

Περιλήψεις Εισηγήσεων

Περιλήψεις Εισηγήσεων



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ Ι:

- Επαγρύπνηση για την επάρκεια, την ασφάλεια και την ποιότητα του **αιματος** στη θαλασσαιμία
Κ. Πολίτη
- Πρόληψη και αντιμετώπιση TRALI και TA-ΓvHD
Α. Ινιωτάκη
- Μεταμόσχευση ομφαλοπλακουντιακών αιμοποιητικών κυττάρων
Αικ. Σταυροπούλου-Γκιόκα
- Γονιδιακή θεραπεία
Ν. Ανάγνου

ΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Κωνσταντίνα Πολίτη

*Επ. Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Δ/ντρια Κέντρου Αιμοδοσίας,
ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, Αθήνα*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τακτική μετάγγιση αίματος αποτελεί τη βασική αρχή για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας και των σχετικών επιπλοκών στους πάσχοντες από σοβαρή ομόζυγο β-μεσογειακή αναιμία (ΜΑ). Για το λόγο αυτό η διάθεση επαρκούς ποσότητας αίματος υψηλής ποιότητας και ασφάλειας και ο κατάλληλος τρόπος μετάγγισης βάσει πρωτοκόλλου αποτελούν επιταγές τόσο για τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας όσο και για τα Κλινικά Τμήματα και τις εξειδικευμένες Μονάδες Θεραπείας που φροντίζουν άτομα με Μεσογειακή Αναιμία. Όσο αφορά στην Αιμοδοσία, η επάρκεια του αίματος εξαρτάται από την οργάνωση του αιμοδοτικού συστήματος και τη σωστή διαχείριση του συνόλου του αίματος, ενώ η ασφάλεια του αίματος είναι συνώνυμο της μη μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων και σχετίζεται με την τακτική εθελοντική αιμοδοσία και τη συμμόρφωση με υψηλά τεχνικά πρότυπα ποιότητας κατά τη συλλογή, την επεξεργασία, τον έλεγχο, την αποθήκευση και τη διανομή του αίματος.

2. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΙΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στόχος των μεταγγίσεων είναι η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα, που να επιτρέπουν την ικανοποιητική οξυγόνωση των ιστών και να παρεμποδίζουν τις δευτεροπαθείς εκδηλώσεις από την μη αποδοτική ερυθροποίηση, καθώς και την αναστολή της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το γαστρεντερικό σύστημα.

2.1 Το σχήμα μεταγγίσεων

Σήμερα είναι διεθνώς αποδεκτή η διατήρηση της πριν τη μετάγγιση αιμοσφαιρίνης σε υψηλότερα επίπεδα των 9g/dl και της μέσης αιμοσφαιρίνης σε συγκέντρωση περίπου 12g/dl (πίνακας 1). Η εφαρμογή του «μετριοπαθούς» αυτού σχήματος μεταγγίσεων με έναρξη κατά την περίοδο της νηπιακής ηλικίας, έχει αποδειχθεί ότι έχει τα παρακάτω αποτελέσματα:

- Κανονική φυσιολογική δραστηριότητα
- Βελτιωμένη ανάπτυξη σώματος
- Μείωση της χρόνιας υποξαιμίας και της υπερπλασίας του μυελού και των σκελετικών αλλοιώσεων.
- Μείωση του αυξημένου όγκου του αίματος (λόγω υπερπλασίας του μυελού) και επομένως του καρδιακού έργου.
- Καθυστέρηση της σπληνομεγαλίας και του υπερσπληνισμού.
- Μείωση της υπερβολικής αιμοσιδήρωσης.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση, δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 15 g/dl για τους ενήλικες και τα μεγαλύτερα παιδιά, και τα 14 g/dl για τα μικρά παιδιά. Με υψηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης υπάρχει κίνδυνος καρδιακής κάμψης, απορρύθμισης στην οξυγόνωση των ιστών και θρομβώσεων, ειδικά, όταν συνυπάρχουν παράγοντες όπως λοιμώξεις, διαβήτης, μεταβολική οξέωση κλπ.

2.2 Χρόνος έναρξης μεταγγίσεων

Οι ανάγκες αίματος εξαρτώνται από το βαθμό ύπαρξης ενδογενούς αποδοτικής ερυθροποίησης, επομένως τόσο η έναρξη των μεταγγίσεων όσο και το ποσό αίματος πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τον φαινότυπο, το βαθμό αναιμίας και γενικά τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με βάση το επιθυμητό επίπεδο της αιμοσφαιρίνης. Στην Ελλάδα πάνω από 80% των πασχόντων έχουν κλασική ομόζυγο β⁰ ή β⁺ μεσογειακή αναιμία με κλινικό φαινότυπο μείζονος μεσογειακής αναιμίας. Οι μεταγγίσεις στις περιπτώσεις αυτές αρχίζουν με τη διάγνωση, όπου κατά κανόνα η αιμοσφαιρίνη είναι σταθερά κάτω από 7 g/dl και δεν συνυπάρχουν παράγοντες που επιβαρύνουν την αναιμία π.χ. λοιμώξεις.

2.3 Ο ολικός όγκος χορηγούμενου αίματος κυμαίνεται μεταξύ 10-20 ml ΣΕ ανά kg βάρους σώματος εντός δυο έως τριών ωρών, ενώ επί παρουσίας καρδιακής ανεπάρκειας συνιστάται χορήγηση μικρών δόσεων ΣΕ (μια μονάδα την εβδομάδα) με αργό ρυθμό εντός 3-4 ωρών.

Στην Ελλάδα καταναλώνονται περίπου 118.000 μονάδες αίματος ετησίως για το σύνολο των θαλασσαιμικών πασχόντων (μέσος όρος 41 μονάδες ανά άτομο).

2.4 Η αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων παρακολουθείται σε σχέση με αιματολογικές και κλινικές παραμέτρους για κάθε πάσχοντα. Υπολογίζεται, ότι μετάγγιση 3 ml ΣΕ με αιματοκρίτη 75% (6 ml ολικού αίματος) ανά kg βάρους σώματος επιφέρει άνοδο της αιμοσφαιρίνης του πάσχοντα κατά 1 gr. Τα δεδομένα αυτά ισχύουν κατά κύριο λόγο για σπληνεκτομημένα άτομα. Αν η ετήσια κατανάλωση αίματος ενός μη σπληνεκτομημένου ατόμου υπερβαίνει τα 200-250 ml/kg, τότε απαιτείται σπληνεκτομή και διερεύνηση για αλλοανοσοποίηση. Η παρουσία σοβαρής λοίμωξης είναι μια επίσης παράμετρος επηρεασμού των αναγκών αίματος.

2.5 Η τήρηση αρχείων των πασχόντων (ιστορικό, αντιδράσεις κλπ.) και η τακτική αξιολόγηση των δεικτών μετάγγισης (πίνακας 1) σύμφωνα με τις οδηγίες της ομάδας αιμοσφαιρινοπαθειών και θαλασσαιμίας του Π.Ο.Υ. και του Τ.Ι.Φ. επιτρέπουν την καλύτερη παρακολούθηση των πασχόντων και εκτιμήσεις για το επίπεδο λειτουργίας της μονάδας θεραπείας.

Πίνακας 1. Δείκτες μεταγγισιοθεραπείας

Δείκτης	Βέλτιστη τιμή
Πριν τη μετάγγιση Hb	Όχι κάτω από 9,5g/dl
Μετά τη μετάγγιση Hb	Όχι πάνω από 15g/dl
Μέση Hb	11-12g/dl
Μέση ημερήσια πώση Hb	1% της μετά μετάγγιση Hb/ημέρα
Αποτελεσματικότητα μετάγγισης (παρατηρούμενη/επιδιωκόμενη άνοδος Hb 30 λεπτά μετά το τέλος της μετάγγισης)	Όχι κάτω από 67%
Κατανάλωση ερυθρών	Όχι πάνω από 250ml/kg/χρόνο (ιδανικά 150-180 ml)
Μεσοδιάστημα μεταγγίσεων	Ποικίλει

2.6 Είδος μεταγγιζόμενου προϊόντος

Για τη μετάγγιση χρησιμοποιούνται συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα (ΣΕ) του δότη φτωχά σε λευκοκύτταρα και προσμίξεις πρωτεϊνικών στοιχείων του πλάσματος, συμβατά με το αίμα του ασθενούς.

Όταν το αντιπηκτικό είναι CPDA-1 και δεν χρησιμοποιείται θρεπτικό προσθετικό διάλυμα, συνιστάται η μετάγγιση πρόσφατου αίματος (ΣΕ) ηλικίας μικρότερης των 7 ημερών, γιατί αυτό σε σύγκριση με αίμα μεγαλύτερης ηλικίας, έχει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης (διατήρηση ερυθροκυττάρων μέχρι 42 ημέρες) και υψηλότερα επίπεδα ATP μέχρι την 28^η ημέρα της αποθήκευσης του αίματος, ενώ τα επίπεδα του 2,3 DPG και του P50 που εξασφαλίζουν φυσιολογική απόδοση οξυγόνου στους ιστούς δεν διαφοροποιούνται σημαντικά.

2.7 Πρωτόκολλο μεταγγίσεων

Πριν την έναρξη των μεταγγίσεων, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για τον φαινότυπο των κοινών ερυθροκυτταρικών αντιγονικών συστημάτων.

Για την μετάγγιση αίματος ακολουθείται πρωτόκολλο συμβατότητας αίματος μεταξύ δότη και λήπτη σύμφωνα με τον φαινότυπο του ασθενούς.

Για τους περισσότερους πάσχοντες η συμβατότητα για τρία αντιγονικά ερυθροκυτταρικά συστήματα (ABO, Rh, Kell) είναι αρκετή, ενώ για τους υπόλοιπους είναι απαραίτητη η συμβατότητα με περισσότερα αντιγονικά συστήματα (Duffy, Lewis, Kidd, Lutheran κλπ.).

Πριν από κάθε μετάγγιση γίνεται screening αντισωμάτων για διαπίστωση τυχόν αλλοανοσοποίησης, οπότε λαμβάνονται τα σχετικά μέτρα. Η εξεύρεση συμβατού αίματος για άτομα με σπάνια ομάδα αίματος ή πολλαπλά αλλοαντισώματα ή αυτοαντισώματα αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για τις υπηρεσίες αιμοδοσίας.

Τα ερυθροκύτταρα του δότη ακτινοβολούνται ή τυποποιούνται ως προς το σύστημα HLA σε ειδικές περιπτώσεις.

Στην ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία, η έναρξη και οι ενδείξεις μεταγγίσεων εξαρτώνται με βάση τον γονότυπο, τις τιμές αιμοσφαιρίνης και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Το είδος του μεταγγιζόμενου προϊόντος και τα μέτρα για ασφαλή μετάγγιση ακολουθούν τις οδηγίες που ισχύουν για την σοβαρή Μ.Α.

3. ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Τα πολυμεταγγιζόμενα άτομα με ΜΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο τόσο μόλυνσης με λοιμογόνους νόσους όσο και ανάπτυξης αλλοανοσοποίησης και άλλων ανοσολογικών και μη ανοσολογικών αντιδράσεων σχετικών με τη μετάγγιση λόγω της έκθεσης τους σε πολύ μεγάλο αριθμό αιμοδοτών. Για το λόγο αυτό είναι αυξημένες οι απαιτήσεις ασφαλείας και ποιότητας του προς μετάγγιση προϊόντος.

3.1 Αλλοανοσοποίηση

Η αλλοανοσοποίηση έναντι των αντιγόνων των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (HLA) αποτελεί μία από τις κύριες επιπλοκές των μεταγγίσεων ασθενών με ΜΑ. Ο βαθμός της αλλοανοσοποίησης εξαρτάται τόσο από την ποσότητα, όσο και από το είδος του μεταγγιζόμενου αίματος καθώς και από την ηλικία έναρξης των μεταγγίσεων.

Παλαιότερα η συχνότητα αλλοαντισωμάτων έναντι των αντιγονικών συστημάτων Rhesus και Kell ήταν πολύ αυξημένη. Στην Ελλάδα, περίπου 3% των πολυμεταγγιζόμενων πασχόντων από ΜΑ εμφανίζουν αντισώματα έναντι σχετικά σπανίων ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (Cw, Kp^a, Jk^{a+b}, Fy^{a+b} κλπ.), ενώ ένα μέρος των αντισωμάτων δεν ταυτοποιείται. Από το σύνολο των ασθενών με αλλοανοσοποίηση 60% έχουν ένα αλλοαντισωμα, 25% έχουν δυο αλλοαντισώματα και 15% εμφανίζουν πολλαπλά αντισώματα.

Η αυτοανοσοποίηση δεν είναι ασυνήθης στη μείζονα ΜΑ (περίπου 1,5%) και οι έλεγχοι που επιβάλλονται τόσο για την διαφορική διάγνωση από υποκείμενη αλλοανοσοποίηση όσο και για την ανεύρεση συμβατού αίματος δημιουργούν επιπλέον δυσκολίες στις υπηρεσίες αιμοδοσίας που φροντίζουν θαλασσαιμικούς πάσχοντες. Στην ενδιάμεση ΜΑ και την μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία η συχνότητα τόσο της αλλοανοσοποίησης όσο και της αυτοανοσοποίησης είναι υψηλότερη της μείζονος ΜΑ.

3.2 Μη αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις

Η μείωση των λευκοκυττάρων <1X10⁶/μονάδα στα ΣΕ θεωρείται το κριτικό όριο για περιορισμό όχι μόνο μη αιμολυτικών πυρετικών αντιδράσεων αλλά και άλλων αντιδράσεων που σχετίζονται με την παρουσία αντισωμάτων HLA των λευκοκυττάρων, όπως η νόσος του ξενιστή κατά του μοσχεύματος (GvHD), η οξεία πνευμονική βλάβη (TRALI), ανοσοτροποποίηση και μεταφορά λοιμογόνων παραγόντων (CMV, HTLV, Yersinia enterocolitica κλπ.).

Εκτός από τον αριθμό των υπολειπόμενων λευκοκυττάρων στο μεταγγιζόμενο αίμα, ο χρόνος της λευκαφαίρεσης είναι καθοριστικός παράγων για την αποφυγή ή περιορισμό των αντιδράσεων που σχετίζονται με την παρουσία λευκοκυττάρων.

Η χρήση ανσωματωμένων φίλτρων στα συστήματα συλλογής αίματος για λευκαφαίρεση πριν από την αποθήκευση των ΣΕ, έχει μειώσει δραστικά την αναλογία πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων συγκριτικά με τα παρακλινικά φίλτρα (bedside) λευκαφαίρεσης μετά την αποθήκευση του αίματος οποιασδήποτε ηλικίας. Στην περίπτωση αυτή δεν είναι δυνατή η απομάκρυνση κυτοκινών και άλλων βιολογικών τροποποιητών, που απελευθερώνονται από τα λευκοκύτταρα του αποθηκευμένου προϊόντος αίματος και ευθύνονται για την πρόκληση αντιδράσεων. Επιπλέον είναι δύσκολο να προτυπο-

ποιείται ο ενδεικνυόμενος ποιοτικός έλεγχος με παραμέτρους όπως η θερμοκρασία, η ροή, η πίεση κλπ. με φίλτρα bedside.

3.3 Αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις

Οι αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις προλαμβάνονται με το πλύσιμο των ερυθρών, ενώ έχουν επίσης σχετιστεί με την παρουσία αντισωμάτων έναντι της ανοσοσφαιρίνης IgE και σπανιότερα με πλαστικά αναλώσιμα αποστείρωσης και αρνητικά φορτισμένα φίλτρα λευκαφαίρεσης. Πλύσιμο των ερυθροκυττάρων απαιτείται και επί ανεπάρκειας της ανοσοσφαιρίνης IgA με σκοπό την πρόληψη σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων.

3.4 TRALI

Η οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση αίματος (*TRALI*) είναι σπάνια αλλά κλινικά πολύ σοβαρή αντίδραση. Χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρες διηθήσεις του πνεύμονα στην ακτινογραφία θώρακος και έχει οξεία εμφάνιση κατά τη διάρκεια της μετάγγισης ή τις πρώτες 6 ώρες μετά το πέρας χωρίς την παρουσία ενδείξεων κυκλοφορικής επιβάρυνσης από τη μετάγγιση. Οφείλεται σε ειδικά αντι-ουδετεροπενικά αντισώματα μερικών αιμοδοτών, τα οποία αντιδρούν με τα κοκκιοκύτταρα του πάσχοντα ή αντι-HLA αντισώματα. Η συμπτωματολογία χαρακτηρίζεται από δύσπνοια, κυάνωση, βήχα και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Διεθνώς εκτιμάται ότι το TRALI είναι η τρίτη σε συχνότητα αιτία θανάτου από μετάγγιση γεγονός που καλεί σε ενεργοποίηση τα κλινικά τμήματα και τις υπηρεσίες αιμοδοσίας για την πρόληψη και αντιμετώπιση της αντίδρασης με στεροειδή, οξυγόνο και διουρητικά. Το TRALI δεν θα πρέπει να συγχέεται με τη μετά μετάγγιση κυκλοφορική επιβάρυνση ή τη μετά μετάγγιση δύσπνοια.

3.5 Νόσος του ξενιστή κατά του μοσχεύματος

Πρόκειται για σπάνια αλλά σοβαρή και συχνά θανατηφόρο αντίδραση, που χαρακτηρίζεται από πυρετό, εξάνθημα, ηπατική δυσλειτουργία, διάρροια και πανκυταροπενία χωρίς άλλη εμφανή αιτία, 1-6 εβδομάδες μετά τη μετάγγιση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την τυπική ιστολογική εικόνα βιοψίας και τη γενετική μελέτη της ύπαρξης χιμαιρισμού των λεμφοκυττάρων του λήπτη επί παρουσίας λεμφοκυττάρων του δότη. Προκαλείται από HLA αντιγόνα ανοσοκατασταλμένων ασθενών που ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα του δότη. Ανάλογη κατάσταση μπορεί να προκληθεί στις περιπτώσεις, που ο αιμοδοτής προέρχεται από το άμεσο συγγενικό περιβάλλον του ασθενούς με τον οποίο μοιράζεται τον ίδιο HLA-απλότυπο. Για την πρόληψη της αντίδρασης απαιτούνται έλεγχος συμβατότητας για το HLA σύστημα μεταξύ δότη και λήπτη και ακτινοβολήση του προς μετάγγιση αίματος.

3.6 Στις καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιπλοκές της μετάγγισης υπάγονται η μετά μετάγγιση κυκλοφορική επιβάρυνση (TACO), η μετά μετάγγιση δύσπνοια (TAD), η υπερκαλιαιμία, η υπασβεστιαίμια κλπ.

3.7 Μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων

Η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων (ιοί, βακτηρίδια, παράσιτα) αποτελεί το μεγαλύτερο κίνδυνο των μεταγίσεων αίματος στη ΜΑ μετά την αιμοσιδήρωση.

Η παρακολούθηση των πασχόντων για την συχνότητα των σοβαρών λοιμωδών νόσων που μεταδίδονται με τη μετάγγιση αίματος είναι απαραίτητη τόσο για αξιολόγηση της υγείας των ατόμων αυτών, όσο και για εκτίμηση της αξίας των μέτρων πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νόσων με το αίμα και προσδιορισμού του υπολειπόμενου κινδύνου των λοιμώξεων αυτών στους πολυμεταγγιζόμενους, ενώ παράλληλα προσφέρονται πληροφορίες για γνωστές αλλά μη ελεγχόμενες ή νέες και άγνωστες λοιμώξεις στον αιμοδοτικό πληθυσμό.

Η συχνότητα των ιογενών και άλλων μικροβιολογικών λοιμώξεων στη θαλασσαιμία εξαρτάται από τον επιπολασμό των λοιμώξεων αυτών στον αιμοδοτικό πληθυσμό, την ηλικία των πασχόντων, τον αριθμό των μεταγίσεων και τον χρόνο εφαρμογής των μέτρων ελέγχου του αίματος για HBV, HIV, HCV και HTLV. Όσο αφορά τον υπολειπόμενο κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων με τη μετάγγιση, εκτιμάται πολύ χαμηλός στις ανεπτυγμένες χώρες και υπαρκτός έως πολύ υψηλός στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Τα ελληνικά δεδομένα για τους θαλασσαιμικούς φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Συχνότητα λοιμώξεων που μεταδίδονται με το αίμα στη θαλασσαιμία (στοιχεία από ανακρινώσεις/δημοσιεύσεις ελλήνων ερευνητών)

1987-1996		1997-2003
HbsAg	1%	<1%
Αντι-HCV*	53%	48%
Αντι-HIV	1%	0,3%
Αντι-HTLV	1,4%	0,8%
Σύνολο	56,4	50,1

* Γονοτυπική ανάλυση της λοίμωξης HCV σε θαλασσαιμικούς πάσχοντες: 1^ο 50%, 3^ο 18%, 4^ο 4%, μεικτός 18%, μη τυποποιημένος 10%

Για την πρόληψη των λοιμώξεων που μεταδίδονται με το αίμα στη MA συνιστάται το πρωτόκολλο που περιγράφεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Πρωτόκολλο πρόληψης λοιμώξεων που μεταδίδονται με το αίμα

- Έλεγχος για HBV, HCV, HIV και HTLV και εμβολιασμός έναντι της HBV σε παιδιά μόλις γίνει η διάγνωση MA.
- Ορολογικός έλεγχος όλων των μεταγγιζόμενων πασχόντων ανά εξάμηνο για αξιολόγηση των παρακάτω:
 - Ανταπόκριση στον εμβολιασμό έναντι της HBV
 - Αναγνώριση των φορέων ή πασχόντων με χρόνια λοίμωξη
 - Διάγνωση των ασθενών με παρελθούσα HBV
 - Στους φορείς της HCV συνιστάται ο εμβολιασμός έναντι της HAV (ένδειξη παρόξυνσης της λοίμωξης HCV σε περιπτώσεις επιλοίμωξης με HAV).
 - Παρακολούθηση των φορέων HCV για πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση κίρρωσης του ήπατος και ηπατικού καρκίνου.
- Εφαρμογή της μεθόδου NAT στον έλεγχο των πασχόντων για έγκαιρη διάγνωση διαφυγόντων περιπτώσεων ηπατίτιδας B και C ή υποτύπων/μεταλλαγών.

3.8 Αιμοεπαγρύπνηση

Από στοιχεία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ), ο υπολειπόμενος κίνδυνος της HIV λοίμωξης στην κατηγορία αυτή των πολυμεταγγιζόμενων ατόμων την περίοδο 1987-2005 είναι 1:1.093.000 μονάδες αίματος.

Η συχνότητα βακτηριακών και παρασιτικών λοιμώξεων σε 1345 πάσχοντες είναι 1:27.648 και 1:345.603 μονάδες αίματος αντίστοιχα. Στην τελευταία αυτή περίπτωση επισημαίνεται η συχνότητα λοιμώξεων όπως η *Yersinia Enterocolitica*, η *Klebsiella* και η Ελονοσία.

Στη διάρκεια 1997-2004 αναφέρθηκαν στο ΣΚΑΕ 1336 αντιδράσεις σχετικές με τη μετάγγιση σε άτομα με MA.

Πίνακας 4. Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετικών με τη μετάγγιση στη Μεσογειακή Αναιμία

Αντίδραση	n	%	Συχνότητα
Οξεία αιμόλυση	9	0,7	0,3 : 10.000
Επιβραδυνόμενη αιμόλυση	67	5	2,3 : 10.000
Μη αιμολυτική πυρετική αντίδραση	588	44	20 : 10.000
Αλλεργική/αναφυλακτική	521	39	18 : 10.000
TRALI	0	0	0
Λοιμώξεις	17	1,3	0,6 : 10.000
Άλλες	134	10	4,7 : 10.000
Σύνολο	1336	100,0	46 : 10.000

Πηγή: ΣΚΑΕ 2005

4. ΝΕΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Το αυτόματο πλύσιμο των ΣΕ με προσθετικά θρεπτικά διαλύματα μέσω κλειστού συστήματος δοκιμάζεται στις ΗΠΑ, την Ιταλία και την Ελλάδα, με σκοπό την αποφυγή επιμολύνσεων, την υψηλότερη ανάκτηση των ΣΕ και τη διατήρηση των πλυμένων ΣΕ για 14 ημέρες αντί 24 ωρών που ισχύει για τα κοινά πλυμένα ΣΕ.

Η ερυθροαφαίρεση προσφέρει βελτίωση της ποιότητας του προϊόντος, ενώ η διπλή ερυθροαφαίρεση με αυτόματη διαδικασία και βάσει ειδικών κριτηρίων επιλογής του αιμοδότη επιφέρει μείωση κατά 50% της έκθεσης του ασθενούς στον αιμοδότη και των επακόλουθων κινδύνων αλλοανοσοποίησης και μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων με τη μετάγγιση.

Ο γονοτυπικός έλεγχος με μεθόδους PCR των ερυθροκυτταρικών αντιγονικών συστημάτων εφαρμόζεται σε ειδικές περιπτώσεις ασυμβατότητας ή σε ασθενείς με σύνδρομο υπεραιμόλυσης όπου η μετάγγιση αίματος του δότη σύμφωνα με τον ερυθροκυτταρικό φαινότυπο των ασθενών δεν επαρκεί.

Η καθολική εφαρμογή της μοριακής τεχνικής νουκλεϊκών οξέων (NAT) στον έλεγχο του αίματος για HBV, HCV, HIV και άλλων παθογόνων θα μειώσει δραστικά τον υπολειπόμενο κίνδυνο μετάδοσης των λοιμώξεων αυτών λόγω σμίκρυνσης του διαγνωστικά «σιωπηλού ορολογικά παράθυρου» με την ανίχνευση των λοιμώξεων πριν από το χρόνο διάγνωσης τους με τις κλασικές ανοσοενζυμικές μεθόδους διαλογής.

Με τη NAT η διαγνωστική περίοδος στην πρώιμη φάση των λοιμώξεων HIV, HBV και HCV μειώνεται αντίστοιχα κατά 51%, 42% και 72% έναντι της περιόδου ανίχνευσης αντισωμάτων με τις μεθόδους Elisa. Το γεγονός έχει ιδιαίτερη σημασία για την Ελλάδα που ο επιπολασμός των τριών αυτών λοιμώξεων στον αιμοδοτικό πληθυσμό είναι υψηλότερος εκείνου των βορειοδυτικών χωρών της Ευρώπης.

Παρά την πρόοδο αυτή, ο κίνδυνος παλαιών και γνωστών αλλά μη ελεγχόμενων λοιμώξεων και νέων ή αναδυόμενων παραγόντων (Ιός Δυτικού Νείλου, SARS, Ιός Chikungunya, prions κλπ.) δεν μπορεί να παραβλεφτεί. Για τους λόγους αυτούς η ανάπτυξη **τεχνολογιών αδρανοποίησης παθογόνων** υπόσχεται να βελτιώσει περαιτέρω την ασφάλεια του αίματος.

Πρόσφατα, δοκιμάζεται με επιτυχία το σύστημα αδρανοποίησης ερυθρών Intercept S-303 της Cerus Corporation, που κατευθύνεται στα νουκλεϊνικά οξέα (DNA και RNA) των μικροβιολογικών στόχων (ιοί καψιδικοί και μη καψιδικοί, βακτηρίδια, πρωτόζωα, άλλοι) και εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό τους με μηχανισμό αγκίστρωσης (anchor) και δραστηρικής αναδιασύνδεσης των νουκλεϊνικών οξέων. Μέχρι σήμερα έχουν ολοκληρωθεί τρεις κλινικές μελέτες που έδειξαν ότι τα αδρανοποιημένα ερυθρά με S-303 διατηρούν τη βιωσιμότητά τους σε αποδεκτά επίπεδα, με μέσο όρο ζωής ισοδύναμο εκείνου των κοινών ερυθρών. Η μέση ημερήσια ανάκτηση ερυθρών S-303 ηλικίας 35 ημερών ήταν μικρότερη από εκείνη των κοινών ερυθρών, πάντως μεγαλύτερη του 75%.

Σχεδιάζεται νέα κλινική μελέτη στην οποία ερυθρά S-303 θα μεταγγιστούν σε ασθενείς με χρόνια και οξεία αναιμία. Η επιτυχία των μελετών αυτών όσο αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια των αδρανοποιημένων ερυθρών θα βοηθήσει ειδικά στο πρόγραμμα μεταγγίσεων των ατόμων με χρόνια αναιμία όπως η θαλασσαιμία.

Άλλες προσπάθειες στον τομέα της βιοτεχνολογίας φιλοδοξούν να δημιουργήσουν **ερυθροκύτταρα καθολικής βιοσυμβατότητας**, είτε με ενζυματική αφαίρεση των αντιγόνων A και B από τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων είτε με ανοσοτροποποίηση καθώς και **διαλύματα αιμοσφαιρίνης**.

Μέχρι να ολοκληρωθούν οι προσπάθειες αυτές, το αίμα των εθελοντών αιμοδοτών με συμπεριφορά χαμηλού κινδύνου για την μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων θα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας για όλους όσους έχουν ένδειξη μετάγγισης αίματος και κυρίως για τα πολυμεταγγιζόμενα άτομα με Μεσογειακή Αναιμία. Στο πλαι-

σιο αυτό, η καθαυτή διαδικασία της μεταγγίσης στα κλινικά τμήματα θα πρέπει να διέπεται από αυστηρούς κανόνες ιατρονοσηλευτικής επιτήρησης και αιμοεπαγρύπνηση. Συμπερασματικά, οι μεταγγίσεις αίματος είναι σήμερα ασφαλέστερες από ποτέ. Εν τούτοις, οι προσδοκίες του κοινού και των ασθενών για μηδενικό κίνδυνο σχετικά με την ασφάλεια του αίματος και η απειλή νέων ή μελλοντικών λοιμώξεων επιβάλλουν διαρκή επαγρύπνηση για την προστασία των μεταγγίσεων και της δημόσιας υγείας.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. Modell B. and Berdoukas V.: The Clinical Approach to Thalassaemia. Grune and Stratton, New York and London, 1984.
2. Cazzola M., Borgna-Pignatti C., et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in β -thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*, Vol. 37, Feb. 1997, 135-140.
3. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation (TIF) Edition, April 2000.
4. Politis C. Quality Assurance of Transfusion Therapy in Thalassaemia and Sickle-cell Anemia. In CRC Press, Quality Assurance in Transfusion Medicine Vol. II, 471-484.
5. P. Rebutta. Blood transfusion in beta thalassaemia major. *Transfusion Medicine*, 1995,5,247-258.
6. Vamvakas E. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction! *Blood* 2001; 1703-1721.
7. Council of Europe. Guide for the preparation, clinical use and quality assurance of blood and blood components, 12th edition, 2006.
8. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003, setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC.
9. Council of Europe. Pathogen inactivation of labile blood products. Council of Europe publishing, 2001
10. Coordinating Haemovigilance Centre (SKAE). Annual Report 2005; Politis C., Richardson Cl., Damaskos P. Epidemiological Surveillance of Transfusion Transmitted Infections (1996-2005), Surveillance of Adverse Reactions and Adverse Events Associated with Blood Transfusion (1997-2005), Surveillance of Adverse Reactions and Adverse Events during after Donation and Other Quality Management Indices (2003-2005), Athens, Febr. 2007.
11. Politis C., Manitsa A., Zervou EL., Marandidou Ol., Hatzitaki M., Martinis G., Papayiannis L., Kantidaki Erm., Damaskos P., Richardson Cl. Haemovigilance for Specific Groups of Patients Requiring Regular Transfusion. 8th European Haemovigilance Seminar, Porto-Portugal 2006.
12. Scott, MD, Bradley AJ, Murad KL. Camouflaged Blood Cells: Low-technology bioengineering for transfusion medicine! *Transf. Med. Rev.* 2000; 14: 53-56.
13. Jorge A. Rios, Julie Hambleton, Maurene Viele, Neeta Rugg, Gall Sindermann, Tibor Greenwalt, David Wages, David Cook and Laurence Corash. Viability of Red Cells Prepared with S-303 Pathogen Inactivation Treatment. *Transfusion*, Volume 46, Issue 10:1778/1786.

Επισυνάπτεται πρωτόκολλο αιμοθεραπείας στη σοβαρή Μεσογειακή Αναμία

Συνοπτικό πρωτόκολλο αιμοθεραπείας στη σοβαρή Μεσογειακή Αναιμία

A. Κριτήρια έναρξης μεταγγίσεων

- Εργαστηριακή διάγνωση και πρόγνωση
 - Γενική αίματος, Hb<7g/dl σε δυο διαδοχικές εξετάσεις εντός 15νθημέρου
 - Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
 - Χρωματογραφία (HPLC)
 - Εξετάσεις μοριακής βιολογίας (β και α μεταλλαγές, παρουσία Xmn1)
- Κλινικά δεδομένα
 - Παθολογικό προσωπείο
 - Καθυστέρηση στην ανάπτυξη
 - Παθολογικά κατάγματα

B. Είδος και ποσότητα αίματος

- Συμπυκνωμένα ερυθρά από ολικό αίμα ή ερυθροαφαίρεση εντός αντιπηκτικού CPDA-1 και προσθετικού διαλύματος SAGM. Απαιτείται λευκαφαίρεση και πλύσιμο. Άλλες επεξεργασίες (π.χ. ακτινοβόληση) εφαρμόζονται όπου απαιτείται.
- Η ποσότητα αίματος εξομοιωμένη ανάλογα με τις ανάγκες (και την παρουσία σπλήνα, ανοσοποίησης κλπ.)
 - Μετάγγιση 10-15 ml ερυθρών /kg βάρους σώματος (επί απουσίας καρδιοπάθειας) και διάρκεια μετάγγισης 2-3 ώρες / μονάδα
 - Μετάγγιση 2-5 ml ερυθρών /kg βάρους σώματος / ώρα επί καρδιοπάθειας

Γ. Ελεγχος στον πάσχοντα και δείκτες μεταγγισιοθεραπείας

- Ομάδα αίματος και γονότυπος ερυθροκυτταρικών αντιγόνων.
- Ορολογικές και μοριακές εξετάσεις λοιμώξεων (HBV, HCV, HIV, HTLV, CMV)
- Εμβολιασμός έναντι HBV
- Διερεύνηση για νέα αλλοαντισώματα πριν από κάθε μετάγγιση
- Καταγραφή τυχόν αντιδράσεων σχετικών με τη μετάγγιση
- Εκτίμηση αναγκών αίματος
- Μέτρηση Hb πριν (9-10g/dl) και μετά τη μετάγγιση (14-15g/dl)
- Παρακολούθηση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αιμοθεραπείας και
 - Μείωση της Hb κατά 1g/dl/εβδομάδα σε μη σπληνεκτομημένους και κατά 1.5g/dl/εβδομάδα στους σπληνεκτομημένους.
- Έλεγχος Ηπατικής δοκιμασίας

Συνιστάται εφοδιασμός του πάσχοντα με κάρτες ομάδας αίματος/γονότυπου, ανοσοαιματολογικών δεδομένων και κάρτα αιμοσφαιρίνης πριν τη μετάγγιση.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ TRALI ΚΑΙ TA-GVHD

Αλίκη Ινιωτάκη

Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Εργαστήριο Ανοσολογίας και Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

Αν και η μετάγγιση έχει γίνει ασφαλέστερη όσο αφορά τη μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων, εξακολουθεί να υπάρχει σοβαρό πρόβλημα στην διάγνωση, κατανόηση των μηχανισμών και εξάλειψη ορισμένων σοβαρών και επικίνδυνων ανοσολογικών καταστάσεων που συχετίζονται με μεταγγίσεις. Δύο επικίνδυνες μεταγγίσεις καταστάσεις είναι το σύνδρομο TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) και η επιπλοκή TA-GVHD (Transfusion Associated – Graft Versus Host Disease).

Το σύνδρομο TRALI είναι μία σπάνια επιπλοκή που εκδηλώνεται με αναπνευστική δυσφορία μετά αλλογενή κατά κανόνα μετάγγιση. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν σε 72 ώρες, το σύνδρομο TRALI αποτελεί τα τελευταία χρόνια την κύρια αιτία θανάτου από μεταγγίσεις. Όλα τα παράγωγα αίματος εκτός της αλβουμίνης έχουν ενοχοποιηθεί για αντίδραση TRALI. Μελέτες των ανοσολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην παθογένεια του συνδρόμου συνηγορούν ότι συμμετέχουν τόσο παράγοντες από το αποθηκευμένο αίμα όσο και τον λήπτη. Αντισώματα στον ορό του αιμοδότη έναντι αντιγόνων του λήπτη, όπως αντισώματα έναντι ουδετεροφίλων (HNA), HLA τάξης I και II μορίων και έναντι ενδοθηλιακών αντιγόνων, ευθύνονται για έμμεση –μέσω ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων –ή άμεση καταστροφή του πνευμονικού ενδοθηλίου. Η συσσώρευση επίσης βιοδραστικών παραγόντων όπως λιπίδια (lyso-PC) και CD40L κατά την αποθήκευση ερυθρών ή αιμοπεταλλίων οδηγεί μετά τη μετάγγιση σε ενεργοποίηση των συσσωρευμένων στους πνεύμονες ουδετεροφίλων και οξεία πνευμονική βλάβη. Η θεραπεία του συνδρόμου TRALI είναι υποστηρικτική και η πρόληψη πολύ σημαντική. Η ακριβής νοσηρότητα και θνητότητα από το σύνδρομο υποτιμώνται εφόσον πολλά περιστατικά δεν διαγιγνώσκονται ή δεν δηλώνονται. Διαγνωστικά κριτήρια για TRALI έχουν καθορισθεί από ομάδες ειδικών στην ιατρική των μεταγγίσεων, ενώ έχουν υποδειχθεί διάφοροι τρόποι διαχείρισης των δοτών για πρόληψη του συνδρόμου. Παράλληλα, ελαττώση της ποσότητας του πλάσματος στα κυτταρικά παράγωγα του αίματος, χορήγηση φρέσκων ερυθρών και αιμοπεταλλίων και πλύσιμο των κυτταρικών στοιχείων για την απομάκρυνση αντισωμάτων και βιοδραστικών ουσιών, είναι σημαντικά προστατευτικά προληπτικά μέσα.

Η επιπλοκή TA-GVHD παρατηρείται μετά μετάγγιση παραγώγων αίματος που περιέχουν ανοσοϊκανά λεμφοκύτταρα συνήθως σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με ικανό ανοσιακό σύστημα που έχουν ένα κοινό HLA απλότυπο με ένα HLA ομόζυγος δότη. Μετάγγιση μεγάλης ποσότητας φρέσκου αίματος και λήπτες νεαρής ηλικίας ανήκουν στις περιπτώσεις ανοσοϊκανών ατόμων με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση TA-GVHD. Προυπόθεση για την εκδήλωση TA-GVHD είναι η ανεπάρκεια του ανοσιακού συστήματος του λήπτη να εξάλειψη τα κυτταρικά στοιχεία του δότη. Η διάγνωση της παρουσίας κυτταρικών στοιχείων του δότη στο αίμα και της προσβεβλημένων ιστών του λήπτη (χιμαιρισμός) στηρίζεται στην ανίχνευση DNA πολυμορφισμών. Η επιπλοκή είναι σπάνια αλλά σχεδόν πάντα θανατηφόρα παρά τις διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η λήψη προληπτικών μέτρων είναι επιτακτική και στηρίζεται στην απομάκρυνση των λευκών από τα προϊόντα των μεταγγίσεων και την αδρανοποίηση των κυττάρων με ακτινοβολήση. Λευκαφαίρεση χωρίς ακτινοβολήση δεν είναι επαρκής. Οι κανόνες που ισχύουν για την ακτινοβολήση των μονάδων αίματος διαφέρουν ανάλογα με τη συχνότητα εκδήλωσης TA-GVHD σε διάφορα κράτη. Γενικά σε περιπτώσεις μετάγγισης μεγάλης ποσότητας αίματος, σε δωρεά μονάδων αίματος από συγγενείς και σε περισσότερο ομοιογενείς σε HLA πληθυσμούς απαιτείται ευρεία ακτινοβολήση των μονάδων αίματος.

Είναι φανερό ότι τόσο το σύνδρομο TRALI όσο και η κατάσταση TA-GVHD μπορούν να προληφθούν. Σε αυτό θα βοηθήσει η καλύτερη κατανόηση των υπεύθυνων παθοφυσιολογικών μηχανισμών με τη βοήθεια των σύγχρονων διαγνωστικών προσεγγίσεων καθώς και πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες που θα καθορίσουν τους τρόπους αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης αυτών των επιπλοκών.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΟΜΦΑΛΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Αικ. Σταυροπούλου-Γκιόκα

*Διευθύντρια, Εργαστήριο Ανοσολογίας και Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας,
ΠΓΝ Αθηνών "Γ.Γεννηματάς",*

*Υπεύθυνη Ελληνικής Τράπεζας Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος,
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών*

Ο αριθμός των αλλογενών μεταμοσχεύσεων ομφαλοπλακουντιακού αίματος (ΟΠ.Α) ολοένα και αυξάνεται, με αποτέλεσμα, μέχρι σήμερα, να έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες από 8000 μεταμοσχεύσεις ΟΠ.Α. Σήμερα είναι γνωστό ότι ο αριθμός των εμπύρηνων κυττάρων που περιέχονται σε μια μονάδα ΟΠ.Α (κυτταρική δόση) αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα επιτυχίας της μεταμόσχευσης με ΟΠ.Α., αφού ο αυξημένος αριθμός των χορηγούμενων κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχία της μεταμόσχευσης, ανεξάρτητα από τον βαθμό της HLA συμβατότητας μεταξύ δότη (μονάδα ΟΠ.Α) και λήπτη.

Ειδικότερα, σε ασθενείς με κακοήθη (νεοπλασματικά) νοσήματα, η κυτταρική δόση αποτελεί τον σπουδαιότερο παράγοντα για την επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης (ελάχιστη δόση 3×10^7 NC/kg στη συλλογή και 2×10^7 NC/kg κατά την έγχυση), ενώ, παράλληλα, ο βαθμός των HLA-ασυμβατοτήτων αυξάνει τον κίνδυνο για καθυστέρηση στην εγκατάσταση του μοσχεύματος (engraftment), οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα της "συνδεόμενης με την κακοήθεια θνητότητα" (Tumor Related Mortality) και της χρόνιας νόσου κατά του μοσχεύματος (Graft versus Host Disease, GvHD). Αντίθετα, σε ασθενείς με μη-κακοήθεις νόσους, ο βαθμός των HLA-ασυμβατοτήτων παίζει τον σημαντικότερο ρόλο για την εγκατάσταση του μοσχεύματος, ενώ, απαιτείται η χορήγηση μεγαλύτερης κυτταρικής δόσης (ελάχιστη δόση $4,9 \times 10^7$ NC/kg στη συλλογή και $3,5 \times 10^7$ NC/kg κατά την έγχυση), σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από κακοήθη νεοπλάσματα.

Από τα ανωτέρω γίνεται φανερό ότι τα βασικά κριτήρια για την επιλογή της καταλληλότερης μονάδας ΟΠ.Α για έναν συγκεκριμένο λήπτη, δεν αποτελούν μόνο ο αριθμός των χορηγούμενων κυττάρων και ο αριθμός των HLA ασυμβατοτήτων, αλλά και η κατηγορία του νοσήματος (νεοπλασματικό ή μη-νεοπλασματικό). Προς το παρόν, η τακτική που συστήνεται να ακολουθείται για την επιλογή της καλύτερης μονάδας ΟΠ.Α είναι η εξής: 6/6 συμβατή μονάδα ΟΠ.Α και $> 3 \times 10^7$ NC/kg, 5/6 συμβατή μονάδα ΟΠ.Α και $> 4 \times 10^7$ NC/kg, 4/6 συμβατή μονάδα ΟΠ.Α και 5×10^7 NC/kg. Αντίθετα, δεν συστήνεται η χρησιμοποίηση μονάδων ΟΠ.Α με $< 3 \times 10^7$ NC/kg και/ή 3-4 HLA-ασυμβατότητες. Σε αυτή τη περίπτωση, θα μπορούσε πιθανώς να χορηγηθεί διπλή μονάδα ΟΠ.Α.

WORKSHOP I:

- Το **ήπαρ** στις αιμοσφαιρινοπάθειες
I. Κοσκίνας
- Προφύλαξη και θεραπευτική αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C
Δ. Κουντουράς
- Φάρμακα και ήπαρ
Δ. Κούβελας
- *Yersinia enterocolitica*, και άλλες λοιμώξεις
Σ. Κωσταρίδου

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Δημήτριος Α. Κουντουράς
Παθολόγος-Ηπατολόγος
Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ»

Ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας ηπατίτιδος μη Α και μη Β, μετά από μετάγγιση, είναι ο ιός της ηπατίτιδος C (HCV), που επίσης αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες ηπατικής νόσου παγκοσμίως και την κυριότερη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος στις ΗΠΑ. Ο ιός της ηπατίτιδας C ανακαλύφθηκε το 1989. Πριν το 1990 ηπατίτιδα C εμφάνιζε το 5-9% των ασθενών που είχαν λάβει μετάγγιση αίματος ή παραγώγων και μέχρι το 1992 παρέμενε ο πιο συχνός τρόπος μετάδοσης της νόσου. Μετά από εκείνο το χρονικό σημείο, όταν κατέστη δυνατός ο έλεγχος των μεταγγίσεων για τον ιό μέσω της ανιχνεύσης αντισωμάτων του ιού, η μετάδοση μετά από μετάγγιση σχεδόν μηδενίστηκε. Υπολογίζεται ότι η πιθανότητα μετάδοσης της λοίμωξης είναι λιγότερο από μία στο εκατομμύριο για κάθε μονάδα που μεταγγίζεται. Επιδημιολογικές μελέτες ανεβάζουν τα ποσοστά των θαλασσαιμικών ασθενών που εμφανίζουν θετικά αντισώματα για την ηπατίτιδα C (χωρίς αυτό να σημαίνει αυτομάτως και νόσο) από 50% έως και 80%. Ένα μικρότερο ποσοστό της τάξεως του 2%, εμφανίζει συλλοίμωξη από τους ιούς HBV και HCV.

Κύρια πηγή διαμόλυνσης από τον ιό HCV αποτελεί σήμερα η ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών (60%), ενώ ο ρυθμός διάδοσης της νόσου έχει περιοριστεί δραματικά, λόγω κυρίως της επίτασης των μέτρων πρόληψης της μετάδοσης του HIV, με αποφυγή κοινής χρήσης σύριγγας ή άλλων υλικών. Είναι αξιοσημείωτο ότι η νόσος συσχετίζεται και με την ενδορινική χρήση κοκαΐνης με κοινό καλάμακι μεταξύ των χρηστών. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού συσχετίζεται με τη μαύρη φυλή κυρίως, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και την κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης.

Σε ποσοστό μέχρι και 44% σε νέες περιπτώσεις HCV λοίμωξης, δεν αναγνωρίζεται παράγων κινδύνου εντός του προηγούμενου εξαμήνου, αν και συνήθως στο ιστορικό αυτών των ασθενών αναφέρεται ενδοφλέβια χρήση ουσιών παλαιότερα και προέρχονται από χαμηλά κοινωνικά και οικονομικά στρώματα.

Η πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης του ιού είναι χαμηλή, περίπου 5% σε νεογνά από μητέρες anti-HCV θετικές και διπλάσια σε νεογνά από μητέρες με συλλοίμωξη HCV και HIV. Η μετάδοση συνδέεται αποκλειστικά με την παρουσία αιμίας (θετική PCR) της μητέρας και εξαρτάται από τα επίπεδα της αιμίας τη στιγμή της γέννησης. Η διάγνωση στο νεογνό απαιτεί την ανίχνευση HCV-RNA, καθώς τα Anti-HCV περνούν το φραγμό του πλακούντα. Ο θηλασμός δεν ενοχοποιείται για μετάδοση της νόσου.

Η μετάδοση στους επαγγελματίες υγείας δεν αποτελεί ιδιαίτερο κίνδυνο και δεν μεταβάλλει την επίπτωση της ηπατίτιδος C σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο μέσος κίνδυνος σε περίπτωση έκθεσης διαδερμικά σε αίμα ασθενούς θετικού για anti-HCV κυμαίνεται από 1.8% μέχρι και 6 ή 10%. Πιο μεγάλη φαίνεται να είναι η πιθανότητα που αντιπροσωπεύουν τα ατυχήματα με κοίλες παρά με συμπαγείς βελόνες ενώ υπάρχουν αναφορές για μετάδοση του ιού μέσω πιπιλίσματος με αίμα του επιπεφυκότα. Μικρή επίσης είναι η πιθανότητα μετάδοσης του ιού από προσωπικό νοσοκομείου ή γιατρό σε ασθενή, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα.

Η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ενέχεται στη μετάδοση του ιού στους λήπτες από θετικούς δότες (από 29 έως και 75%).

Η πιθανότητα σεξουαλικής μετάδοσης είναι πάρα πολύ χαμηλή σε σταθερές μονογαμικές σχέσεις και σε μεγάλες προοπτικές μελέτες φαίνεται ότι η πιθανότητα είναι μικρότερη από 0,1% ετησίως και χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί η μετάδοση με άλλο τρόπο, όπως η κοινή χρήση ειδών ατομικής υγιεινής όπως τα ξυραφάκια. Αυξημένη παρουσία αντισωμάτων εμφανίζει η ομάδα ασθενών με ιστορικό περισσότερων από 20 σεξουαλικών συντρόφων κατά τη διάρκεια της ζωής τους, οι άνδρες ομοφυλόφιλοι και οι συντρόφοι ενεργών χρηστών, εξαρτώμενη μάλιστα από την παρουσία συλλοίμωξης με HIV.

Η αιμοκάθαρση αποτελούσε παλαιότερα σημαντική εστία μετάδοσης της HCV. Η επίπτωση ωστόσο της ανίχνευσης των anti-HCV σε αιμοκαθαίρομενους ελαττώθηκε από 21% το 1992 σε 17.7% το 1993 ενώ σήμερα εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ του 0.4 έως 15 %. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι μεταγγίσεις αίματος, η διάρκεια της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ο τύπος της κάθαρσης (η περιτοναϊκή διάλυση λιγότερο επιβαρυντική από την ενδοσσοκομειακή αιμοδιάλυση) και η επίπτωση της HCV λοίμωξης στη μονάδα. Η αποφυγή της διαμόλυνσης απαιτεί αυστηρή τήρηση των κανόνων υγιεινής και απολύμανσης εντός των μονάδων παρά την εξατομικευμένη χρήση των μηχανημάτων και την απομόνωση των ασθενών.

Σπανιότερες οδοί μετάδοσης αποτελούν οι ενδοσκοπικές μέθοδοι όπως η κολονοσκόπηση και περισσότερο οι ανεξέλεγκτες πρακτικές λαϊκής ιατρικής και τεχνικών όπως ο σκαριφισμός (tattoo) ή το piercing. Ακόμη και η νοσηλεία σε ηπατολογικό τμήμα για περισσότερο από 10 ημέρες αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μετάδοση της HCV λοίμωξης από ασθενή σε ασθενή.

Η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης συσχετίζεται πολύ ισχυρά με την HCV λοίμωξη (επίπτωση περίπου 30 %) ακόμη και σε απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχει εμβόλιο ούτε προφυλάσσει η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.

Σε ατομικό επίπεδο, η πρόληψη της μετάδοσης του ιού της HCV απαιτεί οι ασθενείς να αποφεύγουν να μοιράζονται προσωπικά αντικείμενα όπως οι οδοντόβουρτσες, οι ξυριστικές μηχανές και ο λοιπός εξοπλισμός ατομικής υγιεινής και να έχουν αυξημένη προσοχή σε περίπτωση που υποστούν τραυματισμό με μικρή ή μεγάλη αιμορραγία. Πρέπει να αποφεύγεται η χρήση ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών ή τουλάχιστον να αποφεύγονται οι πρακτικές κοινής χρήσης του εξοπλισμού και εγκατάλειψής του ανεξέλεγκτα. Οι σεξουαλικές σχέσεις έξω από τη χρόνια μονογαμική συσχέτιση θα πρέπει ούτως ή άλλως να συνοδεύονται από ασφαλείς πρακτικές προφύλαξης. Οι φορείς της νόσου θα πρέπει να αποφεύγουν τη δωρεά αίματος και οργάνων ή άλλων σωματικών στοιχείων.

Θετική PCR για HCV-RNA εμφανίζει το 85% των ασθενών με την τριάδα: ανδρικό φύλο, αύξηση τρανσαμινασών και ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών.

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με τη διαπίστωση ιαιμίας σε ασθενείς που εμφανίζουν θετικά αντισώματα για την ηπατίτιδα C, δηλαδή με την ανίχνευση με μοριακή μέθοδο (PCR) των επιπέδων RNA του ιού στον ορό.

Η θεραπεία της ηπατίτιδος C βασίζεται σήμερα στο συνδυασμό ενέσεων πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης A και ριμπαβιρίνης. Αναλόγως του γονότυπου οι πιθανότητες εκρίζωσης του ιού μπορούν να φτάσουν σε ποσοστό 90% για τους «καλούς» γονότυπους (2 και 3) και περίπου 50% για τους υπολοίπους (γονότυποι 1 και 4), που αποτελούν περίπου το 50-60% του συνόλου.

Ανεξάρτητους θετικούς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης αποτελούν εκτός από το γονότυπο η νεαρή ηλικία, το σωματικό βάρος (<75Kg), η ήπια νόσος (στάδιο ίνωσης 0-1), το χαμηλό ιικό φορτίο (<2x10⁶c/ml) και η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση δηλαδή η αρνητικοποίηση του HCV-RNA ή η ελάττωση του τουλάχιστον κατά 2 λογαρίθμους κατά τη 12 εβδομάδα της θεραπείας.

Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται ανάλογα με το γονότυπο: 48 εβδομάδες για λοίμωξη με τον γονότυπο 1 και 4 και 24 εβδομάδες για τον γονότυπο 2 ή 3.

Η θεραπεία της ηπατίτιδας C στους θαλασσαιμικούς ασθενείς με μονοθεραπεία με απλή ιντερφερόνη εμφανίζει ποσοστό ανταπόκρισης περίπου 30-40%, ενώ η συνδυασμένη αγωγή με ριμπαβιρίνη λίγο μεγαλύτερη. Θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη μόνη αγγίζει ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης γύρω στο 30%, σχετιζόμενη με ναΐνε ασθενείς και γονότυπο 2 ή 3. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται περιλαμβάνουν μεγαλύτερη ηλικία, υψηλή τιμή φερριτίνης, υψηλό ιστικό φορτίο σιδήρου, αυξημένη ίνωση ή κίρρωση και υψηλή ιαιμία.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΗΠΑΡ

Δημήτριος Κούβελας

*Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας και Κλινικής Φαρμακολογίας
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

Το ήπαρ αποτελεί το σημαντικότερο όργανο βιομετατροπής ενδογενών ουσιών και ξενοβιοτικών στο ανθρώπινο σώμα. Την διαδικασία της βιομετατροπής (biotransformation) συχνά με τον αδόκιμο όρο μεταβολισμός, αλλά ο όρος αυτός χρησιμοποιείται και για την περιγραφή τελείως διαφορετικών λειτουργιών του οργανισμού και έτσι σήμερα τον αποφεύγουμε στη φαρμακολογία και ειδικώς στη φαρμακοκινητική. Με τον όρο βιομετατροπή εννοούμε τη σειρά εκείνη των χημικών αλλαγών στις οποίες προβαίνει ο οργανισμός προκειμένου να μετατρέψει κάποιο τυχαίο μόριο σε περισσότερο υδατοδιαλυτό, ώστε να αποβάλλεται ευκολότερα. Ο τύπος και η σειρά των χημικών αντιδράσεων βιομετατροπής του μορίου λαμβάνουν χώρα αυτομάτως και αναλόγως με τη χημική δομή του και δεν σχετίζονται με τη δραστικότητα ή την τοξικότητά του. Επιπλέον οι μεταβολίτες του μητρικού μορίου είναι πιθανό να είναι αδρανείς αλλά και το ίδιο, περισσότερο ή λιγότερο δραστικοί καθώς και το ίδιο, περισσότερο ή λιγότερο τοξικοί.

Κατά τη δημιουργία ενός φαρμάκου ως μέτρο βιομετατροπής του λαμβάνεται ένας υγιής οργανισμός και επομένως σε κάθε οργανισμό που διαφέρει από το μέσο υγιή, η βιομετατροπή είναι δυνατόν να εμφανίζεται τροποποιημένη σε σημαντικό βαθμό και πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στην επιλογή και τον αποκλεισμό φαρμάκων, δόσεων και σχημάτων. Ειδικές ομάδες ασθενών είναι λοιπόν αυτοί με ηπατική ανεπάρκεια και κατ' επέκταση ηλικιωμένοι, παιδιά κ.ά.

Επιπλέον ουσίες όπως τα φάρμακα είναι δυνατόν να εμφανίζουν ισχυρή κυτταροτοξική δράση με αποτέλεσμα να βλάπτουν το ήπαρ από τη στιγμή που από αυτό διέρχονται πρωτίστως ατροποποιητά. Φάρμακα όπως τα αντιφλεγμονώδη, πολλά χημειοθεραπευτικά μέσα, ορμονικά υποκατάστατα, αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα κ.ά. προκαλούν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στο ηπατικό κύτταρο είτε με νέκρωση είτε με απόπτωση. Αρκετά επίσης φάρμακα έχουν τη δυνατότητα πρόκλησης μεταλλάξεων και δυνητικής καρκινογένεσης στο ήπαρ.

Ακόμη πολλά φάρμακα αλλά και τροφές έχουν τη δυνατότητα επαγωγής ή αναστολής της ενζυμικής λειτουργίας πολλών μεταβολικών συστημάτων στο ήπαρ όπως τα κυτοχρώματα και είναι υπεύθυνα για σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Για παράδειγμα ουσίες, όπως τα βαρβιτουρικά, επάγουν τα μικροσωμικά ένζυμα του ήπατος, ενώ άλλες ουσίες, όπως η σιμετιδίνη τα αναστέλλουν. Συνέπεια των παραπάνω είναι φάρμακα όπως η βαρφαρίνη να απομακρύνονται είτε ταχύτερα (πιθανότητα θρόμβωσης) είτε αργότερα (πιθανότητα αιμορραγίας) με προφανώς αρνητικές συνέπειες.

Για την εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας πριν χορηγηθεί κάποιο φάρμακο οφείλουμε να εκτιμούμε την ηπατική λειτουργία, όσον αφορά την ικανότητα βιομετατροπής. Για το παραπάνω λόγο οι καλύτερες ενδείξεις ηπατικής ανεπάρκειας είναι η μείωση των λευκωμάτων του πλάσματος και η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης. Για μια περισσότερο αντικειμενική θεώρηση, από τους Κλινικούς Φαρμακολόγους χρησιμοποιούνται οι κλίμακες (score systems) εκτίμησης της ηπατικής λειτουργίας όπως αυτή των Child-Turcotte-Pugh, με διαβαθμίσεις A, B και C για τον χαρακτηρισμό της ελαφράς, μέσης και βαριάς ηπατικής ανεπάρκειας αντιστοίχως. Η παραπάνω εκτίμηση είναι πολύ ουσιώδης αν σκεφτεί κανείς ότι πολλά κοινά φάρμακα είναι προφάρμακα (αδρανή στη μορφή που λαμβάνονται) και χρειάζεται να μετατραπούν στο ήπαρ για να εμφανίσουν τη δράση τους. Παράδειγμα για το παραπάνω αποτελούν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης. Από αυτούς μόνο η λισινοπρίλη δεν είναι προφάρμακο και επομένως είναι το φάρμακο εκλογής, στην περίπτωση που κάποιος ασθενής εμφανίζει μειωμένη μεταβολική ικανότητα.

Τέλος για τα ηπατοτοξικά φάρμακα χρειάζεται συνεχής εκτίμηση της ηπατικής βλάβης

με τακτικούς προσδιορισμούς των ηπατικών δεικτών (SGOT, SGPT, γ-GT, χολερυθρίνη κλπ). Στόχος φυσικά είναι η άμεση διακοπή του φαρμάκου με την διαπίστωση της παραμικρής αλλαγής στους δείκτες και επαναπροσδιορισμός του συνόλου της θεραπείας και του σταδίου της νόσου.

Για τους Κλινικούς Φαρμακολόγους η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας στα πλαίσια αναζήτησης κάποιου φαρμακολογικού προφίλ του ασθενούς, με συνέπεια την προσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής του είναι πολύ ουσιώδης, αν αναλογιστεί κανείς τη δυνατότητα βλάβης που μπορεί να προκαλέσουν οι θεραπευτές με τη χρήση των φαρμάκων.

YERSINIA ENTEROCOLITICA, ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Σταυρούλα Κωσταριδου

Παιδίατρος-Αιματολόγος

Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Α΄ Παιδ. Κλιν. Παν. Αθηνών,
Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Νοσ. Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με ομόζυγη β- μεσογειακή αναιμία (Μ.Α.)

Για τις ιογενείς λοιμώξεις όπως ηπατίτιδα Β, C και G, λοιμωξη από CMV, HTLV-I/II, HIV και για την ελονοσία, υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα συχνότητας, βαρύτητας και συσχέτισης με τις μεταγγίσεις αίματος.

Αντίθετα, για τις μικροβιακές λοιμώξεις, πλην της γιερσινίασης, τα αντίστοιχα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα.

Είναι όμως γεγονός ότι, οι μικροβιακές λοιμώξεις αποτελούν τη δεύτερη κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου στους ασθενείς με Μ.Α. Σε πρόσφατη μελέτη της επιβίωσης 647 ασθενών με Μ.Α. και των αιτιών θανάτου σε 115 εξ'αυτών, από τη Μονάδα Μ.Α. της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, η σηψαιμία αποτελούσε τη δεύτερη κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου (συχνότητα 7.8%).

Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες των λοιμώξεων είναι:

1. Οι ανοσολογικού τύπου διαταραχές οι οποίες είναι πολλές και ποικίλες και αφορούν την κυτταρική και χυμική ανοσία, τις λειτουργίες του συστήματος μονοκυττάρων-φαγοκυττάρων, το σύστημα του συμπληρώματος και τη ρύθμιση παραγωγής κυτοκινών.

2. Η σπληνεκτομή και

3. Η αιμοσιδήρωση

Τόσο η σπληνεκτομή όσο και η αιμοσιδήρωση προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων μέσω ανοσολογικών διαταραχών.

Η σπληνεκτομή έχει σαν αποτέλεσμα διαταραχές στην παραγωγή IgM, στην ειδική ανοσολογική απάντηση, στο σύστημα συμπληρώματος και στο λόγο CD4/CD8. Αν και ο συνολικός αριθμός λεμφοκυττάρων μετά τη σπληνεκτομή είναι αυξημένος το ποσοστό των Β-λεμφοκυττάρων αυξάνεται ενώ το ποσοστό των Τ-λεμφοκυττάρων μειώνεται. Η βαρύτητα της αιμοσιδήρωσης φαίνεται επίσης να συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα λοιμώξεων. Αρκετές μελέτες υπογραμμίζουν το ρόλο του πλεονάζοντος σιδήρου στις διαταραχές της φαγοκυττάρωσης αλλά και της παραγωγής της γ-ιντερφερόνης, με αποτέλεσμα απώλεια της ικανότητας των μακροφάγων να φονεύουν ενδοκυττάρια παθογόνα. Το πλεονάζον φορτίο σιδήρου συσχετίζεται και με διαταραχές των Β-και Τ-λεμφοκυττάρων, τη παραγωγή ανοσοσφαιρινών και τη καταστολή των λειτουργιών του συμπληρώματος.

Υπεύθυνοι μικροοργανισμοί θεωρούνται Gram θετικοί κόκκοι (Staph. Species, Strep. Group A., Strep. pneumoniae) και Gram αρνητικά βακτήρια (Yersinia enterocolitica, Klebsiella pneumoniae, Escherchia.coli, Acinetobacter, Brucella, Salmonella typhi, Serratia marcescens).

Στις περισσότερες μελέτες, οι λοιμώξεις συσχετίζονται με τη σπληνεκτομή και το φάσμα των υπεύθυνων μικροβίων σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με Μ.Α. δεν διαφέρει από εκείνο των σπληνεκτομηθέντων ασθενών χωρίς μεσογειακή αναιμία. Συγκεκριμένα, ο Strep. pneumoniae ευθύνεται για το 60% των λοιμώξεων σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με Μ.Α. Ακολουθούν σε συχνότητα, Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί.

Πρόσφατη μελέτη της συχνότητας και των προδιαθεσικών παραγόντων σοβαρών μικροβιακών λοιμώξεων σε ασθενείς με Μ.Α. από το Ισραήλ (Br. J Haematol, 2006, 133:667-674) έδειξε ότι, η πνευμονία αποτελεί τη συχνότερη μικροβιακή λοιμωξη (26%) και ακολουθεί ο πυρετός αγνώστου αιτιολογίας (14%). Σηψαιμία αναφέρεται στο 5% των ασθενών της μελέτης. Υπεύθυνος μικροοργανισμός απομονώθηκε στο 1/3 των περιπτώσεων και αφορούσε Staphylococcus aureus. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η

συχνότητα των λοιμώξεων αυξάνει με την ηλικία (οι σοβαρές λοιμώξεις γίνονται συχνότερες μετά τα 15 έτη) και ότι σχετίζονται με τη σπληνεκτομή (μεγαλύτερος αριθμός λοιμώξεων μετά τα 10 έτη σπληνεκτομής) και με τη βαρύτητα της αιμοσιδήρωσης. Η αποσιδήρωση με δεφεροξαμίνη σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο των λοιμώξεων. Για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, στην ανωτέρω μελέτη, αναφέρεται συσχέτιση της συχνότητας των σοβαρών λοιμώξεων με την έλλειψη G-6-PD και με διαταραχές των παραθυρεοειδών αδένων.

Η κλινική εμπειρία από τη Μονάδα Μ.Α. της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών δείχνει ότι η σηψαιμία αποτελεί σοβαρή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς της μονάδας μας. Σε χρονικό διάστημα 30 ετών κατεγράφησαν 27 περιπτώσεις σηψαιμίας με θνητότητα 37%. Οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί απομονώθηκαν στο 50% των περιπτώσεων.

Λοίμωξη από *Yersinia enterocolitica* (Y.E)

Η Y.E αναφέρεται διεθνώς σαν αιτία λοίμωξης του γαστρεντερικού. Στην Ευρώπη τα πλέον συχνά παθογόνα στελέχη για τον άνθρωπο θεωρούνται εκείνα με ορότυπο O3: βιότυπο IV, και ορότυπο O9: βιότυπο II.

Τόσο η *Y. enterocolitica*, όσον και η *Y. pseudotuberculosis* και *Y. Pestis* φέρουν πλασμιδίο πολύ σημαντικό για τη λοιμογόνο έκφραση του μικροβίου. Το πλασμιδιακό DNA κωδικοποιεί πρωτείνες που εκκρίνονται στο καλλιεργητικό υλικό (*Yersinia outer proteins*, Yops), πρωτείνες της μεμβράνης (*YadA*) και πρωτείνες του κυτταροπλάσματος. Η έκφραση των γονιδίων του πλασμιδιακού DNA και η παραγωγή των ανωτέρω πρωτεϊνών εξαρτάται από τις συνθήκες του καλλιεργητικού υλικού (συγκέντρωση Ca και θερμοκρασία). Η λοιμογόνος έκφραση του μικροβίου εξαρτάται πλην του πλασμιδιακού DNA και από χρωμοσωμικό DNA και συγκεκριμένα από τις ινβασίνες, τη θερμοανθεκτική εντεροτοξίνη (*Yst*) και το σύστημα χρησιμοποίησης του Fe. Το σύστημα αυτό αποτελείται από 3 συστατικά: α) τη σιδηροφόρο γιερσινιομπακτίνη, τον υποδοχέα της μεμβράνης (*FyuA*) και του σιδηροφόρου συστήματος εισόδου-εξόδου.

Η γιερσινία είναι ικανή να χρησιμοποιεί σιδηροφόρα και από άλλα μικρόβια όπως είναι η δεφεροξαμίνη, η οποία παράγεται από το *Streptomyces pilosus* και η οποία χρησιμοποιείται στη θεραπεία αποσιδήρωσης. Για το λόγο αυτό η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αυξάνει τον κίνδυνο της κεραυνοβόλου λοίμωξης από Y.E.

Η κλινική εικόνα συνίσταται σε πυρετό σηψαιμικού χαρακτήρα και συμπτώματα κυρίως του γαστρεντερικού, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια και εμέτους. Αρθραλγίες και εξάνθημα παρατηρούνται σπανιότερα.

Ως επιπλοκές θεωρούνται η νεφρίτις, και σπανιότερα η αρθρίτις, η πνευμονία και τα σπληνικά αποστήματα

Παθολογικό εύρημα από την κλινική εξέταση αποτελεί η ψηλαφητή μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο.

Συχνά (στο 81% των περιπτώσεων) παθολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα λοίμωξης από Y.E. αποτελούν η διόγκωση των μεσεντερικών λεμφαδένων και η πάχυνση του τοιχώματος του τελικού ειλεού. Επιπρόσθετα υπερηχογραφικά ευρήματα αποτελούν τα ηπατικά ή σπληνικά αποστήματα, η εικόνα διάμεσης νεφρίτιδας και η κεντρική τήξη των κοιλιακών λεμφαδένων.

Η εργαστηριακή διάγνωση περιλαμβάνει καλλιέργεια κοπράνων και αίματος με πιθανότητα τεκμηρίωσης της διάγνωσης σε πολύ μικρά ποσοστά (34% και 17% αντίστοιχα) Η ανίχνευση των αντισωμάτων με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης διαθέτει μικρή ευαισθησία και ειδικότητα. Αντίθετα η ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) ανίχνευσης αντισωμάτων IgG, IgA και IgM κατά των Yops χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (83% και 82% αντίστοιχα).

Με τη μέθοδο ELISA, η συχνότητα λοίμωξης με Y. E. στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με Μ.Α. ανέρχεται σε 20%. Η μεμονωμένη παρουσία IgG αντισωμάτων σημαίνει παρελθούσα λοίμωξη ενώ η παρατεταμένη και πλέον των 2 ετών ανίχνευση IgA αντισωμάτων δηλώνει χρόνια λοίμωξη.

Μελέτη της συχνότητας λοίμωξης από Y.E στο σύνολο των ασθενών της μονάδας

μας (408 ασθενείς, με τη μέθοδο Elisa) απεκάλυψε anti-Yop IgG αντισώματα σε 84/408 ασθενείς (20.6%). Ενδιαφέρον αποτέλεσε το γεγονός ότι με τη μέθοδο αυτή ανιχνεύθηκε και ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με M.A.(9.49%), με υποκλινική νόσηση.

Τόσο στη βιβλιογραφία όσο και στη μελέτη μας, η σπληνεκτομή δεν φαίνεται να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα λοίμωξης με Y.E. Αντίθετα, στη παθογένεια της νόσου ενέχεται το φορτίο του σιδήρου και η αγωγή αποσιδήρωσης. Από μελέτη της κλινικής μας σε 136 περιπτώσεις φάνηκε ότι υψηλά επίπεδα φερριτίνης (> 2500) σχετίζονται σημαντικά με τη συχνότητα λοίμωξης από Y. Enterocolitica .

Τη τελευταία δεκαετία παρατηρείται στη κλινική μας μείωση της συχνότητας λοίμωξης από Y. E. Κατεγράφησαν μόνο 4 περιστατικά στο χρονικό διάστημα της τελευταίας δεκαετίας. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στη καλύτερη αποσιδήρωση των ασθενών της μονάδας μας αλλά και στο περιορισμό της χρήσης της δεφεροξαμίνης. Από in vitro μελέτες, ο χηλικός παράγοντας δεφεριπρόνη που χρησιμοποιείται ευρέως και αποτελεσματικά στην αγωγή αποσιδήρωσης, δεν φαίνεται να επάγει την ανάπτυξη της Y.E. σε καλλιεργητικά υλικά , όπως συμβαίνει με τη δεφεροξαμίνη.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι με την αύξηση του προσδόκιμου χρόνου επιβίωσης των ασθενών με M.A. πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των σοβαρών μικροβιακών λοιμώξεων. Οι σπληνεκτομηθέντες ασθενείς και εκείνοι με βαριά αιμοσιδήρωση που ακολουθούν εντατικά πρωτόκολλα αποσιδήρωσης με δεφεροξαμίνη αποτελούν ομάδα που πρέπει να τύχει προσεκτικής παρακολούθησης και σχολαστικής τήρησης του πρωτοκόλλου εμβολιασμών.

WORKSHOP II: ΘΕΜΑΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ –ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

- Μυοσκελετικό σύστημα
Γ. Βαϊόπουλος
- Οστική νόσος – Ήπαρ
Γ. Τόλης, Γρ. Ρομπόπουλος, Β. Ξεκούκη
- Διαβήτης, Θυρεοειδής
Θ. Αλεξανδριδης

ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ - ΗΠΑΡ

**Γρηγόριος Ρομπόπουλος, Παρασκευή Ξεκούκη, Αριστείδης Λύτρας,
Γεώργιος Τόλης**

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

Στα συνήθη ορθοπαδικά προβλήματα που ανευρίσκονται στη Θαλασσαιμία περιλαμβάνονται η οστεοπόρωση, οι οστικές παραμορφώσεις, οι σπονδυλικές παραμορφώσεις, η κύφωση, η σκολίωση, τα σύνδρομα εγκλωβισμού περιφερικών νεύρων και τα αυτόματα κατάγματα, ενώ αναφέρονται και περιπτώσεις οστεοσκλήρυνσης. Παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση οστεοπενία/οστεοπόρωσης/οστεοσκλήρυνσης στις Θαλασσαιμίες είναι η κληρονομικότητα, το περιβάλλον, η διατροφή και η ελλιπής άσκηση, η ύπαρξη άλλων νοσηρών καταστάσεων, και μεταβολικά αίτια (π.χ μείωση αυξητικών παραγόντων, υποβιταμίνωση, ηπατική δυσλειτουργία, υπερθυρεοειδισμός, υπερ/υποπαραθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, λοιμώξεις). Με βάση δεδομένα από προηγούμενες δημοσιεύσεις, κατάγματα μπορεί να εμφανιστούν ήδη από την ηλικία των 2 ετών και σε μία μελέτη όπου κατεγράφη η κατανομή καταγμάτων σε 59 πάσχοντες από θαλασσαιμία, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.

Να σημειωθεί ότι ακόμη και σε ασθενείς με β-ελάσσονα θαλασσαιμία, η αρθροπλαστική ισχύων μπορεί να συνοδευτεί και από μετεγχειρητικά κατάγματα.

Με βάση δεδομένα που συλλέχθηκαν στις ΗΠΑ το 2006 από τη M Βογιατζή και συν. η κατανομή των καταγμάτων για κάθε μορφή θαλασσαιμίας είναι: Thalassaemia media: 16,5%, Thalassaemia intermedia: 12,2%, δ/β Thalassaemia: 7,4% και α-Thalassaemia: 2,3% και φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία. Η παρουσία άλλων νοσηρών καταστάσεων (υποπαραθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, λοιμώξεις, ΣΔ2) αυξάνουν τον κίνδυνο. Σε μια μελέτη παιδιών προεφηβικού σταδίου με Thalassaemia major, παρατηρήθηκε ότι είχαν μειωμένο δείκτη μάζα σώματος (BMI) και σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις IGF-1 και IGFBP3 σε σύγκριση με παιδιά με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα αναλόγου ηλικίας. Σε μία πρόσφατη μελέτη από την Ταϊλάνδη σε πάσχοντες από Θαλασσαιμία εδείχθη ότι οι χαμηλές τιμές Hbg και οι αυξημένες τιμές οροδιαλυτού υποδοχέα τρανσφερίνης (sTfR), συνοδεύονταν από μειωμένο BMD τόσο στο συνολικό σκελετό, όσο και στην ΟΜΣΣ και στον αυχένα του μηριαίου οστού. Αναμφίβολα αυξημένα επίπεδα κυταροκινών και RANK-L συνοδεύονται από ελαττωμένα επίπεδα OPG, είναι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης οστεοπαθειών. Η έγκαιρος θεραπεία με μεταγγίσεις, συστηματική αποσιδήρωση και η χορήγηση βιταμίνης D, σκευασμάτων ασβεστίου και ορμονικής υποκατάστασης μαζί με συστηματική άσκηση, προφυλάσσει από οστική νόσο.

Νεότερες μελέτες αποκαλύπτουν την πολυπλοκότητα παραγόντων, όπως οι οστεομορφοποιητικές πρωτεΐνες και οι αυξητικοί παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στην καλύτερη δομική των οστών, ενώ φαινόμενα οστεοσκλήρυνσης μπορεί να παρατηρηθούν σε ιδιαίτερες λοιμώξεις όπου το γένωμα διεγείρει τις πρόωρες οστικές κυτταρικές μορφές.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Θεόδωρος Αλεξανδριδης

*Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας,
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Πανεπιστημίου Πατρών*

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι συχνότερος σε άτομα με Μεσογειακή αναιμία (ΜΑ) από ότι στον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 2.3 έως 50% ανάλογα με την ηλικία, την χώρα που προέρχονται οι μελέτες, τον αριθμό των μεταγγίσεων και την αποσιδήρωση, το οικογενειακό ιστορικό και την κατάσταση της υγείας γενικότερα των πασχόντων. Ο επιπολασμός του ΣΔ έχει αυξηθεί την τελευταία 25/ετία λόγω της επιμήκυνσης του χρόνου επιβίωσης σαν αποτέλεσμα των συχνών μεταγγίσεων και της συστηματικής αποσιδήρωσης. Επιπλέον η μη ανάλογη προς τις μεταγγίσεις αποσιδήρωση οδηγεί σε αιμοσιδήρωση και αύξηση της επίπτωσης του ΣΔ.

Ο επιπολασμός του ΣΔ στην Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας ενηλίκων του Νοσοκομείου μας είναι περίπου 30% σε ένα σύνολο 120 τακτικά μεταγγιζομένων ασθενών. Η μέση τιμή φερριτίνης ήταν 2595 ± 2273 ng/mL τα τελευταία χρόνια ενώ 10 χρόνια νωρίτερα ήταν 3370 ± 1792 ng/mL, υπήρξε δηλαδή βελτίωση όσον αφορά την αποσιδήρωση. Τα άτομα με ΣΔ είχαν υψηλότερες τιμές φερριτίνης σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΣΔ. Από μελέτες προκύπτει ότι η συστηματική αποσιδήρωση προστατεύει από την εμφάνιση ΣΔ.

Η παθογένεια του ΣΔ σε άτομα με ΜΑ είναι σήμερα γενικά παραδεκτό ότι οφείλεται στη συνδυασμένη παρουσία μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ανεπαρκούς για τις ανάγκες έκκρισης ινσουλίνης. Η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζεται κατά την εφηβεία και είναι χαμηλότερη από ότι στα άτομα χωρίς ΜΑ και παραμένει χαμηλότερη και κατά την ενήλικη ζωή. Η χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα C ελαττώνει ακόμα περισσότερο την ευαισθησία στην ινσουλίνη και η συχνότητα του ΣΔ αυξάνει σε αυτές τις περιπτώσεις. Η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη οδηγεί σε χρόνια υπερλειτουργία των β-κυττάρων στην προσπάθεια τους να διατηρήσουν φυσιολογικά τα επίπεδα της γλυκόζης. Αυτό σε συνδυασμό με τις βλαπτικές επιπτώσεις που έχει στο β-κύτταρο η αιμοσιδήρωση και πιθανά άλλοι βλαπτικοί παράγοντες όπως οι κυτταροκίνες και το αυξημένο οξειδωτικό stress οδηγεί σε ταχύτερη απόπτωση των β-κυττάρων, μείωση της μάζας τους και ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΣΔ.

Συμπερασματικά ο ΣΔ σε άτομα με ΜΑ έχει σημαντικές ομοιότητες ως προς την παθογένεια με τον ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ των ενηλίκων ή μη ινσουλινεξαρτώμενος ΣΔ) των ατόμων χωρίς ΜΑ, του οποίου η συχνότητα αυξάνει με την ηλικία. Υπάρχει δηλαδή και στις δύο περιπτώσεις μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και ανεπαρκής για τις ανάγκες έκκριση ινσουλίνης, εμφανίζουν δε επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου καθώς προοδευτικά μειώνεται η μάζα των β-κυττάρων.

Θεραπεία

Η θεραπεία περιλαμβάνει την διαίτα, την απώλεια σωματικού βάρους, στις περιπτώσεις που είναι αυξημένο, την άσκηση και την φαρμακευτική αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία κατ' αρχήν και εφόσον χρειαστεί στην συνέχεια ινσουλίνη.

Δίαιτα: Η διαίτα είναι γενικά πλούσια σε σύνθετους υδατάνθρακες (~55% των θερμίδων), το υπόλοιπο ποσοστό καλύπτεται από πρωτεΐνες (~15%) και λίπη (~25%). Αποφεύγονται οι απλοί υδατάνθρακες (ζάχαρη, γλυκά), πρέπει να είναι πλούσια σε κυτταρίνη, πτωχή σε κεκορεσμένα λιπαρά (ζωικά λίπη) και πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά (ελαιόλαδο). Το ποσό των θερμίδων καθορίζεται από το

σωματικό βάρος και την φυσική δραστηριότητα του ατόμου με στόχο να διατηρείται το σωματικό βάρος στα επιθυμητά όρια.

Άσκηση: Καθημερινή αερόβια άσκηση όπως περπάτημα, τρέξιμο, ποδήλατο κ.λ.π. διάρκειας 20 λεπτών πρωί και απόγευμα, εφόσον το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς, θεωρείται ιδανική.

Φαρμακευτική αγωγή: Τα αντιδιαβητικά δισκία που χρησιμοποιούνται χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες; σε αυτά που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (μετφορμίνη, πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνη) και σε αυτά που προκαλούν έκκριση ινσουλίνης (σουλφονουλουρίες και γλινίδες). Βοηθητικό φάρμακο είναι η ακαρβόζη που καθυστερεί την διάσπαση και απορρόφηση των υδατανθράκων στο έντερο και έτσι εμποδίζει την μεγάλη αύξηση της γλυκόζης μετά τα γεύματα. Η μετφορμίνη αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης που είναι αυξημένη στον ΣΔ και αυξάνει κάπως και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Προκαλεί μικρή μείωση του σωματικού βάρους και είναι καλή για υπέρβαρα άτομα. Σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι δεν προκαλεί υπογλυκαιμία όπως επίσης και οι γλιταζόνες. Πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με νεφρική, καρδιακή, αναπνευστική και ηπατική ανεπάρκεια.

Οι γλιταζόνες πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνη αυξάνουν σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, δεν προκαλούν υπογλυκαιμία και είναι γενικά ασφαλή φάρμακα. Προκαλούν μικρή αύξηση του σωματικού βάρους και ήπιο οίδημα. Καλό είναι να αποφεύγονται σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι σουλφονουλουρίες (γλιμεπιριδία, γλιβενκλαμίδα, γλικλαζίδη κ.α.) και οι γλινίδες (νατενγλινίδα και ρεπανγλινίδα) διεγείρουν το β-κύτταρο και προκαλούν έκκριση ινσουλίνης και μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία όπως και η ινσουλίνη, αν και οι γλινίδες σε πολύ μικρότερο βαθμό.

Στα αρχικά στάδια προτιμάμε να αρχίζουμε θεραπεία με μετφορμίνη και γλιταζόνες διότι αποφεύγουμε τις υπογλυκαιμίες και μειώνουμε τις ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη και συνεπώς την υπερλειτουργία των β-κυττάρων με αποτέλεσμα να εμποδίζουμε σε ένα βαθμό την αυξημένη απόπτωση και την μείωση της μάζας και της λειτουργίας τους. Ένα άλλο πλεονέκτημα αυτών των φαρμάκων είναι ότι έχουν ευνοϊκές επιδράσεις στα λιπίδια, την υπέρταση, τους παράγοντες φλεγμονής και γενικά στο καρδιαγγειακό. Εάν παρά την αγωγή έχουμε μεταγευματική υπεργλυκαιμία τότε μπορούμε να χορηγήσουμε πριν από κάθε γεύμα ακαρβόζη ή μια γλινίδα.

Η καλή ρύθμιση μπορεί να διατηρηθεί για σημαντικό χρονικό διάστημα αλλά με το χρόνο λόγω της συνεχιζόμενης απώλειας β-κυττάρων ενδεχόμενα θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσουμε σουλφονουλουρίες ή και ινσουλίνη. Ανάμεσα στις δύο αυτές επιλογές θα εξαρτηθεί από τον ασθενή και το γιατρό του ποια θα επιλέξουν. Σήμερα επικρατεί η άποψη ότι η έγκαιρη έναρξη ινσουλίνης με συνέχιση της αγωγής με μετφορμίνη και γλιταζόνη μπορεί να προστατεύσει τα β-κύτταρα και να διατηρήσει άριστη ρύθμιση του ΣΔ εφόσον θα εξακολουθεί να υπάρχει και σημαντική ενδογενής παραγωγή ινσουλίνης που θα καλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού στα μικρά διαστήματα που δεν καλύπτεται επαρκώς με την ινσουλίνη και τα φάρμακα.

Σήμερα εκτός από την ανθρώπινη ινσουλίνη μέσης και ταχείας δράσεως έχουμε στην διάθεσή μας και ανάλογα ινσουλίνης μακράς και υπερταχείας δράσεως που μας επιτρέπουν την άριστη ρύθμιση του ΣΔ και λιγότερες υπογλυκαιμίες ακόμα και σε περιπτώσεις που υπάρχει μεγάλη απώλεια β-κυττάρων και σχεδόν πλήρης έλλειψη ινσουλίνης.

Βιβλιογραφία

1. Karagiorga-Lagana M, Chatziliami A, Katsantoni A et al (1995). Secondary diabetes mellitus in thalassemic patients. In Ando S and Brancati C (Eds.) Endocrine Disorders in Thalassemia. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 161-165.
2. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F (1988). Arch Dis Child 63:58-62.
3. Wonke B, Hanslip JI (1995). Glucose intolerance and diabetes in thalassemia major. In Ando S and Brancati C (Eds.) Endocrine Disorders in Thalassemia. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 65-67.
4. Holger Cario, Reinhard W. Holl, Klaus-Michael M. Debatin, Elisabeth Kohne (2003). Insulin sensitivity and β -cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. Eur J Pediatr 162: 139-146.
5. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW et al. (1994) Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med 331:567-573.
6. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA et al. (1988). Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. N Engl J Med 318:809-814.
7. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B (1993) Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. J Clin Endocrinol Metab 77:478-483.
8. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. (2004) Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 89: 1187-93.
9. Petrou G, Makri M, Armoni A, Spiliotis BE, Alexandrides TK (1995). β -Cell glucose non-sensing in patients with thalassemia major and glucose intolerance. . In Ando S and Brancati C (Eds.) Endocrine Disorders in Thalassemia. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 157-160.
10. Labropoulou-Karatza Ch, Goritsas C, Fragopanagou H, Repanti M, Matsouka P, Alexandrides TK (1999). High prevalence of diabetes mellitus among adult β -thalassemic patients with chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 11:1033-1036.
11. Sougleri M, Labropoulou-Karatza Ch, Paraskevopoulou P, Fragopanagou H, and Alexandrides TK. Chronic HCV infection in induces insulin resistance in patients with β -thalassemia major. Eur J Gastroenterology & Hepatology, 13: 1195-1199, 2001.

ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ

Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού (ΠΥ) κυμαίνεται από 5-50% ανάλογα με την ηλικία, τον βαθμό της αιμοσιδήρωσης και την χώρα από την οποία προέρχονται οι μελέτες. Πιο συχνά είναι υποκλινικός. Ο δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός είναι σπάνιος όπως και ο υπερθυρεοειδισμός (1,2). Η συχνότητα του ΠΥ είναι μικρή στις μικρές ηλικίες και στους ασθενείς με χαμηλές τιμές φερριπίνης, ενώ αντίθετα αυξάνει με την ηλικία και με την αύξηση της φερριπίνης και των τρανσφαινισών. Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα του ΠΥ υποθυρεοειδισμού μειώνεται λόγω της έγκαιρης έναρξης και αποτελεσματικής θεραπείας αποσιδήρωσης.

Οι Magro S και συν. βρήκαν, μετά από TRH-test, ότι 31 από τους 60 μεταγγιζόμενους ασθενείς με ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία (β-ΜΑ) είχαν υποθυρεοειδισμό (3). Σε παλαιότερη μελέτη μας είχαμε βρει ότι το 55.8% από τους 120 ενήλικες ασθενείς της Μονάδας μας είχαν ΠΥ και αρνητικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα.

Οι ασθενείς με β-ΜΑ και φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία έχουν μικρό μέγεθος θυρεοειδούς σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες (-1.62 ± 0.65 SDS). Επίσης έχουν και αυξημένη ευαισθησία στην ανασταλπική δράση μεγάλων δόσεων ιωδίου, αφού η χορήγηση 20 mg ιωδίου 3 φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες σε 25 ασθενείς με β-ΜΑ προκάλεσε ΠΥ στους 14, ο οποίος υποχώρησε μετά την διακοπή του ιωδίου (4). Το εύρημα αυτό συνηγορεί για μειωμένη εφεδρεία της θυρεοειδικής λειτουργίας και είναι συμβατό με το γεγονός ότι οι 9 από τους 14 αυτούς ασθενείς εμφάνισαν ΠΥ στην διάρκεια 5/ετούς παρακολούθησης, ενώ μόνο ένας στους 11 με φυσιολογική απάντηση στην χορήγηση ιωδίου εμφάνισε ΠΥ (4).

Οι Mariotti S και συν. παρατήρησαν σε αυξημένη συχνότητα δυσλειτουργία του θυρεοειδούς μετά χορήγηση αμιοδαρόνης για την θεραπεία αρρυθμιών σε ασθενείς με β-ΜΑ. Από τους 22 συνολικά ασθενείς οι 5 παρουσίασαν ΠΥ και οι 3 υπερθυρεοειδισμό (5).

Συμπερασματικά οι ασθενείς με β-ΜΑ πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την θυρεοειδική τους λειτουργία και ιδιαίτερα στενά όταν εκτίθενται σε ιωδιούχα ή αρχίζουν θεραπεία με αμιοδαρόνη.

Βιβλιογραφία

1. Multicenter study on the prevalence of endocrine complications in thalassemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases (1995). *Clin Endocrinol* 42:581-586.
2. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid*. 2002; 12:151-4.
3. Magro S, Puzzonio P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Santis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990;84: 72-76
4. Alexandrides TK, Georgopoulos N, Yarmenitis S, Vagenakis AG (2000). Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with β-thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 143: 319-325.
5. Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, et al (1999). High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest* 22: 55-63.

WORKSHOP III: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΓΟΝΑΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ – ΗΒΗ – ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

- Υπογοναδισμός - Καυστέρηση ήβης
Β. Ε. Γκρέκα - Σπηλιώτη
- Ενδοκρινολογικά ευρήματα μετά την μεταμόσχευση
μυελού
Ε. Βλαχοπαπαδοπούλου

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ

Ελπίδα Βλαχοπαπαδοπούλου

Επιμ. Α Τμ. Αύξησης και Ανάπτυξης Νοσοκομείο παιδων Π.& Α. Κυριακού»

Η ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είναι μία από τις συχνότερες μονογονιδιακές νόσους στις μεσογειακές χώρες. Η παραδοσιακή θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει συχνές μεταγγίσεις και αποσιδήρωση. Οι ασθενείς αναπτύσσουν ενδοκρινολογικές επιπλοκές όπως καθυστέρηση της ανάπτυξης και χαμηλό ανάστημα, υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και οστεοπόρωση κυρίως λόγω της αιμοσιδήρωσης. Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων(MAAK) αποτελεί την θεραπεία εκλογής για ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία που έχουν ιστοσυμβατό αδελφό δότη. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα προετοιμασίας για τη MAAK περιλαμβάνει αλκυλιούντες παράγοντες οι οποίοι έχουν τοξική δράση στις γονάδες με αποτέλεσμα την ανεπαρκή παραγωγή στεροειδών του φύλου. Η συχνότερη επιπλοκή είναι ο υπογοναδισμός. Επίσης ο υπογοναδισμός είναι ένας από τους παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν και σε μειωμένη οστική πυκνότητα (Ο.Π.). Αρνητική επίδραση στην Ο.Π. μπορεί να έχει το σύνδρομο μοσχεύματος κατά ξενιστή και η θεραπεία του, δηλ. κορτικοστεροειδή και κυκλοσπορίνη.

Διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, αρνητική επίδραση στο ρυθμό ανάπτυξης και το τελικό ανάστημα καθώς και μεταβολικό σύνδρομο και μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης έχουν αναφερθεί. Μια σειρά από παράγοντες επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών όπως ο τύπος του πρωτοκόλλου προετοιμασίας, η θεραπεία που έχουν λάβει πριν την μεταμόσχευση, η καλή ή όχι αποσιδήρωση και η ηλικία κατά τη μεταμόσχευση.

Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα. Μία μελέτη αναφέρει βελτίωση της σταθερής απόκλισης αναστήματος μετά τη μεταμόσχευση και παράλληλα αναφέρει ωθητική ανεπάρκεια στο σύνολο των δέκα κοριτσιών που μελετήθηκαν ενώ το 70% των δέκα αγοριών είχε φυσιολογική εφηβική εξέλιξη. Ένας ασθενής είχε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και ένας εμφάνισε σακχαρώδη διαβήτη.

Σε άλλη μελέτη καταδεικνύεται μειωμένη οστική πυκνότητα προ της μεταμόσχευσης τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όσο και στην κεφαλή του μηριαίου. Σοβαρή οστεοπόρωση ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς μετά τη ΜΑΚ σε σύγκριση με αυτούς που συνέχιζαν τις μεταγγίσεις, άρα φαίνεται η μεταμόσχευση να μπορεί να αναστρέψει την απώλεια της οστικής μάζας.

Θα αναφερθούμε ειδικότερα στα δεδομένα από την ελληνική εμπειρία των ασθενών που μεταμοσχεύονται στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού του Νοσοκομείου Παιδων «Αγία Σοφία» και παρακολουθούνται για απώτερες ενδοκρινολογικές επιπλοκές στο Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης του Νοσοκομείου Παιδων «Αγλαΐα Κυριακού». Συγκεκριμένα θα αναφερθούμε εκτενέστερα στην επίδραση στη θυρεοειδική λειτουργία, τη λειτουργία των γονάδων και την οστική πυκνότητα.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ II: ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΜΟΖΥΓΗ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Καρδιακές παθήσεις** στην ενδιάμεση Μεσογειακή Αναιμία
Αθ. Αίσωπος
- Η καρδιακή ανεπάρκεια στη β- Μεσογειακή Αναιμία
Δ. Τσιάπρας
- Αγγειακές επιπλοκές στη θαλασσαιμία
Γ. Χάχαλης

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Αθανάσιος Αίσωπος

*Αναπληρωτής Καθηγητής, Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα*

Η καρδιακή βλάβη είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στη β-θαλασσαιμία. Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία αντιπροσωπεύει την ηπιότερη μορφή του συνδρόμου. Συνήθως είναι μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις και εμπεριέχει όλο το κλινικό φάσμα ασθενών ανάμεσα στη βαρεία μείζονα μεσογειακή αναιμία και τους ασυμπτωματικούς φορείς.

Οι δύο κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την καρδιακή βλάβη στην ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία είναι: 1) η εικόνα αυξημένης παροχής, που οφείλεται στη χρόνια ιστική υποξία και τις αντιρροπιστικές διαδικασίες που επάγονται από την υποξία, και 2) η αγγειακή συμμετοχή που οδηγεί στην αύξηση των πνευμονικών και των συστηματικών αντιστάσεων. Επιπλέον, οι εκφυλιστικές ανωμαλίες των βαλβίδων και η φόρτιση της καρδιάς με σίδηρο συμβάλλουν σε μικρότερο βαθμό στην τελική εικόνα της καρδιακής βλάβης.

Το αποτέλεσμα της δράσης των επιβαρυντικών παραγόντων είναι ότι, τόσο η δεξιά όσο και η αριστερή κοιλία πρέπει να διατηρήσουν την αυξημένη καρδιακή παροχή σε ένα δίκτυο υψηλών αγγειακών αντιστάσεων. Η δεξιά καρδιακή δυσλειτουργία με την προοδευτική - με την ηλικία - ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης οδηγεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που είναι η κυρίαρχη κλινική καρδιολογική εικόνα στους ασθενείς αυτούς. Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, με αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, συνήθως διατηρείται. Κάτω όμως από συνθήκες αυξημένων αναγκών, όπως ο πυρετός ή η σοβαρή αναιμία, αυτή μειώνεται και συμμετέχει ή οδηγεί στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ Β – ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Δημήτρης Τσιάπρας

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α΄

Υπεύθυνος Αναιμιακής Καρδιολογίας

Β΄Κ/ Δ Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

Βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην ομόζυγο β-μεσογειακή αναιμία οι οποίοι επηρεάζουν την καρδιακή λειτουργία είναι α) η αιμόλυση και η χρόνια αναιμία των ασθενών και β) η εναπόθεση του σιδήρου ο οποίος προκύπτει από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η χρόνια αναιμία δημιουργεί αύξηση των αναγκών των ιστών σε αιμάτωση, την ανάγκη της υπερκινητικής κυκλοφορίας η οποία προσπαθεί να καλύψει τις αυξημένες αυτές ανάγκες και τις αναγκαίες προσαρμογές της καρδιάς στην κατάσταση αυτή. Οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας αυξάνονται, το κλάσμα εξωθήσεως επίσης είναι αυξημένο σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες με αποτέλεσμα ο όγκος παλμού να είναι μεγαλύτερος και το τελικό αποτέλεσμα που προκύπτει να είναι η αυξημένη καρδιακή παροχή. Η προσαρμογή όμως αυτή έχει και τις επιπτώσεις της. Αυτές είναι η βαθμιαία διάταση της αριστερής κοιλίας (η οποία γίνεται αντιληπτή και ως καρδιομεγαλία) καθώς και η μείωση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου (από ένα σημείο και περαιτέρω).

Η εναπόθεση σιδήρου από την άλλη πλευρά δημιουργεί την βαθμιαία καταστροφή και δυσλειτουργία των οργάνων στα οποία εναποτίθεται. Η επίδραση της αιμοχρωμάτωσης στον καρδιακό μυ έγκειται στην υπερτροφία των μυικών ινών, την καταστροφή τους και την ανάπτυξη ινώδους ιστού. Η μείωση αυτή των ενεργών μυικών ινών, όχι μόνον στην αριστερή αλλά και στη δεξιά κοιλία όπως και στο τοίχωμα των κόλπων επιφέρει μια βαθμιαία έκπτωση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου, στην αρχή ανιχνεύσιμη αλλά τελικά εμφανή. Έτσι η καρδιακή δυσλειτουργία, με την κλινική εικόνα της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι μια από τις πλέον επικίνδυνες επιπλοκές της νόσου. Η θεραπεία αποσιδήρωσης είναι η μοναδική αποδεδειγμένη μέθοδος πρόληψης της επικίνδυνης αυτής επιπλοκής.

Τα ερωτήματα που απασχολούν τον σύγχρονο καρδιολόγο ο οποίος έχει την ευθύνη παρακολούθησης θαλασσαιμικών ασθενών δεν έχουν απαντηθεί όλα παρα την ερευνητική προσπάθεια η οποία προχωρεί και την βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων τις οποίες έχουμε στην διάθεσή μας. Τα προβλήματα-ερωτήματα αυτά έχουν να κάνουν με την παθοφυσιολογία, την πρόγνωση των ασθενών, τις διαγνωστικές και τις θεραπευτικές μας δυνατότητες.

Διαστολική δυσλειτουργία

Είναι ακόμη ανοικτό το ερώτημα της επίπτωσης της διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Είναι ταυτόσημη η ύπαρξη της με τη διάγνωση της νόσου? Παλαιότερα είχαμε δείξει ότι η διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή αιμοχρωμάτωση μόνον. Για αυτή την πληροφορία στηριχθήκαμε στην ηχοκαρδιογραφία Doppler. Διάφορες άλλες τεχνικές έχουν ήδη αναπτυχθεί και θα πρέπει να τις εκμεταλευθούμε για να δώσουμε πληρέστερες απαντήσεις.

Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή αιμοχρωμάτωση είναι αδιαμφισβήτητο ο κύριος παράγων πρόκλησης της καρδιακής ανεπάρκειας με την εμφάνιση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Παρόλα όμως τα στοιχεία τα οποία ενισχύουν την εγκυρότητα της υπόθεσης αυτής φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες υπεισέρχονται στην εμφάνιση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Ένας από αυτούς είναι η λοιμώδης προσβολή του μυοκαρδίου η οποία εμφανίζεται στον γενικό πληθυσμό με διάφορες μορφές. Στους θαλασσαιμικούς ασθενείς η επίπτωσή της έχει δείξει δεν έχει όμως απαντηθεί το ερώτημα της συχνότητας και μορφής εμφάνισης.

Η μυοκαρδιακή αιμάτωση, η οποία θα μπορούσε να είναι μια άλλη πιθανή αιτία μυοκαρδιακής βλάβης, δεν φαίνεται να παραβλάπεται σε ασθενείς θαλασσαιμικούς πριν την εμφάνιση της συστολικής δυσλειτουργίας.

Πρόγνωση θαλασσαιμικών ασθενών

Η πρόγνωση των ασθενών με μεσογειακή αναιμία έχει σαφώς βελτιωθεί. Πολλές μελέτες το έχουν δείξει για ασθενείς χωρίς πρόβλημα καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και για ασθενείς στους οποίους έχει ήδη εμφανιστεί η καρδιακή ανεπάρκεια. Οι βελτιώσεις στις φαρμακευτικές θεραπείες αλλά και των μεθόδων αποσιδήρωσης φαίνεται να υπόσχονται ένα καλύτερο αύριο. Πλην όμως πολλά έχουν να διευκρινιστούν για τις προγνωστικές πληροφορίες τις οποίες μπορούμε να εκμεταλευτούμε σχετικά με τη διαγνωστική μας αλλά και θεραπευτική μας προσέγγιση προς τους θαλασσαιμικούς ασθενείς.

Πρώιμη διάγνωση

Η πρώιμη διάγνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν και παραμένει ένας βασικός στόχος όλων των ιατρών. Πέρα από την κλινική εξέταση και τις απεικονιστικές διαγνωστικές μεθόδους, με πολυτιμότερη την ηχοκαρδιογραφία, από πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι βιοχημικοί δείκτες ευαίσθητοι στην ανίχνευση της καρδιακής ανεπάρκειας σε πρώιμα στάδια έχουν θέση. Η αύξηση των επιπέδων του NT-pro BNP, η οποία οφείλεται σε αρχόμενη διαστολική δυσλειτουργία, είναι δείκτης ο οποίος διαταράσσεται πρωιμότερα από τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες στην φυσική πορεία των ασθενών, διεκδικώντας την θέση του στην κλινική πράξη.

Συμπερασματικά: Η καρδιολογική προσέγγιση του θαλασσαιμικού ασθενούς προϋποθέτει εκτός των γνώσεων παθοφυσιολογίας, διάγνωσης και των θεραπευτικών μέσων της σύγχρονης καρδιολογίας την κατανόηση της ιδιαιτερότητας και πολυπλοκότητας του προβλήματός του.

ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Γεώργιος Χάχαλης

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, ΠΠΓΝ Ρίο, Πάτρα

Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζονται να έχουν αυξημένη συχνότητα στη μείζονα και ενδιάμεση β- μεσογειακή αναιμία παρά την γενικευμένη χρήση της αποσιδήρωσης. Οι καρδιολογικές παθήσεις παραμένουν το κύριο αίτιο θανάτου στη μείζονα μορφή της θαλασσαιμίας, αν και η σημαντική μείωση της επίπτωσή της έχει οδηγήσει σε παράταση της επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς. Οι αμιγώς αγγειακές επιπλοκές περιγράφονται με αυξανόμενη συχνότητα τα τελευταία χρόνια και απαντώνται συχνότερα σε κακώς αποσιδηρούμενους ασθενείς.

Σε μία ιταλική πολυκεντρική καταγραφή διαπιστώθηκαν 32 θρομβοεμβολικά επεισόδια σε 735 ασθενείς, από τους οποίους οι 683 έπασχαν από το μείζονα φαινότυπο της νόσου. Οι μισές περιπτώσεις αφορούσαν το κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών και ενδοκαρδιακός θρόμβος διαπιστώθηκε σε 6 και 2 ασθενείς, αντίστοιχα. Στους μισούς ασθενείς συνυπήρχαν άλλες παθήσεις, όπως καρδιομυοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, ηπατοπάθεια, υποθυρεοειδισμός κ.λ.π. Ο επιπολασμός ανερχόταν σε 3,95% & 9,61% στους ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β- μεσογειακή αναιμία, αντίστοιχα.

Το σύνδρομο της μορφής του ελαστικού ψευδο-ξανθώματος έχει περιγραφεί σαν πολύ συχνή, ηλικιο-εξαρτώμενη πάθηση του ελαστικού ιστού σε θαλασσαιμικούς ασθενείς και εμφανίζεται με την κλινική τριάδα των δερματικών αλλοιώσεων, αγγειοειδών γραμμώσεων στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και αγγειακών επιπλοκών.

Αξιοσημείωτη είναι τόσο η απουσία στεφανιαίας νόσου όσο και η πάνω από το μέσο όρο επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Α.Ε.Ε.) στους ασθενείς αυτούς. Αυτή η παραμορφωμένη σχέση της επίπτωσης στεφανιαίας νόσου προς Α.Ε.Ε. είναι δυσεξήγητη. Σε πρόσφατη μελέτη σε νέους ενήλικες θαλασσαιμικούς ασθενείς μπόρεσαμε να διαπιστώσουμε ότι υπάρχει πρόωρη αθηροσκλήρυνση των καρωτίδων και σοβαρή δυσλειτουργία της αρτηριακής χάλασης, η οποία αφορά την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη και την μη ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή σε ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β- μεσογειακή αναιμία. Τα ευρήματά μας δεν εξηγούνται με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα για τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά μπορεί να οφείλονται στην «προ-πηκτική κατάσταση», στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, στην αυξημένη συγκέντρωση προ-φλεγμονωδών κυττοκινών, σε επιταχυνόμενους μηχανισμούς κυτταρικής απόπτωσης καθώς και σε προς το παρόν άγνωστα αίτια.

Η «γήρανση» του καρωπιδικού τοιχώματος μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση Α.Ε.Ε. και/ή να είναι ένας δείκτης πρόωρης, γενικότερης «αγγειακής φθοράς» με εξαίρεση την στεφανιαία αρτηριακή κοίτη, η οποία φαίνεται να είναι επαρκώς προστατευμένη από το προφίλ των λιπιδίων στο αίμα των ασθενών αυτών.

Ο κλινικός γιατρός πρέπει όχι μόνον να γνωρίζει, ότι «ασυνήθιστες»αγγειακές επιπλοκές μπορεί να εμφανισθούν στους θαλασσαιμικούς ασθενείς αλλά και ότι έχει καθήκον να βοηθάει στη βελτιστοποίηση της αποσιδήρωσης και έτσι να συνεισφέρει στην ελαχιστοποίηση αυτών των επιπλοκών.

WORKSHOP IV: ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- Η **Ενδιάμεση** Μεσογειακή Αναιμία σήμερα
N. Βγόντζα
- Ενδιάμεση Μεσογειακή Αναιμία - Εξωμυελικές εστίες -
Αντιμετώπιση
K. Μαραγκός
- Ενδιάμεση Μεσογειακή Αναιμία. Θρομβοεμβολική
νόσος – Θεραπεία
A. Γάφου

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Αντιμετώπιση κρίσεων και άλλων σοβαρών επιπλοκών
E. Χασαποπούλου - Ματάμη
- Πρωτόκολλα μεταγγισιοθεραπείας
στη δρεπανοκυτταρική νόσο
Π. Χαλκιά

Η ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΗΜΕΡΑ

Νίκη Βγόντζα

Αν. Διευθύντρια Μ.Ν.Μ.Α., Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο, Αθήνα

Ο όρος ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία χρησιμοποιείται για να περιγράψει ασθενείς με ευρύ φάσμα κλινικών και αιματολογικών ευρημάτων μεταξύ της μείζονος μεσογειακής αναιμίας και της ετερόζυγης μορφής.

Αφορά το 10% των ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή (είναι φορείς δύο θαλασσαιμικών γονιδίων) όπου η ανισόροπη σύνθεση των αλυσίδων της Hb έχει περιορισμένη μη αποδοτική ερυθροποίηση σε σύγκριση με την μείζονα μεσογειακή αναιμία λόγω : α) υψηλών ποσοστών HbA και λιγοστής HbF β) υψηλών ποσοστών HbF και λιγής η καθόλου HbA και γ) συνύπαρξης α-θαλασσαιμίας.

Η ικανότητα να διατηρούν επίπεδα Hb συμβατά με «άνετη» ζωή χωρίς συστηματικές μεταγγίσεις είναι το κριτήριο για την διάγνωση «ενδιάμεση θαλασσαιμία». Δηλαδή η διάκριση μεταξύ μείζονος και ενδιάμεσης θαλασσαιμίας - η έναρξη η μη συστηματικών μεταγγίσεων - απαιτεί μελέτη επιπέδων Hb και ποιότητας ζωής των ασθενών. Η εκτίμηση κάθε ασθενούς ξεχωριστά και όχι τα επίπεδα της Hb πρέπει να μας οδηγήσουν στην απόφαση για συστηματικές μεταγγίσεις. Μερικοί πάσχοντες μη μεταγγιζόμενοι αναπτύσσονται φυσιολογικά με λίγα ιατρικά προβλήματα, ενώ κάποιοι άλλοι παρουσιάζουν μειωμένη ανάπτυξη με δυσμορφο πρόσωπο ,οστεοπόρωση με έντονα οστικά άλγη ,καρδιακές επιπλοκές και σπληνομεγαλία. Η ποιότητα ζωής της δεύτερης ομάδας ασθενών δεν συγκρίνεται με την ζωή των ασθενών με την μείζονα θαλασσαιμία .

Παρόλα αυτά πολλές οικογένειες και γιατροί είναι απρόθυμοι να ξεκινήσουν συστηματικό πρόγραμμα μεταγγίσεων αφ' ενός λόγω των κινδύνων της μετάγγισης αφ' ετέρου λόγω της αναπόφευκτης αποσιδήρωσης. Σήμερα όμως που οι κίνδυνοι από τις μεταγγίσεις έχουν ελαχιστοποιηθεί και η Ρ.Ο. αποσιδήρωση τείνει να αντικαταστήσει την υποδόρια, η απόφαση για ην συστηματική μεταγγισιοθεραπεία δεν πρέπει να καθυστερεί όταν ο ασθενής παρουσιάζει : δυσμορφίες προσώπου και μειωμένη ανάπτυξη, καρδιακή ανεπάρκεια, εκτεταμένες εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, οστεοπόρωση, μειωμένη φυσιολογική δραστηριότητα. Ένδειξη μεταγγίσεων υπάρχει επίσης στη κύηση και σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Ο υψηλός κίνδυνος αλλοανοσοποίησης στους ασθενείς με ενδ. θαλασσαιμία προϋποθέτει πλήρη φαινότυπο των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων των πασχόντων και χορήγηση συμβατού αίματος ως προς Rh, Kell, και Jk.

Αποσιδήρωση πρέπει να κάνουν όχι μόνο οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς αλλά και όσοι έχουν υπερφόρτωση με Fe (3^η με 4^η δεκαετία της ζωής τους) λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης.

Η σπληνεκτομή αυξάνει την Hb από 1 μέχρι 3 g/dl σε αρκετούς ασθενείς προκαλεί όμως αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων τα οποία αποτελούν μείζονα επιπλοκή σε ποσοστό 10-34% των ασθενών .

Οι εξωμυελικές εστίες μεγάλες και δυννητικά επικίνδυνες απαιτούν αντιμετώπιση όπως και τα άτονα έλκη.

Οι καρδιακές επιπλοκές (πνευμονική υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια) και οι ενδοκρινολογικές χρειάζονται ανάλογη θεραπεία. Συνιστάται επίσης καλή διατροφή και χορήγηση φυλλικού οξέος .

Το σημαντικότερο όμως όλων είναι η ένταξη των πασχόντων από ενδιάμεση θαλασσαιμία σε οργανωμένες Μονάδες Νοσηλείας Μεσογειακής Αναιμίας με συστηματική ιατρική και εργαστηριακή παρακολούθηση, για την καλύτερη αντιμετώπιση τους και καλύτερη ποιότητα ζωής.

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (Ε.Μ.Α) - ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ (Ε.Μ.Ε) - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αριστ. Κων/νος Μαραγκός

Παθολόγος, Αν/τής Διευθυντής Μ.Ν.Μ.Α, Ιπποκράτειο Νοσ. Αθηνών

Η Ενδιάμεση Μεσογειακή Αναιμία (Ε.Μ.Α) είναι μία κλινική έκφραση της β-Μεσογειακής Αναιμίας (β-Μ.Α), που συνήθως δεν απαιτεί μεταγγίσεις. Απαντά περίπου στο 10-20% των ασθενών με ομόζυγο β-ΜΑ (Camaschella, Capellini at al) ή στο 15% (Doref at al). Οι ασθενείς με Ε.Μ.Α βρίσκονται σε καλή κλινική κατάσταση με επίπεδα Hb γύρω στο 8mg/dl ή ακόμη υψηλότερα, που τους επιτρέπει φυσιολογική ανάπτυξη χωρίς την ανάγκη συχνών μεταγγίσεων. Οι ασθενείς αυτοί είναι ετερογενής ομάδα με μειωμένη σύνθεση Hb, με ποικίλα ιατρικά προβλήματα και επιπλοκές, ζουν όμως σχεδόν φυσιολογική ζωή.

Οι επιπλοκές της Ε.Μ.Α παθοφυσιολογικά οφείλονται στη μη αποδοτική ερυθροποίηση, στη χρόνια ως εκ τούτου αναιμία και την υπερφότωση με Fe. Η πολιτική των μεταγγίσεων εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική εικόνα, το εάν έχει υποστεί ή όχι σπληνεκτομή, από τις λοιμώξεις, την κύηση, την έναρξη μεταγγίσεων μετά το 3ον έτος (κίνδυνος αλλοανοσοποίησης που απαιτεί χορήγηση πλήρως φαινοτυπημένου αίματος), την ύπαρξη ή μη άτονων ελκών κνημών, την οστεοπόρωση, την καρδιακή δυσλειτουργία λόγω πιθανής πνευμονικής υπέρτασης (οφείλεται στην ιστική υποξία) και την παρουσία θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η εξωμυελική αιμοποίηση είναι αντισταθμιστικός μηχανισμός αύξησης της μυελικής δραστηριότητας, με σκοπό να υπερνικηθεί η χρόνια αναιμία της Ε.Μ.Α. Αυτή η ερυθροποιητική αντίδραση είναι συχνά μικροσκοπική, αλλά στη συνέχεια μπορεί να οργανωθεί και να αναπτυχθεί ως μάζα με συνήθεις εντοπίσεις στο ήπαρ, στο σπλήνα και στο λεμφικό ιστό. Λιγότερο συχνές εξωμυελικές εστίες (Ε.Μ.Ε) αναπτύσσονται στο νεφρό, στα επινεφρίδια, στο θώρακα, στο νωτιαίο μυελό, στο μεσοθωράκιο, στα πλευρά, στο περικάρδιο, ενδοκρανιακά, οπισθοπεριτοναϊκά, στους ιδρωτοποιούς αδένες, στον προστάτη. Οι εξωμυελικές αυτές εστίες έχουν σαν αποτέλεσμα την πίεση των παρακείμενων οργάνων με διάφορες εκάστοτε κλινικές εκδηλώσεις όπως καυσalgία, αιμωδίες κάτω άκρων, διαταραχές στύσης, πόνο, κινητικές διαταραχές, επίμονο βήχα, κυστικά ή δυσουρικά ενοχλήματα, αιμοθώρακα κλπ αναλόγως του μεγέθους και της θέσης εντόπισης τους. Η 3^η - 4^η δεκαετία της ζωής είναι η συνήθης ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων σε μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με Ε.Μ.Α.

Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση σε 141 περιπτώσεις ασθενών με Ε.Μ.Α, οι εντοπίσεις των Ε.Μ.Ε ήταν: στη Σπονδυλική Στήλη (74), στο θώρακα (40), στο κρανίο (8), στα επινεφρίδια (8), στην πύελο (6), στο ήπαρ (4), στον σπλήνα (1). Σε σύνολο 72 ασθενών με εξωμυελικές εστίες Ν. Μυελού η κυρίαρχο κλινική εικόνα ήταν: παραπάρεση (46), παραπληγία (12), σύνδρομο Ιππουρίδας (8), οσφυalgία (6), από πίεση των Ε.Μ.Ε στα παρακείμενα όργανα και την Σ.Σ.

Προέχει η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Διαγνωστικές μέθοδοι προσέγγισης είναι το ιστορικό και η κλινική συμπτωματολογία του ασθενούς, η α/α θώρακος, η α / α θωρακικής ή οσφυοϊεράς μοίρας ΣΣ, η Αξονική τομογραφία (CT), η Μαγνητική τομογραφία (MRI). Εξέταση διαγνωστικής επιλογής είναι η MRI λόγω υψηλής ευκρίνειας. Scanning μυελού με Tc99m έχει χρησιμοποιηθεί για ενδοθωρακικές Ε.Μ.Ε ιδίως του μεσοθωρακίου.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει νευρογενείς όγκους, λεμφώματα, μεταστατικό καρκίνωμα, παρασπονδυλικό απόστημα. Οι Ε.Μ.Ε πρέπει να εντάσσονται στη διαφορική διάγνωση σε όλους τους ασθενείς με χρόνια αναιμία, ιδιαίτερα δε σε ασθενείς με όγκους στο μεσοθωράκιο.

Οι μέχρι πρόσφατα δημοσιευμένες σειρές με ασθενείς με Ε.Μ.Α, είναι λίγες και μικρός ο αριθμός των περιπτώσεων που περιγράφεται, γι' αυτό και ο χειρισμός τέτοιων ασθενών εξακολουθεί να είναι σημείο τριβής. Οι διάφορες δημοσιεύσεις προτείνουν

θεραπευτικές προσεγγίσεις που εξαρτώνται πάντα από το μέγεθος, την θέση των Ε.Μ.Ε και των οξέων ή μη κλινικών συμπτωμάτων που προκαλούν. Σημαντικός παράγων αξιολόγησης είναι η γενική κλινική κατάσταση του ασθενούς, η προηγηθείσα θεραπεία, η ανταπόκριση ή μη σ' αυτή των Ε.Μ.Ε, αλλά κυρίως οι δυνατότητες του νοσοκομείου που νοσηλεύεται και προ πάντων η κλινική εμπειρία. Οι προτεινόμενες θεραπευτικές λύσεις είναι: οι μεταγγίσεις, η ακτινοβολία σε χαμηλές δόσεις, η υδροξουρία, η χειρουργική αντιμετώπιση ή ο συνδυασμός των ανωτέρω.

Οι **μεταγγίσεις** προτείνονται πριν ο ασθενής αρχίσει να υποφέρει από συμπτώματα αναιμίας (εύκολη κόπωση, καταβολή, δύσπνοια στη κόπωση κ.λ.π) με πλήρως φαινοτυπημένα λευκαφαιρεμένα ή πλυμμένα ερυθρά μέχρι ομαλοποίησης των επιπέδων Hb, που θα επιπρέψουν την μείωση ή την σταθεροποίηση της εξωμυελικής ερυθροποίησης. Δεν είναι εύκολο μόνο με μεταγγίσεις η προσέγγιση ασθενών που απαιτούν άμεσα θεραπευτικά αποτελέσματα εξ αιτίας οξέων πιεστικών συμπτωμάτων. Τότε ο συνδυασμός ακτινοβολίας και μεταγγίσεων συνιστάται. Ένα άλλο πρόβλημα από τις υπερμεταγγίσεις είναι η σοβαρή αιμοσιδήρωση και η ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων ιδίως σε ασθενείς με έναρξη μεταγγίσεων σε μεγάλη ηλικία.

Η **ακτινοθεραπεία** είναι αποτελεσματική στην πλειονότητα των ασθενών με Ε.Μ.Ε και υπερτερεί των χειρουργικών παρεμβάσεων που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα. Η δόση των 10-30 Gy είναι συνήθως αποτελεσματική για ταχεία ανταπόκριση.

Κάποιες ενστάσεις υπάρχουν για την ακτινοθεραπεία που συνιστανται:

1. στο ρίσκο των επιβραδυνόμενων εκδηλώσεων από την ακτινοβόληση του νωτιαίου μυελού και των παρακείμενων οργάνων.
2. στην επανεμφάνιση των εξωμυελικών εστιών μετά την ακτινοβόληση κυρίως όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία,
3. στα συνδυά συμπτώματα όπως καταβολή, αδυναμία, εύκολη κόπωση που δεν παρέχονται μόνο με ακτινοθεραπεία.

Η **υδροξουρία** έχει χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της HbF σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα. Η ίδια ουσία ήταν αποτελεσματική σε ασθενείς με Ε.Μ.Α, αλλά με διάφορες αιματολογικές και κλινικές απαντήσεις σε δόσεις 12,5 - 20 mg/Kgr* ημερησίως. Οι ενστάσεις ως προς αυτή τη θεραπεία έγκειται στην ηπατοτοξικότητα και μυελοτοξικότητα που αναφέρθηκαν σε επιστημονικές ανακοινώσεις. Σήμερα η θεραπεία με υδροξουρία έχει εγκαταληφθεί για ασθενείς με Μ. Α. Εξ αιτίας της μικρής εμπειρίας από τη χρήση της σε ασθενείς με Ε.Μ.Α, και των προαναφερομένων προβλημάτων, παραμένει η χρήση της για ασθενείς με οξέα κλινικά προβλήματα όπως εκτεταμένες εξωμυελικές εστίες, βαρεία οστεοπόρωση, και γι' αυτούς που συνυπάρχει αλλοανοσοποίηση και είναι αδύνατες οι μεταγγίσεις λόγω δυσκολίας εύρεσης αίματος.

Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση (1975 - 2003) οι εξωμυελικές εστίες θεραπεύτηκαν ως εξής: με ακτινοβολία (28), με μεταγγίσεις (16), χειρουργικώς (2), με υδροξουρία (2), με ακτινοβολία + μεταγγίσεις (10), με ακτινοβολία + χειρουργικώς (10), με μεταγγίσεις + χειρουργικώς (2), με μεταγγίσεις + υδροξουρία (2). Σήμερα προτιμούνται ο συνδυασμός ακτινοβολίας και μεταγγίσεων και οι μη χειρουργικές παρεμβάσεις. Η ακτινοβολία τίθεται στην πρώτη γραμμή θεραπειάς γιατί οι Ε.Μ.Ε είναι υψηλής ευαισθησίας στην ακτινοβολία μάζας, ενώ ο συνδυασμός με μεταγγίσεις μειώνει την πιθανότητα επανεμφάνισής των. Η εμπειρία μας από την Μ.Ν.Μ.Α του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου της Αθήνας συνιστάται σε 4 άτομα με Ε.Μ.Α που δεν μεταγγίζονταν (2 άνδρες και 2 γυναίκες), 4ης, 5ης και 6ης δεκαετίας, με σύνδρομο Ιπποκράτους και ενδοπυελικές Ε.Μ.Ε, αιμοθώρακα, ηπατικές Ε.Μ.Ε αντίστοιχα, και είχαν άριστα θεραπευτικά αποτελέσματα με μονοθεραπεία (ακτινοβολία ο πρώτος και μεταγγίσεις οι λοιποί), ο δε τέταρτος υπέστη ρήξη Ε.Μ.Ε ήπατος.

Όπως φαίνεται από τα ανωτέρω η ποιότητα ζωής των ασθενών με Ε.Μ.Α εξασφαλίζεται από την συχνή παρακολούθηση, την πρόωρη διάγνωση των Ε.Μ.Ε, η δε απόφαση για μόνο ή συνδυασμένη θεραπεία εξατομικεύεται γιατί η φύση και η σοβαρότητα των επιπλοκών στην ΕΜΑ μας οδηγούν σε επανεξέταση του τύπου, του χρόνου και της έντασης των θεραπευτικών παρεμβάσεων ανάλογα με την προϋπάρχουσα εμπειρία ή την νεότερη γνώση.

Βιβλιογραφία:

1. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes and erythropoiesis. 2006. European School of Haematology, Chapter 12: Thalassaemia intermedia, p: 256-274.
2. Guidelines for the clinical management of Thalassaemia. 2000. T.I.F. Chapter:11: Thalassaemia intermedia, p:74-81.
3. Camascella C at al. 1999. Thalassaemia intermedia. *Haematologica* 80: 58-68.
4. Dore F at al. 1995. Incidence and clinical study of ectopic erythropoiesis in Thalassaemia intermedia. *Anal Ital Med Inst* 7: 137-140
5. H.Cario at al. 2002. Treatment with hydroxyouria in Thalassaemia Intermedia. *Ann Hematol* 81:478-482.
6. Aref CheHal at al. 2003. Hyretransfusion: A successful method of treatment in Thalassaemia Intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Spine* V:28, n: 13, ppE245- 249.
7. Habibzadeh f at al.2005. Extramedullary hematopoiesis in b-Thalassaemia. *Images in radiology*. 51:1, 45-48.
8. Prapapon Pornsuriyasak MD at al. 2006. Massive hemothorax in b-Thalassaemia patient due to spontaneous rupture of extramedullary hematopoietic masses: Diagnosis and successful treatment. *Respiratory care*. 52:3. 272-276.
9. R Alam at al. 1997 . Pravetebral mass in a patient with Thalassaemia Intermedia. *Chest*, 112: 265-67.

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ανθή Γάφου

Αιματολόγος, Α΄ Επιμ. ΕΣΥ, 1ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας και Αιμορροφιλικών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

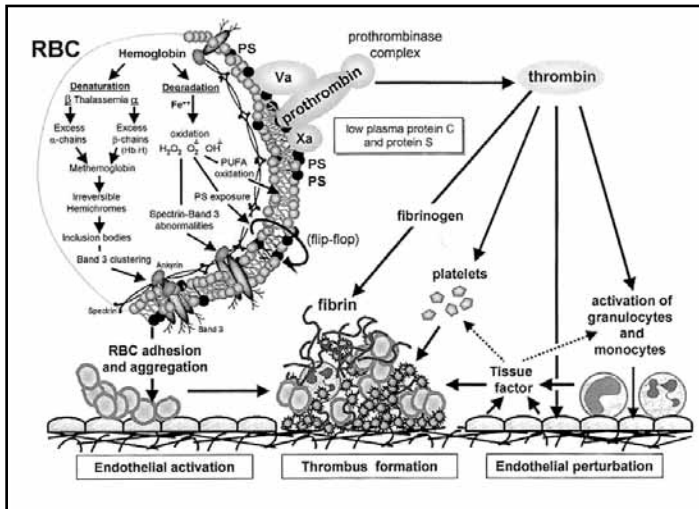
Η ενδιάμεση θαλασσαιμία (ΕΘ) χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών μορφών (ασθενείς ασυμπτωματικοί έως ασθενείς που απαιτούν συστηματικές μεταγγίσεις). Επίσης χαρακτηρίζεται από την συχνότερη εμφάνιση συγκεκριμένων επιπλοκών σε σχέση με την μείζονα θαλασσαιμία. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται τα άτονα έλκη κάτω άκρων, η πνευμονική υπέρταση και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη 8.860 ασθενών από 9 μεσογειακές χώρες οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές εμφανίσθηκαν στο 4% των ατόμων με ΕΘ και στο 0,9% αυτών με ΜΘ. Σε ασθενείς με ΕΘ τα επεισόδια αφορούσαν κυρίως το φλεβικό σύστημα. Ιδιαίτερα αφορούσαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (40%), θρόμβωση πυλαίας φλέβας (19%), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδια (9%), πνευμονική εμβολή (12%) και άλλες μορφές θρόμβωσης (20%). Επιπλέον άτομα με σπληνεκτομή είχαν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου σε σχέση με μη σπληνεκτομηθέντα άτομα.

Παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΕΘ θεωρούνται η ηλικία (άνω των 20 ετών), ατομικό και οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης και η σπληνεκτομή.

Εργαστηριακές μελέτες παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για την ύπαρξη χρόνιας υπερπηκτικής κατάστασης στην θαλασσαιμία ακόμα και από νεαρή ηλικία. Οι θαλασσαιμικοί ασθενείς έχουν χαμηλά επίπεδα ανασταλτών της πήξης (πρωτεΐνη C, και S. Αυξημένα επίπεδα των μοριών ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης (TAT, F_{1,2}, FPA) και των διμερών του ινώδους (D-dimers) καταδεικνύουν συνεχή παραγωγή θρομβίνης και αυξημένη ινωδόλυση. Υπάρχει επίσης αυξημένη κατανάλωση και συνεχής ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αλλά και άλλων κυτταρικών στοιχείων του αίματος (μονοκυττάρων, πολυμορφοπύρηνων, ενδοθηλιακών κυττάρων). Μελέτες θρομβοφιλικών μεταλλάξεων (FV LEIDEN, FII20210A, MTHFR) δεν αναφέρουν αυξημένο ποσοστό στους θαλασσαιμικούς ασθενείς.

Ο μηχανισμός χρόνιας υπερπηκτικότητας στην θαλασσαιμία δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως ακόμα.



Η διαταραχή στην διάταξη των ανιονικών φωσφολιπιδίων της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης των θαλασσαιμικών ερυθρών λόγω οξειδωτικών βλαβών, φαίνεται να συνεισφέρει ουσιαστικά στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης. Η προθρομβωτική κατάσταση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης ενεργοποιεί ακολούθως και άλλα κυτταρικά στοιχεία του αίματος όπως αιμοπετάλια, μονοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα. Αυτά μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό ενεργοποιούν το αγγειακό ενδοθήλιο το οποίο συνεισφέρει προκαλεί επιπλέον αύξηση της υπερπηκτικότητας.

Σε άτομα με ΕΘ χωρίς μεταγγίσεις ο αριθμός των παθολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία είναι μεγαλύτερος σε σχέση με ασθενείς ΜΘ στους οποίους υπερτερούν κατά πολύ τα φυσιολογικά μεταγγιζόμενα ερυθρά. Σε σπληνεκτομηθέντες, η παραμονή αυτών των προθρομβωτικών ερυθρών στην κυκλοφορία του αίματος παρατείνεται λόγω απουσίας του αιμοκαθαρτικού ρόλου του σπλήνα. Ο αυξημένος επίσης αριθμός αιμοπεταλίων μετά την σπληνεκτομή ίσως συνεισφέρει στην υπερπηκτική κατάσταση.

Η ακριβής ιεράρχηση και συμμετοχή των ανώτερων αυτών μηχανισμών παραμένει ακόμα ασαφής. Μοντέλα συγγενών αιμολυτικών αναιμιών σε ζώα ίσως ρίξουν περαιτέρω φως στον μηχανισμό της υπερπηκτικότητας στις αιμολυτικές αναιμίες.

Ο βελτιωτικός ρόλος των τακτικών μεταγγίσεων στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΕΘ καταδεικνύεται από την παρατήρηση αυξημένης συχνότητας θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες με περιορισμένα διαθέσιμα αίματος. Επίσης πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα φυσιολογικά ερυθρά παρεμβαίνουν βελτιωτικά στην αυξημένη συσσωρευτική τάση των θαλασσαιμικών ερυθρών. Εναρξη συστηματικών μεταγγίσεων δε σε άτομο με β-/Ε θαλασσαιμία, είχε σαν αποτέλεσμα βελτίωση της πνευμονικής υπέρτασης.

Η προσθήκη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής μόλις πρόσφατα έχει προταθεί σε υψηλού κινδύνου ασθενείς ΕΘ οι οποίοι εκτίθενται σε παροδικές προθρομβωτικές καταστάσεις (π.χ., κύηση, εγχείρηση, παρατεταμένη ακινησία) και η χρήση αντισυλληπτικής αγωγής πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατό.

Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι θαλασσαιμικοί ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με αύξηση του κορεσμού οξυγόνου.

Παραμένει όμως ακόμα αδιευκρίνιστη η εκτίμηση οφέλους-κινδύνου συγκεκριμένων θεραπευτικών τακτικών όπως της σπληνεκτομής και της χρόνιας προληπτικής αντιπηκτικής αγωγής.

Χρειάζονται μεγάλες, πολυκεντρικές και καλά σχεδιασμένες μελέτες για τον καθορισμό των παραγόντων διαβάθμισης του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς ΕΘ. Αυτή θα βοηθούσε στην εφαρμογή εξατομικευμένης προληπτικής αγωγής για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε άτομα με ΕΘ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia.

Blood. 2002;99(1):36-43.

Moratelli S, De Sanctis V, Gemmati D, Serino ML, Mari R, Gamberini MR, Scapoli GL. Thrombotic risk in thalassaemic patients. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11 Suppl 3:915-21.

Zalloua PA, Shbaklo H, Mourad YA, Koussa S, Taher A. Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassemia intermedia patients.

Thromb Haemost. 2003;89(4):767-8.

Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, Di Gregorio F, Romeo MA, Longhi R, Mangiagli A, Melevendi C, Pizzarelli G, Musumeci S. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. Acta Haematol. 1998;99(2):76-9.

Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2000;111(2):467-73.

Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD.

Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006;96(4):488-91.

Aessopos A, Farmakis D, Deffereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakis I, Karagiorga M. Thalassaemia heart disease: a comparative evaluation of thalassaemia major and thalassaemia intermedia. *Chest.* 2005 May;127(5):1523-30.

Hassoun H, Wang Y, Vassiliadis J, Lutchman M, Palek J, Aish L, Aish IS, Liu SC, Chishti AH. Targeted inactivation of murine band3 (AE1) gene produces a hypercoagulable state causing widespread thrombosis in vivo. *Blood* 1998; 92(5): 1785-92.

Sumiyosi A, Thakerngpol K, Sonakul D. Pulmonary microthromboemboli in thalassemic cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23 Suppl 2: 29-31.

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Ελένη Χασαποπούλου - Ματάμη

Αιματολόγος, Αν. Διευθύντρια ΕΣΥ - Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας,
Π.Γ.Ν. Θεσ/νίκης ΑΧΕΠΑ

Θα αναφερθούμε μόνο σε κρίσεις και σοβαρές επιπλοκές που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Οι κρίσεις, συμβάντα που εμφανίζονται αιφνίδια, είναι:

1. **Επώδυνες αγγειοαποφρακτικές**, με εκδηλώσεις πόνου από ένα ή περισσότερα οστά, λόγω εμφράκτων στο μυελό των οστών
2. **Απλαστικές** επ' ευκαιρία λοιμώξεων από ιό PARVO B19 ή **βαρείες υποπλαστικές** στο πλαίσιο λοιμώξης κυρίως από σαλμονέλλα, με κύρια εκδήλωση την επιδείνωση της αναιμίας
3. **Αιμολυτικές**, με εκδηλώσεις επίτασης της αναιμίας, αύξησης της χολερυθρίνης

Σοβαρή αγγειοαπόφραξη σε οστά στα οποία γίνεται παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, προκαλεί **εκτεταμένη μαζική νέκρωση του μυελού** με συνέπεια επιδείνωση της αναιμίας και απουσία δικτυοερυθροκυττάρων.

Ιδιαίτερη μορφή αγγειοαποφρακτικών κρίσεων αποτελεί ο **εγκλωβισμός** αίματος σε σημαντικά όργανα, που μπορεί να επιφέρει τον θάνατο αν δεν γίνει έγκαιρη δραστηκή αντιμετώπιση.

1. Οξύ θωρακικό σύνδρομο
2. Σπληνικός εγκλωβισμός
3. Ηπατική κρίση (προσοχή στον διαχωρισμό καλοήθους χολοστατικού συνρόμου από σοβαρή ενδοηπατική χολόσταση και από ηπατικό εγκλωβισμό)
4. Ισχαιμία μεσεντερίου, ισχαιμική κολίτις

Λιγότερο θορυβώδη αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα (χωρίς επίταση της αναιμίας) αλλά με πολλές επιπτώσεις και χρόνια νοσηρότητα

1. Ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα (ενίοτε σιωπηλά)
2. νέκρωση νεφρικών θηλών
3. πριαπισμός
4. οφθαλμικές βλάβες (αμφιβληστροειδοπάθεια, ισχαιμία αγγείων προσθίου θαλάμου, θρόμβωση κεντρικής αρτηρίας αμφιβληστροειδούς, φλεβική απόφραξη αμφιβληστροειδούς, έμφρακτα στην κεφαλή του οπτικού νεύρου, σύνδρομο συμπίεσης του οφθαλμικού κόγχου)
5. άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου και άλλων οστών

Στις **οξείες σοβαρές επιπλοκές** συγκαταλέγονται

1. σηψαιμία
2. οστεομυελίτις
3. χολοκυστίτις
4. σηπτική αρθρίτις
5. λιπώδης εμβολή
6. υπεραιμόλυση μετά μεταγγίσεις
7. αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
8. Μαιευτικές και γυναικολογικές επιπλοκές (τοξιναιμία της κύησης, προεκκλαμψία)

Στις **χρόνιες σοβαρές επιπλοκές** συγκαταλέγονται

1. άσηπτη νέκρωση κεφαλής μακρών οστών
2. νεφρική ανεπάρκεια

3. καρδιοπνευμονικές διαταραχές (κυρίως πνευμονική υπέρταση)
4. δερματικά έλκη

Στις συστηματικές επιπτώσεις της νόσου συμπεριλαμβάνονται:

- Διαταραχές ανάπτυξης, ενδοκρινολογικές διαταραχές, νευροψυχολογικές διαταραχές
- Ευπάθεια σε λοιμώξεις

Οι ασθενείς δεν ωφελεί να προσπαθούν να απομνημονεύσουν λίστες με είδη κρίσεων και επιπλοκών, ούτε να ζουν με το φόβο ότι θα τις πάθουν. Αντίθετα, πρέπει να γνωρίζουν ότι η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής νόσου τείνει να εξαφανίσει πολλές από τις παραπάνω αναγραφείσες καταστάσεις.

Η σωστή αντιμετώπιση κρίσεων και επιπλοκών βασίζεται σε τρεις πυλώνες:

A. γνώση, πρόληψη

B. έγκαιρη προσφυγή στον ειδικό ή στο εφημερεύον Νοσοκομείο ανάλογα με την κατάσταση

Γ. σωστή νοσοκομειακή φροντίδα επί σοβαρής κρίσης ή επιπλοκής, που περιλαμβάνει :άγρυπνη παρακολούθηση, άμεση εφαρμογή δραστικών μέτρων όπως αφαιμαξομετάγγιση κλπ

Κάθε ασθενής πρέπει:

- να λάβει τις αναγκαίες εξηγήσεις για να κατανοήσει τη φύση της πάθησής του, τα αίτια των κρίσεων και των επιπλοκών, πώς να τις προλαμβάνει, πότε να ανησυχεί και να σπεύδει στο Νοσοκομείο (δύσπνοια, πυρετός με ρίγος, λιποθυμική τάση, πόνος στην κοιλία, επαναλαμβανόμενοι έμετοι, διάρροια, διαταραχές ομιλίας, βάδισης, όρασης κλπ).
- να υποβληθεί σε έλεγχο για τυχόν θρομβοφιλία
- να εφοδιαστεί με κάρτα όπου θα αναγράφεται επιπλέον της ομάδας αίματος στο σύστημα ABO, Rhesus Kell, ο φαινότυπος σε άλλα κύρια αντιγονικά συστήματα των ερυθροκυττάρων καθώς και οδηγίες για τη λήψη συμπυκνωμένων ερυθρών απαλλαγμένων από λευκοκύτταρα σε περίπτωση που θα χρειαστεί μετάγγιση αίματος.
- Να διαθέτει ενημερωτικό σημείωμα που θα περιλαμβάνει κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία από τη "σταθερά κατάσταση" που θα χρησιμεύουν ως σημεία αναφοράς σε περίπτωση που θα χρειαστεί εισαγωγή σε νοσοκομείο

Οι σοβαρές επώδυνες κρίσεις αντιμετωπίζονται με:

- Ανάπαυση σε περιβάλλον σωστής θερμοκρασίας
- δραστική **ενυδάτωση**,
- **αντιφλεγμονώδες** -κατά προτίμηση Voltaren-, σε όλες τις περιπτώσεις εκτός αν υπάρχει πνευμονία. Οχι αντιφλεγμονώδη με αντιπροσταγλανδινική δράση, όχι κορτικοειδή
- χρήση **παρακεταμόλης** συστηματικά εξ αρχής
- όπου ο συνδυασμός παρακεταμόλης και αντιφλεγμονώδους δεν επαρκεί για καταστολή του πόνου, αναλγησία με **υποδόρια μορφίνη** (όχι πεθιδίνη, όχι ενδοφλέβια χορήγηση ναρκωτικών αναλγητικών). Σε συγκεκριμένες περιστάσεις και επί απουσία αντενδείξεων, **επισκληρίδια χορήγηση μορφίνης**). Χρήση φεντανύλης σε κάποιες περιπτώσεις. Χρήση κλιμακας πόνου πάντοτε για να βαθμολογεί ο ασθενής την ένταση του πόνου και βάσει της δικής του εκτίμησης να καθορίζεται η συχνότητα των επαναληπτικών δόσεων
- επί υποψίας λοίμωξης, λήψη υλικού για καλλιέργεια και **αντιβιοτική αγωγή** εξ αρχής (χωρίς να περιμένωμε αποτελέσματα αντιβιογράμματος)
- κανονική συνέχιση χορήγησης **υδροξουρίας** σε όσους ήδη έπαιρναν, συζήτηση για άμεση έναρξη επί απουσίας αντενδείξεων, σε όσους δεν έπαιρναν
- **incentive spirometry** δηλαδή κατ'επιταγήν βαθεία εισπνοή 10 φορές στη σειρά,

κάθε μισή ώρα με εξαίρεση την ώρα του ύπνου, με απλό σπιρόμετρο ή και χωρίς αυτό, για να αποτραπεί η δημιουργία ατελεκτασιών και η εμφάνιση οξέος θωρακικού συνδρόμου

- **ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους** (σε δόση προφύλαξης εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, σε δόση θεραπείας εάν είναι ιδιαίτερα ισχυρή η υποψία θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής ή πολύ υψηλή η τιμή των d-dimers)
- χορήγηση **οξυγόνου** μόνο εάν υπάρχει χαμηλός κορεσμός αιμοσφαιρίνης (κάτω από 92%), ιδιαίτερα την ώρα του ύπνου
- **μετάγγιση αίματος**, μόνο εάν η κατάσταση το επιβάλλει (σημαντική πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με τα επίπεδα σε "σταθερά κατάσταση", ιδιαίτερα αν τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι σε πορεία πτώσης και/ή εμφανιστεί αιμοδυναμική επιβάρυνση του ασθενούς)
- χορήγηση **ηρεμιστικού** εξ αρχής συνήθως ωφελεί (πχ Atarax)
- αλκαλοποίηση των ούρων συνήθως δεν χρειάζεται
- **Για πρόληψη επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και άλλων επιπλοκών:**
 - Αποφυγή όλων των προδιαθεσικών παραγόντων, εφαρμογή όλων των συνιστώμενων εμβολιασμών
 - Αγωγή με **υδροξυουρία** κάθε ημέρα σε μία ή δύο δόσεις. **Συνιστάται η μικρότερη αποτελεσματική δόση** και όχι η μέγιστη ανεκτή δόση. Συνήθως αρκεί ημερήσια δόση 10-15 mg /kg
 - Προκλήση σιδηροπενίας με τακτικές μικρές αφαιμάξεις (αρχικά 100 ml ανά εβδομάδα μέχρι πτώσης της φερριτίνης ορού σε 10 ng/ml, και στη συνέχεια ανά μήνα)

Αντιμετώπιση οξέος θωρακικού συνδρόμου

- άμεση εισαγωγή σε Νοσοκομείο
- γενικά υποστηρικτικά μέτρα (ενυδάτωση, αναλγησία)
- παρακολούθηση ζωτικών σημείων, μέτρηση αναπνοών ανά λεπτό, μέτρηση SpO₂
- ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
- αντιβιοτική αγωγή (επιλογή βάσει της κλινικής και ακτινολογικής εικόνας πχ κεφτριαξόνη και/ή μακρολίδες)
- χορήγηση οξυγόνου κυρίως την ώρα του ύπνου
- εκτέλεση κινήσεων βαθιάς εισπνοής κατ'επιταγήν (incentive spirometry)
- επί αιμοδυναμικής αστάθειας και επιδεινούμενης ταχύπνοιας: μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση επί βαρείας υποξυγοναιμίας ή πλάσμαφαίρεση επί συνυπάρχουσας σηψαιμίας
- **πρόληψη οξέος θωρακικού συνδρόμου:υδροξυουρία, έγκαιρη αντιμετώπιση λομώξεων αναπνευστικού συστήματος, incentive spirometry αντιπηκτική αγωγή επί θρομβοφιλίας**

Αντιμετώπιση συστηματικής λιπώδους εμβολής

Για να αποφευχθεί θανατηφόρος έκβαση σημασία έχει η έγκαιρη διάγνωση, μεταφορά σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και άμεση έναρξη αγωγής (όπως στο οξύ θωρακικό σύνδρομο και με έμφαση στην αντιμετώπιση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης)

Αντιμετώπιση σπληνικού εγκλωβισμού, ηπατικής κρίσης, σηψαιμίας

- Γενικά υποστηρικτικά μέτρα, με κύριο βάρος στην ενυδάτωση
- Αφαιμαξομετάγγιση ή πλάσμαφαίρεση, (ή απλή μετάγγιση σε μη απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο εγκλωβισμού ή επί ιδιαίτερα χαμηλού αιματοκρίτη). Η αφαιμαξομετάγγιση είναι προτιμότερη της απλής μετάγγισης κυρίως επί ηπατικού ή σπληνικού εγκλωβισμού που ενίοτε ακολουθείται από αναστροφή του εγκλωβισμού (απεγκλωβισμό) με συνέπεια αιφνίδια μεγάλη αύξηση του αιματοκρίτη.
- Θεραπεία υποκειμένου νοσήματος (λοιμώξη) με αντιβιοτικά, ενδοφλέβια σφαιρίνη (μετά την αφαιμαξομετάγγιση ή πλάσμαφαίρεση)

- Υποτροπή σπληνικού εγκλωβισμού αποτελεί ένδειξη σπληνεκτομής, αφού προηγηθεί εμβολιαστική κάλυψη. Μετά τη σπληνεκτομή χρειάζεται ανελλιπή προφυλακτική αγωγή με πενικιλίνη κάθε 12 ώρες, τουλάχιστον επί 2 έτη (ενήλικες) έως 5 έτη (παιδιά). Οι ασθενείς και το συγγενικό περιβάλλον πρέπει να γνωρίζουν ότι ο κίνδυνος για θανατηφόρο σηψαιμία παραμένει όσα χρόνια κι'αν περάσουν από τη σπληνεκτομή. Χρειάζεται να διαθέτουν πάντοτε σε εφεδρεία ένα ή δύο αντιβιοτικά και να αρχίζουν θεραπεία χωρίς χρονοτριβή επί σημείων λοίμωξης, έστω και ελαφρών.

Αντιμετώπιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ)

- Μεγάλη σημασία έχει η έγκαιρη διάγνωση και ο καθορισμός της φύσης του επεισοδίου (ισχαιμία ή έντονος αγγειόσπασμος είναι η συνηθέστερη αιτία στην παιδική και νεανική ηλικία, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες αυξάνεται η πιθανότητα αιμορραγίας)
- Τα σιωπηλά ΑΕΕ χρειάζεται να διαγνωστούν με απεικονιστικές μεθόδους (MRI, MRA).
- Με υπερχογραφία Doppler ανευρίσκονται ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ. Αυτοί όπως και εκείνοι που έχουν ήδη εμφανίσει ΑΕΕ, πρέπει να ακολουθούν **χρόνιο πρόγραμμα μεταγγίσεων** (αρχικά αφαιμαξομεταγγιση και στη συνέχεια μεταγγιση με στόχο μείωση και παραμονή της αιμοσφαιρίνης S κάτω από 30% τουλάχιστον επί τριετία στα παιδιά, και με κίνδυνο υποτροπής μετά τη διακοπή της)..
- Η χορήγηση **αντιπηκτικής αγωγής** και **υδροξυουρίας** σε ασθενείς με θρομβοφιλία και ισχαιμικό ΑΕΕ αντίστοιχα, ίσως αποδειχθεί εξ ίσου αποτελεσματική αγωγή με τη χρόνια μεταγγισιοθεραπεία.
- Μεταμόσχευση μυελού οστών για πρόληψη ΑΕΕ προτείνεται κυρίως σε ασθενείς που θα ζήσουν σε χώρες με χαμηλή ποιότητα ιατροφαρμακευτικής φροντίδας

Αντιμετώπιση οφθαλμικών επιπλοκών

- Οι ασθενείς πρέπει να διδαχθούν να πηγαίνουν αμέσως για εξέταση αν εμφανιστούν μυοψίες (μαύρα στίγματα στο οπτικό πεδίο) ή μείωση της όρασης έστω και παροδική
- Χρειάζεται τακτικός έλεγχος (ανά εξάμηνο).. Η εξέταση του βυθού πρέπει να γίνεται μετά μυδρίαση διότι οι βλάβες απόφραξης και νεοαγγείωσης εμφανίζονται αρχικά στα περιφερικά αρτηριόλια
- Καταφεύγουμε σε Laser φωτοπηξία για αντιμετώπιση της περιφερικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ώστε να αποφευχθεί υαλοειδική αιμορραγία και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
- Αποφυγή γενικής αναισθησίας
- Εφαρμογή τοπικής αναισθησίας, χωρίς χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών
- Αποφυγή κολλυρίων με φαινυλεφρίνη
- Σε όλους τους χειρισμούς λαμβάνεται μέριμνα για αποφυγή ισχαιμίας ή επιδεινωσης ισχαιμίας.
- Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης δεν επιτρέπεται (χρειάζεται άμεση επέμβαση αν φθάσει 25 mmHg) για να μη επιδεινώνεται η ισχαιμία της ωχράς

Αντιμετώπιση αιματοουρίας

- Κατάκλιση
- Ενυδάτωση, διούρηση
- Αλκαλοποίηση των ούρων
- Χορήγηση βαζοπρεσίνης
- Ε-αμινοκαπρικό οξύ μόνο σε ασθενείς με υπερ-ενεργοποιημένο ινωδολυτικό μηχανισμό, μόνο εάν τα άλλα μέτρα αποτύχουν

Πρόληψη-Αντιμετώπιση νεφρικής ανεπάρκειας

- Πρόληψη και/ή έγκαιρη θεραπεία ουρολοιμώξεων
- Πρόληψη και /ή θεραπεία αρτηριακής υπέρτασης (και "σχετικής" αρτηριακής υπέρτασης)
- Αποφυγή υποογκαιμίας
- Αντιπετώπιση υπερουρικαιμίας
- Σε ασθενή με πρωτεϊνουρία, χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αναστολέα υποδοχέων αγγειοτασίνης II
- Χορήγηση ερυθροποιητίνης σε δόση και ρυθμό που δεν οδηγεί σε ταχεία αύξηση της τιμής του αιματοκρίτη (όχι μεγαλύτερη του 1-2% ανά εβδομάδα) και με στόχο τιμή αιματοκρίτη που δεν υπερβαίνει το 30%
- Σε νεφρική ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου, εφαρμογή μεθόδου υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας

Αντιμετώπιση πνευμονικής υπέρτασης

- Πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου
- Ανάλογα προστακυκλίνης (Iloprost)
- Sildenafil
- Tracleer (Bosentan)
- Εισπνεόμενο NO
- αργινίνη

Αντιμετώπιση άσηπτης νέκρωσης κεφαλής μηριαίου

- Ο ασθενής πρέπει να αποφεύγει στάσεις που επηρεάζουν την ομαλή κυκλοφορία του αίματος. Χρειάζεται να γνωρίζει τα συμπτώματα άσηπτης νέκρωσης για να προστρέξει στους ιατρούς όταν πρωτοεμφανιστούν.
- Στα αρχικά στάδια χρειάζεται αποφυγή στήριξης στο πάσχον μέλος (ανάπαυση, χρήση βακτηρίας για τις μετακινήσεις), αποσυμπίεση (core decompression) με τρυπανισμούς
- Σε αρχικό ή μέσο στάδιο, καλά αποτελέσματα έχει και η διαδερμική αρθροπλαστική με έγχυση τσιμέντου από επεμβατικό ακτινολόγο
- Σε προχωρημένα στάδια ολική αρθροπλαστική
- Σημαντικό ρόλο παίζουν οι συνθήκες στο χειρουργείο για αποφυγή επιπλοκών. Αφαιμαξομετάγγιση προεγχειρητικά δεν απαιτείται.. Επισκληρίδια αναισθησία συνιστάται.. Χρειάζεται έμπειρος χειρουργός, μικρός χειρουργικός χρόνος, διατήρηση θερμών των μελών του ασθενούς που δεν ευρίσκονται στο χειρουργικό πεδίο, προθέρμανση χορηγούμενων ενδοφλεβίως υγρών, αντιπηκτική και αντιβιοτική προφύλαξη. Διακοπή της υδροξυουρίας περιεγχειρητικά δεν πρέπει να γίνεται (δεν υπάρχουν in vivo στοιχεία που τεκμηριωμένα να την εννοχοποιούν για επιζήμιο ρόλο στον σχηματισμό biofilm).
- Η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους πρέπει να διατηρείται επί μακρόν

Αντιμετώπιση πριαπισμού

- Ούρηση, ήπια βάδιση, χλιαρό ντους, ηρεμιστικά, απλά αναλγητικά, ενυδάτωση από του στόματος
- Επί αδυναμίας ύφεσης: ενδοφλέβια ενυδάτωση, οπιοειδή, αγγειοδραστικές ουσίες (α-αδρενεργικούς αγωνιστές πχ φαινυλεφρίνη), ορμόνες, χορήγηση οξυγόνου επί υποξυγοναιμίας, αφαιμαξομετάγγιση
- Επί παράτασης του πριαπισμού πέραν των 4 ωρών, παραπομπή σε ουρολόγο για επέμβαση αποσυμφόρησης των σπαραγγιδών σωμάτων: αναρρόφηση και πλύση με αραιωμένο διάλυμα **επινεφρίνης** ή καλύτερα **φαινυλεφρίνης** (κάθε 5 λεπτά έως ότου υποχωρήσει η σύσφιξη κατά 50% ή τουλάχιστον επί μία ώρα πριν θεω-

ρηθεί ανεπιτυχής ο χειρισμός.). Παρόμοια μπορεί να χρησιμοποιηθεί **επιλεφρίνη**

- Επί αποτυχίας, χειρουργικές αναστομώσεις (εντός 48 ωρών)
- **Για πρόληψη υποτροπιάζοντος πριαπισμού:**
 - υδροξουρία,
 - αντιπηκτική αγωγή
 - επινεφρίνη ανά 12 ώρες από του στόματος (επί 1-7 μήνες)
 - επινεφρίνη μία φορά κάθε βράδυ, σε συνδυασμό με υδροξουρία ή σιλμπεστρόλη
 - 30-60 mg ψευδοεφεδρίνης κάθε βράδυ
 - Lupron, diethylstilbestrol
 - β-αγωνιστές (Terbutaline) κατά την κατάκλιση
 - κιτρική σιλδεναφίλη κατά την έναρξη του πριαπισμού
 - πεντοξυφυλλίνη
 - ανάλογα της GnRH ή LHRH (λειπρολιδη)

Αντιμετώπιση κρίσεων και επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη

- Γίνεται ενημέρωση και βασικός έλεγχος που περιλαμβάνει υπερηχοκαρδιογράφημα. Δίδονται οδηγίες για αύξηση του φυλλικού οξέος προ της σύλληψης και σε όλο το πρώτο τρίμηνο της κύησης, και εν συνεχεία λήψη στην κανονική δόση. Λήψη σκευάσματος σιδήρου δεν επιτρέπεται.
- Δίδεται πρωταρχική βαρύτητα στην πρόληψη. Επιβάλλεται συχνός έλεγχος, (τουλάχιστον ανά μήνα) που θα περιλαμβάνει γενική αίματος, δικτυοερυθροκύτταρα, αριθμό ερυθροβλαστών ανά 100 λευκά, βιοχημικό έλεγχο, d- dimers, γενική ούρων και καλλιέργεια ούρων.
- Οι επώδυνες κρίσεις αντιμετωπίζονται όπως και εκτός εγκυμοσύνης, αποφεύγοντας τα αντιφλεγμονώδη και χορηγώντας οπιούχα όταν είναι απαραίτητο. Οι κρίσεις εγκλωβισμού δεν πρέπει να διαλάβουν της προσοχής και να αντιμετωπιστούν άμεσα.
- Από τις υπάρχουσες μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει τεκμηριωμένο όφελος από προγραμματισμένες προφυλακτικές μεταγγίσεις. Η απόφαση για μετάγγιση πρέπει να λαμβάνεται εξατομικευμένα και με κοινή συμφωνία αιματολόγου-μαιευτήρα. Οι μονάδες αίματος πρέπει να είναι αρνητικές σε κύρια ερυθροκυτταρικά αντιγόνα που η έγκυος δεν έχει, προς αποφυγήν αλλοανοσοποίησης.
- Δίδεται αντιβιοτική αγωγή ακόμη και για ασυμπτωματικές ουρολοιμώξεις
- Χρησιμοποιείται καθημερινά ασπιρίνη 100 mg ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) ανάλογα με το είδος της διαταραχής του πηκτικού μηχανισμού που εμφανίζει η έγκυος. Η ασπιρίνη αντικαθίσταται από ΗΧΜΒ μία εβδομάδα προ προγραμματισμένης επισκληρίδιας ή καισαρικής τομής. Σε γυναίκες με θρομβοφιλία, δεν διακόπτεται η αντιπηκτική αγωγή πριν συμπληρωθεί τουλάχιστον διάστημα 6 εβδομάδων από τον τοκετό.
- Επισκληρίδια αναλγησία για τον τοκετό συνιστάται, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη.

Αντιμετώπιση δερματικών ελκών

- Χρειάζεται έλεγχος για αγγειακούς επιβαρυντικούς παράγοντες (στένωση αρτηριών, φλεβική ανεπάρκεια, μικροαγγειοπάθεια), διαταραχές αιμόστασης-πήξης (έλλειψη αντιθρομβίνης III, κλπ), συνυπάρχουσα κολλαγόνωση, κλπ.
- Επιβάλλεται σωστή περιποίηση εξ αρχής. Πλύση με αποστειρωμένο water for injection, καλός καθαρισμός από τα ράκη ιστών, αντισηψία με Betadine, κάλυψη με αποστειρωμένο επιδεσμικό υλικό.
- Επί άλγους, εκροής πυώδους υγρού, δυσχερούς ίασης: καλλιέργεια, αντιβιογράμμα
- Τοπική χρήση κορτικοειδούς
- όχι χρήση αυξητικού παράγοντα, όχι συνεδρίες υπερβαρικού οξυγόνου

ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ Ι
(Οργάνωση εταιρεία DEMO)
ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ: ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΤΟΥ ΖΗΤΗΜΑΤΟΣ
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ
ΣΙΔΗΡΟΥ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ
ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟΥ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

- Πρόληψη και ανατροπή καρδιολογικών επιπλοκών στη θαλασσαιμία: Νεότερα δεδομένα
B. Βερδούκας
- Ο ρόλος των διαφόρων χηλικών παραγόντων στην αύξηση του προσδοκίμου επιβίωσης στη θαλασσαιμία
A. Κουράκλη
- Η επίδραση της εντατικής θεραπείας αποσιδήρωσης στο μεταβολισμό της γλυκόζης και τους ενδοκρινείς αδένες
K. Φαρμάκη, N. Αγγελόπουλος
- Συμπεράσματα
B. Βερδούκας

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΑΤΡΟΠΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Βασίλης Βερδούκας

Αιματολόγος - Παιδίατρος, ΟΑΜ, M.B., B.S., FRACP, LL.B.

Η μαγνητική τομογραφία επιτρέπει την ακριβή αξιολόγηση της ποσότητας σιδήρου στο μυοκάρδιο και στο ήπαρ. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα άτομα με $T2^*$ καρδιάς $<10\text{msec}$ έχουν μεγάλη πιθανότητα να αποκτήσουν καρδιακή ανεπάρκεια στα επόμενα 2 έτη. Άτομα με $T2^*$ 10-20 msec διατρέχουν ενδιάμεσο κίνδυνο ενώ άτομα με $T2^* > 20\text{msec}$ σχεδόν καθόλου. Οι δείκτες που χρησιμοποιούσαμε στο παρελθόν ως αντιπροσωπευτικοί για το κίνδυνο καρδιακής βλάβης (φερριτίνη, συμμόρφωση, συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ) δεν προβλέπουν τα αποθέματα σιδήρου στη καρδιά και το κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες της δράσης της δεφερασιρόξης (ICL670) στην απομάκρυνση του σιδήρου από την καρδιά. Όλες οι ενδείξεις από τις πιο σύγχρονες προοπτικές μελέτες για την απομάκρυνση σιδήρου από την καρδιά και την καρδιακή λειτουργία, οδηγούν στο ότι η δεφεριπρόνη είναι καρδιοπροστατευτική ενώ τα άτομα που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία με δεφεριπρόνη και δεφεροξαμίνη έχουν σημαντική απόδοση στην απομάκρυνση του σιδήρου από το μυοκάρδιο και στην βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΧΗΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟΥ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

A. Κουράκλη

Αιματολόγος - Επιμελήτρια Α' Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Πατρών

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της Μεσογειακής Αναιμίας στηρίζεται στις τακτικές μεταγγίσεις αίματος και στην συστηματική αποσιδήρωση. Μέχρι τη δεκαετία του '60 που ούτε μεταγγίσεις γίνονταν και φυσικά δεν υπήρχε η έννοια της αποσιδήρωσης, η επιβίωση των ασθενών με μεσογειακή αναιμία περιοριζόταν ουσιαστικά στη πρώτη δεκαετία της ζωής τους. Από το 1960, που άρχισαν να γίνονται μεταγγίσεις, ουσιαστικά υπήρξε μία παράταση της ζωής των ασθενών, αφού οι μεταγγίσεις βοηθούν μεν αλλά η συσσώρευση σιδήρου που προξενούν ουσιαστικά δημιουργεί άλλα σοβαρά προβλήματα με κυριότερη επιπλοκή τις καρδιοπάθειες. Από τη δεκαετία του '70 και περισσότερο στη δεκαετία του '80, τα δεδομένα αλλάζουν ριζικά όσον αφορά την επιβίωση στην μεσογειακή αναιμία, αφού πλέον γίνονται τακτικές μεταγγίσεις και παράλληλα εμφανίζεται και συστηματικοποιείται η χρήση της δεσφεριοξαμίνης για την αποσιδήρωση των ασθενών.

Μελέτες που προέρχονται από την Ιταλία, έδειξαν ότι η εμφάνιση της δεσφεριοξαμίνης άλλαξε ουσιαστικά το σκηνικό της επιβίωσης των ασθενών με μεσογειακή αναιμία και μάλιστα η υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία σχετίστηκε με υψηλά ποσοστά επιβίωσης. Εντούτοις, οι καρδιακές επιπλοκές, το μεγάλο πρόβλημα στη μεσογειακή αναιμία, παρέμεινε και μάλιστα αποτελούσε το 70% των αιτιών θανάτου στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, όπως φαίνεται από μελέτες που έγιναν στην Ιταλία και στην Ελλάδα. Την δεκαετία του '90 περίπου το 50% των ασθενών με μεσογειακή αναιμία δεν θα έφταναν στην ηλικία των 35 ετών λόγω καρδιολογικών επιπλοκών.

Το 1999, εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση ένας νέος παράγοντας αποσιδήρωσης, η δεφεριπρόνη, που μάλιστα χορηγείται από το στόμα με τη μορφή χαπιού. Από το 1992, αλλά ουσιαστικά μετά τα πρώτα χρόνια έγκρισης της κυκλοφορίας της νέας ουσίας, φάνηκε ότι η δεφεριπρόνη δύναται να έχει καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες. Αναδρομικές μελέτες που έγιναν στην Αγγλία και στην Ιταλία έδειξαν αρχικά, ότι ασθενείς που ακολουθούσαν τη συγκεκριμένη θεραπεία αποσιδήρωσης, εμφάνιζαν μικρότερη υπερφόρτωση σιδήρου στην καρδιά (εξέταση MRI) καθώς και καλύτερη καρδιακή λειτουργία σε σχέση με αντίστοιχα δεδομένα ασθενών που ακολουθούσαν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεσφεριοξαμίνη. Ανάλογα ήταν τα δεδομένα και σε ασθενείς που ακολουθούσαν συνδυαστική θεραπεία αποσιδήρωσης δηλαδή χρησιμοποιούσαν ταυτόχρονα δεφεριπρόνη και δεσφεριοξαμίνη. Το 2006, μία προοπτική συγκριτική μελέτη που έγινε στην Ελλάδα και στην Ιταλία έδειξε ότι η δεφεριπρόνη έχει ανώτερες καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες σε σχέση με τη δεσφεριοξαμίνη. Τα ευρήματα της εργασίας αυτής ερμηνεύουν ουσιαστικά τα ευρήματα μιας άλλης πολύ σημαντικής μελέτης που έγινε στην επιβίωση των ασθενών με μεσογειακή αναιμία από την Ιταλία. Στη συγκεκριμένη μελέτη, συγκρίθηκε η επιβίωση μίας ομάδας ασθενών που λάμβανε δεσφεριοξαμίνη και μίας ομάδας ασθενών που λάμβανε δεφεριπρόνη. Στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν δεσφεριοξαμίνη εμφανίστηκαν 52 καρδιακές επιπλοκές που οδήγησαν σε 15 θανάτους ενώ στην ομάδα της δεφεριπρόνης δεν υπήρξε καμία καρδιακή επιπλοκή και κανένας θάνατος. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα που ανακοινώθηκαν και από την Ελλάδα. Στην Κύπρο, η συνδυαστική θεραπεία αποσιδήρωσης που εφαρμόστηκε σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών μετά το 2001, ουσιαστικά μηδένισε τον αριθμό των θανάτων που οφείλονται σε καρδιακές επιπλοκές. Όλα τα υπάρχοντα στοιχεία συνηγορούν στο ότι πλέον η αντιμετώπιση των επιπλοκών της Μεσογειακής αναιμίας είναι σαφώς καλύτερη σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια. Νέες εξετάσεις, όπως το MRI, μπορεί να εντοπίζει πλέον τη συσσώρευση του σιδήρου στο μυοκάρδιο αναιμάκτα ακόμα και σε προκλινικό στάδιο. Η εξατομικευση της θεραπείας αποσιδήρωσης, μέσα από τις δυνατότητες μονοθεραπείας ή/και συνδυαστικής θεραπείας, προσαρμοσμένη στις εκάστοτε ιδιαιτερότητες είτε της σιδήρωσης είτε της προσωπικότητας του ασθενούς, μπορούν πλέον να βοηθήσουν αλλά και να αλλάξουν τόσο την ποιότητα ζωής όσο και το προσδόκιμο επιβίωσης.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΑΔΕΝΕΣ

Καλλισθένη Φαρμάκη

*Αιματολόγος - Διευθύντρια Στ. Αιμοδοσίας,
Α' Νομαρχιακό Γ.Ν. Κορίνθου*

Νίκος Αγγελόπουλος

Ενδοκρινολόγος, Καβάλα

Η **Καθυστέρηση της ήβης και ο υπογοναδισμός** ήταν συνήθη ενδοκρινολογικά προβλήματα στη β-ΟΜΑ, στις μέρες μας όμως ο όρος «διαταραχές της γοναδικής λειτουργίας» είναι μάλλον πιο δόκιμος. Ως κύριο αίτιο θεωρείται και εδώ η αιμοσιδήρωση της υπόφυσης, αλλά διαταραχές τόσο στον υποθάλαμο, όσο και στις γονάδες (όρχεις-ωοθήκες) έχουν αποδειχθεί. Ο βαθμός αιμοσιδήρωσης θεωρείται διεθνώς ως σαφής επιβαρυντικός παράγοντας για το γοναδικό status στη β-ΟΜΑ. Έχει αποδειχθεί (με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας) ότι ακόμα και ελαφριά αιμοσιδήρωση της υπόφυσης μπορεί να προκαλέσει σημαντική δυσλειτουργία στα γοναδοτρόφα κύτταρα, ίσως εν μέρει σχετιζόμενη με την εκλεκτική έκφραση υποδοχέων τρανσφερρίνης στα κύτταρα αυτά. Μελέτες καταδεικνύουν ποσοστό υπογοναδισμού στο 22.9% των ανδρών και στο 12.2% των γυναικών με μέση τιμή φερριτίνης $1787 \pm 988 \mu\text{g/l}$, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς υπογοναδισμό. Καθυστερημένη εμμηναρχή καταγράφηκε στο 32.8 % των γυναικών, (και σε αυτή την ομάδα η φερριτίνη ήταν σαφώς μεγαλύτερη συγκριτικά με τις γυναίκες με φυσιολογική εμμηναρχή). Όσες ασθενείς συνέχιζαν να έχουν σταθερή έμμηνο ρύση, είχαν ακόμα μικρότερα επίπεδα φερριτίνης σε σχέση με τις ασθενείς με β'παθή αμηνόρροια ή αραιομηνόρροια. Μετά το 1979 ο αριθμός των γυναικών που εμφανίζει έμμηνο ρύση έχει αυξηθεί αξιοσημείωτα, με παράλληλη όμως αύξηση και του πληθυσμού που παρουσιάζει δευτεροπαθή αμηνόρροια. Υπάρχουν αναφορές αυτόματης σύλληψης σε ασθενείς με ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Αν και οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές επίτευξης ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με β-ΟΜΑ αφορούν μικρή σειρά ασθενών, η χορήγηση και των δύο γοναδοτροφινών θεωρείται απαραίτητη και αποτελεί τον «χρυσό κανόνα». Υπάρχουν πρώιμα στοιχεία που δείχνουν ότι σε ορισμένους ασθενείς η γρήγορη και εντατικοποιημένη αποσιδήρωση μπορούν να αναστείλουν ή και να διορθώσουν τον υπογοναδισμό. Σε ποιο βαθμό αλλά και σε ποια στάδια της νόσου παραμένει ακόμα ένα σημαντικό και αναπάντητο ερώτημα.

Ο **υποπαραθυρεοειδισμός** (ΥΠ) θεωρείται μια όχι και τόσο συχνή συνέπεια της υπερφόρτωσης σιδήρου που συναντάτε στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία. Πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να καθορίσει την συχνότητα εμφάνισης υποπαραθυρεοειδισμού σε έναν μεγάλο αριθμό β-μεσογειακών ασθενών και την πιθανή συσχέτιση της νόσου με την παρουσία άλλων ενδοκρινοπαθειών οφειλόμενων στην υπερφόρτωση σιδήρου (243 ασθενείς) Κατέδειξε ΥΠ στο 13.5% των ασθενών (33 άτομα, 17 άνδρες και 16 γυναίκες). Είναι αξιοσημείωτο ότι τα επίπεδα φερριτίνης στους ασθενείς με ΥΠ δε διέφεραν από αυτά στους υπόλοιπους ασθενείς. Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση εντατικοποιημένης αποσιδήρωσης στον ΥΠ. Πάντως, τα νέα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η εμφάνιση υποπαραθυρεοειδισμού δεν είναι σπάνια στους θαλασσαιμικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι τα επίπεδα συγκέντρωσης της φερριτίνης δεν βοηθούν στην πρόβλεψη της εμφάνισης του ΥΠ, η λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων πρέπει να εξετάζεται περιοδικά, ιδιαίτερα όταν συν-εμφανίζονται και άλλες επιπλοκές της νόσου.

Ο **υποθυρεοειδισμός**, από εναπόθεση σιδήρου στον θυρεοειδή αδένα δεν είναι πολύ συχνότερος από ότι στο γενικό πληθυσμό και συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς με κληρονομική ευαισθησία (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα). Η εξέλιξη της νόσου είναι μάλλον βραδεία και δεν υπάρχουν δεδομένα για το αν εμφανίζεται συχνότερα σε κακώς αποσιδηρωμένους ασθενείς. Παρόλα αυτά, υπάρχουν περιπτώσεις που η εντατική αποσιδήρωση σε ασθενείς με μικρής έκτασης νόσο (κυρίως υποκλινικό υποθυρεοει-

δισμό) φαίνεται να δρα ευεργετικά και να συμβάλλει στη διατήρηση ικανοποιητικών επιπέδων θυρεοειδικής λειτουργίας σε άτομα που χορηγούταν πρωτίτερα συμπλήρωμα θυροξίνης.

Η οστεοπόρωση (πιο δόκιμος όρος **οστική νόσος**) αντιπροσωπεύει μια σημαντική αιτία συν-νοσηρότητας στους ασθενείς με θαλασσαιμία. Η αιτιολογία της είναι πολυπαράγοντική, και συνίσταται σε μια κατάσταση ανισορροπίας του οστικού μεταβολισμού, με συνεχή απορρόφηση και ανάπλαση των οστών. Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι δύο νέες κιτοκίνες, η οστεοπροτεγερίνη (OPG) και το RANKL, εμπλέκονται στην παθογένεση των διάφορων τύπων οστεοπόρωσης και πιθανώς να παίζουν σημαντικό ρόλο και στην παθογένεση της οστικής νόσου στο θαλασσαιμικό πληθυσμό. Μελέτες έχουν αποδείξει τη σπουδαιότητα τόσο των ενδογενών όσο και των εξωγενών φυλετικών στεροειδών (οιστρογόνα /τεστοστερόνη) στα οστά των ασθενών, ενώ είναι σαφές ότι όσο καλλίτερη είναι η αποσιδήρωση τόσο καλλίτερη και η οστική πυκνότητα των ασθενών. Δυστυχώς, και στην οστεοπόρωση, λείπουν καλά δομημένες μελέτες που να αποδεικνύουν την ευεργετική δράση της εντατικής αποσιδήρωσης.