

Αιματολογικές διαταραχές στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

ΜΕΡΟΣ Β'

Επιμέλεια φακέλου: Π.Ν. ΖΗΡΟΓΙΑΝΝΗΣ, Η. ΚΥΡΙΤΣΗΣ
Νεφρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΟ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΘΡΟΜΒΟΥ

Το ενδοθηλιακό κύτταρο των αγγείων είναι μια ενεργός μη θρομβογόνος επιφάνεια, η οποία παράγει ουσίες που συμβάλλουν στη διατήρηση της ισορροπίας της αιμόστασης⁵⁴. Τα ΑΜΠ σε φυσιολογικές καταστάσεις κυκλοφορούν σε ανενεργό (ήρεμη) μορφή, δηλαδή δεν αντιδρούν με τα λοιπά στοιχεία του αίματος ή των αγγείων, όπως είναι τα λευκοκύτταρα ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά ούτε και μεταξύ τους (εικόνα 1).

Σε βλάβη ή φλεγμονή του αγγείου διαταράσσεται ο φυσιολογικός φραγμός του ενδοθηλιακού κυττάρου, με συνέπεια οι υπενδοθηλιακοί παράγοντες, όπως είναι το έξωκυττάριο κολληγόνο, οι πρωτεΐνες προσκόλλησης της θεμέλιας ουσίας ή ο vWF, να εκτίθενται στην κυκλοφορία και να έρχονται σε άμεση επαφή με τα ΑΜΠ. Η κάλυψη της βλάβης από τα ΑΜΠ εξαρτάται από την αναγνώριση των πρωτεϊνών προσκόλλησης από τις ειδικές γλυκοπρωτεΐνες (υποδοχείς) της μεμβράνης των ΑΜΠ πολλής από τις οποίες είναι ιντεγκρίνες. Η οικογένεια των ιντεγκρινών αποτελείται από σειρά α και β υπομονάδων. Οι κύριες ιντεγκρίνες που

απαντούν στην επιφάνεια της μεμβράνης των ΑΜΠ φαίνονται στον πίνακα 1.

Η gr υποδοχέας Ib (μη-ιντεγκρίνη) απαντά ως σύμπλοκο με τη gr-IX και τη gr V στην επιφάνεια των ΑΜΠ και συνδέεται με τον vWF. Αποτελεί τη βασική gr η οποία μετέχει στην αρχική διεργασία σύνδεσης των ΑΜΠ με το αγγειακό τοίχωμα⁵⁵. Η gr IIb/IIIa (αIIbβ3) ιντεγκρίνη, εκτός από τη συμμετοχή της στη συσσώρευση των ΑΜΠ, έχει και ένα δευτερεύοντα ρόλο στην προσκόλλησή τους. Η προσκόλληση των ΑΜΠ στη θέση της βλάβης επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση του vWF με το σύμπλεγμα της grIb-IX, η οποία παριστά τον υποδοχέα των ΑΜΠ για τον vWF (εικόνα 2).

Η σύνδεση του υποδοχέα grIb-IX των ΑΜΠ με τον vWF αρχίζει όταν το ΑΜΠ είναι ακόμη ανενεργές.

Η ενεργοποίηση των ΑΜΠ μετά την προσκόλλησή τους πυροδοτείται από διάφορα μηχανικά και χημικά ερεθίσματα. Τα ισχυρότερα ερεθίσματα για την ενεργοποίηση των ΑΜΠ είναι η θρομβίνη, το κολληγόνο και οι πρωτεΐνες της υπενδοθηλιακής θεμέλιας ουσίας. Η ενεργοποίηση των ΑΜΠ συνοδεύεται από διέγερση πολλών μεταβολικών οδών, από μεταβολές στο σχήμα των ΑΜΠ, ενεργοποίηση των grIIb/IIIa υποδοχέων και

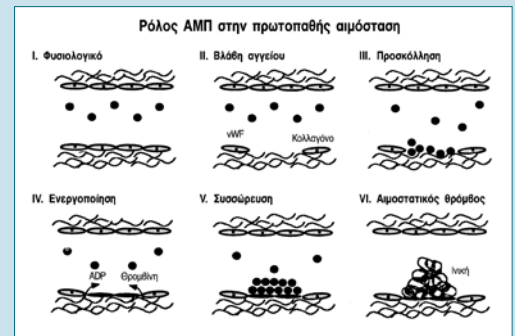
έναρξη της πηκτικής δραστηριότητάς των ΑΜΠ. Μεταξύ των ουσιών που διεγείρουν αυτές τις ενδοκυττάρια οδούς είναι η TXA_2 , η θρομβίνη, η νορεπινεφρίνη, το κολληγόνο και η ADP. Οι ουσίες αυτές δρουν μέσω υποδοχέων και δευτεροπαθών αγγειοφόρων, όπως είναι η διασπληγλυκερόλη και η τριφωσφορική ινοσιτόλη και διεγείρουν την ενδοκυττάρια κινητοποίηση του Ca^{2+} και την αποκοκκίωση των ΑΜΠ. Τα ΑΜΠ απελευθερώνουν ADP, σεροτονίνη, TXA_2 , ουσίες οι οποίες, μαζί με τους αγωνιστές του μικροπεριβάλλοντος, πυροδοτούν την προσέλκυση και ενεργοποίηση των περιζ ΑΜΠ⁴¹.

Η διεργασία αυτή επιτυγχάνεται με ένα μηχανισμό ο οποίος εξαρτάται από το shear stress. Απουσία ισχυρών δυνάμεων (shear forces) δεν αναπτύσσεται συγγένεια μεταξύ του grIb και του vWF. Παρουσία όμως των δυνάμεων αυτών, όπως συμβαίνει στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας, ο υποδοχέας grIb μετασχηματίζεται και εμφανίζει θέσεις σύνδεσης για τον vWF. Το φαινόμενο αυτό επιτρέπει την αλληλεπίδραση grIb-vWF (εικόνα 3).

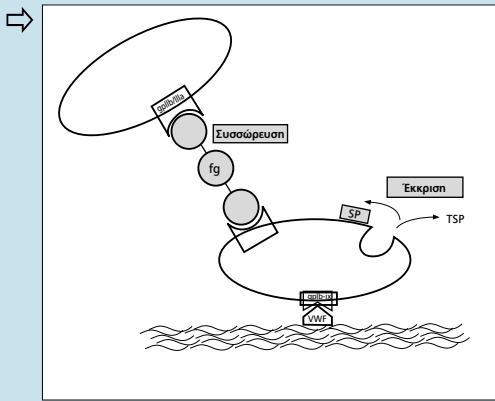
Μετά την προσκόλλησή τους στον vWF, τα ΑΜΠ καθίστανται ενεργά και παραμένουν στην υπενδοθηλιακή επιφάνεια (εικόνα 4).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ (ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ) ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΤΩΝ ΑΜΠ ΠΟΥ ΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΤΟΥΣ

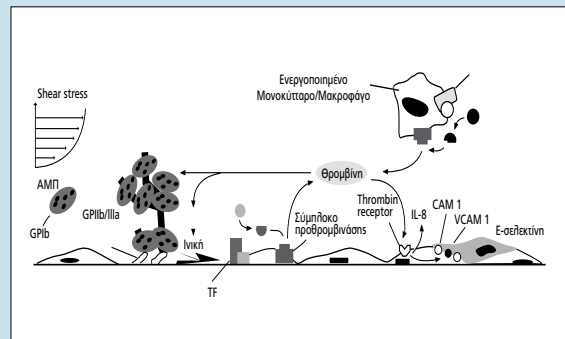
Υποδοχείς	Συνδέτης	Δράση που εξαρτάται από τους υποδοχείς	Συνέχεια αμινοξέων που αναγνωρίζει
Ιντεγκρίνες			
$\alpha_2\beta_1$ (grIa/IIa)	Κολληγόνο	Προσκόλληση	DGEA*
$\alpha_5\beta_1$ (grIc/IIa)	Ινονεκτίνη	Προσκόλληση	RGD
$\alpha_6\beta_1$	Λαμινίνη	Προσκόλληση	Δεν προσδιορίστηκε
$\alpha IIb\beta_3$ (grIIb/IIIa)	Ινωδογόνο	Συσσώρευση	KQAGDV ή RGD
	Ινονεκτίνη		RGD*
	vWF		RGD
	Βιτρονεκτίνη		RGD
$\alpha_v\beta_3$	Βιτρονεκτίνη	Προσκόλληση	RGD
	Ινωδογόνο		RGD
	Ινονεκτίνη		RGD
	vWF		RGD
Μη Ιντεγκρίνες			
Γλυκοπρωτεΐνη Ib	vWF	Προσκόλληση	Δεν προσδιορίστηκε
Γλυκοπρωτεΐνη IV	Θρομβοσπονδίνη	Προσκόλληση	CSVTCG
	Κολληγόνο		?



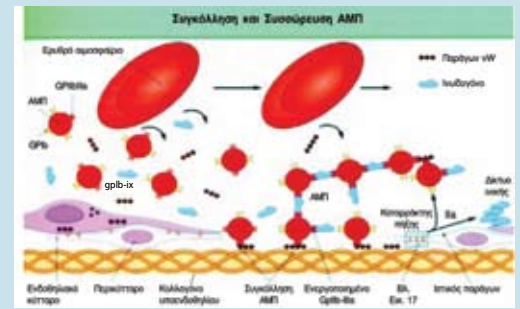
Εικόνα 1. Στάδια ενεργοποίησης των ΑΜΠ στη διάρκεια αγγειακής βλάβης. I) Κυκλοφορία των ΑΜΠ σε ανενεργό κατάσταση. II) Η βλάβη του ενδοθηλίου προκαλεί λύση της συνέχειας, με συνέπεια την έκθεση στα ΑΜΠ των παραγόντων της υπενδοθηλιακής επιφάνειας (vWF, κολληγόνο). III) Προσκόλληση και καθήλωση των ΑΜΠ στην υπενδοθηλιακή επιφάνεια με ταυτόχρονη ενεργοποίησή τους. IV) Προσέλκυση ΑΜΠ από την κυκλοφορία και αύξηση της συσσώρευσης. V) Σύνδεση των ΑΜΠ με ινωδογόνο. VI) Σχηματισμός αιμοστατικού θρόμβου⁴⁰.



Εικόνα 2. Μοριακό πρότυπο στο οποίο φαίνεται ο ρόλος των διαφόρων γλυκοπρωτεϊνών των ΑΜΠ στη λειτουργία της πρωτοπαθούς αιμόστασης. Η *gplb-IX* λειτουργεί ως υποδοχέας για τον *vWF*, διευκολύνοντας την προσκόλλησή των ΑΜΠ στην υπενδοθηλιακή επιφάνεια. Το ινωδογόνο σχηματίζει γέφυρα μεταξύ δυο *gpllb/IIIa* της επιφάνειας των ΑΜΠ και επιτρέπει τη συσσώρευσή τους. Η έκκριση στη συνέχεια της θρομβοσπονδίνης σταθεροποιεί τη σύνδεση της *gpllb/IIIa* με το ινωδογόνο. *fg*=Ινωδογόνο⁴⁰.



Εικόνα 3. Η προσκόλλησή των ΑΜΠ στη θέση της αγγειακής βλάβης επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση των υποδοχέων *gplb* και *gpllb/IIIa* των ΑΜΠ με τον προσδεσμένο στην υπενδοθηλιακή επιφάνεια *vWF* σε καταστάσεις *shear stress*. Η συσσώρευση των ΑΜΠ εκδηλώνεται όταν ο κυκλοφορών *vWF* και το ινωδογόνο συνδέονται με τον *gpllb/IIIa*. Η παραγωγή της θρομβίνης από τον ιστικό παράγοντα (TF) οδηγεί στο σχηματισμό της συσσώρευσης των ΑΜΠ. Η θρομβίνη, εκτός από τις προπηκτικές τις ιδιότητες, εμφανίζει και προφλεγμονώδεις δράσεις στο ενδοθήλιο (υπερρύθμιση των πρωτεϊνών προσκόλλησης και των κυτταροκινών), οι οποίες εκδηλώνονται με τη σύνδεσή της σε ειδικούς υποδοχείς της θρομβίνης (PAR-1). Ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των μακροφάγων επάγει την ενεργοποίηση του TF και συμβάλλει στο σχηματισμό θρομβίνης και ινικής⁵⁷.



Εικόνα 4. Προσκόλληση και συσσώρευση των ΑΜΠ. Τα ΑΜΠ κατά τη ροή τους στα αγγεία ωθούνται από τα RBC προς την περιφέρεια, ενώ τα RBC καταλαμβάνουν το κέντρο της αιματικής ροής. Βλάβη του τοιχώματος του αγγείου έχει ως αποτέλεσμα το σχίσμο της μη θρομβογόνου ενδοθηλιακής επιφάνειας και την έκθεση των ΑΜΠ στις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας της υπενδοθηλιακής επιφάνειας. Το κολληγόνο της υπενδοθηλιακής στιβάδας ενισχύει αρχικά την προσκόλλησή των ΑΜΠ (και στη συνέχεια τη συσσώρευση), ενώ η εναπόθεση του *vWF* στη θέση αυτή και η σύνδεσή του με τον υποδοχέα *gplb* ευνοεί τη συσσώρευση των ΑΜΠ. Μεταβολές στο σχήμα του υποδοχέα *gpllb/IIIa* των ΑΜΠ (υποδοχέας ινωδογόνου-ΑΜΠ) συμβάλλει στη σύνδεση των ΑΜΠ μεταξύ τους και στη συσσώρευσή του²².

Εκτός από το διαλυτό ινωδογόνο, η σύνδεση του αδιάλυτου (Immobilized) ινωδογόνου με τον *gpllb/IIIa* δεν απαιτεί την κυτταρική ενεργοποίηση, γιατί αυτή γίνεται με κρυφούς επίτοπους του υποδοχέα που καλούνται θέσεις σύνδεσης και επάγονται από το συνδέτη (ligand induced binbing site, LIBS). Αυτοί οι νεοεπίτοποι αποκαλύπτονται μετά από μετασχηματισμό του μορίου, που προκαλείται από τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως είναι τα anti-LIBS-1⁵⁶. Η ενεργοποίηση των ΑΜΠ εκφράζεται από την ενεργοποίηση του συμπλέγματος *gpllb/IIIa*, το οποίο μετασχηματίζεται σε υποδοχέα, ο οποίος είναι ικανός να αντιδράσει με τη συνέχεια αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ (RGD) του *vWF*, του ινωδογόνου, της ινονεκτίνης, και της βιτρονεκτίνης και να διεγείρει το σχηματισμό θρόμβου (εικόνα 5).

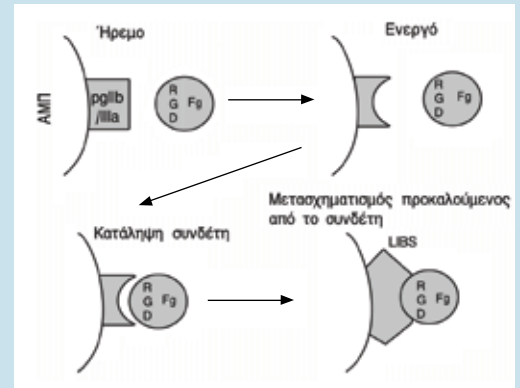
Εκτός από το διαλυτό ινωδογόνο, η σύνδεση του αδιάλυτου (Immobilized) ινωδογόνου με τον *gpllb/IIIa* δεν απαιτεί την κυτταρική ενεργοποίηση, γιατί αυτή γίνεται με κρυφούς επίτοπους του υποδοχέα που καλούνται θέσεις σύνδεσης και επάγονται από το συνδέτη (ligand induced binbing site, LIBS). Αυτοί οι νεοεπίτοποι αποκαλύπτονται μετά από μετασχηματισμό του μορίου, που προκαλείται από τα μονοκλωνικά αντισώματα όπως είναι τα anti-LIBS-1⁵⁶.

Η σύνδεση του ινωδογόνου αποτελεί προαπαιτούμενο για τη συσσώρευση των φυσιολογικών ΑΜΠ. Το ινωδογόνο του πλάσματος ενώνεται στη συνέχεια με τον

υποδοχέα, καθιστώντας τα ΑΜΠ ικανά να σχηματίζουν μικροσυσσωρεύσεις με γέφυρα το ινωδογόνο. Η διαδικασία αυτή παριστά το πρώτο, αλλά ακόμα αναστρέψιμο, βήμα της συσσώρευσης των ΑΜΠ (εικόνα 6). Στη φάση αυτή, τα ΑΜΠ αποκοκκιώνονται και απελευθερώνουν διάφορες ουσίες (όπως ADP, θρομβίνη κ.λπ.), οι οποίες ενεργοποιούν άλλα ΑΜΠ. Μετά την προσκόλλησή τους τα ΑΜΠ γίνονται στόχος για τα άλλα ΑΜΠ και μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ τους (διαδικασία συσσώρευσης) σχηματίζεται μια μάζα ΑΜΠ, η οποία αποτελεί το θρόμβο. Μεταξύ των στοιχείων που εκκρίνονται είναι και οι πρωτεΐνες προσκόλλησης, όπως είναι η θρομβοσπονδίνη (TSP), η οποία μετά την έκκρισή της παραμένει εν μέρει συνδεδεμένη με την επιφάνεια της μεμβράνης των ΑΜΠ και σταθεροποιεί τη μικροσυσσώρευσή τους (εικόνα 6). Η μεμβράνη των ΑΜΠ αποτελεί το σημείο συγκέντρωσης των ενζύμων της πήξης, τα οποία οδηγούν στο σχηματισμό της ινικής και στη λύση του αιμοστατικού θρόμβου. Δεδομένου ότι ο υποδοχέας *gpllb/IIIa* του ινωδογόνου παίζει βασικό ρόλο στη συσσώρευση των ΑΜΠ και στην προσκόλλησή τους στην υπενδοθηλιακή επιφάνεια, λειτουργική ή δομική διαταραχή του υποδοχέα αυτού είναι δυνατό να οδηγήσει σε διαταραχή της λειτουργίας των ΑΜΠ στην ουραιμία.

Μετάλλαξη του παράγοντα Von Leiden

Η θρομβίνη (FIIa) παίζει βασικό ρόλο στις



Εικόνα 5. Απεικονίζονται τα στάδια αλληλεπίδρασης μεταξύ του *gpllb/IIIa* και του ινωδογόνου. Σε φάση ηρεμίας τα ΑΜΠ δε συνδέονται με το ινωδογόνο. Μετά την ενεργοποίησή τους, οι γλυκοπρωτεΐνες υφίστανται μετασχηματισμό ο οποίος τους επιτρέπει να αναγνωρίζουν τη συνέχεια RGD στο μόριο του ινωδογόνου. Μετά την κατάληψη του υποδοχέα, παραπέρα μετασχηματισμός δημιουργεί θέσεις για τη σύνδεση με το LIBS⁴⁰.

διεργασίες αιμόστασης, καταλύοντας το σχηματισμό του πλέγματος της ινικής (εικόνα 7) και συμβάλλοντας, έτσι, στην περαιτέρω συσσώρευση των ΑΜΠ. Ο ενεργοποιημένος FV (FVa) λειτουργεί ως συμπαραγόντας, ο οποίος είναι αναγκαίος για τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη.

Η αδρανοποίησή του επιτυγχάνεται με τη διάσπασή του από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Μετάλλαξη του παράγοντα Von Leiden (γονιδιακή), με αντικατάσταση ενός αμινοξέος, μεταβάλλει τη θέση διά-

σπασης στο μόριο του FV, με συνέπεια τη δημιουργία νέου μορίου, το οποίο εμφανίζει αντίσταση στη διάσπαση από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C⁵⁸. Η ετεροζυγωτία αυτής της μετάλλαξης παρατηρείται σε ποσοστό 2-5% στο Δυτικό κόσμο και την καθιστά τη συχνότερη αιτία κληρονομικής υπερπηκτικής διαταραχής, ενώ ευθύνεται για την αύξηση της φλεβικής θρόμβωσης στο επταηλίσιο. Η συχνότητα της ανεπάρκειας του FV Leiden δεν αυξάνεται στη ΧΝΝ, ενώ αυξάνεται ο κίνδυνος θρομβωτικών επιπλοκών. Η διαταραχή αυτή προδιαθέτει στην εμφάνιση θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής και οξείας αγγειακής απόρριψης στον ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερομοκυστεΐναιμία

Η ομοκυστεΐνη είναι ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού της μεθειονίνης σε κυστεΐνη. Σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ, η στάθμη της κυστεΐνης ανευρίσκεται αυξημένη λόγω διαταραχών στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στη χαμηλή στάθμη των συμπαραγόντων των βιταμινών Β12 και φυλλικού που είναι αναγκαίες για το μεταβολισμό της. Η ομοκυστεΐνη συμβάλλει στο οξειδωτικό στρες, διεργασία η οποία έχει άμεση τοξική δράση στο ενδοθηλιακό κύτταρο. Στο πλαίσιο αυτό αυξάνει τη θρομβογένεση, ενώ παίζει και σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση. Επιπλέον, η ομοκυστεΐνη αναστέλλει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C.

Οξειδωτικό stress και αθηροσκλήρωση

Το οξειδωτικό στρες συμμετέχει στην εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης στο γενικό πληθυσμό, ενώ φαίνεται να παίζει ακόμη μεγαλύτερο ρόλο στην εμφάνιση αγγειακής νόσου στη ΧΝΝ⁵⁹. Από την άλλη πλευρά, είναι γνωστό ότι στη διεργασία της οξείδωσης στον ασθενή με ΧΝΝ συμβάλλουν ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η υπέρταση, οι διαταραχές των λιπιδίων, η υπερομοκυστεΐναιμία, η βιοασυμβατότητα των μεμβρανών, οι διαταραχές γλυκοζυλίωσης και λιποξείδωσης των πρωτεϊνών. Η συμβολή του εξωγενώς χορηγούμενου Ca²⁺, των παραγόντων πήξης και των ινωδολυτικών διεργασιών στην οξείδωση έχει γίνει αποδεκτή.

ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΥΡΑΙΜΙΑ

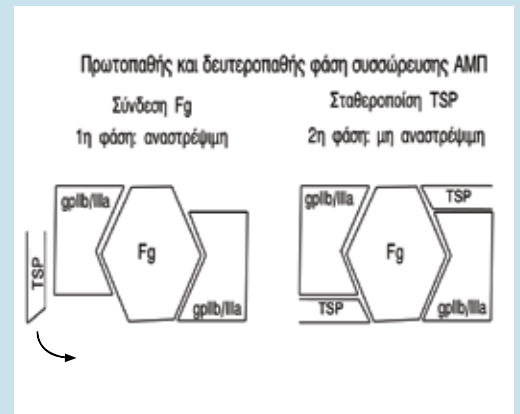
Τα αντισώματα εναντίον της καρδιολιπίνης (anticardiolipin antibodies, ACA) αποτελούν ομάδα αντισωμάτων τα οποία ανήκουν στην

οικογένεια των APL αντισωμάτων. Είναι αυτοαντισώματα τα οποία στρέφονται ειδικά εναντίον των αρνητικά φορτισμένων μορίων των φωσφολιπιδίων. Τα APL αντισώματα σταθεροποιούν τα αντιγόνα, συνδεόμενα με τα αρνητικά φορτισμένα μόρια της επιφάνειας δισθενή σύμπλοκα, ανταγωνιζόμενα έτσι τους αντιπηκτικούς παράγοντες που έρχονται να ενωθούν με τα αρνητικά φορτισμένα μόρια φωσφολιπιδίων της επιφάνειας της μεμβράνης των ΑΜΠ.

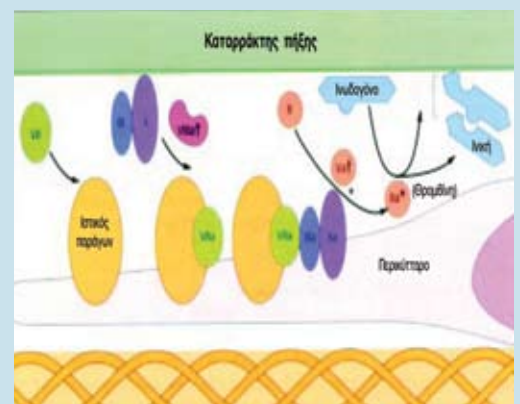
Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε ΧΑ εμφανίζουν APL αντισώματα (αντιπηκτικό του λίκου, ACA) σε ποσοστό >30% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{60,61}.

Πρώτοι οι Quereda et al. (1988)⁶² ανακάλυψαν την παρουσία αντιπηκτικού του λίκου σε ασθενείς σε ΧΑ. Οι Gronhagen-Risk et al. (1990)⁶³ ανακοίνωσαν την παρουσία IgG-ACA. Η παραγωγή των APL αντισωμάτων σχετίζεται με την επιταχυνόμενη απόπτωση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία των φωσφολιπιδικών νεοαντιγόνων του ενδοθηλιακού κυττάρου στο ανοσιακό σύστημα. Τα APL αντισώματα απαντούν σε πληθώρα νοσημάτων, πλην όμως ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός λειτουργίας τους στην ουραιμία δεν είναι γνωστός⁶⁴. Έτσι, έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις από τις οποίες καμία δε γίνεται αποδεκτή από όλους. Αυτές είναι οι ακόλουθες: α) μερικοί υποστηρίζουν ότι η παρουσία των ACA παριστά έναν παράγοντα κινδύνου θρόμβωσης των αγγειακών προσπελάσεων, β) άλλοι μελέτησαν τη σχέση μεταξύ των θρομβωτικών επεισοδίων των Α-Φ επικοινωνιών και της παρουσίας αυξημένης συγκέντρωσης των IgG-ACA και διαπίστωσαν ότι τα αντισώματα αυτά απαντούν σε αυξημένη συγκέντρωση στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα θρόμβωση των αγγειακών προσπελάσεων⁶⁵, γ) άλλοι έδειξαν ότι η παρουσία των IgM-ACA συνοδεύεται από στένωση των αγγειακών προσπελάσεων, πλην όμως δεν προβλέπουν τη θρόμβωση⁶⁶. Από τις πιο πάνω μελέτες φαίνεται ότι ο ρόλος τους στη δημιουργία θρόμβωσης των Α-Φ επικοινωνιών δεν είναι σαφής. Απαιτούνται συνεπώς και άλλες μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί αν η σχέση μεταξύ της χρήσης ασπιρίνης, των IgG ή IgM-ACA και της στένωσης της Α-Φ επικοινωνίας μετέχει στον παθογενετικό μηχανισμό που προκαλεί τη στένωση των αγγειακών προσπελάσεων.

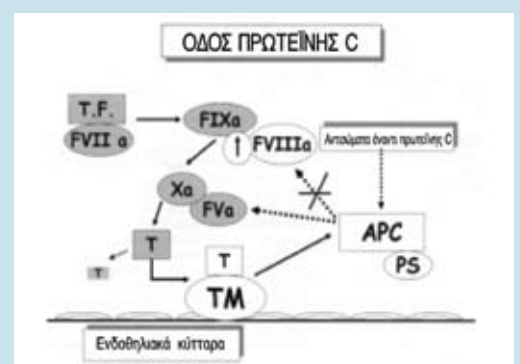
Πρόσφατα διαπιστώθηκε η παρουσία ειδικών υποτύπων των ACA σε ασθενείς με θρόμβωση των αγγειακών προσπελάσεων, χωρίς όμως να υπάρχει μεταξύ τους κάποια σχέση⁶⁷. Ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον πα-



Εικόνα 6. Μοριακός μηχανισμός συσσώρευσης των ΑΜΠ. Στην πρωτοπαθή φάση συσσώρευσης των ΑΜΠ, το ινωδογόνο σχηματίζει γέφυρα μεταξύ δύο ΑΜΠ συνδέοντάς τα με τον υποδοχέα gpIb/IIIa της επιφάνειάς τους. Η σύνδεση αυτή είναι αναστρέψιμη (πρώτη φάση συσσώρευσης) έως ότου εκκριθεί η TSP από το ενεργοποιημένο ΑΜΠ, η οποία σταθεροποιεί τη γέφυρα και καθιστά τη σύνδεση μη αναστρέψιμη (δεύτερη φάση συσσώρευσης)⁴⁰.



Εικόνα 7. Σχηματική παράσταση του καταρράκτη της πήξης, ο οποίος λαμβάνει χώρα στο διαταραγμένο αγγειακό τοίχωμα. Η αποκάθιση του υπενδοθηλιακού παράγοντα, ο οποίος απαντά στα περικύτταρα και τους ινοβλάστες, επιτρέπει την ενεργοποίηση της προθρομβίνης (FII) σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, ενεργοποιεί τη διασταυρούμενη σύνδεση με την ινική, διεγείρει τη συσσώρευση των ΑΜΠ και ενεργοποιεί την αντιπηκτική δράση της πρωτεΐνης C. Οι φυσικοί αντιπηκτικοί παράγοντες όπως είναι η ATIII, οι πρωτεΐνες C και S συμβάλλουν στη διατήρηση της ρύθμισης και της αλληλοισορροπίας της πήξης²².



Εικόνα 8. Μηχανισμός δράσης των αντισωμάτων εναντίον της πρωτεΐνης C²¹.

⇒ ρουσιάζει η διαπίστωση νέων υποτύπων των APL αντισωμάτων (anti-πρωτεΐνης C και S) σε ασθενείς σε ΧΑ. Πράγματι, στους ασθενείς με θρόμβωση των αγγειακών προσπελάσεων διαπιστώθηκε η παρουσία αυξημένης επίπτωσης αντισωμάτων εναντίον των πρωτεϊνών C και S²¹. Προκειμένου να γίνει κατανοητός ο ρόλος των αντισωμάτων εναντίον των πρωτεϊνών C και S, πρέπει να υπομνηστεί ότι τα αντισώματα αυτά επάγουν την υπερπηκτικότητα στην ουραιμία, γιατί αναστέλλουν το σύστημα της πρωτεΐνης C, καθώς και την ενζυματική αδρανοποίηση του ενεργοποιημένου FVIII, με συνέπεια την αύξηση στο πλάσμα της [FVIII] (εικόνα 8).

Στη συνέχεια, ο FVIII διεγείρει το σχηματισμό θρομβίνης, η οποία μετά τον κορεσμό όλων των θέσεων σύνδεσης με τη θρομβομοντουλίνη (ΘΜ) μετατρέπεται σε ινική. Η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης ευνοεί την προπηκτική οδό, παρά την αντιπηκτική δράση της συνδεδεμένης ΘΜ.

Τα APL αντισώματα είναι δυνατό να αυξάνουν την παραγωγή θρομβίνης από την προθρομβίνη (η οποία παρουσιάζει ανώμαλη σύνδεση με τα APL αντισώματα στα ενδοθηλιακά κύτταρα), ή να συμβάλλουν στην έκφραση του TF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι ουσίες αυτές μπορεί να πυροδοτούν, στη συνέχεια, την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Τα αντισώματα αυτά εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με πρωτεΐνες που περιέχουν φωσφολιπίδια, όπως είναι η C και S, με συνέπεια τη λειτουργική τους ανεπάρκεια. Αυξημένος τίτλος APL αντισωμάτων συνοδεύεται, επίσης, με υποδόρια νέκρωση που μοιάζει με καλσιφύλαξη, καθώς και με νέκρωση από βαρφαρίνη⁶⁸.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, συνεπεία υπερπηκτικών καταστάσεων, ενοχοποιούνται για την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ. Είναι, συνεπώς, επιτακτική η ανάγκη για τον ασθενή, για έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών. Η διαγνωστική προσέγγιση των επιπλοκών αυτών μπορεί να γίνει με δυο τρόπους:

1. Σε κλινικό επίπεδο, όταν διαπιστώνεται ότι ο ασθενής έχει δύο θρομβωτικά επεισόδια, τα οποία είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους ως προς την ανατομική θέση στην οποία εντοπίζονται και ως προς το χρόνο εκδήλωσής τους (για παράδειγμα δυο υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια σε διάστημα 3 μηνών). Σε αντίθεση, ασθενής που εμφανίζει

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΤΟ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Αύξηση in vitro της υπερσυσώρευσης των AMΠ
- Φυσιολογική προσκόλληση AMΠ και ελαφρά αύξηση της συσσώρευσης σε καταστάσεις διαταραχής της ροής αίματος
- Αύξηση της στάθμης του ινωδογόνου στο αίμα
- Αύξηση της μετατροπής ινωδογόνου σε ινική, δευτεροπαθώς λόγω αυξημένης συγκέντρωσης ινωδογόνου
- Μείωση ενίοτε της αντιθρομβίνης III
- Μείωση της ινωδόλυσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΗΝ ΟΥΡΑΙΜΙΑ

1. Στους ασθενείς με αιμορραγικές επιπλοκές ή σε αυτούς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να εξασφαλίζεται επαρκής κάθαρση
2. Οξέα επεισόδια αναιμίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με διόρθωση του Ht σε επίπεδα $\geq 30\%$, με χορήγηση πλήρους αίματος ή πεπλυμένων ερυθρών
3. Οξέα επεισόδια αιμορραγίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση δεσμοπρεσσίνης σε δόση 0,3mg/Kg ΒΣ σε 50 mL φυσιολογικού ορού, τα οποία δίδονται σε χρόνο 30min ή υποδορίως στην ίδια δόση. Η δεσμοπρεσσίνη χορηγείται και με εισπνοές σε δόση 3mg/Kg ΒΣ.
4. Επιδιόρθωση χρόνια αιμορραγία πρέπει να αντιμετωπίζεται με IV χορήγηση συνεζευγμένων οιστρογόνων σε δόση 0,6mg/Kg ΒΣ/ημέρα για 5 ημέρες

ένα επεισόδιο θρόμβωσης της εν των βάθει φλέβας και μερικές ημέρες αργότερα ένα επεισόδιο πνευμονικής εμβολής, δε θα πρέπει να υπαχθεί στην κατηγορία των ασθενών με διαταραχή της ηκτικότητας.

2. Σε εργαστηριακό επίπεδο, στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της δραστηριότητας των πρωτεϊνών C και S, της κατάστασης του FV Leiden, του ινωδολυτικού συστήματος, της ATIII και των APL αντισωμάτων. Ο κίνδυνος εκδήλωσης θρόμβωσης παρατηρείται όταν η μείωση της στάθμης σε μια από τις πρωτεΐνες αυτές είναι $>50\%$. Η αξιολόγηση των παραμέτρων αυτών πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, δεδομένου ότι δεν εμφανίζουν θρόμβωση όλοι οι ασθενείς με μείωση των πρωτεϊνών αυτών, ενώ μερικοί ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια θρόμβωσης δεν παρουσιάζουν διαταραχές των παραμέτρων αυτών^{69,70} (πίνακας 2).

Η λειτουργική δραστηριότητα της πρωτεΐνης C μπορεί να γίνει με χρωμογενή ή αντιπηκτική μέθοδο προσδιορισμού της. Η ειδική δραστηριότητα της πρωτεΐνης C, η οποία υπολογίζεται ως η λειτουργική δραστηριότητά της διαιρεμένη με την αντίστοιχη αντιγονική είναι μειωμένη. Η μετάλλαξη του FV Leiden προσδιορίζεται με τη μέθοδο της PCR. Με δεδομένα τα δυνητικά προβλήματα από την αξιολόγηση των παραπάνω πρωτεϊνών, η κλινική διάγνωση της υπερπηκτικότητας είναι περισσότερο αξιόπιστη και ασφαλέστερη για τον ασθενή. Παρόλα αυτά, η κλινική διάγνωση δεν είναι τόσο απλή, όπως φαίνεται από το γεγονός ότι ούτε η συσσώρευση των AMΠ, ούτε η στάθμη της ATIII, ακόμη και του ινωδογόνου δεν έχουν προβλεπτικές τιμές

ώστε να προσδιορίσουν τους ασθενείς που ευρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων και είναι κατάλληλοι για θεραπεία⁷¹. Η διάγνωση της θρομβοπενίας από τη χορήγηση της ηπαρίνης (Heparin induced thrombopenia, HIT₂) απαιτεί τη μείωση των AMΠ $<150.000/m^3$ ή μείωση κατά 50%, θετική τη δοκιμασία της συσσώρευσης των AMΠ μετά χορήγηση ηπαρίνης και ELISA για PF4 αντισώματα. Η παρουσία APL συνδρόμου γίνεται αντιληπτή από την ανεύρεση αντισωμάτων έναντι του αντιπηκτικού του ΣΕΛ. Στην περίπτωση αυτή, ο aPTT μπορεί να είναι αυξημένος και δε διορθώνεται με το mixing test, ενώ είναι δυνατό να υπάρχει αύξηση του αναστολέα της ιστικής θρομβοπλαστίνης, παράταση του χρόνου Russell και αύξηση του χρόνου καολίνης. Επίσης, είναι δυνατό να ανευρεθούν ACA (αύξηση της στάθμης των IgG αντισωμάτων που κατευθύνονται έναντι της β_2 -gp)⁷². Δεδομένου ότι τα APL αντισώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα, καμία μέθοδος προσδιορισμού τους δε δίνει ευαισθησία $>95\%$, γεγονός που επιβάλλει τη χρήση πολλαπλών δοκιμασιών. Συνεπώς, η ανεύρεση αντισωμάτων με καθεμιά από τις μεθόδους προσδιορισμού τους δεν αποτελεί απόδειξη της παρουσίας APL συνδρόμου. Αντίθετα, η αιτιολογική συσχέτιση θα πρέπει να εγείρεται σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας θρόμβωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Χρόνια αιμοκάθαρση

Σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΤΗΣ ΟΥΡΑΙΜΙΑΣ

Θεραπεία	Ενδείξεις	Δοσολογία	Αποτέλεσμα		
			Έναρξη	Μέγιστο	Τέλος
Αίμα ή RBC	Προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με αναιμία	Σύμφωνα με τη βαρύτητα της αναιμίας	PCV= 28-32%		Σχετίζεται με το t ζωής των RBC
Ερυθροποιτίνη	Προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με αναιμία	50-150U/kg IV	PCV= 28-32%		
Κρυσθιζήμα*	Οξέα αιμορραγικά επεισόδια	10 Σάκοι	1 ώρα	4-12 ώρες	24-36 ώρες
Δεσμοπρεσσίνη†	Οξέα αιμορραγικά επεισόδια	0,3μg/kg IV** 0,3μg/kg SC 3μg/kg με εισπνοές	1 ώρα	2-4 ώρες	6-8 ώρες
Συνεξευγμένα οιστρογόνα	Σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις ή όταν απαιτείται μακράς διάρκειας δράση	0,6μg/kg/ημέρα για 5 συνεχείς ημέρες	6 ώρες IV έγχυση	5-7 ημέρες	21-30 ημέρες

*: Η χρήση του δε συνιστάται γιατί δεν υπάρχουν ομοιόμορφα ευνοϊκά αποτελέσματα. t: Χάνει την αποτελεσματικότητά της όταν χορηγείται κατ' επανάληψη.
 **: Σε 50mL NaCl ορού και χορήγηση σε 30min.

ότι η ΧΑ βελτιώνει τη λειτουργία των ΑΜΠ, όπως αυτή εκφράζεται από το χρόνο ροής του αίματος σε ασθενείς με ουραιμία⁴⁷. Η βελτίωση αυτή είναι παροδική, διαρκεί 1 έως 2 ημέρες μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης και επιπλέον είναι μερική, δεδομένου ότι ο χρόνος ροής σπάνια αποκαθίσταται πλήρως^{5,6}.

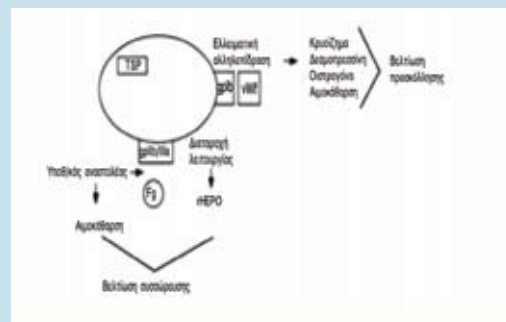
Βασικό παράγοντα στη βελτίωση της αιμορραγικής διάθεσης αποτελεί η επάρκεια της κάθαρσης. Υποστηρίζεται ότι η λειτουργία των υποδοχέων ινωδογόνου των ΑΜΠ βελτιώνεται λόγω απομάκρυνσης των διαλυμένων τοξικών ουσιών που συσσωρεύονται στην ουραιμία⁴². Η βελτίωση, συνεπώς, της επάρκειας της κάθαρσης, βελτιώνει τη συσσώρευση των ΑΜΠ και μειώνει την αιμορραγική διάθεση. Η καλύτερη ανταπόκριση της αιμοκάθαρσης, μετά την αύξηση της επάρκειας της κάθαρσης, υποδηλώνει ότι περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πιθανόν να απαιτούν συμπληρωματική φαρμακολογική παρέμβαση (εικόνα 9).

Από την άλλη πλευρά, υποστηρίζεται ότι μολονότι η ΧΑ και η ΣΦΠΚ βελτιώνουν την αιμορραγική διάθεση στην ουραιμία και οι δυο μορφές αντιμετώπισης της ΧΝΝ είναι δυνατό να αποτελούν αιτίες εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών της αιμόστασης (πίνακας 3).

Σε όλους τους ασθενείς με ενεργό αιμορραγία ή σε εκείνους που πρόκειται να υποβληθούν σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να εξασφαλιστεί η διενέργεια επαρκούς κάθαρσης. Για το σκοπό αυτό, το πρόγραμμα της κάθαρσης πρέπει να τροποποιείται για έναν ή δύο μήνες και να αποφεύγεται ει δυνατόν η χρήση ηπαρίνης.

Δεσμοπρεσσίνη - Κρυσθιζήμα

Η δεσμοπρεσσίνη (1-διαμινο-8-D-αργινίνη-βαζοπρεσσίνη, DDAVP) είναι συνθετικό παράγωγο της αντιδιουρητικής ορμόνης. Εισήχθη στην κλινική πράξη το 1970, για τον έλεγχο αιμορραγικών διαταραχών σε ασθενείς με νόσο του von Willebrand και ήπια αιμοφιλία Α^{72a}. Η DDAVP δρα αυξάνοντας την απελευθέρωση των πολυμερών του vWF από τον υπενδοθηλιακό χώρο. Προκαλεί, επίσης, απελευθέρωση του FVIII από τα ηπατοκύτταρα. Μια τρίτη προπνηκτική δράση της DDAVP ασκείται στη μεμβράνη των ΑΜΠ, η οποία συνίσταται στην αύξηση της πρόσληψης της σεροτονίνης και στην έκκριση ATP από τα ενεργοποιημένα ΑΜΠ. Δεν είναι όμως γνωστό ποιες από αυτές τις δράσεις παίζουν βασικό ρόλο στην ουραιμία. Η DDAVP έχει χρησιμοποιηθεί ως δυνητικά ασφαλές, εναλλακτικό του κρυσθιζήματος. Σε ανοιχτή μελέτη διαπιστώθηκε ότι η IV χορήγηση DDAVP σε δόση 0,4μg/Kg βραχύνει τον παρατεταμένο χρόνο ροής στην ουραιμία³⁹. Η άποψη αυτή επιβεβαιώθηκε σε τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη 12 ασθενών με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών και παρατεταμένο χρόνο ροής⁷³. Οξέα επεισόδια αιμορραγίας μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση δεσμοπρεσσίνης IV σε δόση 0,3μg/Kg ΒΣ, η οποία προστίθεται σε 50mL φυσιολογικού ορού και χορηγείται σε χρόνο 30min, ή υποδορίως στην ίδια δόση (πίνακας 4). Η δεσμοπρεσσίνη είναι επίσης δραστική όταν χορηγείται με τη μορφή εισπνοών σε δόση 3μg/Kg ΒΣ. Η δράση της διαρκεί λίγες ώρες, γεγονός που περιορίζει την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση σοβαρών αιμορραγικών εκδηλώσεων. Επιπλέον, η



Εικόνα 9. Δυσλειτουργία των ΑΜΠ στην ουραιμία. Απεικονίζονται οι θέσεις διαταραχής της λειτουργίας των ΑΜΠ και η επίδραση των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Fg= Ινωδογόνο⁴⁰.

δράση της περιορίζεται μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις.

Το κρυσθιζήμα περιέχει τους FVIII, FXIII, vWF, ινωδογόνο και ινονεκτίνη. Χρησιμοποιείται σε ουραιμικούς ασθενείς με μεγάλη παράταση του χρόνου ροής, η οποία δε βελτιώνεται με μεταγγιση αίματος ή αιμοκάθαρση ή και με τα δύο. Η δράση του παρατηρείται μετά 4-6 ώρες (μέγιστη μείωση του χρόνου ροής) και επιπλέον είναι παροδική (δε διαρκεί πάνω από 24-36 ώρες). Το κρυσθιζήμα δε βελτιώνει τη συσσώρευση των ΑΜΠ, ενώ η στάθμη του FVIII και του vWF, η οποία ήταν φυσιολογική ή αυξημένη πριν την έγχυση, αυξάνει. Ο μηχανισμός δράσης του στη μείωση του χρόνου ροής δεν είναι γνωστός.

Όσον αφορά στη δράση του κρυσθιζήματος στο χρόνο ροής, επειδή δεν είναι ομοιόμορφη, δε συνιστάται η χρήση του.

Συνεξευγμένα οιστρογόνα

Σε περιπτώσεις χρόνιας αιμορραγίας, η ιδανική αγωγή θα ήταν εκείνη που θα είχε

⇒ μακροχρόνιο αποτέλεσμα. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση των συνεξευγμένων οιστρογόνων. Το έναυσμα για τη μελέτη της επίδρασης των συνεξευγμένων οιστρογόνων σε ουραιμικούς ασθενείς με αιμορραγία αποτέλεσε η παρατήρηση ότι η διαταραχή της αιμορραγικής διάθεσης σε γυναίκες με νόσο του Von Willebrand βελτιώνεται στην εγκυμοσύνη⁷⁴. Διαπιστώθηκε ότι ποσοστό >80% των μελετηθέντων ασθενών παρουσίασαν βελτίωση του χρόνου ροής. Στη συνέχεια, καλή σχεδιασμένη μελέτη χορήγησης συνεξευγμένων οιστρογόνων, σε ασθενείς με αναιμία και παράταση του χρόνου ροής, έδειξε βελτίωση του χρόνου ροής, η οποία διήρκησε 14 ημέρες⁷⁵ (πίνακας 4).

Ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι γνωστός, φαίνεται όμως ότι συνίσταται σε αναστολή της παραγωγής της αγγειακής προστακυκλίνης και της έκκρισης των μεγάλου MB πολυμερών του vWF, τα οποία παρατηρούνται στην κύηση.

Χορηγούνται IV σε δόση 0,6μg/Kg/ημέρα για 5 συνεχείς ημέρες. Η αρχική επίδραση στο χρόνο ροής παρατηρείται μετά 6 ώρες, φθάνει δε στη μέγιστη τιμή μετά 5-7 ημέρες και η δράση τους διαρκεί 14 ημέρες. Ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών δεν εμφανίζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και όταν εμφανιστούν είναι ήπιες. Στις σοβαρές επιπλοκές περιλαμβάνονται ναυτία, έμετος, κατακράτηση υγρών, υπέρταση, γυναικομαστία και απώλεια libido. Δυσνητικά βαριές επιπλοκές περιλαμβάνουν αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών και κακοήθεια.

Ασθενείς με μεγάλη πτώση του Ht αντιμετωπίζονται με χορήγηση αίματος ή πεπηλυμένων RBC. Η μετάγγιση των RBC είναι αιμοστατικά αποτελεσματική μόνον όταν ο Ht είναι >30%. Εναλλακτικά, σε ασθενείς με XNN και Ht <30%, η αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με χορήγηση EPO.

Η ΧΑ συνοδεύεται από παροδική μορφή ενεργοποίησης των ΑΜΠ, η οποία σχετίζεται με την αλληλεπίδρασή τους με τις τεχνητές μεμβράνες και την ίδια την αγγειακή επικοινωνία^{8,76-78}. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι τα ΑΜΠ στη ΧΑ παρουσιάζουν αυξημένη διακίνηση, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι στη ΧΑ είναι ενεργοποιημένα σε χρόνια βάση από την τεχνική της αιμοκάθαρσης. Η επαναλαμβανόμενη ενεργοποίησή τους είναι δυνατό να οδηγήσει σε αντίσταση, στην παραπέρα ενεργοποίηση, κατάσταση η οποία μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση κλινικά έκδηλης αιμορραγίας στο τέλος της συνεδρίας του τεχνητού νεφρού. Έχει διαπιστωθεί ακόμη ότι η στάθμη στο πλάσμα του NO, το οποίο δυσνητικά επάγει τον TNF-α και της IL-1β αυξάνει κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Επιπλέον, η IL-1 και ο TNF-α παράγονται in

νίνο κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος από τις μεμβράνες του φίλτρου^{49,79}. Η αυξημένη παραγωγή των κυτταροκινών είναι δυνατό να πυροδοτηθεί και από άθικτες ενδοτοξίνες ή κλάσματα τους, από τοξίνες βακτηριδίων που διέρχονται τη μεμβράνη, καθώς και από το οξικό διάλυμα⁸⁰⁻⁸². Η μαζική αύξηση των κυτταροκινών κατά την αιμοκάθαρση έχει ως συνέπεια την αυξημένη παραγωγή NO (εικόνα 10).

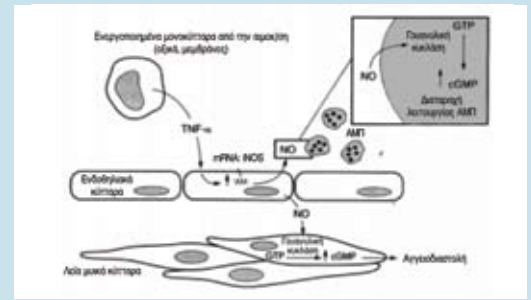
Περιτοναϊκή κάθαρση

Μοιλονότι οι αρχικές μελέτες υποστήριζαν ότι η ΧΑ και η ΣΦΠΚ βελτιώνουν εξίσου την αιμορραγική διάθεση στην ουραιμία, φαίνεται ότι η περιτοναϊκή κάθαρση υπερτερεί. Τα πλεονεκτήματά της συνίστανται στα ακόλουθα: α) είναι περισσότερο αποτελεσματική στην απομάκρυνση των τοξικών ουσιών, β) προκαλεί λιγότερες διαταραχές στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στη συσσώρευση των ΑΜΠ, γιατί δεν έρχονται σε επαφή με τεχνητές μεμβράνες.

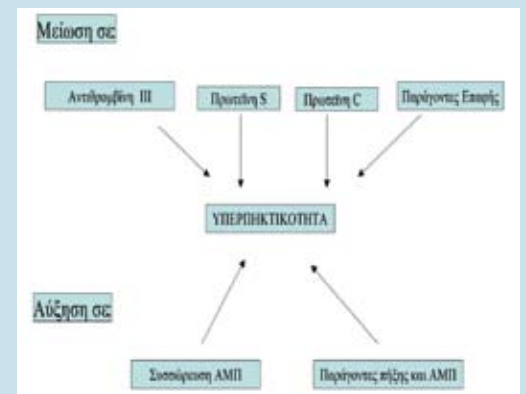
Η περιτοναϊκή κάθαρση υποστηρίζεται ότι προκαλεί υπερδραστηριότητα των ΑΜΠ, η οποία είναι δυνατό να σχετίζεται με την υπολευκωματιναιμία⁸³.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑ

Είναι γνωστό ότι τα αίτια της αναιμίας στη ΧΝΝ είναι πολυπαραγοντικά. Μεταξύ των πολλών παραγόντων που επηρεάζουν την πρωτοπαθή αιμόσταση και το χρόνο ροής στους ασθενείς με ουραιμία, η παράταση του χρόνου ροής σχετίζεται καλύτερα με τον Ht, μια σχέση που είναι αντιστρόφως ανάλογη. Σε φυσιολογικό Ht, τα RBC κυκλοφορούν στο κέντρο του αγγείου, ενώ τα ΑΜΠ διέρχονται σε επαφή με την επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου, τα ΑΜΠ που επαλείφουν το ενδοθηλιακό κύτταρο προσκολλώνται στη βλάβη και αρχίζει ο σχηματισμός του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Αντίθετα, όταν ο Ht μειωθεί, όπως συμβαίνει στην ουραιμία, τα ΑΜΠ διασκορπίζονται, με συνέπεια να διαταράσσεται η δυνατότητα προσκόλλησής τους στο ενδοθηλιακό κύτταρο, λειτουργία που είναι αναγκαία για την έναρξη της αιμόστασης. Η λειτουργία των ΑΜΠ βελτιώνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης των RBC με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αναλογία ΑΜΠ να έρχεται σε επαφή με το τοίχωμα του αγγείου και να διευκολύνεται, έτσι, η αύξηση της προσκόλλησής τους στο ενδοθηλιακό κύτταρο⁸⁴. Εκτός από αυτή τη δράση τους στα



Εικόνα 10. Υποθετικός μηχανισμός μέσω του οποίου το NO προκαλεί διαταραχές στην ουραιμία. Η επαφή με τη μεμβράνη του φίλτρου ή με τα οξικά διαλύματα ενεργοποιεί τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως είναι ο TNF-α, ο οποίος προκαλεί μεταγραφή του m-RNA της iNOS στο αγγειακό ενδοθήλιο με συνέπεια την έκκριση μεγάλων ποσών NO στην κυκλοφορία ή στο τοίχωμα του αγγείου. Το NO εισερχόμενο στα κύτταρα-στόχους (ΑΜΠ ή λεία μυϊκά κύτταρα), ενεργοποιεί τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση και διαταράσσει τη λειτουργία των ΑΜΠ με επακόλουθο την αιμορραγική διάθεση, ενώ είναι δυνατό να προκαλέσει και χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων με συνέπεια διαστολή των αγγείων³⁴.



Εικόνα 11. Παθογενετικός μηχανισμός, ο οποίος συμβάλλει στην υπερπηκτική κατάσταση στη νεφρική νόσο. Στο μηχανισμό αυτό, ο οποίος προδιαθέτει στην εκδήλωση θρόμβωσης στους ασθενείς με νεφρική νόσο, μετέχουν μεταβολές στη στάθμη των πρωτεϊνών αυτών, στη συσσώρευση των ΑΜΠ, καθώς και στην ινωδόλυση.

ΑΜΠ, τα RBC έχουν ένα ακόμη σημαντικό ρόλο, γιατί τους παρέχουν ADP και αυξάνουν την επαναδραστηριοποίησή τους.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική επίδραση της αύξησης του Ht στη βελτίωση του χρόνου ροής⁸⁴. Βέλτιστες συνθήκες ροής αίματος επιτυγχάνονται όταν ο Ht διατηρείται μεταξύ 26% και 30%. Επίπεδα μεγαλύτερα από αυτά δεν είναι περισσότερο αποτελεσματικά στη βελτίωση του χρόνου ροής. Αιματοκρίτης > 40% μπορεί να ασκεί βλαπτική επίδραση λόγω της αύξησης της γλιότιντας, η οποία μπορεί να συμβάλει στον αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών⁸⁵.

Διόρθωση της αναιμίας με χορήγηση RBC και ερυθροποιητίνης

Η αναιμία είναι ο κύριος παράγων που επηρεάζει το χρόνο ροής και την αιμορραγική διάθεση στην ουραιμία.

Αναφέρθηκε ότι η λειτουργία των ΑΜΠ βελτιώνεται με την αύξηση του Ht και ότι η διόρθωση της αναιμίας βελτιώνει την αιμόσταση.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη για τη διόρθωση της αναιμίας είναι η μετάγγιση RBC και η χορήγηση EPO. Σε μελέτη έξι ουραιμικών ασθενών διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι μετάγγιση RBC βελτίωσε το χρόνο ροής και ρύθμισε τις διαταραχές της αιμορραγίας⁸⁶. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε σε μεγάλη ομάδα ασθενών⁸⁴. Η κλινική εμπειρία από την εφαρμογή της EPO σε ασθενείς με ΧΝΝ (στους οποίους χορηγήθηκε πρώτα) είναι σημαντική. Η EPO είναι βιολογικά και ανοσολογικά ταυτόσημη με την ενδογενή EPO. Η χορήγηση EPO συμβάλλει όχι μόνο στη βελτίωση της αναιμίας της ουραιμίας, αλλά και των αιμοστατικών διαταραχών και αποκαθιστά το χρόνο ροής (πίνακας 4)⁸⁷.

Η EPO αυξάνει παροδικά τον αριθμό των ΑΜΠ και βελτιώνει τη συσσώρευση τους^{88,89}. Επιπλέον, ΑΜΠ από ασθενείς που λαμβάνουν EPO είναι περισσότερο ενεργοποιημένα στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, γεγονός που δημιουργεί εύλογα ερωτηματικά για τον κίνδυνο θρόμβωσης της Α-Φ επικοινωνίας. Έχει διαπιστωθεί ότι ΑΜΠ ασθενών που λαμβάνουν EPO έχουν σημαντικά μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα (1,5 φορές) κατά την ενεργοποίησή τους, σε σχέση με τα ΑΜΠ ασθενών που δε λαμβάνουν EPO. Το εύρημα αυτό σημαίνει ότι η EPO αυξάνει τον αριθμό των grIIb/IIIa υποδοχέων⁹⁰. Η χορήγηση EPO αυξάνει επιπλέον και τον αριθμό των ΑΜΠ, με συνέπεια ασθενείς με ουραιμία και αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση επαρκούς δόσης EPO⁴⁰.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΗ ΧΝΝ

Οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών, όπως είναι η ισχαιμική καρδιακή νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας, καθώς και οι θρομβώσεις των Α-Φ επικοινωνιών.

Οι μηχανισμοί των διαταραχών της πήξης συμβάλλουν στη δημιουργία υπερπηκτικής κατάστασης (hypercoagulability) στους ασθενείς με ΧΝΑ (εικόνα 11). Η μεγαλύτερη επίπτωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών

παρατηρούνται στους ασθενείς με ΝΣ στους οποίους η συχνότητά τους ανέρχεται στο 30%⁹¹. Θρομβωτικά επεισόδια εκδηλώνονται σε ασθενείς με όλους τους τύπους νεφρικής παθολογοανατομικής βλάβης, ιδιαίτερα δε σε ασθενείς με μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια, νεφρίτιδα του λύκου, μεσαγγειοϋπερηλαστική σπειραματονεφρίτιδα.

Στη συνέχεια, θα αναπτυχθούν οι δυναμικοί μηχανισμοί της υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με ΝΣ και μη, καθώς και οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν, ενώ θα περιγραφεί και ο αντίστοιχος μηχανισμός στη ΧΝΝ.

Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III (ATIII)

Η ATIII είναι ένας φυσικός ανασταλτής των παραγόντων πήξης της πρωτεΐνης της σερίνης (FXII, FXI, FX, FIX, FVII και θρομβίνη), πλην του FVII. Η στάθμη της ATIII ανευρίσκεται χαμηλή σε ποσοστό 7% έως 60% των ασθενών με λευκωματουρία >10g/24ωρο ή με λευκωματίνη ορού <2g/dL⁹². Η στάθμη στο πλάσμα της ATIII σχετίζεται θετικά με τη συγκέντρωση της λευκωματίνης στον ορό και αρνητικά με το βαθμό της λευκωματουρίας.

Εκτός από τη χαμηλή στάθμη της ATIII, μερικοί ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν και μείωση της δραστηριότητάς της, η οποία οφείλεται στο ουραιμικό περιβάλλον.

Η αιμοκάθαρση δεν επηρεάζει τη στάθμη της ATIII σε χρόνια βάση, μολονότι είναι δυνατό να παρουσιάσει μικρή μείωση κατά τη διάρκεια της κάθαρσης, λόγω της έκθεσης στην ηπαρίνη. Σχετικός με την ATIII είναι και ο συμπαράγων II της ηπαρίνης, ένας φυσικός ανασταλτής της θρομβίνης. Ανεπάρκεια του παράγοντα αυτού συνοδεύεται από θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Ασθενείς σε ΧΑ είναι δυνατό να έχουν φυσιολογικά επίπεδα ATIII, αλλά σημαντικά μειωμένη τη στάθμη του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης.

Διαταραχές της ινωδόλυσης

Μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας παρατηρείται σε ποσοστό 60% των ασθενών με ΝΣ. Η μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας οφείλεται στη συσσώρευση αναστολέων, όπως είναι η α2-αντιπλασμίνη, ο PAI και η απώλεια στα ούρα ενεργοποιητών της ινωδόλυσης, ιδιαίτερα του πλάσμινογόνου⁹³. Η στάθμη των τριγλυκεριδίων είναι αυξημένη και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ινωδολυτική δραστηριότητα. Τονίζεται ακόμη ότι η αγωγή με κορτικοειδή μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της ινωδόλυσης.

Αύξηση της συσσώρευσης των ΑΜΠ

Σε ασθενείς με ΧΝΝ τα ΑΜΠ είναι δυνατό να εμφανίζουν αυξημένη συσσώρευση, η

οποία προδιαθέτει στη θρόμβωση. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στη διαταραχή αυτή είναι οι ακόλουθοι: α) Η αύξηση στο πλάσμα της στάθμης των λιπιδίων και η μείωση της λευκωματίνης, υποστηρίζεται ότι μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα της μεμβράνης των ΑΜΠ και μπορούν να αυξήσουν έτσι τη συσσώρευσή τους. Ο βαθμός της αυξημένης συσσώρευσης των ΑΜΠ σχετίζεται με την υπολευκωματαιμία⁹⁴. β) Επιπλέον, είναι γνωστό ότι σε ασθενείς με ΝΣ διαταράσσεται ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος, με αποτέλεσμα να στρέφεται προς την παραγωγή TX, η οποία αυξάνει τη συσσώρευση των ΑΜΠ. γ) Λόγω των επαναλαμβανόμενων ερεθισμών των ΑΜΠ από την εξωσωματική κυκλοφορία, κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, είναι δυνατό να παρατηρηθεί αύξηση της συσσώρευσής τους.

Διαταραχές των παραγόντων επαφής

Σε ασθενείς με ΧΝΝ έχει διαπιστωθεί ότι μεταβολές στην ενεργοποίηση της οδού επαφής προκαλούνται από τη μείωση της συγκέντρωσης και τη δυσλειτουργία των μορίων, του FXII, του μεγάλου MB κινινογόνου και της προκαλιικρεΐνης. Δεν υπάρχουν όμως σαφείς ενδείξεις, σε κλινικό επίπεδο, ότι οι παράγοντες αυτοί προδιαθέτουν στην εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Παρόλα αυτά, σε θεωρητικό επίπεδο, οι παράγοντες αυτοί μπορεί να οδηγήσουν σε θρόμβωση γιατί παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της ινωδόλυσης.

Αύξηση της στάθμης των παραγόντων πήξης και θρομβοκυττάρωση

Ασθενείς με ΝΣ παρουσιάζουν αύξηση των πρωτεϊνών της πήξης, όπως είναι: το ινωδογόνο, οι FV και FVIII και οι πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ.

Η αύξηση αυτή αποδίδεται στην αυξημένη ηπατική παραγωγή τους, η οποία εκφράζει ανταπόκριση του ήπατος στη λευκωματουρία, ενώ είναι δυνατό να συμμετέχουν ακόμη η μείωση της στάθμης της λευκωματίνης, καθώς και της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος.

Η αύξηση του ινωδογόνου είναι ανάλογη της ποσότητας της λευκωματουρίας, ενώ δεν παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού του. Η στάθμη του ινωδογόνου και των FV και FVIII αυξάνουν τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, ενώ τα κορτικοειδή είναι δυνατό να αυξήσουν τη στάθμη του FVIII. Ποσοστό περίπου 50% των ασθενών με ΝΣ παρουσιάζουν θρομβοκυττάρωση, η αιτία της οποίας δεν είναι γνωστή.





ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ C ΚΑΙ S

Η πρωτεΐνη C είναι μια πρωτεάση που εξαρτάται από τη βιταμίνη K, η οποία με τη συμβολή της S λειτουργεί ως φυσικός αντιπηκτικός παράγοντας⁹⁵. Η ενεργοποίηση του συμπλέγματος των πρωτεϊνών C/S αδραντοποιεί τους παράγοντες VIII και V, προλαμβάνοντας έτσι την πλήρη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη (εικόνα 7).

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η στάθμη της πρωτεΐνης C παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, οι οποίες εξαρτώνται από τον τύπο και τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης.

Έτσι, σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ΝΑ, η στάθμη της πρωτεΐνης C ανευρίσκεται συχνά μειωμένη⁹⁶. Αντίθετα, ασθενείς με ΝΣ μπορεί να έχουν φυσιολογική, αυξημένη ή μειωμένη στάθμη πρωτεΐνης C. Σε γενικές όμως γραμμές, οι ασθενείς με ΝΣ παρουσιάζουν αυξημένη στάθμη γιατί, λόγω του αρνητικού φορτίου της, η πρωτεΐνη C δε διέρχεται το διηθητικό φραγμό, παρά το γεγονός ότι το MB της είναι ίδιο με εκείνο της λευκωματίνης⁹⁷.

Η στάθμη της σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με εκείνη της ΑΤΙΙΙ και της λευκωματίνης του ορού. Υποστηρίζεται ότι η αυξημένη στάθμη της πρωτεΐνης C αντισταθμίζεται μερικώς από τη χαμηλή στάθμη της ΑΤΙΙΙ και τις άλλες διαταραχές που προδιαθέτουν τους ασθενείς με ΝΣ στην εκδήλωση θρομβωτικών επεισοδίων^{98,99}. Παρόλο ότι η στάθμη στο πλάσμα της πρωτεΐνης C είναι φυσιολογική, η λειτουργική δραστηριότητά της ανευρίσκεται μειωμένη σε μερικούς ασθενείς σε ΧΝΝ^{13,95}.

Ο μηχανισμός αυτής της λειτουργικής ανεπάρκειας έχει αποδοθεί στην παρουσία ενός «ουραιμικού ανασταλτή», ο οποίος καταστέλλει τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι παρουσία αυξημένων [Cr] ορού παρατηρείται μείωση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C, ενώ μετά την αιμοκάθαρση η δραστηριότητά της αυξάνει.

Η υποθρεψία και η σήψη οδηγούν σε επίκτητη μείωση της πρωτεΐνης C. Στις περιπτώσεις όμως αυτές, η μείωση αφορά τόσο στη συγκέντρωσή της στο πλάσμα όσο και στη δραστηριότητά της. Η συχνότητα της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C στη ΧΝΝ δεν είναι γνωστή, παρόλο αυτά συνοδεύεται από την παρουσία συνδρόμων όπως είναι η απόφραξη των αγγείων μετά από θρόμβωση, γνωστή ως καλσιφύλαξη, ή η ουραιμική αρτηριοπάθεια από αποτίανωση.

Στη ΧΝΝ έχει περιγραφεί, επίσης, ανεπάρκεια και της πρωτεΐνης S. Δεδομένου ότι και οι δύο πρωτεΐνες C και S περιέχουν

πρωτεϊνικά μόρια φωσφολιπιδίων, τα APL αντισώματα είναι δυνατό να παρεμβαίνουν στη λειτουργία τους. Η σχέση μεταξύ του APL συνδρόμου, της λειτουργικής ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C και της καλσιφύλαξης δεν είναι γνωστή.

Διαταραχές της πρωτεΐνης S

Η πρωτεΐνη S είναι ένας φυσικός αντιπηκτικός παράγοντας, η παρουσία της οποίας ενισχύει τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C. Ασθενείς με ΝΣ παρουσιάζουν μείωση της δραστηριότητάς της. Μοιλονότι η ολική συγκέντρωση των αντιγόνων της πρωτεΐνης S μπορεί να είναι αυξημένη στους ασθενείς αυτούς, η «ελεύθερη» δραστική πρωτεΐνη S είναι μειωμένη. Η μείωση της στάθμης στο πλάσμα της ελεύθερης πρωτεΐνης S αποδίδεται στην αυξημένη στάθμη της δεσμευμένης στο C4b και στην εκλεκτική αποβολή της στα ούρα. Η αιμοκάθαρση δε μεταβάλλει τη στάθμη της^{100,101}.

Βιβλιογραφία

54. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561.

55. Kroll MH, Harris TS, Moake JJ, et al. Von Willebrand factor binding to platelet GpIb initiates signals for platelet activation. *J Clin Invest* 1991; 88:1568-1573.

56. Gawaz MP, Dobos GJ, Spath M, et al. Effects of erythropoietin (EPO) treatment on platelet function in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:377.

57. Zoja C, Morigi M, Remuzzi G. Coagulation and thrombosis in immunologic renal diseases. In: *Immunologic renal diseases*, 2nd Edition. Neilson EG, Couser WG, editors. Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 511-520.

58. Wuthrich RP. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:409-417.

59. Kayser GA. The microinflammatory state in uremia: cause and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*; 2001; 12:1549-1557.

60. Brunet P, Aillaud MF, San Marco M, et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: Relationship between lupus anti-coagulant and thrombosis. *Kidney Int* 1995; 48:794-800.

61. Chew SL, Lins RL, Daelemans R, et al. Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 1194-1198.

62. Quereda C, Pardo A, Lamas S, et al. Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 49:39-44.

63. Gronhagen-Risk C, Teppo AM, Helantera A, et al. Raised concentration of antibodies to cardiolipin in patients receiving dialysis. *BMJ* 1990; 300:1696-1697.

64. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1424-1429.

65. Prakash R, Miller CC 3rd, Suki WN. Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:347-352.

66. Adler S, Szczech L, Qureshi A, et al. IgM anticardiolipin antibodies are associated with stenosis of vascular access in hemodialysis patients but do not predict thrombosis. *Clin Nephrol* 2001; 56:428-434.

67. Palomo I, Pereira J, Alarcon M, et al. Vascular access thrombosis is not related to presence of antiphospholipid antibodies in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 2002; 92:957-958.

68. Creamer D, Hunt BJ, Black MM. Widespread cutaneous necrosis occurring in association with the antiphospholipid syndrome: a report of two cases. *Br J Derm* 2000; 142:1199-1203.

69. Heijboer H, Brandjes DPM, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323:1512-1516.

70. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317:991-996.

71. Robert A, Olmer M, Sampol J, et al. Clinical correlation be-

tween hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int* 1987; 31:830-835.

72. Levin JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-763.

72^o. Remuzzi G, Shieppati A, Minetti L. Anemia and coagulopathy. In: *Therapy in Nephrology and Hypertension*. 2nd Edition. Brady HB, Wilcox CS, editors. Saunders; 2003. p. 689-700.

73. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983; 308:8-12.

74. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG. Treatment of uremic bleeding with conjugated estrogen. *Lancet* 1984; 2: 887-890.

75. Livio M, Mannucci PM, Vigano G, et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315:731-715.

76. Reverter JC, Escolar G, Sanz C, et al. Platelet activation during hemodialysis measured through exposure of p-selection: Analysis for flow cytometric and ultrastructure techniques. *J Lab Clin Med* 1994; 124:79-85.

77. Dewanjee MK, Kapadvanjwala M, Cavagnaro CF, et al. In vitro and in vivo evaluation of the comparative thrombogenicity of cellulose acetate hemodialyzers with radiolabeled platelets. *ASAIO J* 1994; 40:49-55.

78. Gawaz MP, Ward RA. Effects on hemodialysis on platelet derived thrombospondin. *Kidney Int* 1991; 40:257-265.

79. Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995; 9:1319-1330.

80. Pereira BJG, Dinarello CA. Production of cytokines and cytokine inhibitory proteins in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:60-71.

81. Windus DW, Santoro S, Royal HD. The effects of hemodialysis on platelet deposition in prosthetic graft fistulas. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:614-621.

82. Himmelfarb J, Holbrook D, McMonagle E, et al. Increased reticulated platelets in dialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51:834-839.

83. Sloand EM, Bern MM, Kaldany A. Effect on platelet function of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis. *Thromb Res* 1986; 44:415-419.

84. Livio M, Gotti E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: Role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; 2:1013-1015.

85. Carvalho AC. Acquired platelet dysfunction in patients with uremia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4:129-143.

86. Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uremic patients: Effect of red cell transfusion. *Br J Haematol* 1985; 59:139-148.

87. Vigano G, Benigni A, Mendogni D, et al. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *Am J kidney Dis* 1991; 18:44-492.

88. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJV, de Groot PG, et al. Treatment of uremic anemia with platelet adhesion and aggregation caused by uremic plasma. *Thromb Haemost* 1991; 66:638-647.

89. Van Geet C, Van Damme-Lombaerts R, Vanrussett M, et al. Recombinant human erythropoietin increases blood pressure, platelet aggregability and platelet free calcium mobilization in uraemic children: a possible link? *Thromb Haemost* 1990; 64:7-10.

90. Gawaz MP, Loftus JC, Bajt MI, et al. Ligand binding mediates integrin alphaIIb beta3 (glycoprotein GPIIb-IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interaction. *J Clin Invest* 1991; 88:1128-1134.

91. Hocking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1:229-260.

92. Eknoyan G. Detecting thromboemboli in the nephritic syndrome. *J Crit Illness* 1990; 5:1137-1140.

93. Kanfer A. Coagulation factors in nephritic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10:63-68.

94. Leach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephritic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28:429-439.

95. Nizzi FA, Kaplan HS. Protein C and S deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:265-272.

96. Sorensen PJ, Knudsen F, Nielsen AH. Protein C activity in renal disease. *Thromb Res* 1985; 38:243-249.

97. Rabinger-Fasching I, Lechner K, Niessner H, et al. High levels of plasma protein C in nephritic syndrome. *Thromb Haemostasis* 1985; 53:5-7.

98. Cosio FG, Harker C, Batard MA, et al. Plasma concentrations of the natural anticoagulants protein C and protein S in patients with proteinuria. *J Lab Clin Med* 1985; 106:218-222.

99. Mannucci PM, Valsecchi C, Bottasso B, et al. High plasma levels of protein C activity and antigen in the nephritic syndrome. *Thromb Haemostasis* 1986; 55:31-33.

100. Lai K, Yin JA, Yuen PMP, Li PKT. Effect of hemodialysis on protein C, protein S and antithrombin levels. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:38-42.

101. Vigano-D' Angelo A, Kaufman CE, et al. Protein A deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107:42-47.