

Μηχανισμοί της θρόμβωσης μετά από εμβολιασμό με τα εμβόλια που περιέχουν αδενοϊό (Astra-Zeneca και Johnson & Johnson)

Η συμβουλευτική επιτροπή του Κέντρου Λοιμώξεων των ΗΠΑ ανάστειλε προσωρινά την χρήση του εμβολίου της Johnson & Johnson μετά την αναφορά έξι περιπτώσεων (όλες γυναίκες) που εμφάνισαν θρόμβωση λίγες μέρες μετά τον εμβολιασμό τους. Η θρόμβωση εμφανίστηκε σε φλέβες του εγκεφάλου αλλά ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και μεγάλη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων, γεγονός που αυξάνει ταυτόχρονα επίσης τον κίνδυνο αιμορραγίας. Την περασμένη εβδομάδα, μετά από εξέταση 62 περιπτώσεων, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, έκρινε ότι εμφάνιση θρομβώσεων σε ασυνήθιστες θέσεις (όπως στον εγκέφαλο και σπλαγχνικές φλέβες) αποτελεί μια (σπάνια) παρενέργεια στο εμβόλιο AstraZeneca. Το σύνδρομο αυτό των θρομβώσεων έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με μια αυτοάνοση διαταραχή που εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη (ένα κλασσικό αντιπηκτικό) όπου εμφανίζεται ταυτόχρονα θρόμβωση αλλά και αιμορραγία με μεγάλη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι ενός παράγοντα των αιμοπεταλίων στο οποίο μπορεί να συνδέεται και να σχηματίζει σύμπλοκο η ηπαρίνη.

Σε τρεις χθεσινές αναφορές στο περιοδικό New England Journal of Medicine περιγράφονται περιπτώσεις θρομβώσεων σε άτομα που είχαν εμβολιαστεί είτε με το εμβόλιο της AstraZeneca ή της Johnson & Johnson. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής τους Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ)(<https://mdimop.gr/covid19/>), αναλύουν τα δεδομένα αυτών των δημοσιεύσεων. Στην μεγαλύτερη και πιο λεπτομερή από αυτές τις αναφορές, 9 από τους 11 ασθενείς ήταν νέες γυναίκες (22 έως 49 ετών). Τα

συμπτώματα τους άρχισαν 5 έως 16 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, και παρουσίασαν ένα ή περισσότερα θρομβωτικά συμβάντα (οι 9 είχαν εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση, οι 3 είχαν θρόμβωση σπληνικής φλέβας, οι 3 είχαν πνευμονική εμβολή και 4 είχαν άλλες θρομβώσεις), ενώ ένας ασθενής παρουσίασε θανατηφόρα ενδοκρανιακή αιμορραγία. Οι πέντε ασθενείς εκδήλωσαν επίσης διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, δηλαδή ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης με επακόλουθη εξάντληση των παραγόντων της πήξης που ακολουθείται από αιμορραγία. Αν και κανένας από τους ασθενείς δεν είχε λάβει ηπαρίνη πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν θετικά αντισώματα έναντι του συμπλόκου τους παράγοντα 4 ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (γνωστού ως PF4) και της ηπαρίνης και μάλιστα ανεξάρτητα από την ηπαρίνη. Περεταίρω μελέτες επίσης επιβεβαίωσαν ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συνέβη μέσω της ενεργοποίησης του PF4. Ενδεικτικά τα αντισώματα αυτά βρέθηκαν σε πολύ ψηλούς τίτλους. Παρόμοια αντισώματα έναντι του παράγοντα PF4 ανιχνεύθηκαν και στις 3 αναφορές. Είναι επίσης ενδεικτικό ότι σε ορισμένους ασθενείς η νόσος φαίνεται να ελέγχθηκε με την χορήγηση ανοσοκατασταλτική ανοσορρυθμιστικής αγωγής με γ-σφαιρίνη και κορτιζόνη. Παρόμοια αντισώματα αναπτύσσονται σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν το αντιπηκτικό ηπαρίνη, όπου εμφανίζεται ραγδαία πτώση των αιμοπεταλίων αλλά ταυτόχρονα και θρόμβωση μετά την χορήγηση της σε άτομα που έχουν προηγουμένως ευαισθητοποιηθεί στην ηπαρίνη. Ο μηχανισμός της ανάπτυξης αυτών των αντισωμάτων δεν είναι απόλυτα σαφής στην περίπτωση των εμβολίων και μπορεί να εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί. Είναι ευρέως γνωστό ότι οι αδενοϊοί συνδέονται με τα αιμοπετάλια και προκαλούν ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Η ποσότητα του αδενοϊού σε μια ένεση εμβολίου όμως που χορηγήθηκε 1 ή 2 εβδομάδες νωρίτερα φαίνεται απίθανο να

συμβάλει στην επακόλουθη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων που παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς. Όμως οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εμβολίου και των αιμοπεταλίων ή μεταξύ του εμβολίου και του παράγοντα PF4 των αιμοπεταλίων θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο στην παθογένεση των θρομβώσεων. Ένα πιθανό ερέθισμα για την ανάπτυξη αυτών των αντιδραστικών αντισωμάτων έναντι του PF4 θα μπορούσε να είναι ελεύθερο DNA στο εμβόλιο, καθώς έχει φανεί ότι το DNA και το RNA σχηματίζουν σύμπλοκα με τον PF4. Τα σύμπλοκα δεσμεύουν αντισώματα σε ασθενείς με θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη και επίσης προκαλούν την επίσης την παραγωγή αντισωμάτων κατά του συμπλόκου PF4 και ηπαρίνης.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι 5 έως 7% των υγιών αιμοδοτών έχουν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του συμπλόκου PF4-ηπαρίνης, αλλά σε χαμηλά επίπεδα. Σε ασθενείς με τυπική θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη, είναι υψηλότερες αλλά αρκετά χαμηλότερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στο σύνδρομο μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο της Astra-Zeneca. Σχεδόν όλοι οι υγιείς ενήλικες έχουν μια δεξαμενή B λεμφοκυττάρων που είναι ειδικά για το σύμπλοκο PF4-ηπαρίνης, όμως η παραγωγή αντισωμάτων που προκαλούν το σύνδρομο της θρομβοπενίας από ηπαρίνη από αυτά τα B λεμφοκύτταρα ελέγχεται από ρυθμιστικούς μηχανισμούς του ανοσοποιητικού. Τα ευρήματά αυτά δείχνουν ότι το σύνδρομο παρόμοιο με την αυτοάνοση προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία που εμφανίζεται σε ορισμένα άτομα μετά τον εμβολιασμό με αυτά τα εμβόλια συνδέεται με ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενισχύοντας την άποψη ότι ο εμβολιασμός έχει προκαλέσει το σύνδρομο.

Δεν είναι ξεκάθαρο γιατί περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Διαταραχές του ανοσοποιητικού, όπως αυτοάνοσα νοσήματα είναι συχνότερα στις γυναίκες, ενώ φαίνεται ότι οι γυναίκες

αναπτύσσουν και υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του ιού μετά τον εμβολιασμό. Επιπλέον, οι πιο συχνές αιτίες θρόμβωσης του φλεβών του εγκεφάλου έχουν να κάνουν με καταστάσεις που αυξάνουν τα επίπεδα των οιστρογόνων, όπως η εγκυμοσύνη και η χρήση αντισυλληπτικών. Τα οιστρογόνα μεταβάλλουν τα επίπεδα πολλών παραγόντων πήξης που μπορεί να προκαλούν προδιάθεση προς θρομβώσεις. Ορισμένες από τις μεταβολές στην πήξη μετά από τον εμβολιασμό με ορισμένα από τα εμβόλια COVID-19 είναι πιθανό να δρουν σε συνδυασμό και με την επίδραση των των οιστρογόνων στην πήξη.