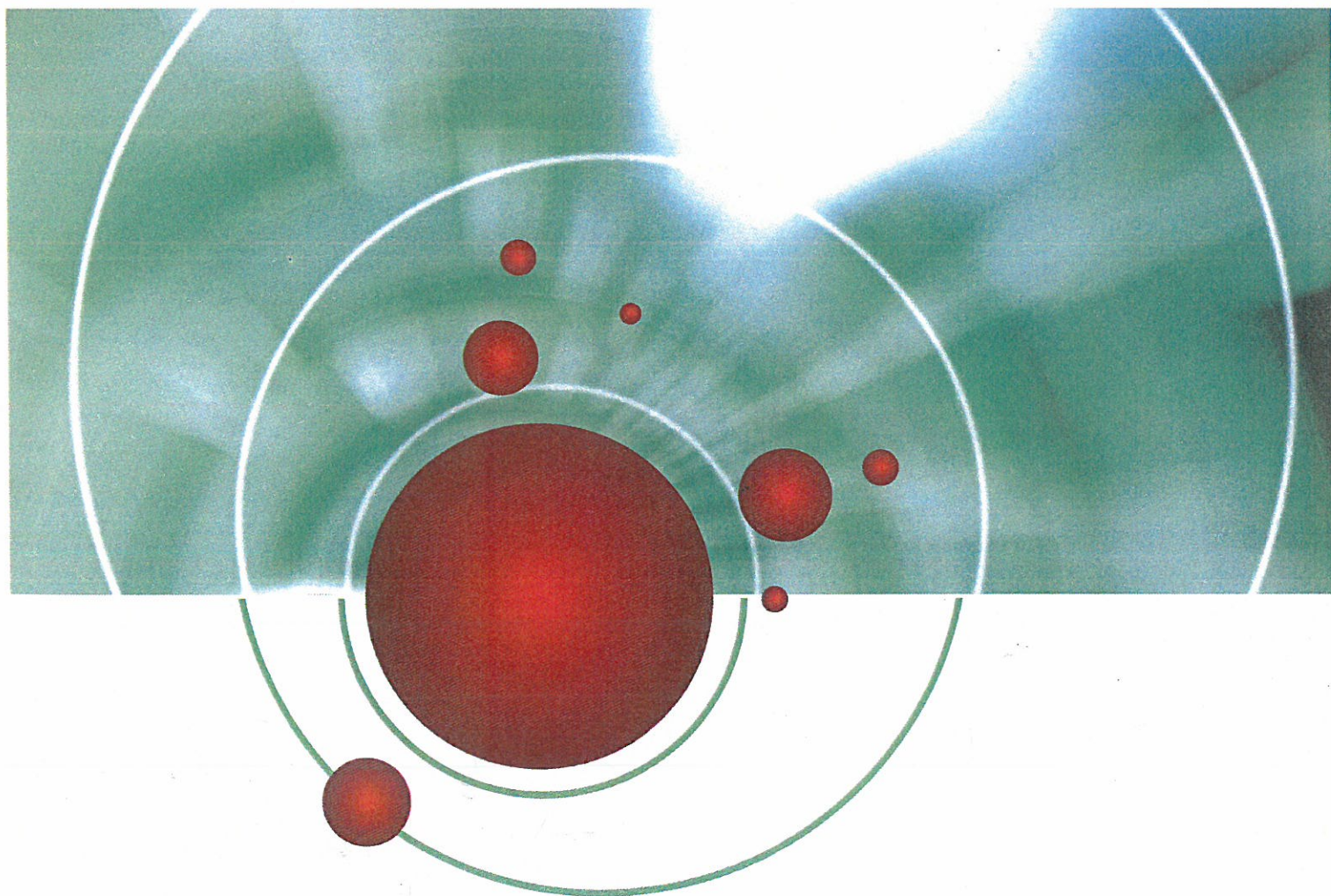


1ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

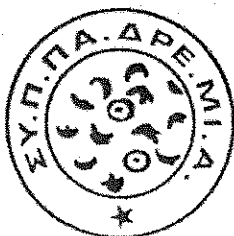
ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ



28 - 30 Σεπτεμβρίου 2007
ΠΟΛΕΜΙΚΟ ΜΟΥΣΕΙΟ - ΑΘΗΝΑ

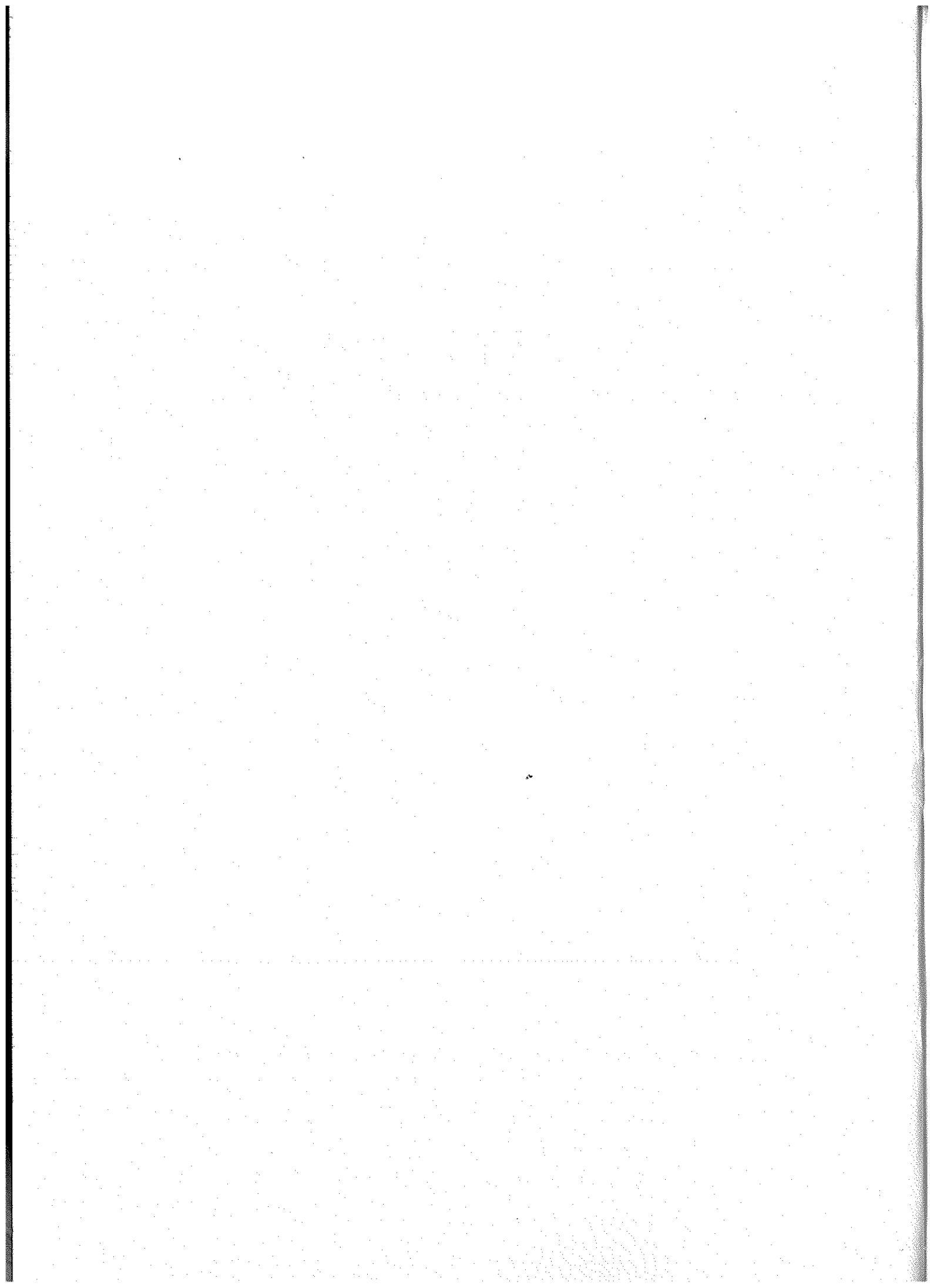
1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

**28-30 Σεπτεμβρίου 2007
Πολεμικό Μουσείο
Αθήνα**



**ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ**

Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Λευκωσίας 9, πλ. Αμερικής, Τ.Κ. 112 52, Πατήσια, Αθήνα
Τηλ: 210-8660101 - Fax: 210-8660102 - Website: <http://www.syppadremia.gr> - Email: info@syppadremia.gr



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

● ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 28 Σεπτεμβρίου 2007

17.00-18.00	ΕΓΓΡΑΦΕΣ
18.00-20.00	1η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ Συντονιστές Ι. Ρόμπος – Μ. Αθανασίου
18.00-18.15	Εργαστηριακή διάγνωση της δρεπανοκυταρικής νόσου - Α. Σταμουλακάτου
18.15-18.35	Προεμφυτευτική διάγνωση - Χ. Βρεττού
18.35-18.50	Σχέση φαινοτύπου – γονοτύπου στην δρεπανοκυταρική νόσο - Β. Καλότση
18.50-19.00	Οξειδωτικό stress - Χ. Λαζαροπούλου
19.00-19.30	Παθοφυσιολογία της αγγειοαπόφραξης στην ΔΝ - Δ. Παντελίδου
19.30-19.45	Συζήτηση
20.00-20.30	ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ – ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ
20.30-21.00	ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΕΣ ΟΜΙΛΙΕΣ Δημιουργία Μονάδων Επαγρύπνησης - Ι. Ρόμπος Εφαρμογές νέων τεχνολογιών για ανθρώπους με ιδιαιτερότητες - Φ. Κωνσταντίνου
21.00	ΔΕΞΙΩΣΗ ΥΠΟΔΟΧΗΣ

● ΣΑΒΒΑΤΟ, 29 Σεπτεμβρίου 2007

09.00-11.00	2η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ Συντονιστής Ι. Μελέτης
09.00-09.20	Δρεπανοκυταρική νόσος στα παιδιά - Ι. Τσάτρα
09.20-09.40	Κλινική εικόνα της ΔΝ - Ε. Πλατά
09.40-10.00	Οξύ θωρακικό σύνδρομο - Ι. Αδαμόπουλος
10.00-10.20	Καρδιοπνευμονικές επιπλοκές - Α. Αίσωπος
10.20-10.40	Πνευμονική υπέρταση στη ΔΝ - Α. Αίσωπος
10.40-11.00	Συζήτηση
11.00-11.30	Διάλειμμα – Προσφορά Καφέ
11.30-14.00	3η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ Συντονιστής Ν. Αναγνωστόπουλος
11.30-11.50	Το ανοσοποιητικό σύστημα στην ΔΝ - Α. Ανδρεόπουλος
11.50-12.10	Λοιμώξεις και η αντιμετώπιση τους στην ΔΝ - Ξ. Γιακουμή
12.10-12.30	Εμβόλια στην ΔΝ - Π. Διαμαντόπουλος
12.30-13.00	Διαταραχές ήπατος, χοληδόχου κύστεως, χοληφόρων στη ΔΝ - Μ. Σκινά
13.00-13.30	Νεφρική ανεπάρκεια στη ΔΝ - Σ. Μαρινάκη
13.30-13.45	Διαταραχές από τον οφθαλμό στην ΔΝ - Μ. Μίχα

1ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

13.45-14.00	Συζήτηση
14.00-15.00	Διάλειμμα - Ελαφρύ γεύμα
15.00-16.30	4η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ Συντονιστής Μ. Καράγιωργα
15.00-15.20	Επώδυνα επεισόδια, Πρόληψη των επωδύνων επεισοδίων - Σ. Λαφωιάτης
15.20-15.40	Θεραπευτική αντιμετώπιση του πόνου στην δρεπανοκυτταρική επώδυνη κρίση Χ. Παλουμπά
15.40-16.00	Ενδείξεις μετάγγισης στην ΔΝ - Θ. Αδρακτάς
16.00-16.20	Δρεπανοκυτταρική νόσος και αποσιδήρωση - Ι. Ρόμπος
16.20-16.30	Συζήτηση
16.30-17.00	Διάλειμμα - Προσφορά Καφέ
17.00-19.00	5η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ Συντονιστής Κ. Μπουραντάς
17.00-17.15	Αγγειακά εγκεφαλικά έμφρακτα στην ΔΝ - Κ. Κωνσταντόπουλος
17.15-17.30	Απεικονιστικός έλεγχος αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων στην ΔΝ - Σ. Λαχανής
17.30-17.50	Νευρολογικές διαταραχές και ψυχολογικές διαταραχές στην ΔΝ - Χ. Παπαγεωργίου
17.50-18.10	Ενδοκρινολογικές διαταραχές στην ΔΝ - Γ. Τόλης
18.10-18.30	Μυοσκελετικές εκδηλώσεις στην ΔΝ - Κ. Μπουραντάς
18.30-18.45	Η διατροφή στη ΔΝ - Μ. Οικονόμου
18.45-19.00	Συζήτηση

● ΚΥΡΙΑΚΗ, 30 Σεπτεμβρίου 2007

10.00-11.40	6η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ Συντονιστής Ι. Ρόμπος
10.00-10.20	Επικίνδυνες επιπλοκές της ΔΝ - Α. Κατάρης
10.20-10.40	Μεταμόσχευση αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων - Γ. Βεσαλός
10.40-11.00	Γονιδιακή θεραπεία στην ΔΝ - Γ. Βασιλόπουλος
11.00-11.20	Νέα δεδομένα στην εξέλιξη της δημιουργίας προσωπικού φορητού Ηλεκτρονικού Ιατρικού Φακέλου (ΗΙΦ) για ασθενείς με ΔΝ - Α. Νικητόπουλος
11.20-11.40	Συζήτηση
12.00	Συνεδρίαση συλλόγου



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Αθήνα, 8 Σεπτεμβρίου 2007
Αριθμός Πρωτοκόλλου: 1507.

Προς Κον Ι. Ρόμπο.
Αν. Καθηγητήν.
Υπεύθυνον της Εκδήλωσης: "1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής
Νόσου".

Αξιότιμε Κε Ρόμπο,

Ο Π.Ι.Σ μελετώντας το πρόγραμμα της εκδήλωσης "1ο Πανελλήνιο Συνέδριο
Δρεπανοκυτταρικής Νόσου.", το οποίο θα γίνει στην Αθήνα, από τις 28
έως τις 30 Σεπτεμβρίου 2007, το βρίσκει ενδιαφέρον και ωφέλιμο για τους
γιατρούς και τους άλλους φορείς της Δημόσιας Υγείας.

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS χορηγούνται 10 μόρια (credits)
Συνεχιζομένης Ιατρικής Εκπαίδευσης(CME-CPD).

Ο θεσμός της Σ.Ι.Ε.-CME-CPD βρίσκεται στην αρχή και τα κριτήρια της
EACCME-UEMS για την μοριοδότηση των εκδηλώσεων εφαρμόζονται κάπως
ελαστικά. Σας παρακαλούμε όμως να καταβάλετε κάθε δυνατή προσπάθεια
αξιολόγησης των εκπαιδευτών και των εκπαιδευόμενων στην εκδήλωσή σας
(ερωτηματολόγιο κ.τ.λ.) καθώς και την αποφυγή προώθησης εμπορικών
συμφερόντων δια μέσου της εκδήλωσής σας (Conflict of Interest).

Με ιδιαίτερη εκτίμηση
Για τον Π.Ι.Σ.

ΧΡΗΣΤΟΣ Α. ΠΙΣΙΩΤΗΣ
Υπεύθυνος Σ.Ι.Ε. - CME - CPD
Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου
Αντιπρόεδρος Π.Ι.Σ. EACCME - UEMS

Χ.Πισιώτης.

Υ.Γ.: Παρακαλείται η οργανωτική επιτροπή να αποστείλει στο γραφείο CME-
CPD του ΠΙΣ τα συμπληρωμένα ερωτηματολόγια αξιολόγησης των ομιλητών
και των θεμάτων της εκδήλωσης από τους συμμετέχοντες.

-Η χορήγηση από τη γραμματεία του Συνεδρίου πιστοποιητικού
μοριοδότησης θα γίνεται με τη σύγχρονη παραλαβή συμπληρωμένου του
δελτίου αξιολόγησης του Συνεδρίου από τους παρακολουθούντες.

-Είναι απαραίτητο να αποσταλεί έγκριση της εκδήλωσης από Ελληνική
Αιματολογική Εταιρεία.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ (Π.Ι.Σ.)

ΙΑΟΥΤΑΡΧΟΥ 3 & ΥΨΗΛΑΝΤΟΥ • 106 75 ΑΘΗΝΑ • ΤΗΛ.: 210 7258660, 210 7258661, 210 7258662. FAX: 210 7258663
PANHELLENIC MEDICAL ASSOCIATION • 3, PLOUTARCHOU & IPSILANDOU Str., 106 75 ATHENS • HELLAS
www.pis.gr • e-mails: ΚΕΝΤΡΙΚΟ: pisinfo@pis.gr • ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: pis@pis.gr • ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑΟ: pisref@pis.gr
ΛΟΓΙΣΤΗΡΙΟ: pislog@pis.gr • ΔΙΕΘΝΕΣ: pisinter@pis.gr, pisinter1@pis.gr



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΓΕΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
Δ/ΝΣΗ ΑΓΩΓΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΤΜΗΜΑ Β'

Αθήνα, 13/9/2007

Αριθ. Γεν. Πρωτ. ΔΥΤ5/116754

Ταχ. Δ/ση: Βερανζέρου 50
Ταχ. Κώδικας: 104 38 Αθήνα
Πληροφορίες: Π. Παπαδόπουλος
Τηλέφωνο: 210 5205494
Τηλεομοιότυπο: 210 5235645

ΠΡΟΣ: Το Σύλλογο Προστασίας
Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική και
Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία
Δ/ση : Λευκωσίας 9, Πλατεία Αμερικής
Τ.Κ. : 112 52 ΑΘΗΝΑ

ΘΕΜΑ: 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

ΣΧΕΤ.: α) Ν. υπ' αριθ. 2889 αρθ. 11 παρ. 18 (ΦΕΚ37/2-3-2001)
β) Το Π.Δ. 95/2000 (ΦΕΚ 76/Α) περί Οργανισμού του Υπουργείου
γ) Το από 28-8-07 έγγραφό σας καθώς και τα συνημμένα δικαιολογητικά.

Σας γνωρίζουμε ότι θέτουμε υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης το εν θέματι Συνέδριο, που θα πραγματοποιηθεί από τις 28 έως τις 30 Σεπτεμβρίου 2007 στο Πολεμικό Μουσείο στην Αθήνα.

Μετά το πέρας των εργασιών του Συνεδρίου συμπληρώστε και εντός δεκαπέντε (15) ημερών αποστέilate το συνημμένο δελτίο Νο3 στη Δ/ση Αγωγής Υγείας και Πληροφόρησης.

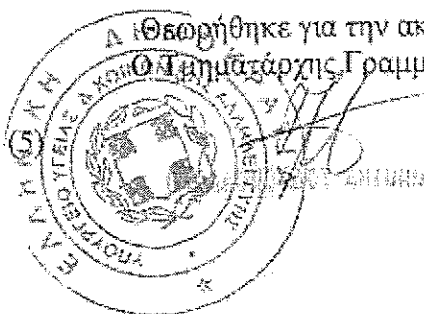
Συνημμένα:
Δελτίο Νο 3

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ

1. Γραφ. Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
2. Γραφ. κ.κ. Υφυπουργών
3. Γραφ. κ. Γεν. Γραμματέα
4. Γραφ. Γεν. Δ/τριας Υπηρεσιών Υγείας
5. Δ/ση Εκπαίδευσης και Έρευνας
6. Δ/ση Οργάνωσης και Πληροφορικής
7. Γραφ. Τύπου και Δημ. Σχέσεων
8. Δ/ση Αγωγής Υγείας και Πληροφόρησης (5)

Δ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ





Αθήνα, 30 Αυγούστου 2007

Προς
τον κ. Ιωάννη Ρόμπο
Πρόεδρο 1ου Πανελληνίου Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Αρ. Πρωτ. 961

Αγαπητέ κύριε Ρόμπο,

Ευχαρίστως η Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία θέτει υπό την Αιγίδα της το Συνέδριο, το οποίο διοργανώνετε.

Με εκτίμηση,

Για το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ο Πρόεδρος

Ο Γεν. Γραμματέας

Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος

Γεώργιος Πατεράκης

Πρόεδρος:
Αχ. Αναγνωστόπουλος

Αντιπρόεδρος:
Ιωάννης Δερβενούλας

Αντιπρόεδρος:
Δημήτριος Καρακάσης

Γενικός Γραμματέας:
Γεώργιος Πατεράκης

Ειδική Γραμματέας:
Ελισάβετ Γρυζή

Ταύλας:
Μαρία Παγώνη

Μέλη:
Παναγ. Καλογιαννίδης
Χάρης Μάτσουκα
Ιωάννης Μπαλατσάκης
Παναγιώτης Τσαφταρίδης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝ. ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός, Τηλ.: 210-65 07 200

Αθήνα : 22-6-2007

Αρ. Πρωτ.: 41475

ΠΡΟΣ : ΣΥΛΛΟΓΟ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
ΑΝΑΙΜΙΑ

ΙΓΓΛΕΣΗ 2, Ν. ΚΟΣΜΟΣ 117 43
ΥΠ ΟΥΙΝ : ΚΑΘΗΓΗΤΗ Ι. ΡΟΜΠΟΣ

ΘΕΜΑ: ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

Απαντώντας σε σχετική επιστολή σας, σας γνωρίζουμε ότι η διοργάνωση του 1^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου, που θα πραγματοποιηθεί στις 28,29,30 Σεπτεμβρίου του 2007, καλύπτει τις προϋποθέσεις του ΕΟΦ για έγκριση της ενίσχυσης του από φαρμακευτικές επιχειρήσεις υπό τον όρο 1) να τηρηθούν οι κείμενες διατάξεις της Υπουργικής απόφασης για την ιατρική ενημέρωση και 2) να μας αποσταλεί απολογισμός της αξιοποίησης των χορηγιών μετά το πέρας της εκδήλωσης.

Στην περίπτωση που γίνουν ανακοινώσεις για Κλινικές μελέτες, θα πρέπει να αναφέρεται και ο αριθμός έγκρισής τους από τον Ε.Ο.Φ. στα πρακτικά.

Με την ευκαιρία, σας παρακαλούμε να επικοινωνήσετε με το Τμήμα Ανεπιθύμητων ενεργειών του Ε.Ο.Φ. (τηλ.: 65.07.387, fax: 65.37.591) προκειμένου να προωθήσουμε από κοινού το μέσο επικοινωνίας και γνωστοποίησης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών, (ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ), μέσα από την εκδήλωσή σας.

ΕΣΩΤ. ΔΙΑΝΟΜΗ:

- Γραφείο Προέδρου
- Δ/ση Φαρμακευτικών
Μελετών & Έρευνας
(Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών)

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΘΕΩΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΔΗΜ. ΒΑΓΙΩΝΑΣ



ΕΛΕΝΗ ΑΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ

**1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
Δρεπανοκυτταρικής Νόσου**

**28-30 Σεπτεμβρίου 2007
Πολεμικό Μουσείο
Αθήνα**

Καταλογος Περιεχομένων
Με σειρά παρουσίασης στην διάρκεια του συνεδρίου

Τίτλος Εργασιών Ομιλητής	Σελίδα
Εργαστηριακή διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου Σταμουλακάτου Α.	5
Προεμφυτευτική διάγνωση Βρεττού Χ.	16
Σχέση φαινοτύπου –γονοτύπου στην δρεπανοκυτταρική νόσο Καλότυχου Β.	22
Οξειδωτικό stress Λαζαροπούλου Χ.	31
Παθοφυσιολογία της αγγειοαπόφραξης στην ΔΝ Παντελίδου Δ.	37
Δρεπανοκυτταρική νόσος στα παιδιά Τσάτρα Ι.	41
Κλινική εικόνη της ΔΝ Πλατά Ε.	49
Οξύ θωρακικό σύνδρομο Αδαμόπουλος Ι.	55
Καρδιοπνευμονικές επιπλοκές Πνευμονική υπέρταση στην ΔΝ Αίσωπος Α.	58
Το ανοσοποιητικό σύστημα στην ΔΝ Ανδρεόπουλος Α.	72
Λοιμώξεις και η αντιμετώπιση τους στην ΔΝ Γιακουμή Ξ.	76
Εμβόλια στην ΔΝ Διαμαντόπουλος Π.	84
Διαταραχές ήπατος, χοληδόχου κύστεως, χοληφόρων στην ΔΝ Σχινά Μ.	91
Νεφρική ανεπάρκεια στην ΔΝ Μαρινάκη Σ.	98

Καταλογος Περιεχομένων
Με σειρά παρουσίασης στην διάρκεια του συνεδρίου

Διαταραχές απο τον οφθαλμό στην ΔΝ Μίχα Μ.	103
Επώδυνα επεισόδια, Πρόληψη των επωδύνων επεισοδίων Λαφωινιάτης Σ.	109
Θεραπευτική αντιμετώπιση του πόνου στην δρεπανοκυτταρική επώδυνη κρίση Παλουμπή Χ.	112
Ενδείξεις μετάγγισης στην ΔΝ Αδρακτάς Θ.	117
Δρεπανοκυτταρική νόσος και αποσιδήρωση Ρόμπος Ι.	122
Αγγειακά εγκεφαλικά έμφρακτα στην ΔΝ Κωνσταντόπουλος Κ.	128
Απεικονιστικός έλεγχος αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων στην ΔΝ Λαχανής Σ.	132
Νευρολογικές διαταραχές και ψυχολογικές διαταραχές Παπαγεωργίου Χ.	135
Ενδοκρινολογικές διαταραχές στην ΔΝ Τόλης Γ.	139
Μυοσκελετικές εκδηλώσεις στην ΔΝ Μπουραντάς Κ.	140
Η διατροφή στην ΔΝ Οικονόμου Μ.	146
Επικίνδυνες επιπλοκές της ΔΝ Κατάρης Α.	159
Μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων Βεσσαλάς Γ.	154
Γονιδιακή θεραπεία στην ΔΝ Βασιλόπουλος Γ.	161
Νέα δεδομένα στην εξέλιξη της δημιουργίας προσωπικού φορητού Ηλεκτρονικού Ιατρικού Φακέλου (ΗΙΦ) για ασθενείς με ΔΝ Νικητόπουλος Δ.	166

Αγαπητοί συνάδελφοι, αγαπητοί φίλοι,

Σας καλωσορίζουμε στο 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου.

Ελπίζουμε ότι θα βρείτε το πρόγραμμα ελκυστικό, ενδιαφέρον και ότι ευχαρίστως θα κρατήσει το ενδιαφέρον σας. Θα κάνουμε ό,τι μπορούμε για να εκτιμήσετε την προσπάθεια αυτή.

Σκοπός του Συνεδρίου αυτού και της έκδοσης των εισηγήσεων είναι παρουσιασθεί το εύρος της κλινικής εικόνας της νόσου, αλλά και των επιπλοκών της. Επίσης, να συζητηθούν οι νεώτερες απόψεις όσον αφορά τους παράγοντες που διαμορφώνουν την κλινική εικόνα, πώς μπορούν να προληφθούν οι κρίσεις της νόσου, αλλά και πώς να αντιμετωπισθούν.

Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στην οργάνωση κέντρων επαγρύπνησης της νόσου, έτσι ώστε όλοι οι ασθενείς να έχουν καταγραφή των προβλημάτων τους καθώς και αναβάθμιση της ιατρικής και νοσηλευτικής τους φροντίδας.

Προσπάθειες γίνονται για να τελειοποιηθεί και να χρησιμοποιηθεί ο ηλεκτρονικός φάκελος με το προσωπικό αρχείο κάθε ασθενούς, έτσι ώστε να περιέχει τα πλήρη στοιχεία του ανά πάσα στιγμή.

Τέλος σε συνεργασία με το Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο και άλλους φορείς έχει ξεκινήσει η συζήτηση για μελέτες με σκοπό τη δημιουργία μεθόδων εφαρμογής νέων τεχνολογιών για την κατανόηση των αιτιών εκδήλωσης επώδυνων κρίσεων και την πρόληψή τους.

Θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας προς του ομιλητές, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν με μεγάλη προθυμία στην πρόσκλησή μας καθώς και για τις επιστημονικά άριστες εισηγήσεις τους.

Ι. Ρόμπος

Πρόεδρος Συνεδρίου

Δ. Μελέτη

Πρόεδρος Συλλόγου



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Dr. Σταμουλακάτου Αλεξάνδρα

Διευθύντρια Αιματολογικού εργαστηρίου
Νοσοκομείου Παιδων «Η Αγία Σοφία»

Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα

- Ο όρος Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα περιλαμβάνει τις παθολογικές καταστάσεις που οφείλονται στην παρουσία της HbS

Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα

περιλαμβάνουν

- την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία
- τις διπλές ετερόζυγες καταστάσεις
 - του συνδυασμού του γονιδίου της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας με γονίδια άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών
 - ή με διάφορους τύπους Μεσογειακής αναιμίας.

Γονότυποι δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων

- Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία HbS/HbS
- Διπλή ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία HbS/HbC
- Διπλή ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία HbS/HbD_{Punjab} HbS/HbO_{Arab}
- Συνδυασμός HbS και β-θαλασσαιμίας (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία) β^S/β⁰, β^S/β⁺, β^S/β⁺⁺, β^S/δβ^{thal}, β^S/Lepore, β^S/HPFH
- Συνδυασμός HbS και α-θαλασσαιμίας
- Συνδυασμός HbS και παραλλαγές α-αλύσεων

Μεθοδολογία

- Γενική αίματος, μορφολογία ερυθρών
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
 - σε οξείκη κυτταρίνη pH 8.5
 - σε κιτρικό άγαρ pH 6.0
- Ισοηλεκτρική εστίαση αιμοσφαιρινών (αγαρόζη pH 6-8)
- Χρωματογραφία υψηλής πίεσης ανταλλαγής κατιόντων (ce-HPLC)
- Δοκιμασία δρεπάνωσης (ποιοτική)

Ετερόζυγος δρεπανοκυτταρική αναιμία (β^S/β)

Hb	Φυσιολογικά επίπεδα
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	Φυσιολογικοί
Μορφολογία ερυθρών	Φυσιολογική
Ηλεκτροφόρηση Hb (οξεική κυτταρίνη pH 8.5)	Hbs A ₂ S(40-45%)A Νεογνική περίοδος F(90%)A(6%)S(4%)
Test Δρεπανώσεως	Θετικό

Ομόζυγος δρεπανοκυτταρική αναιμία (β^S/β^S)

Hb	6-10 g/dL
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	Επηρεασμένοι
Μορφολογία ερυθρών	Δρεπανοκύτταρα, πολυχρωματόφιλα, στοχοκύτταρα, Cigar shaped cells, βασ. στίξη, σωματίδια Howell-Jolly, σωματίδια Pappenheimer (ερυθροβλάστες)
ΔΕΚ	4-24%
Χολερυθρίνη	Έμμεση αυξημένη

Ομόζυγος δρεπανοκυτταρική αναιμία (β^S/β^S)

Ηλεκτροφόρηση Hb (οξείκη κυτταρίνη pH 8.5)	Hbs A ₂ S(70-90%) F(2-30%) <i>Νεογνική περίοδος</i> <i>F(90%)S(8-10%)</i>
Test Δρεπανώσεως	Θετικό
TKE↓, WBC↑, PLT↑, Απτοσφαιρίνες↓, EPO↓	
Μυελός	Υπερπλασία ερυθράς σειράς

Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (β^S/β^{thal})

Hb	7-12g/dL
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	Επηρασμένοι
Μορφολογία ερυθρών	Χαρακτηριστική
ΔΕΚ	10-30%
Χολερυθρίνη	Αυξημένη

Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία ($\beta^S/\beta^{\text{thal}}$)

Ηλεκτροφόρηση Hb (οξείκη κυτταρίνη pH 8.5)	HbS+ β^+ ^{thal} A(10-30%) S(55-75%) A ₂ (3-6%) F(5-30%) HbS+ β^0 ^{thal} A(0%) S(85-95%) A ₂ (3-6%) F(1-15%)
Test Δρεπανώσεως	ΘΕΤΙΚΟ

Παράγοντες που επηρεάζουν τις εργαστηριακές εξετάσεις

- *Δοκιμασία δρεπάνωσης.* Μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική σε μεταγγίσεις, σε χαμηλό ποσοστό HbS, σε υψηλό ποσοστό HbF
- *Ερυθροκυτταρικοί δείκτες.* Σε συνύπαρξη HbS και α-MA έχουμε ελάττωση των δεικτών MCV και MCH. Τότε θα αναζητήσουμε τα έγκλειστα HbH
- *Ηλεκτροφόρηση σε οξείκη κυτταρίνη pH 8.5.* Πλήρης απουσία HbA παρατηρείται στην β^S/β^S , β^S/β^0 , β^S/β^C , β^S/β^D , β^S/β^0 Arab, β^S/HPFH

Δυσκολίες στη διάγνωση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων

1. Σε φορείς παθολογικών αιμοσφαιρινών οι οποίες παρουσιάζουν ίδια ηλεκτροφορητική κινητικότητα με την HbS
2. Σε περιπτώσεις μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας με γονότυπο β^S/β^0 Ηλεκτροφορητικά δεν διαχωρίζεται από την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (β^S/β^S). Σ' αυτή την περίπτωση καταφεύγουμε σε μοριακές τεχνικές και σε έλεγχο των γονέων.

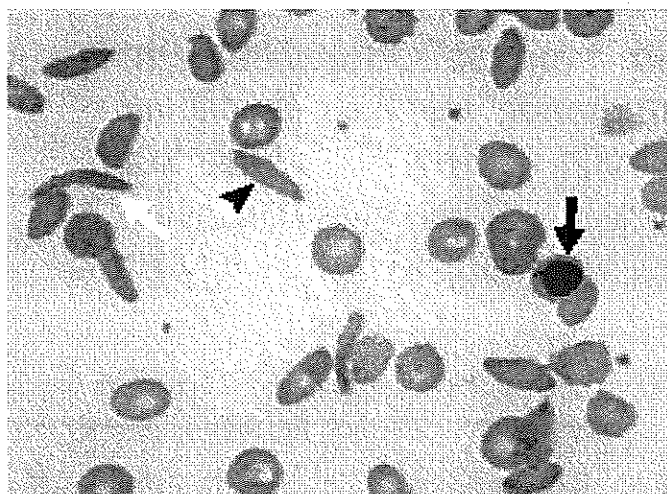
Δυσκολίες στη διάγνωση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων

3. Σε κακή εκτίμηση του test δρεπανώσεως σε περιπτώσεις παρουσίας υψηλών επιπέδων HbF. Σε συνύπαρξη HbS/HPFH καθώς και στον έλεγχο δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων στη νεογνική και στην πρώτη βρεφική ηλικία.

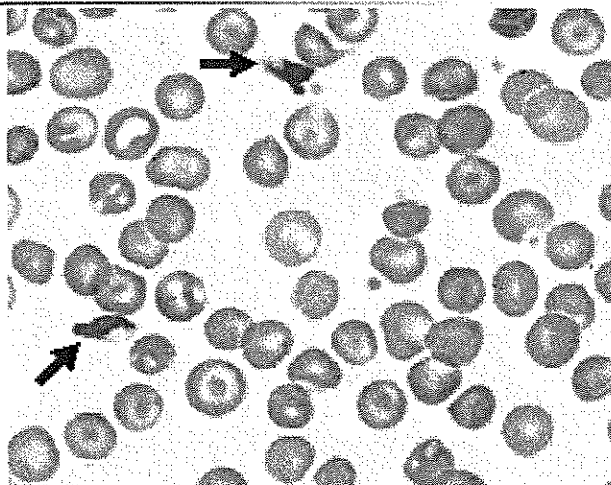
Συμπέρασμα

Η σωστή αξιολόγηση του αιματολογικού φαινοτύπου και των μοριακών τεχνικών, επιτρέπει σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις τη σωστή διάγνωση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων

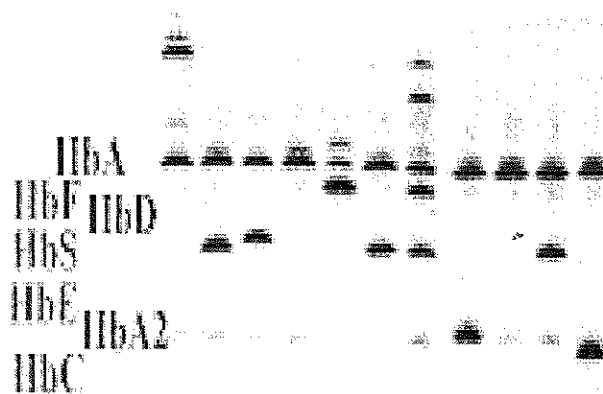
Ομόζυγος δρεπανοκυτταρική αναιμία



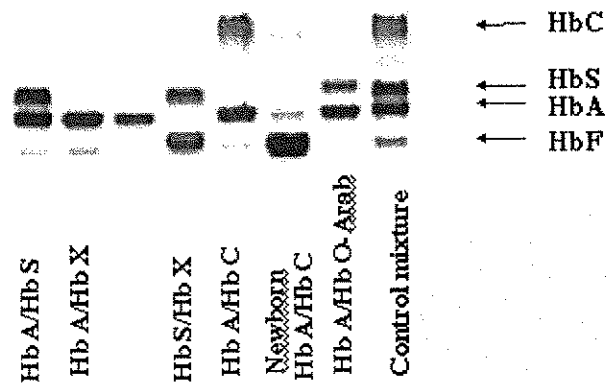
Διπλός ετεροζυγώτης HbS/HbC



Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης σε οξεική κυτταρίνη pH 8.5



Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης σε κιτρικό agar pH 6.0

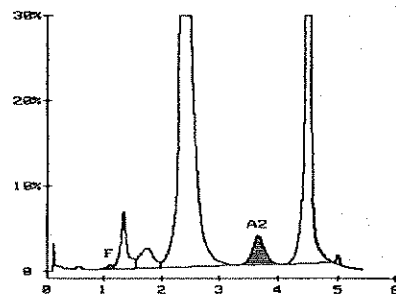


Χρωματογράφημα αιμοσφαιρινών σε ce- HPLC. Ετερόζυγος δρεπανοκυτταρική αναιμία (β^S/β)

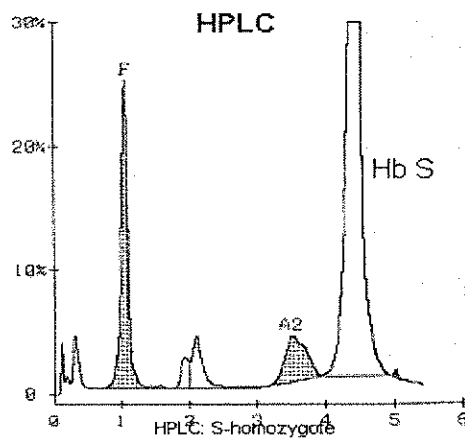
F	9.3	1.18	9538
P2	3.7	1.33	106286
P3	2.9	1.74	83082
Ao	57.4	2.35	1663792
A2	4.3	3.65	99173
S-WINDOW	31.4	4.50	918851

TOTAL AREA 2871834

F 9.3% A2 4.3%



Χρωματογράφημα αιμοσφαιρινών σε *ce*-
HPLC. Ομόζυγος δρεπανοκυτταρική
αναιμία (β^S/β^S)



ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Χριστίνα Βρεττού, Χημικός-Μοριακή Βιολόγος Ph.D

Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Νοσοκομείο Παιδών "Αγία Σοφία"

Η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (ΠΓΔ) προσφέρει τη δυνατότητα γενετικής διάγνωσης και μεταφοράς στη μήτρα μόνο των υγιών από τα έμβρυα που προέκυψαν από εξωσωματική γονιμοποίηση (in-vitro fertilization "IVF")¹. Η όλη διαδικασία είναι σήμερα εφικτή λόγω της εξέλιξης τριών διαφορετικών τομέων της βιοτεχνολογίας: την εξωσωματική γονιμοποίηση, την εμβρυολογία και τη γενετική διάγνωση.

Προϋποθέσεις για την εφαρμογή ΠΓΔ σε κάποιο ζευγάρι είναι να αντιμετωπίζει τον κίνδυνο μεταβίβασης γενετικού νοσήματος στο έμβρυο και παράλληλα: α) να είναι υποχρεωμένο να καταφύγει σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής λόγω υπογονιμότητας ή β) να έχει ιστορικό πολλαπλών διακοπών κύησης μετά από προγεννητική διάγνωση ή γ) να πάσχει η σύζυγος από χρόνια νοσήματα (π.χ. μεσογειακή αναιμία), και να υπάρχει κίνδυνος επιβάρυνσης της γενικής της κατάστασης από διακοπή μιας κύησης ή σπανιότερα δ) να προβάλλονται ηθικοί-θρησκευτικοί ενδοιασμοί για διακοπή μιας κύησης².

Σαν υλικό για τη γενετική διάγνωση μπορεί να χρησιμοποιηθούν: α) το πρώτο και δεύτερο πολικό σωματίο που προκύπτουν μετά την πρώτη και δεύτερη μειωτική διαίρεση του ωαρίου και αντιστοιχεί σε επιλογή υγιών ωαρίων, β) βλαστομερίδιο από έμβρυο που βρίσκεται στη φάση των 6 – 8 κυττάρων² και γ) κύτταρα από την εξωτερική κυτταρική μάζα βλαστοκύστης η οποία στη συνέχεια θα εξελιχθεί στις χοριακές λάχνες του εμβρύου και αντιστοιχεί σε πολύ πρόωμη λήψη τροφοβλάστης³.

Η μεθοδολογία που συνήθως εφαρμόζεται από τα περισσότερα κέντρα που προσφέρουν ΠΓΔ περιλαμβάνει α) απομόνωση-βιοψία, ενός (ή δύο) βλαστοκυττάρων από βλαστομερίδιο που βρίσκεται στο στάδιο των 6-8 κυττάρων, κατά τη διάρκεια του τρίτου εικοσιτετράωρου μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση, β) γενετική διάγνωση του νοσήματος στο κύτταρο αυτό, γ) μεταφορά για εμφύτευση μόνο των υγιών εμβρύων κατά το πέμπτο εικοσιτετράωρο μετά τη γονιμοποίηση. Το στάδιο της εξωσωματικής γονιμοποίησης καθώς και η εμβρυομεταφορά γίνονται σε κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ενώ για τη γενετική διάγνωση απαιτείται ο εξοπλισμός και η τεχνογνωσία ενός εργαστηρίου μοριακής γενετικής.

Η γενετική διάγνωση πρέπει να εξασφαλίσει αξιόπιστη διάγνωση από το DNA ενός και μόνο κυττάρου σε χρονικό διάστημα έως και ενός εικοσιτετράωρου, μέχρι την εμβρυομεταφορά, ώστε

να μην υπάρχουν επιπτώσεις στην ποιότητα και βιωσιμότητα του εμβρύου. Η ΠΓΔ εφαρμόζεται σήμερα τόσο για τη διάγνωση και αποφυγή χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Ανευπλοειδίες, Χρωμοσωμικές μεταθέσεις- ελλείμματα, αναστροφές) όσο και μονογονιδιακών νοσημάτων (φυλοσύνδετα, αυτοσωμικά υπολειπόμενα, αυτοσωμικά επικρατούντα, μιτοχονδριακά)².

Για χρωμοσωμικές ανωμαλίες εφαρμόζεται κυρίως για την αποφυγή χρωμοσωμικών ανωμαλιών που υπάρχουν στην οικογένεια και γίνεται με έλεγχο των χρωμοσωμάτων σε μεσοφασικούς πυρήνες μεμονωμένων κυττάρων με ανιχνευτές σημασμένους με φθορίζουσες ομάδες με τη μέθοδο Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)⁴.

Σήμερα ΠΓΔ έχει εφαρμοστεί για περισσότερα από 30 μονογονιδιακά νοσήματα στα οποία περιλαμβάνονται αυτοσωματικά υπολειπόμενα, αυτοσωματικά επικρατούντα και φυλοσύνδετα⁵. Όλα τα πρωτόκολλα ΠΓΔ μονογονιδιακών νοσημάτων βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR). Για τον σχεδιασμό ενός τέτοιου πρωτοκόλλου θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ο περιορισμένος αριθμός κυττάρων που είναι διαθέσιμα για τη γενετική διάγνωση, η αδυναμία εφαρμογής περισσότερων της μιας αντίδρασης PCR καθώς και οι ιδιαιτερότητες του ίδιου του νοσήματος όπως το μέγεθος του γονιδίου που ευθύνεται για το νόσημα, το πλήθος των μεταλλάξεων και η θέση τους στο γονίδιο.

Για να χρησιμοποιηθεί ένα πρωτόκολλο ΠΓΔ στην κλινική πράξη θα πρέπει να έχει εξασφαλιστεί ικανοποιητικός πολλαπλασιασμός της περιοχής ή των περιοχών του γονιδίου που εντοπίζονται οι μεταλλάξεις που ευθύνονται για το νόσημα και να έχει επιλεγεί και προτυποποιηθεί η μέθοδος ανίχνευσης των μεταλλάξεων ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία της γενετικής διάγνωσης.

Τα προβλήματα που προκύπτουν γενικά κατά τη γενετική διάγνωση σε DNA που προέρχεται από ένα και μόνο κύτταρο, με την εφαρμογή PCR, αφορούν αποτυχία πολλαπλασιασμού του DNA ή μη ισοδύναμο πολλαπλασιασμό του DNA από τα δύο αλληλόμορφα (Allelic drop-out, ADO) και επιμόλυνση από ξένο DNA⁶. Η ολοκληρωτική αποτυχία του πολλαπλασιασμού αν και ανεπιθύμητη είναι ακίνδυνη αφού δεν υπάρχει γενετική διάγνωση. Η ύπαρξη όμως του φαινομένου του ADO ή επιμόλυνσης όταν δεν γίνονται αντιληπτά είναι επικίνδυνα και μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη γενετική διάγνωση και κατά συνέπεια μεταφορά για εμφύτευση παθολογικών εμβρύων.

Σήμερα ο εργαστηριακός (μοριακός βιολόγος-γενετιστής), έχει στη διάθεσή του βελτιωμένα ένζυμα πολυμερισμού του DNA, κατά την PCR, που εξασφαλίζουν πολύ καλύτερες αποδόσεις καθώς και πολύ ευαίσθητες τεχνικές, κυρίως φθορισμομετρικές, με χρήση νέων τεχνολογιών) για την ανίχνευση των προϊόντων της PCR, σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία. Στις νέες τεχνολογίες περιλαμβάνονται PCR πραγματικού χρόνου (Real Time PCR) ή αυτοματοποιημένα συστήματα ανάλυσης της πρωτοταγούς δομής του DNA (sequencer).

Στο εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών έχουν σχεδιαστεί, προτυποποιηθεί και εφαρμόζονται πρωτόκολλα ΠΓΔ για τα δύο πιο συχνά μονογονιδιακά νοσήματα στην Ελλάδα την Κυστική Ινώδη Νόσο (KIN)⁷ (5% του πληθυσμού φορείς) και τα μεσογειακά σύνδρομα^{8,9} που στον ελληνικό πληθυσμό κυρίως αφορούν κυρίως την β μεσογειακή και την δρεπανοκυτταρική αναιμία) (7% του πληθυσμού φορείς β μεσογειακής αναιμίας και 1% φορείς δρεπανοκυτταρικής). Παράλληλα έχουν σχεδιαστεί και εφαρμόζονται πρωτόκολλα ΠΓΔ για φυλοσύνδετα και φυλοεξαρτώμενα νοσήματα όπως η μυϊκή δυστροφία Duchenne και η λιποειδής υπερπλασία των επινεφριδίων αντίστοιχα αλλά και για σπάνια νοσήματα όπως η γλυκογονίαση.

Το εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής διαθέτει δεκάχρονη πείρα στη ΠΓΔ μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Οι μεθοδολογίες που εφαρμόσαμε βασίζονται στον πολλαπλασιασμό με PCR του πρώτου μισού του β γονιδίου της αιμοσφαιρίνης όπου και εντοπίζονται οι περισσότερες μεταλλάξεις που ευθύνονται για τη μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία. Για την ανίχνευση των μεταλλάξεων χρησιμοποιείται εμφωλιαζόμενο PCR (nested PCR) όπου μέρος του προϊόντος της πρώτης PCR πολλαπλασιάζεται σε μία δεύτερη. Τα 4 πρώτα χρόνια ο εντοπισμός των μεταλλάξεων γίνονταν με τη μέθοδο DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis)⁸. Έχοντας σαν στόχο όμως να εξασφαλιστεί ταχύτερη και ασφαλέστερη γενετική διάγνωση σε γενετικό υλικό που προέρχεται από ένα και μόνο κύτταρο, στο διάστημα των 6 τελευταίων ετών σχεδιάσαμε και εφαρμόζουμε ένα νέο πρωτόκολλο σύμφωνα με το οποίο οι μεταλλάξεις εντοπίζονται με PCR πραγματικού χρόνου (LightCycler™ της Roche)⁹ ενώ γίνεται ταυτόχρονα πολλαπλασιασμός (multiplex PCR) και στη συνέχεια ανάλυση δύο πολυμορφικών μικροδορυφορικών αλληλουχιών, στο OpenGene System της Visible Genetics (αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης της πρωτοταγούς δομής του DNA), ώστε να ελέγχεται η πιθανότητα επιμόλυνσης από ξένο DNA σε κάθε μεμονωμένο κύτταρο και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σφαλμάτων λόγω επιμόλυνσης¹⁰.

Ο έλεγχος επιμόλυνσης με ανάλυση πολυμορφικών μικροδορυφορικών αλληλουχιών (microsatellites) βασίζεται στη θεωρία ότι η ύπαρξη οποιουδήποτε επιπλέον μεγέθους που δεν δικαιολογείται με βάση την κληρονομικότητα από τους γονείς είναι ενδεικτική της ύπαρξης επιμόλυνσης. Οι δυο αλληλουχίες που επελέγησαν (D13S314 και GABRB στο GABA_A στην περιοχή Angelman/Prader-Willy στο χρωμόσωμα 15) παρουσιάζουν μεγάλη πολυμορφικότητα στον Ελληνικό πληθυσμό (85%) ενώ η πιθανότητα δυο άτομα μη συγγενικά συνδεόμενα να έχουν και τα 4 αλληλόμορφα όμοια είναι μικρότερη του 0.1%¹⁰.

Στο διάστημα των 10 ετών έως και τον Δεκέμβριο του 2006 ενδιαφέρθηκαν και ενημερώθηκαν για τη μέθοδο της ΠΓΔ 200 ζευγάρια φορέων β μεσογειακής αναιμίας και 20 ζευγάρια στα οποία ο ένας τουλάχιστο ήταν φορέας δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Στο διάστημα αυτό ξεκίνησαν 280

κύκλοι ΠΓΔ από τους οποίους ολοκληρώθηκαν (έφτασαν στο στάδιο της εμβρυομεταφοράς) οι 200 κύκλοι και γεννήθηκαν 64 φυσιολογικά νεογνά ενώ 6 εγκυμοσύνες βρίσκονταν ακόμα σε εξέλιξη.

Η μέθοδος αυτή που εφαρμόζουμε σήμερα για ΠΓΔ β μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας⁹ είναι ταχύτατη εξασφαλίζοντας τη διάγνωση του 95% των μεταλλάξεων στο β γονίδιο αιμοσφαιρίνης που συναντώνται στον Ελληνικό πληθυσμό, εντός 6 έως 7 ωρών από την παραλαβή των κυττάρων βιοψίας και μπορεί να εφαρμοστεί και σε άλλους πληθυσμούς. Όπως και η μέθοδος DGGE έτσι και το LightCyclerTM επιτρέπει τον εντοπισμό και των φυσιολογικών αλληλομόρφων ενώ ελέγχει ταυτόχρονα τον κίνδυνο ελλιπούς πολλαπλασιασμού από το ένα αλληλόμορφο (ADO). Επί πλέον η μέθοδος είναι αξιόπιστη, σχετικά απλή και ελέγχει την πιθανότητα επιμόλυνσης σε κάνε ένα μεμονωμένο κύτταρο.

Ηθικά διλήμματα και προβληματισμοί αναδεικνύονται κατά την εφαρμογή ΠΓΔ όπως ^{11 12}: ΠΓΔ με σκοπό τη γέννηση συμβατού αδελφού δότη (HLA typing) για μεταμόσχευση σε προϋπάρχον παιδί στην οικογένεια που πάσχει από ανίατη ασθένεια, ΠΓΔ για ασθένειες όψιμης εμφάνισης (late-onset) όπως Huntington ή Alzheimer, ΠΓΔ για εντοπισμό μεταλλάξεων σε γονίδια που συσχετίζονται με κληρονομικούς καρκίνους όπως BRCA1, BRCA2, Li-Fraumeni, neurofibromatosis και τέλος ΠΓΔ για επιλογή φύλου χωρίς ιατρική ένδειξη-για κοινωνικούς λόγους (social sexing).

Η ΠΓΔ είναι μια πολύπλοκη και ιδιαίτερα ευαίσθητη διαδικασία η οποία πάντα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με προγεννητική διάγνωση¹³. Η επιτυχής έκβαση του εγχειρήματος εξαρτάται από την επιτυχή διεξαγωγή όλων των σταδίων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της γενετικής διάγνωσης που απαιτούν μεγάλη εξειδίκευση τόσο σε επιστημονική όσο και σε υλικοτεχνική υποδομή. Επί πλέον η ποιότητα των εμβρύων που θα προκύψουν όπως και το αποτέλεσμα της θεραπείας IVF δεν είναι προβλέψιμη αλλά εξαρτάται από τον τρόπο που θα ανταποκριθεί το κάθε περιστατικό (η επιτυχία της IVF δεν ξεπερνά το 25% των περιπτώσεων)¹⁴.

Η ΠΓΔ έχει αυτή τη στιγμή μια σεβαστή θέση στο χώρο της προληπτικής ιατρικής και ο στόχος της εφαρμογής της δεν είναι να αντικαταστήσει την προγεννητική διάγνωση αλλά, σε ειδικές περιπτώσεις, να τη συμπληρώσει. Η ΠΓΔ δίνει σήμερα ελπίδα σε ζευγάρια με βεβαρημένο ιστορικό κατά την αναπαραγωγική διαδικασία (υπογονιμότητα, πολλαπλές διακοπές κυήσεων μετά από προγεννητική διάγνωση ή συνύπαρξη σοβαρής ασθένειας της υποψήφιας μητέρας). Ηθικοί προβληματισμοί αναδεικνύονται κατά την κλινική εφαρμογή της μεθόδου που αφορούν το είδος της ΠΓΔ αλλά και το κοινό που πραγματικά την έχει ανάγκη. Μεγάλη σημασία θα πρέπει να δίνεται στην αποφυγή υπερβολών κατά τη χρήση μιας τόσο πολύπλοκης και ιδιαίτερα χρήσιμης ιατρικής πράξης.

Ευχαριστώ για τη συνεργασία τους την υποψήφια διδάκτορα κ. Δεστούνη Ασπασία, την επίκουρη καθηγήτρια γενετικής κ. J Traeger-Synodinos καθώς και τον Καθηγητή Παιδιατρικής-Γενετικής κ. Ε. Καναβάκη.

Βιβλιογραφία

- 1) Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM: Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990, 344:769-770.
- 2) Kanavakis E, Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice: *J Med Genet* 2002, 39:6-11.
- 3) Kokkali G, Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Jones GM, Cram DS, Stavrou D et al: Birth of a healthy infant following trophectoderm biopsy from blastocysts for PGD of beta-thalassemia major. *Hum Reprod* 2005, 20:1855-9.
- 4) Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation genetic diagnosis: an overview. *J Histochem Cytochem* 2005, 53:255-60.
- 5) Harper JC, Boelaert K, Geraedts J, Harton G, Kearns WG, Moutou C et al: ESHRE PGD consortium data collection V: cycles from January to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003. *Hum Reprod* 2006, 21:3-21.
- 6) Findlay I, Ray P, Quirke P, Rutherford A, Lilford R: Allelic drop-out and preferential amplification in single cells and human blastomeres: implications for preimplantation diagnosis of sex and cystic fibrosis. *Hum Reprod* 1995, 10:1609-1618.
- 7) Vrettou C, Tzetis M, Traeger-Synodinos J, Palmer G, Kanavakis E: Multiplex sequence variation detection throughout the CFTR gene appropriate for preimplantation genetic diagnosis in populations with heterogeneity of cystic fibrosis mutations. *Mol Hum Reprod* 2002, 8:880-886.
- 8) Vrettou C, Palmer G, Kanavakis E, Tzetis M, Antoniadis T, Mastrominas et al: A widely applicable strategy for single cell genotyping of β -thalassemia mutations using DGGE analysis: application to preimplantation genetic diagnosis. *Prenatal Diagnosis* 1999, 19:1209-1216.
- 9) Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetis M, Malamis G, Kanavakis E: Rapid screening of multiple β -globin gene mutations by real time PCR (LightCycler™): application to carrier screening and prenatal diagnosis for thalassemia syndromes. *Clinical Chemistry* 2003, 49:769-776.
- 10) Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetis M, Palmer G, Sofocleous C, Kanavakis E: Real-time PCR for single-cell genotyping in sickle cell and thalassemia syndromes as a rapid, accurate, reliable, and widely applicable protocol for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Mutat* 2004, 23:513-21.

- 11) Pembrey ME: In the light of preimplantation genetic diagnosis: some ethical issues in medical genetics revisited. *Eur J Hum Genet* 1998, 6:4-11.
- 12) King DS: Preimplantation and the "new" genetics. *J Med Ethics* 1999, 25:176-182.
- 13) ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: data collection III. *Hum Reprod* 2001, 17:233-246.
- 14) EIM & ESHRE Results: *Hum Reprod* 2001, 16:384-391.

ΣΧΕΣΕΙΣ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Βασιλική Καλότυχου

Α' Παθολογική Κλινική του ΕΚΠΑ

Η Δρεπανοκυτταρική Νόσος, αιμοσφαιρινοπάθεια S, αποτελεί μία αιμοσφαιρινική διαταραχή που προκαλεί αλλαγή του σχήματος του ερυθροκυττάρου παραμορφώνοντάς το σε δρεπανοκύτταρο. Οφείλεται στην ομόζυγη παρουσία μιας μετάλλαξης στο β γονίδιο της σφαιρίνης και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η υπεύθυνη μετάλλαξη αφορά την αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου της A (Αδερίνης) από T (Θυμίνη) στο κωδικόνιο 6 (GAG→ GTG) του β γονιδίου. Το φυσιολογικό γονίδιο συμβολίζεται ως β^A και το μεταλλαγμένο β^S. Η παραπάνω νουκλεοτιδική αντικατάσταση οδηγεί στην αμινοξική αλλαγή του γλουταμινικού οξέος (Glu) από βαλίνη (Val) στην πολυπεπτιδική αλυσίδα της β σφαιρίνης. Η αλλαγή αυτή έχει αντίκτυπο στη λειτουργία της νέας αιμοσφαιρίνης που συμβολίζεται HbS και συγκροτείται από τις μεταλλαγμένες αλυσίδες β^S. Σε χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου η HbS πολυμερίζεται δημιουργώντας δύσκαμπτα ινίδια που αλλοιώνουν το σχήμα των ερυθροκυττάρων. Τα δρεπανομένα ερυθροκύτταρα έχουν μειωμένη πλαστικότητα, η οποία επηρεάζει την κίνηση αυτών μέσα στα τριχοειδή αγγεία οδηγώντας σε αιμόλυση, αποφράξεις των αγγείων, επώδυνες κρίσεις και προοδευτική καταστροφή των οργάνων.

Η Δρεπανοκυτταρική Νόσος (ΔΝ) αποτελεί την πρώτη γενετική νόσο που χαρακτηρίστηκε μοριακά ως μονογονιδιακή νόσος. Ανεξάρτητα από το μονογονιδιακό της χαρακτήρα παρουσιάζει ποικίλους φαινοτύπους πολυγονιδιακής προέλευσης (αιμόλυση, αγγειοαποφράξεις κλπ). Στην κλινική εκδήλωση του γονότυπου της εμπλέκονται περιβαλλοντικοί, ψυχολογικοί, κοινωνικοοικονομικοί καθώς και γενετικοί παράγοντες. Περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι η αφυδάτωση, η υποξία, κλιματολογικές συνθήκες, λοιμώξεις, διατροφή κλπ.

Στους γενετικούς ανήκουν, οι γονότυποι της ΔΝ, οι απλότυποι του β^S γονιδίου, η συνύπαρξη α-θαλασσαιμίας, τα γονίδια που ρυθμίζουν τη σύνθεση της εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη HbF (α2γ2) καθώς και πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) που έχουν αναδειχτεί πρόσφατα σε διάφορα γονίδια εμπλεκόμενα στην παθοφυσιολογία της ΔΝ, όπως αυτά που μετέχουν στο μηχανισμό της φλεγμονής, αιμόστασης, ενεργοποίησης του ενδοθηλίου κλπ. Επίσης, η συνύπαρξη ενζυμοπαθειών (G6PD, έλλειψη πυρουβικής κινάσης) διαταραχές στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων (κληρονομική σφαιροκυττάρωση) μπορεί να τροποποιούν το φαινότυπο της ΔΝ.^{1,2,3}

Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν το φαινότυπο της ΔΝ

I. Γονότυποι της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

Η Δρεπανοκυτταρική Νόσος μπορεί να εμφανίζεται με τους παρακάτω τέσσερις επικρατέστερους γονοτύπους:

- ο SS, ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία με δύο μεταλλαγμένα γονίδια β^S (β^S/β^S), παρουσιάζει τη βαρύτερη κλινική εικόνα.

- ο S/β^0 -θαλ, μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία αντιπροσωπεύει το συνδυασμό του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου β^S και του β^0 θαλασσαιμικού γονιδίου (β^S/β^0 θαλ).
- ο S/β^+ -θαλ μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία αντιπροσωπεύει το συνδυασμό του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου β^S και του β^+ θαλασσαιμικού γονιδίου (β^S/β^+ θαλ). Ο γονότυπος S/β^+ -θαλ, είναι ο συχνότερος γονότυπος στην Ελλάδα. Ο S/β^0 -θαλ προδιαθέτει για βαρύτερη κλινική εικόνα από ότι ο S/β^+ -θαλ.⁴
- ο S/C συνδυασμός του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου β^S και του β^C γονιδίου (αντικατάσταση του Γλουταμινικού οξέος από Λυσίνη στο κωδικόνιο 6). Ο β^S/β^C γονότυπος είναι ο συχνότερος σε περιοχές της δυτικής Αφρικής και παρουσιάζει ήπια κλινική εικόνα.

Άλλοι γονότυποι της ΔΝ, μικρότερης συχνότητας, προκύπτουν από το συνδυασμό του β^S γονιδίου με τα γονίδια β^{Lepore} , $\beta^{D-Punjab}$, β^{O-Arab} .⁵

II. Απλότυποι του β^S

Οι απλότυποι του β^S γονιδίου ορίζουν την καταγραφή συγκεκριμένων πολυμορφικών θέσεων πάνω στο σύμπλεγμα των β -τύπου γονιδίων. Έχουν περιγραφεί τέσσερις διαφορετικοί απλότυποι για το γονίδιο β^S , οι Arab-Indian, Senegal, Bantu και Benin.⁶

Οι απλότυποι Arab-Indian και Senegal εμφανίζουν τα υψηλότερα επίπεδα HbF και οι ασθενείς με ΔΝ που φέρουν αυτούς έχουν την καλύτερη κλινική εικόνα. Οι ασθενείς με απλότυπο Benin εμφανίζουν ενδιάμεσης βαρύτητας κλινική εικόνα, ενώ οι ασθενείς με απλότυπο Bantu έχουν χαμηλότερα επίπεδα HbF και βαρύτερη κλινική εικόνα. Κοινό χαρακτηριστικό των απλοτύπων Arab-Indian και Senegal, είναι η ύπαρξη του πολυμορφισμού C→T στη θέση -158 στον υποκινητή του Gγ εμβρυϊκού γονιδίου. Ο πολυμορφισμός αυτός ανιχνεύεται με την περιοριστική ενδονουκλεάση Xmn I.

III. Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη

Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, HbF ($\alpha_2\gamma_2$) αποτελεί τον ευρύτερα μελετημένο cis-ενεργό παράγοντα στην εκδήλωση του φαινοτύπου της ΔΝ. Τα επίπεδά της παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών με ΔΝ (1-30%). Τα μόρια της HbF εμπλέκονται στον πολυμερισμό της HbS αναστέλλοντας το φαινόμενο της δρεπάνωσης, έτσι τα αυξημένα ποσοστά HbF μέσα στα ερυθροκύτταρα των ασθενών με ΔΝ μπορούν να λειτουργήσουν ευεργετικά στην εκδήλωση των επώδυνων κρίσεων, των εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και στο οξύ πνευμονικό σύνδρομο. (Πίνακας 1)

Η ετερογένεια των επιπέδων της HbF μπορεί να επηρεάζεται από ρυθμιστικά στοιχεία που βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα (απλότυποι του β^S γονιδίου, ο πολυμορφισμός C→T στη θέση -158 στο Gγ γονίδιο, η συνύπαρξη HPFH, οι διαμορφώσεις (AT)xTy -530bp 5' του β γονιδίου, οι επαναλήψεις (TG)_n στο IVS-2 του Αγ γονιδίου, οι διαμορφώσεις (AT)xN(AT)_y στην HS-2 του β -συνπλέγματος) καθώς και από άλλα στοιχεία που εδράζονται σε περιοχές του ανθρώπινου γονιδιώματος εκτός του 11ου χρωμοσώματος.

Τέτοια περιοχή είναι ο γενετικός τόπος QTL (Quantitative Trait Locus), εκτός του συμπλέγματος των β τύπου γονιδίων, που εμπλέκεται στην παραγωγή F κυττάρων, βρίσκεται στο χρωμόσωμα X (Xp22) και αποτελεί ένα trans-ενεργό στοιχείο.⁷ Ο πολυμορφισμός [-158(C→T)] και ο QTL Xp22 είναι υπεύθυνοι για το 50% των περιπτώσεων των ασθενών με ποικίλα επίπεδα HbF.

Πρόσφατες εργασίες ανέδειξαν έναν ακόμη γενετικό τόπο τον QTL στο χρωμόσωμα 6, 6p22.3-23.2. Στον τόπο αυτό βρέθηκαν τέσσερα γονίδια που πιθανά σχετίζονται με τα επίπεδα της HbF, στους ασθενείς με ΔΝ. Τα γονίδια είναι τα *PDE7B*, *MAP7*, *MAP3K5* και *PEX7* και πειραματικά αποτελέσματα από κυτταρικές σειρές όπως η K562, προτείνουν ότι τα παραπάνω γονίδια εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων των σφαιρινών.⁸

Ενας ακόμη γενετικός τόπος QTL έχει περιγραφεί και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8 (8q 11-q12).⁹ Η HbF επίσης μπορεί να αυξηθεί και με τη χορήγηση του κυτταροστατικού φαρμάκου υδροξουρία (HU). Η ανταπόκριση όμως των ασθενών στην υδροξουρία δεν είναι η ίδια. Για το λόγο αυτό γίνεται προσπάθεια για την καταγραφή των απλοτύπων των πολυμορφισμών (SNPs) σε γονίδια που εμπλέκονται στη σύνθεση της HbF. Έχουν αναλυθεί ήδη 320 πολυμορφισμοί (SNPs) και φαίνεται ότι οι γενετικοί τόποι 6q 22.3-23.2 και 8q 11-q12, καθώς και τα γονίδια *ARG*, *FLT1*, *HOS2*, *NOS* έχουν σχέση με την ανταπόκριση της HbF στη χορήγηση υδροξουρίας σε ασθενείς με ΔΝ.¹⁰

IV. α-θαλασσαιμία

Η συνύπαρξη α-θαλασσαιμίας [α^+ θαλ, (- α /αα, - α /- α), α^0 θαλ (-/-αα, -/-)] και ΔΝ είναι συχνή σε ασθενείς Αφρικανικής, Αραβικής και Ινδικής καταγωγής. Ο συνδυασμός των δύο γενετικών βλαβών στα β και α γονίδια έχει ως αποτέλεσμα αρχικά τη μείωση της συγκέντρωσης της HbS μέσα στα ερυθροκύτταρα και ακολούθως τη μείωση του πολυμερισμού της. Οι ασθενείς που εμφανίζουν α-θαλασσαιμία και ΔΝ παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά αιμόλυσης, υψηλότερο αιματοκρίτη, χαμηλότερο MCV, χαμηλότερη MCHC και χαμηλότερο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων. Τα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια που επηρεάζονται από τις τιμές του αιματοκρίτη, όπως εγκεφαλικά επεισόδια, άτονα έλκη, πριαπισμός, πνευμονική υπέρταση και σπληνική λειτουργία παρουσιάζουν ηπιότερη κλινική εικόνα όταν συνυπάρχουν τα δύο παραπάνω γενετικά νοσήματα.

Οι επώδυνες κρίσεις, η οστεονέκρωση είναι επιπλοκές που εξαρτώνται από τη γλοιότητα του αίματος μπορεί να επηρεάζονται ελάχιστα ή ακόμη και να αυξάνουν τη συχνότητά τους όταν εμφανίζεται α-θαλασσαιμία μαζί με ΔΝ. (Πίνακας 1)

V. Πολυμορφισμοί (SNPs) σε γονίδια που πιθανά επηρεάζουν το φαινότυπο της Αρεπανοκυτταρικής Νόσου

Η ετερογένεια του φαινοτύπου των ασθενών με ΔΝ όπως φαίνεται δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο με τους γονότυπους της ΔΝ, τους απλότυπους β^S , τα επίπεδα της HbF και την α-θαλασσαιμία.

Παρατηρώντας τον πολύπλοκο χαρακτήρα των κλινικών εκδηλώσεων της ΔΝ το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στη μελέτη και άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΔΝ. Έτσι έχει ξεκινήσει η καταγραφή και ανάλυση των απλοτύπων γενετικών πολυμορφισμών που εδράζονται σε άλλα γονίδια πέραν των α, β, και γ που ανήκουν στην πολυγονιδιακή οικογένεια των σφαιρινών. Τα «υποψήφια» γονίδια αντιπροσωπεύουν μεσολαβητές φλεγμονής (TNF- α), κυτταροκίνες (IL-4), αυξητικούς παράγοντες, μεταγραφικούς παράγοντες (EKLF, NF-E4), παράγοντες πήξης του αίματος (παράγοντας V, παράγοντας XIII) γονίδια που εμπλέκονται σε οξειδωτικές βλάβες, αλληλεπιδράσεις κυττάρων (VCAM 1, ICAM 1), στη βιολογία του NO (iNOS, eNOS), κλπ.

Η εφαρμογή σύγχρονων μοριακών τεχνικών και η πρόσφατη ολοκλήρωση του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος (Har Map) επέτρεψε την αναζήτηση πολλών τέτοιων γονιδίων με επιστατικό, τροποποιητικό χαρακτήρα για την εκδήλωση του φαινοτύπου της ΔΝ.

Στα γονίδια αυτά όπως αναφέρθηκε μελετώνται ειδικοί σημειακοί πολυμορφισμοί ενός νουκλετιδίου (SNPs). Αρχικά γίνεται η επιλογή των «υποψήφιων» προς μελέτη γονιδίων και μετά χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα κριτήρια για τη επιλογή των SNPs (είδος περιοχής στο γονίδιο και είδος πολυμορφισμού) με τη χρήση σύγχρονων τεχνολογιών αναδεικνύονται οι πολυμορφισμοί και τα αποτελέσματα επεξεργάζονται στατιστικά.

Έχουν αναλυθεί πολλά SNPs τα οποία εμπλέκονται στην εκδήλωση εγκεφαλικών επεισοδίων, στην οστεονέκρωση, στη χολολιθίαση, στον πριαπισμό, στην πνευμονική υπέρταση, στο οξύ θωρακικό σύνδρομο κλπ.

Εγκεφαλικά επεισόδια

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι μία συχνή επιπλοκή στην Δρεπανοκυτταρική Νόσο. Εμφανίζονται με συχνότητα 11% και 24% περίπου σε παιδιά και σε ενήλικες αντίστοιχα. Οι απεικονιστικές μέθοδοι (TCD) μπορεί να δώσουν αρκετά στοιχεία για τα εγκεφαλικά επεισόδια στους ασθενείς με ΔΝ, όμως χρειάζεται να λαμβάνονται υπόψη και άλλοι βιολογικοί παράγοντες που συνηγορούν στην εκδήλωσή τους, όπως γονίδια που συμμετέχουν στη φλεγμονή, στη λειτουργία του ενδοθηλίου κλπ.

Από μελέτες που έχουν γίνει κυρίως σε παιδιά προτείνεται ότι μπορεί να δημιουργηθούν δύο ομάδες ασθενών ανάλογα με το είδος του αγγείου που υφίσταται βλάβη, μικρά και μεγάλα αγγεία. Βρέθηκε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών στα γονίδια IL-4R, TNF-α και του ADRB2 Q27E στην εκδήλωση επεισοδίων στα μεγάλα αγγεία. (Πίνακας 2)

Στα μικρά αγγεία βρέθηκε ότι οι πολυμορφισμοί που εμφανίζονταν στα γονίδια VCAM1 -1594C, HLA DPB1 αποτελούσαν επιβαρυντικούς παράγοντες ενώ ο LDLR/NcoI πολυμορφισμός αφορούσε προστατευτικό παράγοντα για την εκδήλωση επεισοδίων στη ΔΝ.¹¹ (Πίνακας 2)

Εκτός από τους παραπάνω πολυμορφισμούς έχουν αναφερθεί και άλλοι που ενέχονται για αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων. Οι πολυμορφισμοί αφορούν τα γονίδια HLA A, Klotho (KL), TGFBR 3, ANXA 2, και BMP6. (Πίνακας 3)

Οστεονέκρωση

Σε αυτή την επιπλοκή της ΔΝ, εκτός από την α-θαλασσαιμία, την ηλικία, τον υψηλό αιματοκρίτη, τα συχνά αγγειοαποφρακτικά επεισόδια συμμετέχουν και διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί. Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 35% των ασθενών με ΔΝ που εμφάνισαν άσηπτη νέκρωση έφεραν τον πολυμορφισμό C677T, στο γονίδιο της μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR).¹² Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι και οι πολυμορφισμοί στα γονίδια BMP6, TGFBR3, KL εμπλέκονται στην εμφάνιση άσηπτης νέκρωσης.¹³ (Πίνακας 3)

Πνευμονική υπέρταση

Η επιπλοκή αυτή μπορεί να σχετίζεται με γονίδια που συμμετέχουν στη βιολογία του NO, στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων, στην αγγειογένεση, κλπ. Πολυμορφισμοί στα γονίδια BMPR2 και ADCY6 έχουν συσχετισθεί με πνευμονική υπέρταση.

Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO είναι μειωμένα σε ασθενείς με οξύ θωρακικό σύνδρομο όταν αυτά συγκρίνονται με αυτά των φυσιολογικών ατόμων. Αυτό συσχετίζεται με τη μετάλλαξη που βρίσκεται στο γονίδιο NOS1.¹⁴ Επίσης ο πολυμορφισμός T-768C που βρίσκεται στο γονίδιο NOS3 σχετίζεται με την εμφάνιση οξέος θωρακικού συνδρόμου στις γυναίκες.¹⁵ (Πίνακας 3)

Χολολιθίαση

Η διαμόρφωση A(TA)7TAA στην περιοχή του υποκινητή του UGT1A1 γονιδίου όταν βρίσκεται σε ομοζυγωτία ενέχεται για τα αυξημένα επίπεδα έμμεσης χολερυθρίνης και την εκδήλωση του συνδρόμου Gilbert's. Παιδιά καθώς και ενήλικοι ασθενείς με ΔN έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα έμμεσης χολερυθρίνης όταν φέρουν τον γονότυπο A(TA)7TAA/A(TA)7TAA και έχουν επίσης αυξημένη πιθανότητα για χολοκυστεκτομή.^{16,17} (Πίνακας 3)

Πριαπισμός

Πολυμορφισμοί στο γονίδιο Klotho ενέχονται για την εμφάνιση επεισοδίων πριαπισμού.¹⁸ Νεότερες μελέτες έχουν δείξει τη σχέση των γονιδίων TGFR3, AQP1, ITGV και F13A1 με τον πριαπισμό.¹⁹ (Πίνακας 3)

Επίσης πολυμορφισμοί σε γονίδια του συμπλέγματος HLA (HLA DRB1) και της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) εμπλέκονται στην ευαισθησία σε μολύνσεις που παρουσιάζουν τα άτομα με ΔN. Πολυμορφισμοί επίσης στο γονίδιο BMPR 1B εμπλέκονται στη νεφρική λειτουργία των ατόμων αυτών.

Μέχρι σήμερα δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί η ακριβής κλινική εικόνα και να εξηγηθεί η ευρύτατη φαινοτυπική ποικιλοότητα που παρατηρείται στη ΔN, δεδομένου ότι δεν γνωρίζουμε ακόμη τον ακριβή αριθμό των γονιδίων και τον πλήρη μηχανισμό με τον οποίο εμπλέκονται στην κλινική έκφραση της νόσου. Παρόλα αυτά λαμβάνοντας υπόψιν τις πληροφορίες που έχουν προκύψει μέχρι σήμερα για του "νέους" γονότυπους που μπορεί να επηρεάζουν τη ΔN καθώς και αυτές που συλλέγονται από ερευνητικές εργασίες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών, αναμένεται η διαλεύκανση των αιτιών της ετερογένειας του κλινικού φαινοτύπου της ΔN.

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση των πιθανών επιπλοκών της ΔN τότε θα μπορεί να γίνεται ταχύτερα και αποτελεσματικότερα αφού η γονοτύπηση των ασθενών θα επιτρέψει την εξατομικευμένη θεραπεία της νόσου βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα της ζωής των ασθενών αυτών.

Πίνακας 1: Επίδραση της HbF και της α-θαλασσαιμίας στο φαινότυπο της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

φαινότυπος	Επίδραση της HbF	Επίδραση της α-θαλασσαιμίας
Επώδυνες κρίσεις	προστατευτική	επιβαρυντική
Εγκεφαλικά επεισόδια	προστατευτική (;)	προστατευτική
Οστεονέκρωση	προστατευτική	επιβαρυντική
Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο	προστατευτική	προστατευτική (;)
Αμφιβληστροειδοπάθεια	προστατευτική	προστατευτική
Ατονα έλκη	προστατευτική	προστατευτική
Σπληνικός εγκλωβισμός	προστατευτική	επιβαρυντική
Χολολιθίαση		προστατευτική

Πίνακας 2: Επίδραση γενετικών πολυμορφισμών (SNPs) σε εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο

Γονίδιο	Εγκεφαλικά επεισόδια από μικρά αγγεία	Εγκεφαλικά επεισόδια από μεγάλα αγγεία
HLA-A		επιβαρυντική
IL 4R 503P		επιβαρυντική
TNF -308A		προστατευτική
ADRB2 27E		προστατευτική
VCAM1 -1594C	επιβαρυντική	
LDLR/ NcoI-	προστατευτική	
HLA DPB1	επιβαρυντική	

Πίνακας 3: Γενετικοί πολυμορφισμοί (SNPs) που επηρεάζουν το φαινότυπο της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

Φαινότυπος	Γονίδιο/SNP	Επίδραση
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	VCAM1 /G1238C	προστατευτική
	VCAM1 /-1594C	επιβαρυντική
	IL4R/S503P	επιβαρυντική
	TNFA/G308S	προστατευτική
	LDLR/Noc I	προστατευτική
	ADRB2/Q/27E	προστατευτική
	AGT/AG επαναλήψεις	επιβαρυντική
	HLA /DRB1	επιβαρυντική
	BMP6	επιβαρυντική
	TGFBR2	επιβαρυντική
	TGFR3	επιβαρυντική
Οστεονέκρωση	P-selectin	επιβαρυντική
	MTHFR/C77T	επιβαρυντική
	TGFBR3,	επιβαρυντική
	BMP6	επιβαρυντική
Οξύ θωρακικό σύνδρομο	KL	επιβαρυντική
	NOS 3/T-786 C	επιβαρυντική
	NOS 1/T AAT επαναλήψεις	επιβαρυντική
Χολολιθίαση	UGT1A1 /A(TA)7TAA	επιβαρυντική
Πριαπισμός	KL	επιβαρυντική
	TGFR3	επιβαρυντική
	AQP1	επιβαρυντική
	ITGV	επιβαρυντική
	F13A1	επιβαρυντική

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Steinberg MH, Adewoye AH. Modifier genes and sickle cell anemia. Curr Opin Hematol. 2006, 13:131-6.
2. Kutlar A. Sickle cell disease: a multigenic perspective of a single gene disorder. Hemoglobin. 2007, 31:209-24.
3. Nagel RL. Pleiotropic and epistatic effects in sickle cell anemia. Curr Opin Hematol. 2001, 8:105-10.
4. Christakis J, Vavatsi N, Hassapopoulou H, Angeloudi M, Papadopoulou M, Loukopoulos et al. A comparison of sickle cell syndromes in northern Greece. Br J Haematol. 1991, 77:386-91.

5. Serjeant GR. The geography of sickle cell disease: Opportunities for understanding its diversity. *Ann Saudi Med.* 1994, 14:237-46.
6. Nagel RL, Labie D. DNA haplotypes and the beta s globin gene. *Prog Clin Biol Res.* 1989, 316:371-93.
7. Thein SL, Sampietro M, Rohde K, Rochette J, Weatherall DJ, Lathrop GM, et al. Detection of a major gene for heterocellular hereditary persistence of fetal hemoglobin after accounting for genetic modifiers. *Am J Hum Genet.* 1994, 54:214-28.
8. Wyszynski DF, Baldwin CT, Cleves MA, Amirault Y, Nolan VG, Farrell JJ, et al. Polymorphisms near a chromosome 6q QTL area are associated with modulation of fetal hemoglobin levels in sickle cell anemia. *Cell Mol Biol* 2004, 50:23-33.
9. Garner CP, Tatu T, Best S, Creary L, Thein SL. Evidence of genetic interaction between the beta-globin complex and chromosome 8q in the expression of fetal hemoglobin. *Am J Hum Genet.* 2002, 70:793-9.
10. Ma Q, Wyszynski DF, Farrell JJ, Kutlar A, Farrer LA, Baldwin CT. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic determinants of response to hydroxyurea. *Pharmacogenomics J.* 2007, 13
11. Hoppe C, Klitz W, Cheng S, Apple R, Steiner L, Robles L, et al. Gene interactions and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2004, 103:2391-6
12. Kutlar A, Kutlar F, Turker I, Tural C. The methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) mutation as a potential risk factor for avascular necrosis in sickle cell disease. *Hemoglobin.* 2001, 25:213-7.
13. Baldwin C, Nolan VG, Wyszynski D F, Ma QL, Sebastiani P, Embury SH, et al. Association of klotho, bone morphogenic protein 6, and annexin A2 polymorphisms with sickle cell osteonecrosis. *Blood.* 2005, 106:372-375
14. Sullivan KJ, Kissoon N, Duckworth LJ, Sandler E, Freeman B, Bayne E, et al. Low exhaled nitric oxide and a polymorphism in the NOS I gene is associated with acute chest syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 164:2186-90
15. Sharan K, Surrey S, Ballas S, Borowski M, Devoto M, Wang KF, et al. Association of T-786C eNOS gene polymorphism with increased susceptibility to acute chest syndrome in females with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2004, 124:240-3.
16. Haverfield EV, McKenzie CA, Forrester T, Bouzekri N, Harding R, Serjeant G, et al. UGT1A1 variation and gallstone formation in sickle cell disease. *Blood.* 2005, 105: 968-72.
17. Kalotychou V, Antonatou K, Tzanetea R, Terpos E, Loukopoulos D, Rombos Y. Analysis of the A(TA)(n)TAA configuration in the promoter region of the UGT1 A1 gene in Greek patients with thalassemia intermedia and sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2003, 31:38-42
18. Nolan VG, Baldwin C, Ma Q, Wyszynski DF, Amirault Y, Farrell JJ, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in klotho with priapism in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2005, 128:266-72

19. Elliott L, Ashley-Koch AE, De Castro L, Jonassaint J, Price J, Ataga KI, et al. Genetic polymorphisms associated with priapism in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007, 137:262-7.

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS

Χριστίνα Λαζαροπούλου, Χημικός,

Βιοχημικό Τμήμα, ΓΠΝΠ «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ), (Sickle cell disease, SCD) είναι μια κληρονομούμενη διαταραχή της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης, λόγω μιας σημειακής μετάλλαξης που εντοπίζεται στη θέση 6 της β-αλυσού όπου η βαλίνη αντικαθίσταται από γλουταμικό οξύ. Σε συμπυκνωμένα διαλύματα μερικώς ή ολικώς αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης HbS, αυτή η αντικατάσταση οδηγεί σε πολυμερισμό και δημιουργία ενδοκυττάρων ινών που προκαλούν ακαμψία των ερυθρών αιμοσφαιρίων και δυσκολεύουν την διάβασή τους από την μικροκυκλοφορία (1).

Το πρόβλημα που δημιουργεί τη μεγαλύτερη νοσηρότητα στην ΔΝ είναι το οξύ θωρακικό σύνδρομο (Acute chest syndrome, ACS) που οφείλεται στην αγγειοαπόφραξη (vaso-occlusion, VOC). Οι κρίσεις αγγειοαπόφραξης θεωρείται ότι προκύπτουν από τον εγκλωβισμό των άκαμπτων ερυθρών στα τριχοειδή, αλλά περιλαμβάνουν και την αυξημένη προσκόλληση ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η περιοδική στάση και αποκατάσταση της ροής του αίματος δημιουργεί περιοχές ισχαιμίας/επαναιμάτωσης που προκαλούν δυσλειτουργία στην μικροκυκλοφορία και βλάβη στο ενδοθήλιο και τους ιστούς. Στις περιόδους της επαναιμάτωσης, υπάρχει αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών μορίων όπως το ανιόν του υπεροξειδίου (O_2^-), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot OH$) που αποτελούν τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ΔΜΟ), (Reactive Oxygen Species, ROS) αλλά και προϊόντων του μονοξειδίου του αζώτου, όπως η υπεροξυνιτρώδης ρίζα ($ONOO^-$) (2). Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα αντιοξειδωτικά ένζυμα και οι «καθαριστές» των ΔΜΟ προστατεύουν τον οργανισμό (3). Όταν οι ενδογενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί δεν επαρκούν, τότε οι ελεύθερες ρίζες ενεργοποιούν δεύτερους αγγελιοφόρους όπως ο nuclear factor- κB (NF- κB), που δραστηριοποιεί την παραγωγή ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης όπως το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης (VCAM)-1 και το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM)-1. Επιπλέον, οι ΔΜΟ μπορούν να βλάψουν άμεσα το ενδοθήλιο με υπεροξείδωση της λιπιδικής μεμβράνης και/ή διάσπαση του DNA, οδηγώντας σε κυτταρική απόπτωση.

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Η αιμοσφαιρίνη S σαν πηγή οξειδωτικών προϊόντων

Ενας από τους μηχανισμούς δημιουργίας O_2^- στο ερυθροκύτταρο είναι μέσω της αποξυγόνωσης της αιμοσφαιρίνης, οπότε υπάρχει μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ Fe και O_2 που οδηγεί σε παραγωγή O_2^- .

Η αυτοοξείδωση της αιμοσφαιρίνης που συμβαίνει φυσιολογικά σε μικρό βαθμό παράγει μεθαιμοσφαιρίνη και O_2^- . Επειδή η HbS αυτοοξειδώνεται 1.7 φορές περισσότερο από την HbA, αποδιατάσσεται, καταβυθίζεται παράγοντας αιμιχρώματα και ΔΜΟ, και αυξάνει την τάση της για

αυτοοξειδωση . Ετσι οι ασθενείς με ΔΝ έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων (4) (Σχήμα 1).

Συνέπειες της δράσης των παραγομένων οξειδωτικών στα ερυθροκύτταρα

Ενας από τους στόχους της οξειδωτικής βλάβης στο ερυθροκύτταρο είναι η κυτταρική μεμβράνη. Παρουσία ενός συστήματος που παράγει O_2^- ο $Fe(III)$ ανάγεται σε $Fe(II)$ μέσω της αντίδρασης Fenton, με ταυτόχρονο σχηματισμό $\cdot OH$ από H_2O_2 . Η ρίζα υδροξυλίου οξειδώνει τα ακόρεστα εστεροποιημένα λιπίδια της μεμβράνης, δημιουργώντας αλλαγές στην ρευστότητά της. Επιπλέον υπάρχει αυξημένη διαπερατότητα των ιόντων, απενεργοποίηση των μεμβρανικών ενζύμων και υποδοχέων, και ομοιοπολική σύνδεση των λιπιδίων και πρωτεϊνικών συστατικών της μεμβράνης. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης, μετρημένη ως TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) είναι αυξημένη στην ΔΝ σε φάση ηρεμίας. Τα προϊόντα της υπεροξειδωσης όπως η μαλονδιαλδεύδη (MDA), έχουν επιπλέον τοξικές συνέπειες λόγω της ικανότητάς τους να αντιδρούν με πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα (5).

Εφόσον σχηματισθούν τα O_2^- και H_2O_2 , αυτά μεταβολίζονται από ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD) η καταλάση, και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) προς O_2 και H_2O . Τα επίπεδα της ενεργότητας των ενζύμων αυτών φαίνεται πως είναι μειωμένα στην ΔΝ με αποτέλεσμα να υπάρχει μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα. Η γλουταθειόνη (GSH) είναι ένα τριπεπτίδιο που παίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής κατάστασης. Παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση των πρωτεϊνικών σουλφυδρικών ομάδων, στην προστασία του κυτάρου από βλάβες λόγω οξείδωσης ή ακτινοβολίας, αποτοξίνωση από υπεροξειδία και αναγέννηση των αντιοξειδωτικών βιταμινών. Στην ΔΝ βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα της ανηγμένης μορφής της γλουταθειόνης που υποδεικνύουν μειωμένη ικανότητα για «καθαρισμό» (scavenge) των ελευθέρων ριζών.

Άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες είναι οι βιταμίνες Α, και Ε που «καθαρίζουν» τις ελεύθερες ρίζες, ενώ η βιταμίνη C φαίνεται ότι βοηθά στην ανδγέννηση της βιταμίνης Ε. Στην ΔΝ έχουμε μείωση κατά 40% της βιταμίνης Α και κατά 30% της βιταμίνης Ε, ενώ υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης Ε και του ποσοστού των μη αντιστρεπτών δρεπανοκυττάρων και του μη συνδεδεμένου με τρανσφερίνη σιδήρου (non-transferrin bound iron, NTBI). (6)

Ο ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων στην παραγωγή οξειδωτικών

Τα λευκοκύτταρα είναι αυξημένα στην ΔΝ στην διάρκεια της αγγειοσπαστικής και του οξέος θωρακικού συνδρόμου. Ειδικά τα πολυμορφοπύρρηνα (PMN), ενεργοποιούνται και εκφράζουν τον υποδοχέα CD64 που παίζει ρόλο στην προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο με επακόλουθη παραγωγή O_2^- και H_2O_2 μέσω ενεργοποίησης της μυελοπεροξειδάσης. Ακόμη τα PMN παράγουν οξείδιο του αζώτου (NO) και O_2^- κατά τη διάρκεια της κρίσης, και αυτά τα μόρια μπορούν να αντιδράσουν και να παράγουν $ONOO^-$.

Βλάβες στο αγγειακό ενδοθήλιο λόγω παραγωγής οξειδωτικών

Ο μηχανισμός που μάλλον ευθύνεται για τα επεισόδια αγγειοσπαστικής στην δρεπανοκυτταρική νόσο είναι η προσκόλληση των ερυθρών δρεπανοκυττάρων στο αγγειακό

ενδοθήλιο λόγω ενεργοποίησής τους από το οξειδωτικό φορτίο . Εξάλλου και το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ευάλωτο σε βλάβες λόγω οξειδωτικού stress. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω απενεργοποίησης του NO. Τα επίπεδα του NO πλάσματος βρέθηκαν μειωμένα στην αγγειοαπόφραξη και συσχετίζονται με μείωση της L-αργινίνης και αύξηση του διαλυτού VCAM-1, που εμπλέκεται στην προσκόλληση των ερυθρών στο ενδοθήλιο. Αντίθετα τα επίπεδα των νιτρικών πλάσματος (NO_2^-) βρέθηκαν αυξημένα στην ΔΝ στην διάρκεια των κρίσεων χωρίς να διαφέρουν σημαντικά από τα επίπεδα ηρεμίας (7). Μια εξήγηση είναι ότι το NO που παράγεται στη συνέχεια απενεργοποιείται. Το NO που είναι ενδογενές αγγειοχαλαρωτικό και παρεμποδιστής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, παράγεται σε διάφορα κύτταρα όπως αγγειακό ενδοθήλιο, νευρώνες, μακροφάγα και λείες μυϊκές ίνες. Σχηματίζεται από την L-αργινίνη από μια ομάδα ενζύμων τις συνθάσες του NO (NOS) που υπάρχουν σε τρεις μορφές: νευρωνικές (neuronal) NOS, ενδοθηλιακές (endothelial) NOS και επαγώγιμες (inducible) NOS. Κατά την αιμόλυση που συμβαίνει στην ΔΝ παράγεται αργινάση που καταναλώνει την L-αργινίνη (υπόστρωμα για τις NOS), και ελεύθερη αιμοσφαιρίνη που αντιδρά με το NO. Επιπλέον η ενδοθηλιακή NOS παράγει ανιόν υπεροξειδίου απουσία υποστρώματος (L-αργινίνη) το οποίο αντιδρά με το NO προς παραγωγή ONOO^- που βρίσκεται σε ισορροπία με το ONOOH . Στη συνέχεια παράγονται τα τοξικά $\cdot\text{OH}$ και $\text{NO}_2\cdot$ που οξειδώνουν τα λιπαρά οξέα και προδιαθέτουν το ενδοθηλιακό κύτταρο σε απόπτωση (4,8) (Σχήμα 2).

Οι ελεύθερες ρίζες συμμετέχουν στην αγγειοαπόφραξη μέσω της παραγωγής της ενδοθηλίνης-1 που είναι παράγοντας αγγειοσυσπάσης και της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF- κB . Αυτός παραμένει ανενεργός στο κυτταρόπλασμα και όταν εκτεθεί σε ΔΜΟ ενεργοποιείται με φωσφορυλίωση και μετατοπίζεται στον πυρήνα όπου ενεργοποιεί τα γονίδια που κωδικοποιούν τα μόρια προσκόλλησης VCAM-1 και ICAM-1 που διευκολύνουν την σύνδεση των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

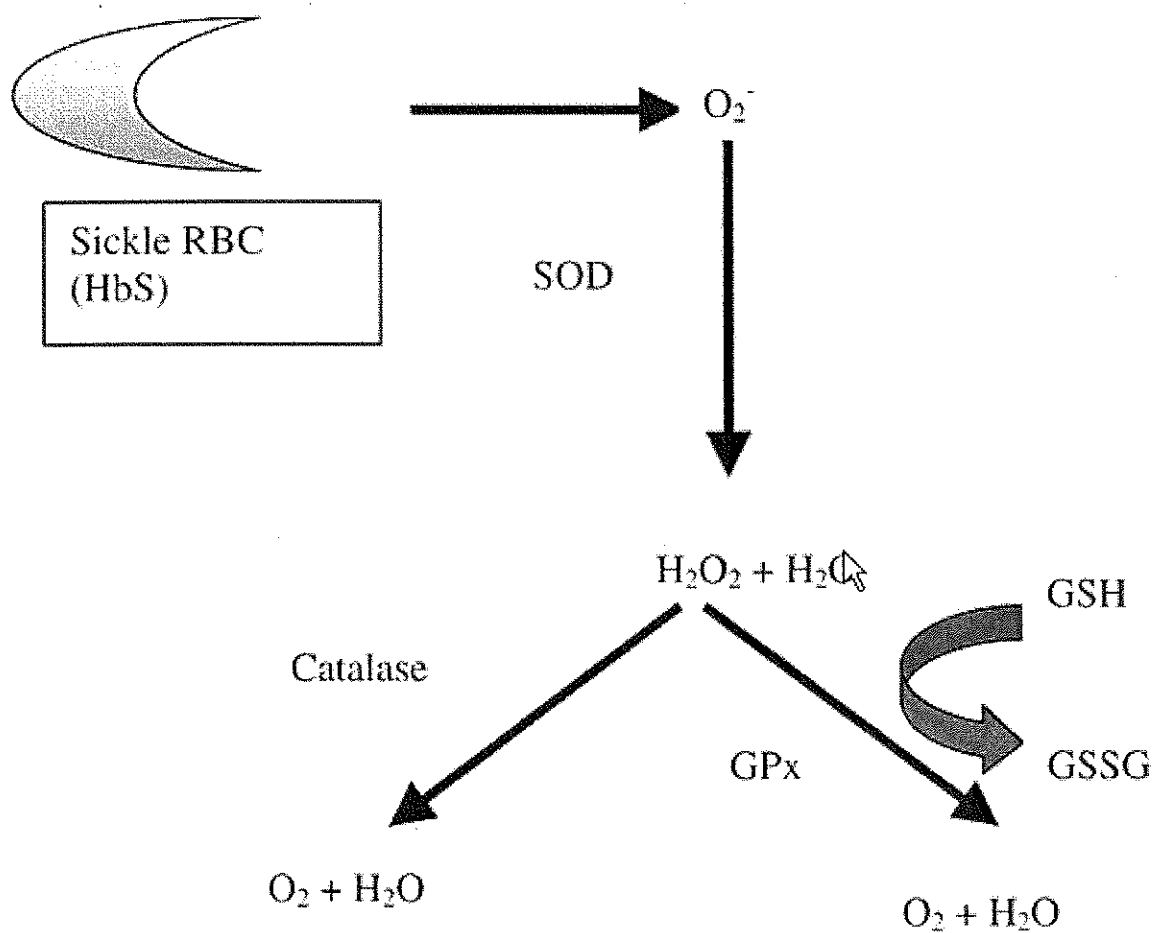
Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ΔΜΟ) και αζώτου παίζουν σημαντικό ρόλο στην αγγειακή δυσλειτουργία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια των κρίσεων στη δρεπανοκυτταρική νόσο (9). Αρκετά μόρια που μειώνουν το οξειδωτικό φορτίο δοκιμάζονται ως θεραπευτικοί παράγοντες που μειώνουν τον πόνο και ελαχιστοποιούν τις βλάβες στα όργανα (10). Τέτοια είναι: χηλικοί παράγοντες που δεσμεύουν τον μη αιμινικό σίδηρο, η υδροξυουρία (επάγει την εμβρυική αιμοσφαιρίνη, μειώνει τα λευκοκύτταρα, παρεμποδίζει την μυελοπεροξειδάση και παρέχει NO), το εισπνεόμενο NO (11) και άλλα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

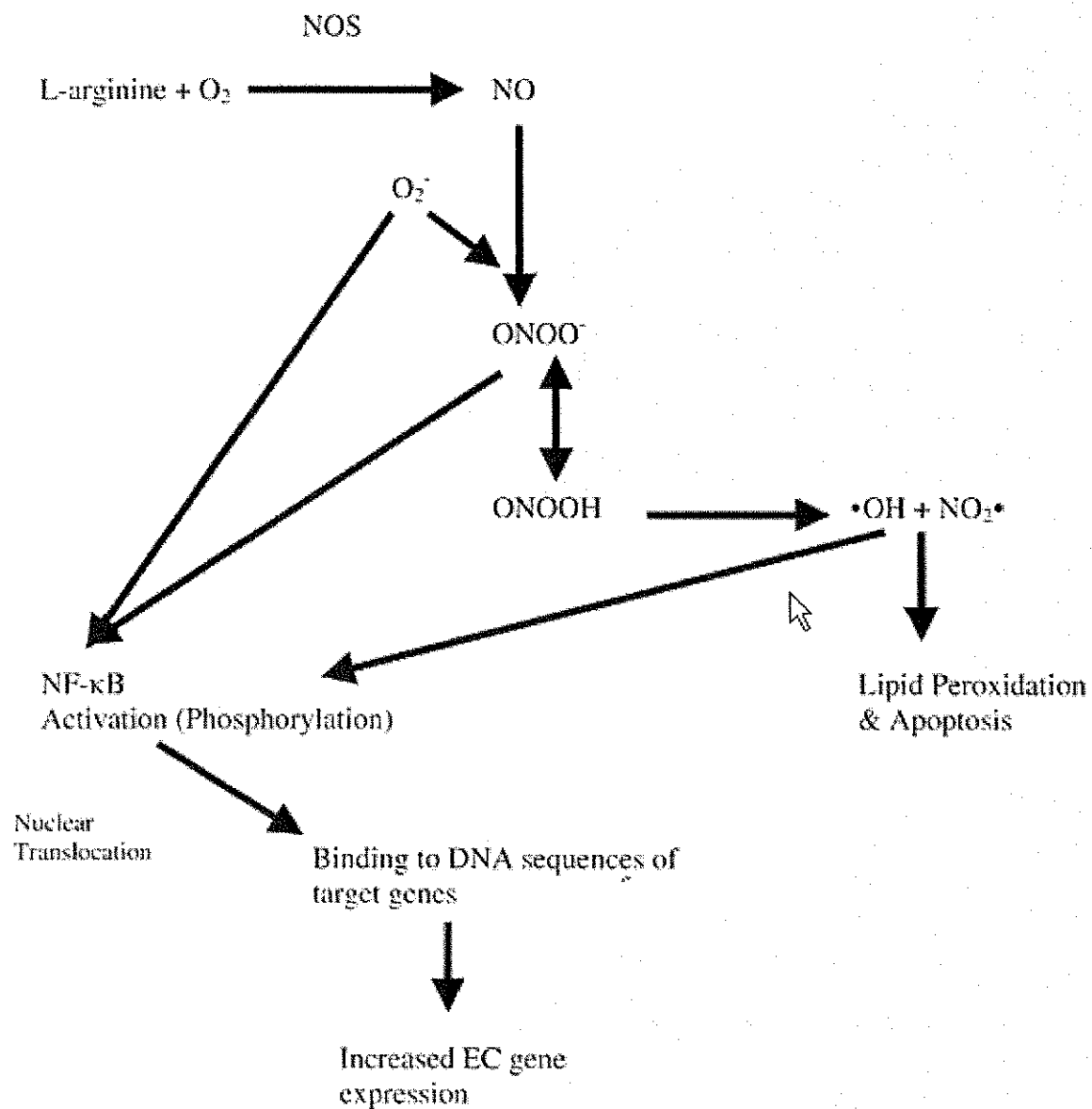
1. Bunn F: Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med 1997, 337:762-769.
2. Seddon M, Looi YH, Shah AM: Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. Heart Online First, May 2,2006 as 10.1136/hrt.2005.068270.

3. Chan AC, Chow CK, Chiu D: Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222:274-282.
4. Klings ES, Farber HW: Role of free radicals in the pathogenesis of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Respir Res* 2001, 2:280-285.
5. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A: Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006, 52:601-623.
6. Marwah SS, Wheelwright D, Blann AD, Rea C, Beresford R, Phillips JD et al: Vitamin E correlates inversely with non-transferrin-bound iron in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2001, 114:917-919.
7. Lopez BL, Davis-Moon L, Ballas SK, Ma XL: Sequential nitric oxide measurements during the emergency room treatment of acute vasoocclusive sickle cell crisis. *Am J Hematol* 2000, 64:15-19.
8. Aslan M, Ryan TM, Adler B, Townes TM, Parks DA, Thompson AJ, et al: Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci* 2001, 98:15215-15220.
9. Wood KC, Granger DN: Sickle cell disease: Role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharm Physiol* 2007, 34: 926-932.
10. Amer J, Ghoti H, Rachmilewitz E, Koren A, Levin C, Fibach E: Red blood cells, platelets and polymorphonuclear neutrophils of patients with sickle cell disease exhibit oxidative stress that can be ameliorated by antioxidants. *Br J Haematol* 2005, 132:108-113.
11. Head CA, Brugnara C, Martinez-Ruiz R, Kacmarek RM, Bridges KR, Kuter D et al: Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 100: 1193-1198.

Σχήμα 1. Μηχανισμοί παραγωγής οξειδωτικών παράγωγων στην Δρεπανοκυτταρική Νόσο (4).



Σχήμα 2. Μηχανισμοί μεταβολής της βιοδιαθεσιμότητας του NO από τις ελεύθερες ρίζες (4).



Δέσποινα Παντελίδου, Αιματολόγος

Η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί την πρώτη ασθένεια στην οποία η γενετική διαταραχή καθορίστηκε σε μοριακό επίπεδο. Ο Vernon Ingram ανακάλυψε το 1957 ότι η αντικατάσταση μιας βάσης στο έκτο κωδικόνιο του γονιδίου της β-αλύσου της αιμοσφαιρίνης αποτελούσε τη μοριακή διαταραχή της νόσου. Πρόκειται για αντικατάσταση της αδενίνης από θυμίνη (GAG → GTG) και έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία βαλίνης αντί γλουταμινικού οξέος στη θέση 6 της β-αλύσου της αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη που προκύπτει ονομάζεται αιμοσφαιρίνη S (HbS). Το γονίδιο της β-αλύσου, που έχει υποστεί την παραπάνω μετάλλαξη (β^S, sickle gene), προφυλάσσει τους ετεροζυγώτες φορείς από την ελονοσία και εμφανίζει τρεις αφρικανικούς και έναν αραβο-ινδικό απλότυπο που εμφανίζονται κυρίως σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές [1].

Χρησιμοποιούμε τον όρο "δρεπανοκυτταρική νόσος" για κάθε περίπτωση ασθενούς με αιματολογικό φαινότυπο στον οποίο η HbS αποτελεί τουλάχιστον το 50% της αιμοσφαιρίνης και γονότυπο που περιέχει τουλάχιστον ένα β^S γονίδιο. Το φάσμα της δρεπανοκυτταρικής νόσου περιλαμβάνει εκτός από την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) και άλλους γονότυπους, όπως HbS/β⁰ thal, HbS/β⁺ thal, HbS/C, HbS/HbE, HbS/HbO Arab, HbS/HbD, HbS/HPFH [2].

Αν και ο σχηματισμός της HbS οφείλεται σε ένα παθολογικό γονίδιο, ο κλινικός φαινότυπος της δρεπανοκυτταρικής νόσου εξαρτάται από πολλά γονίδια, τα οποία είναι υπεύθυνα για συμβάματα που επηρεάζουν τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας της νόσου [σχηματισμός πυκνοκυττάρων (dense cells), συγκόλληση ερυθρών στο ενδοθήλιο, κ.α.], και ονομάζονται πλειότροπα ή δευτεροπαθώς επιδρώντα γονίδια [3].

Η HbS είναι λιγότερο διαλυτή από τη φυσιολογική HbA. Έτσι, σε συνθήκες υποξίας πολυμερίζεται και σχηματίζει επιμήκη μοριακά συμπλέγματα, που αλλάζουν το σχήμα του ερυθροκυττάρου από αμφίκυκλο δισκοειδές, που είναι φυσιολογικά, σε επιμήκες δρεπανοειδές. Τα ερυθροκύτταρα που προκύπτουν έχουν ελαττωμένη πλαστικότητα και ενσφηνώνονται στο μικροαγγειακό δίκτυο, αποφράσσοντάς το [4]. Εντούτοις, αν και το πρωταρχικό παθοφυσιολογικό γεγονός στη διαδικασία της αγγειοαπόφραξης αποτελεί ο παθολογικός ενδοκυττάριος πολυμερισμός της HbS, η απόφραξη των τριχοειδών αγγείων οφείλεται και σε άλλες διαταραχές. Η υποξία στις μετατριχοειδικές αγγειακές περιοχές προκαλεί φλεγμονή του ενδοθηλίου και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων που διέρχονται από την περιοχή. Επιπλέον, τα αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα, που σχηματίζονται ανηδραστικά λόγω αιμόλυσης έχουν αυξημένη τάση συγκόλλησης στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Η καταστροφή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων που έχουν υποστεί δρεπάνωση και η φλεγμονή του ενδοθηλίου μπορούν να πυροδοτήσουν τη διαδικασία του σχηματισμού θρόμβου μέσω ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης [5].

Για πρακτικούς λόγους στην παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου διαχωρίζουμε τις ερυθροκυτταρικές και τις εξω-ερυθροκυτταρικές διαταραχές [2].

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Πολυμερισμός της HbS

Ο πολυμερισμός της μη-οξυγονωμένης HbS εξαρτάται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της HbS, το βαθμό της κυτταρικής υποξίας, το pH, την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της HbF. Η αναστολή του πολυμερισμού της HbS από την HbF απαιτεί είτε τη παρεμβολή της μεταξύ των μορίων της HbS ή το σχηματισμό ασύμμετρων υβριδικών μορφών $\alpha_2\beta^S\gamma$ [6].

Ομοιοστασία κατιόντων

Η διαταραχή στην ομοιοστασία των κατιόντων έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αφυδατωμένων πυκνοκυττάρων γενικά και ιδιαίτερα μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων με ελαττωμένο χρόνο ζωής λόγω μη αναστρέψιμης καταστροφής της μεμβράνης. Η αφυδάτωση των δρεπανοκυττάρων in-vivo είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των οδών μεταφοράς κατιόντων: η αυξημένη διαπερατότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων επιτρέπει την είσοδο ασβεστίου και την ενεργοποίηση των διαύλων Gardos (Gardos channel) μέσω των οποίων εξέρχονται από το κύτταρο μεγάλες ποσότητες καλίου και νερού. Επιπλέον, το χαμηλό pH ενεργοποιεί τον μηχανισμό συν-μεταφοράς K^+-Cl^- ο οποίος σε φυσιολογικές συνθήκες λειτουργεί μόνο στα δικτυοερυθροκύτταρα [2].

Προσκολλησιμότητα στο ενδοθήλιο

Η παρουσία κυτταροκινών και η υποξία επάγουν την σύνδεση του ερυθροκυττάρου με το ενδοθήλιο μέσω των Very-Late-Activation-Antigen-4* (VLA-4) στο ερυθρό και του Vascular-Cell-Adhesion-Molecule-1 (VCAM-1) και της φμπρονεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η διαλυτή θρομβοσπονδίνη γεφυρώνει τη σύνδεση του ερυθροκυτταρικού CD36 με ενδοθηλιακούς υποδοχείς (υποδοχέας της βιτρονεκτίνης, CD36), ενώ τα δρεπανοκύτταρα συνδέονται επίσης με την ακινητοποιημένη θρομβοσπονδίνη μέσω της πρωτεΐνης CD47. Η B-CAM/Lu, η πρωτεΐνη που φέρει τα αντιγόνα που χαρακτηρίζουν το σύστημα Lutheran αποτελεί το μέσο σύνδεσης του δρεπανοκυττάρου με τη λαμινίνη. Η απελευθέρωση θρομβίνης επάγει την έκφραση της ενδοθηλιακής P-σελεκτίνης και την αλληλεπίδραση μεταξύ ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων-ενδοθηλίου [7].

Θρομβογόνος διαταραχή των λιπιδίων της μεμβράνης

Η εμφάνιση της αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλσερίνης στην επιφάνεια των δρεπανοκυττάρων λόγω απενεργοποίησης των ATP-εξαρτώμενων μηχανισμών μεταφοράς της στο εσωτερικό της μεμβράνης, της πρώιμης ενεργοποίησης της απόπτωσης στα κύτταρα του μυελού και της καταστροφής της μεμβράνης από τη δρεπάνωση έχει ως αποτέλεσμα την

επιδείνωση της αναιμίας, την αυξημένη προσκόλληση στο ενδοθήλιο και την ανάπτυξη ενός προπηκτικού ερυθροκυτταρικού φαινοτύπου [8].

ΕΞΩΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Φλεγμονή, προπηκτική κατάσταση ενδοθηλίου

Η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί μια φλεγμονώδη κατάσταση με παθολογική ενεργοποίηση του ενδοθηλίου. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων, οι δείκτες ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων, τα επίπεδα των διαλυτών μορφών των μορίων συγκόλλησης (VCAM-1), καθώς και οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως ανευρίσκονται με σταθερά υψηλές τιμές [9]. Επίσης, φαίνεται να υπάρχει μια συνεχής ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης και ένας προπηκτικός φαινότυπος των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων. Όλα τα παραπάνω προκύπτουν από τη βλάβη που υφίστανται τα ενδοθηλιακά κύτταρα λόγω οξειδωτικού stress στις θέσεις των μικρών αγγείων που βρίσκονται μετά τις περιοχές που έχουν υποστεί αγγειοαπόφραξη-θρόμβωση, καθώς και λόγω επαναιμάτωσης [10]. Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου λαμβάνει χώρα μετά τη διέγερση από φλεγμονώδη αίτια και κυτταροκίνες, μέσω του μεταγραφικού παράγοντα NFκΒ ο οποίος επάγει πολλά προφλεγμονώδη, προσυγκολλητικά και προπηκτικά μόρια του ενδοθηλίου [11].

Στη δρεπανοκυτταρική νόσο ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) στο αίμα καθώς και αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων που εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα, γεγονότα που συνηγορούν ότι το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο αποτελεί έναν τουλάχιστον παθογενετικό μηχανισμό για την ενεργοποίηση της πήξης [12]. Η δράση της θρομβίνης στο αγγειακό δίκτυο μιμείται αυτή των κυτταροκινών της φλεγμονής, παρέχοντας μια ουσιαστική σύνδεση μεταξύ της ενεργοποίησης της πήξης και της συγκόλλησης. Η αύξηση της έκφρασης της P-σελεκτίνης (P-selectin) μέσω της θρομβίνης ρυθμίζει το «κύλισμα» των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και την αλληλεπίδραση ερυθροκυττάρων-ενδοθηλίου, αιμοπεταλίων-ενδοθηλίου [2]. Μελέτες in-vitro έδειξαν ότι η ηπαρίνη αναστέλλει τη συγκόλληση ερυθροκυττάρων-ενδοθηλίου μέσω της αναστολής της θρομβίνης, ενώ σε κλινικό επίπεδο η προσθήκη των n-3 λιπαρών οξέων στη δίαιτα ελαττώνει το ρυθμό των επώδυνων επεισοδίων με σύγχρονη μείωση της δραστηριότητας της θρομβίνης [13].

Συνοπτικά, τα αίτια της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι [2]

- Αίτια που σχετίζονται με τα κυτταρικά στοιχεία:
 - Δρεπανοκύτταρα: αιμόλυση και απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης στον ορό, εμφάνιση φωσφατιδυλσερίνης στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης.
 - Λευκοκύτταρα: αύξηση του αριθμού και ενεργοποίηση από κυτταροκίνες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.
 - Αιμοπετάλια: μικροσυσσωρεύσεις αιμοπεταλίων
- Αίτια που σχετίζονται με ουσίες που βρίσκονται στο πλάσμα:

- Θρομβίνη
- Κυτταροκίνες
- VEGF, PAF, EPO
- Ανεπάρκεια NO, αντιοξειδωτικών (βιταμίνη E)
- Eicosanoids
- Αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης
- Διάφορα άλλα αίτια:
 - Υποξία
 - Υπερφόρτωση με Fe
 - Λοιμώξεις από ιούς και βακτήρια

Συνοπτικά, η απόφραξη των αγγείων στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι αποτέλεσμα :

- Της καθυστερημένης διέλευσης των ερυθροκυττάρων από τα μικρά αγγεία, που οφείλεται σε:
 - α) αυξημένη προσκόλληση των ερυθροκυττάρων (δικτυοερυθρο-κύτταρα και πυκνοκύτταρα, «dense cells») στο ενδοθήλιο και στο σχηματισμό ετεροκυτταρικών συσσωρεύσεων (λευκοκύτταρα και μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα)
 - β) διαταραχή στην ομοιοστασία των καπόντων με αποτέλεσμα την αφυδάτωση των κυττάρων και το σχηματισμό πυκνοκυττάρων και μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων [14]
 - γ) διαταραχή του αγγειακού τόνου και αγγειοσυσπασση, μέσω διαταραχής της ρύθμισης του NO, της ενδοθηλίνης και των eicosanoids [15].
- Ελάττωσης του χρόνου πολυμερισμού της HbS που οφείλεται σε:
 - α) υποξία των ερυθροκυττάρων
 - β) αύξηση της συγκέντρωσης της ενδοκυττάριας HbS
 - γ) χαμηλές τιμές προστατευτικών τύπων αιμοσφαιρίνης (HbA₂, HbF)
 - δ) πτώση του pH
- Απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και βλάβες επαναιμάτωσης
- Ενεργοποίηση της πήξης με το σχηματισμό θρομβίνης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nagel RL, Steinberg MH Genetic variability in sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, clinical management. Cambridge.UK:Cambridge University Press, 2001, 117-130
2. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. Lancet 2004, 364:1343-1360
3. Chui DH, Dover GJ. Sickle cell disease: no longer a single gene disorder. Curr Opin Pediatr 2001, 13:22-27
4. Bunn FH Pathogenesis and treatment of Sickle Cell Disease. N Engl J Med 1997, 337:762-769
5. Loukopoulos D. Comprehensive management of Sickle Cell disease .The Hematology J 2002, S2:60-64

6. Franceschi LD, Corrocher R . Established and experimental treatments for sickle cell disease. *Haematologica* 2004, 89:348-356
7. Elion JE , Brun M , Odievre M-H , Lapoumeroulie CL , Krishnamoorthy R. Veno-occlusion in sickle cell anemia: role of interactions between blood cells and endothelium. *The Hematology J* 2004, S5:195-198
8. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997, 89:1121-1132
9. Okpala I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease - a red cell disorder. *Blood Rev* 2004, 18:65-73
10. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* 2004, 11:129-152
11. Pathare A, Kindi SA , Daar S , Dennison D . Cytokines in sickle cell disease *Hematology* 2000, 8:329-337
12. Key NS, Shingaard A, Dandeleit L, et al Whole blood tissue factor procoagulant activity is elevated in patients with sickle cell disease. *Blood* 1998, 91:4216-4233
13. Okpala I. Leukocyte adhesion and the pathophysiology of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2006, 13:40-44
14. Bookchin RM, Lew VL. Sickle red cell dehydration: mechanisms and interventions. *Cur Opin Hematol* 2002, 9:107-110
15. Rother RP, Bell L, Hillmen P , Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA* 2005, 293:1653-1662

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ιωάννα Τσάτρα

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία από τις πιο διαδεδομένες γενετικές νόσους παγκοσμίως και περιλαμβάνει μία ομάδα γενετικών διαταραχών με κοινό γνώρισμα την παθολογική αιμοσφαιρίνη S (HbS) στην οποία οφείλεται η παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων (δρεπανοκύτταρα)¹.

Οι συνδιασμοί των γονιδίων που συναντώνται στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι: HbSS, HbS/C, HbS/β⁺, HbS/β⁰, HbS/D και έχουν παρόμοια κλινική συμπεριφορά με την ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η διπλή ετεροζυγωτία ενός δρεπανοκυτταρικού και ενός β-θαλασσαιμικού γονιδίου είναι γνωστή ως μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία και είναι συχνότερη κυρίως στις χώρες της Μεσογείου όπου το γονίδιο της β-θαλασσαιμίας είναι συχνό. Παρουσιάζει κλινική εικόνα παρόμοια με την ομόζυγη Δ.Α αλλά με διαφορετική βαρύτητα που καθορίζεται από τον τύπο του γονιδίου της β-θαλασσαιμίας.

Η ετήσια συχνότητα γεννήσεων παγκοσμίως φαίνεται στον πίνακα 1.

B. Αμερική	4 στις 5.000 γεννήσεις
N. Αμερική	5 στις 10.000
K. Αμερική	1 στις 2.000
Δ. Ευρώπη	1 στις 2.000
B. Ευρώπη	1 στις 2.000
K. Αφρική	200 στις 400.000
M. Ανατολή	1 στις 2.000
M. Ασία	10 στις 20.000

Στη Ν. Σαχάρα της Αφρικής έχουμε το μεγαλύτερο αριθμό γεννήσεων² ετησίως και το ποσοστό της ανέρχεται στο 20% των γεννήσεων της χώρας αυτής. Η διάγνωση της νόσου στα ανεπτυγμένα κράτη συνήθως τίθεται στη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία, λόγω της χρόνιας αναιμίας και της επιδείνωσης της επ' ευκαιρία κάποιας λοίμωξης ή οστικών αλγών από τα αγγειοσποφρακτικά συμβάματα των μικρών και μεγαλύτερων αγγείων.

Για την παρακολούθηση των δρεπανοκυτταρικών ασθενών (S/S, SC, S/b-thal)³ έχει θεσπιστεί ένα πρωτόκολλο από την Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας στη Γαλλία. Βρέφη ηλικίας 0-12 μηνών παρακολουθήση κάθε μήνα, 12 μηνών έως 30 μηνών ανά 2μηνο, μετά την ηλικία των 30 μηνών και την εφηβεία η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται ανά 3 μήνες.

Η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται κλινικά και εργαστηριακά. Ο εργαστηριακός έλεγχος αφορά κάθε επίσκεψη του πάσχοντα στο Νοσοκομείο και αυτός αφορά την γενική αίματος, τα ΔΕΚ, ιοντόγραμμα για την σωστή ενυδάτωση, συνεχής ενημέρωση των γονέων και των παιδιών για τη σωστή φαρμακευτική αγωγή καθώς και για το πόσο σημαντική είναι η καλή ενυδάτωση αλλά και η άμεση τηλεφωνική ενημέρωση του θεράποντα ιατρού για την αντιμετώπιση των

συμπτωμάτων μιας επώδυνης κρίσης. Παρακολούθηση της σωστής ανάπτυξης του παιδιού, ύψος, βάρος σώματος, σχολαστική τήρηση του προγράμματος των εμβολιασμών. Εξετάσεις οι οποίες πρέπει να γίνονται ετησίως είναι το υπερηχογράφημα κοιλίας ήπατος, σπληνός, χολή για χολολιθούς από την ηλικία των 5-10 χρόνων όπου συνήθως έχουμε και την εμφάνιση χολολιθίασης.

Οφθαλμολογικός έλεγχος: Βυθοσκόπηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα ανά 6μηνο συνήθως μετά την ηλικία των 10 χρόνων για αποκλεισμό βλαβών απόφραξης και νεοαγγείωσης τα οποία αρχικά εμφανίζονται στα περιφερικά αρτηριόλια.

Υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς συνήθως μετά την ηλικία των 10 χρόνων, α/α ισχύων και MRI για πρώιμη διάγνωση της άσηπτης νέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου από την ηλικία των 12 χρόνων και μετά. Θα ήθελα να αναφέρω τα δικά μας δεδομένα σε 7 πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο με ΜΟ ηλικίας $11,14 \pm 3,8$ έτη είχαμε 13 ισχία με οστεονέκρωση. Από αυτά τα 11 ισχία ήταν συμπτωματικά σταδίου 3ου-5ου τα 9/11 αντιμετωπίστηκαν με οστεοτομία, στα 8 είχαμε βελτίωση μετεγχειρητικά, ενώ τα 4 ισχία σταδίου 1ου-2ου και 3ου αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά.

Είναι γνωστό ότι για τη δρεπανοκυτταρική νόσο, οι λοιμώξεις, οι επώδυνες θρομβωτικές κρίσεις και τα αγγειακά εγκεφαλικά έμφρακτα, αποτελούν το κύριο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας. Η πρόληψη καθώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών προϋποθέτουν σωστή παρακολούθηση καθώς και γνώση και αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς.

Οι **λοιμώξεις** αποτελούν ένα σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Για την καλύτερη καταγραφή των αιτίων των λοιμώξεων κρίνεται σκόπιμο να χωρίσουμε τους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς σε ηλικιακές ομάδες. Στην **πρώτη ομάδα** από τους πρώτους μήνες της ζωής έως την ηλικία των 6 χρόνων. Τη **δεύτερη ομάδα** από 6 χρόνων έως 18 χρόνων και την **τρίτη από 18 χρόνων και μετά**. Οι δύο πρώτες ηλικιακές ομάδες αφορούν τον παιδίατρο. Η **πρώτη ομάδα** χαρακτηρίζεται από υπερευαισθησία στις λοιμώξεις που οφείλεται σε δυσλειτουργία του σπλήνα που μπορεί να αρχίζει ακόμα από τον 1^ο χρόνο της ζωής ενώ η σπληνική ίνωση (λόγω επαναλαμβανόμενων επεισοδίων μικροεμφράκτων) οδηγεί σε λειτουργική ασπληνία έως την ηλικία των 5-6 χρόνων.

Οι **πνευμονίες** από **πνευμονιόκοκκο** αποτελούν τη συχνότερη λοίμωξη, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή διότι μπορεί να αποτελεί την αρχή ενός οξέος θωρακικού συνδρόμου ιδίως σε παιδιά ηλικίας μικρότερης από τα 5 χρόνια.

Η **μηνιγγίτιδα** από **πνευμονιόκοκκο**, προσβάλλει παιδιά μικρότερα από τα 3 χρόνια, μπορεί να εμφανιστεί με ήπια συμπτωματολογία στην αρχή, μπορεί όμως να έχει ταχεία εξέλιξη εάν δεν αντιμετωπιστεί με άμεση θεραπευτική αγωγή. Η **σηψαιμία** είναι μια ιδιαίτερα σοβαρή κατάσταση με ποσοστό θνητότητας 50%. Επιβάλλεται άμεση αντιμετώπιση σε υποψία, διότι μπορεί στην αρχή η συμπτωματολογία να είναι ήπια, μπορεί όμως να έχει ταχεία επιδείνωση και να επέλθει ο θάνατος ακόμη και εντός 24ωρών.

Οι λοιμώξεις από **Σαλμονέλλα** είναι δεύτερη αιτία προσβάλλει περισσότερο τόσο στα παιδιά που είναι ηλικίας < 5 ετών όσο και τα μεγαλύτερα μέχρι την προεφηβεία. Το 50% των

οστεομυελίτιδων οφείλεται σ' αυτή. Η **σηψαιμία** από σαλμονέλλα είναι πολύ συχνή μάλιστα ο κίνδυνος είναι 200 φορές περισσότερο απ' ότι στον γενικό πληθυσμό.

Οι λοιμώξεις από **αιμόφιλο τύπου Β** είναι 3πλάσιες απ' ότι στο γενικό πληθυσμό. Είναι ευτύχημα ότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει το εμβόλιο έναντι του αιμόφιλου, είναι στο Πρόγραμμα του Εθνικού Εμβολιασμού και γίνεται από την πρώτη βρεφική ηλικία.

Η λοίμωξη από τον ιό **Parvo B19** μπορεί να προκαλέσει βαριά επώδυνη κρίση, οξύ θωρακικό σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αλλά κυρίως **απλαστική κρίση** με πτώση της Αιμοσφαιρίνης (Hb) και των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ 1%). Η κρίση αυτή αντιμετωπίζεται με άμεση μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών, χορήγηση ΕΦ αντιβιοτικών και στενή παρακολούθηση του ασθενούς. Κριτήρια ύφεση της απλαστικής κρίσης αποτελούν η σταθεροποίηση της τιμής Hb / Ht, και 24-48 ώρες απυρεξία.

Το **μυκόπλασμα της πνευμονίας** προκαλεί **λοιμώξεις** από το **κατώτερο αναπνευστικό** και μπορεί να αποτελέσει αίτιο για την εμφάνιση οξέος θωρακικού συνδρόμου. Προσβάλλει με την ίδια συχνότητα τους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς όπως και τον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό. Οι **ιογενείς λοιμώξεις** έχουν την ίδια συχνότητα όπως και στον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό. Πρέπει να είμαστε προσεκτικοί, διότι λόγω της λειτουργικής ασπληνίας διευκολύνουν τον αποικισμό από πνευμονιόκοκκο. Η προφύλαξη των λοιμώξεων συνίσταται σε χημειοπροφύλαξη με πενικιλίνη στο 1/3 της θεραπευτικής δόσης per os⁵ από την βρεφική ηλικία, αμέσως μετά τη διάγνωση μέχρι την ηλικία των 5 χρόνων ή κατ' άλλους και αργότερα.

Σε περίπτωση πυρετού $\uparrow 38,5^{\circ} \text{C}$ συνιστάται αύξηση της δόσης σ' αυτή της θεραπευτικής και άμεση επίσκεψη στον θεράποντα γιατρό. Σε αλλεργία συνιστάται η χορήγηση ερυθρομυκίνης ή τριμεθοπρίνης και σουλφοξαζόλης ή κεφτριαξόνης.

Η σχολαστική τήρηση του βασικού Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμού είναι ένα σημαντικό όπλο στην προφύλαξη από τους λοιμογόνους παράγοντες.

Επώδυνες θρομβωτικές κρίσεις

Εντοπίζονται στις περιοχές των οστών που έχουν έντονη αιμοποιητική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την υπερκατανάλωση O_2 από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, και λόγω των δρεπανοκυττάρων και της υποξίας, την επίταση του φαινομένου της δρεπάνωσης και την απόφραξη των τροφοφόρων αρτηριών του μυελού των οστών. Ο πόνος συνήθως εντοπίζεται στα μακρά οστά, αλλά και στο θώρακα και την κοιλιά. Είναι πολυεστιακός, αμφοτερόπλευρος και ετερόπλευρος, οξύς, μέτριος έως μεγάλης έντασης. Η συχνότητα των κρίσεων εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, τον γονότυπο⁶ της νόσου, τα επίπεδα της HbF, τον αριθμό των λευκοκυττάρων καθώς και από την κατάσταση του ενδοθηλίου των αγγείων.

Από μελέτες προκύπτει ότι το 50% των πασχόντων από ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία θα έχουν την εμπειρία μιας τουλάχιστον επώδυνης κρίσης μέχρι την ηλικία περίπου των 5 χρόνων. Μεταξύ των 15 και 25 χρόνων πονούν περισσότερο τα αγόρια ενώ μετά τα 30 χρόνια η συχνότητα των κρίσεων ελαττώνεται και στα δύο φύλα.

Σε μελέτη των Moussanou et al που έγινε από τον Φεβρουάριο του 2000 έως τον Μάρτιο του 2001 και αφορούσε 60 παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 19 χρονών, το 56% είχαν την εμπειρία μιας επώδυνης κρίσης σε ηλικία κάτω του έτους, ένα 17% ήταν ηλικίας 1-2 χρόνων, 10% ηλικίας 2-3 χρόνων και 17% ήταν μεγαλύτερα των 3 χρόνων.

Στις πολύ μικρές ηλικίες (< 2 ετών) οι επώδυνες οστικές κρίσεις εμφανίζονται στα οστά των άκρων χεριών και ποδιών, το γνωστό hand-foot syndrom. Είναι σπάνιες μετά την ηλικία των 5 ετών. Οι κρίσεις αυτές εμφανίζονται κυρίως στην ομόζυγη (S/S) ΔN και πολλές φορές οδηγούν και στην διάγνωση. Αντιμετωπίζονται όπως όλες οι επώδυνες.

Αντιμετώπιση του πόνου

Είναι ένα δύσκολο πρόβλημα τόσο για τους γιατρούς, νοσηλευτές όσο και για τους ίδιους τους πάσχοντες. Απαιτεί πολύπλευρη προσέγγιση που συνδυάζει τη γνώση των ιδιοτήτων των χορηγούμενων φαρμάκων, τους συνδυασμούς τους, την πειθαρχία των νοσηλευτών και νοσηλευόμενων και την ψυχολογική υποστήριξη. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) πρέπει να γίνει αξιολόγηση³ του πόνου όσον αφορά την ένταση, τη διάρκεια. Ο πόνος κατατάσσεται σε τρία στάδια και είναι ανάλογη η αντιμετώπισή του.

Στάδιο I ήπιος πόνος, αντιμετώπιση με παρακεταμόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Στάδιο II πόνος ήπιος προς μέτριος, αντιμετώπιση με κωδεΐνη και οπιοειδή

Στάδιο III πόνος μέτριος προς σοβαρός, χορήγηση μορφίνης

Σ' όλα τα στάδια του πόνου χρειάζεται καλή ενυδάτωση 3l/m² ή 1 ½ φορά τις ανάγκες και αντιβιοτική κάλυψη.

Πίνακας 2. Μη οπιοειδή και οπιοειδή αναλγητικά

Φάρμακα	Δόσεις
Παρακεταμόλη (Dolal, Panadol, Lonarid)	15-20mg / 4 ώρες
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	
Ponstan	5-6mg/kg BΣ ανά 6ωρο
Naprosyn	5-8mg/kg BΣ / 12 ώρες
Gantil	3-5mg/kg BΣ / 6-8 ώρες
Οπιοειδή αναλγητικά	
Κωδεΐνη φωσφορική	0,5-3mg/kg BΣ/ 4-6 ώρες
Διϋδροκωδεΐνη Dolcontin	1 mg/kg BΣ/ 4-6 ώρες
Συνδυασμούς κωδεΐνης	
Κωδεΐνη + παρακεταμόλη Denon plus	
Lonarid N	
Romidon	1 tabl (65mg/6-8 ώρες)
Zideron	1 amp (75mg/8-12 ώρες)

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Τα εγκεφαλικά έμφρακτα είναι η συχνότερη αιτία αναπηρίας στα παιδιά με Δ.Ν. Πάνω από 25% των πασχόντων από Δ.Ν. έχουν την εμπειρία ενός εγκεφαλικού έμφρακτου, με αποκορύφωμα αυτών των επεισοδίων, στη μέση παιδική ηλικία.

Τα αγγειακά έμφρακτα εμφανίζονται οξέως σε ποσοστό 8-11% σε παιδιά έως 15 χρόνων. Η εμφάνισή τους είναι αυτόματη ή αποτέλεσμα άλλων επιπλοκών της νόσου. Απαιτούν επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση με συνεργασία αιματολόγου, νευρολόγου και μονάδας εντατικής θεραπείας. Απαιτείται άμεσα απεικονιστικός² έλεγχος με CT, MRI, MRA, συχνός νευρολογικός έλεγχος, ενυδάτωση, χορήγηση O₂. Μετά την ύφεση της οξείας φάσης μακροχρόνιο πρόγραμμα μεταγγίσεων ή ΑΦΜ, χορήγηση υδροξυουρίας. Επί ύπαρξης συμβατού μυελού των οστών γίνεται μεταμόσχευση. Τα ποσοστά επιτυχίας είναι 85% όταν αυτή γίνεται σε άτομα κάτω των 16 ετών.

Ασυμπτωματικά (σιωπηλά) εγκεφαλικά έμφρακτα

Περισσότερο από 20% των πασχόντων ηλικίας 6-19 χρόνων εμφανίζουν σιωπηλά έμφρακτα του ΚΝΣ στη MRI εγκεφάλου. Συνήθως δεν έχουν εμφανή συμπτωματολογία, μπορούν να διαγνωστούν, εκτός της MRI, με MRA και με ταχύτητες του διακρανιακού Doppler (TCD). Σε μελέτη 17 πασχόντων με HbS/b-thal που παρακολουθούνται στην Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ μέσης ηλικίας 18,4 χρόνια με MRI, MRA και διακρανιακό Doppler 9/17 βρέθηκαν με παθολογικά νευροαπεικονιστικά ευρήματα. Η προφυλακτική αγωγή συζητείται. Σε μικρό αριθμό δρεπανοκυτταρικών ασθενών με παθολογικό TCD έχει χορηγηθεί υδροξυουρία.

Πριαπισμός

Είναι η παρατεινόμενη επώδυνη στύση του πέους λόγω συμφόρησης⁸ κυρίως των σπυρμαγγιδίων σωμάτων και συμβαίνει περισσότερο σε παιδιά και εφήβους. Μπορεί να έχει βραχεία διάρκεια 2-4 ώρες και να επαναλαμβάνεται η παρατεινόμενη διάρκεια άνω των 4 ωρών με σοβαρές συνέπειες. Για την εμφάνιση του έχουν ενοχοποιηθεί ψυχολογικά αίτια, λοιμώξεις της ουρήθρας, ορμονικά αίτια.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από τη βαρύτητα του επεισοδίου. Αρχικά συνιστάται ενυδάτωση, αναλγητικά. Επεισόδιο διάρκειας άνω των 4 ωρών θεωρείται επείγον και χρειάζεται άμεση μεταφορά στο Νοσοκομείο, για χορήγηση Ε.Φ. υγρών, αναλγητικών και ΑΦΜ. Σε επιμονή παρακέντηση και αναρρόφηση αίματος από τα σπυρμαγγώδη σώματα σε συνεργασία με ουρολόγους. Η προφυλακτική αγωγή με ψευδοεφεδρίνη per os μπορεί να έχει αποτέλεσμα.

Σπληνικός εγκλωβισμός

Είναι η οξεία διόγκωση του σπλήνα λόγω παγίδευσης μεγάλης μάζας ερυθρών αιμοσφαιρίων και πολλαπλών εμφράκτων με αποτέλεσμα την απότομη πτώση της Hb κάτω από 2-3gr/dl της σταθερής τιμής της Hb του πάσχοντα¹. Συνοδεύεται από αύξηση των ΔΕΚ και πολλές φορές από ελάττωση των αιμοπεταλίων. Συμβαίνει συνήθως σε παιδιά μικρής ηλικίας (2-6 χρόνων) με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία ή HbS/b-thal και υποτροπιάζει σε ποσοστό 50%.

Θεωρείται από τις μείζονες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Αυτή συνίσταται σε άμεση μεταφορά στο Νοσοκομείο, ενυδάτωση, παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, του μεγέθους του σπλήνα, χορήγηση O₂ για διατήρηση του SaO₂ ≥ 92%. Απαιτείται άμεση μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων για διατήρηση μεταμεταγγισιακής Hb 8-9gr/dl και παρακολούθηση της, διότι υπάρχει κίνδυνος αυξημένης γλοιότητας που μπορεί να παρατηρηθεί από την επανακυκλοφορία των ερυθρών αιμοσφαιρίων που είχαν παγιδευτεί στον σπλήνα

Κριτήρια ύφεσης: Σταθεροποίηση των επιπέδων της Hb, ενυδάτωση και φαρμακευτική αγωγή per os. Συνεχής παρακολούθηση στο EI, εκπαίδευση των γονέων για την ψηλάφηση του σπλήνα. Στην υποτροπή συνιστάται σπληνεκτομή. Σε παιδιά κάτω των 5 χρόνων πρόγραμμα περιοδικών μεταγγίσεων.

Η σπληνεκτομή συνιστάται να γίνεται λαπαροσκοπικώς διότι έχει χαμηλότερη θνητότητα, γρηγορότερη ανάνηψη του ασθενή, λιγότερες ημέρες παραμονής στο Νοσοκομείο. Απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση να είναι εξειδικευμένος και έμπειρος ο χειρουργός.

Οι σπληνεκτομηθέντες πρέπει να εμβολιάζονται με τα εμβόλια έναντι του Αιμόφιλου της ινφλουέτζας, του μηνιγγοδόκου και του πνευμονιόκοκκου. Το εμβόλιο έναντι του πνευμονιόκοκκου προτιμάται να γίνεται αυτό με τους 23 ορότυπους και να επαναλαμβάνεται ανα 5ετία. Στους σπληνεκτομηθέντες πρέπει να χορηγείται πενικιλίνη στο 1/3 της θεραπευτικής δόσης για 2-5 έτη. Μάλιστα η Αγγλική εταιρεία λοιμώξεων συνιστά να χορηγείται μέχρι την ενηλικίωση. Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη χορηγείται ερυθρομυκίνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Serjeant G. Sick cell disease. 2nd ed Oxford University Press, 1992.
2. Frédéric Galacteros. Sick cell disease: a short guide to management: In Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis: Carole Beaumont, Photis Beris, Yves Beuzard, Carlo Brugnara: Forum service editore, Genoa, Italy 2006 ESH: 276-309.
3. De Montalembert M, Girof R, Galacteros F. La drepanocytose en France en 2006 : acuis et defis. Archives depediatrie 13 (2006) : 1191-1194.
4. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. Paediatr Drugs 2001;3(11): 793-801.
5. Moussavou A, Vierin Y, Eloudou-Orima C, MBOUSSOU m, Keita M. Prise en charge de la douleur drepanocytarre selon les citerew de l'Organization mondiale de la sante. Archives de pediatrie II (2004):1041-1045.

6. Χριστάκης ΙΒ, Χασαποπούλου Ε. Δρεπανοκυτταρική νόσος. Στο βιβλίο των Σεϊτανίδη Β, Αντωνοπούλου Α, Χριστάκη Ι: Αναιμίες. Διάγνωση και θεραπεία. Εκδόσεις «Ζήτα», Αθήνα, 1999.
7. Αθανασίου-Μεταξά Μ, Κούση Α. Η αντιμετώπιση του πόνου στα παιδιά με Δρεπανοκυτταρική νόσο. Παιδιατρική, 2000; 63: 17-20.
8. Mantadakis E, Don Cavender J, Rogers Z, Ewalt D, Buchanan G. Prevalance of Priamisp in Children and Adolescents with Sickle Cell Anemia. Journal of Pediatric Hematology / Oncology, 1999; 21(6): 518-522.

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

ΕΛΕΝΗ ΠΛΑΤΑ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ - ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α΄

ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ, ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ, ΑΘΗΝΑ

Η κλινική εκδήλωση που χαρακτηρίζει τη Δρεπανοκυτταρική νόσο είναι οι επώδυνες αγγειοσποφρακτικές κρίσεις, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την πολυσυστηματική προσβολή οργάνων σε οξεία και χρόνια φάση. Αναλυτικά η κλινική εικόνα ενός ασθενούς με Δρεπανοκυτταρική νόσο περιλαμβάνει τα εξής:

1. ΑΝΑΙΜΙΑ

Η τιμή της αιμοσφαιρίνης στη Δρεπανοκυτταρική νόσο θεωρείται χαρακτηριστική για κάθε ασθενή, ενώ παρατηρούνται σημαντικές διακυμάνσεις ανά άτομο. Η αναιμία είναι η εικόνα του βαθμού αιμόλυσης και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως π.χ. ο γονότυπος. Ο ασθενής με χρόνια αναιμία (ακόμη και εάν η τιμή της αιμοσφαιρίνης κυμαίνεται σε χαμηλά αλλά σταθερά επίπεδα), η οποία είναι καλά ανεκτή κλινικά, δεν χρειάζεται μεταγγίσεις. Απότομη πτώση όμως της αιμοσφαιρίνης πρέπει να διερευνάται άμεσα. Η χρόνια επιδείνωση της αναιμίας επιδρά δυσμενώς στην κλινική πορεία.

Οξεία περαιτέρω πτώση της αιμοσφαιρίνης είναι αποτέλεσμα:

- α) Αυξημένης αιμόλυσης. Παρατηρείται αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων.
- β) Απλασίας. Παρατηρείται μείωση έως εξαφάνιση των δικτυοερυθροκυττάρων. Μπορεί να οφείλεται σε νέκρωση του μυελού ή σε λοίμωξη από τον παρβοϊό Β 19.
- γ) Απώλειας αίματος.

2. ΟΞΕΑ ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

2.1. Αγγειοσποφρακτικές επώδυνες κρίσεις

Παρουσιάζονται αιφνίδια σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος. Συνήθως προσβάλλονται οι εγγύς των αρθρώσεων περιοχές των μακρών οστών, το στέρνο, οι πλευρές, οι σπόνδυλοι και τα οστά της λεκάνης. Λόγω της απόφραξης των μικρών αγγείων δημιουργείται τοπικά ισχαιμία, νέκρωση, φλεγμονή και πόνος.

Οι κρίσεις εμφανίζονται συνήθως χωρίς να προηγηθεί σαφής αφορμή, αλλά έχουν περιγραφεί και πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες:

- α) Έκθεση σε ψύχος, υψόμετρο, κατανάλωση αλκοόλ, υπερβολική φυσική άσκηση.
- β) Παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος: άσθμα, σποφρακτική αμυγδαλίτιδα, σποφρακτική αλλεργική ρινίτιδα, σύνδρομο άπνοιας, τραύμα θώρακα.
- γ) Αγγειακοί όπως παρατεταμένη απόφραξη αρτηρίας, αφυδάτωση, υπέρταση, λήψη αδρενεργικών φαρμάκων.

δ) Διάφοροι άλλοι όπως λοίμωξη, επεμβάσεις, λήψη κορτικοστεροειδών, έντονο άγχος, συγκινησιακή φόρτιση, εργασιακή πίεση.

Η διάρκεια των επώδυνων κρίσεων κυμαίνεται από μερικές ώρες, έως εβδομάδα ή και περισσότερο. Η συχνότητα, η βαρύτητα και η διάρκεια των επώδυνων κρίσεων ποικίλει από ασθενή σε ασθενή αλλά και στον ίδιο ασθενή. Ελαφρές κρίσεις συνήθως αντιμετωπίζονται από τους ίδιους τους ασθενείς στο σπίτι, ενώ άλλες μπορεί να απαιτήσουν πολυήμερη νοσηλεία. Πυρετός μετρίου ύψους μπορεί να παρουσιαστεί 2 – 3 ημέρες μετά την έναρξη.

Κατά τη διάρκεια των επώδυνων αποφρακτικών κρίσεων είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, των τιμών των δικτυοερυθροκυττάρων, των λευκών αιμοσφαιρίων - λευκοκυτταρικού τύπου,

των αερίων αίματος, εκτίμηση δεικτών φλεγμονής - καλλιέργειες και διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος και υπερηχογραφήματος κοιλίας.

2.2. Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Οξύ θωρακικό σύνδρομο ορίζεται ένα οξύ επεισόδιο με συμπτώματα πνευμονίας: ισχυρός πόνος πλευριτικού τύπου, βήχας, δύσπνοια, ταχύπνοια και παρουσία πυκνωτικής εστίας στην ακτινογραφία θώρακος. Η πυκνωση αρκετές φορές εμφανίζεται μετά το πρώτο ή δεύτερο 24ωρο και μπορεί να συνυπάρχει πλευριτικό υγρό. Η κλινική εικόνα είναι ποικίλης βαρύτητας και είναι μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηλείας ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο. Η θνητότητα είναι πολύ υψηλή 4 – 9%, παρά τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Λοίμωξη αναπνευστικού συνυπάρχει σε ποσοστό 50%, ιδίως κατά την παιδική ηλικία. Στους ενήλικες οι πιο συχνές αιτίες λοίμωξης είναι το μυκόπλασμα της πνευμονίας και τα χλαμύδια.

2.3. Οξύ κοιλιακό άλγος

Τα αίτια του οξέος κοιλιακού άλγους είναι:

α) Σπληνικός εγκλωβισμός. Ο αιφνίδιος εγκλωβισμός δρεπανοκυττάρων στο σπληνικό παρέγχυμα, προκαλεί οξεία πτώση της αιμοσφαιρίνης ($\geq 2\text{gr/dl}$) και μεγάλη επώδυνη αύξηση των ορίων του σπληνός. Το αναιμικό shock μπορεί να αποβεί θανατηφόρο σε μερικές ώρες. Μπορεί να παρουσιαστεί σε όλες τις ηλικίες, αλλά είναι πιο συχνός κατά την παιδική ηλικία (10 – 30% των ασθενών ηλικίας < 6 ετών). Επί ενός επεισοδίου η πιθανότητα επανεμφάνισης είναι πολύ υψηλή.

β) Χολαγγειακές κρίσεις, χολαγγειίτιδα, χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα. Σε ασθενείς ηλικίας > 30 ετών το ποσοστό χολολιθίασης υπερβαίνει το 60%.

γ) Αιφνίδια αύξηση του ήπατος μπορεί να οφείλεται σε ηπατικό εγκλωβισμό ή σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

δ) Αποφράξεις μεσεντερίων αγγείων.

2.4. Πριαπισμός

Ο πριαπισμός είναι συχνός στη Δρεπανοκυτταρική νόσο. Η χρήση οιοπνευματωδών ποτών και ναρκωτικών ουσιών αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης. Μπορεί να είναι μικρής διάρκειας (<1 ώρας), ή μεγάλης (>3 ωρών). Προκαλεί ίνωση των σπληνικών σωμάτων του πέους και ανικανότητα. Εάν ο πριαπισμός διαρκέσει πάνω από 4 – 6 ώρες χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, η πιθανότητα μόνιμης ανικανότητας είναι πολύ μεγάλη.

3. ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΩΔΥΝΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

3.1. Παθήσεις των οστών και των αρθρώσεων

Στη Δρεπανοκυτταρική νόσο οι μηχανισμοί χρόνιας οστικής βλάβης είναι τρεις:

α) Οστεοπενία. Είναι αποτέλεσμα της υπερπλασίας του μυελού, καταγμάτων και οστεομυελίτιδας. Είναι αιτία χρόνιου οστικού άλγους και συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα αυτόματων καταγμάτων.

β) Η άσηπτη νέκρωση των επιφύσεων των μακρών οστών είναι μια άλλη αιτία χρόνιου οστικού πόνου και παρατηρείται κατά σειρά συχνότητας στην κεφαλή μηριαίου, βραχιονίου και γόνατος. Κατά την παιδική ηλικία μπορεί να παρατηρηθεί επούλωση, αλλά στους ενήλικες η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη και η επιδείνωση με πλήρη καθίζηση του οστού και εμφάνιση εκφυλιστικής αρθρίτιδας είναι η συνήθης εξέλιξη.

γ) Οστεομυελίτιδα. Είναι μια πολύ σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να συμβεί και στην εξέλιξη μιας επώδυνης κρίσης. Συνήθως ευθύνονται τα βακτήρια σαλμονέλλα και σταφυλόκοκκος.

3.2. Άτονα έλκη

Παρατηρούνται συνήθως σε ενήλικες με σοβαρή αναιμία. Είναι σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Είναι πολύ επώδυνα και συνήθως επιπλέκονται με μολύνσεις.

4. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

4.1. Αμφιβληστροειδοπάθεια

Οι ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειακής αμφιβληστροειδοπάθειας. Πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική οφθαλμολογική εξέταση και οποιαδήποτε διαταραχή στην όραση πρέπει να εκτιμάται άμεσα. Πλημμελής ή κακή αντιμετώπιση οφθαλμολογικών επιπλοκών μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης. Η κατάσταση που ακολουθεί χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση της εξελισσόμενης αγγειακής αμφιβληστροειδοπάθειας στους Δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.

Στάδιο I: Περιφερική ισχαιμία, απόφραξη αρτηριολίων.

Στάδιο II: Ανάπλαση αγγείων στην περιφέρεια, αναστομώσεις χωρίς νεοαγγείωση.

Στάδιο III: Ανάπτυξη νεοαγγείωσης (φλουοροαγγειογραφία)

Στάδιο IV: Αιμορραγία στο υαλοειδές (προβλήματα όρασης).

Στάδιο V: Δημιουργία μεμβρανών, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

4.2. Οξεία απώλεια της ακοής

Είναι αποτέλεσμα αγγειακού εμφράκτου και συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς με πιο υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

4.3. Αγγειακή εγκεφαλοπάθεια

Οι επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα σηματοδοτούν μια πολύ δυσμενή εξέλιξη στη Δρεπανοκυτταρική νόσο. Παρουσιάζονται ως α) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), β) σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, γ) παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, δ) ενδοκράνιος αιμορραγία και ε) προοδευτική έκπτωση των εγκεφαλικών λειτουργιών. Μελέτες έχουν δείξει ότι κατά την παιδική ηλικία (< 10 ετών), ΑΕΕ έχουν συμβεί στο 10 - 15% των ασθενών, ενώ το ποσοστό των σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων είναι 35%. Τα εγκεφαλικά έμφρακτα δίδουν κλινική συμπτωματολογία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, όταν όμως συμβούν κατά τη διάρκεια ενός οξέος αγγειοαποφρακτικού επεισοδίου, ή οξέος θωρακικού συνδρόμου μπορεί να διαλάθουν της διάγνωσης. Τα αγγειακά έμφρακτα είναι πιο συχνά στους νεότερους και πιο αναιμικούς ασθενείς, ενώ τα ΑΕΕ σε πιο ηλικιωμένους και λιγότερο αναιμικούς ασθενείς.

4.4. Πνευμονική αγγειακή νόσος

Το ένα τρίτο των ενήλικων ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας. Υποξυγοναιμία παρατηρείται λόγω αρτηριοφλεβωδών επικοινωνιών. Επίσης κατά την υπερηχογραφική μελέτη της καρδιάς το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζουν παλινδρόμηση μέσω της τριγλώχινος βαλβίδος, η οποία αντικατοπτρίζει την πνευμονική υπέρταση. Η πνευμονική υπέρταση είναι μια πολύ σοβαρή επιπλοκή, που παρουσιάζεται με την πάροδο της ηλικίας και χρειάζεται άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση, αλλιώς οδηγεί σύντομα στο θάνατο.

5. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΟΡΓΑΝΩΝ

5.1. Νεφρικές επιπλοκές

Στη Δρεπανοκυτταρική νόσο παρατηρούνται πολλές διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Η πιο συνήθης και πρώιμη είναι η αδυναμία συμπίκνωσης, που οδηγεί σε υποσθενουρία και πολουρία, η οποία αν δεν συνοδεύεται από αυξημένη πρόσληψη ύδατος μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση και αυξημένο κίνδυνο αγγειοαποφρακτικού επεισοδίου.

Οι διαταραχές της σωληναριακής λειτουργίας δημιουργούν υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία και οξέωση (αυξημένος κίνδυνος αγγειοαποφρακτικού επεισοδίου). Η αιματοουρία είναι συνήθης στους Δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς και οφείλεται κυρίως στη νέκρωση των νεφρικών θηλών, πρέπει όμως να διερευνώνται και άλλες αιτίες όπως λιθίαση, φλεγμονή, ή κακοήθεια.

Οι διαταραχές της σπειραματικής λειτουργίας λόγω των νεφρικών αγγειακών βλαβών οδηγούν σε πρωτεϊνουρία, υπέρταση, υπερουριχαιμία και πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, λόγω μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης.

Τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας συνδέεται με πολύ αυξημένη θνητότητα. Κατά τη διερεύνηση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι στους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική νόσο η βιοψία νεφρού έχει μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών.

5.2. Χρόνια ηπατική νόσος – Δρεπανοκυτταρικό ήπαρ

Στη Δρεπανοκυτταρική νόσο τα αίτια της χρόνιας ηπατικής νόσου – ηπατικής ανεπάρκειας είναι πολλά: οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις στο ήπαρ, οι λοιμώξεις από τις μεταγγίσεις και κυρίως η ηπατίτιδα C, η δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση του ήπατος λόγω των μεταγγίσεων, που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά. Οι επώδυνες αγγειοαποφρακτικές ηπατικές κρίσεις οδηγούν σε διόγκωση του ήπατος, ισχαιμία του ηπατικού παρεγχύματος, χολόσταση, ηπατική ανεπάρκεια και κίρρωση.

5.3. Χρόνια μυοκαρδιοπάθεια

Η χρόνια ισχαιμία του μυοκαρδίου λόγω της αναιμίας και των αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια κατά την ενήλικη ζωή. Η ήπια ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και οι μικρές περικαρδιακές συλλογές είναι συχνά ευρήματα στους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική νόσο.

6. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στη Δρεπανοκυτταρική νόσο παρατηρείται φυσιολογική ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος. Καθυστέρηση εμφάνισης, ή διαταραχές της εμμήνου ρύσεως οφείλονται συνήθως στην αναιμία. Επί δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης αναπτύσσεται υπογοναδισμός. Παροδική ολιγοσπερμία και παροδική δευτεροπαθής αμηνόρροια μπορεί να παρατηρηθεί μετά από αγγειοαποφρακτική κρίση.

7. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ

Χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση σιδήρου σε διάφορα όργανα του σώματος και οφείλεται στις μεταγγίσεις και στη χρόνια αιμόλυση. Όταν δεν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά έγκαιρα, οδηγεί σε ανεπάρκεια βασικών οργάνων όπως η καρδιά, το ήπαρ και οι αδένες: υπόφυση, πάγκρεας, γονάδες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Koshy M, Dorn L. Continuing care for adult patients with sickle cell disease. Hematol Clin N Am 1996;10: 1265-1273.
2. Gill F, Sleeper L, Weiner S et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Blood 1995;86:776-783.
3. Edmond AM, Collis R, Darvill D. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985; 107: 201-206.

4. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11-16.
5. Vichinsky EP, Neumary LD, Earles AN et al. Causes and outcome of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1855-1865.
6. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers Z et al. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21: 518-522.
7. Walker TM, Sergeant BR. Biliary sludge in sickle cell disease. *J Pediatr* 1996;129: 443-435
8. Diggs LW. Bone and joint lesions in sickle cell disease. *Clin Orthop* 1967;52: 119 -143.
9. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649-655.
10. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91: 288-294.
11. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005;129: 449-464.
12. Statius van Eps LW, Pinedo-Veels C, derVries CH et al. Nature of the concentrating defect in sickle cell nephropathy. Microradioangiography studies. *Lancet* 1970;1:450-452.
13. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors clinical course and mortality. *Ann Intern Med* 1991;115:614-620.
14. Covitz W, Espeland M, Gallagher D et al. The heart in sickle cell disease. *Chest* 1995;108:1214-1219.

ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

> Ιωάννης Κ. Αδαμόπουλος

> Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Νοσοκομείο Καλαμάτας

>

>

> Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία από τις πιο διαδεδομένες γενετικές

> νόσους

> παγκοσμίως. Στην Ελλάδα το ποσοστό των φορέων της δρεπανοκυτταρικής νόσου

> υπολογίζεται περίπου στο 1% του πληθυσμού ανομοιογενώς κατανομημένο στις

> διάφορες περιοχές της χώρας.¹

> Ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία αναφέρεται

> ότι είναι 750-1000 εκ των οποίων το 1/3 είναι βς ομοζυγώτες και τα 2/3

> συνδυασμός ετεροζυγωτών με β-μεσογειακή αναιμία.

> Σήμερα, λόγω της βελτίωσης της υποστηρικτικής αγωγής στις ανεπτυγμένες

> χώρες

> οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο επιζούν μέχρι την 5η-6 η δεκαετία. Η

> αύξηση της επιβίωσης συνοδεύεται και από αύξηση της συχνότητας των

> επιπλοκών

> που καταλήγουν σε ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, μεταξύ των οποίων κυρίαρχη

> θέση κατέχουν οι πνεύμονες. Οι πνευμονικές επιπλοκές της νόσου παίρνουν

> όχι

> μόνο χρόνια μορφή -sikle cell chronic lung disease (SCCLD)- αλλά και

> οξεία-acute chest syndrome (ACS)-2.

> Τα οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία εισόδου ασθενών

> με

> δρεπανοκυτταρική νόσο στο νοσοκομείο και είναι υπεύθυνο για το 25% περίπου

> των προώρων θανάτων³.

> Το οξύ θωρακικό σύνδρομο (ΟΘΣ) της δρεπανοκυτταρικής νόσου ορίζεται ως η

> παρουσία νέων πνευμονικών διηθήσεων, τουλάχιστον ενός πνευμονικού λοβού,

> στην ακτινογραφία θώρακος με συνοδό θωρακικό πόνο, δύσπνοια, συριγμό ή

> βήχα

> σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική νόσο⁴.

> Η συνεργική ομάδα μελέτης δρεπανοκυτταρικής νόσου συγκέντρωσε στοιχεία από

> 1,722 επεισόδια ΟΘΣ. Ασθενείς με ΟΘΣ παρουσιάζονται με πυρετό (80%),

> βήχα

> (74%), θωρακικό άλγος (57%), δύσπνοια (28%), παραγωγικό βήχα (24%),

> υποξία

> -ΡαΟ₂ < 80mmHg- (90%) και πνευμονικές διηθήσεις στη ακτινογραφία θώρακος

> που συχνά εξελίσσεται σε πνευμονική νόσο περισσότερων λοβών δύσκολα

> διακρινόμενη από το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.

> Ενδιαφέρον είναι ότι τα συμπτώματα εξαρτώνται και από την ηλικία του

> ασθενούς.

> Στα παιδιά εμφανίζεται συχνότερα πυρετός, βήχας, πνευμονικές διηθήσεις

> στους

> άνω και μέσους λοβούς και είναι συχνότερο κατά τους χειμερινούς μήνες.

> Οι ενήλικες εμφανίζουν πιο συχνά θωρακικό άλγος και δύσπνοια και στο 50%

> των

> ασθενών προηγείται πόνος αγγειοαποφρακτικής κρίσης ενώ στα παιδιά το

> ποσοστό

> αυτό είναι μόνο 10%. Στους ενήλικες προσβάλλονται συχνότερα οι κάτω λοβοί

> και εμφανίζουν συχνότερα πλευριτική συλλογή⁵.

> Ενδιαφέρον είναι ότι οι μισοί σχεδόν ασθενείς εισάγονται στο νοσοκομείο με

> διάγνωση διαφορετική από αυτή του ΟΘΣ. Η πλέον συνήθης διάγνωση εισόδου

> είναι <επώδυνος αγγειοαποφρακτική κρίσις>. Είναι σαφές ότι ο πόνος είναι

> πρόδρομο σημείο του ΟΘΣ και μόνο ο αρχικός κλινικοεργαστηριακός και

> ακτινολογικός έλεγχος δεν επαρκούν για την πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου.

> Από τον εργαστηριακό έλεγχο συνήθως διαπιστώνεται αναιμία, λευκοκυττάρωση

> και αυξημένη τιμή LDH. Σε περίπτωση λιπώδους εμβολής παρατηρούνται

- > αυξημένα
- > επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων και φωσφολιπάσης A2.
- > Το ουσιαστικό πρόβλημα στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης S 6-7. Ο πολυμερισμός αυτός έχει σαν αποτέλεσμα την
- > σκλήρυνση
- > του ερυθροκυττάρου που από εύκαμπτο μετατρέπεται σε άκαμπτο κύτταρο με
- > μορφή
- > δρεπάνου εμποδίζοντας την ομαλή ροή του αίματος προκαλώντας σε αρκετές
- > περιπτώσεις ισχαιμία ακόμα και νέκρωση των τροφοδοτούμενων ιστών. Όργανα
- > που
- > χαρακτηρίζονται από βραδεία αιματική ροή, χαμηλή πίεση οξυγόνου και χαμηλό
- > pH είναι επιρρεπή σε πολυμερισμό. Η παροδική ελάττωση της αιματικής ροής
- > στο
- > μυελό των οστών προκαλεί επώδυνη ισχαιμία έως και νέκρωση. Νεκρωτικά
- > κομμάτια μυελού μπορεί να αποκοπούν κατά την διάρκεια της
- > δρεπανοκυτταρικής
- > κρίσης και να προκαλέσουν λιπώδη εμβολή στους πνεύμονες. Σε σταθερές
- > συνθήκες, οι περισσότερες αγγειακές κοίτες επιτρέπουν την κυκλοφορία των
- > δρεπακυττάρων (από-οξυγονομένα ερυθροκύτταρα) χωρίς να δημιουργούν
- > απόφραξη. Τα δρεπανοκύτταρα επιστρέφουν στους πνεύμονες, όπου η
- > επαναοξυγόνωση αντιστρέφει την διαδικασία πολυμερισμού και δρεπάνωσης και
- > τα
- > ερυθροκύτταρα αποκτούν και πάλι φυσιολογικό σχήμα. Η μείωση της ικανότητας
- > των πνευμόνων για επαναοξυγόνωση έχει σαν αποτέλεσμα την είσοδο
- > περισσότερων
- > δρεπανοκυττάρων στη συστηματική κυκλοφορία. Αγγειακές κοίτες που ήταν
- > λειτουργικές κατά τη διάρκεια σταθερής κατάστασης π.χ. εγκέφαλος μπορεί
- > τώρα να αποφράξουν. Οι πνεύμονες λειτουργούν ουσιαστικά ως το όργανο που
- > προστατεύει τη συστηματική κυκλοφορία από κύτταρα με πολυμερισμένη
- > αιμοσφαιρίνη. Τραυματισμός, υποαερισμός και φλεγμονή των πνευμόνων
- > προκαλούν
- > προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, αποτυχία
- > επαναοξυγόνωσης, περαιτέρω φλεγμονή και απόφραξη.
- > Ανάμεσα στα αίτια που προκαλούν ΟΘΣ είναι η λιπώδη εμβολή από το μυελό των
- > οστών, λοιμώξεις - χλαμύδια, ιοί, βακτηρίδια, μυκόπλασμα της πνευμονίας-,
- > πνευμονικό έμφρακτο και υποαερισμός ως αποτέλεσμα κυρίως του θωρακικού
- > πόνου.
- > Για τη διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου θεωρούνται αναγκαία η εξέταση
- > του ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος και των πτυέλων, η καλλιέργεια αίματος και
- > ο
- > ορολογικός έλεγχος (ανάλυση για λιπώδη εμβολή, έλεγχος για χλαμύδια, ιούς,
- > βακτηρίδια, μυκόπλασμα της πνευμονίας). Όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην
- > αρχική θεραπεία, πιθανώς λόγω μη αποκάλυψης του παθογόνου αιτίου
- > συνιστάται
- > βρογχοσκόπηση.
- > Η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει
- > 1. Καθημερινό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο
- > 2. Επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιμοσφαιρίνης S προ και μετά την
- > μετάγγιση.
- > 3. Καθημερινή ακτινογραφία θώρακος μέχρις σαφούς βελτιώσεως.
- > 4. Συνεχή οξυμετρία
- > 5. Καθημερινή μέτρηση των αερίων αρτηριακού αίματος έως $PaO_2 \geq 75 \text{ mmHg}$
- > ενόσω ο ασθενής αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα.
- > 6. Καρδιοαναπνευστική παρακολούθηση αναλόγως του επιπέδου αναλγητικής
- > αγωγής.
- > 7. Έλεγχο αναπνευστικής λειτουργίας κατά την έναρξη του επεισοδίου, την
- > έξοδο από το νοσοκομείο και επανεξέταση μετά 6 εβδομάδες.
- > Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΟΘΣ περιλαμβάνει
- > 1. Οξυγονοθεραπεία στους ασθενείς με $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$. Και κορεσμό

- > αιμοσφαιρίνης χαμηλότερο από 90%.
- > 2. Αντιβίωση ευρέως φάσματος συμπεριλαμβανομένων και μακρολιδίων ή κεφαλοσπορίνης για κάλυψη ατύπων μικροοργανισμών.
- > 3. Ισοζύγιο υγρών αναλόγως της καρδιοαναπνευστικής κατάστασης του ασθενούς.
- > 4. Αναπνευστική φυσιοθεραπεία σε όλους τους ασθενείς που μπορούν να την εφαρμόσουν.
- > 5. Αναλγητική αγωγή βασισμένη σε ναρκωτικά και μη στεροειδή αναλγητικά με σκοπό την πρόληψη υποαερισμού λόγω θωρακικού άλγους αλλά και την αποφυγή νάρκωσης.
- > 6. Βρογχοδιασταλτικά
- > 7. Μεταγγίσεις αίματος με σκοπό τη μείωση της αιμοσφαιρίνης S γίνονται σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού.
- > Απόλυτη ένδειξη μετάγγισης στους ασθενείς υπάρχει στους ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία, ταχεία εντός 24/ώρου επιδείνωση των συμπτωμάτων και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Αναλόγως των επιπέδων αιμοσφαιρίνης μπορεί αν γίνει μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση με στόχο τα προ της κρίσεως επίπεδα και ποσοστό αιμοσφαιρίνης S <30-40%.
- > Η αντιμετώπιση των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο, όταν εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω επώδυνων κρίσεων πρέπει να επικεντρώνεται στη πρόληψη εξέλιξης σε οξύ θωρακικό σύνδρομο. Θεωρώντας ότι οι δρεπανοκυτταρικές κρίσεις είναι δυνητικά πρόδρομη φάση μιας θανατηφόρου πνευμονικής επιπλοκής
- > επιβάλλεται η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση, απαιτώντας πολλές φορές την συνεργασία αιματολόγων, πνευμονολόγων και εντατικολόγων 8.
- >
- >
- >

> ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- > 1. Loukopoulos D. Current status of thalassemia and the sickle cell syndromes in Greece. Seminars in Hematology 1996; 33:76-86
- > 2. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2016-2019
- > 3. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative study of Sickle Cell Disease. Blood 1977;89:1787-1792
- > 4. Vichinsky EP, Neumayer LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Bellevue R, Daeschner C, Mansi E and the National Acute Chest Syndrome Group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. N Eng J Med 2000;342:1855-1865
- > 5. Gladwin MT, Schecher AN, Shelhamer Jh, Ognibene FP. The acute chest syndrome in sickle cell disease. Possible role of nitric oxide in its pathophysiology and treatment. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1368-1376
- > 6. Platt OS. The acute chest syndrome in sickle cell disease. N Eng J Med 2000;342:1904-1907
- > 7. Steinberg MH Management of sickle cell disease. N Eng J Med 1999;340:1021-1030
- > 8. Ανθή Α, Ζάκα Μ, Λειβαδειώτου Μ, Δεναξά Α, Φαρμάκης Μ, Πραγκαστής Δ. Οξύ θωρακικό σύνδρομο της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Παρουσίαση
- > Περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Πνεύμων 2005; 18(1):105-110

Η ΚΑΡΔΙΑ

ΣΤΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Μαρία Τσιρώνη , Χρήστος Τρομπούκης, Αθανάσιος Αίσωπος

Εισαγωγή στην Παθοφυσιολογία των καρδιακών λειτουργικών βλαβών

Οι όροι «Δρεπανοκυτταρική μυοκαρδιοπάθεια» και «Δρεπανοκυτταρική καρδιακή νόσος » εισήχθησαν στη βιβλιογραφία για να περιγραφεί η άμεση σχέση καρδιακής βλάβης και δρεπανώσεως. Οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είχαν ευρέως συζητηθεί, ήδη από την πρώτη περιγραφή της νόσου(1910),ενώ η πρώτη συστηματική ανασκόπηση των καρδιαγγειακών ευρημάτων στην δρεπανοκυτταρική αναιμία έγινε το 1942.

Η ανάγκη αντιρρόπησης της μειωμένης ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου είναι κοινό χαρακτηριστικό όλων των αναιμιών. Η αναιμία της δρεπανοκυτταρικής νόσου συνοδεύεται από αύξηση του όγκου του αίματος (αυξημένο προφορτίο) και από μείωση των περιφερικών αντιστάσεων (μειωμένο μεταφορτίο). Επιπλέον, η μετατόπιση της καμπύλης αποσύνδεσης του οξυγόνου προς τα δεξιά επηρεάζει τη φόρτιση του οξυγόνου στο επίπεδο των κυψελίδων . Η αρτηριακή υποξαιμία επιπλέκεται περαιτέρω από τις ρεολογικές ανωμαλίες που συσχετίζονται με τη δρεπάνωση , την ηπατική βλάβη και την επίδραση της νόσου στους πνεύμονες, που δημιουργεί βλάβες στον αερισμό και τη διάχυση και αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Έτσι για συγκεκριμένο επίπεδο αναιμίας, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία φαίνεται ότι έχουν υψηλότερη καρδιακή παροχή σε σύγκριση με αναιμικούς άλλης αιτιολογίας.

Σήμερα πλέον είναι αποδεκτό ότι η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία «φλεγμονώδης νόσος». Αν και η πρωτοπαθής βλάβη αφορά στη δομή-και σταθερότητα της αιμοσφαιρίνης, οι κυκλοφορούσες κυτοκίνες και το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο ενεργοποιούν τον παθογενετικό μηχανισμό δημιουργώντας γενικευμένη αγγειοπάθεια και πολυοργανικές βλάβες. Υπό συγκεκριμένες συνθήκες ,εκφράζονται μόρια προσκόλλησης που πυροδοτούν την αλληλεπίδραση ερυθροκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων , και την ενεργοποίηση του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S και της δρεπάνωσης, αποφράσσοντας τελικά μικρές αρτηρίες και δημιουργώντας συνθήκες τοπικής υποξίας. Η ενδοθηλιακή απάντηση στην υποξία έχει για τους περιβάλλοντες ιστούς δύο ειδών συνέπειες ανάλογα με το χρόνο της έκθεσης: η βραχυχρόνια έκθεση προκαλεί αναστρέψιμη τροποποίηση του αγγειακού τόνου και της αιματικής ροής, ενώ η χρόνια υποξία δημιουργεί μη αναστρέψιμη αναδιαμόρφωση του αγγειακού πεδίου ,υπερπλασία των λείων μυικών ινών και ίνωση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η τροποποιημένη αγγειοκινητική απάντηση που ευνοεί την αγγειοσυστολή επιπλέκουν την παθοφυσιολογία της νόσου και τις βλάβες της, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής λειτουργίας.

Κλινικά Χαρακτηριστικά: Κλινικά Σημεία και Συμπτώματα

Οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνά καρδιοαναπνευστικά ενοχλήματα. Η δύσπνοια προσπαθείας, η κόπωση στην άσκηση και το αίσθημα παλμών που περιγράφουν αντανακλούν μειωμένα αποθέματα στο σύστημα μεταφοράς του οξυγόνου. Θωρακικό άλγος ενδεικτικό μυοκαρδιακής ισχαιμίας έχει περιγραφεί κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.

Κατά τη φυσική εξέταση, τα σημεία που ανευρίσκονται υποδηλώνουν και τις συστολικές επιπτώσεις του αυξημένου όγκου παλμού και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας. Εδώ περιλαμβάνονται η διευρυσμένη πίεση παλμού και η ισχυρή και εξέχουσα καρδιακή ώση σε πλάγια θέση. Οι καρδιακοί τόνοι είναι υψηλοί, συχνά με ευρύ διχασμό του δεύτερου τόνου. Η παρουσία τρίτου τόνου συνήθως υποδηλώνει υπερκινητική κυκλοφορία και ταχεία διαστολική πλήρωση παρά καρδιακή ανεπάρκεια. Διαστολικά φυσήματα ιδίως στην εστία ακροάσεως της μιτροειδούς, αντιπροσωπεύουν αυξημένη ροή μέσω φυσιολογικής βαλβίδας. Τα συστολικά φυσήματα είναι συχνά, συνήθως εξωθητικά, πανσυστολικά και μπορεί να συνοδεύονται από click εξωθήσεως.

Οιδήματα άκρων, ηπατομεγαλία και υγροί ήχοι, συχνά αντικατοπτρίζουν επιπλοκές της νόσου και είναι δύσκολο να διευκρινισθεί αν υποκρύπτεται καρδιακή νόσος.

Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση, οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς έχουν χαμηλότερες τιμές συγκρινόμενοι με το γενικό πληθυσμό, αφού πέραν της επίδρασης της αναιμίας οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη απέκκριση Na και νερού, λόγω νεφρικής βλάβης. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με αναιμικούς άλλης αιτιολογίας, οι οποίες μάλιστα συχετίζονται με την επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Οι Wisor και Burch, το 1945, παρατήρησαν εκφύλιση του μυοκαρδίου σε 7 από τους 9 νεκροτομηθέντες δρεπανοκυτταρικούς. Δύο δεκαετίες αργότερα, η μελέτη των Uzsoy και συν. στην πλειοψηφία των υπό μελέτη ασθενών ανέδειξε κοκκιώματα και κενोटόπια στις μυοκαρδιακές ίνες με διάμεσο οίδημα και αύξηση του συνδετικού ιστού. Την ίδια περίοδο, οι Oliveira και Gomez – Ratino αναφέρουν το θάνατο ασθενούς με ΗΚΓγραφικές αλλαγές συμβατές με πρόσθιο έμφραγμα. Η νεκροτομή ανέδειξε ουλή στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, ενδοκαρδιακή ίνωση και μικροθρόμβους από συγκολλημένα δρεπανοκύτταρα εντός των στεφανιαίων αγγείων. Οι ερευνητές πρότειναν την ύπαρξη μιας ειδικής μυοκαρδιοπάθειας («falcemic cardiopathy»), εισάγοντας τον όρο «δρεπανοκυτταρική μυοκαρδιοπάθεια» και ως πιθανές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας θεωρήθηκαν η αιμοσιδήρωση και η διάχυτη ενδαγγειακή δρεπάνωση σε μικρά αγγεία της στεφανιαίας κυκλοφορίας.

Έκτοτε, έγιναν διάφορες νεκροτομικές και παθολογοανατομικές μελέτες προκειμένου να διερευνηθούν τα προαναφερθέντα ευρήματα και οι κλινικές παρατηρήσεις για την πιθανή ύπαρξη ιδιαίτερων βλαβών στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Συνοπτικά, η πλειοψηφία των παθολογοανατομικών μελετών ανέδειξε αύξηση του βάρους της καρδιάς και διάταση. Η αύξηση

της διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων, πιθανή απάντηση στη χρόνια αναιμία και τον αυξημένο όγκο παλμού και η συσσώρευση δρεπανοκυττάρων στα τριχοειδή αποτελεί συχνό εύρημα. Αθηροσκληρωτικές βλάβες δεν περιγράφονται, ενώ φλεγμονώδεις βλάβες – περικαρδίτιδα, αρτηρίτιδα και μυοκαρδίτιδα- καταγράφονται σποραδικά.

Για την ανεπάρκεια και τη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας υπάρχουν λίγες μελέτες. Στη μελέτη των Gery και συν. 3 από τους 17 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έπασχαν από πνευμονική καρδιά και δεξιά κοιλιακή υπερτροφία. Οι Rowars και συν. ανασκόπησαν τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα 28 ασθενών με χρόνια δρεπανοκυτταρική πνευμονική νόσο. 12 από αυτούς είχαν πολυεσπιακή μυοκαρδιακή ίνωση, νέκρωση θηλοειδών μυών και τμηματικά μυοκαρδιακά έμφρακτα. Βασισμένοι σ' αυτό οι μελετητές θεώρησαν ότι πολλές περιπτώσεις « αιφνιδίου θανάτου » ήταν τελικά επεισόδια οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αποτόκου της αδιάγνωστης δρεπανοκυτταρικής πνευμονικής νόσου (SCLD) και της πνευμονικής καρδιάς, θεώρησαν δε ότι η χρόνια υποξία προκαλεί σπασμό στις στεφανιαίες αρτηρίες. Σε πρόσφατη νεκροτομική μελέτη 12 πασχόντων, διαπιστώθηκε δεξιά κοιλιακή υπερτροφία σε 9 και βλάβες τύπου δικτύου (plexiform like) με ίνωση των μικρών πνευμονικών αρτηριών σε 1 από αυτούς. Ενδιαφέρον είναι, ότι οι Haque και συν. σε 20 περιπτώσεις παρατήρησαν βλάβες του πνευμονικού αγγειακού πεδίου, συμβατές με πνευμονική υπέρταση και δικτυωτές βλάβες στο 60% των περιπτώσεων. Υπερτροφία, υπερπλασία και ίνωση βρέθηκε σε όλους τους ασθενείς και σε 95 % αυτών σημειώθηκε εκφύλιση των μικρών αρτηριών, των αρτηριολίων και των φλεβιδίων. Η εκφυλιστική αυτή βλάβη του ινώδους και ελαστικού ιστού, φαίνεται ότι παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση σε θαλασσαιμικούς και δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Πιθανά πρόκειται για επίκτητη διάχυτη διαταραχή του ελαστικού ιστού, παρόμοια με το κληρονομικό ελαστικό ψευδοξάνθωμα, που αποδίδεται παθογενετικά στην αιμόλυση και το οξειδωτικό stress.

Παρακλινικός έλεγχος

Ακτινολογικά Ευρήματα

Η καρδιομεγαλία είναι συχνό εύρημα σε παιδιά με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία ήδη από την ηλικία του ενός έτους. Η ανατομική βάση της καρδιομεγαλίας θεωρείται ότι είναι ένας συνδυασμός της καρδιακής διάτασης και υπερτροφίας που είναι αναγκαία για τη διατήρηση της αυξημένης καρδιακής παροχής. Η καρδιακή σιλουέτα είναι συνήθως αυξημένη με σφαιρική εμφάνιση και αυτό συνδέεται κυρίως με την αυξημένη φλεβική επιστροφή και την επακόλουθη υπερτροφία. Η πνευμονική αγγείωση είναι προέχουσα συχνά προκαλώντας σύγχυση με συγγενείς αναστομώσεις από Αριστερά προς Δεξιά. Η αναστροφή της αγγείωσης είναι ασυνήθης και υποδηλώνει καρδιακή ανεπάρκεια.

Ηλεκτροκαρδιογραφικά Ευρήματα

Το ΗΚΓ των δρεπανοκυτταρικών ασθενών παρουσιάζει συνήθως διάφορες μη ειδικές ανωμαλίες. Οι Winsor και Burch το 1945 παρουσίασαν μη ειδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες στην πλειοψηφία των ασθενών τους. Οι Uzsoy και συν. το 1964 έδειξαν ότι το 78% των ασθενών τους

είχαν ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, -αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, 1^ο βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, μη ειδικές αλλαγές του ST. Όμως από αυτούς τους θετικούς ασθενείς μόνο 62% είχαν και κλινικά ευρήματα, δείχνοντας έτσι πτωχή συσχέτιση του ΗΚΓ με τα κλινικά ευρήματα. Οι Holloman και συν. ανέλυσαν τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ενηλίκων δρεπανοκυτταρικών ασθενών. Οι συχνότερες ανωμαλίες που παρατήρησαν ήταν μη ειδικές αλλαγές του κύματος ST-T (53%), αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (22%), αύξηση του διαστήματος QT (12%), κολπική ταχυκαρδία (12%). Όσον αφορά στις ανωμαλίες που εμφανίζονται στο κύμα Q σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς οι Lippman και συν. συσχέτισαν την παρουσία ανώμαλου Q κύματος με την πάχυνση του διαφράγματος.

Οι Alpert και συν. διαπίστωσαν κατάσπαση του ST διαστήματος στο 15% των δρεπανοκυτταρικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως. Οι Maisel και συν (1983) παρακολούθησαν επί 24 ώρες με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, τριάντα ασθενείς που είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο λόγω επώδυνης κρίσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι κατά την διάρκεια της κρίσης κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες ήταν συχνές (67% και 60% αντίστοιχα) παρά το φυσιολογικό ΗΚΓ σε περίοδο ελεύθερη κρίσεων, γεγονός που αποδόθηκε στη χρόνια ισχαιμία. *Υπερηχοκαρδιογραφικά Ευρήματα*

Οι υπερηχογραφικές μελέτες κατέδειξαν ως κανόνα την αύξηση του μεγέθους της καρδιάς (διόγκωση της καρδιάς), ενώ παρατηρήθηκε αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου με διάταση και υπερτροφία. Επίσης καταγράφηκε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ σε μεγαλύτερους στην ηλικία ασθενείς παρατηρήθηκε μειωμένη συσταλτικότητα.

Η πολυκεντρική προοπτική μελέτη των Conitz και συν. κατέγραψε αντιπροσωπευτικές ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις του μεγέθους και της λειτουργικότητας 3800 δρεπανοκυτταρικών. Οι διαστάσεις των κοιλοτήτων προτυπωμένες κατά επιφάνεια σώματος και το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Τόσο οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας όσο και η πάχυνση του τοιχώματος αυξάνονταν αντιστρόφως ανάλογα του ποσού της αιμοσφαιρίνης και ήταν εξαρτώμενες από την ηλικία. Ο χρόνος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας βρέθηκε παρατεταμένος, ενώ τα μεσοσυστολικά διαστήματα ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Το κλάσμα βράχυνσης ήταν φυσιολογικό, όμως η ταχύτητα της περιφερειακής βράχυνσης του μυϊκού ινιδίου ήταν ιδιαίτερα χαμηλή. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά της μελέτης των Gery και συν. αλλά και της μελέτης των Lester και συν. σε 64 παιδιατρικούς πάσχοντες.

Αντίθετα οι Deneberg και συν. χρησιμοποιώντας ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις και δείκτες κάνουν λόγο για μία «ενδογενή δυσλειτουργία της συσταλτικής ικανότητας του μυοκαρδίου». Η μελέτη των Val-Mejias και συν. κατά τη διάρκεια κρίσεων ανέδειξε μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας και αυξημένα μεσοσυστολικά διαστήματα που συσχετιζονταν θετικά με την ηλικία των πασχόντων. Παρόμοια, οι Balfour και συν. κατέγραψαν το μέγεθος της καρδιάς και μελέτησαν τη λειτουργικότητα σε 124 δρεπανοκυτταρικά παιδιά. Σε αυτή τη μελέτη οι καρδιακές ανωμαλίες επιτείνονταν αναλόγως της ηλικίας. Κατά τους ερευνητές, η πρώτη ένδειξη της

αριστερής κοιλιακής δυσλειτουργίας ήταν η διάταση των κοιλοτήτων και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Όσον αφορά στη διαστολική δυσλειτουργία, οι Lewis και συν. το 1991 προσπάθησαν να καταγράψουν ανωμαλίες στη διαστολή της αριστερής κοιλίας και να τις χρησιμοποιήσουν ως υποκλινικούς δείκτες της καρδιακής νόσου. Οι διαστολικές ανωμαλίες πλήρωσης της αριστερής κοιλίας που καταγράφηκαν θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ως πρώιμοι δείκτες καρδιακής νόσου σε αυτή την ομάδα ασθενών, ενώ σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει και η πρόσφατη μελέτη των Cipilotti και συν. καθώς και η μελέτη των Μωυσάκη και συν. σε μικροδρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.

Οι Batra και συν. αξιολόγησαν 77 παιδιά και νεαρούς ενήλικες, συγκρίνοντας μεταγγιζόμενους και μη ασθενείς. Δεν διαπίστωσαν διαφορές στη συστολική λειτουργία των δύο ομάδων, παρατήρησαν όμως στοιχεία διαστολικής δυσλειτουργίας στην ομάδα των μεταγγιζόμενων.

Τα διαφορετικά αποτελέσματα των μελετών πιθανά αντανakλούν διαφορές στην επιλογή και το μέγεθος των υπό μελέτη πασχόντων. Φαίνεται πάντως ότι η χρήση δεικτών της φάσης της συστολής μπορεί να μην βοηθά στην ανίχνευση βλαβών λόγω διαταραχών στο προφορτίο αλλά και το μεταφορτίο. Τίθεται λοιπόν το ερώτημα αν οι «φυσιολογικοί» λειτουργικοί δείκτες που παρατηρούνται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία υποκρύπτουν κάποιο βαθμό υποπροσαρμογής της κοιλιακής λειτουργίας.

Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες

Με τη χρήση ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων μελετήθηκαν από τους Mahto και συν. 10 ενήλικες ομόζυγοι δρεπανοκυτταρικοί. Η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία με ²⁰¹Tl σε κόπωση και ηρεμία κατέδειξε ότι σε ελαφρά συμπτωματικούς ασθενείς η λειτουργία της αριστερής κοιλίας στην ηρεμία και κατά την κόπωση ήταν σχεδόν φυσιολογική. Εντούτοις, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (LVEF) ήταν χαμηλότερο σε σχέση με τους μάρτυρες. Σε αντίθεση, η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας κατά την κόπωση δεν ήταν φυσιολογική όπως αυτή αποδόθηκε με το κλάσμα εξωθήσεως της δεξιάς κοιλίας (RVEF). Τα ευρήματα θεωρήθηκαν πιθανά απότοκα πνευμονικής υπέρτασης.

Οι Conitz και συν. μελέτησαν την καρδιακή λειτουργία με ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία με ^{99m}Tc στην ηρεμία και κατά την κόπωση σε 22 ασθενείς. Κατά την ηρεμία, η συσταλτικότητα ήταν φυσιολογική, η καρδιακή παροχή και ο τελοδιαστολικός όγκος αυξημένα. Στη μέγιστη κόπωση όμως ο καρδιακός ρυθμός, η καρδιακή παροχή και η ικανότητα έργου δεν αυξήθηκαν.

Οι Norris και συν. (1997) μελέτησαν 8 δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς που παρουσίασαν θωρακικό άλγος κατά τη διάρκεια επώδυνης κρίσης με ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία και σπινθηρογράφημα αιματώσεως ²⁰¹Tl.

60% των ασθενών παρουσίασαν εστιακά ελλείμματα και τμηματικές διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το έμφραγμα μυοκαρδίου ή/και η ισχαιμία θα πρέπει να διαφοροδιαγνώσκονται σε συμπτωματολογία θωρακικού άλγους δρεπανοκυτταρικών ασθενών.

Η μελέτη των Αίσωπου και συν. 30 μικροδρεπανοκυτταρικών ασθενών παρουσίασε αποτελέσματα που υποστηρίζουν ισχυρά τις διαταραχές αιματώσεως. Η αιμάτωση του μυοκαρδίου ελέγχθηκε με τομογραφικό σπινθηρογράφημα και ιχνηθέτη Tetrofosmin ^{99m}Tc. 5 ασθενείς ανέπτυξαν σπινθηρογραφικά ελλείμματα αιματώσεως κατά την δοκιμασία κόπωσης με ταυτόχρονες ΗΚΓγραφικές αλλαγές συμβατές με ισχαιμία, ενώ 3 από αυτούς παρουσίασαν επώδυνη κρίση. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η σωματική κόπωση μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου σε μικροδρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, όπως και να πυροδοτήσει επώδυνη κρίση, λόγω δρεπανώσεως. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με σπινθηρογραφική μελέτη σε δρεπανοκυτταρικά παιδιά, των οποίων οι μη αναστρέψιμες κατά την ηρεμία βλάβες αιματώσεως ήταν 22%.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια και δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η απόδοση του οξυγόνου προκαλεί τη δρεπάνωση της αιμοσφαιρίνης S στα δρεπανοκύτταρα σε κάθε αγγειακό πεδίο. Στο στεφανιαίο δέντρο η απόδοση του οξυγόνου είναι μέγιστη, άρα η καρδιά και το στεφανιαίο δέντρο θα μπορούσαν να είναι από τα μεγίστως προσβεβλημένα όργανα – στόχους από τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, ίσως πολύ περισσότερο από ότι έχει παρατηρηθεί κλινικά.

Εντούτοις, τα περισσότερα ερυθροκύτταρα δε δρεπανώνονται in vivo, γιατί ο λανθάνων χρόνος του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S είναι γενικά μεγαλύτερος από τον χρόνο διόδου των ερυθροκυττάρων από τα τριχοειδή. Η αγγειακή απόφραξη ξεκινά μόνο εάν τα δρεπανοκύτταρα αλληλεπιδρούν με ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα με τη συμμετοχή και άλλων κυττάρων του αίματος όπως και διαμεσολαβητικών πρωτεϊνών του πλάσματος, γεγονός που οδηγεί τελικά σε αύξηση του χρόνου διόδου. Η άσκηση είναι γνωστό ότι αυξάνει τις ανάγκες σε οξυγόνο και επάγει την απελευθέρωση φλεγμονωδών και ενεργοποιητικών μεσολαβητών. Η πραγματική επίπτωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στη δρεπανοκυτταρική νόσο παραμένει άγνωστη και παρότι δεν παρατηρείται αθηροσκληρυνση, το έμφραγμα μυοκαρδίου δεν είναι τόσο σπάνιο σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές.

Αν και στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία παρά τη συχνότητα πνευμονικών, οστικών και εγκεφαλικών εμφράκτων, φαίνεται ότι το έμφραγμα μυοκαρδίου είναι σπάνιο, οι Johnson και συν. αναφέρουν την περίπτωση παιδιού με αναστρέψιμη καρδιακή δυσλειτουργία, που μιμούταν έμφραγμα μυοκαρδίου.

Οι Martin και συνεργ.(1996) σε νεκροτομική μελέτη 72 δρεπανοκυτταρικών ασθενών διαπίστωσαν 7 περιπτώσεις εμφράγματος μυοκαρδίου χωρίς αθηροσκληρυντικές βλάβες, αλλά με παρουσία μικροθρόμβων στα αρτηριόλια 2 εμφραγματιών. Παρομοίως οι Mansi και Rosner ανασκοπώντας 19 περιπτώσεις εμφράγματος σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς κατέληξαν ότι η διάγνωση συχνά είναι νεκροτομική.Επιπλέον, από μελέτες διαπιστώνεται ότι και η απλή ετεροζυγωτία της δρεπανοκυτταρικής είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου.

Η επίδραση της δρεπανοκυτταρικής νόσου στην Πνευμονική λειτουργία

Ο πνεύμονας είναι από τα κατεξοχήν όργανα στόχους της νόσου. Το χρόνιο τραύμα ,η φλεγμονή και η υποοξυγόνωση προάγουν την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενεργοποιημένο πνευμονικό ενδοθήλιο, η επανοξυγόνωση εμποδίζεται και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής και εμφράκτων. Η σημασία της πνευμονικής βλάβης προκύπτει από τις επιδράσεις στην οξυγόνωση του αίματος, την επακόλουθη καρδιακή βλάβη και την πρόσφατα αναγνωρισμένη επίδραση στη θνησιμότητα της νόσου.

Η κλινική εικόνα της πνευμονικής νόσου είναι οξεία και χρόνια. Στις οξείες μορφές περιλαμβάνονται το οξύ θωρακικό σύνδρομο, η πνευμονία και το άσθμα ,το πνευμονικό οίδημα. Συχνό εύρημα σε αξονική τομογραφία θώρακα και απλή ακτινογραφία είναι η θολερότητα τύπου υάλου. Η Χρόνια Πνευμονική Νοσος της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας παρατηρείται μεταξύ δεύτερης και τρίτης δεκαετίας των ασθενών. Πρόκειται για ελλείμματα αιματώσεως και διάχυσης, ενδεικτικά της συμμετοχής της πνευμονικής ίνωσης και της απόφραξης στην παθογένεση της επιπλοκής. Εμφανίζεται με ακτινολογική εικόνα διάμεσου πνευμονοπάθειας, διαταραχή στις λειτουργικές δοκιμασίες και στη σοβαρότερη μορφή ως πνευμονική υπέρταση.

Πνευμονική υπέρταση και Δρεπανοκυτταρική νόσος

Η αιτιολογία της πνευμονικής υπέρτασης φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική , αφού συμμετέχουν σε αυτή η χρόνια αιμόλυση, η ενδαγγειακή δρεπάνωση, η θρόμβωση ,η χρόνια υποξαιμία, οι βλάβες επαναιμάτωσης, η λιπώδης εμβολή και η λοίμωξη. Ερευνητές υποστηρίζουν ως παθογένεση την τοπική παρά την εμβολική φύση της νόσου και την αποφρακτική αρτηριοπάθεια με την *in situ* θρόμβωση. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της αγγειακής απόφραξης θεωρούνται ότι είναι οι μακροχρόνιες συνέπειες της δρεπάνωσης και εδώ συμπεριλαμβάνονται οι ενδαγγειακές δυνάμεις ροής και ο τραυματισμός του ενδοθηλίου από ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τον μυελό των οστών και προάγουν την αγγειοσύσπαση. Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται στο ρόλο της χρόνιας αιμόλυσης στη βιοδιαθεσιμότητα του NO, στην απελευθέρωση της ερυθροκυτταρικής αργινάσης και την κατάλυση του σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η αδρανοποίηση του τοπικά παραγόμενου NO από την οξειδωτική διαδικασία καταλήγει ως επίκτητος μηχανισμός σε διάχυτη αγγειοπάθεια ,με πρόωμη αγγειοσύσπαση, αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις και υψηλές πνευμονικές πιέσεις. Επιπλέον η αιμόλυση και ο ελεύθερος σίδηρος επάγουν την οξείδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών της μεμβράνης ,έχοντας ως αποτέλεσμα διαταραχές του μεταβολισμού της ελαστίνης και δομικές ανωμαλίες των ελαστικών ινών.

Η πνευμονική υπέρταση θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται σε κάθε δυσπνοϊκό δρεπανοκυτταρικό ασθενή και σε περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου. Η πραγματική συχνότητα της επιπλοκής δεν είναι γνωστή και συχνά δεν ανιχνεύεται μέχρι το τελικό στάδιο. Νεκροτομικές μελέτες αποκαλύπτουν πνευμονική αγγειοπάθεια, συχνά δυσδιάκριτη από την πρωτοπαθή

μορφή ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ενώ υπερηχογραφικές μελέτες αναφέρουν μέτρια ως βαριά πνευμονική υπέρταση σε ποσοστά 20-40% των πασχόντων. Εξαιρετικής σημασίας είναι η διαπίστωση αυξημένης θνητότητας των πασχόντων με πνευμονική υπέρταση σε σύγκριση με αυτούς που δεν παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση. Η ανίχνευση αυτών των πασχόντων με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας για τη μέτρηση της κλίσης πιέσεων στη τριγλώχινα βαλβίδα προτείνεται ως μία αναίμακτη εργαστηριακή μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής. Θέση στη θεραπευτική φαίνεται να έχουν τα ανάλογα προστακυκλίνης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, η αργινίνη, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης και της θρομβοξάνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συμμετοχή της καρδιάς στην Δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν είναι απλώς ένα θέμα ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος. Η συνύπαρξη άλλων γόνων αιμοσφαιρινοπάθειας και πλήθος άλλων γενετικών παραγόντων συμβάλλουν την ποικιλομορφία και την έκβαση της καρδιακής νόσου. Οι πιθανοί μηχανισμοί που προτείνονται από ερευνητές είναι η μακροχρόνια επίδραση της υπερφόρτισης όγκου, η επαναλαμβανόμενη δρεπάνωση στις μικρές ενδομυοκαρδιακές αρτηρίες που οδηγεί σε μικροαγγειακή καταστροφή και ισχαιμική νέκρωση, η χρόνια αιμόλυση και οι μεταγγίσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την μυοκαρδιακή εναπόθεση σιδήρου και την επακόλουθο ίνωση.

Η νεφρική δυσλειτουργία που προκαλεί αρτηριακή υπέρταση, η ηπατική συμμετοχή που επιδεινώνει τις πνευμονικές επιπλοκές και τη δημιουργία βλάβης του συνδετικού ιστού, δημιουργούν ένα καταρράκτη αντιδράσεων που ευθύνονται για τις καρδιαγγειακές βλάβες και την καρδιακή ανεπάρκεια στη δρεπανοκυτταρική νόσο.. Σε κάθε πάσχοντα διαφορετικοί παράγοντες κυριαρχούν στην παθογένεση της καρδιακής βλάβης και εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, το γενετικό υπόβαθρο και ποικιλία γνωστών και άγνωστων παραγόντων. Η ετερογένεια της κλινικής εικόνας αντανακλά αυτή την ποικιλία.

Η διάρκεια επιβίωσης των δρεπανοκυτταρικών έχει βελτιωθεί σημαντικά από το 1960, όταν ο Sir John Dacie περιέγραφε τη δρεπανοκυτταρική αναιμία ως «μία νόσο της παιδικής ηλικίας», αφού όπως έγραφε «λίγοι ασθενείς καταφέρνουν να ενηλικιωθούν». Στις ανεπτυγμένες χώρες με τις εργαστηριακές και κλινικές έρευνες έχει επιτευχθεί αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αλλά και βελτίωση της ποιότητας ζωής για τους πάσχοντες.

Η καρδιοπνευμονική συμμετοχή στη δρεπανοκυτταρική νόσο παραμένει πρόκληση για την πρόληψη, την πρόωμη αναγνώριση και την πιθανή θεραπεία για τους θεράποντες. Η μακροπρόθεσμη πρόληψη περιλαμβάνει διάφορες θεραπευτικές επιλογές, όπως τη χορήγηση υδροξυουρίας, τις μεταγγίσεις και την αποσιδήρωση. Τα μονοκλωνικά αντισώματα πιθανά τροποποιούν την έκβαση της νόσου. Νέες διαγνωστικές τεχνικές, όπως η χρήση MRI για την ανίχνευση του σιδήρου στο μυοκάρδιο και τη λειτουργικότητα είναι χρήσιμες. Είναι σαφές ότι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό καρδιολογικό και πνευμονολογικό έλεγχο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Herrick J.B.: peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anaemia. Arch.Intern.Med. 1910;6:517-21.
2. Klinefelter HF: The heart in sickle cell anemia. AmJMedSci 1942;203:34-51.
3. Oliveira, E. and Gomez-Patino, N. Falcemic cardiomyopathy. Report of a case, AmJ.Cardiol.1963; 11: 686-688.
4. Bromberg PA, Jensen WN, Mc Donough M: Blood oxygen dissociation curves in sickle cell disease. J Clin Lab Med1967;70:480-8.
5. Groves BM, Brondage BH, Elliott CG: Pulmonary hypertension associated with hepatic cirrosis. In FishmanAP(ed):The pulmonary circulation: Normal and abnormal. University of Pensylvania Press, Philadelphia ,1990:pp359-69.
6. Lindsay J, Meshel J, Patterson R. The cardiovascular manifestations of sickle cell disease. ArchInternMed 1974;133:643-651.
7. Faller DV . Endothelial cell responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999 ;26(1):74-84.
8. Solovey A, Lin Y, Browne P, et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. N Engl J Med 1997;337:1584-1590.
9. Setty BNY, Chen D, Stuart MJ. Sickle cell vaso-occlusive crisis is associated with abnormalities in the ratio of vasoconstrictor to vasodilator propeptides. Pediatr Res1995;38:95-102.
10. Winsor T, Burch GE. The electrocardiogram and cardiac state in active sickle cell anemia. Am Heart J 1945;29:685-696.
11. Uzsoy NK. Cardiovascular findings in patients with sickle cell anemia. Am J Cardiol 1964;13:320-328.
12. Baroldi G: High resistance of the human myocardium to shock and red blood cell aggregation. Cardiologia 1969;54:271-7.
13. Gerry J, Buckley B, Hutchins G. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. Am J Cardiol 1978; 42:211-216.
14. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, Tatter D, Haywood LJ: Myocardial infarction in sickle cell disease JNatMed Assoc1996;88(7):428-32.
15. Tap,San M,Mete UO,Kaya M.: Ultrastructural alterations in the myocardium of patients with sickle cell anemia.J Submicrosc Cytol Pathol 2001;33(1-2):151-6.
16. Rubler S, Fleischer RA: Sickle cell states and cardiomyopathy: sudden death due to pulmonary thrombosis and infarction AmJCardiol 1967;19:867-73.
17. Powars D.,Weidman J.,Odom-Maryon T.,Niland J.,Johnson C.: Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure Medicine 1988;67,(1):66-76.
18. Adedeji M., Cespedes J., Allen K., Subramony C., Hughson M.D. .Pulmonary Thrombotic Arteriopathy in Patients With Sickle Cell Disease .Arch Pathol Lab Med 2001;125(11): 1436-1441.

19. Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol.* 2002;33(10):1037-43.
20. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood.* 2002;99(1):30-5.
21. Aessopos A, Samarkos M, Voskaridou E, Papaioannou D, Tsironi M, Kavouklis E, Vaiopoulos G, Stamatelos G, Loukopoulos D Arterial calcifications in beta-thalassemia. *Angiology.* 1998 ;49(2):137-43.
22. Falk R, Hood W: The heart in sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1982;142:1680-4.
23. Graettinger JS, Parsons RL, Campbell JA: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with mild and severe anemia with and without congestive failure. *Ann Int Med* 1963;58:617-26.
24. Johnson CS, Giorgio AJ. Arterial blood pressure in adults with sickle cell disease. *Arch Intern Med.*1981;141(7):891-3.
25. Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Is "relative" hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease? *AmJMed Sci.*1993;305(3):150-6.
26. Foucan L, Salmi LR, Billy-Brissac R, Bourhis V, Bangou J Arterial pressure and urinary excretion of albumin in adults with sickle cell disease *Presse Med.* 1995;24(31):1428-32.
27. Stark P.,Pfeiffer WR: Intrathoracic manifestations of sickle cell disease *Radiology*,1985;25:33-35.
28. Stevens M.,Crooks G, Serjeant G: The development of cardiomegaly in homozygous sickle cell disease *W.I. Med.J.* 1985;34:253-256.
29. Holloman k.,Johnson C.,Haywood J.: Electrocardiogram analysis in adult patients with sickle cell disease *JMed Ass* 1987;79(8):809-814.
30. Lippman SM,NiemannJT,Thigpen T,Ginzton LE,Laks MM: Abnormal Q wave in sickle cell disease. Prevalence and causative factors.*Chest* 1985;88(4):543-8,
31. Diggs LW Anatomical lesions in sickle cell disease In: *Sickle cell disease* Mosby Co, St Louis, 1973
32. Saad S.T.O., Arruda V.R., Junqueira O.O.M.D., Schelini F.A., Coelho O.B. Acute myocardial infarction in sickle cell anemia associated with severe hypoxia. *Postgrad Med J*,1990;66:1068-1070.
33. Aessopos A., Samarcos M., Hadjinikolaou P., Vaiopoulos G, Skoumas V., Kolainis I., Loukopoulos D. Myocardial infarction with normal coronary arteries in S/beta thalassaemia patients. *Eur Heart J*1996;17:317-318.
34. Mansi IA, Rosner F. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2002;94(6):448-52.
35. Alpert BS, Gilman PA, Strong WB, Ellison MF, Miller MD, McFarlane J, et al. Hemodynamic and ECG response to exercise in children with sickle cell anemia. *AJDC* 1981;135:361-66.

36. Maisel A., Friedman H., Flint L., Koshy M., Prabhu R.: Continuous electrocardiogram monitoring in patients with sickle cell anemia during pain crisis ClinCard 1983;6:339-344, 1983
37. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, et al. The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). Chest 1995;108:1214-1219.
38. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ: Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia AmJMed 1976;60:968-72.
39. Balfour IC, Covitz W, Davis H, et al. Cardiac size and function in children with sickle cell anemia. AmHeart J 1984;108:345-350.
40. Lester A. L, Sodt C. Peter, Hutcheon N, Arcilla A. R: Cardiac Abnormalities in Children with Sickle Cell Anemia .Chest 1990; 98 :1169-1174.
41. Martins W, Mesquita ET, Cunha DM, Pinheiro LA, Romeo Filho LJ, Pareto Junior RC. Doppler echocardiographic study in adolescents and young adults with sickle cell anemia. Arq Bras Cardiol. 1999;73(6):463-74.
42. Denenberg B, Criner G, Jones R, Spann J. Cardiac function in sickle cell anemia. Am J Cardiol 1983; 51:1674-1678.
43. Val-Mejias J, Lee WK, Weisse AB, Ragan TJ. Left ventricular performance during and after sickle cell crisis. Am Heart J 1979;585-591.
44. Lewis JF, Maron BJ, Castro O, Moosa YA: Left ventricular diastolic filling abnormalities identified by doppler echocardiography in asymptomatic patients with sickle cell anemia Jam Coll Card 1991;17(7):1473-8.
45. Cipolotti R, Costa GB, Lima WH, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ, Cuevas LE. Echocardiographic characteristics of patients with sickle cell anaemia in Sergipe, Brazil. J Trop Pediatr. 2001;47(2):73-6.
46. Moyssakis I, Tzanetea R, Tsiftaris P, Rombos I, Papadopoulos DP, Kalotychou V, Aessopos A. Systolic and diastolic function in middle aged patients with sickle beta thalassaemia. An echocardiographic study. Postgrad Med J. 2005 Nov;81(961):711-4.
47. Batra AS, Acherman RJ, Wong WY, Wood JC, Chan LS, Ramicone E, Ebrahimi M, Wong PC. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Am J Hematol 2002;70(4):306-12.
48. Kane A, Mbengue-Dieye A, Dieye O, Sylla A, Sall G, Diouf SM, Kuakvi N. Echocardiographic aspects in pediatric patients with sickle cell disease. Arch Pediatr. 2001 ;8(7):707-12.
49. Lippman SM, Ginzton LE, Thigpen T, Tanaka KR, Laks MM. Mitral valve prolapse in sickle cell disease. Presumptive evidence for a linked connective tissue disorder. Arch Intern Med. 1985 ;145(3):435-8.
50. Lippman SM, Abergel RP, Ginzton LE, Uitto J, Tanaka KR, Miyamoto EK, Laks MM. Mitral valve prolapse in sickle cell disease: manifestation of a generalized connective tissue disorder. Am J Hematol. 1985 ;19(1):1-12.
51. Manno B, Burka E, Hakki A, et al. Biventricular function in sickle-cell anemia: radionuclide angiographic and thallium-201 scintigraphic evaluation. Am J Cardiol 1983;52:584-587.

52. Covitz W, Eubig C, Balfour I, et al. Exercise-induced cardiac dysfunction in sickle-cell anemia. A radionuclide study. *Am J Cardiol* 1983;51:570-575.
53. Norris S, Johnson C, Hayward J. Sickle cell anemia: Does myocardial ischemia occur during crisis? *J Natl Med Assoc* 1991;83:209-213.
54. Aessopos A., Tsironi M., Vassiliadis I., Farmakis D., Fountos A., Voskaridou E., Perakis A., Deffereos S., Loutradi A., Loukopoulos D.: Exercise-induced myocardial perfusion abnormalities in sickle b-thalassemia:Tc-99m Tetrofosmin Gated SPECT Imaging study. *AmJMed* 2001;111:355-359.
55. Acar P, Maunoury C, de Montalembert M, Dulac Y. Abnormalities of myocardial perfusion in sickle cell disease in childhood: a study of myocardial scintigraphy *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(5):507-10.
56. Mozzarelli A, Hoffrichter J, Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science*. 1987;237:500-506.
57. Kokot K, Schaefer RM, Teschner M, et al. Activation of leukocytes during prolonged physical exercise. *Adv Exp Med Biol* 1988;240:57-63.
58. Kacimi R, Karliner JS, Koudssi F, Long CS Expression and regulation of adhesion molecules in cardiac cells by cytokines: response to acute hypoxia. *Circ Res* 1998 ; 82(5): 576-86.
59. Johnson WH, McCrary RB, Mankad VN: Transient left ventricular dysfunction in childhood sickle cell disease *PediatrCardiol* 1999;20(3):221-3.
60. Mancini EA, Culberson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, Shah AK, Mankad VN; Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease.: Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br. J Haematol*. 2003;123(2):359-65.
61. Bertrand E, Renambot J, Chauvet J, Seka R, Ticolat R, Odi Assamoi M, Ndori R, Ekra A: Coronary disease with normal coronarography in the black Africans: epidemiological and clinical data in 31 cases. Role of abnormal hemoglobins. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993 ;86(4):415-9.
62. Kerle KK, Nishimura KD: Exertional collapse and sudden death associated with sickle cell trait. *Mil Med* 1996;161:766-7.
63. Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Lewis JF. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 626-628.
64. Aboubakr SE, Girgis R, Swerdlow P. Pulmonary hypertension in sickle cell disease (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:A144.
65. Castro O, Hoque M., Brown B.: Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003;101(4) :1257-61.
66. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-1644.

67. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1997;89(5):1787-92.
68. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP.: Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004 ;350(9):886-95.
69. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 1289-1303.
70. Gutteridge JM, Smith A. Antioxidant protection by haemopexin of haem-stimulated lipid peroxidation. *Biochem J*. 1988;256:861-865.
71. Osarogiagbon UR, Choong S, Belcher JD, Vercellotti GM, Paller MS, Hebbel RP. Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood*. 2000;96:314-320.
72. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:191-201.
73. Hanley ME, Repine JE. Elastase and oxygen radicals: synergistic interactions. *Agents Actions*. 1993;42(suppl):39-47.
74. Collins, FS, and EP. Orringer. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in sickle hemoglobinopathies. *Am J Med*1982;73:814-821.
75. Norris SL, Johnson C, Haywood LJ. Left ventricular filling pressure in sickle cell anemia. *J Assoc Acad Minor Phys* 1992; 3: 20-23 .
76. Simmons BE, Santhanam V, Castaner A, Rao KR, Sachdev N, Cooper R. Sickle cell heart disease. Two-dimensional echo and Doppler ultrasonographic findings in the hearts of adult patients with sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1526-1528.
77. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
78. McLaughlin V, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med*. 1999;130:740-743.
79. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-804.
80. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-329.
81. Perez-Penate G, Julia-Serda G, Pulido-Duque JM, Gorris-Gomez E, Cabrera-Navarro P. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;119:970-973

82. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;359:1119-1123.
83. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:887-891
84. Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:63-69.
85. Claster S, Hammer M, Hagar W, Ataga K, Orringer E, Vichinsky E. Treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease with transfusion .*Blood*. 1999;94(suppl 1):420a.
86. Gault JH, Covell JW, Braunwald E, Ross JJ: Left ventricular performance following correction of free aortic regurgitation *Circ* 1970; 42:773 .
87. Engle MA, Evladson M, Smith CH: Late cardiac complications of chronic severe refractory anemia with hemochromatosis *Circ* 1964; 30:698.

ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

A. Ανδρεόπουλος

Από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες νοσηρότητας και θνητότητας στη Δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) είναι οι λοιμώξεις, οι οποίες αφ'ενός μεν διαδράμουν με ασυνήθως μεγάλη βαρύτητα και πολλές φορές θανατηφόρα εξέλιξη, άνευ έγκαιρης και κατάλληλης θεραπείας, αφ'ετέρου δε περιπλέκουν την ήδη πολύπλοκη διαγνωστική προσπέλαση και θεραπευτική αντιμετώπιση των πολλαπλών εκδηλώσεων της ΔΝ.

Η συμπεριφορά της ΔΝ στους λοιμογόνους παράγοντες είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα. Η ευαισθησία και προσβολή κυρίως από ομάδα ελυτροφόρων (encapsulated) βακτηριδίων (πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος και μηνιγγιτιδόκοκκος) και από σαλμονέλλα, οι εντετοπισμένες, κυρίως οστικές, λοιμώξεις και η συμπεριφορά της νόσου (αντοχή των ετεροζυγωτών) έναντι του πλασμωδίου της ελονοσίας, αποτελούν τις πλέον συνήθεις ιδιαιτερότητες.

Οι κοινές ιώσεις, κυρίως της παιδικής ηλικίας, συχνά επιπλέκονται από τα αναφερθέντα και άλλα βακτηρίδια, και αποβαίνουν συχνά θανατηφόρες. Οι συνήθεις λοιμώξεις, (εξω-ενδονοσοκομειακές), της βρεφικής, παιδικής και εφηβικής ηλικίας, των ενηλίκων, των μεταγγιζομένων και των μη καθ'οιονδήποτε τρόπο ανοσοκατεσταλμένων ατόμων πρέπει επίσης να μπαίνουν στην διαγνωστική φάρετρα.

Υπάρχει επίσης ανατροφοδοτούμενη σχέση (feed-back) μεταξύ λοιμώξεων και «κρίσεων» ή άλλων εκδηλώσεων της ΔΝ και αντιστρόφως, με ότι αυτό συνεπάγεται στην προφανή δυσκολία της διαγνωστικής προσπέλασης των καταστάσεων αυτών και την θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Για τους λόγους αυτούς σκόπιμο είναι ο πυρετός στην ΔΝ να εκλαμβάνεται ως «λοιμώξη» μέχρι αποδείξεως του εναντίου, καθώς και να τηρούνται πιστά τα προγράμματα προφύλαξης (εμβολιασμοί, αντιβιοτικά, κ.α) προς την κατεύθυνση αυτή.

Το ανοσοποιητικό σύστημα (ΑΣ) καταπολεμά τις λοιμώξεις με πολλούς τρόπους. Πρόκειται για ένα σύμπλεγμα παραγόντων του οποίου το ανατομικό υπόστρωμα ευρίσκεται διάσπαρτο στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε αυτό ανήκουν 1) Επιφανειακοί παράγοντες, όπως το δέρμα και οι βλεννογόνοι, η ανατομική ακεραιότητα των επιπολής και εν τω βάθει ιστών και οργάνων του σώματος, 2) Το λεμφοποιητικό σύστημα αποτελούμενο από τα λεμφαγγεία, τους λεμφαδένες, το θύμο, τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις και τις αμυγδαλές στον ρινοφάρυγγα, τις παϊέριες πλάκες (Peyer's Patches) και την σκωληκοειδή απόφυση στο έντερο, και τον σπλήνα, 3) Ο μυελός των οστών και 4) Γενετικά καθοριζόμενοι παράγοντες, όπως το Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (MHC), συμπλήρωμα, ανοσοσφαιρίνες κ.α.

Σκοπός του ΑΣ είναι η άμυνα του οργανισμού έναντι λοιμογόνων και «άλλων» παραγόντων. Οι μηχανισμοί άμυνας διακρίνονται σε μη ειδικούς (innate), συμφυείς, οι οποίοι

δεν έχουν σχέση με το είδος του λοιμογόνου παράγοντα, και σε ειδικούς (*adaptive*), που προσαρμόζονται στις αντιγονικές (*antigens*) ή ανοσογονικές (*immunogens*) ιδιότητες του «εισβολέα».

Στην πρώτη κατηγορία, ανήκουν: 1) Ο μηχανικός φραγμός του δέρματος και των βλεννογόνων, που σε συνδυασμό με τις εκκρίσεις (ιδρώτας, σίελος, γαστρικό υγρό κ.α.) και τις κινητικές ιδιότητες τους (βλεφαρίδες, κροσσοί, περισταλτικές κινήσεις του εντέρου, κ.α.), προσπαθούν να απομακρύνουν τον λοιμογόνο παράγοντα, 2) Χυμικοί παράγοντες (λυσοζύμη του σιέλου, λακτοφερρίνη του γάλακτος, οψωνίνες, εναλλακτική οδός του συμπληρώματος, ιντερφερόνες, κ.α.), που σκοπό έχουν την άμεση καταστροφή του μικροβιακού παράγοντα, ή να καταστήσουν αυτόν ευάλωτο στην φαγοκυττάρωση και 3) Κυτταρικοί παράγοντες (φαγοκύτταρα του αίματος και των ιστών, κύτταρα φυσικοί φονείς- *natural killer cells*, κ.α.), με σκοπό την φαγοκυττάρωση και εν συνεχεία την πλήρη εξουδετέρωση του μικροοργανισμού.

Η δεύτερη κατηγορία, της ειδικής ανοσίας, εκφράζεται ως κυτταρική ανοσία, με συμμετοχή των T- λεμφοκυττάρων και ιστικών μακροφάγων, και ως χυμική ανοσία, με σκοπό την ενεργοποίηση των B- λεμφοκυττάρων και την παραγωγή ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων).

Στην ειδική ανοσία συμμετέχουν οι κάτωθι παράγοντες:

1) Το αντιγόνο (Ag): Πρόκειται για αντιγονικές περιοχές (επιτόπους) των βακτηριδίων, των ιών, των μυκήτων και των παρασίτων που προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του Ag.

2) Το αντίσωμα (Ab): Είναι ανοσοσφαιρίνες (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) που δημιουργούνται κατόπιν αντιγονικής διέγερσης των B-λεμφοκυττάρων και μετατροπής τους σε πλασματοκύτταρα. Σκοπός των Ab είναι η δέσμευση του Ag και εν συνεχεία, με την συμμετοχή του συμπληρώματος και των φαγοκυττάρων, η εξουδετέρωσή τους.

3) Το συμπλήρωμα (C'): Συνίσταται σε σειρά πεπτιδίων (C1 – C9) τα οποία μετατρεπόμενα σε πεπτιδάσες, εν είδει καταρράκτου διεγείρουν το ένα το άλλο με αποτέλεσμα, αφ'ενός μεν την σύνδεσή με το σύμπλεγμα αντιγόνου – αντισώματος με σκοπό την οψωνοποίηση και φαγοκυττάρωση (κλάσμα C3b), αφ'ετέρου δε την άμεση καταστροφή του λοιμογόνου παράγοντα (*cell lysis*) μέσω των κλασμάτων C8, C9. Η διέγερσή του συμπληρώματος γίνεται είτε παρουσία αντιγόνου – αντισώματος (κλασική οδός), είτε από άλλους μη ειδικούς παράγοντες (π.χ προϊόντα καταστροφής ιστών, εγκαύματα, κ.α.) μέσω της εναλλακτικής οδού (παράγων B).

4) Το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (MHC): Γενετικός παράγων (χρωμόσωμα 6) που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων (T- και B-), όσον αφορά την αντιγονοπαρουσιαστική τους ικανότητα και την αλληλοδιέγερσή τους.

5) Κύτταρα: Στην ειδική ανοσία πρωτεύοντα ρόλο παίζουν τα μακροφάγα, κυρίως των ιστών (φαγοκυττάρωση, παρουσίαση αντιγόνων), τα T- λεμφοκύτταρα (κυτταρική ανοσία) και τα B – λεμφοκύτταρα (χυμική ανοσία).

Η ανατομική ή λειτουργική ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων από τους παραπάνω παράγοντες οδηγεί σε ανοσολογική ανεπάρκεια με ιδιαίτερη ευαισθησία στις λοιμώξεις.

Στη ΔΝ, τρεις είναι οι κυριότεροι παράγοντες ανοσολογικής έκπτωσης, που καθιστούν τον οργανισμό, ιδιαίτερα τα παιδιά, ευάλωτο στα ελутροφόρα βακτηρίδια. Αυτοί είναι: Η διαταραχή της λειτουργίας του σπληνός, η μειωμένη ικανότητα οψωνοποίησης και παραγωγής αντισωμάτων και η ανεπάρκεια της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.

Επιπλέον, η υποξία και η τοπική παθολογία των ιστών λόγω επανειλημμένων δρεπανοκυτταρικών και αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων, ιδιαίτέρως του εντέρου, των οστών και του ήπατος, καθώς και η εξάντληση του φαγοκυτταρικού συστήματος λόγω χρόνιας αιμολύσεως εξηγούν την ιδιαίτερη ευαισθησία σε λοιμώξεις από σαλμονέλλα αλλά και σε εντετοπισμένες ή γενικευμένες λοιμώξεις από άλλους μικροοργανισμούς, (π.χ. οστεομυελίτιδα, αποστήματα, σηψαιμία κ.α.).

Ο σπλήνας στη ΔΝ είναι διογκωμένος μέχρι την ηλικία των 6 ετών και εν συνεχεία υποστρέφει σε μέγεθος, ένα φαινόμενο το οποίο αποκαλείται και «αυτοσπληνεκτομή». Παράλληλα παρατηρείται έκπτωση της αμυντικής-ανοσολογικής λειτουργίας του σπληνός (λειτουργική ασπληνία). Τούτο συνεπάγεται τη μειωμένη βιολογική κάθαρση και φαγοκυττάρωση των κυκλοφορούντων στο αίμα μικροοργανισμών, την ελαττωμένη παραγωγή ειδικών αντισωμάτων (ιδιαίτέρως IgM) και οψωνινών, κυρίως της tuftsin που παράγεται σχεδόν αποκλειστικά στο σπλήνα. Η τελευταία είναι ένα τετραπεπτίδιο, προσομοιάζον προς τις IgG ανοσοσφαιρίνες, που προσκολλάται στην κάψα των βακτηριδίων, καθιστώντας τα ευάλωτα στη φαγοκυττάρωση.

Στη ΔΝ παρατηρούνται ελαττωμένα επίπεδα του παράγοντος Β, του πρώτου κλάσματος της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, που αποδίδονται σε αυξημένο καταβολισμό του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της οψωνίνης C3b, που οδηγεί σε επιπλέον διαταραχή της οψωνινοποίησης-φαγοκυττάρωσης.

Η κλασσική οδός του συμπληρώματος διατηρεί τη λειτουργικότητά της αλλά δεν είναι ικανή να αναπληρώσει το έλλειμμα της εναλλακτικής οδού, διότι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ειδικών αντισωμάτων είναι ελαττωμένα λόγω «απουσίας» του σπληνός και υπολειτουργίας άλλων αιμοποιητικών οργάνων, π.χ. μυελός των οστών, ήπαρ. Η χυμική ανοσία παραμένει, εντούτοις, σχετικώς επαρκής, γεγονός που δικαιολογεί την ικανοποιητική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού (ενεργητική-παθητική ανοσοποίηση, εμβολιασμοί κ.α.).

Η χρόνια αιμόλυση που χαρακτηρίζει τη ΔΝ εξαντλεί το φαγοκυτταρικό σύστημα, λόγω της ανάγκης συνεχούς απομακρύνσεως κατεστραμμένων ερυθροκυττάρων και προϊόντων αυτών. Αυτό σε συνδυασμό με την λειτουργική ανεπάρκεια του σπληνός εξηγεί την ιδιαίτερη ευαισθησία σε λοιμώξεις από σαλμονέλλα. Είναι παρατηρημένο ότι οι λοιμώξεις από σαλμονέλλα έχουν αυξημένη επίπτωση και σε άλλες νόσους που χαρακτηρίζονται από αιμόλυση, π.χ. ελονοσία, μπαρτονέλλωση κ.α., καθώς και σε νόσους που προκαλούν έκπτωση του φαγοκυτταρικού συστήματος άνευ αιμολύσεως, όπως non-Hodgkin λεμφώματα, νόσος Gaucher, παρασιτώσεις κ.α.

Η χρόνια αιμόλυση επηρεάζει επίσης τα μακροφάγα του ήπατος, κυρίως τα κύτταρα Kupffer και οδηγεί σε μείωση της φαγοκυτταρικής ικανότητός τους και της απομάκρυνσης των

μικροοργανισμών από την κυκλοφορία. Οι παθοφυσιολογικές εκδηλώσεις της νόσου και οι θεραπευτικοί χειρισμοί οδηγούν σε αυξημένη επίπτωση κηρώσεως - ηπατικής ανεπάρκειας («δρεπανοκυτταρικό ήπαρ»), με ό, τι αυτό συνεπάγεται για την περαιτέρω επιδείνωση της ανοσολογικής απάντησης.

Οι πολυσυστηματικές εκδηλώσεις της ΔΝ επηρεάζουν τη λειτουργία και άλλων οργάνων, όπως του μυελού των οστών (κατ'εξοχήν αιμοποιητικού-ανοσοποιητικού οργάνου), του δέρματος και των βλεννογόνων (σημαντικών οργάνων για τη μη ειδική ανοσία), των οστών, των νεφρών κ.α., με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της αμυντικής ικανότητας του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων.

Βιβλιογραφία

1. Lane PA, O'Connell JL, Lear JL, Rogers ZR, Woods GM, Hassell KL, et al.
Functional asplenia in hemoglobin SC disease. Blood. 1995, 85:2238-44.
2. Onwubalili JK. Sick cell disease and infection. J Infect. 1983, 7:2-20.
3. Al-Jam'a AH, Al-Dabbous IA, Chirala SK, Al-Majid H, Al-Ali J. Splenic function in sickle cell anemia patients in Qatif, Saudi Arabia. Am J Hematol. 2000, 63:68-73.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Cellular and Molecular Immunology-updated edition. Elsevier Saunders, 2005
5. Koethe SM, Casper JT, Rodey GE. Alternative complement pathway activity in sera from patients with sickle cell disease. Clin Exp Immunol 1976; 23: 56-60.
6. Sanhadji K, Chout R, Gessain A, Sasco AJ, Yoyo M, Mezard F, et al.
Cell-mediated immunity in patients with sickle cell anaemia. Thymus. 1988-1989, 12:203-13.
7. Humbert JR, Winsor EL, Githens JM, Schmitz JB. Neutrophil dysfunctions in sickle cell disease. Biomed Pharmacother. 1990, 44:153-8.
8. Rautonen N, Martin NL, Rautonen J, Rooks Y, Mentzer WC, Wara DW.
Low number of antibody producing cells in patients with sickle cell anemia. Immunol Lett. 1992, 34:207-11.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Π. Διαμαντόπουλος

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία κινδυνεύουν να νοσήσουν από μια ποικιλία λοιμωδών παραγόντων, για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η ενεργητική ανοσοποίηση τους. Τα παιδιά αλλά και οι ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο πρέπει, εκτός από τα εμβόλια που περιλαμβάνονται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών¹, να υποβάλλονται και στους ακόλουθους εμβολιασμούς²:

1. Έναντι ελυτροφόρων βακτηρίων (πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της γρίππης, μηνιγγιτιδόκοκκος), λόγω της λειτουργικής ή ανατομικής ασπληνίας
2. Έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος
3. Έναντι του ιού της γρίππης, λόγω του κινδύνου επιπτεπλεγμένων αναπνευστικών λοιμώξεων.

Εμβολιασμός έναντι του *Streptococcus pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος)

Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου αποτελεί πάγια τακτική τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες με δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία εδώ και πολλά έτη³. Υπάρχουν δύο διαθέσιμοι τύποι εμβολίων έναντι του πνευμονιοκόκκου:

Α) 23-δύναμο πολυσακχαριδικό αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPV - Pneumovax® 23):

Αποτελείται από μείγμα κεκαθαρμένων πολυσακχαριτών του ελύτρου των 23 πλέον συχνών οροτύπων του μικροβίου (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F και 33F) που προκαλούν διεισδυτική νόσο και αποτελούν >90% των στελεχών που απομονώνονται από αίμα πασχόντων. Κάθε δόση των 0,5 ml περιέχει 25 µg πολυσακχαρίτη κάθε οροτύπου σε ισότονο αλατούχο διάλυμα και φαινόλη 0,25% ως συντηρητικό.

Αποτελεσματικότητα: Παρότι οι αρχικές μελέτες ανέφεραν υψηλά ποσοστά ανοσοποίησης (~90%), τα συνολικά ποσοστά αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων και ανοσοκατεσταλμένων ασθενών είναι της τάξεως του 60%⁴.

Ενδείξεις: Παιδιά ≥ 2 ετών και ενήλικες με δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική νόσο, καθώς και άλλα χρόνια νοσήματα (καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια ηπατοπάθεια, αλκοολισμό, ανοσοκαταστολή). Τα παιδιά ηλικίας < 2 ετών δεν απαντούν καλά στη χορήγηση του εμβολίου, καθώς αυτό περιέχει T-ανεξάρτητα αντιγόνα, συνεπώς το εμβόλιο δεν χορηγείται σε αυτά. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες προ εκλεκτικής σπληνεκτομής.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία σε κάποιο από τα συστατικά του εμβολίου. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρά καρδιοαναπνευστικά προβλήματα στους οποίους μια συστηματική αντίδραση θα μπορούσε να αποβεί επικίνδυνη. Η χορήγηση του εμβολίου θα πρέπει να καθυστερεί σε περίπτωση οξείας εμπύρετης λοίμωξης του αναπνευστικού, εκτός αν ο θεράπων κρίνει αντίθετα. Η χορήγηση πενικιλίνης δεν θα πρέπει να διακόπτεται μετά τον εμβολιασμό⁵. Η χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας πρέπει να αποφεύγεται.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Τοπικές αντιδράσεις, πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, αύξηση της CRP, σπανιότερα ναυτία, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτικές αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις είναι συχνότερες κατά τον επανεμβολιασμό⁶.

Χορήγηση: Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια. Επανεμβολιασμός συνιστάται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της ανοσίας όπως οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και ιδιαίτερα τα παιδιά, κάθε 3-5 έτη (ή κάθε 5-7 έτη στους ενήλικες πάσχοντες)⁷.

Β) 7-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (PCV7 - Prevenar®): Είναι νεώτερο από το προηγούμενο⁸ και συμπεριλαμβάνεται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Πρόκειται για στείρο διάλυμα πολυσακχαριτών των αντιγόνων του ελύτρου 6 οροτύπων του *S. pneumoniae* που έχουν χωριστά συζευχθεί με την διφθεριτική πρωτεΐνη CRM₁₉₇, μια μη τοξική παραλλαγή της διφθεριτικής τοξίνης. Το διάλυμα είναι ελαιώδες και κάθε δόση των 0,5 ml περιέχει 2 μg πολυσακχαρίτη των οροτύπων 4, 9V, 14, 18C, 19F, και 23F και 4 μg του οροτύπου 6B, 20 μg της πρωτεΐνης φορέα CRM₁₉₇, καθώς και 0,125 mg αργιλίου με τη μορφή φωσφορικού αργιλίου.

Ενδείξεις: Το εμβόλιο ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση βρεφών και παιδιών έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου. Τα αποτελέσματα του εμβολίου στη μη διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο δεν είναι τόσο καλά. Το εμβόλιο δεν υποκαθιστά το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο σε παιδιά ≥ 24 μηνών με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου. Το εμβόλιο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με διαταραχές της πήξης, ή θρομβοπενία. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να καθυστερεί σε περίπτωση οξέος σοβαρού εμπύρετου νοσήματος.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Ήπιες τοπικές αντιδράσεις στη θέση έγχυσης, εμπύρετο, και σπανιότερα πυρετικοί σπασμοί⁹.

Αλληλεπιδράσεις: Παιδιά υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν αναπτύσσουν το ίδιο ισχυρή ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο. Η χορήγηση του εμβολίου κατά το ίδιο διάστημα με άλλα εμβόλια είναι ασφαλής και ανοσογόνος.

Χορήγηση: Το εμβόλιο χορηγείται μόνο ενδομυϊκά.

Το εμβόλιο παρέχει σημαντική προστασία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου¹⁰, φαίνεται δε πως είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε παιδιά <2 ετών παρά σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα^{2,11}. Οι επιτυγχανόμενοι τίτλοι προστατευτικών αντισωμάτων είναι το ίδιο υψηλοί σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο και σε υγιή παιδιά¹², αυξάνονται δε ακόμη περισσότερο όταν ακολουθήσει εμβολιασμός με το πολυσακχαριδικό εμβόλιο^{13,14}.

Εμβολιασμός έναντι του *Haemophilus influenzae* (ActHIB®)

Πρόκειται για εμβόλιο που αποτελείται από το πολυσακχαριδικό αντιγόνο του ελύτρου του *H. influenzae* ομάδας b, συζευγμένο με τοξοειδές τετάνου. Μετά την ανασύσταση του εμβολίου που διατίθεται ως κόνις, κάθε δόση των 0,5 ml περιέχει 10 μg κεκαθαμένου πολυσακχαρίτη συζευγμένου με 24 μg αδρανικοποιημένου τοξοειδούς τετάνου. Το εμβόλιο διατίθεται και σε συνδυασμό με το DTaP, με παρόμοιες ενδείξεις και αποτελεσματικότητα¹⁵.

Ενδείξεις: ενεργητική ανοσοποίηση βρεφών και παιδιών 2-18 μηνών για προφύλαξη από τη διεισδυτική νόσο από *Haemophilus influenzae* τύπου b.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου. Η χρήση του δεν συνιστάται σε εγκύους καθώς και σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 10 ετών, εκτός εάν υπάρχει ειδική ένδειξη. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε παιδιά με διαταραχές της πήξης του αίματος, ή θρομβοπενία. Επί ανοσοκαταστολής η χορήγηση του εμβολίου μπορεί να μην αποδώσει την αναμενόμενη αντισωματική απάντηση.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις: τοπικό άλγος, ερυθρότητα και οίδημα στη θέση χορήγησης, πυρετός, ευερεθιστότητα και σπάνια λήθαργος. Ο συνδυασμός του εμβολίου με το DTap δεν προκαλεί περισσότερες αντιδράσεις απ' ό,τι η χορήγηση του εμβολίου μόνου του.

Χορήγηση: Ενδομυϊκώς στο δελτοειδή

Παιδιά ηλικίας <10 ετών με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία πρέπει να ολοκληρώνουν το σύνολο των συνιστώμενων δόσεων του βασικού εμβολιασμού. Παιδιά > 10 ετών και ενήλικες με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία πρέπει να λαμβάνουν μία μόνο δόση του εμβολίου, που είναι ανοσογόνος σε αυτά τα άτομα^{16,17,18}. Άτομα που έχουν ολοκληρώσει το βασικό πρόγραμμα εμβολιασμού και καθίστανται ασπληνικά ή υποσπληνικά μετά την ηλικία του 1 έτους πρέπει να λαμβάνουν μία ενισχυτική δόση του εμβολίου, καθώς η ανοσοποίηση μετά την ηλικία του 1 έτους έχει μεγαλύτερη διάρκεια από ότι η ανοσοποίηση κατά τη βρεφική ηλικία. Η παραγωγή προστατευτικών επιπέδων αντισωμάτων απαιτεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την τελευταία συνιστώμενη δόση, γι αυτό επί εκλεκτικής σπληνεκτομής το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την επέμβαση.

Εμβολιασμός έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου (*Neisseria meningitidis*)

Διατίθενται δύο τύποι εμβολίων έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου:

A) Πολυσακχαριδικό αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο έναντι των ομάδων A, C, Y και W-135 (Menomune® – A/C/Y/W-135): Το εμβόλιο περιέχει πολυσακχαριδικά αντιγόνα της *Neisseria meningitidis* ειδικά για τις ομάδες A, C, Y και W-135. Σε κάθε δόση των 0,5 mL περιέχονται 50 µg πολυσακχαρίτη από κάθε ομάδα σε ισότονο χλωριονατρίουχο διάλυμα, καθώς και 2,5-5 mg λακτόζη ως σταθεροποιητής.

Αποτελεσματικότητα: Η ανοσογονικότητα έναντι των οροομάδων A και C έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και ενήλικες (προστασία 85-100%), ενώ η προστασία έναντι των ομάδων Y και W-135 δεν έχει τεκμηριωθεί κλινικά¹⁹. Προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων επιτυγχάνονται εντός 7-10 ημερών από τον εμβολιασμό, η διάρκεια όμως της παρουσίας τους μειώνεται σημαντικά κατά τα 3 πρώτα έτη μετά τον εμβολιασμό με μία δόση του εμβολίου, η δε μείωση είναι ταχύτερη σε βρέφη και μικρά παιδιά. Το εμβόλιο δεν παρέχει προστασία έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας B.

Ενδείξεις: Η ενεργητική ανοσοποίηση έναντι της διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου που προκαλείται από τις παραπάνω οροομάδες. Εμβολιασμός ρουτίνας απαιτείται για άτομα

ομάδων υψηλού κινδύνου μεταξύ αυτών και οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική ή μικροδρεπανοκυτταρική νόσο.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία σε κάποιο από τα συστατικά του εμβολίου και οξεία επιπύρετη νόσος. Η χορήγηση σε εγκύους συνιστάται μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη. Η ασφάλεια και ανοσογονικότητα του εμβολίου δεν είναι επιβεβαιωμένη για παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Είναι συνήθως ήπιες (άλγος και ερυθρότητα στη θέση έγχυσης), χαμηλός πυρετός σε <2%.

Αλληλεπιδράσεις: Όταν χορηγείται σε άτομα με ανοσοκαταστολή μπορεί να μην επιτευχθεί επαρκής ανοσολογική απόκριση. Το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το ολοκυτταρικό εμβόλιο για τον κοκκύτη ή τον τυφοειδή πυρετό.

Χορήγηση: Η χορήγηση είναι αυστηρά υποδόρια. Επανεμβολιασμός: απαιτείται σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο λοίμωξης (ιδίως παιδιά που είχαν εμβολιαστεί πριν την ηλικία των 4 ετών καθώς και σε ενήλικες με υποκείμενο νόσημα) οπότε συνιστάται επανεμβολιασμός μετά από 2-3 έτη².

Β) Πολυσακχαριδικό συζευγμένο εμβόλιο έναντι της οροομάδας C και πολυσακχαριδικό τετραδύναμο συζευγμένο αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο: Το πρώτο κυκλοφορεί από το 1999, ενώ το δεύτερο κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ το 2005 και αναμένεται στην Ελλάδα το 2008. Περιέχουν πολυσακχαριδικά αντιγόνα του ελύτρου της *N. meningitidis* της οροομάδας C και των οροομάδων A, C, Y και W-135 αντίστοιχα, συζευγμένα με τοξοειδές της διφθερίδας, χωρίς ενισχυτικά ή συντηρητικά^{2,20}.

Αποτελεσματικότητα: Η χρήση του εμβολίου έναντι της οροομάδας C στη Μ. Βρετανία συσχετίστηκε με δραματική πτώση της επίπτωσης νόσου από μηνιγγιτιδόκοκκο της ομάδας αυτής². Το τετραδύναμο εμβόλιο προκαλεί την παραγωγή βακτηριοκτόνων αντισωμάτων και έχει διαπιστωθεί ανοσολογική ισοδυναμία με το πολυσακχαριδικό αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο.

Ενδείξεις: Το τετραδύναμο ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση εφήβων και ενηλίκων (11-55 ετών) και το απλό για την ανοσοποίηση βρεφών και παιδιών για την πρόληψη της διηθητικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου²¹.

Αντενδείξεις: Γνωστή υπερευαίσθησία στα συστατικά τους, γνωστό ιστορικό συνδρόμου Guillain Barre (αφορά στο τετραδύναμο). Σχετική αντένδειξη οι διαταραχές της πήξης.

Προφυλάξεις: Η ανοσολογική απόκριση στο τετραδύναμο εμβόλιο σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα δεν έχει μελετηθεί, ενώ στο απλό είναι ελαττωμένη.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Ήπιες τοπικές αντιδράσεις, κεφαλαλγία και αίσθημα κόπωσης. Μετά την κυκλοφορία του τετραδύναμου εμβολίου αναφέρθηκαν περιστατικά συνδρόμου Guillain Barre και εγκάρσιας μυελίτιδας²², σε ποσοστά που δεν είναι εύκολα προσδιορίσιμα.

Χορήγηση: Μόνο ενδομυϊκή. Δεν έχει ακόμη καθοριστεί η ανάγκη επανεμβολιασμού.

Εμβολιασμός έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Σήμερα στην Ελλάδα, αλλά και διεθνώς, κυκλοφορεί ένας τύπος εμβολίου που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και έχει συμπεριληφθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα

Εμβολιασμών από το 1997. Το εμβόλιο περιέχει κεκαθαρμένο αντιγόνο επιφανείας του ιού που λαμβάνεται με καλλιέργεια γενετικά ανασυνδυασμένου μύκητα που φέρει το γονίδιο για το αντιγόνο επιφανείας του HBV. Κατά την παρασκευή του δεν χρησιμοποιούνται ουσίες ανθρώπινης προέλευσης. Κάθε παιδιατρική δόση των 0,5 ml περιέχει 10 mcg αντιγόνου προσροφημένα σε 0,25 mg υδροξειδίου του αργιλίου σε χλωριονατρίουχο διάλυμα. Η δόση 1ml των ενηλίκων περιέχει τη διπλάσια ποσότητα αντιγόνου.

Αποτελεσματικότητα: Σε υγιή νεογνά, βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες < 40 ετών, η χορήγηση του εμβολίου στους μήνες 0, 1 και 6 προκαλεί ορομετατροπή στον μήνα 7 στο 100% των ληπτών, που συνοδεύεται από ποσοστό προστασίας 96-99%, ενώ σε ηλικιωμένους το αντίστοιχο ποσοστό είναι 88%, σε αιμοκαθαιρόμενους 50% και σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο 88%. Χορήγηση 4ης δόσης ενδείκνυται μόνο σε αιμοκαθαιρόμενους, σε βρέφη κατά τον 12ο μήνα και σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο επί αποτυχίας ορομετατροπής²³.

Ενδείξεις: Ανοσοποίηση έναντι της λοίμωξης που προκαλείται από όλους τους γνωστούς υποτύπους του ιού της ηπατίτιδας Β (αναμένεται σαφώς ότι παρέχει προστασία και έναντι της ηπατίτιδας D). Συνιστάται η χορήγησή του σε άτομα κάθε ηλικίας, ιδίως αυτά που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον HBV, μεταξύ αυτών και οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου. Συνιστάται καθυστέρηση του εμβολιασμού επί οξέος εμπυρέτου νοσήματος. Η χορήγηση σε εγκύους πρέπει να πραγματοποιείται μόνο επί απόλυτης ένδειξης.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Γενικά ήπιες, κυρίως άλγος στη θέση χορήγησης και αίσθημα κόπωσης, λιγότερο συχνά εμπύρετο, κεφαλαλγία, ζάλη και σπάνια κακουχία, υπόταση, ναυτία, ανορεξία, έμετοι, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, μυαλγίες, εξάνθημα, υπνηλία, ευερεθιστότητα. Μετά την χορήγηση του εμβολίου έχουν σπάνια αναφερθεί εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης, οπότε στους ασθενείς αυτούς πρέπει να σταθμίζεται το όφελος από τη χορήγηση του εμβολίου.

Αλληλεπιδράσεις: Δεν έχουν αναφερθεί κατά τη συγχορήγηση με άλλα εμβόλια. Η ανοσολογική απάντηση ασθενών με ανοσοκαταστολή μπορεί να είναι ελλειμματική.

Χορήγηση: Ενδομυϊκή στο δελτοειδή ή το μηρό, ή υποδόρια σε άτομα με κίνδυνο αιμορραγίας (με λιγότερο καλή ανοσολογική απόκριση).

Εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης.

Υπάρχουν 2 τύποι εμβολίου:

A) Τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο (TIV) έναντι του ιού της γρίπης τύπου A και B: Το εμβόλιο περιέχει αντιγόνα 3 στελεχών του ιού (2 στελέχη τύπου A και 1 τύπου B) που διαφοροποιούνται ετησίως ανάλογα με τα επικρατούντα στελέχη και δεν είναι δραστικό έναντι όλων των πιθανών στελεχών του ιού. Για την περίοδο 2007-8 τα στελέχη αυτά είναι²⁴:

- A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like strain (A/Solomon Islands/3/2006 IVR-145),
- A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like strain (A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161B),
- B/Malaysia/2506/2004-like strain (B/Malaysia/2506/2004).

Κάθε δόση των 0,5 ml περιέχει 15 µg αιμοσυγκολλητίνης (HA) από κάθε στέλεχος. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κυμαίνεται μεταξύ 70 και 90%, είναι όμως χαμηλότερη στους ηλικιωμένους. Το εμβόλιο συνήθως παρέχει προστασία εντός 2-3 εβδομάδων από τη χορήγηση. Το επίπεδο της επαγόμενης ανοσίας ελαττώνεται περίπου 6-12 μήνες μετά τον εμβολιασμό.

Ενδείξεις: Ενεργητική ανοσοποίηση έναντι του ιού της γρίππης, σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 6 μηνών. Στόχος του εμβολιασμού στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική νόσο είναι να προληφθεί η σοβαρή νόσος που προκαλείται από τις επιπλοκές της γρίππης.

Αντενδείξεις: Γνωστή υπερευαισθησία στο αυγό ή οποιοδήποτε συστατικό του εμβολίου, οξύ εμπύρετο νόσημα, ενεργό νευρολογικό νόσημα (μέχρι σταθεροποίησης). Να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με διαταραχές της πήξης ή θρομβοπενία. Το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους όταν υπάρχει σαφής ένδειξη. Δεν συνιστάται η χρήση σε βρέφη < 6 μηνών.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Το εμβόλιο περιέχει μη λοιμώδεις ιούς και δεν μπορεί να προκαλέσει γρίπη. Οι συνηθέστερες αντιδράσεις είναι άλγος στη θέση χορήγησης, ερυθρότητα, σκληρία και σπανιότερα πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, αρθραλγίες, λεμφαδενοπάθεια, κεφαλαλγία, εφιδρώσεις (ιδίως σε άτομα που δεν έχουν έρθει σε επαφή με αντιγόνα του ιού στο παρελθόν, συνήθως μικρά παιδιά). Το 1976 αναφέρθηκαν επεισόδια έξαρσης του συνδρόμου Guillain-Barré μετά τον εμβολιασμό.

Αλληλεπιδράσεις: Μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια. Επί ανοσοκαταστολής δεν επιτυγχάνεται η αναμενόμενη ανοσολογική απόκριση.

Χορήγηση: Είναι ενδομυϊκή και γίνεται σε 1 ή 2 δόσεις για παιδιά < 9 ετών και σε 1 δόση για παιδιά > 9 ετών και ενήλικες.

Μελέτες αναφέρουν ότι τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία αποκρίνονται το ίδιο καλά με τα υγιή τόσο κατά τη σχολική όσο και κατά την προσχολική ηλικία αν και υπάρχουν μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα²⁵. Οι συστάσεις για επανεμβολιασμό είναι ίδιες όπως και στις υπόλοιπες ομάδες του πληθυσμού στις οποίες συνιστάται η χορήγηση του εμβολίου²⁶.

Β) Εμβόλιο κατά της γρίππης από ζώντες εξασθενημένους ιούς (LAIV) (FluMist™): Το εμβόλιο εγκρίθηκε το 2003, είναι τριδύναμο και περιέχει εξασθενημένα, θερμοευαίσθητα στελέχη, που αναμένεται να επικρατήσουν εντός του τρέχοντος έτους. Χορηγείται ενδορρινικά και μελέτες αναφέρουν απτελεσματικότητα της τάξης του 85-87% σε παιδιά. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν κυρίως ρινική συμφόρηση, ρινικό κατάρρου, κεφαλαλγία και φαρυγγαλγία. Το εμβόλιο συνιστάται σε άτομα 5-49 ετών που δεν πάσχουν από νοσήματα που τα θέτουν σε κίνδυνο επιπλοκών από γρίπη, αλλά έρχονται σε επαφή με δυνητικά πάσχοντες, συνεπώς το εμβόλιο δεν συνιστάται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική νόσο², οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κανακούδη-Τσακαλίδου Φ: Εμβολιασμοί 2005 – Νέα εμβόλια στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος 2005, 17:213-230.

2. Mandell GL, Bennett JE , and Dolin R (Eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Edition Elsevier, Churchill, Livingstone New York, 2005:3562-3575.
3. Ammann AJ, Addiego J, Wara DW, Lubin B, Smith WB, Mentzer WC: Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N Eng J Med* 1977, 297:897-900.
4. Gardner P, Schaffner W: Immunization of Adults. *N Eng J Med* 1993, 328:1252-1258
5. **Buchanan GR, Smith SJ: Pneumococcal septicemia despite pneumococcal vaccine and prescription of penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia.** *Am J Dis Child*. 1986, 140:428-32.
6. Rigau-Perez JG, Overturf GD, Chan LS, Weiss J, Powars D. Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis*. 1983, 2:199-202.
7. Kaplan J, Sarnaik S, Schiffman G: Revaccination with polyvalent pneumococcal vaccine in children with sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986, 8:80-2.
8. WHO position paper: Pneumococcal vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 1999 74:177-83.
9. Ghaffar F: The safety of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Opin Drug Saf*. 2005:631-636.
10. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al: Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007, 44:1428-33.
11. Steinberg MH: Management of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 1999, 340:1021-1030
12. Davies EG, Riddington C, Loffenberg R, Dower N: Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004: CD003885.
13. O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R, et al : Safety and Immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Vaccine Conjugated to CRM₁₉₇ Among Infants With Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 2000, 965-972.
14. Adamkiewicz TV, Sarnaik S, Buchanan GR, Iyer RV, Miller ST, Pegelow CH, et al: Invasive pneumococcal infections in children with sickle cell disease in the era of penicillin prophylaxis, antibiotic resistance, and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. *J Pediatr*. 2003, 143:438-44.
15. Kaplan SL, Duckett T, Mahoney DH Jr, Kennedy LL, Dukes CM, Schaffer DM, et al: Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic Haemophilus influenzae type b infection. *J Pediatr*. 1992, 120:367-70.
16. Goldblatt D, Johnson M, Evans J: Antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1996, 75:159-161.
17. de Montalembert M, Bégué P, Fritzell B, Houmeau P: Immunogenicity and tolerability of Haemophilus b-tetanus protein conjugate (PRP-T) in children with sickle cell anemia *Arch Fr Pediatr*. 1993 50:863-6.

18. Rubin LG, Voulalas D, Carmody L: Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with sickle cell disease. Am J Dis Child. 1992, 146:340-2.
19. Lepow ML, Beeler J, Randolph M, Samuelson JS, Hankins WA. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. J Infect Dis. 1986, 154:1033-6.
20. Ramsey ME, Andrews N, Kaczmarek E, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet. 2001, 357:195-196.
21. Richmond P, Borrow R, Miller E, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. J Infect Dis. 1999, 179:1569-1572.
22. FDA and CDC Issue Alert on Menactra Meningococcal Vaccine and Guillain Barre Syndrome. FDA NEWS, 2005 Sep.
23. Hord J, Windsor B, Koehler M, Blatt J, Janosky J, Mirro J: Diminished antibody response to hepatitis B immunization in children with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2002, 7:548-9.
24. World Health Organization (WHO): Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2007-2008 northern hemisphere influenza season <http://www.who.int/csr/disease/influenza/20078anorthreport.pdf>, accessed on 11/9/2007.
25. Ballester OF, Abdallah JM, Prasad AS. Impaired IgM antibody responses to an influenza virus vaccine in adults with sickle cell anemia. Am J Hematol. 1985, 20:409-12.
26. Glezen WP, Glezen LS, Alcorn R: Trivalent, inactivated influenza virus vaccine in children with sickle cell disease J Pediatr. 1978, 92:823-5.

Ξ. Γιακουμή

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) παραμένει μία από τις συχνότερες κληρονομικές, γενετικά προσδιοριζόμενες νόσους σε πολλές περιοχές του κόσμου. Σύμφωνα με τη θεωρία της φυσικής επιλογής, η σταθερά υψηλή επίπτωση του γονιδίου της, που σε ομοζυγωτία προκαλεί μία βαρεία και, χωρίς κατάλληλη θεραπεία, συχνά θανατηφόρα πάθηση, αποτελεί παράδοξο φαινόμενο, το οποίο εξηγείται από το γεγονός ότι στην ετερόζυγή του μορφή παρέχει προφύλαξη έναντι μίας σημαντικής, βαρείας λοίμωξης που συναντάται στις ίδιες περιοχές του κόσμου, την ελονοσία (1).

Αντίθετα με την ανθεκτικότητα στην ελονοσία, οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν σημαντική ευπάθεια σε πολλές άλλες λοιμώξεις, τόσο ώστε οι λοιμώξεις επιπλοκές της νόσου να αποτελούν μία από τις πρώτες αιτίες θανάτου κυρίως στα παιδιά αλλά και σε ενήλικες με ΔΝ (2).

Παθοφυσιολογία λοιμώξεων στην ΔΝ

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα προόδου σχετικά με την παθοφυσιολογία της επιπλοκών της ΔΝ. Η διαταραχή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων η οποία προκαλείται από τα σχηματιζόμενα πολυμερή της παθολογικής αιμοσφαιρίνης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη προσκόλληση τους στο αγγειακό ενδοθήλιο (3) και την διέγερση οδών που προκαλούν αγγειοσύσπαση (4), με συμμετοχή ουσιών, όπως οι ιντεγκρίνες, οι σελεκτίνες, η θρομβοσπονδίνη κ.α. (5). Η αγγειοσύσπαση και η ισχαιμία επάγεται επίσης από τη διαταραχή της οξυγόνωσης, τη μείωση του pH, την κυκλοφορία ελευθέρων ριζών και την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης.(6) Η χρόνια αιμόλυση και η απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα προκαλεί διαταραχή των επιπέδων του NO (7) γεγονός που σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες ουσίες και τον αυξημένο αριθμό κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων επάγει την δημιουργία φλεγμονής και την απόφραξη των μικρών αγγείων(8).

Η άμεση εμφάνιση της διαταραχής της σπληνικής λειτουργίας μετά τη γέννηση, που καταλήγει ταχέως σε λειτουργική ασπληνία, η παρατηρούμενη βλάβη στην οφωνινοποίηση και η διαταραχή στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με ΔΝ προκαλεί αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς(9). Η συχνότητα και η βαρύτητα των λοιμώξεων επιδεινούνται από την δυσλειτουργία πολλών οργάνων λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, των ισχαιμικών κρίσεων και της υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Σηψαιμία

Η κεραυνοβόλος σηψαιμία και η μηνιγγίτιδα που προκαλούνται από ελутροφόρα βακτηρίδια, όπως τον *Streptococcus pneumoniae*, τον *Haemophilus influenzae* τύπου b, την *Neisseria meningitidis* αλλά και σπανιότερα gram αρνητικά βακτήρια όπως το *Escherichia coli* και τα είδη *Salmonella* αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας κυρίως στα πρώτα χρόνια της ζωής του ασθενούς αλλά και κατά την ενήλικη ζωή του(10). Η επίπτωση της βακτηριαιμίας από πνευμονιόκοκκο μεταβλήθηκε με την εισαγωγή της προφυλακτικής χορήγησης πενικιλίνης στα παιδιά έως 5 ετών με ομόζυγη ΔΝ από 6.9 σε 2.4 περιπτώσεις ανά

100 ασθενείς/έτος(11,12). Σε μεγαλύτερες ηλικίες η επίπτωσή της μειώνεται σημαντικά αλλά παραμένει η σημαντικότερη και βαρύτερη λοίμωξη στους ασθενείς αυτούς.

Η κλινική της εικόνα ποικίλλει και μπορεί να παρουσιάζεται με άτυπα συμπτώματα που ενίοτε καθυστερούν την έγκαιρη αντιμετώπισή της. Η αιφνίδια έναρξη υψηλού πυρετού, πολλές φορές χωρίς συνοδές εκδηλώσεις, πρέπει να εγείρει την υποψία της νόσου, η οποία όμως ενίοτε παρουσιάζεται με ήπια πρόδρομα συμπτώματα και χαμηλή πυρετική κίνηση που εντός ωρών ή λίγων ημερών εξελίσσεται σε σήψη και καταπληξία(13) . Η έλλειψη κλινικών σημείων και η ταχύτατη εξέλιξη της κατάστασης αυτής απαιτεί εγρήγορση του ιατρού αλλά και του ασθενούς καθώς και του οικείου περιβάλλοντός του για τη νόσο. Η άμεση ενημέρωση του θεράποντος ιατρού και η μεταφορά στο νοσοκομείο είναι ουσιώδους σημασίας.

Στους ασθενείς με ΔΝ και υποψία σηψαιμίας απαιτείται ταχεία παρέμβαση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού με λήψη των απαραίτητων εξετάσεων και καλλιέργειών αίματος και υγρών από οποιαδήποτε πιθανή εστία μικροβιαμίας. Η λευκοκυττάρωση και η ουδετεροφιλία συσχετίζονται με την ύπαρξη βακτηριαιμίας στους ασθενείς αυτούς αλλά αποτελούν συχνά μη ειδικά ευρήματα. Η λήψη εξετάσεων δεν πρέπει να καθυστερεί την άμεση χορήγηση παρεντερικής αντιμικροβιακής αγωγής, όπου αυτή κρίνεται απαραίτητη. Στις περιπτώσεις αυτές προτιμάται η πενικιλίνη ή η κεφτριαξόνη, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που λάμβαναν προφυλακτικώς πενικιλίνη, ενώ στις περιοχές όπου υπάρχει ανθεκτικότητα του πνευμονιόκοκκου μπορεί να προστεθεί βανκομυκίνη . Η υποστηρικτική αγωγή του ασθενούς με μετάγγιση αίματος, χορήγηση O₂, χορήγηση υγρών και χορήγηση κορτικοστεροειδών όπου απαιτείται μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της νόσου (6) .

Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν στην καθιέρωση προφύλαξης με πενικιλίνη ή εναλλακτικό σκεύασμα σε περιπτώσεις αλλεργίας στην πενικιλίνη, όπως ερυθρομυκίνη, για τους ασθενείς αυτούς, τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Η φαινοξυμεθυλπενικιλίνη ή η αμοξυκιλλίνη χορηγείται σε δόσεις 125mg δις ημερησίως από του στόματος έως την ηλικία των 2-3 ετών και κατόπιν σε δόσεις 250mg δις ημερησίως από του στόματος(14). Στον ενήλικα η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί έως τα 500mg αλλά δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες στατιστικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν τα οφέλη της προφυλακτικής αγωγής για τους ενήλικες. Εντούτοις η προφύλαξη με πενικιλίνη δεν εξαλείφει τον κίνδυνο σηψαιμίας, λόγω της ανθεκτικότητας του αιμόφιλου αλλά ενίοτε και του πνευμονιόκοκκου στο αντιβιοτικό αυτό. Ο εμβολιασμός των ασθενών έναντι του πνευμονιόκοκκου και του μηνιγγιτιδόκοκκου θεωρείται επίσης απαραίτητος για την πρόληψη των λοιμώξεων από τα μικρόβια αυτά.

Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Η λοίμωξη θεωρείται σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας του οξέος θωρακικού συνδρόμου, της συχνότερης αιτίας νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΔΝ, ακολουθούμενη από την εμβολή και το έμφρακτο του πνεύμονα (15,16). Οι συχνότερα εμπλεκόμενοι μικροοργανισμοί στο οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι τα *Chlamydia spp*, το *Mycoplasma spp* και ιοί, όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός και σπανιότερα ο κυτταρομεγαλοϊός και ο παρβοϊός, ο οποίος όμως μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μορφή οξέος

θωρακικού συνδρόμου με ταυτόχρονη νέκρωση μυελού των οστών (17) . Τα βακτήρια, αν και σπανιότερα, αποτελούν συχνή αιτία στις θανατηφόρες περιπτώσεις του συνδρόμου με κυριότερα τον *Streptococcus pneumoniae*, το *Escherichia coli*, τον *Haemophilus influenzae* και τον *Staphylococcus aureus*(16) .

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο περιλαμβάνει μία ποικιλία συμπτωμάτων και σημείων τα σημαντικότερα εκ των οποίων φαίνεται να είναι ο πυρετός, ο βήχας, ο πλευριτικός πόνος, η ταχύπνοια, η δύσπνοια και η εμφάνιση νέου διηθήματος στην ακτινογραφία θώρακος (18,17). Οι εργαστηριακές εξετάσεις στην περίπτωση αυτή πρέπει να περιλαμβάνουν καλλιέργειες αίματος, ορολογικές εξετάσεις, παρακολούθηση αναπνευστικής λειτουργίας με αέρια αρτηριακού αίματος και ακτινολογικό έλεγχο και πιθανώς βρογχοσκόπηση με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και ιστολογικής εξέτασης για τη διερεύνηση της λοίμωξης και της εμβολής λίπους.

Η θεραπεία του οξέος πνευμονικού συνδρόμου συνίσταται σε χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής που περιλαμβάνει οπωσδήποτε μακρολίδες, λόγω του χαρακτηριστικού φάσματος μικροοργανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεσή του. Βοηθητική είναι και η υποστηρικτική αγωγή με χορήγηση O₂, βρογχοδιαστολής, μεταγγίσεων αίματος καθώς και αναλγητικών και υγρών όποτε απαιτείται. Η ελάττωση των επιπέδων του NO, το οποίο δρα ανασταλτικά στην προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο, έχει παρατηρηθεί σε πολλές περιπτώσεις οξέος θωρακικού συνδρόμου και το εισπνεόμενο NO αποτελεί μελλοντικό στόχο κλινικών μελετών για τη θεραπεία του συνδρόμου (19).

Μηνιγγίτιδα

Η μηνιγγίτιδα αποτελεί μία εξίσου σοβαρή λοιμώδη επιπλοκή της ΔΝ, κυρίως για τα παιδιά < 5 ετών. Οφείλεται στις περισσότερες περιπτώσεις στον πνευμονιόκοκκο, και λιγότερο σε αιμόφιλο, μηνιγγιτιδόκοκκο και ιούς, αντίθετα από τις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας στον αντίστοιχο υγιή πληθυσμό που αποδίδονται κυρίως σε *H.influenzae*(20). Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με αυτές που εμφανίζονται σε υγιή παιδιά, αλλά πρέπει να υπάρχει αυξημένη υποψία για τη νόσο στο περιβάλλον του ασθενούς, λόγω της ταχείας εξέλιξης της νόσου σε περιπτώσεις υποσπληνίας ή ασπληνίας. Η αντιμετώπιση πραγματοποιείται με κεφτριαξόνη ενδοφλεβίως, που εμφανίζει ικανοποιητική διείσδυση στο ΚΝΣ, καθώς και με υποστηρικτική αγωγή.

Οστεομυελίτιδα

Η οστεομυελίτιδα αποτελεί σε πολλές σειρές ασθενών τη δεύτερη βακτηριακή επιπλοκή των παιδιών με ΔΝ μετά τη σηψαιμία και είναι εκατοντάδες φορές συχνότερη στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (21) . Το φάσμα των μικροβίων που εμπλέκονται στις οστικές λοιμώξεις στον πληθυσμό αυτό είναι επίσης διαφορετικό από το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού. Η *Salmonella* και κυρίως στελέχη εκτός της *S. typhi* ευθύνονται για περισσότερες από τις μισές λοιμώξεις σε ασθενείς με ΔΝ. Ο *Staphylococcus aureus* απομονώνεται μόνο στο 10%, ενώ σε οστεομυελίτιδα στο γενικό πληθυσμό το ποσοστό του φθάνει το 75%. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις οφείλονται συνήθως σε πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο και εντεροβακτηριακά (22)

Η κλινική εικόνα της οστεομυελίτιδας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο περιλαμβάνει συνήθως εντοπισμένο άλγος, και οίδημα της πάσχουσας περιοχής, ενώ συχνά συνοδεύεται από πυρετό, ευαισθησία στην ψηλάφηση, λευκοκυττάρωση και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων. Πολλές φορές όμως μπορεί να εμφανίζεται αμβληχρή συμπτωματολογία και πολλαπλή ή συμμετρική προσβολή οστών. Η συχνότερη εντόπιση της νόσου είναι τα μακρά οστά και κυρίως των κάτω άκρων. Η δακτυλίτιδα ή «σύνδρομο χειρών-ποδών» με εντόπιση στην άκρα χείρα ή τον άκρο πόδα είναι μία χαρακτηριστική εκδήλωση των ασθενών αυτών και αποδίδεται σε λοίμωξη, συνήθως από σαλμονέλλα, ή σε έμφρακτο της περιοχής, όταν εμφανίζεται δε σε βρέφη αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα της βαρύτητας της ΔΝ (23,24) .

Η εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών με υποψία οστεομυελίτιδας πρέπει να περιλαμβάνει καλλιέργειες αίματος και παρακέντηση της προσβεβλημένης περιοχής ιδιαίτερα στις περιπτώσεις σηπτικής αρθρίτιδας. Η επιπλοκή αυτή πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τη συχνότερη επιπλοκή του εμφράκτου του οστού που μπορεί να παρουσιασθεί με όμοια κλινική εικόνα, για να αποφευχθεί στην περίπτωση αυτή η μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικών. Το ιστορικό, η ύπαρξη λευκοκυττάρωσης και η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων μπορεί να κατευθύνουν τη διάγνωση προς την οστεομυελίτιδα, ενώ το υπερηχογράφημα και λιγότερο η αξονική τομογραφία μπορεί να αναδείξουν εστίες οστεομυελίτιδας(25). Μία μέθοδος που εμφανίζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη διάγνωση του εμφράκτου έναντι της οστεομυελίτιδας, αλλά δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, είναι το σπινθηρογράφημα μυελού των οστών με θειούχο κολλοειδές.

Η αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας πραγματοποιείται με κεφαλοσπορίνη 3ης γενεάς, εάν υπάρχει υποψία σαλμονέλλας, ενώ σε παρουσία σταφυλοκόκκου πρέπει να προστεθεί αντισταφυλοκοκκική αγωγή. Στις λίγες περιπτώσεις που εμπλέκεται εντεροβακτηριακό μικρόβιο, η προσθήκη αμινογλυκοσίδης είναι συχνά απαραίτητη. Η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής συνήθως ξεπερνά τις 45 ημέρες (23). Η αναρρόφηση του πύου ή ο χειρουργικός καθαρισμός πραγματοποιούνται κατά περίπτωση και σίγουρα σε περιπτώσεις σηπτικής αρθρίτιδας.

Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος συναντώνται συχνά σε ασθενείς με ΔΝ και οφείλονται συνήθως *Escherichia coli*, *Enterobacter spp* και *Klebsiella spp*. Η μειωμένη ικανότητα συμπύκνωσης και οξίνισης των ούρων που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί προδιαθέτει σε ανάπτυξη λοιμώξεων ουροποιητικού, ενώ συχνά παρατηρείται και ασυμπτωματική βακτηριουρία κυρίως σε γυναίκες(26). Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση λόγω του αυξημένου κινδύνου οξείας πυελονεφρίτιδας και βακτηραιμίας.

Λοίμωξη από *Yersinia*

Παρόλο που πολλά μικρόβια εκτός από τα προαναφερθέντα μπορεί να αποτελούν αιτία εστιακής ή συστηματικής λοίμωξης στους ασθενείς με ΔΝ, πρέπει να γίνει ειδική μνεία στην *Yersinia enterocolitica* που, ως σιδηρόφιλος μικροοργανισμός, προκαλεί λοιμώξεις στους ασθενείς αυτούς με μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα από ό, τι στο γενικό πληθυσμό. Η

μετάδοση γίνεται από επαφή με ωμό κρέας ή σπλάχνα ζώων ή με την κοπρανοστοματική οδό. Οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης αυτής μπορεί να είναι ήπιες, να περιορίζονται στο γαστρεντερικό σύστημα, με έντονο άλγος ιδίως στο δεξιό λαγόνιο βόθρο, διάρροϊκό σύνδρομο και αίμα στα κόπρανα, να περιλαμβάνουν εικόνα μεσεντέριας αδενίτιδας ή χολοκυστίτιδας ή να είναι συστηματικές, με πυρετό, βακτηριαιμία και τοξική εμφάνιση του ασθενούς. Πρέπει να υπάρχει και σε αυτήν την περίπτωση αυξημένη εγρήγορση για τη νόσο, λόγω της δυσκολίας του μικροβίου να καλλιεργηθεί στα κλασσικά υλικά και τις επιπλοκές της βαρείας λοίμωξης (27). Η αντιμετώπιση της λοίμωξης μπορεί να γίνει με κεφοταξίμη ή αμινογλυκοσίδες (28).

Λοίμωξη από Παρβοϊό B19

Από τις ιογενείς λοιμώξεις που προσβάλλουν τους ασθενείς με ΔΝ, σημαντικότερη θεωρείται η λοίμωξη από τον παρβοϊό B19. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει ότι 30-35% των ασθενών προσβάλλονται από τη νόσο. Το συχνότερο κλινικό εύρημα της λοίμωξης από τον παρβοϊό, η οποία μπορεί να είναι και ασυμπτωματική, είναι η λεγόμενη «5^η νόσος» ή «πο σύνδρομο χαστουκισμένου μάγουλου», με καλώς περιγεγραμμένο ερύθημα στη μία ή και στις δύο πλευρές του προσώπου που συνοδεύεται από πυρετό, κακουχία και κόρυζα. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι το εξάνθημα αυτό δε φαίνεται να ανευρίσκεται συχνά σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο που προσβάλλονται από παρβοϊό. Άλλες εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αρθραλγίες και αρθρίτιδα συχνά συμμετρική, των μικρών αρθρώσεων, που είναι συχνότερη στις γυναίκες και κατανομή εξανθήματος δίκην «γαντιού- κάλτσας» με οίδημα και άλγος της περιοχής. Η βαρύτερη και συχνή (έως και 50%) επιπλοκή στους ασθενείς με ΔΝ οφείλεται στην ικανότητα του παρβοϊού να προκαλεί παροδική απλασία της ερυθράς σειράς, η οποία διαρκεί συνήθως έως και δύο εβδομάδες και μπορεί στους ασθενείς αυτούς, των οποίων η ζωή των ερυθροκυττάρων είναι ήδη βραχύτερη του φυσιολογικού, να προκαλέσει αιφνίδια βαρεία αναιμία, απειλητική για τη ζωή(29, 30) .Η απλαστική κρίση μπορεί να περιλαμβάνει επίσης τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια και να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή την εκδήλωση αγγειοαποφρακτικής κρίσης και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με την ανεύρεση IgM αντισωμάτων έναντι του παρβοϊού B19 που φθάνουν τη μέγιστη τιμή τους 10-20 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών τα IgM αντισώματα θετικοποιούνται μετά το τέλος της απλαστικής κρίσης και συνεπώς σε υποψία της νόσου πρέπει να πραγματοποιείται ανίχνευση του DNA του ιού με PCR (31) . Η θεραπεία της βαρείας νόσου γίνεται με χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και μεταγγίσεων αίματος.

Άλλες λοιμώξεις

Οι ασθενείς με ΔΝ εμφανίζουν συχνότερα λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, καθώς και εντοπισμένα αποστήματα σε εν τω βάθει ιστούς και ιδιαίτερα στο σπλήνα, λόγω της διαταραχής της μικροκυκλοφορίας του. Επίσης θα πρέπει να αναφερθεί η αυξημένη συχνότητα των ιογενών ηπατίτιδων Α, Β και C στους ασθενείς με ΔΝ λόγω των μεταγγίσεων αίματος και της δυσλειτουργίας του ήπατος που παρουσιάζεται συχνά σε αυτούς τους ασθενείς. Λόγω της

αυξημένης ανάγκης μεταγγίσεων των ασθενών αυτών, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος λοίμωξης από τον ιό HIV και από άλλους σπάνιους μικροοργανισμούς που μεταδίδονται με τα παράγωγα αίματος. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών γίνεται όπως και στους υπόλοιπους ασθενείς, με συμμόρφωση στις ιδιαιτερότητες των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Ringelhan B, Hathorn MKS, Jilly P, Grant F, Parniczky G. A new look at the protection of haemoglobin AS and AC genotypes against *Plasmodium falciparum* infection: A census tract approach. *Am J Hum Genet* 1976, 28:270-279.
2. Serjeant GR, Serjeant B E. Management of Sickle Cell Disease; Lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev* 1993, 7:137-145.
3. Hebbel RP, Yamada O, Moldow CF, Jacob HS, White JG, Eaton JW. Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium: possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease. *J Clin Invest.* 1980, 65:154-60.
4. Frenette PS, Atweh G F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J. Clin. Invest.* 2007, 117:850-858.
5. Hillery CA, Scott JP, Du MC. The carboxy-terminal cell-binding domain of thrombospondin is essential for sickle red blood cell adhesion. *Blood* 1999, 94:302-309.
6. Stuart MJ, Nagel R L Sickle-cell disease. *Lancet* 2004, 364: 1343-60.
7. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002, 8:1383-9.
8. Okpala, I.. Leukocyte adhesion and the pathophysiology of sickle cell disease. *Curr. Opin. Hematol.* 2006, 13:40-44.
9. Onwubalili JK. Sickle cell disease and infection. *J Infect.* 1983, 7: 2-20.
10. Hord J, Byrd R, Stowe L, Windsor B, Smith-Whitley K. *Streptococcus pneumoniae* Sepsis and Meningitis During the Penicillin Prophylaxis Era in Children With Sickle Cell Disease. *J Ped Hematol/Oncol*, 2002, 24:470-472.
11. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill F, et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1986, 109:579-85.
12. Austrian R, Lukens J, Seeler RA. Pneumococcal infections in sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1972, 123: 614-615.
13. West DC, Andrada E, Azari R, Rangaswami A, Kuppermann N. Predictors of Bacteremia in Febrile Children With Sickle Cell Disease. *J Ped Hematol/Oncol.* 2002, 24:279-283.
14. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Br Med J* 1996, 312:430-434.
15. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000, 342:1855-65.

16. Stuart MJ, Setty Y. Acute chest syndrome of sickle cell disease: new light on an old problem. *Curr Op Hematol* 2001, 8:111-122
17. Lowenthal EA, Wells A, Emanuel P, Player R, Prchal JT. Sickle cell acute chest syndrome associated with parvovirus B19 infection: case series and review. *Am J Hematol* 1996, 51: 207-13.
18. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al.: Acute chest syndrome in sickle cell disease. Clinical presentation and course. *Blood* 1997, 89:1787-1792.
19. Stuart MJ, Setty BN. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood* 1999, 94: 1555-60.
20. Gill F, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R et al. Clinical Events in the First Decade in a Cohort of Infants With Sickle Cell Disease. *Blood* 1995, 86:776-783.
21. Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia: An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine* 1971, 50:97-112.
22. Piehl FC, Davis RJ, Prugh SI. Osteomyelitis in sickle cell disease. *J Pediatr Orthop* 1993, 13:225-227.
23. Chambers JB, Forsythe DA, Bertrand SL, Iwinski IHJ, Steffik DE. Retrospective Review of Osteoarticular Infections in a Pediatric Sickle Cell Age Group. *J Ped Orthop*. 2000, 20:682-685
24. Horan J, Lerner N. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000, 342:1612-3.
25. Wong AL, Sakamoto KM, Johnson EJ. Differentiating osteomyelitis from bone infarction in sickle cell disease. *Ped Emerg Care*, 2001, 17: 60-63.
26. Cumming V, Ali S, Forrester T, Roye-Green K, Reid M. Asymptomatic bacteriuria in sickle cell disease: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2006, 6:46.
27. Weinberger M. Approach to management of fever and infection in patients with primary bone marrow failure and hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993, 7:865-85.
28. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs*. 2001, 3:793-801.
29. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical Presentations of Parvovirus B19 Infection. *Am Fam Physician* 2007, 75:373-6, 377
30. Kellermayer R, Faden H., Grossi M. Clinical presentation of Parvovirus B19 infection in children with aplastic crisis. *Ped Infect Dis J*, 2003, 22:1100-1101
31. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cnaan A et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004, 103:422-427

Μαρία Σχινά, Παθολόγος, Επιμελήτρια ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Οι διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων είναι συχνές στη δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ).¹ Το ήπαρ επηρεάζεται από τη ΔΝ και οι βλάβες του κυμαίνονται από ήπιες διαταραχές των ηπατικών ενζύμων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, μέχρι βαριές ηπατικές κρίσεις και ηπατική ανεπάρκεια. Η παθογένεια των βλαβών είναι ποικίλη και πολυπαραγοντική. Η ισχαιμία λόγω δρεπάνωσης, η φλεγμονή και ίνωση λόγω αιμοσιδήρωσης και χρόνιων ηπατιτίδων και τέλος η χολολιθίαση λόγω της χρόνιας αιμόλυσης, είναι παράγοντες που διαμορφώνουν την κλινική και ιστολογική εικόνα της ηπατικής νόσου.² (πίνακας 1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων στη δρεπανοκυτταρική νόσο

1.ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΝ

- Οξεία ηπατική κρίση
- Οξεία ενδοηπατική χολόσταση
- Ηπατική κρίση εγκλωβισμού / ανάστροφου εγκλωβισμού
- Αιμοσιδήρωση
- Ιογενείς ηπατίτιδες Β και C
- Κίρρωση ήπατος
- Διάφορα

Σύνδρομο Budd-Chiari

Ηπατικό έμφρακτο

Ηπατικό απόστημα

Ηπατική χολική κύστη

2.ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΣΤΗ ΔΝ

- Χολολιθίαση
- Χοληδοχολιθίαση

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ENZYMΩΝ

Οι διαταραχές των ηπατικών ενζύμων αποτελούν συχνό εύρημα στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Όλοι σχεδόν οι ασθενείς εμφανίζουν ήπια υπερχολερυθριναιμία εμμέσου τύπου, με τιμές χολερυθρίνης μέχρι 6 mg/ dl και αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), στα πλαίσια χρόνιας αιμόλυσης.³ Η αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται κυρίως στις επώδυνες κρίσεις και είναι συνήθως οστικής προέλευσης.^{4,5} Οι τιμές της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) στον ορό, αντανakλούν με μεγαλύτερη ακρίβεια την ηπατοκυτταρική βλάβη στους πάσχοντες από ΔΝ.

Οξεία ηπατική κρίση (Acute sickle hepatic crisis, ASHC)

Η οξεία ηπατική δρεπανοκυτταρική κρίση εκδηλώνεται περίπου στο 10% των ασθενών με έντονο άλγος δεξιού υποχονδρίου, αύξηση του μεγέθους του ήπατος, ίκτερο, ναυτία και χαμηλό πυρετό. Οι τρανσαμινάσες είναι αυξημένες χωρίς να υπερβαίνουν τις 300 IU/L και η χολερυθρίνη κυμαίνεται περίπου στα 15 mg/dl. Το σύνδρομο αυτοπεριορίζεται και συνήθως υποχωρεί σε 3 έως 14 ημέρες με τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και αναλγητικών. Βιοψίες ήπατος που διενεργήθηκαν κατά τη διάρκεια της κρίσης ανέδειξαν απόφραξη των κολποειδών από θρόμβους δρεπανοκυττάρων καθώς και υπερτροφία και διόγκωση των κυττάρων του Kupffer λόγω φαγοκυτταρωμένων δρεπανοκυττάρων. Σπάνια παρατηρήθηκαν ήπια κεντρολοβιακή νέκρωση και χολική στάση.^{6,7}

Οξεία ενδοηπατική χολόσταση (Sickle cell intrahepatic cholestasis, SCIC)

Η ενδοηπατική χολόσταση είναι σπάνια επιπλοκή της ΔΝ με δυσμενή πρόγνωση και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως σοβαρότερη παραλλαγή της ηπατικής κρίσης.⁸ Οφείλεται σε εκτεταμένη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων εντός των ηπατικών κολποειδών τριχοειδών, με συνέπεια σοβαρή σχαιμία του ήπατος. Η υποξία προκαλεί εξοίδηση (ballooning) των ηπατοκυττάρων και ενδοηπατική χολόσταση λόγω απόφραξης των χοληφόρων τριχοειδών. Έχει αρχικά την ίδια κλινική εικόνα με την οξεία ηπατική κρίση αλλά η πορεία είναι βαρύτερη χαρακτηριζόμενη από την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, επιδεινούμενης εγκεφαλοπάθειας, διαταραχών της πήξης με πολλές φορές μοιραία έκβαση.² Σπάνια η σοβαρή ενδοηπατική χολόσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια. Η διαφορική διάγνωση από την οξεία ηπατική κρίση βασίζεται στα κλινικά αλλά και εργαστηριακά ευρήματα. Στη σοβαρή ενδοηπατική χολόσταση οι τρανσαμινάσες αυξάνονται σημαντικά με τιμές υψηλότερες από 1000 IU/L, ενώ οι τιμές της χολερυθρίνης είναι εξαιρετικά αυξημένες λόγω της αιμόλυσης, της νεφρικής ανεπάρκειας και της ενδοηπατικής χολόστασης. Η βιοψία ήπατος σε περιπτώσεις οξείας σοβαρής ενδοηπατικής χολόστασης ανέδειξαν διάταση των χοληφόρων τριχοειδών με βύσματα χολής εντός αυτών καθώς και διάσπαρτες εστίες ισχαιμικής νέκρωσης και περιοχές οξείας και χρόνιας φλεγμονής.⁹ Σε πρόσφατη μελέτη υποστηρίζεται ότι η βιοψία ήπατος κατά τη διάρκεια σοβαρής οξείας ενδοηπατικής χολόστασης αντενδείκνυται γιατί σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση επιπλοκών και αυξημένη θνητότητα.¹⁰ Η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται στην εντατική υποστηρικτική αγωγή και τις πολλαπλές αφαιμαξομεταγγίσεις.¹¹ Εκτός της οξείας σοβαρής ενδοηπατικής χολόστασης μπορεί επίσης να παρατηρηθούν παραλλαγές του συνδρόμου, όπως η καλοήθης υπερχολερυθριναιμία και η χρόνια ενδοηπατική χολόσταση.

Στην καλοήγη υπερχολερυθριναιμία παρατηρείται σημαντική υπερχολερυθριναιμία, κυρίως αμέσου τύπου, συνοδευόμενη από ήπια αύξηση της ALT σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.³ Από

δημοσιευμένα περιστατικά αναφέρεται αυτόματη υποχώρηση της υπερχολερυθριναιμίας σε διάστημα 2 έως 8 εβδομάδων χωρίς υποτροπές. Η χρόνια ενδοηπατική χολόσταση είναι σπανιότερη διαταραχή. Σε ένα δημοσιευμένο περιστατικό αναφέρονταν πολύ υψηλές τιμές χολερυθρίνης λόγω χρόνιας ενδοηπατικής χολόστασης, χωρίς κοιλιακό άλγος ή ενδείξεις χρόνιας αιμόλυσης. Το σύνδρομο υποχώρησε δραματικά μετά από αφαιμαξομετάγγιση, αλλά υποτροπίασε επανειλημμένως σε διάστημα τριών ετών και ετέθη τελικά σε πρόγραμμα αφαιμαξομεταγγίσεων προκειμένου να επιτευχθεί ποσοστό αιμοσφαιρίνης $\leq$ μικρότερο από 20%.

12

Κρίση ηπατικού εγκλωβισμού / ανάστροφου εγκλωβισμού (Hepatic sequestration crisis / Reverse sequestration)

Οι συνηθέστερες θέσεις μαζικού εγκλωβισμού ερυθροκυττάρων στη ΔΝ αποτελούν το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο και ο σπλήνας πριν την εμφάνιση υποσπληνισμού. Ωστόσο, κρίση εγκλωβισμού μπορεί να συμβεί και στο ήπαρ και εκδηλώνεται με άλγος δεξιού υποχονδρίου, δραματική αύξηση του μεγέθους του ήπατος και πτώση του αιματοκρίτη. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις αναστροφής των ηπατικών κρίσεων εγκλωβισμού με συνέπεια τη σημαντική άνοδο του αιματοκρίτη κατά τη λύση του φαινομένου, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα εγκλωβισμένα δρεπανοκύτταρα δεν καταστρέφονται πλήρως αλλά κάποια επιβιώνουν και επιστρέφουν στην κυκλοφορία.¹³ Συνεπώς, οι αφαιμαξομεταγγίσεις είναι προτιμότερες από τις απλές μεταγγίσεις στις κρίσεις εγκλωβισμού προκειμένου να αποφευχθούν επιπλοκές από την αιφνίδια άνοδο του αιματοκρίτη κατά την αναστροφή της κρίσης.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

Η επίπτωση της κίρρωσης στη ΔΝ από νεκροτομικές μελέτες κυμαίνεται από 16% έως 29%.¹⁴ Δεν είναι ωστόσο σαφές αν η χρόνια ηπατική ισχαιμία συντελεί στην εμφάνιση και πρόοδο της ίνωσης.^{15,16} Η κίρρωση στους ασθενείς με ΔΝ οφείλεται συνήθως σε χρόνια λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδος Β και C ή σε αιμοσιδήρωση.

Αιμοσιδήρωση σε ασθενείς με ΔΝ

Οι ασθενείς με ΔΝ εμφανίζουν αιμοσιδήρωση, δηλαδή περίσσεια σιδήρου που εναποτίθεται στους ιστούς, τόσο λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης όσο και λόγω των πολλαπλών μεταγγίσεων.

Η αυξημένη ανακύκλωση σιδήρου λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, ενεργοποιεί την απορρόφηση σιδήρου από το γαστρεντερικό σύστημα, η οποία σε συνδυασμό με την

απελευθέρωση σιδήρου στην κυκλοφορία από τον καταβολισμό των ερυθροκυττάρων οδηγεί σε περίσσεια σιδήρου που εναποτίθεται στους ιστούς προκαλώντας σημαντικές ιστικές βλάβες.¹⁷ Οι μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων χρησιμοποιούνται από πολλών ετών στη ΔΝ για την αντιμετώπιση οξέων κυρίως συμβαμμάτων, με κυριότερες ενδείξεις την οξεία ή σοβαρή χρόνια αναιμία που συνοδεύεται από συμπτώματα, το οξύ θωρακικό σύνδρομο με υποξία και την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στα παιδιά.¹⁸ Η φερριτίνη του ορού σε κατάσταση ηρεμίας αποτελεί δείκτη του ολικού φορτίου σιδήρου, αν και η αξιοπιστία της αμφισβητείται καθώς εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Στους ασθενείς με ΔΝ η φερριτίνη σχετίζεται με το συνολικό αριθμό των μεταγγίσεων, ενώ σε αρκετές μελέτες φαίνεται ότι δε συσχετίζεται ικανοποιητικά με το ηπατικό φορτίο σιδήρου. Η σχέση μεταξύ της φερριτίνης του ορού και του ολικού φορτίου σιδήρου επηρεάζεται από την έλλειψη βιταμίνης C, τον πυρετό, τη λοίμωξη, τη φλεγμονή και την ηπατική δυσπραγία, παράγοντες που μπορεί να συνυπάρχουν σε ασθενείς με ΔΝ.

Στα πολυμεταγγιζόμενα άτομα η περίσσεια σιδήρου εναποτίθεται κυρίως στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων του Kupffer, σε αντίθεση με την κληρονομική αιμοχρωμάτωση όπου η εναπόθεση σιδήρου γίνεται κατά κύριο λόγο στα ηπατοκύτταρα. Η συσχέτιση του ηπατικού σιδήρου με τη φλεγμονή και κυρίως την εξέλιξη της ίνωσης σε ασθενείς με ΔΝ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, αλλά φαίνεται να διαφοροποιείται σε σχέση με τους πάσχοντες από Μεσογειακή αναιμία ή ιδιοπαθή αιμοχρωμάτωση, όπου οι ηπατικές βλάβες είναι πιο έντονες και η εξέλιξη σε κίρρωση σαφέστερη και συνηθέστερη.^{19,20}

Η απομάκρυνση της περίσσειας του σιδήρου είναι καθοριστικής σημασίας για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με ΔΝ. Η αποτελεσματική θεραπεία αποσιδήρωσης είτε με την παρεντερική χορήγηση δεφεριοξαμίνης ή με την από του στόματος χορήγηση των νεότερων χηλικών παραγόντων όπως η δεφεριπρόνη, μειώνει δραστικά τη νοσηρότητα και συνεπώς και τη θνητότητα των ασθενών με αιμοσιδήρωση.²¹ Ωστόσο υπάρχουν μελέτες στις οποίες φαίνεται ότι παρά την συστηματική θεραπεία αποσιδήρωσης ο ηπατικός ιστικός σίδηρος δεν ελαττώνεται σημαντικά. Οι αφαιμαξομεταγγίσεις μειώνουν το ποσό του προσλαμβανομένου σιδήρου και προκαλούν μικρότερη αύξηση της φερριτίνης του ορού σε σύγκριση με τις απλές μεταγγίσεις.

Ιογενείς ηπατίτιδες σε ασθενείς με ΔΝ

Η συχνότητα της ηπατίτιδας Β στους ασθενείς με ΔΝ κυμαίνεται ανάλογα με την ενδημικότητα κάθε περιοχής. Η επίπτωση του HBsAg είναι χαμηλή στην Αμερική (0% έως 3,3%) ενώ είναι αυξημένη στη Σαουδική Αραβία (9,4% έως 27,5%), όπου η επίπτωση είναι υψηλή στο γενικό πληθυσμό (5,8% έως 21,3% των μαρτύρων). Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β με ιντερφερόνη σε ασθενείς με ΔΝ.

Η επίπτωση της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι αυξημένη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών λόγω των πολλαπλών μεταγγίσεων. Στις διάφορες μελέτες η επίπτωση των anti HCV αντισωμάτων

κυμαίνεται από 2% έως 30% αλλά η ακριβής επίπτωση της νόσου με προσδιορισμό του HCV RNA και των γονοτύπων του HCV δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.^{22,23}

Η φυσική ιστορία της χρόνιας ηπατίτιδας C και ο ρυθμός εξέλιξης της προς κίρρωση στους ασθενείς με ΔΝ δεν είναι γνωστά. Όσον αφορά τη θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης με ιντερφερόνη, μόνη ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε αυτή την ομάδα ασθενών υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα στοιχεία που δείχνουν ότι είναι εφικτή και μπορεί να εφαρμοστεί στα πλαίσια κλινικών μελετών.

Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας Α και Β και να εμβολιάζονται εφόσον είναι αρνητικοί.

ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ / ΧΟΛΗΔΟΧΟΛΙΘΙΑΣΗ ΣΤΗ ΔΝ

Η χολολιθίαση είναι εξαιρετικά συχνή στους ασθενείς με ΔΝ. Στην ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία το ποσοστό ανέρχεται σε 58% ενώ στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία κυμαίνεται στο 17%. Χοληδοχολιθίαση διαπιστώθηκε στο 18% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χολοκυστεκτομή.²⁴ Η διαφορική διάγνωση της οξείας χολοκυστίτιδος από την οξεία ηπατική κρίση είναι δυσχερής καθώς έχουν την ίδια κλινική εικόνα και οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητικές²⁵. Λόγω των διαγνωστικών δυσκολιών προτείνεται η έγκαιρη προγραμματισμένη χειρουργική αντιμετώπισή της κυρίως προς αποφυγή διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων.

Σε πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της α-MA και των πολυμορφισμών των γονιδίων UGT1A1 (hepatic uridine diphosphate glucuronosyltransferase, γονίδιο Gilbert) και HMOX1 (γονίδιο που κωδικοποιεί την οξυγενάση της αίμης), στα επίπεδα χολερυθρίνης του ορού και τον κίνδυνο εμφάνισης χολολιθίασης στη ΔΝ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι κάθε επιπλέον TA επαναλαμβανόμενη αλληλουχία στην περιοχή του εκκινητή του γονιδίου UGT1A1, σχετίζεται με αύξηση της μέσης τιμής της χολερυθρίνης του ορού κατά 21% και του κινδύνου χολολιθίασης κατά 87%. Η συνύπαρξη της α-MA οδηγεί σε μείωση των τιμών της χολερυθρίνης ενώ οι πολυμορφισμοί του γονιδίου HMOX1 δε φαίνεται να έχουν οποιαδήποτε επίδραση.²⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004 Oct 9-15; 364 (9442) :1343-60
2. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology* 2001 May; 33(5) : 1021-8
3. Johnson SC, Omata M, Tong MJ, Simmons JF, Wiener J, Tatter D. Liver involvement in sickle cell disease. *Medicine* 1985;64:349-356
4. Brody JI, Ryan WN, Haidar MA. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in sickle cell anemia. *JAMA* 1975, 232:738-741
5. Mohamed AO, Jansson A, Ronquist G. Increased activity of 5' nucleotidase in serum of patients with sickle cell anemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:701-704
6. Sheehy TW. Sickle cell hepatopathy. *South Med J* 1977;70:533-538

- 7.Schubert TT. Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology* 1986; 90:2013-2021
- 8.Shao AH, Orringer EP. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2048-2050
- 9.Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Aug ;45(2):184-90
10. Zakaria N, Knisely A, Portman B et al. Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood*. 2003 Jan 1; 101(1): 101-3
- 11.Sheehy TW, Law DE, Wade HB. Exchange transfusion for sickle cell intrahepatic cholestasis. *Arch Intern Med* 1980;140:1364-1366
- 12.O'Callaghan A, O'Brien SG, Ninkovic M, Butcher GP, Foster CS, Walters JR et al. Chronic intrahepatic cholestasis in sickle cell disease requiring exchange transfusion. *Gut* 1995;37:144-147
- 13.Hatton CS, Bunch C, Weatherall DJ. Hepatic sequestration in sickle cell anaemia. *Br Med J* 1985;290:744-745
- 14.Bauer TW, Moore GW, Hutchins GM. The liver in sickle cell disease. A clinicopathologic study of 70 patients. *Am J Med* .1980 Dec ;69 (6): 833-7
- 15.Teixeira AL, Viana MB, Roquete ML et al. Sickle cell disease : a clinical and histopathologic study of the liver in living children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Feb;24(2): 125-129
- 16.Charlotte F, Bachir D, Nenert M et al. Vascular lesions of the liver in sickle cell disease. A clinicopathological study in 26 living patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1995 Jan ;119 (1): 46-52
- 17.Pootracal P, Kitcharoen K, Yansukon P et al. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988; 71: 1124-1129
- 18.Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005 Oct; 19(5): 803-26
- 19.Taher A. Iron Overload in Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Semin Hematol* 2005 Apr ;42(2 suppl 1) S: 5-9
- 20.Harmatz P, Butensky E, Quirolo K et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic blood transfusion therapy. *Blood* 2000 ; 96:76-79
- 21.Berdukas V, Bohane T, Tobias V et al. Liver iron concentration and fibrosis in a cohort of transfusion dependent patients on long term desferrioxamine therapy. *Hematol J* 2005 ;5(7): 572-8
- 22.Hassan M, Hasan S, Giday S et al. Hepatitis C virus in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2004 Feb ;96(2):262
23. Hassan M, Hasan S, Castro O et al. HCV in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2004 Mar;96(3):383
- 24.Bond LR, Hatty SR, Horn ME, Dick M, Meire HB, Bellingham AJ. Gall stones in sickle cell disease in the United Kingdom. *Br Med J* 1987;295:234-236
- 25.Izarry K, Rossbach HC, Ignacio JR, Winesett MP, Kaiser GC, Kumar M et al. Sickle cell intrahepatic cholestasis with cholelithiasis. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:95-102

26. Vasavda N, Menzel S, Kondaveeti S, Maytham E, Awogbade M, Bannister S et al. The linear effects of alpha-thalassaemia, the UGT1A1 and HMOX1 polymorphisms on cholelithiasis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;138:263-270

Νεφρικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Σ. Μαρινάκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πολυμερισμός της δεοξυ-αιμοσφαιρίνης S προκαλεί δομικές και λειτουργικές διαταραχές της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων με συνέπεια την παραμόρφωση και «δυσκαμψία» τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αγγειακά αποφρακτικά φαινόμενα και αιμόλυση. Συνέπεια όλων αυτών είναι σοβαρές επιπλοκές από μείζονα όργανα και συστήματα, μεταξύ των οποίων και ο νεφρός.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συχνότερα σε ομοζυγώτες για το γονίδιο της αιμοσφαιρίνης S και σπανιότερα σε ετεροζυγώτες και μικτές αιμοσφαιρινοπάθειες. Εξαιρέση αποτελεί το μυελώδες καρκίνωμα του νεφρού που είναι συχνότερο στους ετεροζυγώτες με HbS.

Νεφρικά έμφρακτα / νέκρωση νεφρικής θηλής έχουν επίπτωση 30-40% σε ομοζυγώτες αλλά και ετεροζυγώτες με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Αλβουμινουρία / πρωτεинуρία παρουσιάζεται σε 20-25% και χρόνια νεφρική νόσος / ΧΝΑ τελικού σταδίου σε 5-30%.

Σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες παρακολούθησης

- 1) Από 1056 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας 20 έτη και μέσο χρόνο παρακολούθησης 25 έτη, 12% κατέληξαν σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια σε ηλικία 37 ετών.
- 2) Σε μία άλλη μελέτη παρακολούθησης 284 ασθενών, ηλικίας 21 ετών, 2,8% των ασθενών παρουσίασαν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, σε ηλικία 51 ετών.

Επιβίωση

Η προσβολή του νεφρού είναι παράγοντας κινδύνου όσον αφορά στην επιβίωση συγκρίσιμος με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Η μέση επιβίωση ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο, με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια είναι αντίστοιχα 29 και 51 έτη.

Συγκρινόμενοι με ασθενείς ίδιας ηλικίας, φύλου και φυλής που βρίσκονται σε υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση) από άλλο αίτιο, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν μικρότερη επιβίωση.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η αρχική βλάβη είναι η καθίζηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα τριχοειδή των ευθέων αγγείων στη μυελώδη μοίρα του νεφρού. Στη μυελώδη μοίρα επικρατούν συνθήκες που ευνοούν την καθίζηση των ερυθρών και συγκεκριμένα σχετική υποξυγοναιμία, χαμηλό pH και αυξημένη ωσμωτικότητα. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία μικροεμφράκτων στη νεφρική κυκλοφορία και η ισχαιμία. Πιο εκτεταμένα έμφρακτα οδηγούν σε νέκρωση της νεφρικής θηλής.

Ως αντιρροπιστικός μηχανισμός της ισχαιμίας, προκαλείται τοπικά, από το νεφρό, έκλυση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και νιτρικού οξειδίου και, σε αρχικά τουλάχιστον στάδια υπερδιήθηση και αντιρροπιστική υπερτροφία των εναπομεινάντων νεφρώνων.

Σε χρόνια βάση όμως, η υπερδιήθηση και υπερτροφία, οδηγεί προοδευτικά σε πρωτεинуρία, δευτεροπαθή εστιακή, τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), ίνωση του διάμεσου ιστού και ατροφία των σωληναρίων, δηλαδή τις μη αντιστρεπτές βλάβες της χρόνιας νεφρικής νόσου που εξελίσσεται σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

Έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, σε ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών, υπάρχει πλήρης εξαφάνιση των ευθέων αγγείων του νεφρού.

Επιπλέον παράγοντες όπως απλαστικές κρίσεις, κατάχρηση αναλγητικών και άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων μπορεί να επιταχύνουν την εξελικτική πορεία της χρόνιας νεφρικής νόσου.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Οι ομοζυγώτες-κυρίως-ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, μπορεί να εμφανίσουν μεγάλη ποικιλία εκδηλώσεων από τους νεφρούς, τόσο λόγω σπειραματικών όσο και σωληναριακών βλαβών. Η ηλικία εμφάνισης των διαφόρων κλινικών εκδηλώσεων ποικίλλει.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

1. Αιματουρία
2. Νεφρικό έμφρακτο / νέκρωση νεφρικής θηλής
3. Διαταραχές της συμπύκνωσης των ούρων
4. Νεφρική σωληναριακή οξέωση
5. Λειτουργικές διαταραχές του εγγύς σωληναρίου
6. Πρωτεинуρία
7. Ουρολοιμώξεις
8. Αρτηριακή πίεση
9. Μυελώδες καρκίνωμα νεφρού
10. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
11. Χρόνια νεφρική νόσο / ΧΝΑ τελικού σταδίου

1. Αιματουρία

Μπορεί να είναι ανώδυνη (συνήθως) ή επώδυνη, μικρο- ή μακροσκοπική, αυτοπεριοριζόμενη συνήθως και ετερόπλευρη, συνηθέστερα αριστερά.

2. Νέκρωση νεφρικής θηλής / ισχαιμικό έμφρακτο

Η νέκρωση της νεφρικής θηλής συνήθως εκδηλώνεται ως ανώδυνη, μακροσκοπική αιματουρία ή σπανιότερα με σύστοιχη απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας.

Μεγαλύτερα έμφρακτα εκδηλώνονται με εντοπισμένη ευαισθησία, πυρετό, λευκοκυττάρωση και αύξηση της LDH.

3. Διαταραχές συμπίκνωσης των ούρων

Υποσθενουρία που εκδηλώνεται ως πολουρία και νυκτουρία αποτελεί πρώιμο και καθολικό σύμπτωμα σε ομοζυγώτες με δρεπανοκυτταρική νόσο. Σε ετεροζυγώτες και μικτές αιμοσφαιρινοπάθειες εμφανίζεται πιο σπάνια και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η διαταραχή αυτή, με μεταγγίσεις και διατήρηση της HbS σε επίπεδα $<30\%$ της συνολικής Hb είναι δυνητικά αντιστρεπτή μέχρι την ηλικία των 10. Παθογενετικά, η απόφραξη των ευθέων αγγείων στη μυελώδη μοίρα του νεφρού προκαλεί διαταραχές στο μηχανισμό του αντιρρεύματος Na στις αγκύλες του Henle των μυελωδών νεφρώνων, με αποτέλεσμα διαταραχές στην επαναρρόφηση νερού και τελικά επίτευξη μέγιστης ωσμωτικότητας ούρων 400-450mOsm/Kg. Ο μηχανισμός αραιώσης των ούρων και η έκκριση ADH διατηρούνται φυσιολογικά.

4. Νεφρική σωληναριακή οξέωση

ΝΣΟ τύπου I (άπω) νεφρώνα, που εκδηλώνεται ως οξέωση και υπερκαλιαιμία, συνήθως υποκλινική.

5. Λειτουργικές διαταραχές του εγγύς σωληναρίου

Υπερλειουργία του εγγύς, με αποτέλεσμα υπερφωσφαταιμία, αηξημένη απέκκριση κρεατινίνης και υποουριχαιμία.

6. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Ο ισχαιμικός νεφρός στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι επιρρεπής σε προνεφρικής αιτιολογίας ONA (υποογκαιμία, NSAID, α-MEA). Επίσης νεφρική ONA μπορεί να είναι αποτέλεσμα σήψης, ραβδομυόλυσης, νεφροτοξινών, θρόμβωσης νεφρικής φλέβας. Μετανεφρική ONA μπορεί να προέλθει από απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας από νεκρωση θηλής ή πύγματα αίματος. Συνήθως (80%) είναι αντιστρεπτή.

7. Ουρολοιμώξεις

Αυξημένη προδιάθεση για μικροβιακές λοιμώξεις λόγω λειτουργικής ασπληνίας και νεφρικών παραγόντων όπως αιματοουρία, απόφραξη.

8. Αρτηριακή πίεση

Σε αρχικά στάδια συχνά χαμηλή ΑΠ.

9. Μυελώδες καρκίνωμα νεφρού

Σχεδόν πάντα σε αφρικανούς ετεροζυγώτες της νόσου, συχνότερα άρρενες, με ηλικία εμφάνισης <20 έτη και ταχύτατη εξέλιξη.

10. Πρωτεинуρία

Συνήθως προσοδευτική, επιδεινώνεται παράλληλα με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε δευτεροπαθή FSGS. Αν, σπανίως, εκδηλωθεί ως αιφνίδιο νεφρωσικό σύνδρομο, απαιτείται βιοψία νεφρού για διαφοροδιαγνωστικούς λόγους.

11. Χρόνια νεφρική νόσος / Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου

Σε αρχικά στάδια, αυξημένη GFR και RBF σε σχέση με το φυσιολογικό, στην ηλικία των 30 μειωμένη και προσοδευτική εξέλιξη σε ΧΝΑ τελικού σταδίου συνήθως μέχρι την ηλικία των 40.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

1. Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας

Γενικά η τιμή κρεατινίνης δεν είναι αξιόπιστος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας.

Εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης με βάση τον τύπο των Cockcroft-Gault, η MDRD.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη και η αυξημένη απέκκριση κρεατινίνης από το εγγύς.

Προσδιορισμός GFR ραδιοϊσοτοπικά όταν αυτό απαιτείται.

2. Μέτρηση πρωτεинуρίας με συλλογή ούρων 24ώρου ή και λόγο Ppr/Pcr σε τυχαίο δείγμα.

3. Εξέταση ιζήματος ούρων

4. Echo νεφρών

5. IVP ή CT επί αιματουρίας ή υποψίας νέκρωσης θηλής

6. Βιοψία νεφρού

Απαιτείται σπάνια, συνήθως για λόγους διαφοροδιαγνωστικούς σε αιφνίδια εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου ή ταχείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας χωρίς προφανές αίτιο.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Έλεγχος ΑΠ με στόχο < 130/80 mmHg

Έλεγχος πρωτεинуρίας με α-MEA ή και ARB, < 1g/24h

Αντιμετώπιση αναιμίας με μεταγγίσεις και ερυθροποιητίνη σε GFR<60ml/min με στόχο Hb όχι>10g/dl και διόρθωση όχι ταχύτερη από 1-2% του Ht ανά εβδομάδα.

ΧΝΑ τελικού σταδίου

Υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση.

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν μικρότερη ηλικία έναρξης ΤΝ (40 έναντι 60) και χαμηλότερη επιβίωση (60% έναντι 80% στα 3 χρόνια και 40% έναντι 70% στα 5 χρόνια συγκρινόμενοι με πληθυσμό αιμοκαθαιρόμενων της ίδιας ηλικίας .

Μεταμόσχευση νεφρού

Χαμηλά ποσοστά μεταμόσχευσης ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο συγκριτικά με τον λοιπό πληθυσμό αιμοκαθαιρόμενων (2.8% /ασθενείς.έτη έναντι 7%/ασθενείς.έτη).

Δυσχέρεια ανεύρεσης συμβατού μοσχεύματος λόγω υψηλών ποσοστών κυτταροτοξικών αντισωμάτων (PRA) από προηγηθείσες μεταγγίσεις.

Χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης μετά τη μεταμόσχευση (60% στα 3 χρόνια).

Κυριότερα προβλήματα: λοιμώξεις, καρδιαγγειακά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbott, KC, Hypolite IO, Agodoa, LY. Sick cell nephropathy and end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. Clin Nephrol 2002;58:9.

2. Scheinman, JI. Tools to detect and modify sickle cell nephropathy. *Kidney Int* 2006;69:1927.
3. Ojo AO, Govaerts TC, Schmodder RL et al. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999;67:291.
4. Bhathena DB, Sandheimer JH. The glomerulopathy of homozygous sickle cell hemoglobin (SS) disease: Morphology and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1:1241.
5. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000;57:1.
6. Markowitz GS, Sentman RL, D'Agati VD. Sickle cell disease, nephritic syndrome, and renal failure. *Kidney Int* 2006; 69:1276.
7. Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet* 1997; 350:725.
8. Wesson, DE. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61:2277.
9. De Jong PE, Statius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: New insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985;27:711

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

ΜΙΧΑ Χ. ΜΑΡΙΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΛΑΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Οι δρεπανοκυτταρικές αιμοσφαιρινιπάθειες προκαλούνται από την παρουσία μιας ή και περισσοτέρων παθολογικών αιμοσφαιρινών, οι οποίες οδηγούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια να πάρουν ανώμαλο σχήμα υπό συνθήκες υποξυγοναιμίας και οξείωσης. Τα παραμορφωμένα ερυθροκύτταρα είναι πιο δύσκαμπτα από τα υγιή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να συσσωρεύονται και να αποφράσουν μικρά αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας ισχαιμία των ιστών με σημαντική τοπική αύξηση της οξείωσης και της υποξυγοναιμίας και ακόμα μεγαλύτερη δρεπάνωση. Οι διαταραχές της δρεπανοκυττάρωσης κατά την οποία οι μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες S και C κληρονομούνται ως αλληλόμορφα της φυσιολογικής A αιμοσφαιρίνης είναι ιδιαίτερα σημαντικές λόγω των οφθαλμικών ευρημάτων. Οι παθολογικές αιμοσφαιρίνες μπορεί να συνδυάζονται είτε με την φυσιολογική A ή ακόμα και μεταξύ τους.

AS (Δρεπανοκυτταρικό στίγμα): Είναι η ηπιότερη μορφή και συνήθως προκαλεί δρεπανοκυττάρωση κάτω από πολύ σοβαρή υποξυγοναιμία.

SS (Δρεπανοκυτταρική νόσος): Προκαλεί σοβαρές συστηματικές επιπλοκές και βαριά αιμολυτική αναιμία, ενώ οι οφθαλμικές επιπλοκές είναι ήπιες και ασυμπτωματικές.

SC (Δρεπανοκυττάρωση C)

Sthal (Μικρο-Δρεπανοκυτταρική): Η δρεπανοκυττάρωση SC και η μικροδρεπανοκυτταρική συνδυάζονται με ήπια αναιμία αλλά παρουσιάζουν σοβαρές οφθαλμικές αλλοιώσεις.

Οι περισσότερες οφθαλμικές εκδηλώσεις είναι χρόνο-εξαρτώμενες.

Όλοι οι οφθαλμικοί και περιοφθαλμικοί ιστοί είναι δυνατόν να προσβληθούν από τα δρεπανοκύτταρα. Στον βολβό προσβάλλεται τόσο το πρόσθιο ημομόριο όσο και το οπίσθιο ημομόριο.

Προσβολή προσθίου ημιμορίου:

Περιλαμβάνει

- α) τα αγγεία του επιπεφυκότος παίρνουν τη μορφή 'κόμμα' λόγω της ενδοαγγειακής συγκόλλησης των δρεπανοκυττάρων.
- β) τμηματική ατροφία ίριδος λόγω ισχαιμίας του ραγοειδούς χιτώνας.
- γ) παρουσία προσθίων συνεχειών ίριδος
- δ) ήπια ιρίτις λόγω διαταραχής του αίματοφθαλμικού φραγμού.

Όλα τα ανωτέρα είναι σχεδόν ακίνδυνα για την όραση.

Προσβολή οπίσθιου ημιμορίου

Αφορά:

- α) τον αμφιβληστροειδή
- β) τον χοριοειδή
- γ) το οπτικό νεύρο
- δ) και το υαλοειδές σώμα

Η βαρύτερη προσβολή αφορά τον αμφιβληστροειδή, προκαλώντας χαρακτηριστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Η δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια διαιρείται σε δύο στάδια: τη **μη παραγωγική** και την **παραγωγική** αμφιβληστροειδοπάθεια. Ο όρος παραγωγική αναφέρεται στην παρουσία χαρακτηριστικών περιφερικών νεοαγγείων στον αμφιβληστροειδή τα οποία μοιάζουν μορφολογικά με θαλάσσια ανεμόνη.

Η **μη παραγωγική** αμφιβληστροειδοπάθεια περιλαμβάνει **ασυμπτωματικές** και **συμπτωματικές** βλάβες ανάλογα με το αν επηρεάζουν ή όχι την όραση του οφθαλμού.

Ασυμπτωματικές βλάβες

- Ελίκωση των φλεβολίων του αμφιβληστροειδούς
- Επιφανειακές περιφερικές αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς
- Εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης εντός της υαλοειδικής κοιλότητας
- Εντοπισμένη ρετινόσχιση αμφιβληστροειδούς
- Ρωγμές αμφιβληστροειδούς
- Αγγειοειδείς ταινίες (ρήξη του ελαστικού χιτώνα της μεμβράνης Bruch του χοριοειδούς)

Συμπτωματικές βλάβες:

- απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς
- απόφραξη των αρτηριολίων της ωχράς κηλίδας
- φλεβική απόφραξη του αμφιβληστροειδούς
- απόφραξη αγγείων χοριοειδούς
- έμφρακτα στη κεφαλή του οπτικού νεύρου

Η **Παραγωγική μορφή** της δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας περιλαμβάνει 5 στάδια:

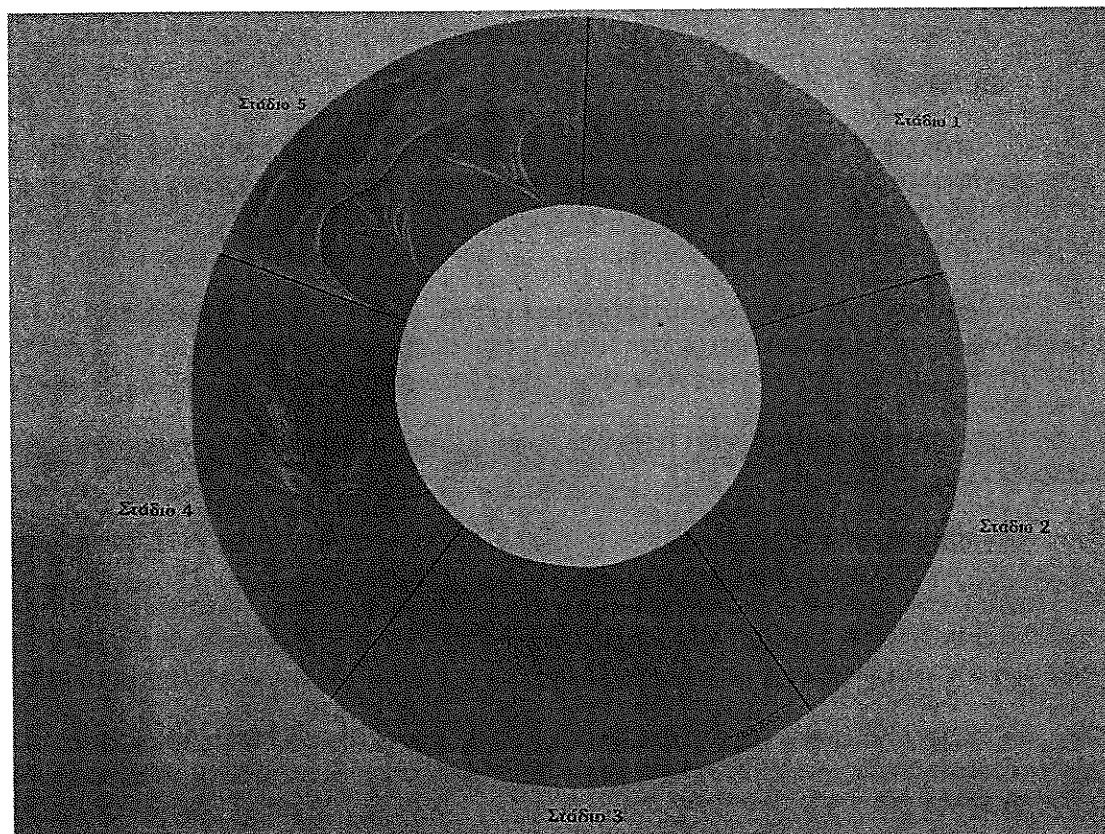
1ο στάδιο: χαρακτηρίζεται από περιφερική απόφραξη των αγγείων των αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς

2ο στάδιο: εμφανίζει περιφερικές αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Στη περιφέρεια των αποφραγμένων αγγείων υπάρχει εκτεταμένη ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς.

3ο στάδιο: παρουσιάζει νεοαγγεία που ξεκινούν από τις αναστομώσεις. Αυτά τα νεοαγγεία ευρίσκονται πάνω στο αμφιβληστροειδή και έχουν σχήμα βεντάλιας, αποκαλούνται νεοαγγεία δίκην θαλάσσιας ανεμόνης. Ορισμένες φορές προωθούνται εντός της υαλοειδικής κοιλότητας.

4ο στάδιο: χαρακτηρίζεται από αιμορραγία υαλοειδούς.

5ο στάδιο: χαρακτηρίζεται από αποκόλληση αμφιβληστροειδούς.



Στάδια παραγωγικής δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Η παραγωγική δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή απώλεια της όρασης του οφθαλμού, συνήθως προσβάλει και τους δυο οφθαλμούς.

Η παρουσία των νεοαγγείων του αμφιβληστροειδούς είναι καθοριστικό εύρημα στην παραγωγική μορφή της αμφιβληστροειδοπάθειας. Ανευρίσκεται κυρίως στην SC μορφή σε ποσοστό 32,8% και στην SThal 14%. Σπανιότατα δε στις άλλες μορφές, 2,6% στην SS μορφή.

Η αιμορραγία του υαλοειδούς είναι συχνή επιπλοκή των νεοαγγείων του αμφιβληστροειδούς. Είναι δυνατόν να συμβεί αυτόματα ή να παρουσιαστεί μετά από ήπιο τραυματισμό του οφθαλμού: πριν από αυτό το γεγονός ο ασθενής με την παραγωγική μορφή της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι ασυμπτωματικός .

Ο ασθενής με μικρή αιμορραγία υαλοειδούς θα παραπονεθεί για εμφάνιση μυοψιών στο οπτικό του πεδίο (μαύρα στίγματα) ενώ εκείνος με μεγάλη αιμορραγία του υαλοειδούς θα αναφέρει απότομη μείωση της οράσεως. Οι μικρές αιμορραγίες είναι δυνατόν να απορροφηθούν ή να υποτροπιάσουν.

Η νεοαγγείωση του αμφιβληστροειδούς παρουσιάζεται σε ηλικία 20-30 στους ασθενείς με SC μορφή. Σπανίως παρουσιάζεται κάτω των 7 ετών.

Οι περισσότεροι ασθενείς με οφθαλμική εντόπιση γνωρίζουν το αιματολογικό πρόβλημά τους, σε ορισμένους όμως ασθενείς η αιμορραγία του υαλοειδούς είναι το πρώτο σύμπτωμα της υποκείμενης αιμοσφαιρινοπάθειας.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι η κύρια αιτία της δημιουργίας περιφερικών νεοαγγειώσεων.

Διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται με την προσεχτική οφθαλμολογική εξέταση του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού καθώς και τη λεπτομερή βυθοσκόπηση με μυδρίαση. Απαιτείται λεπτομερής εξέταση της περιφέρειας του αμφιβληστροειδούς προκειμένου να αναγνωριστεί η παραγωγική μορφή της αμφιβληστροειδοπάθειας.

Η ενδοφλέβιος φλούδοροαγγειογραφία του βυθού είναι απαραίτητη προκειμένου να αποκαλύψει ισχαιμικές περιοχές στην ωχρά κηλίδα και την περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Επίσης είναι απαραίτητη για τη έγκαιρη αναγνώριση των νεοαγγείων του αμφιβληστροειδούς.

Η β-υπερηχογραφία του οφθαλμού χρησιμοποιείται όταν υπάρχει μεγάλη αιμορραγία του υαλοειδούς.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης της δρεπάνωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επομένως των οφθαλμικών επιπλοκών. Έτσι δεν είναι δυνατόν να εμποδίσουμε την πρόοδο της ισχαιμίας της ωχράς κηλίδας η οποία και οδηγεί σε ελλειπόμενη όραση.

Η κύρια θεραπευτική παρέμβαση εστιάζεται στην αντιμετώπιση της παραγωγικής δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας ώστε να ελαττωθεί η πιθανότητα υαλοειδικής αιμορραγίας και αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται αυτόματη υποστροφή των νεοαγγείων λόγω θρομβώσεως του τροφοφόρου αρτηριολίου.

Η κύρια εφαρμοζόμενη μέθοδος είναι η laser φωτοπηξία του περιφερικού αμφιβληστροειδούς η οποία μπορεί να προλάβει και τις επιπλοκές της αιμορραγίας των νεοαγγείων.

Η αιμορραγία υαλοειδούς πρέπει να παρακολουθείται πολύ προσεχτικά. Εάν είναι μικρή δυνατόν να απορροφηθεί μετά από διάστημα αρκετών εβδομάδων και εν συνεχεία πρέπει να εφαρμοστεί laser φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς. Εάν η αιμορραγία είναι πυκνή επιβάλλεται υπερηχογραφικός έλεγχος του οφθαλμού ώστε να αποκλειστεί η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και η μεγάλη αιμορραγία υαλοειδούς αντιμετωπίζονται με υαλοειδεκτομή και ένδολaser.

Κάθε χειρουργική επέμβαση επί ασθενών πασχόντων από δρεπανοκυτταρική αναιμία δυνατόν να συνοδεύεται από επιπλοκές συστηματικές καθώς και οφθαλμικές.

Η γενική αναισθησία είναι καλό να αποφεύγεται και να εφαρμόζεται τοπική αναισθησία χωρίς χρήση αδρεναλίνης.

Στην φαρμακευτική μυδρίαση να μη χρησιμοποιείται το κολλύριο φαινυλεφρίνης.

Επιθυμητό είναι να αιματώνεται καλά το οπτικό νεύρο και να αποφεύγεται η αιμοσυμπύκνωση. Δυνατόν να χρησιμοποιηθεί αναστολέας της καρβονικής ανιδράσης ή και μανιτόλη ενδοφλεβίως αλλά με σύνεση.

Πρέπει να αποφεύγεται και η παροδική αύξηση της ενδοφθalmίου πίεσεως για να αποφύγουμε επιδείνωση της ισχαιμίας της ωχράς κηλίδας.

Προσοχή πρέπει να δοθεί στη χειρουργική του στραβισμού για να μη δημιουργηθεί ισχαιμία του προσθίου ημιμορίου του βολβού.

Η παρουσία μετατραυματικού υφαίματος δυνατόν να δημιουργήσει ισχαιμία της ωχράς λόγω αύξησης της ενδοφθαλμίου πίεσεως. Επίπεδα πίεσεως 25mm Hg θεωρούνται επικίνδυνα και συνιστάται άμεση επέμβαση.

Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της παρουσίας αγγειοειδών ταινιών και βαρύτητας της αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι ασθενείς με SC μορφή παρουσιάζουν πιο συχνά αγγειοειδείς ταινίες. Η διερεύνηση γίνεται με φλούαροαγγειογραφεία. Η εμφάνισή των συνδέεται με τη δημιουργία υποαμφιβληστροειδικής χοριοειδικής νεοαγγειώσεως και μεγάλης μείωσης της οράσεως.

Συνιστάται ο έλεγχος της οράσεως με πίνακες Amsler για την έγκαιρη ανίχνευση της υποαμφιβληστροειδικής χοριοειδικής νεοαγγειώσεως.

Οι αγγειοειδείς ταινίες δυνατόν να αιμορραγήσουν μετά απο κάποιο σχετικά επιπόλαιο τραύμα του οφθαλμού.



Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται κατά τακτά χρονικά διαστήματα με βυθοσκόπηση υπό μυδρίαση. Εάν δεν υπάρχουν ευρήματα από τον αμφιβληστροειδή συνιστάται εξέταση ανά εξάμηνο, εάν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση.

Καλό είναι να γνωρίζουμε ότι η έγκυρη θεραπεία με laser φωτοπηξία μειώνει την απώλεια οράσεως από 7% σε 1%.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clinical Ophthalmology ,Third Edition Jack J.Kanski, Butterworth-Heiemann
2. Ophthalmology, Myron Yanoff & Jay S, Duker, Mosby
3. The Wills Eye Manual, Douglas J. Rhee & Mark F. Pyfer, Lippincott Williams & Wilkins

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΠΩΔΥΝΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Σ. Λαφωνιάτης

Πέρα από τον κίνδυνο για αυτή καθ'εαυτή τη ζωή των ασθενών, πολλοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Γι'αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντική η θέση της πρόληψης στην ΔΝ.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε εξειδικευμένα Εξωτερικά Ιατρεία Αιμοσφαιρινοπαθειών, όπου πρέπει να προσέρχονται 2-4 φορές τον χρόνο, για κλινικό, εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο, όταν είναι σε σταθερή κατάσταση. Το ζητούμενο είναι η γνώση των :

- διάγνωσης (μοριακός συνδιασμός της νόσου)
- ομάδας αίματος στα συστήματα ABO, Rhesus (D,C,c,E,e,Cw), Kell, Duffy, Kidd,MNS
- στοιχείων ανοσοαιματολογικού ελέγχου
- συνήθους αγωγής
- τυχόν έλλειψης G6PD
- πιθανής φαρμακευτικής αλλεργίας
- συνήθων τιμών αιματοκρίτου, αιμοσφαιρίνης, ΔΕΚ, λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων, ερυθροβλαστών ανά 100 λευκοκύτταρα, χολερυθρίνης, LDH, τρανσαμινασών, d-dimers
- στοιχείων για την παρουσία φυσικής ή εξ εμβολιασμού ανοσίας για τους παρακάτω μικρο οργανισμούς HBV, HCV, HAV, HIV, CMV
- έλεγχου θρομβοφιλίας.

Οι πιο πάνω πληροφορίες πρέπει να είναι καταγεγραμμένες στο φάκελο του ασθενούς και σε ενημερωτικό το οποίο θα έχει στα χέρια του ο ασθενής. Σκοπός αυτής της καταγραφής είναι η συγκριτική αξιολόγηση των μεταβολών σε οξείες καταστάσεις. Είναι σημαντική η γνώση της πιθανής συμπεροφοράς της νόσου.

Ο ασθενής πρέπει να γνωρίζει :

- τα πιθανά αίτια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων
- πώς είναι ο σπλήνας τους σε σταθερή κατάσταση και ποιες είναι οι δικές τους τιμές αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων
- ότι δεν πρέπει να ανεβούν σε υψόμετρο άνω των 800 μέτρων
- ότι πρέπει να υποβληθεί σε όλους τους υποχρεωτικούς στην παιδική ηλικία εμβολιασμούς (και αντιγριπτικό κάθε χρόνο)
- ότι δεν πρέπει να συχνάζει σε χώρους όπου υπάρχουν πολλά άτομα, ιδίως σε περιόδους επιδημιών
- να αποφεύγει το αλκοόλ, το κάπνισμα,την έκθεση στον ήλιο για πολύ ώρα, την αφυδάτωση
- να παίρνει συμπληρώματα φυλλικού οξέος καθημερινά
- να αποφεύγει τα στενά ρούχα που προκαλούν φλεβική στάση του αίματος
- να αποφεύγει σωματικές στάσεις που προκαλούν κώλυμα στην κυκλοφορία του αίματος.

Οι ασθενείς πρέπει να διδαχθούν ότι :

- δεν πρέπει να αδιαφορούν για οποιοδήποτε ενόχλημα πρωτοεμφανίζεται ή για οποιοδήποτε προϋπήρχε και επιμένει ή επιδεινώνεται, αλλά να το ανακοινώνουν στον θεράποντα αιματολόγο
- είναι καλό να παίρνουν αντιβίωση από τα πρώτα συμπτώματα λοίμωξης
- πρέπει να πηγαίνουν στο Νοσοκομείο αν εμφανίσουν δύσπνοια ή πυρετό με ρίγος, ή ευαισθησία στο αριστερό υποχόνδριο ή νευρολογικές διαταραχές
- πρέπει να προετοιμαστούν κατάλληλα όταν πρόκειται να χειρουργηθούν.

Οι γονείς μικρών παιδιών με ΔΝ είναι ανάγκη να εκπαιδευτούν έτσι ώστε να αναγνωρίζουν τα κλινικά σημεία του σπληνικού εγκλωβισμού, απότομη εμφάνιση ωχρότητας ταχυκαρδίας, ταχύπνοιας, και να μπορούν να εκτιμήσουν ψηλαφητικά το μέγεθος του σπληνός, συμβάλλοντας στην έγκαιρη διάγνωση αυτής της απειλητικής για τη ζωή κρίσης.

Η ευαισθησία στις λοιμώξεις των ασθενών με ΔΝ επιβάλλει τον προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι του πνευμονιοκόκκου, του αιμοφίλου και του μηνιγγιτιδόκοκκου. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δωθεί στις επαναληπτικές δόσεις των εμβολίων. Πιστεύεται επίσης ότι η προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης V στα παιδιά ηλικίας μέχρι 5 ετών είναι επιβεβλημένη. Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση ενδεικνυόμενη αντιμετώπιση των λοιμώξεων, βελτιώνει τη νοσηρότητα και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης επώδυνης κρίσης. Έτσι τα παιδιά που προσέρχονται με πυρετό υψηλότερο των 38 C πρέπει να νοσηλεύονται και να υποβάλλονται σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο να λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες, καλλιέργεια ENY όταν συνυπάρχουν κλινικές ενδείξεις και χορήγηση κεφτριαξόνης ενδοφλεβίως μέχρι την λήψη των αποτελεσμάτων από τις καλλιέργειες. Οι ενήλικες ασθενείς που προσέρχονται με πολύ υψηλό πυρετό και δεν ελάμβαναν προληπτικά πενικιλίνη πρέπει επίσης να νοσηλεύονται και να τους χορηγείται κεφτριαξόνη.

Στον ασθενή που προσέρχεται με επώδυνη κρίση, πρέπει να γίνεται σοβαρή εκτίμηση και έλεγχος για το κατά πόσο συνυπάρχει άλλη κατάσταση που προκάλεσε την κρίση. Η αντιμετώπιση του πόνου πρέπει να είναι επιθετική και ο ασθενής να αισθάνεται ότι ευρίσκεται σε περιβάλλον όπου έχει την καλύτερη φροντίδα τόσο από ιατρικής, νοσηλευτικής αλλά και ψυχολογικής πλευράς. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι θα ήταν εξωπραγματική η προσπάθεια να μην πονάει καθόλου ο ασθενής. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η εκτίμηση των κινδύνων που διατρέχει ο ασθενής από την υπερκατανάλωση αναλγητικών φαρμάκων.

Σημαντική θέση στην πρόληψη των επώδυνων κρίσεων έχει το "θαυματουργό φάρμακο" η υδροξυουρία. Χορηγείται σε ημερήσια δόση 10-15 mg/kg ΒΣ αρχικά και 30 mg/kg στη συνέχεια από το στόμα (προσοχή τα λευκοκύτταρα να μη μειωθούν κάτω από 2.0 K/uL). Οι μηχανισμοί δράσεως του φαρμάκου είναι :

αύξηση της αιμοσφαιρίνης F,

ελάττωση του αριθμού των λευκοκυττάρων,

μείωση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων

μείωση της προσκολλησιμότητας εμμόρφων στοιχείων του αίματος στο ενδοθήλιο.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας, διάφορες μελέτες δείχνουν :

σημαντική μείωση των κρίσεων πόνου

μείωση κατά 50% των επεισοδίων οξέος θωρακικού συνδρόμου

μείωση των ενδονοσοκομειακών νοσηλειών και της ανάγκης μετάγγισης αίματος.

Η πρόκληση σιδηροπενίας μέσω αφαιμάξεων επιτυγχάνεται με αφάιμαξη 100 ml αρχικά κάθε εβδομάδα και όταν η φερριτίνη φτάσει τα 10 ng/ml μία φορά τον μήνα.

Άλλα φάρμακα που κλινικά δοκιμάζονται με στόχο την πρόληψη των επώδυνων κρίσεων είναι:

5' αζακυτιδίνη, αργινίνη, L-καρνιτίνη, αντιπηκτικά, αγγειοδιασταλτικά, κ.α.

**Θεραπευτική αντιμετώπιση του πόνου
στην δρεπανοκυτταρική επώδυνη κρίση
Παλουμπή Χαρά Αναισθησιολόγος
Αναπλ. Διευθύντρια Π.Γ.Λ.Ν.Α.**

Ο σοβαρός οξύς πόνος είναι η πιο συνηθισμένη εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου και απαιτεί ταχεία εισαγωγή στο Νοσοκομείο..

Αν και ο πόνος από μόνος του, δεν απειλεί άμεσα τη ζωή, η πλημμελής αντιμετώπιση οδηγεί τους ασθενείς σε δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές. Οι επανηλειμένες εισαγωγές στο Νοσοκομείο συνοδεύονται με υψηλότερη θνησιμότητα. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τις ΗΠΑ, οι επώδυνες κρίσεις αντιμετωπίζονται σε μεγάλο ποσοστό στο σπίτι, με τη βοήθεια των γονέων, των γενικών ιατρών και των συμβούλων αιμοσφαιρινοπαθειών. Οι ασθενείς εμφανίζονται στο Νοσοκομείο όταν η από του στόματος αναλγησία αποτύχει.

Ο ακριβώς μηχανισμός της αγγειακής απόφραξης έχει ελάχιστα κατανοηθεί. Πιθανόν υπεισέρχονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ ερυθρών, λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου.

Ο οξύς πόνος συνήθως συμβαίνει ξαφνικά αλλά πυροδοτείτε από φλεγμονές, χαμηλή θερμοκρασία, αφυδάτωση, stress κλπ.

Μπορεί να συμβεί σαν εκδήλωση χρόνιου πόνου ή σαν αποτέλεσμα ειδικών φλεγμονωδών καταστάσεων όπως η χολοκυστίτιδα κ.α. Οι μέρες νοσηλείας διαρκούν περίπου 5-10 αλλά αυτό ποικίλει στη βιβλιογραφία (1)

Ταχεία εισαγωγή μπορεί να γίνει σε Νοσοκομεία που αντιμετωπίζουν μεγάλο αριθμό παρόμοιων περιστατικών και αυτά προτιμώνται από τους ασθενείς.

Αυτές οι μονάδες πρέπει να διαθέτουν πρωτόκολλο **ταχείας εκτίμησης και αντιμετώπισης** του πόνου.

Οι ασθενείς πρέπει να φέρουν μαζί τους ειδική κάρτα με τα στοιχεία της νόσου τους και τις ιδιαιτερότητες όσον αφορά τις αναλγητικές απαιτήσεις τους.

Η αναλγησία πρέπει να αρχίζει εντός 30 min από την εισαγωγή και ο έλεγχος του πόνου να επιτυγχάνεται εντός 60 min.

Παρακολουθήση κάθε 20 min αναπνοών κορεσμού Hb σε O₂, καταστολής, έως όταν ο πόνος ελεγχθεί πλήρως.

Το φαρμακολογικό management του πόνου, πρέπει να γίνεται βάσει της κλίμακας αντιμετώπισης πόνου της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

Ένα εξειδικευμένο team πρέπει να ασχολείται με αυτούς τους αρρώστους που θα περιλαμβάνει: αιματολόγους, ομάδα πόνου, αναισθησιολόγους, ψυχολόγους, φυσιοθεραπευτές και εξειδικευμένους για τους συγκεκριμένους ασθενείς νοσηλευτές. **(2)**

Ήπιος πόνος Παρακεταμόλη - Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κατάλληλα για ήπιο και μέσης βαρύτητας πόνο. Οι μόνες μελέτες που έχουν γίνει γι' αυτή την κατηγορία φαρμάκων, είναι για το Ketorolac. Συγκριτικές μελέτες στα παιδιά έδειξαν σημαντική μείωση της χορηγούμενης πεθιδίνης, όταν συνδυάζεται με Ketorolac **(3)** Ο ρόλος των COX-2 αναστολέων δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί και μελετηθεί. Φαίνεται να έχουν καλό αναλγητικό αποτέλεσμα όπως και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Μέσης βαρύτητας πόνος Ασθενή οπιοειδή ± μη οπιοειδή* συνοδά*

*Περιλαμβάνουν αντιϊσταμινικά, υπτακτικά και αντιεμετικά

Σοβαρός πόνος Ισχυρά οπιοειδή ± μη οπιοειδή* συνοδά*
Πεθιδίνη, Μορφίνη, Νουμπαΐνη, Φεντανύλη

Η χρήση της **Πεθιδίνης** στην επώδυνη δρεπανοκυτταρική κρίση είναι αμφιλεγόμενη. Έχει χρησιμοποιηθεί και συνεχίζει να χρησιμοποιείται ειδικά στις ΗΠΑ (American Pain Society 1999a)

Έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να προκύψουν προβλήματα από τη χρήση της, κυρίως από το δραστικό μεταβολίτη αυτής εάν συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από 48h και σε δόση μεγαλύτερη από 600mg/24h

Μορφίνη Το πιο δημοφιλές και ευρέως χρησιμοποιούμενο οπιοειδές στην οξεία και επώδυνη κρίση της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Τρόποι και οδοί χορήγησης οπιοειδών

Τα οπιοειδή μπορούν να δοθούν Per os. I.M. I.V. ή Sb

Per os: Για μέσης βαρύτητας πόνο, αντιμετώπιση κατ' οίκον

I.M: Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως κυρίως για την πεθιδίνη. Έχει αρκετά μειονεκτήματα. Είναι επώδυνη, πιθανότητα αποστήματος, **μη σταθερά επίπεδα αναλγησίας**.

S.b. Είναι η οδός εκλογής για την δρεπανοκυτταρική νόσο. Με χρησιμοποιούμενο φάρμακο τη μορφίνη. Σοβαρό Μειονέκτημα η απρόβλεπτη απορρόφηση.

I.V. Η ενδοφλέβια χορήγηση Μορφίνης μπορεί να γίνει σε συνεχή έκχυση ή διακεκομμένη ελεγχόμενη από τον ασθενή (P.C.A.) ή συνδυασμός και των δύο. Η συνεχής έκχυση απαιτεί πρωτόκολλο παρακολούθησης, των αναπνοών, της οξυγόνωσης και της καταστολής. Λίγες μελέτες έχουν γίνει για την συνεχή έκχυση μορφίνης στις οξείες επώδυνες κρίσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου **(4)**

Υψηλά επίπεδα μορφίνης από την συνεχή έκχυση έχουν ενοχοποιηθεί για ανάπτυξη οξέος θωρακικού συνδρόμου (5)

Από τις μελέτες φαίνεται να υπερτερεί η PCA έναντι της συνεχούς έκχυσης, αν και όσο αφορά την PCA στην δρεπανοκυτταρική νόσο, πολύ λίγες μελέτες έχουν σχεδιασθεί μέχρι σήμερα (6)

Φαιντανύλη: Έχει χρησιμοποιηθεί στις οξείες επώδυνες κρίσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου ενδοφλεβίως (συνεχής έκχυση) ή διαδερμικώς υπό τη μορφή TTS. Η διαδερμική χρήση της φαιντανύλης έχει μελετηθεί σε πολύ λίγες σειρές ασθενών (7) Χρειάζεται περαιτέρω μελέτη του θέματος.

Σοβαρά μειονεκτήματα: Η βραδεία έναρξη δράσης (περίπου 12h) και η κακή πιλοποίηση της δόσης.

Η επισκληρίδιος αναλγησία έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου της δρεπανοκυτταρικής νόσου, όταν ο πόνος είναι εντοπισμένος στην κοιλία, θώρακα και δεν ανταποκρίνεται σε συστηματική χορήγηση οπιοειδών (8). Συνδυάζεται με τοπικά αναισθητικά και μορφίνη ή φαιντανύλη. (9)

Κορτικοστεροειδή: Υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης έχουν χορηγηθεί και φαίνεται να μειώνουν τις απαιτήσεις σε οπιοειδή. Υπάρχει όμως κίνδυνος εντονότερης εμφάνισης του πόνου, μετά την απόσυρση του φαρμάκου (10)

N.O. Η βαθύτερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού του πόνου της δρεπανοκυτταρικής νόσου θα μας οδηγήσει στη χρήση του νιτρικού οξέος ως θεραπευτικού μέσου. Σε μια μελέτη η οποία θεωρείται η πιο ολοκληρωμένη φαίνεται το N.O. να συνεισφέρει σαν θεραπευτικός παράγοντας. Συστήνεται από τη BCSH (British Committee for Standards in Haematology) να χορηγείται στον ασθενή (NO 50% +O₂ 50%) για διάρκεια όχι μεγαλύτερη της 1h. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πάνω στο θέμα.(11)

Σε μια μεγάλη έρευνα που περιλαμβάνει ενήλικες και παιδιά, ένας άλλος θεραπευτικός παράγων το Poloxamer 188 που διαθέτει αντιθρομβωτικές ιδιότητες φαίνεται να προκαλεί σημαντική μείωση της διάρκειας της επώδυνης κρίσης και αύξηση του αριθμού των ασθενών που πέτυχαν λύση της κρίσης. Η έρευνα πάνω στο παράγοντα αυτό συνεχίζεται (12)

ΥΓΡΑ Η επαρκής ενυδάτωση έχει αποδειχθεί επωφελής κατά την επώδυνη κρίση, αλλά δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την ακριβή επιλογή των υγρών. Η dextroze 5% μπορεί να προτιμηθεί λόγω της προκαλούμενης υπονατριαιμίας η οποία φαίνεται να είναι επωφελής αλλά προσοχή στην σημαντική υπονατριαιμία.(13)

O₂ Δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες για την ωφελιμότητα του O₂ στην οξεία επώδυνη κρίση της SCD. Δύο μικρές συγκριτικές μελέτες δεν έδειξαν σημαντική ωφέλεια (14).

O₂ πρέπει να χορηγείται εφ' όσον ο κορεσμός της Hb είναι σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτό του ασθενούς ή εάν ο κορεσμός της Hb σε O₂ είναι μικρότερο 95% (15)

Φυσιοθεραπεία Εντατική σπιρομέτρηση κάθε 2h έχει αποδειχθεί ωφέλιμη στην οξεία επώδυνη κρίση που εμφανίζεται με θωρακικό άλγος, πόνο στη πλάτη, φλεγμονή στο πνεύμονα ή υποξία. Η εντατική φυσιοθεραπεία φαίνεται να μειώνει το κίνδυνο οξέος θωρακικού συνδρόμου και το κίνδυνο της ατελεκτασίας. **(15)**

Διάφορες προσεγγίσεις έχουν μελετηθεί ή είναι υπό μελέτη, με σκοπό τη βελτίωση της συχνότητας και έντασης του πόνου στους ανωτέρω ασθενείς. Η συνεργασία των Αιματολόγων, Αναισθησιολόγων, της Ομάδας Πόνου, του εξειδικευμένου Νοσηλευτικού προσωπικού, Ψυχολόγων και Φυσιοθεραπευτών, μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών και το προσδόκιμο ζωής σε αυτούς τους ασθενείς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ware MA, Hambleton I, Ochaya I, Serjeant GR: Day – Care management of sickle cell painful crisis in Jamaica: a model applicable elsewhere? Br J Haematol. 1999 Jan; 104 (1):93-6
2. Rees D, Guidelines For The Management Of The Acute Painful Crisis In Sickle Cell Disease, British Journal Of Haematology, 2003, 120, 744-752
3. A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapheresis in the management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain, Haematologica 2004; 89(11): November 2004
4. Eduard J. van Beers, Charlotte F.J. van Tuijn, Pythia T. Nieuwkerk, Philip W.Friederich, Jan H. Vranken, and Bart J. Biemond, Patient – Controlled analgesia Versus Continuous Infusion Of Morphine During Vaso – Occlusive Crisis In Sickle Cell Disease, A Randomized Controlled Trial, American Journal Of Hermatology, DOI 10.1002/ajh
5. Iris D. Buchanan, Maribel Woodward, George W. Reed, Opioid Selection During Sickle Cell Pain Crisis and its Impact on the Development of Acute Chest Syndrome, Pediatr Blood Canser, 2005;45:716-724
6. Dunlop R. Bennet, K.Pain management for cickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD003350
7. Christensen ML, Wang WC, Harris S, Eades SK, Wilimas JA, Transdermal Fentanyl Administration In Children and Adolescents With Sicke Cell Pain Crisis, J Pediatr Hematol Oncol. 1996 Nov; 18(4):372-6
8. V.Vijay, J.D. Cavenagh, P.Yate, The Anaesthetist's Role In Acute Sickle Cell Crisis, British Journal Of Anaesthesia 1998; 80: 820-828
9. Yaster M, Tobin JR, Billet C, Casella JF, Dover G. Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis, Pediatrics 1994;93:310-315
10. P.G. Firth, Anaesthesia For Pecular Cells – A Century Of Sickle Cell Disease, British Journal Of Anaesthesia 95(3): 287-99 (2005)

11. Debra L. Weiner, Patricia L. Hibberd, Peter Betit, Andrew B. Cooper, Cristine A. Botelho, Carlo Brugnara, Preliminary Assessment Of Inhaled Nitric Oxide For Acute Vaso – Occlusive Crisis In Pediatric Patients With Sickle Cell Disease, JAMA, March 5, 2003 – vol 289, No 9
12. Orringer EP, Casella JF, Ataga KL et al. Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso – occlusive crisis of sickle cell disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;286:2099-2106
13. Rosa, RM., Bierer, B.E., Bunn, H.F., & Epstein, F.H., (1982) The treatment of sickle cell anemia with induced hyponatremia, Blood Cells, 8, 329-335
14. Robieux, I.C., Kellner, J.D. & Coppes, M.J., (1992) Analgesia In Children With Sickle Cell Crisis: Comparison Of Intermittent Opioids vs. Continuous Infusion Of Morphine and Placebo Controlled Study Of Oxygen Inhalation. Paediatric Haematology and Oncology, 9, 317-326
15. Bellet, P.S., Kalinyak, K.A., Shukla, R., Gelfant, M.J., & Rucknagel, D.L., (1995) Incentive Spirometry to Prevent Acute Pulmonary Complications in Sick Cell Disease. New England Journal Of Medicine, 333, 699-703

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Αδρακτάς Θεοφάνης

Ειδικός Παθολόγος, Επιμ. Β/ 2^οΠερφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας, ΓΝΑ Λαϊκό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δρεπανοκυτταρική νόσος περιλαμβάνει μια ομάδα κληρονομικών διαταραχών της δομής της αιμοσφαιρίνης. Οφείλεται στην ύπαρξη της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S, η οποία πολυμερίζεται στην αναχθείσα μορφή της με την δημιουργία μικροκρυστάλλων, που έχουν σαν αποτέλεσμα την παραμόρφωση και ακαμψία των ερυθρών.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι αποτέλεσμα της σοβαρής αναιμίας και των αγγειακών αποφράξεων. Η αναιμία οφείλεται στο μειωμένο χρόνο ημίσειας ζωής των ερυθρών που περιέχουν HbS.

Οι μεταγγίσεις αποτελούν σπουδαίο θεραπευτικό μέσο, για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου, διότι μειώνουν το ποσοστό της HbS με αποτέλεσμα την καλύτερη κυκλοφορία του αίματος και οξυγόνωση των ιστών.

Η μετάγγιση πρέπει να έχει σαν σκοπό αφ' ενός την μέγιστη δυνατή ωφέλεια για τον ασθενή και αφ' ετέρου τις ελάχιστες δυνατές επιπλοκές. (υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, αλλοανοσοποίηση, μετάδοση λοιμώξεων, αιμοχρωμάτωση).

ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

1. Απλή Μετάγγιση : είναι η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων που χρησιμοποιείται περισσότερο, η οποία αυξάνει την μεταφορά οξυγόνου με την αύξηση της μάζας των ερυθρών. Συνήθως η αναιμία στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι κιλά ανεκτή, εκτός τις περιπτώσεις όπου υπάρχει μεγάλη πτώση της αιμοσφαιρίνης με συνοδό υποξία. Περιορισμοί για την απλή μετάγγιση, είναι η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, η μείωση της αιματικής ροής λόγω αύξησης της γλοιότητας. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αποφεύγεται η μετάγγιση για τιμές Hb >10mg σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, διότι η γλοιότητα του δρεπανοκυτταρικού αίματος για τον ίδιο αιματοκρίτη είναι μεγαλύτερη.
2. Αφαιμαξομετάγγιση : Αυτή μπορεί να γίνει μηχανικά με μηχανήμα ερυθραφαίρεσης. Έχει την δυνατότητα να αυξάνει το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης και να αντικαθιστά τα δρεπανοκύτταρα με φυσιολογικά ερυθρά, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνεται ο χορηγούμενος όγκος και η υπεργλοιότητα του αίματος. Περιορίζει την υπερφόρτωση των ασθενών με σίδηρο, έχει όμως το μειονέκτημα να εκθέτει τους ασθενείς σε μεγαλύτερο αριθμό δοτών. Έχει ένδειξη στο θωρακικό σύνδρομο, στα εγκεφαλικά και σε ανεπάρκειες οργάνων. Γίνεται καλά ανεκτή από παιδιά μικρότερα των 5 ετών, χωρίς να αυξάνει την αλλοανοσοποίηση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

Οι πρωταρχικοί λόγοι μετάγγισης στον δρεπανοκυτταρικό ασθενή είναι :

1. Η αύξηση της μειωμένης μεταφοράς του O₂
2. Η βελτίωση της ροής του αίματος με την μείωση του ποσοστού των δρεπανοκυττάρων στην κυκλοφορία.

Τιμές μικρότερες από 5gr/dl ή η πτώση της Hb κατά 20% κάτω από την βασική τιμή, μετά από μια οξεία επιπλοκή αποτελούν ένδειξη μετάγγισης. Ασθενής με μια οξεία επιπλοκή που συνοδεύεται από πτώση της Hb μπορούν να καταλήξουν από καρδιαγγειακό collarsus. Για το λόγο αυτό η μετάγγιση διαχωρίζεται σε :

Σε οξεία μετάγγιση που έχει σκοπό τη βελτίωση της συμπτωματικής αναιμίας και την ελάττωση της HbS κατά την διάρκεια των συμβαμάτων

Σε χρόνια μετάγγιση που έχει σκοπό να παρεμποδιστεί η περαιτέρω βλάβη των οργάνων ή για να εμποδιστεί η επανεμφάνιση οξέων συμβαμάτων.

ΟΞΕΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ :

- **Αναιμία** : Συνήθως οι ασθενείς ανέχονται καλά τιμές αιμοσφαιρίνης $> 7\text{gr/dl}$ οπότε η μετάγγιση σε αυτήν την περίπτωση δεν κρίνεται αναγκαία. Όταν η πτώση της Hb είναι μεγαλύτερη του 20% από την βασική τιμή τότε η μετάγγιση είναι απαραίτητη. Η αναιμία μπορεί να επιταχθεί λόγω απλασίας της ερυθράς σειράς που οφείλεται στον Παρβοϊό B19. Ασθενείς με οξείες λοιμώξεις μπορούν να εμφανίσουν υπεραιμόλυση. Σε όλες αυτές τις καταστάσεις έχει ένδειξη η μετάγγιση ερυθρών.
- **Σπληνικός εγκλωβισμός** : Σε αυτό το σοβαρό σύνδρομο, το αίμα εγκλωβίζεται στον σπλήνα, δίνοντας την κλινική εικόνα περιφερικής καταπληξίας. Αυτή συμβαίνει περίπου στο 10% των παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 6 ετών. Παρατηρείται αιφνίδια αύξηση του μεγέθους του σπλήνα και πόνος στο αριστερό υποχόνδριο. Η μετάγγιση αίματος είναι επείγουσα και σωτήρια. Η υπερμετάγγιση πρέπει να αποφεύγεται, διότι τα εγκλωβισμένα ερυθρά μπορούν να ελευθεροθούν με την έγχυση των πρώτων ερυθρών. Επομένως η μετάγγιση πρέπει να γίνεται με μικρούς όγκους αίματος.
- **Οξύ Θωρακικό σύνδρομο** : Το οξύ θωρακικό σύνδρομο συμβαίνει σε όλες τις ηλικίες, είναι όμως πιο σοβαρό και θανατηφόρο στους ενήλικες. Η μετάγγιση αίματος έχει ένδειξη όταν το σύνδρομο συνδυάζεται με υποξαιμία και πτώση της Hb. Όταν η Hb είναι σε χαμηλά επίπεδα ο ασθενής μπορεί να μεταγγίζεται με απλή μετάγγιση. Σε πολύ σοβαρές καταστάσεις συστήνεται η αφαιμαξομετάγγιση. Σε κάθε περίπτωση η επιλογή ανάμεσα στην απλή μετάγγιση και την αφαιμαξομετάγγιση καθορίζεται από την σοβαρότητα του συνδρόμου και την τιμή της Hb.
- **Εγκεφαλικά επεισόδια** : Τα εγκεφαλικά επεισόδια στα παιδιά οφείλονται στην απόφραξη ενός μεγάλου ενδοκρανιακού αγγείου με τυπική συμπτωματολογία ημισφαιρικής βλάβης. Στους ενήλικες υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση στα αιμορραγικά εγκεφαλικά. Σε κάθε περίπτωση αυτές οι επιπλοκές αντιμετωπίζονται με αφαιμαξομετάγγιση περισσότερο από την απλή μετάγγιση. Στόχος παραμένει η μείωση της HbS λιγότερο από 30%. Η αντιμετώπιση πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 6-12 ωρών από την εγκατάσταση της νευρολογικής συμπτωματολογίας. Τα νευρολογικά συμπτώματα να αναστραφούν πλήρως. Δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί απόλυτα η χρησιμότητα της μετάγγισης στα αιμορραγικά εγκεφαλικά.
- **Οξεία πολυοργανικά ανπάρκεια** : Είναι μία επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου η οποία συνδυάζεται με πτώση της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων. Περιορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η εντατική μετάγγιση βελτώνει την επιβίωση και την αποκατάσταση της λειτουργικότητας των οργάνων.
- **Προετοιμασία για χειρουργικές επεμβάσεις** : Οι γνώμες είναι αντικρουόμενες σχετικά με τις μεταγγίσεις που αφορούν την προεγχειρητική προετοιμασία. Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες : στην πρώτη ομάδα έγιναν εντατικές μεταγγίσεις με σκοπό η Hb να μειωθεί κάτω από 30%, στην δεύτερη ομάδα έγιναν συντηρητικές μεταγγίσεις με στόχο η Hb να ανέβει στα 10gr/dl και η HbS σε ποσοστό 60%. Επιπλοκές παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες. Γενικώς συνιστάται : α) να μην γίνονται προεγχειρητικές μεταγγίσεις για μικρές επεμβάσεις χωρίς γενική αναισθησία, β) σε ασθενείς χωρίς επιπλοκές για επεμβάσεις μέσης βαρύτητας να γίνονται μεταγγίσεις με στόχο την άνοδο της Hb στα 10gr/dl , γ) για μεγάλες επεμβάσεις αυξημένου κινδύνου προτείνονται αφαιμαξομεταγγίσεις με στόχο την ελάττωση της HbS $<30\%$.

ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

- Προφύλαξη από πρωτοπαθή προσβολή εγκεφαλικού επεισοδίου

Μελέτες έχουν δείξει ότι θεραπεία με χρόνιες μεταγγίσεις μειώνουν την επίπτωση της εμφάνισης του πρώτου εγκεφαλικού επεισοδίου, σε παιδιά με υψηλή ταχύτητα αιματικής ροής στις εσωτερικές καρωτίδες και την μέση εγκεφαλική αρτηρία, που ελέγχεται με διακρανικό υπερηχογράφημα (T.C.D).

Η διατήρηση της HbS <30% αποτελεί στόχο για τα δύο πρώτα χρόνια και μετά 30-50%. Σε μελέτη που έγινε, η μείωση της εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων βρέθηκε μειωμένη κατά 90%. Υπάρχει ασάφεια ως προς την διάρκεια προφύλαξης.

- Προφύλαξη από δευτεροπαθή προσβολή εγκεφαλικού επεισοδίου

Η πιθανότητα επανάληψης του Α.Ε.Ε. είναι πολύ υψηλή (>60%), αν δεν εφαρμοστεί αγωγή πρόληψης. Χρόνια θεραπεία με μεταγγίσεις μείωσε την επανεμφάνιση Α.Ε.Ε. λιγότερο του 10%. Με την διακοπή των μεταγγίσεων παρατηρήθηκε μέσα σε 12 μήνες επανάληψη των ισχαιμικών επεισοδίων σε ποσοστό 50%.

- Επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου

Θεραπεία με χρόνιες μεταγγίσεις γίνεται σε μια προσπάθεια να μειωθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των υποτροπών σε ασθενείς ανθεκτικούς στην χορήγηση υδροξυουρίας. Δεν έχουν καμία επίδραση στη βαρύτητα των επεισοδίων κατά την διάρκεια της νοσηλείας.

- Επαναλαμβανόμενα επεισόδια σπληνικού εγκλωβισμού

Σπληνικός εγκλωβισμός συμβαίνει σε παιδιά ηλικίας 6 ετών σε ποσοστό περίπου 50%. Σε αρκετές περιπτώσεις ειδικά σε παιδιά τα οποία υποφέρουν από συχνές κρίσεις σπληνικού εγκλωβισμού γίνονται χρόνιες μεταγγίσεις για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

ΑΜΦΙΣΒΗΤΟΥΜΕΝΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Πριαπισμός (ο υποτροπιάζων πριαπισμός προκαλεί ανικανότητα. Τα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά)

Άτονα έλκη

Αντιμετώπιση επώδυνων κρίσεων

Επίδραση στην φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών

Εγκυμοσύνη

Δεν παρατηρείται καμία διαφορά στην εμφάνιση επιπλοκών, μεταξύ των ομάδων που ήταν σε πρόγραμμα μεταγγίσεων και αυτών που δεν μεταγγίζονταν.

Μετάγγιση αίματος συνιστάται μόνον σε επιλεγμένες καταστάσεις.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

Οι επιπλοκές της μετάγγισης στην δρεπανοκυτταρική νόσο είναι περισσότερες από εκείνες του γενικού πληθυσμού. Η ηλικία του αίματος (ο χρόνος από τη συλλογή) πρέπει να τηρεί αυστηρά τα standards της αιμοδοσίας. Στην αφαιμαξομετάγγιση η ηλικία του αίματος πρέπει να είναι μικρότερη από 5 ημέρες (λιγότερο από 3 ημέρες στα μικρά νήπια), για άμεση διόρθωση της ικανότητας μεταφοράς O₂, σε οξείες καταστάσεις .Ιδιαίτερο πρόβλημα στη δρεπανοκυτταρική νόσο αποτελεί η αλλοανοσοποίηση, με ποσοστό που φτάνει το 20-25% σε σχέση με άλλους χρόνιους μεταγγιζόμενους ασθενείς.

Φαίνεται ότι ευνοούν την ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων διαφορές των αντιγόνων του συστήματος Rhesus και Kell μεταξύ δωτών και δεκτών. Καθώς επίσης και η έναρξη των μεταγγίσεων σε μεγαλύτερη ηλικία, σε σχέση με τους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία. Συνιστάται να γίνεται πλήρης φαινότυπος των αντιγόνων των ερυθρών πριν την έναρξη των

μεταγγίσεων, για την πρόληψη της αλλοανοσοποίησης, καθώς επίσης και η έρευνα για ανάπτυξη αντισωμάτων 1-3 μήνες μετά από περιστασιακές μεταγγίσεις. Οι μεταγγίσεις πρέπει να γίνονται με ταυτόσημα ερυθρά ως προς τα αντιγονικά συστήματα ABO, Rhesus και Kell. Για τις μεταγγίσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται συμπυκνωμένα ερυθρά, λευκαφαιρεμένα και πρόσφατα

Τα λευκαφαιρεμένα ερυθρά ελατώνουν την συχνότητα των εμπύρετων μη αιμολυτικών αντιδράσεων και προφυλάσσουν την αλλοανοσοποίηση από το σύστημα HLA τάξεως I. Η χρήση πλυμένων ερυθρών συνιστάται για ασθενείς που εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες αλλεργικές αντιδράσεις. Η αυτόλογη μετάγγιση σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι απώτερες αιμολυτικές αντιδράσεις είναι οι πιο συχνές που συμβαίνουν στην δρεπανοκυτταρική νόσο και ανέρχονται περίπου στο 3% όλων των μεταγγίσεων που γίνονται σε αυτούς τους ασθενείς. Εμφανίζουν πτώση του Hct και αιματοουρία αρκετές μέρες μετά την μετάγγιση. Αρκετές φορές μια τέτοια αντίδραση παρουσιάζεται σαν ένα επεισόδιο επώδυνης κρίσης, που οφείλεται στην απελευθέρωση κυτοκινών.

Μετά από αιμολυτική αντίδραση μπορεί η Hb να πέσει σε πιο χαμηλά επίπεδα από αυτά, προ της μετάγγισης, λόγω αιμόλυσης και των αυτόλογων ερυθρών. Μπορούν να ανιχνευτούν αυτοαντισώματα και δικτυοερυθροπενία. Αυτά τα επεισόδια είναι επικίνδυνα για τη ζωή και απαιτείται διακοπή των μεταγγίσεων. Όταν ένας ασθενής με δρεπανοκυτταρική νόσο που έχει πρόσφατα εμφανίσει επεισόδιο επώδυνης κρίσης δεν θα πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα αιμολυτικής αντίδρασης.

ΜΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Αύξηση της γλοιότητας του αίματος (δεν θα πρέπει να αυξηθεί η γλοιότητα του αίματος που έχει σαν συνέπεια την προαγωγή της δρεπάνωσης, η οποία καθορίζεται από την γλοιότητα των ερυθρών , του πλάσματος, από τον αριθμό των λευκών και τον Hct.).

Η αιμοσιδήρωση με επιπλοκές σε ήπαρ, καρδιά και άλλα όργανα.

Η μετάδοση λοιμώξεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η μετάγγιση αποτελεί κύριο θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση και την πρόληψη των επιπλοκών του δρεπανοκυτταρικού ασθενή. Δεν στερείται όμως παρενεργειών και αντενδείξεων. Χρειάζεται λοιπόν εγρήγορση από την πλευρά των θεραπόντων ιατρών, ούτως ώστε να χρησιμοποιείται μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που έχει ευεργετικά αποτελέσματα για τον ασθενή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Principles and Problems of transfusion in Sick Cell Disease Seminars in Hematology Vol 38. 4 (October) 2001 315-323

Preoperative transfusion in sickle cell disease Eur.J Hematology 2005 75 14-21

Sickle-cell disease Lancet Oct. 9-15

Arterial blood pressure in adults with sickle cell disease Arch Intern Med 2000 891-98

Techniques for Blood Administration in Sick Cell Patients Seminars in Hematology Vol. 38 1 Suppl. 1 (January) 2001 23-29

Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease Br. J. Hematology 120 744 2003

Sickle Cell Disease : Current Clinical Management Seminars in Hematology Vol 38 4 (October) 2001 307-314

Unraveling the hemolytic subphenotype of sickle cell disease Blood 2005 106 2925-2935

Indications for Red Cell Transfusion in Sickle Cell Disease Seminars in Hematology Vol. 38 1 Suppl. 1 (January) 2001 5-13

Guideline for the clinical use of red cell transfusions Br. J. of Hematology 2001 113 24-31

Transfusion of patients with Sickle Cell Disease Cli.LabNavigator.com

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ι. ΡΟΜΠΟΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Η πλειονότητα των ασθενών με Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα (ΔΣ) παρουσιάζουν θετικό ισοζύγιο σιδήρου (υπερφόρτωση) αυτό οφείλεται:

- ο στη χρόνια αναιμία των ασθενών αυτών, η οποία διεγείρει τους μηχανισμούς απορρόφησης του σιδήρου από τους εντερικούς υποδοχείς,
- ο στις περιστασιακές ή και συστηματικές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων στις οποίες υποβάλλονται οι ασθενείς με ΔΣ, με σκοπό την πρόληψη των επώδυνων ή και αιμολυτικών κρίσεων αλλά και την πρόληψη της επανεμφάνισης των πιθανά πολύ σοβαρών επιπλοκών, όπως τα αγγειοαποφρακτικά εγκεφαλικά επεισόδια, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, ο πριαπισμός και άλλα
- ο στη συνύπαρξη άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου (HFE, Tfr 2, HAMP, SLC11A3, FTH1) και οδηγούν σε κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

Δυστυχώς όμως ο οργανισμός δεν διαθέτει μηχανισμούς αποβολής του πλεονάζοντος σιδήρου σε περιπτώσεις υπερφόρτωσής του παρά μόνο μειώνει το ποσό του σιδήρου που απορροφάται από το έντερο. Ο πλεονάζων σίδηρος εναποτίθεται στους ιστούς και προκαλεί ίνωση και ως εκ τούτου οδηγεί στην καταστροφή τους και τη λειτουργική ανεπάρκεια ζωικών οργάνων όπως της καρδιάς, του ήπατος, των ενδοκρινών αδένων.^{1,2} Η ανεπάρκεια των ανωτέρω ζωικών οργάνων συσχετίζεται με την κλινική εικόνα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΔΣ δηλαδή την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας (κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με αιμοσιδήρωση), σακχαρώδους διαβήτη, υποθυρεοειδισμό, υπογοναδισμό, διαταραχές στην ανάπτυξη, κίρρωση του ήπατος κλπ).

Επίσης η υπερφόρτωση σιδήρου στον οργανισμό των ασθενών με ΔΝ έχει συσχετιστεί με την επιδείνωση της νόσου. Έχει προταθεί ότι εμφανίζονται συχνότερες και βαρύτερες κρίσεις, καθώς και ότι επηρεάζεται η θνητότητα των ασθενών με ΔΣ. Η θνητότητα αυξάνει όταν τα επίπεδα της φερριτίνης ανέλθουν πέραν των 1500 ng/ml. Ενώ η μείωση του σιδήρου του οργανισμού των ασθενών με ΔΝ έχει συνδεθεί με μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των επώδυνων κρίσεων της νόσου.³

Οι ανωτέρω λόγοι επέβαλαν την ανάγκη απομάκρυνσης της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό του ασθενούς (αποσιδήρωση) έτσι ώστε τα επίπεδα της φερριτίνης να διατηρούνται κάτω των 1000 ng/ml. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση χηλικών ενώσεων, ουσιών που δεσμεύουν το σίδηρο και τον απομακρύνουν μέσω των ούρων ή / και των κοπράνων. Θα πρέπει πριν τη χορήγηση των φαρμάκων να έχει υπολογιστεί το φορτίο του πλεονάζοντος σιδήρου.

Ο υπολογισμός του πλεονάζοντος σιδήρου γίνεται με:

- ο υπολογισμό του σιδήρου που προσλαμβάνεται με κάθε μετάγγιση (1gr αιμοσφαιρίνης περιέχει 200 mg σιδήρου η 1ml συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων με αιματοκρίτη 100% περιέχει 1.16 mg σιδήρου
- ο μέτρηση των επιπέδων της φερριτίνης, καθότι τα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό σχετίζονται με τα ολικά αποθέματα του σιδήρου.⁴ Προσοχή χρειάζεται στην εκτίμηση των επιπέδων της φερριτίνης σε συνύπαρξη λοιμώξεων, ηπατίτιδας B η C, γιατί η φερριτίνη αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσεως και τα επίπεδα της θα είναι αυξημένα στις ως άνω καταστάσεις
- ο βιοψία ήπατος ⁵
- ο SQUID (Superconducting Quantum Interference Device biospectrometry) ⁶
- ο μαγνητική τομογραφία ⁷ και άλλα

Σκοπός της αποσιδήρωσης είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης, αλλά και η πρόληψη της υπερφόρτωσης των ασθενών με ΔΝ με σίδηρο.

Η αποσιδήρωση επιτυγχάνεται με αφαιμάξεις ή με τη χορήγηση χηλικών ενώσεων που δεσμεύουν εκλεκτικά το σίδηρο. Για τις αφαιμάξεις απαιτείται η σωστή συνεργασία του ασθενούς με το θεράποντα ιατρό του και η ύπαρξη φλεβών για την αποτελεσματική θεραπευτική πράξη.

Οι χηλικές ενώσεις που έχουμε στη διαθεσή μας σήμερα για τη θεραπεία της αιμοσιδήρωσης είναι η Δεσφεριοξαμίνη ⁸ (Desferal-Novartis), η Δεφεριπρόνη (DFP)^{9,10,11,12,13}, (Kelfer-Vianex, Feriprox-Demo) και το Δεφερασιρόξ (Exjade-Novartis).^{13,14,15}

Στην δεκαετία του 1960 αρχίζει η θεραπευτική χορήγηση μεταγγίσεων αίματος και συνεπώς η υπερφόρτωση με σίδηρο ασθενών, κυρίως με Μεσογειακή Αναιμία. Τότε αρχίζει να δημιουργείται η ανάγκη για παράγοντες που εκλεκτικά να δεσμεύουν το σίδηρο (χηλικών ενώσεων).

Προσπάθειες για την ανακάλυψη χηλικών ενώσεων που να χαρακτηρίζονται από καλή αποτελεσματικότητα, καλή ανοχή από τους ασθενείς και αποδεκτές παρενέργειες άρχισαν να γίνονται από τη δεκαετία του 1950.

Το 1960 ανακαλύφθηκε η Δεσφεριοξαμίνη (Desferixamine, DFO) από τους Stephton και Smith και παράγεται από τον *Streptomyces Pilosus*. Ήταν η πρώτη χηλική ένωση που δεσμεύει εκλεκτικά τον τρισθενή σίδηρο και σχηματίζει σταθερό σύμπλοκο τη φεριοξαμίνη (Ferioxamine). Η φεριοξαμίνη αποβάλλεται από τα ούρα και από τα κόπρανα, ενώ απεκκρίνεται με τη χολή στο έντερο, σε ποσοστό 50-100%.

In vitro, 1 gr, DFO δεσμεύει έως και 85 mg σιδήρου. Η αποτελεσματικότητα της DFO εξαρτάται από το ποσόν του πλεονάζοντος σιδήρου, τον τρόπο χορήγησης της, τη δοσολογία που χορηγείται και την επάρκεια σε βιταμίνη C του οργανισμού. Επειδή η DFO έχει μικρό χρόνο παραμονής στον οργανισμό και δεν είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται από το στόμα, η χορήγησή της θα πρέπει να γίνεται υποδόρια σε βραδεία στάγδην έγχυση, διάρκειας 8-12 ωρών, 5-7 ημέρες την εβδομάδα, ανάλογα με το ισοζύγιο του σιδήρου (ποσό προσλαμβανομένου με τις μεταγγίσεις σιδήρου και του σιδήρου που απεκκρίνεται).

Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται δύσκολα αλλά η μέση ημερήσια δόση είναι 40 mg/Kg βάρους σώματος (20-60 mg/Kg βάρους σώματος). Σε ασθενείς με βαριά αιμοσιδήρωση και

μυοκαρδιοπάθεια ενδείκνυται η ενδοφλέβια χορήγηση μέχρι και 200 mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως. Επίσης ο συνδυασμός υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης εφαρμόζεται με καλά αποτελέσματα.

Η DFO είναι πολύ αποτελεσματικό φάρμακο, με αποδεκτές αντιδράσεις και επιπλοκές, το οποίο σε συνδυασμό με τις συστηματικές μεταγίσεις ερυθροκυττάρων οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία. Βασικό μειονέκτημα της DFO είναι ο τρόπος χορήγησης που προϋποθέτει την καθημερινή δια βίου παρεντερική (υποδόρια/ ενδοφλέβια) βραδεία έγχυσή της. Ο τρόπος αυτός της χορήγησης οδηγούσε αρκετούς ασθενείς στη μη συμμόρφωση τους στη θεραπεία. Τέλος μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό κόστος του φαρμάκου. Από την δεκαετία του 1980 πολλοί ερευνητές αναζητούσαν χηλικές ενώσεις που να μην παρουσιάζουν τα μειονεκτήματα του τρόπου χορήγησης και της τιμής της DFO, δηλαδή αναζητούσαν οικονομικότερες ουσίες που να χορηγούνται από το στόμα. Οι υποψήφιες ενώσεις θα έπρεπε να είναι αποτελεσματικές, καλά ανεκτές από τους ασθενείς, με αποδεκτές αντιδράσεις και επιπλοκές.

Το 1987 ο Kontogeorges και συν ανακοίνωσαν τη χορηγούμενη από το στόμα χηλική ένωση 1-alkyl-3-hydroxy-2-methylpyrid-4-one (L1, Δεφεριπρόνη) που παρουσίαζε θετικά αποτελέσματα στην απέκκριση του σιδήρου από τα ούρα. Χρειάστηκαν 22 χρόνια, μελετών, αμφισβητήσεων, ανησυχιών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες και άλλων εμποδίων, ώστε να εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση η Δεφεριπρόνη. Έτσι το χάπι, δηλαδή το "όνειρο" κάθε ασθενούς που υποβάλλεται σε αποσιδήρωση έγινε πραγματικότητα.

Η Δεφεριπρόνη (DFP) είναι ένας πολύ εκλεκτικός ως προς τον σίδηρο χηλικός παράγων, απορροφάται γρήγορα από το στομάχι και εμφανίζεται στο αίμα σε λίγα λεπτά. Η μέγιστη συγκέντρωση της παρατηρείται μέσα σε 12 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη της. Η ποσότητα του σιδήρου που απεκκρίνεται εξαρτάται από:

- ο τη δόση του χορηγούμενου φαρμάκου
- ο τη συχνότητα χορήγησης και
- ο από το φορτίο του σιδήρου.

Γενικά όσο αυξάνουν οι ως άνω παράγοντες τόσοσ περισσότερος σίδηρος απεκκρίνεται. Η Δεφεριπρόνη φαίνεται ότι υπερέχει της Δεσφεριοξαμίνης στην απομάκρυνση του σιδήρου από το μυοκάρδιο και έτσι να μειώνει τις καρδιακές επιπλοκές στους ασθενείς με αιμοσιδήρωση και να αυξάνει ακόμη περισσότερο την επιβίωση τους (καρδιοπροστατευτικό). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως είναι οι μυοσκελετικοί πόνοι και αρθραλγίες (35%), γαστρεντερικές διαταραχές (20%), ανεπάρκεια του Zn (1%). Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ουδετεροπενία και η ακκοκιοκυτταραιμία (1% και 0,5% αντίστοιχα) λόγω της πιθανής ανάπτυξης βαριών λοιμώξεων. Οι παρενέργειες αυτές είναι αναστρέψιμες εφόσον αντιμετωπιστεί η λοίμωξη με τη χορήγηση των καταλλήλων αντιβιοτικών και αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων (G-CSF). Η ημερήσια δόση είναι 75 -100 mg/Kg βάρους σώματος και χορηγείται διαιρεμένη σε 3 δόσεις, ανά 8 ώρες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αρκετές είναι οι περιπτώσεις εκείνες που σημειώνεται αποτυχία στην ανάπτυξη αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου. Στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατή η συνδυαστική

θεραπευτική χορήγηση DFO και Δεφεριπρόνης και μάλιστα με αποτελεσματική απομάκρυνση του σιδήρου από το μυοκάρδιο και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.¹²

Από τις αρχές του 2007 ένας νέος χηλικός παράγων ήρθε να προστεθεί στην φάρετρα της αποσιδήρωσης, το Δεφερασιρόξ.^{13,14,15} Το Δεφερασιρόξ είναι ένας από του στόματος προσλαμβανόμενος χηλικός παράγων. Δύο μόρια του δεσμεύουν το σίδηρο και τον απομακρύνουν από τον οργανισμό μέσω των κοπράνων. Η ημερήσια δόση του φαρμάκου έχει καθοριστεί στα 20mg/Kg βάρους σώματος. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του Δεφερασιρόξ είναι η χορήγηση του μία φορά την ημέρα.

Δεν συνιστώνται δόσεις μεγαλύτερες των 30mg/Kg βάρους σώματος λόγω περιορισμένης εμπειρίας. Η μελέτη της ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου έδειξε ότι το Δεφερασιρόξ είναι ένα φάρμακο με καλή ανοχή από τον ασθενή, αποτελεσματικό και με αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Δεφερασιρόξ είναι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια) 26%, δερματικό εξάνθημα 7%, αύξηση της κρεατινίνης (κατά 33%) 36% και άλλες σπανιότερες. Σε μελέτες σε ποντίκια και άλλα ζώα έδειξαν ότι οι υψηλές δόσεις του φαρμάκου συνδέονται με καταστροφή των νεφρικών σωληναρίων και ιδιαίτερα σε εκείνα που δεν είχαν υπερφόρτωση με σίδηρο. Επομένως αντένδειξη χορήγησης του δεφερασιρόξ αποτελεί η νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60ml/min), η οποία δυστυχώς είναι επηρεασμένη σε αρκετούς ασθενείς με ΔΝ. Οι πρόσφατες μελέτες όσον αφορά την αποτελεσματικότητά της στο μυοκάρδιο, δείχνουν ότι αυξάνει σημαντικά τις τιμές T2* κατά 4,7 ms και 6,4 ms τον πρώτο και δεύτερο χρόνο της χορήγησής της αντίστοιχα.¹⁷

Το Δεφερασιρόξ όταν συνδυάζεται με σωστή κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών, λαμβάνεται άπαξ ημερησίως, από του στόματος, εμφανίζει αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες και παρουσιάζει αποτελεσματικότητα παρόμοια της DFO. Βάσει αυτών των χαρακτηριστικών αποτελεί για τους μεταγγιζόμενους ασθενείς με ΔΝ ένα ακόμη παράγοντα πρόληψης και θεραπείας της υπερφόρτωσης τους με σίδηρο.¹⁷

Η αναζήτηση νέων χηλικών ενώσεων συνεχίζεται έτσι ώστε να επιτευχθεί η ανάπτυξη του πλέον αποτελεσματικού φαρμάκου, που να δεσμεύει εκλεκτικά μόνο το σίδηρο. Η νέα χηλική ένωση θα πρέπει να παρουσιάζει καλή ανεκτικότητα από τον ασθενή, με αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες και να λαμβάνεται από το στόμα με τη μέγιστη δυνατή απορρόφηση στο γαστρεντερικό σωλήνα. Τέλος το κόστος του νέου φαρμάκου θα πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να καθιστά δυνατή τη χορήγησή του ακόμη και στις υπό ανάπτυξη χώρες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fink H. Tranfusion hemochromatosis in Cooley's anemia. Ann N Y Acad Sci. 1964, 7:119:680-5.
2. O'Brien. RT Iron overload: clinical and pathologic aspects in pediatrics. Semin Hematol. 1977, 14:115-25

3. Rombos Y, Tzanetea R, Kalotychou V, Konstantopoulos K, Simitzis S, Aessopos A, et al. Amelioration of painful crises in sickle cell disease by venesections. *Blood Cells Mol Dis.* 2002, 28:283-7
4. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop C. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J.* 1972, 28:206-8
5. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, Nielsen P, Harmatz P, Vichinsky E. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2007, 49:329-32.
6. Fischer R, Piga A, Harmatz P, Nielsen P. Monitoring long-term efficacy of iron chelation treatment with biomagnetic liver susceptometry. *Ann N Y Acad Sci.* 2005, 1054:350-7.
7. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol.* 2007, 14:183-90.
8. Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatr.* 2007, 219:158-65.
9. Kontogeorges G, Albouti MA, Sheppard L, Hoffbrand AV. 1,2 Dimethyl-3-Mydroxypyrid-4-one, an orally active chelator, for treatment of iron overload. *Lancet I* 1987, 1924
10. Rombos Y, Tzanetea R, Konstantopoulos K, Simitzis S, Zervas C, Kyriaki et al. Chelation therapy in patients with thalassemia using the orally active iron chelator deferiprone (L1). *Haematologica.* 2000, 85:115-7.
11. Meo A, Ruggeri A, La Rosa MA, Zanghi L, Kordes U, Fischer R. Long-term treatment with deferiprone in a L1 veteran. *Eur J Haematol.* 2005, 74:523-5.
12. Kattamis A Combined therapy with deferoxamine and deferiprone. *Ann N Y Acad Sci.* 2005, 1054:175-82.
13. Roberts Dj, Brunskill S, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde C. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 18:CD004839.
14. Porter JB. Deferasirox: An effective once-daily orally active iron chelator. *Drugs Today.* 2006, 42:623-37.
15. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P. Deferasirox in Sickle Cell Investigators. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007, 136:501-8.
16. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M
Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther.* 2007, 29:909-17.

17. Eleftheriou P, Tanner M, Pennell D, et al. response of myocardial T2* to oral deferasirox monotherapy for 1 year in 29 patients with transfusion-dependent anemias: A subgroup analysis. 11th EHA Congress, Amsterdam 2006, abs. 99
18. Kontoghiorghes GJ. Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities. *Expert Opin Drug Saf.* 2007, 6:235-9.

Εγκεφαλικά έμφρακτα στη δρεπανοκυτταρική νόσο

ΚΩΣΤΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής-Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών-Λαϊκό
Νοσοκομείο Αθηνών

Αν κανείς μελετήσει την κλινική έκφραση όλων πρακτικώς των λεγομένων δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων (δηλ. της ομόζυγης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, της μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας και κάποιων άλλων, σπανιότερων για την Ελλάδα συνδυασμών όπως είναι η μεικτή νόσος S/C κλπ), θα διαπιστώσει ότι ουσιαστικά οι εκδηλώσεις των κατά το ένα μέρος οφείλονται στην ίδια την αιμοσφαιρινοπάθεια (αιμόλυση-ίκτηρος-αναιμία) και κατά το άλλο μέρος σε μια (ουσιαστικά «επιγενή») «αγγειοπάθεια» ή καλύτερα «αρτηριοπάθεια». Η ειδική παθολογία των ερυθροκυττάρων σε συνδυασμό (και υπό προϋποθέσεις) με ένα σύνολο διαταραχών (αριθμητικών-λειτουργικών) των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος, έχει ως τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη μίας αγγειο-αποφρακτικής (θρομβωτικής-εμβολικής) παθολογίας με ποικίλη έκφραση από διάφορα όργανα και συστήματα του σώματος του ασθενούς ανάλογα με την ειδική εντόπιση.

Οι εκδηλώσεις αυτές, είναι από χρόνια γνωστές ως μία από τις κύριες μορφές των δρεπανοκυτταρικών κρίσεων. Τελευταία, άρχισε να αναγνωρίζεται η παθολογία-νοσολογία της συμμετοχής στην ΔΝ και η συμ-προσβολή ωρισμένων ειδικών αρτηριακών δικτύων όπως των στεφανιαίων αρτηριών, των αρτηριών του οφθαλμού και των κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας. Το αγγεία (αρτηρίες) του εγκεφάλου αποτελούν μία τρίτη (πολύ «στρατηγική») εντόπιση αγγειακών εκδηλώσεων της νόσου. Τα εγκεφαλικά έμφρακτα επί πασχόντων ήσαν γνωστά από καιρό (Serjeant and Serjeant 2001). Είναι ενδιαφέρον ότι είχαν ήδη περιγραφεί πολύ πριν αναγνωρισθεί η ειδική μοριακή βλάβη της νόσου. Η νοσηρότητα, θνησιμότητα και αναπηρία που επιφέρουν είναι σημαντικά και γι' αυτό δικαιολογείται το έντονο ενδιαφέρον των ειδικών γι' αυτά σήμερα. Τα εγκεφαλικά έμφρακτα είναι δυνατόν να έχουν ή και να μην έχουν κάποια κλινική έκφραση. Τα λεγόμενα «σιωπηλά» έμφρακτα, δηλαδή έμφρακτα χωρίς σαφή κλινική έκφραση, άρχισαν να μελετώνται από τότε που η απεικονιστική μελέτη της κυκλοφορίας του εγκεφάλου έγινε προσιτή και διαθέσιμη σε ευρεία κλίμακα. Τούτο έγινε μόλις διαδόθηκαν τεχνολογίες ακίνδυνες και ανώδυνες όπως η αξονική (CAT) και μαγνητική (MRI) τομογραφία, οι υπέρηχοι και η ψηφιακή αρτηριογραφία. Οι μέθοδοι αυτές υποκατέστησαν σχεδόν πλήρως την καρβοϊδική αρτηριογραφία που γινόταν παλαιότερα και που, εκτός των άλλων, δεν στερείται και κινδύνων. Με την διάδοση αυτών των μεθόδων μελέτης, έγινε σαφές ότι συχνά οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνά εικόνες εγκεφαλικών εμφράκτων ακόμη και όταν είναι αντίστοιχα ασυμπτωματικοί κλινικά. Κυρίως όμως το πεδίο της έρευνας άνοιξε εδώ με την εφαρμογή της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET Scan/CT). Η τελευταία αυτή μέθοδος επειδή είναι μελέτη όχι μόνον της νευρικής δομής αλλά και της νευρωνικής λειτουργίας, επέτρεψε την ανάδειξη νευρωνικών μεταβολών επί πασχόντων ακόμη και όταν η κλινική νευρολογική εξέταση

δεν αναδεικνύει κάποιο σαφές έλλειμμα. Τα ποσοστά προσβολής ποικίλουν στις διάφορες μελέτες, φαίνεται όμως ότι μία απεικονιστικά αναδείξιμη ανατομική βλάβη μπορεί να είναι αρκετά συχνότερη από την κλινικά έκδηλη νευρολογική διαταραχή. Η σημασία των ευρημάτων από πλευράς λήψεως κλινικών αποφάσεων και θεραπευτικού χειρισμού των αρρώστων είναι υπό συζήτηση ακόμη. Προς το παρόν τονίζεται από τους ειδικούς η ανάγκη συγκεντρώσεως περισσότερων στοιχείων από μεγαλύτερες σειρές ασθενών και μάλιστα όχι μόνον από ανηλίκους όπως είναι τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα σήμερα αλλά και από πάσχοντες σε προχωρημένες ηλικίες. Επίσης, συγκριτικά δεδομένα από ασθενείς μελετημένους με περισσότερα από ένα από τα σημερινά απεικονιστικά μέσα (CAT, MRI, PET Scan/CT) θα βοηθήσουν στην ανάδειξη της ευαισθησίας-ειδικότητας και αξιοπιστίας των μέσων εκλογής για μελέτη του συμπτωματικού ή ασυμπτωματικού δρεπανοκυτταρικού ασθενούς.

Η πληρέστερη μελέτη των ασθενών της κατηγορίας αυτής με τα νεώτερα μέσα και σε ευρεία κλίμακα θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της βιολογικής πορείας των δρεπανοκυτταρικών αρρώστων. Στο σημείο αυτό, τονίζεται ότι το υψηλό κόστος των νέων τεχνολογιών περιορίζει την ευρεία εφαρμογή των σχετικών ελέγχων. Ακόμη να μην ξεχνάμε ότι το επίπεδο υπηρεσιών υγείας των χωρών στις οποίες η νόσος επιπολάζει σήμερα και το γεγονός ότι πλήττουν και αφορούν στις αναπτυγμένες χώρες κυρίως εθνοφυλετικές τάξεις που ανήκουν σε χαμηλά οικονομικά στρώματα, αποτελεί φυσικό εμπόδιο διαδόσεως των ειδικών ελέγχων ώστε να αθροισθούν μαζικά στοιχεία από ευρείες μελέτες. Από το άλλο μέρος όμως, η θεαματική σήμερα παράταση της επιβίωσης, δημιουργεί μια εντελώς νέα κατηγορία δρεπανοκυτταρικών ασθενών στην οποία έχουμε την ευκαιρία να δούμε να απαρτίζουν μια «συνισταμένη» των φαινομένων της ΔΝ αφ' ενός και της αναπόφευκτης «φθοράς» κάθε μεγάλου οργανισμού αφ' ετέρου. Είναι δηλαδή αδύνατον κατά την αξιολόγηση ενός τέτοιου ασθενούς (δηλ. δρεπανοκυτταρικού μεγάλης ηλικίας) να μην ληφθεί υπόψιν ότι τα αγγεία του πέρα από το παθολογικό περιεχόμενο (αίμα με δρεπανοκύτταρα) έχουν ενδεχομένως και τα ίδια ένα «μη φυσιολογικό» πλέον τοίχωμα και ένα ανάλογα «κακό» λόγω ηλικίας ενδοθήλιο. Υπάρχουν βέβαια και άλλα στοιχεία που δείχνουν ότι στο αγγείο της ΔΝ πάσχει τόσο το ενδοθήλιο όσο και η ελαστικότητα του τοιχώματός του με αυτονόητες συνέπειες στην όλη καρδιαγγειακή λειτουργία (Aessopos et al 2007).

Η τυχόν συνυπάρχουσα αιμοπεταλιακή συμμετοχή στην αιμο-παθογένεια (αυξημένος αριθμός λόγω υποσπληνισμού, διαταραγμένη λειτουργικότητα κλπ) επίσης δεν μπορεί να υποβαθμισθεί. Τέλος, πέρα από τις λοιπές συνήθεις αιτίες αγγειακής προσβολής (αθηροσκληρυντικής-εκφυλιστικής βάσεως), πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο των ειδικών αγγειακών προσβολών τύπου ελαστικού ψευδοξανθώματος που όπως στην μεσογειακή αναιμία απαντώνται και στη ΔΝ (Aessopos et al 1994).

Ας μην παραγνωρίζεται ότι το ελαστικό ψευδοξανθώμα αποτελεί σήμερα αναγνωρισμένο αίτιο νευρολογικών (αιμορραγικού τύπου) εκδηλώσεων όπως και καρδιακών επιπλοκών και επί των συνδρόμων μεσογειακής αναιμίας. (Aessopos et al 1997).

Η υποχρέωση να παρέχουμε στους πάσχοντες την βέλτιστη κάθε φορά φροντίδα, επιβάλλει να γνωρίσουμε καλύτερα αυτές τις εικόνες, ανάμεσα στις οποίες κύρια θέση κατέχει η διαταραχή της εγκεφαλικής αγγειακής κυκλοφορίας της ΔΝ. Οι τυχόν προεκτάσεις μιάς τέτοιας διαταραχής σε λειτουργίες δεξιοτήτων, συμπεριφοράς, ψυχικής σφαίρας, νοημοσύνης, γνώσιων κλπ δεν μπορεί να αγνοηθεί. Σήμερα, είναι ακόμη πολύ ενωρίς για τυχόν συμπεράσματα και αποφάσεις. Όμως, φαίνεται να συμφωνούν οι περισσότεροι για την ανάγκη στενής περιοδικής μελέτης της συνασθηματικής-ψυχικής κατάστασης των αρρώστων αυτών κατά πρώτο λόγο για την στήριξη τους σε τυχόν φοβίες και άγχη από εξειδικευμένο προσωπικό με σκοπό την άριστη δυνατή προσαρμογή τους (Konotey-Ahulu 1991). Η κοινή εμπειρία δείχνει ότι η σχολική επίδοσή τους είναι άριστη όπως και οι επαγγελματικές τους δεξιότητες και μάλιστα όχι μόνον στην ευρώπη αλλά ακόμη και σε δύσκολες γενικές συνθήκες περιβάλλοντος και παροχής υπηρεσιών υγείας όπως οι αφρικανικές χώρες.

Αναφορικά με τις μορφές της νόσου που κατ' εξοχήν προσβάλλονται από τέτοιες επιπλοκές, πρέπει να τονισθεί ότι αδιαφιλονίκητα δεδομένα υπάρχουν μόνον για την τυπική ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (S/S). Ισως τα ίδια να ισχύουν και για την S/β⁰ διπλή ετερόζυγη κατάσταση. Για τις υπόλοιπες μορφές, απαιτείται τεκμηρίωση (Weatherall and Clegg 2001).

Τα δεδομένα επίσης που αθροίζονται από τις διάφορες μελέτες, δείχνουν να επιβεβαιώνουν την παλαιά κλινική εντύπωση κατά την οποία ακόμη και ο απλός ετεροζυγώτης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αποτελεί ουσιαστικά έναν «υποκλινικό άρρωστο». Και όπως κλασσικά είναι γνωστό ότι κάτω από ειδικές πιεστικές συνθήκες υποξίας (υψόμετρο/υποβρύχιο/νάρκωση/πνευμονία) μπορεί και αυτός να εκδηλώνει δρεπάνωση, ανάλογα εμφανίζει και τις λοιπές παθολογικές εκφράσεις της νόσου, με κορυφαία εκδήλωση τα σχετικά με την εν γένει αγγειοπάθεια. Τούτο προκειμένου περί «ευγενών» αρτηριών (στεφανιαίες, οφθαλμικές, εγκεφαλικές) είναι πολύ ζωτικό και σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αγνοηθεί. Η συζήτηση που ανοίγεται για την βιολογία του θέματος αυτού είναι πολύ μεγάλη και δεν μπορεί να εξαντληθεί στα πλαίσια αυτής της εισήγησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C, Hatziliami A, Karagiorga M. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):427-432.

Aessopos A, Voskaridou E, Kavouklis E, Vassilopoulos G, Rombos Y, Gavriel L, Loukopoulos D. Angioid streaks in sickle-thalassemia. *Am J Ophthalmol*. 1994 15;117(5):589-592.

Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Rombos I, Loukopoulos D. Pseudoxanthoma elasticum lesions and cardiac complications as contributing factors for strokes in beta-thalassemia patients. *Stroke*. 1997;28(12):2421-2424.

Konotey-Ahulu FID. The Sickle Cell Disease patient. Macmillan, London 1991

Serjeant GR and Serjeant BE. Sickle Cell Disease. Oxford University Press. Oxford 2001

Weatherall DJ and Clegg JB The Thalassaemia Syndromes. Blackwell Science, Oxford, 2001

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ.

Σ.Β.Λαχανης-Ακτινολογος

Συχνες νευρολογικές επιπλοκές της ΔΝ είναι τα εγκεφαλικά επεισόδια, η ατροφία και οι νευρογνώσιακες διαταραχές. Η αγγειοπαθία των εγκεφαλικών αγγείων προδιαθέτει σε εμφρακτα ,που μπορεί να είναι σιωπηλά ή να εκδηλωθούν σαν εγκεφαλικο επεισοδιο. Η μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα (Cooperative study for Sickle Cell disease) έχει δείξει ποσοστό 22% εμφρακτων και ατροφίας στην ηλικία των 8 ετών (1).Η συχνότητα ισχαιμίας και εμφρακτων σε ασθενείς χωρίς εγκεφαλικο επεισοδιο (σιωπηλή ομάδα) ήταν 13%.Πλεον πρόσφατες μελετες με βελτιωμένες τεχνικές Μαγνητικής Τομογραφίας και Αγγειογραφίας δείχνουν μεγαλύτερα ποσοστά 44% εμφρακτων και ατροφίας και 55% αγγειοπαθείας στην ηλικία των 10 ετών, ποσοστό 35% σιωπηλών ισχαιμικών βλαβών ενώ μόνο ένα ποσοστό 32% έχουν φυσιολογικά ευρηματα (2).

Τα εγκεφαλικά επεισόδια (κλινικά εμφρακτα) μπορεί να συμβούν κατά την διάρκεια επώδυνων κρίσεων της νόσου αλλά είναι συνηθέστερα ως μεμονωμένα επεισόδια. Τα συμπτώματα ποικίλουν αναλογα με την εντοπισή των εμφρακτων και συνηθως περιλαμβάνουν ημιπαρεση, μονοπαρεση, δυσarthria και σπασμούς. Σπανία εκδηλώνονται ως κωμα(3).

Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια είναι συνηθέστερα στα παιδιά (το 90% πριν την ηλικία των 20 ετών) ενώ τα αιμορραγικά είναι συχνότερα στους ενήλικες(το 52% πάνω από την ηλικία των 20 ετών)(1).Τα κλινικά εμφρακτα συνηθως εντοπίζονται στον φλοιό και στα βασικά γαγγλία. Τα εμφρακτα είναι συνηθως αποτέλεσμα στενώσης ή αποφραξης μεγάλων αρτηριών της βάσεως του Willis ή αποτέλεσμα εμβολής σε περιφερικότερους κλάδους της μεσης κυρίως και λιγότερο της προσθίας εγκεφαλικής ενώ είναι εξαιρετικά σπανία σε κατανομή του σπονδυλοβασικού συστήματος. Εξαιρετικά σπανία μπορεί να υπάρχει εμβολή από λιπός ή μυέλο των οστών κατά την διάρκεια επώδυνων κρίσεων της νόσου(4).

Τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια είναι συνηθέστερα σε ενήλικες. Εκδηλώνονται ως ενδοεγκεφαλική ή υπαραχνοειδής αιμορραγία. Οφείλονται σε ρήξη διαπυρρινόντων αρτηριών όταν υπάρχει συνδρομο Μογα-Μογα, από ρήξη μικροανευρυσμάτων διαπυρρινόντων αρτηριών ή από ρήξη αγγείων με νεκρωμένο τοίχωμα. Η υπαραχνοειδής αιμορραγία ως αποτέλεσμα ρήξης σακκοειδών ανευρυσμάτων του κυκλού του Willis συνιστά μικρό ποσοστό περί το 2% των αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Τα ανευρυσματα είναι συνηθως στο σπονδυλοβασικο συστημα και συχνά είναι πολλαπλά (5). Θρομβώση των φλεβών κολπών της σκληράς μηνίγγος και αιμορραγικά φλεβικά εμφρακτα σε ασθενείς με ΔΝ έχουν αναφερθεί αλλά είναι σπανία.

Σιωπηλά εμφρακτα και μικροισχαιμικές βλάβες ανευρίσκονται αρκετά συχνά σε παιδιά με ΔΝ κυρίως με νευροαπεικονιστικές τεχνικές. Τα σιωπηλά εμφρακτα συνιστούν την πλειοψηφία στην παιδική ηλικία. Τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν ελλείμματα στις νευρογνώσιακες λειτουργίες. Η διαγνώση τους γίνεται από την απουσία ιστορικού εγκεφαλικού επεισοδίου, από την παρουσία βλαβών>3mm στις T2-w εικόνες και από ευρήματα στις νευρογνώσιακες λειτουργίες. Τα σιωπηλά εμφρακτα κατά κανόνα είναι μικρότερα από τα κλινικά εμφρακτα , εντοπίζονται στις μεθοριακές ζώνες αιμάτωσης σε αντίθεση με τα κλινικά που εντοπίζονται στον φλοιό και τα βασικά γαγγλία(1).

Η αγγειοπαθία της ΔΝ χαρακτηρίζεται: (α) από ένα αρχικό στάδιο ηπίας ελίκωσης των αρτηριών της βάσεως του εγκεφάλου που συνιστά αντίδραση στις υψηλές ταχύτητες ροής και η οποία είναι αναστρεψίμη εάν διορθωθεί η αναιμία, (β) από προοδευτική ανάπτυξη στενώσεων και αποφραξεων στην υπερκλινοειδή μοίρα των εσω καρωτιδών και στα αρχικά τμήματα των μεσών και προσθίων εγκεφαλικών αρτηριών με ανάπτυξη pattern Μογα-Μογα, (γ) από αποφραξεις περιφερικότερων ημισφαιρικών κλάδων από θρομβώση ή εμβολή και (δ) ανάπτυξη σακκοειδών ανευρυσμάτων κυρίως στα αγγεία της σπονδυλοβασικής κυκλοφορίας. Το pattern Μογα-Μογα είναι αγγειογραφικός περιγραφικός όρος που περιγράφει την ανάπτυξη τηλαγγειεκτατικών παραπλευρών κλάδων μέσω των φακοραβδωτών και θαλαμοδιαπυρρινόντων αρτηριών λόγω της προοδευτικής στενώσης/αποφραξης των μεγάλων αγγείων του κυκλού του Willis(Μογα-Μογα=a puff of smoke στα ιαπωνικά). Δεν είναι ειδικό μορφολογικό εύρημα της ΔΝ και απαντάται και σε άλλες καταστάσεις. Η παρουσία του ευρήματος αυτού έχει σημασία διότι όταν υπάρχει αυξάνεται η συχνότητα εγκεφαλικών επεισοδίων. Ανάπτυξη παραπλευρής κυκλοφορίας υπάρχει ακόμη μεταξύ εξω-εσω καρωτιδών ,μέσω του κυκλού του Willis ,και μέσω λεπτομηνιγγικών αγγείων. Μετά από θεραπεία με μεταγγίσεις το αρχικό στάδιο της ελίκωσης

κατά κανονα υποχωρεί ενώ η εξέλιξη των στενώσεων ποικίλει. Μπορεί να παραμείνουν σταθερές ,να υποχωρήσουν ή να εξελιχθούν(6).

Οι απεικονιστικές νευροακτινολογικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται μπορεί να διαχωρισθούν σε 3 ομάδες: (α) τεχνικές απεικόνισης του εγκεφαλικού παρεγχύματος ,(β) τεχνικές απεικόνισης των αγγείων και (γ) τεχνικές μελέτης της αιμάτωσης (7).

Σε ασθενείς με ΔΝ που εμφανίζουν οξεία νευρολογική σημειολογία , μετά την αρχική κλινική εκτίμηση το CT είναι η αρχική απεικονιστική εξέταση. Ανιχνεύει με μεγάλη ευαισθησία ενδοεγκεφαλικά και υπαραχνοειδή αιμορραγία , αναδεικνύει εμφρακτα μετά από μερικές ώρες και μπορεί να αναδείξει μερικές άλλες παθολογικές καταστάσεις. Οι σύγχρονοι πολυτομικοί τομογράφοι έχουν ακόμη την δυνατότητα αγγειογραφίας και απεικόνισης αιματώσεως τεχνικές ιδιαίτερα πολύτιμες σε οξεία εγκεφαλικά επεισόδια.Η χρήση μη ιονικών ιωδιούχων σκιαγραφικών φαίνεται να είναι ασφαλής εάν οι ασθενείς είναι καλά ενυδατωμένοι και το ποσοστό αιμοσφαιρίνης S μικρότερο του 30%. Το gold standard της απεικόνισης ασθενών με οξεία νευρολογική σημειολογία είναι το MRI όταν γίνεται με σύγχρονο πρωτοκόλλο για εγκεφαλικά επεισόδια. Οι τεχνικές διαχύσης ανιχνεύουν εμφρακτα 1 ώρα μετά την εγκατάσταση νευρολογικής σημειολογίας. Ο συνδυασμός τεχνικών διαχύσης και αιμάτωσης μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή ασθενών για θρομβολυση(αν και δεν υπάρχουν αναφορές για θρομβολυση σε παιδιά με ΔΝ). Σε ασθενείς με ΤΙΑ υπάρχουν ευρηματα στις τεχνικές διαχύσης και αιμάτωσης ενώ το CT κατά κανονα είναι αρνητικό. Η διαγνώση ενδοεγκεφαλικής και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας είναι εφικτή αν χρησιμοποιηθούν ειδικές ακολουθίες(T2*και FLAIR).Δεδομένου ότι η Διαφορική διαγνώση είναι ευρύτερη και περιλαμβάνει ακόμη σπασμούς με παραλυσή του Todd, θρομβώση των φλεβών κολπών, λευκοεγκεφαλοπάθειες ,μηνιγγίτιδα,λοιμώξεις. ,μεταβολικά αίτια, το MRI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με το CT. Το MRI μπορεί να διακρίνει καλύτερα προσφάτα από χρόνια ισχαιμικά εμφρακτα κάτι που είναι συχνό σε ασθενείς με ΔΝ.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν οξύ αιμορραγικό επεισόδιο θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με το CT και το MRI CTA ή MRA για ανίχνευση ανευρυσματος. Εάν οι τεχνικές αυτές είναι αρνητικές θα πρέπει να προχωρήσουμε σε ΙΑ-DSA τόσο για την διαγνώση όσο και για πιθανή ενδοαγγειακή θεραπεία εάν είναι εφικτή.

Σε ασθενείς με ΔΝ και χρόνια ανεξηγήτη νευρολογική σημειολογία (ΤΙΑ, σπασμοί, κεφαλαλγίες) η απεικόνιση αιμάτωσης με το MRI μπορεί να αναδείξει ευρηματα ενώ οι υπολοιπές απεικονιστικές τεχνικές μπορεί να είναι αρνητικές (8).Είναι πιθανό τα ευρηματα της τεχνικής αυτής να επηρεάσουν την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών .

Σε παιδιά που εμφανίζουν διαταραχές των νευρογνωσιακών λειτουργιών χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, το MRI είναι η πιο ευαίσθητη τεχνική στην αναδείξη σιωπηλών εμφρακτών και μικροισχαιμικών βλαβών. Οι βλάβες αυτές είναι κατά κανονα μικρού μεγέθους και εντοπίζονται στην κεντρική λευκή ουσία συχνά στις μεθοριακές ζώνες αιμάτωσης και δύσκολα ανιχνεύονται με το CT. Τα παιδιά που έχουν ευρηματα στο MRI έχουν μεγαλύτερου βαθμού νευρογνωσιακές διαταραχές σε σχέση με τα παιδιά χωρίς ευρηματα (9).Ακόμη και παιδιά με φυσιολογικό MRI έχουν ήπιες νευρογνωσιακές διαταραχές σε σχέση με φυσιολογικά παιδιά (10,12).Στα παιδιά αυτά με φυσιολογικό MRI τεχνικές ποσοτικοποίησης του T1 στα βασικά γάγγλια δείχνουν ελαττωμένες τιμές ,ευρημα που μπορεί να οφείλεται σε βλάβες της φαιας ουσίας από χρόνια υποξία δεδομένου ότι συνδυάζονται με αιματοκρίτη<27%. (11).

Από τις τεχνικές απεικόνισης των ενδοκρανιακών αγγείων σημαντικό ρόλο έχει το διακρανικό εγχρωμο Doppler(TCD).Το TCD χρησιμοποιείται τουλάχιστο 20 χρόνια και έχει βρεθεί με προοπτικές μελέτες ότι οι αυξημένες ταχύτητες ροής στα αγγεία της βάσεως του κρανίου έχουν προγνωστική αξία για εμφάνιση μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου(13,14). Οι φυσιολογικές ταχύτητες σε παιδιά είναι 90cm/sec ,σε παιδιά με ΔΝ 130-140 cm/sec λόγω της αναιμίας, ενώ όταν υπάρχουν ταχύτητες >200 cm/sec αυξάνεται ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου 10-13% ανα έτος. Ταχύτητες >200 cm/sec βεβαιωμένες δυο φορές είναι κριτήριο έναρξης θεραπείας με μεταγγίσεις για να αποφευχθεί μελλοντικό εγκεφαλικά επεισόδιο. Οι ταχύτητες αυτές είναι οι μέγιστες μέσες ταχύτητες και όχι οι μέγιστες συστολικές ταχύτητες. Σε παιδιά με αυξημένες ταχύτητες ροής στο TCD χρησιμο είναι να γίνεται και MRI. Εάν βρεθούν σιωπηλά εμφρακτα ο κίνδυνος εμφάνισης μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου φαίνεται να είναι μεγαλύτερος(15).

Η Ενδαρτηριακή Ψηφιακή Αγγειογραφία είναι η καλύτερη και πιο ακριβής μέθοδος αναδείξης της μορφολογίας των αγγείων και των στενώσεων αλλά έχει αντικατασταθεί από την MRA σε παιδιά με ΔΝ. Ο ρόλος της περιορίζεται στην διερεύνηση των αιμορραγικών επεισοδίων και στον προεγχειρητικό έλεγχο για την αντιμετώπιση του Μογα-Μογα.Η MRA έχει ακρίβεια 85% σε σχέση

με τη αγγειογραφία. Εάν συνυπαρχουν παθολογικά ευρήματα στο TCD και παθολογικά ευρήματα στην MRA ο κίνδυνος μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται.

Ο συνδυασμός TCD και MRA φαίνεται να είναι ο καλύτερος τρόπος ελέγχου των ενδοκρανιακών αγγείων σε ασυμπτωματικά παιδιά με ΔΝ.

Οι τεχνικές μελέτης της αιματώσεως του εγκεφάλου δεν έχουν αναγνωρισμένο κλινικό ρολό, με εξαίρεση ίσως περιστατικά ανεξηγήτης χρόνιας νευρολογικής συμπτωματολογίας. Ένας ρολός θα μπορούσε να είναι η διερεύνηση της εγκεφαλοαγγειακής εφεδρείας (cerebrovascular reserve). Είναι πιθανό ότι μερικά εμφρακτά στην ΔΝ να οφείλονται σε αδυναμία αύξησης της αιματώσεως σε περιόδους stress λόγω ελαττωμένης εγκεφαλοαγγειακής εφεδρείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moser FG, Miller ST, Bello JA et al: The spectrum of brain MR abnormalities in sickle cell disease. A report of the Cooperative study of sickle cell disease AJNR, 1996, 17, 965-972
2. Steen RG, Emudianughe T, Hankins GM et al: Brain Imaging findings in patients with Sickle Cell disease. Radiology, 2003, 228, 216-225
3. Wood DH. Cerebrovascular complications of sickle cell anemia Stroke, 1978, 9, 73-75
4. Moran C, Siegel M, DeBaun M: Sickle Cell disease. Imaging of cerebrovascular complications Radiology, 1998, 206, 311-321
5. Preul MC, Cendes F, Just N et al: Intracranial aneurysms and sickle cell anemia. Multiplicity and propensity for the vertebrobasilar territory. Neurosurgery 1998, 42, 971-977
6. Russel MD, Goldberg HI, Hodson A et al: Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease Blood 1984, 63, 162-169
7. Adams RJ, Ohene-Fredmpong K, Wang W. Sickle cell anemia and the brain. Hematology 2001, 31-46
8. Kirkham F, Calamante F, Bynevelt M et al: Perfusion MR abnormalities in patients with sickle cell disease Ann Neurol 2001, 49, 477-485
9. Armstrong FD, Thompson RJ, Wang WC et al: Cognitive functioning and Brain MRI in children with sickle cell disease Pediatrics 1996, 97, 864-870
10. Wang W, Enos L, Gallagher D. Neuropsychological performance in school-aged children with sickle cell disease: A report from the CSSSD. J Pediatr 2001, 139, 391-397
11. Steen RG, Xiong X, Mulhern R et al: Subtle brain abnormalities in children with sickle cell disease. Relationship to blood hematocrit Ann Neurol 1999, 45, 279-286
12. Steen RG, Fineberg-Buchner MA, Hankins G. Cognitive deficits in children with sickle cell disease J Child Neurol 2005, 20, 102-107
13. Adams RG, McVie VC, Hsu L et al: Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell disease and abnormal results on Transcranial Doppler. N Engl J Med 1998, 339, 5-11
14. Seibert JJ, Glasier CM, Kirby RS et al: Transcranial Doppler, MRA, and MRI as a screening examination for cerebrovascular disease in patients with sickle cell disease Pediatr Radiology 1998, 28, 138-142
15. Pegelow CH, Wang W, Granger S et al: Silent infarcts in children with sickle cell disease and abnormal cerebral artery velocity Ann Neurol 2001, 58, 2017-2021

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Χ. Παπαγεωργίου

Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν ερυθροκύτταρα τα οποία περιέχουν δρεπανο-αιμοσφαιρίνη η οποία σε συνθήκες μειωμένου περιβάλλοντος οξυγόνου πολυμερίζεται και διαμορφώνει μακρές άκαμπτες ίνες οι οποίες διαστρέφουν τα ερυθροκύτταρα έτσι ώστε να λαμβάνουν το σχήμα δρεπάνου.

Δρεπανο-ερυθροκύτταρα προκαλούν σοβαρή αιμολυτική αναιμία, και αποφράζουν την μικροκυκλοφορία, επιφέροντας ισχαιμία των συστοίχων ιστών με απόρροια οξεία και χρόνια δυσλειτουργία των αντιστοίχων οργάνων.

Οι επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι οι πλέον καταστρεπτικές της νόσου αυτής καθ' εαυτής. Παρ' όλο που οι περισσότερες επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας έχουν επεισοδιακό χαρακτήρα, εν τούτοις οι επιπλοκές του ΚΝΣ επιφέρουν πολύ συχνά δραματικές επιπτώσεις στη ζωή του πάσχοντος.

Οι επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στο ΚΝΣ είναι ευρύτατα διαδεδομένες.

Και περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια (κλινικά και υποκλινικά), επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγίες, νευροψυχολογικές διαταραχές.

Α) Κλινικά εγκεφαλικά επεισόδια: προκύπτουν από τη στένωση και τη συνοδό απόφραξη των ενδοκράνιων αρτηριών κυρίως της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και της ενδοκράνιας εσω καρωτίδας. Υποστηρίζεται ότι η προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων σε συνδυασμό με το έντονο stress εξ' αιτίας αναιμίας επάγουν τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων των εγκεφαλικών αρτηριών που με το πέρασμα του χρόνου οδηγεί σε παθολογικές μεταβολές στο τοίχωμα των αγγείων που περιλαμβάνουν υπερπλασία και στένωση.

Θρομβωτικές και φλεγμονώδεις διεργασίες συμβάλλουν σε πρόσθετη πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος και τελικά πλήρη απόφραξη που συνεπάγεται ισχαιμία και νευρολογική βλάβη οι συνέπειες της οποίας είναι συνάρτηση της εντόπισης, της έντασης και του αναμνηστικού.

Κατά κανόνα εμφανίζονται με εστιακά σημεία και συμπτώματα. Ειδικότερα ημιπάρεση, αισθητηριακές αποκλίσεις εστιακές επιληπτικές κρίσεις και οπτικές διαταραχές. Την κλινική εικόνα συχνά συμπληρώνουν εκπώσεις ανωτέρων γνωστικών λειτουργιών όπως γλωσσικών, μνημονικών, οπτικοχωρικού προσανατολισμού, προσοχής, επικέντρωσης προσοχής η συνδυασμού αυτών.

Αμφίπλευρες παρέσεις είναι σπάνια φαινόμενα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας επειδή η παροχή αίματος στο εγκεφαλικό στέλεχος προσβάλλεται σπανίως από αποφρακτική αγγειοπάθεια συγκριτικά προς το καρωτιδικό σύστημα. Σοβαρή κεφαλαλγία με διαταραχές του επιπέδου της συνείδησης είναι περισσότερο ενδείξεις ενδοκράνιας αιμορραγίας. Γενικευμένη επιληπτική κρίση η/και συγκοπή μπορεί να συνοδεύει κάθε επεισόδιο αλλά είναι περισσότερο ένδειξη υπαραχνοειδούς αιμορραγίας.

Η διαφοροδιάγνωση πρέπει να διέπεται από τον αποκλεισμό κλινικών οντοτήτων που θεωρούνται αιτίες επεισοδίων όπως ενδοκαρδίτιδα, κατάχρηση ουσιών, σύνδρομο αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης, καρωτιδικό ανεύρυσμα, εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση, τραύμα, απόστημα, όγκο, λοίμωξη, μεταβολικές διαταραχές.

Η συχνότητα εμφάνισης των εγκεφαλικών επεισοδίων κυμαίνεται στο 11% των πασχόντων από δρεπανοκυτταρική νόσο και είναι φορείς αιμοσφαιρίνης SS.

Επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται: Υποκλινικά έμφρακτα, υπέρταση, αναιμία, λευκοκυττάρωση.

Θεραπευτική αντιμετώπιση. Δοθείσης της εμπλοκής των διαταραγμένων αιμοδυναμικών παραγόντων στην έκλυση και συντήρηση των εγκεφαλικών επεισοδίων έχει δείχθει ότι η ανίχνευση παθολογικών ταχυτήτων ροής αίματος σε περιφερικούς κλάδους της έσω καρωτίδας (ταχύτητα ροής αίματος >200cm/sec) με την βοήθεια διακρανιακής υπερηχογραφίας, υπαγορεύει την εφαρμογή προληπτικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων όπως μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση μυελού των οστών η εναλλακτικά την χορήγηση υδροξυουρίας.

Β) Υποκλινικά έμφρακτα: Οι συγκεκριμένες κλινικές οντότητες ορίζονται ως οι ισχαιμικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις χωρίς κλινικά ευρήματα που όμως πιστοποιούνται μέσω της εφαρμογής απεικονιστικών μεθόδων. Παρουσιάζουν μία συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται γύρω στο

17% των πασχόντων από αιμοσφαιρίνη SS και 3% των πασχόντων από αιμοσφαιρίνη SC. Η κλινική εικόνα εμφανίζει μεταβλητότητα (κλινικές παραμέτρους=ένταση, διάρκεια, συχνότητα κρίσεων, εντόπιση, ειδικότερα εξαρτάται από τον όγκο της συνολικής εγκεφαλικής βλάβης). Υποκλινικά έμφρακτα και η συνοδός χρόνια υποξία προαναγγέλλουν κλινικώς διακριτά εγκεφαλικά επεισόδια. Η εφαρμογή της διακρανιακής υπερηχογραφικής τεχνολογίας συνεισφέρει αποφασιστικά στην αποκάλυψη των πασχόντων με υψηλό δείκτη κινδύνου για την εμφάνιση εμφράκτων. Συνεπώς, η θεραπεία με την χρόνια μετάγγιση που μειώνει το ρυθμό εμφάνισης εμφράκτων.

Γ)Επιληπτικές κρίσεις: Η συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων στους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο είναι 10πλάσια από ότι στο γενικό πληθυσμό. Σύγχρονα απεικονιστικά ευρήματα αναγνωρίζουν παθογενετική σημασία στην εγκεφαλική αγγειοπάθεια και την μειωμένη παροχή αίματος στην επιληπτογόνο εγκεφαλική περιοχή. Η αναιμία της δρεπανοκυτταρικής νόσου συνεπάγεται γενικευμένη υπεραιμία και αγγειοδιαστολή σ' ολόκληρο το σώμα. Η χρονίως αυξημένη εγκεφαλική αιματική ροή δεν επιτρέπει την πρόσθετη παροχή αίματος στις καταστάσεις stress από υποξία.

Η διάγνωση βασίζεται τόσο σε κλινικά κριτήρια όσο και σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα

Δ)Κεφαλαλγία: Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι σε διάστημα 3 μηνών τα 76% των πασχόντων από δρεπανοκυτταρική νόσο εμφανίζουν κεφαλαλγία και σε χρονικό ορίζοντα 1 εβδομάδος εμφανίζει κεφαλαλγία το 31%,. εξ αυτών το 50% έχει τον χαρακτήρα ημικρανίας και το άλλο 50% έχει τον χαρακτήρα κεφαλαλγιών τάσεως.

Ε)Νευροψυχολογικές Διαταραχές (ΝΨΔ): Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν κατά κανόνα εκπτώσεις ανωτέρων γνωστικών λειτουργιών όπως γλωσσικών, μνημονικών, οπτικοχωρικού προσανατολισμού, προσοχής, επικέντρωσης προσοχής η συνδυασμού αυτών.

Οι διαταραχές αυτές απορρέουν από την ελλειμματική παροχή αίματος λόγω της απόφραξης των αγγείων της μικροκυκλοφορίας αλλά και της μειωμένης παροχής οξυγόνου λόγω της αιμολυτικής αναιμίας.

Η επιτυχημένη θεραπευτική αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας έχει οδηγήσει στην ανάδειξη μακροχρόνιων συνεπειών εκ της νόσου όπως και των επιπτώσεων εκ της θεραπείας. Αρκετές από αυτές τις μακροχρόνιες συνέπειες αφορούν τις νευροψυχολογικές επιδόσεις του ΚΝΣ και διαθέτουν εξελικτικό χαρακτήρα.

Δοθείσης της τεχνολογικής προόδου και της συμπερίληψης της τόσο στην αντιμετώπιση διαγνωστικών ζητημάτων όσο και στη ρύθμιση θεραπευτικών προκλήσεων πλέον είμαστε σε θέση να μελετάμε με συνέπεια ένα πλήθος βιο-λογικών μηχανισμών που οδηγούν σε νευροψυχολογικές διαταραχές.

Ενώ ορισμένες των νευροψυχολογικών διαταραχών είναι η άμεση συνέπεια δομικών βλαβών που προκύπτουν στο ΚΝΣ, άλλα συστήματα αιματολογικό, ανοσολογικό, πνευμονικό φαίνεται ότι διαδραματίζουν έμεσο (πλήν σαφή) ρόλο στην έκλυση και συντήρηση νευροψυχολογικών αποκλίσεων εξ' αιτίας της επίδρασης που ασκούν στην εξέλιξη και λειτουργία του ΚΝΣ μέσα στο χρόνο.

Υφίσταται ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις νευρολογικές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου και των νευροψυχολογικών επιπλοκών της. Κατά κανόνα εγκεφαλικά έμφρακτα συσχετίζονται με έκπτωση του νοητικού πηλίκου κυμαινόμενη 10-15 βαθμούς με συνέπεια έκδηλη έκπτωση στους εκπαιδευτικούς και επαγγελματικούς στόχους στο 80% εξ αυτών.

Βλάβες αριστερού ημισφαιρίου	Βλάβες δεξιού ημισφαιρίου
Μειωμένο νοητικό πηλίκο Γλωσσικές διαταραχές (αντίληψης, εκφοράς). Διαταραχές ακουστικής μνήμης	Οπτικο-κινητικές διαταραχές Κατασκευαστικές διαταραχές Διαταραχές οπτικο-χωρικής μνήμης Δυσπροσώδια Διαταραχές αποκωδικοποίησης συναισθηματικών πληροφοριών οπτικής αρχής

Ο πίνακας παρέχει νευροψυχολογικές αποκλίσεις ανάλογα με την εντόπιση της εγκεφαλικής βλάβης. Απαιτείται προσοχή αναφορικά με την ερμηνεία των συγκεκριμένων παρατηρήσεων όπως και την γενίκευσή τους.

Υποκλινικά έμφρακτα συνεπάγονται (κατά κανόνα) μειωμένη βλάβη εγκεφαλικού ιστού και μάλλον ηπιώτερη νευροψυχολογική νοσηρότητα συγκριτικά με τα κλινικά έμφρακτα.

Άλλοι δυνητικοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Βαρύτητα αναιμίας με άμεσες συνέπειες (υποξία εγκεφαλικών ιστών) η/και έμεσες συνέπειες θρομβοκυττάρωση (κίνδυνος αποφράξεων μικροκυκλοφορίας), υστέρηση ανάπτυξης (γεγονός που αντιπροσωπεύει διατροφικές αποκλίσεις).

Έχει υποστηριχθεί ότι υφίσταται μία σχέση 'δόση-απάντηση) ανάμεσα στην έκταση των εγκεφαλικών εμφράκτων η/και της βαρύτητας της αναιμίας με την εμφάνιση των νευροψυχολογικών διαταραχών. Επίπεδα αιμοσφαιρίνης συσχετίζονται θετικά με δείκτη νοημοσύνης, λεπτός κινητικός συντονισμός, γενικές 'ακαδημαϊκές επιτυχίες. Υφίσταται αρνητική συσχέτιση με την ηλικία. Η σχέση της ηλικίας με την εξέλιξη των ΝΨΔ υποδηλώνει την προοδευτική και αθροιστική επίδραση των αγγειακής νόσου που συναρτάται με την ΜΔΑ

Θεραπευτικές πρόοδοι έχουν συνεισφέρει τόσο στην αύξηση του προσδοκίμου επιβίωσης όσο και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων αποδρεπανοκυτταρική νόσο.

Παρ' όλα αυτά η διάγνωση και αντιμετώπιση των νευροψυχολογικών επιπλοκών δεν είναι ικανοποιητική. Οι αιματολόγοι μόνο τελευταία αποδίδουν σημασία σ' αυτό το θέμα.

Οι ψυχολογικές επιπλοκές των ΝΨΔ περιλαμβάνουν.

Κατάθλιψη, άγχος, κοινωνική απόσυρση, επιθετικότητα, διαταραγμένες διαπροσωπικές σχέσεις, μειωμένες σχολικές επιδόσεις. Μαθησιακές διαταραχές διπλάσιες απ' ότι παρατηρούνται στο γενικό παιδικό πληθυσμό.

Θεωρείται απαραίτητος ο νευροψυχολογικός έλεγχος των πασχόντων από δρεπανοκυτταρική νόσο όπως και εξατομικευμένο πρόγραμμα σχολικό πρόγραμμα.

Ταυτόχρονα είναι να λάβουμε υπ' όψη ότι οι γονείς είναι αγχώδεις, υπερπροστατευτικοί, με συναισθήματα ενοχών.

Γονείς, δάσκαλοι και προσωπικό στο σχολείο πρέπει να εξοικειώνονται με τις συγκεκριμένες επιπλοκές.

Ψυχοεκπαίδευση

Παροχή γνώσεων σχετικά με τις νομοτέλειες της νόσου.

Πρόσκληση σε κοινές δραστηριότητες (ψυχαγωγικές, εκπαιδευτικές).

Συμπερίληψη οικείων στην ενημέρωση.

Επιμύθιο:

Δεν διαγιγνώσκονται εύκολα οι ΝΨΔ . Η εντόπιση τών νευροψυχολογικών λειτουργιών είναι ένα σύμπλοκο εξελικτικό φαινόμενο. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ οξέως δρώντων παραγόντων της νόσου, βιολογικών μηχανισμών, ηλικία που εκλύονται τα συμπτώματα αλλά δρουν και οι συνέπειες των θεραπευτικών παρεμβάσεων (επιθυμητές όπως και οι ανεπιθύμητες) οδηγούν στην παραδοχή ενός νευροεξελικτικού μοντέλλου συναρτημένου με την χρόνια νόσο.

Προσεκτική προσέγγιση και αποτίμηση των ΝΨΔ υπόσχεται

i) την ταυτοποίηση πιθανών δεικτών παθολογίας του ΚΝΣ

ii) Πληροφόρηση για έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπιση ατόμων σε κίνδυνο.

Ο σχετικός έλεγχος επιτρέπει την ασφαλή πρόγνωση του βαθμού και του χρόνου έκλυσης των μακροχρόνιων επιπλοκών.

Υπόσχεται δε βελτιωμένους χειρισμούς πρόληψης και θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sick cell and the brain. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001;:31-46. Review.

Berkelhammer LD, Williamson AL, Sanford SD, Dirksen CL, Sharp WG, Margulies AS, Prengler RA. Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychol.* 2007 ;13(2):120-31. Review.

Hogan AM, Pit-ten Cate IM, Vargha-Khadem F, Prengler M, Kirkham FJ. Physiological correlates of intellectual function in children with sickle cell disease: hypoxaemia, hyperaemia and brain infarction. *Dev Sci.* 2006 ;9(4):379-87. Review.

Prengler M, Pavlakis SG, Boyd S, Connelly A, Calamante F, Chong WK, Saunders D, Cox T, Bynevelt M, Lane R, Lavery A, Kirkham FJ. Sickle cell disease: ischemia and seizures. *Ann Neurol.* 2005;58(2):290-302.

Schatz J, McClellan CB. Sickle cell disease as a neurodevelopmental disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(3):200-7. Review.

Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(3):191-7. Review.

Τόλης Γιώργος Md, PhD, FRCP, CSPQ,

Ρομπόπουλος Γρηγόριος, Λύτρας Αριστείδης, Ξεκούκη Παρασκευή Ειδικευόμενοι

Ενδοκρινολογικού τμήματος

Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού

Τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία παρουσιάζουν καθυστέρηση της ανάπτυξης, διαταραχές της σωματικής διάπλασης και καθυστέρηση της ωρίμανσης. Η μειωμένη οστική πυκνότητα και οστική μάζα δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί.

Σκοπός της παρουσίασης αυτής είναι η εκτίμηση της οστικής μάζας όλου του σώματος (WBBMC) και της οστικής πυκνότητας (WBBA) στα άτομα με την δρεπανοκυτταρική νόσο σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα ίδιας ηλικίας και σε σχέση με την ανάπτυξη και την σωματική ανάπτυξη, όπως και να προσδιοριστεί η συσχέτιση της WBBMC και WBBA με την οστική ηλικία και της αιματολογικές παραμέτρους των παιδιών με την δρεπανοκυτταρική νόσο. (1)

Τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν σημαντικό έλλειμμα WBBMC το οποίο παραμένει παρά την διόρθωση των στοιχείων σε σχέση με την καθυστερημένη ανάπτυξη και την μειωμένη σωματική μάζα. Τα παιδιά αυτά έχουν αυξημένη πιθανότητα καταγμάτων και χαμηλή κορυφαία οστική πυκνότητα.

Η οστική βλάβη στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση και στις οξείες επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις αλλά και ως παράγον χρόνιας προοδευτικής αναπηρίας λόγω της ισχαιμικής νέκρωσης. (2)

Ο χειρισμός αυτών των προβλημάτων είναι συνήθως δύσκολος λόγω της διαγνωστικής δυσχέρειας με τις εργαστηριακές και απεικονιστικές μεθόδους και λόγω των πτωχών αποτελεσμάτων από τις περισσότερες χειρουργικές μεθόδους.

Άλλες ενδοκρινικές παθήσεις δεν πρέπει να παραβλέπονται στα παιδιά με την δρεπανοκυτταρική νόσο. Υπάρχουν αναφορές για υπερπαραθυρεοειδισμό με σημαντική υπερασβεστιαϊμία όπου οι επιπλοκές της αποδίδονται επί μακράν σε επώδυνες κρίσεις της νόσου με αποτέλεσμα να ταλαιπωρείται η ασθενής και να καθυστερεί η διάγνωση και η θεραπεία του υπερπαραθυρεοειδισμού. (3)

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anne M. Buisson, Deborah A. Kawchak, Joan I. Schall, Kwaku Ohene-Frempong, Virginia A Stallings, Mary B Leonard, Babette S. Zemel

Bone Area and Bone Mineral Content Deficits in Children With Sickle Cell Disease

Pediatrics 2005;116;943-949

2. Antonio Almeida and Irene Roberts

Bone involvement in sickle cell disease

British Journal of Haematology, 2005 129, 482-490

3. Preetha Krishnamoorthy, Saif Alyaarubi, Sharon Abish, Marie Gale, Pedro, Albuquerque and Nada Jabado.

Primary Hyperparathyroidism Mimicking Vaso-occlusive Crises in Sickle Cell Disease

Pediatrics 2006;118;e537-e539

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Κωνσταντίνος Α. Μπουραντάς

Καθηγητής Παθολογίας/Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία κληρονομική νόσος που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμόλυση, συχνές λοιμώξεις και αποφράξεις της μικροκυκλοφορίας που προκαλούν επώδυνες κρίσεις και χρόνιες ιστικές βλάβες. Υποκλινικές μικροαγγειοαποφράξεις συμβαίνουν ακόμη και κατά τη σταθερή φάση της νόσου και συμβάλλουν στις χρόνιες επιπλοκές.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος περιλαμβάνει α. την ετερόζυγη μορφή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (SA), β. την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (SS) και γ. τις μικτές ετερόζυγες καταστάσεις, όπου συνυπάρχει το γονίδιο της HbS με γονίδια άλλων παθολογικών αιμοσφαιρινών, όπως της μεσογειακής αναιμίας (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, Sβ), της αιμοσφαιρίνης C (αιμοσφαιρινοπάθεια SC) και άλλες σπανιότερες.

Η ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία βαριά νόσος που εμφανίζεται νωρίς στην παιδική ηλικία, μετά την ηλικία των 6 μηνών, ηλικία όπου αντικαθίσταται η HbF από την παθολογική HbS. Εκδηλώνεται με σημεία χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας, επώδυνες κρίσεις, συχνές λοιμώξεις και κρίσεις οξείας εγκατάστασης αναιμίας (αιμολυτικές κρίσεις, σπληνικός εγκλωβισμός, απλαστικές κρίσεις από παρβοϊό B19).

Επιπλοκές εμφανίζονται σε όλα τα όργανα: καρδιοπνευμονικές (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση), ουροποιογεννητικές (αιματοουρία, ελαττωμένη συμπτωκνωτική ικανότητα, ανικανότητα), ήπαρ-χοληφόρα (χολολιθίαση), δερματικές (έλκη), οφθαλμολογικές (αιμορραγίες και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς), νευρολογικές (θρόμβωση εγκεφαλικών αγγείων, υπαραχνοειδής αιμορραγία), σκελετικές (επέκταση μυελού των οστών, άσηπτη νέκρωση, οστεομυελίτιδα), καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης, κ.α. Οι κύριες αιτίες θανάτου είναι οι σοβαρές λοιμώξεις, οι καρδιοπνευμονικές και οι νευρολογικές επιπλοκές.

ΟΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Οι οστικές αλλοιώσεις στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι αποτέλεσμα της α. χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας (επέκταση του μυελού των οστών), β. των αποφράξεων της μικροκυκλοφορίας (άσηπτη νέκρωση) και γ. των λοιμώξεων (οστεομυελίτιδα).

A. Επέκταση του μυελού των οστών

Στα μικρά παιδιά η αιμοποίηση γίνεται σχεδόν σε όλα τα οστά, ακόμη και στα μικρά οστά των άκρων χεριών και ποδών. Μεταξύ 5-10 ετών ο ερυθρός μυελός εξαφανίζεται από τα μετακάρπια, τα μετατάρσια και τις φάλαγγες, ενώ αργότερα εξαφανίζεται και από τα μακρά οστά και το κρανίο. Στη δρεπανοκυτταρική νόσο, η χρόνια αιμολυτική αναιμία οδηγεί αντιρροπιστικά

σε αυξημένη ερυθροποίηση με αποτέλεσμα την επέκταση του μυελού στα οστά που ήδη έχουν ερυθροποιητικό μυελό, αλλά και σε οστά που λόγω της ηλικίας δεν καταλαμβάνονται από ερυθρό μυελό ή ακόμη και στις επιφύσεις.

Κρανίο

Η επέκταση του μυελού στα οστά του θόλου του κρανίου οδηγεί σε διεύρυνση της διπλότητας και πάχυνση του εξωτερικού τοιχώματος, ενώ συνυπάρχουν και οστεοπορωτικές αλλοιώσεις. Οι δοκίδες της διπλότητας συνήθως είναι παράλληλες με το εσωτερικό τοίχωμα (εικόνα κρεμμυδιού) και σπάνια κάθετες («τρίχες βούρτσας»), ενώ το αντίθετο συμβαίνει στη μεσογειακή αναιμία. Χαρακτηριστικό είναι ότι δεν επηρεάζονται τα κροταφικά και ινιακά οστά. Η οροφή του οφθαλμικού κόγχου εμφανίζει σημαντική πάχυνση, ενώ υπάρχει και προβολή των ζυγωματικών.

Η μυελική επέκταση στην άνω και κάτω γνάθο έχει ως συνέπεια την παραμόρφωση με προβολή των ούλων κυρίως της άνω γνάθου και δυσκολία στη σύγκλειση των οδόντων.

Σπονδυλική στήλη

Η επέκταση του ερυθρού μυελού στους σπονδύλους δίνει χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα με αυξημένη ακτινοδιαφάνεια και επίταση των οστικών δοκίδων. Μπορεί να υπάρχει επιπέδωση των σπονδυλικών σωμάτων με αμφίκοιλη διαμόρφωση στην άνω και κάτω επιφάνεια ή παρουσία σχηματισμών σαν «σκαλοπάτι». Οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να υπάρχουν και από την ηλικία των 9 μηνών. Η επέκταση του μυελού και οι οστεοπορωτικές αλλοιώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε κατάγματα από συμπίεση.

Μακρά οστά

Η μυελική επέκταση στα μακρά οστά οδηγεί σε διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας και λέπτυνση του φλοιού. Συνήθως εξαφανίζεται η κοίλη μέση παρυφή στο κατώτερο τμήμα του μηριαίου. Τα μετακάρπια και μετατάρσια μπορεί να εμφανίζουν ορθογώνια διαμόρφωση με απώλεια των κοίλων μέσων και πλαγίων παρυφών. Συχνά διαπιστώνεται διεύρυνση των τροφοφόρων τρημάτων ιδιαίτερα στις εγγύς και μέσεξ φάλαγγες. Η λέπτυνση του φλοιού μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικά κατάγματα.

B. Ασηπτη νέκρωση

Οι αποφράξεις της μικροκυκλοφορίας στα οστά οδηγούν σε ασηπτη νέκρωση και έχουν ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Από τις υποκλινικές αποφράξεις που συμβαίνουν κατά τη σταθερή φάση και τις επώδυνες κρίσεις όπου η ιστική νέκρωση είναι περιορισμένη μέχρι το έμφρακτο επιφύσεων ή ολόκληρης της διάφυσης μακρών οστών. Σε όλες τις περιπτώσεις οι ιστικές βλάβες είναι σημαντικές και οδηγούν σε παραμορφώσεις και σε χρόνια οστική νέκρωση που προσφέρει με τη σειρά της το κατάλληλο υπόστρωμα για την ανάπτυξη οστεομυελίτιδας, κυρίως από σαλμονέλλα.

Για τις υποκλινικές αποφράξεις της σταθερής φάσης και τις επώδυνες κρίσεις έγινε λόγος στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Δακτυλίτιδα (σύνδρομο χειρών-ποδών)

Πρόκειται για έμφρακτα του μυελού και της έσω επιφάνειας του φλοιού των οστών των άκρων χειρών και ποδών. Εμφανίζεται αποκλειστικά στην παιδική ηλικία από 6 μηνών όταν γίνεται μετατροπή της HbF από την παθολογική HbS μέχρι και 4 ετών. Μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση της νόσου και έχει συνδυαστεί με το ψύχος. Εκδηλώνεται κλινικά με οξεία, επώδυνη διόγκωση (οίδημα που δεν αφήνει εντύπωμα) ενός ή περισσότερων άκρων χειρών ή ποδών και μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό. Το οίδημα και ο πόνος υποχωρούν συνήθως σε μια εβδομάδα, αλλά μπορεί να υπάρξουν νέα επεισόδια, ειδικά σε παιδιά με χαμηλά ποσοστά HbF. Η ακτινολογική εικόνα στην οξεία φάση περιορίζεται στη διαπίστωση οιδήματος των μαλακών μοριών. Δύο, όμως, εβδομάδες αργότερα, διαπιστώνεται ανάπτυξη νέου οστού περισστικά, ανώμαλες ακτινοδιαφανείς ή ακτινοσκοιερές περιοχές στις διαφύσεις ή σπάνια γενικευμένη θολερότητα του εμπλεκόμενου οστού. Συνήθως η κλινική και ακτινολογική αποκατάσταση είναι πλήρης, αν και ορισμένες φορές η νέκρωση των επιφύσεων οδηγεί σε παραμορφώσεις ή σε αναστολή της επιμήκυνσης των δακτύλων. Όταν υπάρχει υψηλός πυρετός, ερυθρότητα και οίδημα που δεν υποχωρεί, πρέπει να τίθεται η υποψία οστεομυελίτιδας. Η θεραπεία της δακτυλίτιδας είναι υποστηρικτική με ενυδάτωση και αναλγητικά.

Μακρά οστά

Η άσηπτη νέκρωση και το έμφρακτο στα μακρά οστά εκδηλώνεται με πόνο, οίδημα και πυρετό. Η κλινική εικόνα διαφέρει ανάλογα με την ηλικία. Σε παιδιά μέχρι 8-10 ετών η συμπτωματολογία είναι θορυβώδης με οξεία εμφάνιση έντονου άλγους και οιδήματος. Μετά την ηλικία αυτή, η άσηπτη νέκρωση συμβαίνει σπάνια, τα κλινικά συμπτώματα και σημεία επέρχονται βαθμιαία με λιγότερη ένταση, και συνήθως η διάγνωση διαφεύγει. Η διαφορά αυτή οφείλεται σε ανατομικές ιδιαιτερότητες. Στα παιδιά, ο μυελός είναι ενεργός, η προσκόλληση του περισστέου είναι χαλαρή και το περισστικό αγγειακό δίκτυο δεν είναι καλά ανεπτυγμένο, ώστε να προσφέρει παράπλευρη στήριξη σε περίπτωση εμφράκτου.

Μέχρι την ηλικία των 8 ετών προσβάλλονται συνήθως το βραχιόνιο, το μηριαίο και η κνήμη και η άσηπτη νέκρωση συμβαίνει μεταξύ διάφυσης και μετάφυσης κοντά στα σημεία που εισέρχονται τα τροφοφόρα αγγεία. Τα έμφρακτα αναδεικνύονται στην ακτινογραφία, στο σπινθηρογράφημα και στη μαγνητική τομογραφία (εικόνες). Η κλινική και ακτινολογική αποκατάσταση είναι συνήθως ικανοποιητική, αν και μπορεί να επέλθουν παθολογικά κατάγματα. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, τα έμφρακτα συμβαίνουν συνήθως στο φλοιό και οδηγούν σε περισστική αντίδραση (οστό μέσα σε οστό), πάχυνση του φλοιού και στένωση της μυελικής κοιλότητας. Τα έμφρακτα στη μυελική κοιλότητα προκαλούν μόνιμες αλβεστοποιήσεις.

Η διαφορική διάγνωση από οστεομυελίτιδα είναι δύσκολη. Πολλές φορές η κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά ευρήματα είναι παρόμοια. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος και να γίνεται διερευνητική παρακέντηση.

Άσηπτη νέκρωση μηριαίας κεφαλής

Η άσηπτη νέκρωση της μηριαίας κεφαλής αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (13% των ασθενών, Χρηστάκης, 1990) που ενδεχομένως να χρειαστεί αντικατάσταση του ισχίου.

Η αιμάτωση της κεφαλής του μηριαίου οστού είναι πολύπλοκη και αλλάζει με την ηλικία. Μεταξύ 3-10 ετών, η επιφυσιακή πλάκα αποτελεί φραγμό για τα αγγεία της μετάφυσης και την αιμάτωση αναλαμβάνουν μόνο τα αγγεία της επίφυσης. Στην ηλικία 9-10 έτη, η αιμάτωση ενισχύεται από τα αγγεία που εισέρχονται διαμέσου του στρογγύλου συνδέσμου, ενώ αργότερα (17-18 έτη) με την πλήρη σύγκλειση των επιφύσεων, αγγεία εισέρχονται και από τη μετάφυση. Ενώ θα αναμενόταν να συμβαίνει η άσηπτη νέκρωση μεταξύ 3-10 ετών που η αιμάτωση είναι περιορισμένη, η πλειοψηφία των περιστατικών αναφέρεται μεταξύ 10-30 ετών.

Η άσηπτη νέκρωση της μηριαίας κεφαλής εκδηλώνεται με χωλότητα και επίμονο άλγος στο ισχίο που επιδεινώνεται με το βάδισμα.

Τα ακτινολογικά ευρήματα διαφέρουν αναλόγως με την ηλικία και την ωρίμανση της μηριαίας κεφαλής. Στα παιδιά που δεν έχει γίνει σύγκλειση της επιφυσιακής πλάκας, μπορεί να διαπιστωθεί επιμήκυνση και αποπλάτυνση της επίφυσης, επικάλυψη επίφυσης-μετάφυσης, επιμήκυνση του αυχένα και εικόνα «μανιταριού» της μηριαίας κεφαλής (εικόνες). Στους ενήλικες, η άσηπτη νέκρωση οδηγεί σε κατάρτιση της ώριμης μηριαίας κεφαλής και προσβάλλει συνήθως το πρόσθιο-άνω τμήμα.

Στη πρώιμη διάγνωση πέρα από τις ακτινογραφίες, συμβάλλουν το σπινθηρογράφημα και η μαγνητική τομογραφία. Στο σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό θειικό κολλοειδές τεχνήτιο 99m (αναδεικνύει τον ενεργό μυελό των οστών) και με διφωσφονικό τεχνήτιο 99m (αναδεικνύει την αιμάτωση), στην οξεία φάση φαίνεται νέκρωση του μυελού και ελάττωση της αιμάτωσης αλλά αργότερα, ενώ παραμένει η μυελική νέκρωση, η αιμάτωση αυξάνεται στην περιοχή της επούλωσης. Τα παραπάνω προηγούνται των τυπικών ακτινολογικών ευρημάτων. Η μαγνητική τομογραφία είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την πρώιμη διάγνωση, όταν ακόμη οι ακτινογραφίες φαίνονται φυσιολογικές.

Η θεραπεία της άσηπτης νέκρωσης της μηριαίας κεφαλής εξαρτάται από την έκταση της βλάβης. Όταν δεν έχει γίνει παραμόρφωση ή όταν είναι περιορισμένη, η αντιμετώπιση είναι η αποφόρτιση του πάσχοντος σκέλους για 3-6 μήνες, ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω βλάβη και να γίνει η επούλωση με σκοπό τη διατήρηση άθικτης και φυσιολογικής κεφαλής. Σε προχωρημένα στάδια εφαρμόζεται χειρουργική θεραπεία.

Άσηπτη νέκρωση βραχιόνιας κεφαλής και επιφύσεων γόνατος

Η φόρτιση της κατ'ώμου άρθρωσης είναι πολύ μικρότερη από του ισχίου, συνεπώς η άσηπτη νέκρωση της μηριαίας κεφαλής προκαλεί ηπιότερες παραμορφώσεις και έχει καλύτερη έκβαση. Εκδηλώνεται με πόνο και περιορισμό των κινήσεων, κυρίως μετά από απότομες κινήσεις (π.χ. χτένισμα μαλλιών). Ακτινολογικά, διαπιστώνεται σπικτή ή διάχυτη σκλήρυνση, κυστικές περιοχές και σπικτές ασβεστώσεις στη βραχιόνια κεφαλή. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων επέρχεται πλήρης κλινική και ακτινολογική αποκατάσταση.

Η άσηπτη νέκρωση των επιφυσιακών πλακών μπορεί να οδηγήσει σε επιπέδωση της άπω μηριαίας και εγγύς κνημιαίας επίφυσης με στικτές εστίες σκλήρυνσης.

Άσηπτη νέκρωση σε άλλα οστά

Έμφρακτο στα οστά του θόλου του κρανίου μπορεί να δημιουργήσει λυτικές βλάβες ή αποπιτανώσεις.

Άλγος στο πρόσωπο με συνοδό κογχική διόγκωση, πρόπτωση και περιορισμό των οφθαλμικών κινήσεων μπορεί να σημαίνει άσηπτη νέκρωση των μετωπιαίων οστών ή των οστών του οφθαλμικού κόγχου, των σφηνοειδών ή παραρρινίων κόλπων.

Πλευριτικός πόνος με συνοδό διόγκωση των πλευρών ή του στέρνου χωρίς παθολογικά ακτινολογικά από τους πνεύμονες (αποκλεισμός οξέος θωρακικού συνδρόμου) σημαίνει έμφρακτο στα οστά αυτά.

Γ. Οστεομυελίτιδα

Τα συχνότερα μικρόβια που προκαλούν οστεομυελίτιδα στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, είναι η *Salmonella typhimurium* και *S. enteritidis* και ακολουθούν *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp, *Klebsiella pneumoniae* και αναερόβια όπως *Bacteroides fragilis* και *Clostridium difficile*. Στο γενικό πληθυσμό το συχνότερο μικρόβιο είναι ο *Staphylococcus aureus* και όχι η *Salmonella*. Η προτίμηση των ειδών *Salmonella* να αποικίζουν τα οστά των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο, φαίνεται να οφείλεται στο ευνοϊκό περιβάλλον που δημιουργεί η χρόνια ιστική νέκρωση, η εναπόθεση σιδήρου λόγω της χρόνιας αιμόλυσης και των μεταγγίσεων και ανεπαρκής οφισοποίηση λόγω της αυτοσπληνεκτομής.

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι ευκολότερη στα επιφανειακά οστά απ' ό τι σε οστά όπως οι σπόνδυλοι, η λεκάνη και η μηριαία κεφαλή. Χρειάζεται υψηλή ευαισθησία για την έγκαιρη διάγνωση διότι η έκβαση μπορεί να είναι δυσμενής.

Κλινική εικόνα

Η οστεομυελίτιδα στα μετακάρπια, μετατάρσια και στις φάλαγγες δίνει σημεία και συμπτώματα παρόμοια με της δακτυλίτιδας ή ακόμη μπορεί να είναι επακόλουθο της δακτυλίτιδας και να οδηγεί σε βλάβη των επιφύσεων, αναστολή της κατά μήκος αύξησης των δακτύλων και σε μόνιμες παραμορφώσεις.

Στα μακρά οστά η οστεομυελίτιδα επέρχεται μετά από έμφρακτα και προσβάλλει με σειρά συχνότητας το βραχιόνιο, την κερκίδα, την κνήμη, το μηριαίο και την ωλένη. Μπορεί να συνυπάρχουν ταυτόχρονα πολλαπλές εστίες. Η ακτινολογική εικόνα είναι βαριά αλλά όχι ειδική. Όταν υπάρχει γρήγορα εξελισσόμενη και εκτεταμένη οστική βλάβη πρέπει να τίθεται η υποψία για οστεομυελίτιδα.

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας στους σπονδύλους συνήθως διαφεύγει και συγχέεται με την άσηπτη νέκρωση. Μπορεί να προκαλέσει καθίζηση σπονδύλων, καταστροφή μεσοσπονδυλίου δίσκου ή ακόμη και απόστημα ψοίτη.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση από την άσηπτη νέκρωση είναι ορισμένες φορές εξαιρετικά δύσκολη. Γενικά η οστεομυελίτιδα έχει πιο βαριά κλινική εικόνα και πορεία και διαπιστώνονται σοβαρότερα ακτινολογικά ευρήματα. Σε περιπτώσεις που υπάρχει υψηλός πυρετός, ερυθρότητα, διόγκωση που δεν υποχωρεί καθώς και εξελισσόμενες και εκτεταμένες ακτινολογικές αλλοιώσεις, πρέπει να τίθεται η σκέψη για οστεομυελίτιδα. Η συνδυασμένη σπινθηρογραφική μελέτη μπορεί να βοηθήσει, αν και υπάρχουν περιπτώσεις άσηπτης νέκρωσης που συνδυάζονται με φλεγμονώδη αντίδραση που δυσκολεύει τη διάκριση. Το υπερηχογράφημα μπορεί να φανεί χρήσιμο για την ανίχνευση υποπεριοστικών συλλογών και στην καθοδηγούμενη παρακέντησή τους. Για την οριστική διάγνωση, απολύτως ενδεδειγμένη είναι η λήψη καλλιιεργειών αίματος και η οστική παρακέντηση για καλλιέργεια.

Θεραπεία

Χορηγούνται αντιβιοτικά (χλωραμφαινικόλη ή αμπικιλίνη) για 4-6 εβδομάδες, ενώ σε βαριές περιπτώσεις γίνεται χειρουργικός καθαρισμός. Η πρόγνωση είναι συνήθως καλή, αν και υπάρχει περίπτωση υποτροπής μετά από εβδομάδες ή μήνες.

Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Μαρίνα Οικονόμου

Παιδίατρος, Α΄ Π/Δ Κλινική ΑΠΘ

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν καθυστέρηση της σωματικής αύξησης, διαταραχές της σωματικής σύνθεσης, καθώς και καθυστέρηση της σκελετικής και σεξουαλικής ωρίμανσης¹⁻³. Η αιτιολογία είναι περίπλοκη και όχι πλήρως διευκρινισμένη, ωστόσο, σχετίζεται - τουλάχιστον εν μέρει - με ανεπάρκεια ή αυξημένο καταβολισμό θρεπτικών συστατικών, καθώς και με διαταραχές του ενεργειακού μεταβολισμού⁴⁻⁶.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών ως αποτέλεσμα μειωμένης όρεξης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια εκδήλωσης επώδυνων κρίσεων^{7,8}. Παρά το ότι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν διαφορές ως προς την απορρόφηση του λίπους, των βιταμινών και των υδατανθράκων, αλλά και τη μορφολογία του εντερικού βλεννογόνου σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, βιβλιογραφικά φαίνεται να παρουσιάζουν ανεπάρκεια μεγάλου αριθμού θρεπτικών συστατικών^{4,9}. Έτσι, περιγράφεται ανεπάρκεια βιταμινών Α, Β2, Β6, Β12, C, D, Ε και φυλικού οξέος, ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων όπως ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου και ψευδαργύρου, καθώς και πρωτεϊνών και φυτικών ινών^{5,10-13}.

Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν έλλειψη **βιταμίνης Α** και καροτινοειδών, πιθανώς ως αποτέλεσμα αυξημένων αναγκών -λόγω αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων- ή/και μειωμένης όρεξης και επακόλουθης ελαττωμένης διαιτητικής πρόσληψης^{14,15}. Η βιταμίνη Α αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την όραση, την εμβρυονική ανάπτυξη, τη σωματική αύξηση, την αναπαραγωγή, καθώς και τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Ειδικά στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α έχουν συσχετιστεί με διαταραχές της σωματικής αύξησης, με αυξημένη νοσηρότητα και νοσηλεία λόγω επώδυνων κρίσεων, και με δυσμενείς επιδράσεις στις αιματολογικές παραμέτρους¹⁶.

Επίσης, οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν αύξηση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος, ενός λειτουργικού δείκτη των επιπέδων του **φυλικού οξέος, της βιταμίνης Β6 και της βιταμίνης Β12**. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη είναι προθρομβωτικός παράγοντας, και στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς -οι οποίοι ως γνωστόν παρουσιάζουν διαταραχές του αγγειακού ενδοθηλίου- αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης θρόμβωσης¹⁷. Η υπερομοκυστεΐναιμία στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς φαίνεται ότι παραμένει ακόμα και σε ικανοποιητική πρόσληψη των προαναφερθέντων θρεπτικών συστατικών, επιτείνεται όμως σε έλλειψη τους. Η έλλειψη βιταμίνης Β6 είναι συχνή στην ομάδα αυτή ασθενών, είτε στα πλαίσια γενικότερης διατροφικής ανεπάρκειας είτε ως αποτέλεσμα αυξημένου πρωτεϊνικού καταβολισμού και ακόλουθης αύξησης των αναγκών στη βιταμίνη αυτή¹⁸. Συχνή είναι, ακόμη, η ανεπάρκεια φυλικού οξέος λόγω αυξημένης ερυθροποίησης και περιορισμένης διαιτητικής πρόσληψης⁷. Έτσι, συνιστάται καθημερινή χορήγηση συνδυασμού φυλικού οξέος, βιταμίνης Β12 και βιταμίνης Β6 με σκοπό την ελάττωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης του πλάσματος και τον περιορισμό του κινδύνου

εκδήλωσης θρομβωτικών επεισοδίων στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Οι συνιστώμενες ημερίσιες παιδιατρικές δόσεις είναι 700 mg φυλικού οξέος, 4,2-6 μg βιταμίνης B12 και 4,2-6 mg βιταμίνης B6¹⁹. Επίσης, συνιστάται η κατανάλωση τροφών που είναι πλούσιες σε φυλικό οξύ (πράσινα λαχανικά, φρούτα και ζωικά όργανα, όπως ήπαρ και νεφροί), σε βιταμίνη B12 (τροφές ζωικής προέλευσης) και σε βιταμίνη B6 (σιτηρά, φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί).

Όσον αφορά στον **ψευδάργυρο**, αναφέρεται ότι ποσοστό 60-70% των έφηβων και ενήλικων ασθενών με ΔΝ παρουσιάζει έλλειψη του ιχνοστοιχείου αυτού, ενώ ανεπάρκειά του παρατηρείται και στους παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους η έλλειψή του σχετίζεται με διαταραχές της σωματικής αύξησης²⁰. Η αιτιολογία της ανεπάρκειας του ψευδαργύρου στη ΔΝ δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, ωστόσο, ενοχοποιούνται οι αυξημένες απαιτήσεις που είναι αποτέλεσμα της ερυθροκυτταρικής αιμόλυσης, η χρόνια φλεγμονή, ο αυξημένος πρωτεϊνικός καταβολισμός με ακόλουθη απώλεια του ιχνοστοιχείου με τα ούρα, καθώς και η ελαττωμένη διαιτητική πρόσληψη του²¹. Η χορήγηση συμπληρωμάτων ψευδαργύρου φαίνεται να δρα ευεργετικά στη σωματική αύξηση των δρεπανοκυτταρικών παιδιών και να βελτιώνει την ανοσολογική λειτουργία (αύξηση της δραστηριότητας των φυσικών κυτταροκτόνων και μείωση της νοσηρότητας) και το αιματολογικό προφίλ (ελάττωση του αριθμού των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων και βελτίωση της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων) των ενήλικων ασθενών²¹⁻²³. Απαιτούνται επιπρόσθετες έρευνες σχετικά με τις συνιστώμενες δόσεις, ενδεικτικά ωστόσο αναφέρονται τα 10 mg στοιχειακού ψευδαργύρου ως η προτεινόμενη ημερίσια παιδιατρική δόση, χορηγούμενη με τη μορφή θεικού ψευδαργύρου²¹.

Επιπλέον των ιδιαίτερων αναγκών σε θρεπτικά συστατικά, οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν αυξημένο **μεταβολικό ρυθμό** (έως και 20% επιπλέον σε σχέση με τους υγιείς συνομήλικούς τους) και αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός αποδίδεται στον αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών λόγω αυξημένου ρυθμού αιμοσφαιρινικής σύνθεσης, στην ανεπαρκή χρήση πρωτεϊνών ως αποτέλεσμα έλλειψης συγκεκριμένων αμινοξέων και στην παρουσία χρόνιας φλεγμονής. Η ύπαρξη ενεργειακής ισορροπίας είναι ιδιαίτερα κρίσιμη στην παιδική ηλικία, αφού αποτελεί προϋπόθεση για την επίτευξη ικανοποιητικής σωματικής αύξησης. Ωστόσο, φαίνεται ότι η πρόσληψη ενέργειας σε παιδιά με ΔΝ σε σχέση με το μεταβολικό ρυθμό τους είναι χαμηλότερη συγκριτικά με υγιή παιδιά της ίδιας ηλικίας, φύλου και κοινωνικοοικονομικών συνθηκών^{6,13}. Επομένως, απαιτείται αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης - με αύξηση των προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών και θερμίδων - ή αντισταθμιστικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, προκειμένου να μην υπάρχει ενεργειακό έλλειμμα^{6,10}.

Τέλος, ως γνωστόν, απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόληψη των επώδυνων κρίσεων στη ΔΝ είναι η αποτροπή δημιουργίας συνθηκών αφυδάτωσης. Επομένως, οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς επιβάλλεται να καταναλώνουν καθημερινά ικανές ποσότητες υγρών. Συνιστάται, ωστόσο, η αποφυγή συγκεκριμένων υγρών, όπως είναι το αλκοόλ και τα υγρά τα οποία περιέχουν καφεΐνη (καφές, τσάι, αναψυκτικά) τα οποία αυξάνουν τη διούρηση και ενδέχεται να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Gee B, Platt O. Growth and development. In: Embury S, Hebel R, Mohanders N, Steinberg M, eds. Sickle cell disease: basic principles and clinical practice. New York: Raven Press, 1994;589-97.
2. Stevens M, Maude G, Cupidore L, Jackson H, Hayes R, Serjeant G. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 1986;78:124-32.
3. Zemel B, Kawchak D, Ohene-Frempong K, Schall J, Stallings V. Effects of delayed pubertal development, nutritional status and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res* 2007;61:607-13.
4. Heyman M, Vichinsky E, Katz R, Gaffield B, Hurst D, Castillo R, Chiu D, Kleman K, Ammann A, Thaler M. Growth retardation in sickle cell disease treated by nutritional support. *Lancet* 1985;32:161-6.
5. Kawchak D, Schall J, Zemel B, Ohene-Frempong K, Stallings V. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc* 2007;107:843-8.
6. Singhal A, Parker S, Linsell L, Serjeant G. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1093-7.
7. Mitchell M, Kawchak D, Stark L, Zemel B, Ohene-Frempong K, Stallings V. Brief report: parent perspectives of nutritional status and mealtime behaviours in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol* 2004;29:315-20.
8. Jacob E, Miaskowski C, Savedra M, Beyer J, Treadwell M, Styles L. Changes in sleep, food intake and activity levels during acute painful episodes in children with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 2006;21:23-34.
9. Rahbar F, Scott R, Jilly P: Studies in sickle cell anemia-preliminary observations on gastrointestinal digestion and absorption. *J Nat Med Assoc* 69;103:1977.
10. Williams R, George E, Wang W. Nutrition assessment in children with sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 1997;8:44-8.
11. Prasad A. Malnutrition in sickle cell disease patients. *Am J Clin Nutr* 1997;66:423-4.
12. Buison A, Kawchak D, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings V, Zemel B. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2004;145:622-7.
13. Gray N, Bartlett J, Kolasa K, Marcuard S, Holbrook C, Horner R. Nutritional status and dietary intake of children with sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:57-61.
14. Kawchak D, Zemel B, Sowell K, Ohene-Frempong, Stallings V. Antioxidant status in children with sickle cell disease. *FASEB J* 1999;13:pA701.

15. Muskiet F, Muskiet FD, Meiborg G, Schemmmer J. Supplementation of patients with homozygous sickle cell disease with zinc, alpha-tocopherol, vitamin C, soybean oil and fish oil. *Am J Clin Nutr* 1991;54:736-744.
16. Schall J, Zemel B, Kawchak M, Ohene-Frempong K, Stallings V. Vitamin A status, hospitalizations and other outcomes in young children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2004;145:99-106.
17. Lowenthal E, Mayo M, Cornwell P, Thornley-Brown D. Homocysteine elevation in sickle cell disease. *J Am Coll Nutr* 2000;19:608-12.
18. Nelson M, Zemel B, Kawchak D, Barden E, Frongillo E, Coburn S, Ohene-Frempong K, Stallings V. Vitamin B6 status of children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:463-9.
19. Van der Dijs F, Fokkema M, Dijck-Brouwer D, Niessink B, van der Wal T, Schong J, et al. Optimization of folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 supplements in pediatric patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2002;69:239-46.
20. Prasad A. Clinical spectrum of human zinc deficiency. In: Prasad A, ed. *Biochemistry of zinc*. New York: Plenum Press 1993;219-58.
21. Zemel B, Kawchak A, Fung E, Ohene-Frempong K, Stallings V. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:300-7.
22. Prasad A, Beck F, Kaplan J. Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle cell disease. *Am J Hematol* 1999;61:1940202.
23. Taylor J, Acharya J, Pearson T, Thompson R. Zinc improves the filterability of sickle erythrocytes at intermediate oxygen partial pressures. *Clin Sci* 1991;81:433-8.

Αντώνης Κατπάμης

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα. Επιδημιολογικά δεδομένα από τις ΗΠΑ από το 1994 δείχνουν ότι η μέση επιβίωση στις γυναίκες με ΔΝ ήταν τα 48 έτη και στους άνδρες τα 42 έτη (1). Αντίστοιχα δεδομένα από την Τζαμαϊκά (2001) ήταν 53 και 58,5 έτη, αντίστοιχα. Ο λόγος καλύτερης επιβίωσης στο δεύτερο πληθυσμό οφείλεται στην ηπιότερη μορφή της νόσου που εμφανίζεται στη Τζαμαϊκά, καθώς και στην βελτίωση στην αντιμετώπιση των ασθενών τα τελευταία χρόνια, κυρίως με την ευρεία χρήση της υδροξυουρίας. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες έχουν διερευνηθεί. Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (ολικής και εμβρυϊκής), υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, επεισόδια απότομης πτώσης της αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα πρόωρου θανάτου(2).

Οι αιτίες θανάτου στους ασθενείς με ΔΝ είναι πολλαπλές και μπορεί να οφείλονται σε οξεία συμβάματα ή σε καταστάσεις με αργή εξέλιξη. Σε μια σειρά 141 ασθενών που απεβίωσαν πρόωρα (μέση ηλικία: 36 ± 11 ετών), οι κυριότερες αιτίες θανάτου ήταν η πνευμονική υπέρταση (26,2%), ο αιφνίδιος θάνατος (23,4%), η νεφρική ανεπάρκεια (22,6%) και οι λοιμώξεις (18,4%) (3). Σε μια άλλη μελέτη η οποία εξέτασε ευρήματα από 306 νεκροτομές, η πιο συχνή αιτία θανάτου ήταν οι λοιμώξεις (33-48%, ανάλογα με την ηλικία), τα εγκεφαλικά επεισόδια (9,8%), ο σπληνικός εγκλωβισμός (7%), οι επιπλοκές από τη θεραπεία (7%), η πνευμονική εμβολή (4,9%), η νεφρική ανεπάρκεια (4,1%), η πνευμονική υπέρταση (2,9%), η ηπατική ανεπάρκεια (0,8%) και η αιμόλυση/αναιμία (0,4%). Συχνά οι θάνατοι ήταν αναπνέοντες (40,8%) και συνέβησαν εντός 24 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (28,4%) (4).

Τα κυριότερα οξεία συμβάματα που σχετίζονται με υψηλή θνησιμότητα αναλύονται στη συνέχεια:

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν ευαισθησία σε λοιμώξεις κυρίως στις προκαλούμενες από βακτήρια με περιβλημά. Λειτουργική ασπληνία αναπτύσσεται ήδη από τον πρώτο χρόνο ζωής συχνότερα στους ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία. Μελέτες έχουν δείξει ότι περί των 50% των παιδιών με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία παρουσιάζουν λειτουργική ασπληνία ήδη στην ηλικία των 2 ετών (5). Στην μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία λειτουργική ασπληνία εμφανίζεται σε μικρότερο ποσοστό και σε μεγαλύτερη ηλικία. Η ευπάθεια στις λοιμώξεις είναι πιο έντονη στην πρώτη παιδική ηλικία και ελαττώνεται μετά το 5^ο έτος ηλικίας. Η πρόληψη των λοιμώξεων στους ασθενείς με ΔΝ επιτυγχάνεται με ενεργητική ανασοποίηση και μακροχρόνια αντιβιοτική προφύλαξη. Ο πλήρης εμβολιασμός περιλαμβάνει εκτός των εμβολίων που συνιστούνται σε όλα τα παιδιά της αντίστοιχης ηλικίας και εμβολιασμό εναντίον του μηνιγγοκοκκού, αιμόφιλου της γρίππης τύπου Β και πνευμονιοκοκκού. Ο

πνευμονιόκοκκος αποτελεί τη συχνότερη αιτία μικροβαιμίας (66%) και θανάτου (55,3%) σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνία (6). Υπάρχουν 2 είδη εμβολίων του πνευμονιοκόκκου τα οποία πρέπει να χορηγούνται και τα δύο. Το παλαιότερο σκεύασμα είναι 23-δυναμο, πολυσακχαριδικό, χορηγείται μετά την ηλικία των 2 ετών, έχει όμως χαμηλή αντιγονική δύναμη και για αυτό συνιστάται να επαναλαμβάνεται μετά 2 -5 χρόνια. Πρόσφατα έχει κυκλοφορήσει και στη χώρα μας ένα 7-δύναμο συζευγμένο σακχαριδικό εμβόλιο με υψηλή αντιγονικότητα που μπορεί να χορηγηθεί στη βρεφική ηλικία. Τα δυο πνευμονιοκοκκικά εμβόλια πρέπει να χορηγούνται και τα δύο σε χρονική απόσταση τουλάχιστον 8 εβδομάδων (7).

Η προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή συνιστάται για όλα τα παιδιά με ΔΝ τουλάχιστον για τα πρώτα 5 έτη ζωής. Η προτεινόμενη αγωγή είναι πενικιλίνη *per os* (125mgX2/ημέρα, για παιδιά < 3ετών, και 250mg X2/ημέρα, για παιδιά >3ετών) ή ερυθρομυκίνη (10 mg/kgX2/ημέρα) σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη (5).

Επίσης, το οικογενειακό περιβάλλον πρέπει να ευαισθητοποιείται για την μειωμένη ανοσολογική ικανότητα των ασθενών. Σε περίπτωση εμπύρετων επεισοδίων να γίνεται άμεση ιατρική εκτίμηση και έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Σε περίπτωση βακτηριαιμίας η εξέλιξη μπορεί να είναι ραγδαία και ο ασθενής να καταλήξει μέσα σε λίγες ώρες. Για αυτό και εφόσον υπάρχουν ενδείξεις σοβαρής λοίμωξης επιβάλλεται η χορήγηση παρεντερικής αγωγής είτε ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς (π.χ. κεφτριαξόνη I.M.).

Με τις παρεμβάσεις αυτές η σηψαιμία από πνευμονιόκοκκο μειώθηκε σημαντικά στο 3 επεισόδια ανά 1000 έτη/ασθενείς σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών από το Ανατολικό Λονδίνο (8).

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Η πιθανότητα εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία υπολογίζεται σε 0,3-0,9 ανά 100 έτη/ασθενείς. Υπολογίζεται ότι 10-15% των ασθενών με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία θα έχουν εμφανίσει κλινικά έκδηλο εγκεφαλικό επεισόδιο στην ηλικία των 10 ετών. Η πιθανότητα αυτή φαίνεται να μειώνεται ακόμα περισσότερο με την ευρεία χρήση της προ-συμπτωματικής ανιχνευτικής εφαρμογής του διακρανιακού Doppler (0,17 ανά 100 έτη/ασθενείς στην μελέτη της Καλιφόρνιας). Η πιθανότητα σε ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία είναι σαφώς πιο μικρή. Η θνησιμότητα των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ιδιαίτερη υψηλή (περί του 20%) (5,8).

Ο βασικός τρόπος πρόληψης των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η έγκαιρη ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων (αύξηση ταχύτητας στα εγκεφαλικά αγγεία, ανακάλυψη σιωπηλών εμφράκτων). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με χρόνιες μεταγγίσεις. Ο ρόλος της υδροξυουρίας αντί για μεταγγίσεις είναι ακόμα υπό μελέτη.

ΣΠΛΗΝΙΚΟΣ ΕΓΚΛΩΒΙΣΜΟΣ

Μια από τις πιο σοβαρές και επικίνδυνες επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αποτελεί ο σπληνικός εγκλωβισμός. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς που δεν έχουν υποστεί πλήρη καταστροφή του σπλήνα. Στην ομόζυγο δρεπανοκυτταρική εμφανίζεται συχνότερα μέχρι

την ηλικία των 3 ετών, ενώ στην μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζεται και μετά την πρώτη παιδική ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη η συχνότητα σπληνικού εγκλωβισμού σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία ανέρχεται σε 17 ανά 100 έτη-ασθενείς στην ηλικία 6 μηνών με 2 ετών, ενώ στην εφηβεία σε 0 περιπτώσεις ανά 100 έτη-ασθενείς (9). Οι ασθενείς διπλοί ετεροζυγώτες SC, που παρουσιάζουν κλινικό φαινότυπο παρόμοιο με την μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, εμφανίζουν σπληνικό εγκλωβισμό σε ποσοστό γύρω στο 6% , συχνότερα κοντά στην εφηβεία (μέση ηλικία 8,9 έτη). Σε αυτούς τους ασθενείς συχνά προϋπάρχει σπληνομεγαλία, ενώ σε σπληνεκτομή οδηγούνται περίπου οι μισοί ασθενείς (10).

Ο σπληνικός εγκλωβισμός χαρακτηρίζεται από απότομη αύξηση του μεγέθους του σπλήνα λόγω κατακράτηση μεγάλης ποσότητας αίματος. Αυτή η μεγάλη κατακράτηση αίματος οδηγεί σε σοβαρή αναιμία και κυκλοφορική καταπληξία που μπορεί να καταλήξει ακόμα και σε θάνατο. Εργαστηριακά ανευρίσκεται πτώση της αιμοσφαιρίνης έως και 50% (τουλάχιστον κατά 2g/dl), θρομβοπενία, έντονη δικυροερυθροκυττάρωση και εμφάνιση εμπύρηνων ερυθροκυττάρων στην περιφέρεια.

Η αντιμετώπιση του σπληνικού εγκλωβισμού αποσκοπεί στη γρήγορη αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με άμεση μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθροκυττάρων. Με κατάλληλη αντιμετώπιση ο σπλήνας επανέρχεται στο αρχικό του μέγεθος μέσα σε μερικές μέρες .

Η πιθανότητα υποτροπής σπληνικού εγκλωβισμού είναι ιδιαίτερα υψηλή. Γύρω στους μισούς ασθενείς θα παρουσιάσουν υποτροπή εντός 4 μηνών από το αρχικό επεισόδιο (5). Για αυτό πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν την διενέργεια σπληνεκτομής άμεσα μετά το πρώτο επεισόδιο σπληνικού εγκλωβισμού, ενώ άλλοι μόνο μετά από πολλαπλές σοβαρές υποτροπές. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες που να καταδεικνύουν διαφορά στη θνησιμότητα ή τις επιπλοκές μεταξύ ασθενών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ή με συντηρητική θεραπεία. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει κυρίως μεταγγίσεις για κάποιο χρονικό διάστημα, χωρίς όμως ξεκάθαρα αποτελέσματα (11).

Επειδή ο σπληνικός εγκλωβισμός αποτελεί σοβαρή επιπλοκή με υψηλή θνησιμότητα οι γονείς των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία πρέπει να εκπαιδεύονται στην αναγνώριση πρώιμων σημείων της επιπλοκής αυτής. Η τακτική ψηλάφηση της κοιλίας και εκτίμηση του μεγέθους του σπλήνα πρέπει να διδάσκεται στους γονείς από την πρώτη ιατρική επίσκεψη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έγκαιρη διάγνωση, η εκπαίδευση των ασθενών, του οικογενειακού περιβάλλοντος, καθώς και η κατάλληλη θεραπεία είναι από τα βασικά στοιχεία πρόληψης και αντιμετώπισης των επικίνδυνων επιπλοκών της ΔΝ. Ο στόχος που έχει τεθεί για < 4 θανάτους /1000 έτη-ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία μπορεί να επιτευχθεί και στην Ελλάδα (8).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, and Klug PP. Mortality In Sickle Cell Disease – Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *NEJM* 1994; 330, 1639-1644
2. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan G . Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103:4023-402
3. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol*. 2006; 81(11): 858-63.
4. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, Shah AK, Mankad VN; Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol*. 2003; 123(2):359-65.
5. Dover J, Platt PS. Sickle cell disease. In: Nathan G, Ginsburg D, Look AT, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 2003:809.
6. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *Journal of Infection*, 2001; 43, 182-186
7. Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? *Arch. Dis. Child* 2002; 87; 18-21
8. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, Smalling B, Amos R, Stephens A, Rogers D, Kirkham F. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica*. 2007; 92(7) :905-12.
9. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*. 1995;86:776-783.
10. Victor M. Aquino, MD, J Michael Norvell, BS, and George R. Buchanan, Acute splenic complications in children with sickle cell-hemoglobin C disease. *J Pediatr* 1997; 130:961-5)
11. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, et al. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell diseases. *J Pediatr* 1990; 117: 194-199

Γιώργος Βεσσαλάς

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην αντιμετώπιση της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου (ΔΝ). Νέες θεραπείες και προγράμματα μετάγγισης, μειώνουν τους παράγοντες που προκαλούν έμφρακτα. Όμως η ΔΝ δεν πάυει σε ορισμένους ασθενείς να χαρακτηρίζεται από επεισόδια απειλητικά για τη ζωή, που συσσωρευόμενα επιφέρουν βλάβες σε βασικά όργανα και επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής.

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων στη ΔΝ έχει στόχο την αντικατάσταση ή την μείωση της αιμοσφαιρίνης S και την απαλλαγή του ασθενούς από τη συμπτωματολογία. Μετά την εμπειρία που έχει αποκτηθεί στη μεσογειακή αναιμία, αλλά και τα καλά αποτελέσματα στα λίγα περιστατικά δρεπανοκυτταρικής νόσου στις μικρές ηλικίες με συγγενείς συμβατούς δότες, είναι πια σύγχρονη πρακτική να υποβάλλονται σε μεταμόσχευση πάσχοντες με κλινικά χαρακτηριστικά που προδικάζουν δυσμενή εξέλιξη. Μέχρι αυτή τη στιγμή έχουν γίνει 400 περίπου μεταμοσχεύσεις παγκοσμίως, σχετικά λίγες για ένα νόσημα αρκετά συχνό, με 1.000 γεννήσεις το χρόνο στις Η.Π.Α. και πάνω από 45.000 σε χώρες της Αφρικής, όπως η Νιγηρία). Τα αποτελέσματα είναι πολύ καλά στις μικρές ηλικίες με ποσοστά ίασης 85%, απόρριψης 10% και θνητότητας 5-10%. Αντίθετα στις μεγάλες ηλικίες, η θνησιμότητα και η απόρριψη του μοσχεύματος αυξάνονται δραματικά (1).

Εκτός από τα κλασσικά σχήματα προετοιμασίας, δοκιμάζονται σχήματα μη μυελοκαταστροφικά, με μειωμένες δόσεις φαρμάκων, καθώς και εναλλακτικές πηγές μοσχεύματος, όπως το ομφάλιο αίμα και οι μη συγγενείς δότες.

Η απόρριψη μοσχεύματος, η αντίδραση κατά του ξενιστή και κυρίως η χρόνια μορφή της (cGVHD), και η αύξηση της θνησιμότητας σε ηλικίες άνω των 16 ετών, είναι τα σημαντικά προβλήματα που αντιμετωπίζονται στη μεταμόσχευση ασθενών με ΔΝ.

ΣΧΗΜΑΤΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά την πρώτη μεταμόσχευση σε συνύπαρξη δρεπανοκυτταρικής νόσου και οξείας λευχαιμίας το 1984 (2) και τις μεταμοσχεύσεις 5 ασθενών στο Βέλγιο το 1988 (3) έχουν δημοσιευθεί αξιολογές σειρές, στο Βέλγιο τη Γαλλία και τις Η.Π.Α (4,5,6).

Τα σχήματα προετοιμασίας, για τα πρώτα περιστατικά ήταν τα κλασσικά σχήματα με busulfan 14-16mg/kg cyclophosphamide 200mg/kg (BU/CY) ή TBI/CY. Στη συνέχεια προστέθηκε αντιθυμοκυτταρικός ορός (ATG), καθώς φάνηκε ότι έτσι μειώνονται σημαντικά το ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος.

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα αποτελέσματα από τις σειρές που έχουν δημοσιευθεί.

Η ηλικία των περισσότερων παιδιών είναι κάτω των 16 ετών, ωστόσο συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με ηλικία άνω των 16 ετών.

Όπως φαίνεται οι θάνατοι που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση είναι περίπου 7%, η απόρριψη του μοσχεύματος 10%, το χρόνιο GVHD 12-20% και τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς τα συμπτώματα της αρχικής νόσου περίπου 85%.

Σε αναδρομική μελέτη των C Brachet και συνεργατών (7) παρατηρούνται μικρότερα ποσοστά απόρριψης στην ομάδα ασθενών που ελάμβαναν υδροξυουρία πριν την μεταμόσχευση. Τα περιστατικά που μελετήθηκαν ήταν λίγα και χρειάζεται επιβεβαίωση με άλλες μελέτες.

ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ

Από την εμπειρία μέχρι σήμερα φαίνεται ότι τόσο στους μεταμοσχευμένους με ομόζυγη β-θαλασσαιμία, όσο και σ' αυτούς με δρεπανοκυτταρική νόσο, ποσοστά ακόμα και 20% των κυττάρων του δότη είναι ικανά να απαλλάξουν τους ασθενείς από τις μεταγγίσεις και από τα επεισόδια που σχετίζονται με την ΔΝ (8). Αντίθετα ασθενείς άνω των 16 ετών με βλάβες σε σημαντικά όργανα, έχουν χαμηλά ποσοστά επιβίωσης με τα κλασσικά μυελοκαταστροφικά σχήματα.

Έτσι για την ΔΝ εφαρμόστηκαν σχήματα ήπιας τοξικότητας και μειωμένης έντασης που εφαρμόζονται κυρίως σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας με κακοήγη νοσήματα του αιμοποιητικού.

Δυστυχώς μέχρι τώρα δεν έχουμε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Όπως φαίνεται στον πίνακα 2 με τα ήπιας έντασης σχήματα το σύνολο σχεδόν των ασθενών απέρριψε, ενώ με σχήματα μειωμένης έντασης είχαμε μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας.

Είναι ενθαρρυντικό το γεγονός ότι στις καλλιέργειες BFU-E που έγιναν από τον μυελό κατά την διάρκεια της απόρριψης φάνηκε υπερέκφραση της ερυθράς σειράς του δότη. Το εύρημα αυτό συνδέεται με την κλινική βελτίωση αυτών των ασθενών όσο χρονικό διάστημα είχαν το μόσχευμα (9).

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΕ ΟΜΦΑΛΙΟ ΑΙΜΑ

Η πρώτη μεταμόσχευση με ομφάλιο αίμα έγινε το 1988 από την Gluckman και συνεργάτες, σε παιδί με αναιμία Fanconi. (10) Από τότε έχουν γίνει πάνω από 7.000 μεταμοσχεύσεις και έχει αποκτηθεί μεγάλη εμπειρία. Αναδείχθηκαν κάποια πλεονεκτήματα και κάποια μειονεκτήματα σε σχέση με τα μοσχεύματα από μυελό ή από περιφερικό αίμα.

Σε διάφορες μελέτες παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό GVHD σε μη συγγενείς δότες και με μερική HLA συμβατότητα, σε σχέση με μυελικά μοσχεύματα (11,12,13).

Στη δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν γίνει λίγες μεταμοσχεύσεις με ομφάλιο αίμα. Η πιο αξιολογή σειρά είναι αυτή των Locatelli και συν. από το Eurocord Transplant Group (14). Στη σειρά αυτή μελετώνται μαζί τα αποτελέσματα μεταμόσχευσης από ομφάλιο αίμα συγγενούς δότη σε, συνολικά, 33 παιδιά με μεσογειακή αναιμία και 11 με δρεπανοκυτταρική νόσο. Από τα 11 παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο ένα απέρριψε το μόσχευμα. Στη μελέτη αυτή δεν υπάρχουν θάνατοι και τα ποσοστά GVHD είναι πολύ χαμηλά χωρίς να αναφέρονται σοβαρά προβλήματα από την χρόνια GVHD.

Θεωρώντας την GVHD και ιδιαίτερα τη χρόνια μορφή της ένα σημαντικό πρόβλημα στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, εφ' όσον πολλές φορές η ποιότητα ζωής γίνεται χειρότερη, είναι σημαντικό να έχουμε λύσεις ώστε να πετυχαίνουμε χαμηλότερα ποσοστά GVHD και επί πλέον τη δυνατότητα μεταμόσχευσης από μη συγγενείς δότες.

Ο Adamkiewicz και οι συνεργάτες του (15) μελέτησαν 7 ασθενείς από 4 διαφορετικά κέντρα που μεταμοσχεύτηκαν με ομφάλιο αίμα, από μη συγγενή και μη συμβατό δότη. Τέσσερις προετοιμάστηκαν με μυελοκαταστροφικά σχήματα. Ο ένας απέρριψε, οι τρεις εγκατέστησαν το μόσχευμα, εκ των οποίων οι 2 εκδήλωσαν οξεία GVHD (ο ένας απεβίωσε, ο άλλος εγκατέστησε χρόνια GVHD), ένας εμφάνισε μικτή χίμαιρα. Οι 3 ασθενείς που πήραν σχήματα μειωμένης έντασης δεν εγκατέστησαν το μόσχευμα.

Παρά τον μικρό αριθμό περιστατικών, φαίνεται ότι οι μεταμοσχεύσεις με ομφάλιο αίμα και ασύμβατο μη συγγενή δότη, στη ΔΝ, δεν έχουν καλά αποτελέσματα.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων από συγγενή συμβατό δότη είναι ικανοποιητικά. Όμως, για μια νόσο που τα τελευταία χρόνια έχει γίνει πρόοδος στις θεραπευτικές παρεμβάσεις, τα ποσοστά θνησιμότητας, το ποσοστό χρονίας GVHD, η στειρότητα και η τοξικότητα της θεραπείας, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν την απόφαση για μεταμόσχευση. Ασφαλώς όμως δεν μπορούμε να παραβλέψουμε την απαλλαγή από τα συμπτώματα και τις μόνιμες βλάβες, μετά τη μεταμόσχευση.

Όταν η μεταμόσχευση γίνεται σε μικρή ηλικία, πριν εξελιχθούν μόνιμες βλάβες σε βασικά όργανα, έχουμε τα καλύτερα αποτελέσματα. Είναι σημαντικό να διακρίνουμε από νωρίς επιβαρυντικά στοιχεία της νόσου. Κυρίως όταν υπάρχει συμβατός δότης. Το ενδοκράνιο Doppler και η μαγνητική τομογραφία βοηθούν να εντοπίσουμε βλάβες χωρίς εμφανή κλινική συμπτωματολογία.

Έτσι όλα τα κέντρα έχουν θεσπίσει κριτήρια για την επιλογή παιδιών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη μεταμόσχευση.

Παρακάτω παραθέτουμε αυτά τα κριτήρια.

Κριτήρια επιλογής ασθενών για μεταμόσχευση

Πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο (SS ή Sβ⁺) ηλικίας μικρότερης των 16 ετών.

Υποτροπιάζουσες επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις.

Υποτροπιάζων πριαπισμός.

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νευρολογικό σύμπτωμα που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες.

Νευροψυχολογική διαταραχή με ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία ή στην αγγειογραφία

Πνευμονική νόσος σταδίου I ή II

Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια (μέτρια ή βαριά πρωτεϊνουρία, ή GFR 30 - 50% της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής)

Αμφοτερόπλευρη αμφιβληστροειδοπάθεια και σοβαρή διαταραχή της όρασης

Οστεονέκρωση πολλών αρθρώσεων
Αντιερυθροκυτταρική αλλοανοσοποίηση
Παθολογικό ενδοκράνιο doppler

Κριτήρια αποκλεισμού

Ηλικία >16 έτη
Δότης με ομόζυγο αιμοσφαιρινοπάθεια
Karnofsky ή Lansky score < 70%
Βαριά νευρολογική βλάβη
Βαριά πυλαία ίνωση
GFR <30% της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής
Πνευμονική νόσος σταδίου III ή IV
Καρδιομυοπάθεια

Τα όρια επιλογής και αποκλεισμού δεν είναι σαφή. Αποδεχόμενοι αυτά τα κριτήρια η επικινδυνότητα της νόσου αποδεικνύεται στην εφηβεία όπου ο κίνδυνος της μεταμόσχευσης είναι μεγαλύτερος από την παιδική ηλικία. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και το περιβάλλον τους δέχονται πιο εύκολα τη μεταμόσχευση, παρά την αυξημένη θνητότητα σ' αυτή την ηλικία.

Στον πίνακα 3 σημειώνεται η απόλυτη και η σχετική ένδειξη και αντένδειξη μεταμόσχευσης. Στη ΜΜΜΟ του Νοσοκομείου Αγία Σοφία έχουν μεταμοσχευθεί 3 αγόρια με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία από συγγενείς συμβατούς δότες και ένα κορίτσι με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία από συμβατό μη συγγενή δότη. Και τα τέσσερα παιδιά βρίσκονται σε άριστη κατάσταση 84, 75, 34, 15 μήνες μετά τη ΜΑΚ χωρίς καθόλου εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη ΔΝ. Έχουν πλήρη εγκατάσταση του μοσχεύματος και HbS: 0% Δεν εμφάνισαν οξεία ή χρόνια νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή όσα έλαβαν μόσχευμα από συγγενή δότη. Το κορίτσι που έλαβε μόσχευμα από μη συγγενή δότη εμφάνισε οξεία GVHD δέρματος και εντέρου. Δεκαπέντε μήνες μετά τη μεταμόσχευση είναι σε ύφεση ως προς τη νόσο της και χωρίς σημεία GVHD.

Πίνακας 1

	ΒΕΛΓΙΟ	ΗΠΑ	ΓΑΛΛΙΑ
	Vermeylen et al (4)	Walters et al (1,17)	Bernaudin et al (16)
Περίοδος	04/86-01/97	09/91-03/99	11/88-12/04
Ασθενείς	50	50	87
Μέση ηλικία	7,5χρ	9,4χρ	8,8χρ
Εύρος ηλικίας	0,9-23χρ	3,3-14χρ	2,2-22χρ
Εγκεφαλικά επεισόδια	4 (8%)	26 (54%)	36 (41%)

Απόρριψη μοσχεύματος	10%	10%	7%
Θάνατοι που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση	7%	6%	6,9%
EFS	82%	84%	86,1%
aGVHD	20%	15%	20%
cGVHD	20%	12%	13,5%

Francoise Bernaudin, Long term results of related, myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease.

Blood First Edition Paper, prepublished online July 2, 2007

Πίνακας 2

	Σχήμα ήπιας Τοξικότητας	Σχήμα μειωμένης έντασης	Κλασσικό σχήμα προετοιμασίας
Αριθμός ασθενών	11	12	201
Διάμεση ηλικία	11 (3-30)	22 (5-56)	- (0.9-22)
Σχήμα προετοιμασίας	Flu/TBI Flu ATG/TBI	Flu BU /ATG/TLI Flu Mel ATG Flu CY Flu Mel Campath Flu BU	BU/CY/ATG BU/CY BU/CY/TLI CY/TBI
Επίτευξη μεικτής χίμαιρας	NAI (παροδική σε 10)	NAI	NAI, σε 11%
Αριθ. ασθενών με απόρριψη	10	3	16 (8%)
Αριθ. ασθενών με GVHD	οξεία 1 (Gr I), χρόνια κανείς	οξεία 4 (Gr II-IV), χρόνια, 3 (2 θάνατοι)	Οξεία 25%, χρόνια 12%
Αριθ. θανάτων	0	2	20 (10%)
Επιβίωση χωρίς νόσο	1 (9%)	7 (58%)	166 (83%)

Walters MC, Stem cell therapy for sickle cell disease: transplantation and gene therapy *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program). 2005::66-73

Πίνακας 3

ΕΝΔΕΙΞΗ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

	Απόλυτη ένδειξη	Σχετική ένδειξη	Σχετική αντένδειξη	Απόλυτη αντένδειξη
Χωρίς συμπτώματα <16 ετών		X		
Με συμπτώματα <16 ετών	X			
Με συμπτώματα (16-19) ετών		X		
Με συμπτώματα (20-30) ετών			X	
>30 ετών				X
Εμφανές ΑΕΕ	X			
Αθόρυβο ΑΕΕ		X		
Οξύ θωρακικό επεισόδιο Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις Οστεονέκρωση		X		
Κακή ποιότητα ζωής		X		
Πνευμονική υπέρταση			X	
Νεφρική ανεπάρκεια				X
Ηπατική ανεπάρκεια				X

S Shenoy Has stem cell transplantation come of age in the treatment of sickle cell disease?
Bone Marrow Transplantation advance online publication 20 August 2007

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996;335:369-376
2. Johnson FL, Look AT, et al. Bone marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1984;311: 780-783.
3. Vermynen C, Robles EF, Ninane J, Cornu G. Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anaemia. *Lancet*. 1988;1:1427-1428.
4. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:1-6
5. Francoise Bernaudin, Long term results of related, myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease.
Blood First Edition Paper, prepublished online July 2, 2007
6. Walters MC, Storb R, Patience M, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood*. 2000;95:1918-1924.
7. C Brachet, N Azzi, et al. Hydroxyurea treatment for sickle cell disease: impact on haematopoietic stem cell transplantation's outcome. *Bone Marrow Transplant*. (2004)33, 799-803
8. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, et al. Long term survival of ex thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplant. 2000;25:401-404.
9. Wu CJ, Krishnamurti L et al. Evidence for ineffective erythropoiesis in patients with severe sickle cell anemia (abstract). *Blood*. 2004;104:33a.
10. Gluckman E, Broxmeyer HA, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321:1174-1178.
11. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical cord blood transplantation in forty-four children with malignant and non-malignant disease. *Lancet*. 1995;46:214-219.
12. Locatelli F, Rocha V, Chastang C, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. *Blood*. 1999;93:3662-3671
13. Rocha V, Wagner-JE, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med*. 2000;342:1846-1854
14. Locatelli F, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-2143
15. Adamkiewicz TV, Szabolcs P, et al. Unrelated cord blood transplantation in children with sickle cell disease: Review of four-center experience.
Pediatr Transplant. 2007 Sep;11(6):641-4.

16. Francoise Bernaudin, Long term results of related, myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease.
Blood First Edition Paper, prepublished online July 2, 2007

17. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood*, Mar 2000; 95: 1918 - 1924

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Γ. Βασιλόπουλος MD, PhD

Εργαστήριο Γενετικής και Γονιδιακής Θεραπείας

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών και

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Η πρώτη περιγραφή της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ) αναφέρεται το 1910 από τον James B. Herrick, ο οποίος παρατήρησε στο περιφερικό αίμα ενός ασθενή την παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων με σχήμα δρεπάνου. Το 1927 οι Hahn and Gillespie απέδειξαν ότι, η δρεπάνωση σχετιζόταν με υποξία, ενώ το 1940 ο Sherman παρατήρησε τη διπλοθλαστικότητα στα μη οξυγονωμένα ερυθρά, αποδεικνύοντας ότι η χαμηλή πίεση του οξυγόνου επιφέρει αλλαγή της μοριακής δομής της αιμοσφαιρίνης. Η Janet Watson, το 1948 υποστήριξε ότι η απουσία δρεπανοκυττάρων από το αίμα των νεογνών οφειλόταν στην παρουσία της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης HbF ενώ τον ίδιο χρόνο, οι Linus Pauling and Harvey Itano με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, απέδειξαν ότι η αιμοσφαιρίνη ασθενών με ΔΝ είναι διαφορετική από τη φυσιολογική. Ο προσδιορισμός της βλάβης ήρθε το 1956 από τους Vernon Ingram και J.A. Hunt που έδειξαν ότι η αιμοσφαιρίνη S (HbS) έχει αντικατάσταση του γλουταμικού οξέος στη θέση β-6 από βαλίνη. Το γεγονός αυτό έκανε τη ΔΝ την πρώτη «μοριακή» νοσο.

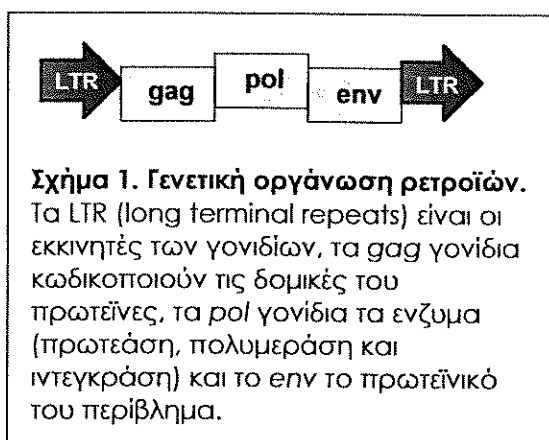
Στη δεκαετία του '70, η αλματώδης ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας, έκανε εφικτή την κλωνοποίηση ευκαρυωτικών γονιδίων και το πρώτο γονίδιο που κλωνοποιήθηκε ήταν η β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης του κουνελιού από τους Ευστρατιάδη, Καφάτο και Μανιάτη, μία ομάδα Ελλήνων ερευνητών που δούλευαν στο Harvard Medical School. Στη συνέχεια κλωνοποιήθηκε και το ανθρώπινο β-γονίδιο και το όραμα της αντικατάστασης του παθολογικού με το φυσιολογικό γονίδιο άρχισε να γίνεται εφικτό. Το πρόβλημα πλέον ήταν στην ανάπτυξη των κατάλληλων φορέων που θα μπορούσαν να μεταφέρουν το β-γονίδιο στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (haematopoietic stem cells, HSC) του ασθενούς και θα εξασφάλιζαν έτσι τη συνεχή παρουσία της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Οι φορείς αυτοί θα έπρεπε να πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις:

1. Μόνιμη ενσωμάτωση στο γενετικό υλικό των HSC.
2. Σταθερότητα του μεταφερόμενου γονιδίου.
3. Παραγωγή σε υψηλούς τίτλους.
4. Θεραπευτικά επίπεδα παραγωγής αιμοσφαιρίνης στο κατάλληλο κυτταρικό περιβάλλον (ερυθροκύτταρο).

Μία ομάδα ιών που είναι ξενιστές κυττάρων και που ο κύκλος της ζωής τους είναι άμεσα συνδεδεμένος με την ενσωμάτωσή τους στο γενετικό υλικό του ξενιστή και άρα πληρούν την πρώτη προϋπόθεση είναι οι ρετροϊοί που διακρίνονται σε τρεις (3) οικογένειες:

1. **Ογκοϊοί** με κύριο εκπρόσωπο τον MLV (murine leukaemia virus),
2. **Λεντι-ιοί** με κύριο εκπρόσωπο τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και
3. **Αφρώδεις ιοί** με κύριο εκπρόσωπο τον PFV (primate foamy virus).

Οι ιοί τύπου MLV είναι οι απλούστεροι σε γενετική οργάνωση (**Σχήμα 1**) και είναι και οι πρώτοι που απομονώθηκαν σε πλασμιδιακή μορφή κάτι που έκανε εφικτή την ανάπτυξη της τεχνολογίας των MLV φορέων. Συνοπτικά, η ανάπτυξη φορέων ξεκίνησε με την απομάκρυνση των γονιδίων του ιού και τη δημιουργία χώρου για κλωνοποίηση των επιθυμητών γονιδίων. Τα γονίδια *gag*, *pol* και *env* κλωνοποιήθηκαν σε διαφορετικά πλασμίδια και ενσωματώθηκαν στο γενετικό υλικό κυτταρικών σειρών που με τη σειρά τους ονομάστηκαν σειρές «συσκευασίας» ή packaging cells. Όταν στη σειρά αυτή εισαχθεί με παροδική διαμόλυνση και ο φορέας που φέρει το διαγονίδιο σε μορφή cDNA, τότε το παραγόμενο RNA από το φορέα, συσκευάζεται με τις πρωτεΐνες GAG, POL και ENV που παράγει η κυτταρική σειρά και σχηματίζεται ένα ιϊκό σωματίδιο το οποίο εξέρχεται από το κύτταρο και το οποίο και συλλέγουμε σαν το υπερκείμενο (supernatant) της καλλιέργειας των κυττάρων. Το σωματίδιο αυτό μπορεί και διαμολύνει το τελικό κύτταρο-στόχο, φιάχνει DNA με τη ανάστροφη πολυμεράση από το γενετικό του υλικό (που είναι RNA) και ενσωματώνεται τυχαία στο κύτταρο-στόχο. Εδώ τελειώνει και ο κύκλος της ζωής του γιατί η μόνη γενετική πληροφορία που έχει το DNA του φορέα είναι για την έκφραση



του διαγονιδίου και άρα αδυνατεί να αναπαραχθεί και να φιάξει νέα σωματίδια. Αντίστοιχη τεχνολογία διέπει και τον τρόπο παραγωγής των άλλων φορέων (lenti, FV).

Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας παραγωγής φορέων στα μέσα της δεκαετίας του '80 ήλθαν και οι πρώτες προσπάθειες παραγωγής φορέων που εκφράζουν Hb για τη θεραπεία τόσο της θαλασσαιμίας όσο και της ΔΝ. Με τις πρώτες

όμως εφαρμογές στα μοντέλα της νόσου, εμφανίστηκαν και τα πρώτα προβλήματα που έκαναν πολλούς επιφυλακτικούς στο πέρασμα των MLV φορέων από τα προκλινικά μοντέλα σε κλινικές εφαρμογές. Συνοπτικά, τα προβλήματα εστιάζονται στα παρακάτω σημεία.

1. Αδυναμία παραγωγής φορέων με υψηλούς τίτλους.
2. Παραγωγή σωματιδίων με ελλείψεις στο διαγονίδιο.
3. Αποσιώπηση του γονιδίου.
4. Μεταλλάξεις και απορρύθμιση γονιδίων στο τελικό κύτταρο.

Τα προβλήματα αυτά μετά από περίπου μια δεκαετία ερευνών, έγινε κατανοητό πως οφείλονται στους MLV φορείς. Συγκεκριμένα, η αδυναμία παραγωγής φορέων με υψηλούς τίτλους οφείλεται στην δυσκολία του ενζύμου ανάστροφη πολυμεράση (reverse transcriptase, RT) των MLV να μεταγράψει τις ρυθμιστικές περιοχές του β-γονιδίου που είναι απαραίτητες για την έκφραση της Hb στο ερυθροκύτταρο (και όχι έκτοπα). Οι ελλείψεις στο μεταφερόμενο β-γονίδιο οφείλονται στην αναξιοπιστία της RT των φορέων που συχνά, ξεκινώντας από ένα σωστό RNA παράγει DNA με ελλειματικές αλληλουχίες. Η αποσιώπηση των γονιδίων αποδόθηκε σε μηχανισμούς μεθυλίωσης των αρχέγονων κυττάρων τα οποία έχουν εξελικτικά προσαρμοστεί να αισθάνονται την εισαγωγή ξένου DNA με ισχυρούς υποκινητές όπως είναι τα LTR του MLV. Οι

μεταλλάξεις και η απορρύθμιση γονιδίων οφείλονται στο γεγονός ότι οι MLV φορείς έχουν την τάση να ενσωματώνονται σε περιοχές του γονιδιώματος που είναι ενεργείς (μεταγραφόμενα γονίδια). Εάν ενσωματωθούν σε περιοχή του υποκινητή τότε αλλάζουν το ρυθμό έκφρασης του γονιδίου ενώ ενσωμάτωση σε κωδικοποιές αλληλουχίες έχει σαν αποτέλεσμα την μεταλλαξιογένεση γονιδίων. Τα προβλήματα της μεταλλαξιογένεσης πήραν ουσιαστικές διαστάσεις σε μια κλινική δοκιμή για τη γονιδιακή θεραπεία της φυλοσύνδετης μικτής ανοσοανεπάρκειας όταν δύο (2) από τους μεταμοσχευμένους με γενετικά διορθωμένα HSC ανέπτυξαν λεμφοβλαστικές λευχαιμίες. Πολλά από τα παραπάνω προβλήματα φαίνεται να έχουν πλέον ξεπεραστεί με τη χρήση μίας νέας ομάδας φορέων που αναπτύχθηκαν από τους ιούς Lenti και FV.

Οι Lenti φορείς αναπτύχθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του '90, προέρχονται από τον γνωστό μας HIV και είναι τελείως ασφαλείς γιατί με τον τρόπο που παράγονται (όπως περιγράφηκε) δεν υπάρχει σχεδόν καμία πιθανότητα παραγωγής HIV. Οι Lenti φορείς διαμολύνουν αποτελεσματικά (>50%) τα HSC, έχουν σταθερό γονιδίωμα και μπορούν να εκφράζουν σταθερά το μεταφερόμενο διαγονίδιο. Η θεραπευτική τους αξία αποδείχθηκε σε ένα προκλινικό μοντέλο θαλασσαιμίας όπου η μεταμόσχευση γενετικά διορθωμένων κυττάρων έφερε σαφή βελτίωση του φαινοτύπου. Η αποτελεσματικότητά τους φάνηκε και σε άλλα προκλινικά μοντέλα γενετικών νοσημάτων (Fanconi anemia, Chronic Granulomatous disease etc) γεγονός που σύντομα οδήγησε σε κλινικές δοκιμές στη Γαλλία (έναρξη 2006) από όπου όμως ακόμα δεν έχουν ανακοινωθεί αποτελέσματα.

Οι FV φορείς τέλος είναι οι νεώτεροι σε τεχνολογική εξέλιξη γιατί ήταν στην πραγματικότητα ξεχασμένοι επειδή δεν είναι παθογόνοι στον άνθρωπο. Ο ιός αποικίζει πιθηκοειδή και σε περιστατικά που έχει μεταφερθεί από δήγματα ζώων σε φύλακες ζωολογικών κήπων έχει προκαλέσει μόνο την παραγωγή αντισωμάτων και καμία κλινική συνδρομή μετά από συνολικό χρόνο παρακολούθησης που ξεπερνά τα 30 χρόνια. Οι FV φορείς μπορούν και διαμολύνουν τα HSC σε μεγάλο ποσοστό (>50%) και είναι ικανοί να μεταφέρουν αέραια διαγονίδια χωρίς αποσιώπηση της έκφρασης. Οι ιδιότητες αυτές μαζί με την έλλειψη παθογόνου δράσης στον άνθρωπο (ή στα πιθηκοειδή) τους καθιστά υποψήφιους για κλινική δοκιμή. Το εργαστήριο μας έχει επικεντρώσει σημαντικό πειραματικό μέρος στην ανάπτυξη FV φορέων για την έκφραση β-γονιδίου και απώτερο στόχο τη θαλασσαιμία και τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα. Έχουμε πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι οι FV φορείς που αναπτύξαμε εκφράζουν σημαντικό ποσό RNA β-γονιδίου και Hb σε αποικίες ερυθροβλαστών και σε κυτταρικές σειρές. Τα επίπεδα πλησιάζουν το 30% της παραγωγής των ενδογενών α-γονιδίων που εάν επιτευχθεί και σε κλινικό επίπεδο, είναι ικανό να επιφέρει σημαντική φαινοτυπική βελτίωση. Τα πειράματα με τα προκλινικά μοντέλα της νόσου βρίσκονται σε εξέλιξη.

Μία νέα εξέλιξη στο χώρο των γενετικών παρεμβάσεων αποτελεί η ανάπτυξη του RNAi (i=interference) που μας δίνει τη δυνατότητα να μειώνουμε την έκφραση ενός γονιδίου αποδομώντας το RNA του κατά βούληση. Σε ένα νόσημα όπως η ομόζυγη ΔΝ, μία τέτοια παρέμβαση θα είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της παραγόμενης HbS και σε συνδυασμό με τη

προσθήκη του φυσιολογικού γονιδίου β-γονιδίου θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω βελτίωση της κλινικής εικόνας. Πειραματικά δεδομένα από αυτή τη στρατηγική έχουν ήδη ανακοινωθεί σε προκλινικά μοντέλα με τους φορείς Lenti ενώ το δικό μας εργαστήριο έχει αναπτύξει φορείς FV που μπορούν να μειώσουν το ποσό του παραγόμενου α-RNA σε ποσοστό 9-43% του φυσιολογικού. Η διπλή αυτή παρέμβαση με προσθήκη του φυσιολογικού β-γονιδίου και της μείωσης της περίσσειας των α-αλυσίδων είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει στην πιο επιτυχημένη μέχρι σήμερα προσπάθεια στη διόρθωση της ΔΝ.

Τέλος, μία πολλά υποσχόμενη νέα τεχνολογία αφορά στην γενετική στόχευση. Η ΔΝ οφείλεται σε μία σημειακή μετάλλαξη και ίσως η αρτιότερη γενετική παρέμβαση θα ήταν η διόρθωση της βλάβης *in situ*. Μία τέτοια στρατηγική θα μπορούσε να μας απαλλάξει από πολλά προβλήματα που έχει η γονιδιακή προσθήκη. Η ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου θα γίνεται κανονικά και δεν θα υπάρχει κίνδυνος μεταλλαξιόγenezης. Τα δύο εργαλεία που έχουμε στη διάθεσή μας για μία στοχευμένη θεραπεία είναι οι φορείς AAV και οι ZincFinger (ZF) πρωτεΐνες. Το πρόβλημα με τους AAV φορείς είναι ότι δεν μπορούν να διαμολύνουν HSC ενώ η τεχνολογία των ZF βρίσκεται ακόμα σε πρώιμα στάδια εξέλιξης αλλά με θεαματικά αποτελέσματα.

Κλείνοντας, θέλω να επισημάνω τη χρονική κλίμακα που μπαίνει στην ανάπτυξη τέτοιων πολύπλοκων γενετικών χειρισμών. Πήρε περίπου 30 χρόνια από τότε που κλωνοποιήθηκε το β-γονίδιο για να δούμε ένα φορέα που μπορούσε να παράγει θεραπευτικά επίπεδα μιάς πρωτεΐνης. Πήρε περίπου 10 χρόνια από τότε που εμφανίστηκε ένας φορέας (Lenti) μέχρι να μπει σε μία κλινική δοκιμή και ίσως περάσουν άλλα 10 χρόνια για να δούμε τα προβλήματα που φέρνουν οι εφαρμογές στον άνθρωπο. Όσοι φαντάστηκαν ότι η γονιδιακή θεραπεία θα ήταν κάτι απλό σίγουρα έχουν αλλάξει γνώμη αλλά το όραμα ότι μπορεί να γίνει εφικτή είναι ζωντανό. Άλλωστε, περισσότεροι από είκοσι (20) ασθενείς με έλλειψη ADA που ζούν με διορθωμένα HSC είναι ζωντανή μαρτυρία των δυνατοτήτων της συγκεκριμένης τεχνολογίας.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία¹⁻¹⁴

1. Josephson NC, Vassilopoulos G, Trobridge GD, et al. Transduction of human NOD/SCID-repopulating cells with both lymphoid and myeloid potential by foamy virus vectors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8295-8300.
2. Vassilopoulos G, Trobridge G, Josephson NC, Russell DW. Gene transfer into murine hematopoietic stem cells with helper-free foamy virus vectors. *Blood*. 2001;98:604-609.
3. Bordignon C, Mavilio F, Ferrari G, et al. Transfer of the ADA gene into bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes for the treatment of patients affected by ADA-deficient SCID. *Hum Gene Ther*. 1993;4:513-520.
4. Coffin JM, Hughes, S. H., Varmus, H. E. *Retroviruses*: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 1997.
5. Dzierzak EA, Papayannopoulou T, Mulligan RC. Lineage-specific expression of a human beta-globin gene in murine bone marrow transplant recipients reconstituted with retrovirus-transduced stem cells. *Nature*. 1988;331:35-41.
6. Emery DW, Stamatoyannopoulos G. Stem cell gene therapy for the beta-chain hemoglobinopathies. Problems and progress. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;872:94-107; discussion 107-108.
7. Gelinis RE, Bender MA, Miller AD, Novak U. Long-term expression of the human beta-globin gene after retroviral transfer into pluripotent hematopoietic stem cells of the mouse. *Adv Exp Med Biol*. 1989;271:135-148.
8. Hirata RK, Russell DW. Design and packaging of adeno-associated virus gene targeting vectors. *J Virol*. 2000;74:4612-4620.

9. Miyoshi H, Smith KA, Mosier DE, Verma IM, Torbett BE. Transduction of human CD34+ cells that mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice by HIV vectors. *Science*. 1999;283:682-686.
10. Mulligan RC. The basic science of gene therapy. *Science*. 1993;260:926-932.
11. Naldini L, Blomer U, Gallay P, et al. In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector [see comments]. *Science*. 1996;272:263-267.
12. May C, Rivella S, Callegari J, et al. Therapeutic haemoglobin synthesis in b-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human b-globin. *Nature*. 2000;406:82-86.
13. Miller AD, Buttimore C. Redesign of retrovirus packaging cell lines to avoid recombination leading to helper virus production. *Mol Cell Biol*. 1986;6:2895-2902.
14. Russell DW, Hirata RK. Human gene targeting by viral vectors. *Nat Genet*. 1998;18:325-330.

ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΦΟΡΗΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ (ΗΙΦ) ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Δημήτρης Νικητόπουλος (dnikit@mobile.ntua.gr)

Ερευνητής Τηλεπικοινωνιακός Μηχανικός ΕΜΠ

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών

Εργαστήριο Κινητών Ραδιοεπικοινωνιών

Σύμφωνα με το πρότυπο CEN/TC25/WG1/N8 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Προτυποποίησης, Ιατρικός Φάκελος είναι η "αποθήκη" όλων των πληροφοριών που αφορούν στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Αποτελεί επομένως την βάση της διάγνωσης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ασθενούς αλλά και την βάση επιδημιολογικών ερευνών. Επιπλέον, παρέχει πληροφορίες διοικητικής, οικονομικής και στατιστικής φύσεως, καθώς και ποιοτικού ελέγχου.

Ακολουθεί παρουσίαση της χρησιμότητας του Προσωπικού Ιατρικού Φακέλου, τα βήματα δημιουργίας του, καθώς και απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα χρήσης Προσωπικών Ιατρικών Φακέλων.

Η παρουσίαση ακολουθεί τα διεθνή πρότυπα:

- Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA, U.S. Congress, 1996)
- Directive 95/46/EC on the protection of personal data
- Japan's HPB 517

What Is a Health Record?

Every time you visit your doctor, hospital, or another healthcare provider, a record of your visit is made. This information is then compiled into what is known as your health record. Your health record, also known as your medical record, is used by doctors, nurses, and other medical staff to ensure you receive quality healthcare. It serves as a:

- Basis for planning your care and treatment
- Means by which doctors, nurses, and others caring for you can talk to one another about your needs
- Legal document describing the care you received
- Means by which you or your insurance company can verify that services billed were actually provided

Your physical health record belongs to your healthcare provider, but the information in, it belongs to you! Understanding what is in your health record helps you:

- Make sure it's correct and complete
- Know what is being released when you authorize disclosure of information to others
- Provide an accurate health history to all healthcare providers who treat you

What Does Your Health Record Contain?

The specific content of your health record depends on the type of healthcare you have received. Listed below are documents common to most health records and additional documents that accompany hospital stays or surgery.

Reports Common to Most Health Records:

- **Identification Sheet**-A form originated at the time of registration or admission. This form lists your name, address, telephone number, insurance, and policy number.
- **Problem List**-A list of significant illnesses and operations you have had.
- **Medication Record**-A list of medicines prescribed or given to you. This form often lists any medication allergies you may have.
- **History and Physical**-A document that describes any major illnesses and surgeries you have had, any significant family history of disease, your health habits, and current medications. It also states what the physician found when he examined you.
- **Progress Notes**-Notes made by the doctors, nurses, therapists, and social workers caring for you that reflect your response to treatment, their observations and plans for continued treatment.

- **Consultation**-An opinion about your condition made by a physician other than your primary care physician. Sometimes a consultation is performed because your physician would like the advice and counsel of another physician.
- **Physician's Orders**-Your physician's directions to other members of the healthcare team regarding your medication's, tests, diets, and treatments.
- **Imaging and X-ray Reports**-Describe the findings of x-rays, mammograms, ultrasounds, and scans. The actual films are maintained in the radiology or imaging departments or on a computer.
- **Lab Reports**-Describe the results of tests conducted on body fluids. Common examples include a throat culture, urinalysis, cholesterol level, and complete blood count (CBC). Surprisingly, your health record does not usually contain your blood type. Blood typing is not part of routine lab work.
- **Immunization Record**-A form documenting immunizations given for disease such as polio, measles, mumps, rubella, and the flu. Parents should maintain a copy of their children's immunization records with other important papers.
- **Consent and Authorization Forms**-Copies of consents for admission, treatment, surgery, and release of information.

Additional Reports Common to Hospital Stays or Surgery:

- **Operative Report**-A document that describes surgery performed and gives the names of surgeons and assistants.
- **Pathology Report**-Describes tissue removed during an operation and the diagnosis based on examination of that tissue.
- **Discharge Summary**-A concise summary of a hospital stay, including the reason for admission, significant findings from tests, procedures performed, therapies provided, response to treatment, condition at discharge, and instructions for medications, activity, diet, and follow-up care.

Your records may contain some or all of the forms above. Depending upon your illness or injury, you may use the services of the emergency room, intensive care unit, a physical therapist, or home health nurse. Often these specialized services have unique evaluation, measurement, and progress forms you may also find in your health record.

How Do Providers Manage Your Health Record?

Your healthcare provider may keep your health information in one of the following formats: paper, microfilm, or electronic.

Currently most healthcare providers still manage health records in a paper format. The healthcare industry and the federal government are working to improve healthcare through the use of information technology. This is done through the use of electronic health records (EHR) and a system that would allow EHRs to be shared across healthcare systems and providers. But this may take at least 10 years to create, and even then, it won't replace your personal health record.

At your doctor's office or hospital, trained health information management professionals are working to maintain your health record. These professionals are responsible for ensuring that your health record is accurate, complete, confidential, and available when you or your doctor needs access to the information.

Why Should You Have a PHR?

All individuals should be able to readily access, understand, and use their personal health information. Your health information is scattered across many different providers and facilities. Keeping your own complete, updated, and easily accessible health record means you can play a more active role in your healthcare. You wouldn't write checks without keeping a check register. The same level of responsibility makes sense for your healthcare.

Your own personal health record (PHR) offers a different perspective, showing all your health-related information. It can include any information that you think affects your health, including information that your doctor may not have, such as your exercise routines, dietary habits, or glucose levels if you are diabetic.

In a medical emergency, quick access to your health information is vital so that you can receive the best possible care. If you are in an accident, the Emergency Responder needs

three things: quick access to your medical information, the delivery of that information by trained professionals, and accurate, up-to-date information. Most people think that an emergency room can obtain their medical information, but almost none can.

Also, the PHR is a critical tool that enables you to partner with your providers. It can reduce or eliminate duplicate procedures or processes, which saves healthcare dollars, your time, and the provider's time.

And the PHR empowers you, the patient. The information you gather gives you knowledge that assists your preparation for appointments. Overall, it gives you more intimate knowledge of your health information, including an active role in preventive care and care management. This way, you are more involved in your own care.

What Should Your PHR Contain?

A personal health record (PHR) is a collection of important information about your health or the health of someone you're caring for, such as a parent or a child that you actively maintain and update.

When collecting information from your health records, be sure to include:

- Personal identification, including name and birth date
- People to contact in case of emergency
- Names, addresses, and phone numbers of your physician, dentist, and specialists
- Health insurance information
- Living wills, advance directives, or medical power of attorney
- Organ donor authorization
- A list and dates of significant illnesses and surgical procedures
- Current medications and dosages
- Immunizations and their dates
- Allergies or sensitivities to drugs or materials, such as latex
- Important events, dates, and hereditary conditions in your family history
- Results from a recent physical examination
- Opinions of specialists
- Important tests results; eye and dental records
- Correspondence between you and your provider(s)
- Current educational materials (or appropriate web links) relating to your health
- **Any information you want to include about your health** – such as your exercise regimen, any herbal medications you take and any counseling you may receive.

Step-by-Step Guide to Creating a PHR

To start your personal health record, you will need to request a copy of your health records from all your healthcare providers, including your general practitioner, plus your eye doctor, dentist, and any other specialist you have seen.

Don't feel that you must gather all your health information at once. If you like, the next time you visit the doctor, simply ask for recent records, and do so each time you visit a healthcare provider.

Below are steps for creating a complete personal health record (PHR), but feel free to create your PHR at your own pace.

STEP 1: Contact your doctors' offices or the health information management (HIM) or medical records staff at each facility where you received treatment. Find out if your provider has his or her own plan for helping patients to create PHRs. Ask if your records are in an electronic format that you can access yourself, or if you need to request copies. Also, ask your physician or the HIM professional to help you determine which parts of your record you need. If you want medical records kept by your health plan, contact the plan's customer service department.

STEP 2: Ask for an "authorization for the release of information" form. Complete the form and return it to the facility as directed. Most facilities do charge for copies. The fee can only include the cost of copying (including supplies and labor), as well as postage if you request the copy to be mailed. It can take up to 60 days to receive your medical records, so ask when you can expect to receive the information you requested.

STEP 3: Once you've gathered the information you are seeking, there are a few different ways you can maintain your PHR. To get started, you can simply gather your information in a file folder. Since not all information may be available to you in an electronic format, an old-

fashioned file folder or three-ring binder may be the easiest and most inclusive format for now. You can divide the binder into sections by family members. Then within each family member's section, divide information by year or illness.

STEP 4: There are many great PHR tools and services to help you get organized. You can transfer electronic information to a computer disk, and carry that with you. Also, portable devices are available that allow you to carry information on a memory chip inside something called a keychain USB drive, which plugs into most computers. Then there are Internet-based services you can access from your home computer where you can store and retrieve your health information. Some services can even help you collect the information you need from your doctors and other healthcare providers.

Some PHR tools are available free of charge and others are products you purchase or pay a subscription fee to use. You need to research PHR options and decide which method is best for you.

STEP 5: Bring your PHR to all visits so you have the information with you and to remember to keep adding and updating it with entries from providers, yourself, or your family member.

STEP 6: Create and carry a card that has vital information on it—such as medication needs or allergies—with you at all times. You won't always have your PHR with you.

STEP 7: Remember, this is your private information, so protect it and maintain confidentiality. Let trusted family members know that you are compiling it, and where you keep it, but beyond that, keep it safe and protected.

Different Ways to Keep Your PHR

We encourage individuals to begin tracking their health information in whatever format works best for them, even if the choice is paper. We recommend that individuals use an electronic media to facilitate a timely, accurate, and secure exchange of information across healthcare institutions and providers. PHR information should always be stored in a secure manner just as you would store other confidential personal information such as financial information.

Once you've gathered the information you're seeking, there are a few different ways you can maintain your PHR:

- You can simply gather your information in a file folder.
- You can transfer the information to a computer disk, and carry that with you.
- Portable devices are available that allow you to carry the information on a chip inside something called a USB drive, that plugs into most computers.
- Internet-based services offer secure servers that you access from a computer and on which you enter your information. Some of these are free, and for others you may have to pay a fee or subscription.

Your doctor may use electronic health records, and have what's called a Web portal or patient gateway that allows you to view and track some of your health information on the Internet. You may also be able to e-mail your doctor, schedule appointments, or get a prescription refilled. This is a great start to giving you access to your information, but it is not your complete personal health record. You'll still need to be proactive to collect all the information you need.

Your Privacy Rights

Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA):

- Covers medical information in any format—written, spoken, or electronic
- Allows patient to view, request changes to, and obtain copies of health information documents
- Provides protections regarding how your information can be used

Under HIPAA, you likely received a Notice of Privacy Practices when you visited a new healthcare provider or pharmacy. You would have been asked to sign a statement saying you've been given the notice. This Notice details your privacy rights, how your information is used and disclosed, and explains who will have access to your information.

Your Rights Under HIPAA:

- Right to access, inspect, and copy health information
- Right to request correction or amend health information
- Right to request accounting of disclosures of health information—who has received it

Common Privacy Myths

With the new federal laws protecting the privacy of your health information, there has been much confusion and misinformation. Here are the truths to some of these common myths:

- **Health information cannot be faxed – FALSE**

Your information may be shared between healthcare providers by faxing the information. But, the organizations that send and receive your information by fax must have security policies regarding faxing.

- **E-mail cannot be used to transmit health information – FALSE**

E-mail can be used to transmit information, as long as organizations have a means of protecting the electronic health information, such as encryption and decryption, which protect the information from unwanted access or tampering.

- **Healthcare providers cannot leave messages for patients on answering machines or with someone who answers the telephone – FALSE**

As long as the patient has given the okay for someone else to receive a message, and as long as the answering machine has an outgoing message that gives the person's name or number for verification, a message may be left. Your provider will determine what the message may include, but a message CAN be left.

- **Your name and location while in the hospital may not be given out without your consent – FALSE**

You must specifically ask not to be listed in a hospital's directory if you do not want it known that you are a patient there.

- **Your healthcare provider must have your approval to disclose your personal health information to another healthcare provider – FALSE**

Your provider can share your health information with another provider if there is a reason to believe you will receive care there.

- **Your doctor cannot discuss your care with your family members – FALSE**

The Privacy Rule permits healthcare providers to share information that is directly relevant to the involvement of a spouse, family members, friends, or other persons identified by you regarding your care or payment for healthcare. Your provider may also share relevant information with your family or other persons if it can reasonably infer, based on professional judgment, that you do not object.

Accessing Your Health Records

You have the right to access your health records. You may view or receive copies of your records, or instead request a summary of the information. Ask for an "authorization for the release of information" form. Complete the form and return it to the facility as directed. Most facilities do charge for copies. The fee can only include the cost of copying (including supplies and labor), as well as postage if you request the copy to be mailed. It can take up to 60 days to receive your medical records, so ask when you can expect to receive the information you requested.

You also have the right to request that changes be made to your health record. If you believe that information in your record is incomplete or incorrect, you can request an amendment. Amendments can be requested by either contacting the person who made the entry (such as your doctor) or by contacting your healthcare organization's health information management professional. If your request for an amendment is denied you may still request that your request for a change be kept with the record and given to anyone who requests a copy of your health information.

Information for Caregivers

If you are a caregiver for someone else, don't assume you automatically have rights to that person's information, even if you are an immediate family member. Parents take note: Even dependent children under the age of 18 have special rights in certain circumstances.

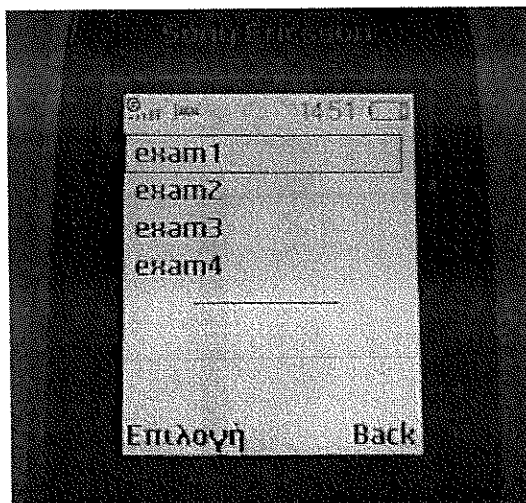
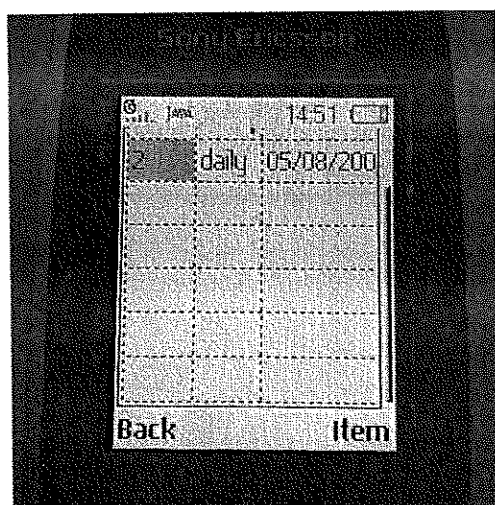
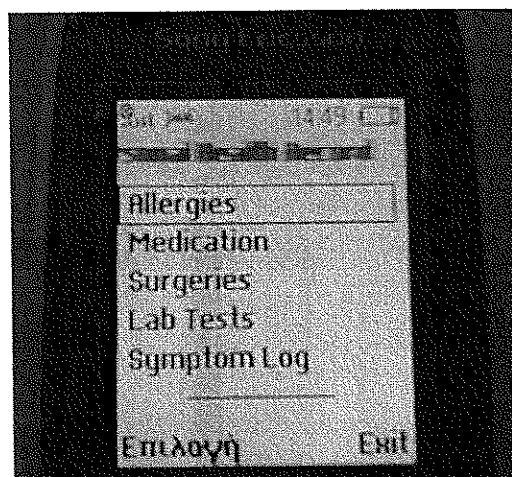
To access another adult's information:

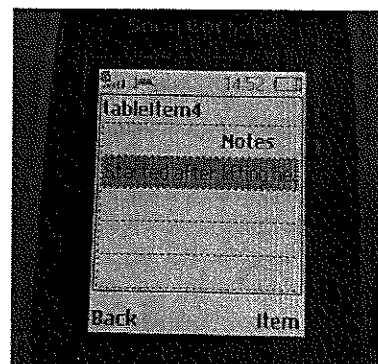
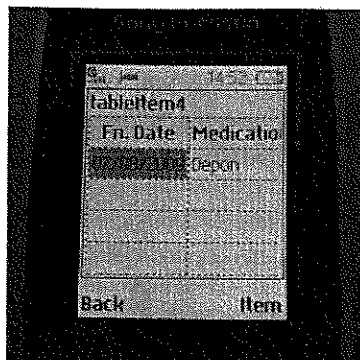
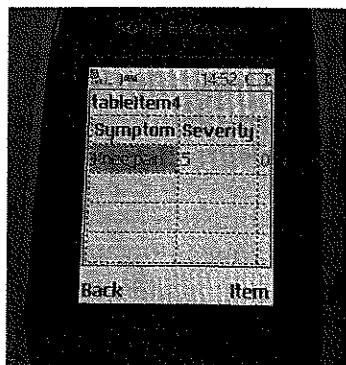
- Have the person you are caring for submit written authorization to his or her doctors and healthcare facilities.
- In that authorization, the patient should include language that gives permission to release all information regarding treatment and care to you, and/or anyone else the patient wants to have access.
- This document might also include the names of people the information should NOT be shared with. An example might be a domestic abuse case where the wife would request that a husband not have access to any information.
- Then you'll need to give this authorization to the healthcare facility's Health Information Management Department.

Προσωπικός φορητός Ηλεκτρονικός Ιατρικός Φακέλος (ΗΙΦ) σε κινητό τηλέφωνο

Το Εργαστήριο Κινητών Ραδιοεπικοινωνιών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου αναπτύσσει λογισμικό για Προσωπικό φορητό Ηλεκτρονικό Ιατρικό Φακέλο το οποίο μπορεί να ενσωματώνεται σε οποιοδήποτε κοινό κινητό τηλέφωνο. Αυτό σημαίνει ότι ο ενδιαφερόμενος θα έχει πάντα μαζί του τον προσωπικό ιατρικό φάκελό του.

Ακολουθούν εικόνες απο κινητό τηλέφωνο το οποίο διαθέτει μια πρώτη έκδοση του λογισμικού αυτού.





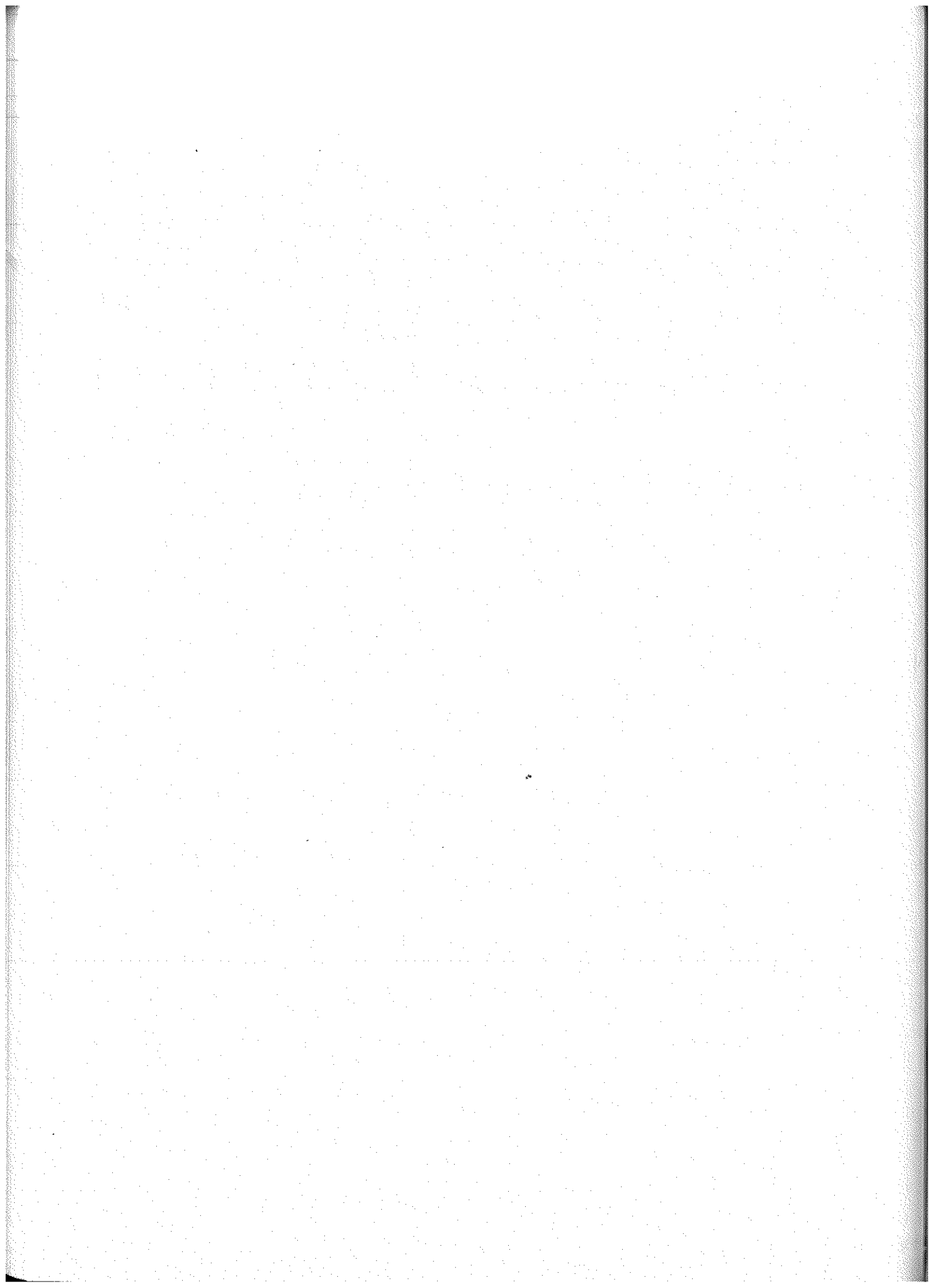
Αναφορές

- [1] The American Health Information Management Association, <http://www.mypmr.com>
- [2] Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)
- [3] European Directive 95/46/EC on the protection of personal data
- [4] Japan's HPB 517
- [5] Πρότυπο CEN/TC25/WG1/N8 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Προτυποποίησης

**1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
Δρεπανοκυτταρικής Νόσου**

**28-30 Σεπτεμβρίου 2007
Πολεμικό Μουσείο
Αθήνα**

ΠΟΛΙΤΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



«1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου»

Ένα διαφορετικό πανελλήνιο συνέδριο,

Σήμερα, σε μια άλλη εποχή, μέσα από μια διαδρομή προσέγγισης της ζωής, μια ομάδα ανθρώπων που ΣΥΣΠΕΙΡΩΘΗΚΕ και έμαθε να αγωνίζεται για να επιβιώσει, έβαλε τα θεμέλια για τη νέα εποχή με τον καλύτερο τρόπο, δίνοντας στους σύγχρονους μερικές απαντήσεις

Η εποχή της παρωδίας και της απομίμησης φτάνει στο τέλος της.

Είναι το δεύτερο γεγονός που οργανώνουν και αυτή τη χρονιά έβαλαν στη χρονοδιαδρομή τους την αναγνώριση και καταξίωση του συνεδρίου με επιστημονικές ανακοινώσεις.

Την ίδια στιγμή ένα μικρό πολιτιστικό γεγονός ποιότητας ξετυλίγεται για τρεις μέρες στις αίθουσες του Πολεμικού Μουσείου.

Αρωγοί και συμπαραστάτες: ο Πέτρος Καρασμάνης-Πικάνης, ζωγράφος, με έργα σύγχρονα, φιλοτεχνημένα την περασμένη 20ετία και μια τριλογία με αναφορά στο καλοκαιρινό Ολοκαύτωμα της Ελλάδος και τίτλο «Ωδή στο Δάσος». Επίσης, η Νίκη Μαρκέτου, εικαστικός, με εικαστικά «μικρά τοπία» και τέλος, με μουσική Μπετόβεν και σολίστ τη Βάνια Παπαδημητρίου στο βιολοντσέλλο και τη Μαρία Ειρηναίου - Τζανουλίνου στο πιάνο, σκιαγραφούν καθαρά το επίπεδο της νέας εποχής.

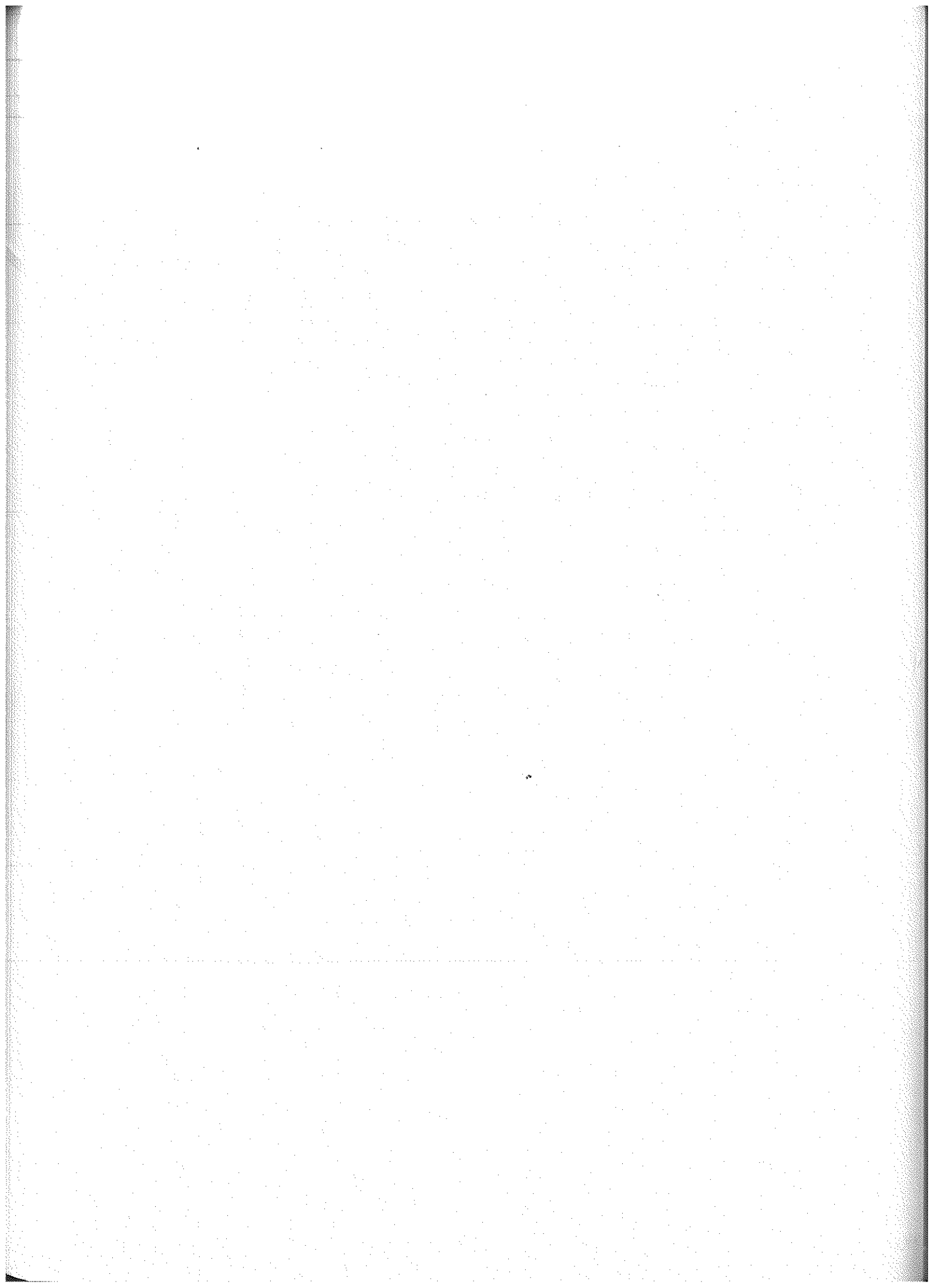
Αυτός ο διάλογος που αναπτύσσεται με τις διάφορες ανακοινώσεις, με τα ερωτήματα και απαντήσεις μέσα από τον πολιτισμό και την επιστήμη θα προσπαθήσουμε να συνθέσουμε έναν σύγχρονο επικοινωνιακό λόγο σε όσες διαστάσεις μπορούμε για να ευαισθητοποιήσουμε τους πολίτες, τις επιστημονικές ομάδες και τον κρατικό μηχανισμό για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο, μια ασθένια χρόνια τόσο σπάνια όσο και βασανιστική.

Ευχαριστούμε τους χορηγούς και όλους όσους αναγνώρισαν και συμπαραστάθηκαν στο υψηλό επίπεδο της διοργάνωσης.

ΦΙΛΙΚΑ,

ΠΕΤΡΟΣ ΚΑΡΑΣΜΑΝΗΣ-ΠΙΚΑΝΗΣ

Master of science to the Cultural Organisations Management
Accademico pittore-scrittore



ΑΕΝΑΑ ΑΝΥΠΕΡΑΣΠΙΣΤΟΣ...

Στη διαδρομή παρελθόν παρόν & μέλλον

Αποχαιρετώντας όχι μόνο την κλασσική περίοδο της αποκαλούμενης σύγχρονης τέχνης με όλα της τα σύγχρονα παρατράγουδα, δηλαδή της παρωδίας και της απομίμησης.

Αποχαιρετώ και την ψηφιακή εποχή αφού σταματώ για λίγο στην μεταεννοιολογική τέχνη. Πριν ξεκινήσω τον αέναο περίπατο στα δίσβατα μονοπάτια της έρευνας.

Αφιερώνω αυτή την αναδρομική μου στιγμή δημιουργίας, στα παιδιά της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και εύχομαι ολόψυχα να επιβραβευτούν σε αυτόν τον αγώνα ζωής που έχουν αρχίσει ενάντια σε όλες τις αντιξοότητες που η ίδια η ζωή τους έταξε να αντιπαραταχθούν.

Αυτές οι ζωγραφιές είναι αναδρομικές 17 χρόνια πίσω ή μπροστά δεν έχει σημασία, γιατί εξαρτάται από το σημείο αναφοράς εντός η εκτός.....

Είναι μια οικολογική παραγωγική κραυγή δημιουργίας που για πρώτη φορά εμφανίζεται στο κοινό. **Και είναι τόσο επίκαιρη μετά και τα εγκληματικά γεγονότα ενάντια στο φυσικό περιβάλλον του καλοκαιριού 2007**

Με όλη μου την αγάπη αφιερώνω την έκθεση σε αυτό το συνέδριο και σε αυτά τα παιδιά που το δημιούργησαν και το οργάνωσαν και κλείνω αυτή την περίοδο.

Συνεχίζοντας τον διάλογο με τον εαυτό μου, αυτόν που ξεκίνησα και ακολουθώ με συνέπεια μέχρι σήμερα (40 χρόνια πίσω), ατενίζοντας με σιγουριά τη θέση των πολλών διαστάσεων και των πολλών επιπέδων.

Η εννοιολογική και μεταεννοιολογική εποχή πέρασε ανεπιστρεπτή και αυτό που είναι ενεργό αενάος και ζει, είναι ο χορόχρονος; ή ο χοροχρόνος, δεν έχει σημασία.

Σε αυτή τη συνέχεια που πολλοί θα έλεγαν **απλά** ξεκίνημα ή νέο ξεκίνημα δηλώνω παρών. Η εποχή της παρωδίας και της απομίμησης φτάνει στο τέλος της.

Η πρόοδος με αμφίπλευρη γνώση στο παρελθόν & το παρόν κτίζει το μέλλον. Ας επιβιώσουμε εμείς που ίσως μπορούμε να κάνουμε τη διαφορά και όχι τη διαφθορά.

Ο Πολιτισμός συνεχίζεται.....

ΠΕΤΡΟΣ ΚΑΡΑΣΜΑΝΗΣ-ΠΙΚΑΝΗΣ

Master of science to the Cultural Organisations Management
Accademico pittore-scrittore

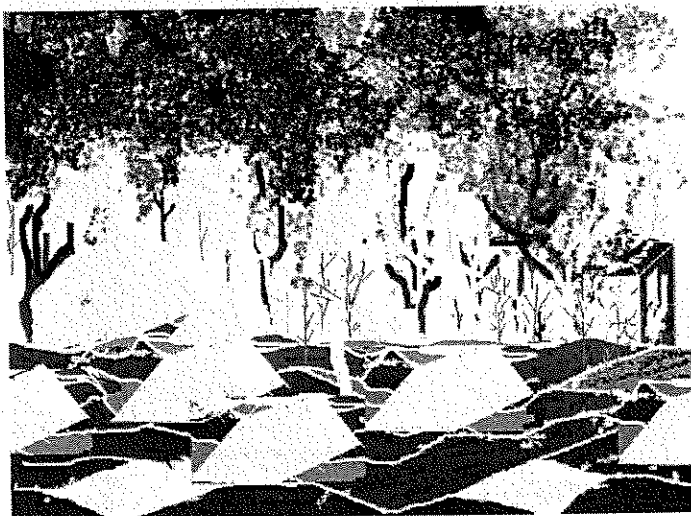
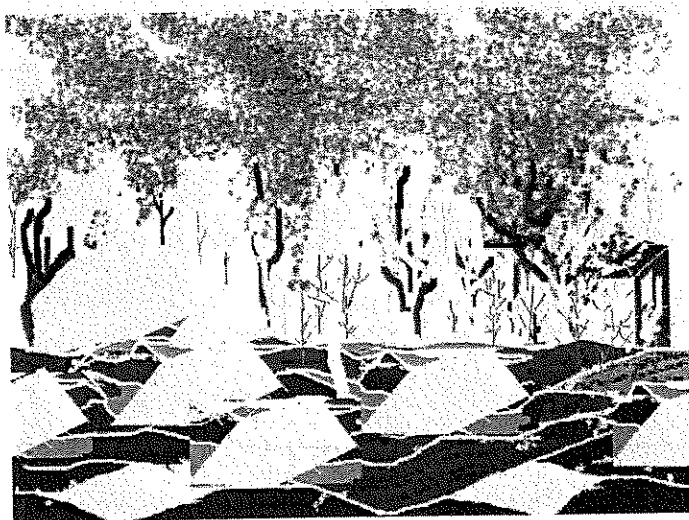
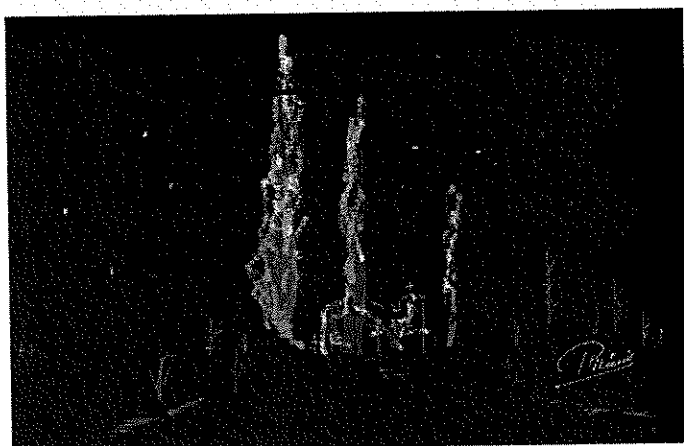
Πέτρος Καρασμάνης-Πικάνης

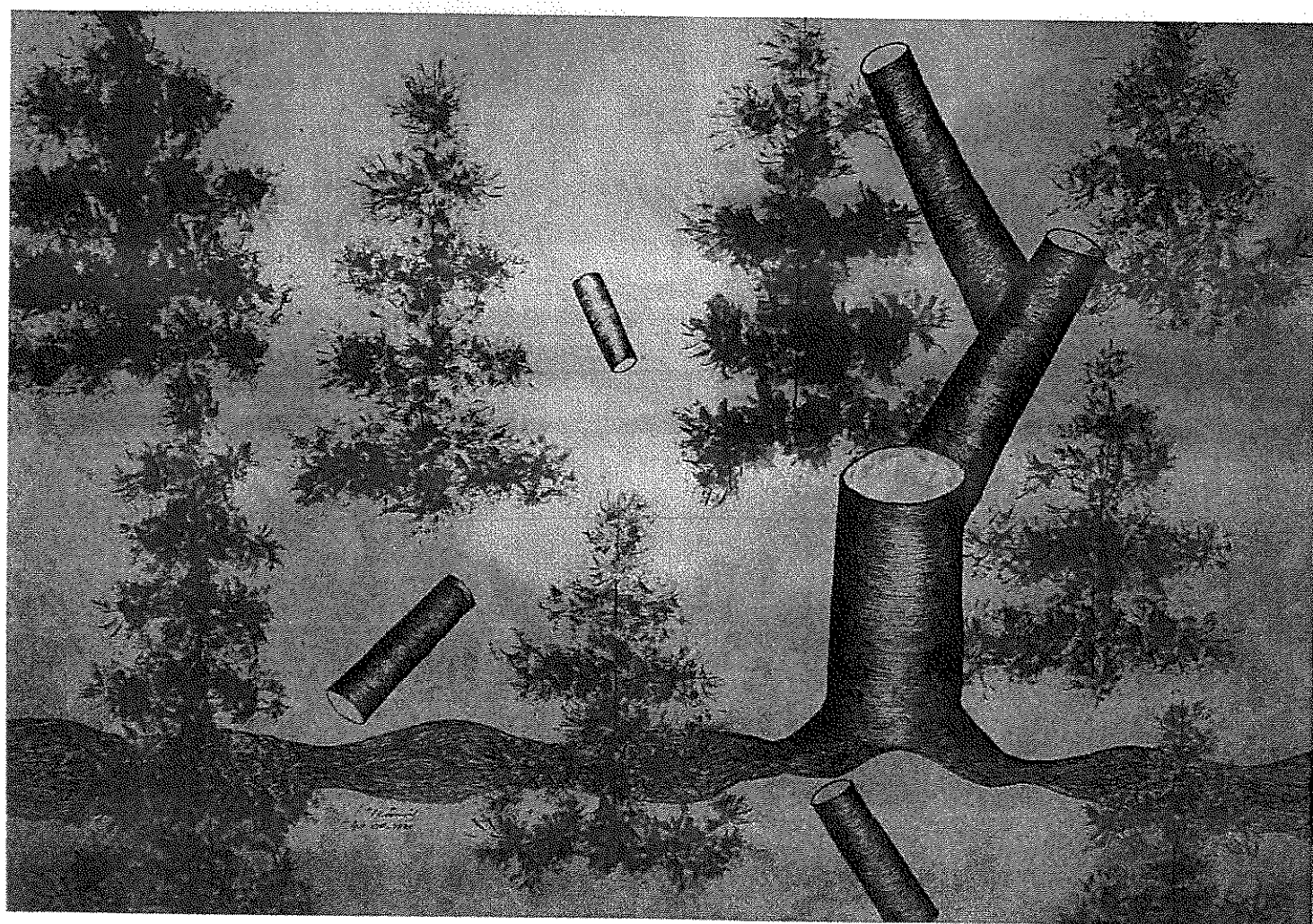
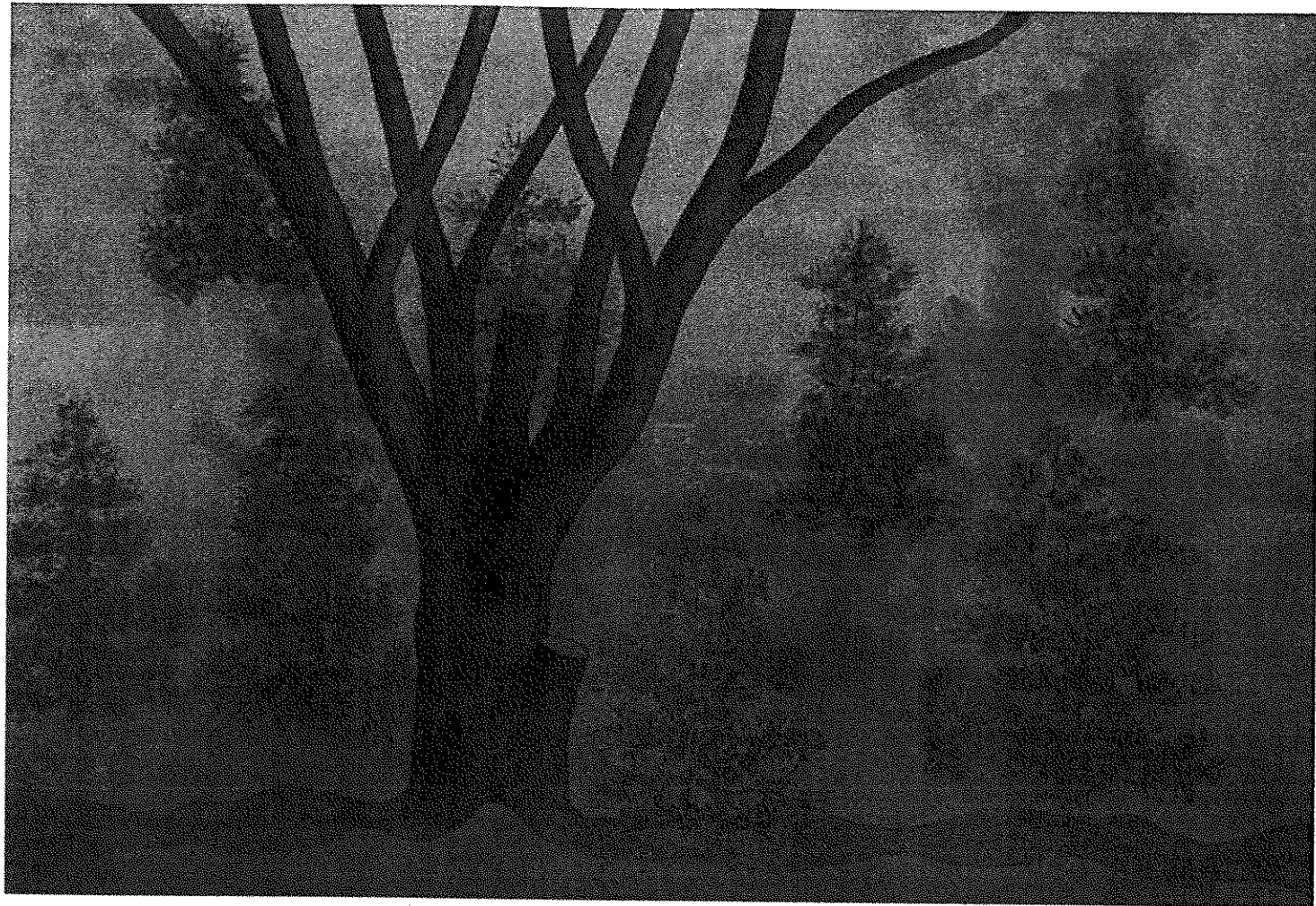
Ζωγράφος



- Γεννημένος στο Παλαιοχώρι Ευρυτανίας.
- Ναυπηγός (Naval architect).
- Μεταπτυχιακό στη Διοίκηση πολιτισμικών & πολιτιστικών μονάδων στο Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο Πάτρας.
- Ακαδημαϊκός (Διεθνής Ακαδημία της Ρώμης- Burchardt).
- Επιχειρηματίας (πληροφορική wwwet, εκδόσεις Multimedia, Exarter περιοδικό Γραμμάτων και Τεχνών.
- Ιδρύει τα πρώτα virtual μουσεία εικονικής πραγματικότητας Βάσω Κατράκη-Πέτρος Πικάνης στο διαδίκτυο, 1998-2006.
- Επάγγελμα: Ζωγράφος.
- Πολιτευτής: Οικολόγοι εναλλακτικοί.
- 2004: Προσχώρηση στη Νέα Δημοκρατία για τις εκλογές.
- Μετάλλια, χρυσά (2): από τη EUROCLASSICA (FÉDÉRATION EUROPÉENNE DES ASSOCIATION DE PROFESSEURS DE LANGUES ET DE CIVILISATIONS CLASSIQUES- Όμιλος Ευρωπαϊκών Εταιρειών καθηγητών κλασικών γλωσσών και πολιτισμών) για τη συμβολή του στις τέχνες και τα γράμματα.
- Μετάλλιο χρυσό (1): από την Ομηρική Ακαδημία.
- Ανακηρύχθηκε επίτιμος Δημότης Αμανής Χίου.
- Τιμητική έκδοση από την Πρυτανεία του Πολυτεχνείου για την ιστορική σειρά έργων «Μνήμες Πολυτεχνείου» με παράλληλη έκθεση.
- Τιμητική έκθεση (Μνήμες Πολυτεχνείου) με παράλληλη έκδοση από το σύλλογο φοιτητών της Νομικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θράκης. Η έκθεση έγινε (Στα πλαίσια μιας εκδήλωσης τριλογίας):
 1. Ποίηση-Κουτσοχέρα,
 2. Χαρακτικά Τάκη Μάρθα-Κατοχικά,
 3. Ζωγραφική: Μνήμες Πολυτεχνείου-Πέτρος Πικάνης.
- Πολλά έργα βρίσκονται σε αρκετά μουσεία και συλλογές όπως στη Συλλογή του Πολεμικού Ναυτικού, στο Λευκό Οίκο και στην Οικογένεια Κλίντον.

Ό,τι απέμεινε...







...ο πολιτισμός συνεχίζεται.

Νίκη Μαρκέτου
ΕΙΚΑΣΤΙΚΟΣ



«Η δουλειά είναι τόσο σημαντικό κομμάτι που θα πρέπει κανείς να το γονιμοποιεί και να γονιμοποιείται μέσω αυτής»... Με αυτά τα λόγια η Νίκη Μαρκέτου σηματοδοτεί την εκκίνηση στη συζήτηση – αναδρομή της επαγγελματικής της πορείας. Αν και οι γονείς της επιθυμούσαν να σπουδάσει νομικά, εκείνη προτίμησε την επαφή με τη φύση, τον πηλό και τη χειροτεχνική δημιουργία. Απέκτησε τις βασικές γνώσεις του αντικειμένου στη Θεσσαλονίκη, άνοιξε ένα πολύ επιτυχημένο εργαστήριο κεραμικής στην Αθήνα μαζί με δύο συναδέλφους της και στη συνέχεια αποφάσισε να ολοκληρώσει τις σπουδές της στη Φαέντσα της Ιταλίας, διότι, παρά την καταξίωση, η ίδια ένιωθε «ημιμαθής –ήμουν ένας αμόρφωτος κεραμίστας».

Σπούδασε πλαστική και τεχνολογία, βιομηχανικό σχέδιο, αλλά και ιστορία της τέχνης στο Πανεπιστήμιο της Μπολόνια. Οι περγαμηνές της τη βοήθησαν να αισθάνεται πια βαθιά γνώστρια της δουλειάς της. Τα χρηστικά αντικείμενα που δημιουργεί στο εργαστήριό της, τσαγιέρες, πιάτα, μπόλ, βάζα, φωτιστικά, είναι λιτά και ιδιαίτερα: «Δεν χρειάζεται να έχουν τα πράγματα κάτι «plus», κάτι «επιπλέον». Άλλες φορές το επιπλέον προσθεται και άλλες αφαιρεί, δεν είναι απαραίτητο» επισημαίνει.

Οι απλές φόρμες και τα ήρεμα χρώματα ανακαλούν τη γιαπωνέζικη καθαρότητα, ενώ κάποια σύμβολα που φέρουν πάνω τους τα κεραμικά αντικείμενά της θυμίζουν ιδεογράμματα. «Αισθάνομαι οικογενειακότητα με την Άπω Ανατολή» μου αναφέρει. «Με κάνει ευτυχισμένη ο πολιτισμός τους, το γεγονός ότι συχνά η έκφραση της ζωής τους δεν διαφέρει από τη φιλοσοφία τους. Αυτή η ταύτιση ανάμεσα στο υψηλό και στο καθημερινό δεν μου αρέσει απλώς, με συγκινεί». Παράλληλα η Νίκη δημιουργεί εικαστικά «μικρά τοπία» - γλυπτά, πλάθοντας μικροσκοπικές καθημερινές ιστορίες με πηλό, αλλά και άλλα υλικά. «Είναι ένα πλέγμα κοινών ιστοριών με τους υπόλοιπους ανθρώπους» επισημαίνει. «Με γοητεύει αυτό το μεγαλειώδες του καθημερινού» καταλήγει...

**Μουσικό μέρος με βιολοντσέλλο και πιάνο,
Βάνια Παπαδημητρίου, Μαρία Ειρηναίου - Τζανουλίνου**

L. van Beethoven, Sonate op. 69 για βιολοντσέλλο και πιάνο



Ευχαριστούμε τον κ. Δ. Νικητόπουλο και το Σύλλογο Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία για την τιμή που μας έκαναν να έχουμε αυτή την μικρή συμμετοχή στο συνέδριο. Επιλέξαμε, όχι τυχαία, την 3^η sonate για cello-πίano του L. van Beethoven.

Πρεσβεύοντας και πιστεύοντας στη Μουσική τέχνη που εμπνέει τον άνθρωπο για την πραγματοποίηση του προσωπικού του νοήματος ζωής, αφιερώνουμε την μουσική του L. van Beethoven σ' όλους όσους αγωνίζονται σε στόχους που φαντάζουν δισπρόσιτοι, έχοντας σύμμαχο τη δύναμη της πίστης και της θέλησης.

Φιλικά,

Βάνια Παπαδημητρίου

Μαρία Ειρηναίου - Τζανουλίνου

Βάνια Παπαδημητρίου

Γεννήθηκε στην Αθήνα. Σπούδασε βιολοντσέλλο στο Ωδείο Αθηνών στην τάξη του Ε. Παπασταύρου από όπου απεφοίτησε το 1992 παίρνοντας δίπλωμα με Άριστα και Διάκριση Παμψηφεί. Έγινε δεκτή για μεταπτυχιακές σπουδές στο Royal College του Λονδίνου (τάξη Α. Fleming). Συνεργάστηκε με την Ορχήστρα των Χρωμάτων, με τα μουσικά σύνολα της Ε.Ρ.Τ. και με το σύνολο «Εγχορδα Αθηνών». Ως σολίστ έχει συμπράξει με την ορχήστρα του Ωδείου Αθηνών και με την ορχήστρα του Εθνικού Μετσοβείου Πολυτεχνείου. Έδωσε ρεσιτάλ στην Αυστρία υπό την αιγίδα του δήμου της Βιέννης (Konzert Haus), στην Αθήνα, στην Κρατική Ελληνική Τηλεόραση και σε διάφορους δήμους και πόλεις της Ελλάδας. Διετέλεσε πρώτο βιολοντσέλλο της Συμφωνικής Ορχήστρας Πειραιά και της Ορχήστρας του Ε.Μ.Π.. Είναι μόνιμο μέλος της Κρατικής Ορχήστρας Αθηνών και του κουαρτέτου «Encore». Διδάσκει βιολοντσέλλο στο Ωδείο Αθηνών.



Μαρία Ειρηναίου-Τζανουλίνου

Γεννήθηκε στην Αθήνα. Πήρε το δίπλωμα πιάνου σε ηλικία 19 ετών από το Ωδείο του Πειραιϊκού Συνδέσμου με το βαθμό «Άριστα Παμψηφεί και Α βραβείο» και αμέσως ξεκίνησε την πιανιστική της καριέρα παίζοντας σε ζωντανές συναυλίες σε όλη την Ελλάδα και στο εξωτερικό, ηχογραφώντας για την ΕΡΑ, ΕΤ, κλπ. Έχει βραβευτεί από τον Πειραιϊκό Σύνδεσμο, το Rotary Club Πειραιά, τον Πανελλήνιο Διαγωνισμό πιάνου «Κ. Παπαϊωάννου», κ.ά. Έχει τιμηθεί με υποτροφία από τη Γαλλική Κυβέρνηση για σπουδές στο Παρίσι καθώς και από το ελληνικό Υπουργείο Νέας Γενιάς για τον ίδιο λόγο. Είναι κάτοχος επίσης των θεωρητικών μουσικών πτυχίων «Ωδικής», «Αρμονίας», «Αντίστιξης», «Φούγκας» με το βαθμό «Άριστα Παμψηφεί». Έχει συνεργαστεί με διακεκριμένους Έλληνες και ξένους μουσικούς σε έργα μουσικής δωματίου. Ερμηνεύει συχνά έργα Ελλήνων συνθετών. Διδάσκει στο Τ.Ε.Φ.Α.Α. του Πανεπιστημίου Αθηνών και στο Ωδείο του Πειραιϊκού Συνδέσμου.

