

## Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη: Παθοφυσιολογία, Διάγνωση, Αντιμετώπιση και η σχέση της με την κήση και τον καρκίνο

Α. Περγίου<sup>1</sup>, Δ. Συμεωνίδης<sup>2</sup>, Κ. Σταθερού<sup>1</sup>, Α. Κουσουλάκου<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Αιματολογικό Εργαστήριο και <sup>2</sup> Β' Παθολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) χαρακτηρίζεται από συστηματική ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης με αποτέλεσμα την παραγωγή ινώδους και την δημιουργία θρόμβων σε διάφορα όργανα, με τελική κατάληξη την πολυοργανική ανεπάρκεια. Παρατηρείται στο 1% των νοσηλεύομενων ασθενών. Δεν αποτελεί νόσο, αλλά είναι επιπλοκή διαφόρων άλλων νοσημάτων. Η αιμόσταση είναι ένα τοπικό φαινόμενο που συμβαίνει μόνο στο σημείο της βλάβης. Για να εξασφαλιστεί η τοπικότητα του φαινομένου της πήξης υπάρχει το σύστημα των φυσικών ανασταλτών της πήξης. Στην οξεία φάση της ΔΕΠ παρατηρείται απότομη αύξηση των επιπέδων των παραγόντων πήξης στην κυκλοφορία του αίματος, με τους ελεγκτικούς μηχανισμούς της πήξης να αδυνατούν να διατηρήσουν την ισορροπία. Η υπερβολική κατανάλωση των ενεργοποιητών της πήξης αυξάνει την αιμορραγική διάθεση. Στην χρόνια φάση ο οργανισμός εκτίθεται σε συνεχείς, αλλά χαμηλές ποσότητες ιστικού παράγοντα. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί καταφέρνουν να διατηρήσουν τη διαδικασία της πήξης σε φυσιολογικά σχετικά επίπεδα, εμποδίζοντας έτσι τη μετάπτωση σε ΔΕΠ. Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με συμπαγείς όγκους ή ανευρύσματα αορτής. Οι αιτίες της ΔΕΠ διακρίνονται σε τρεις βασικές κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αφορά στην απευθείας απελευθέρωση ενεργοποιητών της προθρομβίνης στη κυκλοφορία. Η δεύτερη κατηγορία αφορά σε έμμεση ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης από μεσολαβητές. Η τρίτη κατηγορία αφορά σε καταστάσεις που ενεργοποιούν το ενδογενές σύστημα της πήξης

Σε γενικές γραμμές τα κλινικά ευρήματα στην ΔΕΠ αφορούν το κυκλοφορικό σύστημα, το καρδιαγγειακό, το ΚΝΣ, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και το ουρογεννητικό σύστημα. Η διαχείριση της ΔΕΠ δεν αφορά τόσο στη διαταραχή του καταρράκτη της πήξης, όσο στη νόσο που την προκάλεσε. Κυρίως η αντιμετώπιση της αρχικής αιτίας είναι εκείνη που θα οδηγήσει σταδιακά σε αναστροφή της ΔΕΠ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας η ΔΕΠ είναι δυνατό να εμφανιστεί με ένα ευρύ φάσμα κλινικοεργαστηριακών εκδηλώσεων, το οποίο κυμαίνεται από τη μικρού βαθμού αντιρροπούμενη ΔΕΠ με υψηλά προϊόντα διάσπασης του ινώδους, διαλυτά συμπλέγματα και

υψηλή σχέση παραγόντων πήξης VIIIIR/VIIIC, έως τη μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ με σοβαρότατους κινδύνους. Η διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες, λόγω των αιματολογικών και αιμοδυναμικών μεταβολών που παρατηρούνται στις δύο αυτές καταστάσεις. Η ΔΕΠ είναι δυνατό να αναπτυχθεί τόσο σε ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα όσο και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

Κλινικά η ΔΕΠ σε έναν καρκινοπαθή ασθενή διαδράμει τόσο ήπια, που η διάγνωση συχνά τίθεται μόνο από τα εργαστηριακά ευρήματα. Υπάρχει μια σταδιακή, χρόνια, συστηματική ενεργοποίηση της πήξης που οδηγεί σε κατανάλωση των ΑΜΠ και των παραγόντων της πήξης, με αποτέλεσμα συχνές αιμορραγίες στο σημείο του όγκου.



**Λέξεις ευρητηρίου:** διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, καρκίνος, κύηση



Παραπομπή

**Α. Περδίου, Δ. Συμεωνίδης, Κ. Σταθερού, Α. Κουσουλάκου. Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη: παθοφυσιολογία, διάγνωση, αντιμετώπιση και η σχέση της με την κύηση και τον καρκίνο. Επιστημονικά Χρονικά 2018; 23(1): 10-34**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) χαρακτηρίζεται από συστηματική ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης με αποτέλεσμα την παραγωγή ινώδους και την δημιουργία θρόμβων σε διάφορα όργανα, με τελική κατάληξη την πολυοργανική ανεπάρκεια.

## ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ειδική ομάδα για την ΔΕΠ της Διεθνούς Κοινότητας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Hemostasis) προτείνει τον ακόλουθο ορισμό: «**ΔΕΠ είναι ένα επίκτητο σύνδρομο ποικίλης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από ενδοαγγειακή ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης,**

**με σύγχρονη απώλεια της τοπικότητας του φαινομένου. Μπορεί να προέρχεται, αλλά και να προκαλεί βλάβη στα μικρά αγγεία, η οποία αν είναι αρκετά σοβαρή οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια».**

Η ΔΕΠ παρατηρείται στο 1% των νοσηλευόμενων ασθενών. **Δεν αποτελεί νόσο, αλλά είναι επιπλοκή διαφόρων άλλων νοσημάτων.**

Κλινικά, ανάλογα με τον παθογενετικό μηχανισμό που επικρατεί, μπορεί να υπερτερεί η αιμορραγική διάθεση, ή οι θρομβωτικές εκδηλώσεις. Σπανιότερα μπορεί στον ίδιο ασθενή να συνυπάρχουν και τα δύο [1].

## ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η αιμόσταση είναι ένας φυσιολογικός αμυντικός μηχανισμός που αποσκοπεί στην επίσχεση της αιμορραγίας, με το σχηματισμό θρόμβου.

Υπό τον όρο αιμόσταση περιλαμβάνονται διάφορα στάδια:

- Αρχική ή πρωτοπαθής αιμόσταση
- Δευτεροπαθής η μόνιμη αιμόσταση
- Η δράση των φυσικών ανασταλτών
- Ινωδόλυση

### I. ΑΡΧΙΚΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Είναι μια συνεχής, δυναμική διαδικασία αλληλεπίδρασης του τραυματισμένου αγγείου, των αιμοπεταλίων και διαφόρων συστατικών του πλάσματος που έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία του αρχικού ή αιμοπεταλιακού θρόμβου [2].

**Περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:**

1. Αγγειοσύσπαση
2. Προσκόλληση αιμοπεταλίων (ΑΜΠ)
3. Την αλλαγή του σχήματος των ΑΜΠ και την αντίδραση απόδοσής τους
4. Την συγκόλληση των ΑΜΠ

Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί σε αποκάλυψη του κολλαγόνου. Τα ΑΜΠ προστρέχουν στο σημείο της βλάβης, ενεργοποιούνται αλλάζοντας το σχήμα τους και απελευθερώνοντας από τα κοκκία τους

διάφορες ουσίες που προάγουν περαιτέρω την ενεργοποίηση τους. Προσκολλώνται στο σημείο της βλάβης και ακολούθως μεταξύ τους (συσσώρευση ΑΜΠ) με τελικό αποτέλεσμα την δημιουργία του αρχικού θρόμβου.

Η **προσκόλληση** των ΑΜΠ επιτυγχάνεται με την συμμετοχή ειδικών υποδοχέων (γλυκοπρωτεϊνών) που βρίσκονται στην επιφάνεια των ΑΜΠ και ειδικών προσκολλητικών ουσιών που κυκλοφορούν στο πλάσμα (ινωδογόνο, Factor Von Willebrand-FVW).

**Συγκόλληση** των ΑΜΠ: είναι η τελική φάση της αρχικής αιμόστασης. Τα ενεργοποιημένα ΑΜΠ συγκολλώνται και μεταξύ τους χρησιμοποιώντας σαν γέφυρα είτε το ινωδογόνο είτε το FVW.

Σαν αποτέλεσμα της αρχικής αιμόστασης δημιουργείται **ο αρχικός η αιμοπεταλιακός θρόμβος**.

Τα ενεργοποιημένα ΑΜΠ προσφέρουν την φωσφολιπδική επιφάνεια πάνω στην οποία εξελίσσεται η δευτερογενής αιμόσταση [3].

### II. ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Παράλληλα με την αρχική αιμόσταση, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πυροδοτεί και την έναρξη του δεύτερου σταδίου της αιμόστασης, της πήξης.

**Ο καταρράκτης της πήξης είναι μια σειρά από διαδοχικές αντιδράσεις που οδηγεί στην ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης και κορυφώνεται με την**

## παραγωγή της θρομβίνης, του βασικότερου ενζύμου της πήξης.

Στοχεύει στην μόνιμη επίσχεση της αιμορραγίας με την δημιουργία του σταθεροποιημένου θρόμβου [4].

### Παράγοντες πήξης

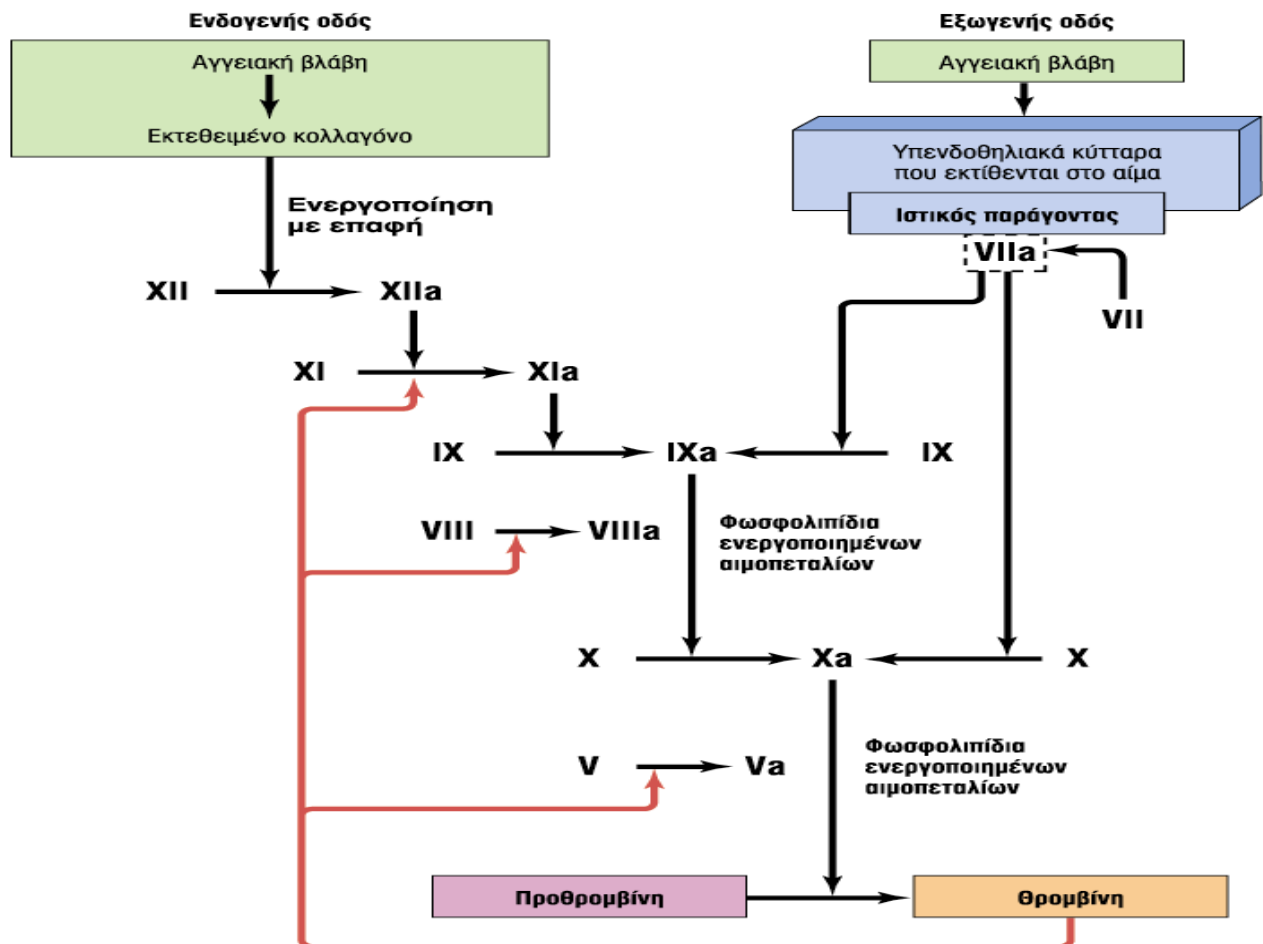
Ανήκουν σε μια οικογένεια υψηλά γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών του πλάσματος. Παράγονται στο ήπαρ, εκτός από τον Ιστικό Παράγοντα (TF) και τον παράγοντα Von Willebrand (FVW) που παράγονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Κυκλοφορούν στο πλάσμα σε ανενεργό μορφή, σε πολύ μικρή ποσότητα. Διακρίνονται σε ζυμογόνα (ανενεργά ένζυμα) και συμπαραγοντες (παράγοντες απαραίτητοι για την δράση του ενζύμου).

### Έναρξη της πήξης

Η βλάβη του αγγείου οδηγεί σε αποκάλυψη του υπενδοθηλίου που είναι πλούσιο σε TF (ιστικό παράγοντα). Ο TF συνδέεται με τον FVII και τον ενεργοποιεί.

Το ενεργοποιημένο σύμπλεγμα FVIIa/TF ενεργοποιεί τον FIX και FX (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Ο καταρράκτης της πήξης.

### III. ΦΥΣΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΑΛΤΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Η αιμόσταση είναι ένα τοπικό φαινόμενο που συμβαίνει μόνο στο σημείο της βλάβης. Για να εξασφαλιστεί η τοπικότητα του φαινομένου της πήξης υπάρχει το σύστημα των φυσικών ανασταλτών της πήξης.

Οι φυσικοί ανασταλτές στρέφονται κυρίως κατά της θρομβίνης, αλλά και κατά του συμπλέγματος TF/VIIa και του FXa .

Στο πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται οι φυσικοί ανασταλτές, οι πρωτεάσες που αναστέλλουν, αλλά και οι κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται κατά την έλλειψη τους.

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

Πίνακας 1. Φυσικοί ανασταλτές της πήξης, πρωτεάσες που αναστέλλονται και κλινικές εκδηλώσεις.

### IV. ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Είναι ένα σύνολο ενζυμικών αντιδράσεων που έχουν σαν στόχο τους να διαλύσουν τον θρόμβο, να επαναδιαμορφώσουν το αγγείο και να αποκαταστήσουν τη βατότητα του.

Σε αντίθεση με την πήξη, είναι αργό φαινόμενο και αποσκοπεί στην μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, που είναι το κύριο ένζυμο της ινωδόλυσης.

Ο σχηματισμός του θρόμβου ξεκινά 30 δευτερόλεπτα μετά το τραυματισμό του αγγείου και ολοκληρώνεται σε 5'. Η

ινωδύλωση ξεκινά 2-3 ώρες μετά το σχηματισμό του θρόμβου και ολοκληρώνεται σε 2-3 μέρες. Διαθέτει όπως και η πήξη ένα σύστημα ενεργοποιητών και ένα σύστημα ανασταλτών (Σχήμα 2).

### Ενεργοποιητές ινωδύλωσης

Πρόκειται για τον **ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ( t-ρα )**, που είναι ο κύριος ενεργοποιητής και παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την **ουροκινάση** που παράγεται από τους νεφρούς. Ενεργοποιείται από τη **πρεκαλικρεΐνη** και το σύστημα επαφής.

### Ανασταλτές της ινωδύλωσης

**A2 αντιπλασμίνη** - αναστέλλει την πλασμίνη

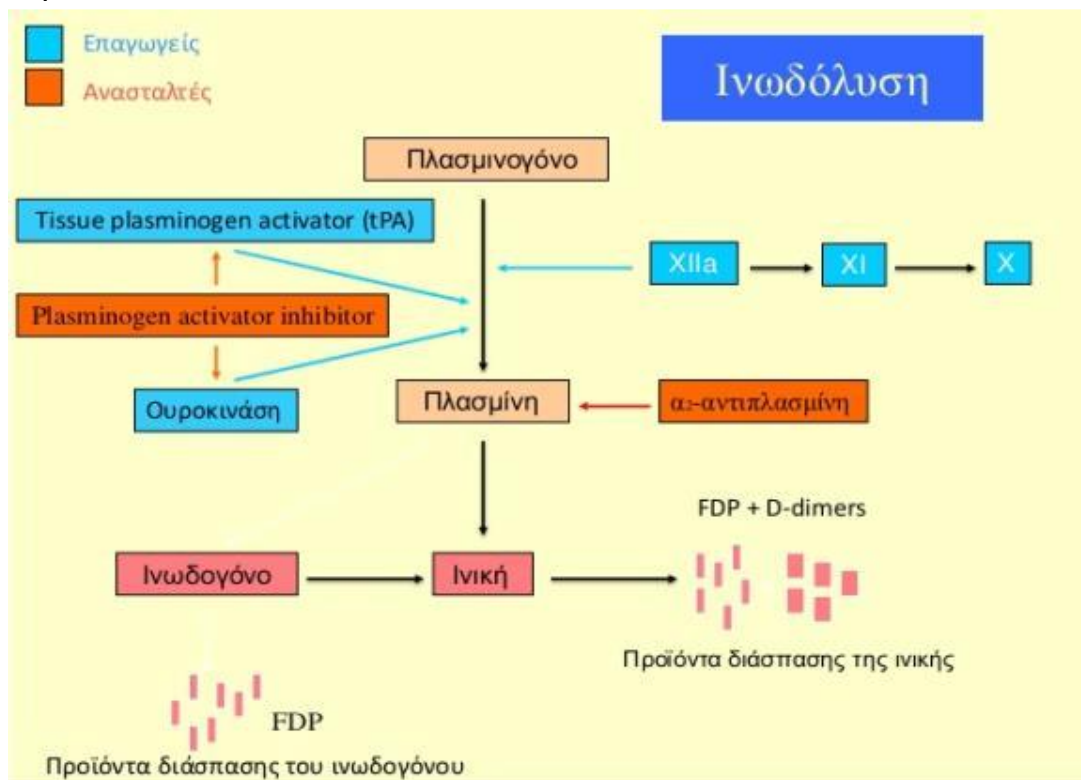
**A1 αντιθρυψίνη** - αναστέλλει την πλασμίνη

**PAI-1 και PAI-2** - αναστολείς του T-PA (plasminogen activator inhibitor - ανασταλτής του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου)

**TAFI** - Ενεργοποιημένος από την θρομβίνη ανασταλτής της ινωδύλωσης - αποτρέπει την σύνδεση του πλασμινογόνου και του T-PA με την επιφάνεια του ινώδους.

**F/FDP**: Είναι τα ειδικά θραύσματα που συνολικά ονομάζονται προϊόντα αποδομής του ινώδους και του ινωδογόνου και είναι αποτέλεσμα της δράσης της πλασμίνης στο ινωδογόνο αλλά και στο ινώδες.

**Δ-διμερή (D-Dimers)** : Είναι τα τελικά θραύσματα που δημιουργούνται από την δράση της πλασμίνης στο ινώδες [5].



Σχήμα 2. Ο μηχανισμός της ινωδύλωσης.



## ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

Ο μηχανισμός της αιμόστασης βρίσκεται υπό φυσιολογικές συνθήκες σε ισορροπία - οποιαδήποτε εκτροπή οδηγεί σε παθολογικά κλινικο - εργαστηριακά ευρήματα.

Συγκεκριμένα, ανεπάρκεια των παραγόντων της πήξης, διαταραχή της αρχικής αιμόστασης και αυξημένη δραστηριότητα της ινωδολύσης, οδηγούν στην **εμφάνιση αιμορραγικού συνδρόμου**.

Ανεπάρκεια των φυσικών αναστολέων της πήξης, ή αυξημένη δραστηριότητα των παραγόντων της πήξης, οδηγούν κλινικά σε **θρόμβωση**.

## ΟΞΕΙΑ-ΧΡΟΝΙΑ ΔΕΠΘ

**Στην οξεία φάση της ΔΕΠ** παρατηρείται απότομη αύξηση των επιπέδων των παραγόντων πήξης στην κυκλοφορία του αίματος, με τους ελεγκτικούς μηχανισμούς της πήξης να αδυνατούν να διατηρήσουν την ισορροπία. Η υπερβολική κατανάλωση των ενεργοποιητών της πήξης αυξάνει την αιμορραγική διάθεση.

**Στην χρόνια φάση** ο οργανισμός εκτίθεται σε συνεχείς, αλλά χαμηλές ποσότητες ιστικού παράγοντα. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί καταφέρνουν να διατηρήσουν τη διαδικασία της πήξης σε φυσιολογικά σχετικά επίπεδα, εμποδίζοντας έτσι τη μετάπτωση σε ΔΕΠ. Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με συμπαγείς όγκους ή ανευρύσματα αορτής [6].

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΕΠ

Τέσσερις μηχανισμοί εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της ΔΕΠ:

- i. Η **παραγωγή της θρομβίνης** μέσω της έκθεσης σε ιστικό παράγοντα
- ii. Η **δυσλειτουργία του συστήματος των φυσικών ανασταλτών** της πήξης
- iii. Η **απορρόθμιση του ινωδολυτικού συστήματος**
- iv. Η **φλεγμονώδης αντίδραση**

Ο ιστικός παράγοντας αυξάνεται στην κυκλοφορία από βλάβες που προκαλούνται στο ενδοθήλιο των αγγείων, από διάφορες αιτίες. Δρα συνεργικά με τον ενεργοποιημένο παράγοντα FVIIa και δημιουργεί ένα σύμπλοκο, το οποίο δίνει έναρξη στην **εξωγενή οδό της πήξης**, με αποτέλεσμα την παραγωγή θρομβίνης. Η θρομβίνη δρα στο ινωδογόνο και το μετατρέπει σε ινώδες, το οποίο μετά τη δράση του FXIII σταθεροποιείται και έτσι δημιουργείται ο τελικός θρόμβος [7].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η παραγωγή θρομβίνης βρίσκεται υπό τον έλεγχο διαφόρων κατασταλτικών μηχανισμών, που φαίνεται όμως ότι δεν λειτουργούν σωστά στην περίπτωση της ΔΕΠ. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι αρχικά **η αντιθρομβίνη** καταναλώνεται στη συνεχόμενη διεργασία της πήξης και δεν επαρκεί για τη διατήρηση της ομοιοστασίας [8]. Επιπλέον, η ελασάση που παράγεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα οδηγεί στη μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης. Σε τελικό στάδιο, λόγω της καταστροφής του παρεγχύματος του ήπατος, παρατηρείται και

μείωση στην παραγωγή της αντιθρομβίνης [9].

Εκτός από την αντιθρομβίνη, σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΔΕΠ διαδραματίζουν και τα μειωμένα επίπεδα της **πρωτεΐνης C**. Η πρωτεΐνη αυτή με συμπαράγοντα την **πρωτεΐνη S** αναστέλλει τους παράγοντες πήξης Va και VIIIa [6].

Το **ινώδες** που παράγεται μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης ρυθμίζεται από το σύστημα ινωδολύσης. Μελέτες όμως υποστηρίζουν πως σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας (ΔΕΠ), η ινωδολύση δεν επαρκεί να αντιστρέψει τη λειτουργία αυτή.

Όσον αφορά στη **φλεγμονή**, αυτό συμβαίνει μέσω δύο μηχανισμών που συνδέονται μεταξύ τους. Αρχικά η φλεγμονή ενισχύει το καταρράκτη της πήξης, και αντίστοιχα ο μηχανισμός της πήξης ενισχύει τη φλεγμονή. Αρκετοί από τους παράγοντες που παράγονται κατά την ΔΕΠ δρουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγουν την παραγωγή ενζύμων που υποκινούν τη φλεγμονή. Επιπλέον, η μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης και της πρωτεΐνης C, που φυσιολογικά έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, οδηγεί σε περαιτέρω ενίσχυση της φλεγμονής [10,11].

## ΑΙΤΙΕΣ ΤΗΣ ΔΕΠ

Οι αιτίες της ΔΕΠ διακρίνονται σε τρεις βασικές κατηγορίες:

A. Η πρώτη κατηγορία αφορά στην απευθείας **απελευθέρωση ενεργοποιητών της προθρομβίνης στη κυκλοφορία**. Αυτό μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (αποκόλληση πλακούντα,

εμβολή από αμνιακό υγρό, παραμονή νεκρού εμβρύου, αποβολή), σε χειρουργεία οργάνων πλούσια σε θρομβοκινάση (πνεύμονες, πάγκρεας, προστάτης), σε καταστάσεις αιμόλυσης, από δηλητήριο φιδιού, σε οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία και σε περίπτωση του συνδρόμου λύσης όγκου.

B. Η δεύτερη κατηγορία αφορά σε **έμμεση ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης από μεσολαβητές**. Παρατηρείται σε περίπτωση σηπτικής καταπληξίας, ιδίως από gram αρνητικά βακτήρια, στο σύνδρομο Watermelon - Friderichsen (απώλεια λειτουργικότητας των επινεφριδίων από αιμορραγία, οφειλόμενη σε βακτηριακή λοίμωξη), στη κεραυνοβόλο πορφύρα (ενδοαγγειακές θρομβώσεις με αιμορραγικές πετέχειες στο δέρμα που γρήγορα μπορεί να καταλήξει σε καταπληξία) [12].

Γ. Η τρίτη κατηγορία αφορά σε καταστάσεις που ενεργοποιούν **το ενδογενές σύστημα της πήξης**. Εδώ πρόκειται για περιπτώσεις όπως οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας κατά τη διάρκεια ενός σοκ, όπου οι ελεγκτικοί μηχανισμοί της πήξης βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα. Επίσης, το σύνδρομο Kasabach - Meritt που χαρακτηρίζεται από μεγάλα αιμαγγειώματα, θρομβοπενία και αιμορραγίες, μπορεί να οδηγήσει σε ΔΕΠ [13].

## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΔΕΠ

Οι επιπλοκές της ΔΕΠ εκτός από την αυξημένη αιμορραγική διάθεση, περιλαμβάνουν τη βλάβη οργάνου-στόχου έως την πολυοργανική ανεπάρκεια μαζί με σύνδρομο SRDS (οξεία αναπνευστική δυσχέρεια των ενηλίκων).



Επιγραμματικά αναφέρονται παρακάτω οι πιο σοβαρές επιπλοκές:

- Διαταραχή στο επίπεδο συνείδησης
- Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία
- Αναπνευστική ανεπάρκεια, συχνά λόγω αιμοθώρακα
- Απειλητική για τη ζωή θρόμβωση με αιμορραγία
- Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
- Γάγγραινα, με νέκρωση άκρου
- Καρδιακός επιπωματισμός

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Στην αρχική φάση της ΔΕΠ εμφανίζονται κυρίως αιμορραγικές εκδηλώσεις από το **δέρμα**: πετέχειες και εκχυμώσεις σε διάφορα σημεία του σώματος μετά από μικρό τραυματισμό. Αξιολογούνται ιδιαίτερα όταν εμφανίζονται στα μαλακά μέρη ή στις παλάμες ή όταν δεν έχει προηγηθεί τραυματισμός. Επιπλέον, μπορεί να έχουμε και ίκτερο λόγω αιμόλυσης ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Συνήθως όμως την υποψία για ΔΕΠ την θέτει η **εμφάνιση θρομβοεμβολικών εκδηλώσεων**.

Σε γενικές γραμμές τα κλινικά ευρήματα στην ΔΕΠ είναι :

**Κυκλοφορικό σύστημα:** αιμορραγίες που σε κάποιες περιπτώσεις είναι απειλητικές για την ζωή, θρομβώσεις, συχνότερα στα άκρα αλλά και σε άτυπες θέσεις ή συνδυασμός αιμορραγιών και θρομβώσεων .

**Καρδιαγγειακό:** υπόταση με ταχυκαρδία, καταπληξία (shock).

**ΚΝΣ:** μη ειδική διαταραχή στο επίπεδο συνείδησης, σπανιότερα κώμα και κινητικά ελλείμματα.

**Αναπνευστικό:** Η ΔΕΠ μπορεί να εκδηλωθεί με πλευριτικό άλγος που επιδεινώνεται με τις αναπνευστικές κινήσεις, αλλά και με εικόνα ARDS.

**Γαστρεντερικό σύστημα:** αιμορραγίες - αιματέμεση ή αιματοχεσία .

**Ουρογεννητικό:** ολιγουρία, αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια και μητρορραγία στις γυναίκες [14].

## ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της ΔΕΠ περιλαμβάνει όλες τις καταστάσεις στις οποίες συμμετέχει ο μηχανισμός της πήξης. Επιπλέον, διαφορική διάγνωση πρέπει επίσης να γίνεται από :

- **Ηπατική ανεπάρκεια:** συνοδεύεται από μείωση της παραγωγής των παραγόντων της πήξης και των ανασταλτών τους, με αποτέλεσμα κλινική εικόνα που προσομοιάζει με ΔΕΠ.
- **Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ):** παρατηρείται εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη με αποτέλεσμα ενεργοποίηση και συσσώρευση των ΑΜΠ, χωρίς όμως να επηρεάζεται το σύστημα των παραγόντων της πήξης.
- **Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μετά από ΧΜΘ ή μετά από μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων.**

- **ΘΘΠ στα πλαίσια λοίμωξης από ιό HIV.**[15]
- **Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα:** θρομβοπενία χωρίς μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και υπερ-ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης.
- **Θρομβοπενία από ηπαρίνη:** Θρομβοπενία που έπεται της χορήγησης ηπαρίνης και οφείλεται στην παραγωγή αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον του συμπλέγματος της ηπαρίνης και του PF4 (αιμοπεταλιακός παράγοντας 4). Μπορεί να συνοδεύεται από θρόμβωση, αλλά το PT, APTT και το ινωδογόνο είναι φυσιολογικά. Γενικά, η κλινική εικόνα είναι πιο ήπια από ό,τι στη ΔΕΠ [16].

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΕΠ

Η έγκαιρη διάγνωση έχει μεγάλη σημασία. Προς αυτή τη κατεύθυνση χρήσιμη είναι η μελέτη και η αξιολόγηση των παρακάτω παραμέτρων:

**1) Ευρήματα μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας** (αναιμία, έμμεση υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη LDH, σχιστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα). Τα σχιστοκύτταρα είναι αποτέλεσμα της πρόσκρουσης των ερυθροκυττάρων στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο και κυρίως στις ίνες του ινώδους. Ωστόσο, η ύπαρξή τους δεν αποτελεί παθολογικό σημείο για τη νόσο, απλά μπορεί να επιβεβαιώσει την διάγνωση.

**2) Θρομβοπενία,** που οφείλεται στην αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων στη

μικροκυκλοφορία. Η θρομβοπενία εμφανίζεται στο 98% των περιπτώσεων ΔΕΠ και μάλιστα στο 50% ο αριθμός τους είναι κάτω από  $50 \times 10^9/L$ . Δεν ενδιαφέρει όμως μόνο ο απόλυτος αριθμός, αλλά και ο ρυθμός μείωσης των ΑΜΠ σε διαδοχικές μετρήσεις [17].

**3) Παράταση των χρόνων πήξης (INR, APTT).** Η παράταση του PT οφείλεται στην ελάττωση ιδίως του παράγοντα VII αλλά και του V, ενώ η παράταση του APTT οφείλεται στην ελάττωση κυρίως των παραγόντων FVIII και V. Οι χρόνοι πήξης ενώ είναι συνήθως παρατεταμένοι, παρ' όλα αυτά σε ποσοστό 50% μπορεί να είναι φυσιολογικοί, χωρίς αυτό να αποκλείει τη διάγνωση της νόσου. Πιο σημαντικός θεωρείται ο προσδιορισμός του χρόνου προθρομβίνης για την αξιολόγηση της ΔΕΠ [18].

**4) Μείωση των επιπέδων ινωδογόνου,** λόγω της μετατροπής του σε ινώδες. Τα επίπεδα του ινωδογόνου συνήθως είναι χαμηλά, δεδομένου όμως ότι το ινωδογόνο αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης, θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι αυξάνεται σε περιπτώσεις που το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ενεργοποιημένο (πχ λοιμώξεις) [17].

**5) Αυξημένα επίπεδα προϊόντων αποδομής του ινώδους (Δ-Διμερή/D-Dimers).** Οφείλονται στην ενεργοποίηση της πήξης, αλλά κυρίως στην αυξημένη ινωδολύση. Η μέτρηση των επιπέδων D-dimers έχει περιορισμένη ειδικότητα, καθώς οι τιμές τους αυξάνονται και σε άλλες περιπτώσεις, όπως

θρομβοφλεβίτιδα, λοιμώξεις, πρόσφατα χειρουργεία [19].

**6) Αυξημένα επίπεδα διαλυτού ινώδους.** Κατά τη δράση της θρομβίνης στο ινωδογόνο και το ινώδες, υπό παθολογικές συνθήκες μερικά μονομερή δεν πολυμερίζονται, αλλά σχηματίζουν συμπλέγματα με το ινωδογόνο του πλάσματος και με τα προϊόντα αποδομής του ινώδους και του ινωδογόνου (FDP'ς). Τα συμπλέγματα αυτά αποτελούν το **διαλυτό ινώδες και είναι γνωστά ως μονομερή του ινώδους ή ως διαλυτά μονομερή του ινώδους**. Τα επίπεδα του διαλυτού ινώδους στο περιφερικό αίμα είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση, καθώς αυξημένες τιμές μπορούν να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη της ΔΕΠ. Όμως, είναι μια ακριβή εξέταση και δεν είναι εφικτό να πραγματοποιείται σε όλα τα εργαστήρια. Η μέτρηση του διαλυτού ινώδους στο αίμα έχει 90-100% ευαισθησία, η ειδικότητα της εξέτασης όμως είναι χαμηλή [56,57].

**7) Μείωση επιπέδων αντιθρομβίνης (AT),** λόγω αυξημένης κατανάλωσης.

Οι παραπάνω εξετάσεις έχουν μεν υψηλή ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα και απαιτούνται συνεχείς μετρήσεις στον ασθενή ανά τακτά χρονικά διαστήματα [46].

Υπάρχουν αρκετές ακόμα εξετάσεις που θα μπορούσαν να βοηθήσουν με μεγαλύτερη ασφάλεια στην έγκαιρη διάγνωση της ΔΕΠ:

- **επίπεδα θρομβομοντουλίνης:** υποστηρίζεται ότι μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστο δείκτη, καθώς αυξάνονται κατά τη ΔΕΠ και μπορούν να αναδείξουν το βαθμό

ενδοθηλιακής βλάβης, αλλά και τον κίνδυνο εμφάνισης πολυοργανικής ανεπάρκειας. Αυξημένα επίπεδα θρομβομοντουλίνης αποτελούν δείκτη κακής πρόγνωσης στη ΔΕΠ. Αποτελεί όμως μια ακριβή εξέταση, που δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθεί σε όλα τα εργαστήρια [20].

Στα πλαίσια της εργαστηριακής διερεύνησης υπερπηκτικής δραστηριότητας (προθρομβωτικό στάδιο) μπορούν να προσδιοριστούν εκτός από τα D-dimers και το διαλυτό ινώδες, οι εξής παράμετροι:

- **Ινωδοπεπτίδια Α (FPA),**
- **Θραύσματα 1+2 της προθρομβίνης (F1+2)**
- **Συμπλέγματα θρομβίνης - αντιθρομβίνης (TAT).**

Ο προσδιορισμός των ανωτέρω παραμέτρων γίνεται ραδιοανοσολογικά ή ανοσοενζυμικά, με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Αυξημένα επίπεδα FPA στην ΔΕΠ οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή θρομβίνης που οδηγεί σε μερική αποδόμηση του ινωδογόνου και απελευθέρωση των μικρών αυτών πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Αυξημένα επίπεδα F1+2 αντανακλούν αυξημένη παραγωγή του παράγοντα Χα. Η αύξηση των συμπλεγμάτων TAT είναι αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής θρομβίνης [20].

## DIC SCORE SYSTEM

Προκειμένου να απλοποιήσει τη διαγνωστική προσέγγιση της ΔΕΠ, η Διεθνής Κοινότητα Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH-International Society for Thrombosis

and Haemostasis)) προτείνει τον παρακάτω

αλγόριθμο που συνοδεύεται από πίνακα

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΒΑΘΜΟΣ
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΜΠ	>100X10 <sup>9</sup> /L	0
	<100X10 <sup>9</sup> /L	1
	<50X10 <sup>9</sup> /L	2
ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (PT)	<3s	0
	3-6s	1
	>6s	2
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	>1g/L	0
	<1g/L	1
D-DIMERS	ΧΩΡΙΣ ΑΥΞΗΣΗ	0
	ΜΕΤΡΙΑ ΑΥΞΗΣΗ	2 (250-5000)
	ΜΕΓΑΛΗ ΑΥΞΗΣΗ	3 (>5000)

**Πίνακας 2.** Υπολογισμός του DIC score.

βαθμολόγησης. Ο πίνακας αφορά στην έκδηλη ΔΕΠ.

Υπάρχει υποκείμενη νόσος; Αν ναι συνεχιζουμε. Αν όχι σταματάμε.

Αν το σύνολο της βαθμολογίας είναι >5, τότε η εικόνα είναι συμβατή με **έκδηλη ΔΕΠ** (καθημερινή επανάληψη).

Αν το σύνολο της βαθμολογίας είναι <5, τότε πιθανώς πρόκειται για **μη έκδηλη ΔΕΠ**. Τιμή <5 καθιστά αμφίβολη την διάγνωση ΔΕΠ χωρίς να την αποκλείει. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται επανάληψη των εργαστηριακών παραμέτρων τις επόμενες 1-2 ημέρες [4].

Η ευαισθησία του αλγόριθμου υπολογίζεται στο 91-93% και η ειδικότητά του

97-98%, αν και υπάρχουν αρκετά κέντρα που έχουν εκφράσει αμφιβολίες για την αξιοπιστία του [21,22].

## ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Η διαχείριση της ΔΕΠ δεν αφορά τόσο στη διαταραχή του καταρράκτη της πήξης, όσο στη νόσο που την προκάλεσε. Κυρίως η αντιμετώπιση της αρχικής αιτίας είναι εκείνη που θα οδηγήσει σταδιακά σε αναστροφή της ΔΕΠ [23].

Η διαχείριση, λοιπόν της ΔΕΠ βασίζεται σε 4 βασικά σημεία:

- Συνεχής έλεγχος ζωτικών σημείων

- Παρακολούθηση πιθανής αιμορραγίας ή θρόμβωσης
- Αντιμετώπιση υποογκαιμίας
- Γρήγορη εφαρμογή αιμόστασης αν χρειάζεται.

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

Μελέτες υποστηρίζουν τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (**FFP**) όταν ο ασθενής έχει  $INR > 2$  με ή χωρίς παράταση του  $aPTT$  και  $INR < 100$ , με τη δόση έναρξης να υπολογίζεται στα **15mg/kg** [24]. Σε περιπτώσεις αιμορραγίας, ή πριν από επείγουσες επεμβάσεις χορηγούνται **αιμοπετάλια** και **FFP**, με στόχο τη διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων  $> 50.000/ml$  και  $PT$  και  $aPTT$  μικρότερο του 1,5 του χρόνου μάρτυρα. Μπορεί, επίσης, να χορηγηθεί **κρυσταλλικό κρυσταλλικό** ή **FFP** με στόχο  $INR > 1,5$  g/L σε ασθενείς που αιμορραγούν.

Η **ηπαρίνη** δύναται να χρησιμοποιηθεί όταν η ΔΕΠ στην οξεία φάση προκαλεί θρομβώσεις. Με προσοχή χορηγείται σε οξεία αιμορραγική ΔΕΠ σε ασθενείς με εικόνα ισχαιμίας ή κυάνωσης άκρου. Γενικά, χορηγείται μόνο σε περιπτώσεις όπου κυριαρχούν τα θρομβωτικά φαινόμενα. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση της [24].

Η **αντιθρομβίνη** ή **σύμπλοκα προθρομβίνης** πρέπει να χρησιμοποιούνται με επιφύλαξη και σε συγκεκριμένες μόνο περιπτώσεις καθώς, αφενός η αποτελεσματικότητά τους είναι ακόμα αμφιλεγόμενη, αφετέρου μπορεί να επιδεινώσουν μια θρομβωτική κατάσταση.

Η χορήγηση **αναστολέα του ιστικού παράγοντα** βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο, αφού η αποτελεσματικότητά του είναι ακόμα αμφίβολη. Επίσης ερευνώνται σκευάσματα με **αναστολέα του παράγοντα πήξης VIIa**, με σκοπό την αναστολή του συμπλέγματος TF-VIIa [25].

**Αντι-ινωδολυτικές ουσίες** όπως το **τρανεξαμικό οξύ**, αντενδείκνυνται στη ΔΕΠ, θα μπορούσαν, ωστόσο, να βοηθήσουν σε περιπτώσεις με εκσεσημασμένη αιμορραγία, απειλητική για τη ζωή [26].

Μελετάται και η χορήγηση **ιντερλευκίνης-10**, κυτοκίνη με αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες, όπου έμμεσα έχει ρόλο και στην αναστολή της συσσώρευσης των ΑΜΠ [27].

Καταλήγοντας, πρωταρχικό στόχο αποτελεί η έγκαιρη αναγνώριση και σωστή αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου (εκλυτικό αίτιο του συνδρόμου), επισημαίνοντας ότι ακόμη και σε παρουσία σοβαρής διαταραχής της πήξης, σημαντική αιμορραγία θα συμβεί μόνο όταν η ανατομική ακεραιότητα του αγγειακού συστήματος έχει διαταραχθεί. Αν η αιτία δεν είναι ακόμα γνωστή, πρέπει να ακολουθήσουν γρήγοροι διαγνωστικοί χειρισμοί. Οι εργαστηριακές εξετάσεις αίματος πρέπει να επαναλαμβάνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η θεραπευτική



αντιμετώπιση του συνδρόμου αποτελεί δύσκολο έργο, που απαιτεί τον συντονισμό και τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων σε τριτοβάθμια νοσοκομεία με εξειδικευμένες μονάδες και σχετική εμπειρία.

## Η ΔΕΠ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας η ΔΕΠ είναι δυνατό να εμφανιστεί με ένα ευρύ φάσμα κλινικοεργαστηριακών εκδηλώσεων, το οποίο κυμαίνεται από τη μικρού βαθμού αντιρροπούμενη ΔΕΠ με υψηλά προϊόντα διάσπασης του ινώδους, διαλυτά συμπλέγματα και υψηλή σχέση παραγόντων πήξης VIIIIR/VIIC, έως τη μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ με σοβαρότατους κινδύνους. Η τελευταία μορφή της ΔΕΠ διακρίνεται περαιτέρω σε εκείνη στην οποία διατηρείται ικανοποιητική αιμόσταση, καθώς και στη μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ με πλήρη απώλεια της αιμόστασης [43].

Παθολογικές καταστάσεις στη μαιευτική οι οποίες μπορεί να επιπλακούν με το σύνδρομο της ΔΕΠ είναι οι ακόλουθες:

- Αιμορραγία στον τελευταίο μήνα της εγκυμοσύνης ή τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό
- Αποκόλληση πλακούντα
- Προδρομικός πλακούντας
- Προεκλαμψία/εκλαμψία/σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλός αριθμός ΑΜΠ)
- Ενδομήτριος θάνατος με κατακράτηση νεκρού εμβρύου

- Ενδομήτρια λοίμωξη που οδηγεί σε αποβολή
- Εμβολή από αμνιακό υγρό
- Ρήξη μήτρας
- Ατονία μήτρας
- Οξεία λιπώδης διήθηση ήπατος κατά την εγκυμοσύνη, που λαμβάνει χώρα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης ή λίγο μετά τον τοκετό [28].

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΟΥΝ ΣΕ ΔΕΠ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

- Στην περίπτωση της **προεκλαμψίας / σ. HELLP**, το ενδοθήλιο των αγγείων διεγείρεται και παράγει κυτταροκίνες με αποτέλεσμα ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και του καταρράκτη της πήξης σε βαθμό που οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί δεν επαρκούν [29,60,61].
- Παθήσεις που βλάπτουν την τροφοβλάστη (**αποκόλληση πλακούντα, εμβολή από αμνιακό υγρό**) έχουν σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση στην κυκλοφορία μεγάλης ποσότητας ιστικού παράγοντα, η οποία θα οδηγήσει σε ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, φλεγμονώδη απάντηση που γρήγορα γίνεται συστηματική, οδηγώντας στην ανεξέλεγκτη παραγωγή θρομβίνης. Αυτή η αλληλουχία γεγονότων θα οδηγήσει στη ΔΕΠ [30].
- Σοβαρά προβλήματα πήκτικότητας σπάνια συνοδεύουν την αποκόλληση του πλακούντα, εκτός και αν αυτή είναι



μεγάλη και καταλήξει σε **θάνατο του εμβρύου** και σε **αιμορραγικό σοκ** της μητέρας. Η εκδήλωση ΔΕΠ σε κήσεις με αποκόλληση του πλακούντα που συνοδεύεται από εμβρυϊκό θάνατο ανέρχεται στο 30% των περιπτώσεων [44]. Αν το νεκρό έμβρυο δεν αποβληθεί σε χρονικό διάστημα 4-5 εβδομάδων από το θάνατό του, στο 50% των περιπτώσεων θα εκδηλωθεί ΔΕΠ [46]. Η εκδήλωση του συνδρόμου που σχετίζεται με τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο αποδίδεται στην απελευθέρωση νεκρωτικού ιστού από το έμβρυο στην κυκλοφορία της μητέρας, ο οποίος δρα σαν θρομβοπλαστική και ενεργοποιεί τον πηκτικό μηχανισμό [44].

- Η **εμβολή από αμνιακό υγρό** αποτελεί μια σπάνια και ταυτόχρονα πολύ σοβαρή επιπλοκή της εγκυμοσύνης. Το αμνιακό υγρό διαθέτει θρομβοπλαστικές ιδιότητες, λόγω της μεγάλης περιεκτικότητάς του σε ιστικό παράγοντα (TF), τα αυξημένα επίπεδα του οποίου στην κυκλοφορία της μητέρας είναι δυνατό να οδηγήσουν σε αυξημένη πηκτική δραστηριότητα και πιθανή εκδήλωση του συνδρόμου ΔΕΠ [47].
- Το **σηπτικό σοκ** αποτελεί μορφή καταπληξίας, η οποία οφείλεται σε αθρόα διείσδυση διαφόρων μικροοργανισμών στη μητρική κυκλοφορία. Η φλεγμονώδης αντίδραση, προκαλεί επιπλέον και την κινητοποίηση των συστημάτων πήξης του αίματος και ινωδολύσης, με αποτέλεσμα τη θρόμβωση των μικρών αγγείων και πιθανά την εκδήλωση ΔΕΠ [54,55]. Η τελευταία σε αυτή την περίπτωση χαρακτηρίζεται από υπέρ-διέγερση του ινωδολυτικού συστήματος από τις ενδοτοξίνες και αυξημένη παραγωγή πλασμίνης που καταβολίζει την ινική και

προκαλεί πρόσθετη αιμορραγική διάθεση [49,50].

- Εκτεταμένες **αιμορραγίες** κατά την εγκυμοσύνη μπορούν μέσα σε σύντομο διάστημα να οδηγήσουν στη ΔΕΠ διότι μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα μεγάλες ποσότητες αίματος απομακρύνονται από την κυκλοφορία της μητέρας με ταυτόχρονη απώλεια μεγάλων ποσοτήτων παραγόντων πήξης.[31]
- Η **οξεία λιπώδης διήθηση του ήπατος και το σύνδρομο HELLP**, είναι περιπτώσεις με άμεση προσβολή της ηπατικής λειτουργίας της μητέρας. Η βλάβη του οργάνου θα έχει ως επακόλουθο την μείωση παραγωγής παραγόντων πήξης και φυσικών αναστολέων τους, διαταραχή του μηχανισμού της πήξης, με αποτέλεσμα η μητέρα να παρουσιάζει αυξημένες πιθανότητες για αιμορραγία και θρόμβωση [65]. Σε μια μελέτη καταγράφηκε η επίπτωση της ΔΕΠ σε ποσοστό >70% των γυναικών με οξεία λιπώδη διήθηση και σε 15% των γυναικών με σύνδρομο HELLP [32].
- Το **οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης**, είναι σπάνια επιπλοκή, η οποία συνήθως εμφανίζεται στο τελευταίο τρίμηνο ή στη λοχεία [51]. Η εξέλιξη της νόσου χαρακτηρίζεται από βαριές διαταραχές της αιμόστασης, όπως θρομβοπενία και ελάττωση των παραγόντων της πήξης που οφείλονται στην αυξημένη καταστροφή τους στην περιφέρεια και στη μειωμένη παραγωγή τους από το ήπαρ. Αν και τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της εκδήλωσης ΔΕΠ, η διάκριση ανάμεσα σε αυτή και την οξεία ηπατική ανεπάρκεια τις περισσότερες φορές είναι δύσκολη [33].

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΔΕΠ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες, λόγω των αιματολογικών και αιμοδυναμικών μεταβολών που παρατηρούνται στις δύο αυτές καταστάσεις [58,59].

**Η κλινική εικόνα της ΔΕΠ στην εγκυμοσύνη** είναι συνδυασμός της υποκείμενης νόσου με ταυτόχρονη εκδήλωση αιμορραγικών και θρομβωτικών επιπλοκών. Τα συχνότερα κλινικά ευρήματα είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις με τη μορφή εκχυμώσεων, πετεχειών, αιματωμάτων, επιστάξεων, ουλорραγιών, αιμορραγιών από το πεπτικό σύστημα, από τα χειρουργικά τραύματα, από τα σημεία των φλεβοκεντήσεων. Ταυτόχρονες αιμορραγικές εκδηλώσεις σε διαφορετικά σημεία συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ΔΕΠ [52,53].

**Εργαστηριακά ευρήματα της ΔΕΠ στην εγκυμοσύνη:** Ο αριθμός των ΑΜΠ κατά την εγκυμοσύνη μειώνεται ελάχιστα (θρομβοπενία της κύησης) και μόνο στο 7% των γυναικών εμφανίζεται σοβαρή θρομβοπενία. Μαιευτικά σύνδρομα όπως η προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP μπορεί να συνοδεύονται με θρομβοπενία χωρίς απαραίτητα την παρουσία ΔΕΠ [34]. **Στην εγκυμοσύνη, οι φυσιολογικές τιμές του ΡΤ και ΑΡΤΤ είναι μικρότερες σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.** Ειδικότερα, οι τιμές του ΑΡΤΤ παρουσιάζουν σημαντική

βράχυνση λόγω των αυξημένων επιπέδων του παράγοντα FVIII. Έτσι, η παράταση των χρόνων πήξης στην περίπτωση ΔΕΠ στην κύηση παρατηρείται μόνο όταν η υποκείμενη κατάσταση έχει εξελιχθεί σημαντικά. Κατά την φυσιολογική κύηση τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα διπλασιάζονται. Έτσι, αν και στον διαγνωστικό αλγόριθμο της ΔΕΠ αναφέρονται χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου, θα πρέπει κανείς να λαμβάνει υπ' όψιν ότι ο ορισμός χαμηλών επιπέδων ινωδογόνου κατά την κύηση είναι παρόμοιος με τα φυσιολογικά επίπεδα μη εγκύων [35]. Τα D-dimers, λόγω του γεγονότος ότι τα επίπεδα τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ευαίσθητος δείκτης διάγνωσης της ΔΕΠ [35]. Ιδιαίτερα μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης παρατηρείται αύξηση των τιμών τους [36]. Η θρομβοελαστογραφία (TEG) και η θρομβοελαστομετρία (ROTEM) είναι χρήσιμες εξετάσεις για να διαγνώσουν μαιευτικές επιπλοκές πήκτικότητας και δίνουν γρήγορα αποτελέσματα.

Ο Erez και οι συν. [28] πρότειναν έναν **τροποποιημένο αλγόριθμο για διάγνωση της ΔΕΠ στην κύηση**, χρησιμοποιώντας τρεις μόνο παραμέτρους από τον αλγόριθμο του ISTH: τον αριθμό αιμοπεταλίων, τα επίπεδα ινωδογόνου και το ΡΤ (Σχήμα 3).

Η ευαισθησία του παραπάνω αλγόριθμου για τιμές >26 ανέρχεται σε 88% και η ειδικότητα σε 96% για διάγνωση ΔΕΠ.

Διαγνωστικός αλγόριθμος ISTH			
Υποκείμενη νόσος ;			
<b>ΝΑΙ</b>			
ΟΧΙ			
ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ > 5 → ΔΕΠ			
* Καθημερινή επανάληψη			
Ευαισθησία & ειδικότητα > 90%			
<b>ΑΜΠ/ μl</b>		<b>PT sec</b>	
>100	0	<3	0
<100	1	3-6	1
<50	2	>6	2
<b>Ddimers</b>		<b>Ινωδογόνο</b>	
Κφ	0	>100	0
↑	1	<100	1
↑↑	2		

Σχήμα 3. Τροποποιημένος αλγόριθμος ISTH για κήση (Erez et al)

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΕΠ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Εκτός από την αιτιολογική θεραπεία του συνδρόμου, η αντιμετώπιση της αιμορραγικής συνδρομής με θεραπεία υποκατάστασης (διατήρηση του όγκου του αίματος και διόρθωση των διαταραχών της αιμόστασης) είναι ζωτικής σημασίας [67,68]. Όταν ο αριθμός των ΑΜΤ είναι < 50.000/ml απαιτείται χορήγηση **αιμοπεταλίων**, αναμένοντας κάθε ασκός να αυξήσει τον αριθμό τους περίπου κατά 10.000/ml [63,69]. Αν τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι < 50mg/dl έχει ένδειξη η χορήγηση **κρυσταλλοειδών**. Η αναμενόμενη αύξηση του ινωδογόνου είναι 10mg με κάθε ασκό **FFP** και 2-5mg για κάθε 100ml

κρυσταλλοειδών. Τα επίπεδά του θα πρέπει να διατηρούνται > 100mg/dl [64-66].

## Η ΔΕΠ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΗ ΑΣΘΕΝΗ

Η ΔΕΠ είναι δυνατό να αναπτυχθεί τόσο σε ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα όσο και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

**Συμπαγή νεοπλάσματα:** παρατηρείται σε κυρίως σε ασθενείς με αδενοκαρκινώματα, ιδίως του γαστρεντερικού, στο πάγκρεας, στον πνεύμονα ή στον προστάτη [37], ενώ σε πιο μικρή συχνότητα εμφανίζεται στο γλοιοβλάστωμα. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι η συχνότητα της ΔΕΠ σε

ασθενείς με συμπαγείς όγκους είναι περίπου 7 %.

**Αιματολογικές νεοπλασίες:** πιο συχνά παρατηρείται στις οξείες λευχαιμίες, κυρίως στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε συχνότητα 15 - 20 %. Στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (AML - M3) παρατηρείται κατά τη διάγνωση σε συχνότητα 90 %. Στη προμυελοκυτταρική λευχαιμία παρατηρείται ένας ειδικός τύπος ΔΕΠ που χαρακτηρίζεται από υπερινωδύωση και κλινικά εμφανίζεται με βαριές αιμορραγίες. Από τα εργαστηριακά ευρήματα χαρακτηριστικά είναι τα πολύ χαμηλά επίπεδα του ινωδογόνου, πολύ αυξημένα προϊόντα αποδομής του ινώδους και ελαττωμένο πλασμονογόνο και α2-αντιπ्लाσμίνη.

Τα δεδομένα δεν είναι σαφή σχετικά με την παθογένεση του ειδικού αυτού τύπου ΔΕΠ, αν και σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται η παρουσία στην επιφάνεια των λευχαιμικών κυττάρων ειδικού υποδοχέα, της Annexin II, που φαίνεται να προάγει την παραγωγή πλασμίνης συμβάλλοντας έτσι στην υπερινωδύωση [41].

Όσον αφορά στην **παθογένεση** της ΔΕΠ στους συμπαγείς όγκους, αναφέρονται διάφοροι μηχανισμοί [48] :

**A)** Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνεια τους διάφορα προσηκτικά μόρια συμπεριλαμβανομένου και του ιστικού παράγοντα, ή τα μονοκύτταρα-μακροφάγα εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες ιστικού παράγοντα λόγω διέγερσής τους από τον όγκο [37,38].

**B)** Υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις συμπαγών όγκων, όπου εκκρίνουν μια

πρωτεάση κυστεΐνης, η οποία άμεσα ενεργοποιεί τον παράγοντα X [39].

**Γ)** Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν ινωδολυτικές πρωτεΐνες όπως ουροκινάση (u-PA) και τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA), προάγοντας έτσι την ινωδύωση.

**Δ)** Επίσης, περαιτέρω ρόλο παίζουν οι κυτταροκίνες όπως η IL-6 (προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που προάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα καρκινικά κύτταρα), καθώς και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF), η Ιντερλευκίνη-8 και η Ιντερλευκίνη-1β, που μπορούν να έχουν περαιτέρω δράση στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Πολλές ιντερλευκίνες παράγονται από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα, ή παράγονται από άλλα κύτταρα σαν αποτέλεσμα της δράσης των καρκινικών κυττάρων [42].

Επιπλέον, η χημειοθεραπεία προκαλεί βλάβη του ενδοθηλίου αυξάνοντας τον κίνδυνο για θρομβώσεις.

**Κλινικά** η ΔΕΠ σε έναν καρκινοπαθή ασθενή διαδράμει τόσο ήπια, που η διάγνωση συχνά τίθεται μόνο από τα εργαστηριακά ευρήματα. Υπάρχει μια σταδιακή, χρόνια, συστηματική ενεργοποίηση της πήξης που οδηγεί σε κατανάλωση των ΑΜΠ και των παραγόντων της πήξης, με αποτέλεσμα συχνές αιμορραγίες στο σημείο του όγκου. Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις με σοβαρές εκδηλώσεις, όπως θρόμβωση αγγείων, ή μη βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα. Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν θρομβώσεις λόγω της βλάβης του ενδοθηλίου αλλά και λόγω άλλων συνοδών προδιαθεσικών παραγόντων

(μεγάλη ηλικία, ακινησία, καθετήρες, πρόσφατο χειρουργείο, ιστορικό θρόμβωσης) [40].

Όσον αφορά στην **αντιμετώπιση** της ΔΕΠ στο καρκινοπαθή, σημαντικό ρόλο παίζει η προφύλαξη της φλεβοθρόμβωσης με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Επίσης, απαιτείται προσοχή στη μετάγγιση ΑΜΠ και παραγόντων πήξης, λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης - πρέπει να γίνονται μόνο όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη ( ενεργός αιμορραγία, ή ΑΜΠ < 10, 000). Τέλος, η χρήση αντινοδωλυτικών φαρμάκων θα πρέπει να περιορίζεται μόνο για περιπτώσεις

στις οποίες υπερτερεί η υπερिनωδύλωση, όπως είναι η προμυελοκυταρική λευχαιμία, η καρκίνος του προστάτη.

Η αντιμετώπιση της ΔΕΠ όπως αναφέρεται παραπάνω αποτελεί μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, αφού πρέπει να αντιμετωπίσει δύο σοβαρά και αντίθετα μεταξύ τους προβλήματα, τη θρόμβωση και την αιμορραγία. Στους ασθενείς με νεοπλασίες και όταν η κλινική τους κατάσταση το επιτρέπει, δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να καθυστερεί η έναρξη θεραπευτικής χημειοθεραπείας [45].

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. David Lillicrap; Nigel Key; Michael Makris; Denise O'Shaughnessy (2009). Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley-Blackwell. pp. 1-5.
2. [http://www.clotbase.bicnirrh.res.in/flow\\_in.php](http://www.clotbase.bicnirrh.res.in/flow_in.php)
3. Hoffbrand, A. V. (2002). Essential haematology. Oxford: Blackwell Science. pp. 243-245.
4. Hatton, Chris (2008). Haematology (Lecture Notes). Cambridge, MA: Blackwell Publishers. pp. 145-166.
5. Nigel Key; Michael Makris; et al. (2009). Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley-Blackwell.
6. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new?. Crit Care Clin. 2005;21(3):449-67
7. Levi M. Keep in contact: the role of the contact system in infection and sepsis. Crit Care Med. 2000;28(11):3765-6
8. Sower LE, Froelich CJ, Carney DH, Fenton JW 2nd, Klimpel GR. Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells. Evidence for the involvement of the seven-transmembrane domain (STD) receptor for alpha-thrombin. J Immunol. 1995;155(2):895-901
9. Gando S, Nakanishi Y, Tedo I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med. 1995; 23(11):1835-42



10. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004 ; 109(22):2698-704.
11. Altieri DC. Molecular cloning of effector cell protease receptor-1, a novel cell surface receptor for the protease factor Xa. *J Biol Chem*. 1994 ; 269(5):3139-42
12. Disseminated Intravascular Coagulation Updated: Sep 29, 2016 Author: Marcel M Levi, MD; Chief Editor: Srikanth Nagalla
13. Thachil J. Disseminated intravascular coagulation - new pathophysiological concepts and impact on management. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9 (8):803-14.
14. Wada H, Mori Y, Shimura M, Hiyoyama K, Ioka M, Nakasaki T, et al. Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. *Am J Hematol*. 1998 ; 58(3):189-94.
15. Takashima A, Shirao K, Hirashima Y, Takahari D, Okita NT, Nakajima TE, et al. Sequential chemotherapy with methotrexate and 5-fluorouracil for chemotherapy-naive advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation at initial diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 ; 136(2):243-8
16. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001 ; 27(6):657-66.
17. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost*. 1980 ; 43(1):28-33.
18. Olson JD, Kaufman HH, Moake J, O'Gorman TW, Hoots K, Wagner K, et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery*. 1989 ; 24(6):825-32
19. Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol*. 1989 ; 91(3):280-7.
20. Lin SM, Wang YM, Lin HC, Lee KY, Huang CD, Liu CY, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008 ; 36(3):683-9
21. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*. 2011 ;25(1):33-7
22. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2004 ;32(12):2416-21.
23. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014; 2 (1):15.



24. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009;145(1):24-33.
25. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Thromb J. 2006;4:4.
26. Norman KE, Cotter MJ, Stewart JB, Abbitt KB, Ali M, Wagner BE, et al. Combined anticoagulant and antiselectin treatments prevent lethal intravascular coagulation. Blood. 2003;101(3):921-8.
27. Pajkrt D, van der Poll T, Levi M, Cutler DL, Affrime MB, van den Ende A, et al. Interleukin-10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia. Blood. 1997;89(8):2701-5.
28. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 2015;213(4):452-63.
29. Anas AA, Wiersinga WJ, de Vos AF, van der Poll T. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. Neth J Med 2010;68(4):147-52.
30. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. Obstet Gynecol 2006;108(4):1005 -16
31. McLintock C, James AH. Obstetric hemorrhage. J Thromb Haemost 2011;9(8) 1441-51
32. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disordersnt J Gynaecol Obstet 2001;73(3):215-20.
33. van Buul EJ, Steegers EA, Jongsma HW, Eskes TK, Thomas CM, et al. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women; a longitudinal study. Neth J Med 1995;46: 73-85
34. Gasem T, Al Jama FE, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, et al. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med 2009 ;22: 1140-43
35. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thromb Haemost 2010;103: 718-27
36. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. Thromb Res 1995;78: 399-405
37. Erikci AA, Ozturk A, Sayan O. Recombinant activated factor VII for severe uterine bleeding after chemotherapy in a woman with acute myeloid leukemia. Blood Coagul Fibrinolysis 2006;17:323-4

38. Shenoy A, Savani BN, Barrett AJ. Recombinant factor VIIa to treat diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:622-3
39. Wheeler MJ, Mead GM, Bhandari S, et al. Recombinant factor VIIa in the management of pulmonary hemorrhage associated with metastatic choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:1008-10.
40. Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation. In: Brain MC, Carbone PP, Kelton JG, Schiller JH, eds. *Current Therapy in Hematology-Oncology*. St. Louis, MO: Mosby; 1995:182-187.
41. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia [see comments]. *N Engl J Med*. 1999;340:994
42. Hajjar KA, Menell JS. Annexin II: A novel mediator of cell surface plasmin generation. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;811:337-349.
43. Schmaier AH. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:1937-1938
44. Axt R, Hippach M, Mink D, et al. Maternal and neonatal outcome in a monochorionic twin pregnancy complicated by single uterine demise. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26:155-157
45. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8:1-31
46. Pollak L, Schiffer J, Leonov Y, Zaidenstein R. Acute subdural hematoma following disseminated intravascular coagulation associated with an obstetric catastrophe. *Isr J Med Sci* 1995; 31:489-491
47. Uszynski M, Zekanowska E, Uszynski W. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:163-166
48. Davies S. Amniotic fluid embolism and isolated disseminated intravascular coagulation. *Can J Anaesth* 1999; 46:456-459
49. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care* 2001; 16:167-177
50. Damas P, Canivet JL, Groote D, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25:405-412.
51. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:215-220.

52. Muller-Berghaus G, ten Cate G, Levi M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established, as well as new, diagnostic approaches. *Thromb Haemost* 1999; 82:706-712
53. Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15:290-297.
54. Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:633-638.
55. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:657-666.
56. Wada H, Gabazza E, Nakasaki T, et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation by hemostatic molecular markers. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:17-21
57. Arabin B, Van Eyck J, Laurini RN. Hemodynamic changes with paradoxical blood flow in expectant management of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1998; 91:796-798
58. De Abajo FG, Meseguer CM, Antinolo G, et al. Labor induction with dinoprostone or oxytocine and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1637-1643
59. Lurie S, Appleman Z, Katz Z. Subendometrial vasopressin to control intractable placental bleeding. *Lancet* 1997; 349:698.
60. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and preeclampsia. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:305-314.
61. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981-991
62. Teitel JM. Unexpected bleeding disorders. Algorithm for approach to therapy. *Clin Lab Haematol* 2000; 22:26-29.
63. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 6:1627-1632
64. Maxson JH. Management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2000; 12:341-352.
65. Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:999-1044.
66. Faulkner WR. Laboratory diagnosis of DIC. *Lab Reg* 1995; 17:1-5.

67. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: yet another treatment paradox? *Thromb Haemost* 2001; 85:947-949.
68. Maruyama I. Recombinant thrombomodulin and activated protein C in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Throm Haemost* 1999; 82:718-721
69. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* 2001; 344:699-709

**REVIEW**

## *Disseminated Intravascular Coagulation: pathophysiology, diagnosis, management and association with pregnancy and cancer*

A. Perdiou<sup>1</sup>, D. Symeonidis<sup>2</sup>, K. Statherou<sup>1</sup>, A. Kousoulakou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematological Department and <sup>2</sup>Second Department of Internal Medicine, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

### **ABSTRACT**

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is characterized by systemic activation of blood coagulation, which results in generation and deposition of fibrin, leading to microvascular thrombi in various organs and contributing to multiple organ dysfunction syndrome (MODS). DIC is estimated to be present in as many as 1% of hospitalized patients. It is not itself a specific illness rather, it is a complication or an effect of the progression of other illnesses.

Clinically, depending on the pathogenic mechanism that prevails, hemorrhagic mood, or thrombosis, may outweigh. Rarely, may coexist both in the same patient. With the word hemostasis different stages are included: primary or idiopathic, secondary or permanent, action of natural inhibitors and fibrinolysis.

In acute phase of DIC a rapid increase of coagulation factor levels is observed, with the control mechanisms to be unable to maintain balance. The overproduction of the activator clotting factors increases the hemorrhagic mood. Chronic DIC reflects a compensated state that develops when blood is continuously or intermittently exposed to small amounts of TF. Compensatory mechanisms manage to maintain coagulation at normal levels, preventing the transition to DIC.

The causes of DIC are divided into three basic categories: Release or exposure of procoagulant material into the bloodstream, a systemic inflammatory response, leading to activation of the cytokine network and subsequent activation of coagulation.

In DIC complications despite the high hemorrhagic risk, there is damage in target organs leading to multiple organ failure together with SRDS. The time of the diagnosis is of great importance. It is useful to study and evaluate the following parameters: findings of microangiopathic haemolytic anemia, thrombocytopenia, INR prolongation, APTT, fibrinogen reduction, elevated D-Dimers, elevated FDPs, AT decrease.

The therapeutic approach is a difficult task that requires the coordination and co-operation of many medical specialties. It is focused on 4 steps: continuous control of vital signs, monitoring of possible bleeding or thrombosis, treatment of hypovolaemia, rapid application of haemostasis.

During pregnancy and during birth, the ADHD may be compensated or not compensated. The latter is distinguished from that in which satisfactory hemostasis is maintained, as well as in ADHD with complete loss of haemostasis. The clinical picture of ADH in pregnancy is a combination of the underlying disease with simultaneous haemorrhagic and thrombotic complications. Concurrent haemorrhagic manifestations at different points argue for ADHD.

DIC is also noticed in patients with solid tumors but also in hematological malignancies. Clinically, DIC in patients with cancer interacts smoothly; diagnosis is often reached by the laboratory findings. There is a chronic, systemic activation of coagulation which leads in consumption of platelets and of the coagulation factors, leading to hemorrhagic condition mostly to the tumor place.



**Keywords:** coagulation, pregnancy, hemorrhagic, clotting factor



Citation

**A. Perdiou, D. Symeonidis, K. Statherou, A. Kousoulakou. Disseminated Intravascular Coagulation: pathophysiology, diagnosis, management and association with pregnancy and cancer. Scientific Chronicles 2018; 23(1): 10-34**

Συγγραφέας επικοινωνίας

Δαυίδ Συμεωνίδης, E-mail addresses: [davidsymeonidis@gmail.com](mailto:davidsymeonidis@gmail.com)