

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Τριάντα χρόνια αιμόσταση

Σ. ΑΡΩΝΗ-ΒΟΥΡΝΑ

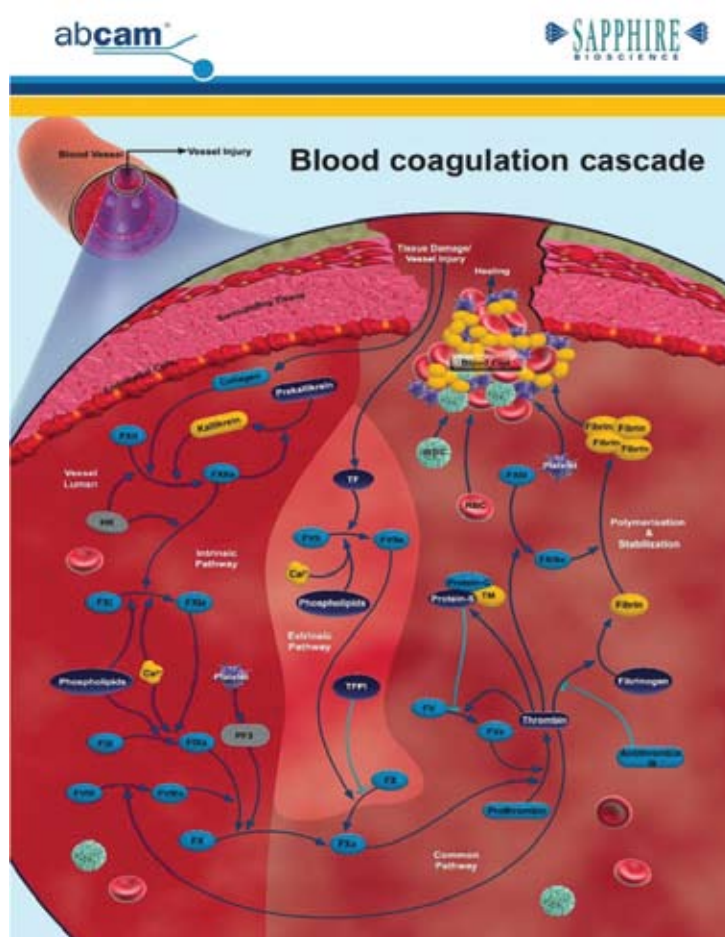
Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Χρούσο για την τιμή που μου έκανε να ξαναβρεθώ σ' ένα χώρο που μου ήταν οικείος από τα χρόνια που ήμουν στέλεχος της Πανεπιστημιακής – Αιμόστασης ιδρύθηκε το 1975 στα πλαίσια της Α' παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου της Αθήνας. Αυτονομήθηκε το 1985 με την ένταξή του στο ΕΣΥ, όπως και πολλά άλλα ειδικά τμήματα της Κλινικής, και η ομιλούσα πήρε τη διεύθυνση το 1988. Ο δεσμός όμως, με την Πανεπιστημιακή και με τους συναδέλφους που ξεκινήσαμε μαζί, αλλά και τους συναδέλφους που πέρασαν μετά ή και έμειναν στην Πανεπιστημιακή, ποτέ δεν έσπασε. Πάντα ένοιωθα η θυγατέρα που παντρεύτηκε και απλά άλλαξε σπίτι.

Το 1972, όταν ξεκινούσα τη μετεκπαίδευσή μου στο κέντρο Αιμορροφιλίας της Οξφόρδης, η αιμόσταση ήταν στα σπάργανα. Τότε το Κέντρο της Οξφόρδης ήταν η «Μέκκα της αιμορροφιλίας». Το Κέντρο είχε καταγεγραμμένους 1000 ασθενείς. Εκείνη την εποχή, τα Κέντρα αιμορροφιλίας της Αγγλίας δεν ξεπερνούσαν τα 10 και ιδρύονταν σε μεγάλες πόλεις, που συγκέντρωναν μεγάλο αριθμό ασθενών. Σήμερα υπάρχουν περισσότερα από 25 κέντρα, τα 10 είναι "comprehensive care centers" και τα υπόλοιπα "treating centers". Τα πρώτα κάνουν διάγνωση, θεραπεία, παρακολούθηση των αιμορροφιλικών και της οικογένειας από team ειδικών, προσφέρουν γενετικές συμβουλές και προγεννητική διάγνωση της αιμορροφιλίας. Τα δεύτερα προσφέρουν μόνο θεραπεία και όταν χρειασθεί παραπέμπουν τον ασθενή στο πλησιέστερο Comprehensive Care Center.

Τότε, ασθενείς κατέφθαναν από όλα τα σημεία της Αγγλίας, αλλά και του Κόσμου, γιατί το κέντρο είχε γίνει γνωστό από τρεις κολοσσούς της αιμόστασης, τον καθηγητή Roger Macfarlane, τη Rosemary Biggs την Ethel Bidwell και τον καθηγητή της ορθοπαιδικής Roger Duthie, που πρώτος τόλμησε να κάνει μεγάλα διορθωτικά χειρουργεία σε αιμορροφιλικούς στο Nuffield Orthopedic Hospital της Οξφόρδης, σε συνεργασία πάντα με το Oxford

Haemophilia Center. Ο Roger Macfarlane πρώτος διαπίστωσε ότι το δηλητήριο της οχιάς πήζει το αίμα του αιμορροφιλικού. Η σημαντικότερη, όμως συμβολή του Roger Macfarlane στην αιμόσταση ήταν η περιγραφή του συστήματος του καταρράκτη, το 1964. Η Rosemary Biggs, μια σπουδαία, σεμνή, αλλά και απελευθερωμένη μοναχική γυναίκα (εκείνη την εποχή τόλμησε να υιοθετήσει παιδί, ανύπαντρη ούσα), επινόησε την ιδέα της συγκέντρωσης των αιμορροφιλικών σε κέντρα αιμορροφιλίας για να αντιμετωπίζονται από ειδικούς και να μην "κακοποιούνται" θεραπευτικά. Ακόμη, επινόησε τη δοκιμασία προσδιορισμού του παράγοντα VIII (II stage FVIII assay, κι έτσι διαχωρίστηκε η αιμορροφιλία A από τη B) και του παράγοντα IX (II stage FIX assay), το Prothrombin generation test, το Thrombin generation test, και το «inhibitors test». Το σύστημα του καταρράκτη πήρε πολλές μορφές από το 1972 και μετά. Στους πλασματικούς παράγοντες της πήξης προστέθηκαν οι φυσικοί ανασταλτές [AT, PC, PS, TF plasma inhibitor (TFPI), a2MG, Heparin cofactor II, PAFI], στοιχεία που απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο των αγγείων (TF, vWF, TM) και στοιχεία της ινωδόλυσης (Plg, tPA, PAI, a2-antiplasmin). Τα μακροφάγα και οι κυτταροκίνες πήραν θέση στο δαιδαλώδες σύστημα, και τα αιμοπετάλια φάνηκε πως παίζουν κεντρικό ρόλο, δεδομένου ότι η όλη διεργασία της αιμόστασης λαμβάνει χώρα στην επιφάνειά τους. Επιπλέον μάθαμε πως η ενεργοποίηση του συστήματος γίνεται από την εξωγενή και όχι από την ενδογενή οδό. Βέβαια, προϋπόθεση για να ενεργοποιηθούν τα συστήματα της πήξης είναι τραυματισμός του αγγείου. Ο θρόμβος όμως έγινε, η ροή του αίματος έξω από το αγγείο σταμάτησε και η συνέχεια του ενδοθηλίου των αγγείων αποκαταστάθηκε. Η ενεργοποίηση των συστημάτων πρέπει να αναχαιτισθεί και να λυθεί ο θρόμβος, για να μην παρακωλύει τη ροή του αίματος μέσα στα αγγεία. Την πρώτη διεργασία αναλαμβάνουν οι φυσικοί ανασταλτές και τη δεύτερη ο ινωδολυτικός μηχανισμός (Σχήμα 1).

Στις αρχές της δεκαετίας του '70, όλες οι κληρο-



ΣΧΗΜΑ 1. Συστήματα πήξης.

νομικές διαταραχές μπορούσαν να διαγνωσθούν με τα αντίστοιχα tests. Οι inhibitors έναντι του FVIII ή FIX προσδιοριζόταν με ένα χρονοβόρο test, που είχε 5 ώρες χρόνο επώασης και βασίζονταν στο II stage FVIII assay των Biggs και Douglas. Στα κέντρα αιμορροφιλίας της Αμερικής, οι αιμοστασιολόγοι χρησιμοποιούσαν ένα απλούστερο, λιγότερο χρονοβόρο και φθηνότερο test, που βασιζόταν στο I stage FVIII assay και είχε χρόνο επώασης μία ώρα. Προοδευτικά, όλοι ενστερνίσθηκαν την εύκολη οδό, για να δίνονται τα αποτελέσματα πιο γρήγορα. Την ίδια εποχή, στο Κέντρο αιμορροφιλίας της Οξφόρδης, η Bidwell έβαζε τα θεμέλια της εθνικής βιομηχανίας παραγωγών αίματος, BPL (British Plasma Fractionation Laboratories), με την παραγωγή του Βρετανικού κρυοκαθιζήματος σε λυοφιλοποιημένη μορφή. Οι εμπορεύσιμοι συμπυκνωμένοι παράγοντες χρησιμοποιούνταν επικουρικά στα μεγάλα χειρουργεία. Βέβαια, το πλάσμα ως θεραπευτικό μέσο προκαλούσε αλλεργικές αντιδράσεις και κυρίως δεν προσέφερε υψηλά αιμοστατικά επίπεδα του πα-

ράγοντα που λείπει, και ως εκ τούτου η αναπηρία ήταν ο κανόνας και ο θάνατος από μη ελεγχόμενη αιμορραγία ερχόταν πολύ νωρίς, πριν τα 20 χρόνια. Η εισαγωγή των συμπυκνωμένων παραγόντων στη θεραπεία των αιμορροφιλικών έδωσε ελπίδες για καλύτερη ποιότητα ζωής, αφού τα προγράμματα θεραπείας στο σπίτι έγιναν τρόπος ζωής για τους αιμορροφιλικούς στο Δυτικό κόσμο. Το προσδόκιμο επιβίωσης αυξήθηκε, όμως ο θάνατος ήλθε μέσω των συμπυκνωμένων παραγόντων, με τη μορφή του AIDS και της ηπατίτιδας C. Πολλοί αιμορροφιλικοί κατέληξαν χωρίς ή με θεραπεία. Το AIDS ήταν μια κατάρα, που όμοια της δεν πιστεύω να έχουν βιώσει γιατροί στην ιστορία της ιατρικής. Μία θεραπεία ζωής προέκυψε θεραπεία θανάτου. Γιατροί και ασθενείς πάθαμε κατάθλιψη...

Στην Ελλάδα, "pioneers" στο χώρο της αιμορροφιλίας των ενηλίκων ήταν ο Καθηγητής Ιπποκράτης Τζεβρένης, η Τιτίκα Μανδαλάκη και ο Ζαχαρίας Σινάκος. Ο Ι. Τζεβρένης, πρώτος γιατρός αιμορροφιλίας στη χώρα μας, εισήγαγε το φρέσκο κατεψυγμένο

πλάσμα (fresh frozen plasma) στη θεραπεία των αιμορροφιλικών στη δεκαετία του '60. Το έφτιαχνε στην αιμοδοσία του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου της Αθήνας, όπου τότε προσέτρεχαν όλοι οι αιμορροφιλικοί. Ως χώρα, καθυστερήσαμε να χρησιμοποιήσουμε τους συμπυκνωμένους παράγοντες στη θεραπεία των αιμορροφιλικών, αλλά δεν αποφύγαμε το AIDS! Μόλις το 1980, οι παράγοντες ήταν διαθέσιμοι στα κέντρα και χρεώνονταν στα ταμεία των ασθενών. Πρώτα διαπιστώθηκε η μόλυνση των αιμορροφιλικών με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ευτυχώς, το εμβόλιο έναντι του HBV κυκλοφόρησε γρήγορα και όλα τα παιδιά εμβολιάζονταν για τον ιό αυτό, «άμα τη διαγνώσει» της αιμορροφιλίας. Το 1985, η διαθεσιμότητα του kit για τον προσδιορισμό των αντισωμάτων έναντι του HIV αποκάλυψε την πρώτη τραγωδία. Η μέτρηση του ιικού φορτίου προστέθηκε στον έλεγχο, αργότερα. Στις αρχές της δεκαετίας του '90, ο έλεγχος για τα αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C και αργότερα του HCV/RNA απεκάλυψαν τη δεύτερη τραγωδία. Πάνω από τους μισούς αιμορροφιλικούς, που θεραπεύονταν με τους συμπυκνωμένους παράγοντες, είχαν μολυνθεί με τον HIV και σχεδόν όλοι με τον HCV. Έτσι στη λίστα των συνεργατών στα «τμήματα αιμορροφιλικών» προστέθηκε ο λοιμωξιολόγος και ο ηπατολόγος. Ευτυχώς, η ολοένα ανανεούμενη θεραπεία μετέτρεψε το AIDS σε χρόνια νόσημα και η διπλή θεραπεία για την ηπατίτιδα C αρνητικοποίησε το ιικό φορτίο στην πλειονότητα των αιμορροφιλικών.

Με αφορμή τη μολυσματικότητα των κλασικών συμπυκνωμένων παραγόντων, οι φαρμακευτικές εταιρείες αναγκάστηκαν να θεσπίσουν τον υποχρεωτικό έλεγχο των αιμοδοτών για τους γνωστούς ιούς, και να εφαρμόσουν ποικίλες μεθόδους για την απομάκρυνση και αδρανικοποίηση των ιών στα προϊόντα προερχόμενα από το πλάσμα (plasma derived products). Στόχος ήταν το ασφαλέστερο, καθαρότερο πλην όμως και αποτελεσματικό προϊόν. Στις αρχές της δεκαετίας του '90, κυκλοφόρησαν οι ανασυνδυασμένοι παράγοντες 1ης γενιάς και ακολούθησαν οι 2ης και 3ης γενιάς. Η αφαίρεση της αλβουμίνης από τους ανασυνδυασμένους παράγοντες 3ης γενιάς μείωσε έως και εξαφάνισε το θεωρητικό κίνδυνο αιματογενούς μεταβίβασης ιών, παθογόνων βακτηριδίων, πρωτοζώων ή άλλων βλαπτικών παραγόντων. Σήμερα, όλα τα κυκλοφορούντα προϊόντα, πλάσματικά ή ανασυνδυασμένα, είναι «θεωρητικά» εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά. Σε πρακτικό επίπεδο μετά το 1985, δε διαπιστώσαμε καμία μόλυνση με τους γνωστούς ιούς. Πρόσφατα, όμως, στο

site της WFH ανακοινώθηκε η πρώτη περίπτωση αιμορροφιλικού, 72 χρόνων, στον οποίο μεταθανάτως ανιχνεύθηκε το prion της nvCJD (new variant Creutzfeldt Jacob Disease). Ο αιμορροφιλικός πέθανε από άλλη αιτία και δεν εκδήλωσε ποτέ συμπτώματα της νόσου. Ωστόσο, στο ιστορικό του αναφέρεται βρώση Αγγλικού κρέατος και έκθεση σε Βρετανικό συμπυκνωμένο πλάσματικό παράγοντα VIII. Ένας από τους αιμοδότες της δεξαμενής του πλάσματος, που χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή της συγκεκριμένης παρτίδας, πέθανε από nvCJD!

Αυτή τη στιγμή, η πιο σημαντική παρενέργεια των rFVIII προϊόντων είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης ανασταλτών έναντι του FVIII (FVIII inhibitors), οι οποίοι εξουδετερώνουν την πηξιογόνο δραστηριότητα του εγγεόμενου παράγοντα και τον καθιστούν αναποτελεσματικό. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, 1/3 των αιμορροφιλικών με βαριά αιμορροφιλία A (FVIII <1 u/dl), που θεραπεύονται με ανασυνδυασμένους παράγοντες, αναπτύσσουν αντισώματα έναντι του παράγοντα FVIII. Η επίπτωση των ανασταλτών στα παιδιά με βαριά αιμορροφιλία B (FIX <1 u/dl) είναι μικρότερη (3%), πλην όμως η θεραπεία τους είναι προβληματική, γιατί τα παιδιά παρουσιάζουν βαριές αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

Η παθογένεια της ανάπτυξης ανασταλτών είναι πολυπαραγοντική, φαίνεται πως συμμετέχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. «Είναι οι ανασυνδυασμένοι παράγοντες περισσότερο ανοσογόνοι από τους πλάσματικούς;». Διεθνείς πολυκεντρικές συγκριτικές μελέτες θα δώσουν απάντηση εις το εγγύς μέλλον. Πάντως, η έναρξη προφυλακτικής θεραπείας, νωρίς στη ζωή ενός βρέφους με βαριά αιμορροφιλία A, λέγεται πως μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανασταλτών.

Στις Δυτικές χώρες, η θεραπεία των αιμορροφιλικών παιδιών γίνεται επί αιμορραγίας (on demand) ή προφυλακτικά. Στην πρώτη περίπτωση, ο παράγοντας εγχέεται με τα πρώτα σημάδια αίμαθρου. Βέβαια, αιμορραγίες διακυβεύουσες τη ζωή του παιδιού μπορούν να ελεγχθούν με θεραπεία «επί ανάγκης» και η αρθροπάθεια μπορεί να ελαχιστοποιηθεί, ωστόσο, η προφυλακτική θεραπεία (προληπτική έγχυση του παράγοντα), παρεμποδίζει την εκδήλωση της αιμορραγίας και την επακόλουθη βλάβη της άρθρωσης, απόρροια επαναλαμβανόμενων αιμορραγιών στην ίδια άρθρωση. Η προφυλακτική θεραπεία συνιστάται ως θεραπεία εκλογής από τους οργανισμούς WHO, WFH, MASAC και National Haemophilia Foundation των ΗΠΑ. Η προφυλακτική θεραπεία στόχο έχει τη μετατροπή της βαριάς

αιμορροφιλίας (επίπεδα FVIII/FIX: <1 u/dl) σε μέσης βαρύτητας (επίπεδα FVIII/FIX: $>1-5$ u/dl). Η Nilsson IM, μια εμπνευσμένη και δραστήρια γυναίκα, πρώτη χρησιμοποίησε την προφυλακτική θεραπεία σε Σουηδούς αιμορροφιλικούς, νωρίς τη δεκαετία του '70. Διαχρονικά, τα θεραπευτικά σχήματα άλλαζαν για να καταλήξουν στις 3 φορές την εβδομάδα για την αιμορροφιλία Α και 2 φορές την εβδομάδα για την αιμορροφιλία Β.

Η προφύλαξη έχει πολλαπλά ευεργετήματα για το παιδί και την οικογένειά του: λιγότερες επισκέψεις στο κέντρο, λιγότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο, ενίσχυση του μυοσκελετικού συστήματος, του ψυχισμού του παιδιού, βελτίωση της εικόνας του εαυτού του, κοινωνικοποίηση και αύξηση των δραστηριοτήτων του, βελτίωση της επίδοσης του στο σχολείο και επίτευξη Ακαδημαϊκών στόχων. Όλα αυτά μεταφράζονται σε καλύτερη ποιότητα ζωής. Ασφαλώς, η έναρξη προφύλαξης στη βρεφική ηλικία προϋποθέτει εύκολη πρόσβαση φλεβών για την ενδοφλέβια έγχυση του παράγοντα, αλλιώτικα, η εμφύτευση κεντρικών καθετήρων με τα γνωστά μειονεκτήματά τους αποτελεί μονόδρομο. Το κόστος της προφύλαξης είναι απαγορευτικό για οικονομίες φτωχών χωρών, γιατί είναι τριπλάσιο της on demand θεραπείας (ένα φιαλίδιο παράγοντα των 1000 μονάδων στοιχίζει περί τα 1000€). Εύλογα, λοιπόν, μόνον 1% των παιδιών με βαριά αιμορροφιλία Α παγκοσμίως, απολαμβάνουν τα ευεργετήματα της προφυλακτικής θεραπείας. Άλλωστε, στις αναπτυσσόμενες χώρες, 75% των ατόμων με αιμορροφιλία δεν έχουν πρόσβαση ούτε σε θεραπεία με πλάσματικούς παράγοντες.

Στο κέντρο αιμορροφιλίας του Αγία Σοφία, η προφύλαξη ξεκίνησε δειλά-δειλά πριν 19 χρόνια ως "δευτεροπαθής προφύλαξη" σε παιδιά που έκαναν περί τις 8-10 θεραπευτικές συνεδρίες το μήνα (η "πρωτοπαθής προφύλαξη" αρχίζει «άμα τη διαγνώσει» ή με το πρώτο αίμαρθρο). Το σκεπτικό ήταν ότι, αν τα ταμεία αντιδρούσαν για το υψηλό κόστος, θα είχαμε τη δικαιολογία ότι έτσι κι' αλλιώς, τα συγκεκριμένα παιδιά "κατανάλωναν υπερβολικά" ("heavy consumers"). Τα αποτελέσματά της «όψιμης προφύλαξης» ήταν θεαματικά. Ο αριθμός των αιμάρθρων μειώθηκε δραματικά και η κινητικότητα των παιδιών βελτιώθηκε, ιδιαίτερα των παιδιών Αλβανικής καταγωγής, που είχαν βαριά αιμορροφιλία και σοβαρά κινητικά προβλήματα. Ο απεικονιστικός έλεγχος των αρθρώσεων με MRI, στα πλαίσια της διατριβής της κ. Περγάντου, ανέδειξε την αρθροπάθεια ακόμη και στα παιδιά που

φαίνονταν «φυσιολογικά»: 55.5% των παιδιών είχαν μηδενικό κλινικό score, ενώ με το MRI μόνον 29.5% είχαν φυσιολογικές αρθρώσεις κι ας έπαιρναν όψιμη προφύλαξη. Η διαπίστωση αυτή επέβαλε την έναρξη της προφυλακτικής θεραπείας από 7ετίας, με «αναπροσαρμοζόμενες δόσεις» (Escalating doses), νωρίς στη ζωή ενός παιδιού, για να προληφθεί η αρθροπάθεια. Η προφύλαξη αρχίζει με τα πρώτα αιμορραγικά επεισόδια με μία δόση εβδομαδιαίως, και προοδευτική αύξηση των δόσεων, ανάλογα με την κλινική έκφραση της αιμορροφιλίας. Έτσι αποφεύγεται η εμφύτευση κεντρικών καθετήρων. Η MRI, παρότι δαπανηρή εξέταση, μπήκε στη ρουτίνα ελέγχου της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας.

Στην αντιμετώπιση των ανασταλτών επικράτησαν οι εξής πρακτικές: θεραπεία ανοσοανοχής (Immune Tolerance Therapy, ITT) με υψηλές δόσεις παράγοντα σε διάφορα σχήματα ή θεραπεία της κάθε αιμορραγίας με by-passing agents: Novo Seven (rFVIIa, NovoNordisk) ή Feiba (activated prothrombin complex, Baxter). Οι τελευταίοι διασφαλίζουν αιμόσταση παρακάμπτοντας τον FVIII, αλλά δεν εκριζώνουν τον ανασταλτή. Η ITT εξαφανίζει τον ανασταλτή σε 70% των περιπτώσεων και επιτρέπει την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας.

Οι προσπάθειες, που γίνονται τώρα, σε ερευνητικό επίπεδο στοχεύουν σε περίσσια διαθεσιμότητας ασφαλέστερων και μακροβιότερων ανασυνδυασμένων προϊόντων, που θα καλύψουν τις ανάγκες των αιμορροφιλικών σε παγκόσμιο επίπεδο με χαμηλότερο κόστος. Νέες θεραπευτικές πρακτικές για άτομα με inhibitors δοκιμάζονται, όπως ο rFVIIa με μεγαλύτερη αιμοστατική δραστηριότητα και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Επίσης, δοκιμάζεται ο νέος χοίρειος FVIII που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA, χωρίς το B-domain του γονιδίου του FVIII. Οι κλινικές μελέτες της γονιδιακής θεραπείας δεν έχουν αποδώσει στον άνθρωπο και μελετώνται άλλες προσεγγίσεις.

Σε επίπεδο ανίχνευσης γυναικών-φορέων αιμορροφιλίας και προγεννητικής διάγνωσης αιμορροφιλίας περάσαμε από διάφορες φάσεις: προσδιορισμό της βιολογικής (FVIII:C) και ανοσολογικής δραστηριότητας του παράγοντα (FVIII:Ag, vWFAg) σε εμβρυικό δείγμα αίματος, και στη συνέχεια αναζήτηση πολυμορφισμών, Intron 1 ή 22 Inversion, και τελευταία διερεύνηση της αλληλουχίας (sequencing) των αμινοξέων του γονιδίου του FVIII/FIX σε δείγμα τροφοβλάστης, περί την 10-12^η εβδομάδα κύησης και ανίχνευση της μετάλλαξης. Από το 1984, ως τμήμα ακολουθούσαμε τις εφαρμοζόμενες τεχνικές στις ανεπτυγμένες χώρες

και βοηθήσαμε, διαχρονικά, αρκετές οικογένειες να αποκτήσουν ένα μη αιμορροφιλικό αγόρι.

Στη νόσο von Willebrand (vWD), μια νόσο συχνή στο γενικό πληθυσμό (1%), οι εξελίξεις ακολουθούσαν σε διαγνωστικό και θεραπευτικό επίπεδο αυτές της αιμορροφιλίας με κάποια καθυστέρηση. Ο προσδιορισμός του vWF και του vWFAg έκανε δυνατό το διαχωρισμό της vWD από την αιμορροφιλία A και την ταξινόμηση σε 3 κύριους τύπους και πολλούς υποτύπους. Η βαριά vWD είναι η πλέον προβληματική από τους 3 κύριους τύπους της νόσου. Θεραπευτικά, στη βαριά μορφή της νόσου, όπου όλες οι δραστηριότητες του FVIII είναι ιδιαίτερα μειωμένες ή και ανύπαρκτες, χρησιμοποιούνται σκευάσματα του FVIII που είναι πλούσια σε vWF ή και αμιγή σκευάσματα συμπυκνωμένου πλάσματικού vWF. Σχεδόν σε όλες τις άλλες μορφές αποδίδει το DDAVP (παράγωγο της βασοπρεσίνης), το οποίο χορηγούμενο ενδοφλέβια ή υποδόρια, μεταφέρει τον FVIII και τον vWF από τον τόπο παραγωγής τους στην περιφέρεια.

Ανεπάρκεια FI, FII, FV, FVII, FXI, FXIII

Είναι σπάνιες διαταραχές που συνήθως, κληρονομούνται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα. Κατά κανόνα, διαγιγνώσκονται αργά κατά την παιδική ηλικία ή σε προεγχειρητικό έλεγχο. Ο ρόλος του FXII είναι αμφίβολος, συσχετίζεται μάλλον με θρομβωτική προδιάθεση. Θεραπευτικά, κυκλοφορούν συμπυκνωμένα πλάσματικά παράγωγα για όλους τους παράγοντες, πλην του FV. Επί ανεπάρκειας του FVII χορηγείται ο rFVIIa.

Επίκτητες διαταραχές πλάσματικών παραγόντων

Συμβαίνουν στα πλαίσια πολλών παιδιατρικών νοσημάτων ή παθολογικών καταστάσεων.

- **Ηπατικά νοσήματα:** Ηπατική δυσπραγία οποιασδήποτε αιτιολογίας συνεπάγεται σύνθετες διαταραχές της αιμόστασης ($\downarrow$ I, FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII, $\uparrow$ ινωδολυτική δραστηριότητα, - $\uparrow$ D-Dimers-, $\downarrow$ PC, PS, AT, θρομβοπενία), δεδομένου ότι το ήπαρ είναι το εργαστήριο της αιμόστασης: όλοι οι πλάσματικοί παράγοντες πλην του FVIII συντίθενται στο ήπαρ. Ο FVIII παράγεται στο ΔΕΣ και είναι αυξημένος επί ηπατοκυτταρικής βλάβης.
- **Νεφρικά νοσήματα:** Η πρωτοπαθής αιμόσταση είναι ανεπαρκής λόγω διαταραχής της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Στην έναρξη του νεφρωσικού συνδρόμου επικρατεί υπερπηκτική κατάσταση που προάγει τη θρόμβωση.

- **Λοιμώξεις:** Ενεργοποίηση όλων των συστημάτων της πήξης και έκφραση άλλοτε άλλου βαθμού DIC.
- **Αυτοάνοσα νοσήματα:** Παρουσία LA (Lupus anticoagulant), ACA (anticardiolipine antibodies) ή και θρομβοπενία. Η νόσος Hashimoto συνδυάζεται με $\downarrow$ vWF.
- **Κακοήθειες:** Η ίδια η κακοήθεια ή και τα χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά συνοδεύονται από ποικίλες διαταραχές, χρόνιο ή και οξύ DIC.
- **Νοσήματα του συνδετικού ιστού:** Η αύξηση του vWF, και vWFAg παρατηρείται στην εγκατάσταση της νόσου και χρησιμοποιείται στην πορεία ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Κληρονομικές θρομβοπενίες

Τα χαρακτηριστικά, που πρέπει να εγείρουν στην υποψία της κληρονομικής θρομβοπενίας είναι τα εξής: μακροθρομβοπενία, μικροθρομβοπενία, ανοσολογικό έλλειμμα, ανωμαλίες σκελετού, πνευματική καθυστέρηση, καταρράκτης/κώφωση/αλφισμός, λειτουργική διαταραχή νεφρών ή καρδιάς. Οι ως άνω διαταραχές έχουν ποικίλο χαρακτήρα μεταβίβασης. Οι κληρονομικές θρομβοπενίες (TP) είναι οι εξής: Tarr syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, αμεγακαρυοκυταρική TP, Alport syndrome, Fanconi's anaemia, von Willebrand disease type II, Mediterranean TP, Bernard- Soulier syndrome, Sebastian anomaly, Fechtner syndrome, Trousseau syndrome και Chediak-Higashi syndrome.

Επίκτητες θρομβοπενίες

Ο μηχανισμός μπορεί να είναι διάφορος: μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων, αυξημένη κατανάλωση αιμοπεταλίων, υπερσπληνισμός ή συνδυασμός αυτών. Διήθηση του μυελού των οστών συνδυάζεται με το συγγενές νευροβλάστωμα, τη συγγενή λευχαιμία και το σύνδρομο Letterer-Siwe. Καταστάσεις, που συνοδεύονται από θρομβοπενία είναι: RDS, φωτοθεραπεία, HUS/TTP, σύνδρομο υπεργλοιοπενίας, μεταβολικά νοσήματα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης εμβρύου, ΘΠ μετά αφαιμαξομετάγγιση, άνοσες θρομβοπενίες μικροβιακές/ιογενείς λοιμώξεις, λοιμώξεις από παράσιτα πρωτόζωα, DIC, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, σύνδρομο Kasabach-Merritt, σύνδρομο HELLP, σύνδρομο TORCH, εκλαμψία κύησης.

Νεογνική αυτοάνοση ΘΠ (Neonatal Autoimmune Thrombocytopenia, NATP)

Νεογνική Αυτοάνοση ΘΠ μπορεί να συμβεί, όταν

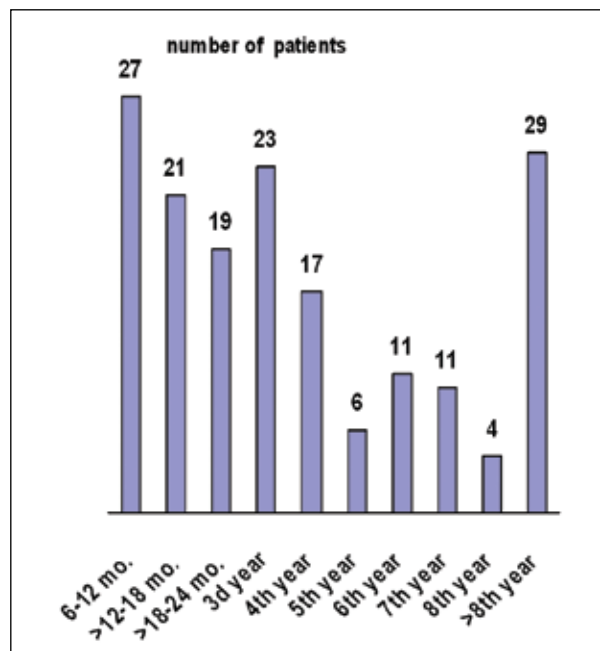
η μητέρα έχει αυτοάνοσο νόσημα όπως ITP, SLE, σύνδρομο Evans, ή φαρμακευτική TP. Η μητέρα κατά κανόνα είναι θρομβοπενική (ΘΠ). Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα περνάνε στο έμβρυο μέσω της εμβρυομητρικής κυκλοφορίας και καταστρέφουν τα αιμοπετάλια του εμβρύου. Ενδεχομένως, η μητέρα να έχει φυσιολογικά αιμοπετάλια στις εξής περιπτώσεις: όταν είναι υπό αγωγή, έχει μπει σε ύφεση μετά σπληνεκτομή, ή έχει παλαιό ιστορικό ITP. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, η παραγωγή αιμοπεταλίων αντισταθμίζει την παραγωγή αντισωμάτων στη μητέρα, αλλά τα αντισώματα μπορεί να προκαλέσουν ΘΠ στο νεογνέντο.

Νεογνική αλλοάνοση ΘΠ (Neonatal Alloimmune TP, NAITP)

Η Νεογνική ισοάνοση ΘΠ είναι αποτέλεσμα ασυμβατότητας αιμοπεταλιακών αντιγόνων μεταξύ μητέρας και πατέρα, όταν το έμβρυο παίρνει το γονότυπο του πατέρα. Υπεύθυνα αντιγόνα είναι τα HPA1a, HPA5b, HLA. Η συχνότητα HPA1a(-) σε γυναίκες είναι 2.5%. Αν το έμβρυο είναι θετικό για το αντιγόνο προκαλεί την παραγωγή αντισωμάτων στην κυκλοφορία της μάνας, τα οποία περνούν τον πλακούντα και προκαλούν ΘΠ στο νεογνέντο. Κλινικώς εμφανής NAITP συμβαίνει σε 1:1500 γεννήσεις. Οι πιθανότητες NAITP για την πρώτη εγκυμοσύνη είναι 40-50%. Για κάθε επόμενη κύηση είναι 80-90%.

Άνοση θρομβοπενική πορφύρα (Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP)

Πρόκειται για κοινό καλόηθες, κατά κανόνα, αιματολογικό νόσημα της παιδικής ηλικίας. Οι θεραπευτικές πρακτικές, που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής: «μη θεραπεία», κορτικοστεροειδή σε ποικίλα δοσολογικά σχήματα, intravenous γ immunoglobulin (IVIG), και anti-D. Συγκριτική μελέτη των ως άνω θεραπευτικών πρακτικών απέδειξε πως η IVIG σε δόση 0.8g/kg για μία φορά υπερέρχει των άλλων θεραπειών, με εξαίρεση τις υψηλές δόσεις prednisone (4mg/kgX4 ημέρες), όσον αφορά στην άμεση αύξηση των αιμοπεταλίων σε αιμοστατικά επίπεδα. Στη συγκεκριμένη μελέτη η ενδοφλέβια anti-D είχε χορηγηθεί σε χαμηλές δόσεις. Πρόσφατα (2006), ωστόσο, αποδείχθηκε πως η ενδοφλέβια anti-D, σε δόση 75μg/kg, έχει εφάμιλλη αποτελεσματικότητα της IVIG σε δόση 0.8g/kg. Η anti-D δρα μέσω της φαγοκυττάρωσης του συμπλόκου ερυθροκύτταρο+anti-D και απελευθέρωσης των αιμοπεταλίων.



ΣΧΗΜΑ 2. Χρονική αποκατάσταση θρομβοπενίας σε παιδιά με χρόνια ITP

Τελευταία δοκιμάζονται φάρμακα, που διεγείρουν την παραγωγή των αιμοπεταλίων στο μυελό (AMG 531, Eltrombopag, AKR-501). Στην ανθεκτική χρόνια ITP, που δεν ανταποκρίνεται στα συνήθη θεραπευτικά μέσα, συνιστώνται: Rituximab, Vinca alkaloids, Azathioprine, Cyclophosphamide και σπληνεκτομή. Η σπληνεκτομή είναι αποδοτική σε >80% των παιδιών, ωστόσο δεν παύει να αποτελεί μια πρακτική ακρωτηριασμού, καθότι αφαιρείται ένα πολύτιμο όργανο. Επί πλέον, η διαχρονική παρακολούθηση 293 περιπτώσεων ITP στα χρόνια λειτουργίας του τμήματος μας απέδειξε πως μόνον 15% των παιδιών χρειάστηκαν τελικά σπληνεκτομή, δεδομένου ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών αυτοϊάθηκε σε κάποιο χρόνο, που κυμαινόταν >6 μήνες μέχρι και 20 χρόνια (σχήμα 2).

Κληρονομικές θρομβασθένειες

- Glanzman thrombasthenia: Οι ασθενείς παρουσιάζουν ποικίλη έκφραση της GPIIb-IIIa, γλυκοπρωτεΐνης της επιφάνειας των αιμοπεταλίων. Η συγκολλητικότητα με ADP, επινεφρίνη, και κολλαγόνο είναι παθολογική, ενώ η συγκολλητικότητα με ριστοσετίνη είναι φυσιολογική, καθότι ο vWF είναι φυσιολογικός.
- Bernard Soulier syndrome: Οι ασθενείς παρουσιάζουν ποικίλη έκφραση της GPIb-IX. Ο VIIIc και



ΕΙΚΟΝΑ 3. Ομαδική φωτογραφία των στελεχών της κλινικής με τον καθηγητή Ν. Ματσανιώτη.

ο vWF είναι φυσιολογικοί, η συγκολλητικότητα με ρινοσετίνη είναι παθολογική και τα αιμοπετάλια είναι χαρακτηριστικά γιγάντια. Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση αιμοπεταλίων από αιμοπεταλιαφαίρεση ή ενδοφλέβια χορήγηση rFVIIa.

- May-Hegglin anomaly: χαρακτηρίζεται μόνον από μεγάλα αιμοπετάλια.

Η κληρονομικότητα είναι διάφορη για τον κάθε τύπο θρομβασθένειας: υπολειπόμενος σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης για τις δύο πρώτες, επικρατών για την τρίτη.

- Εργαστηριακά ευρήματα: Το screening tests (αδρός έλεγχος) της αιμόστασης είναι κατά φύση, ο χρόνος ροής είναι παρατεταμένος, και τα tests συγκολλητικότητας (aggregation tests) είναι παθολογικά, ανάλογα με την κάθε περίπτωση.
- Storage pool disease; Η διαταραχή αφορά στα δ ή α σωμάτια.

Επίκτητες θρομβασθένειες

Είναι αναστρέψιμες καταστάσεις, που συμβαίνουν δευτερογενώς, μετά τη λήψη φαρμάκων, όπως αντιβιοτικά, αποσυμφορητικά, αντιϊσταμινικά, αντιρευματικά ή ινδομεθακίνη. Επίκτητη θρομβασθένεια μπορεί να επιπλέξει νεφρική ανεπάρκεια. Η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων διορθώνεται, μόνον με αιμοδιάλυση. Η θεραπεία είναι όπως επί κληρονομικών θρομβασθενειών.

Θρόμβωση

Η θρόμβωση είναι σπανιότερο σύμβαμα στα παιδιά

σε σχέση με τους ενήλικες, ωστόσο συμβαίνει πιο συχνά απ'ότι στο παρελθόν, αναγνωρίζεται από τους γιατρούς λόγω ευαισθητοποίησης και τεκμηριώνεται με ευαισθητα για την κάθε περίπτωση απεικονιστικά μέσα. «Φιλεί» τις ακραίες ηλικίες, νεογνά και εφήβους. Η θρόμβωση είναι πολυπαραγοντικό φαινόμενο, προκύπτει από την αλληλοεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η θρομβωτική προδιάθεση αυξάνει με την ηλικία. Επιτείνεται, όταν συνυπάρχει κάποιος προθρομβωτικός παράγοντας, και ενδεχομένως να εκφραστεί σε νεαρότερη ηλικία. Η πιθανότητα θρόμβωσης αυξάνεται έτι περαιτέρω, αν συνυπάρχει υποκείμενο νόσημα, όπως λευχαιμία, και αν δράσει επί πλέον κάποιος εκλυτικός παράγοντας, όπως καθετήρας.

- Κληρονομική θρομβοφιλία: Ως κληρονομική θρομβοφιλία χαρακτηρίζεται η γενετικά καθορισμένη προδιάθεση για θρομβοεμβολικά φαινόμενα, που χαρακτηριστικά εμφανίζονται πριν την ηλικία των 40-45 χρόνων. Οι κληρονομικοί προθρομβωτικοί παράγοντες είναι οι εξής: PC, PS, AT, HC, PZ, HRC, υψηλά επίπεδα του FII, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXI, χαμηλά επίπεδα του FXII, υποινωδόλυση λόγω ανεπάρκειας των Plg, του tPA ή αύξησης του PAI. Ο Factor V Leiden (FVL), η Prothrombin 20210A (FII20210A) και το MTHFR (ομοζυγώτicia-υπερομο-κυστιναιμία), καθώς και αυξημένα επίπεδα Lipoprotein α (Lpa) είναι γενετικά κληρονομούμενοι προθρομβωτικοί παράγοντες (PF). Η ομόζυγη κληρονομική ανεπάρκεια της PC και PS, εκφράζεται με κεραυνοβόλο πορφύρα σε νεογνά από τη γέννηση. Η παρουσία προθρομβωτικού παράγοντα συσχετίζεται με θρομβωτική προδιάθεση, αλλά δε συνεπάγεται οπωσδήποτε θρόμβωση. Περισσότεροι του ενός PF ή ομοζυγώτicia για κάποιον PF, όπως τον FVL, αυξάνει μέχρι και 80 φορές την πιθανότητα για θρόμβωση.
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα: Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (ACA), όπως το αντιπηκτικό του λύκου (LA), τα αντισώματα καρδιολιπίνης (ACA) και το anti-b2GPI είναι ισχυροί επίκτητοι προθρομβωτικοί παράγοντες. Επίκτητη ανεπάρκεια της PC, PS, και AT στα πλαίσια μηνιγγιτιδοκοκκικής σηψαιμίας συνεπάγεται θρόμβωση της μικροκυκλοφορίας των οργάνων, ισχαιμία και MOF (multiple organ failure), ενώ η θρόμβωση της μικροκυκλοφορίας του δέρματος καταλήγει σε νέκρωση του δέρματος.
- Αντιπηκτική αγωγή: Η αντιπηκτική αγωγή γίνεται πλέον με πιο σύγχρονα φάρμακα, όπως τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) οι

οποίες χορηγούνται υποδόρια και ρυθμίζονται περιοδικά με τον προσδιορισμό του anti-Xa49. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με Warfarin εξακολουθεί, να μην να έχει τις δυσκολίες της, ωστόσο, διευκολύνεται με την παρακολούθηση του INR στο σπίτι, με ειδικές συσκευές τα CoaguMed. Οι συσκευές παρουσιάζουν σχετικά καλή ευαισθησία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το γονιό, μετά από εκπαίδευση στο τμήμα και χρειάζονται για το test, μόνον μια σταγόνα αίματος από τη ράγα του δακτύλου.

- **Αντισυλληπτικά χάπια και κίνδυνος θρόμβωσης:** Τα αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν οιστρογόνα είναι θρομβογόνα, αλλά και η προσταγλανδίνη είναι δυνητικά θρομβογόνος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβωσης είναι 4.2 φορές μεγαλύτερος απ'ότι σε γυναίκα, που δεν παίρνει αντισυλληπτικά. Τα 3ης γενιάς αντισυλληπτικά έχουν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο για θρόμβωση απ'ό,τι τα 2ης γενιάς. Ο κίνδυνος για θρόμβωση υπάρχει ακόμη και όταν τα αντισυλληπτικά περιέχουν μικρές δόσεις οιστρογόνων. Αν συνυπάρχουν κληρονομικοί προθρομβωτικοί παράγοντες (AT, FVL etc), ο κίνδυνος είναι σημαντικά υψηλότερος.

ΝΕΟΓΝΟ: Το νεογνό έρχεται στον κόσμο με σύνθετο αιμοστατικό έλλειμμα που συνίσταται σε ανεπάρκεια των πλασματικών παραγόντων II, VII, IX, X, XI, XII, των παραγόντων επαφής (Contact factors), των φυσικών ανασταλτών και στοιχείων της ινωδολύσης (↓ Plg, ↓ tPA), ενώ οι παράγοντες I, V, VIII, XIII και τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά.

Η **αιμορραγική νόσος του νεογνού** διακρίνεται σε πρώιμη, κλασική, απώτερη και δευτεροπαθή.

- **Πρώιμη:** Νεογνά μητέρων που παίρνουν αντιεπιληπτικά ή αντιπηκτικά από του στόματος, που ανταγωνίζονται τη βιταμίνη K, άμα τη γεννήσει εκδηλώνουν αιμορραγική διάθεση από όλα τα συστήματα, λόγω ανεπάρκειας των βιταμινο-K-εξαρτώμενων παραγόντων II, VII, IX, X. Η θνησιμότητα είναι μεγάλη (10-50 %) και τα νευρολογικά ελλείμματα όχι ασυνήθη, αν συμβεί ICH: Συνιστάται προληπτικά VitK 10mg/d τον τελευταίο μήνα της κύησης, αν η μητέρα είναι υπό αντιεπιληπτική αγωγή και LMWH κατά την κύηση, αν παίρνει αντιπηκτικά φάρμακα από το στόμα (Warfarin).
- **Κλασική:** Εκδηλώνεται περί την τρίτη ημέρα ζωής με αιμορραγίες από τους βλεννογόνους και τον ομφαλό σε ένα κατά τα άλλα υγιές νεογνό. Οφείλεται σε ανεπάρκεια της βιταμίνης K. Συμβαίνει συνήθως σε μητέρες χαμηλών κοινωνικο-οικονομικών

τάξεων, που δεν σιτίζονται σωστά.

- **Απώτερη αιμορραγική νόσος:** Κατά κανόνα συμβαίνει σε νεογνά που δεν έχουν πάρει προφύλαξη με βιταμίνη K στη γέννηση. Εκφράζεται μετά την 3η εβδομάδα ζωής, έως και 6 μήνες από τη γέννηση. Η ICH μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση (60%). Η επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι ακόμη μεγάλη (116/100.000 γεννήσεις) και η θνησιμότητα υψηλή (9%), δεδομένου ότι τα προγράμματα προφύλαξης άρχισαν πρόσφατα. Στο UK, η επίπτωση είναι μικρή 5/100.000 γεννήσεις.
- **Δευτεροπαθής αιμορραγική νόσος:** Συνοδεύει πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως παρατεταμένη διάρροια, κυστική ίνωση, ανεπάρκεια a1-αντιθρυψίνης, a-b λιποπρωτεΐναιμία, ατρησία χοληφόρων, χειρουργική αφαίρεση μικρού εντέρου, λήψη κυκλοσπορινών, β-λακταμών, παρεντερική διατροφή κ.α.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC): Δευτεροπαθές σύνδρομο: ιδιαίτερα συχνό σε άρρωστα μωρά, μωρά με ασφυξία/τραύμα στη γέννηση, εγκεφαλική βλάβη, εισρόφηση μηκωνίου, βαρύ RDS, σηψαιμία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, οξέωση, υποθερμία, γιγάντιο αιμαγγείωμα, ομόζυγη ανεπάρκεια πρωτεΐνης C/S, κακοήθεια κ.λπ. Το DIC επιπλέκει δευτεροπαθώς ποικίλα νοσήματα σε βαρέως πάσχοντα νήπια και παιδιά. Την ενεργοποίηση όλων των συστημάτων της πήξης ακολουθεί θρόμβωση της μικροκυκλοφορίας και δυσλειτουργία οργάνων. Η αιμορραγική διάθεση είναι έκδηλη από τα διάφορα συστήματα και τα σημεία των φλεβοκεντήσεων, ωστόσο ο ασθενής καταλήγει από την πολυοργανική ανεπάρκεια.

- Το μη έκδηλο DIC (Non-overt DIC) δύσκολα διαγιγνώσκεται. Στο έκδηλο DIC, τα εργαστηριακά ευρήματα είναι χαρακτηριστικά (TT, PT, APTT, I, FV, FVII, FVIII, AT, PC, PS, θρομβοπενία και D-dimers). Βασικά, η άρση αιτίου που προκάλεσε το DIC και η θεραπεία υποκατάστασης των καταναλωθέντων παραγόντων μπορεί να αναστρέψουν την κατάσταση.

Το ισχαιμικό περιγεννητικό stroke [Ischemic Perinatal Stroke (IPS)]: Το Stroke μπορεί να χτυπήσει οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και τα έμβρυα και νεογνά⁵². Μπορεί να εκφρασθεί ως αρτηριακό έμφρακτο, ή θρόμβωση ενός ή περισσότερων φλεβικών κόλπων. Ως IPS ορίζεται εγκεφαλική βλάβη που οφείλεται σε απόφραξη αρτηρίας, που συμβαίνει κατά την περιγεννητική περίοδο. Το IPS θεωρείται πως είναι αποτέλεσμα θρόμβου ή εμβόλου, που προέρχεται από τις φλέβες του πλακούντα, και μέσω του ανοικτού ωοειδούς τρήματος και του βο-

τάλειου πόρου περνάει στην αρτηριακή κυκλοφορία του εγκεφάλου.

Διακρίνεται σε:

- 1) Εμβρυικό IS: Διαγιγνώσκεται με απεικονιστικές μεθόδους πριν τη γέννηση στο έμβρυο, ή σε νεκρά έμβρυα με νεκροτομική εξέταση
- 2) Νεογνικό IS: Διαγιγνώσκεται μετά τη γέννηση ή πριν την 28η ημέρα ζωής
- 3) πιθανό PIS (presumed PIS, PPIS): Διαγιγνώσκεται σε βρέφη με >28 ημέρες ζωής στα οποία πιθανολογείται (χωρίς να είναι σίγουρο) ότι το IS συνέβη σε κάποιο χρόνο μεταξύ της 20ης εβδομάδας εμβρυικής ζωής και της 28ης ημέρας μετά τη γέννηση. Το PPIS είναι πολυπαραγοντικό φαινόμενο. Παράγοντες κινδύνου της μητέρας, του εμβρύου/του νεογνού, καθώς και γενετική προδιάθεση (προθρομβωτικοί παράγοντες) εμπλέκονται στην παθογένεια του PPIS. Η φύση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ποικίλων παραγόντων, που οδηγούν στο PPIS είναι ελάχιστα κατανοητοί.

Σύμφωνα με την εμπειρία μας, τα παιδιά με PPIS αναγνωρίζονται ετεροχρονισμένα και το κύριο κλινικό σύμπτωμα είναι η ημιπληγία (75.8%) και κατά δεύτερο λόγο η επιληψία (29%). Στο νεογνικό stroke, αντιθέτως, οι σπασμοί είναι το πιο συχνό σύμπτωμα και εκφράζονται στη νεογνική περίοδο. Η ετεροζυγωτία του FVL και η ομοζυγωτία MTHFR C677T (15.3%) και του A1298C (10.3%) φαίνεται πως εμπλέκονται στην παθογένεια του PPIS και η ομοζυγωτία του MTHFR A1298C (18.8%) στην παθογένεια του νεογνικού IS. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα των τελευταίων τριάντα χρόνων, 40% των παιδιών με PPIS είναι νευρολογικά φυσιολογικά, και 57% έχουν νευρολογικές ή γνωσιακές διαταραχές. Η θνητότητα είναι 3% και η υποτροπή 2%.

Όταν η κ. Ζάνου, το 1972, έξω από το γραφείο του καθηγητού Μασσανιώτη, μου πρότεινε να μετεκπαιδευτώ στην αιμόσταση λέγοντας «παιδί μου πήγαινε να μετεκπαιδευτείς στην πήξη, για να καλύψεις αυτό το κενό στην αιματολογία», της απάντησα «ως φοιτήτρια, πηδούσα το κεφάλαιο της πήξης, γιατί δεν το καταλάβαινα». Ακόμη, κάνοντας τα τρίμηνα στην Πανεπιστημιακή διατυμπάνιζα «δύο πράγματα δεν θα κάνω: Παιδιατρική και Εργαστήριο» και τα έκανα και τα δύο! Κι όχι μόνο τα έκανα, αλλά και τα απόλαυσα. Κι επειδή θεωρώ ιεροσυλία να ξεχνάς αυτούς που σου άνοιξαν δρόμους, από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Α. Ζάνου, που είχε την «ιδέα» να μετεκπαιδευτώ στην αιμόσταση, τον καθηγητή κ. Ν. Μασσανιώτη, που συναίνεσε και έστειλε τη συστατική επιστολή στη Διευθύντρια

του Κέντρου Αιμορροφιλίας της Οξφόρδης Rosemary Biggs, και στάθηκε δίπλα μου, από το 1975 μέχρι και το 1985, που αποσπάστηκε το τμήμα από την Πανεπιστημιακή και εντάχθηκε στο ΕΣΥ. Ευχαριστώ ιδιαίτερα την Κα Μπάστη-Μαούνη, που όχι μόνο μου έδωσε το θέμα της διατριβής μου, αλλά μου μετέδωσε και το πείσμα και την αγωνιστικότητα της να διεκδικώ και να πετυχαίνω τους στόχους μου. Ευχαριστώ όλους τους συνεργάτες μου για τον ιδιαίτερο χαρακτήρα που έδωσαν στο τμήμα σε ανθρώπινο και επιστημονικό επίπεδο. Ξεχωριστή θέση στην καρδιά μου θα έχει πάντα η νοσηλεύτρια κα Ανυφαντή. Ο διευθυντής της ορχήστρας συντονίζει, οι οργανοπαίχτες βγάζουν τον καλό ή τον κακό ήχο! Ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους, μέσα και έξω από το Νοσοκομείο καθώς και τους γονείς των παιδιών για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια. Τέλος ευχαριστώ τον άντρα μου και το γυιό μου, που με ανέχθηκαν όλα αυτά τα χρόνια ως part time σύζυγο και μητέρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mannucci PM. A recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008; 14:10-8.
- Αρώνη Σ. Αιμορροφιλία: Από την αναπηρία και το θάνατο στη γονιδιακή θεραπεία. Δελτίο Α Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2004; 51:25-30.
- Skinner MW. History of haemophilia. WFH- the cornerstone of global development: 45 years of progress. *Haemophilia* 2008; 14:1-9.
- Schwartz RS, Abildgard CF, Aledort LM et al. Human recombinant DNA-derived antihaemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323:1800-5
- Bray GL, Gomperts ED, Courter S et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with haemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994; 83:2428-35.
- Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I et al. Sucrose formulated recombinant human antihaemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of haemophilia A in home therapy- International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 83:811-6.
- Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients. *Semin Hematol* 2001; 38:44-51.
- Tarantino MD, Collins PW, Hay CR et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously

- treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10:428-37.
- Aronis S, Pergantou H, Kapsimali Z et al. Inhibitors development in haemophilic children treated with plasma-derived or recombinant products. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl. 3),55
- Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of VIII inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Blood* 2006; 107:46-51
- Chalmers EA, Brown SA, Keeling D et al. early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13:149-55
- Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al. Recombinant vs plasma derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A: the Canal cohort study. *Blood* 2007; 109:4648-54.
- Astermark J, Lacroix-Desmazes S, Reding MT. Inhibitor development. *Haemophilia* 2008; 14:36-42
- Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg MH et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: The Canal cohort study. *Blood* 2007; 109:4648-54.
- Delignat S, Dasgupta S, Andre S et al. Comparison of the immunogenicity of different therapeutic preparations of human factor VIII in the murine model of haemophilia A. *Haematologica* 2007; 92:1423-6.
- Kapsimali Z, Platokouki H, Pergantou H and Aronis S. Intron 1 and 22 inversions of FVIII gene in severely affected haemophilia A Greek patients; genetic counselling. *PBC* 2007; 4:(3) 382.
- Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232:25-32.
- Kreuz W, Escuriola-Ettinghausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic therapy treatment in patients with haemophilia A and B start? – The German experience. *Haemophilia* 1998; 4:413-7.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis vs episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357:535-44.
- Pergantou H, Platokouki H, Vranou M, Aronis S. Late versus early prophylactic therapy in haemophilic children with severe haemophilia. *PBC* 2007; 4:(3) 383.
- Gringeri A, von Mackensen S. Quality of life in haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14:19-25.
- Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical x-ray, and MRI scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia* 2006; 12:241-7.
- Blanchette V, Rivard G, Pai MK et al. 10 year musculoskeletal outcome with tailored primary prophylaxis: the Canadian Haemophilia Prophylaxis Study. *Blood* 2007; 110:34a
- DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87:52-7
- Platokouki H, Pergantou H, Aronis S Haemate, Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in haemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109:546-51.
- Kay MA, Manno CS, Ragni MV et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX, in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 2000; 24:257-61.
- Pipe SW, Miao HZ, Butler ST, Kaufman RJ et al. Efficient secretion of bioengineered coagulation factor VIII into the milk of transgenic animals. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 2):O-T-013 (abstract).
- Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71:520-525.
- Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82:1207-1214.
- Manno C. Management of bleeding disorders in children. *ASH* 2005; 416-422
- ΣΑΡΩΝΗ-ΒΟΥΡΝΑ. Το νεογνό που αιμορραγεί. *Περιγεννητική Ιατρική & Νεογνολογία* 2006; 1:141-150.
- Imbach P, Wagner H.P, Berhtold W, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* II.1985; 464:113.
- Bussel J.B. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gamma-globulin. *J. Pediatr.* 1986;106: 326
- Aronis S, Platokouki H, Mitsika A et al. Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Is therapy always better? *J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11:487-498.
- Vranou M, Platokouki H, Pergantou H, Aronis S. Recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:261-264.
- Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with

- newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143:605-608.
- Tarantino M, Young G, Bertolone K et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 g/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children *J Pediatr* 2006; 148:489-493
- Moschovi M, Trimis G, Pergantou H, Platokouki H, et al. Clinical remission following monoclonal anti-CD20 therapy in two children with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Child Health*. 2005; 41:384-386
- Kuhne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:829-834
- Aronis S, Platokouki H, Avgeri M et al. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2004; 93:638-642.
- Κομιτοπούλου Α. Καταγραφή νέων γονδιακών μεταλλάξεων και γενετικών πολυμορφισμών σε νεογνά και παιδιά με θρόμβωση σε ποικίλες θέσεις. Διδακτορική διατριβή, Αθήνα 2007
- Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2009; 95:1517-32
- Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Pergantou H, Adamtziki E, Aronis S. Mutations and polymorphisms in genes affecting hemostasis proteins and homocysteine metabolism in children with arterial ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:13-20
- Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Moschovi M, Kattamis A, Pergantou H, Aronis S. Mutations and polymorphisms in genes affecting haemostasis components in children with thromboembolic disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:392-7
- Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrieche F et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118(13):1373-82
- Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002; 88:155-6
- Raffini L. Thrombophilia in children: Who to test, How, When, and Why? Hematology (American Society of Hematology/ Edeucation Program Book) 2008; 228-35
- Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicote P, Michelson AD. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:887-968
- Rosendaal FR, Holmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86:112-23
- Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the haemostatic system in the neonate and the young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12:95-104
- Nelson KB. Perinatal Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007; 38:742-745.
- De Veber G, Group CPISS. Canadian Paediatric Ischemic Stroke Registry: analysis of children with Arterial Ischemic Stroke 2000; 48:526.
- Lee J, Croen LA, Backstrand KH et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *Jama* 2005; 293:723-729.
- Gunther G, Junker S, Scharrer I, Kreuz W. Symptomatic Ischemic Stroke in full-term neonates: Role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000; 31:2437-2441.
- Mackay MT, Monagle P. Perinatal and early childhood stroke and thrombophilia. *Pathology* 2008; 40:116-23
- Kenet G, Nowak-Gottle U. Fetal and neonatal thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006; 33:457-466.
- Simschen MJ, Goldstein G, Lubetsky A et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2009 Jan; 40(1):65-70.
- Wu YW, Lynch KL, Nelson. Perinatal arterial stroke: Understanding mechanisms and outcomes. *Seminars in Neurology* 2005; 25:424-434