



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΣΕΥΠ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΓΑΒΡΙΗΛ ΜΑΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΔΡ. Μ. ΚΙΤΡΟΥ

ΠΑΤΡΑ 2013

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
-----------------------	---

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΙΜΑ

1.1 Μυελός των οστών.....	10
1.2 Αίμα.....	12
1.2.1 Συστατικά του αίματος.....	12
1.2.2 Λειτουργίες του αίματος.....	12
1.2.3 Οι λειτουργίες των πρωτεϊνών του πλάσματος	13
1.3 Ερυθρά αιμοσφαίρια	13
1.4 Λευκά αιμοσφαίρια.....	14
1.5 Τα αιμοπετάλια και οι λειτουργίες του.....	15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

2.1 Αιμοσφαιρίνες δομή και τύποι.....	18
2.2 Γονίδια των αιμοσφαιρίων.....	21
2.3 Υποκινητές.....	24
2.4 Αλλουλουχίες που βρίσκονται καταρροϊκά του γονιδίου.....	24
2.5 Πολυμορφισμοί DNA στα γονίδια των σφαιρινών.....	25
2.6 Παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης.....	25

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΝΑΙΜΙΕΣ

3.1 Ιστορική ανάδρομη μεσογειακής αναιμίας.....	29
3.2 Αναιμία.....	30
3.3 Οι φυσιολογικές τιμές βασικών στοιχείων του αίματος.....	31

3.4 Ταξινόμηση αναιμιών.....	31
3.5 Αιμοσφαιρινοπάθειες διαταραχές της δομής της αιμοσφαιρίνης...32	
3.5.1 Ασταθείς αιμοσφαιρίνες.....	33
3.5.2 Μεθαιμοσφαιρίνη.....	33
3.5.3. Ερυθροκύτταρωση.....	34
3.5.4 Δρεπανοκύτταρικές διαταραχές.....	35
3.5.5 Ελλείψεις.....	38
3.5.6 Διπλασιασμοί.....	39
3.6 Διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης-θαλασσαιμία.....	40
3.6.1β Μεσογειακή αναιμία (β-θαλασσαιμία).....	41
3.6.1α Μεταλλάξεις που οδηγούν σε β-θαλασσαιμία.....	45
3.6.1β Μεταλλάξεις μεταγραφής ή υποκινητών.....	45
3.6.1γ Μεταλλάξεις διάσπασης του RNA.....	45
3.6.1δ Ανερμηνεύσιμες και πλαισιοτροποποιητικές μεταλλάξεις.....	45
3.6.1ε Μεταλλάξεις επεξεργασίας RNA.....	48
3.6.1ζ Ελλείψεις.....	49
3.6.2α α-θαλασσαιμία ελλείψεις.....	49
3.6.2 β Τύποι α-θαλασσαιμίας που δεν οφείλονται σε ελλείψεις.....	51.
3.6.3 δ-μεσογειακή αναιμία.....	52

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

4.1 Θεραπεία.....	54
4.2 Μεταγγίσεις αίματος.....	57
4.2.1 Ενδείξεις για μετάγγιση.....	57
4.2.2 Ποσότητα αίματος που πρέπει να χορηγηθεί.....	59
4.2.3 Χορήγηση του αίματος.....	61
4.2. 4 Επιπλοκές.....	61
4.2.4α Ισοευαισθητοποίηση.....	61
4.2.4β Πυρετικές και αλλεργικές αντιδράσεις.....	62
4.2.4 Λοιμώξεις μεταδιδόμενα με τις μεταγγίσεις.....	62
4.2.4α Ηπατίτιδα Β.....	62
4.2.4β Ηπατίτιδα C.....	63
4.2.4γ Άλλες λοιμώξεις.....	65
4.2.5 Νεοκύτταρα.....	65
4.3 Σπληνεκτομή.....	66
4.4 Αποσιδήρωση.....	67
4.4.1 Δεσφερριοξαμίνη.....	69
4.4.1 α Φαρμακολογικά – κλινικά δεδομένα.....	69
4.4.1β Παρενέργειες δεσφερριοξαμίνης.....	71
4.4.1 γ Υπερβολή στη χρήση δεσφερριοξαμίνης.....	71
4.4.2 Σιδηροδεσμευτικά φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος. Δεφεριπρόνη.....	72
4.4.2α Φαρμακολογικά δεδομένα.....	72.
4.4.2 β Απόδοση.....	73

4.4.2 γ Παρενέργειες.....	74
4.5 Καρδιολογικές επιπλοκές.....	74
4.6 Ενδοκρινικές διαταραχές.....	75
4.6.1 Καθυστερηση ανάπτυξης -υπογοναδισμός	76
4.6.2 Υποθυρεοειδισμός.....	77
4.6.3 Υποπαραθυρεοειδισμός.....	77
4.6.4 Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης.....	78
4.6.5 Οστεοπόρωση.....	78
4.7 Αλλά προβλήματα.....	79
4.7.1 Διατροφή-συμπληρώματα.....	79
4.7.2 Χολολιθίαση.....	79
4.7.3 Έλκη κνημών.....	80
4.7.4 Υπερουριχαιμία.....	80
4.7.5 Τάση για θρομβώσεις.....	80
4.7.6 Εξωμυελικές εστίες ερυθροποιητικού ιστού.....	81
4.7.7 Οστεαλγίες-αρθραλγίες.....	81
4.8 Μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΜΜΟ).....	81
4.9 Ψυχοσωματικά προβλήματα. ένταξη στην κοινωνία.....	82

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣ

5.1 Εκτίμηση της κατάστασης του αρρώστου.....	85
5.1.1 Ιστορικό υγείας.....	85
5.1.2 Φυσική εκτίμηση.....	85
5.1.3 Διαγνωστικές εξετάσεις.....	85
5.2 Προβλήματα του αρρώστου.....	86
5.3 Σκοποί της φροντίδας.....	86
5.3.1 Άμεσοι.....	86
5.3.2 Μακροπρόθεσμοι.....	87
5.4 Παρέμβαση.....	87
5.4.1 Ενημέρωση αρρώστου και γονιών.....	87
5.4.2 Τροποποίηση δραστηριοτήτων ανάλογα με τον βαθμό αναιμίας.....	88
5.4.3 Ενθάρρυνση για δημιουργία θετικού σωματικού ειδώλου με παρότρυνση δραστηριοτήτων κατάλληλων για ανάπτυξη.....	89
5.4.4 Παραπομπή γονιών και άρρωστων στα κατάλληλα κέντρα για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη.....	89
5.5 Αξιολόγηση.....	89
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ.....	90
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	94

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θαλασσαιμία αποτελεί μία ποσοτική βλάβη και συγκεκριμένα στη μειωμένη σύνθεση των σφαιρινών που αποτελούν την αιμοσφαιρίνη. Εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου Θάλασσας. Στην παρούσα εργασία γίνεται μια προσπάθεια παρουσίασης της Μεσογειακής αναιμίας. Συγκεκριμένα, στο πρώτο κεφάλαιο δίνονται κάποια εισαγωγικά στοιχεία για το αίμα. Ακολουθεί η περιγραφή της δομής της αιμοσφαιρίνης, των γονιδίων της και το πρότυπο αναπτυξιακής έκφρασης τους. Επιπροσθέτως παρουσιάζονται οι γενετικές μεταλλάξεις στις οποίες οφείλονται κληρονομικές αναιμίες με εκτενή αναφορά στις μεσογειακές αναιμίες. Όπως θα αντιληφθεί ο αναγνώστης η μεσογειακή αναιμία είναι μια αρκετά ετερογενείς νόσος. Ο τρόπος κληρονομήσεως της είναι αυτοσωμικός υπολειπόμενος. Το χαρακτηριστικότερο γνώρισμα της νόσου είναι η αναιμία. Στα δύο τελευταία κεφάλαια γίνεται περιγραφή της θεραπευτικής αγωγής που ακολουθείται σε ομόζυγα άτομα για β μεσογειακή αναιμία και της νοσηλευτικής παρέμβασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα τα οποία έχουν το στίγμα της θαλασσαιμίας δεν χρειάζεται να παίρνουν φάρμακα ούτε να ακολουθήσουν κάποια ειδική αγωγή. Αντιθέτως οι ομοζυγώτες υπόκεινται σε συνεχείς μεταγγίσεις αίματος από νεαρή ηλικία (ψυχοσωματική επώδυνη παρέμβαση) και είναι απαραίτητη η συνεχής απομάκρυνση σιδήρου από τον οργανισμό τους.

ABSTRACT

Thalassemia is a hereditary disease that infects the quantity of hemoglobin synthesis. In the Mediterranean this disease can be found in great proportion among the population. In this study, firstly, we describe the tissue of blood for instance we refer which cell blood includes and their functions. We also mention the structure of hemoglobin, its genes and the age dependent gene expression. Furthermore we describe which gene mutation is responsible for certain anemias and we focus in mutations which is responsible for Thalassemia. This hereditary disease is caused by a recessive allele but not a single mutation can cause this disease, for instance it has been reported deletions, duplication of single bases but also deletions of entire gene. Although the clinical symptoms is always the same: «acute anemia». At the last chapters we describe the treatment which is proposed for the homozygotes patients and who can a nurse contribute. We have to mention that heterozygotes do not have the need of any medication. In contrast homozygotes have also regularly to be subject to blood transfusion. This treatment not only influence their physical but also and their mental health.

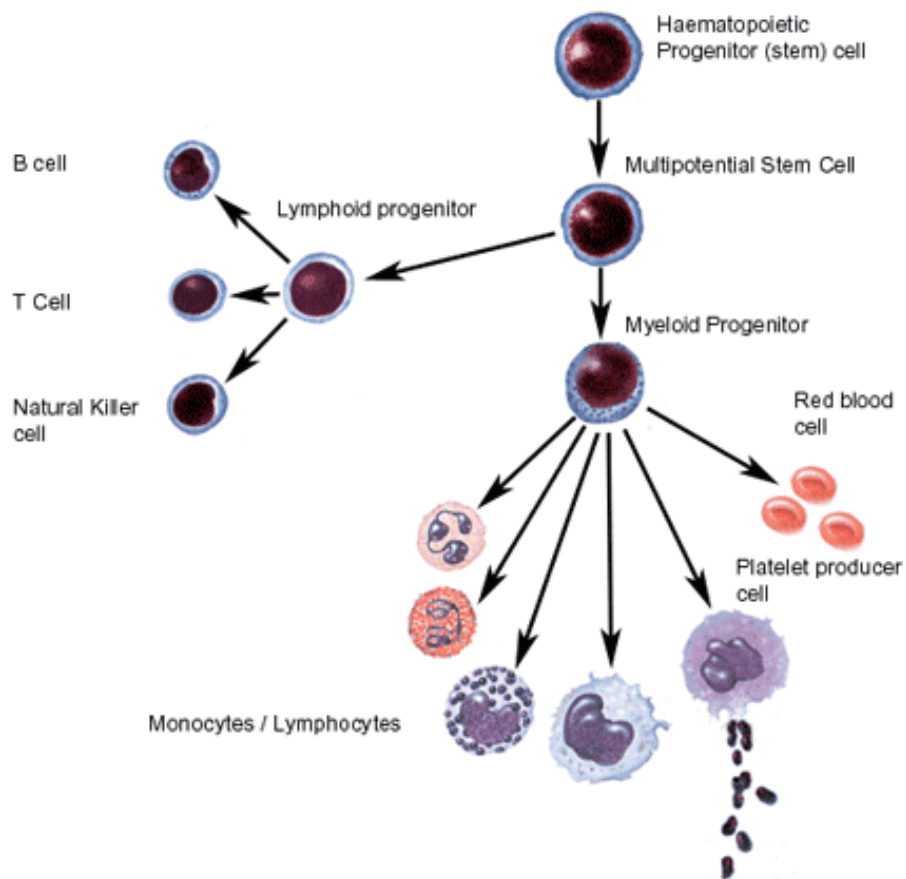
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΙΜΑ



1.1 ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

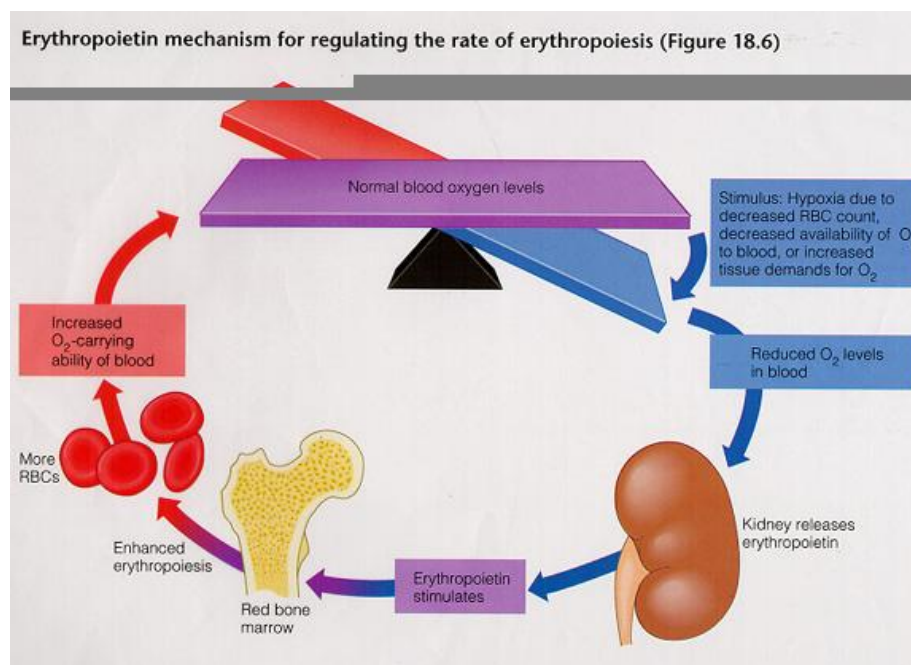
Ο τόπος παραγωγής των κυττάρων του αίματος είναι ο μυελός των οστών. Πρόκειται για ένα χώρο στο εσωτερικό των οστών, όπου αρχέγονα και αδιαφοροποίητα (ανώριμα θα λέγαμε) κύτταρα βρίσκουν το κατάλληλο μικροπεριβάλλον και με την επενέργεια διαφόρων ουσιών εξελίσσονται σε ώριμα κύτταρα που εξέρχονται στο αίμα (η διεργασία που είναι γνωστή ως ερυθροποίηση). Τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού συνήθως τα ονομάζουμε βλάστες.^[1]



Εικόνα 1: Παρουσίαση του προγονικού αιμοποιητικού βλαστοκυττάρου το οποίο μέσα από διαδικασίες πολλαπλασιασμού και κυτταρικής διαφοροποίησης οδηγεί στον σχηματισμό των διαφορετικών τύπων κυττάρων του αίματος.

Ο μυελός των οστών, όταν δουλεύει φυσιολογικά, παράγει με ταχύ ρυθμό αιμοκύτταρα και των τριών ειδών (σειρών) αντικαθιστώντας τις όποιες απώλειες. Με αυτόν τον τρόπο καταφέρνει να διατηρεί σταθερό και μέσα σε αυστηρά καθορισμένα πλαίσια τον αριθμό των αιμοπεταλίων, των λευκών και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης έχει την ιδιότητα να αυξομειώνει την παραγωγή του ανάλογα με τη <<ζήτηση>> του οργανισμού σε αιμοκύτταρα.

Προφανώς, κάποια σήματα πρέπει να δέχεται ο μυελός των οστών, ώστε να ανταποκρίνεται στις ανάγκες των ιστών. Πράγματι, διαρκώς ανακαλύπτονται τέτοιες ουσίες που παίζουν το ρόλο του <<ταχυδρόμου>> για τη μεταφορά του μηνύματος αύξησης ή μείωσης της παραγωγής των αντίστοιχων κυττάρων. Οι νεφροί παράγουν το μεγαλύτερο μέρος του παράγοντα που διεγείρει την παραγωγή ερυθροποιητίνης. Η ερυθροποιητίνη παράγεται από το ήπαρ και διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επιπλέον για την ερυθροποίηση χρειάζεται σίδηρο, βιταμίνες B₁₂ C και E, φυλλικό οξύ και αμινοξέα.^[1]



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση διέγερσης παραγωγής κυττάρων του αίματος κάτω από την δράση της ερυθροποιητίνης και την συγκέντρωση του οξυγόνου. Όπως βλέπουμε η συγκέντρωση του οξυγόνου διεγείρει ή αναστέλλει την παραγωγή ερυθροποιητίνης.

1.2 ΑΙΜΑ

Το αίμα είναι ένας ρευστός ιστός που με την βοήθεια της καρδιάς και ενός πολύπλοκου δικτύου αιμοφόρων αγγείων κυκλοφορεί σε όλες τις περιοχές του σώματος. Είναι ίσως, το πιο βασικό στοιχείο του ανθρώπινου οργανισμού γιατί έχει τη μοναδική ιδιότητα να διεισδύει ακόμα και στα πιο απομακρυσμένα κύτταρα και να τροφοδοτεί με τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για τις βιοχημικές τους αντιδράσεις.^[2]

1.2.1 ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η συνολική ποσότητα αίματος που κυκλοφορεί στα αγγεία είναι περίπου 4-5 λίτρα. Το αίμα αποτελείται από υγρό στοιχείο που ονομάζεται πλάσμα και από έμμορφα στοιχεία (κύτταρα ή τμήματα κυτταρών).

1. το πλάσμα περιέχει: πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες, ηλεκτρολύτες, ορμόνες, αντισώματα, παράγοντες πήξης και εκατοντάδες άλλα χημικά μακρομόρια, προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού.
2. τα έμμορφα στοιχεία (αιμοκύτταρα) περιλαμβάνουν: τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μονοκύτταρα.
3. οι πρωτεΐνες του πλάσματος είναι η λευκωματίνη, οι σφαιρίνες και το ινωδογόνο.^[2]

1.2.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

1. Μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών σε όλα τα κύτταρα του σώματος
2. Απομάκρυνση των προϊόντων του μεταβολισμού που σε αντίθετη περίπτωση θα προκαλούσαν βλάβη στον οργανισμό.
3. Μεταφορά ορμονών.

4. Άμυνα του οργανισμού στις λοιμώξεις, μέσω του συστήματος των λευκών αιμοσφαιρίων αλλά και πολλών ουσιών του πλάσματος και των αγγείων που εμπλέκονται στην όλη διαδικασία.
5. Αιμόσταση και πήξη δηλαδή δημιουργία θρόμβου για τη διακοπή μιας αιμορραγίας.
6. Διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας σε όλα τα διαμερίσματα του σώματος.^[3]

1.2.3 ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

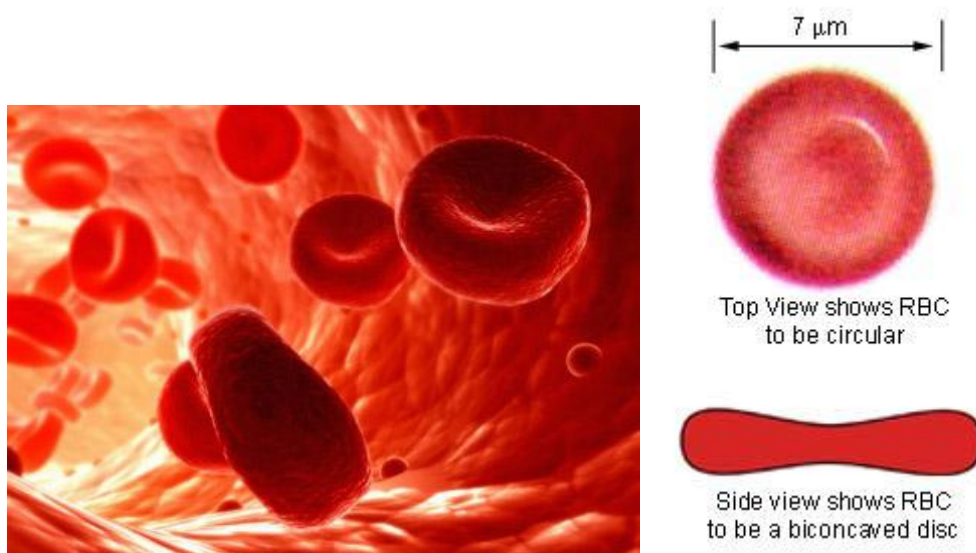
1. Η λευκωματίνη αυξάνει την ωσμωτική πίεση στις μεμβράνες των τριχοειδών, εμποδίζοντας τη διαρροή υγρών στους διάμεσους ιστούς.
2. Οι άλφα και οι βήτα σφαιρίνες συνδέονται με φάρμακα και λιπίδια και τα μεταφέρουν σε όλο τον οργανισμό οι γ-σφαιρίνες λειτουργούν ως αντισώματα.
3. Το ινωδογόνο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό θρόμβου.

1.3 ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα είναι τα πιο πολυάριθμα κύτταρα του αίματος. Το σχήμα του κυττάρου είναι χαρακτηριστικό και αναγνωρίζεται από την αμφίκυκλο δισκοειδή μορφή του. Τα ώριμα ερυθροκύτταρα είναι αρκετά ιδιάζοντα καθώς δεν φέρουν πυρήνα και υποκυτταρικά μεμβρανώδη οργανίδια. Ο χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι περίπου 120 ημέρες. Τα παλιά ερυθροκύτταρα καταστρέφονται στο σπλήνα και το ήπαρ.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν αιμοσφαιρίνη, η οποία μεταφέρει οξυγόνο προς τα κύτταρα και ένα μέρος του CO_2 από τα κύτταρα. Η ομάδα του αίματος κληρονομείται και καθορίζεται από αντιγόνα στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων.

Η μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή της τιμής της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε μείωση του οξυγόνου που μπορεί να μεταφερθεί στα κύτταρα.^[3]



Εικόνα 3: Απεικόνιση ερυθροκυττάρων όπου φαίνεται το χαρακτηριστικό αμφίκυκλο δισκοειδές σχήμα τους

1.4 ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον μικροβιακών παραγόντων και διαχωρίζονται σε κοκκιοκύτταρα και ακοκκιοκύτταρα ανάλογα με το αν περιέχουν ή όχι κοκκία στο κυτταρόπλασμα τους. Έχουν την ιδιότητα να <<μεταναστεύουν>> στους ιστούς και μεταφέρονται με το αίμα όπου χρειάζονται.

Τα κοκκιοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια με κοκκία) διακρίνονται σε ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα και παράγονται στον ερυθρό μυελό των οστών. Τα ουδετερόφιλα αποτελούν το 50%-70% των λευκών αιμοσφαιρίων. Κύρια λειτουργία τους είναι η καταστροφή βακτηρίων με φαγοκυττάρωση. Οι λιμώξεις διεγείρουν την παραγωγή ουδετεροφίλων και οδηγούν σε αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, δηλαδή σε λευκοκυττάρωση.

Τα ηωσινόφιλα αντιπροσωπεύουν το 1%-5% των λευκών αιμοσφαιρίων και βοηθούν στην αδρανοποίηση των ξένων πρωτεϊνών. Ο αριθμός τους αυξάνει σε αλλεργικές αντιδράσεις και σε παρασιτικές λοιμώξεις. Η τελευταία κατηγορία των λευκοκυττάρων τα βασεόφιλα αποτελούν 1% των λευκών αιμοσφαιρίων. Απελευθερώνουν ισταμίνη σε απάντηση προς αλλεργιογόνα και βοηθούν στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβου σε μικρά αιμοφόρα αγγεία.

Τα ακοκκιοκύτταρα περιλαμβάνουν τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα όπως και τα υπόλοιπα κύτταρα του αίματος παράγονται στον ερυθρό μυελό των οστών αλλά και τα λεμφικό ιστό.

Τα λεμφοκύτταρα αποτελούν το 25% των λευκών αιμοσφαιρίων και διακρίνονται σε Β και Τ λεμφοκύτταρα. Τα Β λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα. Ορισμένα Τ λεμφοκύτταρα είναι κύτταρα φονείς και βοηθούν τα Β-λεμφοκύτταρα στην καταστροφή ξένων πρωτεϊνών.

Τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα όταν βρίσκονται στους ιστούς και εμφανίζουν δραστηριότητα φαγοκύτταροσης, καταπολεμώντας λοιμώξεις και απαλλάσσοντας τον οργανισμό από ξένες ουσίες.^[4]

1.5 ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥΣ

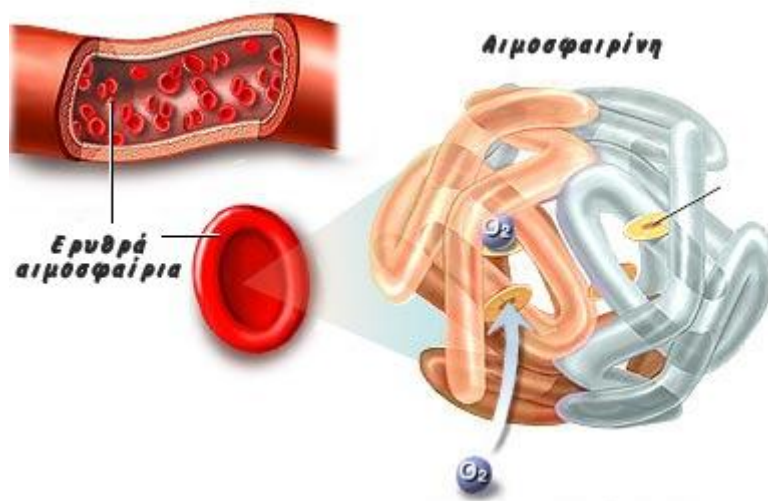
Τα αιμοπετάλια ονομάζονται και θρομβοκύτταρα. Αποτελούν θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων τα οποία παράγονται στο μυελό των οστών. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί πολύ μπορεί να εμφανιστούν αυτόματες αιμορραγίες στο δέρμα, τους νεφρούς, τον εγκέφαλο ή άλλα όργανα.

Παρέχουν την πρώτη γραμμή άμυνας, μετά από τον αγγειόσπασμο, καθώς σχηματίζουν θρόμβο σε περίπτωση καταστροφής του αγγειακού τοιχώματος. Στον σχηματισμό του θρόμβου βοηθάει και η ινική που προέρχεται από το ινωδογόνο, μια πρωτεΐνη του πλάσματος η οποία προσκολλάται σε συσσωρευμένα αιμοπετάλια

Επιπλέον τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στη διατήρηση της αιμόστασης με μια σύνθετη διεργασία η οποία εξισορροπεί παραγωγή θρομβωτικών και ινωδολυτικών παραγόντων.^[1]

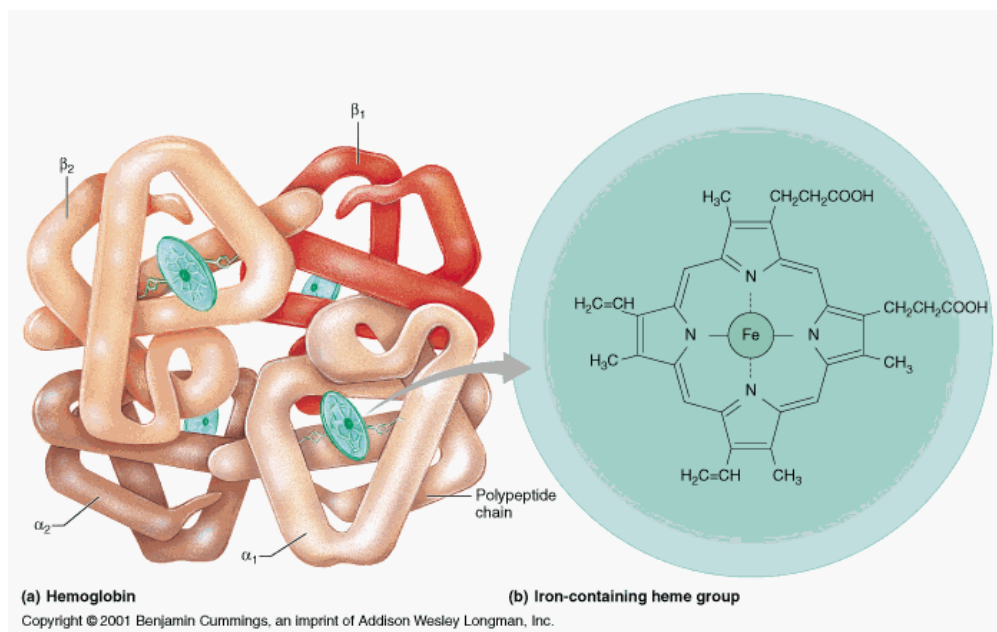
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ



2.1 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ

Η αιμοσφαιρίνη του ανθρώπου αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, τις σφαιρίνες. Ο γενικός τύπος του μορίου της αιμοσφαιρίνης είναι $\chi_2\gamma_2$. Αυτό σημαίνει ότι, από τις τέσσερις αλυσίδες της σφαιρίνης, οι δύο είναι ίδιες και καθεμία υπάρχει εις διπλούν. Οι περισσότερες ανθρώπινες αιμοσφαιρίνες έχουν πανομοιότυπες χ αλυσίδες ενώ οι γ αλυσίδες διαφέρουν μεταξύ τους. Κάθε αλυσίδα σφαιρίνης έχει μια ομάδα αίμης.



Εικόνα 4: Η HbA αποτελείται από την α και β αλυσίδα. Επιπλέον στα δεξιά απεικονίζεται το μόριο την αίμης από είναι η θέση πρόσδεσης του οξυγόνου.

Οι τέσσερις σφαιρινικές αλυσίδες με τις αντίστοιχες ομάδες αίμης αποτελούν το ενεργό μόριο αιμοσφαιρίνης, που μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς. Μια σφαιρινική αλυσίδα αποτελείται από περισσότερα από 140 αμινοξέα. Η κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την παιδική ηλικία, καθώς και στα ενήλικα, άτομα είναι η HbA. Ο τύπος της είναι $\alpha_2\beta_2$. Η α αλυσίδα έχει 141 αμινοξέα ενώ η β έχει 146. Μεταξύ τους οι α και β αλυσίδα εμφανίζουν πολλές αμινοξικές διαφορές.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής εμφανίζονται άλλοι τύποι αιμοσφαιρινών στον άνθρωπο, οι οποίες έχουν διαφορετική

ηλεκτροφορητική κινητικότητα από την HbF. Αυτή αποτελεί τετραμερές δύο α σφαιρινικών αλυσίδων και δύο παρόμοιων με τις β αλυσίδων, που ονομάζονται αλυσίδες γ δηλαδή $\alpha_2\gamma_2$. Ίχνη της HbF, 0,5%, βρίσκονται και στο αίμα ενήλικων ατόμων.

Ανάλυση των αιμοσφαιρινών εμβρύων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης αποκάλυψε την παρουσία και άλλων τύπων αιμοσφαιρινών. Αυτές είναι οι Hb Gower 1 και 2 και η Hb Portland. Οι αιμοσφαιρίνες αυτές, οι οποίες εμφανίζονται σταδιακά κατά την ανάπτυξη και εξαφανίζονται μετά τον τρίτο μήνα της εμβρυϊκής ζωής αποτελούν τετραμερή διαφόρων σφαιρινικών αλυσίδων, όπως $\zeta_2\varepsilon_2$ για την Hb Gower 1 $\alpha_2\varepsilon_2$ για την Hb Gower 2 και $\zeta_2\gamma_2$ για την Hb Portland. Οι ζ αλυσίδες εμφανίζουν ομολογία στην πρωτοταγή τους διάταξη με τις α, ενώ οι ε με τις β.

Πίνακας 1: Οι αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου σε διάφορα στάδια της ζωής του

Στάδιο	Αιμοσφαιρίνη	Δομή
Εμβρυονικό	Gower1	$\zeta_2\varepsilon_2$
	Gower2	$\alpha_2\varepsilon_2$
	Portland	$\zeta_2\gamma_2$
Εμβρυικό	F	$\alpha_2^G\gamma_2$
Ενήλικο	A	$\alpha_2\beta_2$
	A ₂	$\alpha_2\delta_2$
	F	$\alpha_2\gamma_2$

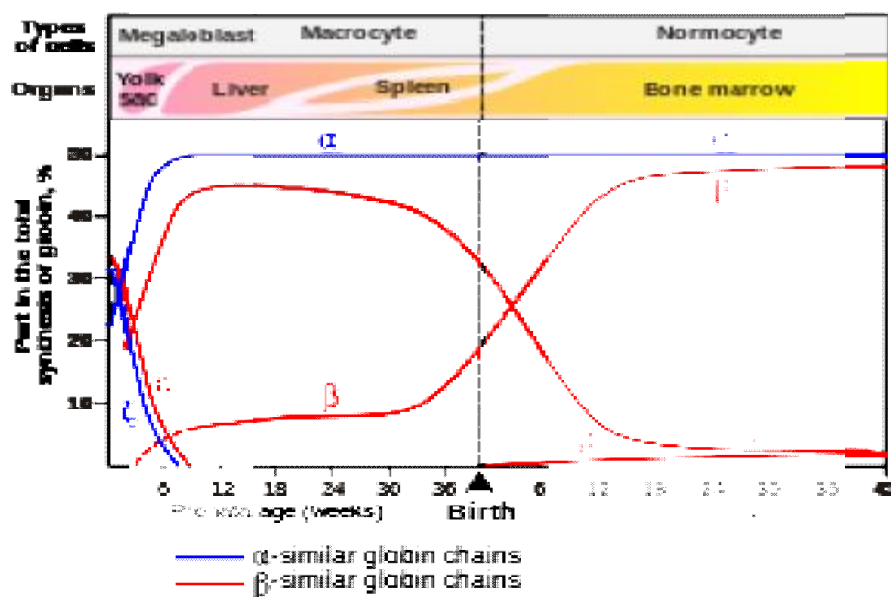
Η ζ σφαιρινική αλυσίδα εκφράζεται στα αρχικά στάδια της εμβρυϊκής ζωής η αλυσίδα α εκφράζει σε όλη τη διάρκεια της ανάπτυξης. Επίσης, η ε αλυσίδα υπάρχει μόνο μέχρι την 8η-10 εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής ενώ η γ υφίσταται σε όλη την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Υπάρχουν δύο τύποι γ αλυσίδων, αυτές που έχουν αλανίνη στη θέση 136 (^Aγ) του μορίου και εκείνες που έχουν γλυκίνη στην αντίστοιχη θέση (^Gγ). Υπάρχει επίσης ένας τρίτος τύπος γ αλυσίδας, ο οποίος στη θέση 75 έχει θρεονίνη αντί της φυσιολογικής ισολευκίνης. Η συχνότητα

εμφάνιση του τελευταίου τύπου αιμοσφαιρίνης κυμαίνεται μεταξύ 10%-15% και δεν φαίνεται να σχετίζεται με κάποια διαταραχή.

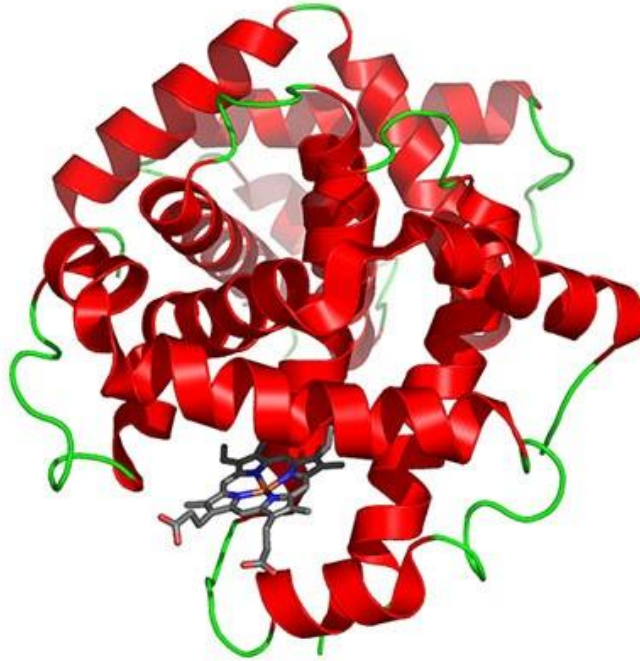
Η β σφαιρινική αλυσίδα εμφανίζεται από την 6^η-8^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η σταδιακή έκφραση των διαφόρων σφαιρινικών αλυσίδων κατά την ανάπτυξη.

Στις πρώτες εβδομάδες της ζωής, και συγκεκριμένα από την τρίτη έως την όγδοη εβδομάδα της κύησης, η σύνθεση των αιμοσφαιρινών επιτελείτε στον αμνιακό σάκο. Περίπου την πέμπτη εβδομάδα, σταδιακά, τον κύριο αιμοποιητικό ρόλο αναλαμβάνει το ήπαρ και τη δευτερευόντως ο σπλήνας. Λίγο πριν από τη γέννηση παρατηρείτε πάλι μια αλλαγή και ο μυελός των οστών, ο κύριος αιμοποιητικός ιστός της ενήλικης ζωής, αναλαμβάνει την παραγωγή αιμοσφαιρινών.



Εικόνα 5: Σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζεται η σύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των αιμοσφαιρίνων του ανθρώπου από την εμβρυακή ζωή μέχρι την ενήλικη. Στο επάνω τμήμα διακρίνονται οι ιστοί που είναι υπεύθυνοι για την σύνθεσή τους στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης.

Από την άποψη της στερεομορφίας, όλες οι φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου έχουν την ίδια δομή στο χώρο, που είναι καθοριστική προκειμένου να εξυπηρετεί τη μεταφορά του οξυγόνου. Η δομή αυτή συγκεκριμένα αποτελείται από εκτεταμένα τμήματα α-έλικας.



Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση της τριτοτεγούς δομής της σφαιρίνης .Εμφανή είναι τα τμήματα που σχηματίζουν α-έλικα τα οποία διακόπτονται από πρωτεϊνικά τμήματα ακανόνιστης διάταξης.

Όλες οι σφαιρινικές αλυσίδες των διαφόρων αιμοσφαιρινών έχουν την ίδια εξελικτική προέλευση και προέρχονται η μία από την άλλη με γενετικό διπλασιασμό.

2.2 ΓΟΝΙΔΙΑ ΤΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Η αμινοξική αλληλουχία καθεμιάς σφαιρινικής αλυσίδας κωδικοποιείται από ένα γονίδιο σφαιρίνης. Ένας φυσιολογικός άνθρωπος, επομένως, έχει τουλάχιστον από β, γ, δ, ε, και ζ γονίδιο στην απλοειδή κατάσταση. Μόνο το γονίδιο δύο για την α αλυσίδα υπάρχει

σε δύο πανομοιότυπα αντίγραφα (α_1 και α_2). Παρά την ομοιότητα που παρουσιάζουν τα δύο α γονίδια μεταξύ τους, έχει διαπιστωθεί ότι η παραγωγή m RNA από α_2 γονίδιο είναι μεγαλύτερη από την παραγωγή του α_1 γονιδίου όλη την διάρκεια τόσο της εμβρυϊκής όσο και της ενήλικης ζωής, με αναλογία 60/40 περίπου, αναλογία που εκφράζεται και στον ρυθμό παραγωγής της α αλυσίδας.

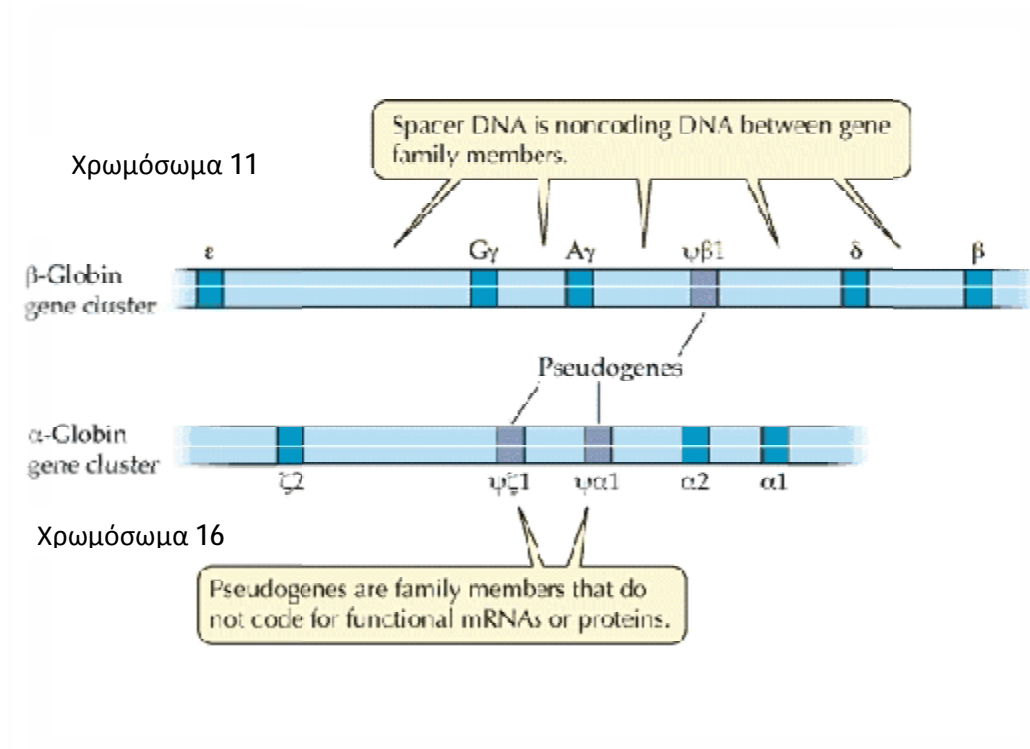
Υπάρχουν δύο γ γονίδια που διαφέρουν στο κωδικόνιο που καθορίζει την θέση 136 ($^A\gamma$ και $^G\gamma$). Μερικά όμως $^A\gamma$ γονίδια εμφανίζουν ένα ποικιλόμορφο κωδικόνιο που καθορίζει τη θρεονίνη αντί της ισολευκίνης στη θέση 75 ($^{Th}\gamma$). Όλα τα γονίδια των αιμοσφαιρινών έχουν αναλυθεί διεξοδικά και έχει αποκαλυφθεί η δομή τους.

Τα ανθρώπινα γονίδια της αιμοσφαιρίνης βρίσκονται σαν δύο χωριστά συμπλέγματα συγγενών πολυγονιδιακών οικογενειών σε ένα συχνά απαντώμενο τρόπο οργάνωσης των γονιδίων στα θηλαστικά.

Το σύμπλεγμα των α γονιδίων βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 16 σε τμήμα DNA μεγέθους 26kb. Η οικογένεια β , γ , δ βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 11 κατά μήκος μιας περιοχής 60kb. Οι γενετικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την συγχρονισμένη λειτουργία των γονιδίων στα δύο διαφορετικά χρωμοσώματα έτσι ώστε να επιτρέπουν ίση παραγωγή α και μη α -αλυσίδων παραμένουν άγνωστοι. Τα δομικά γονίδια του συμπλέγματος α (από το 5' άκρο προς το 3' άκρο) περιλαμβάνουν το εμβρυονικό ζ γονίδιο, το ψευδογονίδιο ζ , ένα ψευδογονίδιο α και τα δύο ίδια γονιδίων α . Παρομοίως, η σειρά των γονιδίων του β συμπλέγματος περιλαμβάνει το εμβρυονικό ϵ γονίδιο, τα δύο εμβρυϊκά γ γονίδια ($^A\gamma$ και $^G\gamma$), το β ψευδογονίδιο και τα δ και β γονίδια.

Τα ψευδογονίδια είναι αλληλουχίες DNA που παρομοιάζουν με εκείνες των φυσιολογικών ομολόγων τους. Εντούτοις διάφορες μεταλλακτικές διεργασίες έχουν αδρανοποιήσει τη μεταγραφή, έτσι ώστε να μην υπάρχει λειτουργική έκφραση. Τα ψευδογονίδια αποτελούν προϊόντα διπλασιασμού που εμφανίστηκαν κατά την εξέλιξη και δεν χρειάστηκαν για τη φυσιολογική λειτουργία. Το δ γονίδιο της αιμοσφαιρίνης HbA₂, του οποίου το προϊόν αποτελεί μόνο 2%-3% της ολικής αιμοσφαιρίνης

μπορεί να θεωρηθεί ως ένα γονίδιο που βρίσκεται στη διαδικασία μετατροπής του σε ψευδογονίδιο.



Εικόνα 7: Τα ανθρώπινα γονίδια της αιμοσφαιρίνης βρίσκονται σαν δύο χωριστά συμπλέγματα συγγενών πολυγονιδιακών οικογενειών σε δύο ξεχωριστά χρωμοσώματα. Αξιοσημείωτο είναι να λεχθεί ότι η σειρά εντόπισης τους στο χρωμόσωμα αντικατοπτρίζει και την σειρά έκφρασης–μεταγραφικής ενεργοποίησης κατά την ανάπτυξη του ανθρώπου.

Όλα τα γονίδια έχουν δομικές και λειτουργικές ομοιότητες. Τρία εξώνια κωδικοποιούν τη μοναδική αμινοξική αλληλουχία κάθε γονιδίου σφαιρίνης. Μεταξύ των εξωνίων 1-2 και 2-3 υπάρχουν εσώνια που ονομάζονται **IVS-1** και **IVS-2** αντίστοιχα.

Τα εσώνια μεταγράφονται παράλληλα με τα εξώνια, έτσι ώστε τα αρχικά αντίγραφα των γονιδίων αντανακλούν τόσο κωδικοποιών όσο και μη κωδικοποιούσες αλληλούχιες του αντίστοιχου γονιδίου. Τα

εσώνια απομακρύνονται κατά τη διαδικασία επεξεργασίας του πρωτογενούς RNA, σχηματίζοντας λειτουργικό mRNA που κατευθύνει την παραγωγή αιμοσφαιρινών στα ριβοσώματα. Τα δύο εσώνια των διαφόρων γονιδίων στο σύμπλεγμα γ- δ- β είναι πανομοιότυπα, αλλά διαφέρουν από εκείνα του α συμπλέγματος που είναι μικρότερα.

Όλα τα εσώνια αρχίζουν με το δινουκλειοτίδιο GT και τελειώνουν με το AG. Αυτά τα δινουκλεοτίδια είναι μέρος των συναινετικών αλληλουχιών στα σημεία ματίσματος (θέση δότη και δέκτη).^[13]

2.3 ΥΠΟΚΙΝΗΤΕΣ

Τρεις διαφορετικές, αλλά παρόμοιες, αλληλουχίες που βρίσκονται αναρροϊκά (5' άκρο) κάθε γονιδίου, φαίνεται να περιλαμβάνονται στη ρύθμιση της μεταγραφής και ονομάζονται υποκινητές. Η πλησιέστερη προς το γονίδιο αλληλουχία είναι το κουτί (ρυθμιστικό στοιχείο) TATA ή ATA που απέχει 30bp από το σημείο έναρξης. Αυτή η αλληλουχία, που είναι μια συντηρητική πλούσια σε αδενίνες και θυμίνες, χρησιμεύει σαν περιοχή υποκινητού που καθορίζει το ακριβές σημείο έναρξης της μεταγραφής. Μια άλλη αλληλουχία CAAT απέχει περίπου 80bp από το σημείο έναρξης και είναι ένα σημείο αναγνώρισης της RNA πολυμεράσης. Τέλος, μια τρίτη αλληλουχία βρίσκεται σε απόσταση 80-100bp και έχει τη χαρακτηριστική αλληλουχία CACCC.

2.4 ΑΛΛΟΥΛΟΥΧΙΕΣ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΚΑΤΑΡΡΟΪΚΑ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ

Το σημείο λήξης της μεταγραφής απέχει 1000bp περίπου από το εξώνιο 3 του β γονιδίου. Η πολύ συντηρητική αλληλουχία AAUAAA δίνει το σήμα για την ενδονουκλεολυτική θραύση του RNA που ακολουθείται από την προσθήκη μιας poly A ουράς 220 καταλοίπων. Τα poly A νουκλεοτίδια είναι απαραίτητα για να σταθεροποιήσουν το mRNA που μεταφέρει τη γενική πληροφορία από τα γονίδια του πυρήνα στα ριβοσώματα, όπου συμβαίνει η σύνθεση της σφαιρίνης.

2.5 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ DNA ΣΤΑ ΓΟΝΙΓΙΑ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Η χαρτογράφηση των γονιδίων με περιοριστικές ενδονουκλεάσες οδήγησε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στην αλληλουχία του DNA μεταξύ διαφόρων ατόμων. Οι ποικιλομορφίες στο σύμπλεγμα του γονιδίου β δημιουργούνται από αντικαταστάσεις ενός νουκλεοτιδίου και συμβολίζονται με (+) όταν υπάρχουν και (-) όταν δεν βρίσκονται στη συγκεκριμένη θέση. Μεταξύ των δεκαεπτά πολυμορφικών περιοχών στο σύμπλεγμα β, οι δώδεκα βρίσκονται εκτός εσωνίων και εξωνίων, οι τρεις σε εσώνια, μια σε ένα ψευδογονίδιο και μία στην κωδικοποιούσα περιοχή του β γονιδίου. Οι πολυμορφικές αυτές θέσεις έχουν αρχαία προέλευση, δεδομένου ότι έχουν βρεθεί σε όλες τις ανθρώπινες φυλές.

Στο σύμπλεγμα του γονιδίου α υπάρχουν δύο πολυμορφισμοί DNA που δείχνουν έναν άλλο συχνό τύπο παραλλαγών τις υπερμεταβλητές περιοχές. Αυτές αποτελούνται από διάφορους αριθμούς τυχαία επαναλαμβανόμενων τμημάτων DNA (36 νουκλεοτιδίων, στη συγκεκριμένη περίπτωση).^[13]

2.6 ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Μεγάλη ποικιλομορφία αιμοσφαιρίνων έχει προσδιοριστεί στον άνθρωπό και οι πιο πολλές είναι παραλάγες της αιμοσφαιρίνης HbA. Κάποιες μορφές προκαλούν σοβαρά κλινικά συμπτώματα ενώ άλλες έχουν ήπιες συνέπειες για τα άτομα που τις φέρουν. Οι πιο πολλές ποικιλομορφίες των αιμοσφαιρίνων αποτελούν αμινοξικές υποκαταστάσεις και αφορούν αντικατάσταση ενός αμινοξέος στην πολυπεπτιδική αλυσίδα της σφαιρίνης. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί σχεδόν 600 τέτοιες υποκαταστάσεις. Ανακαλύφθηκαν αρχικά από τις επιπτώσεις στην ηλεκτροφορητική συμπεριφορά (κινητικότητα σε ηλεκτρικό πεδίο) των αιμοσφαιρίνων. Αμινοξικές υποκαταστάσεις που δεν προκαλούν αλλαγές στο ηλεκτροφορητικό πρότυπο διαπιστώνονται μόνο εφόσον επηρεάζουν τη λειτουργικότητα της αιμοσφαιρίνης και προκαλούν κλινικά συμπτώματα. Οι πιο πολλές μεταλλαγές της αιμοσφαιρίνης που αφορούν αμινοξικές

υποκαταστάσεις δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητα της του μορίου της αιμοσφαιρίνης αλλά μόνο την ηλεκτροφορητική του κινητικότητα.

Γενικά, αμινοξικές αντικαταστάσεις της εξωτερικής επιφάνειας των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης προκαλούν λιγότερες διαταραχές της λειτουργικότητας από εκείνες που αντικαθιστούν αμινοξέα του εσωτερικού της αλυσίδας ή αμινοξέα που βρίσκονται κοντά στην περιοχή πρόσδεσης της αίμης. Αντικαταστάσεις που επηρεάζουν τις κανονικές στροφές της έλικας της αλυσίδας, συνήθως προκαλούν αστάθεια στο μόριο της αιμοσφαιρίνης, ενώ εκείνες που επηρεάζουν την ένωση των υπομονάδων σχετίζονται με ανωμαλίες στη συγγένεια με το οξυγόνο.

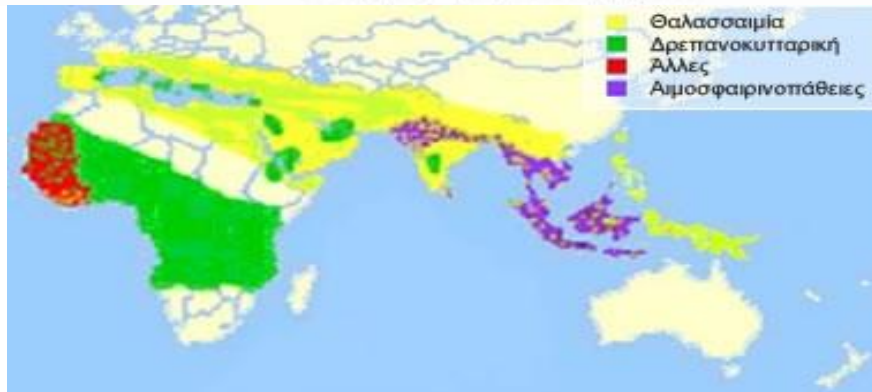
Οι κληρονομικές ασθένειες διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες

1. Δομικές ποικιλομορφίες ή αιμοσφαιρινοπάθειες. Αφορούν αλλαγές της δομής της αιμοσφαιρίνης, χωρίς να επηρεάζεται ο ρυθμός σύνθεσης τους.
2. Μεσογειακές αναιμίες ή θαλασσαιμίες. Αφορούν αλλαγές στο ρυθμό σύνθεσης και συγκεκριμένα μειωμένη σύνθεση μίας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων.

Η κατανομή των κληρονομικών αναιμιών έχει την τάση να ακολουθεί την κατανομή της ελονοσίας. Ο κύκλος μετάδοσης της ελονοσίας περιλαμβάνει τον ξενιστή (άνθρωπος), το παράσιτο (είδη *Plasmodium*) και τα κουνούπια-φορείς (είδη *Anopheles*). Έχει προταθεί, στηριζόμενοι στην δαρβινική θεωρία της φυσικής επιλογής, ότι το αυξημένο ποσοστό κληρονομικών αναιμιών σε τροπικές-υποτροπικές περιοχές οφείλεται στο ότι ετεροζυγότες για κάποια κληρονομική αναιμία δεν πέθαιναν μετά από την μόλυνση από πλασμώδιο σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα. Έτσι η φυσική επιλογή ευνοεί την επιβίωση του ετεροζυγότη.^[9]



Εικόνα 1. κατηγοριοποίηση των χωρών με βάση το επίπεδο ελέγχου του νοσήματος / παγκόσμια κατανομή της νόσου [7]



Εικόνα 8: Η κατανομή των κληρονομικών αναιμιών(κάτω σχήμα) έχει την τάση να ακολουθεί την κατανομή της ελονοσίας(σχήμα πάνω).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΑΙΜΙΕΣ



3.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Για πρώτη φορά περιγράφηκαν το 1925 τα πρώτα περιστατικά μεσογειακής αναιμίας , νόσος που μετά έμεινε γνωστή σαν νόσος COOLEY. Παρότι η ασθένεια αυτή συναντάται συχνά γύρω από την Μεσόγειο θάλασσα και η Μέση Ανατολή, πριν το 1925 που έγινε η πρώτη περιγραφή δεν έγινε καμία περιγραφή χαρακτηριστική αυτής της ασθένειας. Παρόλο αυτά σύμφωνα με τον Καμιναπέρος ο νόσος είναι γνωστή από τα αρχαία χρόνια αφού πιθανόν ο Ιπποκράτης περιέγραφε μια νόσο πιθανόν σαν τη θαλασσαιμία.

Πριν το 1925 οι αιμοσφαιρινοπάθειες περιέχονταν σε ένα γενικό όρο "παιδική ψευδολευχαιμική αναιμία" που έχει περιγραφή από τον VON JAKSCH το 1889. Το έτος 1925 ο COOLES και ο LEE κάνουν τις πρώτες παρατηρήσεις για την θαλασσαιμία και την ορίζουν σαν "νηπιακή αναιμία" με ηπατοσπληνομεγαλία και αυξημένη αντίσταση των αιμοσφαιρίων .Αργότερα το 1927 οι COOLEY-LEE και WITE ονομάζουν τη νόσο "παιδική αναιμία" με σπληνομεγαλία και αλλοιώσεις στα οστά. Το 1936 εισήχθη για πρώτη φορά από τον WILIPPE και BRADFORD ο ορός θαλασσαιμία, ο οποίος προέρχεται από το θάλασσα και αίμα.

Το 1944 ο VOLETINE και ο NEBL εισάγουν τις πρώτες σημειώσεις για την κληρονομικότητα στην εργασία τους "Αιματολογική και γενετική μελέτη της κληρονομικότητας της θαλασσαιμίας" ενώ από τον VECCITIO την ίδια χρονία ΗΒ αλκάλινο-άντοχο ανάλογο με την ΗΒF. Το 1955 ο KUNKEL προσδιορίζει την ΗΒΑ και ο ITANO το 1957 κάνει την υπόθεση για ανωμαλία στην σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Με βάση τον ITANO οι INRAN και STRETTON. Το 1959 δίνουν δυο κυρίως είδη θαλασσαιμίας : την α-θαλασσαιμία που προκύπτει από την μείωση στην σύνθεση της αλυσίδας-α και β-θαλασσαιμία που προκύπτει από την μείωση στην αλυσίδα-β.

Τα πρώτα περιστατικά με α- θαλασσαιμία ετεροζυγώτη και το ρόλο της σπληνεκτομής στη θεραπεία της θαλασσαιμίας αναφέρονται το 1960 .Ενώ το 1962 αναφέρονται τα πρώτα περιστατικά της α-θαλασσαιμίας σε ομοζυγώτη. Την ίδια χρονία Φέσσας και

Σταμογιαννόπουλος περιγράφουν τα πρώτα περιστατικά της δ-θαλασσαιμίας και την HB LEPORE PYLOS.

Το 1964 οι WASI –NOKORN και LUING-DUNRONG περιγράφουν την θαλασσαιμία α1 και α2 και για πρώτη φορά προτείνονται οι μεταγγίσεις για τη διατήρηση του επίπεδου της HB στα 9,50/10.

Την επόμενη χρόνια οι BRAN GAT και BAN GLIO αποδεικνύουν ότι με μια ομόζυγη κατάσταση της θαλασσαιμίας F δεν συντίθεται ούτε αλυσίδες-β ούτε αλυσίδες-δ. Η Β α των ατόμων αποτελείται από ΗΒF.

Τέλος το 1973 ο Φέσσας αποδεικνύει ότι τα κυτταροπλασματικά έγκλειστα που οδηγούν στην καταστροφή του αιμοπεταλίου οφείλονται σε τήξη των αλυσίδων-α που υπάρχουν σε πλεόνασμα.

3.2 ANAIMIA

Αναιμία, ονομάζουμε την ελάττωση του αριθμού και της συνολικής μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Από τον ορισμό αυτό προκύπτει ότι στην αναιμία έχουν ελάττωση του συνολικού ποσού της αιμοσφαιρίνης (Hb) που περιέχεται στο αίμα, άρα μείωση της ικανότητας μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς.

Η αναιμία εργαστηριακά εκφράζεται με πτώση του αιματοκρίτη (Ht) και της αιμοσφαιρίνης (Hb) και συνοδεύεται κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Τα συμπτώματα της αναιμίας προκύπτουν από τη μειωμένη οξυγόνωση των ιστών και αφορούν διάφορα συστήματα:

1. Γενικά συμπτώματα: εύκολη κόπωση, αδυναμία, υπνηλία
2. Δέρμα: είναι ωχρο, ατροφικό, ψυχρό και παρουσιάζει τριχόπτωση
3. Καρδία: ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές. Σε βαριά αναιμία παρουσιάζεται δύσπνοια, στηθάγχη και λιποθυμιά .
4. Νευρικό Σύστημα: ζάλη, ίλιγγος, ευερεθιστότητα, διαταραχές της συμπεριφοράς και της μάθησης.
5. Πεπτικό: ανορεξία, δυσπεψία και ναυτία.

Να σημειωθεί ότι η μικρού βαθμού αναιμία συχνά είναι ασυμπτωματική και ανακαλύπτεται με τυχαίο έλεγχο.

Η αναιμία (ιδιαίτερα η σοβαρή) πρέπει να διορθώνεται άμεσα, διότι η παραμονή της επιβαρύνει το καρδιαγγειακό σύστημα του πάσχοντα. Η καρδιά για να αντιμετωπίσει την ανεπαρκή μεταφορά οξυγόνου (O₂) στους ιστούς, δουλεύει συχνότερα και εντονότερα, ενώ όταν η αναιμία γίνει βαρύτερη, η ανεπάρκεια οξυγόνου επιβαρύνει και το ίδιο το μυοκάρδιο (που όχι μόνο υπερφορτίζεται αλλά του παρέχεται και λιγότερο οξυγόνο), με αποτέλεσμα την εκδήλωση στηθάγχης ή και καρδιακής ανεπάρκειας.^[1]

3.3 ΟΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΤΟΥ ΑΜΑΤΟΣ

1.Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων στους άνδρες 5-5.500.000/μl

στης γυναίκες 4,5-5.000.000/μl

2.Ολικό ποσό αιμοσφαιρίνης στους άνδρες 14-16gr/dl αίματος στης γυναίκες 12-14 gr/dl

3.Αιματοκρίτης (Ht) .Εκφράζει τον όγκο (%) των ερυθρών αιμοσφαιρίων ως προς το συνολικό όγκο του αίματος στους άνδρες 42-55% στης γυναίκες 37-47% ^[1]

3.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

Οι αναιμίες είναι πολλών ειδών. Η πιο αποδεκτή ταξινόμηση των αναιμιών είναι αυτή που γίνεται με βάση τις παθολογικές διεργασίες που οδηγούν στη δημιουργία τους

1.Αναιμίες από βλάβη ή καταστροφή του μυελού των οστών

- Απλαστική Αναιμία
- Μυελοφθισική Αναιμία

2.Αναιμίες από ανεπάρκεια ουσιών ερυθροποίησης

- Σιδηροπενική Αναιμία (έλλειψη Fe)
- Μεγαλοβλαστική (έλλειψη B12-φυλλικού οξέος)
- Σιδηροβλαστική (ανεπάρκεια αίμης)
- Αναιμία χρόνιων παθήσεων (νεφρική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμός, κίρρωση)

3.Αναιμία από αυξημένη καταστροφή των ερυθρών (αιμολυτικές αναιμίες)

4.Αναιμία από οξεία απώλεια αίματος (οξεία μεθαιμορραγική αναιμία)^[1]

3.5 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΔΟΜΗΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Αυτές προκαλούνται από μια ποικιλία μεταλλάξεων που δημιουργούνται σε ένα δεδομένο γονίδιο αιμοσφαιρίνης. Οι πιο κοινές περιπτώσεις είναι οι αμινοξικές αντικαταστάσεις που συμβαίνουν σε ένα μόνο αμινοξύ μιας σφαιρινικής αλυσίδας. Έχουν περιγραφεί περίπου 350 τέτοιες υποκαταστάσεις. Υποκαταστάσεις αυτού του τύπου προκαλούνται από την αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου σε μια τριπλέτα κωδικόνιου DNA, η οποία δημιουργεί μια μεταλλαγμένη τριπλέτα mRNA, η οποία καθορίζει ένα διαφορετικό αμινοξύ από το κανονικό όπως π.χ. GUA(βαλίνη)σε GAA (γλουταμινικόξύ).

Παρόλα αυτά κάποιες προκύπτουν από πιο πολύπλοκες διαδικασίες όπως είναι ο άνισος επιχιασμός στις περιοχές των γονιδίων που σχετίζονται με τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες των αιμοσφαιρινών.

Τέσσερις κύριες κατηγορίες αιμοσφαιρινοπαθειών έχουν περιγραφεί:

1. Αιμολυτικές αναιμίες, που οφείλονται σε ασταθείς αιμοσφαιρίνες.
2. Μεθαιμοσφαιριναιμίες, που οφείλονται στη γρήγορη οξείδωση της αιμοσφαιρίνης.

3. Ερυθροκυττάρωση, που οφείλεται σε ανώμαλη συγγένεια με το οξυγόνο.
4. Δρεπανοκυτταρικές διαταραχές, που οφείλονται σε βλάβες της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου από την παρουσία Hbs.^[14]

3.5.1 ΑΣΤΑΘΕΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Περισσότερες από εκατό ασταθείς αιμοσφαιρίνες έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα, οι περισσότερες των όποιων αφορούν την β αλυσίδα. Πολλές ασταθείς αιμοσφαιρίνες έχουν αμινοξικές αντικαταστάσεις ή ελλείψεις που επηρεάζουν τη θέση της αίμης σφαιρινικής αλυσίδας.

Η κλινική εικόνα ποικίλει από ήπια αστάθεια που δεν αναγνωρίζεται κλινικά ως σοβαρή αστάθεια που προκαλεί αιμόλυση. Η αστάθεια της αιμοσφαιρίνης προκαλείται από πρόωρη απομάκρυνση της αίμης από τη σφαιρινική αλυσίδα. Το μόριο που παραμένει καθιζάνει ως ίζημα στο κύτταρο, προκαλώντας καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και επομένως, αιμολυτική αναιμία. Τα ιζήματα αυτά ονομάζονται σωμάτια Heinz και απομακρύνονται από τον σπλήνα. Σε πολλές ασταθείς αιμοσφαιρίνες η σπληνεκτομή μπορεί να ελαττώσει τη σοβαρή αιμόλυση. Η διάγνωση των ασταθών αιμοσφαιρινών είναι δύσκολη, αν οι αμινοξικές αντικαταστάσεις δεν δημιουργούν αιμοσφαιρίνες με διαφορετική ηλεκτροφορητική κινητικότητα.

3.5.2 ΜΕΘΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (HbM)

Η μεθαιμοσφαιρίνη μπορεί να προκληθεί τόσο από μια επικρατή κληρονομούμενη ανωμαλία της σφαιρίνης όσο και από υπολειπόμενη κληρονομούμενη έλλειψη ενζύμων. Πέντε διαφορετικές μεταλλάξεις μπορεί να προκαλέσουν HbM. Μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλείται από την πιο γρήγορη οξείδωση του δισθενούς σιδήρου σε τρισθενή. Οι τέσσερις HbM προκαλούνται από την αντικατάσταση της ιστιδίνης, που βρίσκεται στη θέση που συγκρατείται η αίμη, από τυροσίνη που σταθεροποιεί το σίδηρο στην οξειδωμένη του μορφή. Η πέμπτη

μετάλλαξη Hb Milwaukee-1 δεν έχει πλήρως διερευνηθεί. Οι ασθενείς με HbM μετάλλαξη στην α αλυσίδα έχουν κυάνωση από τη γέννησή τους. Εκείνοι με HbM μετάλλαξη στη β αλυσίδα δεν αναπτύσσουν σοβαρή κυάνωση μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, οπότε και οι γ αλυσίδες αντικαθίστανται από β . Οι ασθενείς με HbM εμφανίζουν ήπια αιμόλυση.

Πίνακας 2: Μεθαιμοσφαιρίνες του ανθρώπου

HbM	Μοριακή βλάβη
α αλυσίδα	
M Boston	α ^{58His->Tyr}
M Iwate	α ^{87His->Tyr}
β αλυσίδα	
M Saskatoon	β ^{63His->Tyr}
M Hyde Park	β ^{92His->Tyr}
M Milwaukee 1	β ^{67Val->Glu}

3.5.3 ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Υπάρχουν περίπου 200 αιμοσφαιρίνες που εμφανίζουν αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο. Οι αμινοξικές αντικαταστάσεις επηρεάζουν την ένωση του $\alpha_1\beta_1$ στο τετραμερές σε έντεκα περιπτώσεις. Αυτό έχει συνέπεια τη μετακίνηση των υπομονάδων των σφαιρινών κατά την οξυγόνωση. Σταθεροποίηση της οξυγονωμένης μορφής ή αποσταθεροποίηση της αποξυγονωμένης από τη μετάλλαξη μπορεί να έχει αποτέλεσμα αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο. Οι περισσότερες από τις άλλες περιπτώσεις που εμφανίζουν αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο οφείλονται σε αντικαταστάσεις του καρβοξυτελικού άκρου της β -αλυσίδας. Η αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο ελαττώνει την παροχή οξυγόνου στους ιστούς, με αποτέλεσμα να προκαλείται ανοξία. Η ανοξία προκαλεί την απελευθέρωση της ορμόνης ερυθροποιητίνη, η οποία διεγείρει τα κύτταρα του μυελού των οστών και αυξάνει την παραγωγή ερυθροκυττάρων με αποτέλεσμα τη δημιουργία ερυθροκυττάρωσης (αυξημένο αριθμό ερυθροκυττάρων).

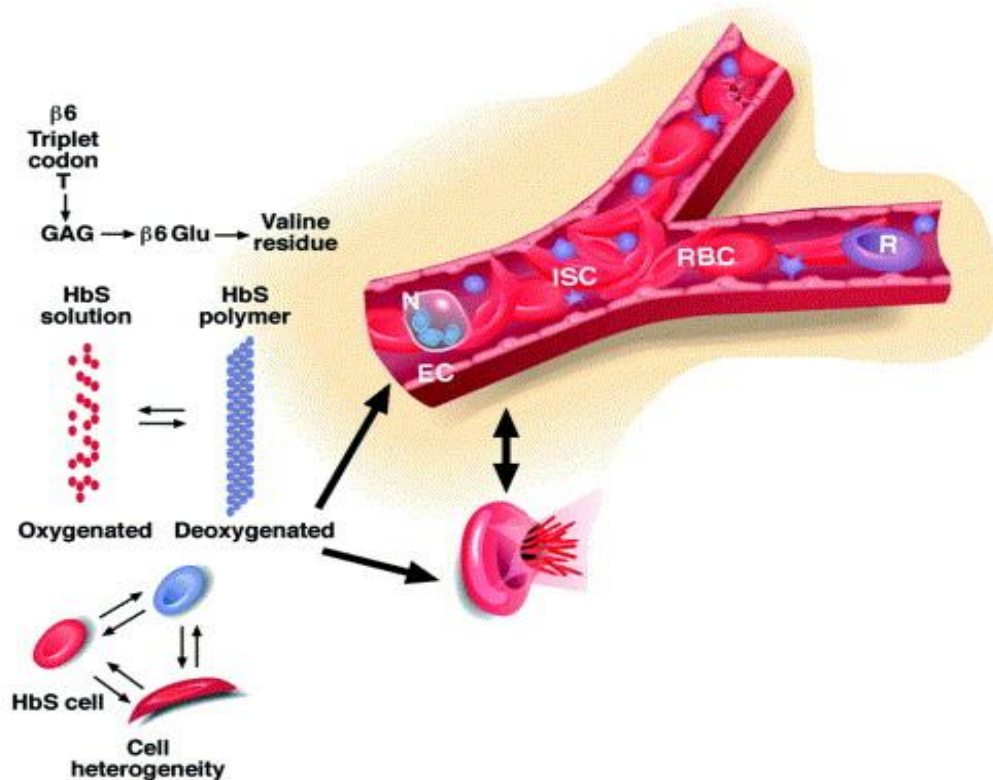
Αντίστοιχα, έχουν προσδιορισθεί μόνο τρεις αιμοσφαιρίνες με ελαττωμένη συγγένεια με το οξυγόνο. Η ελαττωμένη συγγένεια με την αιμοσφαιρίνη προκαλεί αυξημένη παροχή οξυγόνου στους ιστούς και επομένως χαμηλή παραγωγή ερυθροποιητίνης.^[4]

3.5.4 ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία (sickle cell anaemia) προκαλείται από την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στην 6^η θέση της β-αλυσίδας. Η μεταλλαγμένη αυτή αιμοσφαιρίνη ονομάζεται HbS. Αυτή η μετάλλαξη επηρεάζει τη διαλυτότητα και την κρυστάλλωση της αιμοσφαιρίνης σε κατάσταση ανοξίας, κάτι που δεν συμβαίνει σε άλλες αμινοξικές αντικαταστάσεις. Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν έλλειψη HbA και κληρονομούν το ανώμαλο γονίδιο και από τους δύο γονείς, που είναι φορείς της νόσου.

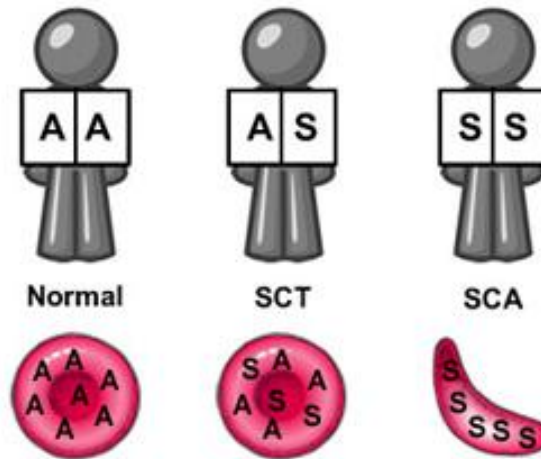
Μια άλλη μετάλλαξης στην 6^η θέση της β-αλυσίδας (GAG σε AAG) δημιουργεί την αιμοσφαιρίνη C, η οποία έχει λυσίνη στη θέση του γλουταμινικού. Άτομα με HbC δεν εμφανίζουν σοβαρή κλινική εικόνα, παρά μόνον ήπια αναιμία.

Η HbS των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία πολυμερίζεται σε ινίδια μεγάλου μοριακού βάρους που ενώνονται και σχηματίζουν δέσμες ινών, σε κατάσταση ανοξίας. Αυτοί οι ανώμαλοι κρύσταλλοι αιμοσφαιρίνης αλλάζουν τη μορφή της κυτταρικής μεμβράνης του ερυθροκύτταρου, που τελικά παίρνει το χαρακτηριστικό δρεπανόμορφο σχήμα. Μερικά από αυτά τα κύτταρα παραμένουν για πάντα δρεπανόμορφα και καταστρέφονται πρόωρα. Τα δρεπανοκύτταρα αυξάνουν το ιξώδες του αίματος και εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία στα τριχοειδή αγγεία. Η προκαλούμενη ανοξία οδηγεί σε μεγαλύτερο βαθμό δρεπάνωσης, καθώς και στη δημιουργία χαρακτηριστικών επεισοδίων θωρακικών και μυοσκελετικών πόνων. Ύστερα από αρκετά χρόνια, επέρχεται νέκρωση των οργάνων που δεν αιματώνονται καλά, όπως της καρδιάς, των πνευμόνων και των νεφρών. Ένα άλλο σοβαρό πρόβλημα είναι τα δημιουργούμενα αγγειακά επεισόδια του εγκεφάλου.



Εικόνα 9: Αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στην 6^η θέση της β -αλυσίδας στην Δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η μετάλλαξη επηρεάζει τη διαλυτότητα της αιμοσφαιρίνης σε κατάσταση ανοξίας. Τα ερυθροκύτταρα παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανόμορφο σχήμα τα οποία παρακωλύουν την κυκλοφορία σε μικρά αγγεία .

Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) που έχουν ένα φυσιολογικό HbB^A και ένα παθολογικό HbB^S γονίδιο έχουν 25%-40% HbS . Κλινικά, τα άτομα αυτά είναι φυσιολογικά. Τα ερυθροκύτταρα τους περιέχουν HbA και HbS , έχουν κανονική διάρκεια ζωής και δρεπάνωση συμβαίνει μόνο σε συνθήκες μεγάλης ανοξίας, όπως σε υψόμετρο 3.000 m και άνω.



Εικόνα 10: Απεικόνιση των τύπων αιμοσφαιρίνης που απαντώνται σε φυσιολογικά, ετερόζυγά και άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) έχουν ένα φυσιολογικό HbB^A και ένα παθολογικό HbB^S γονίδιο έχουν 25%-40% HbS.

Μερικές άλλες αιμοσφαιρίνες, όταν βρίσκονται στο ερυθροκύτταρα μαζί με την HbS ελαττώνουν το βαθμό δρεπάνωσης. Η HbF (α₂γ₂) συνυπάρχει με τη HbS στα ερυθροκύτταρα ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η HbF, εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, ελαττώνει την κρυστάλλωση της HbS έτσι ώστε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και μεγάλη ποσότητα HbF να εμφανίζουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Γενικά, υπάρχει αντίστροφη σχέση στην ποσότητα της HbF και στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, οποιοσδήποτε δε χειρισμός που θα μπορούσε να αυξήσει την παραγωγή HbF θα βελτίωνε την κλινική εικόνα της νόσου.^[4]

3.5.5 ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ

Έχουν βρεθεί ελλείψεις ολόκληρων γονιδίων αιμοσφαιρίνης. Ολόκληρη έλλειψη των α-γονιδίων προκαλεί α-θαλασσαιμία, ενώ έλλειψη των δ και β γονιδίων προκαλεί κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης ή δβ-θαλασσαιμία.

Η έλλειψη μιας τριπλέτας ή κωδικονίου θα οδηγήσει σε έλλειψη του αμινοξέος που κωδικοποιείται από αυτό. Μια έλλειψη τεσσάρων κωδικονίων ή δώδεκα νουκλεοτιδίων θα προκαλέσει έλλειψη τεσσάρων αμινοξέων. Έχουν ήδη βρεθεί ελλείψεις μέχρι και πέντε αμινοξέων. Μεγαλύτερες ελλείψεις δεν είναι συμβατές με το σχηματισμό βιώσιμου μορίου αιμοσφαιρίνης. Οι περισσότερες ελλείψεις είτε είναι ασταθείς, είτε έχουν αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο ή και δύο. Όλες οι ελλείψεις επηρεάζουν το β γονίδιο της αιμοσφαιρίνης. Δεν είναι ακόμη γνωστό γιατί δεν έχουν βρεθεί ελλείψεις και στο α γονίδιο. Πιθανόν οι ελλείψεις του α-γονιδίου να είναι πιο καταστροφικές κατά την εμβρυονική και εμβρυϊκή ζωή, ενώ η έλλειψη του β-γονιδίου να προκαλεί μικρότερες βλάβες.

Εάν μια έλλειψη επηρεάζει ένα αριθμό νουκλεοτιδίων που δεν διαιρείται δια του τρία, η συνεχιζόμενη ανάγνωση του κώδικα σε τριπλέτες δημιουργεί νέα σειρά τριπλετών που κωδικοποιούν εντελώς διαφορετικά αμινοξέα, φαινόμενο που ονομάζεται μετατόπιση πλαισίου ή πλαισιοτροποποιητική μετάλλαξη. Η Hb Wayne π.χ. δημιουργείται από την έλλειψη ενός νουκλεοτιδίου στο κωδικόνιο 139, που βρίσκεται στο τέλος του γονιδίου της α αλυσίδας που αποτελείτε από 141 αμινοξέα. Τα νουκλεοτίδια στο κωδικόνιο λήξης στη θέση 142 διαβάζονται και η ανάγνωση συνεχίζεται μέχρι να βρεθεί νέο κωδικόνιο λήξης. Ως εκ τούτου δημιουργείται μια νέα αλυσίδα με πέντε επιπλέον αμινοξέα.

Οι ελλείψεις προκαλούνται λόγω κακής αντιπαράθεσης των ομόλογων αλληλουχιών νουκλεοτιδίων (λανθασμένη σύναψη) που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της μείωσης. Οι αλληλουχίες νουκλεοτιδίων γύρω από την περιοχή της έλλειψης έχουν μεγάλη ομολογία, στην οποία οφείλεται και η κακή αντιπαράθεση. Ανασυνδυασμοί που

ακολουθούν την κακή αντιπαράθεση οδηγούν σε ελλείψεις διαφόρων μεγεθών.

Η σύντηξη γονιδίων είναι ένα άλλο αποτέλεσμα κακής αντιπαράθεσης. Η ομολογία των διαφόρων γονιδίων των σφαιρινών μπορεί να οδηγήσει σε κακή αντιπαράθεση μεταξύ ομόλογων, αλλά και πανομοιότυπων γονιδίων, που οδηγεί σε ένωση του αμινοτελικού άκρου μιας σφαιρινικής αλυσίδας και του καρβοξυτελικού άκρου μιας άλλης. Η Hb Lepore είναι μια αιμοσφαιρίνη που δημιουργείται λόγω συντήξης των δ-β γονιδίων. Βρέθηκαν διάφορα είδη της Hb Lepore με διαφορετικό μέγεθος δ και β γονιδίων, που εξαρτώνται από το σημείο που συμβαίνει επιχιασμός. Στις διάφορες Hb Lepore και το δ και το β γονίδιο έχουν ελλείψεις και δημιουργείται ένα νέο, το δ-β που προέρχεται από τη συνένωση τους.

Στην Hb Kenya συμβαίνει κακή αντιπαράθεση μεταξύ των $A\gamma$ και β γονιδίων. Ακολουθεί επιχιασμός και έλλειψη, καθώς και δημιουργία ενός νέου, του γονιδίου $A\gamma$ -β.^[13]

3.5.6 ΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟΙ

Οι διπλασιασμοί μπορεί να επηρεάσουν ολόκληρα γονίδια, όπως π.χ. οι διπλασιασμοί κατά την εξέλιξη που οδήγησαν στη δημιουργία των διαφόρων αλυσίδων των σφαιρινών. Η ύπαρξη των δύο α γονιδίων ($A\gamma$ και $G\gamma$) σε ένα χρωμόσωμα είναι παραδείγματα πρόσφατων εξελικτικών διπλασιασμών.

Διπλασιασμός ενός ή δύο νουκλεοτιδίων μπορεί να οδηγήσει σε μετατοπίσεις πλαισίου. Τέτοιες μετατοπίσεις έχουν βρεθεί κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο της β αλυσίδας. Η Hb Tak προκαλείται από διπλασιασμό του νουκλεοτιδίου AC μετά τη θέση 146 και η Hb Cranston προκαλείται από διπλασιασμό του νουκλεοτιδίου AG που ακολουθεί την θέση 144 της β-αλυσίδας. Η Hb Cranston έχει συγκεκριμένα αμινοξέα στις θέσεις 145 και 146. Η Hb Tak έχει κανονική αλληλουχία έως και τη θέση 146. Η β-αλυσίδα φυσιολογικά έχει 146 αμινοξέα. Στις δύο ανωτέρω περιπτώσεις, Hb Tak και Hb Cranston, η ανάγνωση του

κώδικα συνεχίζεται και μετά τη θέση 146, επειδή συμβαίνει αλλαγή του κωδικονίου λήξης, λόγω του διπλασιασμού. Και οι δύο αιμοσφαιρίνες έχουν επιμηκυνθεί και έχουν την ίδια αμινοξική αλληλουχία στο αμινοτελικό άκρο. Η πρωτεϊνοσύνθεση τερματίζεται με την ανάγνωση ενός νέου κωδικονίου λήξης UAA στη θέση 158.

Διπλασιασμοί ενός ή δύο νουκλεοτιδίων διαταράσσουν την ανάγνωση του λειτουργικού κώδικα και δίνουν μη βιώσιμα μόρια σφαιρίνης, αν γίνουν σε περιοχές που δεν είναι κοντά στο τέλος της αλυσίδας. Οι διπλασιασμοί έχουν την ίδια προέλευση με τις ελλείψεις, προέρχονται και αυτοί από κακή αντιπαράθεση.^[14]

3.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Οι θαλασσαιμίες είναι οι ασθένειες στις οποίες υπάρχει γενετικά καθοριζόμενη έλλειψη απουσία σύνθεσης μιας από τις αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης. Ο όρος προέρχεται από την ελληνική λέξη θάλασσα και επελέγη για να περιγράψει τη μεσογειακή προέλευση πολλών φορέων των ασθενειών. Οι ίδιες ασθένειες αναφέρονται και ως μεσογειακές αναιμίες. Οι θαλασσαιμίες χωρίζονται σε α,β,β-δ,γ,δ,εγδβ ανάλογα με την αλυσίδα ή τις αλυσίδες που είναι απύσες ή συντίθεται σε μειωμένες ποσότητες. Από αυτές οι α και β είναι πιο συχνές και κλινικά πιο σημαντικές από τις υπόλοιπες.

Η ελαττωμένη παραγωγή αλυσίδων προκαλείται από διαφορετικούς γενετικούς μηχανισμούς και η αιτιολογία της θαλασσαιμίας είναι ετερογενής. Η διαλεύκανση της κανονικής δομής, οργάνωσης και λειτουργίας των γονιδίων της σφαιρίνης έχει βοηθηθεί σημαντικά από τη μελέτη των διαφόρων γονιδίων της θαλασσαιμίας.

Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι έχουμε αύξηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης σε ενήλικα άτομα με Μεσογειακή Αναιμία (>2% που θεωρείται φυσιολογικό ποσοστό) όπου η επαγωγή της παραγωγής της HbF βελτιώνει την αιματολογική κατάσταση και την κλινική εικόνα των ασθενών. Η εμβρυική αιμοσφαιρίνη (HbF) αποτελεί την κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την εμβρυική ζωή, ενώ στην ενήλικη περίοδο αντικαθίσταται από την HbA, μειούμενης της παραγωγής της σε < 2%.

Αύξηση της παραγωγής της HbF κατά την ενήλικη ζωή παρατείνεται επίσης και οφείλεται: (α) σε μεταλλάξεις που ρυθμίζουν θετικά την παραγωγή της HbF, γνωστές ως Κληρονομική Παραμονή της HbF (HPFH) όπου η HbF κυμαίνεται από 3-20%, (β) σε περιπτώσεις συνδυασμών της ετερόζυγης β-Μεσογειακή Αναιμία και HPFH.^[19]

3.6.1β- ΜΑΙΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ)

Η β-Μεσογειακή Αναιμία (β-ΜΑ) είναι σοβαρή ασθένεια που εκδηλώνεται από τα πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού με σοβαρή αναιμία. Στην βαριά μορφή β-Μεσογειακή Αναιμία προκαλούνται έντονες παραμορφώσεις στο σκελετό, διόγκωση οργάνων των σπλάχνων και αναστολή της ανάπτυξης. Ο ασθενής με β-Μεσογειακή Αναιμία χρειάζεται συνεχή ιατρική παρακολούθηση, συνεχείς μεταγγίσεις αίματος και έχει σημαντικά μειωμένο χρόνο ζωής. Τα παραπάνω αφορούν τις βαρύτερες μορφές της ασθένειας, ωστόσο υπάρχουν ενδιάμεσες και ήπιες μορφές της. Αιτία πρόκλησης της β-ΜΑ είναι οι παθογόνες μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο γονίδιο της β-σφαιρίνης της HbA.

Ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης μειώνεται η έκφραση του β-γονιδίου και ποικίλει αντίστοιχα η βαρύτητα της ασθένειας. Υπάρχουν ήπιες μεταλλάξεις του β-γονιδίου που δεν διατρέχει, κατά κανόνα, ο οργανισμός κίνδυνο αν τις κληρονομήσει μαζί με άλλη -οποιασδήποτε βαρύτητας- μετάλλαξη. Η τελική ωστόσο κατάσταση του ασθενούς εξαρτάται και επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως η ταυτόχρονη παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, η συνύπαρξη μεταλλάξεων στο α-γονίδιο, κ.α. λιγότερο γνωστοί παράγοντες.

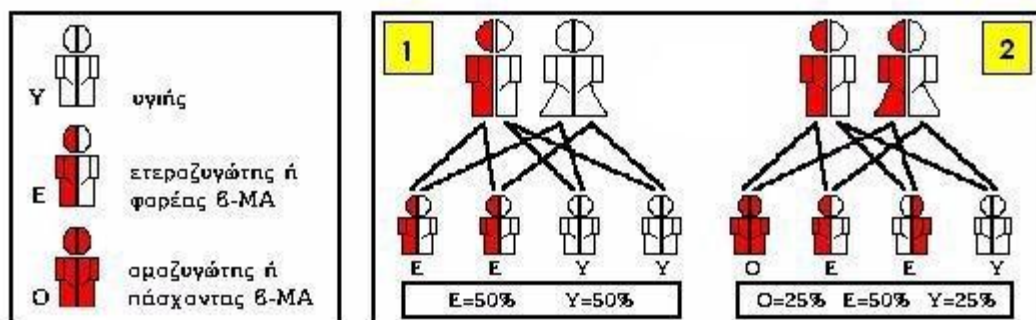
Όταν σε ένα άτομο το 1 από τα 2 γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή των β-αλυσίδων, είναι μεταλλαγμένο, ενώ το άλλο λειτουργεί κανονικά, το άτομο καλείται ετεροζυγώτης της β-μεσογειακής αναιμίας. Η διαταραχή αυτή, έχει σαν συνέπεια να μην παράγεται η κανονική ποσότητα της αιμοσφαιρίνης που απαιτείται, αλλά μειωμένη. Το γεγονός αυτό δεν δημιουργεί ανωμαλίες στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού.^[7]



Εικόνα 11: Τυπική εμφάνιση ατόμου που νοσεί από β-θαλασαιμία

Οι ετεροζυγότες με β-Μεσογειακή Αναιμία:

1. Είναι άτομα που παράγουν μικρότερη ποσότητα αιμοσφαιρίνης από την κανονική, δεν εμφανίζουν συμπτωματολογία και χαρακτηρίζονται ως υγιή.
2. Είναι δυνατόν να μεταβιβάσουν τη γονιδιακή διαταραχή στα παιδιά τους με τις περιπτώσεις και τα ποσοστά που αναφέρονται στο παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 12: Πιθανότητες μεταβίβασης της β- Μεσογειακής Αναιμίας κατά την διασταύρωση ετεροζυγότη με υγιή άτομο στα αριστερά και δύο ετεροζυγοτών στα δεξιά.

3. Γονείς που απέκτησαν υγιή παιδιά, και προγραμματίζουν να αποκτήσουν και άλλο παιδί, θα πρέπει απαραίτητως να ελέγχονται προληπτικά πριν τη σύλληψη, για το αν είναι ετεροζυγώτες της β-MA, και να μη θεωρούν ότι είναι αμέτοχοι στην πιθανή γέννηση ενός τέτοιου παιδιού, γιατί μπορεί να είναι ετεροζυγώτες που έτυχαν της ευνοϊκής πιθανότητας του 75% (E=50% και Υ=25%) όπως χαρακτηριστικά παριστάνεται στο παραπάνω σχήμα
4. Κατά κανόνα οι φορείς β-Μεσογειακής Αναιμίας έχουν αυξημένο ποσοστό (περίπου 3-6%) της HbA 2, ωστόσο είναι σοβαρότατο λάθος να αξιολογείται μόνο η HbA 2 για την ανίχνευσή τους, δεδομένου ότι γνωρίζουμε πολλές περιπτώσεις συνύπαρξης μεταλλάξεων του β-γονιδίου με φυσιολογική HbA 2 (π.χ. περίπτωση συνύπαρξης δ-Μεσογειακής Αναιμίας).

Η μέση συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων για τη β-Μεσογειακή Αναιμία στο γενικό πληθυσμό στον ελλαδικό πληθυσμό, είναι γύρω στο 10%. Αυξημένο ποσοστό που αγγίζει το (15-20%) παρουσιάζουν οι παρακάτω νομοί:

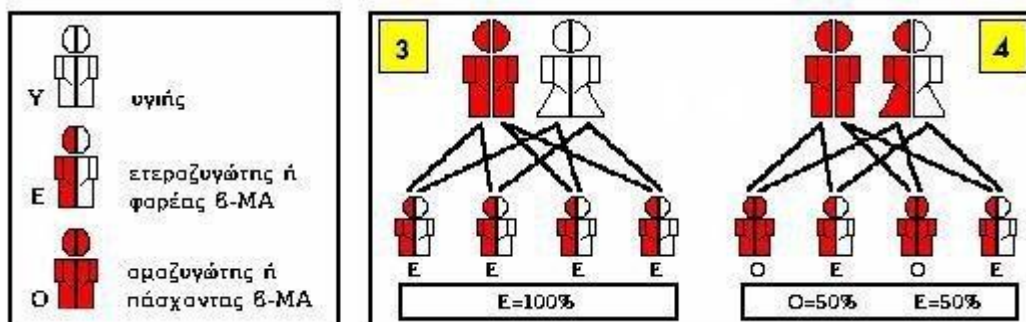
1. Ο νομός Καρδίτσας και τα νησιά Κέρκυρα – Λήμνος και Λέσβος ενώ δεύτεροι σε συχνότητα με ποσοστό που αγγίζει το (10-15%) παρουσιάζουν:
2. Οι νομοί Άρτας- Αχαΐας – Ηλείας – Λάρισας – Τρικάλων - Αιτωλοακαρνανίας – Ρέθυμνου και τα νησιά Εύβοια και Ρόδος.

Τα άτομα που κατάγονται ή διαμένουν στους νομούς ή τα νησιά που προαναφέραμε, είναι σαφές, ότι θα πρέπει για ένα λόγο παραπάνω, να ελέγχονται απαραίτητως, πριν τεκνοποιήσουν γιατί η πιθανότητα που έχουν να ζευγαρωθούν με ετερόζυγα άτομα και να αποκτήσουν παιδί με αιμοσφαιρινοπάθεια είναι πολύ αυξημένη.

Όταν σε ένα άτομο και τα 2 γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή των β-αλυσίδων είναι διαταραγμένα, τότε το άτομο αυτό καλείται ομοζυγώτης της β-Μεσογειακής Αναιμίας. Η διαταραχή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τη μη παραγωγή ή την παραγωγή μικρής ποσότητας αιμοσφαιρίνης σε σχέση με αυτή που απαιτείται. Αποτέλεσμα της σοβαρής αυτής κατάστασης είναι η διατάραξη της φυσιολογικής λειτουργίας του

οργανισμού και η κλινική έκφραση της νόσου. Οι ομόζυγες με β-Μεσογειακή Αναιμία:

1. Είναι άτομα που δεν παράγουν ή παράγουν μικρή ποσότητα αιμοσφαιρίνης, εμφανίζουν συμπτώματα και χαρακτηρίζονται ως πάσχοντα.
2. Πάντοτε μεταβιβάζουν την γονιδιακή διαταραχή στα παιδιά τους με τις περιπτώσεις και τα ποσοστά που αναφέρονται στο παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 13: Πιθανότητες μεταβίβασης της β- Μεσογειακής Αναιμίας κατά την διασταύρωση ομοζυγότη με υγιή άτομο στα αριστερά και ετεροζυγοτών με ομοζυγότη στα δεξιά.

4. Οι ομοζυγώτες που ακολουθούν τη διεθνώς εγκεκριμένη θεραπεία που τους εξασφαλίζει την αποτροπή κάποιων συνεπειών στην υγεία τους, δε διαφέρουν ούτε υστερούν σε κανένα τομέα λειτουργικότητας, από τα υπόλοιπα μέλη της κοινωνίας μας.

Αν και δεν γνωρίζουμε να υπάρχουν επίσημα καταγεγραμμένα στοιχεία για τον ακριβή αριθμό ομόζυγων (πασχόντων) από Μεσογειακή αναιμία, υπολογίζεται ότι στον Ελληνικό χώρο διαβιούν περίπου 3000-3500 άτομα. Συγκεκριμένα στην περιοχή της Ηπείρου υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ατόμων αυτών, είναι περίπου 350 και οι περισσότεροι έχουν διασκορπιστεί σε διάφορες περιοχές, εξαιτίας διάφορων κοινωνικοεπαγγελματικών λόγων.^[10]

3.6.1α ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε η αιτιολογία της νόσου είναι σε μεγάλο βαθμό ετερογενής, το ίδιο και τα κλινικά συμπτώματα. Στη συνέχεια αναφέρονται οι μεταλλάξεις οι οποίες δημιουργούν τις διάφορες μορφές της νόσου. Ανάλογα με την ποσότητα β-αιμοσφαιρίνης που παράγεται η β-θαλασσαιμία διακρίνεται σε δύο τύπους. Στη β⁺-θαλασσαιμία όπου συντίθεται β-σφαιρίνη σε μικρό βαθμό και στη β⁰-θαλασσαιμία όπου δεν συντίθεται καθόλου β-σφαιρίνη.^[16]

3.6.1β ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ Ή ΥΠΟΚΙΝΗΤΩΝ

Οι μεταλλάξεις της θαλασσαιμίας που αφορούν τη μη κωδικοποιούσα περιοχή αναρροϊκά του β-γονιδίου από 5' άκρο είναι εκείνες που επηρεάζουν τη μεταγραφή του γονιδίου. Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στην περιοχή CACCC καθώς και στο κουτί TATA. Αυτές οι μεταλλάξεις ελαττώνουν τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης και προκαλούν ήπιας μορφής θαλασσαιμίας. Δεν έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο κουτί CAAT^[13]

3.6.1γ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΟΥ RNA

Έχει βρεθεί μια μετάλλαξη β⁺-θαλασσαιμίας όπου έχουμε μια μεταλλαγή στην αλληλουχία η AATAAA σε AACAAA καταρροϊκά του β γονιδίου. Αυτή απαντάται συχνά στους μαύρους της Αμερικής και επηρεάζει την ικανότητα μεταγραφής.^[14]

3.6.1δ ΑΝΕΡΜΗΝΕΥΣΙΜΕΣ ΚΑΙ ΠΛΑΙΣΙΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Μεταλλάξεις που οδηγούν σε κωδικόνια λήξης μέσα στα εξώνια του γονιδίου της β-σφαιρίνης θα παραγάγουν μια μικρή μη λειτουργική β-αλυσίδα και θα οδηγήσουν σε β⁰-θαλασσαιμίας. Έχουν βρεθεί τρεις τέτοιες μεταλλάξεις. Μία από αυτές είναι κοινή στη Μεσόγειο (β³⁹C->T).

Για αυτή την περίπτωση Mae 1 η οποία αναγνωρίζει αυτή την αλληλουχία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην προγεννητική διάγνωση της β³⁹-θαλασσαιμίας.

Ελλείψεις ή προσθήκες λιγότερων ή περισσότερων των τριών βάσεων δημιουργούν πλαίσια που προκαλούν τερματισμό της σύνθεσης σφαιρίνης. Έχουν βρεθεί επτά τέτοιες περιπτώσεις β⁰-θαλασσαιμίας σε διάφορους πληθυσμούς, όπως φαίνεται στον Πίνακα

Πίνακας 3 Μεταλλάξεις β-θαλασσαιμίας			
Θέση	Αλλαγή αλληλουχίας	Τύπος θαλασσαιμίας	Εθνότητα
1.Μεταλλάξεις μεταγραφής			
α)Κουτί CACCC			
-87	C-G	β ⁺	Μεσογειακή
-88	C-T	β ⁺	Μαύροι Αμερικής
β)κουτί TATA			
-28	A-C	β ⁺	Κουρδική
-28	A-G	β ⁺	Κινεζική
-29	A-G	β ⁺	Μαύροι Αμερικής
2.Μεταλλάξεις διάσπασης RNA			
1000bp δεξιά εξωνίου	T-C	β ⁺	Μαύροι Αμερικής
3.Μη λειτουργικό RNA			
α)μεταλλάξεις λήξης			
Κωδικόνιο 17	A-T	β ⁰	Κινεζική
Κωδικόνιο 39	C-T	β ⁰	Μεσογειακή
Κωδικόνιο 15	G-A	β ⁰	Ινδική
β)μετατοπίσεις πλαισίου			

Κωδικόνιο 8	-2	β°	Τουρκική
Κωδικόνιο 16	-1	β°	Ινδική
Κωδικόνιο 44	-1	β°	Κουρδική
Κωδικόνιο 8/9	+1	β°	Ινδική
Κωδικόνιο 41/42	-4	β°	Ινδική
Κωδικόνιο 6	-1	β°	Μεσογειακή
Κωδικόνιο 71/72	+1	β°	Κινεζική
4.Μεταλλάξεις επεξεργασίας RNA			
α) περιοχές ματίσματος			
Δότες			
IVS-1 θέση1	G-A	β°	Μεσογειακή
IVS-1 θέση 1	G-T	β°	Ινδική
IVS-2 θέση1	G-A	β^{+}	Μεσογειακή
IVS-2 θέση 5	G-C	β°	Ινδική
IVS-1 θέση 6	T-C	β°	Μεσογειακή
Δέκτες			
IVS-1	25bp	β°	Ινδική
IVS-1	A-G	β°	Μαύροι Αμερικής
β) Νέες περιοχές ματίσματος			
Νέοι δότες			
IVS-1 θέση Gru	G-T	β°	Κινεζική
IVS-2 θέση 705	T-G	β^{+}	Μεσογειακή
IVS-1 θέση 745	C-G	β^{+}	Μεσογειακή
IVS-1 θέση 116	T-G	β^{+}	Μεσογειακή
Νέοι δέκτες			
IVS-1 θέση 110	G-A	β^{+}	Μεσογειακή
γ)Ενισχυμένες κρυπτικές περιοχές			
Κωδικόνιο 4	T-A	β^{+}	Μαύροι Αμερικής

Κωδικόνιο 26	G-A	β^E	Ασιατική
Κωδικόνιο 27	G-T	$\beta^{Knossos}$	Μεσογειακή

3.6.1ε ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ RNA

Επεξεργασία του ετερογενούς RNA περιλαμβάνει κοπή των εσωνίων με μάτισμα των εξωνίων προκειμένου να σχηματιστεί ένα λειτουργικό μόριο m RNA. Έχουν περιγραφεί πολλές μεταλλάξεις που αφορούν αυτή τη διαδικασία. Μια πρώτη μεταλλάξει σχετίζεται με τα δινουκλεοτίδια GT και AG στις θέσεις δότη και με δέκτη και τη διαδικασία του ματίσματος. Αυτά τα δινουκλεοτίδια είναι μέρος των συναινετικών αλληλουχιών στις οποίες περιλαμβάνονται και διάφορα άλλα νουκλεοτίδια που είναι κρίσιμα για το μάτισμα. Εάν στις αλληλουχίες αυτές συμβούν σημειακές μεταλλάξεις, είναι δυνατόν να προκληθεί β^0 - ή β^+ -θαλασσαιμία.

Μερικές φορές, λόγω μεταλλάξεων, ενεργοποιούνται δινουκλεοτίδια GT ή AG που βρίσκονται σε άλλες κρυμμένες περιοχές, τα οποία, αν λάβουν μέρος στη διαδικασία του μετίσματος του RNA, θα δημιουργήσουν λανθασμένα μόρια mRNA. Μεταλλάξεις στα εσώνια μπορεί να δημιουργήσουν νέες περιοχές ματίσματος που προκαλούν διατάραξη της φυσιολογικής διεργασίας και τη δημιουργία θαλασσαιμίας.

Μια άλλη κατηγορία μεταλλάξεων ενεργοποιεί ήδη υπάρχουσες κρυμμένες αλληλουχίες. Η HbE δημιουργείται από την ενεργοποίηση μιας τέτοιας περιοχής και σχετίζεται με ελαττωμένη παραγωγή της αιμοσφαιρίνης Hb β^E που δημιουργεί μια άλλη περίπτωση θαλασσαιμίας.^[13]

3.6.1ζ ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ

Οι περισσότερες β-θαλασσαιμίες δεν οφείλονται σε έλλειψη γονιδίων, σε αντίθεση με την α-θαλασσαιμία. Εν τούτοις, βρέθηκε μια έλλειψη 619 ζευγών βάσεων που εκτείνεται από το εσώνιο 2 ως το τέλος του γονιδίου β και που αποτελεί το αίτιο του 1/3 των β-θαλασσαιμιών σε Ινδούς της Ασίας. Επίσης, περιγράφηκαν σπάνιες περιπτώσεις ελλείψεων στο β γονίδιο στους μαύρους της Αμερικής. Έχει περιγραφεί μία ακόμη έλλειψη στην περιοχή των γονιδίων γ- δ- β. Η Hb Lepore και η Hb Kenya προέκυψαν από ελλείψεις που άφησαν μέρος του γονιδίου ανέπαφο και σχημάτισαν γονίδια δ-β (Hb Lepore) και γ-β (Hb Kenya).

Διάφορες ελλείψεις έχουν προκαλέσει παντελή έλλειψη όλων των γονιδίων του συμπλέγματος γ, δ, β με παντελή έλλειψη σύνθεσης των αντίστοιχων αλυσίδων. Δημιουργήθηκε ως εκ τούτο μια λειτουργική διάκριση μεταξύ ελλείψεων που προκαλούν θαλασσαιμίες και μεταξύ ελλείψεων όπου η σύνθεση εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης αντισταθμίζει την έλλειψη δ και β. Αυτή η διάκριση δεν είναι απόλυτη, μια και δεν προκαλείται πλήρης αντιστάθμιση. Ο λόγος για τον οποίο ενεργοποιείται το γονίδιο της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε μερικές ελλείψεις δεν είναι γνωστός και αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας. Η μελέτη για την κατανόηση του ελέγχου της ρύθμισης της HbF θα ωφελήσει πολύ τη θεραπεία της θαλασσαιμίας και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, επειδή αυξημένη παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε αυτές τις ασθένειες προκαλεί αυξημένη οξυγόνωση των ιστών και κατά συνέπεια ανακούφιση από τα συμπτώματα ανοξίας που παρατηρούνται λόγω της έλλειψης της HbA.^[14]

3.6.2α α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ

Η α-Μεσογειακή Αναιμία (α-ΜΑ) έχει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά στις επιπτώσεις και στην αιματολογική και γενικότερη κλινική εικόνα. Αυτό οφείλεται στο ότι τα γονίδια που ελέγχουν τη σύνθεση της α-σφαιρίνης είναι δύο (αντί του ενός που είναι για τις β, γ, και δ-σφαιρίνες) ανά χρωμόσωμα. Δηλαδή συνολικά έχουμε 4 γονίδια (δύο

από κάθε γονέα) για την α-σφαιρίνη. Το γεγονός ίσως αυτό την καθιστά σπανιότερη ως ασθένεια, σε σχέση με τη β-ΜΑ.Η κλινική εικόνα των περιστατικών ποικίλει ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης, αλλά και τον αριθμό των μεταλλαγμένων α-γονιδίων

Οι περισσότερες α-θαλασσαιμίες προκαλούνται από ελλείψεις γονιδίων. Πολλαπλά γεγονότα κατά την εξέλιξη δημιούργησαν ένα υψηλό βαθμό ομολογίας στις δομικές και μη περιοχές που περιβάλλουν τα δύο α γονίδια. Αυτή η ομολογία αλληλουχιών σε αυτή την περιοχή δημιουργεί τον κίνδυνο για λανθασμένη τοποθέτηση των χρωμοσωμάτων κατά την κυτταρική διαίρεση που με επακόλουθο επιχιασμό οδηγεί σε ελλείψεις και διπλασιασμούς. Τα χρωμοσώματα που προέρχονται από τον επιχιασμό εμφανίζουν είτε ένα α γονίδιο ή τρία α γονίδια. Η επιβίωση ατόμων με τέτοιο γονότοπο έναντι της ασθένειας της ελονοσίας έχει αυξήσει τη συχνότητα ενός γονιδίου α σε πληθυσμούς τροπικών και υποτροπικών περιοχών, έτσι ώστε αυτή η ποικιλότητα να είναι η πλέον συχνή μορφή α-θαλασσαιμίας. Το χρωμόσωμα με τρία γονίδια φαίνεται να μη προκαλεί βλαβερές επιπτώσεις στα άτομα που το φέρουν.

Δύο κατηγορίες ελλείψεων προκαλούν την ήπια μορφή α-θαλασσαιμίας (α-θαλασσαιμία -2 ή -α/αα) στην οποία υπάρχει έλλειψη ένα α γονίδιο. Ο επονομαζόμενος αριστερόστροφος επιχιασμός δημιουργεί ένα α γονίδιο από κακή αντιπαράθεση της ενδιάμεσης αλληλουχίας καταροϊκά του ψευδο-α₁ -γονιδίου και του ομόλογου του στο α₂ γονίδιο. Ο ανασυνδυασμός δημιουργεί έλλειψη 4.7kb. Στον ονομαζόμενο δεξιόστροφο επιχιασμό γίνεται κακή αντιπαράθεση των α₂ και α₁ γονιδίων με επιχιασμό, οπότε παράγεται ένα α₂-α₁ γονίδιο σύντηξης και μια έλλειψη 3.7kb. Ο τύπος αυτός γονιδίου είναι ο συχνότερα συναντώμενος τύπος α-θαλασσαιμίας στην Αφρική και στη Μεσόγειο, ενώ στην Ασία βρέθηκε τόσο ο αριστερόστροφος όσο και ο δεξιόστροφος.

Ο τύπος θαλασσαιμίας που προκύπτει από την έλλειψη δύο α γονιδίων ονομάζεται α-θαλασσαιμία -1. Τέτοιες μεταλλάξεις είναι συχνές στην Νότιο Ανατολική Ασία, σπάνιες όμως στη Μεσόγειο, ενώ δεν έχουν παρατηρηθεί ποτέ στην Αφρική.

Όλες οι ελλείψεις μπορούν να ανιχνευτούν προγεννητικά με τεχνικές χαρτογράφησης με περιοριστικές ενδονουκλεάσες. Βρέθηκαν έτσι διάφοροι φαινότυποι που προκαλούνται από ελλείψεις ενός α γονιδίου δεν προκαλεί σοβαρά κλινικά συμπτώματα εφόσον τα τρία γονίδια παραμένουν ενεργά. Για την ανίχνευση αυτού του τύπου αναιμίας απαιτείται τεχνική βιοσύνθεσης α αλυσίδας ή ανάλυση με περιοριστικά ένζυμα. Έλλειψη και των τεσσάρων α γονιδίων δημιουργεί μια κατάσταση που είναι θνησιγόνος κατά τη γέννηση και τέτοια άτομα είναι γνωστά ως ύδρωπες, λόγω του εκτεταμένου οιδήματος που εμφανίζουν. Το μεγαλύτερο μέρος της αιμοσφαιρίνης των ατόμων αυτών, είναι υπομονάδες των 4γ αλυσίδων -Hb_γ₄ ή Hb Bart's-. Η επιβίωση των ατόμων αυτών μέχρι τη γέννηση οφείλεται στην παρουσία της ενεργού εμβρυονικής Hb Portland (ζ₂ γ₂).

Έλλειψη των δύο α γονιδίων προκαλεί ήπια αναιμία, ενώ έλλειψη των τριών α γονιδίων προκαλεί πιο σοβαρή αναιμία, που χαρακτηρίζεται από παραγωγή της HbH(β₄). Η HbH σχηματίζεται λόγω έλλειψης των α αλυσίδων, οι οποίες δεν επηρεάζουν τη σύνθεση των β αλυσίδων.^[8]

3.6.2β ΤΥΠΟΙ α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ

Περιγράφηκαν περιπτώσεις α-θαλασσαιμίας στις οποίες δεν υπήρχε έλλειψη γονιδίου. Μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στην ρυθμιστική περιοχή αναρροϊκά του γονιδίου. Εντούτοις, έχει βρεθεί μια μετάλλαξη που χαρακτηρίζεται από έλλειψη των κωδικονίων έναρξης AUG. Αυτή η μετάλλαξη προκαλεί α-θαλασσαιμία, επειδή δεν παράγεται λειτουργικό mRNA λόγω του ότι νέο κωδικόνιο έναρξης βρίσκεται στη θέση 32. Μια α αλυσίδα, στην οποία λείπουν 32 αμινοξέα, είναι ελαττωματική. Βρέθηκε επίσης μια μετάλλαξη καταρροϊκά του γονιδίου που παράγει μικρότερο σε μέγεθος λειτουργικό mRNA.

Διαπιστώθηκε μόνο μία μετάλλαξη που σχετίζεται με το μάτισμα και αποτελείται από έλλειψη 5 ζευγών βάσεων και η οποία αδρανοποιεί μια θέση δότη στο εσώνιο 1.

Τέσσερις διαφορετικές σημειακές μεταλλάξεις έχουν τροποποιήσει το κωδικόνιο λήξης UAA της α αλυσίδας, με αποτέλεσμα να διαβάζεται η συνήθως μη μεταφραζόμενη από άλλα 31 αμινοξέα μέχρι ότου βρεθεί ένα νέο κωδικόνιο λήξης. Αυτά τα επιμηκυσμένα ανώμαλα mRNA είναι ασταθή και μόνο μικρά ποσά (5%) μπορεί να ανιχνευθούν στο αίμα. Η Hb Constant Spring είναι ήπιο συχνή από αυτές τις μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες. Στην Hb Quong-Sze η μετάλλαξη σχετίζεται με την ένωση του διμερούς $\alpha_1\beta_1$ και έχει αποτέλεσμα την πρόκληση μεγάλης αστάθειας στο μόριο. Δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία που αφορούν τη συχνότητα της α-θαλασσαιμίας που δεν οφείλεται σε έλλειψη.

3.6.3 Δ-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η δ-Μεσογειακή Αναιμία (δ-ΜΑ) αφορά τα περιστατικά ατόμων όπου το ποσοστό της HbA 2 εμφανίζεται ελαττωμένο. Η HbA 2 ($\alpha_2\delta_2$) αποτελεί μόλις το 2,5% περίπου των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου, γι'αυτό και οποιαδήποτε μείωσή της από μόνη της δεν προκαλεί ασθένεια.

Η μείωση της HbA 2 στη δ-Μεσογειακή Αναιμία οφείλεται σε περίπου 20 ετερογενείς μεταλλάξεις του γονιδίου της δ-σφαιρίνης που έχουν ταυτοποιηθεί στον πληθυσμό μας.^[13]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ

ΑΝΑΙΜΙΑΣ



4.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μείζων Μεσογειακή Αναιμία είναι πολύπλοκο νόσημα. Η κλινική του εικόνα σχηματίζεται από εκδηλώσεις από όλα τα συστήματα και επιπλέκεται σημαντικά από της ιατρικές παρεμβάσεις μας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι εξίσου πολύπλοκη. Ο ιατρός πρέπει να σταθμίζει πάντοτε το όφελος και το κόστος, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνον την ταλαιπωρία του ασθενούς, την ασφάλεια των θεραπευτικών παρεμβάσεων και τις ψυχολογικές τους επιπτώσεις, αλλά και την επίπτωση της νόσου στην οικογένεια, στο Σύστημα παροχής ιατρικών υπηρεσιών και στα Οικονομικά της υγείας. Για τους λόγους αυτούς, ο σχεδιασμός της θεραπευτικής αντιμετώπισης πρέπει να είναι στην αρχή μεν ενιαίος και πάγιος, έπειτα όμως πρέπει να εξατομικεύεται για να καλύψει τις προσωπικές ανάγκες και ιδιομορφίες κάθε ασθενούς.

Ο σχεδιασμός της θεραπευτικής αγωγής της μείζονος Μεσογειακής Αναιμίας βασίζεται στην πλήρη κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Με το σκεπτικό αυτό υπενθυμίζεται ότι η μείζων Μεσογειακή αναιμία αποτελεί την ομόζυγη φαινοτυπική έκφραση της σοβαρής μείωσης ή και πλήρους κατάργησης της λειτουργίας των γονιδίων των β-αλύσων με συνέπεια την αδυναμία σχηματισμού και πλήρωσης των ερυθροκυττάρων του πάσχοντος με τετραμερή μόρια αιμοσφαιρίνης του ενηλίκου (HbA₂β₂).

Η φαινοτυπική έκφραση της βλάβης σε ετερόζυγη μορφή (όταν αυτή αφορά το ένα β- αλλήλιο) περιορίζεται στη σημαντική μείωση της πλήρωσης των ερυθροκυττάρων με αιμοσφαιρίνη (χαρακτηριστικά χαμηλή) που γίνονται μικρά (χαμηλός MCH) και ποικιλόσχημα, ενώ ο ετεροζυγώτης φορέας είναι καλά, γιατί προφανώς αντισταθμίζει με άλλους μηχανισμούς το αιμοσφαιρινικό του έλλειμμα. Όμως όταν η βλάβη (όχι η υποχρεωτικά ίδια) αφορά και τα δύο β αλλήλια, τότε οι συνέπειες είναι βαρύτερες και ο <<διπλός>> ή <<σύνθετος>> φορέας των δύο βλαβών (που συχνά αναφέρεται ως <<ομοζυγώτης>>, με την ευρύτερη σημασία του αντίστοιχου γενετικού όρου) εμφανίζει βαρύτερη αναιμία και πολλές άλλες συνέπειες. Η αναιμία της <<μείζονος θαλασαιμίας>> είναι αποτέλεσμα (α) της μη αποδοτικής ερυθροποίησης στον μυελό, και (β) της αιμόλυσης στην περιφέρεια. Ο

υποκείμενος μηχανισμός δεν είναι μόνον η αδυναμία σύνθεσης αλύσων β με την απότοκη αδυναμία πλήρωσης των ερυθροβλαστών και ερυθροκυττάρων με HbA. Εδώ το πρόβλημα δημιουργείται από την τεράστια περίσσεια ελεύθερων αλύσων α, οι οποίες δεν είναι καθόλου διαλυτές και κατακρημνίζονται μέσα στα κύτταρα επιφέροντας αθρόα έκλυση οξειδωτικών ελευθέρων ριζών και πλήθος άλλων βιοχημικών διαταραχών που οδηγούν σε πρόωρο θάνατο των ερυθροβλαστών στον μυελό (μη αποδοτική ερυθροποίηση) και των ερυθροκυττάρων στο αίμα (περιφερική αιμόλυση). Τα ενδοκυττάρια ιζήματα των α-αλύσων αναγνωρίστηκαν το 1963 από τον Φέσσα και εμφανίζονται με ειδική χρώση ως έγκλειστα τύπου Heinz.

Αντισταθμιστικά, ο ερυθροποιητικός μυελός υπερπλάσσεται. Η υπερπλασία είναι εντυπωσιακή: μπορεί να φθάσει τις 30 και 40 φορές το μέγεθος του κανονικού ερυθροποιητικού μυελού και επιφέρει, επειδή δημιουργείται από την αρχή της ζωής, έντονες οστικές παραμορφώσεις και βαρεία οστεοπόρωση. Σε άλλες περιπτώσεις, ο υπερπλαστικός μυελός ξεχύνεται μέσα από ρωγμές των οστών προς τα έξω και σχηματίζει εξωμυελικές μάζες που μπορούν να επιφέρουν πίεση και βλάβες ζωτικών οργάνων και ιστών. Μικροσκοπικά, ο μυελός είναι γεμάτος με ερυθροβλάστες σε όλα τα στάδια ωρίμανσης μέσα στους οποίους αναγνωρίζονται έγκλειστα α-αλύσων. Οι ερυθροβλάστες αυτοί πεθαίνουν πρόωρα πριν ωριμάσουν αποδίδοντας μεγάλες ποσότητες καταβολιτών (ουρικό οξύ)

Οι λιγοστοί ερυθροβλάστες που επιβιώνουν εξελίσσονται σε ποικιλόσχημα σχεδόν άδεια ερυθροκυττάρια που εξέρχονται στο περιφερικό αίμα, συχνά περιέχοντας έγκλειστα α-αλύσων, και καταστρέφονται πρόωρα στον σπλήνα και το υπόλοιπο ΔΕΣ αποδίδοντας χολερυθρίνη, σίδηρο και άλλες ουσίες. Συνέπεια των παραπάνω είναι η υπερπλασία του σπληνός που βαθμιαία φθάνει σε τεράστιες διαστάσεις, η διόγκωση του ήπατος και η ανάπτυξη χολολίθων που συχνά προκαλούν αποφρακτικό ίκτερο. Παράλληλα, η βαρεία αναιμία κουράζει την καρδιά (υπερκινητική κυκλοφορία) και απολήγει σε ολική καρδιακή ανεπάρκεια με διόγκωση ήπατος, οιδήματα και επικίνδυνες αρρυθμίες. Έτσι, η κλινική εικόνα των πασχόντων

συνεχώς επιβαρύνεται και δημιουργεί την ανάγκη διόρθωσης της αναιμίας με μετάγγισης. Η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από τις μεταγγίσεις, ο τρόπος χορήγησης, ο τύπος και η ποσότητα του χορηγούμενου αίματος αποτελούν το πρώτο μέρος της σχεδίασης της θεραπείας. Οι τακτικές, διαβίου μεταγγίσεις έχουν το κόστος τους και δεν είναι ευχάριστη λύση για τους ασθενείς. Κάθε μονάδα αίματος έχει ελάχιστη μεν αλλά υπαρκτή πιθανότητα ασυμβατότητα, μετάγγιση αίματος ενέχει πάντοτε τον κίνδυνο έκλυσης πνευμονικού οιδήματος ή άλλων διαταραχών. Κατά συνέπεια, οι κανόνες ασφάλειας των μεταγγίσεων αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Όμως το κύριο πρόβλημα των μεταγγίσεων δεν είναι οι παραπάνω δυνητικές παρενέργειες, οι οποίες με τον έναν ή τον άλλο τρόπο μπορούν να προληφθούν ικανοποιητικά. Εδώ το αναπόφευκτο πρόβλημα είναι η συνεχής συσσώρευση του σιδήρου που εμπεριέχεται στα μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα, δεν έχει μηχανισμό αποβολής και αποτίθεται σε πολλά ζωτικά όργανα και ιστούς (μυοκάρδιο, πάγκρεας, ενδοκρινείς αδένες κ.α) παραβλάπτοντας σε άλλοτε άλλο βαθμό την λειτουργία τους. Επιπρόσθετα, η δευτεροπαθής αυτή αιμοσιδήρωση επιβαρύνεται και με τον σίδηρο της τροφής που απορροφάται αθρόα από το έντερο ως ανταπόκριση προς την υπεραυξημένη αλλά μη αποδοτική ερυθροποίηση. Η συσσώρευση σιδήρου στα ζωτικά όργανα επιφέρει πολλές και ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και συχνά αποτελεί αιτία θανάτου των ασθενών. Κατά συνέπεια, η ανεύρεση ουσιών, οι οποίες θα μπορούσαν να δεσμεύουν την περίσσεια σιδήρου και να απεκκρίνονται από τους νεφρούς ή το έντερο μειώνοντας την αιμοχρωμάτωση του ασθενούς, απετέλεσε κύριο στόχο πολλών φαρμακολογικών εργαστηρίων τα τελευταία χρόνια και η χρήση των φαρμάκων αυτών στους πάσχοντες αποτελεί πλέον την μόνη δυνατότητα για την μακρά τους επιβίωση, παρά την ταλαιπωρία που συνεπάγεται.

Το τελευταίο, όχι όμως αμελητέο, τμήμα της καθολικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της μείζων θαλασσαιμίας περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των ιδιαίτερων προβλημάτων των ασθενών, όπως η βαρεία οστεοπόρωση, ο υποπαραθυρεοδισμός και άλλες ενδοκρινολογικές διαταραχές, ως και τα σημαντικά ψυχοκοινωνικά τους

προβλήματα. Είναι σαφές ότι η θεραπευτική αγωγή που σκιαγραφήθηκε είναι πολύπλοκη, πολυέξοδη και συνεπάγεται μεγάλη ταλαιπωρία για τους ασθενείς και την οικογένειες τους. Η μεταμόσχευση μυελού, η φαρμακολογική επαναγωγή της σύνθεσης εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και η πολλά υποσχόμενη γονιδιακή θεραπεία αποτελούν σοβαρές δυνατότητες λυσιτελούς θεραπείας της μείζονος θαλασσαιμίας.^[5]

4.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

4.2.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Οι μεταγγίσεις αίματος αποσκοπούν στα ακόλουθα:

1. Να επιτρέψουν την κανονική ανάπτυξη των πασχόντων παιδιών. Η καχεκτική εμφάνιση και το μικρό ύψος των αρρώστων παιδιών πριν από την εισαγωγή των τακτικών μεταγγίσεων σε αντιπαράθεση με την κανονική ανάπτυξη των νεώτερων πασχόντων που μεταγγίζονται κανονικά, δεν αφήνει αμφιβολία για την ανάγκη εξασφάλισης ενός σχετικά υψηλού αιματοκρίτη με μεταγγίσεις αίματος. Οι ανάγκες σε αίμα αυξάνονται ανάλογα με το συνολικό βάρος του ασθενούς.
2. Να επιτρέψουν την κανονική δραστηριότητα των πασχόντων στην εκπαίδευση και την εργασία τους και συμμετοχή τους στην κοινωνική ζωή.
3. Να αποτρέψουν τις οστικές παραμορφώσεις και την ανάπτυξη εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης. Με τις τακτικές μεταγγίσεις, σήμερα η εμφάνιση των παιδιών με Μεσογειακή Αναιμία δεν διαφέρει σημαντικά από το φυσιολογικό, ενώ παλαιότερα, όταν ο φόβος των μεταγγίσεων (ή και η αδυναμία χορήγησης σωστών μεταγγίσεων) ανέστελλε τους θεράποντες από την απόφαση να μεταγγίσουν τους ασθενείς τους, οι τελευταίοι εμφάνιζαν φοβερές δυσμορφίες και μεγάλες εξομυελικές μάζες ερυθροποιητικού ιστού με νευρολογικά σύνδρομα και έντονους πόνους.

Η απόφαση για την έναρξη των μεταγγίσεων συνήθως τίθεται ενωρίς, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις, η νόσος εκδηλώνεται ήδη στον πρώτο χρόνο της ζωής, όταν η επαρκής εμβρυϊκή αιμοσφαιρινοποίηση δίνει την θέση της στην αιμοσφαιρινοποίηση του ενηλίκου. Κριτήρια για την απόφαση είναι:(1) η αδυναμία του πάσχοντος παιδιού να κρατήσει επίπεδα αιμοσφαιρίνης από 7,0g/dl, (2) η αναστολή της αύξησης του παιδιού με βάση τα πρότυπα διαγράμματα των παιδιάτρων και (3) η προοδευτική ανάπτυξη οστικών παραμορφώσεων ιδίως στο πρόσωπο. Στην τελευταία περίπτωση, η σύγκριση διαδοχικών πλάγιων φωτογραφιών (ή και ακτινογραφιών) του παιδιού μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο βοήθημα. Οι ενδείξεις για τακτική χορήγηση μεταγγίσεων γίνονται δυσκολότερες στην <<ενδιάμεση>> Μεσογειακή Αναιμία. Ο όρος αυτός περιλαμβάνει φορείς δύο (κατά κανόνα) θαλασαιμικών γονιδίων, οι οποίοι αναπτύσσονται και επιβιώνουν σχεδόν κανονικά, με μικρή αναιμία και χωρίς έντονες οστικές παραμορφώσεις. Οι περιπτώσεις αυτές εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια, έχουν όμως όλες, ως κοινό παράγοντα για την ηπιότητα τους, την περιορισμένη μη αποδοτική ερυθροποίηση που αντανακλά την σχετικά μικρή βλαπτική περίσσεια ελευθέρια α-αλύσων. Συνήθως πρόκειται για πάσχοντες, οι οποίοι εμφανίζουν (1) υψηλά ποσοστά HbA και λιγοστή HbF (ήπιες β-θαλασαιμικές μεταλλάξεις, όπως η -101C προς T, η-87 C προς G, η IVS 1-nt 6 T προς C, η μετάλλαξη +6 μετά το 3' πέρας του γονιδίου A προς C και μερικές άλλες), (2) υψηλά ποσοστά HbF και λίγη ή καθόλου HbA (δβ - θαλασαιμίας ή άλλα γονίδια που ευνοούν την σύνθεση γ-αλύσων) η (3) για περιπτώσεις μείζων Μεσογειακής Αναιμίας, όπου η περίσσεια των α-αλύσων μειώνεται από την συνύπαρξη α-θαλασαιμίας. Σύμφωνα με τα παραπάνω, στις περιπτώσεις αυτές η αναγνώριση των υποκείμενων μοριακών βλαβών επιτρέπει την πρόβλεψη της έκτασης της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και η ένδειξη για μετάγγιση μπορεί δικαιολογημένα να καθυστερήσει μέχρις ότου εκτιμηθεί σωστά η έκταση και η ένταση της ερυθροποιητικής δραστηριότητα σε σχέση με το επίπεδο αιμοσφαιρίνης που αυτή επιτυγχάνει. Κατά συνέπεια, η ένδειξη μεταγγίσεων στην ενδιάμεση Μεσογειακής Αναιμίας τίθεται (1)

σε παρατεινόμενες λοιμώξεις, όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μειωθούν κάτω των 7,0g/dl ή ο ασθενής αισθάνεται δύσπνοια ή δυσφορία, (2) όταν διαπιστώνονται μεγάλες και δυνητικά επικίνδυνες εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, δηλωτικές ότι για την επίτευξη ενός σχετικά ικανοποιητικού επιπέδου αιμοσφαιρίνης χρειάζεται μια δυσαναλογία μεγάλη μη αποδοτική ερυθροποίηση, (3) όταν το πρόσωπο γίνεται δύσμορφο ή όταν η οστεοπόρωση προκαλεί έντονα οστικά άλγη, για τον ίδιο παραπάνω λόγο, και (4) όταν διαφαίνεται δυσανάλογη επιβάρυνση του καρδιακού μυός με έντονη υπερκινητική κυκλοφορία, δύσπνοια και κυρίως αρρυθμίες που ενοχλούν σημαντικά τον ασθενή σε κάθε προσπάθεια. Φυσικά, ένδειξη μεταγγίσεων υπάρχει (5) στην κύηση και (6) όταν επίκειται μείζων χειρουργική επέμβαση. Στης ενδιάμεσες Μεσογειακές Αναιμία, όπου το μέγεθος του σπληνός είναι ή γίνεται σημαντικό, η σπληνεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης του ασθενούς, προφανώς με μείωση της σπληνικής υδραιμίας.^[10]

4.2.2 ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ

Όταν η ένδειξη για μεταγγίσεις τεθεί απόλυτα, τότε το επόμενο ερώτημα είναι ποιο θα είναι το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μέχρι το οποίο θα πρέπει να μεταγγισθεί ο ασθενής. Το ερώτημα αυτό πέρασε από την φάση του <<όσο την χρειάζεται για απλή επιβίωση>> στην φάση των <<υπερμεταγγίσεων>>(αιμοσφαιρίνη μέχρι τα 13-15g/dl ή αιματοκρίτη 40-45%) σε μία προσπάθεια καταστολής της θαλασσαιμικής ερυθροποίησης. Σήμερα, το θέμα έχει ισορροπήσει με την αποδοχή ενός μέσου επιπέδου αιμοσφαιρίνης (για τα αναπτυσσόμενα παιδιά) στα 12g/dl (αιματοκρίτης 35%) μετά την μετάγγιση. Στους μεγαλύτερους πάσχοντες (όταν η ανάπτυξη έχει συμπληρωθεί), το μέσο επιθυμητό επίπεδο μετά την μετάγγιση μπορεί να μειωθεί στα 9-10g/dl που είναι επαρκή για κάθε δραστηριότητα, ενώ ο πάσχων δεν επιβαρύνεται σημαντικά με σίδηρο. Η ποσότητα του αίματος που χρειάζεται για την εξασφάλιση των παραπάνω εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς και το μέγεθος του σπληνός. Όταν το μέγεθος του σπληνός βρίσκεται σε φυσιολογικά όρια, τότε ισχύουν οι ακόλουθες αδρές παράμετροι:

- Συνολική ποσότητα αίματος στον φυσιολογικό άνθρωπο 80 ml/kg
- Συνολική μάζα ερυθροκυττάρων στον φυσιολογικό άνθρωπο 35ml/kg με αιματοκρίτη 40%
- Συνολική ποσότητα αίματος σε θαλασσαιμικό ασθενή με 80ml/kg με αιματοκρίτη 30%
- Συνολική μάζα ερυθροκυττάρων σε θαλασσαιμικό ασθενή με 25ml/kg αιματοκρίτη 30%
- Μάζα ερυθροκυττάρων που χρειάζεται για την αύξηση του αιματοκρίτη από 30% στο 40% (μέσος αιματοκρίτης 35%)
- Ημέρας που χρειάζεται για την μείωση του αιματοκρίτη από 25 ημέρας το 40%στο 30% (0,4ml/kg βάρος ημερησίως) .

Κατά συνέπεια, η εξασφάλιση ενός μέσου αιματοκρίτη περί το 35% προσαπαιτεί μετάγγιση 10ml ερυθροκυττάρων για κάθε kg βάρους του ασθενούς κάθε 25 ημέρες. Και επειδή ο αιματοκρίτης στους ασκούς συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων είναι περίπου 80%, η παραπάνω εκτίμηση αυξάνεται σε 12ml συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων/kg ανά 25 ημέρες. Με τους υπολογισμούς αυτούς το ποσό του αίματος που πρέπει να χορηγείται κάθε μήνα στους θαλασσαιμικούς ασθενείς σε συνάρτηση με το βάρος τους.

Η συχνότητα των μεταγγίσεων εξαρτάται από το διατιθέμενο αίμα και τις τεχνικές συνθήκες. Όπως είναι ευνόητο, τα μεγάλα μεσοδιαστήματα προσαπαιτούν πολλές μεταγγίσεις μαζί, και αυτές όχι μόνο κουράζουν τους ασθενείς, αλλά μπορούν να γίνουν και επικίνδυνες λόγω υπέρμετρης επιβάρυνσης του κυκλοφορικού συστήματος. Στην πράξη, η συνήθης τακτική είναι η χορήγηση της αναγκαίας ποσότητας αίματος κάθε 3-4 εβδομάδες. Οι υπολογισμοί ανατρέπονται όταν υπάρχει διόγκωση σπληνός (υπερσπληνισμός και σπληνική υδραιμία), όταν ο ασθενής αναπτύξει άλλο αντισώματα ή όταν το προς μετάγγιση αίματος δεν είναι πρόσφατο.

4.2.3 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Στις περισσότερες περιπτώσεις σήμερα στην Ελλάδα, το αίμα χορηγείται σε ειδικές Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας που έχουν αναπτυχθεί σε πολλά Νοσοκομεία της χώρας και εξυπηρετούν κατά τον καλύτερο δυνατόν τρόπο τους ασθενείς χωρίς αυτοί να πρέπει να εισαχθούν στις Κλινικές. Το αίμα χορηγείται με ρυθμό 3-5ml ανά λεπτό (δύο μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών σε 3-4 ώρες). Ευνόητο είναι ότι όταν υπάρχει φόβος καρδιακής κάμψης, τότε η μετάγγιση γίνεται με βραδύτερο ρυθμό με μικρότερη ποσότητα και βραχύτερα μεσοδιαστήματα και ύπο χορήγηση διουρητικών.^[7]

4.2. 4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

4.2.4α ΙΣΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

Η ισοευαισθητοποίηση των θαλασσαιμικών ασθενών είναι ατυχώς σύνηθες φαινόμενο και συχνά δημιουργεί δυσκολίες ή και αδυναμία συνέχισης των μεταγγίσεων. Στην Ελλάδα το ποσοστό των ευαισθητοποιημένων ατόμων φθάνει τα 15% , και είναι μικρότερο στους ασθενείς που αρχίζουν τις μεταγγίσεις τους ενωρίς και πολύ υψηλότερο σε εκείνους που μπαίνουν στο πρόγραμμα αργότερα, προφανώς γιατί οι πρώτοι αναπτύσσουν προοδευτικά ανοσολογική ανοχή. Τα υπόλογα αντιγόνα είναι τα αντιγόνα του συστήματος Rhesus, το αντιγόνο Kell και Lewis πολλά άλλα αντιγόνα αναγνωρίσιμα και μη. Για την πρόληψη της ισοανοσοποίησης η ιδεώδης λύση θα ήταν το αίμα να δίνεται βάσει γονοτύπου. Όμως αυτό σπάνια μόνον είναι δυνατό γιατί οι διατιθέμενες μονάδες αίματος είναι περιορισμένες και η εργαστηριακή επιβάρυνση που συνεπάγεται η πλήρης αναγνώριση του γονοτύπου σημαντική. Έτσι στην συνήθη πράξη, ο έλεγχος συμβατότητας περιορίζεται στο σύστημα ABO/ Rhesus και την έμμεση αντίδραση Coombs με το προς μεταγγίζεται αίμα. Επιπλέον, σκόπιμο είναι, πριν από την πρώτη μετάγγιση να γίνει λεπτομερής αναγνώριση του πλήρους γονότυπου του ασθενούς και κατοχύρωση ότι ο ορός του δεν περιέχει κανενός είδους αντισώματα. Ατυχώς η ισοευαισθητοποίηση δεν θεραπεύεται. Η χορήγηση κορτιζόνης έχει αμφισβητούμενη και ίσως επιβλαβής αποτελέσματα,

ενώ η πλασμαφαίρεση δεν ωφελεί. Στην περίπτωση αυτή οι μεταγγίσεις γίνονται με πλήρη γονοτυπική ταυτότητα, φυσικά μόνον αν το αντιγόνο αναγνωρισθεί.

4.2.4β ΠΥΡΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι αλλεργικές αντιδράσεις (κνησμός, πομφώδες εξανθήματα, κ.λ) συνήθως οφείλονται σε ξένες ουσίες που βρίσκονται σε ίχνη στην πλαστική σκευή, ή σε φάρμακα που είχε πάρει ο αιμοδότης ή και σε αυτό τούτο το μεταγγιζόμενο αίμα. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και εκτείνεται από τα απλά αντιαλλεργικά φάρμακα έως την ενδοφλέβια ένεση κορτικοειδών. Οι πυρετικές αντιδράσεις συνήθως οφείλονται στα λευκά αιμοσφαίρια του μεταγγιζόμενου αίματος. Για την αποτροπή του προβλήματος, τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί η χορήγηση του αίματος μέσα από κατάλληλα φίλτρα κατακράτησης των λευκών. Διατίθενται δύο τύποι: τα φίλτρα προσρόφησης και τα φίλτρα μικροδιήθησης. Τα πρόσφατα φίλτρα συνδυάζουν τους δύο μηχανισμούς. Με τον τρόπο αυτό απομακρύνονται περισσότερα από το 99% των λευκοκυττάρων του μεταγγιζόμενου αίματος και οι αντιδράσεις συνήθως αποφεύγονται. Τα αιμοπετάλια δεν απομακρύνονται, ενώ η απώλεια ερυθροκυττάρων κατά κανόνα είναι μικρότερη του 5%. Ο ρυθμός ροής των συμπυκνωμένων ερυθρών μέσω του φίλτρου δεν επηρεάζεται σημαντικά. Σε ορισμένα Κέντρα για τον ίδιο σκοπό εφαρμόζονται κλειστά συστήματα έκπλυσης των ερυθρών σε συνδυασμό με διήθηση μέσω φίλτρων.

4.2.4 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

4.2.4α ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β.

Η Ηπατίτιδα Β Εξακολουθεί να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο. Αν και νόσημα υψηλής μολυσματικότητας, από την δεκαετία του '70 που άρχισε να ανιχνεύεται η παρουσία του ιού στο αίμα και με την Παρασκευή του εμβολίου για την ηπατίτιδα Β (δεκαετία του '80), ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού με τις μεταγγίσεις έχει

περιορισθεί σημαντικά. Για την προφύλαξη από την ηπατίτιδα Β, σήμερα είναι καθιερωμένο, πριν από την έναρξη των μεταγγίσεων να ελέγχεται η παρουσία των αντίστοιχων αντισωμάτων στο ορό του ασθενούς και σε αρνητική απάντηση, να γίνεται το κατάλληλο (ανασυνδυασμένο) εμβόλιο. Κατά βάση ελέγχονται τα αντιγόνα HBsAg (επιφανειακό αντιγόνο) και HBeAg ως και τα αντισώματα anti-HBc (anti-Hbc core), anti-Hbe και anti-HBs. Τίτλος αντισωμάτων μεγαλύτερος από 100mU/l καλύπτει τον ασθενή για περίοδο μεγαλύτερο των 15 χρόνων. Όταν ο τίτλος μειώνεται κάτω από 10mU/l πρέπει να διενεργείται επανεμβολιασμός. Θαλασσαιμικοί πάσχοντες οροθετικοί ως προς το επιφανειακό αντιγόνο (HBsAg) πρέπει να ελέγχονται και ως προς το αντιγόνο του ιού δέλτα (HbdeltaAg). Οροθετικοί πάσχοντες που εμφανίζουν θετική αντίδραση πολυκερασής για το RNA του ιού HBV και τρανσαμινάσεις διπλάσιες του φυσιολογικού πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος και θεραπεία με α-ιντερφερόνη.

4.2.4β ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Στις αρχές της δεκαετίας του '70, η ευρεία χρήση και η ακρίβεια των διαγνωστικών τεχνικών είχαν κάνει σαφές, ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των οξειών και χρόνιων περιπτώσεων με μετά μεταγγιση ηπατίτιδα δεν ήταν δυνατόν να αποδοθεί ούτε στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) ούτε στον ιό της ηπατίτιδας Α. Σήμερα έχει διευκρινισθεί ότι το μέγιστο ποσοστό από τις ηπατίτιδες αυτές οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή στον ιό της ηπατίτιδας Ε (HEV). Ο επιπολασμός του ιού C είναι ευρύτατος και η ηπατίτιδα C αποτελεί ένα από τα πλέον σοβαρά προβλήματα των θαλασσαιμικών ασθενών. Στην Ελλάδα, πρόσφατα στοιχεία που βασίζονται σε μελέτη αιμοδοτών, έδειξαν, ότι ποσοστό 1-3% των φαινομενικά φυσιολογικών υγιών ατόμων είναι φορείς. Το ποσοστό αυτό για τους πολυμεταγγισμένους πάσχοντες από Μεσογειακή Αναιμία στην Ελλάδα και Νότια Ιταλία είναι 40-90%. Η ηπατίτιδα C είναι λιγότερο μολυσματική από την ηπατίτιδα Β και δεν μεταδίδεται τόσο εύκολα στα άλλα μέλη της οικογένειας με χρήση κοινών σκευών ή σεξουαλική επαφή. Παρά την ήπια διαδρομή της η νόσος απολήγει σε χρόνια ηπατίτιδα με δυνητική απώτερη εξέλιξη σε

κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε περισσότερους από 75% οροθετικούς ασθενείς. Για το λόγο αυτό, οι οροθετικοί πάσχοντες (anti-HCV) που εμφανίζουν ιαιμία C (θετική αντίδραση πολυμεράσης για το RNA του ιού HCV στο αίμα) και τρανσαμινάσες αυξημένες πάνω από το διπλάσιο του φυσιολογικού πρέπει να υποβάλλονται σε ηπατική βιοψία και αν αυτή αποδείξει ενεργό ηπατίτιδα, θεραπεία με α-ιντερφερόνη. Οι ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες με αντική και ανοσοτροποποιητική δράση και συμβάλλουν σημαντικά στην άμυνα του οργανισμού έναντι διαφόρων ιών και βακτηριδίων. Σήμερα, οι ιντερφερόνες που χρησιμοποιούνται ευρύτερα για τη θεραπεία της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας (B ή C) είναι η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα α-2b(Intro-A, Schering-Plough, ΗΠΑ) και η ιντερφερόνη α-2α(Roferon, Hoffman-LaRoche). Στόχοι της θεραπείας με ιντερφερόνη είναι:

- Η μακρόχρονη αναστολή πολλαπλασιασμού των ιών HBV ή HCV
- Η εξαφάνιση του HBsAg και η εξάλειψη του HCV-RNA
- Η μείωση της μολυσματικότητας
- Η ομολοποίηση των ηπατικών ενζύμων
- Η υποχώρηση της ηπατικής φλεγμονής
- Η μείωση του ρυθμού προόδου της ηπατικής νόσου
- Η μείωση της συχνότητας ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και η βελτίωση της επιβίωσης

Οι συνήθεις δόσεις είναι 3.000.000 Μονάδες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην αρχή της θεραπείας, η ένεση ιντερφερόνης μπορεί να ακολουθείται από πυρετό και συμπτώματα γρίπης που αντιμετωπίζονται εύκολα με παρακετάμολη. Συνιστάται η θεραπεία να γίνεται το βράδυ πριν από τον ύπνο. Χρόνος θεραπείας 12 ή και 18 μήνες. Τα αποτελέσματα (μείωση ηπατικών ενζύμων, αρνητικοποίηση ή μείωση του ιικού φορτίου HCV-RNA) είναι ευνοϊκά, όχι όμως τόσο άμεσα όσο στους συνήθεις ασθενείς που δεν έχουν υποκείμενο νόσημα, προφανώς γιατί η χρόνια αιμόλυση, η χολόσταση και κυρίως η δευτεροπαθής εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ επιβαρύνουν την εξέλιξη της νόσου και αναστέλλουν την θεραπευτική της ανταπόκριση στην ιντερφερόνη. Για τον λόγο αυτό, η πολύ καλή αποσιδήρωση και ο

συνδυασμός της ιντερφερόνης με άλλα φάρμακα όπως η ριμπαβαρίνη, ηθυμοσίνη και άλλα αναμένονται να δώσουν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα στο μέλλον.

4.2.4γ ΆΛΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Άλλες λοιμώξεις που μπορούν να μεταδοθούν με τις μεταγγίσεις αίματος είναι η επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (HIV, που ελπίζεται ότι δεν θα αποτελέσει πρόβλημα στο μέλλον, αφού το προς μετάγγιση αίμα εξετάζεται προσεκτικά προς αυτήν την κατεύθυνση), ή λοίμωξη με κυτταρομεγλοίο, η ελονοσία, η σύφιλη και οι ηπατίτιδες από άγνωστους ακόμη ιούς. ^[7]

4.2.5 ΝΕΟΚΥΤΤΑΡΑ

Η μέθοδος αξιοποιεί τη μεγαλύτερη επιβίωση που εμφανίζουν τα νεαρά ερυθροκύτταρα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό ερυθροκυττάρων στις συνήθεις μεταγγίσεις. Ο διαχωρισμός των ερυθροκυττάρων γίνεται με βάση το γεγονός ότι τα νεοκύτταρα είναι ελαφρότερα και παίρνουν θέση στις ανώτερες στιβάδες του ερυθροκυτταρικού πληθυσμού κατά την φυγοκέντρηση. Η μέση επιβίωση του επιλεγμένου ερυθροκυτταρικού πληθυσμού εκφρασμένη ως ημιπερίοδος ζωής με ραδιοχρώμιο υπολογίζεται σε 45 ημέρες περίπου, ενώ η μέση επιβίωση των ερυθροκυττάρων των κοινών μεταγγίσεων είναι 27 έως 29 ημέρες. Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι: (1) η επιμήκυνση του χρονικού διαστήματος μεταξύ δύο μεταγγίσεων κατά 30%, (2) η απότοκη μείωση του συνολικού ποσού των ερυθροκυττάρων που λαμβάνουν οι ασθενείς, (3) η αντίστοιχη μείωση του σιδήρου που συσσωρεύεται, και (4) η μείωση της ταλαιπωρίας των ασθενών. Μειονεκτήματα είναι (1) η αλλοανοσοποίηση, (2) οι τεχνικές δυσκολίες (συσκευές και προσωπικό) που ανεβάζουν το κόστος, (3) η σπατάλη αίματος που δεν δικαιολογείται αφού στη χώρα μας η έλλειψη αίματος αποτελεί μόνιμο πρόβλημα και η συγκέντρωση λευκοκυττάρων

από πολλές μονάδες αίματος, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων, ιδιαίτερα ιογενών, που δεν μπορούν να ελεγχθούν πάντοτε.

4.3 ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

Ενδείξεις σπληνεκτομής είναι η παρουσία υπερσπληνισμού και μάλιστα όταν οι ανάγκες των πασχόντων σε μεταγγιζόμενο αίμα υπερβαίνουν κατά 20-25% τις εκτιμώμενες ανάγκες αίματος (175 ml συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων/ kg βάρος ετησίως).

Επειδή η σπληνεκτομή συνεπάγεται μείωση της ανοσολογικής απάντησης του πάσχοντος σε διάφορα παθογόνα αίτια, σκόπιμο είναι να αποφεύγεται στην πολύ μικρή ηλικία (π.χ. μέχρι 5 ετών, αν και αυτό με την σημερινή τακτική των συστηματικών μεταγγίσεων είναι εξαιρετικά απίθανο). Για την διατήρηση μικρής ποσότητας σπληνικού ιστού πριν από λίγα χρόνια είχε προταθεί η <<μερική>> σπληνεκτομή, αυτή όμως δεν καθιερώθηκε στη συνέχεια. Επίσης, επί μερικά χρόνια εφαρμόσθηκε και η μέθοδος της σπληνεκτομής με εμβολισμό, αλλά χωρίς να καθιερωθεί λόγω των συχνών της επιπλοκών. Η χειρουργική επέμβαση δεν είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη. Οι κύριες μετεγχειρητικές φροντίδες που επιβάλλονται είναι η έγκαιρη κινητοποίηση του αναπνευστικού συστήματος για την αποτροπή ατελεκτασιών και λοιμώξεων και ενδεχομένως της ανάπτυξη αντιδραστικής υπεζωκοτικής συλλογής, που δεν είναι ασυνήθης. Επίσης επιβάλλεται έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενούς για την αποφυγή φλεβοθρομβώσεων. Όταν η σπληνεκτομή είναι προγραμματισμένη, τότε κύριο μέλημα των θεραπόντων είναι ο εμβολιασμός των ασθενών 15-30 ημέρες πριν από την εγχείρηση με αντιμεινιοκοκκικό εμβόλιο γιατί οι σπληνεκτομηθέντες ασθενείς έχουν εξαιρετική ευαισθησία προς τον πνευμονιόκοκκο. Τα εμβόλια που διατίθεται στην αγορά παρέχουν προφύλαξη έναντι των οροτύπων των πνευμονιοκόκκων που επικρατούν στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ (23 ορότυποι). Για τον ίδιο λόγο επιβάλλεται η συνεχής χορήγηση πενικιλίνης από του στόματος (πενικιλίνη V, 1,5 MU καθημερινά) επί πολλά χρόνια μετά την εγχείρηση. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει και το εμβόλιο για τον

αιμόφιλο Β(πρόληψη μηνιγγίτιδος από αιμόφιλο Β και μηνιγγιτιδόκοκκο τύπου Α και C).^[9]

4.4 ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Ο οργανισμός δεν έχει την δυνατότητα να απομακρύνει τον σίδηρο που περιέχουν τα μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα και ο σίδηρος αποτίθεται αρχικά μεν στα κύτταρα, έπειτα όμως και στα κύτταρα διαφόρων παρεγχυματωδών οργάνων, όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, το μυοκάρδιο και οι ενδοκρινείς αδένες. Η εναπόθεση γίνεται με δέσμευση του μετάλλου από μόρια αποφερριτίνης, μιας μακρομοριακής πρωτεΐνης που συντίθεται αθρόα στα κύτταρα των παραπάνω οργάνων όταν ο σίδηρος βρίσκεται σε περίσσεια. Η σχηματιζόμενη φερριτίνη αρχικά έχει ειδική δομή, αργότερα όμως μετατρέπεται σε άμορφη αιμοσιδρίνη. Ένα μικρό μέρος της φερριτίνης του ήπαρ κάθε ατόμου διαφεύγει προς το αίμα και μπορεί να μετρηθεί με τις κατάλληλες τεχνικές. Εκτός ειδικών περιπτώσεων, το ποσό της φερριτίνης του πλάσματος είναι ανάλογο προς το ποσό της φερριτίνης των κύτταρων των οργάνων που προαναφέρθηκαν και, κατά συνέπεια, αντανακλά το ποσό του σιδήρου που βρίσκεται αποθηκευμένο σε κάθε άτομο. Οπωσδήποτε, το γεγονός ότι η φερριτίνη αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσεως και συνεπώς μπορεί να αυξηθεί και σε άλλες φλεγμονώδεις/λοιμώδεις καταστάσεις επιβάλλει προσοχή στην ερμηνεία των επιπέδων της στο πλάσμα. Η φερριτίνη δεν είναι τοξική για τα κύτταρα. Οι βλάβες που διαπιστώνονται στην δευτερογενή αιμοσιδήρωση οφείλονται κατά βάση στην παρουσία ελευθέρου σιδήρου, δηλαδή σιδήρου που δεν έχει δεσμευθεί από την αποφερριτίνη και παραβλάπτει την δομή και λειτουργία των κυττάρων στόχων εκλύονται δραστικές οξειδωτικές ρίζες. Υπολογίζεται ότι κάθε ml αίματος περιέχει 0,5mg σιδήρου. Κατά συνέπεια, η μετάγγιση δύο μονάδων αίματος /μήνα προσδίδει στους θαλασσαιμικούς ασθενείς περίπου 400mg σιδήρου, που συμποσούνται σε 4,8 έως 7,6 g σιδήρου κάθε χρόνο. Υπενθυμίζεται, ότι το συνολικό ποσό σιδήρου ενός φυσιολογικού ατόμου είναι περίπου 4,0g και ότι το ποσό αυτό, παρά την συνεχή του απώλεια και πρόσληψη σε όλη τη ζωή, ανακυκλώνεται αλλά παραμένει σταθερό. Με την δέσμευση του

σιδήρου από την αποφερριτίνη οι αρχικές μεταγγίσεις δεν φαίνεται να έχουν συνέπειες. Όμως όταν ο αριθμός των μεταγγίσεων υπερβεί τις 30, τότε ο μηχανισμός άμεσης δέσμευσης του ελεύθερου σιδήρου δεν λειτουργεί ομαλά και ο σίδηρος που σωρεύεται γίνεται τοξικός.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αιμοσιδήρωσης είναι γνωστές. Περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη από βλάβη των ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων του παγκρέατος, τις διαταραχές των γονάδων και των παραθυρεοειδών αδένων με εκδηλώσεις την αμηνόρροια και τις κρίσεις τετανίας, την βλάβη του ήπατος που επιβαρύνεται με τις παρεμπίπτουσες ηπατίτιδες και τα διάφορα φάρμακα και καταλήγει σε κίρρωση και την βλάβη του μυοκαρδίου, που επιβαρύνεται από την υπερκινητική κυκλοφορία, τις ποικίλες αρρυθμίες, τις ιογενείς λοιμώξεις και την ανάπτυξη περικαρδιακού υγρού. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών. Κατά συνέπεια, οι μεταγγίσεις είναι απαραίτητες για την επιβίωση των θαλασσαιμικών ασθενών, άλλα πάντοτε σε συνδυασμό με την απομάκρυνση του σιδήρου που συσσωρεύεται.

Κατά συνέπεια, οι μεταγγίσεις είναι εξαιρετικά χρήσιμες για τους θαλασσαιμικούς ασθενείς, αλλά μόνον πρόσκαιρα, γιατί οδηγούν και αυτές στον θάνατο με άλλους μηχανισμούς. Για τον σκοπό αυτό, μέχρι σήμερα έχουν δοκιμασθεί διάφοροι <<χηλικοί>> παράγοντες (από το <<χηλή>> :δαγκάνα), οι οποίοι δεσμεύουν και απεκκρίνουν τον σίδηρο με ποικίλη απόδοση και παρενέργειες. Ένας ιδανικός χηλικός παράγων πρέπει να είναι εύληπτος και ευαπορρόφητος, να διαχέεται εύκολα μέσα στα κύτταρα (σχέση υδατο/λιπο –διαλυτότητα) και να έχει μεγάλη χημική συγγένεια με τον σίδηρο, ώστε να τον αποσπά από τις πρωτεΐνες που τον δεσμεύουν. Το σύμπλοκο πρέπει να απεκκρίνεται εύκολα και αθρόα μέσα στην χολή ή στα ούρα. Επιπλέον, ο ιδεώδης χηλικός παράγων να δεσμεύει μόνον τον σίδηρο και όχι άλλα μέταλλα (ασβεστίου, ψευδάργυρος), ώστε να μην γίνεται τοξικός για τον οργανισμό. Θα σχολασθούν δύο μόνον χηλικοί παράγοντες που εφαρμόζονται σήμερα στην πράξη με καλή απόδοση και αποδεκτές παρενέργειες: η δεσφερριτοξαμίνη και η δεφεριπρόνη.

4.4.1 ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗ

4.4.1 α ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ – ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η δεσφερριοξαμίνη είναι η σιδηροδεσμευτική πρωτεΐνη του μύκητα *Streptomyces Pilosus*. Κυκλοφορεί ως προϊόν της Εταιρείας CIBA-Geigy Ελβετίας, ως λευκή σκόνη σε φιαλίδια των 0,5gr. Διαλύεται εύκολα σε απεσταγμένο νερό για ενέσεις (water for injection). Δεν πρέπει να διαλύεται σε <<φυσιολογικό ορό>> (NaCl 0,9%) γιατί το διάλυμα γίνεται υπέρτονο και η υποδόρια ένεση του είναι επώδυνη. Το εμπορικό όνομα της δεσφερριοξαμίνης είναι Desferal (DF). Η Desferal έχει εξαιρετικά υψηλή συγγένεια με τον σίδηρο και εκπληρώνει σε πολύ καλό βαθμό όλα τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν, δυστυχώς όμως δεν απορροφάται από το πεπτικό σύστημα και αποδίδει μόνον όταν χορηγηθεί παρεντερικά. Η Desferal δεν έχει μείζονες παρενέργειες. Το σύμπλοκο Df/Fe απέκκριση μέσω της χολής στα κόπρανα και μέσω των νεφρών στα ούρα, που χρωματίζονται κόκκινα, ανάλογα με την πυκνότητα του. Η απέκκριση σιδήρου σε ένα 24ωρο μετά από χορήγηση 0,5gr Desferal ενδομυϊκά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της ποσότητας σιδήρου που είναι αποθηκευμένη σε κάθε θαλασσαιμικό υπερμεταγγισμένο πάσχοντα. Φυσιολογικά είναι μηδέν. Γίνεται 2-4mg όταν το φορτίο σιδήρου είναι 3-7gr, πλησιάζει τα 10mg/ 24ωρο όταν το φορτίο είναι περίπου 25gr (120 μονάδες αίματος, τακτικές μεταγγίσεις μέχρι την ηλικία των 10 ετών) και φθάνει τα 15 και πλέον mg/24ωρο όταν το φορτίο σιδήρου υπερβεί τα 25gr. Η απέκκριση σιδήρου με την Desferal αυξάνεται όταν το φορτίο ο οργανισμός έχει επαρκή επίπεδα βιταμίνης C, η οποία φαίνεται ότι ευνοεί την διακίνηση του μετάλλου. Για τον σκοπό αυτό η θεραπεία με Desferal συμπληρώνεται με χορήγηση μικρών δόσεων ασκορβικού οξέος (π.χ. 50-100mg βιταμίνης C ή δύο πορτοκαλιών) καθημερινά. Επισημαίνεται ότι η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων βιταμίνης C (π.χ. 500-1000mg) απαγορεύεται γιατί η διακίνηση του μετάλλου ευνοεί την έκλυση τοξικών ελεύθερων ριζών.

Η δραστηριότητα της Desferal διαρκεί όσο αυτή βρίσκεται μέσα στο πλάσμα, από όπου περνά μέσα στα κύτταρα. Η ημιπερίοδος ζωής της Desferal στο πλάσμα είναι περίπου 75 λεπτά. Αυτό σημαίνει, ότι η

απόδοση του φαρμάκου μία μόνη χορήγηση είναι σχετικά μικρή. Για την μεγιστοποίηση της απόδοσης και μετά από πολλές δοκιμές, τα τελευταία είκοσι χρόνια η χορήγηση της Desferal γίνεται κατά γενικό κανόνα με υποδόρια συνεχή (8-12 ώρες) έγχυση μέσω λεπτότατης βελόνας (αριθμός 27) που συνδέεται με ειδική αντλία βραδεία και σταθερής έγχυσης. Η ποσότητα αυτή διαλύεται σε 10 περίπου ml νερού για ενέσεις σε μία σύριγγα, η οποία προσαρμόζεται εύκολα στην συσκευή έγχυσης. Στο εμπόριο διατίθενται αντλίες διαφόρων κατασκευών. Λειτουργούν με ηλεκτρικές στήλες και μέσω ενός κοχλία εξωθούν κατά διαστήματα μία μικροσταγόνα διαλύματος Desferal μέσα στον υποδόριο ιστό του ασθενούς. Συνήθως η έγχυση γίνεται την νύκτα κατά τον ύπνο. Η βελόνα (τύπου <<πεταλούδας>> προσαρμοσμένης σε κατάλληλο πλαστικό σωληνίσκο, όλα μίας χρήσεως) τοποθετείται εύκολα αίροντας το δέρμα σε πτυχή. Η έγχυση γίνεται στον υποδόριο ιστό του κοιλιακού τοιχώματος, εναλλάσσοντας κυκλικά τις θέσεις της ένεσης για να αποφεύγεται ο συνεχείς τοπικός ερεθισμός. Εναλλακτικά, η έγχυση μπορεί να γίνει και στις πρόσθιες επιφάνειες των μηρών ή την περιοχή του δελτοειδούς μυός στους βραχίονες. Όταν η έγχυση γίνεται αργά, η πιθανότητα ερεθισμού είναι μηδαμινή. Όταν υπάρχει έντονος ερεθισμός, συνιστάται η προσθήκη ελάχιστης ποσότητας υδροκορτιζόνης στο διάλυμα (έως 2mg/ml). Η διάχυση του φαρμάκου ευνοείται με θερμά επιθέματα.

Αληθινή αλλεργία προς την Desferal είναι σπάνια και ενδεχομένως χρειάζεται συστηματική απευαισθητοποίηση. Οι τοπικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά καιρούς έχουν περισσότερη σχέση με αλλεργιογόνο παραπροϊόντα της παρασκευής του φαρμάκου. Η ποσότητα σιδήρου που απεκκρίνεται ανά 24ωρο μετά από 8ωρη έγχυση Desferal σε υπερμεταγγισμένα άτομο φθάνει πολλές δεκάδες mg, ανάλογα με το φορτίο σιδήρου του πάσχοντος.

4.4.1β ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗΣ.

- Τοπικές αντιδράσεις: Ερυθρότητα, άλγος και οίδημα στο σημείο της υποδόριας έγχυσης είναι οι πλέον συνήθεις. Ελέγχεται, (1) εάν η βελόνα έγχυσης είναι πράγματι στον υποδόριο ιστό και (2) εάν το Desferal είναι διαλυμένο στη σωστή αναλογία απεσταγμένου νερού (500mg σε 2,5-5,0ml απεσταγμένου νερού). Αν οι αντιδράσεις επιμένουν, τότε πρέπει να γίνει αναφορά προς στην εταιρεία παρασκευής.
- Αλλεργικές αντιδράσεις: Είναι σπάνιες αλλά μπορούν να συμβούν. Διακρίνονται σε τοπικές και γενικευμένες. Πρέπει να γίνει προσπάθεια προσεκτικής απευαισθητοποίησης.
- Λοίμωξης από Υερσίνια: Η υερσίνια είναι σιδηρόφιλο Gram αρνητικό βακτηρίδιο (Pasteurella). Η μετάδοση της γίνεται με μολυσμένες τροφές. Η λοίμωξης ευνοείται με την λήψη δεσφερριοξαμίνης γιατί η τελευταία προάγει την βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου για το βακτηρίδιο. Η λοίμωξη από υερσίνια χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, διαρροϊκό σύνδρομο, μεσεντέριο λεμφαδενίτιδα, και κλινικά σημεία που μοιάζουν με οξεία σκωληκοειδίτιδα. Η συνέχιση της χορήγηση δεσφερριοξαμίνης σε θαλασσαιμικούς με λοίμωξης (αμυγδαλίτιδα με υψηλό πυρετό, οξύ κοιλιακό άλγος, διάρροια) διευκολύνει την συστηματική διασπορά της υερσίνια για αυτό και η αποσιδήρωση διακόπτεται. Η λοίμωξη με υερσίνια αποτελεί σοβαρό και επείγον περιστατικό.

4.4.1 γ ΥΠΕΡΒΟΛΗ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗΣ

Υψηλές δόσεις σε ασθενείς που έχουν χαμηλα επίπεδα φερριτίνης μπορεί να προκαλέσει τις ακόλουθες παρενέργειες.

1. Τοξικότητα από τους οφθαλμούς. Νυκταλωπία, περιορισμός των οπτικών πεδίων και της οπτικής οξύτητα, καταρράκτης. Η διακοπή της δεσφερριοξαμίνης συνήθως αναστρέφει τα συστήματα.

2. Απώλεια ακοής. Μείωση της ακοής στους τόνους υψηλής συχνότητας και κώφωση, ιδιαίτερα στα παιδιά. Η κώφωση συνήθως δεν είναι αναστρέψιμη.
3. Καθυστέρηση ή αναστολή της ανάπτυξης. Παρατηρείται σε μικρά παιδιά με χαμηλά επίπεδα φερριτίνης.
4. Σκελετικές αλλοιώσεις. Ψευδορραχίτιδα, αλλοιώσεις στις μεταφύσεις, δυσανάλογα μακρά άνω και κάτω άκρα είναι οι πλέον συνήθεις. Οι αλλοιώσεις αυτές δεν αναστρέφονται.

4.4.2 ΣΙΔΗΡΟΔΕΣΜΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ. ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ

4.4.2α ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.

Κλινικές δοκιμές. Σιδηροδεσμευτικά φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος έχουν δοκιμασθεί πολλά στο παρελθόν, κανένα όμως δεν εισήλθε στην κλινική πράξη είτε λόγω μικρής απόδοσης, είτε λόγω υπερβολικών παρενεργειών. Οι φαρμακολογικές ομάδες των παραγόντων που έχουν κατά καιρούς προταθεί είναι οι ακόλουθες:

- Παράγωγα Πυριδοξίνης DTPA
- Σιδηροθειοσίνη 2,3 –διυδροβενζοϊκό οξύ
- Ροδοτορουλικό
- Υδοξυ – πυριδινονόνες. Περιλαμβάνουν πολλά παράγωγα, τα οποία διαφέρουν κατά βάση ως προς την ενδο/εξω- κυττάριο κατανομή τους. Από τα παράγωγα αυτά η 1,2,-διμεθυλο-3υδροξυπυριδ-4όνη (δεφεριπρόνη) συγκεντρώνει πολλές χρήσιμες ιδιότητες και αρχίσει να αξιολογείται σε πολλά διεθνή Κέντρα σήμερα.

Η δεφεριπρόνη παρουσιάσθηκε στην φαρμακολογική βιβλιογραφία το 1986. Εκτοτε δημοσιεύθηκαν πολλές μελέτες της εφαρμογής της δεφεριπρόνης σε πάσχοντες, η χρήση της όμως ποτέ δεν γενικεύθηκε, γιατί όλες οι παραπάνω δοκιμές έγιναν ανορθόδοξα σε πολυμεταγγιζόμενους πάσχοντες, χωρίς να προηγηθούν οι απαραίτητες μακρόχρονες τοξικολογικές παρατηρήσεις σε μεγάλα πειραματόζωα.

Η δεφεριπρόνη (γνωστή και ως LI) χορηγείται από του στόματος για να δεσμεύσει την τοξική περίσσεια του σιδήρου σε πολυμεταγγιζόμενος ασθενείς (μείζων Μεσογειακή Αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). Παράγεται από διάφορες Εταιρείες, αλλά μέχρι σήμερα έχει εγκριθεί ως φάρμακο μόνο στην Ινδία. Η αποδεκτή σήμερα χρήση της περιορίζεται στους ασθενείς που έχουν αληθινή δυσανεξία και αδυνατούν να ακολουθήσουν την συμβατική αγωγή με δεσφερριζαμίνη. Ωστόσο, το φάρμακο έχει να χορηγείται και σε πολλούς άλλους ενηλίκους ασθενείς, οι οποίοι δεν πείθονται για την σωστή συνέχιση της συμβατικής αγωγής και να το λάβουν, έστω και σε εθελοντική βάση.

4.4.2 β ΑΠΟΔΟΣΗ

Η δεφεριπρόνη έχει χορηγηθεί μέχρι σήμερα σε πολλές εκατοντάδες πασχόντων από (βαρεία) δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση (κατά μέγιστη πλειονότητα πολυμεταγγισμένοι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία). Οι δόσεις του φαρμάκου κυμάνθηκαν από 50 έως 100mg/kg βάρους- ημέρα, και ο χρόνος χορήγησης από λίγες ημέρες έως πολλούς μήνες. Η καθημερινή απέκκριση σιδήρου κυμάνθηκε από ελάχιστα έως 100 και πλέον mg/ ημέρα. Σε όσες κλινικές μελέτες προσδιορίστηκε, η τιμή της φερριτίνης ορού μειώθηκε σε ποικίλο βαθμό.

Αντίθετα, οι πληροφορίες για τον σίδηρο του ήπατος (που χρησιμοποιείται ως <<δείκτης>> της συνολικής ποσότητας σιδήρου στον οργανισμό) είναι αντιφατικές, γιατί πολλές από αυτές δεν επιβεβαιώνουν το επιθυμητό ισοζύγιο ή υποδηλώνουν ακόμη και συνεχιζόμενη επιβάρυνση.

Μία σημαντική επισήμανση είναι ότι οι παραπάνω μελέτες έχουν γίνει με διαφορετικές προέλευση φάρμακα. Αν και η χημική σύνθεση της δεφεριπρόνης είναι σχετικά εύκολα, η παρατήρηση αυτή αποτελεί σήμερα κύριο επιχείρημα πολλών επιστημονικών αντιφάσεων και εμπορικών αντιδράσεων, γιατί η φαρμακοτεχνική παρασκευή των διάφορων μορφών δεφεριπρόνης που κυκλοφορούν μπορεί να συνεπάγεται διαφορετική απάντηση ή παρενέργειες στους ασθενείς.^[7]

4.4.2 γ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αποτελούν επίκεντρο ενδιαφέροντος και πολλών προβληματισμών. Συνοπτικά, οι παρενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα δίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Συμπτώματα	Ποσοστό
Γαστρική δυσανεξία	20%
Αρθραλγίες.Ανταποκρίνονται εύκολα στην ασπιρίνη	29%
Πλευρίτης, Περιτονίτις	10%
Διαταραχή ηπατικών ενζύμων	8%
Μείωση του ψευδαργύρου του ορού	5%
Σημαντική ουδετεροπενία (Χρονικά απρόβλεπτη και ανεξάρτητη δόσεως. Συνήθως αναστρέψιμη)	4%
Ηπατική ίνωση. Υπό αμφισβήτηση, αλλά δυνητικά σοβαρή.	
Υπόμνημα-Στοιχεία Έρευνας Σύνολο ασθενών: 167 Χρόνος παρακολούθησης: 48 μήνες	

4.5 ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Εκδηλώνονται ως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές του ρυθμού και περικαρδίτις. Η μυοκαρδιοπάθεια της Μεσογειακή Αναιμία οφείλεται κυρίως στην αιμοχρωμάτωση, την ιστική υποξία, και κατά ένα βαθμό, στην υπερκινητική κυκλοφορία. Ως σημαντικός επίσης και συχνός παράγων αναφέρεται η μυοκαρδίτις από ιούς, η οποία πολλές φορές δεν διαγιγνώσκεται, η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η οποία ακολουθεί την αθρόα απόφραξη των πνευμονικών τριχοειδών από αιμοπετάλια (ιδιαίτερα μετά από σπληνεκτομή) και τα κατακερματισμένα ερυθροκύτταρα και η υπασβεστιαϊμία. Οι αρρυθμίες, σαφώς συνδεδεμένες με την δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση, συχνά αποτελούν σημαντικό πρόβλημα. Επίσης συνυπάρχουν και βαλβίδων.

Η αντιμετώπιση των καρδιολογικών επιπλοκών δεν διαφέρει από εκείνη των συνήθων καρδιοπαθειών, αλλά εδώ η έμφαση δίνεται στην μείωση της ποσότητας του σιδήρου που είναι συσσωρευμένος στο μυοκάρδιο με έντονη αγωγή αποσιδήρωσης. Σε περιπτώσεις όπου η καρδιακή ανεπάρκεια είναι έντονη και οι αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς, η αποσιδήρωση γίνεται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση δεσφερριόξαμινης σε δόσεις που φθάνουν τα 100mg/kg το 24ωρο επί πολλές ημέρες. Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση δεσφερριόξαμινης αναφέρεται ότι έχει καλά αποτελέσματα ακόμη και σε σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, αν και εδώ κύρια ένδειξη έχει η έντονη διουρητική αγωγή. Επιπρόσθετα λαμβάνεται πρόνοια για την πρόληψη της ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης με αντιαιμοπεταλικούς παράγοντες, την ρύθμιση κανονικών επιπέδων ασβεστίου και καλίου στον ορό, την καρδιοτόνωση και την κατάλληλη αντιαρρυθμική αγωγή.

4.6 ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Είναι συνέπεια της χρόνιας αναιμίας και της αιμοσιδήρωσης. Κατά κανόνα, οι πάσχοντες από Μεσογειακή Αναιμία με επίπεδο φερριτίνης πάνω από 3000μg/l και αυξημένα ηπατικά ένζυμα εμφανίζουν σημαντική έκπτωση της λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων σε σύγκριση με πάσχοντες χωρίς τις παραπάνω ανωμαλίες. Ωστόσο, ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζεται ενδοκρινολογικά προβλήματα χωρίς ιδιαίτερη επιβάρυνση με σίδηρο. Εδώ προφανώς ενοχοποιούνται και άλλοι μηχανισμοί όπως η χρόνια αναιμία, η κακή ηπατική λειτουργία, η ατομική υπερευαισθησία προς τον σίδηρο, που επιφέρουν διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και της φυσιολογική λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων. Οι συχνότερες ενδοκρινικές διαταραχές στην Μεσογειακή Αναιμία είναι η καθυστέρηση της ανάπτυξης, ο υπογοναδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο υποπαραθυρεοειδισμός.^[8]

4.6.1 ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ -ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Στο παρελθόν αποτελούσαν τις συχνότερες διαταραχές και αποδίδονται στις ανεπαρκείς μεταγγίσεις και την χρόνια αναιμία. Σήμερα ενοχοποιείται η εναπόθεση σιδήρου στην υπόφυση και τις γονάδες. Αναστολή της ανάπτυξης μπορεί επίσης να επιφέρει η υπερβολή στην χορήγηση δεσφερριοξαμίνης σε παιδιά μικρότερο των 10 ετών. Πλήρης έλλειψη αυξητικής ορμόνης δεν έχει αποδειχθεί. Στις σχετικές μελέτες φάνηκε ότι πρόκειται μάλλον για μείωση του ρυθμού έκκρισης της ορμόνης. Θεραπευτικά, σε ασθενή με σοβαρή καθυστέρηση της σωματικής αύξησης έχει δοκιμασθεί η χορήγηση βιοσυνθετικής αυξητικής ορμόνης, η οποία επέφερε σχετική αύξηση του ρυθμού ανάπτυξης των ασθενών και των επιπέδων του IGF-1 (Insulin-like Growth Factor).

Ο υπογοναδιασμός εκδηλώνεται ως καθυστέρηση ή αναστολή της έναρξης της εφηβείας. Τα κορίτσια εμφανίζουν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια που οφείλεται σε βλάβη της υπόφυσης ή/ και των γονάδων. Στα αγόρια η καθυστέρηση της εφηβείας αποδίδεται κυρίως σε έλλειψη γοναδοτροφινών και λιγότερο σε ανεπάρκεια των γονάδων.

Στα θήλεα η θεραπεία υποκατάστασης περιλαμβάνει την χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνων και προγεστερόνης. Ένδειξη θεραπείας έχουν τα θήλεια ηλικίας μεγαλύτερης των 13-14 ετών και οστικής ηλικίας μεγαλύτερης των 11 ετών. Η θεραπεία αρχίζει με οιστρογόνα (0,3mg ημερησίως) επί 6 έως 9 μήνες. Έπειτα δίνεται κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα επί 21 ημέρες και προγεστερόνη, 5-10mg ημερησίως, από την 12^η μέχρι την 21^η ημέρα του κύκλου. Τα οιστρογόνα αυξάνονται προοδευτικά στα επόμενα δύο έως τρία χρόνια με τελική δόση 1,25mg ημερησίως.

Στα αγόρια με υπογοναδισμό δίνεται τεστοστερόνη. Ένδειξη θεραπείας έχουν τα αγόρια ηλικίας μεγαλύτερης των 14-15 ετών με οστική ηλικία μεγαλύτερη των 12 ετών. Η ορμόνη χορηγείται σε μηνιαία διαστήματα σε δόση 50mg ενδομυϊκά. Μετά από 6 έως 12 μήνες η δόση

προοδευτικά αυξάνεται για τα επόμενα τρία έως τέσσερα χρόνια μέχρι την δόση των ενηλίκων, που είναι 200mg κάθε 3 εβδομάδες.

Επισημαίνεται ότι υψηλές δόσεις ορμονών του φύλου μπορούν να επιφέρουν πρόωμη σύγκλιση των επιφύσεων και αναστολή λειτουργίας των γονάδων. Επίσης έχει αναφερθεί, ότι πρόωμη έναρξη της αποσιδήρωσης προλαμβάνει την απορρύθμιση των γονάδων.

4.6.2 ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία (περίπου 6%) μπορεί να εμφανίσει πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό με ή χωρίς κλινικά σημεία, ιδίως όταν συνυπάρχουν και άλλες ενδοκρινολογικές παθήσεις. Οι γυναίκες αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό ενωρίτερα από τους άνδρες, μεταξύ των ηλικιών 11 και 20 ετών. Οι ασθενείς έχουν ανάγκη θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη και πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά με έλεγχο των θυρεοειδικών ορμονών.^[18]

4.6.3 ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Στην μεγάλη πολυκεντρική μελέτη των De Sanctis και συνεργατών αναφέρεται, ότι το 4% πασχόντων από Μεσογειακή Αναιμία εμφανίζει υποπαραθυρεοειδισμό. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα κυρίως μεταξύ των ηλικιών 16 και 20 ετών, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει βαρεία αιμοχρωμάτωση. Χαρακτηριστικά συμπτώματα της υποασβεστιαμίας είναι ο κνησμός, τα νυγμώδη άλγη και το μυρμήγκιασμα των άκρων. Εάν δεν χορηγηθεί άμεσα ασβέστιο μπορεί να εμφανισθεί τετανία. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν δακτυλίτιδα, οι στάθμες του ασβεστίου στον ορό πρέπει να μετρούνται συχνά και να ρυθμίζονται ανάλογα, γιατί η υποασβεστιαμία περιορίζει τη δράση του φαρμάκου. Επισημαίνεται ακόμη, ότι η υποασβεστιαμία αυξάνει την τοξικότητα της δακτυλίτιδας, άλλα και ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου μπορεί να επιφέρει αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς υπό δακτυλιδισμό.^[17]

4.6.4 ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Δεν υπάρχει διαφορά συχνότητας μεταξύ ανδρών και γυναικών. Ο διαβήτης προσβάλλει το 5% περίπου των πασχόντων από Μεσογειακή Αναιμία μεταξύ των ηλικιών 16 και 20 ετών. Η επιβίωση των ασθενών με διαβήτη είναι σαφώς μεγαλύτερη τα τελευταία χρόνια, για η διάγνωση γίνεται ενωρίτερα με συχνές μετρήσεις του σακχάρου μετά φόρτιση, ενώ η αποσιδήρωση γίνεται περισσότερο συστηματικά και καλύτερα. Κατά κανόνα, όλοι οι πάσχοντες άνω των 16 ετών και όσοι έχουν διαβητικά μέλη στην οικογένεια τους πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική εξέταση των επιπέδων σακχάρου μετά φόρτιση (<< καμπύλη>> σακχάρου). Αν οι ενδείξεις υποδηλώνουν δυσανεξία στην γλυκόζη επιβάλλεται πολύ καλή αποσιδήρωση, σωστή δίαιτα και καλός έλεγχος του σωματικού βάρους. Αν τηρηθούν προσεκτικά οι παραπάνω κανόνες, σε αρκετές περιπτώσεις ο διαβήτης είναι αναστρέψιμος.

4.6.5 ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Είναι συνήθης και σημαντική επιπλοκή στην Μεσογειακή Αναιμία. Στη γένεση της συμβάλλουν πολλοί μηχανισμοί, όπως:

- Η αναιμία. Η μη αποδοτική ερυθροποίηση και ή η εξωμυελική αιμοποίηση αποτελεί τον σημαντικότερο μηχανισμό.
- Η αιμοχρωμάτωση και η δεσφερριόξαμίνη. Θεωρούνται ότι καταστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα.
- Καθυστέρηση ήβης. Απουσιάζει η προστατευτική δράση των ορμονών του φύλου.
- Ο διαβήτης και υποθυρεοειδισμός.
- Η υπερπροστατευτική συμπεριφορά των γονέων που παρεμποδίζει την άσκηση και τα αθλήματα.
- Η δίαιτα, όταν αυτή είναι χαμηλής περιεκτικότητα σε ασβέστιο.

Η οστεοπόρωση εμφανίζεται μετά την ηλικία των 20 ετών, αλλά σε μερικές περιπτώσεις και ενωρίτερα. Ενδεχομένως επιβαρύνεται και από την μείωση ή έλλειψη ορμονών του φύλου. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι απόλυτα αναγκαία, γιατί τα οστικά άλγη και τα

κατάγματα αυξάνουν τη νοσηρότητα και επιδεινώνουν τη γενική κατάσταση των πασχόντων. Η διάγνωση γίνεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας και τον προσδιορισμό των αντίστοιχων ορμονών. Η θεραπεία υποκατάστασης στις γυναίκες περιλαμβάνει τη χορήγηση οιστρογόνων ή συνδυασμού οιστρογόνων προγεστερόνης σε κύκλους, κάτω από κλινικό και εργαστηριακό ενδοκρινολογικό έλεγχο. Επί πλέον χορηγούνται ασβέστιο και βιταμίνη D. Πρόσφατα έχει αναφερθεί και η επιτυχής χρήση διφωσφωνικών αλάτων. Τα τελευταία πρέπει να χορηγούνται με προσοχή γιατί δεν είναι απαλλαγμένα παρενεργειών.

4.7 ΑΛΛΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

4.7.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ-ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ

Ο αυξημένος μεταβολισμός των ασθενών επιβάλλει καλή διατροφή και συμπληρώματα όπως το ασβέστιο, διάφορες βιταμίνες και κυρίως το φυλλικό οξύ (5mg ημερησίως) που είναι απόλυτα αναγκαίο για την κάλυψη της υπερλειτουργίας της ερυθροποίησης.

4.7.2 ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ

Είναι συχνό εύρημα και επιβάλλει έλεγχο κατά διαστήματα όλων των πασχόντων με υπερηχογράμμα. Όταν υπάρχουν χολόλιθοι, έστω και χωρίς συμπτώματα συνιστάται χολοκυστεκτομή λόγω του κινδύνου απόφραξης και των λοιπών σοβαρών επιπλοκών. Ο συμβατικός τρόπος επέμβασης είναι προτιμότερος γιατί επιτρέπει την επισκόπηση και ψηλάφηση του ήπατος, άλλα και τη λήψη βιοπτικού υλικού, όταν αυτό κριθεί σκόπιμο.

4.7.3 ΈΛΚΗ ΚΝΗΜΩΝ

Εμφανίζονται συχνά στους ενήλικους ασθενείς, είναι επίμονα, αποτρόπαια, οδυνηρά και οδηγούν σε αναπηρία. Οφείλονται στη χρόνια ανοξία και την κακή περιφερική κυκλοφορία, επιβαρύνονται όμως σημαντικά με της επιμολύνσεις που είναι αναπόφευκτες. Η αντιμετώπιση τους είναι πάρα πολύ δύσκολη. Χρειάζεται σχολαστική καθαριότητα (πλύσεις με φυσιολογικό ορό και οξυγονούχο νερό), τοπική επίπαση με αντιβιοτικά σε μορφή αλοιφών (όχι σκόνη), ανάρροπη θέση του σκέλους στην ανάπαυση, περίδεση με ελαστικούς επιδέσμους στην ορθοστασία (που πρέπει να αποφεύγεται) και ενδεχομένως συστηματικές μεταγγίσεις. Οι πλαστικές εγχειρήσεις σπάνια μόνο βοηθούν. Τελευταία έχει εφαρμοσθεί επιτυχώς η τοπική θεραπεία με ενέσεις αυξητικών παραγόντων με σκοπό την προσέλκυση λευκοκυττάρων.

4.7.4 ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέως λόγω της αποδόμησης ενός τεράστιου αριθμού πυρήνων ερυθροβλαστών στο μυελό (μη αποδοτική ερυθροποίηση). Μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα από τις αρθρώσεις (οξεία ουρική αρθρίτιδα και χρόνια αρθρική καταστροφή) και από τους νεφρούς (νεφρολιθίαση). Επιβάλλει καλή ενυδάτωση, ενδεχομένως αλκαλοποίηση των ούρων και συνεχή λήψη αλλοπουρινολης (Zyloric) σε δόση 100-300mg ημερησίως.

4.7.5 ΤΑΣΗ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ

Κατά βάση οφείλεται στα αιμοπετάλια ο αριθμός των οποίων αυξάνεται σημαντικά ιδιαίτερα μετά την σπληνεκτομή. Στην περίπτωση αυτή έχουν σημειωθεί πολλές σοβαρές επιπλοκές του τύπου της θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών και της κάτω κοίλης ή απώτερα και προοδευτικά της ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβαίνει τις 500000/μl σκόπιμη είναι η χορήγηση

αντι-αιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως η ασπιρίνη (100mg καθημερινά) ή και η διπυριδαμόλη (75mg δύο φορές την ημέρα).

4.7.6 ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Αποτελούν συχνό εύρημα, ιδιαίτερα σε ενήλικους ασθενείς με <<ενδιάμεση>> μορφή Μεσογειακής Αναιμίας. Συνήθως δεν επιφέρουν ενοχλήματα, ενίοτε όμως μπορούν να εξελιχθούν στην πλέον επίφοβη επιπλοκή της. Πρόκειται για τις περιπτώσεις, όπου ο ερυθροποιητικός μυελός ξεχειλίζει μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα και πιέζει τον νωτιαίο μυελό, επιφέροντας πόνο και κυρίως κινητικές διαταραχές (πρόσθια κέρατα και ρίζες). Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται άμεση αποσυμπιεστή, η οποία επιχειρείται με ακτινοβολία, υπερμεταγγίσεις, υδροξουρία και στην ανάγκη χειρουργικά.

4.7.7 ΟΣΤΕΑΛΓΙΕΣ-ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ

Εμφανίζονται στους ενήλικους, ιδιαίτερα στις αρθρώσεις που καταπονούνται περισσότερο (ποδοκνημικές). Η παθογένεια τους είναι πολλαπλή: υπερπλασία του ερυθροποιητικού μυελού και τοπική οστεοπόρωση, χρόνια φλεβική στάση, συνυπάρχουσα εναπόθεση ουρικών κρυστάλλων, μηχανική καταπόνηση. Ο πόνος συχνά είναι αφόρητος. Εκτός από τα αναλγητικά έχουν κατά καιρούς προταθεί η χορήγηση βιταμίνης D, η ανάρροπη θέση και ανάπαυση, η υδροξουρία και οι υπερμεταγγίσεις αίματος.^[11]

4.8 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ (ΜΜΟ)

Αν και μέχρι σήμερα έχουν μεταμοσχευθεί περίπου χίλιοι πάσχοντες από Μεσογειακή Αναιμία, η επιλογή της θεραπευτικής αυτής απόφασης εξακολουθεί να έχει τεχνικές και ηθικές δυσκολίες. Κύριες προϋποθέσεις και ευνοϊκοί παράγοντες είναι η ύπαρξη ιστοσυμβατού δότη, η καλή γενική κατάσταση του ασθενούς, η καλή καρδιακή λειτουργία, το μικρό μέγεθος του ήπατος (ήπαρ ψηλαφητό <2cm

κάτωθεν του δεξιού πλευρικού τόξου), η χαμηλή φερριτίνη (<200ng/ml και η απουσία πυλαίας ίνωσης). Κατά συνέπεια, η ΜΜΟ εφαρμόζεται μόνο όταν ο πάσχων έχει υγιή αδέρφια (πιθανότητα στα αντιγόνα του συστήματος ΗΙΑ25%). Η ΜΜΟ από γονείς (ιστοσυμβατοί σε ποσοστό μικρότερο του 5%) δεν έδωκε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ως ευνοϊκοί παράγοντες αναφέρονται η μικρή ηλικία και καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης με υπερμεταγγίσεις.

Η διαδικασία για την ΜΜΟ στην Μεσογειακή Αναιμία δεν διαφέρει από εκείνη της αλλογενούς μεταμόσχευσης. Για την καταστροφή του θαλασαιμικού μυελού χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως η βουσουλφάνη και η κυκλοφωσφαμίδη. Η τοξικότητα των παραπάνω μέτρων είναι υψηλή και η αφορά τους πνεύμονες, το πεπτικό σύστημα, τους ενδοκρινείς αδένες (γονάδες) και το νευρικό σύστημα. Φυσικά υπάρχει πάντοτε πιθανότητα εμφάνισης δευτερογενών νεοπλασιών, ενώ από την καρδιά αναφέρεται αυξημένη συχνότητα καρδιακού επιπωματισμού.

Οι μεταμοσχευθέντες πάσχοντες χρειάζονται συνεχή και μακρά παρακολούθηση. Για την μείωση της πιθανότητας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVH) χρησιμοποιούνται η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη Α και ενδεχομένως ο αντιλεμφοκυτταρικός ορός. Η GVH εμφανίζεται λιγότερο στα παιδιά παρά στους ενήλικες.^[17]

4.9 ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ. ΕΝΤΑΞΗ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

Αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της αντιμετώπισης των ασθενών, αλλά θα αναφερθούν επιγραμματικά γιατί δεν είναι ιατρικές πράξεις. Οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία έχουν απολύτως φυσιολογική διανοητική ικανότητα, αντιμετωπίζουν όμως συνεχώς προβλήματα, γιατί η νόσος τους υποχρεώνει σε έναν ειδικό τρόπο ζωής με πολλές και συχνές ιατρικές. Ο ψυχολογικός αντίκτυπος είναι βαρύς. Οι ασθενείς κλείνονται στον εαυτό τους, δεν κάνουν εύκολο φίλους, δέχονται την υπερπροστασία των γονιών τους, έχουν μειωμένη εικόνα και εκτίμηση του εαυτού τους και αποφεύγουν τις συναναστροφές. Οι σχέσεις με τους γονείς μπαίνουν σε φαύλο κύκλο, όταν εκείνοι δεν μιλούν, από

δυστυχία, ενοχή ή αδυναμία, με τα άρρωστα παιδιά τους, ενώ άλλες φορές, στην προσπάθεια να <<αγνοήσουν>> το πρόβλημα, ενθαρρύνουν τους πάσχοντες για υπερβολική άθληση και άλλες επιδόσεις.

Όπως αναμένεται, στις περιπτώσεις αυτές η ψυχολογική (και ευτυχώς σπάνια, η ψυχιατρική) υποστήριξη είναι απόλυτα αναγκαίο συμπλήρωμα της ιατρικής αγωγής. Ο γάμος είναι ένα από τα μεγάλα προβλήματα και χρειάζεται πολλή περίσκεψη και προετοιμασία. Παράλληλα, υπάρχει ανάγκη και κοινωνικής υποστήριξης με την έννοια της ένταξης των ασθενών στο κοινωνικό σύνολο, την βοήθεια στην επιλογή και την διεκπεραίωση των σπουδών τους και την προσφορά κατάλληλης εργασιακής απασχόλησης.^[7]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ



5.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ

5.1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΥΓΕΙΑΣ

1. Οικογενειακό ιστορικό μεσογειακής αναιμίας
2. Μεσογειακή καταγωγή γονιών
3. Ίκτερος
4. Παράπονα για εύκολη κόπωση, ανορεξία και μειωμένη αντοχή στην άσκηση
5. Ιστορικό γεννήσεων νεκρών παιδιών βρεφών στην οικογένεια

5.1.2 ΦΥΣΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

1. Ύψος, βάρος. Το διάγραμμα της σωματικής ανάπτυξης φαίνεται να υπολείπεται του φυσιολογικού
2. Δέρμα: ωχρότητα, ίκτερος
3. Πρόσωπο: μογγολοειδές προσωπείο
4. Εξέταση καρδιάς: αναιμικά φυσήματα
5. Εξέταση κοιλιάς: ηπατοσπληνομεγαλία
6. Άκρα: ανατομικές ανωμαλίες

5.3.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

1. Βαριά αναιμία (Hb 2-4g/dL)
2. Τυπικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων (ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, σχιστοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, υποχρωμία)
3. Αύξηση της HbF (αποτελεί το 30-90%). Η HbA λείπει πολλές φορές τελείως. Το ποσοστό της HbA2 είναι φυσιολογικό ή ελαττωμένο
4. Μυελός. Παρατηρείται υπερπλασία της ερυθράς σειράς. Οι αποθήκες Fe είναι γεμάτες
5. Η ακτινολογική εξέταση δείχνει αλλοιώσεις του κρανίου και του λοιπού σκελετού. Παρατηρείται αύξηση του πάχους της διπλής και λέπτυνση του έξω πετάλου (κρανίο δίκην ψήκτρας)

6. Αμνιοκέντηση. Η β-μεσογειακή αναιμία μπορεί να διαγνωστεί προ-γεννητικά με την ανάλυση του DNA των εμβρυϊκών ινοβλαστών, που λαμβάνονται με αμνιοκέντηση.

5.2 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ

1. Κακή διακίνηση του οξυγόνου (αναιμία)
2. Θρεπτικό ανισοζύγιο (ανορεξία)
3. Οξεοβασικό ανισοζύγιο (μειωμένα κανονιστικά συστήματα)
4. Μείωση δραστηριοτήτων (εύκολη κόπωση)
5. Κίνδυνοι επιπλοκών (λοιμώξη, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, χολολιθίαση)
6. Προβλήματα χρονιότητας της νόσου
7. Αλλαγή του σωματικού ειδώλου του παιδιού δευτεροπαθών από τη νόσο και τη θεραπεία

5.3 ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

5.3.1 ΑΜΕΣΟΙ

1. Διόρθωση τυχόν ανισοζυγιών
2. Πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών
3. Τροποποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων ανάλογα με το βαθμό αναιμίας.
4. Βοήθεια για παράταση ζωής του αρρώστου και βελτίωση ποιότητάς της.

5.3.2 ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΟΙ

1. Παροχή βοήθειας στον άρρωστο και τους γονείς για κατανόηση της φύσης της μεσογειακής αναιμίας και των επιπτώσεών της.
2. Προσπάθεια για δημιουργία θετικού σωματικού ειδώλου με ενθάρρυνση δραστηριοτήτων κατάλληλων για την ανάπτυξή του.

5.4 ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

5.4.1 ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΙΩΝ

1. Σχετικά με την κληρονομικότητα της νόσου.
2. Σχετικά με την θεραπεία της νόσου. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει. Η υποστηρικτική αγωγή αποσκοπεί στην παράταση ζωής του αρρώστου και, αν είναι δυνατόν στη βελτίωση της ποιότητας της. Η αγωγή περιλαμβάνει ένα τακτικό πρόγραμμα μεταγγίσεων. Ενδέχεται να περιλαμβάνει και χορήγηση δεσφεριοξαμίνης, για μείωση του φορτίου του σιδήρου. Επειδή όμως χρειάζεται να γίνονται συχνά ενδομυϊκές ενέσεις, ο άρρωστος δύσκολα το ανέχεται.
 - Εξήγηση για κάθε τι που αφορά τη θεραπεία. Ετοιμασία για τις συχνές μεταγγίσεις αίματος.
 - Στενή παρακολούθηση του αρρώστου για πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών της μετάγγισης αίματος.
 - Λήψη ζωτικών σημείων πριν, κατά και μετά τη μετάγγισης. Σύνδεση αρρώστου με καρδιακό μόνιτορ για παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας.
 - Παρακολούθηση για σημεία υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας (δύσπνοια, βήχα, κυάνωση).
 - Διακοπή μετάγγισης, τοποθέτηση του αρρώστου σε ανάρροπη θέση με τα πόδια κρεμασμένα και χορήγηση οξυγόνου, αν εμφανιστούν σημεία κυκλοφορικής υπερφόρτωσης.

- Έτοιμο ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου για να συνδεθεί στη συσκευή μετάγγισης σε περίπτωση που θα εμφανιστούν σημεία αντίδρασης από τη χορήγηση αίματος. Δεν χορηγούνται διαλύματα γλυκόζης, γιατί αυτά προκαλούν αιμόλυση και απόφραξη της συσκευής.
- Έτοιμα φάρμακα για αντιμετώπιση αντιδράσεων από τη χορήγηση αίματος.

Αν εμφανιστούν σημεία αντίδρασης, άμεση διακοπή μετάγγισης, χορήγηση επινεφρίνης ή αντισταμινικού, ανάλογα με την ιατρική οδηγία. Έλεγχος ζωτικών σημείων και θερμοκρασίας. Μέτρηση προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα υγρών και έλεγχος ουρών για ύπαρξη αιμοσφαιρίνης (η απόφραξη των ουροφόρων σωληναρίων, ως αποτέλεσμα της αιμόλυσης, είναι μια επικίνδυνη επιπλοκή της αιμολυτικής αντίδρασης). Χορήγηση μανιτόλης, αγγειοσυσπαστικών ή/και κορτικοστεροειδών, σύμφωνα με την ιατρική οδηγία (για αντιμετώπιση του shock και προστασία των νεφρών)

3. Γενικά, για ανάπτυξη και λόγω προδιάθεσης στις λοιμώξεις, ανάγκη για εμβολιασμούς και δραστηριότητες.

5.4.2 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΒΑΘΜΟ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.

Όταν η τιμή αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 5g/dL:

- Ο άρρωστος παραμένει στο κρεβάτι και ικανοποιούνται όλες του οι ανάγκες (λουτρό καθαριότητας)
- Παίρνονται ο σφυγμός και οι αναπνοές κάθε 2 ώρες, η θερμοκρασία και η αρτηριακή πίεση κάθε 4 ώρες όταν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι 5-8g/dL:
- Η δραστηριότητα του αρρώστου θα είναι μέτρια.

Εξασφαλίζονται περίοδοι ανάπαυσης κατά τη διάρκεια της ημέρας.^[16]

5.4.3 ΕΝΘΑΡΡΥΝΣΗ ΓΙΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΘΕΤΙΚΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΙΔΩΛΟΥ, ΜΕ ΠΑΡΟΤΡΥΝΣΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ ΚΑΤΑΛΛΗΛΩΝ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ.

1. Παρακολούθηση γονιών και παιδιού για αισθήματα ενοχής.
2. Παρακολούθηση παιδιού για εμφάνιση σημείων κατάθλιψης. Παροχή βοήθειας για ανάπτυξη ρεαλιστικών φιλοδοξιών.

5.4.4 ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΓΟΝΙΩΝ ΚΑΙ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΣΤΑ ΚΑΤΑΛΛΗΛΑ ΚΕΝΤΡΑ ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ.

5.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

1. Η οικογένεια του αρρώστου κατανοεί την κληρονομικότητα της νόσου.
2. Συμβατά από μετάγγιση διαπιστώνονται έγκαιρα και αντιμετωπίζονται.
3. Γονείς και παιδί συμμορφώνονται με το θεραπευτικό σχήμα και τη φροντίδα.
4. Οι δραστηριότητες δεν ξεπερνούν την αντοχή του αρρώστου.
5. Η ανάπτυξη, η προσαρμογή και η αποδοχή σωματικού ειδώλου είναι ικανοποιητικές.^[16]

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Περιγραφή περίπτωσης

Η περίπτωση αφορά κορίτσι 13,5 ετών, το οποίο εισήχθη σε παιδιατρική κλινική λόγω αναιμίας. Η παρούσα νόσος ξεκίνησε 4 ημέρες πριν την εισαγωγή με εμπύρετο, ναυτία και εμέτους διάρκειας δύο ημερών, με συνωδά συμπτώματα έντονη κόπωση και αυχεναλγία. Αρχικά η ασθενή ακολούθησε συντηρητική αγωγή, από του στόματος ενυδάτωση και υδρική διαίτα. Την 4^η ημέρα νόσου λόγω εμμονής της κόπωσης και της αυχεναλγίας, πάρα την ύφεση του πυρετού και των γαστρεντερικών ενοχλημάτων, προσκομίσθηκες σε εξωτερικά ιατρεία παιδιατρικής κλινικής

Από την αντικειμενική εξέταση της ασθενούς προέκυψε έντονη ωχρότητα, μεγαλοκεφαλίας με μετωπιαία προβολή, επίφλεβος μετωπιαία χώρας, καθίζηση της βάσης της ρινός, ταχυκαρδία (120 σφίξεις/min), συστολικό φύσημα 2/6 σε όλο το προκάρδιο, ηπατομεγαλία(8 εκ. στη μεσοκλειδική γραμμή) και σπληνομεγαλία (5εκ. στη μεσοκλειδική γραμμή).

Το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο ενώ από το κληρονομικό ιστορικό αναφέρθηκε θείος από την πλευρά με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία. Ωστόσο, παρά το σχετικό ιστορικό οι γονείς δεν είχαν προχωρήσει σε προγεννητικό έλεγχο και παρά την κλινική εικόνα του παιδιού δεν είχαν προχωρήσει σε εξέταση της ασθενούς σε ειδικό κέντρο.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο η γενική αίματος έδειξε την έξις

Γενική αίματος	
Hb	4,2g/dl
Ht	12,2%
MCV	66,7fl
MCH	21,2pg
MCHC	31g/dl
RDW	33,3%
WBS	2.300/mm ³

ουδετερόφιλα	46%
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλών	1058
Λεμφοκύτταρα	41%
PLT	43.000mm ³
EK	0,2%
Άμεση- Έμμεση Coombs	Αρνητική
Μορφολογία ερυθρών	Ανισοκυττάρωση(++)
Υποχρωμία	++
Ποικιλοκυττάρωση	+++
Βασεόφιλη στίξη	+
Φερριτίνη	88,7μg/dl
HDL	388U/l
Χολερυθρίνη ολική	0,7ολική/ άμεση 0,2mg/dl

Λόγο κληρονομικού ιστορικού μεσογειακής αναιμίας, φαινότυπου Cooley της ασθενούς και συμβατών εργαστηριακών ευρημάτων, ως πιθανή διάγνωση τέθηκε απλαστική κρίση σε έδαφος μεσογειακού συνδρόμου.

Ζητήθηκε υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης Hb, έλεγχος για τους ιούς Parvo B19, EBV, CMV, απλή ακτινογραφία κρανίου και άκρου χειρός, ενώ αντιμετωπίστηκε με μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών (15ml/kg). Στην υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης το κλάσμα HbF ήταν εξαιρετικά υψηλό 96%, με χαμηλό κλάσμα HbA2 0,9% και πολύ χαμηλή HbA 1,8%. Η ακτινογραφία κρανίου έδειξε έντονη πάχυνση της διπλής των οστών του κρανίου και διόγκωση του θόλου του κρανίου κυρίως μετωπιαία, με ψηκροειδή απεικόνιση της διπλής, ενώ η ακτινογραφία άκρας χειρός έδειξε οστική ηλικία που αντιστοιχούσε σε ηλικία 2 ετών, με μεγάλη αύξηση των μυελωχώρων. Τα ανωτέρω εργαστηριακά ευρήματα ήταν συμβατά με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία όμως η ηλικία εμφάνιση της νόσου (3,5 ετών) οδηγούσε σε διάγνωση ενδιάμεσης μεσογειακής αναιμίας. Τα αποτελέσματα του ελέγχου των γονέων ήταν ενδεικτικά για ετεροζυγωτία β-MA στη μητέρα (HbA2 5,6% και HbF 1,5%) και ετεροζυγωτία βδ-MA (HbA2 2,9% και HbF 9,8%) στον πατέρα. Επομένως

η ασθενής ήταν διπλή ετερωζυγώτης β/βδ μεσογειακής αναιμίας, διάγνωση η οποία επιβεβαιώθηκε με γονιδιακό έλεγχο. Στον ιολογικό έλεγχο βρέθηκαν αντισώματα έναντι του ιού Parvo B19 IgM (+++). Η κλινική κατάσταση του παιδιού βελτιώθηκε μετά την μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και παρέμεινε σε καλή γενική κατάσταση μέχρι την έξοδο από την κλινική την 5^η ημέρα νόσου, ενώ στη γενική αίματος υπήρχε σχετική αποκατάσταση των κυτταρικών σειρών: Hb 8,19 gr/dl, Ht 24,2%, WBC3890/mm³, ουδετερόφιλα 52% (AAO:2022), λεμφοκύτταρα 30% PLT 18300/mm³, ΕΚ 2%. Ζητήθηκε επανέλεγχος της ασθενούς σε 15 ημέρες ο οποίος έδειξε την αποκατάσταση των κυτταρικών σειρών με Hb 9,8gr/dl, Ht31%, WBC 5800/mm³, O45% (AAO:2610) Λ 35%, PLT 36400/mm³. Η ασθενής τέθηκε σε τακτικό πρόγραμμα μεταγγίσεων, ενώ παρακολουθείτε τακτικά σε Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας κεντρικού νοσοκομείου.

Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία (MA) αποτελεί μία ενδιάμεση κλινική κατάσταση μεταξύ μείζονας και ετεροζύγης θαλασσαιμίας. Οφείλεται συνήθως σε ομόζυγη έκφραση ηπιότερων γονιδίων β MA (β+) ή σε συνδυασμένη ετεροζυγωτία δύο ήπιων διαφορετικών β+ γονιδίων και πιο σπάνια σε συγκληρονόμηση ομόζυγης β-MA και φορείς α-θαλασσαιμίας, ομόζυγης β-θαλασσαιμίας με κληρονομική παραμονή εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HPFH), σε αλληλεπίδραση β-και βδ-θαλασσαιμίας κ.α.1. Το κλινικό φάσμα της ενδιάμεσης MA είναι πολύ ευρύ. Στις ήπιες μορφές οι πάσχοντες παραμένουν ασυμπτωματικοί μέχρι τη ενήλικη ζωή με ήπια αναιμία (Hb 7-10gr/dl) ενώ χρειάζονται περιστατικά και μόνο μεταγγίσεις. Στις βαριές μορφές η νόσος εκδηλώνεται σε ηλικία 2-6 ετών και οι επιβιώνουν χωρίς τακτικό πρόγραμμα μεταγγίσεων, παρουσιάζουν όμως καθυστέρηση στην αύξηση λόγω της χρόνιας αναιμίας, σκελετικές παραμορφώσεις κυρίως στα οστά του κρανίου λόγω υπερπλασίας του μυελού των οστών, ηπατοσπληνομεγαλία λόγω εξωμυελικής ερυθροποίησης, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και σπανιότερα επιπλοκές από υπερφόρτωση του με σίδηρο2.

Όπως είναι γνωστό σήμερα η ενδιάμεση β-MA παρουσιάζει επιπλοκές που απαντώνται σπανιότερα στους ασθενείς με μείζονα β-

ΜΑ οι οποίοι μεταγγίζονται τακτικά. Πιο συγκεκριμένα γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, πνευμονικής υπέρτασης, άτονων ελκών στα κάτω άκρα καθώς και ανάγκη σπληνεκτομής και χολοκυστεκτομής, σε σχέση με τους πολυμεταγγιζόμενους θαλασσαιμίας². Πάρο όλα αυτά, είναι συχνό φαινόμενο η άρνηση ασθενών με ενδιάμεση ΜΑ ή του οικογενειακού περιβάλλοντος αυτών να ενταχθούν σε προγράμματα έλεγχου και παρακολούθησης ή ακόμα σε πρόγραμμα μεταγγίσεων, για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου, όπως καθυστέρηση αύξησης, σκελετικές παραμορφώσεις κ.α. Παρατηρείτε επίσης, άρνηση από τους ενδιαφερόμενους στη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου. Επιπλέον, υπάρχουν παραδείγματα <<κακής>> ιατρικής συμβουλής από επαγγελματίες υγείας προς τους ασθενείς που θεωρούν εσφαλμένα ότι η ενδιάμεση ΜΑ είναι ήπια κλινική κατάσταση και δεν χρειάζεται τακτική παρακολούθηση.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι κατά τη διενέργεια ελέγχου πιθανού φορέα μεσογειακού συνδρόμου, η μέτρηση μόνο του κλάσματος HbA2 δεν είναι επαρκής εφόσον η αύξηση του κλάσματος HbA2 επιτρέπει την αναγνώριση μόνο των κλασικών φορέων β-ΜΑ και όχι τους φορείς λοιπών μορφών μεσογειακής αναιμίας. Για αυτό θεωρείτε απαραίτητο τόσο ο προσδιορισμός του κλάσματος HbF και τυχόν παθολογικών Hb (Hb Lepore, HbE), όσο και έλεγχος των ερυθροκυτταρών δεικτών και της μορφολογίας ερυθρών. Επιπλέον αναφέρεται ότι τα μεσογειακά σύνδρομα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια ως προς τις γονιδιακές βλάβες που τα προκαλούν, πέραν της συνήθους ομοζυγωτίας β-θαλασσαιμίας γονιδίων και ότι συνδυασμοί διαφορετικών αιμοσφαιρινοπαθειών μπορεί να έχουν κλινική σημασία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αθανασόπουλου Π, Οικονόμου Μ, Ρίζος Μ. Νοσολογία Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων 2002;15-16, 20-21, 30-31
2. Βοργία Ν, Λαουτάρη Ν. Αιματολογία Τόμος Α. Ιατρικές Έκδοση Αργύρου 1990-1991;250-260
3. Γαρδιακας Κ Αιματολογία Τόμος Γ εκδόσεις Παρισιανος 1971;25-33
4. Γεωργούλης Ι Αιματολογία εκδόσεις Ιδίου Αθήνα 2007; 84-94
5. Fessas P, Loukopylos The β -thalassaemias Clinics in Heamatology 3 1974; 411-435
6. Frank H. Netter, Marschall S.Runge, Greganti M. Andrew.Παθολογία Βασικές Αρχές. Πασχαλίδης. Τόμος. Α. 2009; 444-448
7. Κόλλια Π, Λουκόπουλος Δ. Θαλασσαιμίες Τόμος Α Νηρέας 2000;109-132
8. Kremastinos D, Tiniakos G, Theodorakis GN Myokarditis in beta-thalassemia major Ciriculation 1995; 66-71
9. Λαμνήσου Κ Ιατρική γενετική Πασχαλίδης 2007; 155-170
- 10.Λουτράδη Α Βιολογία Θετικής Κατεύθυνσης Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων2010; 82-94
- 11.Nelson Βασική Παιδιατρική Ιατρικές Τόμος Β έκδοσης Λίτσας 1996; 122-130
- 12.Πάνου Μ. Παιδιατρική Νοσηλευτική Ενωσιολογική Προσέγγιση. Βήμα 1994; 160-166.
- 13.Παταργιάς Θ, Αλεπόρου Β Γενετική Ανθρώπου Συμμετρία 2005;193-213
- 14.Ροδάκης Γ, Λεκανίδου, Τσιτήλου Ειδικά Κεφάλαια Μοριακής Βιολογίας ΕΚΠΑ 2006;I 112-130 II 69-93
- 15.Ρούπα-Δαριβάκη Ζ, Τσίκος Ν, Χατηπέτρου Μ Νοσηλευτική Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων 2004;193-195,381-387
- 16.Σαχίνη-Κάρδαση Α, Πάνου Μ. Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική. Τόμος Β Βήτα2006;203-207
- 17.Susan C. Dewit.Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική. Πασχαλίδης Τόμος. Α 2009; 550-554

- 18.Φραγκούλης Ε Μαθήματα Βιοχημεία Λίτσας 2003;97-111
- 19.Weatherall Dj Thalassaemia syndromes Blackwell Scientific Publications Oxford 1981; 101-110