KCNN4.^{3,6,13} Έχει παρατηρηθεί ότι όσο μεγαλύτερη η πυκνότητα, τόσο βραχύτερος είναι ο χρόνος πολυμερισμού που ευνοεί τη δρεπάνωση. Λιγότερο πυκνά ερυθροκύτταρα S, είναι τα νεαρά δικτυοερυθροκύτταρα (ISC). Τα ISCs αντιπροσωπεύουν ακραία μορφή πυκνών ερυθροκυττάρων S, είναι εξαιρετικά δύσκαμπτα, με ελάχιστη HbF, πολύ υψηλό MCHC και πολύ βραχύ χρόνο ζωής.^{2,6,7}

Η ταχύτητα και η έκταση του πολυμερισμού εξαρτώνται από διάφορους μηχανισμούς. Ο πολυμερισμός αυξάνεται από:

i) τα αυξημένα επίπεδα του 2,3 BPG (2,3 διφωσφογλυκερικό), του κύριου ρυθμιστή της συγγένειας του οξυγόνου στα ερυθρά.⁶

ii) την αποξυγόνωση. Η αποξυγονωμένη HbS πολυμερίζεται εξ' ολοκλήρου ενώ η οξυγονωμένη δεν είναι δυνατό να πολυμεριστεί.⁶

iii) την υψηλή συγκέντρωση της HbS. Ο χρόνος που απαιτείται από τον πολυμερισμό μέχρι τη δρεπανοειδής διαμόρφωση του ερυθροκυττάρου είναι αντιστρόφως ανάλογος με την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της HbS.⁶

iv) την παρουσία της αιμοσφαιρίνης HbD Los Angeles που πολυμερίζεται πολύ πιο εύκολα.⁶

v) τις λοιμώξεις.⁶

vi) την οξέωση.⁶

vii) την υποξία. Σε συνθήκες υποξίας προάγεται η απώλεια K^+ , με συνέπεια την αύξηση της ενδοκυτταρικής πυκνότητας. Τα πυκνά δρεπανοκύτταρα υφίστανται δρεπάνωση ακόμη και με ελάχιστη πτώση του κορεσμού σε οξυγόνο. Ακόμα, άξιο αναφοράς, είναι ότι μια μείωση του pH του αίματος κάτω από το 7,4 στα τριχοειδή των ιστών αποφέρει διπλάσια από την κανονική μείωση της συγγένειας οξυγόνου και μεγάλη απελευθέρωση οξυγόνου από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο δρεπάνωσης.^{6,14}

Αντίθετα ο πολυμερισμός μπορεί να μειωθεί με:

i) φαρμακευτική αγωγή (π.χ. voxelotor που αυξάνει τη συγγένεια του οξυγόνου με τη Hb ή με θεραπείες μείωσης του 2,3 BPG). ¹⁵

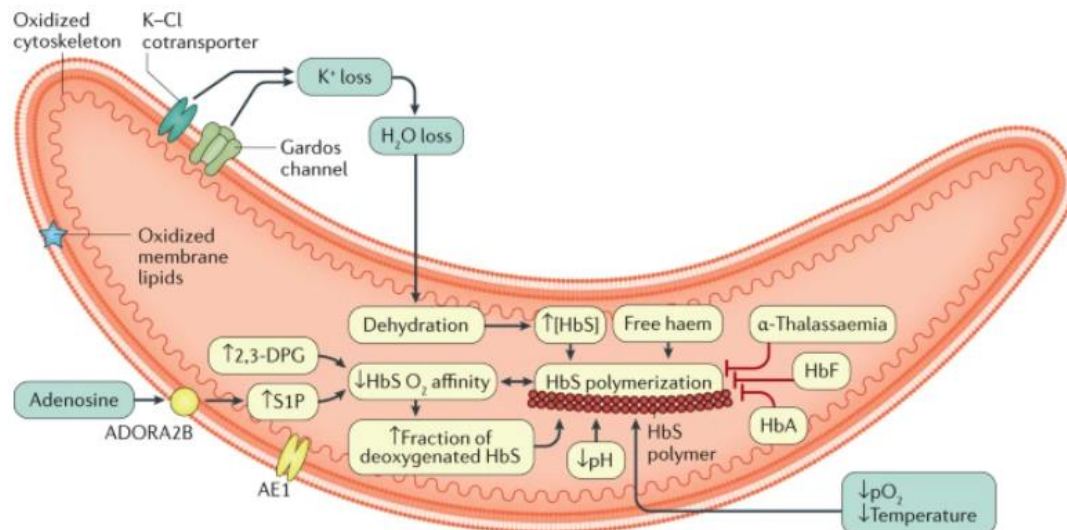
ii) με αύξηση της HbF. Η υψηλή συγκέντρωση της HbF (>25%) βελτιώνει την κλινική εικόνα διότι αυξάνει τον χρόνο πολυμερισμού και έτσι αναστέλλει τη δρεπάνωση. Η αναστολή της σύνθεσης πολυμερών HbS οφείλεται στο σχηματισμό ασύμμετρων HbS/HbF υβριδικών μορφών $\alpha_2\beta^S\gamma$ καθώς το αμινοξύ γλουταμίνη της γ αλυσίδας καταργεί έναν πλάγιο δεσμό στο διπλό νημάτιο της δρεπανοκυτταρικής ίνας. Επίσης, τα υψηλά επίπεδα της HbF εμποδίζουν την έκφραση των φωσφολιπιδίων στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων περιορίζοντας την ενδοαγγειακή αιμόλυση. ¹⁵

iii) αύξηση της HbA₂. ¹⁵

iv) ταυτόχρονη παρουσία της άλφα θαλασσαιμίας. ¹⁵

v) ενυδάτωση του δρεπανοκυττάρου μέσω παραγόντων που αναστέλλουν την απώλεια κατιόντων και νερού. ¹⁵

vi) μέσω της παρουσίας γλουταμινικού οξέως στο αμινοξύ 7. ⁶ Το κωδικόνιο αυτό που φυσιολογικά υπάρχει φυσιολογικά στη β αλυσίδα φαίνεται ότι μέσω των απωθητικών ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεών του με την ασπαραγίνη στο αμινοξύ 74, μειώνει τον πολυμερισμό, ενισχύοντας τη θέση ότι οι ηλεκτροστατιστικές δυνάμεις και όχι μόνο οι υδροστατικές είναι σημαντικές για την παθοφυσιολογία της ΔΚΝ. ¹⁵



Εικόνα 5. Ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης HbS. Το φαινόμενο αυτό ενισχύεται και καταστέλλεται από διάφορους παράγοντες. Με κόκκινα βέλη αναδεικνύονται οι μηχανισμοί που μειώνουν τον πολυμερισμό ενώ αντίστοιχα με μαύρα αυτοί που τον ενισχύουν.¹³

S1P (sphingosine-1-phosphate): προϊόν της δράσης της κινάσης της σφιγγοσίνης και σηματοδοτικό μόριο, ADORA2B (adenosine receptor A2b): υποδοχέας α2 της αδενοσίνης, AE1 (anion exchanger 1): που συμμετέχει στην ακεραιότητα της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου.

2)Απόφραξη των αγγείων:

Η αγγειακή απόφραξη μέσω της ισχαιμίας που αυτή επιφέρει, αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που ευθύνεται για τις οξείες επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις και ως εκ τούτου για την ανάγκη για ενδοноσοκομειακή αντιμετώπιση των ασθενών.^{12,16} Η χρονική στιγμή της έναρξης της αγγειακής απόφραξης εμφανίζει ποικιλομορφία που σχετίζεται τόσο με την πάροδο του χρόνου όσο και με το σημείο εντόπισης.⁶ Λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας των μικρότερων αγγείων σε απόφραξη υπήρχε η πεποίθηση ότι η παθοφυσιολογία της ΔΚΝ οφείλεται αποκλειστικά στη μικροαγγειακή απόφραξη. Όμως, μελέτες σε ανθρώπους και ζωικά μοντέλα αναδεικνύουν διαταραχές αιμάτωσης και βλάβες και σε μεγαλύτερα αγγεία όπως μικρές και μεγάλες αρτηρίες τριχοειδή, μετατριχοειδή φλεβίδια και αρτηριοτριχοειδικές διακλαδώσεις.^{17,18,19,20,21,22}

Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι οι επιπλοκές από την απόφραξη των αγγείων στη ΔΚΝ δεν οφείλονται σε απλή αγγειακή απόφραξη από δρεπανοκύτταρα. Η πραγματικότητα είναι ότι τα δρεπανοκύτταρα συσσωρεύονται κοντά στην αρχική θέση προσκόλλησης του ενδοθηλίου ενόσω άλλα γεγονότα προκαλέσουν την απόφραξη. Τα συμβάντα αυτά συνιστούν: α) η ενδοθηλιακή βλάβη β) η αγγειοσυστολή και γ) η φλεγμονή.⁶

α) Η αφετηρία της βλάβης του ενδοθηλίου βρίσκεται στην προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων πάνω σε αυτό και στη συνεπακόλουθη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. (Εικόνα 4) Τα δρεπανοκύτταρα προσκολλώνται ευκολότερα στο ενδοθήλιο από τα φυσιολογικά ερυθρά. Προσκόλληση εμφανίζουν, όμως και τα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ), τα αιμοπετάλια, τα λευκοκύτταρα με αποτέλεσμα την αλληλεπίδραση ανάμεσα σε όλους αυτούς τους κυτταρικούς πληθυσμούς. Ιδιαίτερη προσκολλητική ικανότητα εμφανίζουν τα νεαρά ΔΕΚ προφανώς λόγω διατήρησης στην επιφάνεια τους ενεργοποιημένων μορίων προσκόλλησης, τα οποία φυσιολογικά δεν εκφράζονται στα ώριμα ΔΕΚ. Στην αντίδραση της πρόσδεσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν διάφορες ιντεργκρίνες ($\alpha\text{V}\beta 3$, $\alpha 4\beta 1$) κυτοκίνες, χημειοκίνες (π.χ. η χημειοκίνη CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10), η ισταμίνη, η θρομβίνη, ο παράγοντας von Willenbrand, η θρομβοπλαστίνη και η γλυκοπρωτεΐνη 4 των αιμοπεταλίων (γνωστή και ως CD36), η αίμη, η επινεφρίνη, μικροσωματίδια (MPs) που απελευθερώνονται μετά από βλάβη της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων (eDAMPs), σελεκτίνες (P και E) και το μόριο προσκόλλησης των βασικών κυττάρων (BCAM). Καθοριστικός είναι ο ρόλος της ιντεργκρίνης VLA-4 (Very Late Antigen-4), γνωστή και ως ιντεργκρίνη $\alpha 4\beta 1$ η οποία αλληλεπιδρά με τον παράγοντα VCAM-1 του ενδοθηλίου. Αρκετά μόρια προσκόλλησης όπως το διαλυτό ICAM-1, E-selectin και VCAM-1 που έχουν βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα, δημιουργούν γέφυρα επικοινωνίας ανάμεσα στη φλεγμονή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.^{7,13,23,24,25,26} (Εικόνα 4) Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου είναι ανεξάρτητη από τις κρίσεις της νόσου. Ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας, ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα μορίων προσκόλλησης, προφλεγμονωδών κυτοκινών (CRP, TNF, IL-1, IL-8) και των πρωτεϊνών οξείας φάσης.^{7,13} (Εικόνα 4,6)

β) Η αγγειοσυστολή συμμετέχει στην απόφραξη διαμέσου της υποξίας και επιτελείται μέσω παραγόντων, όπως η ενδοθηλίνη (ET-1) και ο αυξητικός παράγοντας του πλακούντα (PIGF). Το φαινόμενο αυτό ενισχύεται καθώς μόρια όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που δρα προστατευτικά για το ενδοθήλιο, εμφανίζεται σε μειωμένα επίπεδα. Το NO επάγει φυσιολογικά την αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και μειώνει την προσκολλητικότητα των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο, παρεμποδίζοντας την έκφραση των μορίων VCAM-1 που πυροδοτείται σε συνθήκες υποξίας.²⁷ Η μειωμένη παρουσία του NO συμβάλλει στην αγγειοσυστολή, καθώς ο παράγοντας αυτός ευθύνεται για το σήμα χαλάρωσης των λείων μυικών ινών των αγγείων και κατ' επέκταση για την αγγειοδιαστολή.²⁷ (Εικόνα 4)

Άλλες αγγειορυθμιστικές ουσίες, όπως οι κατεχολαμίνες, επίσης συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της ΔΚΝ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η επινεφρίνη των ενεργοποιημένων δρεπανοκυττάρων που επάγει την προσκόλληση δρεπανοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο.^{28,29,30,31,32,33,34,35}

γ) Η στείρα φλεγμονή, αποτελεί σημαντική συνιστώσα στη γένεση αγγειακής απόφραξης. Στην παθογένεση της, συμμετέχουν η πλειοψηφία των λευκοκυττάρων και διάφοροι χυμικοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Στη ΔΚΝ, τα ουδετερόφιλα μπορεί να είναι λιγότερο παραμορφωμένα από τα ερυθρά αλλά δεν περνούν ευχερώς τα μικρά αγγεία. Προσκολλώνται πιο αποτελεσματικά στην ινωδονεκτίνη και στα ενδοθηλιακά κύτταρα από τα αντίστοιχα σε υγιείς. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης που χρησιμοποιούνται για διενδοθηλιακή μετανάστευση. Μόρια όπως η β2 ιντεργκρίνη Mac1 (αMβ2 ή CD11b/CD18) φάνηκε ότι αυξάνεται σε ουδετερόφιλα στη ΔΚΝ, εξυπηρετώντας τη σταθερή πρόσδεση στην αγγειακή ενδοθηλιακή μεμβράνη με τη μείωση της αιματικής ροής τοπικά, που είναι απαραίτητη για το σχηματισμό αγγειοαποφρακτικών εκδηλώσεων. (Εικόνα 6) Την ίδια στιγμή τα ουδετερόφιλα δρουν ως πιθανό μέσο προσκόλλησης των ερυθρών στο τοίχωμα του αγγείου ή ακόμα σαν τροχοπέδη σε περιοχές χαμηλής ροής και καθυστερούν τη διέλευση των ερυθροκυττάρων, με αποτέλεσμα να δρεπανώνουν. Στα μονοκύτταρα των ασθενών με ΔΚΝ

παρουσιάζεται υψηλή έκφραση του μορίου HO-1 που έχει συσχετιστεί με αγγειοαποφρακτικά επεισόδια ενώ τα μαστοκύτταρα εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες.^{25,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46} Έχει βρεθεί ότι μεγάλος αριθμός iNKT κυττάρων παράγει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και πιθανόν συνδράμει στην αγγειοπάθεια της ΔΚΝ που αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα για την ανάπτυξη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).³⁶

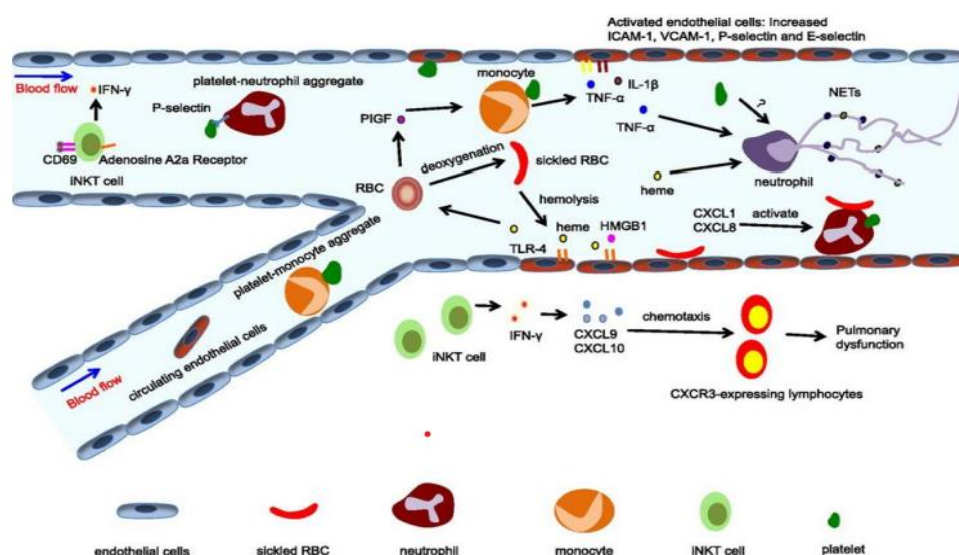
Διάφοροι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, με τη σειρά τους ενεργοποιούν το μονοπάτι Gardos, γεγονός που μπορεί να εξηγεί τη συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής, αγγειακής απόφραξης και αυξημένης αιμόλυσης που συναντάται συχνά σε λοιμώξεις.³ Χαρακτηριστικά, έχει παρατηρηθεί άνοδος πρωτεϊνών οξείας φάσης και διαλυτών κυτταροκινών όπως οι ιντερλευκίνες IL-1β, IL-6, ο TNF-α και η ενδοθηλίνη-1, μόρια που αυξάνονται παραπάνω κατά τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. (Εικόνα 5) Αυτά επάγουν την χημειοταξία λευκών, ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο και συνεισφέρουν στην κυτταρική βλάβη της ΔΚΝ καθώς και στη διατήρηση μιας χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης.¹³ Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί διαταραχή της αναλογίας του προφλεγμονώδη παράγοντα NF-κΒ3 προς τον αντιφλεγμονώδη KLF2 στα παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ.³⁶

Την ίδια στιγμή και άλλοι μηχανισμοί του ανοσιακού συστήματος καθίστανται απορρυθμισμένοι, εξηγώντας την αυξημένη ευαισθησία των ασθενών σε λοιμώξεις. Η ΔΚΝ χαρακτηρίζεται από παθολογική χημειοταξία, ελαττωμένη λειτουργία του σπληνός, εξασθένηση της οψωνινικής δραστηριότητας του ορού και την ιστική ισχαιμία καθώς και αλλαγές στον αριθμό και τη λειτουργικότητα των Τ και Β λεμφοκυττάρων.⁷

Στην απόφραξη των αγγείων συνεισφέρουν ακόμα και άλλοι παράγοντες. Ένας από αυτούς είναι το αυξημένο ιξώδες αίματος. Όταν ο αιματοκρίτης του ασθενούς με ΔΚΝ αυξάνεται *in vitro*, ακόμη και με την προσθήκη μη δρεπανοκυτταρικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, το ιξώδες του αίματος αυξάνεται και οι ιδιότητες ροής του αίματος εξασθενούν. Επίσης, σε στρεσογόνες καταστάσεις προκαλείται αγγειοσυστολή η οποία μπορεί να επιδεινώσει τον πόνο και να επάγει τις προαναφερόμενες καταστάσεις.^{6,47} Στην επιβράδυνση της ροής αίματος συνδράμει και η μορφολογία των δρεπανοκυττάρων που

διαταράσσει τις ρεολογικές τους ιδιότητες και ευνοεί την τοπική συσσωρεύση ερυθρών, ειδικά σε άτομα με ΔΚΝ και υψηλές τιμές αιματοκρίτη.¹³

Συνοψίζοντας, οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε δρεπανοκύτταρα, λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ποικίλους χυμικούς μεσολαβητές οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα αγγειο-αποφρακτικά γεγονότα στα μετατριχοειδικά φλεβίδια. Αυτή η διαδικασία, πυροδοτεί έναν φαύλο κύκλο μοντέλου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης που με τη σειρά του επιδρά σε ζωτικά όργανα, όπως νεφροί, ήπαρ, πνεύμονες, καρδιά, προάγοντας ισχαιμία, πόνο και νέκρωση.⁶



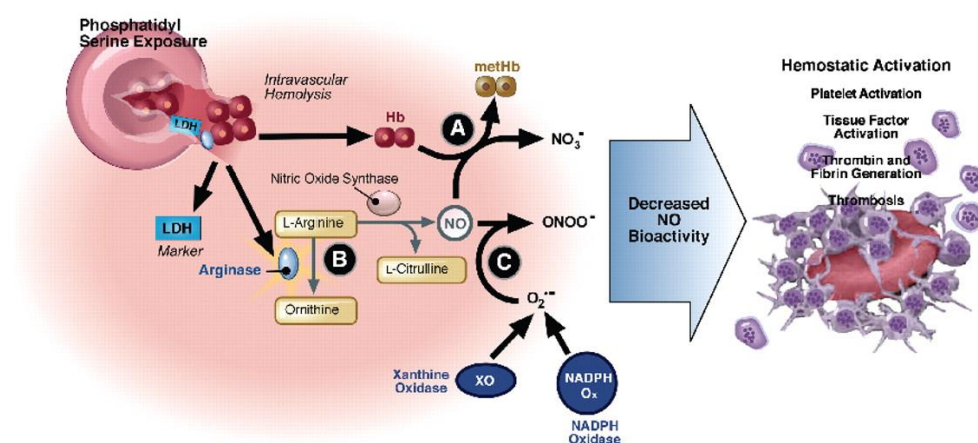
Εικόνα 6. Η δρεπανοκυτταρική νόσο αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη οντότητα. Διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί του ανοσιακού συστήματος σε συνδυασμό με φλεγμονώδη μόρια συντελούν σε αυτό το φλεγμονώδες προφίλ ενώ ταυτόχρονα και οι υπόλοιποι παθογενετικοί μηχανισμοί ενισχύουν αυτή τη διαδικασία.¹⁶

3)Χρόνια αιμόλυση

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της ΔΚΝ είναι η χρόνια αιμόλυση. Αυτή προκύπτει όταν τα παραγόμενα εύθρυπτα ερυθρά διέρχονται, κυρίως από τα στενά τριχοειδή. Η μέση διάρκεια ζωής των παθολογικών ερυθρών είναι 17

ημέρες (φυσιολογικά 120 ημέρες). Περίπου τα δύο τρίτα της αιμόλυσης διαδραματίζονται εξωαγγειακά, με το υπόλοιπο ένα τρίτο να γίνεται ενδαγγειακά. Ο βαθμός της αιμόλυσης είναι ανάλογος με τον αριθμό των ISCs στο περιφερικό αίμα.^{3,6,7}

Η ενδαγγειακή αιμόλυση προκύπτει λόγω της απώλειας των προστατευτικών πρωτεϊνών της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης έναντι του συμπληρώματος. Ταυτόχρονα, απελευθερώνεται η αιμοσφαιρίνη και άλλα κυτταρικά περιεχόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αργινάσης στην κυκλοφορία. Το ένζυμο αυτό αποικοδομεί το πρόδρομο μόριο του NO, την αργινίνη σε ορνιθίνη και ουρία, ελαττώνοντας τη διαθεσιμότητα του NO, δημιουργώντας αστάθεια του αγγειακού τόνου καθώς διαταράσσεται η εξαρτώμενη από το NO αγγειοδιαστολή. Ταυτόχρονα, η αιμόλυση επιτρέπει την απελευθέρωση της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA), ενός ενδογενούς αναστολέα NOS και ενός πρωτεολυτικού προϊόντος πρωτεϊνών που μεθυλιώνονται στην αργινίνη. Τόσο το ADMA όσο και η εξάντληση της L-αργινίνης από την αργινάση συνδράμουν στη διαταραχή της λειτουργίας της συνθετάσης του NO, το οποίο παράγει δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) αντί για NO. Το φαινόμενο αυτό επιδεινώνεται και από το γεγονός ότι η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη καταστρέφει το NO 1000 φορές γρηγορότερα από την αιμοσφαιρίνη που βρίσκεται μέσα στα ερυθροκύτταρα.^{6,48,49} (Εικόνα 4,7)



Εικόνα 7. Επίδραση της χρόνιας αιμόλυσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Η απελευθέρωση της αίμης εξυπηρετεί τόσο τη δέσμευση – απομάκρυνση του NO όσο και τη δημιουργία οξειδωτικού στρες.⁵⁰

Η επίζημία δράση της αιμοσφαιρίνης επιτελείται και από το μεταβολισμό της σε ασταθής αίμη και μονοξείδιο του άνθρακα (CO). Η ελεύθερη αίμη παρεμβαίνει στην ικανότητα του ADAMTS13 να διασπά μεγάλα πολυμερή παράγοντα von Willebrand, ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα και επάγει τον σχηματισμό NETs ενώ συγχρόνως ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω της οδού TLR-4 και διεγείρει την απελευθέρωση του PIGF από τα ερυθρά αιμοσφαίρια.^{4,6} Ο PIGF με τη σειρά του ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα, με επακόλουθο τον σχηματισμό των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, TNF-α και της λευκοτριένης B4 (LTB4) αλλά και άλλων μεσολαβητών οι οποίες προάγουν μια φλεγμονώδη κατάσταση και ευοδώνουν την προσκόλληση των ουδετερόφιλων, των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{13,16}

Όσον αφορά το μόριο TLR-4 είναι ένας υποδοχέας που εμφανίζεται σε διάφορα κυτταρικά στοιχεία του ανοσοποιητικού στη ΔΚΝ. Η ενεργοποίησή του είναι ιδιαίτερα έντονη σε συνθήκες ιστικής βλάβης και ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, κατά τις οποίες απελευθερώνεται η πρωτεΐνη B1 της ομάδας υψηλής κινητικότητας (HMGB1), ένας συνδέτης TLR4 υψηλής συγγένειας. Ο TLR4, συνάμα σχετίζεται με τη φλεγμονή και τη λοίμωξη καθώς λειτουργεί και σαν δεσμευτής λιποπολυσακχαριτών που προέρχονται από gram-αρνητικά βακτήρια, γεγονός που ερμηνεύει τη συσχέτιση των λοιμώξεων με τις αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις, ιδίως σε ασθενείς με ΔΑ.¹³ (Εικόνα 4)

Ακόμα, στα δρεπανοκύτταρα έχει παρατηρηθεί υψηλή δραστηριότητα της κινάσης της σφινγκοσίνης, η οποία μειώνει τη συγγένεια της HbS με το οξυγόνο. Το ενζύμο αυτό ενεργοποιείται από την πρόσδεση της αδενοσίνης στον ερυθροκυτταρικό υποδοχέα αδενοσίνης A2. Το πλεόνασμα της αδενοσίνης στο πλάσμα είναι αποτέλεσμα της αιμόλυσης.¹³ (Εικόνα 5)

Παρά την ανάπτυξη μηχανισμών για την απομάκρυνση της αίμης, η αντιρρόπηση των τοξικών της συνεπειών καθίσταται ανεπαρκής λόγω της

παρατεταμένης αιμόλυσης και του κορεσμού των μηχανισμών. Παραδείγματα αποτελούν το ένζυμο HO-1 που καταλύει τον καταβολισμό της αίμης μαζί με την απποσφαιρίνη και την αιμοπηξίνη, με την τελευταία γλυκοπρωτεΐνη να βρίσκεται σε μειωμένα επίπεδα στους ασθενείς λόγω του παρατεταμένου καταβολισμού.⁵¹

Οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην εξωαγγειακή αιμόλυση είναι: α) η φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, β) η μηχανική παγίδευση και καταστροφή των ISCs.⁷

Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι η αναιμία που παρατηρείται στη ΔΚΝ οφείλεται τόσο στη μη αποδοτική ερυθροποίηση όσο και στην περιφερική αιμόλυση. Η απόφραξη και η αιμολυτική αναιμία είναι στην πραγματικότητα αλληλένδετες, καθώς και οι δύο είναι συνέπειες του πολυμερισμού της HbS και της βλάβης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.⁶

4) Οξειδωτικές διαταραχές

Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι οξυγόνωσης και αποξυγόνωσης επιφέρουν και τον σχηματισμό της μεθαιμοσφαιρίνης και την απώλεια αίμης επάγοντας τη γένεση οξειδωτικών ριζών (ROS). Οι μεταβολίτες της αιμοσφαιρίνης που παράγονται από αυτήν τη διαδικασία, λόγω σύνδεσης με τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 3, προσελκύουν IgG αντισώματα και συμπλήρωμα έναντι της αιμοσφαιρίνης. Το φαινόμενο αυτό με τη σειρά του αυξάνει τη φαγοκυττάρωση των δρεπανοκυττάρων από τα μακροφάγα.⁷

Ο ρόλος της αιμόλυσης στη διαδικασία του οξειδωτικού στρες είναι διττός, δρώντας ως αίτιο αλλά και ως αποτέλεσμα. Η χρονιότητα του οξειδωτικού περιβάλλοντος βλάπτει την κυτταρική μεμβράνη, αποσταθεροποιώντας τη φωσφολιπιδική της δομή ενώ προκαλεί την έκφραση φωσφολιπιδίων στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων. Οι αλλαγές αυτές επιταχύνουν την ενδαγγειακή αιμόλυση ενώ ταυτόχρονα δημιουργούν πρόσφορο έδαφος για την ενεργοποίηση των μονοπατιών της πήξης. Η αιμόλυση, δημιουργώντας αποθέματα σιδήρου βοηθά τη δημιουργία ριζών υδροξυλίου που ενισχύει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την αγγειοσύσπαση.^{7,13} Τέλος, η αίμη επάγει την εξαρτώμενη

από οξειδωτικό στρες δημιουργία του NLR3 φλεγμονοσώματος σε ενδοθηλιακά κύτταρα που με τη σειρά του παράγει ικανά ποσά IL-1β για προαγωγή της θρόμβωσης.⁵²

Στο στόχαστρο του οξειδωτικού στρες, βρίσκονται και άλλες πρωτεΐνες της μεμβράνης, όπως η σπεκτρίνη, η αγκυρίνη κ.α. με αποτέλεσμα τη σκλήρυνση του πρωτεϊνικού σκελετού, τη μείωση της ελαστικότητας και την επιβάρυνση της αγγειακής κυκλοφορίας. Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί αντιρρόπησης των οξειδωτικών διαταραχών βρίσκονται σε διαρκή λειτουργία που όμως εξαντλεί τα αποθέματα των ενζύμων (υπεροξειδική δισμουτάση, η υπεροξειρεδοξίνη-2 και η υπεροξειρεδοξίνη-4) και των μορίων τους (η γλουταθειόνη και οι βιταμίνες A,C και E), με αποτέλεσμα την εξασθένηση και ανεπάρκεια της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού.^{7,13}

5) Διαταραχές πήξης

Οι μηχανισμοί και τα μόρια από τους οποίους απαρτίζεται ο καταρράκτης της πήξης αποτελούν μια σημαντική συνιστώσα στην παθοφυσιολογία της ΔΚΝ και θα αναλυθούν στην ενότητα 1.3 εκτενέστερα.⁷

1.1.6 Κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΚΝ

Η κλινική εικόνα της δρεπανοκυτταρικής νόσου χαρακτηρίζεται από χρόνια βλάβη οργάνων και από μία σειρά οξέων συνδρόμων, τις αποκαλούμενες “κρίσεις”. Οι κρίσεις μπορεί να είναι αγγειοαποφρακτικές, σπλαχνικές, απλαστικές και αιμολυτικές.^{2,3,4,53}

Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις ή επώδυνες κρίσεις. Αποτελούν την πιο συχνή μορφή κρίσης και την πιο χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της ΔΚΝ. Αποδίδονται στην επιβράδυνση της μικροκυκλοφορίας από τις αποφράξεις μικρών και μεγαλύτερων αγγείων, ξεκινώντας τον καταρράκτη της ισχαιμίας με τελική έκφραση τη βλάβη οργάνων.¹³ Εκλύονται από παράγοντες όπως η λοίμωξη, η οξέωση, η αφυδάτωση, η υπέρμετρη απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς (π.χ. υψηλό υψόμετρο), οι επεμβάσεις, ο τοκετός, η στάση της κυκλοφορίας, η έκθεση στο ψύχος, η σφοδρή άσκηση και το συναισθηματικό ή ψυχολογικό στρες. Συνήθως είναι αιφνίδιες, χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία, ή

εμφανίζονται με προοδευτική επιδείνωση. Γενικά, επώδυνες κρίσεις παρουσιάζονται από την ηλικία των 6 ετών και έπειτα κατά ακανόνιστα χρονικά διαστήματα. Οι έφηβοι και νεαροί ηλικίες πλήττονται πιο συχνά ενώ υπάρχει τάση μείωσης στις μεγαλύτερες ηλικίες. Είναι συχνότερες σε ασθενείς με φαινοτύπους HbSS ή HbS/ β^0 thal με υψηλό αιματοκρίτη, χαμηλά επίπεδα HbF κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά.⁷

Κατά τις κρίσεις αυτές, σχηματίζονται αποφράξεις στα διάφορα όργανα, περιλαμβανομένων των οστών (συνηθέστερα στα ισχία, ώμους και πλευρές), των πνευμόνων και του σπλήνα. Οι σοβαρότερες αφορούν στον εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό. Κοινή συνιστώσα όλων των οργανικών εκδηλώσεων και συχνή αιτία νοσηλείας αποτελεί το άλγος που οφείλεται σε διέγερση των νευρικών ινών του πόνου και εκφράζεται διαφορετικά σε κάθε ηλικιακή ομάδα.⁵⁴ Το σύνδρομο «χέρι-πόδι», αλλιώς επώδυνη δακτυλίτιδα, η οποία προκαλείται από έμφρακτα μικρών οστών, αποτελεί συχνά την πρώτη εκδήλωση της νόσου στα παιδιά και μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία δακτύλων με διαφορετικό μήκος.^{2,3,4,7,53,54}

Σπλαχνικές κρίσεις εγκλωβισμού: Δημιουργούνται από τη θρόμβωση της φλεβικής εκροής και την επακόλουθη λίμναση αίματος μέσα σε όργανα. Κατ'επέκταση, προκαλείται απώλεια της λειτουργικότητας και επώδυνη διόγκωση των οργάνων. Ο σπληνικός εγκλωβισμός παρατηρείται χαρακτηριστικά στα παιδιά 6-12 μηνών, ιδίως με HbSS και σπανίζει μετά την ηλικία των 6 ετών. Τα ΔΕΚ και τα εμπύρηντα ερυθρά είναι αυξημένα στην κυκλοφορία, ενώ τα αιμοπετάλια είναι μειωμένα καθώς παγιδεύονται στο σπλήνα μαζί με τα παθολογικά ερυθρά. Οφείλεται στην ενδοσπληνική αιμορραγία και σε πολλαπλά έμφρακτα σπληνός που έχουν ως επακόλουθο τη συγκέντρωση μεγάλης ποσότητας αίματος στο όργανο. Η οξεία επώδυνη διόγκωση του σπλήνα μπορεί να εκδηλωθεί με κοιλιακό άλγος, πυρετό, βήχα, διάρροια και υποογκαιμία και τελικά μπορεί να επιφέρει σοβαρή αναιμία (αιματοκρίτης 2-6g/dl) και κυκλοφορική κατάρρευση με θάνατο. Τα επεισόδια αυτά μπορεί να πυροδοτούνται από ιογενείς λοιμώξεις αναπνευστικού και υποτροπιάζουν στο 50% των περιπτώσεων και για αυτό μετά τη παρέλευση του επεισοδίου κάποιες φορές ενδείκνυται η σπληνεκτομή. Λόγω του κινδύνου

υπεργλοιότητας μετά την επανακυκλοφορία των παγιδευμένων ερυθρών χρειάζεται προσοχή στις μεταγγίσεις ενώ η Hb πρέπει να διατηρείται στο 8-9 g/dl.^{2,3,4,7,53,55}

Στους ενήλικες μπορεί να έχουμε ηπατικές κρίσεις με σφοδρό άλγος λόγω ερεθισμού από τη διάταση της κάψας και την απότομη πτώση του αιματοκρίτη.^{2,7}

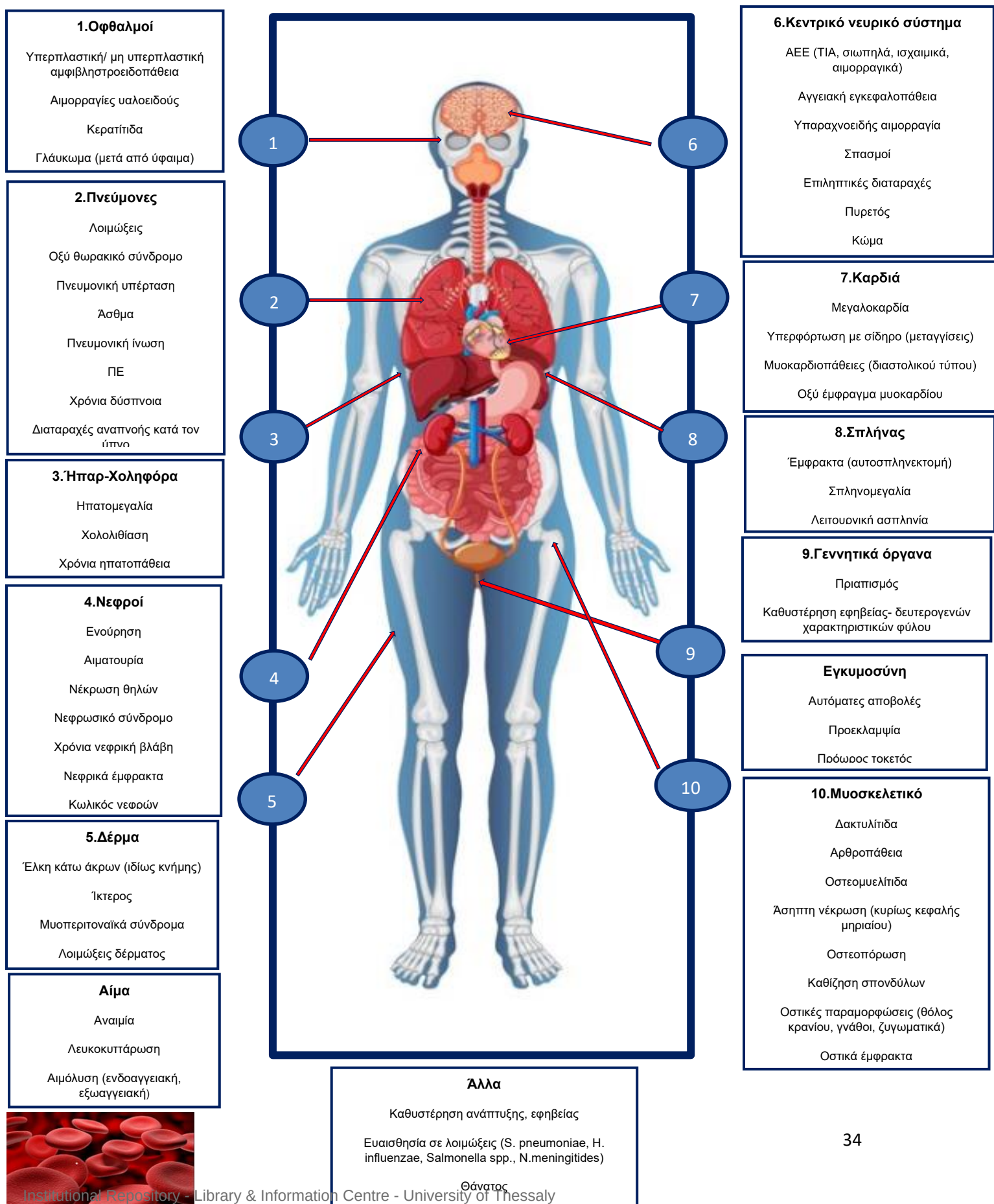
Αιμολυτικές κρίσεις: Χαρακτηρίζονται από αυξημένο ρυθμό αιμόλυσης με μείωση της αιμοσφαιρίνης και αύξηση των ΔΕΚ και συνήθως συνοδεύονται από επώδυνες κρίσεις.^{2,3,4,53}

Απλαστικές κρίσεις: Συμβαίνουν ως αποτέλεσμα κάποια ιογενούς (κυρίως παρβοϊό B19) ή άλλης λοίμωξης ή από ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και χαρακτηρίζονται από σοβαρή αλλά αυτοπεριοριζόμενη ερυθροκυτταρική απλασία. Αποτέλεσμα αυτής, είναι η πολύ χαμηλή αιμοσφαιρίνη η οποία μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες κρίσεις έχουμε χαμηλά επίπεδα των ΔΕΚ. Η κρίση αυτή, αντιμετωπίζεται με άμεση μετάγγιση ερυθρών, εφόσον υπάρχουν σημεία υποξίας.^{2,3,4,7,53}

Οξύ θωρακικό σύνδρομο (ΟΘΣ): Το οξύ θωρακικό σύνδρομο αποτελεί τη 2^η πιο συχνή επιπλοκή σε άτομα με ΔΚΝ και είναι η συχνότερη αιτία θανάτου μετά την εφηβεία. Μπορεί να ακολουθήσει την αγγειοαποφρακτική κρίση και προκύπτει από τη δημιουργία λιπιδών εμβόλων στους πνεύμονες κατά την απόφραξη των αγγείων του μυελού των οστών. Παρουσιάζεται με δύσπνοια, πυρετό, βήχα, μείωση του αρτηριακού PO₂, έντονο θωρακικό άλγος, παραγωγή πτυέλων και πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα. Συνηθέστερα, η γενεσιουργός αιτία είναι μία λοίμωξη αναπνευστικού. Η καθυστέρηση στην αντιμετώπιση του συνδρόμου δημιουργεί περαιτέρω δρεπάνωση και απόφραξη των πνευμονικών τριχοειδών με κατάληξη την αναπνευστική ανεπάρκεια.^{2,3,56,57,58}

Η εμφάνιση των εκδηλώσεων της ΔΚΝ ξεκινούν από τον 6ο μήνα μετά τη γέννηση, με τη σταδιακή υποχώρηση της HbF και την αντικατάσταση της από την αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων HbA.⁶³ Ο βαθμός της αναιμίας και οι εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν και εξαρτώνται και από την ηλικία και τον

γονότυπο του πάσχοντα. Διαφορές έχουν βρεθεί, όμως και σε άτομα του ίδιου γονοτύπου, αποδεικνύοντας και την εμπλοκή των περιβαλλοντικών παραγόντων.⁵⁷



Εικόνα 8. Κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου^{2,3,4,59,60,61,62}

Γενικότερα, τη βαρύτερη κλινική εικόνα παρουσιάζουν οι ασθενείς με HbSS και με HbS/β⁰ παρά εκείνοι με HbS/β⁺ ή με HbS/δβ.⁷ Οι ασθενείς με ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια S, στις φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης, δεν παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις ή επιπλοκές καθώς τα επίπεδα της HbS είναι χαμηλά. Η συμπτωματολογία πυροδοτείται σε καταστάσεις: 1) ελαττωμένης τάσης οξυγόνου ή οξέωσης με διαταραχές της νεφρικής κάθαρσης και συνάμα την παρουσία αιματουρίας 2) καταστάσεις υποξίας (συγγενείς καρδιοπάθειες, αναισθησία ή απότομη άνοδος σε μεγάλα ύψη), 3) μετά από έντονη σωματική άσκηση, ιδίως σε άτομα αφρικανικής προέλευσης, με συγκεκριμένους φορείς να έχουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.^{6,7}

Εν αντιθέσει, οι ομόζυγοι πάσχοντες εμφανίζουν τη βαρύτερη κλινική εικόνα. Τυπικά, τα συμπτώματά τους είναι αυτά της μέτρια προς σοβαρής αναιμίας, με σχετικά ανεκτή ποιότητα ζωής, που συχνά επιδεινώνεται από επώδυνες κρίσεις. Όμως, παρουσιάζεται μεγάλη ετερογένεια μεταξύ ασθενών μιας περιοχής αλλά και μεταξύ διαφορετικών περιοχών.⁶⁴ Τη φαινοτυπική έκφραση της νόσου τροποποιούν τα επίπεδα της HbF και η συνύπαρξη της α-θαλασσαιμίας. Τα υψηλά επίπεδα HbF ελαττώνουν την αιμόλυση και τη συχνότητα των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων αλλά συντηρούν τη σπληνομεγαλία. Ο ρόλος της α-θαλασσαιμίας είναι διπτός. Αφενός μεν ελαττώνει το MCHC, παρεμποδίζοντας τον πολυμερισμό της HbS και ως εκ τούτου μειώνει το βαθμό αιμόλυσης, βελτιώνει την αναιμία και ελαττώνει τη συχνότητα των εγκεφαλικών επεισοδίων, αφετέρου δε αυξάνει τη συχνότητα οστεονέκρωσης των επώδυνων κρίσεων.⁵⁶

Στη διπλη ετεροζυγωτία HbS/β-thal διακρίνουμε δύο κλινικούς υποπληθυσμούς. Αυτό οφείλεται στο στο διαφορετικό βαθμό παραγωγής των

β αλυσίδων. Η σύνθεση ενός ποσοστού φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης HbA έχει ως αποτέλεσμα την αναλογη βελτίωση της κλινικής εικόνας μεταξύ των γονοτύπων S/β⁺ και των S/β⁰. Στην αφρικανική ήπειρο, ο συγκεκριμένος τύπος έχει πάντα ήπια φαινοτυπική εικόνα σε σύγκριση με την Ινδία ή την Ελλάδα. Οι Έλληνες ασθενείς παρουσιάζουν βαριά κλινική εικόνα επειδή τα β θαλασσαιμικά γονίδια συνδέονται είτε με απουσία είτε με πολύ χαμηλά επίπεδα HbA.^{59,60}

Στις υπόλοιπες διπλές ετεροζυγωτίες (HbS/δβ-thal, HbS/Hb Lepore (δβ)+, HbSC, HbSD, HbSE, HbS/Hb⁰ Arab, HbS/HPFH) η κλινική εικόνα είναι κατά κύριο λόγο ήπια χωρίς να αποκλείονται τα επεισόδια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων με εξαίρεση την αιμοσφαιρινοπάθεια HbS/Hb⁰ Arab, με τους πάσχοντες να εμφανίζουν μέτρια προς σοβαρή αιμολυτική αναιμία.⁷

Γενικά, η βαρύτερη αναιμία έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη πιθανότητα αγγειακών συμβαμάτων και νεφρικής βλάβης, ενώ η ηπιότερη αναιμία με συχνότερες επώδυνες κρίσεις και οξύ θωρακικό σύνδρομο. Η προσβολή των διαφόρων οργάνων μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, σιωπηλή ή θορυβώδης, συνεχής ή κατά ώσεις και οδηγεί σταδιακά σε μείωση της λειτουργικότητας τους. Οι συχνότερες εντοπίσεις είναι το καρδιαγγειακό σύστημα, οι πνεύμονες, το νευρικό σύστημα, οι νεφροί και το μυοσκελετικό.⁵⁷ (Εικόνα 8)

1.2 ΘΡΟΜΒΩΣΗ

1.2.1 Ορισμός

Θρόμβωση λέγεται το φαινόμενο της πήξης του αίματος και του σχηματισμού θρόμβου που λαμβάνει χώρα μέσα στα αιμοφόρα αγγεία ή σε μία καρδιακή κοιλότητα. Ως συνέπεια, μπορεί να προκληθεί μερική ή πλήρης απόφραξη του αυλού των αγγείων.² Όταν πια σχηματιστεί ο θρόμβος, η συνεχιζόμενη ροή του αίματος παρά το θρόμβο είναι δυνατόν να τον αποσπάσει ολόκληρο ή τμήμα του από το τοίχωμα του αγγείου, οπότε ο ελεύθερος πια θρόμβος ή το τμήμα του που παρασύρεται με την κυκλοφορία, ονομάζεται έμβολο. Τα έμβολα που συνήθως προέρχονται από μεγάλες αρτηρίες ή από την αριστερή καρδιά μεταφέρονται με την αιματική ροή προς την περιφέρεια και αποφράσσουν

αρτηρίες ή αρτηριόλια στον εγκέφαλο, τους νεφρούς ή οπουδήποτε στο σώμα. Επίσης, έμβολα που προέρχονται από το φλεβικό σύστημα και από τη δεξιά καρδιά φέρονται προς τα αγγεία των πνευμόνων και προκαλούν ΠΕ.¹

1.2.2 Είδη θρόμβωσης

Η θρόμβωση φλεβικών αγγείων λέγεται φλεβική ενώ όταν πραγματοποιείται στις αρτηρίες, αρτηριακή. Στην κατηγορία των φλεβικών θρομβοεμβολών οι δύο πιο βασικές υποομάδες είναι η ΕΒΘΘ και η ΠΕ.¹

Η ΠΕ, στην πλειονότητα της προκαλείται από ΕΒΦΘ των κάτω άκρων. Σπανίως οφείλεται σε σηπτικά έμβολα, νεόπλασμα, λίπος, αέρα, αμνιακό υγρό και πλακούντα. Αφορά κυρίως τους κύριους, τμηματικούς και υποτμηματικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας. Η ΦΘΕ είναι αρκετά συνηθισμένη ενώ πνευμονικά έμβολα δημιουργούνται στο περίπου 1% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο και ευθύνονται για το 5% περίπου των νοσοκομειακών θανάτων. Είναι συνήθης αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο και ΑΕΕ και παραμένει η συνηθέστερη αιτία θανάτου στην εγκυμοσύνη.⁵³

Η ΕΒΦΘ αποτελεί τη συνηθέστερη εκδήλωση των φλεβικών θρομβοεμβολών και αφορά κυρίως τις φλέβες των κάτω άκρων, ενώ σπανιότερες θέσεις εντόπισης θρόμβων αποτελούν η σφαγίτιδα, τα άνω άκρα, οι κόλποι του εγκεφάλου και οι ενδοκοιλιακές φλέβες. Ως ΕΒΦΘ των κάτω άκρων ορίζονται οι θρομβώσεις που διαδραματίζονται στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων και συγκεκριμένα σε όλες τις φλέβες από την κοινή λαγόνιο ως τις γαστροκνήμιες. Στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο δεν συμμετέχουν οι μείζονα και ελάσσονα σαφηνείς, οι κλάδοι τους, οι φλέβες της έξω επιφάνειας των κάτω άκρων καθώς και οι αναστομωτικές φλέβες. Τα αγγεία αυτά αποτελούν το επιπολής δίκτυο των κάτω άκρων και πορεύονται πάνω από τη μυϊκή περιτονία.^{64,65}

Με βάση τη θέση εντόπισης αλλά και το μηχανισμό εμφάνισης διακρίνουμε τα ακόλουθα είδη:

Προκλητή ΕΒΦΘ: οφείλεται σε κάποιο γνωστό παράγοντα η γεγονός (συνήθως επίκτητο) (Π.χ. νοσηλεία, χειρουργική επέμβαση, οιστρογονοθεραπεία). Είναι γνωστή και ως ΕΒΦΘ που σχετίζεται με ανιχνεύσιμους παράγοντες κινδύνου.

Αυτοί μπορεί να είναι παροδικοί (λ.χ. τραύμα, εγκυμοσύνη, κ.α.) ή μόνιμοι (λ.χ. ενεργός φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ενεργός αυτοάνοση νόσος, το νεφρωτικό σύνδρομο κ.α.).⁶⁶

Μη προκλητή ΕΒΦΘ: είναι αυτή που συμβαίνει επί απουσία ανιχνεύσιμων παραγόντων κινδύνου.⁶⁶

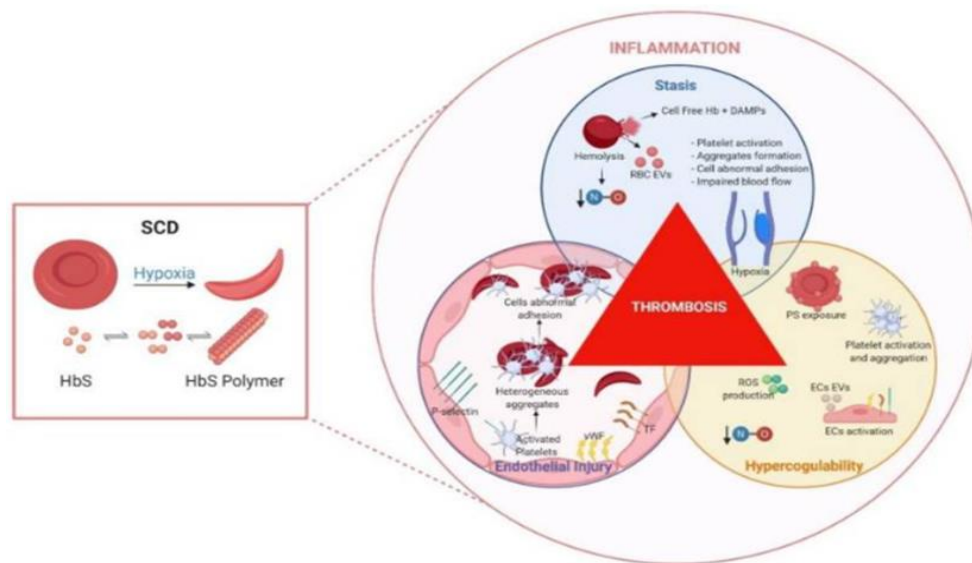
Εγγύς ΕΒΦΘ: Εντοπίζεται στις ιγνυακές, μηριαίες και λαγόνιες φλέβες⁶⁶

Απω ΕΒΦΘ: Εντοπίζεται σε φλέβες κάτωθεν του γόνατος (περνιαία, πρόσθια και οπίσθια κνημιαία, μυϊκές φλέβες). Η πλειονότητα αυτών εντοπίζονται στην οπίσθια κνημιαία και στις περνιαίες φλέβες ενώ η πρόσθια κνημιαία και οι μυώδεις φλέβες δεν αποτελούν συνήθη θέση εντόπισης.⁶⁶

1.3 ΔΚΝ και θρόμβωση

1.3.1 Παθοφυσιολογική συσχέτιση ανάμεσα σε ΔΚΝ και θρόμβωση

Από διάφορες μελέτες καθίσταται σαφές ότι το μονοπάτι της πήξης αποτελεί αρωγό στην παθογένεση αλλά και τη θνητότητα της ΔΚΝ. Συγκεκριμένα, η 'υπερπηκτική κατάσταση' που παρατηρείται, χαρακτηρίζεται από αυξημένη λειτουργία αιμοπεταλίων, παθολογική ενεργοποίηση του ινοδωλυτικού μηχανισμού, αύξηση διάφορων μορίων του κύκλου παραγωγής της θρομβίνης ενώ χαρακτηριστική καθίσταται και η συμβολή της φλεγμονής και των υπόλοιπων κυττάρων του αίματος.⁶⁷ Πρέπει ακόμα να τονιστεί ότι οι θρομβώσεις στη ΔΚΝ αφορούν τόσο αρτηριακό όσο και το φλεβικό σκέλος.⁶⁸



Εικόνα 9. Παθοφυσιολογικά γεγονότα που συνδράμουν στη γέννηση της θρόμβωσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο.⁶⁹

Μικροκυστίδια (MPs)

Ξεκινώντας από το κύριο δομικό έλλειμμα, τη βλάβη της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, αυτή μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση μικροκυστιδίων (MPs) που ενισχύουν την προσκόλληση στο ενδοθήλιο, την υπερπηκτική κατάσταση και τη φαγοκυττάρωση. Τα MPs είναι μικρά φωσfolιπιδικά κυστίδια που γεννώνται από τις κυτταρικές μεμβράνες διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών, όπως τα ερυθρά και τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα.⁷⁰ Η παραγωγή τους πυροδοτείται από την απόπτωση ή την ενεργοποίηση των κυττάρων σε περιπτώσεις διαταραχής της φυσιολογικής ασυμμετρίας των φωσfolιπιδίων της μεμβράνης και στη ΔΚΝ στα πλαίσια της χρόνιας αιμόλυσης.¹²

Στην ΔΚΝ παρατηρείται έντονα η παραγωγή MPs που προέρχονται από τα ερυθροκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα των κυστιδίων μπορούν να αυξηθούν ως και 6 φορές στους πάσχοντες συγκριτικά με τους υγιείς, σε κατάσταση ηρεμίας και περαιτέρω κατά τη διάρκεια των επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.^{71,72,73} Τα MPs και τα διάφορα προϊόντα της αιμόλυσης ενεργοποιούν την πήξη μέσω μιας εξαρτώμενης από τον ιστικό παράγοντα (TF) οδού, της έκθεσης της PS και της απελευθέρωσης των εξωκυττάρων παγίδων ουδετερόφιλων (NETs). Χαρακτηριστικό παράδειγμα,

όπως προκύπτει από μοντέλα σε δρεπανοκυτταρικά ποντίκια, αποτελούν τα ερυθροκυτταρικά MPs που περιέχουν μια σημαντική ποσότητα αιμοσφαιρίνης εγκλωβισμένη στο εσωτερικό τους. Έτσι εξυπηρετείται η μεταφορά της στο αγγειακό ενδοθήλιο πυροδοτώντας την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) μέσω της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, επιφέροντας κατ' αυτό τον τρόπο την αγγειοαπόφραξη στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια.⁷³

Η συμμετοχή όμως των MPs στον πηκτικό μηχανισμό αναδεικνύεται από τη θετική συσχέτιση όλων των MPs γενικά αλλά και των ερυθροκυτταρικών συγκεκριμένα με δείκτες ενεργοποίησης της πήξης όπως τα συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), τα δ-διμερή, και τα προθρομβινικά θραύσματα -1 και -2 (F1, F2).⁷²

A) Ιστικός παράγοντας (TF)

Ο ιστικός παράγοντας (TF) είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα MPs και το υποενδοθηλιακό υπόστρωμα. Αποτελεί τον εκκινητή της εξωγενούς οδού της πήξης που συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII και επιταχύνει την παραγωγή θρομβίνης. Διαχωρίζεται από τον συνδέτη του από ένα άθικτο στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων. Μπορεί να εκφράζεται και στα υπόλοιπα λευκοκύτταρα και σε μεγαλύτερο αριθμό των ενδοθηλιακών κυττάρων σε παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης και της ΔΚΝ.^{5,71,72}

Η παρουσία του στην επιφάνεια των MPs όπως και της PS, έχει συνδεθεί με αυξημένη προπηκτική δράση των κυστιδίων στη ΔΚΝ. Εντούτοις, σε μελέτη των van Beers και συνεργατών, ανευρέθηκαν δύο αντικροούμενα αποτελέσματα σχετικά με τη συμβολή του TF. Το πρώτο ήταν ότι η αυξημένη προπηκτική δράση που σχετίζεται με MPs αφορά τα MPs των ερυθροκυττάρων και όχι τόσο των πληθυσμών που εκφράζουν TF. Σε συνέχεια με το προηγούμενο πόρισμα, φάνηκε ότι η υπερπηκτικότητα διαμεσολαβείται από μηχανισμό εξαρτώμενο από τον παράγοντα XI αλλά όχι από τον παράγοντα VII.^{71,72}

Η συμμετοχή του TF στον καταρράκτη της πήξης αιτιολογείται από άλλες μελέτες σε ασθενείς αλλά και ποντίκια με ΔΚΝ, όπου ανευρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας του TF του ολικού αίματος τα οποία συσχετίστηκαν με μονοκύτταρα θετικά για TF, TAT και δ-διμερή άσχετα από την παρουσία κάποιας αγγειοαποφρακτικής κρίσης. Ακόμα, από μελέτες σε δρεπανοκυτταρικούς ποντικούς αποδείχθηκε ότι τόσο σε ποντίκια με βαρύτερο φαινότυπο όσο και σε αυτά με λιγότερο επιβαρυνμένο φαινότυπο, σε συνθήκες υποξίας/επανοξυγόνωσης, υπάρχει υπερέκφραση του TF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων.^{61,74,75,76}

Αξίζει να αναφερθεί ότι οι Sparkenbaugh και συνεργάτες και οι Chantrathammachart και συνεργάτες βρήκαν αρνητική συσχέτιση της χαμηλής έκφρασης του TF σε όλα τα μη αιμοποιητικά κύτταρα και των επιπέδων TAT του πλάσματος σε δρεπανοκυτταρικά ποντίκια, υποδηλώνοντας ότι αυτή η κυτταρική πηγή TF δεν είναι απαραίτητη για την παραγωγή θρομβίνης. Αντίθετα, ο συγκεκριμένος TF συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα της IL-6 και με ελαφρά μειωμένα επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης του πνεύμονα (MPO) στα δρεπανοκυτταρικά ποντίκια. Έτσι, ο TF που προέρχεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζεται να εμπλέκεται πιο πιθανά στη φλεγμονή και στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση παρά στην ενεργοποίηση της πήξης.^{61,77,78,79,80} Στον αντίποδα, σε άλλη μελέτη με δρεπανοκυτταρικά ποντίκια το NO ελάττωσε την αυξημένη έκφραση του ενδοθηλιακού TF και μείωσε ταυτόχρονα τον αριθμό των θρόμβων στην πνευμονική μικροκυκλοφορία μετά από βλάβη υποξίας/επανοξυγόνωσης. Προκύπτει λοιπόν ότι ο ενδοθηλιακός TF ίσως συμμετέχει στη μικροαγγειακή θρόμβωση των πνευμόνων και ότι η έκφραση του ρυθμίζεται αρνητικά από τη συνθετάση eNOS.^{74,81}

Άξια ενδιαφέροντος αποτελούν τα γεγονότα: 1) της έκφρασης TF μετά από χορήγηση αίμης αποκλειστικά στα μονοπύρρηνα κύτταρα και 2) ότι η ρύθμιση της έκφρασης του ενδοθηλιακού TF σε δρεπανοκυτταρικά διαγονιδιακά ποντίκια επιτελείται από την ενδοθηλιακή συνθάση του νιτρικού οξειδίου (eNOS) και από την ενεργοποίηση του NF-κΒ (p50) στα μονοκύτταρα αλλά όχι και στα ενδοθηλιακά κύτταρα ^{61,82,,83,84}. Μελέτες in vitro επιβεβαίωσαν εν μέρει αυτά τα αποτελέσματα, αφού TF-θετικά μονοκύτταρα απομονώθηκαν από

ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε αίμη ενώ ενδοθηλιακά κύτταρα θετικά σε TF δεν παρατηρήθηκαν στο αγγειακό δίκτυο των πνευμόνων ποντικών μετά από έγχυση αίμης.⁷⁵ Αυτό υποδηλώνει ότι η έκφραση του TF των ενδοθηλιακών κυττάρων που παρατηρείται σε δρεπανοκυτταρικά ποντίκια δεν προκαλείται απλά μόνο από τα αυξημένα επίπεδα της ελεύθερης αίμης.⁴⁸ Επιπρόσθετα, η θεραπεία των δρεπανοκυτταρικών ποντικών με ανασυνδυασμένη αιμοπηξίνη, η οποία είχε προηγουμένως αποδειχθεί ότι έχει ωφέλιμες επιδράσεις στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, το οξειδωτικό στρες και τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε ποντίκια με ΔΚΝ, μείωσε μόνο εν μέρει την ενεργοποίηση της πήξης.^{85,86,87,88}

Η έκφραση του TF έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ καθώς η αναστολή του δεύτερου με τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, σουλφασαλαζίνη και κουρκουμίνη, ανέστειλε τη σχετιζόμενη με αίμη έκφραση του TF mRNA.⁸⁹ Η δραστηριότητα του προφλεγμονώδη παράγοντα NF-κΒ αυξάνεται από το μονοπάτι του TLR-4, το οποίο ρυθμίζει προς τα πάνω (upregulate) τη δημιουργία διαφόρων ενδοθηλιακών κυτοκινών, καθώς και την έκφραση του TF.⁵²

B) Φωσφατιδυλοσερίνη (PS)

Η κυτταρική μεμβράνη αποτελείται από δύο στρώματα φωσφολιπιδίων, η σύσταση και η θέση των οποίων είναι πολύ συγκεκριμένη και είναι ως εξής, η φωσφατιδυλοχολίνη και η σφιγγομυελίνη βρίσκονται στην εξωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ η φωσφατιδυλοσερίνη και η φωσφατιδυλαιθανολαμίνη ανευρίσκονται στην εσωτερική πλευρά. Η διατήρηση αυτής της ασυμμετρίας είναι θεμέλια και επιτυγχάνεται μέσω μιας σύνθετης διαμεμβρανικής ενζυμικής ισορροπίας. Διαταραχή αυτής προκύπτει κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την απόπτωση και την νέκρωση και έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου. Αυτό οδηγεί με την σειρά του σε μια προθρομβωτική κατάσταση, ενώ ακόμα η παρουσία της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης γίνεται μόνο στην περίπτωση που απαιτείται ένα σήμα αναγνώρισης και απομάκρυνσης αποπτωτικών κυττάρων και των κυτταρικών θραυσμάτων από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.

Η ενζυμική τροποποίηση της λιπιδικής διπλοστιβάδας επιτελείται από τα εξής ένζυμα, τα οποία εμπλέκονται επίσης και στη δημιουργία των μικροκυστιδίων:

1) Φλιπάσες ή αμινοφωσολιπιδικές τρανσλοκάσες: Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφορείς λιπιδίων που δρουν ως ATP- αντλίες ειδικές για τη μεταφορά της φωσφατιδυλσερίνης και φωσφατιδυλεθανολαμίνης από την εξωτερική στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης.^{93,96}

2) Φλοπάσες: Αντλίες ακριβώς με αντίστροφη δράση.⁹³

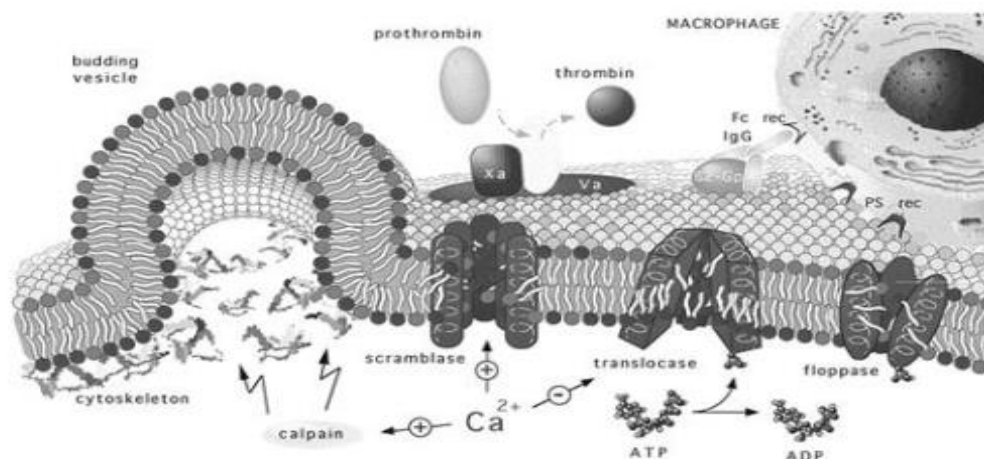
3) Σκραμπλάσες: Ένζυμα υπεύθυνα για τη μετατόπιση των φωσfolιπιδίων μεταξύ των δύο μονοστιβάδων μιας λιπιδικής διπλοστιβάδας της κυτταρικής μεμβράνης. Ευρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη.

⁹³

4) Γκελσολίνη: Είναι ειδική για τη δημιουργία των αιμοπεταλιακών μικροκυστιδίων.⁹³

5) Καλπαΐνη: Το ένζυμο αυτό ενεργοποιείται από το ασβέστιο που απελευθερώνεται κατά την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση, απόπτωση και νέκρωση. Η καλπαΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία των μικροκυστιδίων καθώς διασπά τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες διευκολύνοντας έτσι την αποβολή κυστιδίων και την ενεργοποίηση της απόπτωσης.⁹³

Σε περιπτώσεις αξιοσημείωτης αύξησης του ενδοκυττάριου Ca^{2+} για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι πιθανό να παρατηρηθεί ταυτόχρονα και αύξηση της λειτουργικότητας της φλοπάσης και της σκραμπλάσης και ελάττωση της λειτουργικότητας της φλιπάσης αντίστοιχα, εξυπηρετώντας την ταχεία εξωτερίκευση της φωσφατιδυλσερίνης. Την ίδια στιγμή η αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου ενδοκυττάρια, ενεργοποιεί την καλπαΐνη και ωθεί τη γκελσολίνη στην εκτομή των πρωτεϊνών που βρίσκονται στα άκρα των νηματίων της ινικής του κυτταροσκελετού των αιμοπεταλίων. Το γεγονός αυτό με τη σειρά του εκκινεί την αιμοπεταλιακή συστολή και έτσι την απόσυρση και ενίσχυση του θρόμβου.^{91,92,93,94,95,96,97,98,99}



Εικόνα 10. Η λιπιδική διπλοστοιβάδα μαζί με τα ρυθμιστικά ένζυμα της σύστασης της.⁹⁴

Στη ΔΚΝ όμως, λόγω του πολυμερισμού της HbS, η PS εκτίθεται παθολογικά στην επιφάνεια των ώριμων δρεπανοκυττάρων και των MPs που προέρχονται από αυτά και στην επιφάνεια των ΔΕΚ και των MPs, προάγοντας την προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο των μεγάλων αγγείων. Ταυτόχρονα, η έκθεση αυτή δημιουργεί ένα αρνητικά φορτισμένο υπόστρωμα που διευκολύνει τη συναρμογή των παραγόντων πήξης και τη συσσώρευση των ερυθρών. Η προσκόλληση διαμεσολαβείται από την ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση ανάμεσα στις αρνητικά φορτισμένες φωσφατιδυλοσερίνες και στις θετικά φορτισμένες γ-καρβοξυγλουταμικές περιοχές που είναι παρούσες στις πρωτεΐνες της πήξης FVII, FIX, FX και την προθρομβίνη.¹⁰⁰ Επίσης, έχει βρεθεί ότι η αυξημένη έκθεση φωσφατιδυλοσερίνης σχετίζεται με το βαθμό αφυδάτωσης των δρεπανοκυττάρων και ακόμη είναι πιθανό να πυροδοτείται και από τον κυτταρικό θάνατο των ερυθροκυττάρων που μοιάζει με απόπτωση και ονομάζεται ερύπτωση.¹⁰¹

Υψηλά επίπεδα PS σε σχέση με τους μη πασχοντες, έχουν βρεθεί και στα ερυθροκύτταρα των ατόμων με ΔΚΝ. Τα κύτταρα αυτά δεν απομακρύνονται καθώς ο σπλήνας εμφανίζει ελαττωματική λειτουργία με αποτέλεσμα την ενίσχυση της πήξης. Επιπρόσθετα, ο προπηκτικός ρόλος του φωσfolιπιδίου αυτού έγκειται και στο γεγονός ότι παρέχει θέσεις πρόσδεσης για τον

παράγοντα X και για το συμπλέγμα προθρομβινάσης. Ενώ σε προγενέστερη μελέτη είχε αποδειχθεί ότι MPs θετικά για PS, συμπεριλαμβανομένων των ερυθροκυτταρικών και αυτών που προέρχονται από αιμοπετάλια, συμμετέχουν στην προθρομβωτική κατάσταση της δρεπανοκυτταρικής νόσου, τα νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν κάτι διαφορετικό. Συγκεκριμένα, δεν ανευρίσκεται θετική συσχέτιση ανάμεσα στα θετικά σε PS αιμοπετάλια και σε δείκτες ενεργοποίησης της πήξης, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα δρεπανοκύτταρα περισσότερο από τα αιμοπετάλια συνεισφέρουν στην υπερπηκτική κατάσταση.^{67,100}

Από έρευνα των Faes και των συνεργατών παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με υδροξυουρία μείωσε τα επίπεδα της θρομβίνης, των κυκλοφορούντων MPs και των ερυθροκυτταρικών-MPs με έκθεση PS (RBCs-MPs/PS+). Τα δύο τελευταία έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη δημιουργία της θρομβίνης. Σε άλλες μελέτες, αποδείχθηκε ότι η υδροξυουρία συμβάλλει στη μείωση της πυκνότητας της PS στα ερυθροκυτταρικά-MPs υποδεικνύοντας τον προπηκτικό ρόλο των RBCs-MPs/PS+ ως ιθύνοντα για την υπερπηκτική κατάσταση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.^{82,102}

Τα επίπεδα των MPs που προέρχονται από τα αιμοπετάλια είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΔΚΝ και γίνονται ακόμη πιο υψηλά κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.¹⁰³ Αυτά τα MPs επάγουν τη γένεση θρομβίνης κατά έναν εξαρτώμενο από τον παράγοντα XIIa (FXIIa) τρόπο διαμέσου της αυξημένης εξωτερίκευσης φωσφατιδυλσερίνης (PS) ή της έκφρασης P-σελεκτίνης.^{71,103,104,105}

Τα δ-διμερή, τα προθρομβινικά θραύσματα -1 και -2 (F 1+2) και τα συμπλέγματα πλασμίνης- αντιπλασμίνης (PAP) βρέθηκε πως συνδέονται με ερυθροκύτταρα θετικά για φωσφατιδυλοσερίνη, ενώ αντίθετα τα κυκλοφορούντα TAT φαίνεται πως έχουν αντίστροφη συσχέτιση με την έκθεση της φωσφατιδυλσερίνης στα ερυθροκύτταρα. Η θετική συσχέτιση ανάμεσα στην παραγωγή θρομβίνης και την έκθεση των ερυθροκυττάρων σε PS παρατηρείται για τη βέλτιστη συγκέντρωση φωσφολιπιδίων PS 25 και 100 μM . Πάνω από το όριο αυτό παρατηρείται μείωση στη γένεση της θρομβίνης. Τέλος, η αυξημένη έκθεση της PS σχετίζεται και με την αυξημένη έκφραση του TF καθώς η

αυξημένη κυκλοφορούσα αιμοσφαιρίνη δρα άμεσα σαν παράγοντα σύνδεσης της PS που εκτίθεται από τα κύτταρα και του αγγειακού ενδοθηλίου.¹⁰⁶

Γ) NETs

Από μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε μοντέλα ζώων αποδεικνύεται η συμμετοχή των NETs στη διαδικασία της ανοσοθρόμβωσης. Τα NETs αποτελούν ένα δίκτυο ινών χρωματίνης (που περιέχει εξωκυττάριο DNA), νουκλεοσωμάτων, ιστονών και πρωτεασών ουδετεροφίλων. Εκκρίνονται κατά την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και βοηθούν στην απομάκρυνση παθογόνων αλλά έμφανίζουν και κυτταροτοξικό ρόλο κατά την άσηπτη φλεγμονή.^{82,107,108,109,110}

Έχει αποδειχθεί ότι σε συνθήκες απορρύθμισης τους, τα NETs προάγουν τη θρόμβωση και τη φλεγμονή. Το φαινόμενο αυτό είναι απότοκος της αύξησης των επιπέδων τους τόσο κατά τη διάρκεια ηρεμίας αλλά κυρίως κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων.¹¹¹ Αυτό με τη σειρά του θα μπορούσε να αποδοθεί στη συσχέτιση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών με τη δημιουργία των NETs σε μία τέτοια κρίση αλλά όχι σε σταθερή κατάσταση. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η αγγειίτιδα μικρών αγγείων ¹¹², η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ¹¹³ και η σχετιζόμενη με τη μετάγγιση οξεία πνευμονική βλάβη, προκαλούν σχηματισμό των NETs απουσία παθογόνων.¹¹⁴ Από μελέτη των Chen και συνεργατών σε δρεπανοκυτταρικά ποντίκια κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικής κρίσης, η αίμη έχει χαρακτηριστεί ως ισχυρός ρυθμιστής της απελευθέρωσης NETs από τα ουδετερόφιλα με τον αιτιολογικό μηχανισμό να εξαρτάται από το οξειδωτικό στρες.¹¹⁵ Προς ενίσχυση της προηγούμενης πρότασης, σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η έγχυση αιμοπηξίνης εμπόδιζε το σχηματισμό NETs σε ποντικούς με ΔΚΝ.⁸⁸

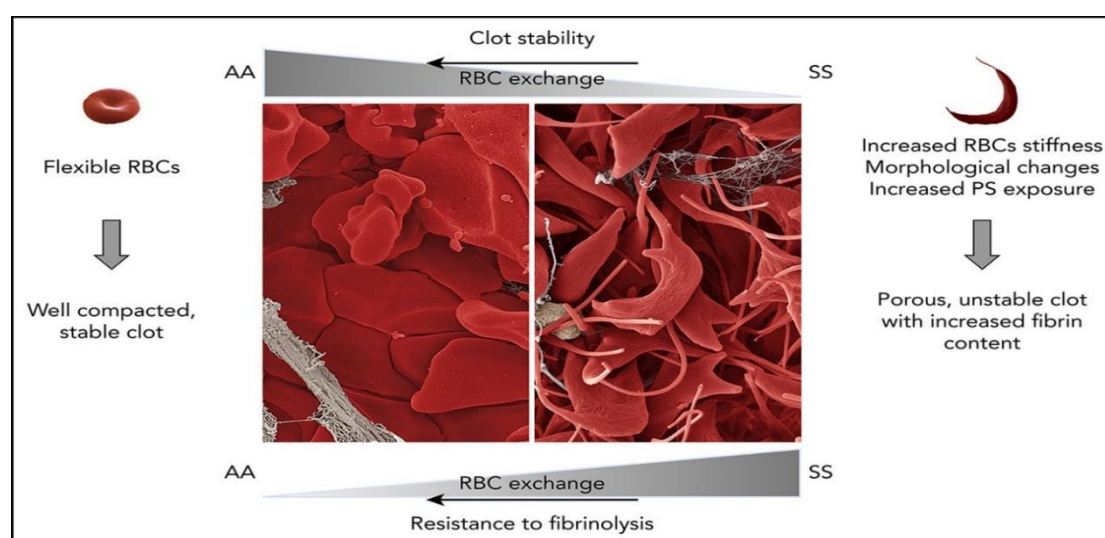
Πηκτικός μηχανισμός

Ο παράγοντα της πήξης VIII έχει βρεθεί αυξημένος σε πάσχοντες με ΔΚΝ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, τόσο σε συνθήκες ηρεμίας αλλά και κατά τη διάρκεια των αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων. Η σημασία της παρατήρησης αυτής έγκειται στη θετική συσχέτιση ανάμεσα στον FVIII και στα επίπεδα των

δ-διμερών, γεγονός που υποδεικνύει τη συμμετοχή του πρώτου στον καταρράκτη της πήξης. Ταυτόχρονα, βρέθηκε συσχέτιση του παράγοντα αυτού με τον παράγοντα von Willebrand και με δείκτες αιμόλυσης, υποδηλώνοντας τη συμβολή της αιμόλυσης στην αύξηση των επιπέδων του FVIII. Σε αντιπαράθεση, σε παλαιότερη μελέτη των De Franceschi και συνεργατών, αναφέρεται μείωση του παράγοντα FVIII και της ενεργοποιημένης μορφής του πιθανώς λόγω του αυξημένου ιστικού παράγοντα που προκαλεί την κατανάλωση του, υποδηλώνοντας πάλι όμως τη συνδρομή του στην πήξη.

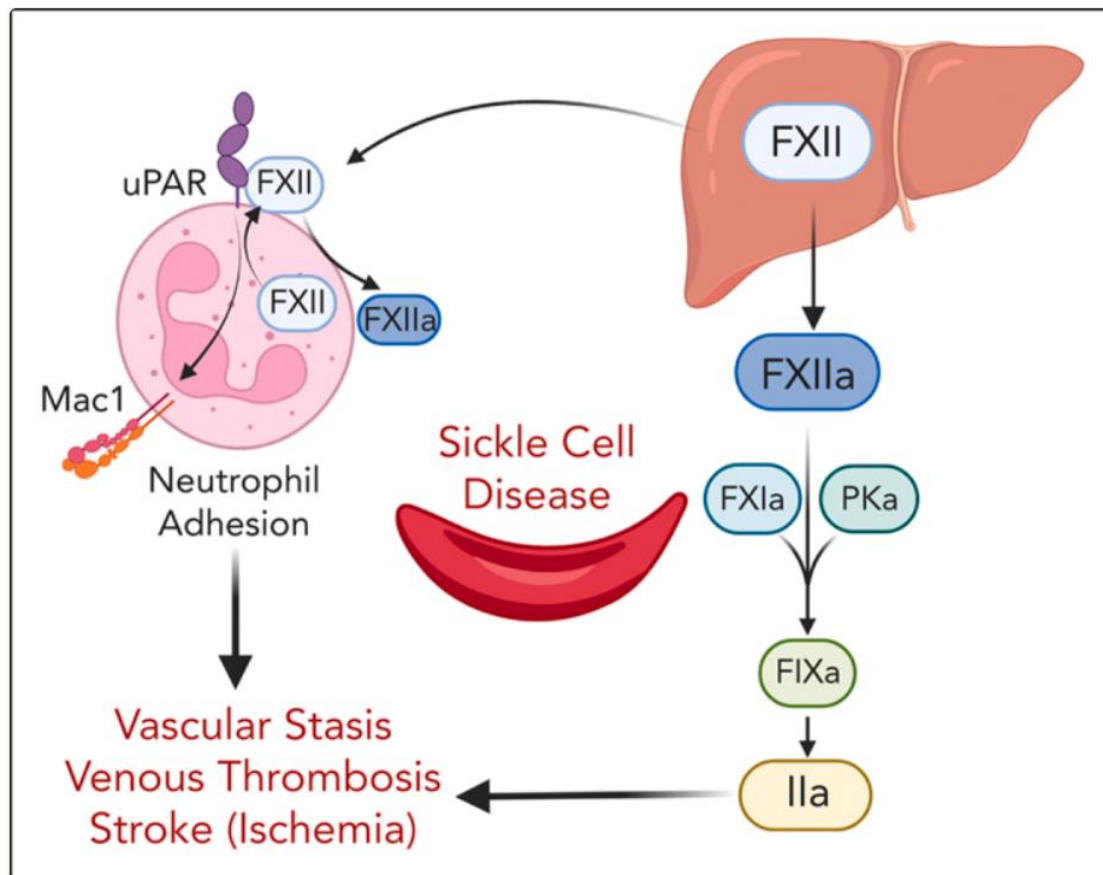
116,117,118,119,120,121

Φυσιολογικά η συστολή του θρόμβου αποτελεί μια δυναμική διαδικασία που συντελείται σε 3 στάδια: την έναρξη συστολής, τη γραμμική συστολή και τη σταθεροποίηση του θρόμβου. Σκοπός της συστολής είναι η συρρίκνωση του θρόμβου με την πάροδο του χρόνου. Στη φάση 1 είναι απαραίτητη η παρουσία αιμοπεταλίων και ινωδογόνου, στη φάση 2 τα αιμοπετάλια, το ινωδογόνο αλλά και τα ερυθροκύτταρα και η φάση 3 απαιτεί τη σύνδεση του ινώδους με τον παράγοντα FXIII. Ο παράγοντας FXII συμβάλλει στη διατήρηση των ερυθροκυττάρων εντός του θρόμβου, τροποποιώντας το μέγεθος του σε υγιείς ενώ σε πάσχοντες από ΔΚΝ ρυθμίζει τη σταθεροποίηση του θρόμβου.^{122,123} Η ΔΚΝ χαρακτηρίζεται και από διαταραχή του σταδίου της συστολής. Όπως αποδεικνύουν πρόσφατες μελέτες, η έκταση της συστολής του θρόμβου είναι ανάλογη των τιμών του αιματοκρίτη (Hct) στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, ενώ σε υγιείς η αναλογία αυτή είναι ανάστροφη.^{124,125}



Εικόνα 11. Τα ερυθροκύτταρα ρυθμίζουν τη δομή και τις ιδιότητες των θρόμβων στη δρεπανοκυτταρική νόσο.¹²⁵

Ταυτόχρονα, άλλες μελέτες υποδεικνύουν μείωση των παραγόντων FV, FXII, FIX που πιθανώς σχετίζονται με την αυξημένη κατανάλωση τους κατά τη διάρκεια των δύο οδών της πήξης. Ο παράγοντας FXII αποτέλεσε αντικείμενο πρόσφατης μελέτης επειδή σε αντίθεση με τα υπόλοιπα συστατικά των εξωγενών ή κοινών οδών πήξης, ο FXII δεν απαιτείται για την αιμόσταση. Συντίθεται στο ήπαρ και στα λευκά αιμοσφαίρια. Ο ρόλος του πέρα από τη δημιουργία του συστήματος επαφής που πυροδοτεί το ενδογενές μονοπάτι της πήξης και τις οδούς καλλικρεΐνης-κινίνης, έγκειται στις προφλεγμονώδεις αποκρίσεις που προκαλούνται από λευκοκύτταρα μέσω αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα του, τον επιφανειακό υποδοχέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου ουροκινάσης (uPAR) ή αλλιώς CD87.¹²⁶ Στον καταρράκτη της πήξης ενεργοποιεί τόσο τον παράγοντα XI (FXIa) όσο και την προκαλικρεΐνη, με τη δεύτερη να ενισχύει τη θρομβωτική δράση του πρώτου. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί ότι εξάλειψη μόνο ενός από τα εξαρτώμενα από το FXIIa μονοπάτια δεν αρκεί για να μετριάσει σημαντικά τη συστηματική παραγωγή θρομβίνης. Στη μελέτη αυτή αποδείχθηκε ότι ο FXII και όχι ο TF επάγει την αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και φλεγμονής στα HbSS ποντίκια μετά από δοκιμασία με TNFα. Σε συνέχεια με το αποτέλεσμα αυτό, βρέθηκε ότι η αναστολή του FXII εξασθενεί τη φλεβική θρόμβωση, τη μικροαγγειακή στάση και την ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη καθώς και ότι τα ουδετερόφιλα στη ΔΚΝ έχουν υψηλότερα επίπεδα FXII, uPAR και ενεργοποιημένης αΜβ2 ιντεγκρίνης που προσδίδει σε αυτά τα κύτταρα ενισχυμένες συγκολλητικές ιδιότητες.¹²⁶ Επιπρόσθετα φάνηκε ότι η αναστολή του FXII εμποδίζει την έναρξη της εναπόθεσης ινώδους και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο του τραυματισμού. (Εικόνα 12)



Εικόνα 12. Ο παράγοντας FXII διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη θρομβογένεση στη δρεπανοκυτταρική νόσο, ενορχηστρόνοντας το ενδογενές μονοπάτι αλλά και την επαγόμενη από τα λευκά αιμοσφαίρια φλεγμονή.¹²⁶

Άλλα μόρια του ενδογενούς μονοπατιού όπως η προκαλικρεΐνη και το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK) βρίσκονται σε χαμηλότερα επίπεδα τόσο στη σταθερή κατάσταση όσο και στις επώδυνες κρίσεις, πιθανώς λόγω της κατανάλωσης τους όπως αναφέρθηκε προηγουμένως για το ενδογενές μονοπάτι.^{54,126}

Η θρομβίνη (FII) – η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική – ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια ενισχύοντας την προσκόλληση και την αγγειακή απόφραξη. Την ίδια στιγμή, επάγει την έκφραση της P-σελεκτίνης από το ενδοθήλιο η οποία προωθεί την περαιτέρω αλληλεπίδραση ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου.^{3,4,56} Συνεργικά με την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C μπορούν να κινητοποιήσουν προφλεγμονώδεις και νεοαγγειογενετικές οδούς

μέσω σηματοδότησης από υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πρωτεάση (PAR). Από μελέτες έχει αναδειχθεί ότι το μονοπάτι αυτό απαιτεί πολύ χαμηλότερες εφεδρείες θρομβίνης από αυτές που απαιτούνται για τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες, που συνάδει με τον ρόλο της τοπικής παραγωγής θρομβίνης στη ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης. Η παρατήρηση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η ανεπάρκεια του μορίου PAR-2 μειώνει τη φλεγμονή των πνευμόνων και την παραγωγή IL-6 χωρίς να επηρεάζει τους κλασικούς δείκτες ενεργοποίησης της πήξης ενώ συνάμα, η ανεπάρκεια/αναστολή PAR-1 βρέθηκε ότι μειώνει την αγγειοαπόφραξη που προκαλείται από την αίμη και τους λιποπολυσακχαρίτες.⁵² Το μόριο αυτό που μεσολαβεί πληθώρα αντιδράσεων έχει αποδειχθεί ότι υπερπαράγεται στη ΔΚΝ. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνουν οι αυξημένες συγκεντρώσεις προθρομβινικών θραυσμάτων -1 και -2, τα δ-διμερή, τα TAT, τα PAP τα επίπεδα των ινωδοπεπτιδίων και τα μειωμένα επίπεδα του παράγοντα V.¹²⁷

Στη ΔΚΝ, η λειτουργία της πρωτεάσης ADAMTS13 που τέμνει τον παράγοντα vWF σε μικρότερα κομμάτια και ρυθμίζει την αλληλεπίδραση του με τα αιμοπετάλια, φαίνεται να κωλύεται. Αρχικά, σε κάποιες μελέτες, έχει παρατηρηθεί μειωμένη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεάσης σε φάση ηρεμίας. Σε άλλες, οι πάσχοντες παρουσιάζαν μειωμένη αναλογία δραστηριότητας ADAMTS13/vWF:Ag η οποία γινόταν μεγαλύτερη κατά την διάρκεια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.^{128,129} Επιπρόσθετα, έχουν ανευρεθεί υψηλά επίπεδα θρομβοσπονδίνης-1 στο πλάσμα ασθενών με ΔΚΝ, με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα δραστηριότητας ADAMTS13, γεγονός που υποδηλώνει ανασταλτική επίδραση της θρομβοσπονδίνης-1 στην ενεργότητα των ενζύμων.¹³⁰ Δυστυχώς, η ελαττωμένη δραστηριότητα της ADAMTS13 μπορεί να ερμηνεύσει, τουλάχιστον εν μέρει, τα αυξημένα επίπεδα του vWF, ιδιαίτερα των πολύ μεγάλων πολυμερών του και την επακόλουθη αύξηση των επιπέδων του FVIII στο πλάσμα.¹²⁸ Το εύρημα αυτό όμως δεν ήταν καθολικό. Σε άλλη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του vWF στο πλάσμα μεταξύ ασθενών που εμφάνισαν ανιχνεύσιμη και μη ανιχνεύσιμη δραστηριότητα ADAMTS13. Συμπερασματικά, η λειτουργία της μεταλλοπρωτεάσης πιθανά να μην είναι αποκλειστικός ρυθμιστής των επιπέδων του vWF στη δρεπανοκυτταρική νόσο.¹³⁰

Η αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων πολύ μεγάλων vWF στο αίμα μπορεί να αντανακλά και την αντίσταση των vWF σε πρωτεόλυση. Αυτή αντίστοιχα μπορεί να οφείλεται είτε σε οξείδωση της περιοχής του vWF Met1606 στην θέση διάσπασης ADAMTS13 ή στην προστατευτική σύνδεση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στην A2 περιοχή του vWF.¹³¹ Εφόσον μία ποσότητα πολύ μεγάλων vWF πολυμερών παραμένει αγκυροβολημένη στο ενδοθήλιο κατά την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, είναι πολύ πιθανό ότι η αύξηση αυτή που παρατηρείται στην κυκλοφορία αντανακλά μία αντίστοιχη αύξηση στα συνδεόμενα με ενδοθήλιο πολύ μεγάλων vWF πολυμερών σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Έχει φανεί ότι τα πολύ μεγάλα vWF πολυμερή μεσολάβούν την προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο και των αιμοπεταλιακών συσσωρεύσεων. Συνεπώς τα πολύ μεγάλα vWF πολυμερή που συνδέονται στο ενδοθήλιο μπορεί να συνεισφέρουν τόσο στην αγγειοαπόφραξη όσο και στη γένεση ενός θρομβοφιλικού υποστρώματος στο ενδοθήλιο των δρεπανοκυττάρων.¹⁰⁰

Πέρα από την παρουσία των παραγόντων που συνθέτουν το ενδογενές και εξωγενές μονοπάτι της πήξης φαίνεται ότι και άλλα μόρια διαταράσσουν την ισορροπία του αιμοστατικού μηχανισμού. Συχνή είναι η ανέρευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με ΔΚΝ. Θεωρείται ότι η γένεση τους είναι αποτέλεσμα των δομικών αλλαγών της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Σε μία μελέτη, κατόπιν μέτρησης των επιπέδων των IgG, IgA και IgM των διάφορων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων βρέθηκε ότι οι ασθενείς με γονότυπο SS είχαν αυξημένα επίπεδα των IgG από όλα τα μετρούμενα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Σε μία άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι το ένα πέμπτο των ασθενών με ΔΚΝ και χρόνια έλκη κάτω άκρων παρουσίαζαν το αντιπηκτικό του λύκου.¹³²

Αντιπηκτικοί μηχανισμοί

Στους πάσχοντες με ΔΚΝ, οι εξαρτώμενες από τη βιταμίνη Κ αντιθρομβωτικές πρωτεΐνες C και S, ανευρίσκονται σε χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα σε σταθερή κατάσταση και ίσως ακόμη πιο μειωμένα κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξέος πόνου. Η αιτιολογία του φαινομένου αυτού ανευρίσκεται: α) στην χρόνια κατανάλωσή τους λόγω αυξημένης παραγωγής θρομβίνης, β) στη μειωμένη

σύνθεσή τους, γ) στην αυξημένη δέσμευση της πρωτεΐνης S από δρεπανοκύτταρα λόγω έκθεσης της φωσφατιδυλσερίνης στην κυτταρική μεμβράνη δ) στην παρεμπόδιση της πρόσδεσης της πρωτεΐνης S στη β2-γλυκοπρωτεΐνη 1 (β2-GP1) από αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, έχοντας ως αποτέλεσμα την αδρανοποίηση της πρωτεΐνης S από το κυκλοφορόν συμπλήρωμα C4b-BP και ε) στην ηπατική δυσπραγία.^{133,134,135,136}

Η πρωτεΐνη S εμφανίζει τη μεγαλύτερη συγγένεια για τις κυτταρικές μεμβράνες που εκφράζουν φωσφατιδυλσερίνη. Η εξαρτώμενη από το ασβέστιο (Ca) πρόσδεση της πρωτεΐνης S στην επιφάνεια των μικροσωματιδίων των ερυθροκυττάρων και των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων προλαμβάνει την πρόσδεσή της στη β2-γλυκοπρωτεΐνη 1, με αποτέλεσμα, όπως αναφέρθηκε, την αδρανοποίηση της από το κυκλοφορόν C4b-BP.^{137,138}

Η πρωτεΐνη C ενεργοποιείται όταν μέσω της συνδεδεμένης με θρομβομοντουλίνη θρομβίνης, δεσμεύεται στον ενδοθηλιακό υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR). Αφού η διαδικασία ολοκληρωθεί, αποχωρίζεται από τον EPCR, απενεργοποιεί τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης V (FVa) και VII (FVIIIa). In vitro, έχει αποδειχθεί ότι τα ερυθροκύτταρα των ασθενών με ΔΚΝ αποτελούν το καταλυτικό υπόστρωμα για την αδρανοποίηση του Va από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Η πρωτεΐνη S αποτελεί συμπαράγοντα της C και ενισχύει την αντιπηκτική δράση της, ενώ τον ίδιο ρόλο διαδραματίζει και η PS.^{116,139,140}

Η έκφραση της πρωτεΐνης C και της αρτηριακής EPCR βρέθηκαν να είναι σημαντικά μειωμένες στο εγκεφαλικό αγγειακό σύστημα δρεπανοκυτταρικών ποντικών. Υπέρ του φαινομένου αυτού, οι Tan και συνεργάτες παρατήρησαν περαιτέρω μείωση των επιπέδων πρωτεΐνης S και πρωτεΐνης C σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο, με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έναντι παιδιών με δρεπανοκυτταρική νόσο και απουσία νευρολογικών επιπλοκών. Η αναστροφή της εξάντλησης των μορίων αυτών είναι δυσχερής παρά τη χρόνια μετάγγιση των ασθενών. 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.^{77,141}

Επιπρόσθετα, από *in vitro* μελέτες, η μείωση των φυσικών ανασταλτών της πήξης έχει αποδοθεί στα εξής γεγονότα:

α) σε μια καταλυτική επιφάνεια για την απενεργοποίηση του FVa από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και άρα στην εκτεταμένη χρήση του δεύτερου.

β) όσο αφορά την πρωτεΐνη S, στο φαινόμενο της υψηλής συγγένειας της για MPs και δρεπανοκύτταρα με τρόπο εξαρτώμενο από το ασβέστιο. Οι Whelihan και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S του πλάσματος συσχετιζόταν αντιστρόφως με την έκθεση PS στα δρεπανοκύτταρα. Η αιτιότητα της κατάστασης αυτής προκύπτει από τη σύνδεση της πρωτεΐνης S στην PS των δρεπανοκυττάρων και στην επακόλουθη αυξημένη κάθαρση της.

38,48,49

γ) στα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα FVIII , που επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα και των δύο πρωτεϊνών.⁴⁷

Απορρύθμιση της ινωδολύσης

Οι πάσχοντες της ΔΚΝ εμφανίζουν συνάμα και διαταραχές του ινωδολυτικού μηχανισμού με μόρια όπως τα δ-διμερή, το ινωδοπεπτίδιο A και τα PAP να βρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα. Αναλυτικότερα, κατά τη μελέτη της προπηκτικής δράσης των ενδογενών φωσφολιπιδίων, σε πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια παιδιών με δρεπανοκυτταρική νόσο που εισήχθησαν λόγω αγγειοαποφρακτικής κρίσης, βρέθηκε ότι οι τιμές των δ-διμερών στο πλάσμα ήταν σημαντικά αυξημένες 48 ώρες μετά την προσέλευση. Τα προηγούμενα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν οι Tomei και συνεργάτες με την ανάδειξη συσχέτισης μεταξύ του άλγους και των αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα PAP και των δ-διμερών. Επιπλέον, η αυξημένη λειτουργία του ινωδολυτικού μηχανισμού, εμφάνισε θετική συσχέτιση με την υψηλή συχνότητα επεισοδίων πόνου και αρνητική με το χρόνο για το επόμενο επώδυνο επεισόδιο.^{141,142}

Σε παιδιά με ΔΚΝ, η μονοκυτταρική παρουσία του TF βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα των δ-διμερών και του ινωδογόνου.^{143,144} Ακόμα τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) που αναχαιτεί την ενεργοποίηση της πλασμίνης, βρέθηκαν χαμηλά σε ασθενείς με

ΔΑ σε σύγκριση με υγιείς. Το εύρημα αυτό επαναληφθηκε και σε σταθερή κατάσταση και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις.¹⁴⁵

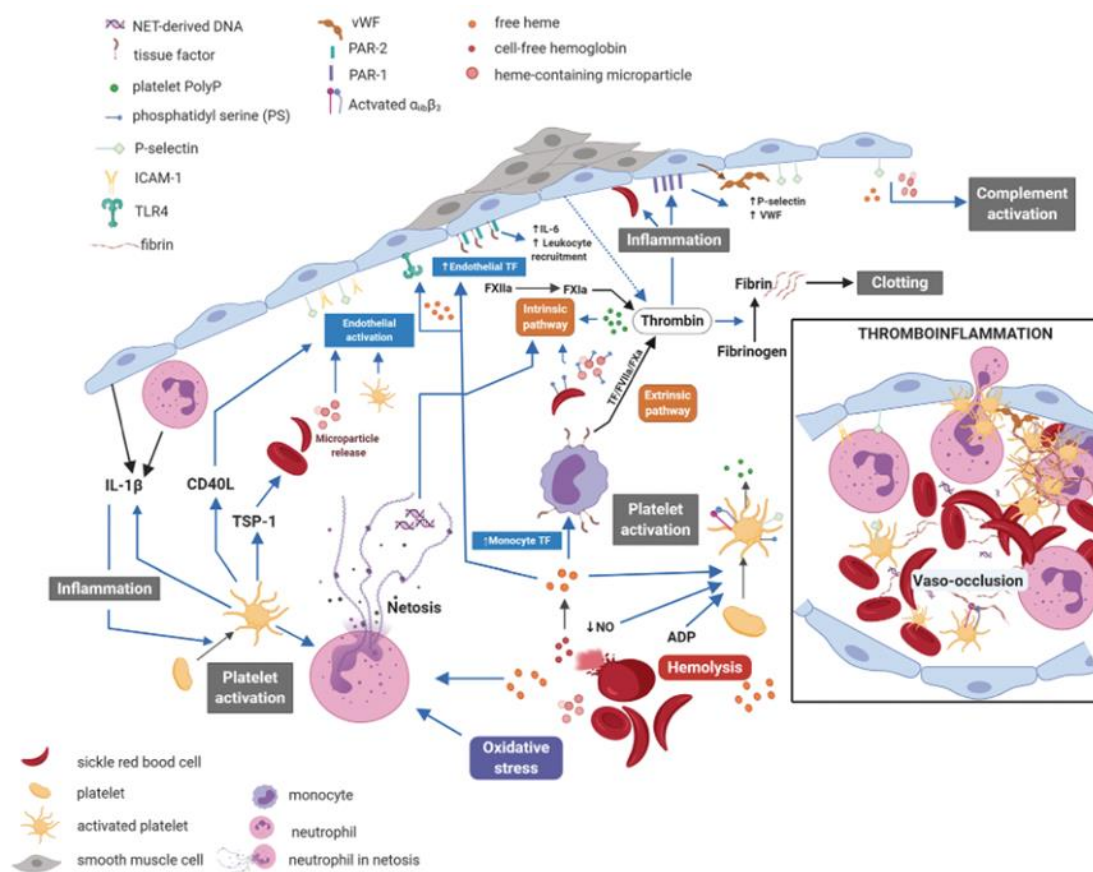
Τέλος, η αλληλεπίδραση της φωσφατιδυλοσερίνης της μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων με το προσκολλημένο σε αυτή ινώδες, καθιστά το δεύτερο πιο ανθεκτικό στην ινωδόλυση από την πρωτεάση tPA, που καταλύει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη.⁶² Το γεγονός αυτό εξηγεί την έντονη θρομβοφιλική διάθεση της ετερόζυγης κατάστασης HbAS.¹⁴⁶

Ανοσοθρόμβωση - κυτταρικές αλληλεπιδράσεις

Όπως έχει ήδη καταστεί σαφές, όλος ο αιμοστατικός μηχανισμός συμμετέχει και ενισχύει το προπηκτικό προφίλ της ΔΚΝ. Η ενεργοποίηση της αιμόστασης αποτελεί αντανακλαστικό σε ερεθίσματα όπως είναι η ιστική βλάβη και προϋποθέτει τη συνεργασία της φυσικής ανοσίας, της αιμόστασης και διαφόρων προφλεγμονωδών διαδικασιών. Η τριάδα αυτή συνιστά την ανοσοθρόμβωση και υπάρχουν πολλά παραδείγματα της υγιούς σχέσης των συστατικών της.³ Χαρακτηριστικά, τα TAT και τα θραύσματα 1,2 της προθρομβίνης F1,F2 βρέθηκαν να συσχετίζονται με το διαλυτό μόριο VCAM-1 σε ασθενείς με ΔΚΝ.¹⁴⁷

Ένα άλλο παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι στους ασθενείς με ΔΚΝ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του συμπλέγματος C3a, C5a αλλά και του C5b-9, του κοινού τερματικού συμπλόκου των 3 διαφορετικών οδών του συμπληρώματος. Το C5b-9, γνωστό ως και σύμπλεγμα επίθεσης της μεμβράνης (MAC) ενεργοποιείται από την αίμη καθιστώντας τα ερυθροκύτταρα περισσότερο επιρρεπή σε λύση συνεισφέροντας στην ενεργοποίηση της πήξης. Άλλη απόδειξη για την αλληλεπιδράση της πήξης και του συμπληρώματος προκύπτει από μελέτη των Charin και των συνεργατών του, όπου φάνηκε σημαντική αλληλεπίδραση μοριών του καταρράκτη της πήξης σε αρκετές αιμολυτικές αναιμίες, ανάμεσα τους και στη ΔΚΝ. Παρατήρησαν ότι η θρομβίνη καταλύει τη διάσπαση του C3 και του C5 δρώντας ως μια κονβερτάση, δημιουργώντας βιολογικά ενεργές αναφυλατοξίνες και υποπροϊόντα του συμπληρώματος. Από άλλη πηγή, επισημαίνεται ότι η θρομβίνη μπορεί να λειτουργήσει ως αυθεντική κονβερτάση του C5 όταν λείπει το C3. Παρομοίως, συστατικά της τελικής

ενεργοποίησης του συμπληρώματος εμπλέκονται στην έκκριση του vWF και στην αυξημένη έκφραση της Ρ-σελεκτίνης και του TF.^{52,69,148,149} Τέλος, η αίμη μπορεί να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα μέσω TLRs και Ρ-σελεκτίνης, οδηγώντας στην εναπόθεση C3 σε σπειραματικά και ηπατικά ενδοθηλιακά κύτταρα και σε επακόλουθη μικροαγγειακή θρόμβωση.^{13,54,69}



Εικόνα 13. Αλληλεπίδραση της φλεγμονής και της θρόμβωσης στη ΔΚΝ⁵²

TSP-1 (Thrombospondin 1): θρομβοσπονδίνη 1

Από παλαιότερες μελέτες, σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες με ΔΚΝ, έχει παρατηρηθεί μέτρια αύξηση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε σταθερή κατάσταση και περαιτέρω σε αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. Τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες φαίνεται να είναι χρόνια ενεργοποιημένα και να έχουν αυξημένη συσσώρευση, γεγονότα που έχουν

συνδεθεί με τα υψηλά επίπεδα νεαρών, μεταβολικά ενεργών αιμοπεταλίων ή με τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα αγωνιστών (λ.χ. επινεφρίνη, διφωσφονική αδενοσίνη, θρομβίνη).^{62,82,150,151}

Όμως και από νεότερα δεδομένα, η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων φαίνεται να αποτελεί μηχανισμό που συνδράμει στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές της ΔΚΝ. Το φαινόμενο αυτό συμβαίνει σε κατάσταση ηρεμίας αλλά είναι πιο έντονο κατά τη διάρκεια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Η ενεργοποίηση συμβαίνει κατά τη διάρκεια της αιμόλυσης μέσω της ελάττωσης της βιοδιαθεσιμότητας του NO, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 1.1.5. Ακόμα, από πειράματα σε υγιείς μάρτυρες βρέθηκε ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκφράζουν θρομβοσπονδίνη-1 και CD40 συνδέτη (sCD40L).⁵² Το τελευταίο μόριο αποτελεί έναν προφλεγμονώδη παράγοντα που αυξάνεται μέχρι 30 φορές στους πάσχοντες με ΔΚΝ σε σύγκριση με τους υγιείς. Η συμμετοχή του CD40 συνδέτη στο μονοπάτι της πήξης συνδέεται θετικά και με τον TF και μπορεί να βοηθήσει στην εξαρτώμενη από τον TF, ενεργοποίηση της πήξης. Μάλιστα τιμές sCD40L $\geq 112,9$ pg/ml παρουσίασαν υψηλότερο ρίσκο για οξύ θωρακικό σύνδρομο από εκείνους με συγκέντρωση sCD40L $< 112,9$ pg/ml.⁵¹ Την αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων συνοδεύει η συσσώρευση των μονοκυττάρων με τα δύο γεγονότα να υποβοηθούνται από την P σελεκτίνη. Το μόριο αυτό αντίστοιχα βοηθάει τη μονοκυτταρική έκφραση του TF.^{75,100}

Επιπρόσθετα, ο προθρομβωτικός και προφλεγμονώδης δείκτης TNFSF14 αποτελεί ένα τέταρτο αίτιο ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στη ΔΚΝ, με τα αιμοπετάλια να συνιστούν την κύρια πηγή του TNFSF14. Η κυτοκίνη αυτή συνδράμει στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και φλεγμονή και υποδεικνύει αυξημένη αIIbβ3 εξαρτώμενη προσκόλληση στο ινωδογόνο. Ως επακόλουθο, τα αιμοπετάλια μπορούν να συμμετέχουν στην απόφραξη των αγγείων συνδεόμενα στο σημείο της φλεγμονής, απελευθερώνοντας φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές.¹⁰⁰

Την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων επιβεβαιώνουν και η P-σελεκτίνη (CD62), το CD63, η ενεργοποιημένη γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa, οι διαλυτοί παράγοντες του πλάσματος (λ.χ. οι αιμοπεταλιακοί παράγοντες 3,4 (PF-3 & PF-4), η β-θρομβοσφαιρίνη) που ανευρίσκονται αυξημένοι στους ασθενείς με

δρεπανοκυτταρική νόσο με τη βοήθεια της κυτταροφθορισμομετρίας.¹⁵² Επιπρόσθετα, κατά την κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με ΔΚΝ 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 της β-θρομβοσφαιρίνης, γεγονός που υποδηλώνει περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων.^{153,154}

Τα ερυθρά μέσω της παραμονής εντός του θρόμβου συμμετέχουν ενεργά στη θρομβογένεση. Το φαινόμενο αυτό της παγίδευσης των ερυθρών εντείνεται σε θρόμβους που περιέχουν δρεπανοκύτταρα.⁶³ Έχει παρατηρηθεί από μελέτη των Cines και των συνεργατών σε θρόμβους ανθρώπινης στεφανιαίας αρτηρίας και σε θρόμβους αίματος που σχηματίζονται ex vivo, ότι τα ερυθροκύτταρα δύναται να αλλάξουν το αμφίκοιλό τους σχήμα σε πολυεδρικό λόγω των δυνάμεων που ασκούνται σε αυτά από τα αιμοπετάλια και το δίκτυο ινώδους. Στη ΔΚΝ, όμως η συστολή του θρομβού ως επακόλουθο της συσσώρευσης των ερυθροκυττάρων, έχει διαταραχθεί. Τα δρεπανοκύτταρα εγκλωβισμένα στον πυρήνα των θρόμβων (που σχηματίστηκαν ex vivo) είχαν άμορφο σχήμα, επιμήκεις δομές και υψηλότερη περιεκτικότητα σε ινική, με πολύ μεγαλύτερη ετερογένεια σε συνθήκες αποξυγόνωσης.^{124,155,156}

Συμπερασματικά, η απορρύθμιση της ενεργοποίησης της αιμόστασης μπορεί να επάγει μικρό και μακροαγγειακές θρομβωτικές εκδηλώσεις σε συνθήκες φλεγμονής.

1.3.2 Επιδημιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες της θρόμβωσης σε ασθενείς με ΔΚΝ

Οι συνηθέστερες θρομβωτικές επιπλοκές της ΔΚΝ είναι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕ) -που όπως προαναφέρθηκε περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ)-, το οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΑΕΕ), το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΑΕΕ), το σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο και το οξύ θωρακικό σύνδρομο.¹⁵⁷

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Υπάρχουν πολλές μελέτες που υπογραμμίζουν την αυξημένη συχνότητα των δύο συνιστωσών της ΦΘΕ και την αυξημένη νοσηρότητα στη ΔΚΝ. Σε μελέτη νοσηλευόμενων Αφροαμερικανικών ασθενών με ηλικία μικρότερη των 40 ετών, μόλις το 0,44% είχε διάγνωση ΠΕ ενώ σε υγιή άτομα από τον ίδιο πληθυσμό το ποσοστό ΠΕ ήταν μόλις 0,12%, με τη ΕΒΦΘ να μην εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά.¹⁵⁸ Ακόμη, έχει καταγραφεί υψηλότερη συχνότητα ΠΕ σε νοσηλευόμενα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών που είχαν δρεπανοκυτταρική νόσο. Στη μελέτη αυτή, ο επιπολασμός της ΠΕ μεταξύ νοσηλευόμενων δρεπανοκυτταρικών και μη δρεπανοκυτταρικών ασθενών κάτω των 50 ετών δεν έδειξε να έχει διαφορά ενώ η ετήσια επίπτωση βρέθηκε αυξημένη κατά 50-100%.^{159,160} Παρόμοια δεδομένα για τον επιπολασμό και την ηλικία έχουν παρατηρηθεί σε κοορτές οικογενειών ασθενών με θρομβοφιλίες υψηλού ρίσκου, όπως της αντι-θρομβίνης III, της ανεπάρκειας των πρωτεϊνών C και S.¹⁶⁰ Σε μια άλλη μελέτη, το ύψος του επιπολασμού της ΦΘΕ έφθανε το 25%.¹⁵⁸ Πρόσφατα, οι Osei και συνεργάτες επέδειξαν ότι ποσοστό μικρότερο ή ισό του 25% με δρεπανοκυτταρική αναιμία θα εμφανίσει ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της ζωή του συγκριτικά με την επίπτωση 0,05% που ισχύει στο γενικό πληθυσμό.¹³⁶

Αντίστοιχα και στην ετεροζυγωτία για το δρεπανοκυτταρικό γονίδιο έχει βρεθεί αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης. Αναλυτικά, οι ασθενείς με ετερόζυγη μορφή (HbAS) εμφανίζουν πιθανότητα για ανάπτυξη ΕΒΦΘ 9% έναντι του 6 % των φυσιολογικών, ενώ αντίστοιχα εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα και για ΠΕ.¹⁴⁶ Σε μια διαχρονική μελέτη κοορτής που περιλάμβανε 4016 Αφρικανοαμερικανούς βρέθηκε ότι η επίπτωση της ΦΘΕ ήταν 1,5 φορές πάνω στους φορείς συγκριτικά με τους μη φορείς, υπογραμμίζοντας την ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην ετεροζυγωτία για ΔΚΝ και στη ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ.¹⁶¹ Ακόμα έχει παρατηρηθεί ότι η φορεία μαζί με ποσοστα HbS ~35–40% συνδυάζονται με διπλάσιο κίνδυνο ΠΕ [66]. Ωστόσο, το μέγεθος του αυξημένου κινδύνου για ΕΒΦΘ και ΠΕ μεταξύ των φορέων ΔΚΝ σε σύγκριση με τους μη φορείς είναι παραπλήσιο με αυτό που βρίσκεται στη θρομβοφιλία

χαμηλού κινδύνου, όπως η μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης ετερόζυγη ή ο παράγοντας V Leiden.¹⁶¹

Αναφορικά με τη μέση ηλικία διάγνωσης έχει αποδειχθεί ότι είναι ξεκάθαρα χαμηλότερη από αυτήν στο γενικό πληθυσμό. Χαρακτηριστικά στη μελέτη των Naik και συνεργατών, η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 28 έτη για την ΠΕ και τα 31 έτη για την ΕΒΦΘ, υπογραμμίζοντας την κλίση της ηλικιακής εμφάνισης της θρόμβωσης στη ΔΚΝ. Το εύρημα αυτό, επιβεβαιώνει και η Συνεργατική μελέτη της δρεπανοκυτταρικής νόσου (Cooperative Study of Sick Cell Disease – CSSCD) στην οποία υπολογίστηκε ότι η ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΦΘΕ είναι μικρότερη απ' ότι στα υγιή άτομα.¹³² Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε μία προγενέστερη μελέτη του Naik όπου υπολογίστηκε ότι η μέση ηλικία εμφάνισης του πρώτου θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν τα 29,9 έτη. [57]

Η αιτιολογία του αυξημένου ρίσκου της ΦΘΕ είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται τόσο σε κλασικούς θρομβωτικούς όσο και ειδικούς για τη ΔΚΝ παράγοντες, που λόγω συνύπαρξής τους, ο ένας ενισχύει την θρομβοφιλική διάθεση του άλλου. Στην πρώτη κατηγορία παραγόντων εντάσσονται: 1) η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (λόγω τακτικών μεταγγίσεων), 2) οι συχνές νοσηλείες, 3) το φύλο, 4) τα ορθοπεδικά χειρουργεία, 5) η εγκυμοσύνη, 6) ο χαμηλότερος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, 7) ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, 8) η χρόνια φλεγμονή και 9) το τραύμα. Από την άλλη πλευρά οι σχετιζόμενοι με τη ΔΚΝ παράγοντες αποτελούν: 1) τα θρομβοφιλικά ελλείμματα, 2) ο γονότυπος, 3) η σπληνεκτομή και η λειτουργική ασπληνία, 4) ο υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, 5) η χρήση υδροξυουρίας, 6) εργαστηριακοί δείκτες (επίπεδα της Hb, LDH, χολερυθρίνη, CRP, HbF, φερριτίνη ορού, AST, η αλκαλική φωσφατάση και οι χρόνοι πήξης) και 7) το ιστορικό και η συχνότητα ΟΘΣ .^{132,149,162,163,164,165,166}

Η χρήση καθετήρων εξυπηρετεί την επίλυση της πτωχής φλεβικής πρόσβασης, τις χρόνιες ανάγκες μεταγγίσεων και συνδυάζεται με την χρόνια λήψη αντιβιοτικών οπότε εμφανίζεται πιο συχνά στους πιο σοβαρούς γονότυπους (Sβ⁰, SS).¹³² Αντίστοιχα η μη σχετιζόμενη με καθετήρες ΦΘΕ εμφανίζεται πιο συχνά σε ΔΚΝ με γονότυπο SC, Sβ⁺. Μελέτες από αυτοψία έχουν αναδείξει

υψηλότερο επιπολασμό της ΠΕ σε ασθενείς με SC και Sβ (διάφορων μορφών) συγκριτικά με εκείνους με SS.¹³²

Η σπληνεκτομή είναι θρομβογόνος καθώς συνοδεύεται από θρομβοκυττάρωση και αυξημένα ποσοστά των κυκλοφορούντων ανώμαλων ερυθρών και ενδοαγγειακής αιμόλυσης. Σε ασθενείς με ΔΚΝ, συχνή είναι η παρουσία σπληνικών εμφράκτων (αυτοσπληνεκτομή) που αφορά την πλειονότητα των παιδιών με ομόζυγη νόσο μέχρι την ηλικία του ενός έτους και μία μεγάλη ομάδα ασθενών με SC νόσο μέχρι το μέσο της παιδικής ηλικίας. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι 27% των ασθενών με γονότυπους SC και Sβ⁺ και ΦΘΕ είχαν ιστορικό σπληνεκτομής συγκριτικά με το 6% των ασθενών που δεν είχαν ΦΘΕ.¹³² Ταυτόχρονα, σε μία μελέτη στην οποία αναδείχθηκε η χειρουργική σπληνεκτομή ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση μετρήθηκε ο αριθμός των ερυθροκυττάρων και συγκρίθηκε με αυτόν σε άτομα με λειτουργική ασπληνία. Τα επίπεδα των ερυθρών αιμοσφαιρίων βρέθηκαν υψηλότερα μετά από σπληνεκτομή υποδηλώνοντας ότι η χειρουργική σπληνεκτομή οδηγεί σε βαθύτερο βαθμό δυσλειτουργίας του σπλήνα σε σύγκριση με τη λειτουργική ασπληνία, εύρημα που θα μπορούσε να συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ που βρέθηκε ειδικά σε ασθενείς με σπληνεκτομή. Δεν έχει αποσαφηνιστεί όμως αν ο κίνδυνος για ΦΘΕ παραμένει σταθερός με την πάροδο του χρόνου και αν τροποποιείται εφόσον υπάρχει αλλαγή στα επίπεδα των ερυθρών και των αιμοπεταλίων.¹⁴⁸

Όσον αφορά τις νοσηλείες, ο αυξημένος αριθμός και η διάρκεια τους τους λόγω των σοβαρών επιπλοκών της ΔΚΝ (οξύ θωρακικό σύνδρομο, πολυοργανική ανεπάρκεια, παρουσία ΑΕΕ) μπορεί να δικαιολογήσει την αυξημένη συχνότητα της ΦΘΕ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση της ΦΘΕ τοποθετείται χρονικά σημαντικά καθυστερημένα σε σχέση με το μέσο διάστημα νοσηλείας.¹⁶⁷ Η συμβολή της νοσηλείας στο θρομβωτικό ρίσκο ενισχύεται από τον κλινοστατισμό που τη συνοδεύει καθώς και στις χειρουργικές παρεμβάσεις που συχνά απαιτούν οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς.^{162,167} Οι πιο συχνές αιτίες χειρουργείου είναι η χολολιθίαση λόγω χρόνιας αιμόλυσης και οι οστεονεκρώσεις. Γενικά, η συχνότητα των ορθοπαιδικών παρεμβάσεων για την

αντιμετώπιση των οστεονεκρώσεων ολοένα θα αυξάνεται καθώς ανεβαίνει το προσδόκιμο των ασθενών με ΔΚΝ.^{132,167}

Συνάμα, πολλαπλές μελέτες καταδεικνύουν ότι ενώ δεν υπάρχει σαφή στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα, οι γυναίκες με ΔΚΝ, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο της λοχείας εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ σε σχέση με εκείνες που δεν έχουν τη νόσο.^{160,168} Σε μία μελέτη με 18.000 κυήσεις φάνηκε ότι η θρόμβωση της εγκεφαλικής φλέβας και η ΕΒΦΘ ήταν πιο συχνές σε γυναίκες με ΔΚΝ παρά σε γυναίκες χωρίς. Επιπρόσθετα, σε μία άλλη μελέτη, για ΦΘΕ επεισόδια σχετιζόμενα με εγκυμοσύνη, βρέθηκε ότι η ΔΚΝ αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για ΦΘΕ με παρόμοιο ρίσκο με το συστηματικό ερυθματώδη λύκο.¹³²

Λόγω της έντονης υπερπηκτικής κατάστασης αλλά και της μη συμμόρφωσης των ασθενών με την αντιπηκτική αγωγή, έχουν περιγραφεί και αρκετές υποτροπές της ΦΘΕ. Στη μελέτη Naik και συνεργατών, το 24.8% των ασθενών εμφάνισε υποτροπιάζον επεισόδιο. Η μέση διάρκεια επανεμφάνισης ήταν τα 1.8 χρόνια. Το 72% των ασθενών με υποτροπή της ΦΘΕ εμφάνισαν υποτροπή μετά από >1 χρόνο από το πρώτο επεισόδιο. Στην ανάλυση αυτή, βρέθηκε ότι η υποτροπή ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με γονότυπο SS, Sβ⁰ και αποδόθηκε στην τακτική χρήση φλεβικών καθετήρων στις ομάδες αυτές. Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η αθροιστική επίπτωση 1^{ου} έτους και η 5 ετής ήταν 13,2% και 24,1% αντίστοιχα. Η εξέταση της 5ετούς υποτροπής ανέδειξε συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου με τη σοβαρή νόσο (≥ 3 νοσηλείες το χρόνο) να εμφανίζει σχεδόν τρεις φορές αυξημένη πιθανότητα υποτροπής από την λιγότερο σοβαρή. Σε πολυπολυαραγοντικό μοντέλο των ίδιων συγγραφέων βρέθηκε ότι η σοβαρή νόσος, η ΕΒΦΘ κάτω άκρων μεμονωμένα και το ιστορικό πνευμονίας/ΟΘΣ σχετίζεται ανεξάρτητα με την υποτροπή. Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΔΚΝ και ΦΘΕ διατρέχουν σχετικά υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (7,9% στους 12 μήνες), με σοβαρή ΔΚΝ να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.¹⁶⁹

Από πιο πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η υποτροπή σε ενήλικες με ΔΑ είναι υψηλή ιδίως τα πρώτα πέντε έτη από το αρχικό συμβάν.⁶⁸

Συνοπτικά, από μελέτες από όλο τον κόσμο αποδεικνύεται ότι ο επιπολασμός της ΦΘΕ στη ΔΚΝ είναι αυξημένος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και κυμαίνεται από 8-25%. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν έχει αποσαφηνιστεί τελείως ποια εκδήλωση της ΦΘΕ είναι πιο συχνή και ούτε ποιος γονότυπος εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά θρομβογέννησης, με διάφορες μελέτες να παρουσιάζουν αντικρουόμενα δεδομένα.

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο

Από δεδομένα της Συνεργατικής μελέτης της ΔΚΝ έχει βρεθεί ότι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συνιστά την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ΔΚΝ, με συνολικό κίνδυνο 11% και 24%, για το πρώτο επεισόδιο, σε ηλικία 20 και 45 ετών αντίστοιχα.¹⁷⁰

Στη ΔΚΝ παρατηρούνται τόσο ισχαιμικά όσο και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Τα ΙΑΕΕ εμφανίζουν δύο ηλικιακά peak, στην πρώτη δεκαετία της ζωής, όπως επίσης και μετά την τρίτη δεκαετία. Αντίθετα, η συχνότητα των αιμορραγικών ΑΕΕ κορυφώνεται εντός της τρίτης δεκαετίας ζωής.³⁸

Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ συμπεριλαμβάνονται το προηγούμενο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε σταθερή κατάσταση, η χαμηλή συστολική πίεση, η παρουσία οξέος θωρακικού συνδρόμου εντός δύο εβδομάδων πριν το ισχαιμικό ΑΕΕ, η χαμηλότερη HbF και η μεγαλύτερη ηλικία.^{38,127} Η νυχτερινή υποξαιμία έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για οξέα νευρολογικά συμβάντα.¹⁷¹ Επιπρόσθετα, ορισμένοι γενετικοί παράγοντες, όπως η συγκληρονόμηση της α-θαλασσαιμίας¹⁷² μπορεί να είναι προστατευτικοί ενάντια της νόσου, ενώ άλλοι, όπως τα γονίδια της P-σελεκτίνης, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης εμφανών εγκεφαλικών επεισοδίων ακόμη και σε άτομα φορείς της νόσου.¹⁷³

Τρόπος παρακολούθησης και ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας για την εμφάνιση του ΑΕΕ είναι η εύρεση αυξημένης ταχύτητας σε διακρανιακό Doppler

(TCD). Η παρουσία της αποτελεί συνάμα κριτήριο καταλληλότητας για την πρωτογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου με συστηματική μετάγγιση αίματος.¹⁷⁴ Στη ΔΚΝ θρόμβωση παρατηρείται και σε μικρές και σε μεγάλες εγκεφαλικές αρτηρίες.¹⁷⁵

Όσον αφορά τα σιωπηλά έμφρακτα (SCI) αποτελούν μία ιδιάζουσα περίπτωση νευρολογικής οντότητας που σχετίζεται με νοητική διαταραχή, χαμηλή μαθησιακή επίδοση, ήπια νευρολογικά συμπτώματα, καθώς και αυξημένο κίνδυνο επακόλουθου εμφανούς εγκεφαλικού, σε σύγκριση με παιδιά που έχουν τη νόσο αλλά δεν έχουν ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία. Μπορεί να ανιχνευτούν σε όλους τους γονότυπους της δρεπανοκυτταρικής νόσου και συγκεκριμένα σε περισσότερο από το 37% των παιδιών κάτω των 14 ετών.^{176,177,178} Παρόλου που δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένος παράγοντας κινδυνού για την εμφάνισή τους, σε ορισμένες μελέτες παιδιών που εμφάνισαν SCI, σε σταθερή κατάσταση της νόσου, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα των ενζύμων πλασμινογόνου (tPA) και ADAMTS13, σε σύγκριση με παιδιά χωρίς SCI. Αντίθετα άλλοι παράγοντες του πηκτικού μηχανισμού όπως τα δ-διμερή, τα TAT και τα προθρομβινικά θραύσματα -1 και -2 (F 1+2) ήταν πανομοιότυπα και στις 2 ομάδες.^{144,176} Τα αποτελέσματα γύρω από τα δ-διμερή δεν ήταν όμως ομόφωνα καθώς έχει παρατηρηθεί και θετική συσχέτιση των επιπέδων των δ-διμερών με το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου και τον αυξημένο κίνδυνο σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων.^{143,144}

Υποτροπή του ΑΕΕ παρατηρήθηκε σε μία ινδική μελέτη σε ποσοστό 24% ασθενών που μεταγγίζονταν πολλά έτη με ποσοστά HbS στον επιθυμητό στόχο.¹²⁷

Πνευμονική υπέρταση & οξύ θωρακικό σύνδρομο

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο, όπως προαναφέρθηκε αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία νοσηλείας στους ασθενείς με ΔΚΝ και από τις κύριες αιτίες θανάτου, ιδίως στους εφήβους.³⁷

Η συσχέτιση του πνευμονικού εμφράκτου και του ΟΘΣ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Σε μια πολυκεντρική μελέτη αποδείχθηκε ότι το πνευμονικό έμφρακτο ήταν η αιτία για το οξύ θωρακικό σύνδρομο στο 16% των επεισοδίων

για τα οποία υπάρχουν πλήρη δεδομένα.¹⁷⁹ Όμως, σε μελέτες αυτοψίας και άλλες μονοκεντρικές μελέτες η παρουσία οργανωμένων θρόμβων στους πνεύμονες δεν μπόρεσε να συσχετιστεί με βεβαιότητα με την παθογένεια του ΟΘΣ.^{37,180} Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνουν και τα εργαστηριακά ευρήματα παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών με ΔΚΝ. Συγκεκριμένα, σε σταθερή κατάσταση τα επίπεδα των δ-διμερών και των TAT ήταν πανομοιότυπα σε άτομα με ή χωρίς ιστορικό θωρακικού συνδρόμου.^{143,144} Αντίστοιχα σε άλλη μελέτη με παιδιά με ΔΚΝ μόρια του μονοπατιού της πήξης όπως το VIII (FVIII), ο vWF, τα δ-διμερή, το αντιγόνο ADAMTS13, τα TAT, τα προθρομβινικά θραύσματα -1 & -2, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και το tPA, δεν φάνηκε να σχετίζονται με την εκδήλωση ή όχι του οξέος θωρακικού συνδρόμου.¹⁴⁴

Η πνευμονική υπέρταση και η αύξηση της ταχύτητας παλινδρόμησης τριγλώχινας (TRV) που φαίνεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελούν δύο συνήθεις εκδηλώσεις της αγγειοπάθειας των πνευμόνων στη ΔΚΝ. Αν και η TRV ανευρίσκεται υψηλή στην πνευμονική υπέρταση, ο δεξιός καθετηριασμός της καρδιάς πάντα απαιτείται για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης.^{181,182} Η διάγνωση απαιτεί καθετηριασμό της δεξιάς καρδιάς κατά το οποίο η τεκμηρίωση γίνεται όταν η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία είναι $\geq 25\text{mmHg}$.¹⁸³

Η συσχέτιση ανάμεσα στην πνευμονική υπέρταση και το μηχανισμό της πήξης έχει υπονοηθεί με μελέτες αυτοψίας να αναδεικνύουν την *in situ* θρόμβωση στην πνευμονική κυκλοφορία των δρεπανοκυτταρικών ασθενών με πνευμονική υπέρταση.^{184,185} Σύγχυση, ωστόσο προκαλούν δεδομένα από μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ορισμένες να αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του tPA και του sCD40L προσδότη στο πλάσμα με την TRV, ενώ άλλες να παρουσιάζουν θετική συσχέτιση μεταξύ του ενεργοποιημένου GPIIb/IIIa υποδοχέα με την TRV.^{186,187}

1.3.3 Θρομβοπροφύλαξη στη ΔΚΝ

Ο αυξημένος αριθμός μελετών σε συνδυασμό με την επιστημονική και τεχνολογική ανάπτυξη επέτρεψαν την ανάδειξη της πραγματικής έκτασης των θρομβώσεων στη ΔΚΝ. Στα πλαίσια του φαινομένου αυτού, η Αμερικάνικη Ένωση Αιματολογίας (ASH), το 2018 εξέδωσε οδηγίες από τις οποίες συστήνεται η χορήγηση φαρμακολογικής θρομβοπροφύλαξης με αντιπηκτικά έναντι της μηχανικής θρομβοπροφύλαξης σε όλους τους βαρέως και όλους τους οξέως πάσχοντες νοσηλευόμενους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο. Αναλυτικότερα, συστήνεται, η χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH) και όχι των DOAC λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου.^{188,189} Ακόμα μία περίπτωση στην οποία ενδείκνυται η προφυλακτική θεραπεία και έχει φανεί η αποτελεσματικότητά της, είναι η χρήση κεντρικών καθετήρων, με μείωση ως 31 φορές του κινδύνου θρόμβωσης σχετιζόμενο με την τοποθέτησή τους.¹⁸⁹

Όσον αφορά το γυναικείο πληθυσμό και ειδικά το ευαίσθητο θέμα της εγκυμοσύνης, τα πορίσματα δεν είναι καταληκτικά. Όπως προαναφέρθηκε η εγκυμοσύνη και η περίοδος μετά από αυτή είναι αρκετά θρομβογόνος, καθιστώντας απαραίτητη τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας. Σε αντιθεση με αυτό σε μία από τις μεγαλύτερες αναλύσεις παρατηρήθηκε παρόμοια συχνότητα εμφάνισης των δύο εκφράσεων της ΦΘΕ κατά τον τοκετό σε μη Ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες με και χωρίς δρεπανοκυτταρική φορεία (0,44 έναντι 0,49 τοις εκατό), γεγονός που εξηγεί την απουσία σαφών οδηγιών για τη προφυλακτική ή όχι χορήγηση αγωγής σε γυναίκες με ΔΚΝ.¹⁴⁶ Σίγουρα, κρίνεται απαραίτητη η λήψη αναλυτικού ιστορικού για το ενδεχόμενο προηγούμενου επεισοδίου ΦΘΕ πριν την κύηση και αντίστοιχη αξιολόγηση για τη χορήγηση ή μη θρομβοπροφύλαξης. Από πρόσφατες μελέτες, προτάθηκε η εκτίμηση 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, σε περίπτωση συνύπαρξης κάποιου από τους παράγοντες.¹⁸⁹

Γενικά, υπάρχει μη βέλτιστη χρήση της θρομβοπροφύλαξης, με τα αναφερόμενα ποσοστά χρήσης να κυμαίνονται μεταξύ 14,4% στους εφήβους

έως 45% σε ενήλικες ασθενείς με ΔΚΝ. Αυτά τα στοιχεία είναι ανησυχητικά χαμηλά, ειδικά όταν αντιπαρατίθενται στον εγγενή κίνδυνο ΦΘΕ σε αυτόν τον πληθυσμό. Την πρόκληση αυτή ενισχύουν η έλλειψη ισχυρών στοιχείων που καθοδηγούν τη θρομβοπροφύλαξη σε ΔΚΝ καθώς και ο υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος που σχετίζεται με το νόσημα και τη λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, ειδικά κατά την περίοδο κρίσεων.¹⁶²

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Σκοποί αυτής της μελέτης είναι η συλλογή δεδομένων για τον επιπολασμό της θρόμβωσης με έμφαση στις δύο πιο σημαντικές κατηγορίες της (ΕΒΦΘ, ΠΕ) στη ΔΚΝ και η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την αύξηση του φαινομένου αυτού.

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού

2.2.1 Κριτήρια ένταξης

Στη μελέτη εντάχθηκαν οι ασθενείς με διάφορους γονότυπους ΔΚΝ που παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

2.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν 3 ασθενείς. Η πρώτη εμφάνιζε ανεπαρκή δεδομένα σχετικά τις διάφορες παραμέτρους της μελέτης καθώς είχε πρόσφατα ξεκινήσει να παρακολουθείται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας. Όσον αφορά

τη δεύτερη ασθενή, κατόπιν μοριακού γενετικού ελέγχου για αιμοσφαιρινοπάθειες, αποδείχθηκε ότι δεν πάσχει από ΔΚΝ. Η τρίτη ασθενής παρουσιάζει γονότυπο σύνθετης ετερόζυγης δρεπανοκυτταρικής και β-μεσογειακής αναιμίας και ετερόζυγης ήπιας α-μεσογειακής αναιμίας. Η ασθενής αυτή αποτελούσε το μοναδικό άτομο με τον γονότυπο αυτό. Κατόπιν διενέργειας τόσο μονοπαραγοντικών όσο και πολυπαραγοντικών μελετών, φάνηκε ότι η συμμετοχή της στη μελέτη αλλοιώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τις υπόλοιπες παραμέτρους και τα συμπεράσματα, οπότε κρίθηκε συνετή η μη συμμετοχή της.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης 46 ασθενών με ΔΚΝ που παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, σε χρονικό διάστημα 25 ετών, από τον Γενάρη του 1999 έως και το τέλος του Νοεμβρίου του 2024.

Σε κάθε ασθενή, μετά από τη λήψη σχετικής άδειας από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου, χρησιμοποιήθηκε ο ιατρικός φάκελος από το αρχείο της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου και λήφθηκαν πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό προκειμένου να καθοριστεί ο αριθμός αυτών στους οποίους έχει συμβεί ένα ή περισσότερα επεισόδια θρόμβωσης. Λήφθηκαν συνάμα πληροφορίες για το χρονικό διάστημα και την αιτία χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής, τον γονότυπο της νόσου, το ιστορικό σπληνεκτομής ή λειτουργικής ασπληνίας, τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά και αξιολογήθηκε η συσχέτιση των συνοδών παθήσεων με τη θρόμβωση.

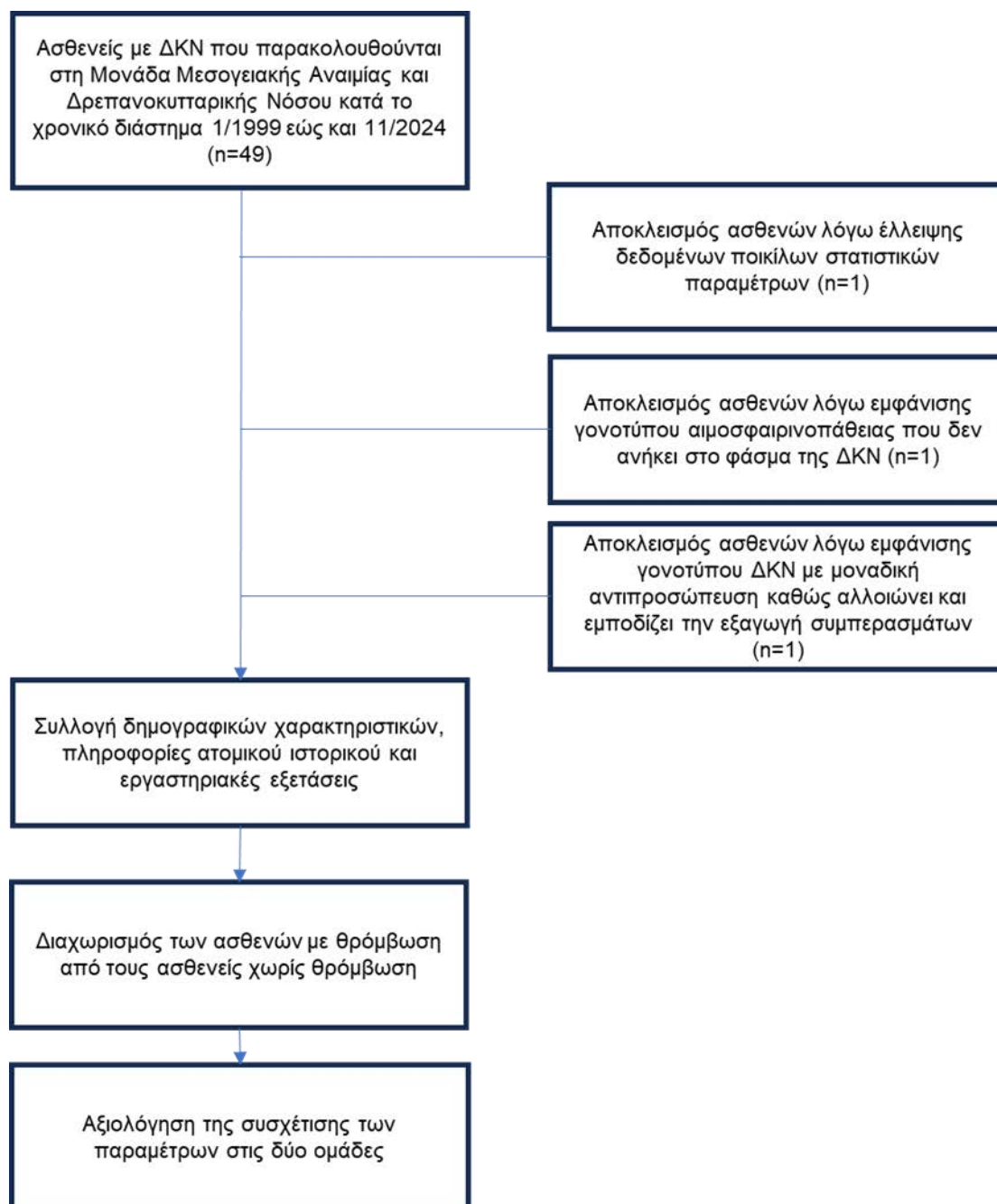
Πίνακας 1 Δημογραφικά στοιχεία, ατομικό ιστορικό ασθενών

Ηλικία ασθενούς	Έτη
Ηλικία θρόμβωσης	Έτη
Φύλο	Άρρεν/Θηλύ
Γονότυπος	ΔΑ, διπλή ετεροζυγωτία S/βMA
Θρόμβωση	Ναι/Όχι
Σημασία θρόμβωσης	1α) ΠΕ, 1β) ΕΒΦΘ 2) ΑΕΕ, επιπολής φλεβική θρόμβωση, OEM
Υποτροπή ΦΘΕ	Ναι/Όχι
Λήψη αντιπηκτικής αγωγής	Πριν/Μετά
Λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Πριν/Μετά
Δόση αντιπηκτικής αγωγής	Προφυλακτική/Θεραπευτική
Συσχετίζονται τα υποκείμενα νοσήματα με θρόμβωση	Ναι/Όχι
Χειρουργική σπληνεκτομή	Ναι/Όχι
Λειτουργική ασπληνία	Ναι/Όχι
Μεταγγίσεις	Ναι/Όχι
Είδος μετάγγισης	Κανονική, αφαιμαξομετάγγιση
Λήψη υδροξυουρίας	Ναι/Όχι

Πραγματοποιήθηκε επίσης καταγραφή των baseline τιμών της αιμοσφαιρίνης, των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, της HbS, HbF πριν από τα εκάστοτε θρομβωτικά επεισόδια.

Πίνακας 2 Εργαστηριακές εξετάσεις	
Hb	>11g/dl, 11g/dl<
WBC	10³/μL
Plt	10³/μL
HbS	%
HbF	%

Διάγραμμα ροής



2.4 Στατιστική μελέτη

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές. Οι ποσοτικές και συγκεκριμένα οι συνεχείς περιγράφονται μέσω της μέσης τιμής καθώς και των μέτρων διασποράς (τυπική απόκλιση, ελάχιστη και μέγιστη

τιμή), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος και ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία της μεταβλητής.

Στη συνέχεια, ελέγχθηκε η υπόθεση της κανονικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές με τη χρήση των ελέγχων Shapiro-Wilk και Kolmogorov-Smirnov. Το πρώτο τεστ είναι πιο κατάλληλο για δείγματα κάτω των 50 πειραματικών μονάδων ενώ το Kolmogorov-Smirnov για δείγματα άνω των 50 πειραματικών μονάδων. Καθώς το μέγεθος του δείγματος βρισκόταν στο όριο, εφαρμόστηκαν και οι δύο δοκιμές κανονικότητας οι οποίες υπέδειξαν ότι για τις περισσότερες μεταβλητές, οι τιμές p είναι μικρότερες από το 0,05, γεγονός που υποδηλώνει την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης κανονικότητας. Συνεπώς, οι μεταβλητές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και κατ' επέκταση δόθηκε έμφαση στη μη παραμετρική στατιστική ανάλυση.

Για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ δύο ή περισσότερων ομάδων, χρησιμοποιήθηκαν τα Mann-Whitney U Test και Kruskal-Wallis Test που είναι ενδεδειγμένα σε ομάδες που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ή σε μικρά στατιστικά δείγματα. Αντίστοιχα, λόγω της μη ύπαρξης κανονικότητας πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος Kruskal-Wallis για να συγκριθούν περισσότερες από δύο ομάδες. Η δοκιμή Crosstabulations με χ^2 (Chi-Square Test) χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί το ενδεχόμενο αν δύο κατηγορικές (ποιοτικές) μεταβλητές συνδέονται μεταξύ τους ή αν οι διαφορές που παρατηρούνται είναι τυχαίες ή στατιστικά σημαντικές. Τέλος, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος της γραμμικής παλινδρόμησης που επρόκειτο για ένα τεστ που διερευνά τη σχέση μεταξύ μιας βαθμωτής εξαρτημένης μεταβλητής και μίας ή περισσότερων επεξηγηματικών μεταβλητών (ή ανεξάρτητων μεταβλητών).

Καθόλη τη μελέτη, η στρογγυλοποίηση των ποσοστών έγινε στο πρώτο δεκαδικό ψηφίο.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Συνολικά μελετήθηκαν 46 ασθενείς με ΔΚΝ που παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου. Οι 32 (69.6%) έχουν γονότυπο διπλής ετεροζυγωτίας S/βMA ενώ οι 14 (30,4%) έχουν γονότυπο ομόζυγης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Ο επιπολασμός της θρόμβωσης στο παρόν δείγμα ήταν 26,1% (n=12/46) ενώ της ΦΘΕΝ 17,4% (n=8/46)

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το ατομικό ιστορικό και οι παράγοντες που σχετίζονται με τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Πρέπει να αποσαφηνιστεί ότι τα ποσοστά και τα στατιστικά τεστ αναφέρονται στο πρώτο περιστατικό θρόμβωσης του δείγματος. Το μικρό μέγεθος του δείγματος, με τον υποπληθυσμό με τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια να είναι ακόμα μικρότερος κατέστησαν ανέφικτη την χρήση στατιστικών μοντέλων στον πληθυσμό με τις περισσότερες από μία θρομβώσεις καθώς τα στατιστικά συμπεράσματα δεν θα ήταν αντικειμενικά. Ακόμα στην περίπτωση της αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην ενότητα «πριν τη θρόμβωση» έχουν συνυπολογιστεί οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν καθόλου θρόμβωση.

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία, ατομικό ιστορικό ασθενών

		Όλοι (n=46)	Με θρόμβωση (n=12)	Χωρίς θρόμβωση (n=34)	p-value
Ηλικία ασθενούς (Ετη)		42.9	47	41	0.009
Ηλικία θρόμβωσης (Ετη)			38,1	-	0.000
Φύλο	Άρρεν	24(52,2%)	6 (50%)	18 (52,9%)	0.861
	Θήλυ	22 (47,8%)	6 (50%)	16 (47,1%)	0.861
Γονότυπος	ΔΑ	14 (30,4%)	3 (25%)	11 (32,4%)	0.63
	Διπλή ετεροζυγωτία S/βΜΑ	32 (69,6%)	9 (75%)	23 (67,6%)	0.64
Παρουσία-Είδος θρόμβωσης		12 (26,1%)	-	0,00%	0.000
	ΠΕ	4 (8,7%)	4 (33,3%)	-	-
	ΕΒΦΘ	4 (8,7%)	4 (33,3%)	-	-
	Λοιπές	4 (8,7%)	4 (33,3%)	-	-
Υποτροπή ΦΘΕ (1)		1 (2,2%)	1 (8,3%)	-	-
Υποτροπή ΦΘΕ(>1)		2 (4,3%)	2 (16,7%)	-	-
2 ≥ θρομβωτικά επεισόδια		5 (10,9%)	5 (41,7%)	-	-
Λήψη αντιπηκτικής αγωγής		17 (37%)	12 (100%)	5 (14,7%)	0.000
	Πριν τη θρόμβωση	7 (17,4%)	2 (16,7%)	-	-
	Μετά τη θρόμβωση	10 (21,7%)	10 (83,3%)	-	-
	Καθόλου αντιπηκτική	29 (63%)	0 (0%)	29 (85,3%)	-
Λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής		25 (54,3%)	8 (66,7%)	17 (50%)	0.000
	Πριν τη θρόμβωση	20 (43,5%)	3 (25%)	-	-
	Μετά τη θρόμβωση	5 (10,9%)	5 (41,7%)	-	-
	Καθόλου αντιαιμοπεταλιακή	21 (47,5)	4 (33,3%)	17 (50%)	0.000
Δόση αντιπηκτικής αγωγής		17 (37%)	12 (100%)	5 (14,7%)	0.000
	Προφυλακτική	3 (6,5%)	0 (0%)	3 (8,8%)	-
	Θεραπευτική	14 (30,4%)	12 (100%)	2 (5,9%)	-
Τα υποκείμενα θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τη θρόμβωση	Ναι	28 (60,9%)	8 (66,7%)	20 (58,8%)	0.63
	Όχι	18 (39,1%)	4 (33,3%)	14 (41,2%)	0.63
Χειρουργική σπληνεκτομή		20 (43,5%)	4 (33,3%)	16 (47,1%)	0.405
Λειτουργική ασπληνία		15 (32,6%)	4 (33,3%)	11 (32,4%)	0.95
Μεταγγίσεις (συστηματικά)		23 (50%)	7 (58,3%)	16 (47,1%)	0.501
Είδος μετάγγισης		23 (50%)	7 (58,3%)	16 (47,1%)	0.018
	Αφαιμαξομεταγγίσεις	15 (32,6%)	7 (58,3%)	8 (23,5%)	-
	Κανονικές	8 (17,4%)	0 (0%)	8 (23,5%)	-
	Καθόλου μεταγγίσεις	23 (50%)	5 (41,7%)	18 (52,9%)	-
Λήψη υδροξυουρίας		46 (100%)	12 (100%)	34 (100%)	-

Όπως παρατηρείται το δείγμα είναι σχεδόν ισομερές μεταξύ ανδρών και γυναικών, παρέχοντας ισορροπία στην ανάλυση φύλου ενώ η μέση ηλικία των ατόμων ήταν τα 42.9 έτη. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στην ηλικία του ασθενούς (p -value=0.009) όπως και στην ηλικία εμφάνισης της θρόμβωσης (p -value=0.000) με το πρώτο επεισόδιο της θρόμβωσης, υποδεικνύοντας την αύξηση του ποσοστού της θρόμβωσης με τη γήρανση του πληθυσμού.

Ακόμα στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε ανάμεσα στην αντιαιμοπεταλιακή και τη θρόμβωση (p -value=0.000), στην αντιπηκτική αγωγή και τη θρόμβωση (p -value=0.000) καθώς και στη δόση της αντιπηκτικής θεραπείας και της θρόμβωσης (p -value=0.000). Τέλος, σημαντική συσχέτιση αναδείχθηκε ανάμεσα στο είδος της μετάγγισης και τη θρόμβωση (p -value=0.018).

Αδύνατη κρίθηκε η εύρεση συσχέτισης της υδροξυούριας καθώς αποτελούσε θεραπευτικό σκέυασμα για όλους τους υπό μελέτη ασθενείς.

Πίνακας 2 Εργαστηριακές εξετάσεις					
		Όλοι (n=46)	Με θρόμβωση (n=12)	Χωρίς θρόμβωση (n=34)	p-value
Hb (g/dl)	<11	39 (84,8%)	10 (83,3%)	29 (85,3%)	0.872
	>11	7 (15,2%)	2 (16,7%)	5 (14,7%)	0.872
WBC (103/μL)		9,1 (5,3)	9,1 (3,4)	9,1 (5,9)	0.910
Plt (103/μL)		384,6 (159,2)	397,1 (168,6)	349,2 (128,7)	0.474
HbS (%)		60,4 (15)	55,9 (16,4)	62 (14,5)	0.706
HbF (%)		13,7 (8,9)	13,8 (6,9)	13,6 (9,7)	0.239

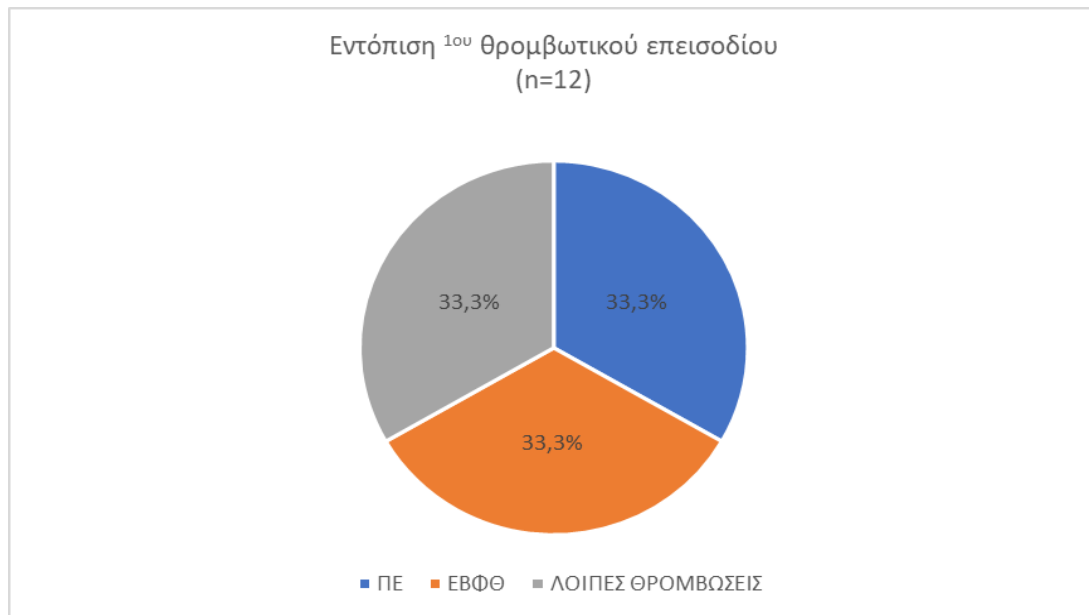
Από την ανάλυση της γραμμικής παλινδρόμησης προέκυψαν 12 μοντέλα, από τα οποία προκύπτουν ότι η χορήγηση αντιπηκτικών και η δόση τους είναι στατιστικής σημασίας καθώς παραμένουν σταθεροί προβλεπτικοί παράγοντες από το μοντέλο 1 έως το μοντέλο 12 (p value = 0.000 <0.05 και p value = 0.001 <0.05 αντίστοιχα). Λιγότερο σημαντικοί καθίστανται, οι μεταγγίσεις και το είδος τους, με 2 μοντέλα από τα 12 να υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική τους διαφορά.

3.2 Δεδομένα στον πληθυσμό των ατόμων με θρόμβωση

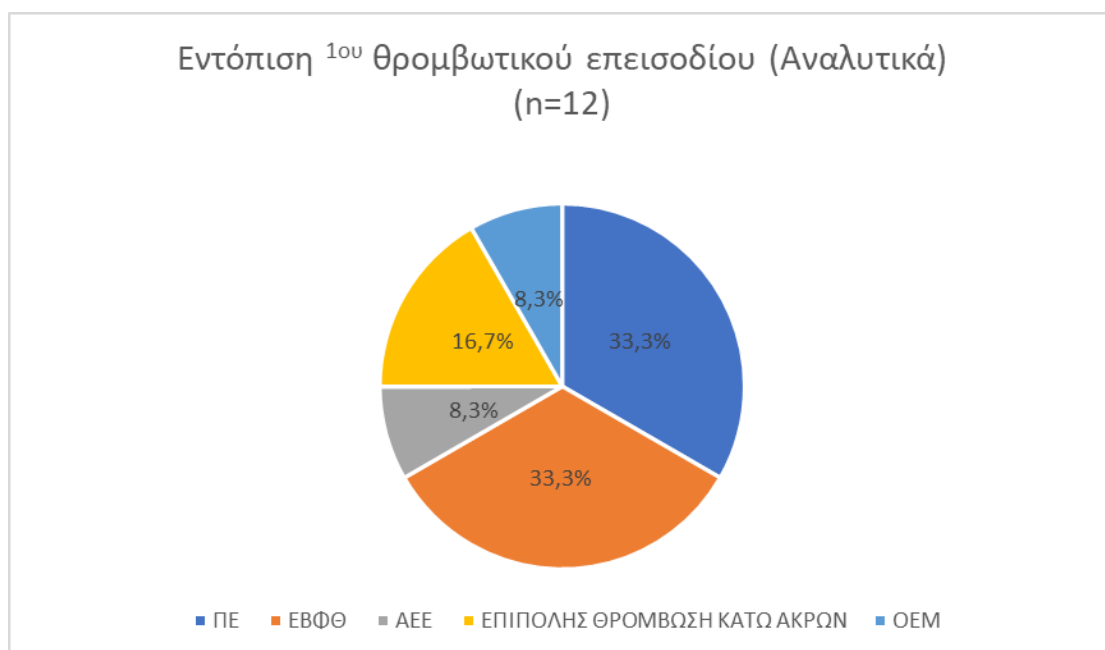
Στον υποπληθυσμό του δείγματος που εμφάνιζε θρόμβωση, όπως φαίνεται στον πίνακα 1 υπάρχει ίση αντιπροσώπευση στα δύο φύλα (6 άνδρες και 6 γυναίκες) ενώ η μέση ηλικία του πρώτου επεισοδίου θρόμβωσης ήταν τα 38,1 έτη για το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης. Η μέση ηλικία ασθενών είναι τα 47 έτη. Οι 9 (75%) ασθενείς είχαν ετεροζυγωτία S/βMA και οι 3 είχαν ΔΑ (25%). Όλοι (100%) λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτική δόση με τους 10 (83,3%) μετά το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης ενώ οι 2 (16,7%) πριν από αυτό (λόγω ιστορικού ΧΚΜ και στένωσης κνημιαίας αρτηρίας). Όσον αφορά την ανταιοπηκτική αγωγή οι 5 (41,7%) ελάμβαναν μετά το θρομβωτικό συμβάν και οι 3 (25%) από πριν (ιστορικό OEM ο ένας, ενώ για τους άλλους 2 παρέμεινε ασαφές) ενώ 4 (33,3%) δεν έλαβαν ποτέ. Στους 8 (66,7%) το λοιπό ατομικό ιστορικό θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα θρομβογέννησης. Οι 4 (33,3%) είχαν ιστορικό σπληνεκτομής, οι 4 (33,3%) λειτουργικής ασπληνίας επιβεβαιωμένο με υπέρηχο κοιλιάς ή αξονική τομογραφία κοιλιάς. Επιπρόσθετα οι 7 (58,3%) μεταγγίζονταν τακτικά με αφαιμαξομεταγγίσεις. Όπως και στο υπόλοιπο δείγμα, όλοι λαμβάνουν υδροξυουρία.

Όπως θα περιγραφεί και παρακάτω, οι 5 (41,7%) εμφάνισαν παραπάνω από ένα επεισόδιο θρόμβωσης. Αναλυτικότερα, οι 2 (16,7%) παρουσίασαν υποτροπή της ΕΒΦΘ, 1 (8,3%) δεύτερη ΠΕ ενώ 2 (16,7%) δεύτερο ΑΕΕ.

Η ανατομική κατανομή των θρομβώσεων φαίνεται στις παρακάτω εικόνες.



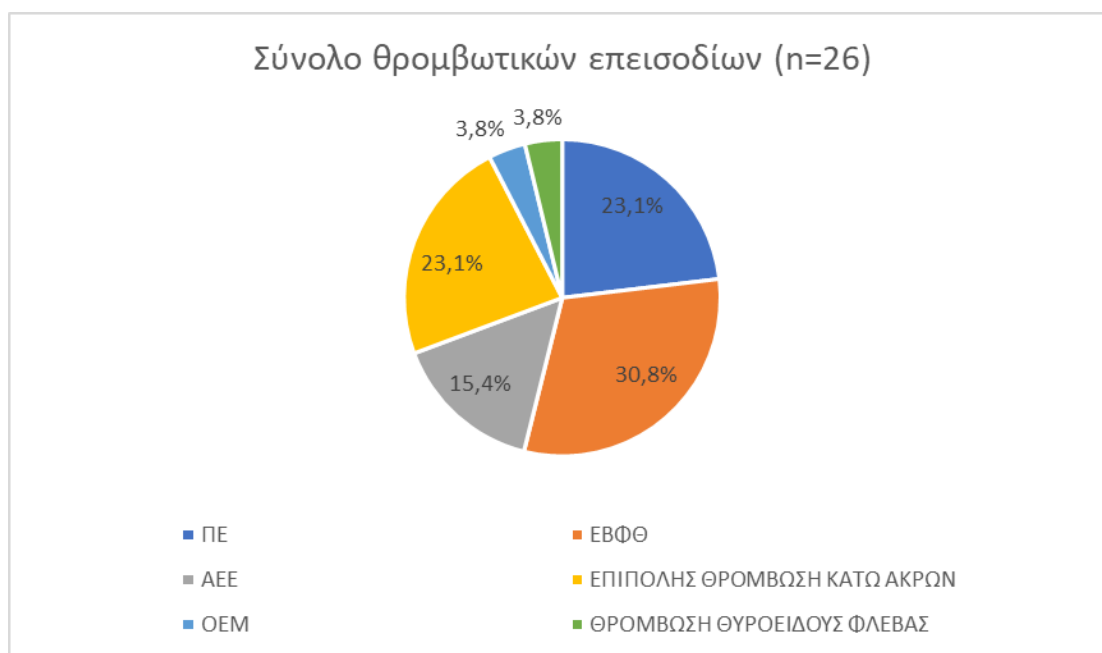
Εικόνα 14. Αδρή ταξινόμηση του πρώτου θρομβωτικού επεισοδίου



Εικόνα 15. Ανατομική ταξινόμηση του πρώτου επεισοδίου θρόμβωσης.

Από τους 12 ασθενείς με ΔΚΝ και θρόμβωση, οι 5 (41,7%) εμφάνισαν περισσότερα από ένα θρομβωτικά επεισόδια στη ζωή τους. Συνολικά

παρατηρήθηκαν 26 θρομβωτικά επεισόδια όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 16. Σύνολο όλων των θρομβωτικών συμβαμάτων των 12 ασθενών με θρόμβωση.

Χρήζει αναφοράς ότι και οι 5 (100%) εμφάνισαν ένα επεισόδιο θρόμβωσης, ίδιας εντόπισης με το αρχικό και οι 4 (80%) ένα τουλάχιστον επεισόδιο σε διαφορετική θέση. Συγκεκριμένα, 1 ασθενής (20%) εμφάνισε 2^η ΠΕ, οι 2 (40%) υποτροπή της ΕΒΦΘ, 1 (20%) εμφάνισε δύο επεισόδια επιπολής θρόμβωσης και 2 (40%) εμφάνισαν δεύτερο ΙΑΕΕ. Για τα τελευταία στατιστικά δεδομένα, να επισημανθεί ότι ο ασθενής με τα δύο επεισόδια ΠΕ εμφάνισε και δύο ΙΑΕΕ.

Τα κοινά χαρακτηριστικά των ασθενών με τα πολλαπλά επεισόδια θρόμβωσης ήταν: α) ο γονότυπος της διπλής ετεροζυγωτίας S/βMA β) η λήψη θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής μετά το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης γ) Hb<11 και δ) η λήψη υδροξουρίας. Ο πληθυσμός αυτός αποτελούνταν από 3 (60%) γυναίκες και 2 (40%) άνδρες. Οι 3 (60%) έλαβαν αντισταθμιστική αγωγή μετά το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης ενώ οι 2 (40%) καθόλου. Οι 2 (40%) ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργική σπληνεκτομή, 1 (20%) εμφάνιζε λειτουργική ασπληνία και οι 2 (40%) δεν είχαν τίποτα από τα προαναφερόμενα. Οι 4 (80%)

μεταγγίζονταν χρόνια με αφαιμαξομεταγγίσεις. Οι 4 (80%) είχαν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων ενώ 1 (20%) εμφάνιζε αιμοπετάλια άνω του φυσιολογικού. Οι 3 (60%) είχαν αυξημένο αριθμό WBC και οι 2 (20%) φυσιολογικό. Σε αυτόν τον υποπληθυσμό οι 4 (80%) είχαν υποκείμενα νοσήματα που θα μπορούσαν επίσης να δικαιολογήσουν τη θρόμβωση. Η μέση τιμή του baseline αριθμού αιμοπεταλίων ήταν 308×10^3 , των λευκών 9.760, της HbS 47,4%, και της HbF 12%.

Οι ασθενείς με τα περισσότερα επεισόδια ήταν 2 με τον ένα να εμφανίσει 4 επεισόδια και ο δεύτερος 8. Όσον αφορά τον πρώτο ασθενή, παρατηρήθηκαν πέρα από το δεύτερο επεισόδιο ΠΕ, δύο ΙΑΕΕ. Ο δεύτερος εμφάνισε 3 επεισόδια ΕΒΦΘ (άρα δύο υποτροπές αυτής) και 3 επεισόδια επιπολής θρόμβωσης.

Όσον αφορά τη χρονική εκδήλωση του επόμενου θρομβωτικού επεισοδίου οι 4 το εμφάνισαν εντός 5ετίας ενώ 1 εντός 20ετίας.

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

4.1: Επιπολασμός της ΦΘΕ στον υπό μελέτη πληθυσμό

Ο επιπολασμός της θρόμβωσης στους ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν 26,1%, ενώ της ΦΘΕ 17,4%, ποσοστό εντός των ορίων που περιγράφονται στη βιβλιογραφία (8-25%). Ταυτόχρονα όμως, αποτελεί ένα ποσοστό αρκετά υψηλό συγκρινόμενο με την ετήσια επίπτωση της ΦΘΕ στον γενικό πληθυσμό που είναι 1 στα 1000 άτομα.

Αξιολογώντας μόνο το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο υπήρχαν ίδια ποσοστά εμφάνισης ΠΕ και ΕΒΦΘ (33,3%), ενώ λαμβάνοντας υπόψη τα 26 θρομβωτικά επεισόδια που εμφάνισαν οι ασθενείς στη διάρκεια των 25 ετών, αποδεικνύεται ότι η ΕΒΦΘ είναι πιο συχνή από την ΠΕ ($30,8\% > 23,1\%$).

4.2 Χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου του υπό μελέτη πληθυσμού

Από την ανωτέρα μελέτη προκύπτει ότι οι ασθενείς με ΔΚΝ εμφανίζουν έντονη θρομβοφιλική διάθεση. Τα πρώτα θρομβωτικά επεισόδια εμφανίζονται σε μέση

ηλικία τα 38,1 έτη εμφανίζοντας απόκλιση περίπου 10 έτη από τα δεδομένα της βιβλιογραφίας (μέση ηλικία 29.9 έτη). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα, αλλά υπήρχε υπεροχή του πρωτού θρομβωτικού επεισοδίου στην ετεροζυγωτία S/βMA (75%>25%). Η αντίστοιχη αναγωγή στα 26 θρομβωτικά επεισόδια που εμφάνισαν οι ασθενείς σε διάρκεια των 25 ετών, ενισχύει την προηγούμενη παρατήρηση (23/26 - 88,5%> 3/26-11,5%).

Συγκριτικά με μεγάλες αναδρομικές βιβλιογραφικές μελέτες αποδείχθηκε ότι η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής και συγκεκριμένα η δόση της, εμφανίζουν στατιστική σημαντικότητα τόσο σε μονοπαραγοντικές (p-value:0,000 και οι 2) όσο και στα διάφορα πολυπαραγοντικά μοντέλα (p-value:0,000 και p-value:0,001 αντίστοιχα). Πιθανά η συσχέτιση αυτή να μην είναι απόλυτα αντικειμενική καθώς όσοι έκαναν θρόμβωση σίγουρα έλαβαν αντιπηκτική αγωγή και κατά πλειοψηφία θεραπευτική δόση. Αυτό που όμως πρέπει να σημειωθεί είναι ότι, οι 7 (58,3%) έλαβαν αντιπηκτική δόση μετά το πρώτο επεισόδιο και δεν έκαναν υποτροπή και από τους 5 που έκαναν περισσότερα από ένα επεισόδια, οι 4 είχαν και συμπαρομαρτούντα νοσήματα που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν θρόμβωση (ακόμα και στο πρώτο επεισόδιο). Ενισχύοντας το γεγονός αυτό και 5 ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή συστηματικά λόγω συμπαρομαρτούντων νοσημάτων, δεν εμφάνισαν κανένα επεισόδιο θρόμβωσης.

Η υποτροπή της ΦΘΕ ήταν για 1 ασθενή εντός 5ετίας και για 2 εντός 10ετίας, με την παρατήρηση αυτή να μην είναι συναφή με την βιβλιογραφία όπου περιγράφεται ότι η εμφάνιση υποτροπών είναι πιο συχνή στην 5ετία.

Άξιο αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι ενώ η ηλικία του ασθενούς βρέθηκε στατιστικά σημαντική με τη θρόμβωση, υπαινίσσοντας την αύξηση του ποσοστού της θρόμβωσης με την αύξηση της ηλικίας, η παρατήρηση αυτή είναι πλασματική. Εξετάζοντας μόνο τον υποπληθυσμό που εμφάνισε θρόμβωση (n=12) αποδεικνύεται ότι η θρόμβωση εμφανίζεται πιο συχνά στις νεαρότερες ηλικίες (20-39 έτη, 58,3%) και μειώνεται προοδευτικά με την ηλικία. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία όπου φαίνεται ο συνδυασμός θρόμβωσης και ΔΚΝ να έχει τροπισμό για μικρότερες ηλικίες από ότι έχει στον

γενικό πληθυσμό. Επίσης, η ανάλυση ηλικίας-θρόμβωσης δεν ισχύει καθώς έχει σαν προϋπόθεση την ύπαρξη θρόμβωσης.

Επιπρόσθετα, αντιφατικό καθίσταται το γεγονός ότι ενώ η συσχέτιση της μετάγγισης με τη θρόμβωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, όταν μελετήθηκε το είδος της μετάγγισης με τη θρόμβωση, η τιμή του p-value ήταν 0,018 ($<0,05$). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι από τη μελέτη της μετάγγισης με τη θρόμβωση προέκυψαν ότι οι 7/23 (30,4%) που μεταγγίζονται συστηματικά έκαναν θρόμβωση και ότι 5/23 (21,7%) που δεν μεταγγίζονταν εμφάνισαν συνάμα θρόμβωση. Τα ποσοστά αυτά δεν είναι στατιστικά σημαντικά καθώς τόσο το μέγεθος τους όσο και η απόκλιση τους δεν είναι αρκετά για να αναπαράγουν στατιστική σημαντικότητα. Αντίθετα, όταν έγινε ανάλυση της θρόμβωσης με το είδος της μετάγγισης, στο οποίο εμπεριέχονται οι 23 ασθενείς που μεταγγίζονται, ανακύπτει στατιστικά σημαντική η ταυτόχρονη παρουσία των ακόλουθων γεγονότων: α) ότι η αφαιμαξομετάγγιση (15/23) έχει το ίδιο αποτέλεσμα στη θρόμβωση (7/15 που κάνουν αφαιμαξομεταγγίσεις είχαν θρόμβωση έναντι των 8/15 που δεν είχαν θρόμβωση), β) όλοι οι ασθενείς που έκαναν συστηματικά κανονικές μεταγγίσεις, δεν είχαν θρόμβωση. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να συσχετίσουν: α) την αφαιμαξομετάγγιση με τον σχηματισμό θρόμβωσης και β) την κανονική μετάγγιση με την προστασία από τη θρόμβωση. Όμως, για την επαλήθευση αυτών των υποθέσεων απαιτούνται πιο μεγάλες μελέτες.

Τέλος, παράγοντες όπως η χειρουργική σπληνεκτομή και η ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά διαφορά σε αντίθεση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, γεγονός που θα μπορούσε να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος.

4.3 Χαρακτηριστικά του υποπληθυσμού που εμφάνισε ≥ 1 θρόμβωση

Οι 5 (41,7%) εμφάνισαν περισσότερα του ενός επεισόδια σε χρονικό διάστημα που απείχε από λίγους μήνες το νωρίτερο μέχρι 17 χρόνια το αργότερο. Η 1^η υποτροπή ΦΘΕ εμφανίστηκε εντός 5 ετίας στον 1 ασθενή ενώ στους 2 εντός 10 ετίας, αποτέλεσμα που δεν συμβαδίζει με τη βιβλιογραφία. Ενώ το σύνολο αυτό είναι αρκετά μικρό για τη διενέργεια συμπερασμάτων με στατιστικές

μεθόδους αξίζει να τονιστεί η υπεροχή του γονότυπου της διπλής ετεροζυγωτίας S/βMA και η εμφάνιση και των πολλαπλών επεισοδίων σε ηλικία ≤ 45 (10 από τα 14 ετερόχρονα θρομβωτικά επεισόδια).

4.4 Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη είναι αναδρομικού τύπου παρατήρησης με δεδομένα από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών. Ένας σημαντικός περιορισμός καθίσταται ο αριθμός των ασθενών με το μικρό μέγεθος του δείγματος να ήταν πιθανά η αιτία μη ανάδειξης στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων σε πολλές από τις μεταβλητές που μελετήθηκαν και βιβλιογραφικά έχουν επιβεβαιώσει τη σημαντικότητα τους. Σε δεύτερο βαθμό, κρίσιμη φάνηκε η απουσία άλλων γονοτύπων της νόσου με σημαντική αντιπροσώπευση. Επιπλέον, οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν σχετικά με τα συνοδά νοσήματα των ασθενών, σε κάποιες περιπτώσεις ήταν το αποτέλεσμα ερμηνείας της θεραπευτικής αγωγής που λάμβαναν και υπάρχει περιθώριο λάθους. Σε αντιπαράθεση, σε λίγους ασθενείς δεν ήταν γνωστή η αιτία χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής από το ιστορικό.

Σε μεταβλητές όπως η λειτουργική ασπληνία δεν υπήρχε σε όλους τους ασθενείς απεικονιστικός έλεγχος κοντά στο επεισόδιο της θρόμβωσης, οπότε η ερμηνεία έγινε με βάση την αναγραφόμενη κλινική εικόνα, τον αριθμό αιμοπεταλίων καθώς και την τελευταία υπερηχογραφική μελέτη (ανεξάρτητα χρονολογίας). Αντίστοιχα για το γεγονός συνύπαρξης της ΠΕ και της ΕΒΦΘ που έχει εξεταστεί από διάφορες μελέτες δεν υπήρχε απεικονιστικός έλεγχος που να τεκμηριώνει το θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα. Ταυτόχρονα, στους 10 από τους 12 ασθενείς με θρόμβωση δεν αναφέρεται αν πραγματοποιήθηκε και έλεγχος για κληρονομική θρομβοφιλία.

Ακόμα, ένας περιορισμός ήταν η ημερομηνία της σπληνεκτομής, για την οποία δεν ήταν γνωστό αν είχε προηγηθεί ή είχε ακολουθήσει το θρομβωτικό επεισόδιο. Τέλος, δεν είναι γνωστό αν οι ασθενείς εμφάνιζαν πλήρη ή σχετική συμμόρφωση με τη θεραπεία τους.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Η θρόμβωση αποτελεί σημαντική συνιστώσα της παθογένειας της δρεπανοκυτταρικής νόσου, ανεξαρτήτως γονοτύπου. Αντίστοιχα, όμως και η ίδια η νόσος μέσω των διαφόρων κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διαθέτει, ενισχύει τη θρομβογένεση.

Εξετάζοντας ένα μικρό δείγμα ασθενών προκύπτει ότι ο επιπολασμός της νόσου παραμένει υψηλός και ότι οι θρομβωτικές επιπλοκές εμφανίζονται σε νεότερους ασθενείς και σε διάφορες ανατομικές θέσεις. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αν και μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕ και την εμφάνιση νέων θρομβωτικών επεισοδίων δεν τον εκμηδενίζει, ούτε άρει τους προπηκτικούς μηχανισμούς.

Δεδομένου των προαναφερθέντων, κρίνεται απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των δρεπανοκυτταρικών ασθενών και η συμμόρφωση τους στη θεραπεία. Χρήσιμη καθίσταται και η δημιουργία προβλεπτικών τεστ και αλγορίθμων προσαρμοσμένων σε διάφορες παραμέτρους του πληθυσμού με τη νόσο, για να αξιολογηθούν οι ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guyton AC, Hall JE. Ιατρική φυσιολογία. 12η Έκδοση. Αττική. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ. 2013. σελίδες 379-381, 416
2. Ηλιόπουλος Γ. Φυσιολογία και Φυσιοπαθολογία του Αίματος και των Αιμοποιητικών οργάνων. 3η Έκδοση. Αθήνα. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. 1999. σελίδες 156-162, 165-167, 259-264
3. Βαρελάς Χ. Μελέτη της ενεργοποίησης του συμπληρώματος σε ενήλικες ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Θεσσαλονίκη. 2023-2024. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 4864. σελίδες 15-16, 22-42, 73-74
4. Cuker A, Altman JK, Gerds AT et al. ASH-SAP. 8η Έκδοση. 2022. σελίδες 171-179
5. Από την ιστοσελίδα <https://microbenotes.com/hemoglobin/>
6. Steinberg MH, DeBaun MR, Tirnauer JS. Pathophysiology of sickle cell disease. Uptodate. 2024. Literature review current through: Oct 2024
7. Λαδής Β. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Αθήνα. Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις. 2022. σελίδες 96-122.
8. CDC Division of Blood Disorders and Public Health Genomics. What You Should Know About Sickle Cell Disease. 2024. fact sheets
9. Voskaridou E, Kattamis A, Fragodimitri C, et al. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. Ann Hematol. 2019;98(1):55-66. Published 2019 Jan doi:10.1007/s00277-018-3493-4
10. Azalea M Thomson AM, McHugh TA, Oron AP et al (aka 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 VOLUME 10, ISSUE 8. E585-E599. doi:10.1016/S2352-3026(23)00118-7
11. Onimo G, Smarzo G. HbS-Sicilian (δβ)0-Thalassemia: A Rare Variant of Sickle Cell, Rep Hematol. 2017: 9265396. doi: 10.1155/2017/9265396
12. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. Annu Rev Pathol. 2019;14:263-292. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838

13. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle Cell Disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010. Published 2018 Mar 15. doi:10.1038/nrdp.2018.10
14. Odièvre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, et al. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res*. 2011;134(4):532-7. Published 2011 Oct
15. Galamba N. On the Nonaggregation of Normal Adult Hemoglobin and the Aggregation of Sickle Cell Hemoglobin. *J Phys Chem B*. 2019 19;123(50):10735-10745. Published 2019 Dec 19 doi:10.1021/acs.jpcc.9b09727
16. Zhang D, Xu C, Manwaniet D, et al. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016;127:801-809. doi: 10.1182/blood-2015-09-618538,
17. Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, et al. Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1972; 287(17):846-9. doi:10.1056/NEJM197210262871703
18. Song J, Thomas CC. Pathology of Sickle Cell Disease. *Ann Intern Med*. 1971 Volume 75, Number 5
19. Kaul DK, Fabry ME, Nagel RL. Microvascular sites and characteristics of sickle cell adhesion to vascular endothelium in shear flow conditions: pathophysiological implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86(9):3356-60. doi:10.1073/pnas.86.9.3356
20. Lipowsky HH, Sheikh NU, Katz DM. Intravital microscopy of capillary hemodynamics in sickle cell disease. *J Clin Invest* 1987;80(1):117–127. Published 1987 Jul. doi:10.1172/JCI113036
21. Rodgers GP, Schechter AN, Noguchi CT, et al. Periodic microcirculatory flow in patients with sickle-cell disease. *N Engl J Med* 1984; 311(24):1534-8. Published 1984 Dec 13. doi:10.1056/NEJM198412133112403
22. Embury SH, Mohandas N, Paszty C, et al. In vivo blood flow abnormalities in the transgenic knockout sickle cell mouse. *J Clin Invest* 1999;103(6):915-20. Published 1999 Mar. doi: 10.1172/JCI5977
23. Hines PC, Zen Q, Burney SN, et al. Novel epinephrine and cyclic AMP-mediated activation of BCAM/Lu-dependent sickle (SS) RBC adhesion. *Blood*. 2003;101(8):3281. Published 2003 Apr 15. doi: 10.1182/blood-2001-12-0289

24. Zennadi R, Hines PC, De Castro LM, et al. Epinephrine acts through erythroid signaling pathways to activate sickle cell adhesion to endothelium via LW- α v β 3 interactions. *Blood*. 2004;104(12):3774. Published 2004 Dec 1. doi: 10.1182/blood-2004-01-0042
25. Zennadi R, Moeller BJ, Whalen EJ, et al. Epinephrine-induced activation of LW-mediated sickle cell adhesion and vaso-occlusion in vivo. *Blood*. 2007;110(7):2708. Published 2007 Oct 1. doi:10.1182/blood-2006-11-056101
26. Kato GJ, Martyr S, Blackwelder WC, et al. Levels of soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with sickle cell disease are associated with pulmonary hypertension, organ dysfunction, and mortality. *Br J Haematol*. 2005;130(6):943-53. Published 2005 Sep doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05701.x.
27. Setty B.N, Stuart MJ. 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.
28. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26(1):74-84. Published 1999 Jan doi:10.1046/j.1440-1681.1999.02992.x.
29. Phelan M, Perrine SP, Brauer M, et al. Sickle erythrocytes, after sickling, regulate the expression of the endothelin-1 gene and protein in human endothelial cells in culture. *J Clin Invest*. 1995;96(2):1145-51. Published 1995 Aug. doi:10.1172/JCI118102
30. Patel N, Gonsalves CS, Malik P, et al. Placenta growth factor augments endothelin-1 and endothelin-B receptor expression via hypoxia-inducible factor-1 α . *Blood*. 2008;112(3):856-65. Published 2008 Aug 1. doi: 10.1182/blood-2007-12-130567.
31. Werdehoff SG, Moore RB, Hoff CJ, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in sickle cell anemia: relationships to oxygen saturation and left ventricular hypertrophy. *Am J Hematol*. 1998;58(3):195-9. Published 1998 Jul. doi:10.1002/(sici)1096-8652(199807)58:3<195::aid-ajh6>3.0.co;2-m.
32. Graido-Gonzalez E, Doherty JC, Bergreen EW, et al. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute

- vaso-occlusive sickle crisis. *Blood*. 1998;92(7):2551. Published 1998 Oct 1
33. Hammerman SI, Kourembanas S, Conca TJ, et al. Endothelin-1 production during the acute chest syndrome in sickle cell disease *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):280-5. Published 1997 Jul. doi:10.1164/ajrccm.156.1.9611085.
 34. Koehl B, Nivoit P, El Nemer W, Lenoir O, et al. The endothelin B receptor plays a crucial role in the adhesion of neutrophils to the endothelium in sickle cell disease. *Haematologica*. 2017;102(7):1161. Published 2017 Jul, doi:10.3324/haematol.2016.156869
 35. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2017;127(3):750-760. Published 2017 Mar 1. doi:10.1172/JCI89741
 36. Franceschi LD, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(3):226-36. Published 2011 Apr. doi:10.1055/s-0031-1273087
 37. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44. Published 1994 Jun 9. doi:10.1056/NEJM199406093302303
 38. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors, *Blood*. 1998;91(1):288-94. Published 1998 Jan 1
 39. Chien S, Usami S, Skalak R. Blood flow in small tubes. In: *Handbook of Physiology*, Renkin EM, Michel CC, Geiger SR (Eds),
 40. Wagner MC, Eckman JR, Wick. Sickle cell adhesion depends on hemodynamics and endothelial activation. *J Lab Clin Med*. 2004;144(5):260-7; discussion 227-8. Published 2004 Nov. doi:10.1016/j.lab.2004.08.004
 41. Zennadi R, Chien A, Xu K, Batchvarova M, et al. Sickle red cells induce adhesion of lymphocytes and monocytes to endothelium. *Blood*. 2008;112(8):3474–3483. Published 2008 Jul 29. doi:10.1182/blood-2008-01-134346

42. Lum AF, Wun T, Staunton D, et al. Inflammatory potential of neutrophils detected in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2004;76(2):126-33. Published 2004 Jun. doi:10.1002/ajh.20059.
43. Brown MD, Wick TM, Eckman JR. Activation of vascular endothelial cell adhesion molecule expression by sickle blood cells. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001;20(1):47-72
44. Finnegan EM, Turhan A, Golan DE, et al. Adherent leukocytes capture sickle erythrocytes in an in vitro flow model of vaso-occlusion. *Am J Hematol.* 2007;82(4):266-75. Published 2007 Apr. doi:10.1002/ajh.20819
45. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, et al. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(5):3047-51. Published 2002 Mar 5. doi:10.1073/pnas.052522799
46. Liu Y, Jing F, Yi W, Mendelson A, et al. HO-1hi patrolling monocytes protect against vaso-occlusion in sickle cell disease, *Blood.* 2018;131(14):1600-1610. Published 2018 Apr 5. doi:10.1182/blood-2017-12-819870
47. Schmalzer EA, Lee JO, Brown AK, et al. Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implications for transfusion. *Transfusion.* 1987;27(3):228-33. Published 1987 May-Jun. doi:10.1046/j.1537-2995.1987.27387235626.x.
48. Rother RP, Bell L., Hillmen P, et al. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA.* 2005;293(13):1653-62. Published 2005 Apr 6. doi:10.1001/jama.293.13.1653.
49. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21(1):37-47. Published 2007 Jan. doi:10.1016/j.blre.2006.07.001.
50. Gladwin MT, Kato GJ. Hemolysis-associated hypercoagulability in sickle cell disease: the plot (and blood) thickens! *Haematologica.* 2008 Jan;93(1):1-3. Published 2008 Jan. doi:10.3324/haematol.12318
51. Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao-Sa DS, et al. Characterization of Heme as Activator of Toll-like Receptor 4. *J Biol Chem.*

- 2007;282(28):20221-9. Published 2007 Jul 13.
doi:10.1074/jbc.M610737200.
52. Conran N, De Paula EV. Thromboinflammatory mechanisms in sickle cell disease - challenging the hemostatic balance. *Haematologica*. 2020;105(10):2380-2390. Published 2020 Oct 1.
doi.org/10.3324/haematol.2019.239343
53. Colledge NR, Walker BR, Raiston SH. Davidson's Γενικές αρχές και Κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 21η έκδοση, 4η ελληνική έκδοση, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. 2014 σελίδες 961-963
54. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, et al. Sickle Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(2):20. Published 2019 May 7. doi:10.3390/ijns5020020
55. Kasberg A. Hypercoagulation During Sickle Cell Disease. 2021.
<https://diapharma.com/news-and-events/hypercoagulation-during-sickle-cell-disease/#:~:text=Due%20to%20the%20hypercoagulable%20state,in%20the%20pathogenesis%20of%20SCD>.
56. Hoffbrand AV, Moss PAH, Βασική Αιματολογία. 6η έκδοση. Αττική. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ. 2014. σελίδες 96-102
57. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N. Engl. J. Med*. 2017;376(16):1561-1573. Published 2017 Apr.
doi:10.1056/NEJMra1510865.
58. Araujo AN. Acute splenic sequestration in children with sickle cell anemia. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2009 Jul-Aug;85(4):373; doi:10.2223/JPED.1920
59. Boussiou M, Loukopoulos D, Christakis J, et al. The origin of the sickle mutation in Greece; evidence from beta S globin gene cluster polymorphisms. *Hemoglobin*. 1991;15(6):459-467.
doi:10.3109/03630269109027893.
60. Choremis C, Zannos L. Microdrepanocytic Disease in Greece', *Blood*. 1957;12(5):454-460 Published 1957 May.
doi.org/10.1182/blood.V12.5.454.454
61. Vichinsky EP, DeBaun MR, Tirnauer JS. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease Uptodate. 2024. Literature review current through 2024 Oct, Last updated 2024 Sept 3.

62. Kato GJ. Sick cells and sickle trait in thrombosis. *Blood*. 2019;133(23):2463. Published 2019 Apr 11. doi:10.1182/blood.2019000694
63. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 2011;118(1):19-27. Published 2011 Jul 7. doi:10.1182/blood-2011-03-325258
64. Ρούσας Ν. Διαφάνειες από το μάθημα 'Διάγνωση Εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης Αλγόριθμος διερεύνησης ασθενούς μεταπτυχιακού «Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή». 2023.
65. Μοσχούρης Ι, Παπαδάκη ΜΓ. ελληνική ακτινολογία. τρίμηνη έκδοση της ελληνικής ακτινολογικής εταιρείας. Τόμος 44, Αθήνα, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ. 2013. σελίδες 223-234.
66. Lip GYH, Hull DH, Li H. Overview of the treatment of proximal and distal lower extremity deep vein thrombosis (DVT). *Uptodate*. 2024. Literature review current through: Oct 2024. Last updated 2024 Oct 14.
67. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta-thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability *Br J Haematol*. 2007;139(1):3-13. Published 2007 Oct doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06740.x
68. Scarpato B, Rachel Strykowski R, Lawrence R, et al Risk factors for Venous Thromboembolism and clinical outcomes in adults with sickle cell disease. *Thromb Update*. 2022;6. Published 2022 Mar. doi:10.1016/j.tru.2022.100101
69. Lizarralde-Iragorri MA, Shet AS. Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology, *Int J Mol Sci*. 2020 Jul;21(15):5279. Published 2020 Jul 25. doi:10.3390/ijms21155279
70. Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2661-71 Published 2012 Jul. doi:10.1172/JCI61303
71. Hebbel RP, Key NS. Microparticles in sickle cell anaemia: Promise and pitfalls. *British Journal of Haematology*. 2016;174(1):16-29. Published 2016 Jul. doi:10.1111/bjh.14112
72. Shet AS, Aras O, Gupta K, et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood*.

- 2003;102(7):2678-83. Published 2003 Oct 1. doi:10.1182/blood-2003-03-0693
73. Van Beers EJ, Schaap MC, Berckmans RJ, et al. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica*. 2009;94(11):1513-9. Published 2009 Nov doi:10.3324/haematol.2009.008938
 74. 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;102(3):1087-96. Published 2003 Aug 1;102(3):1087-96. doi:10.1182/blood-2002-07-2135
 75. 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;85(1):41-5. Published 2010 Jan. doi:10.1002/ajh.21582
 76. 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;104(3):840-6. Published 2004 Aug 1. doi:10.1182/blood-2003-10-3719
 77. Bezeaud A, Venisse L, Helley D, 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;117(2):409-13. Published 2002 May. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03445.x
 78. Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(10):2322-8. Published 2000 Oct. doi:10.1161/01.atv.20.10.2322
 79. Rothmeier A.S., Ruf W. Protease-activated receptor 2 signaling in inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):133-49. Published 2012 Jan. *Semin Immunopathol* doi:10.1007/s00281-011-0289-1
 80. Sparkenbaugh EM, 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;123(11):1747-56. Published 2014 Mar 13. doi:10.1182/blood-2013-08-523936
81. Setty BN, Betal SG, Zhang J, et al. Heme induces endothelial tissue factor expression: Potential role in hemostatic activation in patients with hemolytic anemia. *J Thromb Haemost*. 2008;6(12):2202-9. Published 2008 Dec. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03177.x
 82. Kenny MW, George AJ, Stuart J. Platelet hyperactivity in sickle-cell disease: a consequence of hyposplenism. *J Clin Pathol*. 1980;33(7):622–625. Published 1980 Jul. doi:10.1136/jcp.33.7.622
 83. Ruf W. FXa takes center stage in vascular inflammation. *Blood*. 2014;123(11):1630-1. Published 2014 Mar 13;123(11):1630-1. doi:10.1182/blood-2014-02-553081
 84. Segawa K, Nagata S. An apoptotic 'eat me' signal: Phosphatidylserine exposure. *Trends Cell Biol* 2015;25(11):639-50. Published 2015 Nov. doi:10.1016/j.tcb.2015.08.003. Epub 2015 Oct 1
 85. Connor J, Pak CC, Schroit AJ. Exposure of phosphatidylserine in the outer leaflet of human red blood cells. Relationship to cell density, cell age and clearance by mononuclear cells. *J Biol Chem*. 1994;269:2339-2345
 86. Sparkenbaugh EM, Chantrathamachart P, Wang S, et al. Excess of heme induces tissue factor-dependent activation of coagulation in mice. *Haematologica*. 2015;100(3):308-14. Published 2015 Mar. doi:MR10.3324/haematol.2014.114728
 87. Belcher JD, 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;123(3):377-90. Published 2014 Jan 16. doi:10.1182/blood-2013-04-495887
 88. 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;127(12):1317-29. Published 2013 Mar 26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130179
 89. Rehani TMK, Belcher JD, Vercellotti GM, et al. Heme potently stimulates tissue factor expression by peripheral blood monocytes: A novel mechanism for thrombosis in intravascular hemolytic diseases. *Blood*.

- 2013;122:2215. Published 2013 Nov 15.
doi:10.1182/blood.V122.21.2215.2215
90. Ataga KI, Orringer EP Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. *Am J Med.* 2003;115(9):721-8. Published 2003 Dec 15.
doi:10.1016/j.amjmed.2003.07.011
 91. Zwaal RF, Schroit AJ Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood.* 1997 Feb 15;89(4):1121-32.
 92. Bitbol M., Devaux P.F. Measurement of outward translocation of phospholipids across human erythrocyte membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(18):6783-7. Published 1988 Sep
doi:10.1073/pnas.85.18.6783
 93. Hankins HM, Baldrige RD, Xu P, et al. Role of Flippases, Scramblases and Transfer Proteins in Phosphatidylserine Subcellular Distribution. *Traffic.* 2015. 16: 35-47. Published 2015 Jan. doi:10.1111/tra.12233
 94. Schroit AJ, Tanaka Y, Madsen J, et al. The recognition of red blood cells by macrophages: role of phosphatidylserine and possible implications of membrane phospholipid asymmetry. *Biol Cell* 1984;51(2):227–38. 117.
doi:10.1111/j.1768-322x.1984.tb00303
 95. Fox JE, Austin CD, Boyles JK, et al. Role of the membrane skeleton in preventing the shedding of procoagulant-rich microvesicles from the platelet plasma membrane. *J Cell Biol* 1990;111(2):483–93 118. Published 1990 Aug. doi:10.1083/jcb.111.2.483
 96. Diaz C, Schroit AJ. Role of translocases in the generation of phosphatidylserine asymmetry. *J Membr Biol* 1996;151(1):1–9. 119.
Published 1996 May;151(1):1-9. doi:10.1007/s002329900051
 97. Connor J, Pak CH, Zwaal RF, et al. Bidirectional transbilayer movement of phospholipid analogs in human red blood cells Evidence for an ATP-dependent and protein mediated process. *J Biol Chem* 1992;267(27): 19412–7.
 98. Beleznyay Z, Zachowski A, Devaux PF, et al. ATP-dependent aminophospholipid translocation in erythrocyte vesicles: stoichiometry of transport. *Biochemistry* 1993;32(12):3146–52. 122. Published 1993 Mar.
doi:10.1021/bi00063a029

99. Zwaal RF, Comfurius P, Bevers EM. Mechanism and function of changes in membrane phospholipid asymmetry in platelets and erythrocytes. *Biochem Soc Trans* 1993;21(2):248–53. 123. *Biochem Soc Trans*. Published 1993 May. doi:10.1042/bst0210248
100. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;162(1):3-14. Published 2013 Jul. doi:10.1111/bjh.12336
101. Kelton JG, Warkentin TE, Hayward CP, et al. Calpain activity in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with platelet microparticles. *Blood* 1992;80(9):2246–51. Published 1992 Nov 1
102. Shaw AE, Mihelich MN, Whitted JE, et al. Revised mechanism of hydroxyurea-induced cell cycle arrest and an improved alternative. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(42):e2404470121. Published 2024 Oct 7. doi:10.1073/pnas.2404470121
103. Brunetta DM, De Santis GC, Silva-Pinto AC, 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. doi:10.1159/000362148
104. 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. Published 2014 Jan 24. doi:10.1371/journal.pone.008724
105. Van Der Meijden PE, Van Schilfgaarde M, et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J Thromb Haemost* 2012;10:1355–62. Published 2012 Jul. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04758.x.
106. Lang F, Qadri SM. Mechanisms and significance of eryptosis, the suicidal death of erythrocytes. *Blood Purif*. 2012;33(1-3):125-30. doi: 10.1159/000334163
107. Solovey A, Gui L, Key NS, et al. Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(9):1899-904. Published 1998 May 1. doi: 10.1172/JCI1932

108. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5. Published 2004 Mar 5. doi:10.1126/science.1092385
109. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: Why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(8):577-82. Published 2007 Aug. doi:10.1038/nrmicro1710
110. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*. 2007;176(2):231-41. 149. Published 2007 Jan 15. doi:10.1083/jcb.200606027
111. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: A predominant role of histones. *PLoS One*. 2012;7(2): e32366 doi:10.1371/journal.pone.0032366
112. Chen G, Zhang D, Fuchs TA, et al. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood* 2014;123(24):3818-27. Published 2014 Jun 12.. doi:10.1182/blood-2013-10-529982
113. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15(6):623-5. 2009 Published Jun. doi:10.1038/nm.1959.
114. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880-5. Published 2010 Sep 7. doi:10.1073/pnas.1005743107
115. Chekkal M, Rahal MCA, Moulasseroun K, et al. Increased level of factor VIII and physiological inhibitors of coagulation in patients with sickle cell disease. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(2):235-8. Published 2017 Jun. doi:10.1007/s12288-016-0701
116. Noubouossie D, Lê PQ, 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(Suppl 2):710
117. 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;8(10):e78801. Published 2013 Oct 25; doi:10.1371/journal.pone.0078801
118. Nsiri B, Gritli N, Bayoudh F, et al. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in 55 homozygous sickle cell disease. Hematol Cell Ther. 1996; 38:279–84. Published 1996 Jul doi:10.1007/s00282-996-0279-2.
 119. Babiker MA, Ashong EF, Bahakim H, et al. Coagulation changes in sickle cell disease in early childhood. Acta Haematol. 1987; 77:156–60 doi:10.1159/000205981.
 120. Zhou Z, Han H, Cruz MA, et al. Haemoglobin blocks von Willebrand factor proteolysis by ADAMTS13: a mechanism associated with sickle cell disease. Thromb Haemost. 2009; 101:1070–7. Published 2009 Jun
 121. Leslie J, Langer D, Serjeant GR, et al. Coagulation changes during the steady state in homozygous sickle-cell disease in Jamaica. Br J Haematol. 1975; 30:159–66. Published 1975 Jun. doi:10.1111/j.1365-2141.1975.tb00530.x.
 122. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. J Thromb Haemost. 2005 ;3(8):1590-6. Published 2005 Aug. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01373.x.
 123. Byrnes JR, 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;126(16):1940-8. Published 2015 Oct 15. doi:10.1182/blood-2015-06-652263.
 124. Averett RD, Norton DG, Fan NK, et al. Computational imaging analysis of fibrin matrices with the inclusion of erythrocytes from homozygous SS blood reveals agglomerated and amorphous structures. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(1):43-51. Published 2017 Jan. doi:10.1007/s11239-016-1426-4
 125. 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;133(23):2529-2541. Published 2019 Jun 6. doi: 10.1182/blood.2019000424
 126. Sparkenbaugh EM, Henderson MW, Miller-Awe M, et al. Factor XII contributes to thrombotic complications and vaso-occlusion in sickle cell

- disease. *Blood*. 2023;141(15):1871-1883. Published 2023 Apr 13. doi:10.1182/blood.2022017074
127. Srisuwananukorn A, Raslan R 1, Zhang X, et al. Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease. *Blood Adv*. 2020;4(9):1978-1986. Published 2020 May 12. doi:10.1182/bloodadvances.2019001384
 128. Schnog JJ, Kremer Hovinga JA, Krieg S, et al. CURAMA Study Group. ADAMTS13 activity in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2006;81(7):492-8. Published 2006 Jul. doi:10.1002/ajh.20653
 129. Krishnan S, Siegel J, Pullen G, 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 doi:10.1016/j.thromres.2007.12.004
 130. Novelli EM, Kato GJ, Hildesheim ME, et al. Thrombospondin-1 inhibits ADAMTS13 activity in sickle cell disease. *Haematologica*. 2013;98(11):e132-4. Published 2013 Nov. doi:10.3324/haematol.2013.092635
 131. Buchanan GR, Holtkamp CA. Evidence against enhanced platelet activity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 1983;54(4):595-603. Published 1983 Aug. doi:10.1111/j.1365-2141.1983.tb02139.x
 132. Naik RP, Streiff MB, Sophie Lanzkron S, Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. doi: 10.1159/000334163
 133. Butenas S, Branda RF, van't Veer C, et al. Platelets and phospholipids in tissue factor-initiated thrombin generation. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(2):660-7. Published 2001 Aug.
 134. Wright JG, Malia R, Cooper P, et al. Protein C and protein S in homozygous sickle cell disease: Does hepatic dysfunction contribute to low levels? *British Journal of Haematology*. 1997;98(3):627-31. Published 1997 Sep. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.2663083.x.
 135. Lane PA, O'Connell JL, Marlar RA. Erythrocyte membrane vesicles and irreversibly sickled cells bind protein S. *Am J Hematol*. 1994 Dec;47(4):295-300. Published 1994 Dec. doi:10.1002/ajh.2830470409

136. Sackey D, Dei-Adomakoh Y, Olayemi E. Enhanced Hypercoagulability in Sick Cell Anaemia Patients with Chronic Leg Ulcers. *Adv Hematol*. 2020;2020:5157031. Published 2020 Nov 22. doi:10.1155/2020/5157031
137. Stuart MJ, Setty BN. Hemostatic alterations in sickle cell disease: Relationships to disease pathophysiology. *Pediatric Pathology & Molecular Medicine*. 2001;20(1):27-46. Published 2001 Jan-Feb.
138. McDonald JF, Shah AM, Schwalbe RA, 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;36(17):5120-7. Published 1997 Apr 29. doi:10.1021/bi9626160
139. Webb JH, Blom AM, 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. Published 2002 Sep 1. doi:10.4049/jimmunol.169.5.2580
140. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C: biased for translation. *Blood*. 2015;125(19):2898-907. Published 2015 May 7doi:10.1182/blood-2015-02-355974
141. Gavins FNE, Russell J, Senchenkova EL, et al. Mechanisms of enhanced thrombus formation in cerebral microvessels of mice expressing hemoglobin-S. *Blood*. 2011;117(15):4125-33. Published 2011 Apr 14. doi:10.1182/blood-2010-08-301366
142. Chen J, Hobbs WE, Le J, et al. The rate of hemolysis in sickle cell disease correlates with the quantity of active von Willebrand factor in the plasma. *Blood*. 2011; 117:3680–3. Published 2010 Feb 7. doi: 10.1182/blood-2010-08-302539
143. 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;182(3):448-451. Published 2018 Aug. doi:10.1111/bjh.14810
144. Tomer A, Harker LA, Kasey S, et al. Thrombogenesis in sickle cell disease. *The J Lab Clin Med*. 2001 Jun;137(6):398-407. Published 2001 Jun .doi:10.1067/mlc.2001.115450

145. Mohammed AN. Hemostatic Alteration in Sickle Cell Disease Pathophysiology of the Hypercoagulable State KKUJHS. 2021;6(1):p 1-5, Published 2021 Jan–Jun. doi:10.4103/KKUJHS.KKUJHS_7_21
146. 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;98(11):1677-1684. Published 2023 Nov. doi:10.1002/ajh.27045.
147. Ataga KI, Brittain JE, Desai P, et al. Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease. *PLoS One.* 2012;7(1):e29786 doi:10.1371/journal.pone.0029786
148. Yu TT, Nelson J, Streiff MB, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Adults with Hemoglobin SC or S β + thalassemia Genotypes. *Thromb Res.* 2016;141:35-8. Published 2016 May. doi:10.1016/j.thromres.2016.03.003.
149. Shet AS, Ted Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease *Blood.* 2018;132(17):1761–1769. Published 2018 May 15. doi:10.1182/blood-2018-03-822593
150. Francis RB. Platelets, coagulation, and fibrinolysis in sickle cell disease: their possible role in vascular occlusion. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1991;2(2):341-53. Published 1991Apr. doi:10.1097/00001721-199104000-00018
151. Westwick J, Watson-Williams EJ, Krishnamurthi S, et al. Platelet activation during steady state sickle cell disease. *J Med.* 1983;14:17–36
152. Lee SP, Ataga KI, Orringer EP, Phillips DR, et al. Biologically active CD40 ligand is elevated in sickle cell anemia: Potential role for platelet-mediated inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(7):1626-31. Published 2006 Jul. doi:10.1161/01.ATV.0000220374.00602.a2
153. Wun T., Brunson A. Sickle cell disease: an inherited thrombophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):640-647 Published 2016 Dec 2. doi:10.1182/asheducation-2016.1.640
154. Green D, Scott JP. Is sickle cell crisis a thrombotic event? *Am J Hematol.* 1986;23(4):317-21. Published 1986 Dec. doi:10.1002/ajh.2830230403
155. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, et al. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the

- blood. *Blood*. 2016;127(1):149-59. Published 2016 Jan 7. doi:10.1182/blood-2015-05-647560
156. Strauss HMD, Rollins MR, Weisel JW, et al. Clot contraction-mediated erythrocyte packing is significantly altered in sickle cell disease. *Blood*. 2015;126:215. Published 2015 Dec 3. doi:10.1182/BLOOD.V126.23.215.215
 157. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, et al. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123(10):1596-603. Published 2014 Mar 6. doi:10.1182/blood-2013-08-523860.
 158. Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. 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. Published 2016 Jul. doi:10.1016/j.blre.2015.12.003
 159. Stein PD, 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. Published 2006 Oct. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.015
 160. Novelli E.M., Huynh C., et al. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):760-6. Published 2012 May. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04697.x.
 161. Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL. Clinical Outcomes Associated With Sickle Cell Trait: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):619-627. Published 2018 Nov 6 doi:10.7326/M18-1161
 162. Ziyadah MS, Mansory EM, Alahwal HM, et al. Predisposing Factors and Incidence of Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with Sickle Cell Disease. *J Clin Med*. 2023;12(20):6498. Published 2023 Oct 12. doi:10.3390/jcm12206498.
 163. Al-Gahtani FH. Thromboembolic Events among Patients with Sickle Cell Disease: Risk Factors and Prevalence in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia. *J Hematol Thrombo Dis* 2016;4:5. Published 2016 Oct 5. doi:10.4172/2329-8790.1000254
 164. Lawrence RC, Khan SL, Gupta V, et al. Patients with Sickle Cell Disease and Venous Thromboembolism Experience Increased Frequency of

- Vasoocclusive Events. *Blood* 2019;134. Published 2019 Nov 13. doi:10.1182/blood-2019-122199
165. Gardner K, Douiri A, Drasar E, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016;128(10):1436-8. Published 2016 Sep 8 doi:10.1182/blood-2016-05-71691
 166. Kumar GG,, Sarkar PD, Manyal R, et al. Sickle Cell Disease: Assessment of Hemostasis Parameters in Steady-State Patients at Tertiary Care Hospital, Indore, India .*BBRJ* 2022;6(1):81-85. Published 2022 Mar. doi:10.4103/bbrj.bbrj_162_21
 167. Osei SK , Long GW , Sharrak A, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with sickle cell disease undergoing noncardiovascular surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(3):543-552. Published 2023 May. doi:10.1016/j.jvsv.2022.11.004
 168. Costa VM, Viana MB, Aguiar RA. Pregnancy in patients with sickle cell disease: maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(6):685-9. Published 2015 Apr. doi:10.3109/14767058.2014.928855
 169. Brunson A , Keegan T, Mahajan A, et al. High incidence of venous thromboembolism recurrence in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2019;94(8):862-870. Published 2019 Aug. doi:10.1002/ajh.25508
 170. Naik RP, M B Streiff MB, Haywood C. Venous Thromboembolism Incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost*. 2014;12(12):2010-6. Published 2014 Dec. doi:10.1111/jth.12744
 171. Noubouossie D, Key NS. Sickle cell disease and venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium. *Thromb Res*. 2015; 135:S1, S46–8. Published 2015 Feb. doi:10.1016/S0049-3848(15)50442-8.
 172. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, et al. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*. 2001;357(9269):1656-9. Published May 26. doi:10.1016/s0140-6736(00)04821-2

173. Adams RJ, Kutlar A, McKie V, et al. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 1994;45(4):279-82. Published 1994 Apr. doi:10.1002/ajh.2830450402
174. Sebastiani P, Ramoni MF, Nolan V, et al. Genetic dissection and prognostic modeling of overt stroke in sickle cell anemia. *Nat Genet.* 2005;37(4):435-40. Published 2005 Apr. doi:10.1038/ng1533
175. 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;326(9):605-10. Published 1992 Feb 27. doi:10.1056/NEJM199202273260905
176. 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;9(1):45-52. Published 1978 Jan-Feb doi:10.1161/01.str.9.1.45
177. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC, 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. Published 2012 May 17. doi:10.1182/blood-2011-02-272682.
178. Quinn C.T. Breakthrough: new guidance for silent cerebral ischemia and infarction in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):438-43. Published 2014 Dec 5. doi:10.1182/asheducation-2014.1.438.
179. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, et al. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology.* 2001;56(8):1109-11. Published 2001 Apr 24. doi:10.1212/wnl.56.8.1109.
180. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, 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. Published 2000 Jun 22. doi:10.1056/NEJM200006223422502
181. Mancini E.A., Culbertson 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;123(2):359-65. Published 2003 Oct. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04594.x.

182. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):886-95. Published 2004 Feb 26. doi:10.1056/NEJMoa035477
183. 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. Published 2006 Jul. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06110.x.
184. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25):D42-50. Published 2013 Dec 24. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032
185. Adedeji MO, Cespedes J, Abidi N, et al. Pulmonary thrombotic arteriopathy in patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(11):1436-41. Published 2011 Nov 1. doi:10.1164/rccm.201105-0783OC.
186. Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol*. 2002 Oct;33(10):1037-43. Published 2002 Oct. doi:10.1053/hupa.2002.128059.
187. Ataga KI, Moore CG, Hillery CA, et al. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica*. 2008;93(1):20-6. Published 2008 Jan. doi:10.3324/haematol.11763.
188. Villagra J, Shiva S, Hunter LA, 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. Published 2007 Sep 15. doi:10.1182/blood-2006-12-061697.
189. 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;2(22):3198-3225. Published 2018 Nov 27 Erratum in: *Blood Adv*. 2023 May 9;7(9):1671. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954

190. 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. Published 2018 Nov. doi:10.1182/blood-2018-99-119716