Θρομβώσεις μετά τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2: Διάγνωση και θεραπεία

Πηγή:	ΘΕΣΣΑΛΙΑ	**Σελ.:**	25	**Ημερομηνία έκδοσης:**	20-04-2021
Αρθρογράφος:		**Επιφάνεια:**	808.9 cm²	**Κυκλοφορία:**	0
Θέματα:	ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΠΡΥΤΑΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ				

Θρομβώσεις μετά τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2: Διάγνωση και θεραπεία

ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη του ΕΚΠΑ

Στις 15 Απριλίου δημοσιεύθηκαν στο πολύ σημαντικό ιατρικό περιοδικό New England Journal of Medicine νέα δεδομένα σχετικά με ένα νέο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία (χαμηλά αιμοπετάλια) και σχηματισμό θρόμβων και το οποίο παρουσιάζεται πέντε έως 24 μέρες μετά τον εμβολιασμό με εμβόλια έναντι του κορωνοϊού που είχαν ως φορέα αδενοϊό. Οι καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ευστάθιος Καστρίτης και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) (https://mdimop.gr/covid19/) συνοψίζουν τα δεδομένα αυτά. Συνολικά άρθρα με τρεις ανεξάρτητες περιγραφές 39 ατόμων με αυτό το σύνδρομο που αναπτύχθηκε 5 έως 24 ημέρες μετά τον αρχικό εμβολιασμό με το ChAdOx1 nCoV-19 (το εμβόλιο της AstraZeneca), έναν ανασυνδυασμένο αδενοϊό-φορέα από χιμπατζή που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη-ακίδα του SARS-CoV-2. Αυτά τα άτομα ήταν υγιή και πολύ λίγοι είχαν γνωστό ιστορικό προηγούμενο θρόμβωσης ή προθρομβωτικής διάθεσης. Οι περισσότεροι ασθενείς σε αυτές τις αναφορές ήταν γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών και μερικές λάμβαναν και οιστρογόνα. Έχει ενδιαφέρον ότι οι θρομβώσεις διαπιστώθηκαν συχνά σε ασυνήθεις περιοχές όπως οι εγκεφαλικές φλέβες, οι ηπατικές φλέβες, η σπληνική και η πυλαία φλέβα (αλλά και οι φλέβες των κάτω άκρων και πνευμονικές φλέβες). Από τον εργαστηριακό έλεγχο σε αυτές τις περιπτώσεις διαπιστώθηκαν χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, υψηλά επίπεδα D-Dimers (προϊόντα αποδόμησης των θρόμβων) και μείωση του ινωδογόνου, δηλαδή ευρήματα συμβατά με μια γενικευμένη και μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων κατά τη διάγνωση του συνδρόμου ήταν περίπου 20.000 έως 30.000 ανά κυβικό χιλιοστόμετρο (φυσιολογικά είναι πάνω από 150.000). Περίπου το 40% των ασθενών πέθανε, μερικοί από ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, υπερκείμενη αιμορραγία ή και τις δύο καταστάσεις, συχνά μετά από χορήγηση αντιπηκτικών. Αυτός ο συνδυασμός θρόμβωσης και θρομβοπενίας οδήγησε αρχικά στη διάγνωση της προκαλούμενης από ηπαρίνη θρομβοπενίας, ένα σύνδρομο που αναπτύσσεται μετά από χορήγηση ηπαρίνης (ενός αντιπηκτικού που χρησιμοποιείται ευρέως), όμως, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε γνωστή έκθεση στην ηπαρίνη πριν από την έναρξη της νόσου.

Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia - VITT (δηλαδή ανοσολογικής αρχής θρομβωτική θρομβοπενία μετά από εμβολιασμό). Ένα χαρακτηριστικό εύρημα στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι η παρουσία αντισωμάτων έναντι του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4). Σε αντίθεση με την προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία, το αντίσωμα συνδέεται με τον παράγοντα PF4 απουσία ηπαρίνης. Αυτό το μοτίβο είναι συμβατό με μια «άτυπη» ή «αυτοάνοση» θρομβοπενία, στην οποία αναπτύσσονται θρόμβοι χωρίς προηγούμενη έκθεση στην ηπαρίνη. Επιπλέον η κατανομή των θρόμβων σε αυτές τις δύο καταστάσεις διαφέρει. Με βάση αυτές τις αναφορές, η διάγνωση της ανοσολογικής αρχής θρομβωτικής θρομβοπενίας μετά από εμβολιασμό (VITT) πρέπει να επιβεβαιώνεται με ειδικό τεστ (όχι με τις ταχείες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση θρομβοπενίας από ηπαρίνη).

Συμπτώματα, τα οποία πρέπει να έχει κανείς υπόψη του, είναι η εμφάνιση δύσπνοιας, άλγους στον θώρακα, οίδημα στα κάτω άκρα, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, θάμπος οράσεως, πετέχιες το δέρμα. Αν και ακόμα τα δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και κορτιζόνη σε υψηλές δόσεις μπορούν να βελτιώσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων μέσα σε λίγες ημέρες, γεγονός που μπορεί να περιορίσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, ειδικά όταν αρχίζει η αντιπηκτική αγωγή. Παρόλο που η κατάσταση χαρακτηρίζεται από χαμηλά αιμοπετάλια, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να σταματήσει την αλυσιδωτή ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης. Επίσης, είναι προτιμότερο να χορηγηθούν ως αντιπηκτική αγωγή όχι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, αλλά διαφορετικής κατηγορίας αντιπηκτικά, μη ηπαρινικά, όπως αυτά που χορηγούνται στη θεραπεία της θρομβοπενίας που προκαλείται από την ηπαρίνη. Επίσης η χορήγηση αιμοπεταλίων θα πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να ενεργοποιηθεί περαιτέρω το σύνδρομο. Με βάση την εμπειρία που αποκτάται, αναμένεται ότι το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με αυτό το σύνδρομο, θα μειωθεί σημαντικά λόγω της πιο έγκαιρης αναγνώρισης και της κατάλληλης αντιμετώπισης.

Διαταραχές πηκτικότητας σχετικές με αδενοϊικούς φορείς

Με την ευρεία χρήση εμβολίων με φορέα αδενοϊό κατά του SARS-CoV-2 όπως είναι τα εμβόλια του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης-Astra Zeneca και το εμβόλιο της Johnson & Johnson/Jannsen παρουσιάστηκε η εξαιρετικά μικρή πιθανότητα σοβαρών θρομβωτικών επεισοδίων με ανοσολογικό υπόβαθρο. Μία από τις υποθέσεις που εξετάζεται για αυτά τα επεισόδια είναι ο μηχανισμός της παρενέργειας να είναι κοινός μεταξύ των εμβολίων που βασίζονται σε αδενοϊικό φορέα. Υπάρχουν στοιχεία που μπορούν να στηρίξουν αυτήν την υπόθεση; Οι καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Γκίκας Μαγιορκίνης (επίκουρος καθηγητής), Θάνος Δημόπουλος (καθηγητής και πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα σχετικά δεδομένα.

Η αλληλεπίδραση των αδενοϊών με παράγοντες πήξης έχει παρατηρηθεί και στο παρελθόν. Για παράδειγμα στους αδενοϊούς 5 και 31 οι παράγοντες πήξης IX και X χρειάζονται για την αποτελεσματική μόλυνση των κυττάρων, δραστηριότητα που μεσολαβείται από τη θεϊική ηπαράν. Οι αδενοϊικοί φορείς έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως εδώ και τουλάχιστον 15 χρόνια σε μελέτες γονιδιακής θεραπείας όπου φαινόμενα ήπιας θρομβοκυτταροπενίας είχαν αναφερθεί. Ένα βασικό πρόβλημα από την ενδοφλέβια έγχυση του αδενοϊού 5 ήταν η δέσμευσή του στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια που προκαλούσε ενεργοποίηση/συγκόλλησή τους και στη συνέχεια παγίδευση στα κολποειδή του ήπατος. Στον μηχανισμό πιθανώς συμμετέχει και το γεγονός ότι ο υποδοχέας Coxsakie αδενοϊού που χρησιμοποιείται από πολλούς αδενοϊούς έχει εντοπισθεί σε κυκλοφορούντα αιμοπετάλια. Επίσης κρίσιμο στοιχείο στον μηχανισμό φαίνεται ότι παίζει και ο παράγοντας Von Willebrand. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε πρωτεύοντα από το 2001 έδειξαν ότι η ενδοφλέβια έγχυση αδενοϊών προκαλούσε θρομβοκυτταροπενία σε συνδυασμό με βιοχημικές ενδείξεις διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, ενώ σε ανθρώπινες κλινικές μελέτες οι θρομβοπενίες ήταν παροδικές και χωρίς σημεία διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι ο ιός δεν είναι παθογόνο που μεταδίδεται μέσω του αίματος και συνεπώς αυτοί οι μηχανισμοί δεν παρατηρούνται ως αποτέλεσμα φυσικής νόσησης, τουλάχιστον όχι συχνά. Επίσης πρέπει να ξεκαθαρισθεί ότι η χρήση των εμβολίων δεν γίνεται ενδοφλέβια και οι αδενοϊοί του εμβολίου δεν πολλαπλασιάζονται ώστε να εισέλθουν στην κυκλοφορία συνεπώς η συμβολή ενός τέτοιου μηχανισμού στην πρόκληση των θρομβωτικών επεισοδίων τίθεται υπό αμφισβήτηση. Για αυτό έχει σημασία να ρίξουμε και μία ματιά σε προηγούμενες μελέτες εμβολίων με τους αδενοϊικούς φορείς. Διαταραχές πήξης είχαν παρατηρηθεί στην κλινική μελέτη φάσης 3 του αδενοϊικού εμβολίου του Ebola σε 3 εθελοντές χωρίς συμπτώματα. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), η οποία σχετίσθηκε με την παραγωγή αντι-φωσφολιπικών αντισωμάτων.

Η πιθανή σχέση του αδενοϊικού φορέα με αλλοίωση των μηχανισμών πήξης έχει φανεί και στο παρελθόν, ωστόσο, παρόμοια συμβάτα σοβαρών θρομβωτικών επεισοδίων με ανοσολογικό προφίλ δεν έχουν παρατηρηθεί στο παρελθόν παρά την ευρεία χρήση των φορέων σε γονιδιακές θεραπείες και παρασκευή εμβολίων. Με δεδόμενη την αλληλεπίδραση των αδενοϊικών φορέων με μηχανισμούς πήξης απαιτείται περαιτέρω μελέτη των πιθανών σχέσεων των αδενοϊικών φορέων με τα σπάνια σοβαρά θρομβωτικά επεισόδια. Είναι πιθανόν να πρόκειται για προδιάθεση σε ένα εξαιρετικά μικρό ποσοστό του πληθυσμού, η οποία έγινε εμφανής τώρα λόγω της ευρύτατης χρήσης των φορέων αυτών σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα. Ενδεικτικό είναι ότι μέχρι και τις 5 Απριλίου, οι αναφορές πιθανών παρενεργειών στο Ηνωμένο Βασίλειο δείχνουν ότι έχει παρουσιαστεί μόνο 1 πιθανό θρομβωτικό επεισόδιο σε εμβολιασμό δεύτερης δόσης. Σε κάθε περίπτωση η ωφέλεια του εμβολιασμού σε σχέση με τον πιθανό κίνδυνο για τις ηλικίες μεγαλύτερες των 30 φαίνεται ότι είναι μεγάλη, ενώ η διαλεύκανση της προδιάθεσης για αυτά τα επεισόδια θα βελτιώσει το προφίλ ασφάλειας των εμβολίων με αδενοϊούς.