

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΝΑ Β. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Γ. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΠΙΒΛ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δρ ΚΑΖΑΚΟΣ ΚΥΡ.

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2014

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καζάκος Κυρ., Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων)

Θεοφανίδης Δημήτριος, Καθηγητής Εφαρμογών

Κουκουρίκος Κων/νος, Καθηγητής Εφαρμογών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
Κεφάλαιο 1. ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	10
1.1. Το αιμοποιητικό σύστημα.....	10
1.2. Το ερυθροκύτταρο και η ερυθροποιητίνη.....	10
1.3. Η φυσιολογία της ερυθροποίησης.....	12
1.4. Αναιμία.....	12
Κεφάλαιο 2. Η ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	19
2.1. Ορισμός μεσογειακής αναιμίας.....	19
2.2. Αιτιοπαθογένεια.....	20
2.3. Τύποι α-μεσογειακής αναιμίας.....	20
2.4. Τύποι β-μεσογειακής αναιμίας.....	22
2.5. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	24
Κεφάλαιο 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	28
3.1. Κλινική εικόνα.....	28
3.2. Επιπλοκές μεσογειακής αναιμίας.....	28
3.3. Ενδοκρινολογικές επιπλοκές.....	29
3.3.1. Ανάπτυξη.....	29
3.3.2. Διαταραχές στην ενήβωση και υπογοναδισμός.....	30
3.3.3. Υποθυρεοειδισμός.....	30
3.3.4. Υποπαραθυρεοειδισμός.....	31
3.3.5. Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων.....	32
3.3.6. Οστεοπενία-οστεοπόρωση.....	32
3.3.7. Γονιμότητα και κύηση.....	33

3.4. Καρδιολογικές επιπλοκές.....	38
3.5. Ηπατικές επιπλοκές.....	40
Κεφάλαιο 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	41
4.1. Ηλεκτροφόριση αιμοσφαιρίνης.....	41
4.2. Εργαστηριακά ευρήματα.....	41
Κεφάλαιο 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	43
5.1. Μεταγγίσεις.....	43
5.2. Αποσιδήρωση.....	46
5.2.1. Δεσφερριοξαμίνη.....	48
5.2.2. Δεφεριπρόνη.....	50
5.2.3. Δεφερασιρόξη.....	51
5.2.4. Συνδυασμός Δεσφερριοξαμίνης και Δεφεριπρόνης.....	51
5.3. Αντιμετώπιση ενδοκρινολογικών επιπλοκών.....	52
5.3.1. Ανάπτυξη.....	52
5.3.2. Διαταραχές στην ενήβωση και υπογοναδισμός.....	52
5.3.3. Υποθυρεοειδισμός.....	53
5.3.4. Υποπαραθυρεοειδισμός.....	53
5.3.5. Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων.....	53
5.3.6. Οστεοπενία-οστεοπόρωση.....	54
5.4. Αντιμετώπιση καρδιολογικών επιπλοκών.....	54
5.5. Αντιμετώπιση ηπατικών επιπλοκών.....	56
5.6. Σπληνεκτομή.....	57
5.7. Μεταμόσχευση μυελού των οστών.....	58
5.8. Επαγωγή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης.....	60
5.9. Μελλοντικές θεραπείες.....	61
5.9.1. Γονιδιακή θεραπεία.....	61

Κεφάλαιο 6. ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	65
6.1. Η κληρονομικότητα της μεσογειακής αναιμίας.....	65
6.2. Τα προληπτικά προγράμματα.....	69
6.3. Προγεννητική διάγνωση της μεσογειακής αναιμίας.....	71
6.4. Η σημασία της Γενετικής Συμβουλευτικής.....	74
6.5. Γενικά μέτρα για τον τρόπο ζωής ασθενών με μεσογειακή αναιμία.....	75
Κεφάλαιο 7. ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	80
7.1. Ψυχολογική υποστήριξη ασθενών.....	80
7.2. Ψυχολογικός αντίκτυπος της αναιμίας και των μεταγγίσεων.....	80
7.3. Ψυχολογικός αντίκτυπος της θεραπείας αποσιδήρωσης.....	81
7.4. Ψυχολογικός αντίκτυπος επιπλοκών της μεσογειακής αναιμίας.....	83
7.5. Η κατάθλιψη στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία.....	83
7.6. Ψυχολογική κατάσταση ανάλογα με την ηλικία.....	85
7.7. Σύνοψη ψυχολογικών στόχων.....	86
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	87
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	88
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	89
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στην σύγχρονη εποχή, τα γενετικά νοσήματα και συγκεκριμένα οι αιματολογικές διαταραχές αποτελούν ένα μείζων πρόβλημα, το οποίο κεντρίζει το ενδιαφέρον όλων των επιστημονικών ιατρικών κλάδων, καθώς γίνεται μια συστηματική προσπάθεια για την εξέλιξη νέων θεραπειών, όσο τα ιατρικά δεδομένα και οι επιστημονικοί μέθοδοι αυξάνονται με ταχείς ρυθμούς.

Ο εκσυγχρονισμός των μέσων, οι πληροφορίες μέσω ΜΜΕ, ιντερνέτ, ιατρικών σεμιναρίων ενημέρωσης σχετικών με την πρόληψη, την κληρονομικότητα και τις πολλαπλές μορφές θεραπείας των γενετικών νοσημάτων, αποτελεί έναν καθοριστικό και σημαντικό παράγοντα για τη μείωση της εξάπλωσης γενετικών αιματολογικών ασθενειών, κάτι που αποδεικνύεται και ιστορικά, αφού με την πάροδο του χρόνου ανακαλύφθηκαν όλο και περισσότερες κληρονομικές αιτίες και νέες θεραπείες.

Η Μεσογειακή Αναιμία, με όλες τις πτυχές της, (σωματικής, ψυχολογικής, κοινωνικής,) που ανήκει στα κληρονομικά αιματολογικά νοσήματα, είναι ένα ιατρικό θέμα το οποίο απασχολεί την σύγχρονη κοινωνία καθώς η σημαντικότητά του έγκειται στο γεγονός ότι μεγάλη βαρύτητα δίνεται όχι μόνο στην θεραπεία, στον ψυχολογικό αντίκτυπο για τον ασθενή και την οικογένεια του, στις κοινωνικές δυσκολίες προσαρμογής του ασθενούς που πάσχει από Μεσογειακή Αναιμία, αλλά και στην πρόληψη, η οποία είναι η μόνη σίγουρα αποτελεσματική μέθοδος εξάλειψης της Μεσογειακής Αναιμίας, στην οποία σπουδαίο και σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο νοσηλευτής, μέσω της συμβουλευτικής. Η γνώση περί θέματος της Μεσογειακής Αναιμίας, βοηθάει τον μελλοντικό νοσηλευτή να κατανοήσει με ποιόν τρόπο κληρονομείται και πώς θα μπορούσε να βοηθήσει και να προωθήσει την ενημέρωση αυτής της νόσου για να διαδραματίσει στην συνέχεια σημαντικό ρόλο στην πρόληψη, αλλά και στην ψυχολογική, κοινωνική στήριξη του πάσχοντος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός αυτής της εργασίας, με τίτλο <<Μεσογειακή Αναιμία>> , είναι να διερευνήσει όλες τις πτυχές αυτής της κληρονομικής αυτοσωμικής νόσου .Καθώς η επιστήμη προχωράει και εξελίσσεται, με την πάροδο του χρόνου, αναπτύσσονται νέες μέθοδοι αντιμετώπισης, θεραπείας, πρόληψης, αύξησης ορίου επιβίωσης, μείωσης των επιπλοκών, καθώς και εμπειρότερο θεραπευτικό προσωπικό το οποίο θα βοηθήσει τον πάσχοντα και την οικογένεια του να αντιμετωπίσει ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα που προκύπτουν. Η σημαντικότητα διερεύνησης του θέματος της Μεσογειακής αναιμίας δεν επάγεται μόνο ως προς την σωματική υγεία ενός πάσχοντα Μεσογειακής Αναιμίας, αλλά και ως προς την ψυχολογική και κοινωνική διαφοροποίηση που βιώνει ένας ασθενής, από την παιδική μέχρι την ενήλικη ζωή με αυτήν την αιματολογική διαταραχή καθώς και τον ρόλο που διαδραματίζει η οικογένεια του πάσχοντος αλλά και η βοήθεια που μπορεί να προσφέρει ένας νοσηλευτής και σε αυτό το πεδίο. Επίσης, σ' αυτή τη μελέτη, τονίζεται ίσως και η πιο σημαντική πτυχή της Μεσογειακής Αναιμίας, που είναι η πρόληψη, η οποία έχει εκσυγχρονιστεί στις μέρες μας και μπορεί να μειώσει καθοριστικά τα ποσοστά πασχόντων με μείζων Μεσογειακή Αναιμία. Ο ρόλος του νοσηλευτή στη γενετική Συμβουλευτική, είναι αναμφισβήτητα πολύ σημαντικός.

Η Μεσογειακή Αναιμία, η οποία υφίσταται στην χώρα μας σε μεγάλο ποσοστό, όπως και παγκόσμια και συναντάται είτε ως μορφή <<στίγματος>> είτε ως κλινικά επικίνδυνη μορφή έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών επιστημόνων και μελετητών, τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό. Ολοένα και περισσότερα προγράμματα και ενημερωτικά φυλλάδια έχουν στόχο να παρακινήσουν τον κόσμο να ενημερωθεί γι' αυτήν την νόσο, η οποία μπορεί να προληφθεί και να μην μεταδοθεί στην επόμενη γενιά, με μια συγκεκριμένη εξέταση.

Ιστορικά, οι εξαρτώμενοι από μεταγγίσεις πάσχοντες της Μεσογειακής Αναιμίας, είχαν χαμηλό ποσοστό επιβίωσης, λόγω πολλών επιπλοκών, με συχνότερη τη καρδιακή επιπλοκή, ενώ ταυτόχρονα είχαν να αντιμετωπίσουν ψυχολογικά προβλήματα, κοινωνική απομόνωση και <<στιγματισμό>>, αφού το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού δεν γνώριζε γι' αυτήν την νόσο και για τον τρόπο μετάδοσης της.

Τα δεδομένα, έχουν αλλάξει πολύ με την πάροδο του χρόνου και με των εκσυγχρονισμό των ιατρικών μέσων, καθώς αυξήθηκε το ποσοστό επιβίωσης των πασχόντων με μείζων θαλασαιμία και νέες μέθοδοι πρόληψης και θεραπείας με σημαντικότερη και πιο πρόσφατη τη γονιδιακή θεραπεία, υπόσχονται καλύτερους τρόπους αντιμετώπισης της ασθένειας, αλλά και έντονη συμβολή στην πρόληψη.

Αναλυτικότερα, στο αρχικό κεφάλαιο της εργασίας, γίνεται επιγραμματική αναφορά του αιμοποιητικού συστήματος, της ερυθροποίησης, της φυσιολογίας της

ερυθροποίησης, για να κατανοηθεί στην συνέχεια, ποιες λειτουργίες παρεκκλίνουν από τη φυσιολογική λειτουργία του. Η κάθε μη φυσιολογική λειτουργία του αιμοποιητικού συστήματος, οδηγεί στην αναιμία. Συγκεκριμένα, γίνεται αναφορά στον ορισμό της αναιμίας, στην αιτιολογία και στις μορφές της, σε σημεία και συμπτώματα, στην αντιμετώπιση και τη θεραπεία της, καθώς και στις μελλοντικές κατευθύνσεις.

Στη συνέχεια της μελέτης αυτής, ακολουθεί ο ορισμός της Μεσογειακής Αναιμίας, η αιτιολογία της α - και της β - μεσογειακής αναιμίας. Επισημαίνεται στην μελέτη αυτή επίσης, η συχνότητα της νόσου και η επιδημιολογία της, η κλινική εικόνα και όλων των ειδών επιπλοκές που προκύπτουν, η διάγνωση και τα εργαστηριακά ευρήματα, καθώς και η πρόληψη της Μεσογειακής αναιμίας, τα προληπτικά προγράμματα, η προγεννητική διάγνωση, καθώς και η σημασία της Γεννητικής συμβουλευτικής.

Αναφέρεται επίσης, ο τρόπος που κληρονομείται η μεσογειακή αναιμία, η θεραπευτική αντιμετώπισή της, καθώς και τα ψυχολογικά προβλήματα του ασθενή, και η συμβολή του θεραπευόμενου προσωπικού στη μείωση αυτών των συμπτωμάτων. Στη συνέχεια, επισημαίνεται ο τρόπος ζωής των πασχόντων καθώς και η γονιδιακή θεραπεία, που δείχνει την τεράστια πρόοδο της επιστήμης.

Κεφάλαιο 1. Αιμοποίηση και αναιμία

1.1. Το αιμοποιητικό σύστημα

Η λειτουργία του αιμοποιητικού συστήματος χαρακτηρίζεται από δύο ιδιαίτερα στοιχεία, την ανάγκη παραγωγής των τελείως διαφορετικών κυττάρων του περιφερειακού αίματος, καθώς και τη συνεχή ανανέωση αυτών, δεδομένου ότι ο χρόνος ζωής τους είναι περιορισμένος. Το φυσιολογικό σύστημα του σώματος που είναι επιφορτισμένο με τη συνεχή παραγωγή των κυττάρων του περιφερειακού αίματος ονομάζεται Αιμοποιητικό σύστημα και η λειτουργία του αιμοποίηση. (Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη 2001).

Η φυσιολογική αιμοποίηση εξασφαλίζει την επάρκεια του αίματος σε κυτταρικά στοιχεία και επιτυγχάνεται με τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση μικρού αριθμού άωρων αιμοποιητικών κυττάρων. Οι δυο λειτουργίες, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης, βαίνουν παράλληλα με έναν ισότιμο ρυθμιζόμενο τρόπο. Κάθε φορά που ένα άωρο αιμοποιητικό κύτταρο πολλαπλασιάζεται, τα θυγατρικά κύτταρα που παράγονται είναι πιο διαφοροποιημένα από το μητρικό. Επιπλέον, η ανάπτυξη του αιμοποιητικού συστήματος είναι ιεραρχική. Από ένα και μόνο άωρο αιμοποιητικό κύτταρο μετά από σειρά πολλαπλασιασμών και διαφοροποιήσεων παράγονται όλα τα ώριμα κύτταρα του περιφερικού αίματος. (Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη 2001).

Τα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος διαιρούνται σε 4 ομάδες :

1. Ομάδα των άωρων πολυδύναμων κυττάρων
2. Ομάδα των δεσμευμένων προγονικών κυττάρων
3. Τα μορφολογικώς αναγνωρίσιμα κύτταρα του μυελού των οστών (π.χ. βλάστες, μυελοκύτταρα, ερυθροβλάστες).
4. Τα ώριμα κύτταρα του αίματος.

(Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη 2001).

Οι κυτταρικοί πληθυσμοί των δύο πρώτων ομάδων, που κατοικούν κατά κύριο λόγο στο μυελό των οστών, είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση, την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση του αιμοποιητικού ιστού προς τα ώριμα κύτταρα του αίματος. (Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη 2001).

1.2. Το ερυθροκύτταρο και η ερυθροποιητίνη

Το ερυθροκύτταρο είναι ένα πολυσύνθετο κύτταρο, με κύρια λειτουργία του τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και την επαναφορά διοξειδίου του άνθρακα

στους πνεύμονες (η ανταλλαγή αυτή των αερίων επιτυγχάνεται με την αιμοσφαιρίνη). Από κοινού με τα κοκκιοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα θρομβοκύτταρα, προέρχεται το αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο από το οποίο θα προκύπτει το δεσμευμένο για την ερυθρά σειρά κύτταρο. Σε ειδικούς υποδοχείς του ερυθροκυττάρου αυτού δρα η ερυθροποιητίνη και προκαλεί τη διαφοροποίηση του σε προερυθροβλάστη, το αωρότερο αναγνωρίσιμο κύτταρο της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών. Τα στάδια της κυτταρικής ωρίμανσης μετά τον προερυθροβλάστη είναι ο άωρος ή βασεόφιλος, ο ημιώριμος ή πολυχρωματόφιλος, ο ώριμος ή οξεόφιλος ερυθροβλάστης. Μετά την αποβολή του πυρήνα του τελευταίου, θα δημιουργηθεί το δικτυοκύτταρο και από αυτό το ώριμο ερυθροκύτταρο. Ο χρόνος που μεσολαβεί από το στάδιο του προερυθροβλάστη ως το δικτυοκύτταρο υπολογίζεται ότι είναι 4-6 ημέρες και από το δικτυοκύτταρο ως το ώριμο ερυθρό 48 ώρες περίπου. Από το στάδιο του προερυθροβλάστη τα κύτταρα μπορούν να συνθέτουν DNA, RNA, πρωτεΐνες και ένζυμα. Η σύνθεση του DNA και RNA σταματά στους πολυχρωματόφιλους ερυθροβλάστες τα κύτταρα δεν έχουν τη δυνατότητα να πολλαπλασιάζονται στα επόμενα στάδια, αλλά μόνο να ωριμάζουν και για τη σύνθεση πρωτεϊνών, ιδιαίτερα αιμοσφαιρίνης, πρέπει να χρησιμοποιούν προσχηματισμένο mRNA. Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, αποκλειστικό προνόμιο των ερυθροειδών κυττάρων του μυελού, περατούται στο δικτυοκύτταρο, το τελευταίο κύτταρο στη σειρά ωρίμανσης που περιέχει RNA υπό μορφή δικτύου αντιληπτού μετά από έμβιες χρώσεις. Φυσιολογικά, τα δικτυοκύτταρα αντιπροσωπεύουν το 1- 2 % των ερυθροκυττάρων του περιφερικού αίματος, ποσοστό που μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε καταστάσεις αυξημένης ερυθροποίησης. (Χαραλαμπίδου & Βρανίτσα 2001).

Η ερυθροποιητίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως στο νεφρό (90 %) αλλά και στο ήπαρ, ως απάντηση στην υποξία των ιστών. Δρα στα προγονικά ερυθροειδή κύτταρα και προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. Η κλωνοποίηση του γονιδίου της κατέστησε δυνατή τη σύνθεση μεγάλων ποσοτήτων ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης που κυκλοφορεί στο εμπόριο για κλινική χρήση. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας με πολύ καλά αποτελέσματα και ήδη βρίσκει κλινική εφαρμογή στην αναιμία των νεοπλασματικών νοσημάτων, στην απλαστική αναιμία, στην αναιμία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, του πολλαπλού μυελώματος, της χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας, και στη μεταμόσχευση μυελού. Δυνητικές της εφαρμογές είναι η αναιμία των πρόωρων νεογνών, η αναιμία της κήσεως και η χρήση της σε υγιή άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση και υποβάλλονται σε αφαιμάξεις προκειμένου να υποστούν αυτόλογη μετάγγιση. (Χαραλαμπίδου & Βρανίτσα 2001).

1.3. Η φυσιολογία της ερυθροποίησης

Η ερυθροποίηση είναι σειρά διαδικασιών που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ερυθροκυττάρων. Μπορεί να είναι αποδοτική και μη αποδοτική. Η αποδοτική ερυθροποίηση έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ώριμων διαφοροποιημένων ερυθροκυττάρων που αποδίδονται από το μυελό στην κυκλοφορία και αποτελούν το 90% των παραγόμενων μη αποδοτική ερυθροποίηση αφορά το υπόλοιπο 10% του ερυθροκυτταρικού πληθυσμού που καταστρέφεται στο μυελό των οστών ή αμέσως μετά την απόδοση στην περιφέρεια. (Κλωνιζάκης 2001).

- Προγονικές ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες

(BFU-E, CFU-E)

- Μορφολογικά αναγνωρίσιμες πρόδρομες ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες

A) Προερυθροβλάστες

B) Βασεόφιλοι ερυθροβλάστες

Γ) Πολυχρωματόφιλοι ερυθροβλάστες

Δ) Οξύφιλοι ερυθροβλάστες

Ε) Δικτυοερυθροκύτταρα

- Κυκλοφορούντα ερυθροκύτταρα

Δικτυοερυθροκύτταρα

Ώριμα ερυθροκύτταρα που οδηγούν σε θάνατο στον σπλήνα

Η ρύθμιση της αιμοποίησης βρίσκεται υπό την επίδραση της ερυθροποιητίνης. Παράγεται κατά 90% από νερό και 10% από ήπαρ. Ερέθισμα παραγωγής της είναι η υποξία και δρα κυρίως στα μορφολογικά αναγνωρίσιμα κύτταρα. Προάγει τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση, την ωρίμανση των κυττάρων και τα προστατεύει από την απόπτωση. (<http://intermed.med.uoc.gr> , Πρόσβαση στις 4/09/14).

1.4. Αναιμία

Η αναιμία ορίζεται ως η ανισοροπία μεταξύ παραγωγής και καταστροφής, ή ως η απώλεια ερυθροκυττάρων στον ορό, που οδηγεί σε μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων, ανεπαρκή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) στον ορό και μη ικανοποιητική ιστική οξυγόνωση. Μεταβολές των επιπέδων Hb επίσης μπορούν να εμφανιστούν λόγω μεταβολής του όγκου του πλάσματος. (αφυδάτωση). Τότε μιλάμε

για ψευδή ή φαινομενική αναιμία. (<http://www.iatronet.gr> , Πρόσβαση στις 7/7/2014).

Τα επίπεδα αναφοράς καθορίζονται σε κάθε περίπτωση βάση της ηλικίας και του φύλου του ατόμου. Αναιμία όμως δεν σημαίνει απλή πτώση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Πρόκειται για μια σύνθετη κατάσταση η οποία έχει αντίκτυπο στο σύνολο του οργανισμού άρα και στην ποιότητα ζωής του ασθενή. (<http://www.iatronet.gr> , Πρόσβαση στις 7/7/2014).

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα διατηρείται σταθερή χάρη στην αυστηρή ισορροπία μεταξύ παραγωγής και καταστροφής των ερυθροκυττάρων, στο μυελό των οστών και στον σπλήνα αντίστοιχα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγονται με μια διαδικασία που διαρκεί περίπου 5 μέρες στο μυελό των οστών από λιγότερο εξειδικευμένα κύτταρα, τα βλαστοκύτταρα, με την επίδραση μιας ορμόνης που λέγεται ερυθροποιητίνη. Εκτός από την ερυθροποιητίνη, για να παραχθούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια χρειάζονται και θρεπτικές ουσίες, κυρίως σίδηρος, βιταμίνη B12, και φολικό οξύ. Στη διάρκεια της παραγωγικής περιόδου, τα ερυθροκύτταρα αλλάζουν εμφάνιση και συσσωρεύουν αιμοσφαιρίνη. Στη συνέχεια απελευθερώνονται από το μυελό των οστών στην κυκλοφορία του αίματος και ονομάζονται δικτυοερυθροκύτταρα. Μέσα σε λίγες ημέρες ωριμάζουν σε ώριμα ερυθροκύτταρα, τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα για διάστημα περίπου 120 ημερών, ώσπου δηλαδή να γεράσουν και τελικά να παγιδευτούν σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (στο σπλήνα) και να καταστραφούν. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Στην απλαστική αναιμία (aplastic anemia) δεν υπάρχει επαρκής σχηματισμός και διαίρεση των βλαστοκυττάρων στο μυελό των οστών, κάτι που προκαλεί πτώση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (αλλά και των άλλων κυττάρων του αίματος). Στην αιμολυτική αναιμία η ταχύτητα παραγωγής των ερυθροκυττάρων είναι φυσιολογική, αλλά τα ερυθροκύτταρα καταστρέφονται γρηγορότερα από το φυσιολογικό. Η αναιμία μπορεί να προκύψει όχι μόνο στην περίπτωση που δεν υπάρχει αρκετή ποσότητα αιμοσφαιρίνης αλλά και όταν η ποιότητα της αιμοσφαιρίνης είναι ελαττωματική. Στη δρεπανοκυτταρική αναιμία (sickle cell anemia) εξαιτίας μιας μετάλλαξης, η αιμοσφαιρίνη δεν είναι φυσιολογική και παίρνει ένα ανώμαλο σχήμα (μοιάζει με δρεπάνι) που οδηγεί σε ελλιπή οξυγόνωση του αίματος και βλάβη στους ιστούς. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Άλλη αιτία της αναιμίας μπορεί να είναι η έλλειψη σε φολικό οξύ (βιταμίνη B9) ή η έλλειψη σε βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη). Πρόκειται για δύο βιταμίνες που περιέχονται σε πολλά τρόφιμα και παίζουν καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων με φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Αν μία από αυτές τις βιταμίνες λείπει, τότε τα ερυθρά αιμοσφαίρια αναπαράγονται σε μικρότερο αριθμό

από το φυσιολογικό, γίνονται υπερβολικά μεγάλα, είναι φτωχά σε αιμοσφαιρίνη. Η μορφή αναιμίας που οφείλεται στην έλλειψη φολικού οξέος, παρουσιάζεται συχνά σε περιπτώσεις κατάχρησης αλκοόλ το οποίο εμποδίζει την απορρόφηση του φολικού οξέος από τον οργανισμό. Η έλλειψη βιταμίνης B12 οφείλεται πολύ συχνά στην κακή απορρόφηση της από το λεπτό έντερο. Κινδυνεύουν περισσότερο όσοι ακολουθούν, μια αυστηρή χορτοφαγική διατροφή, από την οποία έχουν αποκλειστεί όλες οι πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης (γάλα, αυγά και τυρί). (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Ωστόσο, αιτία της αναιμίας αποτελεί η έλλειψη σιδήρου στη διατροφή ή όταν το λεπτό έντερο δεν κατορθώνει να απορροφήσει αρκετό σίδηρο. Η έλλειψη σιδήρου εμποδίζει το σχηματισμό επαρκούς αιμοσφαιρίνης στο μυελό των οστών για τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτό έχει ως συνέπεια τα ερυθροκύτταρα που παράγονται να είναι μικρά και να έχουν ελαττωμένη ικανότητα (χωρητικότητα) μεταφοράς οξυγόνου. Η περίπτωση αυτή ονομάζεται σιδηροπενική αναιμία. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να προκύψει και όταν υπάρχει απώλεια αίματος, η οποία αποτελεί την συνηθέστερη αιτία. Η οξεία απώλεια αίματος από εσωτερική αιμορραγία (όπως από ένα αιμορραγικό έλκος) ή εξωτερική αιμορραγία (από το τραύμα) μπορεί να προκαλέσει αναιμία σε εκπληκτικά σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτό συμβαίνει όταν υπάρχουν επαναλαμβανόμενες μικρές αιμορραγίες (έλκη στομάχου, αιμορροΐδες κλπ). Μια συχνή αιτία απώλειας αίματος παγκοσμίως είναι εκείνη που οφείλεται σε λοίμωξη νηματοσκώληκες. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Οι νεαρές γυναίκες είναι πιθανότερο να έχουν χαμηλού βαθμού αναιμία ανεπάρκειας σιδήρου, λόγω της απώλειας αίματος κάθε μήνα μέσω κανονικής έμμηνου ρύσης. Αυτή η αναιμία είναι γενικά χωρίς σημαντικά συμπτώματα καθώς η απώλεια αίματος είναι σχετικώς μικρή και προσωρινή. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Μια άλλη αιτία της αναιμίας μπορεί να είναι τα φάρμακα και η κατάχρησή τους. Η ασπιρίνη, η ιβουπροφένη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερική αιμορραγία και ως εκ τούτου αναιμία. Εκτός από την ξαφνική γαστρορραγία που μπορεί να προκαλέσουν τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, είναι πιθανό να δημιουργήσουν και μικρές αφανείς αιμορραγίες στο πεπτικό σύστημα, που τελικά γίνονται αντιληπτές από τη σημαντική αναιμία που θα εμφανιστεί κάποια στιγμή. Γι' αυτό τα εν λόγω φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται μόνο όταν είναι απαραίτητο και κατά κανόνα μετά το φαγητό ή με τη συνοδεία κάποιου γαστροπροστατευτικού φαρμάκου. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Μετά την έλλειψη σιδήρου, η πιο συχνή αιτία της αναιμίας είναι οι χρόνιες παθήσεις. Υπάρχουν διάφορα χρόνια νοσήματα, όπως καρκινώματα, φλεγμονές, και λευχαιμίες που προκαλούν βλάβη στο μυελό των οστών και έχουν ως αποτέλεσμα την αναιμία. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί μείωση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης. Ασθένειες που εμποδίζουν τον μυελό των οστών να εφοδιαστεί με ωφέλιμες ουσίες ή προκαλούν αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων (κληρονομικές θαλασσαιμίες και δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα) οδηγούν σε αναιμία. Η ασφαλής διερεύνηση ορισμένων περιπτώσεων αναιμίας μπορεί να απαιτήσει πολύπλοκο εργαστηριακό έλεγχο ή και εισαγωγή στο νοσοκομείο. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Η θαλασσαιμία, είναι κοινό αίτιο αναιμίας σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές. Επειδή τα ερυθροκύτταρα των ασθενών με θαλασσαιμία παράγουν μειωμένη ποσότητα αιμοσφαιρίνης πάντοτε υπάρχει μικροκυττάρωση. Η μειωμένη παραγωγή οδηγεί επίσης σε αιμόλυση. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Ασθενείς με ποικίλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, λοιμώξεις ή καρκίνο μπορεί να αναπτύξουν ορθόχρωμη αναιμία με χαμηλό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων. Αυτή η αναιμία χαρακτηρίζεται ως αναιμία χρόνιας νόσου. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 8/7/2014).

Η αναιμία συχνά είναι ασυμπτωματική: Σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να συνοδεύεται από καταβολή δυνάμεων και εύκολη κόπωση. Άλλα συμπτώματα και σημεία ίσως σχετίζονται με το υποκείμενο αίτιο. Αποφασιστικοί παράγοντες είναι ο βαθμός της αναιμίας και η εγκατάσταση της. Όλοι οι ασθενείς είναι συμπτωματικοί σε επίπεδο αιμοσφαιρίνης 5,0-6,0 g/dl. (Berkowitz 2006).

Πρώιμα συμπτώματα της αναιμίας είναι καταβολή δυνάμεων και δύσπνοια κατά την κόπωση. Όσο επιδεινώνεται η αναιμία, οι ασθενείς αναπτύσσουν ισχαιμία διαφόρων οργάνων που συχνά εκδηλώνεται με στηθάγχη ή με εστιακά νευρολογικά ευρήματα. Σε οξεία απώλεια αίματος συχνά προκαλείται shock. Οι ασθενείς με ισχαιμικά συμπτώματα shock πρέπει να υποβάλλονται σε επείγουσα μετάγγιση αίματος προτού διερευνηθεί το αίτιο της αναιμίας. (Berkowitz 2006). (Εικόνα 1.1.)

Για την διάγνωση της αναιμίας, μια καλή αρχή είναι η διάκρισή της με βάση τον μέσο όγκο των ερυθροκυττάρων του ασθενούς και τον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων. (Berkowitz 2006).

Στην σιδηροπενία υπάρχει η ανεύρεση χαμηλής φερριτίνης ορού. Το ίδιο ισχύει και για κορεσμό τρασφερρίνης. Η πιο αξιόπιστη εξέταση για την εκτίμηση πιθανής σιδηροπενίας είναι η χρώση του MO με Prussian Blue που αποκαλύπτει την παρουσία ή απουσία σιδήρου. Τέλος η ανταπόκριση στην χορήγηση σιδήρου

μπορεί να θέσει τη διάγνωση. Ωστόσο, αξιολογείται μετά από αρκετές βδομάδες και προϋποθέτει συμμόρφωση του ασθενούς. Στην θαλασσαιμία ο συνδυασμός μικροκυττάρωσης και αύξησης των ΔΕΚ είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικός. (Berkowitz 2006).

Η διάγνωση ανεπάρκειας φυλλικού οξέως τίθεται όταν υπάρχει μακροκυτταρική αναιμία με ή χωρίς παγκυτταροπενία σε κλινικά πλαίσια που θα μπορούσε να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια φυλλικού (π.χ. κύηση, κακή θρέψη, αιμόλυση και δυσασπορόφηση). Η μέτρηση του φυλλικού οξέως στον ορό ίσως βοηθήσει στη διάγνωση, μολονότι τα επίπεδα του φυλλικού οξέως γρήγορα αυξάνουν με κατάλληλη δίαιτα. Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 συνήθως γίνεται με μέτρηση των επιπέδων της στον ορό. Χρήσιμος είναι επίσης ο προσδιορισμός της ομοιοκυστεΐνης και του μεθυλομαλονικού οξέος που αυξάνουν σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12. (Berkowitz 2006).

Η διάγνωση της σιδηροπενίας σε ενήλικο ασθενή επιβάλλει αναζήτηση για απώλεια αίματος. Στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, πιθανότερη αιτία είναι η έμμηнос ρύση. Σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και στους άνδρες πρέπει να διερευνηθεί προσεκτικά το ενδεχόμενο αιμορραγίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Μόλις βρεθεί το αίτιο, πρέπει να αρχίσει χορήγηση σιδήρου, ώστε να αποκατασταθεί η ερυθροποίηση και να αποκατασταθεί η ερυθροποίηση και να αναπληρωθούν τα αποθέματα σιδήρου. Η συνήθης θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση θεικού σιδήρου σε δόση 325mg τρεις φορές ημερησίως επί 6 μήνες. Ο σίδηρος μπορεί επίσης να χορηγηθεί και ενδοφλέβια, όταν ο ασθενής είναι αδύνατο να ανεχθεί τη θεραπεία από το στόμα. (Berkowitz 2006).

Στην θαλασσαιμία οι ασθενείς με ετερόζυγη α ή β θαλασσαιμία έχουν ήπια αιμολυτική αναιμία. Η χορήγηση φυλλικού οξέως από το στόμα, σε δόση 1 mg ημερησίως, υπερκαλύπτει τις αυξημένες ανάγκες λόγω της αυξημένης ανακύκλωσης των ερυθροκυττάρων. Οι ασθενείς με ομόζυγη θαλασσαιμία αναπτύσσουν βαριά αναιμία και χρειάζονται μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, συνήθως από την παιδική ηλικία. (Berkowitz, 2006).

Το συχνότερο αίτιο ανεπάρκειας βιταμίνης B12 είναι η κακοήθης αναιμία, στην οποία η έλλειψη ενδογενούς παράγοντα οδηγεί σε αδυναμία απορρόφησης της βιταμίνης B12. Η θεραπεία συνίσταται σε ενδομυϊκή χορήγηση βιταμίνης B12, στην αρχή και επί 4 βδομάδες σε δόση 1mg εβδομαδιαίως και στη συνέχεια την ίδια δόση μια φορά κάθε μήνα. (Berkowitz 2006).

Στην αναιμία χρόνιας νόσου, αν βελτιωθεί η υποκείμενη κατάσταση θα βελτιωθεί και η αναιμία. Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει πάντα σε χρόνιες καταστάσεις. Γενικά, συνίσταται μέτρηση των επιπέδων της ενδογενούς ερυθροποιητίνης. (Berkowitz 2006).

Δίαιτα: Ο ασθενής ενθαρρύνεται να λαμβάνει μικρές ποσότητες τροφής σε τακτικά διαστήματα. Η περιποίηση του στόματος θα πρέπει να προγραμματίζεται ακριβώς πριν από τα γεύματα. Η νοσηλεύτρια ή κάποιος διατροφολόγος συστήνει την κατάλληλη διαίτα ανάλογα με τον τύπο της αναιμίας. (<http://www.iatronet.gr>, Πρόσβαση στις 9/7/2014)

Φαρμακοθεραπεία: Οι ιατροί ενημερώνουν τον ασθενή σχετικά με τη δράση των φαρμάκων, τα προσδοκώμενα οφέλη, τις παρενέργειες τους και τη ενδεικνυόμενη δοσολογία και τρόπο χορήγησής τους. Εκπαίδευση του ασθενούς: Οι ασθενείς και η οικογένειά τους ενημερώνονται σχετικά με την αιτία της αναιμίας και τους λόγους χορήγησης της ενδεικνυόμενης αγωγής. Επίσης, θα πρέπει ο ασθενής να ενημερώνεται σχετικά με το ότι θα πρέπει να ακολουθήσει κάποιο συγκεκριμένο πρόγραμμα όσον αφορά την ανάπαυσή του, τις δραστηριότητές του, τη διαίτα, την πρόληψη από οποιαδήποτε λοίμωξη (στην οποία συμπεριλαμβάνεται και η τακτική θερμομέτρηση), αλλά και την λήψη εργαστηριακών εξετάσεων και την ιατρική εκτίμηση. (<http://www.iatronet.gr>, Πρόσβαση στις 9/7/2014)

Στην εγκυμοσύνη: Οι αναιμικές υποψήφιες μητέρες αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στον τοκετό, ιδιαίτερα αν η αναιμία υπήρχε από το πρώτο κιάλας τρίμηνο. Η αναιμία σε συνδυασμό με το κάπνισμα πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για το σύνδρομο του αιφνίδιου θανάτου. (<http://www.ygeiaonline.gr>, Πρόσβαση στις 9/7/2014)

Στα παιδιά και τους εφήβους: Στα παιδιά η βαριά αναιμία μπορεί να βλάψει ανεπανόρθωτα την κινητική και νοητική τους ανάπτυξη. Επίσης, δεν είναι λίγες οι φορές που παρατηρούνται ψυχολογικά προβλήματα και προβλήματα συμπεριφοράς. Έρευνες έχουν δείξει ότι, κατά την εφηβεία, τα κορίτσια που έχουν έλλειψη σιδήρου εμφανίζουν διαταραχές στη μνήμη και αδυναμία συγκέντρωσης. (<http://www.ygeiaonline.gr>, Πρόσβαση στις 9/7/2014)

Έχουν αναγνωριστεί αρκετές νέες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου. Η μέτρηση διαλυτού κλάσματος του υποδοχέα της τρασφερρίνης συμβάλλει στην ανίχνευση σιδηροπενίας και στη διάκριση της από την αναιμία της χρόνιας νόσου. (Berkowitz 2006).

Στη β-θαλασσαιμία έχουν διενεργηθεί μεταμοσχεύσεις αλλογενούς μυελού των οστών σε περισσότερους από χίλιους ασθενείς. Η θνησιμότητα είναι υψηλότερη σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Μελετάται η εφαρμογή ασφαλέστερων πρωτοκόλλων μεταμόσχευσης. (Berkowitz 2006).

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 λόγω γαστρικής αχλωρυδρίας ή κακοήθους αναιμίας ίσως απαντήσουν σε υψηλές δόσεις βιταμίνης B12 από το στόμα ημερησίως. (Berkowitz 2006).

Για να κατανοηθούν οι διαταραχές του σχηματισμού αιμοσφαιρίνης που με τη σειρά τους προκαλούν αιματολογικές ασθένειες, θα πρέπει να αναφερθεί πρωτίστως ο ορισμός, η δομή και η λειτουργία της.

Κεφάλαιο 2. Η μεσογειακή αναιμία

2.1. Ορισμός μεσογειακής αναιμίας

Η αιμοσφαιρίνη χρησιμεύει για την μεταφορά του οξυγόνου, καθώς κυκλοφορεί στα αγγεία μέσα σε ειδικά κατασκευασμένα σακίδια, τα ερυθροκύτταρα. Λόγω του εγκλεισμού αυτού η λειτουργία της γίνεται ευκολότερη και αποδοτικότερη. Η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης του αίματος στον υγιή άνθρωπο είναι περίπου 13-15 g/dl. (Λουκόπουλος 2011)

Επίσης η αιμοσφαιρίνη κορεννύεται εύκολα με οξυγόνο στους πνεύμονες αλλά το αποδίδει προοδευτικά στους ιστούς, όσο μειώνεται η μερική πίεση, εξασφαλίζοντας έτσι επαρκή οξυγόνωση από τα στεφανιαία αγγεία μέχρι τα τριχοειδή στα ακροδάχτυλα. (Λουκόπουλος 2011)

Το ένα μόριο της αιμοσφαιρίνης αποτελείται από δύο ζεύγη όμοιων αλυσίδων σε καθμία από τις οποίες προσαρτάται ένα μόριο αίμης. Υπάρχουν διάφορες αλυσίδες οι οποίες προέρχονται από κοινή προγονική μορφή και συμβολίζονται με μικρά γράμματα ελ. αλφαβήτου ως αλυσίδες α, ζ, και θ καθώς και β, γ, δ. Η σειρά των 140 περίπου αμινοξέων που συνδέονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς, είναι καθορισμένη αυστηρά και μεταβιβάζεται αναλλοίωτη. (Λουκόπουλος 2011)

Σε περίπτωση που ο περίπλοκος μηχανισμός της αιμοσφαιρίνης διαταραχθεί, έχει ως αποτέλεσμα την μειονεκτική πλήρωση των ερυθροκυττάρων με αιμοσφαιρίνη με πολλές και διάφορες επιπτώσεις. (Λουκόπουλος 2011)

Η μεσογειακή αναιμία που ονομάζεται σήμερα και θαλασσαιμία, όντας μια κληρονομική - γενετική νόσος, οδηγεί σε μερική ή ολική καταστολή της σύνθεσης των αλύσεων των φυσιολογικών αιμοσφαιρίνων. Ανάλογα με την αλυσίδα της σφαιρίνης που δεν παράγεται, διακρίνονται σε α- και β- θαλασσαιμίες, καθώς και σε ομόζυγες ή ετερόζυγες ανάλογα με το αν η βλάβη αφορά ένα ή περισσότερα από τα αλληλικά γονίδια που κωδικοποιούν τις αντίστοιχες αλυσίδες. (2 για τις β- και 4- για τις α-αλυσίδες). Χαρακτηρίζεται από μέτριο βαθμού έως βαριά αναιμία (σε μείζων β θαλασσαιμία) και εκδηλώνεται ήδη από τη βρεφική ηλικία με σοβαρές συνέπειες στην ανάπτυξη και την υγεία του πάσχοντος καθώς δεν μπορεί να παραχθεί η σωστή ποσότητα αιμοσφαιρίνης στον μυελό των οστών. Παρατηρούνται οστικές παραμορφώσεις, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, αιμοσιδήρωση, διόγκωση σπλήνα και ήπατος, καρδιολογικές επιπλοκές. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 7/7/2014).

Η μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται όχι μόνο από μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς, αλλά και από υπερβολική συγκέντρωση σιδήρου σε διάφορα όργανα του σώματος, όχι ομοιόμορφα, που προκύπτει κυρίως λόγω των μεταγγίσεων. Ο σίδηρος οδηγεί στην σταδιακή καταστροφή των κυττάρων που έχει

με τη σειρά του ως αποτέλεσμα την λειτουργική ανεπάρκεια των ζωτικών οργάνων. Συνηθέστερα, εναπόθεση σιδήρου γίνεται πρωτίστως στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την ίνωση και στη συνέχεια κίρρωση του ήπατος. Επίσης, η εναπόθεση σιδήρου στην καρδιά, που είναι και η πρώτη αιτία θανάτου, προκαλεί σοβαρές βλάβες. Η συσσώρευση σιδήρου στους ενδοκρινούς αδένες προκαλεί με τη σειρά του ποικίλες διαταραχές στη σεξουαλική ωρίμανση, στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, καθώς και άλλες διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης. Στην ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία υπάρχει αυξημένη απορρόφηση σιδήρου και από το πεπτικό σύστημα. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική θεραπεία για τη μεσογειακή αναιμία ωστόσο η γονιδιακή θεραπεία φαίνεται να αποτελεί μια υποσχόμενη μέθοδο. (<http://www.healthyliving.gr>, Πρόσβαση στις 7/7/2014).

2.2. Αιτιοπαθογένεια

Εκατοντάδες ανωμαλίες στην παραγωγή των σφαιρίνων οφείλονται για την εμφάνιση συνδρόμων της μεσογειακής αναιμίας. Η διάκριση των συνδρόμων αυτών είναι ανάλογη με την κατηγορία σφαιρίνων που δεν παράγεται. Έτσι, αυτές διακρίνονται σε α-μεσογειακή αναιμία και σε β-μεσογειακή αναιμία. Σπανιότερα εκδηλώνονται και οι γ-, δ-, δβ-, θαλασσαιμίες.(Λουκόπουλος 2011).

Βαρύτερη κλινική εικόνα συναντάται στη β-θαλασσαιμία καθώς είναι και η συχνότερη. Μπορεί να εμφανιστεί ως ετερόζυγη ή ως ομόζυγη μείζων β-μεσογειακή αναιμία. (Λουκόπουλος 2011).

2.3. Τύποι α-μεσογειακής αναιμίας

Η Α-μεσογειακή αναιμία προκύπτει σε περίπτωση όπου και οι δυο γονείς έχουν μη λειτουργικά γονίδια του α-μέρους της αιμοσφαιρίνης. Οι τύποι της κληρονομικότητας στην περίπτωση της α- θαλασσαιμίας είναι πολυπλοκότεροι από ότι στη β- θαλασσαιμία, λόγω του ότι υπάρχουν 4 γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή του α-μέρους της αιμοσφαιρίνης, στο χρωμόσωμα 16. Πολύ συχνή είναι η κατάσταση παγκοσμίως όπου υπάρχει διαγραφή ενός μόνο γονιδίου α- σφαιρίνης και το άτομο ουσιαστικά ονομάζεται φορέας της α- θαλασσαιμίας ή αλλιώς σιωπηλός φορέας. Επεξηγηματικά, τα υπόλοιπα 3 γονίδια, είναι απολύτως φυσιολογικά και μπορούν να παράγουν σχεδόν φυσιολογική ποσότητα αιμοσφαιρίνης. Το ένα γονίδιο της α- θαλασσαιμίας μπορεί να μειώσει ελάχιστα ή και καθόλου το μέγεθος των ερυθροκυττάρων. Ο όρος σιωπηλός φορέας δεν είναι τυχαίος σ' αυτήν την περίπτωση αφού η διάγνωση του φορέα αυτού δεν διακρίνεται στη συνήθη μικροσκοπική εξέταση. Για να τεθεί έγκαιρα η διάγνωση θα πρέπει να γίνουν εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες βασίζονται στην ανάλυση του DNA. Όμως η περίπτωση ενός μόνο γονιδίου α- θαλασσαιμίας δεν παρουσιάζει κλινικά συμπτώματα και δεν είναι κλινικά επικίνδυνη. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Σε περίπτωση όπου δύο από τα 4 γονίδια α-θαλασσαιμίας είτε απουσιάζουν είτε είναι μη λειτουργικά, τότε το άτομο ονομάζεται φορέας της άλφα μηδέν θαλασσαιμίας. Τα δυο μη λειτουργικά γονίδια μπορεί είτε να βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα (θέση cis) ή σε διαφορετικά χρωμοσώματα. (Θέση trans). (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Και στις δυο προαναφερθείσες περιπτώσεις της α-θαλασσαιμίας τα άτομα είναι φορείς και αυτό σημαίνει ότι δεν νοσούν. Δεν υπάρχει κίνδυνος εκδήλωσης κλινικών σωματικών ή ψυχολογικών συμπτωμάτων και δεν υπάρχει ανάγκη ιατρικής παρακολούθησης δίαιτας ή θεραπείας. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Τα ερυθροκύτταρα στο αίμα του φορέα συνήθως είναι μικρότερα και η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης είναι μειωμένη. Επιπλέον στη μικροσκοπική εξέταση τα ερυθροκύτταρα ενδέχεται να είναι πιο ωχρά και να έχουν άνισα μεγέθη και διάφορα σχήματα. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Συνοπτικά ο φορέας της α-θαλασσαιμίας δεν έχει καμία σοβαρή επίπτωση στην υγεία και στην ποιότητα ζωής του. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Στις κλινικά επικίνδυνες μορφές της α-θαλασσαιμίας ανήκουν : Α) η αιμοσφαιρινοπάθεια Η (HbH) , Β) ο εμβρυϊκός ύδρωπας- Αιμοσφαιρίνη Barts.(Η βαρύτερη κλινική εκδήλωση της α-θαλασσαιμίας). (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Σε περίπτωση όπου κληρονομούνται 3 από τα 4 μη λειτουργικά γονίδια της α-σφαιρίνης και ένα παιδί έχει μόνο ένα φυσιολογικό γονίδιο, τότε διαταράσσεται η παραγωγή α-αλύσων, με αποτέλεσμα την κατά πολύ μειωμένη παραγωγή της. Έτσι, ενώ το β μέρος της αιμοσφαιρίνης παράγεται κανονικά δε μπορεί να γίνει σύζευξη με τις α-σφαιρίνες και να παραχθεί η φυσιολογική Αιμοσφαιρίνη ενηλίκου.(HbH). Το μόριο που σχηματίζεται ενώ έχει τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς ικανοποιητικά, είναι ασταθές και η συνεχής αποδόμησή του, έχει ως αποτέλεσμα την αιμόλυση. Έτσι έχουμε συμπτώματα όπως μέτριου βαθμού αναιμία, καταβολή δυνάμεων, σχηματισμός χολόλιθων, αύξηση του σπλήνα, τα οποία είναι ανάλογα με την κάθε περίπτωση και το βαθμό αναιμίας που προκύπτει. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Οι περισσότεροι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια Η δε χρειάζονται κάποια θεραπεία και ζουν μια φυσιολογική ζωή. Όμως η αναιμία μπορεί να επιδεινωθεί από σοβαρούς παράγοντες όπως λοιμώξεις, εγκυμοσύνη. Λόγω του ότι η κατάσταση αυτή είναι χρόνια, ο ασθενής με αιμοσφαιρινοπάθεια Η χρειάζεται συνήθως επιπρόσθετη ιατρική αντιμετώπιση. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Ο εμβρυικός ύδρωπας είναι η βαρύτερη κλινική εκδήλωση της α-θαλασσαιμίας. Επεξηγηματικά, στην συγκεκριμένη περίπτωση, γίνεται μη παραγωγή της α-σφαιρίνης. Έτσι, αντί για το σχηματισμό της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης, ενώνεται το γ μέρος της αιμοσφαιρίνης που αποτελεί συστατικό της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης και σχηματίζεται νέος τύπος αιμοσφαιρίνης, η αιμοσφαιρίνη Barts. Αυτή η αιμοσφαιρίνη δεν έχει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

2.4. Τύποι β-μεσογειακής αναιμίας

Η Β-Μεσογειακή αναιμία αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση της νόσου και έχει την βαρύτερη κλινική εικόνα από ότι άλλες μορφές της μεσογειακής αναιμίας. Στη περίπτωση της β- μεσογειακής αναιμίας, υπάρχει μείωση απόδοσης ή πλήρης αναστολή των β- σφαιρίνων. Επιπλέον χωρίζεται σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή, ανάλογα με το αν υπάρχει βλάβη στο ένα ή και στα δυο αλληλικά γονίδια των β-σφαιρίνων. (<http://www.srhj.gr>, Πρόσβαση στις 12/7/2014)

Όταν η σύνθεση μειώνεται ήπια χαρακτηρίζεται ως B++, ως B+ όταν μειώνεται σοβαρά και ως B0 όταν συμβαίνει η πλήρης αναστολή της. (Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη 2002).

Συγκεκριμένα, το ερυθροκύτταρο ενός ατόμου με ετερόζυγη B0 βλάβη, θα έχει: α)το μισό από το αναμενόμενο ποσό β σφαιρίνων, δηλαδή 300.000.000 μόρια, β)κανονικό ποσό των α σφαιρίνων που είναι 600.000.000 μόρια. (Λουκόπουλος 2011).

Στις περιπτώσεις θαλασσαιμίας B+ και B++, οι β σφαιρίνες υπάρχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό αλλά πολύ λιγότερο του φυσιολογικού τους αριθμού. Επίσης θα υπάρχει περίσσεια ελεύθερων α-αλυσίδων οι οποίες απομακρύνονται με πρωτεολυτικούς μηχανισμούς. Γίνεται προσπάθεια του οργανισμού να εξασφαλίσει ικανοποιητικό ποσό αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία του αίματος, αυξάνοντας το ρυθμό ερυθροποίησης άλλοτε με επιτυχία (αιματοκρίτης σε φυσιολογικά όρια, αλλά χαμηλή MCH) και άλλοτε ανεπιτυχώς. (Ηπια αναιμία, χαμηλή MCH). (Λουκόπουλος 2011).

Σε περίπτωση όπου η βλάβη αφορά και τα δύο γονίδια β' αλυσίδων, δηλαδή και τα δυο γονίδια έχουν υποστεί ίδια μοριακή βλάβη, η κατάσταση αυτή λέγεται ομόζυγη και το πρόβλημα γίνεται βαρύτερο. Τα υπεύθυνα γονίδια για την διαταραχή της ομόζυγης μορφής κληρονομούνται και από τους δυο γονείς. (Λουκόπουλος 2011).

Το ερυθροκύτταρο ενός ατόμου με ομόζυγη μορφή θαλασσαιμίας, περιέχει μειωμένες ή καθόλου β-σφαιρίνες καθώς και μια τεράστια ποσότητα αδέσμευτων α-σφαιρίνων οι οποίες δεν βρίσκουν τις συμπληρωματικές τους, με αποτέλεσμα

την μηχανική παραμόρφωση ερυθροκυττάρου και β⁰τοξική βλάβη. Έτσι, γίνεται μη αποτελεσματική ερυθροποίηση, αφού οι ερυθροβλάστες στο μυελό είναι άδειοι και περιέχουν τοξικό φορτίο μετουσιωμένων α-σφαιρίνων. (σωματία Heinz). (Λουκόπουλος 2011).

Επιπρόσθετα, στο θαλασσαιμικό ερυθροκύτταρο περιέχονται και μικρές ποσότητες γ-αλυσίδων, οι οποίες με τη σειρά τους συνδέονται ισάριθμα με τις α-αλυσίδες και σχηματίζουν την αιμοσφαιρίνη F. (Λουκόπουλος 2011).

Συμπερασματικά, το αποτέλεσμα της θαλασσαιμικής αυτής διαταραχής είναι ο πρόωρος θάνατος ερυθροβλαστών στο μυελό και η παραγωγή μισοάδειων ερυθροκυττάρων που καταστρέφονται γρήγορα στο σπλήνα και το ΔΕΣ.

Μια σημαντική πτυχή της παθοφυσιολογίας της μεσογειακής αναιμίας είναι η ανώμαλα αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από τις τροφές, η οποία δεν είναι χρήσιμη αφού οι περισσότεροι πάσχοντες έχουν ήδη δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση από τις μεταγγίσεις τους. (Λουκόπουλος 2011).

Συγκεκριμένα η Β-θαλασσαιμία παρουσιάζεται ως :

- β-ετερόζυγος θαλασσαιμία. Όταν υπάρχει βλάβη μόνο στο ένα γονίδιο, τα άτομα εμφανίζουν την ετερόζυγη β θαλασσαιμία(φορείς).Γίνεται παραγωγή αρκετών ποσοτήτων β αλυσίδων και δεν εμφανίζουν κάποιο σοβαρό πρόβλημα υγείας σχετιζόμενο με τη διαταραχή αυτή, πλην μιας ελαφράς αναιμίας.
- Ενδιάμεση β- θαλασσαιμία. Τα άτομα που έχουν βλάβη και στα δυο γονίδια, παράγουν ένα ποσό β αλυσίδων και εμφανίζουν ενδιάμεση μορφή. Είναι μια μορφή η οποία κλινικά καλύπτει τους ασθενείς με ετεροζυγωτία αλλά και τους μεταγγισοεξαρτώμενους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Μια ποικιλία συνδυασμών μοριακών βλαβών έχουν ως αποτέλεσμα μέτριου/σοβαρού βαθμού διαταραχής της ισορροπίας παραγωγής α- και β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης Α. Στους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται α)η μη αποδοτική ερυθροποίηση β) περιφερική αιμόλυση, γ) σταδιακή υπερφόρτωση με σίδηρο, λόγω της υπέρμετρης απορρόφησης του σιδήρου από το έντερο. Στην ενδιάμεση β θαλασσαιμία οι καταστάσεις που ια έπρεπε να εκδηλώνονται ως μείζονα Μα έχουν ηπιότερη εκδήλωση. Όμως και παράγοντες επιδείνωσης της, που επιδεινώνουν την ανισοροπία, μπορούν να μετατρέπουν μια ασυμπτωματική κατάσταση ετεροζυγωτίας σε κλινικά σημαντική EMA.
- Ομόζυγος β θαλασσαιμία ή μείζονα θαλασσαιμία. Είναι μια σοβαρή κατάσταση που προκαλεί ανεπαρκή αιμοποίηση και αιμόλυση.(καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων).Αφορά το 25% των παιδιών που προέρχονται από δυο γονείς- φορείς της β- θαλασσαιμίας. Καθώς υπάρχει μειωμένη

παραγωγή των β- αλυσίδων, αυξάνεται η παραγωγή των γ ή δ αλυσίδων, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ποσοτήτων f και A αιμοσφαιρίνων που περιέχονται στα ερυθροκύτταρα. Τα ερυθροκύτταρα χάνουν νερό και πηγές ενέργειας με αποτέλεσμα την ενδομυελική καταστροφή μεγάλου αριθμού ερυθροκυττάρων στην περιφέρεια. Η σημαντική διόγκωση του σπλήνα προκαλεί λίμναση μεγάλης ποσότητας αίματος και αύξηση όγκου πλάσματος, παράγοντες που επιδεινώνουν την αναιμία. Η βαριά αναιμία με τη σειρά της συνεπάγεται υποξία και παραγωγή ερυθροποιητίνης. Η ερυθροποιητίνη με τη σειρά της διεγείρει το μυελό προς αιμοποίηση και η προκαλούμενη υπερπλασία του μυελού των οστών ευθύνεται για οστικές παραμορφώσεις.

(Λουκόπουλος 2011).

2.5. Επιδημιολογικά στοιχεία

Ιστορική αναδρομή: Η πρακτική αντιμετώπιση των αιμοσφαιρινοπαθειών ξεκίνησε στις δυτικές χώρες με υψηλή συχνότητα, όπως είναι η Ιταλία, η Ελλάδα και η Κύπρος, αλλά και στις ΗΠΑ όπου ο μεγάλος πληθυσμός Αφρικάνικης προ-έλευσης έφερε ένα σημαντικό ποσοστό δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1950, άρχισε η αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας με μετάγγιση αίματος. Σύντομα έγινε αντιληπτό ότι η παρέμβαση αυτή εκτός από τη διόρθωση της αναιμίας και τη ζωτικότητα που έφερε στα πάσχοντα παιδιά, αύξησε και την επιβίωση. Χωρίς μετάγγιση στη μείζονα θαλασσαιμία η επιβίωση έφτανε την πρώτη δεκαετία της ζωής ενώ η μετάγγιση επέτρεπε επιβίωση μέχρι τη δεύτερη δεκαετία. Η σταδιακή βελτίωση στη θεραπευτική αγωγή έφερε μαζί με τη σταδιακή αύξηση στην επιβίωση και την αύξηση του αριθμού των πασχόντων, εφόσον συνεχώς γεννιόντουσαν και άλλα πάσχοντα παιδιά, με τις ίδιες ανάγκες σε αίμα και αποσιδηρωτικές ουσίες. Οι υπηρεσίες υγείας δυσκολεύονταν να ανταποκριθούν με αποτέλεσμα μερικά παιδιά να μην λαμβάνουν όλη την απαιτούμενη αγωγή ενώ άλλα, κυρίως αυτά που οι γονείς μπορούσαν να συμπληρώσουν την αγωγή αγοράζοντας αίμα από δότες ή/και φάρμακα, ακολουθούσαν πληρέστερη θεραπευτική αγωγή. Υπήρχε δηλαδή ανισότητα και ανεπάρκεια. Υπήρχε αυξανόμενη νοσηρότητα και θνησιμότητα που συνοδεύονταν από κοινωνική και οικονομική πίεση στις αρχές παροχής υπηρεσιών υγείας. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Στις Μεσογειακές χώρες λοιπόν το θέμα Θαλασσαιμία τράβηξε την προσοχή του ιατρικού κόσμου και κυρίως των παιδιάτρων που ήταν επιφορτισμένοι με την περίθαλψη των παιδιών και έβλεπαν την τραγική κατάσταση των πασχόντων που στην πλειονότητα πέθαιναν τον αργό θάνατο της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και

των οικογενειών που αγωνίζονταν να βρουν τα μέσα για την επιβίωση των παιδιών τους. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Οι οικογένειες αντιμετώπιζαν επί πλέον και τον κοινωνικό στιγματισμό, την άγνοια τόσο της κοινωνίας όσο και πολλών γιατρών. Το χειρότερο ήταν η άγνοια που αφορούσε τη μετάδοση της νόσου, έλλειψη πληροφόρησης ή και καθοδήγηση που είχε σαν αποτέλεσμα τη γέννηση και άλλων πασχόντων στην ίδια οικογένεια και σε ανυποψίαστα νεαρά ζευγάρια. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Στην Κύπρο είχε υπολογιστεί ότι χωρίς μείωση των γεννήσεων πασχόντων η επίπτωση της νόσου από ένας στους χίλιους κατοίκους μπορούσε, σε μερικές δεκαετίες να φθάσει τον ένα στους 138, αν, φυσικά, όλοι έπαιρναν αγωγή που θα επέτρεπε την επιβίωση. Με τέτοια αύξηση η κοινότητα δεν θα μπορούσε να συντηρήσει τους πάσχοντες ούτε σε αίμα ούτε σε φάρμακα. Το ολικό κόστος του προληπτικού προγράμματος ήταν σαφώς χαμηλότερο από το κόστος της θεραπευτικής αγωγής. Ο ιατρικός κόσμος από το 1950 μέχρι και το 1970, προχώρησε τόσο στην επιδημιολογική μελέτη της νόσου όσο και σε σκέψεις για πρόληψη γεννήσεων. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Στην Ελλάδα η Μεσογειακή Αναιμία (ΜΑ) αναγνωρίστηκε σαν σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας μετά το 1960 και την ολοκλήρωση εκτεταμένων επιδημιολογικών μελετών. Η ελληνική ιατρική δραστηριοποιήθηκε ενεργά και συνέβαλε σημαντικά στη μελέτη και αντιμετώπιση της νόσου και στην προοδευτική τους εξέλιξη. Η αναδρομή αυτή στο παρελθόν γίνεται γιατί η εικόνα του 1960 στις Μεσογειακές χώρες, είναι η σημερινή εικόνα στην Ασία και Αφρική όπου γεννιούνται τα περισσότερα παιδιά με αιμοσφαιρινοπάθειες. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου, 2011).

Ιδιαίτερη σημασία στις κληρονομικές αναιμίες, έχει δώσει η ΠΟΥ γιατί θεώρησε τα προγράμματα ελέγχου των Μεσογειακών χωρών σαν μοντέλο για τον έλεγχο και άλλων κληρονομικών παθήσεων. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Πιο πρόσφατα η ΔΟΘ δημιούργησε νέο αρχείο γιατί είναι ο μόνος διεθνής οργανισμός με συχνές επισκέψεις σε επηρεαζόμενες χώρες με τη δυνατότητα να συλλέγει στοιχεία που αφορούν όχι μόνο επιπολασμό αλλά και άλλα τοπικά στοιχεία, όπως είναι οι εθνικές μειονότητες και κοινωνικό-οικονομικά δεδομένα. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει ότι η πλειονότητα των γεννήσεων αφορά στην Ασία και στη Άπω Ανατολή. Οι χώρες στις περιοχές αυτές ευρίσκονται σε διάφορα επίπεδα κοινωνικό-οικονομικής ανάπτυξης, αλλά οι περισσότερες σε χαμηλά επίπεδα με άλλες προτεραιότητες στον τομέα της δημόσιας υγείας. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Γενικά, και σύμφωνα με τον πίνακα 2.1. η αντιμετώπιση των αιμοσφαιρινοπαθειών στις χώρες όπου γεννούνται οι περισσότεροι πάσχοντες,

είναι στο επίπεδο που βρίσκονταν η Ελλάδα, η Κύπρος και Ιταλία τη περίοδο 1960-1980. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Αυξημένη συχνότητα της νόσου συναντάται στη Νοτιοανατολική Ασία, τη Σαουδική Αραβία, τις Μεσογειακές χώρες (κυρίως Σαρδηνία και Κύπρο) και στους Νέγρους. Στον ελληνικό πληθυσμό αναφέρεται συχνότητα 0,4-1,2 % σε ορισμένες περιοχές (Άρτα). Ο εμβρυϊκός ύδρωπας απαντά συχνά στις χώρες της Ασίας, αντίθετα στους Μεσογειακούς λαούς απαντά σποραδικά όπως και η αιμοσφαιρινοπάθεια Η, ενώ δεν έχει περιγραφεί στους Νέγρους. (Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη 2002).

Η β-μεσογειακή αναιμία είναι συχνή στους Μεσογειακούς λαούς των Βαλκανίων, της Μέσης και Άπω Ανατολής. Η συχνότητα της β-μεσογειακής αναιμίας είναι αυξημένη σε περιοχές της χώρας μας με αυξημένη επίπτωση ελονοσίας κατά το παρελθόν. Το εύρημα αυτό ενισχύει σημαντικά την υπόθεση συσχέτισης της ελονοσίας με τη θαλασσαιμική μετάλλαξη. Η συχνότητα της δβ-μεσογειακής αναιμίας στον Ελληνικό πληθυσμό είναι 0,17- 0,60 %. (Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη 2002).

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν:

- Εντόπιση της MA σε πληθυσμούς της Μεσογείου, της εγγύς και μέσης Ανατολής, της Ασίας, ιδιαίτερα της νοτιοανατολικής, και της Αφρικής.
- Πληθυσμιακές διαφορές στη συχνότητα και βαρύτητα της νόσου: όπως μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα της κλινικής εικόνας της α-MA σε ασιατικούς πληθυσμούς και μικρότερη συχνότητα με ηπιότερη βαρύτητα της β- μεσογειακής αναιμίας στην Αφρική.
- Εκλεκτική εντόπιση της δρεπανοκυτταρικής σε πληθυσμούς της Αφρικής με μικρές εστίες σε χώρες της Μεσογείου και της Μέσης Ανατολής, της ΗbE, στην Ασία, και της ΗbC στη Δυτική Αφρική.
- Απουσία αιμοσφαιρινοπαθειών σε λαούς της Βόρειας, Δυτικής, Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης και της Αυστραλίας. Ανάλογες επιδημιολογικές μελέτες, επέτρεψαν την ακριβή χαρτογράφηση της κατανομής των αιμοσφαιρινοπαθειών και στην Ελλάδα. Διαπιστώθηκε μεγάλη ετερογένεια στη γεωγραφική κατανομή των φορέων β- μεσογειακής αναιμίας με περιοχές υψηλής συχνότητας με ποσοστά >15και 20% (όπως η Ρόδος, η Κύπρος, η Καρδίτσα, κ.λπ.), περιοχές μέσης συχνότητας 10-15% και 5-10% και χαμηλής <5% όπως στη Βόρεια Ελλάδα.

(Καττάμης 2011)

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία εντοπίζεται σε ορισμένες μόνο περιοχές, όπως της Κωπαΐδας, της Χαλκιδικής, της Καρδίτσας και της Άρτας. Οι επιδημιολογικές αυτές

μελέτες κατέδειξαν τη σοβαρότητα της MA σαν ιατρικό, νοσηλευτικό και κοινωνικό πρόβλημα στη χώρα μας. (Καττάμης 2011).

Χαρακτηριστικοί είναι οι αριθμοί που προέκυψαν από τον υπολογισμό των αναμενομένων γεννήσεων ασθενών 1965-1975 με βάση τις ετήσιες γεννήσεις και της συχνότητας των φορέων στους διάφορους νομούς της χώρας.(Εικόνα 2.1). Ο συνολικός αριθμός των αναμενομένων ασθενών νεογνών υπολογίζεται σε 2872,(μέσος ετήσιος αριθμός 287). Σημειώνεται ότι στην περίοδο αυτή άρχισαν να εφαρμόζονται προοδευτικά οι συχνές μεταγγίσεις όχι όμως και το πρόγραμμα πρόληψης της MA. (Καττάμης 2011).

Στις ημέρες μας, έχει εκτιμηθεί ότι υπάρχουν παγκοσμίως 100.000 ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία. Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα που υπάρχουν, είναι γνωστό ότι στην Ελλάδα πάσχουν 3.077 άτομα από μεσογειακή αναιμία, εκ' των οποίων μεταγγίζονται τα 2786, 45% άνδρες και 55% γυναίκες .Οι πάσχοντες παρακολουθούνται τακτικά σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το 7% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς αιμοσφαιρινοπαθειών και ότι περισσότερα από 500.000 βρέφη γεννιούνται ετησίως με μια σοβαρή αιμοσφαιρινοπάθεια, τα 300.000 από αυτά με μεσογειακή αναιμία. Το 90% των προσβεβλημένων νεογνών προέρχονται από την Ασία, την Ινδία και τη Μέση Ανατολή, ενώ η πάθηση συναντάται με υψηλή συχνότητα στις Μεσογειακές χώρες. Στην Άπω Ανατολή επικρατεί η α-μεσογειακή αναιμία. Εξαιτίας της συνεχούς μετακίνησης του πληθυσμού από την μία περιοχή στην άλλη, σήμερα ουσιαστικά δεν υπάρχει καμία χώρα χωρίς μεσογειακή αναιμία. Στην Ταϊλάνδη 3.000 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο με β-θαλασσαιμία. (Καττάμης 2011).

Όταν δεν είναι δυνατή η διάγνωση και η θεραπεία, πολλοί ασθενείς με βαριά μεσογειακή αναιμία πεθαίνουν πριν την ηλικία των 5 χρόνων. Όμως, με τις σύγχρονες θεραπείες οι επιπλοκές της νόσου αντιμετωπίζονται επιτυχώς και το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται κατά κόρον. Όπως συμβαίνει με όλες τις χρόνιες ανιάτες παθήσεις, έτσι και στην μεσογειακή αναιμία η πρόληψη είναι αυτή που έχει πρωταρχική σημασία για την αντιμετώπιση της πάθησης. (Καττάμης 2011).

Κεφάλαιο 3. Κλινική εικόνα και επιπλοκές μεσογειακής αναιμίας

3.1. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα ενός ασθενή με μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από οστικές αλλοιώσεις και καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, χωρίς να επηρεάζεται η νοημοσύνη. Το πρόσωπο του εμφανίζεται μογγολοειδές με προβολή των μετωπιαίων και ζυγωματικών, εσοχή στην βάση της μύτης, προβολή της άνω γνάθου, λοξή βλεφαρική σχισμή και οδοντικές ανωμαλίες. Επίσης εμφανίζει ικτερική χροιά του δέρματος και υπικτερική χροιά των επιπεφυκότων και γενικά συμπτώματα όπως ανορεξία, πυρετό, διάρροια και συχνές λοιμώξεις. Οι μυϊκές μάζες και η εναπόθεση λίπους υστερούν και οι κνήμες είναι μακριές και λεπτές. Παράλληλα παρατηρείται σημαντική πάχυνση της διπλής στο κρανίο, λέπτυνση του φλοιού των μακρών οστών και πορώδη αραιωτική εικόνα στα άνω και κάτω άκρα, με αποτέλεσμα συχνά παθολογικά κατάγματα. (Τουρκαντώνη 2007)

Ο σπλήνας και το ήπαρ παρουσιάζουν συνεχόμενη διόγκωση και προκαλούνται λειτουργικές βλάβες, ενώ παρουσιάζονται προβλήματα στο πάγκρεας και στις γονάδες. Το μέγεθος της καρδιάς είναι μεγαλύτερο από το κανονικό και διαπιστώνονται διαφορετικής έντασης φυσήματα απότοκα της υπερδυναμικής κυκλοφορίας, καθώς επίσης εμφανίζεται μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια. (Κωστούλια 2012)

3.2. Επιπλοκές μεσογειακής αναιμίας

Οι επιπλοκές της μεσογειακής αναιμίας είναι πολλές και οφείλονται είτε στην ίδια την νόσο, είτε στην μεγάλη συγκέντρωση σιδήρου που προκύπτει από τις πολλαπλές μεταγγίσεις. Όργανα όπως η καρδιά, το ήπαρ, οι ενδοκρινείς αδένες και το πάγκρεας εμφανίζουν πολλαπλές διαταραχές, ενώ παράλληλα ο σπλήνας συνεχώς διογκώνεται λόγω της υπερλειτουργίας του, με αποτέλεσμα να δημιουργείται υπερσπληνισμός. Επίσης οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις λόγω της αναιμίας, της ανεπάρκειας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και της λευκοπενίας. (Καρρά 2009)

Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της μεσογειακής αναιμίας είναι η υπερσιδήρωση, η οποία προκύπτει από την αυξημένη πρόσληψη σιδήρου λόγω των τακτικών μεταγγίσεων και της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το πεπτικό σύστημα. Η κυριότερη αιτία, όμως, της υπερσιδήρωσης είναι το γεγονός ότι ο ανθρώπινος οργανισμός δεν διαθέτει μηχανισμό αποβολής της περίσσειας σιδήρου. (Παπαδάκης 2010)

Η περίσσεια σιδήρου είναι τοξική, καθώς προκαλεί την καταστροφή λιπιδικών μεμβρανών, οργανίλων και DNA, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο και τον

σηματισμό ινώδους ιστού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η βλαβερή επίδραση του σιδήρου αποτρέπεται με την σύνδεση του με τα απαραίτητα μόρια, όπως η τρασφερίνη. Ωστόσο, αυτή η λειτουργία ξεπερνιέται εξαιτίας της μεγάλης ποσότητας σιδήρου. (Περιφάνης 2013)

Σε περίπτωση που η υπερσιδήρωση στην μεσογειακή αναιμία δεν αντιμετωπιστεί, ο ασθενής πεθαίνει στην δεύτερη δεκαετία της ζωής του, συνήθως από καρδιολογικές επιπλοκές. Η υπερσιδήρωση όμως επηρεάζει και άλλα όργανα, κυρίως το ήπαρ και του ενδοκρινείς αδένες, και προκαλεί πολλές δυσλειτουργίες σε αυτά. Επίσης, η εναπόθεση του σιδήρου δεν είναι ομοιογενή, δηλαδή σε κάθε όργανο εναποτίθεται διαφορετική ποσότητα σιδήρου. Τις περισσότερες φορές το όργανο που συγκεντρώνει την μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου είναι το ήπαρ. (Αρχές αντιμετώπισης θαλασσαιμίας)

3.3. Ενδοκρινολογικές επιπλοκές

Οι ενδοκρινολογικές επιπλοκές είναι συνήθεις στην μεσογειακή αναιμία, με αιτία την υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο και την ιστική υποξία λόγω της αναιμίας. Είναι δυνατό να προσβληθεί το σύνολο του ενδοκρινικού συστήματος και να εμφανιστούν παραπάνω από μία ενδοκρινολογική επιπλοκή στον ίδιο ασθενή. Η διευκρίνιση αυτών των προβλημάτων είναι αρκετά δύσκολος, διότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες που τα επηρεάζουν, όπως η ηλικία, η αποσιδήρωση και η συνεχόμενη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. (Cohen et al. 2010)

3.3.1. Ανάπτυξη

Η καθυστερημένη ανάπτυξη είναι αρκετά συνηθισμένο φαινόμενο στην μεσογειακή αναιμία. Αρχικά, περίπου μέχρι την ηλικία των 8-9 ετών, είναι φυσιολογική. Ωστόσο, μετέπειτα αρχίζει σταδιακά να μειώνεται. Οι σημαντικότερες αιτίες για αυτό το φαινόμενο είναι η χρόνια αναιμία, η υπερσιδήρωση του οργανισμού, ο υπερσπληνισμός και η τοξικότητα που προκύπτει από την θεραπεία αποσιδήρωσης, και πιο συγκεκριμένα από την χορήγηση δεσφερριόξαμίνης. Άλλες αιτίες αποτελούν ο υποθυρεοειδισμός, ο υπογοναδισμός, διαταραχές στον άξονα της αυξητικής ορμόνης, έλλειψη φυλλικού οξέος και ψευδαργύρου, ηπατοπάθεια, η κακή διατροφή και το ψυχολογικό στρες. (Γούλα και συν.)

Η παρακολούθηση ενός ασθενή με μεσογειακή αναιμία γίνεται με συγκεκριμένους ελέγχους στην πορεία της ανάπτυξης τους και με επιπρόσθετες ενδοκρινολογικές μελέτες. Το πρώτο βήμα είναι η ακριβής μέτρηση του ύψους σε όρθια και καθιστή θέση, λαμβάνοντας υπόψη το ύψος των γονέων του ασθενή, η μέτρηση της οστικής ηλικίας, η αξιολόγηση της έναρξης και προόδου της ήβης σύμφωνα με τον καθορισμό σταδίου Tanner (πίνακας 5.1.) και η εκτίμηση της οστικής δυσπλασίας που προκύπτει από την τοξικότητα της θεραπείας με

δεσφερριοξαμίνη. Οι ενδοκρινολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδή (FT4, TSH) και των παραθυρεοειδών αδένων, την αξιολόγηση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (GH), του ψευδαργύρου, του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης. Επίσης γίνεται ανάλυση ούρων και μελετάται ο μεταβολισμός της γλυκόζης. (Φαρμάκη 2011)

3.3.2. Διαταραχές στην ενήβωση και υπογοναδισμός

Η καθυστερημένη εφηβεία και ο υπογοναδισμός αποτελούν τα συνηθέστερα κλινικά ευρήματα των ασθενών με μεσογειακή αναιμία λόγω του αυξημένου φορτίου σιδήρου στον οργανισμό. Εκδηλώνονται είτε με καθυστέρηση της εφηβείας, δηλαδή μη εμφάνιση σημείων εφηβείας μέχρι την ηλικία των 14 στα αγόρια και την ηλικία των 13 στα κορίτσια, ή ως αναστολή της εφηβείας, δηλαδή έλλειψη προόδου των σταδίων εφηβείας για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους. Οφείλονται στην εναπόθεση σιδήρου στην πρόσθια υπόφυση και κυρίως στα γοναδοτρόφα κύτταρα και έτσι προκύπτει η διαταραχή της παραγωγής των γοναδοτροφίνων και προκαλείται υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Άλλες αιτίες αποτελούν η έλλειψη της αυξητικής ορμόνης και η δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένου, ενώ σημαντικός παράγοντας παραμένει το ψυχολογικό στρες. (Skordis 2006)

Ο υπογοναδισμός στα αγόρια χαρακτηρίζεται από απουσία ορχικής ανάπτυξης, δηλαδή παραμένουν μικρότεροι από 4ml, ενώ στα κορίτσια χαρακτηρίζεται από την απουσία ανάπτυξης μαστών μέχρι την ηλικία των 16. Σε περιπτώσεις αναστολής εφηβείας το μέγεθος των όρχεων παραμένει 6-8ml και το μέγεθος των μαστών παρουσιάζει στάδιο ενδιάμεσης ήβης. Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι η ετήσια ταχύτητα ανάπτυξης είναι είτε περιορισμένη, είτε απουσιάζει πλήρως. Επιπλέον, στις γυναίκες εκδηλώνεται πρωτοπαθής αμηνόρροια, η οποία με την πάροδο του χρόνου εξελίσσεται σε δευτεροπαθή. Στους άνδρες εμφανίζεται αζωοσπερμία, μειωμένη libido και έκκριση τεστοστερόνης. (Cohen et al. 2010)

Η παρακολούθηση του υπογοναδισμού περιλαμβάνει τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδή (FT4, TSH), την εκτίμηση της οστικής ηλικίας με ακτινογραφία καρπού και άκρας χειρός, την μέτρηση των στεροειδών του φύλλου, την απεικόνιση των έσω γεννητικών οργάνων με υπερηχογράφημα πυέλου και την εκτίμηση της έκκρισης και λειτουργίας της αυξητικής ορμόνης και της υποθάλαμο-υποφυσιακής-γοναδικής λειτουργίας με GnRH τεστ στην ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και στην θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH). (Γούλα και συν.)

3.3.3. Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με βαριά αναιμία ή και σε περιπτώσεις υπερσιδήρωσης. Δεν είναι συχνό φαινόμενο στην μεσογειακή

αναιμία, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που η θεραπεία αποσιδήρωσης εφαρμόζεται σωστά. (Φαρμάκη 2011)

Φυσιολογικά ο θυρεοειδής αδένας δεν ψηλαφάται και δεν συνυπάρχουν αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Η συμπτωματολογία, ωστόσο, δεν είναι τυπική, καθώς ορισμένα συμπτώματα όπως η κόπωση, η δυσανεξία στο κρύο, η αύξηση του βάρους, η δυσκοιλιότητα, οι μυαλγίες και η αραιοαμηνόρροια πιθανότατα να εμφανιστούν και σε φυσιολογικά άτομα. Για αυτόν το λόγο η διάγνωση στηρίζεται σε συστηματικούς εργαστηριακούς ελέγχους, ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία και σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Επίσης χρησιμοποιείται η οστική ηλικία για την εκτίμηση του υποθυρεοειδισμού. Η πλειοψηφία των ασθενών έχουν πρωτοπαθή θυρεοειδική δυσλειτουργία, ενώ ο δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός εξαιτίας της βλάβης της υπόφυσης από την περίσσεια σιδήρου είναι σχετικά σπάνιος. (Cohen et al. 2010)

Ο εργαστηριακός έλεγχος βασίζεται κυρίως στο δυναμικό TRH τεστ, όπου γίνεται ενδοφλέβια έγχυση 200mg TRH και γίνονται μετρήσεις της TSH στα 0', 30', 60' και 90'. Αυτό το τεστ είναι αρκετά πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση της δυσλειτουργίας του θυρεοειδή όταν οι τιμές TSH και FT4 είναι οριακές. Σε περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού, μετά το τεστ, οι τιμές της TSH παρουσιάζουν μια αύξηση πάνω από 20μIU/ml από τις φυσιολογικές τιμές. Με το TRH τεστ είναι δυνατό να διαφοροδιαγνωσθεί ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός από τον κεντρικό. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια απαιτείται περαιτέρω προσοχή, ενώ σε ασθενής υπό θεραπεία T4 πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία για 30-45 ημέρες πριν το τεστ. Συμπληρωματικός έλεγχος αποτελεί το λιπιδαιμικό προφίλ, δηλαδή ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια και αροproteins, τα οποία σε περίπτωση υποθυρεοειδισμού είναι αυξημένα, σε διπλάσια συχνότητα από τον κανονικό πληθυσμό. (Γούλα και συν.)

3.3.4. Υποπαραθυρεοειδισμός

Ο υποπαραθυρεοειδισμός στην μεσογειακή αναιμία πρόκειται για μια σπανιότατη επιπλοκή, που συχνά συνοδεύεται από άλλες ενδοκρινολογικές ή καρδιολογικές επιπλοκές. Κύρια αιτία είναι η βαριά αιμοσιδήρωση και η σοβαρότερη του επιπλοκή είναι η υποασβεστιαίμια. Άλλες επιπλοκές που εμφανίζονται είναι η υπερφωσφοραιμία, η υπομαγνησισαιμία και η μείωση δραστηρικής μορφής της βιταμίνης D και της PTH. Κλινικά εμφανίζεται λανθάνουσα τετανία, δηλαδή ανεξέλεγκτες μυϊκές συσπάσεις συνοδευόμενες από παραισθήσεις, σημεία chvostek, trousseau και, λόγω της υποασβεστιαίμιας, καρδιακή ανεπάρκεια. (Cohen et al. 2010)

Η διάγνωση του στηρίζεται σε εργαστηριακά ευρήματα και το πρώτο βήμα είναι η μέτρηση της λευκοματίνης του ορού, με την οποία είναι συνδεδεμένο το ασβέστιο και την μέτρηση φωσφόρου του ορού, του ισοζυγίου φωσφόρου, του μαγνησίου,

της DTH και της βιταμίνης D. Επίσης γίνονται μετρήσεις ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου στα ούρα, την ίδια ακριβώς ημέρα με το δείγμα αίματος. Ο ακτινολογικός έλεγχος παρουσιάζει στους ασθενείς αλλοιώσεις στα οστά, συμπεριλαμβανομένου την οστεοπόρωση και δυσμορφίες. (Γούλα και συν.)

3.3.5. Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων

Οι διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης αποτελούν την δεύτερη συχνότερη ενδοκρινολογική επιπλοκή. Οφείλονται κυρίως στην καταστροφή των β-νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος, λόγω του αυξημένου φορτίου σιδήρου. Άλλες αιτίες αποτελούν οι χρόνιες ηπατοπάθειες και η παχυσαρκία, οι οποίες είναι παράγοντες που αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και γενετικοί παράγοντες, ιογενείς λοιμώξεις, φάρμακα όπως τα κορτικοειδή και η χορήγηση αυξητικής ορμόνης. (Cohen et al. 2010)

Η διάγνωση στηρίζεται στον συστηματικό ετήσιο έλεγχο από την ηλικία των 10 ετών με την καμπύλη γλυκόζης OGTT (Oral Glucose Tolerance Test), στο οποίο, μετά από 8ωρη νηστεία, χορηγείται στον ασθενή 75g γλυκόζης και λαμβάνονται δείγματα φλεβικού αίματος σε χρόνους 0', 30', 60', 120' και 180', στα οποία προσδιορίζονται η γλυκόζη και τα επίπεδα ινσουλίνης και C-πεπτιδίου σε χρόνους 0' και 120'. Τα αποτελέσματα αξιολογούνται ως εξής:

- Φυσιολογική καμπύλη: σάκχαρο νηστείας έως 99mg/dl και σάκχαρο 120' έως 139mg/dl.
- Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας: σάκχαρο νηστείας 100-125mg/dl.
- Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης: σάκχαρο 120' 140-199mg/dl.
- Σακχαρώδης διαβήτης: σάκχαρο νηστείας >126mg/dl και σάκχαρο >200 στα 120' ή σε οποιαδήποτε άλλη μέτρηση.

(Φαρμάκη 2011)

Η παρακολούθηση ενός διαβητικού περιλαμβάνει την καθημερινή μέτρηση της γλυκόζης του αίματος, την αξονική τομογραφία παγκρέατος με λεπτές τομές και τον έλεγχο για θρομβοφιλία. Επίσης γίνεται εκτίμηση της φρουκτοζαμίνης, καθώς ο προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν έχει θέση σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Παράλληλα γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, βιοχημικός έλεγχος των λιπιδίων του αίματος και έλεγχος για αμφιβληστροπάθεια. (Γούλα και συν.)

3.3.6. Οστεοπενία-οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια σκελετική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα και καταστροφή της οστικής αρχιτεκτονικής, με

αποτέλεσμα να υπάρχει περιορισμένη οστική αντοχή και να αυξάνεται ο κίνδυνος για κατάγματα. (Terpos & Voskaridou)

Στην μεσογειακή αναιμία η εμφάνιση της οστεοπόρωσης επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες, οι οποίοι δεν κατανοούνται πλήρως. Σημαντικότερος παράγοντας αποτελεί η επέκταση του μυελού των οστών λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, σε συνδυασμό με την εναπόθεση σιδήρου στα οστά, η οποία είναι τοξική για τους οστεοβλάστες και αναστέλλει την οστική ωρίμανση. Επιπλέον παράγοντες αποτελούν ο υπογοναδισμός, οι συνυπάρχουσες ενδοκρινολογικές παθήσεις, όπως έλλειψη βιταμίνης C και D, υποασβεστιαμία, έλλειψη αυξητικής ορμόνης και σακχαρώδης διαβήτης, ενώ η θεραπεία αποσιδήρωσης με δεσφερριόξαμίνη σχετίζεται με την ανεπαρκή ανάπτυξη. Επίσης, γενετικοί παράγοντες, όπως ο πολυμορφισμός του γονιδίου VDR και του γονιδίου COL 1, φαίνεται να επηρεάζουν την χαμηλή οστική μάζα. (Terpos & Voskaridou)

Η διάγνωση γίνεται με την μέθοδο DEXA (απορρόφηση ακτινών διπλής ενέργειας), αν και επιπλέον αμφισβητείται διότι εκτιμά μονάχα την οστική πυκνότητα και όχι την αρχιτεκτονική, συνεπώς στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και χαμηλό ανάστημα, υπερεκτιμάται η διάγνωση της οστεοπόρωσης. Για αυτόν το λόγο υποστηρίζεται πλέον η υπολογιστική αξονική τομογραφία (QCT), στην οποία γίνεται εκτίμηση της πυκνότητας και της μορφολογίας των οστών με ξεχωριστές μετρήσεις για την φλοιώδη και την σπογγώδη μοίρα των σπονδύλων. Οι εργαστηριακοί έλεγχοι περιλαμβάνουν μετρήσεις των δεικτών οστικής παραγωγής (οστεοκαλσίνη, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης) και οστικής αποδόμησης στον ορό και σε 24ωρη συλλογή ούρων. (Cohen et al. 2010)

3.3.7. Γονιμότητα και κύηση

Η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην πρωτοβάθμια φροντίδα της μείζονος β-θαλασσαιμίας με τη βελτιστοποίηση των μεταγγίσεων αίματος και της θεραπείας αποσιδήρωσης έχει αυξήσει σημαντικά την επιβίωση των πασχόντων μέχρι την ενήλικη ζωή. Ταυτόχρονα, και η ποιότητα ζωής των πασχόντων έχει βελτιωθεί σημαντικά και η προσδοκία δημιουργίας οικογένειας είναι μια σημαντική πηγή έμπνευσης για πολλούς. (Cohen et al. 2010)

Αρκετοί πάσχοντες, που έχουν υποβληθεί σε καλή αποσιδήρωση και μεταγγίσεις και με φυσιολογική έναρξη της εφηβείας, μπορούν να τεκνοποιήσουν αυτόματα. Η πλειονότητα των πασχόντων όμως, πάσχει από στειρότητα λόγω του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού από την συνακόλουθη των μεταγγίσεων αιμοσιδήρωση και χρειάζεται να καταφύγουν σε Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. (Cohen et al. 2010)

Η προγραμματισμένη εγκυμοσύνη είναι απαραίτητη και στην φυσιολογική σύλληψη και στην περίπτωση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καθώς οι κυήσεις θαλασσαιμικών γυναικών ενέχουν υψηλό κίνδυνο για τη μητέρα και το μωρό. Ωστόσο, αυτοί οι κίνδυνοι είναι δυνατόν να ελαχιστοποιηθούν με συμβουλευτική προ της εγκυμοσύνης από αιματολόγο, ειδικό αναπαραγωγής, καρδιολόγο και μαιευτήρα, σε συνεργασία με τον ειδικό νοσηλεύτη. (Cohen et al. 2010)

Τα ίδια ισχύουν και για ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία, με μικρές διαφορές. Οι πάσχοντες μεγαλύτερης ηλικίας με μείζονα θαλασσαιμία συνήθως έχουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και είναι μάλλον απίθανο να συλλάβουν φυσιολογικά, ενώ οι ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία είναι πιθανώς γόνιμοι, με ακέραιο υποφυσιακό-γοναδικό άξονα. Η αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης διαφέρει σε πάσχοντες με ενδιάμεση θαλασσαιμία που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και χρειάζονται μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ οι πάσχοντες με μείζονα θαλασσαιμία, εκτός από τις επιπλοκές που σχετίζονται με την υπερσιδήρωση, αντιμετωπίζουν επίσης τον κίνδυνο θρομβοεμβολής, ιδίως όσοι έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και έχουν αντισώματα. (Cohen et al. 2010).

Το 80-90% των πασχόντων έχουν υπογοναδισμό, αλλά η λειτουργία των γονάδων παραμένει συνήθως ακέραιη. Επομένως, οι πάσχοντες έχουν δυνατότητα τεκνοποιίας. Η ωοθυλακιορρηξία στις γυναίκες και η σπερματογένεση στους άνδρες μπορεί να προκληθεί μέσω εξωγενούς γοναδοτροφίνης <<παρακάμπτοντας>> τον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης. Όμως, άλλες ενδοκρινολογικές διαταραχές, όπως ο διαβήτης και ο υποθυρεοειδισμός, μπορεί επίσης να επηρεάσουν την έκβαση της θεραπείας γονιμότητας και πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα καθιερωμένα μέτρα φροντίδας. Επιτυχείς φυσιολογικές εγκυμοσύνες, καθώς και εγκυμοσύνες μέσω πρόκλησης γαμετογένεσης, έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες και σε άνδρες θαλασσαιμικούς.

Η υπογονιμότητα απαιτεί σχολαστικές προσπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της συμβουλευτικής του ζευγαριού πριν από την εγκυμοσύνη. Η εκτίμηση της γονιμότητας πασχόντων με θαλασσαιμία πρέπει επίσης να περιλαμβάνει εξέταση του συντρόφου σύμφωνα με καθιερωμένα κριτήρια. (Cohen et al. 2010).

Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με περιοδική έγχυση GnRH είναι εφικτή μόνο σε πρώιμο στάδιο υποθαλαμικής-υποφυσιακής βλάβης, όταν οι γοναδοτροφίνες εκκρίνονται περιοδικά. Στην πλειονότητα των ασθενών με HH η έκκριση γοναδοτροφίνων δεν είναι περιοδική και οι γονάδες λειτουργούν. Επομένως, η θεραπεία με HMG/HCG μπορεί να είναι ωφέλιμη, με ποσοστό επιτυχίας 80%. Οι ασθενείς με βλάβη του ενδομητρίου ανταποκρίνονται καλύτερα σε προγράμματα IVF. (Cohen et al. 2010).

Η πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά από ειδική ομάδα αναπαραγωγής, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αρχής Ανθρώπινης Γονιμότητας και Εμβρυολογίας. Οι πάσχοντες πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, πολλαπλής κυοφορίας. Έκτοπης εγκυμοσύνης και αποβολής. Ο κίνδυνος υπερδιέγερσης των ωοθηκών και πολλαπλής κυοφορίας μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μέσω στενής παρακολούθησης του επαγόμενου κύκλου με διακολλικό υπερηχογράφημα. Για τις διαδικασίες αυτές, είναι απαραίτητη η συγκατάθεση των δυο συντρόφων και του εμπλεκόμενου ιατρικού προσωπικού και η προσεκτική καταγραφή της πορείας καθ' όλη τη διάρκεια της. (Cohen et al. 2010).

Η επαγωγή σπερματογένεσης σε άρρενες πάσχοντες με θαλασσαιμία είναι πιο δύσκολη από την επαγωγή ωορρηξίας στις γυναίκες πάσχοντες, με ποσοστό επιτυχίας 10-15 % σε πάσχοντες με μέτρια έως σοβαρή σιδήρωση. Η διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες της HFEA, δίνοντας έμφαση στη συγκατάθεση και τη συμβουλευτική του ασθενούς. Ωστόσο, η πρόσφατη εισαγωγή τεχνικών μικρογονιμοποίησης όπως η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου έχει βελτιώσει τα ποσοστά σύλληψης, ακόμα και σε ασθενείς με ολιγοσπερμία ή ασθενοσπερμία. Συνεπώς, το σπέρμα θα πρέπει να κρυσταλλώνεται για όλους εκτός αν είναι αζωοσπερμικό, για να συντηρείται καλύτερα η γονιμότητα και κατ' επέκταση και η πιθανότητα σύλληψης. Ωστόσο, η πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τη βλάβη του DNA του σπέρματος σε άρρενες θαλασσαιμικούς αυξάνει την ανησυχία για κινδύνους μετάλλαξης σε αυτά τα άτομα, ιδιαιτέρως μετά από την ICSI, όπου χάνεται ο φυσιολογικός φραγμός κατά της επιλογής γαμετών κατά τη γονιμοποίηση. (Cohen et al. 2010).

Πριν ξεκινήσουν οι προσπάθειες τεκνοποίησης είναι σημαντικό οι πάσχοντες και οι σύντροφοι τους να έχουν συμβουλευτικές συνεδρίες, οι οποίες έχουν τριπλό σκοπό α) Για να αξιολογηθούν οι προϋποθέσεις β) για να εξετάσουν οι γιατροί τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται και γ) για να συζητήσουν γιατρός, ασθενής και σύντροφος τους κινδύνους που συνδέονται με την αγόμενη γονιμότητα και κύηση. (Cohen et al. 2010).

Κάθε ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται σχετικά με την καταλληλότητα για κύηση με άξονα το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τη μητέρα και το έμβryo. Υπάρχουν τουλάχιστον 3 σημαντικοί παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη πριν ενθαρρυνθούν γυναίκες με μείζονα θαλασσαιμία για κύηση : η καρδιακή επιβάρυνση, η ηπατική δυσλειτουργία και η κάθετη μετάδοση ιών. (Cohen et al. 2010).

1. Ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι η καρδιακή λειτουργία γιατί οι καρδιακές επιπλοκές παραμένουν η βασική αιτία θανάτου σε μεταγγισσοεξαρτώμενους ασθενείς. Το καρδιακό φορτίο αυξάνεται κατά την κύηση κατά ποσοστό

τουλάχιστον 25- 30 % λόγω του αυξημένου καρδιακού παλμού και του όγκου καρδιακού παλμού. Αυτό μαζί με το φορτίο σιδήρου αποτελούν ένα πραγματικό κίνδυνο για πρόωμο θάνατο από καρδιακή ανεπάρκεια. Συνεπώς, είναι συνετό όλοι οι πάσχοντες με μείζονα θαλασσαιμία να υποβάλλονται σε καρδιακή αξιολόγηση με ECHO, με ΗΚΓ, σε κατάσταση άσκησης και με 24ωρη καταγραφή καρδιακού ρυθμού για να ελεγχθεί αν υπάρχουν αρρυθμίες. Εάν αποδειχτεί δυσλειτουργία LV σε πάσχοντες υπό καταστάσεις στρες ή επί υπάρξεων σημαντικών αρρυθμιών, τότε θα πρέπει να συνιστάται ιδιαίτερα στις γυναίκες να μην προγραμματίζουν εγκυμοσύνη. Οι περισσότερες από τις μη επεμβατικές καρδιακές εξετάσεις είναι σχετικά μη ευαίσθητες στον εντοπισμό του πρόωρου καρδιακού φορτίου. (Cohen et al. 2010).

2. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται από τις βιοχημικές εξετάσεις και η κατάσταση υπερφόρτωσης σιδήρου μέσω ηπατικής βιοψίας και MRI. Ηπατική βιοψία μπορεί να προσφέρει επίσης πληροφορίες για την ίνωση και την κίρρωση.

3. Όλοι οι πάσχοντες θα πρέπει να ελέγχονται για HIV, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, και ερυθρά. Δε θα πρέπει να χαθεί η ευκαιρία για να εξασφαλιστεί η ανοσία σε ερυθρά πριν από την κύηση. Αν η ασθενής είναι θετική σε HIV και επιθυμεί να δημιουργήσει οικογένεια θα πρέπει να της γίνουν ειδικές συστάσεις, μεταξύ των οποίων είναι η χρήση κατάλληλων αντι-ιικών παραγόντων, η καισαρική τομή και η αποφυγή θηλασμού, με σκοπό να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης σε <5 % . Όσων αφορά τις ασθενείς που είναι θετικές σε ηπατίτιδα C, θα πρέπει να χορηγηθεί αγωγή αντι- ιικών παραγόντων για να επιτευχθεί αρνητικό φορτίο RNA ηπατίτιδας C.

4. Πριν ξεκινήσει η εγκυμοσύνη, είναι επίσης σημαντικό να εξασφαλιστεί η κατάσταση των οστών με ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης και μέτρηση DEXA στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για διαβήτη, για τη λειτουργία του θυρεοειδούς και για αποκτηθέντα αντισώματα ερυθρών κυττάρων. Και οι δυο σύντροφοι θα πρέπει να ελεγχθούν για αιμοσφαιρινοπάθεια. (Cohen et al. 2010).

Είναι μια καλή ευκαιρία για ανασκόπηση των φαρμάκων και να δοθούν συμβουλές σε πάσχοντες σχετικά με τη διατροφή το κάπνισμα και τη χρήση οινοπνεύματος και την έναρξη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος, ασβεστίου, και βιταμίνης D. Στους πάσχοντες που λαμβάνουν χηλικούς παράγοντες δια του στόματος συνιστάται η αλλαγή θεραπείας σε δεσφερριζαμίνη πριν την επαγωγή ωορρηξίας/ σπερματογένεσης. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 4-6 βδομάδες πριν από την επαγωγή γαμετογένεσης. Τα διφωσφονικά αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, καθώς και οι δυο είναι καταστάσεις σοβαρής αρνητικής ισορροπίας ασβεστίου. Συνεπώς πρέπει να εξασφαλιστεί η κατάλληλη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν και κατά όλη τη διάρκεια της κύησης. Ανάμεσα στα υπόλοιπα φάρμακα που

θα πρέπει να διακοπούν τουλάχιστον έξι μήνες πριν ξεκινήσει η αγωγή γονιμότητας είναι η ιντερφερόνη, η ριμπαβιρίνη και η υδροξυουρία. Οι πάσχοντες με υποθυρεοειδισμό που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδικές ορμόνες θα πρέπει να λαμβάνουν αυξημένες δόσεις για να εξασφαλιστεί ότι είναι ευθυρεοειδικοί. (Cohen et al. 2010).

Όλοι οι πάσχοντες θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η κύηση μόνη της δεν μεταβάλλει την εξέλιξη της νόσου της θαλασσαιμίας. Εάν η εγκυμοσύνη ελέγχεται σε ένα χώρο με πολλές ειδικότητες, το αποτέλεσμα για το βρέφος είναι συνήθως ευνοϊκό με μία ελαφριά αύξηση στην εμφάνιση υπολειπόμενης ανάπτυξης. (Cohen et al. 2010).

Έχει αποδειχτεί ότι οι κίνδυνοι επιπλοκών που συνδέονται με τη κύηση όπως αιμορραγία και προεκλαμψία είναι παρόμοιοι σε περιπτώσεις θαλασσαιμίας με αυτούς για το γενικό πληθυσμό. (Cohen et al. 2010).

Αφού επιβεβαιωθεί η κύηση, η ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται από μια ομάδα πολλαπλών ειδικοτήτων που αποτελείται από γυναικολόγο, μαιά, παθολόγο, αιματολόγο και αναισθησιολόγο. Η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι παρόλο που η κύηση είναι υψηλού κινδύνου, το αποτέλεσμα είναι συνήθως ευνοϊκό. Ο βασικός κίνδυνος για τη μητέρα είναι οι καρδιακές επιπλοκές, οι οποίες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν εξασφαλίζοντας βέλτιστη καρδιακή λειτουργία πριν τη κύηση. Πολύ σημαντική είναι η αξιολόγηση κάθε τρίμηνο της καρδιακής λειτουργίας, της ηπατικής λειτουργίας και του θυρεοειδή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για διαβήτη κύησης. (Cohen et al. 2010).

Σε περιπτώσεις ενδιάμεσης θαλασσαιμίας, απαιτείται η θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ κατά την κύηση είναι συνήθως αυξημένες και μπορεί να συνδέονται σε πάσχοντες με θαλασσαιμία λόγω της υπερδραστηριότητας στα οστά. Εάν η καρδιακή λειτουργία επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας της κύησης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή DFO, καθώς η τερατογένεση που προκαλείται από DFO είναι μη καταληκτικές. (Cohen et al. 2010).

Όσον αφορά τον τοκετό, εάν η κύηση δεν έχει επιπλοκές αναμένεται φυσιολογικός τοκετός. Όμως σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, το 80% των γυναικών με θαλασσαιμία θα χρειαστεί καισαρική τομή λόγω της υψηλότερης συχνότητας δυσαναλογίας ανάμεσα στην κεφαλή και την πύελο, η οποία οφείλεται κυρίως στο βραχύ μέγεθος και τη σκελετική παραμόρφωση σε αυτή την ομάδα πασχόντων σε συνδυασμό με την κανονική εμβρυική ανάπτυξη. (Cohen et al. 2010).

Η οστεοπόρωση και η σκολίωση είναι συχνές στη μείζονα θαλασσαιμία, παρά την αγωγή μετάγγισης. Οι πάσχοντες με οστεοπόρωση συνήθως έχουν σπονδυλικά

σώματα με μειωμένο ύψος και η τμηματική θέση του κώνου μπορεί να είναι χαμηλότερη από την προβλεπόμενη. Συνεπώς, είναι σημαντικό να διορθωθεί η οστεοπόρωση πριν τον τοκετό. (Cohen et al. 2010).

Ο θηλασμός θα πρέπει να ενθαρρύνεται σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από τα άτομα που είναι HIV – θετικά ή θετικά στην ηπατίτιδα C. (Cohen et al. 2010).

3.4. Καρδιολογικές επιπλοκές

Οι καρδιολογικές επιπλοκές αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου και μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Οφείλονται στην αναιμία και στην υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, το οποίο έχει τοξική δράση και προκαλεί βλάβες μυοκαρδίου. Ωστόσο, ακόμη και μετά από σοβαρή βλάβη με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, η εντατική αποσιδήρωση μπορεί να αποκαταστήσει την καρδιακή λειτουργία. Οι βασικοί παράγοντες που προκαλούν καρδιολογικά προβλήματα είναι η αυξημένη καρδιακή παροχή λόγω της αναιμίας, η υπερσιδήρωση του οργανισμού, οι διαταραχές στα αγγεία του ασθενή, η υπερπηκτικότητα και η ανοσοανεπάρκεια. (Butler)

Το εύρος των καρδιολογικών εκδηλώσεων είναι μεγάλο και περιλαμβάνει την καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής, την μυοκαρδιοπάθεια από υπερσιδήρωση, την πνευμονική υπέρταση, την περικαρδίτιδα, την μυοκαρδίτιδα, καθώς και αρρυθμίες και βαλβιδικές διαταραχές. Η αυξημένη καρδιακή παροχή οφείλεται στην χρόνια αναιμία και χαρακτηρίζεται από διάταση καρδιακών κοιλοτήτων, έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αυξημένη συσταλτικότητα και διαστολική πλήρωση συμβατή με υπερφόρτωση. Εμφανίζεται κυρίως σε προχωρημένα στάδια ή με την παρουσία ενός άλλου παράγοντα, όπως λοιμώξεις ή συνυπάρχουσα ενδοκρινολογικά προβλήματα. Η μυοκαρδιοπάθεια λόγω υπερσιδήρωσης εκδηλώνεται αρχικά ως διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία εξελίσσεται σε διατατική μυοκαρδιοπάθεια, με διάταση και έκπτωση της συσταλτικότητας, ή σε περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, με διαστολική δυσλειτουργία περιοριστικού τύπου. Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας παραμένει υποκλινική και εκδηλώνεται με πνευμονική συμφόρηση και σε προχωρημένα στάδια με πνευμονική και περιφερική συμφόρηση. (Φαρμάκης και συν. 2011)

Η πνευμονική υπέρταση οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες οι οποίοι είναι η υψηλή καρδιακή παροχή, οι αγγειακές βλάβες, η υπερπηκτικότητα και η ταυτόχρονη παρουσία δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας με διαταραχές στους πνεύμονες. Εκδηλώνεται με εύκολη κόπωση και δύσπνοια, ενώ σε προχωρημένα στάδια παρουσιάζεται εικόνα περιφερικής συμφόρησης εξαιτίας της κάμψης της δεξιάς κοιλίας. Η περικαρδίτιδα και η μυοκαρδίτιδα σχετίζονται με την αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις λόγω της ύπαρξης ανοσοανεπάρκειας. Ωστόσο, η

αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερσιδήρωσης και της αναιμίας και ο σωστός έλεγχος του αίματος που προορίζεται για μετάγγιση, φαίνεται να έχει μειώσει την συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών. Οι αρρυθμίες πρέπει να διερευνώνται ανάλογα με την συνολική κατάσταση του ασθενή. Αρχικά εμφανίζονται ως υπερκοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες, οι οποίες αν δεν αντιμετωπισθούν μπορούν να πυροδοτήσουν πιο σοβαρές και μόνιμες αρρυθμίες, κυρίως κολπική μαρμαρυγή. Οι βαλβιδικές διαταραχές οφείλονται στον συνδυασμό της διαταραχής του ελαστικού ιστού με την αυξημένη καρδιακή παροχή και εμφανίζονται ως ασβεστώσεις, ανεπάρκεια μετρίου βαθμού των κολποκοιλιακών βαλβίδων, αυξημένη συχνότητα πρόπτωσης μιτροειδούς και, σπάνια, στένωση της αορτικής βαλβίδας. (Φαρμάκης και συν. 2011)

Επειδή οι καρδιολογικές επιπλοκές είναι αρκετά συχνές στην μεσογειακή αναιμία, οι ασθενείς πρέπει να κάνουν κάποιες τακτικές εξετάσεις, οι οποίες μπορούν να εντοπίζουν τον κίνδυνο σε πρόωρο στάδιο. Αυτές οι εξετάσεις περιλαμβάνουν το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, ενώ πρόσθετες εξετάσεις για την εκτίμηση μεμονωμένων προβλημάτων αποτελούν το Holter ECG και το τεστ κοπώσεως. Οι εξετάσεις πρέπει να πραγματοποιούνται συνήθως μετά από την ηλικία των 10, κάθε χρόνο ή και σε πιο συχνά τακτικά διαστήματα εάν υπάρχει υποψία για την παρουσία καρδιολογικής νόσου. (Butler)

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι συνήθως παθολογικό με μη ειδικές μεταβολές και συχνά περιλαμβάνουν την επαναπόλωση των T-κυμάτων και ST τμημάτων των προκάρδιων απαγωγών και μερικές φορές την υπερχή των δεξιών κοιλιακών δυναμικών. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές της αγωγιμότητας. Σε περίπτωση εμφάνισης νέων ανωμαλιών κατά την διάρκεια παρακολούθησης, τότε απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για την εύρεση της αιτίας. Το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί μία φθηνή και εύκολη στην εκτέλεση εξέταση και προσφέρει πολύτιμα στοιχεία για την κατάσταση της καρδιάς. Η εξέταση περιλαμβάνει την εκτίμηση των δεξιών και αριστερών καρδιακών διαστάσεων και τον έλεγχο των δεικτών κοιλιακής λειτουργίας (συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης). Πρέπει επίσης να ληφθούν δεδομένα για τις ενδοκαρδιακές πιέσεις και να γίνονται αναλύσεις των ενδοκαρδιακών ροών με Doppler. Η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται σχετικά την ίδια εποχή κάθε χρόνο, προκειμένου να αποφεύγεται η μεταβλητότητα των κλινικών παραμέτρων. (Cohen et al. 2010)

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την μορφολογία και την λειτουργία της καρδιάς, καθώς και εκτιμά την ποσότητα σιδήρου. Το Holter ECG αποτελεί τυπική μέθοδος για την ανίχνευση και διερεύνηση καρδιακών αρρυθμιών και πραγματοποιείται με την τοποθέτηση ενός μικρού ηλεκτροκαρδιογραφικού μηχανισμού για 24 ώρες. Το τεστ κοπώσεως

πραγματοποιείται με τον ασθενή να τρέχει σε κυλιόμενο τάπητα, ενώ είναι συνδεδεμένος με ηλεκτροκαρδιογράφο. Το τεστ αυτό βοηθά στην αναγνώριση κινδύνων για ανάπτυξη αρρυθμίας και εκτιμά την καρδιακή λειτουργία και την οξυγόνωση του αίματος. (Butler)

3.5. Ηπατικές επιπλοκές

Το ήπαρ έχει πρωταρχικό ρόλο στην ομοιοστάση του σιδήρου. Στην μεσογειακή αναιμία μπορεί να υποστεί βλάβες όπως ίνωση ή κίρρωση και αυτό οφείλεται στην τοξικότητα που προκαλείται από την περίσσεια σιδήρου. Επιπλέον, μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ηπατικές επιπλοκές λόγω της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. (Braunstein & Butler)

Η ηπατίτιδα C μπορεί να διακριθεί σε έξι κατηγορίες, με καθορισμένους γονότυπους 1-6 και υποδιαιρέσεις τους. Τα αντισώματα που αναπτύσσονται δεν προσφέρουν προστασία, αλλά αποτελούν ένδειξη ενεργούς ή προηγηθείσας λοίμωξης. Η καλύτερη πρόληψη είναι ο κατάλληλος και συστηματικός έλεγχος του μεταγγιζόμενου αίματος. (Cohen et al. 2010)

Η οξεία λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματική και σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία υπάρχει μεγάλη πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης του ιού, λόγω της έκθεσης σε μικρή ηλικία. Η χρόνια λοίμωξη αναπτύσσεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων και η κλινική του έκβαση επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία της έναρξης της λοίμωξης, η ανοσοεπάρκεια του ασθενή, από τον γονότυπο της νόσου και από τυχόν συνυπάρχουσα νοσήματα. Ωστόσο, η ηπατίτιδα C σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία είναι σοβαρότερη εξαιτίας της υπερσιδήρωσης ή άλλων ταυτόχρονων λοιμώξεων. Ο σίδηρος και η ηπατίτιδα C δεν σχετίζονται μεταξύ τους, όμως αποτελούν και οι δύο παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ίνωσης και κίρρωσης, με αποτέλεσμα να αλληλοενισχύονται. Η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι εξαιρετικά σπάνια, ιδιαίτερα σε ασθενείς δίχως κίρρωση. Η πρόληψη και πρώιμη διάγνωση είναι πιο αποτελεσματική από την επιχειρούμενη θεραπεία, για αυτό οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται τακτικά προκειμένου να εντοπισθεί εγκαίρως το καρκίνωμα. (Cohen et al. 2010)

Η διάγνωση γίνεται με τον έλεγχο αντισωμάτων, η οποία είναι μία εξέταση αίματος και των παραγώγων του. Γίνεται σε περιπτώσεις χρόνιας ανεξήγητης αύξησης τρανσαμινασών του ορού ή όταν υπάρχει υποψία χρόνιας ηπατικής νόσου και παράλληλα γίνεται ανίχνευση του HCV RNA που αποτελεί τον καθιερωμένο τρόπο για την επιβεβαίωση της λοίμωξης. Επίσης, γίνεται βιοψία ήπατος για να εκτιμηθεί η έκταση της καταστροφής του ήπατος. (Cohen et al. 2010)

Κεφάλαιο 4. Διάγνωση μεσογειακής αναιμίας

4.1. Ηλεκτροφόριση αιμοσφαιρίνης

Η διάγνωση για την μεσογειακή αναιμία γίνεται με την ηλεκτροφόριση της αιμοσφαιρίνης, η οποία είναι μια εξέταση που μετράει τα διάφορα είδη αιμοσφαιρίνης στο αίμα. Η μέθοδος προκαλεί τη μετακίνηση των συστατικών της αιμοσφαιρίνης μέσα σε ένα ηλεκτρικό πεδίο σχηματίζοντας χρωματισμένες ζώνες από το ένα άκρο του πεδίου στο άλλο. Η εξέταση αποτελεί ρουτίνα του προγεννητικού ελέγχου, ενώ χρειάζεται προσοχή, διότι πολλαπλές μεταγγίσεις σε διάστημα 3 μηνών πριν την εξέταση είναι πιθανό να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα. (Χειρίδης 2011)

Η αιμοσφαιρίνη (Hemoglobin, Hgb) περιλαμβάνει πολλούς διαφορετικούς τύπους, όπου οι κυριότεροι είναι οι A_1 , A_2 , F και S. Η αιμοσφαιρίνη A_1 είναι το βασικό συστατικό της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων, ενώ η αιμοσφαιρίνη A_2 αποτελεί μόνο το 2-3% της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη F, η οποία καλείται και εμβρυϊκή, αποτελεί την κύρια αιμοσφαιρίνη του εμβρύου, ενώ έπειτα από τη γέννηση μετατρέπεται σε A_1 . Σε περίπτωση που σε ενήλικα υπάρχει ποσοστό εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο του 2%, θεωρείται παθολογικό. Η αιμοσφαιρίνη S είναι παθολογική αιμοσφαιρίνη που συνδέεται με τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν σχήμα τοξοειδές (δρέπανο), αντί του φυσιολογικού σφαιρικού, με αποτέλεσμα την πρόωρη καταστροφή τους που οδηγεί στην αναιμία. (Μάλλιου 2013)

Η κάθε μία από τις παραπάνω αιμοσφαιρίνες έχει ένα συγκεκριμένο ηλεκτρικό φορτίο, οπότε μία καλή μέθοδος του διαχωρισμού τους είναι η διάβαση τους μέσα σε ένα ηλεκτρικό πεδίο. Κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης, τα συστατικά της αιμοσφαιρίνης διαχωρίζονται σε ευδιάκριτες χρωματισμένες ζώνες που συγκρίνονται με τις ζώνες φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης για να εξαχθεί το ποσοστό του κάθε συστατικού. (Χειρίδης 2011)

Η διαδικασία πραγματοποιείται σε διάλυμα με $pH=8$ ή 9 , οπότε η αιμοσφαιρίνη αποκτά αρνητικό φορτίο και έτσι μετακινείται προς την άνοδο, ενώ αν πραγματοποιηθεί σε διάλυμα με όξινο pH , μετακινείται προς την κάθοδο. Για την πραγματοποίηση της εξέτασης απαιτείται μια απλή λήψη αίματος, και δεν χρειάζεται κάποια ειδική προετοιμασία ή νηστεία, ενώ δεν υπάρχει απολύτως κανένας κίνδυνος από αυτήν την εξέταση. (Μάλλιου 2013)

4.2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Είναι σημαντικό να αναφερθούν οι φυσιολογικές τιμές των επιπέδων των αιμοσφαιρίνων, προκειμένου να κατανοηθούν οι διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών τιμών. Τα αποτελέσματα πιθανόν να διαφέρουν μεταξύ εργαστηρίων, για αυτόν τον κυμαίνονται στα εξής ποσοστά.

Φυσιολογικές τιμές

Ενήλικες:

- Hgb A₁: 95-98%
- Hgb A₂: 2-3%
- Hgb F: 0.8-2%
- Hgb S: 0%

Παιδιά (Hgb F)

- Νεογνά: 50-80%
- Ως 6 μηνών: 8%
- Μεγαλύτερα των 6 μηνών: 1-2%

Παθολογικές τιμές

Hgb A₂

- 4-5,8% (στίγμα μεσογειακής αναιμίας)
- Κάτω από 2% (νόσος Hgb H)

Hgb F

- 2-5% (στίγμα μεσογειακής αναιμίας ή thalassemia minor)
- 10-90% (μεσογειακή αναιμία-thalassemia major)
- 5-35% (ετερόζυγη συγγενής επίμονη εμβρυική αιμοσφαιρίνη-Heterozygous hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH)

Hgb S

- 100% (ομόζυγη HPFH)
- 15% (ετερόζυγη Hgb S)

(Χειρίδης 2011)

Στο παράρτημα αναδεικνύονται πίνακες σχετικά με τα εργαστηριακά ευρήματα για κάθε διαφορετικό τύπο μεσογειακής αναιμίας.

Κεφάλαιο 5. Θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας

Θεραπεία

Η θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας στηρίζεται κυρίως στην παθογένεια της νόσου, και στόχο έχει την αντιμετώπιση και τον έλεγχο των συμπτωμάτων, όπως η αναιμία, οστικές αλλοιώσεις, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, αλλά και στην αποκατάσταση των επιπλοκών που προκύπτουν από την θεραπεία, όπως η αιμοσιδήρωση. (Κωστούλια 2012)

Το βασικό μέρος της θεραπείας είναι οι συστηματικές μεταγγίσεις και η αποσιδήρωση, καθώς και όταν ενδείκνυται η σπληνεκτομή. Επίσης απαιτείται η αντιμετώπιση των δυσλειτουργιών των διαφόρων οργάνων λόγω των μεγάλων ποσοστών σιδήρου, ενώ πρόσθετη θεραπευτική ενέργεια αποτελεί η ψυχολογική υποστήριξη του ασθενή και της οικογένειά του. Ριζική θεραπεία αποτελεί, όταν είναι αυτό δυνατό, η μεταμόσχευση μυελού των οστών, και παράλληλα η γονιδιακή θεραπεία και η ενεργοποίηση παραγωγής της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) αποτελούν τις μελλοντικές δυνατότητες για την πλήρη ίαση της μεσογειακής αναιμίας. (Cohen et al. 2010)

5.1. Μεταγγίσεις

Οι μεταγγίσεις αποτελούν τον μοναδικό τρόπο αντιμετώπισης όλων των συμπτωμάτων που προκαλεί η μεσογειακή αναιμία, εφόσον στοχεύουν στην διόρθωση της αναιμίας, στην καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και στην αναχαίτιση της απορρόφησης σιδήρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Ανάλογα με την στιγμή της διάγνωσης και την μορφή της νόσου είναι δυνατό να γίνει έγκυρη και χωρίς επιβλαβείς καθυστερήσεις έναρξη της θεραπείας, ή να αποφευχθούν άσκοπες μεταγγίσεις. Εν τέλει όμως, μόνο τα κλινικά κριτήρια και η κλινική εικόνα του ασθενή ορίζουν τον χρόνο έναρξης της θεραπείας, αλλά και την συχνότητα των μεταγγίσεων, προκειμένου να επιτευχθεί η φυσιολογική ανάπτυξη και μια αποδεκτή ποιότητα ζωής. (Cohen et al. 2010)

Σε περιπτώσεις με βαριά θαλασσαιμία, οι μεταγγίσεις συνήθως ξεκινούν κατά τα πρώτα δύο έτη της ζωής. Σε ηπιότερες μορφές θαλασσαιμίας οι μεταγγίσεις αρχικά είναι σποραδικές, αλλά αργότερα είναι πιθανό να χρειάζονται πιο τακτικές μεταγγίσεις εξαιτίας της μείωσης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης ή λόγω ανάπτυξης σοβαρών επιπλοκών. (Λαδής & Γραφάκος 2011)

Το πιο αποδοτικό πρόγραμμα είναι αυτό των τακτικών μεταγγίσεων αίματος, χορηγούμενες κάθε 2 με 3 εβδομάδες, με σκοπό τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν περίπου 9-10 g/dl προ της μετάγγισης. Αυτή η θεραπεία προάγει την φυσιολογική ανάπτυξη, καταστέλλει την έντονη λειτουργία του μυελού των οστών

και ελαττώνει την συσσώρευση σιδήρου. Σε περιπτώσεις ασθενών με καρδιοπάθεια ή άλλες ιατρικές παθήσεις ή σε περιπτώσεις ασθενών που δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική καταστολή της λειτουργίας του μυελού είναι δυνατό να ενδείκνυται υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης προ της μετάγγισης, δηλαδή περίπου 11-12 g/dl. (Λαδής και Γραφάκος 2011)

Τις περισσότερες φορές ο όγκος του αίματος που θα μεταγγισθεί κυμαίνεται μεταξύ 10-15 ml/kg βάρους σώματος συμπυκνωμένων ερυθρών με αιματοκρίτη περίπου 75%, ενώ η διάρκεια της μετάγγισης υπολογίζεται σε 3-4 ώρες, με ρυθμό 4-5 ml/kg/h. Είναι γνωστό ότι 3 ml συμπυκνωμένων ερυθρών ανά kg βάρους σώματος αυξάνει την Hb κατά 1 g/dl. Ωστόσο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα ή που διατηρούν χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης για μεγάλα χρονικά διαστήματα, διότι είναι αναγκαίο να μεταγγίζονται με μικρότερες ποσότητες αίματος, σε βραδύτερο ρυθμό και σε συντομότερα χρονικά διαστήματα. (Cohen et al. 2010)

Πριν την έναρξη των μεταγγίσεων χρειάζεται να γίνεται έλεγχος για την ομάδα αίματος ως προς το σύστημα ABO και Rh, αλλά και να προσδιορίζεται ο πλήρης φαινότυπος για άλλα συστήματα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων όπως το Kell, Duffy, Kidd, MNSs, P. Lutheran, Lewis. Λαμβάνοντας αυτά υπόψη, προλαμβάνεται η ανάπτυξη αντιερυθροκυτταρικών αντιγόνων. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε περιπτώσεις ελλείψεων ερυθρών της ίδιας ομάδας, άτομα ομάδας A ή B μπορούν να μεταγγισθούν με ερυθρά ομάδας O, και αντίστοιχα άτομα με ομάδα AB μπορούν να μεταγγισθούν με ερυθρά A, B και O. (Cohen et al. 2010)

Οι μεταγγίσεις δεν είναι εντελώς ακίνδυνες, είναι δυνατό να εμφανιστούν διάφορες επιπλοκές, είτε κατά την διάρκεια της μετάγγισης, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως άμεσες αντιδράσεις, είτε ύστερα από ώρες ή ημέρες, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως απώτερες. Για αυτόν τον λόγο είναι σημαντική η παρακολούθηση του ασθενή κατά την διάρκεια της μετάγγισης, ιδιαίτερα τα πρώτα 15 λεπτά που είναι πιθανότερο να εμφανιστούν οι σοβαρότερες επιπλοκές. Οι κυριότερες άμεσες παρενέργειες που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις είναι:

- Πυρετικές αντιδράσεις, οι οποίες οφείλονται σε αιμολυτική αντίδραση στην μετάγγιση ή στην περίπτωση που η μονάδα είναι μολυσμένη με βακτήρια. Η λευκαφαίρεση πριν από την αποθήκευση του αίματος φαίνεται να έχει περιορίσει αυτό το πρόβλημα, αλλά σε περίπτωση που δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί, οι ασθενείς που έχουν εμφανίσει παρόμοια αντίδραση στο παρελθόν, πρέπει να λαμβάνουν αντιπυρετικά πριν την μετάγγιση.
- Αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, οι οποίες οφείλονται σε ευαισθησία του ασθενή στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Πιο αναλυτικά, οι ήπιες αντιδράσεις είναι πιο συχνές και οφείλονται στην IgE, όπου εμφανίζεται κνησμός, ερυθρότητα και κνίδωση, και τα συμπτώματα

υποχωρούν γρήγορα με την χρήση αντισταμινικών. Οι πιο σοβαρές αντιδράσεις οφείλονται στην έλλειψη IgA και στην ανάπτυξη αντί-IgA, όπου εμφανίζεται βρογχόσπασμος, δύσπνοια, υπόταση και άλλα συμπτώματα αναφυλαξίας, και μπορούν να προληφθούν με το πλύσιμο των ερυθρών για την αφαίρεση του πλάσματος.

- Οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις, οι οποίες οφείλονται σε μετάγγιση ασύμβατων στο σύστημα ABO ερυθρών. Εμφανίζονται από λίγα λεπτά ως και μερικές ώρες από την έναρξη της μετάγγισης και χαρακτηρίζονται από πυρετό, ρίγος, δύσπνοια, οσφυαλγία, αιμοσφαιρινουρία και καταπληξία. Αντιμετωπίζονται με άμεση διακοπή της μετάγγισης, χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως για την διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου και χορήγηση διουρητικών για την προστασία της νεφρικής λειτουργίας.
- Οξεία πνευμονική βλάβη, ή αλλιώς σύνδρομο TRALI, οφείλεται συνήθως σε ειδικά αντι-ουδετερόφιλα ή αντι-HLA αντισώματα. Παρατηρείται μέσα στις 6 πρώτες ώρες από την έναρξη της μετάγγισης και χαρακτηρίζεται από δύσπνοια, ταχυκαρδία, πυρετό και υπόταση, ενώ σε ακτινογραφία θώρακος διακρίνεται αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση οξυγόνου.
- Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, η οποία οφείλεται σε καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια του ασθενή ή όταν μεταγγισθεί μεγάλη ποσότητα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ο ασθενής παρουσιάζει δύσπνοια και ταχυκαρδία και σε ακτινογραφίες θώρακος διακρίνονται ευρήματα πνευμονικού οιδήματος. Η αντιμετώπιση στηρίζεται στην διαχείριση του όγκου και στην υποστήριξη της καρδιακής λειτουργίας.
- Σηψαιμία, δηλαδή μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων. Οφείλεται σε βακτηριαμία του δότη, κυρίως ασυμπτωματικού, ή σε ιατρογενή λάθη, όπως η μη σωστή συντήρηση ή μεταφορά του αίματος, ή σε λάθη κατά την επεξεργασία του αίματος. Ο ασθενής παρουσιάζει υψηλό πυρετό, ρίγος, ταχυκαρδία και καταπληξία, και αντιμετωπίζεται με χορήγηση αντιβιοτικών ευρείου φάσματος, υποστηρικτική θεραπεία και είναι αναγκαίο να γίνει καλλιέργεια αίματος του δέκτη και του δότη. (Γκιρτοβίτης 2012)

Οι απώτερες αντιδράσεις των μεταγγίσεων περιλαμβάνουν:

- Αιμοσιδήρωση, η οποία οφείλεται στις επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις και στην αδυναμία του οργανισμού να απομακρύνει την περίσσεια σιδήρου. Ως αποτέλεσμα, διάφορα όργανα παθαίνουν βλάβη και η αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης γίνεται με την αποσιδήρωση, δηλαδή την συστηματική χορήγηση χηλικών παραγόντων, οι οποίοι δεσμεύονται με το σίδηρο και το απομακρύνουν από τον οργανισμό.

- Αλλοανοσοποίηση, δηλαδή η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων των ερυθρών, των αιμοπεταλίων ή των λευκών όταν εισέλθουν στον ασθενή με την μετάγγιση.
- Σύνδρομο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, ή αλλιώς TAGVHD, προκαλείται όταν T-λεμφοκύτταρα μεταγγίζονται με το αίμα ή τα παράγωγα του και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται και να δρουν εναντίων των ιστών του ασθενή. Κατά κύριο λόγο εμφανίζεται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, 1-2 εβδομάδες μετά την μετάγγιση και παρουσιάζεται πυρετός, εξάνθημα, ηπατική δυσλειτουργία και παγκυτταροπενία λόγω της ανεπάρκειας του μυελού των οστών. Η αντιμετώπιση βασίζεται στην πρόληψη, και η μοναδική μέθοδος είναι η ακτινοβολία των κυτταρικών παραγώγων, με την οποία αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός των T-λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, η λευκαφαίρεση δεν είναι ικανή από μόνη της να προλάβει το TAGVHD. (Βενέτη-Μπεζεβέγκη)

5.2. Αποσιδήρωση

Απαιτείται στενή παρακολούθηση και σωστή εκτίμηση της υπερσιδήρωσης, ώστε να αποφασιστεί η ανάγκη για έναρξη αποσιδήρωσης, καθώς και τον σχεδιασμό, την παρακολούθηση και την αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος. Οι συχνότερες μέθοδοι για τον έλεγχο της περίσσειας σιδήρου είναι η μέτρηση της φερριτίνης, της συγκέντρωσης σιδήρου του ήπατος (LIC) και της καρδιάς. (Περιφάνης 2013)

Η φερριτίνη είναι μια μεγαλοπρωτεΐνη, η οποία αποθηκεύει και απελευθερώνει το σίδηρο με ελεγχόμενο τρόπο, ενώ οι φυσιολογικές τιμές για τους άντρες είναι 12-300mg/L και για τις γυναίκες είναι 12-150mg/L. Οι τιμές μπορούν να επηρεασθούν από πολλαπλούς παράγοντες, καθώς η μεγάλη πρόσληψη σιδήρου, οι φλεγμονές, η ηπατίτιδα ή άλλες ηπατικές βλάβες μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό, ενώ η έλλειψη βιταμίνης C μπορεί να τα μειώσει. Για αυτό τον λόγο αυτό το τεστ πιθανότατα να είναι αναξιόπιστο. Ωστόσο, η φερριτίνη έχει ιδιαίτερη αξία διότι τα επίπεδα της σχετίζονται άμεσα με την πρόγνωση των πασχόντων. Εκτιμάται ότι ασθενείς με επίπεδα μικρότερα από 2500mg/L εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για καρδιοπάθεια, ενώ αν τα επίπεδα είναι μικρότερα από 1000mg/L, οι ασθενείς έχουν πολύ καλύτερη πρόγνωση. (Verhovsek)

Η μέτρηση της συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ εκτιμάται ότι δίνει με ακρίβεια την συνολική ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό. Το ήπαρ συγκεντρώνει περίπου το 70-80% του συνολικού σιδήρου. Οι φυσιολογικές τιμές του LIC είναι <1,8mg/g ξηρού βάρους, ενώ τιμές <7mg/g ξηρού βάρους αναδεικνύουν ήπια σιδήρωση, 7-12mg/g ξηρού βάρους μέτρια σιδήρωση και >12mg/g ξηρού βάρους βαριά σιδήρωση. Ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα LIC εμφανίζουν μεγαλύτερη

πιθανότητα ανάπτυξης σιδήρωσης του μυοκαρδίου, αν και έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις καρδιακής δυσλειτουργίας και αυξημένης σιδήρωσης του μυοκαρδίου ακόμη και με χαμηλά επίπεδα LIC. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ του σιδήρου της καρδιάς και του ήπατος. (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκος 2011)

Η μέτρηση της LIC μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους, Η πρώτη είναι η βιοψία ήπατος, η οποία είναι μια αρκετά ακριβής μέθοδος και είναι μια επεμβατική διαδικασία χωρίς επιπλοκές, και για αυτό δεν γίνεται να επαναλαμβάνεται σε συχνά χρονικά διαστήματα. Επιπλέον, υπάρχει άνιση κατανομή του σιδήρου στο ήπαρ, οπότε πολλαπλά δείγματα ίσως να δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η δεύτερη μέθοδος είναι η μέτρηση μέσω μαγνητικής τομογραφίας, και ειδικότερα με ένα ειδικό πρόγραμμα που χρησιμοποιεί τις παραμαγνητικές ιδιότητες του σιδήρου και έτσι υπολογίζεται με ακρίβεια η σιδήρωση του ήπατος. Αποτελεί μια αξιόπιστη εξέταση, ευρέως διαθέσιμη και μπορεί συγχρόνως να εκτιμηθεί και η παθολογική κατάσταση του ήπατος. Η τρίτη μέθοδος είναι η βιομαγνητική μέθοδος SQUID, μια μη επεμβατική διαδικασία, ωστόσο υπάρχουν μονάχα 4 κέντρα στον κόσμο που διαθέτουν τον εξοπλισμό για αυτή την εξέταση, οπότε δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. (Verhovsek)

Η εκτίμηση του σιδήρου της καρδιάς γίνεται με μαγνητική τομογραφία με την τεχνική T2*. Η τιμή της T2* μειώνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωση σιδήρου, ενώ επίσης η τιμή T2* σχετίζεται και με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), δηλαδή όσο μειώνονται οι τιμές της T2*, τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες για έκπτωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που οι τιμές της T2* είναι μικρότερες από 20 ms. (Cohen et al. 2010)

Η μέτρηση σιδήρου στα ούρα γίνεται προκειμένου να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αποσιδήρωσης, ιδιαίτερα με δεσφερριόξαμίνη ή με δεφεριπρόνη, καθώς ένα μεγάλο ποσοστό της συνολικής ποσότητας σιδήρου αποβάλλεται με τα ούρα. Απαιτούνται όμως τακτικές μετρήσεις λόγω της εγγενούς μεταβολής στην ημερήσια αποβολή σιδήρου. (Cohen et al. 2010)

Η θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να ξεκινά όταν υπάρχουν ενδείξεις υπερσιδήρωσης, δηλαδή όταν η φερριτίνη έχει τιμές >1000mg/L ή όταν έχουν προηγηθεί τουλάχιστον 10 μεταγγίσεις. Ο σκοπός της αποσιδήρωσης είναι να επιτευχθούν ασφαλή επίπεδα σιδήρου, αλλά συγχρόνως να διασφαλισθεί ο σίδηρος ο οποίος είναι απαραίτητος για τον μεταβολισμό των φυσιολογικών ιστών. Ωστόσο, η αποσιδήρωση πρόκειται για μια βραδύτατη διαδικασία, καθώς μονάχα μια μικρή ποσότητα σιδήρου δύναται να αποβληθεί σε κάθε στιγμή. Αυτό σημαίνει πως σε περιπτώσεις βαριάς σιδήρωσης πιθανότατα να χρειαστούν μήνες ή και χρόνια για να επανέλθει ο σίδηρος σε ασφαλή επίπεδα. (Αγαπίου & Γεωργιάδη 2012)

Χηλικοί παράγοντες

5.2.1. Δεσφερριοξαμίνη

Η δεσφερριοξαμίνη είναι ένας χηλικός παράγοντας που δεσμεύει το σίδηρο και το αποβάλλει με τα ούρα και τη χολή. Χρησιμοποιείται ευρέως στην θεραπεία αποσιδήρωσης και χορηγείται παρεντερικά, διότι έχει κακή βιοδιαθεσιμότητα στην από του στόματος χορήγηση. Η δεσφερριοξαμίνη έχει αρκετά μικρό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, περίπου 30 λεπτά, και απομακρύνεται γρήγορα στα ούρα και στη χολή, για αυτό τον λόγο απαιτείται η βραδεία και παρατεταμένη χορήγηση της, προκειμένου τα επίπεδα της στο αίμα να διατηρούνται ικανοποιητικά και να εξουδετερώνεται η τοξική δράση της περίσσειας σιδήρου. (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκος 2011)

Η συνιστώμενη συνήθης τακτική είναι η βραδεία έγχυση 8-12 ωρών για 5 έως 7 ημέρες την εβδομάδα. Η χορήγηση γίνεται την νύχτα με φορητή αντλία συνεχούς έγχυσης, ενώ η δόση υπολογίζεται στα 20-40 mg/kg στα παιδιά και έως 50-60mg/kg στους ενήλικες. Επίσης, η χορήγηση βιταμίνης C από το στόμα κατά την διάρκεια της έγχυσης αυξάνει την δέσμευση του σιδήρου από την δεσφερριοξαμίνη. (Αρχές αντιμετώπισης θαλασσαιμίας)

Η αποτελεσματικότητα της δεσφερριοξαμίνης εκτιμάται από τα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό και από τις τιμές LIC και T2*. Πιο συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί πως η φερριτίνη μπορεί να ελεγχθεί με την χορήγηση δεσφερριοξαμίνης και ότι η ημερήσια δόση 51mg/kg οδήγησε σε μείωση της φερριτίνης ορού κατά 1000mg/L σε ένα έτος. Επομένως, σε περιπτώσεις που η φερριτίνη κυμαίνεται >2500mg/L, συνιστάται μέση ημερήσια δόση τουλάχιστον 50mg/kg. (Cohen et al. 2010)

Στο ήπαρ, έχει αποδειχθεί πως η χορήγηση τουλάχιστον 5 φορών την εβδομάδα, ελέγχει την συγκέντρωση του σιδήρου και συνεπώς την συνολική αποθηκευμένη ποσότητα σιδήρου στον οργανισμό. Εκτιμάται πως η δόση 37mg/kg σταθεροποιεί τους ασθενείς με τιμές LIC 3-7mg/g ξηρού βάρους. Σε ασθενείς με τιμές LIC 7-14mg/g ξηρού βάρους, δόση 42mg/kg φαίνεται να μειώνει τις τιμές LIC κατά 1,9mg/g ξηρού βάρους ανά έτος θεραπείας, ενώ σε ασθενείς με τιμές LIC >14mg/g ξηρού βάρους, μια μέση δόση 51mg/kg επέφερε μείωση της LIC κατά 6,4mg/g ξηρού βάρους. (Cohen et al. 2010)

Η έγχυση δεσφερριοξαμίνης βελτιώνει την συγκέντρωση σιδήρου στην καρδιά, καθώς οι τιμές T2* αυξάνονται περίπου κατά 3 ms ανά έτος θεραπείας σε ασθενείς με βαριά σιδήρωση, σε δόση 40-50mg/kg, χορηγούμενη 5 ημέρες την εβδομάδα. (Cohen et al. 2010)

Η δεσφερριοξαμίνη δύναται να εμφανίσει πολλαπλές επιπλοκές, οι οποίες είναι:

- Προβλήματα στην ακοή, δηλαδή μπορεί να παρατηρηθεί απώλεια της ακοής στις υψηλές συχνότητες και εμβοές. Αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλής δόσης δεσφερριοξαμίνης σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο σιδήρου. Συνήθως οι επιπλοκές αυτές είναι αναστρέψιμες, αλλά η σημαντική απώλεια της ακοής συχνά είναι μόνιμη, για αυτό τον λόγο συνιστάται ετήσιος ακοολογικός έλεγχος.
- Προβλήματα στους οφθαλμούς, δηλαδή μείωση οπτικής οξύτητας ή και απώλεια της όρασης, δυσκολία στην διάκριση χρωμάτων, περιορισμός οπτικών πεδίων, οπτικά σκοτώματα, αμφιβληστροειδοπάθεια, οπτική νευρίτιδα και καταρράκτης. Οφείλονται σε χορήγηση μεγάλης ποσότητας δεσφερριοξαμίνης (>1000mg/kg ημερησίως) και συνήθως αυτές οι επιπλοκές είναι αναστρέψιμες εάν γίνει έγκυρη διακοπή της χορήγησης.
- Καθυστέρηση της ανάπτυξης, η οποία εμφανίζεται σε περιπτώσεις υψηλής δόσης δεσφερριοξαμίνης ή όταν η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε ηλικία κάτω των 3 ετών. Η ταχύτητα της ανάπτυξης αποκαθίσταται γρήγορα σε μείωση της δόσης κάτω από 40mg/kg ημερησίως.
- Σκελετικές αλλοιώσεις, οι οποίες συμβαίνουν σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλής δόσης δεσφερριοξαμίνης σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο σιδήρου. Εμφανίζονται οστικές αλλοιώσεις παρόμοιες με ραχίτιδα και βλαιοσογονία και αλλαγές στις μεταφύσεις, κυρίως στην σπονδυλική στήλη, προσδίδοντας έτσι έναν δυσανάλογο κοντό κορμό. Ο ακτινογραφικός έλεγχος περιλαμβάνει αποσκλήρυνση των σπονδύλων και επιπεδότητα των σπονδυλικών σωμάτων. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τακτικά, διότι αυτές οι επιπλοκές είναι μη αναστρέψιμες.
- Λοίμωξη από *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella* ή άλλα μικρόβια, όπου οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλό πυρετό, διάρροιες και κοιλιακό άλγος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία με δεσφερριοξαμίνη πρέπει να σταματά, μέχρι τα συμπτώματα της λοίμωξης να υποχωρήσουν, και μόνο τότε μπορεί να ξαναρχίσει η χορήγηση δεσφερριοξαμίνης.
- Τοπικές αντιδράσεις, δηλαδή στο σημείο της έγχυσης της δεσφερριοξαμίνης ή και γύρω από αυτό, εμφανίζονται κνησμός, ερύθημα, σκλήρυνση και ήπια έως μέτρια δυσφορία. Αυτά οφείλονται στην ανεπαρκή αραίωση της δεσφερριοξαμίνης ή όταν γίνεται επαναλαμβανόμενη έγχυση στο ίδιο σημείο. Οι επιπλοκές μπορούν να προληφθούν με αραίωση του διαλύματος έγχυσης, με αύξηση της διάρκειας έγχυσης και με εναλλαγή των σημείων έγχυσης. Επίσης είναι πιθανό να εμφανιστεί εξέλκωση στο σημείο έγχυσης επειδή η έγχυση γίνεται ενδοδερμικά, για αυτό τον λόγο η βελόνα πρέπει να τοποθετείται βαθύτερα σε επόμενες εγχύσεις. (Αρχές αντιμετώπισης θαλασσαιμίας)

5.2.2. Δεφεριπρόνη

Η δεφεριπρόνη είναι ένας χηλικός παράγοντας με χαμηλό μοριακό βάρος και λιποφιλικότητα και για αυτό τον λόγο χορηγείται από το στόμα σε μορφή δισκίων ή σιροπιού. Αποτελεί την δεύτερη γραμμή για την θεραπεία αποσιδήρωσης και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που η θεραπεία με δεσφερριόξαμίνη αντενδεικνύεται. Απαιτούνται 3 μόρια δεφεριπρόνης για την δέσμευση ενός μορίου σιδήρου, ενώ το σύμπλεγμα αποβάλλεται με τα ούρα. Η θεραπευτική δόση υπολογίζεται σε 75-100mg/kg την ημέρα, και επειδή η δεφεριπρόνη έχει σχετικά μικρό χρόνο ημιζωής, περίπου 2-3 ώρες, χορηγείται διαιρεμένο σε 3 δόσεις. Είναι εξίσου ικανή με την δεσφερριόξαμίνη στην αποβολή σιδήρου από το ήπαρ, και είναι πιο αποτελεσματική στην απομάκρυνση του σιδήρου στην καρδιά. Ωστόσο, η θεραπεία με δεφεριπρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους, διότι προκαλεί τερατογένεση. (Τουρκαντώνη 2007)

Η σοβαρότερη επιπλοκή της χορήγησης δεφεριπρόνης είναι η ακοκκιοκυτταραιμία, δηλαδή η πτώση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων κάτω από $500/\text{mm}^3$, μια κατάσταση που μπορεί να είναι απειλητική για την ζωή, αλλά εμφανίζεται εξαιρετικά σπάνια (<1%). Εντούτοις, σε περίπτωση ακοκκιοκυτταραιμίας, αντενδεικνύεται πλήρως η επαναχορήγηση δεφεριπρόνης. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί ουδετεροπενία, δηλαδή ηπιότερη πτώση των ουδετερόφιλων $500-1500/\text{mm}^3$. Σε αυτή την περίπτωση η χορήγηση δεφεριπρόνης σταματά προσωρινά, αλλά εάν εμφανιστούν επαναλαμβανόμενα περιστατικά, τότε επιβάλλεται η οριστική διακοπή της χορήγησης. (Τουρκαντώνη 2007)

Άλλα συμπτώματα αποτελούν οι γαστρεντερικές επιπλοκές, όπως ναυτία, εμετοί, κοιλιακό άλγος και διάρροιες, οι οποίες εμφανίζονται αρκετά συχνά κυρίως στην αρχή της θεραπείας. Ωστόσο αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν χωρίς να διακοπεί η θεραπεία ή μετά από προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης. Μια άλλη συχνή επιπλοκή αποτελεί η αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η οποία τις περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματική και παροδική και υποχωρεί με την συνέχιση της ίδιας δόσης ή με μείωση της δόσης της δεφεριπρόνης. Παράλληλα, μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της όρεξης και αύξηση του σωματικού βάρους. Αρθραλγίες μπορούν να εμφανιστούν και τα συμπτώματα ποικίλλουν από ήπια αρθροπάθεια, κυρίως στα γόνατα, έως σοβαρή διαβρωτική αρθροπάθεια, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί ακόμα και αν διακοπεί η χορήγηση δεφεριπρόνης. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα εμμένουν παρά την μείωση της δόσης της δεφεριπρόνης και δεν ελέγχονται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. (Τουρκαντώνη 2007)

5.2.3. Δεφερασιρόξη

Η δεφερασιρόξη είναι ένας χηλικός παράγοντας, ο οποίος δεσμεύει τον σίδηρο σε αναλογία δύο προς ένα, ενώ το σύμπλεγμα αποβάλλεται κυρίως με τα κόπρανα. Λόγω του χαμηλού μοριακού βάρους χορηγείται από το στόμα, διαλυμένο σε νερό και επειδή έχει αρκετά μεγάλο χρόνο ημιζωής, η χορήγηση μπορεί να γίνεται μια φορά την ημέρα, κατά προτίμηση πριν από γεύμα. Η δόση υπολογίζεται στα 20mg/kg σε ασθενείς που έχουν κάνει 10-20 μεταγγίσεις και λαμβάνουν σίδηρο με ρυθμούς 0,3-0,5 mg σιδήρου/kg ημερησίως. Σε ασθενείς με υψηλότερο ρυθμό λήψης σιδήρου, δηλαδή >0,5mg/kg ημερησίως, συνιστάται η δόση 30mg/kg ημερησίως. Σε ασθενείς με χαμηλό ρυθμό σιδήρωσης, περίπου <0,3mg/kg την ημέρα, επαρκεί μια δόση 10-15mg/kg. (Αγαπίου & Γεωργιάδη 2012)

Οι επιπλοκές της δεφερασιρόξης περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες εμφανίζονται με κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμετούς και διάρροιας. Τα συμπτώματα αυτά είναι ήπια και υποχωρούν με την κανονική συνέχιση της θεραπείας ή με την προσωρινή διακοπή της. Άλλη επιπλοκή είναι η αύξηση της κρεατινίνης ορού πάνω από 30% από την φυσιολογικές τιμές σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις. Οι αυξήσεις τις περισσότερες φορές είναι εντός των φυσιολογικών επιπέδων και διατηρείται σταθερή με την συνέχιση της θεραπείας και υποχωρεί με την προσωρινή μείωση της δόσης. Συνιστάται έλεγχος των επιπέδων κρεατινίνης τακτικά. (Cohen et al. 2010)

Άλλες συνηθέστερες επιπλοκές είναι η εμφάνιση εξανθήματος και αύξηση των τρανσαμινασών. Το εξάνθημα είναι συνήθως κατά κανόνα κνησμώδες, κηλιδοβλατιδώδες και γενικευμένο, ενώ συχνά περιορίζεται στις παλάμες και τις πατούσες. Εμφανίζονται μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν με την κανονική συνέχιση της θεραπείας, ενώ σε μερικές περιπτώσεις απαιτείται η προσωρινή διακοπή της μέχρι να υποχωρήσει το εξάνθημα. Πιο σπάνιες παρενέργειες αποτελούν η κεφαλαλγία, η ζάλη, ο ίλιγγος, ανησυχία, διαταραχές ύπνου, χολολιθίαση, κόπωση, φαρυγγαλγία, λαρυγγαλγία, καταρράκτης και απώλεια ακοής. (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκος 2011)

5.2.4. Συνδυασμός δεσφερριόξαμίνης και δεφεριπρόνης

Η ανακάλυψη νέων παραγόντων αποσιδήρωσης έκανε εφικτή την δυνατότητα χορήγησης συνδυαστικής θεραπείας, όπου η βασικότερη είναι ο συνδυασμός δεσφερριόξαμίνης και δεφεριπρόνης. Αυτοί οι δύο χηλικοί παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν είτε ταυτόχρονα, είτε διαδοχικά, δηλαδή η δεφεριπρόνη να χορηγείται την ημέρα και η δεσφερριόξαμίνη την νύχτα. Το συνηθέστερο σχήμα είναι η χορήγηση δεφεριπρόνης καθημερινά και η χορήγηση δεσφερριόξαμίνης δύο φορές την εβδομάδα. Η διαδοχική χορήγηση μπορεί να καταφέρει την εικοσιτετράωρη έκθεση σε αποσιδήρωση, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση έχει αθροιστική και

συνεργική δράση με αυξημένη αποτελεσματικότητα στην αποβολή του σιδήρου. Έχει αποδειχθεί πως ο συνδυασμός επιτυγχάνει μεγαλύτερη απέκκριση σιδήρου και ελαττώνει ταχύτερα το συνολικό φορτίο σιδήρου, την ηπατική σιδήρωση και την καρδιακή σιδήρωση από την μονοθεραπεία με δεσφερριόξαμίνη. Επίσης φαίνεται πως ο συνδυασμός μπορεί να βελτιώσει ή να ανατρέψει τις ενδοκρινολογικές επιπλοκές, και μειώνει τις πιθανότητες για καρδιολογικές επιπλοκές. Ωστόσο, συνδυασμός συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά ακοκκιοκυτταραιμίας και υπάρχει πιθανότητα δέσμευσης από μεταλλοένζυμα με αποτέλεσμα την αύξηση της τοξικότητας. (Αγαπίου & Γεωργιάδη 2012)

5.3. Αντιμετώπιση ενδοκρινολογικών επιπλοκών

5.3.1. Ανάπτυξη

Η θεραπευτική παρέμβαση βασίζεται στην επανεκτίμηση του σχήματος μεταγγίσεων, προκειμένου να ελεγχθεί η αναίμια και ο έλεγχος του σχήματος της αποσιδήρωσης ώστε να εκτιμηθεί η καταλληλότητα του χηλικού παράγοντα που χρησιμοποιείται και η δοσολογία με στόχο τον περιορισμό της τοξικότητας. Επίσης σημαντικό είναι να αντιμετωπιστούν συνυπάρχουσες ενδοκρινολογικές επιπλοκές, οι οποίες παρεμβαίνουν στην ανάπτυξη, όπως η έλλειψη ψευδαργύρου. Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη εφαρμόζεται με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς το πρόβλημα δεν είναι η μειωμένη έκκριση της, αλλά η αντίσταση στην δράση της, και αποτελεσματική είναι μονάχα τον πρώτο χρόνο, ενώ μπορεί ως συνέπεια μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και παθολογική καμπύλη ανοχής γλυκόζης. Παράλληλα πρέπει να υπάρχει καθοδήγηση στους τομείς της διατροφής και της άσκησης και πιθανότατα ψυχολογική στήριξη. (Skordis 2006)

5.3.2. Διαταραχές στην ενήβωση και υπογοναδισμός

Η θεραπεία της καθυστέρησης ή αναστολής της ενήβωσης και του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού εξαρτάται από την ηλικία, την βαρύτητα της υπερσιδήρωσης, την βλάβη του υποθάλαμο-υποφυσιακού-γοναδικού άξονα, την χρόνια νόσο του ήπατος και την παρουσία ψυχολογικού προβλήματος. Αρχικά η επαγωγή της εφηβείας ξεκινά με χορήγηση χαμηλών δόσεων στεροειδών του φύλου, δηλαδή οιστρογόνα ή τεστοστερόνη, σε ρυθμό παρόμοιο με αυτόν της φυσιολογικής εφηβείας με τακτικές αξιολογήσεις και εξατομίκευση της δοσολογίας με προσοχή έτσι ώστε ούτε οι μεγάλες δόσεις να μειώνουν το τελικό ανάστημα μέσω της σύγκλισης των επιφύσεων, ούτε οι μικρές δόσεις να είναι αναποτελεσματικές στην ολοκληρωμένη ανάπτυξη. Η διαδερμική χορήγηση τους προτιμάται διότι παρακάμπτεται ο μεταβολισμός από το ήπαρ και εμφανίζονται ηπιότερες επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση, τους δείκτες φλεγμονής και το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενή. (Skordis 2006)

5.3.3. Υποθυρεοειδισμός

Η παθολογική λειτουργία του θυρεοειδούς είναι αναστρέψιμη όταν βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο μέσω της σωστής και εντατικής αποσιδήρωσης. Η θεραπεία υποκατάστασης με T4 στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το κλινικό ιστορικό του κάθε ασθενή, και ενδείκνυται σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα όπως εύκολη κόπωση, κατακράτηση υγρών, κατάθλιψη, οικογενειακό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας και αθηρωμάτωσης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II και συνυπάρχων υπογοναδισμός, καθώς επηρεάζεται η γονιμότητα και η έκβαση της εγκυμοσύνης. Η χορήγηση T4 είναι απαραίτητη σε ασθενείς που συνυπάρχει καρδιακή δυσλειτουργία, διότι μπορεί να ανατραπεί σε συνδυασμό με την αποτελεσματική αποσιδήρωση. Ωστόσο, η χορήγηση T4 χρειάζεται προσοχή επειδή σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να προκληθούν καρδιακές αρρυθμίες και να επιδεινωθεί η οστεοπόρωση. (Γούλα και συν.)

5.3.4. Υποπαραθυρεοειδισμός

Η αντιμετώπιση του υποπαραθυρεοειδισμού βασίζεται στην αποκατάσταση των επιπέδων του ασβεστίου και του φωσφόρου. Αυτό επιτυγχάνεται με την χορήγηση από το στόμα βιταμίνης D ή ενός από τα ανάλογα της. Μερικοί ασθενείς πιθανότατα να χρειάζονται υψηλές δόσεις για να ομαλοποιηθούν τα επίπεδα ασβεστίου, ενώ πρέπει να παρακολουθούνται για υπερασβεστιαμία, η οποία είναι συχνή επιπλοκή της θεραπείας. Επίσης χορηγείται καλσιτριόλη σε δόση 0,25-1,0mg, δύο φορές την ημέρα, η οποία είναι αρκετή ώστε να ομαλοποιηθούν τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου. Στην αρχή της θεραπείας απαιτούνται εβδομαδιαίες μετρήσεις του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα και στην συνέχεια μέτρηση του ασβεστίου και του φωσφόρου σε ούρα 24ωρου κάθε 3 μήνες. Ωστόσο, αν τα επίπεδα του φωσφόρου παραμένουν υψηλά, τότε μπορεί να χορηγηθεί ένας παράγοντας που δεσμεύει το φώσφορο, εκτός του αλουμινίου. Όταν εμφανίζεται τετανία και καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας της βαριάς υποασβεστιαμίας, τότε απαιτείται ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου, υπό προσεκτική καρδιολογική παρακολούθηση και μετέπειτα χορήγηση βιταμίνης D από το στόμα. (Γούλα και συν.)

5.3.5. Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων

Όπως σε στις υπόλοιπες ενδοκρινολογικές επιπλοκές, έτσι και στις διαταραχές του μεταβολισμού υδατανθράκων, η αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης έχει πρωταρχικό ρόλο. Η παθολογική ανοχή στην γλυκόζη μπορεί να βελτιωθεί με αυστηρή διαβητική δίαιτα, μείωση του σωματικού βάρους σε περίπτωση

παχυσαρκίας και με διακοπή του καπνίσματος. Όταν η μεταγευματινή γλυκόζη έχει σταθερές τιμές μεγαλύτερες από 170mg/dl, τότε συνιστάται η έναρξη ινσουλινοθεραπείας, ενώ σε περίπτωση που ο υπερινσουλινισμός δεν ελέγχεται μόνο με δίαιτα, τότε η χορήγηση ακαρβόζης μπορεί να επιτεύξει τον γλυκαιμικό έλεγχο. (Γούλα και συν.)

5.3.6. Οστεοπενία-οστεοπόρωση

Στόχος της θεραπείας είναι η πρόληψη μελλοντικών καταγμάτων, η οποία στηρίζεται στην τακτική παρακολούθηση και στην τήρηση των οδηγιών διατροφής, σωματικής άσκησης και τρόπου ζωής. Έχει αποδειχθεί πως ασθενείς με ικανοποιητικό επίπεδο φροντίδας της μεσογειακής αναιμίας, δηλαδή κάνουν τις απαραίτητες μεταγγίσεις και την σωστή αποσιδήρωση, παρουσιάζουν μικρότερες πιθανότητες να εμφανίσουν οστεοπόρωση και κατάγματα. Ακολουθείται συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, αν και πρέπει να προηγείται η εκτίμηση της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων και η συγχορήγηση φαρμάκων όπως διγοξίνη, αντιυπερτασικά και διουρητικά, καθώς μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, ενώ πρέπει να γίνεται συχνή μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, ολικού και ιονισμένου, και της 24ωρης αποβολής του από τα ούρα, προκειμένου να αποφεύγεται η ασβεστινουρία και η νεφρολιθίαση. Η αποκατάσταση του υπογοναδισμού με χορήγηση στεροειδών του φύλου έχει σημαντικό ρόλο για την προστασία των οστών. Τα διφωσφονικά είναι ισχυροί αναστολείς της λειτουργίας της οστεοκλάστης και παρουσιάζουν σημαντική μείωση των καταγμάτων. Τα διφωσφονικά είναι το παμιδρονικό οξύ, το οποίο χορηγείται σε δόση 1-2mg/kg σωματικού βάρους μία φορά τον μήνα ενδοφλεβίως για διάστημα 3-5 ετών, το αλενδρονικό οξύ, το οποίο χορηγείται σε δόση 70mg από το στόμα μια φορά την εβδομάδα και το ζολεδρονικό οξύ, το οποίο χορηγείται 2-3 φορές το έτος. Ωστόσο, παρά την εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα, τα διφωσφονικά εμφανίζουν κίνδυνο για εμφάνιση οστεοσκλήρυνσης της γνάθου μετά από μακροχρόνια χρήση. (Terpos & Voskaridou)

5.4. Αντιμετώπιση καρδιολογικών επιπλοκών

Η θεραπευτική στρατηγική με σκοπό την πρόληψη των καρδιολογικών επιπλοκών βασίζεται στην γενική θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας μέσω της πραγματοποίησης των απαραίτητων μεταγγίσεων, έτσι ώστε τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να διατηρούνται προ της μετάγγισης 9-10,5g/dl σε πάσχοντες χωρίς καρδιακή νόσο και 10-11g/dl σε πάσχοντες με καρδιακή νόσο. Επίσης η κατάλληλη και τακτική αποσιδήρωση, ιδιαίτερα η θεραπεία με συνδυαστική χορήγηση δεσφερριοξαμίνης και δεφεριπρόνης, είναι ικανή να απομακρύνει το φορτίο σιδήρου από την καρδιά. Με αυτές τι μεθόδους αντιμετωπίζεται η αναιμία και αποτρέπεται η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής και

αποφεύγεται η υπερσιδήρωση της καρδιάς, προλαμβάνοντας την ανάπτυξη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Εξίσου σημαντική είναι και η αντιμετώπιση άλλων παραγόντων που μπορεί να ευθύνονται για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, όπως υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική δυσλειτουργία, συνυπάρχουσα βαλβιδική ή δομική καρδιοπάθεια και έλλειψη βιταμίνης C. Επίσης, πρέπει να αποφεύγεται ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής, όπως το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η κατανάλωση αλκοόλ. (Walker 2012)

Πέρα από την παρεμβάσεις που στοχεύουν την μεσογειακή αναιμία και την πρόληψη των επιπλοκών, ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα λαμβάνουν και την κατάλληλη ειδική αγωγή. Η καλύτερη θεραπεία μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας είναι η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης ή αναστολείς ACE. Για την έναρξη της χορήγησης χρειάζεται η καλή ενυδάτωση του ασθενή και η χορήγηση σε μικρές δόσεις. Η δόση πρέπει συνεχώς να αυξάνεται μέχρι την επιτρεπόμενη δυνατή, και να μειωθεί σε περίπτωση που παρουσιασθεί υπόταση. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν τους αναστολείς ACE, επειδή αναπτύσσουν χρόνιο βήχα. Σε τέτοια περίπτωση μπορούν να χορηγηθούν ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II. (Φαρμάκης και συν. 2011)

Η διγοξίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στα αρχικά στάδια της μυοκαρδιοπάθειας, αλλά ως ινοτροπικός παράγοντας είναι απαραίτητη σε ασθενείς με καρδιακή διαστολή και με χαμηλή πίεση αίματος, καθώς έχει και σπουδαίο ρόλο στην διατήρηση φυσιολογικού κοιλιακού ρυθμού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. (Cohen et al. 2010)

Η χρήση διουρητικών έχει στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει πνευμονική συμφόρηση ή με σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Τα διουρητικά περιορίζουν τον κυκλοφορούντα όγκο, μειώνοντας πολύ το προ-φορτίο, για αυτό πρέπει να χορηγούνται με επιπλέον προσοχή σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία εξαιτίας της συνήθους σχετιζόμενης υπότασης. (Butler)

Οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται με επιφύλαξη επειδή η κύρια αιτία της εμφάνισης αρρυθμιών είναι η τοξικότητα της περίσσειας σιδήρου. Ωστόσο μπορούν να χορηγηθούν βήτα αναστολείς και αμιοδαρόνη σε ασθενείς με σοβαρές υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες ή με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αμιοδαρόνη όμως έχει σημαντικές παρενέργειες, όπως η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας. (Walker 2012)

Σε περίπτωση που η θεραπεία αποσιδήρωσης και η φαρμακευτική αγωγή αποτύχουν, πρέπει να συστήνεται ηλεκτρική ανάταξη, η οποία σε περιστατικά

οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, πρέπει να εξετάζεται, δεδομένου ότι η επαναφορά της συγχρονισμένης καρδιακής αγωγιμότητας βελτιώνει την καρδιακή ανεπάρκεια. (Cohen et al. 2010)

5.5. Αντιμετώπιση ηπατικών επιπλοκών

Η αντιμετώπιση της HCV σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία στοχεύει στην εκρίζωση του ιού, στην βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας και στην μείωση του κινδύνου για εμφάνιση κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Η έναρξη της θεραπείας ενδείκνυται σε ασθενείς με διάγνωση οξείας λοίμωξης από HCV και με θετικά επίπεδα HCV RNA στον ορό μετά από 12 εβδομάδες έκθεσης ή από την διάγνωση, ενώ σε ασθενείς με χρόνια HCV η έναρξη της θεραπείας βασίζεται σε επιβεβαιωμένη παρουσία HCV RNA, μέτρια προς υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών ALT, και την παθολογική ιστολογία ήπατος. (Braunstein & Butler)

Η θεραπεία βασίζεται στην συνδυαστική χορήγηση πεγκυλιομένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Η πεγκυλιομένη ιντερφερόνη είναι τύπου α -2α ή α -2β και χορηγείται υποδορίως μία φορά την εβδομάδα για 24 έως 48 εβδομάδες, ανάλογα με τον γονότυπο HCV. Παρενέργειες οι οποίες μπορούν να εμφανιστούν είναι γριπώδη συμπτώματα, αϋπνία και αλλαγή της γνωστικής λειτουργίας και της διάθεσης, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Επίσης μπορεί να προκληθεί ουδετεροπενία και για αυτό ο συνδυασμός της πεγκυλιομένης ιντερφερόνης με δεφεριπρόνη πρέπει να ξεκίνα σε εξαιρετικές περιπτώσεις και να γίνεται εντατική παρακολούθηση του ασθενή. Σε περίπτωση που η απόλυτη τιμή των ουδετερόφιλων μειωθεί κάτω από 1000, τότε επιβάλλεται η διακοπή της θεραπείας. Άλλες σοβαρές επιπλοκές αποτελούν ο υποθυρεοειδισμός και η έξαρση τοπικών αντιδράσεων στο σημείο έγχυσης της δεσφερριοξαμίνης, ενώ συχνά παρατηρούνται περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη προσοχή στην χορήγηση ιντερφερόνης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. (Cohen et al. 2010)

Η ριμπαβιρίνη είναι ένα νουκλεοτίδιο ανάλογο, η οποία χορηγείται από το στόμα σε δόσεις 800-1200mg ημερησίως. Ωστόσο χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία επειδή προκαλείται εκσεσημασμένη αιμόλυση με συνέπεια να αυξάνονται οι ανάγκες για μετάγγιση. Εντούτοις, απαιτείται η προσαρμογή των διαστημάτων των μεταγγίσεων και η εντατικοποίηση της αποσιδήρωσης, καθώς η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης παρουσιάζει χαμηλότερη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της HCV. (Cohen et al. 2010)

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον γονότυπο της HCV και η ανταπόκριση στην θεραπεία αξιολογείται από την μέτρηση της βιοχημικής (ALT ορού) ιολογικής (HCV RNA) απάντησης μετά από 4-12 εβδομάδες από την έναρξη

της θεραπείας, η οποία συνεχίζεται για άλλες 12-24 εβδομάδες σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA. Επειδή σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία η ALT ορού μπορεί να είναι αυξημένη εξαιτίας άλλων αιτιών, όπως η υπερσιδήρωση και άλλες συλλοιμώξεις, η παρακολούθηση βασίζεται κυρίως στο HCV RNA. Σε περίπτωση που οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία, τότε αυτή συνήθως διακόπτεται και εξετάζονται εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας. (Cohen et al. 2010)

5.6. Σπληνεκτομή

Η σπληνεκτομή αποτελεί το τρίτο σκέλος της θεραπείας της μεσογειακής αναιμίας μετά τις μεταγγίσεις και την θεραπεία αποσιδήρωσης. Λόγω της παθοφυσιολογίας της θαλασσαιμίας, παρατηρείται αυξημένη εξωμυελική ερυθροποιητική δραστηριότητα κυρίως στον σπλήνα, με αποτέλεσμα την συνεχόμενη αύξηση του μεγέθους του και την αυξημένη φαγοκυττάρωση. Συνεπώς η υπερλειτουργία του σπλήνα επιβαρύνει την ήδη σοβαρή αναιμία λόγω της μεσογειακής αναιμίας, καθώς προκαλεί την πρόωρη καταστροφή των μεταγγιζόμενων φυσιολογικών αιμοσφαιρίων, των λευκών και των αιμοπεταλίων. Έτσι αυξάνονται οι ανάγκες σε αίμα και επιβαρύνεται η αιμοσιδήρωση. (Martin & Butler)

Η σπληνεκτομή συνιστάται σε ασθενείς που παρατηρείται βραδεία και σταθερή αύξηση κατανάλωσης συμπυκνωμένων ερυθρών μεγαλύτερη από 220-250ml/kg ανά έτος, ή σε περιπτώσεις που, παρά την ικανοποιητική αποσιδήρωση, το φορτίο σιδήρου αυξάνεται. Άλλες ενδείξεις αποτελούν συμπτώματα όπως άλγος στο αριστερό επιγάστριο ή πρώιμο αίσθημα κορεσμού, και επίσης μπορεί να παρουσιαστεί λευκοπενία ή θρομβοκυτταροπενία. (Cohen et al. 2010)

Η σπληνεκτομή δύναται να εμφανίσει πολλαπλές σοβαρές επιπλοκές. Περιεγχειρητικά μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη αιμορραγία, ατελεκτασία και υποφρενικό απόστημα. Μετεγχειρητικά, ο μεγαλύτερος κίνδυνος αποτελεί η κεραυνοβόλος σηψαιμία. Τα συνηθέστερα παθογόνα αίτια της σηψαιμίας μετά από σπληνεκτομή είναι οι μικροοργανισμοί με κάψα και πιο συγκεκριμένα ο *Streptococcus pneumoniae*, ο *Haemophilus influenzae* και η *Neisseria meningitidis*. Λοιπά βακτηρίδια που ευθύνονται για λοιμώξεις είναι η *Escherichia coli*, η *Klebsiella* και η *Pseudomonas aeruginosa*, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί λοιμώξεις και από πρωτόζωα όπως η *Babesia*. Επίσης έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ελονοσίας, η οποία είναι σοβαρή σε ασθενείς με σπληνεκτομή και είναι δυνητικά θανατηφόρα. Τα κύρια χαρακτηριστικά της κεραυνοβόλου σηψαιμίας είναι ο αιφνίδιος πυρετός, οι έμετοι και η κεφαλαλγία, ενώ η λοίμωξη εξελίσσεται γρήγορα σε υποτασικό σοκ και συνοδεύεται από διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η κεραυνοβόλος σηψαιμία εξαρτάται από την ηλικία, ιδιαίτερα σε παιδιά κάτω των 2 ετών, από τον χρόνο μετά

την σπληνεκτομή, όπου ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφανίζεται για 1-4 χρόνια μετά την επέμβαση, και από το ανοσολογικό σύστημα του ασθενή. (Cohen et al. 2010)

Για την μεγαλύτερη δυνατή προφύλαξη από λοιμώξεις, συνίσταται ο εμβολιασμός έναντι αυτών. Το εμβόλιο για τον *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί το 23-δύναμο πολυσακχαριδιακό εμβόλιο, το οποίο μπορεί να δοθεί υποδόρια ή ενδομυϊκά και πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την σπληνεκτομή, ενώ η δράση του είναι μειωμένη σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών. Ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε σπληνεκτομή χωρίς πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό μπορούν ακόμη να επωφεληθούν από το εμβόλιο. Το εμβόλιο έναντι του *Haemophilus influenzae* πρέπει επίσης να γίνεται σε ασθενείς πριν την σπληνεκτομή, εκτός και εάν αυτό συμπεριλαμβάνεται στους τακτικούς εμβολιασμούς των παιδιών. (Cohen et al. 2010)

Πέρα από τους εμβολιασμούς, για την πρόληψη κεραυνοβόλου σηψαιμίας συνιστάται και η χημειοπροφύλαξη των ασθενών με την χορήγηση πενικιλίνης σε δόση 125mg δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη εναλλακτικά αντιβιοτικά αποτελούν η αμοξικιλίνη, η κοτριμοξαζόλη και η ερυθρομυκίνη. Η προφυλακτική αγωγή πρέπει να λαμβάνεται από όλα τα παιδιά κάτω των 5 ετών με σπληνεκτομή, και η χορήγηση της ενδείκνυται για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά την επέμβαση έως και εφ' όρου ζωής. Σε περιπτώσεις εμπύρετων καταστάσεων και υποψίας λοίμωξης, πρέπει να χορηγούνται γενικά αντιβιοτικά και να γίνεται λήψη αίματος και άλλων καλλιεργειών. (Λαδής & Γραφάκος 2011)

Μια άλλη συνήθης επιπλοκή της σπληνεκτομής είναι η μετεγχειρητική θρομβοκυττάρωση με τα αιμοπετάλια να φτάνουν τιμές 1000000-2000000/mm³. Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία φυσιολογικά απομακρύνονται από τον σπλήνα, παραμένουν στην κυκλοφορία και ενεργοποιούν μηχανισμούς παραγωγής θρομβίνης. Κυριότερο χαρακτηριστικό των θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι η εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης. Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης 80mg/kg την ημέρα θεωρούνται χρήσιμες και δεν εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες, ενώ σε ασθενείς που έχουν αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων ή έχουν ιστορικό προηγούμενων θρομβώσεων ενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικών. (Cohen et al. 2010)

5.7. Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί την μοναδική διαθέσιμη μέθοδος για την ριζική θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας. Το χορηγούμενο μόσχευμα αντικαθιστά την μη αποδοτική ερυθροποίηση του ασθενή με αποτέλεσμα την αντιμετώπιση της αιματολογικής διαταραχής. Τα τελευταία 30 χρόνια έχει αποκτηθεί μεγάλη κλινική εμπειρία και τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης έχουν

βελτιωθεί αισθητά λόγω της χρήσης κυκλοσπορίνης, της πιο αποτελεσματικής θεραπείας για την λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, της βελτίωσης των τεχνικών ασηψίας και της εξέλιξης της συστηματικής θεραπείας με αντιβιοτικά. (Cohen et al. 2010)

Στα παιδιά με μεσογειακή αναιμία έχουν προσδιοριστεί 3 τάξεις με βάση παράγοντες κινδύνου που έχουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση μετά την μεταμόσχευση, οι οποίοι είναι η μη ικανοποιητική αποσιδήρωση, η ηπατομεγαλία και η ύπαρξη ηπατικής ίνωσης. Ασθενείς που δεν πληρούν κανένα κριτήριο ανήκουν στην τάξη I και οι πιθανότητες επιβίωσης και ελεύθερης νόσου επιβίωσης είναι 96% και 90% αντίστοιχα. Ασθενείς που πληρούν ένα ή δύο κριτήρια ανήκουν στην τάξη II έχουν πιθανότητες επιβίωσης 86% και πιθανότητες ελεύθερης νόσου 82%. Οι ασθενείς που πληρούν και τα 3 κριτήρια ανήκουν στην τάξη III και έχουν πιθανότητες επιβίωσης 76% και πιθανότητες επιβίωσης ελεύθερης νόσου 53%. Στους τελευταίους, η εισαγωγή χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης σε δόσεις μικρότερες από 200mg/kg, παρουσιάζουν μείωση της θνητότητας, αλλά αυξάνονται οι πιθανότητες για την απόρριψη του μοσχεύματος. Οι ενήλικοι ασθενείς έχουν πιθανότητες επιβίωσης 65% και πιθανότητες επιβίωσης ελεύθερης νόσου 63%. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η μεταμόσχευση μυελού των οστών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μικρότερη ηλικία ή πριν αναπτυχθούν επιπλοκές εξαιτίας της υπερσιδήρωσης. (Wu)

Η εφαρμογή της μεταμόσχευσης μυελού των οστών περιορίζεται σημαντικά λόγω της διαθεσιμότητας σχετικών HLA συμβατών δοτών. Υπάρχει μονάχα μία στις τέσσερις πιθανότητες ομοιότητας από τον αδελφό ή την αδελφή του ασθενή, και οι πιθανότητες ποικίλουν ανάλογα με το μέγεθος της οικογένειας. Για αυτούς τους λόγους δύναται να επιλεγθεί μόσχευμα από μη συγγενή συμβατό δότη, όπου τα αποτελέσματα είναι σχετικά ικανοποιητικά με πιθανότητες ίασης περίπου 66%, αλλά με μία σημαντική πιθανότητα θνητότητας 20%. Μεταμόσχευση μυελού των οστών με ασύμβατους συγγενείς δεν συνιστάται σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Η χρησιμοποίηση βλαστικών κυττάρων λαμβανομένων από αίμα ομφάλιου λώρου την στιγμή του τοκετού παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, καθώς μπορούν να λαμβάνονται εύκολα κατά της διάρκεια της γέννησης και σε επαρκείς ποσότητες για μια επιτυχή χορήγηση. Επίσης, παρατηρείται ότι η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) είναι εμφανώς βαρύτερη όταν τα βλαστικά κύτταρα λαμβάνονται τόσο πρώιμα. (Wu)

Η ταυτόχρονη παραμονή αιμοποιητικών κυττάρων προερχόμενα από τον ασθενή και τον δότη ονομάζεται μικτή χίμαιρα, και είναι συχνό φαινόμενο μετά την μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Η ελαττωμένη δόση βουσουλφάνης η κυκλοφωσφαμίδης στα προπαρασκευαστικά θεραπευτικά σχήματα δημιουργεί μεγαλύτερες αναλογίες μικτής χίμαιρας, που

αποτελεί παράγοντας κινδύνου για ανεπάρκεια του μοσχεύματος. Έχει παρατηρηθεί η παραμονή μικτής χίμαιρας για πάνω από 2 έτη μετά από επιτυχή μεταμόσχευση σε ασθενή με μεσογειακή αναιμία και πως μέχρι και 20% κυττάρων του δότη μπορεί να διατηρήσει φυσιολογικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης του ασθενή και να μην χρειάζεται μεταγγίσεις. (Λαδής & Γραφάκος 2011)

Μετά από την επιτυχή μεταμόσχευση, οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία παύουν να χρειάζονται μεταγγίσεις, ωστόσο οι συνέπειες των ήδη προηγηθείσων μεταγγίσεων παραμένουν και η περίσσεια σιδήρου στους ιστούς συνεχίζει να έχει τοξική δράση. Για αυτό, ιδιαίτερα σημαντική είναι η απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου και αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με επανειλημμένες αφαιμάξεις σε όγκο 6ml/kg κάθε 2-3 εβδομάδες, μέχρι η φερριτίνη ορού να φτάσει σε επίπεδα <700mg/L και ο ηπατικός σίδηρος να είναι <5mg/gr ξηρού βάρους ήπατος. Κατά το πρώτο έτος μετά την μεταμόσχευση είναι αναγκαία η προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων, των επιπλοκών των λοιμώξεων και της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. Επίσης πρέπει να παρακολουθείται η εξέλιξη της ήβη, της ανάπτυξης και για τυχόν ενδοκρινολογικά προβλήματα. (Cohen et al. 2010)

5.8. Επαγωγή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης

Η εμβρυική αιμοσφαιρίνη ή HbF είναι η κυρίαρχη μη α-σφαιρίνη που παράγεται στον οργανισμό μέχρι τους 6 πρώτους μήνες της ζωής, ώσπου η παραγωγή της καταστέλλεται και αυξάνεται η παραγωγή της β-σφαιρίνης. Αυτό συμβαίνει ακόμα και σε περιπτώσεις μετάλλαξης των γονιδίων, όπως στην μεσογειακή αναιμία. Παρατηρείται πως ασθενείς με μεσογειακή αναιμία που συνεχίζουν να παράγουν υψηλά επίπεδα εμβρυικής αιμοσφαιρίνης, όπως ασθενείς με κληρονομική παραμονή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης, έχουν μικρότερη διαταραχή στην ισορροπία της αιμοσφαιρίνης και εμφανίζουν λιγότερο σοβαρή αναιμία. Συνεπώς η διέγερση της παραγωγής εμβρυικής αιμοσφαιρίνης δύναται να έχει θεραπευτικές ιδιότητες και μπορεί να απαλλάξει τους ασθενείς σε κάποιο βαθμό από τις μεταγγίσεις. (Cohen et al. 2010)

Η επαγωγή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης πραγματοποιείται με την χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων, οι οποίοι προκαλούν την καταστολή του μυελού των οστών και παρατηρείται ότι κατά την διάρκεια της ανάκαμψης ενεργοποιείται η σύνθεση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης. Συνεπώς η χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων μεταβάλλουν τον τύπο της ερυθροποίησης και ευνοούν την αντιμετώπιση πολλών αιμοσφαιρινωπαθειών, αυξάνοντας τον αριθμό των ερυθρών κυττάρων που περιέχουν HbF. (Cohen et al. 2010)

Οι απομεθυλιωτικοί παράγοντες 5-αζακυτιδίνη και δεκταβίνη παρουσιάζουν πολύ καλή ανταπόκριση, αυξάνοντας τα συνολικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά μέσο όρο 2,5g/dl πάνω από τις τιμές έναρξης και επιμηκύνοντας εμφανώς τις ζωές

των ασθενών. Η υδροξυουρία επιτυγχάνει μικρότερου βαθμού ανταπόκριση, αλλά μειώνει σημαντικά την αιμόλυση. Τα μικρά οφέλη της στην μεσογειακή αναιμία οφείλονται στο γεγονός ότι η κυτταροστατική δράση της έχει περιορισμένη αξία στην συγκεκριμένη ασθένεια. (Cohen et al. 2010)

Άλλοι παράγοντες αποτελούν οι ερυθροποιητίνες ή ΕΡΟ, οι οποίες αυξάνουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, σε σημείο που εξαλείφεται η ανάγκη για μεταγγίσεις. Επίσης, προάγουν την επιβίωση των ερυθρών κυττάρων και αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά τον γρήγορο κυτταρικό θάνατο εξαιτίας της καθίζησης του πλεονάσματος των αλυσίδων α-σφαιρίνης. (Cohen et al. 2010)

Τα παράγωγα των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου επάγουν τον προαγωγό γονιδίων της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση του mRNA της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης κατά 2-6 φορές σε ορισμένους ασθενείς, ειδικά σε εκείνους με παρουσία τουλάχιστον μίας μετάλλαξης β⁰-μεσογειακής αναιμίας και επίπεδα ΕΡΟ μεγαλύτερα από 140mU/ml. (Cohen et al. 2010)

Το βουτυρικό οξύ, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως, και το φαινυλοβουτυρικό νάτριο, το οποίο χορηγείται από το στόμα, έχουν δείξει αυξήσεις στα εμβρυικά και συνολικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, ενώ σε περιπτώσεις μείζονος μεσογειακής αναιμίας παρατηρείται η εξάλειψη της ανάγκης για μεταγγίσεις. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες δρουν προκαλώντας υπερακετυλίωση ιστονών, με αποτέλεσμα την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και είναι αντίστροφα παραγωγικά στην μεσογειακή αναιμία, και έτσι απαιτείται περιορισμένη έκθεση. Τα βουτυρικά οξέα προκαλούν την αύξηση παραγωγής της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης και αυξάνουν τα συνολικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά μέσο όρο 2-3g/dl πάνω από τα επίπεδα έναρξης, σε ασθενείς με διάφορες μοριακές μεταλλάξεις, όταν χορηγήθηκαν περιοδικά για να αποτραπούν αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις. Άλλα παράγωγα αποτελούν η ισοβουτυραμίδη, η οποία προκαλεί παραγωγή εμβρυικής αιμοσφαιρίνης και μειώνει τις ανάγκες για μετάγγιση, και η αργινίνη βουτυρικού οξέος, η οποία αποτελεί την πιο αποτελεσματική ένωση και χορηγείται ενδοφλεβίως λόγω του γρήγορου μεταβολισμού της. (Cohen et al. 2010)

5.9. Μελλοντικές θεραπείες

5.9.1. Γονιδιακή θεραπεία

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικά βήματα προς την οριστική θεραπεία της β-θαλασσαιμίας. Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν συμπτωματικές θεραπείες, με κυριότερη τη μετάγγιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συνήθως σε συνδυασμό με αποσιδήρωση και

σπληνεκτομή, και τη ριζική θεραπεία με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων από συμβατό δότη. Τα προβλήματα που προκύπτουν από τις συχνές μεταγγίσεις και αφορούν κυρίως στη συσσώρευση σιδήρου σε ζωτικά όργανα και ο περιορισμένος αριθμός ιστοσυμβατών δοτών για την αλλογενή μεταμόσχευση, ώθησαν την ερευνητική κοινότητα προς την αναζήτηση εναλλακτικών μεθόδων θεραπείας. Προς αυτή την κατεύθυνση, η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας μπορεί να επιφέρει οριστική και αιτιολογική θεραπεία, γεγονός που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα με την πρώτη επιτυχημένη κλινική εφαρμογή της στη Γαλλία. Η ομάδα του Leboulch κατόρθωσε να θεραπεύσει ένα θαλασσαιμικό ασθενή, ο οποίος τέσσερα έτη μετά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων τροποποιημένων με ιικό φορέα β-σφαιρίνης, συνεχίζει να μην χρειάζεται μετάγγιση. Τέλος, νέες εξελίξεις στο χώρο της βασικής έρευνας, όπως αυτή των επαγόμενων ολοδύναμων κυττάρων αλλά και η ανάδειξη νέων ρυθμιστικών στοιχείων, όπως το BCL11A και το KLF1 που ελέγχουν την έκφραση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, σε συνδυασμό με τη σύγχρονη τεχνολογία από το πεδίο της γονιδιακής θεραπείας, υπόσχονται μία νέα εποχή. (Γεωργομανώλη και συν. 2011).

Τη μοναδική αιτιολογική θεραπεία της ασθένειας υπόσχεται η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας με ορόσημο την επιτυχημένη έκβασή της, με λεντικό φορέα που φέρει το διαγονίδιο της β-σφαιρίνης, από την ερευνητική ομάδα του Leboulch σε έναν ασθενή με β-θαλασσαιμία. Πρόσφατα, η διαλεύκανση της μοριακής παθοφυσιολογίας της ασθένειας έφερε στο προσκήνιο νέα ρυθμιστικά στοιχεία, όπως τα τροποποιητικά γονίδια Myb, BCL11A και KLF1, που αποτελούν ρυθμιστές της έκφρασης της γ-σφαιρίνης και τα οποία μπορούν να αξιοποιηθούν για τη θεραπεία της β-θαλασσαιμίας και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας των επαγόμενων ολοδύναμων βλαστικών κυττάρων (iPSC-induced Pluripotent Stem Cells) με επαναπρογραμματισμό σωματικών κυττάρων, όπως οι ινοβλάστες του δέρματος, και η μελέτη της δυνατότητας διαφοροποίησής τους για την αξιοποίησή τους στη θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών, αποτελεί ένα εντελώς νέο πεδίο προς διερεύνηση¹². Έρευνες για την περαιτέρω διαλεύκανση της μοριακής βάσης της ασθένειας αλλά και για την εξασφάλιση θεραπειών χωρίς παρενέργειες και επιπλοκές βρίσκονται υπό εξέλιξη. Στα πλαίσια της γονιδιακής θεραπείας μείζον ζήτημα εξακολουθεί να αποτελεί ο σχεδιασμός βελτιωμένων λεντικών φορέων, οι οποίοι θα προσφέρουν ερυθροειδική και υψηλή έκφραση του θεραπευτικού διαγονιδίου χωρίς ενδείξεις αποσιώπησής του, ή γενοτοξικότητας λόγω της ενσωμάτωσης του σε ρυθμιστικές περιοχές. (Γεωργομανώλη και συν. 2011).

Η ιδέα της χρήσης της γονιδιακής θεραπείας για να θεραπευτούν οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι καταρχήν εστιασμένη. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ανανεώνονται συνεχώς από τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών. Συνεπώς, η σταθερή μεταφορά ενός κανονικού αντιγράφου της β-σφαιρίνης

στα HSC του ίδιου του ασθενή θα μπορούσε να καταλήξει στην παραγωγή φυσιολογικών αντί παθολογικών RBC.(Cohen et al. 2010).

Το 1987, ανακαλύφθηκε ότι ο συνδυασμός του LCR με το σύμπλοκο των γονιδίων β-σφαιρίνης, δίνει την δυνατότητα στο γονίδιο να είναι επαρκές και ενεργοποιημένο αναπαραγωγικά και να παράγει ένα επαρκώς υψηλό επίπεδο πρωτεΐνης β-σφαιρίνης ώστε να είναι θεραπευτικά ωφέλιμο, εάν αναπαραχθεί στα πλαίσια γονιδιακής θεραπείας. Το πρωτόκολλο της γονιδιακής θεραπείας χρησιμοποιεί μια 'ex vivo' διαδικασία. Τα HSC απομονώνονται από το μυελό των οστών του ασθενή και διαμολύνονται ή εμποτίζονται με ρετροϊκό φορέα της LCR – γονίδιο β-σφαιρίνης. Κατόπιν, τα διορθωμένα κύτταρα εγχέονται στον ασθενή, ο οποίος στο μεταξύ έχει υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για να καταστραφεί μερικώς ή ολοκληρωτικός ο παθολογικός μυελός των οστών του. Οι αρχικές μελέτες με ρετροϊκό φορέα της LCR- γονίδιο β σφαιρίνης βασίστηκαν στον ιό MoLV και χρησιμοποιώντας μια διαδικασία ex vivo σε ζωικά μοντέλα, απέδειξαν την ορθότητα του πειραματικού μοντέλου. (Cohen et al. 2010)

Το 2000, πραγματοποιήθηκε ένα σημαντικό επίτευγμα, όταν το εργαστήριο του Καθ. Michel Sadelain ανέφερε εργασία που εμπειρείχε τη δοκιμή μίας μονάδας γονιδίου θεραπείας LCR – γονίδιο β-σφαιρίνης μέσα σε μια κατηγορία ρετροϊών που είναι γνωστή ως φορέας λεντιού HIV. Ο Καθ. Sadelain απέδειξε για πρώτη φορά ότι ο φορέας LV μπορεί να φιλοξενήσει άμεσα μια μεγαλύτερη και πιο αποτελεσματική έκδοση γονιδίου θεραπείας β-σφαιρίνης που συνδέεται με τα τρία πιο ισχυρά στοιχεία του LCR, και ότι η εφαρμογή αυτού του φορέα σε μια διαδικασία μεταμόσχευσης μυελού των οστών ex vivo θα μπορούσε να θεραπεύσει εντελώς ή να διασώσει από την κατάσταση β-θαλασσαιμίας τα μοντέλα ποντικών με αυτή την ασθένεια. (Cohen et al. 2010)

Η πρώτη κλινική μελέτη της γονιδιακής θεραπείας της β-θαλασσαιμίας, ξεκίνησε στη Γαλλία, στις 7 Ιουνίου 2007, υπό την εποπτεία του Leboulch^{8,52}. Ειδικότερα, οι Cavazzano-Calvo, και Leboulch επέλεξαν δύο θαλασσαιμικούς ασθενείς και προχώρησαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, τα οποία είχαν προηγουμένως υποστεί μεταγωγή με λεντιικό φορέα β-σφαιρίνης. Ο πρώτος ασθενής, ένας 28-χρονος, εμφάνισε παρατεταμένη απλασία, πιθανόν λόγω του περιορισμένου αριθμού αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που του χορηγήθηκαν, οπότε απαιτήθηκε άμεσα να μεταμοσχευθεί με μη διορθωμένα κύτταρα του μυελού του, τα οποία είχαν καταψυχθεί προληπτικά για ασφάλεια. Το ανωτέρω γεγονός είχε ως αποτέλεσμα, τόσο τα διορθωμένα με τον φορέα κύτταρα, όσο και η θεραπευτική β-σφαιρίνη, να μην αποκτήσουν ικανοποιητικά επίπεδα στο περιφερικό αίμα και έτσι να μην επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη θεραπευτική έκβαση της συγκεκριμένης περίπτωσης. Ο δεύτερος ασθενής ήταν ένας 18-χρονος με μείζονα θαλασσαιμία (HbE/β⁰), που από την ηλικία των τριών

ετών υπήρξε μεταγγιζόμενος με ερυθρά αιμοσφαίρια, λαμβάνοντας 160 ml/kg ετησίως. Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της β-σφαιρίνης η οποία και οδήγησε σε βελτίωση της ποιότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση, ο συγκεκριμένος ασθενής έπαψε να έχει ανάγκη μεταγγίσεων, γεγονός που ισχύει μέχρι και σήμερα, τέσσερα έτη μετά από την ημέρα της μεταμόσχευσης. (Γεωργομανώλη και συν 2011).

Η σημασία της επιτυχημένης αυτής γονιδιακής θεραπείας της β-θαλασσαιμίας για το μέλλον πολλών μονογονιδιακών ασθενειών είναι τεράστια, δεδομένου ότι αποτελεί ζωντανό παράδειγμα ότι η μοριακή αυτή θεραπευτική προσέγγιση είναι αποτελεσματική. (Γεωργομανώλη και συν. 2011).

Συμπερασματικά, η επιτυχημένη χρήση των λεντιών ως φορέων θεραπευτικών γονιδίων, έχει σηματοδοτήσει μια νέα εποχή για τη γονιδιακή θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών και κυρίως της β-θαλασσαιμίας. Ο συνεχής σχεδιασμός βελτιωμένων λεντικών φορέων οδήγησε ταχέως στην επιτυχημένη μεταφορά, ενσωμάτωση και έκφραση του θεραπευτικού διαγονιδίου της β- ή γ-σφαιρίνης του ανθρώπου σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα από θαλασσαιμικό μοντέλο ποντικού, με αποτέλεσμα τη φαινοτυπική βελτίωση της νόσου *in vivo*. Παράλληλα, αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί και σε ανθρώπινα αρχέγονα αιμοποιητικά CD34+ κύτταρα απομονωμένα από μυελό των οστών ή περιφερικό αίμα ασθενών με β-θαλασσαιμία, αφού επέτυχαν την αποκατάσταση της ερυθροποίησης *in vitro*. Επαναστατική υπήρξε η πρώτη επιτυχημένη κλινική μελέτη η οποία ξεκίνησε στη Γαλλία τον Ιούνιο του 2007 από την ομάδα του Philippe Leboulch κατά την οποία ένας 18-χρονος ασθενής με μείζονα β-θαλασσαιμία κατέστη ανεξάρτητος μεταγγίσεων, μόλις ένα χρόνο μετά από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων τα οποία είχαν υποστεί μεταγωγή με το λεντικό φορέα της β-σφαιρίνης Lenti Globin. Ο συγκεκριμένος ασθενής παραμένει ανεξάρτητος μεταγγίσεων μέχρι σήμερα. Εντούτοις, τη μεγάλη αυτή επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας της β-θαλασσαιμίας, επισκιάζουν οι ανησυχίες για την ενσωμάτωση του φορέα σε γεινίαση με το δυνητικό ογκογονίδιο HMAG2, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για ασφαλέστερο σχεδιασμό φορέων που προορίζονται για γονιδιακή θεραπεία με τη χρήση μονωτών, όσο και στην ανάπτυξη στρατηγικών που επιτρέπουν τη σήμανση του φορέα και τον καθορισμό των θέσεων ενσωμάτωσής του σε ασφαλείς περιοχές, μετά τη μεταμόσχευση. Παράλληλα, η βελτίωση των συνθηκών καλλιέργειας των CD34+ κυττάρων *in vitro* με σκοπό τον εμπλουτισμό τους, καθώς και η αναζήτηση εναλλακτικών πηγών βλαστικών κυττάρων-στόχων, όπως τα ολοδύναμα επαγόμενα κύτταρα iPS, υπόσχονται περισσότερες επιτυχημένες και ασφαλείς κλινικές μελέτες στο άμεσο μέλλον. (Γεωργομανώλη και συν. 2011).

Κεφάλαιο 6. Προληπτικά μέτρα κατά της μεσογειακής αναιμίας

6.1. Η κληρονομικότητα της μεσογειακής αναιμίας

Για να αναλυθεί και να αποσαφηνιστεί ο τρόπος κληρονομικότητας της Μεσογειακής Αναιμίας, θα πρέπει πρωτίστως να αναφερθεί πως προκύπτουν οι διαταραχές της σφαιρίνης.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη (2002), το σφαιρινικό (πρωτεϊνικό) τμήμα της αιμοσφαιρίνης (Hb) αποτελείται από δυο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων, των οποίων η σύνθεση ελέγχεται γενετικά. Στο φυσιολογικό ενήλικα, το μεγαλύτερο ποσοστό της Hb (ανώτερο του 97%) αποτελείται από την HbA, ενώ σε μικρά ποσά συνυπάρχουν η HbF και η HbA2. Η σύνθεση κάθε αλυσίδας ρυθμίζεται από διαφορετικά γονίδια. Τα φυσιολογικά άτομα κληρονομούν δυο γονίδια β-αλυσίδας (ένα από κάθε γονέα), τέσσερα γονίδια α-αλυσίδας και τέσσερα γονίδια γ-αλυσίδας. Τα γονίδια των ε, γ, δ, και β αλυσίδων βρίσκονται σε γειτονικές θέσεις στο χρωμόσωμα 11, ενώ τα γονίδια των ζ και α αλυσίδων εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 16. Η κληρονομικότητα των παθολογικών αιμοσφαιρίνων ακολουθεί τους κλασικούς κανόνες του Mendel. Αν π.χ. δυο γονείς είναι ετερόζυγοι για μια ποικιλία αιμοσφαιρίνης, όπως HbS, το ένα τέταρτο των παιδιών θα είναι ομοζυγώτες, άλλο ένα τέταρτο φυσιολογικά και τα μισά θα είναι ετεροζυγώτες δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Η εκ μέρους των ερυθροβλαστών φυσιολογική παραγωγή των αλυσίδων α, β, γ και δ οδηγεί στην ισόρροπη σύζευξη των α αλυσίδων από τη μια πλευρά και των αλυσίδων β, γ και δ από την άλλη, έτσι ώστε να μην υπάρχει περίσσεια ούτε των α, ούτε των β, γ, δ αλυσίδων. Οι κληρονομικές διαταραχές που αφορούν το σφαιρινικό τμήμα του μορίου της Hb ονομάζονται αιμοσφαιρινοπάθειες και χωρίζονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με την παθογένεση τους:

- Ποιοτικές διαταραχές, που χαρακτηρίζονται από ανώμαλη δομή της σφαιρίνης (αιμοσφαιρινοπάθειες).
- Ποσοτικές διαταραχές, που χαρακτηρίζονται από μειωμένη ή ολική έλλειψη σύνθεσης μίας ή περισσότερων αλυσίδων. Η ποσοτική διαταραχή καλείται θαλασσαιμία ή μεσογειακή αναιμία.
- Θαλασσαιμική αιμοσφαιρινοπάθεια, όταν συνυπάρχει ποιοτική και ποσοτική διαταραχή. (Ιωαννίδου & Παπαγιαννάκη, 2002).

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία της Θαλασσαιμίας, (2013), η α-Θαλασσαιμία κληρονομείται ή προκύπτει μόνον όταν και στους δυο γονείς υπάρχουν μη-λειτουργικά γονίδια του α-μέρους της αιμοσφαιρίνης (όπως ισχύει αντίστοιχα και για τη β-Θαλασσαιμία, δηλαδή υπάρχουν μη-λειτουργικά γονίδια του β-μέρους της αιμοσφαιρίνης).

Στην περίπτωση όμως της α-Θαλασσαιμίας υπάρχουν τέσσερα αντί δύο γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή του α-μέρους της αιμοσφαιρίνης, στο χρωμόσωμα 16. Γι' αυτό και οι τύποι κληρονομικότητας για την α-Θαλασσαιμία είναι πιο περίπλοκοι από αυτούς που αναφέρονται στη περίπτωση της β-Θαλασσαιμίας.

Αναλυτικά, οι τρόποι μεταβίβασης των γονιδίων αναφέρονται ως εξής:

1) Το άτομο που έχει μόνο ένα γονίδιο α-Θαλασσαιμίας από τα τέσσερα, ονομάζεται φορέας της 'άλφα-Θαλασσαιμίας συν' (α⁺-Θαλασσαιμία). Τα άλλα τρία γονίδια, τα οποία είναι απολύτως φυσιολογικά και λειτουργούν, έχουν τη δυνατότητα να παράγουν σχεδόν φυσιολογική ποσότητα αιμοσφαιρίνης. Το ένα γονίδιο α-Θαλασσαιμίας μπορεί να μειώσει, όμως ελάχιστα ή και καθόλου το μέγεθος των ερυθροκυττάρων. Η διάγνωση συνεπώς του φορέα αυτού με τη συνήθη μικροσκοπική εξέταση του αίματος στο εργαστήριο, καθίσταται πολύ δύσκολη, εξού και ο χαρακτηρισμός αυτών των φορέων ως «σιωπηλών». Μόνο εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις, που βασίζονται στην ανάλυση του γενετικού υλικού, δηλαδή του DNA, μπορούν να θέσουν έγκαιρα και έγκυρα τη διάγνωση.

2) Το άτομο που έχει δύο γονίδια α-Θαλασσαιμίας από τα τέσσερα γονίδια του α-μέρους της αιμοσφαιρίνης είτε να απουσιάζουν ή να είναι μη-λειτουργικά, ονομάζεται φορέας της 'άλφα μηδέν Θαλασσαιμίας' (α⁰- Θαλασσαιμίας). Τα δύο γονίδια α-Θαλασσαιμίας που απουσιάζουν ή είναι μη-λειτουργικά μπορεί να βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα (θέση cis) ή σε διαφορετικά χρωμοσώματα (θέση trans).

Οι κλινικά επικίνδυνες μορφές της α-μεσογειακής αναιμίας, αναφέρονται ως εξής:

i. Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της α⁰-Θαλασσαιμίας, ο κάθε ένας με δύο γονίδια της α-Θαλασσαιμίας, στο ίδιο χρωμόσωμα (θέση cis), τότε σε κάθε εγκυμοσύνη υπάρχουν οι ακόλουθες πιθανότητες: 1 στις 4 (25%) το παιδί να έχει απολύτως φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, 1 στις 2 (50%) να είναι φορέας της α⁰-Θαλασσαιμίας (τύπου cis) με μία καθ' όλα φυσιολογική πορεία υγείας, και 1 στις 4 (25%) να κληρονομήσει την μείζονα α-Θαλασσαιμία (κατάσταση επίσης γνωστή ως Εμβρυϊκός Ύδρωπας), στην οποία και τα τέσσερα γονίδια της α-Θαλασσαιμίας είναι μη-λειτουργικά. Η κατάσταση αυτή περιγράφεται πιο αναλυτικά στη συνέχεια του εγχειριδίου.

ii. Όταν ο ένας γονέας είναι φορέας της α⁰-Θαλασσαιμίας, δηλαδή έχει δύο γονίδια α-Θαλασσαιμίας στο ίδιο χρωμόσωμα (θέση cis), και ο άλλος είναι φορέας της α⁺-Θαλασσαιμίας (σιωπηλός φορέας), δηλαδή έχει ένα γονίδιο α-θαλασσαιμίας

σε ένα χρωμόσωμα, το ζευγάρι είναι επίσης «σε κίνδυνο» και υπάρχουν οι ακόλουθες πιθανότητες, στην περίπτωση τεκνοποίησης:

- 1 στις 4 (25%) να γεννηθεί με σοβαρή κλινική νόσο, την Αιμοσφαιρινοπάθεια H ή HbH, στην οποία 3 από τα 4 γονίδια α-Θαλασσαιμίας είναι μη-λειτουργικά (περισσότερες λεπτομέρειες πιο κάτω). Οι υπόλοιπες πιθανότητες σε κάθε εγκυμοσύνη καταλήγουν σε υγιή άτομα και είναι οι ακόλουθες:
- 1 στα 4 (25%) παιδιά θα έχει φυσιολογικά, απολύτως λειτουργικά γονίδια α-Θαλασσαιμίας,
- 1 στα 4 (25%) θα είναι φορέας της α+-Θαλασσαιμίας (σιωπηλός φορέας), και
- 1 στα 4 (25%) θα είναι φορέας της α⁰-Θαλασσαιμίας.

iii. Αιμοσφαιρινοπάθεια H/Σιωπηλός φορέας α-Θαλασσαιμίας

Όταν ο ένας γονέας πάσχει από Αιμοσφαιρινοπάθεια H (HbH), δηλαδή 3 από τα 4 γονίδια της α-Θαλασσαιμίας είναι μη-λειτουργικά και ο άλλος γονέας έχει ένα γονίδιο της α-Θαλασσαιμίας, δηλαδή είναι φορέας της α+-Θαλασσαιμίας, τότε για κάθε εγκυμοσύνη υπάρχει η πιθανότητα 1 στις 4 (25%) το παιδί να είναι φορέας της α+-Θαλασσαιμίας, 1 στις 2 (50%) να είναι φορέας της α0-Θαλασσαιμίας και 1 στις 4 (25%) να πάσχει από Αιμοσφαιρινοπάθεια H (HbH).

iv. Αιμοσφαιρινοπάθεια H/Φορέας α0-Θαλασσαιμίας

Όταν ο ένας γονέας πάσχει από Αιμοσφαιρινοπάθεια H και ο άλλος γονέας είναι φορέας της α0-Θαλασσαιμίας με δύο γονίδια α-Θαλασσαιμίας σε ένα χρωμόσωμα, τότε κάθε παιδί έχει πιθανότητα 1 στις 4 (25%) να είναι φορέας της α+-Θαλασσαιμίας, 1 στις 4 (25%) να είναι φορέας της α0-Θαλασσαιμίας, 1 στις 4 (25%) να πάσχει από Αιμοσφαιρινοπάθεια H και 1 στις 4 (25%) περιπτώσεις να προκύψει α-μείζονα Θαλασσαιμία ή αλλιώς, Εμβρυϊκός Ύδρωπας.

v. Αιμοσφαιρινοπάθεια H/Φορέας α0-Θαλασσαιμίας

Όταν ο ένας γονέας πάσχει από Αιμοσφαιρινοπάθεια H και ο άλλος γονέας είναι φορέας της α0-Θαλασσαιμίας με ένα γονίδιο της α-Θαλασσαιμίας και στα δύο χρωμοσώματα, κάθε παιδί, που προκύπτει έχει πιθανότητα 1 στις 2 (50%) να είναι φορέας της α0-Θαλασσαιμίας και 1 στις 2 (50%) να πάσχει από Αιμοσφαιρινοπάθεια H, ακριβώς όπως ο ένας γονέας του.

vi. Αιμοσφαιρινοπάθεια H/Αιμοσφαιρινοπάθεια H

Όταν και οι δύο γονείς πάσχουν από Αιμοσφαιρινοπάθεια H, υπάρχει πιθανότητα σε κάθε εγκυμοσύνη 1 στις 4 (25%) το παιδί να έχει α-μείζονα Θαλασσαιμία ή

άλλως Εμβρυϊκός Ύδρωπας, 1 στις 2 (50%) να πάσχει από Αιμοσφαιρινοπάθεια Η, και 1 στις 4 (25%) να είναι φορέας της α0-Θαλασσαιμίας.

Είναι, επίσης, πιθανό η α-Θαλασσαιμία να συνδυαστεί με άλλες σπάνιες παραλλαγές που επηρεάζουν το γονίδιο της α-Θαλασσαιμίας. (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας 2013).

Σε περίπτωση όπου ένας ετεροζυγωτής κάνει παιδιά με υγιές άτομο, υπάρχει πιθανότητα 1 στα 2 παιδιά, να είναι ετερόζυγα. Θα έχουν μια διαφορετική εικόνα στο αίμα τους, η οποία δεν αναφέρεται ως παθολογική. Επομένως, ένας ετεροζυγωτής δε είναι ασθενής και ο γάμος του με υγιές άτομο έχει πιθανότητα 1 στα 2 να δώσει παιδί με ετερόζυγη κατάσταση και 1 στα 2 να δώσει παιδί χωρίς προβλήματα. (Λουκόπουλος 2002).

Σε περίπτωση τεκνογονίας δύο ετεροζυγωτών η κατάσταση γίνεται πιο δύσκολη, αφού η ανάμειξη δύο γονιδίων θα δώσει 1 τελείως υγιές παιδί στις 4 γεννήσεις, 1 ομόζυγο παιδί στις τέσσερις γεννήσεις και 2 ετερόζυγα παιδιά στις 4 γεννήσεις. Επομένως, ο γάμος δυο ετεροζυγωτών έχει πιθανότητα να δώσει παιδιά με ομόζυγη κατάσταση 1 στα 4. Στατιστικά, στα 1000 παιδιά, των οποίων και οι δυο γονείς είναι ετεροζυγωτές, τα 250 θα είναι υγιή, τα 250 θα πάσχουν από τη νόσο και τα 500 θα είναι ετερόζυγα. (Λουκόπουλος 2002).

Σε περίπτωση όπου υπάρχει ένας γονέας με μεσογειακή αναιμία και από την άλλη έναν γονέα με ετερόζυγη αιμοσφαιρίνη S, η πιθανότητα είναι να δώσουν 1 στα 2 παιδιά ετερόζυγα που δε θα έχουν προβλήματα, ένα παιδί στα 4 υγιές και 1 παιδί στα 4 που θα πάσχει από μεσογειακή αναιμία καθώς και από αιμοσφαιρινοπάθεια S. Η σύνθετη αυτή κατάσταση είναι βαρύτερη καθώς μαστίζεται από όλα τα προαναφερθέντα δεινά, δηλαδή πόνους και εμφράξεις στα διάφορα μικρά αγγεία. Μεγάλη είναι η σημασία των αιμοσφαιρινοπαθειών στην Ελλάδα. Επειδή και οι δυο καταστάσεις είναι συχνότερες και επείγει να αντιμετωπισθούν. (Λουκόπουλος 2002).

Επομένως σε ένα ζευγάρι:

A) Όταν ο ένας γονιός είναι ετερόζυγος για β-MA και ο άλλος είναι υγιής, τότε τα παιδιά τους θα είναι γερά και σε ποσοστό 50% θα είναι ετερόζυγα όπως ο ένας γονιός.

B) Όταν και οι δύο γονείς είναι ετερόζυγοι για την β-MA, τότε υπάρχει κίνδυνος να γεννηθεί άρρωστο παιδί με ομόζυγη β-MA σε ποσοστό 25%, δηλαδή 1 στα 4 παιδιά. (<http://olagiatinygeia.blogspot.gr>, πρόσβαση στις 19/09/14). (Εικόνα 6.1.)

6.2. Τα προληπτικά προγράμματα

Σύμφωνα με τους συγγραφείς Βρέττου και συν. (2011), το συχνότερο νόσημα παγκοσμίως αποτελούν οι αιμοσφαιρινοπάθειες. Στατιστικά δεδομένα αναφέρουν ότι το 7% του πληθυσμού φέρει ένα παθολογικό γονίδιο αιμοσφαιρίνης, καθώς και ότι κάθε χρόνο γεννιούνται 350.000 ασθενείς. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, οι οποίες περιλαμβάνουν τα μεσογειακά σύνδρομα, εμφανίζουν αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

Επιπλέον αναφορές από ανασκόπηση των συγγραφέων Αγκαστινιώτη και συν. (2011), αναφέρουν ότι η βελτίωση στη θεραπευτική αγωγή αύξησε το προσδόκιμο ζωής, όμως παρόλα αυτά, δεν περιορίστηκε ο αριθμός των γεννήσεων και σημειώθηκε αύξηση των πασχόντων. Για να αντιμετωπιστεί σωστά το γεγονός αυτό, εφαρμόστηκαν προγράμματα πρόληψης που περιλάμβαναν την ενημέρωση κοινού, την ανίχνευση φορέων, την προσφορά γενετικής συμβουλευτικής και αργότερα την επιλογή της προγεννητικής και προεμφυτευτικής διάγνωσης. Σε αναπτυγμένες χώρες στις οποίες εφαρμόστηκαν αυτά τα προγράμματα το ποσοστό των νέων γεννήσεων πασχόντων μειώθηκε κατά 90-98 % και με αυτό τον τρόπο αυξήθηκε τόσο η επιβίωση όσο και η ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Όμως, σε χώρες χαμηλής κοινωνικό-οικονομικής ανάπτυξης η πλειονότητα των γεννήσεων πασχόντων είναι υψηλή, καθώς πολύ λίγες από αυτές έχουν υιοθετήσει μέτρα σχετικά με την πρόληψη ή τη βοήθεια προς τους πάσχοντες. Η Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας (ΔΟΘ), ένας μη κυβερνητικός οργανισμός, σε συνεργασία με την παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) στηρίζει τους τοπικούς συλλόγους πασχόντων, στην προσπάθεια βελτίωσης των ιατρικών υπηρεσιών.

Ιστορικά, η θεραπεία της μεταγγίσεως του αίματος ξεκίνησε στην δεκαετία του 1950. Έτσι, καθώς η θεραπευτική αγωγή βελτιωνόταν, έφερε την σταδιακή αύξηση στην επιβίωση καθώς όμως και την αύξηση γεννήσεων πασχόντων με τις ίδιες ανάγκες σε αίμα και αποσιδηρωτικές ουσίες. Ανισότητα και ανεπάρκεια χαρακτήριζαν την ιατρική περίθαλψη των πασχόντων, καθώς οι υπηρεσίες υγείας δυσκολεύονταν να ανταποκριθούν με αποτέλεσμα κάποια παιδιά να μην μπορούν να λάβουν την απαραίτητη θεραπεία. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011)

Το θέμα Θαλασσαιμία στις Μεσογειακές χώρες τράβηξε την προσοχή του ιατρικού κόσμου καθώς η πλειονότητα των πασχόντων πέθαινε από τον αργό θάνατο της καρδιακής ανεπάρκειας. Ένα άλλο δύσκολο κεφάλαιο που έπρεπε να αντιμετωπίσουν οι οικογένειες των πασχόντων ήταν ο κοινωνικός στιγματισμός αλλά και η αγνοία της κοινωνίας. Η έλλειψη πληροφόρησης είχε ως αποτέλεσμα τη γέννηση μέσα στην οικογένεια και άλλων πασχόντων αλλά και σε ανυποψίαστα νεαρά ζευγάρια. (Αγκαστινιώτης & Ελευθερίου 2011).

Έτσι, από το 1950 μέχρι και το 1970, ο ιατρικός κόσμος προχώρησε τόσο στην επιδημιολογική μελέτη, όσο και σε σκέψεις για την πρόληψη γεννήσεων πασχόντων. Στη Ιταλία τα αρχικά βήματα για την πρόληψη της θαλασσαιμίας έκανε το ζεύγος Silvestroni & Bianco. (Αγκαστρινιώτης & Ελευθερίου, 2011).

Η σημαντικότητα αυτής της ιστορικής αναδρομής συνεπάγεται στο ότι η εικόνα του 1960 στις Μεσογειακές χώρες, είναι η σημερινή εικόνα στις αναπτυσσόμενες χώρες όπως Αφρική και Ασία όπου γεννιούνται στατιστικά τα περισσότερα παιδιά με αιμοσφαιρινοπάθειες. (Αγκαστρινιώτης & Ελευθερίου, 2011).

Σύμφωνα με την τους συγγραφείς Ιωαννίδου και Παπαγιαννάκη (2002), σχετικά με τη χώρα μας, η β- Μεσογειακή Αναιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελούν σοβαρά προβλήματα, ιδιαίτερα σε ορισμένες περιοχές. Για την πρόληψη των νόσων αυτών απαιτείται η αποφυγή γάμων μεταξύ των ετεροζυγωτών. Ο στόχος αυτός, επιτυγχάνεται με την ευρεία ιατρική και κοινωνική ενημέρωση, την εντόπιση των φορέων με μαζικές πληθυσμιακές μελέτες και την ίδρυση κέντρων αιματολογικού ελέγχου και γενετικής συμβουλής. Η μεθοδολογία αυτή, σε συνδυασμό με την προγεννητική διάγνωση, περιορίζουν σημαντικά ή ακόμα και μηδενίζουν τη γέννηση ομοζυγωτών. Η προγεννητική διάγνωση επιβάλλεται να γίνει σε εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου (γονείς ετεροζυγωτές), ώστε να αποφευχθεί η γέννηση παιδιών με ομοζυγωτική νόσο.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Αγκαστρινιώτη και Ελευθερίου (2011), σχετικά με τα προληπτικά προγράμματα, αναφέρεται ότι, ένα από τα πρώτα εθνικά προγράμματα για την πρόληψη της νόσου υιοθετήθηκαν στην Κύπρο, αφού η φορεία της νόσου ήταν της τάξεως του 15-17 % και οι πάσχοντες ένας στους χίλιους. Έτσι, προέκυψε ένα σχέδιο που είχε δυο σκοπούς : α) Την βελτιωμένη και ομοιόμορφη αντιμετώπιση πασχόντων που ήδη τύγχαναν παρακολούθησης σε ειδικά ιατρεία. β) Το πρόγραμμα πρόληψης νέων γεννήσεων, που περιλάμβανε τρεις άξονες-Την πληροφόρηση του πληθυσμού, την πληθυσμιακή έρευνα για την ανίχνευση φορέων και την προσφορά γενετικής συμβουλευτικής προς τους φορείς.

Το σχήμα αυτό είχε σαν πρότυπο τα προγράμματα των Silvestroni & Bianco, που ξεκίνησαν από τη δεκαετία του 1950 και των Αμερικανών για τη Δρεπανοκυτταρική. Το 1976 προστέθηκε και η επιλογή της προγεννητικής διάγνωσης. Με βάση αυτές τις δραστηριότητες υιοθετήθηκαν σχεδόν ταυτόχρονα εθνικά προγράμματα στην Ιταλία στην Κύπρο, και στην Ελλάδα. (Αγκαστρινιώτης & Ελευθερίου, 2011).

Τα προγράμματα αυτά σύντομα έδωσαν αποτελέσματα με θετική ανταπόκριση του κόσμου, ιδίως μετά την εισαγωγή της προγεννητικής διάγνωσης με αποτέλεσμα να μειωθούν οι γεννήσεις πασχόντων κατά 90-98%. Η μείωση αυτή επέτρεψε την υιοθέτηση βελτιωμένων μεθόδων κλινικής αντιμετώπισης με αποτέλεσμα την επιβίωση των πασχόντων. Τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται στις λίγες χώρες

που εφάρμοσαν εθνικά προγράμματα τα τελευταία τριάντα χρόνια. Σε παγκόσμια κλίμακα αντιπροσωπεύουν μια μειονότητα. (Αγκαστρινιώτης & Ελευθερίου 2011).

6.3. Προγεννητική διάγνωση της μεσογειακής αναιμίας

Σύμφωνα με τους συγγραφείς Ταμπακούδης και συν. (2007), οι μαιευτικές τεχνικές προγεννητικού ελέγχου της μεσογειακής αναιμίας είναι οι εξής: α) η αμνιοπαρακέντηση της 17^{ης} εβδομάδας, η οποία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο του προγεννητικού ελέγχου, β) η διαδερμική παρακέντηση του ομφαλίου λώρου και γ) η βιοψία της τροφοβλάστης (chorionic villus sampling-CVS), η οποία τα τελευταία 20 χρόνια συνέβαλε αποφασιστικά στην πρώιμη διάγνωση βλαβών, συνήθως μεταξύ 11ης και 13ης εβδομάδας.

Χάρη στις προόδους στις συσκευές υπερήχων και στη μοριακή βιολογία, η προγεννητική διάγνωση της μεσογειακής αναιμίας έχει προοδεύσει από τις μελέτες βιοσύνθεσης σφαιρινικών αλύσων, μέχρι την ανάλυση του DNA με Southern-blotting και τέλος στις PCR βασιζόμενες διαγνωστικές μεθόδους. Επίσης, σήμερα οι τεχνικές της PCR και της FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) καθιστούν πλέον εφικτή τόσο την προεμφυτευτική διάγνωση (ζυγώτης 8 κυττάρων) μιας γενετικής νόσου, όσο και από τη γενετική ανάλυση των εμβρυϊκών κυττάρων που απαντούν στη μητρική κυκλοφορία.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς Βρεττού και συν. (2011), έως σήμερα παραμένει ως βασική προσέγγιση για τον έλεγχο των αιμοσφαιρινοπαθειών, ο εντοπισμός των φορέων και η προγεννητική διάγνωση (ΠΔ) σε εμβρυικό ιστό (χοριακές λάχνες ή αμνιακό υγρό). Τα βασικά μειονεκτήματα της συμβατικής ΠΔ είναι η παρεμβατική λήψη του εμβρυϊκού ιστού που ενέχει μικρό, αλλά υπαρκτό κίνδυνο αποβολής και η ανάγκη να διακοπεί η κύηση στην περίπτωση πάσχοντος εμβρύου. Η εξέλιξη που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στη βιοτεχνολογία, τεχνολογία, γυναικολογία και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή υποστήριξε την ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων στην ΠΔ όπως η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (ΠΓΔ) και η ΠΔ με μη παρεμβατικό τρόπο (non-invasive prenatal diagnosis-NIPD). Η ΠΓΔ εφαρμόζεται, σε κλινικό επίπεδο, τα τελευταία 20 χρόνια και μπορεί να θεωρηθεί πολύ πρώιμη ΠΔ αφού προσφέρει γενετική διάγνωση και επιλεκτική μεταφορά στη μήτρα μόνο των φυσιολογικών από τα έμβρυα που συλλαμβάνονται με εξωσωματική γονιμοποίηση (in-vitro fertilization – IVF) αποφεύγοντας τον τερματισμό εγκυμοσύνης πάσχοντος εμβρύου. Υπό ανάπτυξη βρίσκεται η NIPD που πραγματοποιείται με την ανάλυση εμβρυϊκών κυττάρων ή ελεύθερου εμβρυϊκού DNA από το περιφερικό αίμα της εγκύου. Η ΠΓΔ κυρίως και δυνητικά η NIPD αποτελούν λύση σε ζευγάρια με βεβαρημένο ιστορικό κατά την αναπαραγωγική διαδικασία που αντιμετωπίζουν τον κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με αιμοσφαιρινοπάθεια.

Η προγεννητική διάγνωση επιλέγεται ολοένα και περισσότερο από πλήθος ζευγαριών που επιθυμούν να αποκτήσουν υγιείς απογόνους. Η πρώτη προσέγγιση ΠΔ, για τη β μεσογειακή αναιμία, έγινε στα μέσα της δεκαετίας του 1970 με, «in vitro», βιοσύνθεσή των αλυσίδων αιμοσφαιρίνης σε εμβρυϊκό αίμα. Η ανάπτυξη των τεχνικών ανασυνδυασμένου DNA, που ακολούθησε, οδήγησε σταδιακά στον εντοπισμό και την ερμηνεία των γενετικών διαταραχών συσχετίζοντας τον αιματολογικό φαινότυπο φορέων και ασθενών με το γονότυπό τους και χρησιμοποιούνται σήμερα ευρύτατα για την ΠΔ με ανάλυση DNA από εμβρυϊκό ιστό (χοριακές λάχνες ή κύτταρα αμνιακού υγρού). (Βρεττού και συν. 2011).

Δύο βασικά μειονεκτήματα της συμβατικής ΠΔ είναι ότι ο εμβρυϊκός ιστός λαμβάνεται παρεμβατικά και ενέχει μικρό, αλλά υπαρκτό κίνδυνο αποβολής (έως και 2%) και ότι η διακοπή της κύησης σε περίπτωση πάσχοντος εμβρύου έχει ηθικές και κοινωνικές προεκτάσεις. (Βρεττού και συν. 2011).

Η προσπάθεια για την εφαρμογή ΠΔ με μη παρεμβατικό τρόπο “non-invasive prenatal diagnosis”, βασίζεται στην ανάλυση εμβρυϊκών κυττάρων ή ελεύθερου εμβρυϊκού DNA, τα οποία έχει βρεθεί ότι υπάρχουν και μπορούν να απομονωθούν από το περιφερικό αίμα της εγκύου. Εναλλακτική μορφή, πολύ πρώιμης, ΠΔ αποτελεί η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση με την οποία αποφεύγεται ο τερματισμός εγκυμοσύνης πάσχοντος εμβρύου, αφού η μέθοδος εξασφαλίζει την έναρξη εγκυμοσύνης με φυσιολογικό έμβρυο (ΠΓΔ). (Βρεττού και συν. 2011).

Η ΠΓΔ περιλαμβάνει γενετική διάγνωση και επιλεκτική μεταφορά στην μήτρα μόνο των φυσιολογικών από τα έμβρυα που συλλαμβάνονται με εξωσωματική γονιμοποίηση (*in-vitro fertilization – IVF*). Εφαρμόζεται με επιτυχία εδώ και 20 χρόνια και αποτελεί σήμερα ιατρικά και κοινωνικά αποδεκτή μέθοδο, κατάλληλη για ζευγάρια που αντιμετωπίζουν τον κίνδυνο να μεταβιβάσουν στα παιδιά τους σοβαρά γενετικά νοσήματα και κυρίως για αυτά που παράλληλα αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας ή έχουν βεβαρημένο ιστορικό κατά την προσπάθεια αναπαραγωγής (πολλές διακοπές κυήσεων μετά από ΠΔ, προβλήματα υγείας κ.α.). (Βρεττού και συν. 2011).

Όπως επίσης αναφέρουν οι συγγραφείς Βρεττού et al. (2011), σε περιοχές στις οποίες η συχνότητα των αιμοσφαιρινοπαθειών είναι υψηλή εφαρμόζονται με επιτυχία, εδώ και χρόνια, προγράμματα πρόληψης για τον εντοπισμό των φορέων και την ΠΔ. Σε ορισμένες χώρες εφαρμόζονται, επίσης, προγράμματα νεογνικού, προσυμπτωματικού ελέγχου για δρεπανοκυτταρική αναιμία (*new-born screening*). Βασικό πλεονέκτημα στην πρόληψη των αιμοσφαιρινοπαθειών αποτελεί το γεγονός ότι ο εντοπισμός των φορέων μπορεί, να γίνει με ειδικό αιματολογικό έλεγχο και όχι με ανάλυση του DNA. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι αιμοσφαιρινοπαθειών (η α μεσογειακή αναιμία, η β μεσογειακή αναιμία, η δβ μεσογειακή αναιμία η κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής

αιμοσφαιρίνης –hereditary persistence of fetal haemoglobin, HPFH και οι παθολογικές αιμοσφαιρίνες) ενώ σε γενετικό επίπεδο έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα περισσότερες από 1000 μεταλλάξεις. (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar/>).

Η συνύπαρξη διαφορετικών τύπων αιμοσφαιρινοπαθειών προκαλούν σύνθετους αιματολογικούς φαινοτύπους. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η εκτίμηση και αξιολόγηση των αιματολογικών παραμέτρων κατευθύνει τη γενετική διάγνωση ενώ παράλληλα είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση του αποτελέσματος από τον έλεγχο του DNA αναγκαία προϋπόθεση στην ΠΔ είναι η ασφαλής για το έμβρυο, λήψη εμβρυϊκού ιστού που πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γυναικολόγο και μπορεί να είναι είτε τροφοβλάστη (χοριακές λάχνες) που λαμβάνεται κατά τη 10η έως 12η εβδομάδα της κύησης, είτε αμνιακό υγρό που λαμβάνεται με αμνιοπαρακέντηση μετά την 15η εβδομάδα της κύησης. Στην ΠΔ θα πρέπει οι γονεϊκές μεταλλάξεις να είναι γνωστές, ώστε να μπορούν να εντοπιστούν στον εμβρυϊκό ιστό και να χαρακτηριστεί ο γονότυπος του εμβρύου. (Βρεττού και συν. 2011).

Το αποτέλεσμα ολοκληρώνεται εντός λίγων ημερών και η αξιοπιστία του εξασφαλίζεται με την εφαρμογή υψηλών εργαστηριακών προδιαγραφών⁹. Το εμβρυϊκό DNA αναλύεται πάντα παράλληλα με αυτά των γονέων, ενώ σε κάθε δοκιμασία περιλαμβάνονται θετικά και αρνητικά πρότυπα για τις μεταλλάξεις που εξετάζονται και το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται τουλάχιστο με μια δεύτερη τεχνική, για να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα. Σε κάθε ΠΔ θα πρέπει επίσης να αποκλειστεί η πιθανότητα επιμόλυνσης του εμβρυϊκού DNA από μητρικό, που είναι πιθανό να συμβεί κατά τη διαδικασία της λήψης του εμβρυϊκού ιστού ή και η πιθανότητα μη πατρότητας. Για το σκοπό αυτό αναλύονται πολυμορφικές θέσεις, πληροφοριακές για την οικογένεια και ελέγχεται ο τρόπος κληρονομής. Το τελικό στάδιο στην ΠΔ είναι η γενετική συμβουλή από έμπειρο γενετιστή. (Βρεττού και συν. 2011).

Η μεθοδολογία που εφαρμόζεται για τον έλεγχο των φορέων και την ΠΔ θα πρέπει να είναι ταχεία, αποτελεσματική αξιόπιστη, με ευαισθησία και ειδικότητα που να προσεγγίζει το 100%. Συνήθως ένα διαγνωστικό εργαστήριο καλείται να ελέγξει ταυτόχρονα μεγάλο αριθμό ζευγαριών, υπό την πίεση του χρόνου, αφού συνήθως υπάρχει εγκυμοσύνη. Επομένως η μεθοδολογία για τον έλεγχο της φορείας θα πρέπει να επιτρέπει γρήγορα έλεγχο μεγάλου εύρους μεταλλάξεων ταυτόχρονα, σε πολλά διαφορετικά δείγματα. Στην περίπτωση της ΠΔ όμως, όπου οι γονεϊκές μεταλλάξεις είναι γνωστές, εφαρμόζεται κατευθυνόμενος έλεγχος μόνο των γονεϊκών μεταλλάξεων στο DNA του εμβρύου. (Βρεττού και συν. 2011).

Σύμφωνα με τις νέες απαιτήσεις η γενετική διάγνωση απαιτεί διαφορετική μεθοδολογική προσέγγιση ώστε να επιτρέπεται ο εντοπισμός ή ο αποκλεισμός οποιασδήποτε νουκλεοτιδικής αλλαγής σε ένα ολόκληρο τμήμα DNA, και μάλιστα, σε πολλά δείγματα ταυτόχρονα (μέθοδοι σαρωτικής ανάλυσης). Οι μέθοδοι που

ανήκουν σε αυτή την κατηγορία, έχουν αξιολογηθεί και εφαρμόζονται με επιτυχία στη ΠΔ όπως είναι: η ηλεκτροφόριση σε πήκτωμα με αυξανόμενη συγκέντρωση αποδιατακτικών ουσιών (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis – DGGE) και η υψηλής πίεσης υγρή αποδιατακτική χρωματογραφία (denaturing High Pressure Liquid Chromatography - dHPLC). Όταν χρησιμοποιούνται τέτοιες μέθοδοι για τον έλεγχο του DNA, θα πρέπει στη συνέχεια να χαρακτηριστεί η νουκλεοτιδική αλλαγή είτε με την εφαρμογή μιας μεθόδου στοχευόμενης ανάλυσης είτε με «sequencing». (Βρεττού και συν. 2011).

Άλλες μέθοδοι που βρίσκονται υπό ανάπτυξη, για γενετική διαγνωστική, είναι η φασματοσκοπία μάζας (MALDI-TOF) και η ανάγνωση της αλληλουχίας του DNA ολόκληρου του γονιδιώματος όπως την προσφέρουν αυτοματοποιημένα συστήματα νέας γενιάς sequencing (next-generation sequencing) οι οποίες δεν έχουν εφαρμοστεί για γενετική και προγεννητική διάγνωση χωρίς να αποκλείεται να συμβεί αυτό στο άμεσο μέλλον. (Βρεττού και συν. 2011).

6.4. Η σημασία της Γενετικής Συμβουλευτικής

Το άρθρο του συγγραφέα Amin (2011) αναφέρεται στο ότι η γενετική συμβουλευτική είναι αναπόσπαστο κομμάτι της γενετικής διάγνωσης που σκοπό της έχει, να αποσαφηνίσει τις αιτίες της Μεσογειακής Αναιμίας προάγει σωστές πληροφορίες, θέτοντας έτσι, την ίδια την οικογένεια σε ενημέρωση σχετικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη. Για το σκοπό αυτό, λαμβάνονται τρεις σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να αναφερθούν και είναι οι εξής :α)επεξήγηση της φύσης της μεσογειακής αναιμίας, η πρόγνωση της νόσου, και η διαθέσιμη θεραπεία. β)Εκτίμηση γενετικών κινδύνων για τους γονείς και την οικογένεια. Γ)Ενημέρωση σχετικά με τους γενετικούς κινδύνους, και πως μπορεί να προληφθεί η μετάδοση αυτής της διαταραχής.

Οι συγγραφείς Tomatir et al. (2006), στο άρθρο τους το οποίο επισημαίνει την σημαντικότητα της γνώσης που θα έπρεπε να έχει ένας νοσηλευτής σχετικά με τα γενετικά νοσήματα, αναφέρουν ότι, σε όλο τον κόσμο έχει δοθεί έμφαση και προτεραιότητα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας η οποία έχει ως στόχο να ευαισθητοποιήσει το θέμα της έγκαιρης διάγνωσης των γενετικών ασθενειών. Ωστόσο, οι πιο πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα νοσηλευτικά προγράμματα σπουδών δεν περιέχουν και δεν δίνουν την απαραίτητη έμφαση στην γενετική συμβουλευτική. Διεξήχθη μια έρευνα στην περιοχή Ντενιζλι της Τουρκίας η οποία είχε ως σκοπό να μετρήσει τις γνώσεις των νοσηλευτών, σχετικά με τα γενετικά νοσήματα από τα οποία προέκυψε το εξής συμπέρασμα : Ένα μεγάλο ποσοστό νοσηλευτών παραδέχθηκε ότι δε διέθετε τις απαραίτητες γνώσεις σχετικά με τη γενετική βάση των ασθενειών , τα πρότυπα κληρονομικότητας (98,9%), ηθικά και νομικά ζητήματα (100%), τη γενετική συμβουλευτική (100,0%), το γονιδιακό έλεγχο (95,9%) , και της γενετικής μηχανικής (97,9%). Περίπου το 67% των νοσηλευτών

δήλωσαν ότι θα ήθελαν να παρακολουθήσουν ένα εκπαιδευτικό σεμινάριο για τα θέματα αυτά. Ως αποτέλεσμα αυτής της μελέτης, μια πορεία γενετικής προγραμματίζεται για νοσοκόμους ώστε να μπορούν να συμμετέχουν ενεργά στην πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση των γενετικών ασθενειών.

Οι συγγραφείς Bankhead et al. (2001), αναφέρουν ότι υπάρχει αυξημένη ζήτηση των ασθενών σχετικά με τη γενετική συμβουλευτική και σημαντικό ρόλο σ' αυτό διαδραματίζει ο νοσηλευτής. Αυτό συμβαίνει γιατί ο νοσηλευτής λαμβάνει το ιστορικό του ασθενούς, συμβουλεύει τον ασθενή, βοηθάει στον οικογενειακό προγραμματισμό. Διεξήχθη μια έρευνα στην Οξφόρδη της Αγγλίας που ως στόχο της είχε να μελετήσει την τρέχουσα κατάσταση όσον αφορά: την καταγραφή εγγραφής οικογενειακού ιστορικού από νοσηλευτές, και την πρακτική γνώση των νοσηλευτών για τις οικογενειακές διαταραχές και τη γενετική. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι, το 96% των νοσηλευτών συλλέγουν τακτικά πληροφορίες σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό. Υπήρχε όμως και μια αναφερόμενη ανάγκη για εκπαίδευση σχετική με οικογενή νόσο που θα μπορούσε να παίξει σημαντικό ρόλο στον τομέα της γενετικής συμβουλευτικής στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.

6.5. Γενικά μέτρα για τον τρόπο ζωής ασθενών με μεσογειακή αναιμία

Εάν επιτευχθεί ισορροπία μεταξύ νοσήματος και θεραπείας, το άτομο με θαλασσαιμία μπορεί να απολαμβάνει έναν φυσιολογικό τρόπο ζωής και την εμπειρία της φυσιολογικής σωματικής και συναισθηματικής ανάπτυξης από την παιδική στην ενήλικη ζωή, συμπεριλαμβανομένης και της εμπειρίας να γίνει γονέας.

Η φυσική δραστηριότητα υπάρχει στη ζωή των ασθενών με Μ.Α. καθώς επιδιώκουν να έχουν όμοιες εμπειρίες με εκείνες των υγιών ατόμων. Οι πάσχοντες αντλούν ευχαρίστηση από διάφορες ψυχαγωγικές δραστηριότητες, εφόσον δεν αντιμετωπίζουν κάποιο ιδιαίτερο πρόβλημα υγείας που να τους περιορίζει (Cohen et al. 2010).

Η συχνότητα και το είδος των ενδιαφερόντων τους εξαρτάται από την κλινική κατάσταση και την προσωπικότητα του καθενός. Έτσι εάν πάσχουν από σπληνομεγαλία, οστεοπόρωση ή καρδιακά νοσήματα λαμβάνουν, πριν ξεκινήσουν οτιδήποτε, ιατρικές συμβουλές διότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακό τραύμα, κάταγμα ή αιφνίδιο θάνατο. (Καρρά 2011).

Ένας τρόπος φυσικής δραστηριότητας είναι ο αθλητισμός. Οι ασθενείς ασχολούνται με αρκετά αθλήματα, όπως είναι η κολύμβηση ή το περπάτημα. Η ένταση όμως των ασκήσεων που κάνουν είναι από μικρό έως μέτριο επίπεδο (Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας, 2000). Η άθληση είναι ευεργετική για την καλή κατάσταση της υγείας τους και συμβάλει σε μια καλή ΠΖ. Μερικά από τα οφέλη της είναι η μείωση του διαβήτη και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ο έλεγχος της κατάθλιψης, του άγχους αλλά και του βάρους, η δημιουργία ευλυγισίας

και αντοχής καθώς και η διατήρηση υγιών οστών και αρθρώσεων (Cohen et al. 2010).

Οι μαθητές με Β-Μ.Α. φοιτούν κανονικά στο σχολείο. Μάλιστα η ακαδημαϊκή τους απόδοση δεν διαφέρει από τους υπόλοιπους συμμαθητές τους. Ωστόσο μπορεί να αντιμετωπίζουν κάποια μαθησιακά προβλήματα, ο βαθμός των οποίων εξαρτάται από το παιδί. Αυτά οφείλονται είτε στα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης είτε στις συχνές απουσίες που κάνουν λόγω των μεταγγίσεων. (Καρρά 2011).

Όσο αφορά τον τρόπο ζωής στο σπίτι, οι σπληνεκτομημένοι πάσχοντες πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο από την ύπαρξη ζώων στο σπίτι, λόγω πιθανότητας δαγκώματος και αυξημένου κινδύνου σηψαιμίας που παρουσιάζουν. (Cohen et al. 2010)

Στον τομέα της εργασίας είναι πολύ σημαντικό για τους πάσχοντες να έχουν μια θετική στάση προς τη δυνατότητα να εργασθούν. (Alan Cohen et al. 2010). Οι θαλασσαιμικοί ασθενείς μπορούν να εργάζονται, εφόσον το επιθυμούν. Για να το πετύχουν αυτό, η πολιτεία τους παρέχει εργασιακές διευκολύνσεις π.χ. μειωμένο ωράριο αλλά και διάφορα προνόμια επαγγελματικής αποκατάστασης όπως είναι ο διορισμός τους ως υπεράριθμοι σε νοσοκομεία ή σχολεία. Παρά τις παραπάνω ευκολίες, συχνά αναγκάζονται να λείπουν από το εργασιακό τους περιβάλλον για να υποβληθούν σε μετάγγιση ή σε κάποια άλλη εξέταση, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να έχουν την ίδια απόδοση με τους συναδέλφους τους. Επιπλέον έχουν περιορισμένες δυνάμεις, για αυτό δεν μπορούν να εργαστούν σε πολύ κουραστικές ή βαριές δουλειές. (Cohen et al. 2010).

Ανάλογα με το κράτος, η θαλασσαιμία αναγνωρίζεται ως η αιτία απόλυτου βαθμού ανικανότητας, με οφέλη και ειδικές επαγγελματικές διευκολύνσεις. Οι διευκολύνσεις παρέχουν βοήθεια στην οικογένεια πασχόντων από πρακτική άποψη αλλά πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να συμβάλλουν θετικά στην αυτοεκτίμηση και στην ικανότητα προς εργασία του ασθενούς. (Cohen et al. 2010)

Η συμπτωματική καρδιοπάθεια και η οστεοπόρωση μπορεί να δυσχεράνουν τους πάσχοντες στην εκτέλεση ορισμένων εργασιών που απαιτούν σωματικό κόπο και πρέπει να τους παρέχονται συγκεκριμένες συμβουλές για τον περιορισμό επικίνδυνων δραστηριοτήτων. (Cohen et al. 2010)

Οι διαφορές στην εμφάνιση (χαρακτηριστικά προσώπου, ύψος, χρώμα δέρματος), μπορούν να επηρεάσουν την αυτοπεποίθηση και τη συμμετοχή στην κοινωνική ζωή. Στην εφηβεία, η καθυστέρηση ανάπτυξης των γονάδων αναφέρεται ως ιδιαίτερος στιγματισμός για τους πάσχοντες. Εάν ο ασθενής είναι φορέας ιογενούς λοίμωξης, αυτό είναι πρόσθετος παράγοντας δυσκολίας στη σεξουαλική συμπεριφορά. (Cohen et al. 2010).

Η γενική βελτίωση της υγείας των θαλασσαιμικών πασχόντων, ιδίως σε βιομηχανοποιημένες περιοχές υψηλού εισοδήματος σημαίνει ότι πλέον οι

πάσχοντες αυτοί έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν παιδιά είτε φυσιολογικά είτε μέσω θεραπευτικής παρέμβασης. Η στάση των πασχόντων στο κεφάλαιο να γίνουν γονείς ποικίλει. Άλλοι εκφράζουν συναισθήματα αβεβαιότητας και ψυχολογικής ανεπάρκειας και άλλοι υποτιμούν τους κινδύνους και τις δυσκολίες που εμπλέκονται. (Cohen et al. 2010)

Οι ασθενείς με θαλασσαιμία χρειάζονται ιδιαίτερη φροντίδα υγείας, κυρίως ως προς τους εμβολιασμούς, τα δόντια και τα ταξίδια. Τα παιδιά με τη νόσο κάνουν κανονικά τα εμβόλια που αντιστοιχούν σε κάθε χώρα, χωρίς να παραλείπουν ή να καθυστερούν αυτά. (Καρρά 2011).

Όσο αφορά την οδοντική υγεία, πάσχοντες με θαλασσαιμία που δεν μεταγγίζονται, ή μεταγγίζονται ελλιπώς, μπορούν να έχουν δυσμορφίες άλλοτε άλλου βαθμού στα οστά του προσώπου, λόγω επέκτασης μυελού. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη των δοντιών και να προκαλέσει διαταραχές στη σύγκλιση. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ιδιάζοντα οστικά χαρακτηριστικά των πασχόντων με θαλασσαιμία για να προληφθεί η αστάθεια ή η απώλεια δοντιών. (Alan Cohen et al. 2010). Για να βελτιωθεί η μασητήριος λειτουργία και η άσχημη οδοντική εμφάνιση, επισκέπτονται τον οδοντίατρο τους πολύ συχνά. (Cohen et al. 2010).

Οι πάσχοντες με Μ.Α. που σχεδιάζουν να πάνε διακοπές, λόγω της χαμηλής αιμοσφαιρίνης που έχουν, επιλέγουν περιοχή που δεν έχει υψόμετρο πάνω από 3.300 μ. και δεν βρίσκεται πολύ μακριά από τη δική τους Μονάδα Θεραπείας. Επιπλέον ενημερώνονται από το γιατρό τους για το πλησιέστερο νοσοκομείο που διαθέτει Μ.Μ.Α. ώστε να απευθυνθούν σε αυτό αν υπάρξουν επιπλοκές της νόσου. Η Διεθνής Ομοσπονδία θαλασσαιμίας έχει καταρτίσει στην ιστοσελίδα της κατάλογο με τα ειδικά κέντρα Μ.Α. που υπάρχουν σε όλο τον κόσμο (Cohen et al. 2010).

Πριν αυτοί ξεκινήσουν διακοπές, οργανώνονται κατάλληλα και παίρνουν αρκετές πληροφορίες για την περιοχή που θέλουν να επισκεφτούν. Συγκεκριμένα προσπαθούν να εντοπίσουν τη θέση του κοντινότερου νοσηλευτικού ιδρύματος, κάνουν τους απαραίτητους εμβολιασμούς και μαθαίνουν αν υπάρχουν επικίνδυνες για αυτούς λοιμώξεις στον τόπο προορισμού. Τα φάρμακα τους, περιλαμβανόμενων του αποστειρωμένου εξοπλισμού, πακετάρονται προσεχτικά και μεταφέρονται στις χειραποσκευές, διατηρώντας τα σε καλή θερμοκρασία. Οι σπληνεκτομημένοι ασθενείς έχουν μαζί τους και αντιβιοτικά, προκειμένου να αντιμετωπίσουν πιθανό πυρετό, σήψη ή δάγκωμα ενός ζώου. Αυτοί θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου και λαμβάνουν ιδιαίτερα μέτρα προστασίας. (Καρρά 2011).

Συνήθως, ο ασθενής που θέλει να ταξιδέψει, υποβάλλεται σε μετάγγιση ακριβώς πριν φύγει, ώστε να μην χρειαστεί να μεταγγιστεί ξανά κατά τη διάρκεια των διακοπών. Στόχος είναι να μην πάθει κάποια ιογενή λοίμωξη, παίρνοντας

μολυσμένο αίμα από την περιοχή που θα επισκεφτεί. Όσον αφορά την αποσιδήρωση, είναι πιθανό να την ελαχιστοποιήσει λόγω πρακτικών θεμάτων και δυσκολίας συμμόρφωσης του στη θεραπεία (Cohen et al. 2010).

Όσων αφορά την αποσιδήρωση, το ταξίδι και οι διακοπές πρέπει να είναι οργανωμένες με τέτοιο τρόπο ώστε να μην εμπλέκονται με τακτική αποσιδήρωση. Πρακτικά θέματα, πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη, όπως και θέματα κοινωνικών σχέσεων. (Cohen et al. 2010)

Τα παιδιά και οι έφηβοι με ομόζυγη Β-Μ.Α. δεν έχουν διαφορετικές διαιτητικές ανάγκες συγκριτικά με τα υγιή άτομα, εκτός αν έχουν εμφανίσει επιπλοκές. Σε αυτές τις ηλικίες προτεραιότητα έχει η σωστή ανάπτυξη, για αυτό η διατροφή τους περιέχει τόσο πρωτεΐνες όσο και υδατάνθρακες και λίπη. Όταν όμως ενηλικιωθούν, προσέχουν περισσότερο τη δίαιτα τους ώστε να αποφύγουν ή να καθυστερήσουν την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. (Καρρά 2011).

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, συνίσταται η πρόσληψη ικανοποιητικής θερμιδικής ενέργειας, με κανονικά λιπαρά και γλυκόζη. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας και της ενηλικίου ζωής, συνίσταται δίαιτα νε περιορισμένους υδατάνθρακες. (Cohen et al. 2010).

Σχετικά με το ασβέστιο, πολλοί παράγοντες προάγουν τη μείωση του, στη θαλασσαιμία. Συνίσταται δίαιτα περιεκτική σε αρκετό ασβέστιο. Σε μερικούς ενήλικες μπορεί να παρουσιασθεί νεφροασβέστωση, για αυτό δεν χορηγούνται συμπληρώματα ασβεστίου εκτός και αν υπάρχει ένδειξη. (Cohen et al. 2010).

Η βιταμίνη D είναι αναγκαία για να σταθεροποιεί την ισορροπία ασβεστίου, ιδιαίτερα εάν είναι παρών ο υποπαραθυρεοειδισμός. Σε περίπτωση ηπατοπάθειας, πρέπει να προτιμάται η ενεργοποιημένη μορφή. Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση όταν χρησιμοποιούνται συμπληρώματα για να προληφθεί η τοξικότητα. Οι πάσχοντες ε θαλασσαιμία πρέπει να παίρνουν συμπληρώματα ασβεστίου ή βιταμίνης D μόνο με συνταγή του γιατρού τους. (Cohen et al. 2010).

Ένα ακόμη βασικό στοιχείο της διατροφής των πασχόντων είναι η βιταμίνη C. Οι ασθενείς που κάνουν αποσιδήρωση, λαμβάνουν συμπληρώματά της ώστε να έχουν καλύτερα αποτελέσματα αυτής. Αντίθετα όσοι δεν κάνουν αποσιδήρωση, αναγκάζονται να μειώσουν τη λήψη της συγκεκριμένης βιταμίνης, διότι αυξάνεται η τοξικότητα του σιδήρου. Έτσι αποφεύγουν μερικά φάρμακα και κάποιες <<υγιεινές>> τροφές που την περιέχουν αλλά συνεχίζουν να καταναλώνουν λαχανικά και εσπεριδοειδή φρούτα (Καρρά 2011).

Μερικά φάρμακα όπως ασπιρίνη και οι παστίλιες για το λαιμό, περιέχουν βιταμίνη C και πρέπει να αποφεύγονται. Συνίσταται δίαιτα πλούσια σε φρέσκα φρούτα, περιλαμβανομένων των κίτρων και των λαχανικών. (Cohen et al. 2010).

Επιπλέον, τα άτομα με M.A. επειδή έχουν αιμοσιδήρωση, επιδιώκουν την κατανάλωση αντιοξειδωτικών τροφών όπως είναι το ελαιόλαδο, η σοκολάτα, το κόκκινο κρασί κ.α. Ωστόσο προσέχουν να μην λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες βιταμίνης E, καθώς μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον οργανισμό. Από την άλλη πλευρά, οι θαλασσαιμικοί ασθενείς που έχουν χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου, λαμβάνουν συμπληρώματα του προκειμένου να τον <<επαναφέρουν>> σε φυσιολογικά επίπεδα (Cohen et al. 2010).

Οι ασθενείς με B-M.A. καταναλώνουν μικρή ποσότητα οινοπνευματώδη ποτών, λόγω της επιβαρυσμένης κατάστασης της υγείας τους. Τα αλκοολούχα ποτά αφενός προάγουν την οξειδωτική βλάβη του σιδήρου και αφετέρου μπορεί να προκαλέσουν απρόβλεπτες αντιδράσεις στη μετάγγιση ή την αποσιδήρωση. (Cohen et al. 2010).

Η αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος έχει επίσης ως αποτέλεσμα τον μειωμένο οστικό σχηματισμό και είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης. (Cohen et al. 2010).

Το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει την οστική ανάπλαση και σχετίζεται με την οστεοπόρωση και δυσμενείς επιδράσεις στη γενική κατάσταση της υγείας. (Cohen et al. 2010).

Επιπλέον, η κατάχρηση φαρμάκων αποτελεί απειλή για τα άτομα που πάσχουν από M.A., καθώς προκαλεί αναστάτωση στην ήδη ευαίσθητη ισορροπία των παραγόντων εκείνων που επηρεάζουν τη φυσική και πνευματική υγεία του ασθενή. Εντούτοις, οι νεαροί κυρίως πάσχοντες επειδή νοιώθουν αισθήματα εξάρτησης, διαφοράς και άγχους, κάνουν αλόγιστη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων. Αντίθετα, οι ασθενείς που έχουν ξεπεράσει τα παραπάνω ψυχολογικά συμπλέγματα, λαμβάνουν τις ουσίες και τη δοσολογία που χρειάζονται (Cohen et al. 2010).

Η κατάχρηση ουσιών, για τα άτομα με χρόνια νοσήματα μπορεί να είναι σοβαρή απειλή για την κατάστασή τους, η οποία είναι ήδη εκτεθειμένη σε κίνδυνο, προκαλώντας αναστάτωση στην ευαίσθητη ισορροπία των παραγόντων που επηρεάζουν τη σωματική και πνευματική υγεία. Αισθήματα εξάρτησης, διαφορετικότητας και στρες παρακινούν νέους ανθρώπους με θαλασσαιμία, να αναζητήσουν <<φυσιολογικότητα >> δια μέσου της συνήθειας της κατάχρησης. (Cohen et al. 2010).

Κεφάλαιο 7. Ψυχολογική προσέγγιση ασθενών με μεσογειακή αναιμία

7.1. Ψυχολογική υποστήριξη ασθενών

Κάθε γενετικό νόσημα, ασχέτως της αιτιολογίας του, υποβάλλει την αίσθηση της ενοχής. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την αρχική σχέση γονέα- παιδιού. Μόλις αναπτυχθεί η κλινική εκδήλωση, εντός του πρώτου έτους, το νόσημα μπορεί να έχει δυσμενέστερη επίδραση στη σχέση γονέα- παιδιού. Επίσης, συχνό φαινόμενο είναι η ευερεθιστότητα λόγω της θεραπείας, της μετάγγισης και αποσιδήρωσης, οι οποίες επαναλαμβάνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. (Cohen et al. 2010)

Η χρονιότητα είναι ένα ισχυρό μέτωπο συναισθηματικών προβλημάτων, καθώς οι πάσχοντες αισθάνονται ότι είναι περιορισμένοι και διαφορετικοί. Τα συναισθήματα τους μετατοπίζονται ταχέως από την κατάθλιψη στην επιθετικότητα και αντίστροφα. Το θεραπευτικό προσωπικό πρέπει να είναι προετοιμασμένο να δεχτεί αυτή την μετατροπή και να τους συμπαρασταθεί ώστε να βρουν τη δική τους ταυτότητα στην ενήλικη ζωή. Η καλή θεραπεία διευκολύνει την προσωπική ανάπτυξη και καταξίωση. (Cohen et al. 2010)

Η θαλασσαιμία όπως και άλλα χρόνια νοσήματα, προκαλεί σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις. Ο τρόπος συμβιβασμού της ασθένειας, από τον ασθενή και την οικογένεια του, έχει σημαντική επίδραση, στην επιβίωση των ασθενών. Η μη κατανόηση και αποδοχή της νόσου, από τον πάσχοντα και την οικογένεια, θα καθιστούσαν δύσκολη την αντιμετώπιση των χρόνιων μεταγγίσεων και την αποσιδήρωση, με επακόλουθη συνέπεια, τον αυξημένο κίνδυνο, λόγω επιπλοκών της νόσου και φτωχότερη επιβίωση. Η τήρηση της θεραπείας είναι ένας βασικός στόχος, όμως η γενική αποδοχή της κατάστασης της υγείας από τον ασθενή, είναι το κλειδί για τη φυσιολογική μετάβαση του ασθενή από την παιδική στην ενήλικη ζωή. (Cohen et al. 2010)

Η μηνιαία επαφή με τα κέντρα θαλασσαιμίας, από τα πρώτα χρόνια της ζωής του ασθενούς, επιτρέπει σε γιατρούς και νοσηλευτές, να ενεργούν ως σημεία αναφοράς για την γενική κατάσταση του ασθενούς συμπεριλαμβανομένης της γενικής κατάστασης και ευεξίας του. Επιπλέον, προσφέρει τη δυνατότητα στο γιατρό να προάγει την ψυχική, συναισθηματική και κοινωνική ανάπτυξη των πασχόντων. (Cohen et al. 2010)

7.2. Ψυχολογικός αντίκτυπος της αναιμίας και των μεταγγίσεων

Η βαριά αναιμία είναι η αιτία ώστε ο ασθενής να αισθάνεται αδύναμος και τρωτός. Με τη διατήρηση όμως, ενός ικανοποιητικού επιπέδου αιμοσφαιρίνης, με καλές μεταγγίσεις, περιορίζει τα συμπτώματα καθώς και την ανησυχία του επικείμενου θανάτου. Ωστόσο, η μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια των

διαστημάτων των μεταγγίσεων μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. Αυτό οδηγεί τους πάσχοντες να αισθάνονται ανασφάλεια και αμφιβολία για τις φυσικές τους δυνατότητες. Επιπλέον, εξαιτίας του κινδύνου νοσημάτων που μεταδίδονται από τις μεταγγίσεις, ο φόβος επιμόλυνσης είναι πάντα παρών και ίσως έντονος για υπαρκτούς λόγους ή λόγω της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η στάση απέναντι στη θεραπεία είναι αμφίσημη. Σε κάθε περίπτωση, οι ανάγκες για περιοδικές μεταγγίσεις μαρτυρούν ότι η ζωτική ενέργεια προέρχεται από άλλους ανθρώπους και υποδηλοί εξάρτηση. Το αίσθημα εξάρτησης μπορεί να πάρει μια διανοητική διάσταση και να υποσκάψει την προσωπική ανάπτυξη. Ο συνδυασμός πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των μεταγγίσεων δημιουργεί στους ασθενείς ψυχολογικές αντιδράσεις ως προς τη θεραπεία τους. (Cohen et al. 2010)

7.3. Ψυχολογικός αντίκτυπος της θεραπείας αποσιδήρωσης

Το θεραπευτικό προσωπικό πρέπει να είναι πολύ οικείο με την ψυχολογία του ασθενούς κατά την αποσιδήρωση και η συμμόρφωση στη θεραπεία καθορίζει την πρόγνωση. Γενικά η αποσιδήρωση είναι μια ψυχολογικά απαιτητική θεραπεία επειδή:

- Θεραπεύει, κατά ένα μέρος τις επιπλοκές άλλης θεραπείας(μεταγγίσεις).
- Όπως η μετάγγιση, υπενθυμίζει μια ασθένεια αλλά σε καθημερινή βάση.
- Η καλύτερη αποσιδήρωση αρχίζει κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων ζωής.
- Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν μπορεί να ελεγχθεί γρήγορα και άμεσα από τον ασθενή. Έτσι, η συμμόρφωση είναι μια πράξη εμπιστοσύνης. Αντανακλά την ποιότητα των σχέσεων θεραπευτικού προσωπικού- ασθενούς και την πίστη για μακροπρόθεσμα οφέλη. (Cohen et al. 2010)

Η παρεντερική θεραπεία υποδηλοί μια πράξη επίθεσης είτε αυτοκατευθυνόμενη ή επιβαλλόμενη από τους αγαπημένους του ασθενή. Τα τρυπήματα του δέρματος από τις βελόνες είναι η αιτία που η εικόνα του σώματος <<καταστρέφεται>>.

Οι γονείς μπορεί:

- Να μην κατορθώσουν να ξεπεράσουν τον κλονισμό της διάγνωσης. Έτσι η διαδικασία της έγχυσης δεσφερριόξαμίνης καθίσταται επώδυνη καθώς αισθάνονται υπεύθυνοι για την ταλαιπωρία των απιδιών τους.
- Να χρησιμοποιούν την αποσιδήρωση ως μέσο ελέγχου των παιδιών τους που εισέρχονται από την εφηβεία.

Οι πάσχοντες μπορεί:

-Να αποποιούνται την φροντίδα των άλλων, αισθανόμενοι ότι πραγματικά <<βασανίζονται>>.

-Να εκμεταλλεύονται κάθε ευκαιρία ή αν δικαιολογούνται, όταν παραλείπουν μέρες έγχυσης δεσφερριόξαμίνης.

- Να επιλέγουν κατ' επανάληψη τις ίδιες θέσεις για την τοποθέτηση της βελόνας, ώστε οι τοπικές αντιδράσεις να γίνονται συχνότερες και σοβαρότερες.

Οι γιατροί μπορεί:

- Να <<διαπραγματεύονται>> με τον ασθενή για μικρότερη δόση ή συχνότητα χορήγησης δεσφερριόξαμίνης από την ενδεικνυόμενη για το αντίστοιχο φορτίο σιδήρου.

-Να ενθαρρύνουν σιωπηρά πάσχοντες που δεν συμμορφώνονται στη θεραπεία, ώστε να αποφύγουν αρνητικές ψυχολογικές καταστάσεις.

Ενώ, στόχος των ανωτέρω είναι η εξασφάλιση ανακούφισης από την ταλαιπωρία του ασθενούς, οι συνέπειες αυτής της συμπεριφοράς είναι επώδυνες και για τους θεράποντες λόγω της μακράς διάρκειας της θεραπευτικής αγωγής. (Cohen et al. 2010)

Η χορήγηση σιδηροδεσμευτικών παραγόντων από του στόματος επιλύει πολλά πρακτικά προβλήματα της αποσιδήρωσης με δεσφερριόξαμίνη. Σε μερικούς πάσχοντες, η αλλαγή σε από του στόματος παράγοντες φαίνεται σαν <<η λύση όλων των προβλημάτων>>. Όμως, η μέθοδος αυτή επιλύει μόνο το πρόβλημα των καθημερινών ενέσεων και της επακόλουθης καταστροφής της εικόνας του σώματος. Οι παράγοντες που λαμβάνουν από του στόματος σιδηροδεσμευτικούς παράγοντες εξακολουθούν να αισθάνονται διαφορετικοί και να μη μπορούν να εκτιμήσουν άμεσα και γρήγορα αποτελέσματα της θεραπείας. Επομένως, η συμμόρφωση παραμένει ένα πρόβλημα ακόμη και σε αυτή την περίπτωση. (Cohen et al. 2010)

Συστάσεις προς τους θεράποντες

- Να καθορίζεται η καλύτερη αγωγή αποσιδήρωσης και να επιλύονται πρακτικά ζητήματα.

- Να αποφεύγονται η κριτική, η επίπληξη ή η απειλή του ασθενή.

-Να επικεντρώνονται στις ψυχολογικές απόψεις, παραβλέποντας αυτά που υπονομεύουν την αποτελεσματικότητα των σχέσεων γιατρού- ασθενούς και αυξάνουν την ανεπάρκεια της θεραπείας.

-Να προσφέρουν υποστήριξη

-Να προάγουν πρόωμη μετατόπιση της διαδικασίας αποσιδήρωσης από τους γονείς προς τον ασθενή όσο το δυνατόν νωρίτερα. Πολλοί πάσχοντες με θαλασσαιμία μπορούν να ελέγχουν τους θεραπευτικούς χειρισμούς από το 6^ο έτος της ηλικίας τους. πρόωμη έναρξη της αυτοδιαχείρισης περιορίζει την υπερπροστατευτικότητα και προκαλεί αυτονομία στους νεαρούς πάσχοντες. Επίσης ανακουφίζει τους γονείς και βελτιώνει την ποιότητα ζωής όλης της οικογένειας.

-Να ενθαρρύνουν τους πάσχοντες μέσω μιας διαδικασίας ανταμοιβής για την επίτευξη συμφωνηθέντων θεραπευτικών στόχων.

- Να έχουν υπόψη ότι η επί μακρόν συμμόρφωση βελτιώνει τον χαρακτήρα, δημιουργεί αυτοπεποίθηση και είναι θετικός παράγοντας στη διατήρηση καλού συναισθηματισμού. (Cohen et al. 2010)

7.4. Ψυχολογικός αντίκτυπος των επιπλοκών της μεσογειακής αναιμίας

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας σοβαρές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν. Η ψυχολογική επίδραση αυτών των επιπλοκών εξαρτάται περισσότερο από τον βαθμό βαρύτητας τους και λιγότερο από την ηλικία εκδήλωσης τους. Γενικά, οι ασυμπτωματικές επιπλοκές δεν απαιτούν φαρμακοθεραπεία και δεν επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής. Όμως σε περίπτωση σοβαρής επιπλοκής π.χ. καρδιοπάθεια ή διαβήτη, ο ασθενής ευρίσκεται σε ψυχολογική αναπροσαρμογή, προσπαθώντας να ενοχοποιήσει τις ελπίδες, τον ενθουσιασμό και τις ευχές, χαρακτηριστικά της νεότητας, με μια φθαρμένη φυσική κατάσταση και με τυπικά ιατρικά χαρακτηριστικά μεγάλης ηλικίας. Αυτή την περίοδο, ο μη ικανοποιητικά υποστηριγμένος ασθενής αισθάνεται <<απελπιστικά κατεστραμμένος>>, εγκαταλείποντας την υγεία και τη συνεχιζόμενη θεραπεία του. (Cohen et al. 2010)

Οι πρόσφατες πρόοδοι στον τομέα της αποσιδήρωσης οδήγησαν σε μια θεαματική αύξηση της επιβίωσης, προφυλάσσοντας τους ασθενείς από οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και γενικά βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους. Το θεραπευτικό προσωπικό πρέπει να διατηρεί μια θετική στάση και να τρέφει την ελπίδα των ασθενών. (Cohen et al. 2010)

Ακόμη και σε σοβαρές περιπτώσεις, ο πόνος μπορεί να γίνει υποφερτός μιλώντας και προσπαθώντας να βρεθούν τρόποι αποδοχής των νέων ορίων της δεδομένης κατάστασης. (Cohen et al. 2010)

7.5. Η κατάθλιψη στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία

Οι Koutelekos & Haliasos (2013), αναφέρουν ότι η θαλασσαιμία προκαλεί σημαντική διαταραχή σε όλες τις διαστάσεις της ζωής των πασχόντων. Γι' αυτό έμφαση πρέπει να δίνεται στα συμπτώματα της κατάθλιψης που συχνά υποφέρουν. Η μελέτη αυτή, είχε ως σκοπό να επανεξετάσει τις γνώσεις για την

κατάθλιψη στη θαλασσαιμία σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Το αποτέλεσμα της μελέτης αυτής, ήταν ότι με τη βελτίωση του θεραπευτικού σχήματος αυξήθηκε σημαντικά το προσδόκιμο ζωής των πασχόντων, αλλά ταυτόχρονα έχει δημιουργήσει τρέχουσες ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης. Οι κύριοι παράγοντες που ενεργοποιούν την εμφάνιση της κατάθλιψης, είναι προσωπικοί, οικογενειακοί, κοινωνικοί ή κληρονομικοί. Οι πάσχοντες της θαλασσαιμίας από κατάθλιψη, τα παιδιά, οι έφηβοι, οι ενήλικες, αντιμετωπίζουν δυσκολίες σε όλες τις πτυχές της ζωής. Πιο αναλυτικά, η κατάθλιψη στη θαλασσαιμία, σχετίζεται με τη χαμηλή σχολική απόδοση, ή την γενικότερη απόδοση στην εργασία, την κοινωνική απομόνωση, την αποτυχία της ανεξαρτησίας, περιορισμένη σωματική ικανότητα, και περιορισμένες ευκαιρίες στη ζωή. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής, είναι ότι θα πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος για τυχόν καταθλιπτικά συμπτώματα, ώστε να αντιμετωπισθεί με την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη με απώτερο στόχο τη βελτίωση τόσο συναισθηματική και σωματική υγεία.

Στόχος της περιγραφικής μελέτης των Rifaya et al. (2011) ήταν να προσδιορίσει τις κοινωνικό-δημογραφικές πτυχές της θαλασσαιμίας. Από τη μελέτη αυτή, προέκυψε, ότι το 38% των παιδιών, πάνω από 10 χρονών, μπορούσαν να χορηγήσουν αυτόνομα, υποδόρια δεσφερριζαμίνη. Επίσης, το 88% των γονέων είχαν επαρκείς γνώσεις σχετικά με τη θαλασσαιμία. Στο σύνολο των ερωτηθέντων, επικράτησε η γνώμη ότι τα έξοδα για έρευνες και ταξίδια, ήταν πολυδάπανα και μη πραγματοποιήσιμα. Το 75%, των πασχόντων, είχε ικανοποιητικές σχέσεις με τα αδέρφια και τους συνομηλίκους του. Το 74% των εκπαιδευτικών, ήταν ικανοποιημένο με την απόδοση του σχολείου. Το 86%, είχε την υποστήριξη της οικογένειας, αλλά κανένας δεν είχε επαρκή υποστήριξη από την κοινωνία. Ογδόντα έξι τοις εκατό είχε την υποστήριξη της οικογένειας, αλλά κανένας δεν είχε επαρκή κοινωνική υποστήριξη.

Μια ακόμη έρευνα που διεξήχθη από τους Mednick et al. (2010) αναφέρει ότι η μεσογειακή αναιμία, απαιτεί δια βίου προσκόλληση σε μια περίπλοκη ιατρική θεραπευτική αγωγή που θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει τη συναισθηματική λειτουργία των ασθενών. Η σημασία της κατανόησης και της προώθησης υγιούς συναισθηματικής λειτουργίας, είναι ζωτικής σημασίας όχι μόνο για την ψυχολογική ευεξία αλλά και για την σωματική υγεία. Η παρούσα μελέτη, στοχεύει στον προσδιορισμό του επιπολασμού της κατάθλιψης και του άγχους των εφήβων και ενηλίκων πασχόντων μεσογειακής αναιμίας, και στη διερεύνηση πιθανών δημογραφικών, ιατρικών και ψυχοκοινωνικών συσχετισμών αυτών των συμπτωμάτων σε 276 ασθενείς. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς δεν αντιμετωπίζουν σημαντικά συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης. Οι γυναίκες και οι ηλικιωμένοι ασθενείς, έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα από ότι οι άνδρες και οι νεότεροι ασθενείς. Τα συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους, συσχετίστηκαν με τη δυσκολία τήρησης των θεραπειών, και όχι με την

ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ευρήματα, ο τακτικός έλεγχος για συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό σε άτομα υψηλού κινδύνου για να τους παρέχουν την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη με στόχο τη συναισθηματική και ψυχική βελτίωση της υγείας.

Σύμφωνα με το άρθρο των Aydinok et al. (2005), η προσδοκία του πρόωρου θανάτου που προκύπτει από τις επιπλοκές της νόσου, μπορεί να οδηγήσει σε ψυχολογική επιβάρυνση των Θαλασσαιμικών ασθενών. Μια λεπτομερής ψυχιατρική συνέντευξη με βάση την 4^η έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου διεξήχθη για κάθε ασθενή. Συνολικά, το 24% των ασθενών, είχαν μια ψυχιατρική διάγνωση η οποία περιλάμβανε τη μείζονα κατάθλιψη, την αγχώδη διαταραχή, τη διαταραχή τικ, νυκτόβια ενούρηση. Συμπέρασμα της έρευνας, ήταν πως θα πρέπει να δοθεί έμφαση, στη δια βίου ψυχοκοινωνική υποστήριξη.

7.6. Ψυχολογική κατάσταση ανάλογα με την ηλικία

Η Β-Μ.Α. επηρεάζει σημαντικά την ψυχολογία του πάσχοντα. Η ψυχοσυναισθηματική του κατάσταση περνάει διάφορα στάδια, ανάλογα με την ηλικία. Συγκεκριμένα, τα πρώτα χρόνια το παιδί-ασθενής αισθάνεται μόνο το πόνο και τη δυσφορία της θεραπείας του, καθώς δεν καταλαβαίνει τι του συμβαίνει. Συγχρόνως εκείνη την περίοδο αναπτύσσει εμπιστοσύνη και πίστη σε όποιον το φροντίζει. Οι δυσκολίες αναδύονται με πιο έντονο τρόπο στα νήπια που αναλαμβάνει πρωτοβουλίες και αναζητά μεγαλύτερη αυτονομία. Τότε αρχίζει να κατανοεί ότι υπάρχουν περιορισμοί ως προς το τι μπορεί να κάνει και κυρίως τι δεν επιτρέπεται να κάνει, συγκριτικά με τα άλλα παιδιά της ηλικίας του. Στη σχολική ηλικία, η κατάσταση επιδεινώνεται καθώς εμφανίζονται και οι πρώτες κλινικές επιπλοκές της νόσου. Η καθυστερημένη ανάπτυξη και οι δυσμορφίες των οστών έχουν ως συνέπεια τη διαφοροποίηση του από τους συμμαθητές του. Σε αυτό το στάδιο οι ασθενείς αντιλαμβάνονται τις επιπτώσεις που έχει η νόσος και ζητούν επίμονα εξηγήσεις για αυτή. (Καρρά 2011).

Η εφηβεία είναι η πιο κρίσιμη περίοδος του ασθενή με Μ.Α. Σε αυτήν οι πάσχοντες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι καθώς έρχονται αντιμέτωποι με τη δύσκολη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση. Επιπλέον η εμφάνιση των πρώτων αλλαγών στο σώμα τους, εξαιτίας των ενδοκρινικών επιπλοκών της πάθησης, επιδρά στην προσωπική και κοινωνική ζωή τους. Έτσι δυσκολεύονται να βρουν σύντροφο και δεν δραστηριοποιούνται όσο τα υγιή άτομα. Παράλληλα αρχίζουν να συνειδητοποιούν ότι η επιβίωση και η ποιότητα ζωής τους εξαρτάται αποκλειστικά από τη στάση αυτών απέναντι στη νόσο. (Καρρά 2011).

Οι ενήλικες ασθενείς έχουν περισσότερη αυτοπεποίθηση και ελπίδα ότι θα τα καταφέρουν. Παράλληλα όμως ανησυχούν αφενός για το αν θα μπορέσουν να

παντρευτούν, να εργαστούν ή να μορφωθούν και αφετέρου μήπως πεθάνουν σε μικρή ηλικία. Επιπλέον λόγω των απαιτήσεων της θεραπείας αλλά και των επιπλοκών της νόσου, αυτοί αναγκάζονται να υιοθετήσουν ένα τρόπο ζωής με περιορισμούς, γεγονός που αποτελεί καθημερινή πηγή ψυχολογικής πίεσης (Καρρά 2011).

7.7. Σύνοψη ψυχολογικών στόχων

Όσων αφορά την ψυχολογική φροντίδα του ασθενή. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να προσπαθούν :

- Να δίνουν πληροφορίες δια των οποίων ο ασθενής κατανοεί τη νόσο
- Να παρέχουν βοήθεια σε πάσχοντες και γονείς ώστε να μπορούν να μιλούν και να εκφράζουν τα συναισθήματά τους για την πάθηση.
- Να βοηθήσουν τον πάσχοντα να αποδεχτεί την πάθηση και να φροντίζει τον εαυτό του.
- Να διατηρήσουν ρεαλιστικές ελπίδες
- Να διευκολύνουν ένα <<φυσιολογικό>> τρόπο ζωής και να ενθαρρύνουν την αυτοεκτίμηση.
- Να υποστηρίξουν την πλήρη ανάπτυξη μιας ενήλικης ζωής. (Alan Cohen et al., 2010) .

Για την εφαρμογή των ανωτέρω, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι:

- Με ευρύτητα πνεύματος στις ψυχολογικές αντιδράσεις των πασχόντων γνωρίζοντας τρόπους αντιμετώπισης των κληρονομικών παθήσεων.
- Εκπαιδευμένοι στη φυσιολογική και ψυχολογική ανάπτυξη της παιδικής προς την ενήλικη ζωή.
- Ευαίσθητοποιημένοι στα ειδικά θέματα των χρόνιων κληρονομικών παθήσεων
- Διαθέσιμοι να συνοδεύουν και να υποστηρίζουν τον ασθενή στο μονοπάτι της ζωής.

Η κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη απαιτεί όχι μόνο ικανούς κλινικούς στους οποίους παρέχονται κίνητρα αλλά και οργανωτική δομή η οποία να επιτρέπει την παροχή βέλτιστης και περιεκτικής φροντίδας. (Cohen et al. 2010)

Συμπεράσματα-προτάσεις

Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση, αποδεικνύει την σημαντικότητα της πρόληψης μέσω της γνώσης της κληρονομικότητας, καθώς ενθαρρύνεται ο προγεννητικός έλεγχος για την αποφυγή της εμφάνισης της νόσου. Οι πολλαπλές επιπλοκές αποτελούν μεγάλο κίνδυνο για την ζωή των ασθενών, όσο και για την ψυχολογική τους υγεία, ωστόσο οι τρέχουσες θεραπείες, οι οποίες έχουν εξελίχθει σημαντικά, έχουν αποδειχθεί ικανοποιητικές ως προς το προσδόκιμο ζωής των ασθενών, με την συνεχόμενη εξέλιξη της γονιδιακής θεραπείας να αποτελεί βάση για το μέλλον και για την πλήρη ίαση της νόσου.

Συνιστάται για το μέλλον να πραγματοποιείται καλύτερη ενημέρωση από τα ΜΜΕ σχετικά με την μεσογειακή αναιμία, προκειμένου να δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στην πρόληψη, και για να αποφευχθεί ο στιγματισμός των πασχόντων από το κοινωνικό σύνολο. Σε αυτό μπορούν να συμβάλουν και οι νοσηλευτές μέσω της γεννητικής συμβουλευτικής.

Συμπερασματικά, με την κατάλληλη πρόληψη και ενημέρωση, την πρόωρη και έγκυρη διάγνωση, και την ικανοποιητική και αποτελεσματική θεραπεία, η μεσογειακή αναιμία μπορεί να αποτελέσει πλέον ένα πιο ελεγχόμενο κληρονομικό νόσημα.

Περίληψη

Οι αιματολογικές διαταραχές αποτελούν μείζων πρόβλημα στην σύγχρονη εποχή. Διαφόρων ειδών αναιμίες μπορούν να αποβούν δυνητικά θανατηφόρες. Μία από αυτές αποτελεί η μεσογειακή αναιμία. Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η μελέτη όλων των πτυχών της μεσογειακής αναιμίας. Η μεσογειακή αναιμία, μια κληρονομική αιματολογική νόσος, οδηγεί σε μερική ή ολική καταστολή των αλύσεων των φυσιολογικών αιμοσφαιρίνων. Ανάλογα με τον τύπο της διακρίνεται σε α ή β- μεσογειακή αναιμία. Ωστόσο, δεν περιορίζεται μονάχα στην Μεσόγειο, αλλά εμφανίζεται παγκόσμια, λόγω των μεταναστεύσεων. Η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη αναιμία, οστικές παραμορφώσεις και διογκωμένο σπλήνα, ήπαρ και καρδιά. Πέρα από αυτά, παρατηρείται αυξημένο φορτίο σιδήρου, το οποίο είναι τοξικό προς διάφορα όργανα του οργανισμού. Οι ασθενείς χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις για να αντιμετωπιστεί η βαριά αναιμία, καθώς και χρίζουν θεραπεία αποσιδήρωσης με την χρήση χηλικών παραγόντων. Σε τρίτη φάση πραγματοποιείται σπληνεκτομή, ενώ εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η επαγωγή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης. Ριζική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών και το μέλλον βασίζεται στην ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας. Παράλληλα απαιτείται αντιμετώπιση όλων των επιπλοκών στα όργανα. Η πρόληψη αποτελεί ένα σημαντικό κομμάτι, το οποίο πραγματοποιείται μέσω των προγεννητικών προγραμμάτων και της ενημέρωσης. Τόσο οι επιπλοκές όσο και οι θεραπείες μπορεί να έχουν σοβαρό ψυχολογικό αντίκτυπο στον ασθενή, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω προσοχή. Συνοψίζοντας, έμφαση πρέπει να δίνεται στην πρόληψη της νόσου, ιδιαίτερα μέσω του ιατρικού προσωπικού, και μετά από την έγκυρη διάγνωση της νόσου, να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά η μεσογειακή αναιμία.

Βιβλιογραφία

Ελληνική

HealthyLiving.gr. (2013). Αναιμία, αιτίες, συμπτώματα, διάγνωση, και θεραπείες. [Online]. (Updated 5 March 2013) Available at: www.healthyliving.gr [accessed 8 July 2014].

HealthyLiving.gr. (2013). Μεσογειακή αναιμία (θαλασσαιμία): Συμπτώματα, αιτίες και θεραπεία. [Online]. (Updated 11 March 2013). Available at: www.healthyliving.gr. [accessed 7 July 2014].

Runge, M.S. & Greganti, M.A. (2006). Αιματολογικές διαταραχές. Στο: Berkowitz, L.R. (2006). Παθολογία Ι. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 444-448.

Αγαπίου, Μ. & Γεωργιάδη, Ε. (2012). Μέθοδοι αποσιδήρωσης: Μία βιβλιογραφική ανασκόπηση. Το βήμα του Ασκληπιού, 11 (1), 7-15.

Αγκαστινιώτης Μ. & Ελευθερίου Α. (2011). Η πρόληψη της Θαλασσαιμίας-Ανασκόπηση διεθνούς εικόνας. Στο Μπερής, Φ., ed. Θαλασσαιμία: Νεότερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα. Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 313-318.

Αρχές Αντιμετώπισης Θαλασσαιμίας.

Βενέτη-Μπεζεβέγκη, Χρ. (2011). Επιπλοκές μετάγγισης.

Βρέττου, Χ., Traeger-Συνοδινού, J., Καναβάκης, Ε. (2011). Σύγχρονη Προσέγγιση στον Προγεννητικό έλεγχο. Στο Μπερής, Φ., ed. Θαλασσαιμία: Νεότερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα. Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 319-327.

Γεωργομανώλη, Μ., Δρακοπούλου, Ε., Παπανικολάου, Ε., Ανάγνου Ν.Π. (2011). Γονιδιακή Θεραπεία: Τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη β-θαλασσαιμία. Στο Μπερής, Φ., ed. Θαλασσαιμία: Νεότερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα. Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 341-358.

Γκιρτοβίτης, Φ. (2012). Αντιδράσεις μετά μετάγγιση. Άμεσες και απώτερες. Σεμινάριο Αιμοδοσίας, 20-22 Σεπτεμβρίου 2012 Θεσσαλονίκη.

Γούλα, Α. και συν. Ενδοκρινολογικές επιπλοκές στη θαλασσαιμία.

Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας. (2013). Μαθαίνω για την α-θαλασσαιμία. Κύπρος, Γραφείο τύπου και Πληροφοριών.

Δώριζα, Ζ. (2005). Επαναλαμβανόμενο ενιαίο πρόγραμμα μαθημάτων ιατρικής βιοπαθολογίας.

Ιατρόnet. (2014). Αναιμία: Συνοπτική ενημέρωση [Online]. (Updated 17 Dec 2007). Available at: www.iatronet.gr [accessed 9 July 2014].

Ιωαννίδου, Ε. & Παπαγιαννάκη. (2001). Εσωτερική παθολογία. Δεύτερη έκδοση. Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

Καράγιωργα-Λαγανά, Μ. & Βερδούκος, Β. (2011). Αποσιδήρωση στη μείζονα μεσογειακή αναιμία. Στο: Μπερής, Φ., ed. Θαλασσαιμία: Νεώτερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα, Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 297-303.

Καρρά, Α. (2011). Διερεύνηση ικανοποίησης των ατόμων με μεσογειακή αναιμία από τις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας των νοσοκομείων της περιφέρειας Ηπείρου και των νομών Κέρκυρας και Λευκάδας.

Καττάμης, Χ. (2011). Διαχρονική Εξέλιξη και Αποτελεσματικότητα του Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας της Μεσογειακής Αναιμίας στην Ελλάδα. Στο Μπερής Φ., ed. Θαλασσαιμία: Νεότερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα. Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 330-340.

Κλωνιζάκης, Ι. (2001). Εσωτερική παθολογία. Δεύτερη έκδοση. Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

Κουτελέκος Ι. (2013), Μεσογειακή Αναιμία. Περιεγχειρητική Νοσηλευτική, 2 (3), 101-112.

Κωστούλια, Μ. (2012). Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σε ασθενείς που πάσχουν από ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

Λαδής, Β. & Γραφάκης, Σ. (2011). Θεραπευτική αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας. Μεταγγίσεις-Σπληνεκτομή- Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων. Στο: Μπερής, Φ., ed. Θαλασσαιμία: Νεώτερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα, Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 304-312.

Λουκόπουλος Δ. (2011). Παθοφυσιολογία μεσογειακής αναιμίας. Στο Μπερής, Φ., ed. Θαλασσαιμία: Νεότερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα. Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 235-243.

Μάλλιου, Σ. (2013). Ηλεκτροφόριση της αιμοσφαιρίνης [Online]. (Updated 30 Sep 2013). Available at: www.emedi.gr [accessed 28 July 2014].

Όλα για την Υγεία. (2011). Ετερόζυγο άτομο β-μεσογειακής αναιμίας. [Online]. (Updated 4 Nov 2011). Available at: olagiatinygeia.BlogSpot.gr [accessed 19 Sep 2014].

Παπαδάκης, Ε. (2010). Προσέγγιση των αιμοκαθαιρούμενων νεφροπαθών και των πασχόντων με β-μεσογειακή αναιμία σε ένα γενικό νοσοκομείο της Κρήτης και διερεύνηση της ποιότητας ζωής τους.

Περιφάνης, Β. (2013). Νέοι ορίζοντες στην θαλασσαιμία.

Ταμπακούδης, Γ.Π., Ασημακόπουλος, Ε.Α., Αθανασιάδης, Α.Π., Μπόντης, Ι.Ν. (2007). Β-Μεσογειακή αναιμία και εμμηνόπαυση. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 19 (3), 288-299.

Τμήμα Παθολογίας, Γ' Παθολογία. (2005). Αναιμικά Σύνδρομα. Available at: <http://intermed.med.uoc.gr> [accessed στις 4 Sep 2014].

Τουρκαντώνη, Ν. (2007). Αποσιδήρωση παιδιών και εφήβων με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία με νέο θεραπευτικό σχήμα. Έλεγχος επίδρασης στο νευρικό και ανοσιακό σύστημα.

Υγείαonline. (2014). Αναιμία: Αίτια και διάγνωση [Online]. (Updated 11 June 2009). Available at: www.ygeiaonline.gr [accessed 9 July 2014].

Φαρμάκη, Κ. (2011). Ενδοκρινολογικές επιπλοκές στη μεσογειακή αναιμία. Στο: Μπερής, Φ., ed. *Θαλασσαιμία: Νεώτερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα*, Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρία, 272-281.

Φαρμάκης, Δ., Τσιρώνη, Μ., Αίσωπος, Α. (2011). Οι καρδιολογικές επιπλοκές στις αιμοσφαιρινοπάθειες: Παθοφυσιολογία και κλινική έκφραση. Στο: Μπερής, Φ., ed. *Θαλασσαιμία: Νεώτερα μοριακά, κλινικά και θεραπευτικά δεδομένα*, Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρία, 289-296.

Χαραλαμπίδου, Σ. & Βρανίτσα. (2001). *Εσωτερική παθολογία. Δεύτερη έκδοση*. Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

Χειρίδης, Π. (2011). Ηλεκτροφόριση αιμοσφαιρίνης [Online]. (Updated 24 Feb 2014). Available at: www.obgyn.gr [accessed 28 July 2014].

Ξένη

Amin, S.K. (2011). Prevention of Thalassemia by Genetic Counselling, 2 (2), 26-28.

Aydinok, Y. et al. (2005). "Psychosocial implications of Thalassemia Major". *Paediatrics International*, 47 (1), 84-89.

Bankhead, C. Et al. (2001) "New developments in genetics - Knowledge, attitudes and information needs of practice nurses". *Family practice*, 18 (5), 475-486.

Braunstein, J. & Butler, C. Hepatitis and Liver Issues in Thalassemia. In: *Lining with Thalassemia, Issues in Thalassemia care*. The Cooley's anemia Foundation, New York.

Butler, C. Cardiac Issues in Thalassemia. In: Lining with Thalassemia, Issues in Thalassemia care. The Cooley's anemia Foundation, New York.

Cohen. A. et al. (2010). Θεραπευτικός οδηγός για την κλινική αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας. 2^η αναθεωρημένη έκδοση, Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας.

Koutelekos, J. & Haliasos, N. (2013). "Depression and Thalassemia in children, adolescents and adults". Health Science Journal, 7 (3), 239-246.

Martin, M. & Butler, C. Thalassemia and the Spleen. In: Lining with Thalassemia, Issues in Thalassemia care. The Cooley's anemia Foundation, New York.

Mednick, L. Et al. (2010) "Symptoms of depression and anxiety in patients with thalassemia: Prevalence and correlates in the thalassemia longitudinal cohort". American Journal of Haematology, 85 (10), 802-805.

Rifaya, M.I., Rajapaksa, S.K., Prematilaka, G.L.D.C., Hettiarachchi, N. (2011). "Socio-demographic and psychological aspects of children with thalassemia". SriLanka Journal of Child Health, 40, (1), 16-17.

Ross, H. Cardiovascular Assessment, Complications, Prevention and Management. Thalassemia Foundation of Canada.

Skordis, N. (2006). Endocrine Complications in Thalassemia Major.

Terpos, E. & Voskaridou, E. Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. Annals of the New York Academy of sciences, Cooley's Anemia: Ninth Symposium, 237-243.

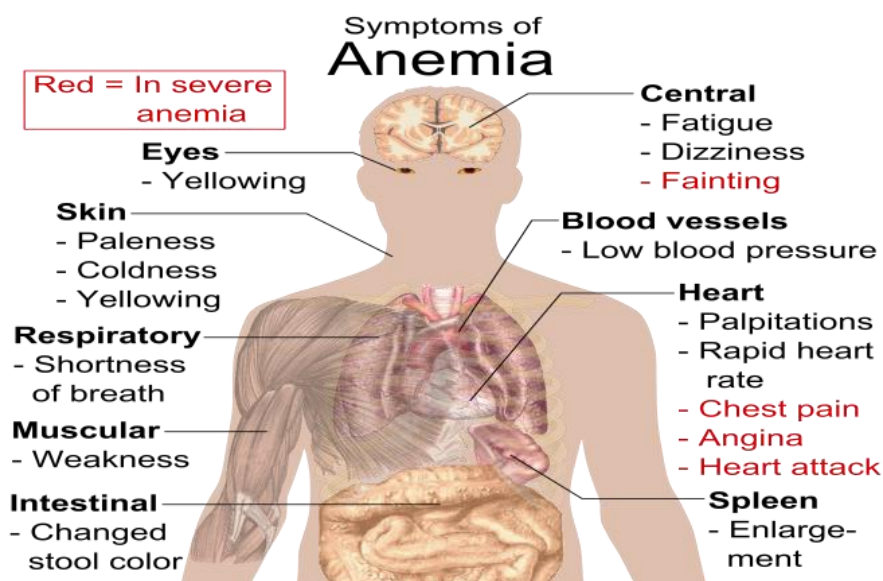
Tomatir, A.G., Sorkun, H.Ç., Demirhan, H., Akdag, B. (2006). "Nurses' professed knowledge of genetics and genetic counselling". Tohoku Journal of Experimental Medicine, 210 (4), 321-332.

Verhovsek, M. Evaluation of Iron Overload.

Walker, J.M. (2012). The Heart and Thalassemia, an update for UKTS 2012.

Wu, J. Bone Marrow Transplantation for Thalassemia.

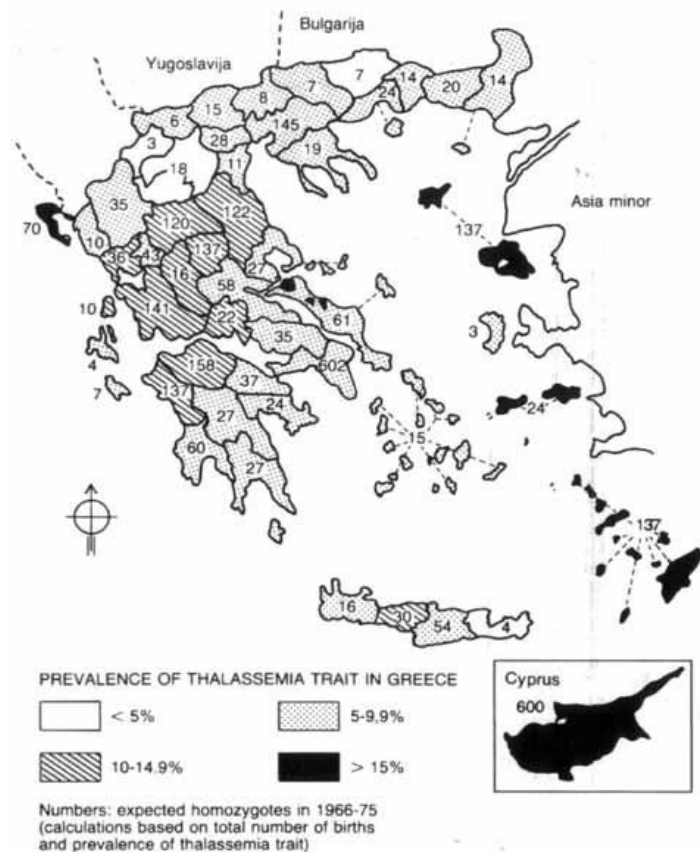
Παράρτημα



Εικόνα 1.1. Συμπτώματα της αναιμίας

Πίνακας 2.1. Παγκόσμια επιδημιολογία μεσογειακής αναιμίας

Περιοχή της ΠΟΥ	Συχνότητα φορέων	Ετήσιες γεννήσεις θαλασσαιμικών ασθενών
Ευρώπη	0.1%- 15%	1636
Ανατολική Μεσόγειος	1.5%-6%	8128
Νότιος Ασία	2.2%-16% (+ μέχρι 30% HbE)	41366
Ασία/Ωκεανία	0.4%-6.8% (+μέχρι 30% HbE)	5945
Αμερική	0.4%-1.3%	614
Αφρική (μόνο Αλγερία)	3%	12
Σύνολο		57812



Εικόνα 2.1. Επιδημιολογία ετερόζυγης β-ΜΑ στην Ελλάδα (Οι αριθμοί δηλώνουν τις αναμενόμενες γεννήσεις ομοζυγών στη δεκαετία 1964-75 με βάση τον αριθμό γεννήσεων και τη συχνότητα των ετεροζυγών στον πληθυσμό κάθε περιοχής) Kattamis C, 1980; Καττάμης Χ. 2004.

Πίνακας 4.1. Εργαστηριακά ευρήματα ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	↓ (RDW: κ.φ.)
	Διαφόρου βαθμού υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη και πολυχρωματοφιλία
Επίπεδα Hb	Συνήθως φυσιολογικά Hb>10 gr/dl
RBC	↑
Μυελός	Ήπια ερυθροβλαστική αντίδραση
Ηλεκτροφόριση Hb	HbA ₂ ↑ (3.5%-6,5%) HbF κ.φ./↑ (εάν υπάρχει β/β ⁰ 7%)
ΩΑΕ	↑↑
Λόγος α/β αλυσίδων	↑

Πίνακας 4.2. Εργαστηριακά ευρήματα ενδιάμεσης β-μεσογειακής αναιμίας

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	↓
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ευρήματα ετερόζυγης β.ΜΑ σε εντονότερο βαθμό με συχνή εμφάνιση και εμπύρηνων ερυθρών
Επίπεδα Hb	7-10 gr/dl
Μυελός	Έντονη ερυθροβλαστική αντίδραση
Ηλεκτροφόριση Hb	Τα ευρήματα εξαρτώνται από το είδος της γενετικής διαταραχής HbF: 30-50% (συχνά=90%) HbA ₂ >4%
Λόγος α/β αλυσίδων	↑

Πίνακας 4.3. Εργαστηριακά ευρήματα ομόζυγου β-μεσογειακής αναιμίας

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	↓↓ (RDW↑)
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ευρήματα ετερόζυγης β.ΜΑ σε εντονότατο βαθμό με ταυτόχρονη παρουσία δακρυοκυττάρων, σχιστοκυττάρων και εμπύρηνων ερυθρών
Επίπεδα Hb	Hb 2-7 gr/dl εφόσον δεν γίνουν μεταγγίσεις
WBC,PLT	↑ (εκτός εάν υπάρχει υπερσπληνισμός)
Μυελός	Εντονότατη ερυθροβλαστική αντίδραση με έκδηλη δυσερυθροποίηση και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης μέσα και έξω από τις ερυθροβλάστες
Ηλεκτροφόριση Hb	β ⁰ /β ⁰ HbF 100% β ⁰ /β ⁺ ή β ⁺ /β ⁺ HbF 70-80% HbA ₂ ↑/ κ.φ./↓
ΩΑΕ	↑
Λόγος α/β αλυσίδων	↑

Πίνακας 4.4. Εργαστηριακά ευρήματα Δβ. μεσογειακής αναιμίας

	Ετερόζυγη	Ομόζυγη
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	Κ.φ./↓	↓
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ευρήματα ετερόζυγης β.ΜΑ	Ευρήματα ετερόζυγης β.ΜΑ εντονότερου βαθμού
Ηλεκτροφόριση Hb	HbF 5-20% (Δ.δ. από ετερόζυγη β.ΜΑ) HbA ₂ ↓	HbF 100%
ΩΑΕ	↑	↑
Λόγος α/β αλυσίδων	↑	↑

Πίνακας 4.5. Εργαστηριακά ευρήματα Hb Lepore

	Ετερόζυγη	Ομόζυγη
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	↓	↓
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Διαταραχές ετερόζυγης β.ΜΑ	Διαταραχές ετερόζυγης β.ΜΑ
Ηλεκτροφόριση Hb	Hb Lepore: 10-15% HbF: 1,5-18% HbA ₂ ↓	Hb Lepore: 20% HbF: 80% HbA, HbA ₂ : 0%
ΩΑΕ	↑	↑
Λόγος α/β αλυσίδων	↑	↑
Διπλοί ετεροζυγωτές	Hb Lepore / HbS Hb Lepore / β.ΜΑ	Hb Lepore / HbS Hb Lepore / β.ΜΑ

Πίνακας 4.6. Εργαστηριακά ευρήματα α-μεσογειακής αναιμίας

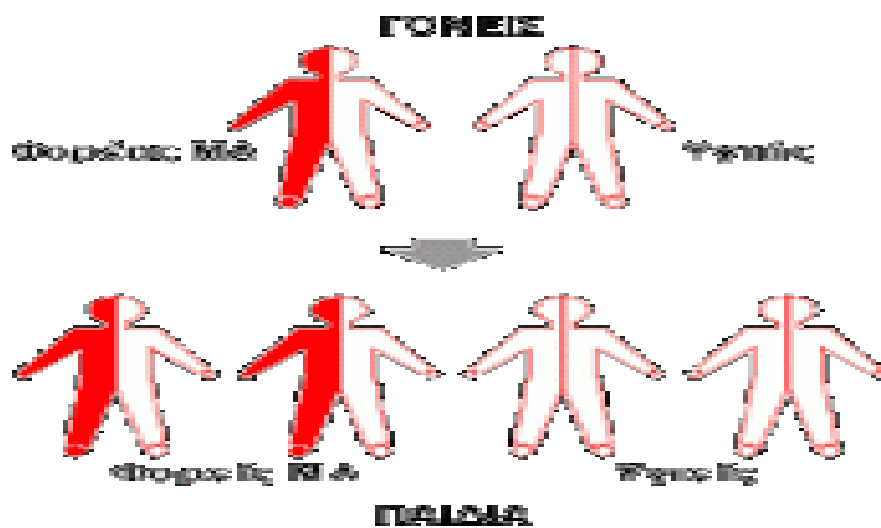
	α-θαλασσαιμία-2 (σιωπηλός φορέας)	A-θαλασσαιμία-1 (ελάσσων)	Αιμοσφαιρινοπάθεια H (ενδιάμεση)
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες	κ.φ./↓	↓	↓
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	κ.φ.	Μικροκυττάρωση, υποχρωμία	Ανισοποικilocυττάρωση, υποχρωμία, μικροκυττάρωση, στοχοκύτταρα και σχιστοκύτταρα
Ευρήματα από τη γενική αίματος	Σπανιότατα αναιμία	Ήπια αναιμία ↑RBC	Αναιμία (Hb 7-10 gr/dl) ΔΕΚ↑
Ερυθροκυτταρικά έγκλειστα (β ₄)	Όχι	Συχνά	Πάντα
Ηλεκτροφόριση Hb	κ.φ.	κ.φ.	HbH: 2-40% (συνήθως 8-15%) HbA ₂ :↓ (σπανιότατα Hb Bart's: 5%)
Λόγος α/β αλυσίδων	Κ.φ./↓	↓	↓

Πίνακας 4.7. Διαφορική διάγνωση ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας από σιδηροπενική αναιμία

	Ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία	Σιδηροπενική αναιμία
RBC	↑	Κ.φ./↓
MCV	↓ (< 75fl)	↓ (> 75fl)
MCH	↓ (< 27pg)	↓ (> 27pg)
RDW	Κ.φ./↑	↑
Ανισοκυττάρωση	Συνήθως όχι	Συνήθως ναι
Στοχοκύτταρα	Συχνά	Σπάνια
Ελειπτοκύτταρα	Σπάνια	Συχνά
Βασεόφιλη στίξη	Συχνά	Σπάνια
Ανισοχρωμία	Σπάνια	Συχνά

Πίνακας 4.8. Διαφορική διάγνωση ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας από μικροκυτταρικές αναιμίες

	Hb	MCV	RDW	Φερριτίνη	Σίδηρος	Ηλεκτροφόρηση Hb	Fe μυελού οστών
Σιδηροπενική	↓	↓	↑	↓	↓	Κ.φ.	↓
B.M.A ετεροζυγωτής	↓	↓	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	A ₂ ↑ F κ.φ./↑	κ.φ.
B.M.A. ομοζυγωτής	↓	↓	κ.φ.	↑	↑	F ↑ (70-100%)	↑
Αιμοσφαιρινοπάθεια Η	↓	↓	↑	κ.φ./↑	κ.φ./↑	Αιμοσφαιρίνη Η	↑
Αναιμία χρ. νόσου	↓	Κ.φ./↓	κ.φ.	κ.φ./↑	↓	κ.φ.	κ.φ./↑
Σιδηροβλαστική	↓	κ.φ.	↑	κ.φ./↑	κ.φ./↑	κ.φ.	↑



Εικόνα 6.1. Η κληρονομικότητα της μεσογειακής αναιμίας