

14 -15 **ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2008**

ΕΠΙΨΥ Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής

**ΒΙΒΛΙΟ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ**

2ο

**Πανελλήνιο Συνέδριο
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ
Ν Ο Σ Ο Υ**

2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

**14-15 Νοεμβρίου 2008,
Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο
Ψυχικής Υγιεινής,
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



† Ο ΜΗΤΡΟΠΟΛΙΤΗΣ ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ
ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ

Εν Καλαμάτα τη 6η Ὀκτωβρίου 2008

Πρός
Τόν Ἐλλογιμώτατον
κ. Ἰωάννην Ρόμπον
Ἀναπληρωτὴν Καθηγητὴν
Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν
Λευκωσίας 9 - Πλατ. Ἀμερικής
112 52 ΑΘΗΝΑΙ

Ἐλλογιμώτατε Κύριε Καθηγητά,
Εἰς ἀπάντησιν Ὑμετέρου Ἐγγράφου περί συμμετοχῆς ἡμῶν εἰς τό 2^{ον} Πανελλήνιον Συνέδριον Δρεπανοκυτταρικής Νόσου καί τῆς πραγματοποιήσεως τῆς Ἐναρκτηρίου Ὀμιλίας, μέ θέμα : << Ἠθικά προβλήματα στή χρήση τῶν μεθόδων βιοιατρικῆς >>, σπεύδω νά ἐκφράσω τήν συγκατάθεσιν ἡμῶν, συμφώνως πρὸς τό πρόγραμμα τοῦ Συνεδρίου, καί ἐν ταύτῳ τὰς θερμὰς εὐχαριστίας ἡμῶν διὰ τήν προσγενομένην τιμητικὴν εἰς ἐμέ πρόσκλησιν.

Μετ' εὐχῶν καί εὐλογιῶν



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

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

Αθήνα, 26/6 / 2008
Αριθ.Γεν.Πρωτ.ΔΥΓ5/ 87760

ΠΡΟΣ: Τον Σύλλογο Προστασίας Πασχόντων
από Δρεπανοκυτταρική και
Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία
Ταχ. Δ/ση: Λευκωσίας 9
Τ.Κ. 112 52 Αθήνα

ΘΕΜΑ: 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής και Μικροδρεπανοκυτταρικής Νόσου

- ΣΧΕΤ.: α) Τις διατάξεις του Ν. 2889 (αρθ. 11) παρ. 18 (ΦΕΚ37/2-3-2001)
β) Το Π.Δ. 95/2000 (ΦΕΚ 76/Α) περί Οργανισμού του Υπουργείου
γ) Η υπ'αριθμ. Γ.Π.οικ 125549/4-10-2007 (ΦΕΚ1962/2/4-10-2007)
απόφαση ανάθεσης αρμοδιοτήτων
δ) Το από 12-5-08 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 21 έως τις 22 Νοεμβρίου 2008 στο Αμφιθέατρο του ΕΠΠΥΥ επί της οδού Σωρανού του Εφεσίου 2 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

Με εντολή Υπουργού
Ο ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΑΡ. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ – ΣΤΡΑΤΗΣ

Θεωρήθηκε για την ακρίβεια
Ο Τμήματάρχης Γραμματείας

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ

1. Γραφ. Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
2. Γραφ. κ.κ. Υφυπουργών
3. Γραφ. κ. Γεν. Γραμματέα
4. Γραφ. Γεν. Δ/ντή 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)



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ 1^{ης} Υ.Π.Ε. ΑΤΤΙΚΗΣ
Δ/ΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡ. ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝ.ΑΛΛΗΛ.
Ταχ. Δ/ση: Ζαχαρώφ 3,
Ταχ. Κώδικας: 115 21, Αθήνα
Πληροφορίες: Αικ. Δοξοπούλου
e-mail: dir_prog@1ypatt.gr
Τηλέφωνο: 213-2010489
FAX 210 – 6452432

Αθήνα 16/10/08

Αριθ. Πρωτ. 616- 22512

✓ Προς: ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ
ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Θέμα: «2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου»

Έχοντας υπόψη:

1. Το υπ' αριθμ ΕΞ0014/13/10/2008 έγγραφο του Συλλόγου ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ ο οποίος σε συνεργασία με την Α Πανεπιστημιακή Κλινική και την Αιματολογική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου, διοργανώνει το 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής και Μικροδρεπανοκυτταρικής Αναιμίας, στις 14-15 Νοεμβρίου 2008 στο Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ).
2. Το αίτημα του Συλλόγου για να τεθεί το συνέδριο υπό την αιγίδα της 1^{ης} Υγειονομικής Περιφέρειας Αττικής και την υποστήριξη της οργάνωσης με χορηγία.
3. Την πρόσκληση από μέρους του Συλλόγου προς τον Διοικητή της 1^{ης} Υ.Π.Ε. Αττικής για χαιρετισμό κατά την έναρξη του συνεδρίου.

ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

1. Την συνδιοργάνωση με τον Σύλλογο ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ, την Α Πανεπιστημιακή Κλινική και την Αιματολογική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου του 2^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής και Μικροδρεπανοκυτταρικής Αναιμίας, με στόχο την ενημέρωση των ιατρών και των νοσηλευτών για την κλινική εικόνα της νόσου.
2. Την επιχορήγηση του συνεδρίου με το ποσό των 3000,00 €.
3. Την παρουσία του Διοικητή της 1^{ης} ΥΠΕ Αττικής κατά την τελετή έναρξης του συνεδρίου.

Ο ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ

ΣΤΑΥΡΟΣ ΠΕΝΤΕΑΣ

Συν :

Εσωτ. Διαν. : Γρ Διοικητή, Γρ Υποδιοικητή, Δ1, Δ2

Κοιν. ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ Λευκωσίας 9 Πλ. Αμερικής 11252 Πατήσια



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ-Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

24/07/2008

Διευθυντής: Καθηγητής ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ Α. ΠΑΓΚΑΛΗΣ
Καθηγητής ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΑΓΙΟΥ ΘΩΜΑ 17, ΓΟΥΔΗ
11527 ΑΘΗΝΑ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Γ.Α. Πάγκαλης
Καθηγητής
Ι. Μελέτης
Αναπλ. Καθηγητής
Ι. Ρόμπος
Αναπλ. Καθηγητής
Κ. Κωνσταντόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής
Μαρία Αγγελοπούλου
Λέκτορας
Ο.Π. Βασιλακόπουλος
Λέκτορας
Ε. Βαριάμη
Αναπλ. Δ/τρια ΕΣΥ
Ν.-Α. Βόνιου
Αναπλ. Δ/τρια ΕΣΥ
Σ.Ι. Κοκόρη
Επιστ. Συνεργάτης
Ε.Μ. Δημητριάδου
Επιστ. Συνεργάτης
Σ. Σαχανάς
Επιστ. Συνεργάτης

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ

Ν. Σακελλαρόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής
Π. Μπομπούση
Επιστ. Συνεργάτης

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ

Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη
Αναπλ. Καθηγήτρια

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

Α. Αίσωπος
Αναπλ. Καθηγητής

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Α. Ανδρεόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής

**ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ -
ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Π. Χατζηνικολάου
Αναπλ. Καθηγητής

ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Ε. Γκόγκα
Επ. Καθηγήτρια
Χ. Κάντα
Επιστ. Συνεργάτης

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Γ.Α. Βαϊόπουλος
Καθηγητής
Π. Κωνσταντοπούλου
Επιστ. Συνεργάτης

ΠΑΘΟΛΟΓΟΙ

Μ. Μαντζουράνη
Λέκτορας
Μ. Π. Σισκαντάρη
Λέκτορας
Ξ. Γιακουμή
Επιστ. Συνεργάτης

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

ΣΤΗΡΙΞΗ
ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΦΙΛΩΝ
ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Προς το ΔΣ του Συλλόγου
Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική
και Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία

Αγαπητοί φίλοι και συνεργάτες

Σας ευχαριστώ για την πρόσκληση σας να συμμετέχουμε στο 2^ο Πανελλήνιο
Συνέδριο "Δρεπανοκυτταρικής νόσου" που οργανώνει ο σύλλογος σας και να το
θέσουμε υπό την Αιγίδα της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθη-
νών.

Σας ευχόμαστε καλή επιτυχία

Με εκτίμηση

Γ. Βαϊόπουλος
Καθηγητής/Διευθυντής



Δ/ΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Αγίου Θωμά 17, 11527 Γουδή, Τηλ.: 210-7771161 & Τηλεομοιότυπο: 210-7788830, ηλεκτρονική διεύθυνση: pangalis@med.uoa.gr



Αθήνα, 15 Σεπτεμβρίου 2008

Προς
Την Κα Μελέτη Δήμητρα
Πρόεδρο ΣΥΓΠΑΔΡΕΜΙΑ
Αθήνα

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Πρόεδρος:
Αχ. Αναγνωστόπουλος

Αντιπρόεδρος:
Ιωάννης Δερβενούλας

Αντιπρόεδρος:
Δημήτριος Καρακάσης

Γενικός Γραμματέας:
Γεώργιος Πατεράκης

Ειδική Γραμματέας:
Ελισάβετ Γρουζή

Ταμίας:
Μαρία Παγώνη

Μέλη:
Παναγ. Καλογιαννίδης
Χάρις Μτσούκα
Ιωάννης Μπαλτσάκης
Παναγιώτης Τσαφταρίδης

Αρ. Πρωτ. 1350

Αγαπητή κ. Πρόεδρε,

Κατ'αρχήν ζητούμε συγγνώμη για την καθυστερημένη απάντησή μας, οφείλεται στις διακοπές του καλοκαιριού.

Με μεγάλη χαρά θέτουμε υπό την αιγίδα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας το Συνέδριό σας.

Είναι τιμή μας να παραβρεθεί ο πρόεδρος της ΕΑΕ και να χαιρετίσει σ'αυτό.

Ευχόμαστε καλή επιτυχία στο συνέδριο και στους σκοπούς του συλλόγου σας. Προσδοκούμε πάντοτε σε εποικοδομητική συνεργασία.

Με εκτίμηση,

Για το Δ.Σ. της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ο Πρόεδρος

Ο Γεν. Γραμματέας

Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος

Γεώργιος Πατεράκης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός, Αθήνα

Αθήνα : 5- 6-2008
Αρ. Πρωτ. : 36549

ΠΡΟΣ : ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ
ΛΕΩΦ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 51, 115 23 ΑΘΗΝΑ
ΥΠ ΟΨΙΝ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ι. ΡΟΜΠΟΣ

ΘΕΜΑ: ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

Απαντώντας σε σχετική επιστολή σας, σας γνωρίζουμε ότι η διοργάνωση του 3^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου, που θα πραγματοποιηθεί στις 14 & 15 Νοεμβρίου του 2008, καλύπτει τις προϋποθέσεις του ΕΟΦ για έγκριση της ενίσχυσης των από φαρμακευτικές επιχειρήσεις υπό τον όρο 1) να τηρηθούν οι καείμενες διατάξεις της Υπουργικής απόφασης για την ιατρική ενημέρωση και 2) να παρασταλεί 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.

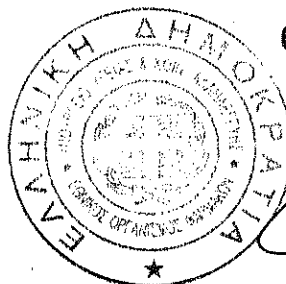
Με την ευκαιρία, σας παρακαλούμε να επικοινωνήσετε με το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Ε.Ο.Φ. (τηλ.: 65.07.387, fax: 65.37.591) προκειμένου να προωθήσουμε από κοινού το μέσο επικοινωνίας και γνωστοποίησης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών, (ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ), μέσα από την εκδήλωσή σας.

ΕΣΩΤ. ΔΙΑΝΟΜΗ:

- Δ/ση Πληροφόρησης και
και Δημ. Σχέσεων
- Δ/ση Φαρμακευτικών
Μελετών & Έρευνας
(Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών)

Η ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΗΜ. ΣΧΕΣΕΩΝ

ΙΟΥΛΙΑ ΓΙΩΤΑΚΗ



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ



20

Πανελλήνιο Συνέδριο ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανδρεόπουλος Α.
Αναγνωστόπουλος Ν.
Αίσωπος Α.
Βασιλόπουλος Γ.
Βαϊόπουλος Γ.
Κωνσταντόπουλος Κ.
Μελέτης Ι.
Μπουραντάς Κ.
Καλότχου Β.
Καραφουλίδου Α.
Ματσούκα Χ.
Παπαγεωργίου Χ.
Ποζιόπουλος Χ.
Παπαδημητρίου Γ.
Ραμπαβίλας Α.
Ρόμπος Ι.
Τόλης Γ.

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ρόμπος Ιωάννης
Πρόεδρος Συνεδρίου
Μελέτη Δήμητρα
Πρόεδρος Δ.Σ. "ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ"
Παπαδημητρίου Δημήτρης
Αντιπρόεδρος Δ.Σ. "ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ"
Νικητόπουλος Δημήτρης
Γραμματέας Δ.Σ. "ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ"
Τροχαλίδη Δάφνη
Ταμίας Δ.Σ. "ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ"
Τζανετέα Ρεβέκκα
Ιατρός MD
Ματαφτσή Χρυσάνθη
Μέλος Δ.Σ. "ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ"
Καραλά Πωλίνα
Μέλος Δ.Σ. "ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ"
Σκληβανιώτου Αναστασία
Μέλος Δ.Σ. "ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ"



Σύλλογος Προστασίας Πασχόντων από
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ &
ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

www.syppadremia.gr

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 14 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2008

14.00-16.00

ΕΓΓΡΑΦΕΣ

1η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Ν. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ - Μ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ

16.00-16.20	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΝ	Χ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ
16.20-16.40	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ	Π. ΤΣΑΦΤΑΡΙΔΗΣ
16.40-17.00	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΔΝ	Ε. ΠΛΑΤΑ
17.00-17.30	ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	Α. ΚΑΤΤΑΜΗΣ
17.30-17.40	ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΔΝ	Α. ΚΟΥΡΑΚΛΗ
17.40-17.50	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
17.50-18.20	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ	

2η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Μ. ΚΑΡΑΓΙΩΡΓΑ- Α. ΑΙΣΩΠΟΣ

18.20-18.40	ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΩΔΥΝΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΝ	Μ. ΜΑΤΖΟΥΡΑΝΗ
18.40-19.00	ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΔΝ	Α. ΑΙΣΩΠΟΣ / Δ. ΦΑΡΜΑΚΗΣ
19.00-19.20	ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	Σ. ΡΕΤΣΟΥ
19.20-19.40	ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	Γ. ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ / Π. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ
19.40-19.50	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
20.00-20.30	ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ-ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ	
	Ι. Ρόμπος Πρόεδρος Συνεδρίου	
	Δ. Μελέτη Πρόεδρος ΣΥΓΓΑΔΡΕΜΙΑ	
	Δ. Αβραμόπουλος Υπουργός Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης	
	Γ. Βαϊόπουλος Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λαϊκό	
	Αχ. Αναγνωστόπουλος Πρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρίας	
	Κ. Στεφανής Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής του ΕΠΙΨΥ	
20.30-21.00	ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΟΜΙΛΙΑ/ΣΕΒΑΣΜΙΟΤΑΤΟΣ ΜΗΤΡΟΠΟΛΙΤΗΣ ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ κ. ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ με θέμα: «Ηθικά προβλήματα στη χρήση της βιοϊατρικής»	
21.00	ΔΕΞΙΩΣΗ ΥΠΟΔΟΧΗΣ	

ΣΑΒΒΑΤΟ 15 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2008

3η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Κ. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ - Ι. ΜΕΛΕΤΗΣ

09.00-09.30	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	Μ. ΣΧΙΝΑ
09.30-09.50	ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΔΝ	Σ. ΜΑΡΙΝΑΚΗ
9.50-10.10	ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ	Κ. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ
10.10-10.40	ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΝ	Γ. ΤΟΛΗΣ
10.40-11.00	ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	Μ. ΜΙΧΑ
11.00-11.10	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
11.10-11.30	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ	

4η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Α. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ - Χ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

11.30-11.50	ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΔΝ	Α. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ
11.50-12.10	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΔΝ	Ξ. ΓΙΑΚΟΥΜΗ
12.10-12.30	ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΝ	Π. ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
12.30-12.50	ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗ ΔΝ	Ε. ΧΑΣΑΠΟΠΟΥΛΟΥ
12.50-13.20	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΔΝ	Ν. ΚΑΡΑΚΑΤΣΑΝΗΣ Χ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
13.20-13.40	ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΝ ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	Ε. ΚΑΡΑΠΟΥΛΙΟΣ Χ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
13.40-14.00	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
14.00-15.00	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ-ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ	

5η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Α. ΚΑΡΑΦΟΥΛΙΔΟΥ

15.00-15.20	ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΝ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
15.20-15.40	ΔΝ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ
15.40-16.00	ΚΥΗΣΗ ΣΤΗ ΔΝ
16.00-16.20	ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΝ
16.20-16.30	ΣΥΖΗΤΗΣΗ
16.30-17.00	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ -ΚΑΦΕΣ

Κ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
Μ. ΓΑΒΑΛΑΚΗ
Χ. ΜΑΤΣΟΥΚΑ
Ι. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

6η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Ι. ΡΟΜΠΟΣ

17.00-17.20	ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΔΝ ΣΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ
17.20-17.40	ΑΦΑΙΜΑΞΗ ΣΤΗ ΔΝ
17.40-18.00	ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΑΚ
18.00-18.20	ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΝ
18.20-18.30	ΣΥΖΗΤΗΣΗ
18.30-19.00	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

Θ. ΠΕΤΡΑ
Σ. ΛΑΦΙΩΝΙΑΤΗΣ
Δ. ΜΑΡΓΑΡΙΤΗΣ
Χ. ΠΟΖΙΟΠΟΥΛΟΣ

7η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Α. ΛΟΥΤΡΑΔΗ

19.00-19.20	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
19.20-19.40	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΝ
19.40-20.15	ΔΥΚΤΙΟ ΕΠΑΓΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΔΝ
20.15-20.30	ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Γ. ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ
Ι. ΡΟΜΠΟΣ
Δ. ΝΙΚΗΤΟΠΟΥΛΟΣ
Ρ. ΤΖΑΝΕΤΕΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Αδαμόπουλος Ιωάννης

Αιματολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικού Νοσοκομείου Καλαμάτας

Αθανασίου Μιράντα - Μεταξά

Παιδίατρος-Αιματολόγος, Καθηγήτρια Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσ/νίκης,
1η Παιδιατρική Κλινική Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης

Αίσωπος Αθανάσιος

Παθολόγος - Καρδιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Α' Παθολογικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Αναγνωστόπουλος Ι. Νικόλαος

Διευθυντής, Αιματολογικής Κλινικής ΓΝΑ "Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ"

Ανδρεόπουλος Αναστάσιος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας & Λοιμωξιολόγος, Α' Παθολογικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Βαϊόπουλος Γεώργιος

Καθηγητής-Διευθυντής, Α' Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Βασιλόπουλος Γεώργιος

Αιματολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας και Ερευνητής στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Γαβαλάκη Μαρία

Επιμελήτρια Α', Κέντρου Αιμοδοσίας ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Γιακουμή Ξανθούλα

Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Διαμαντόπουλος Παναγιώτης

Ειδικευόμενος Παθολόγος, Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Καλότυχου Βασιλική

Βιολόγος PhD, Υπεύθυνη Ερευνητικού Εργαστηρίου Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Καράγιωργα - Λαγανά Μαρκησία

Διευθύντρια Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας, Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία

Καρακατσάνης Νικόλαος

Ειδικευόμενος Ψυχίατρος, "ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ" Νοσοκομείο

Καραπούλιος Ευάγγελος

Ειδικευόμενος Ψυχίατρος, "ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ" Νοσοκομείο

Καραφουλίδου Αναστασία

Δρ. Ιατρός Αιματολόγος, Διευθύντρια, Κέντρου Αιμοδοσίας ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Καττάμης Αντώνης

Επίκουρος Καθηγητής, Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία"

Κουράκλη Αλεξάνδρα

Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α' Αιματολογικού Τμήματος, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής
Αναιμίας, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών

Κωνσταντόπουλος Κων/νος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Αιματολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου
Αθηνών ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Κωνσταντοπούλου Πηνελόπη

Ρευματολόγος-Επιστημονική Συνεργάτης, Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Λαφιωνιάτης Στυλιανός

Επιμελητής Α', Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας, "Αχιλλοπούλειου" Νοσοκομείου Βόλου

Λουτράδη Αφροδίτη

Αιματολόγος-Πρόεδρος Επιτροπής Μεσογειακής Αναιμίας ΚΕΣΥ

Μαργαρίτης Δημήτριος

Επίκουρος Καθηγητής, Αιματολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής Αλεξανδρούπολης

Μαρινάκη Σμαραγδή

Επιμελήτρια Β', Νεφρολόγος στο Νεφρολογικό & Μεταμοσχευτικό τμήμα ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Ματζουράνη Μαρίνα

Λέκτορας Παθολογίας, Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Ματσούκα Χάρις

Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Αιματολογικού Τμήματος, Νοσοκομείου Αλεξάνδρα

Μελέτης Γιάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας- Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών,

Α' Παθολογική Κλινική ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Μίχα Μαρία

Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Οφθαλμολογικής Κλινικής ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Μπουραντάς Κων/νος

Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας και Διευθυντής, Αιματολογικής Κλινικής

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νικητόπουλος Δημήτρης

Ηλεκτρολόγος Μηχανικός στο Εθνικό Μετσόβειο Πολυτεχνείο

Παπαγεωργίου Χαράλαμπος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ψυχιατρική Κλινική,

"ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ" Νοσοκομείο

Παπαδημητρίου Γεώργιος

Καθηγητής, Α' Ψυχιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Παπανικολάου Χριστίνα

Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Πετρά Θεοφανία

Επιμελήτρια Αιματολόγος, Αιματολογικής Κλινικής, Νοσοκομείου Μετροπόλιταν

Πλατά Ελένη

Αιματολόγος, Επιμελήτρια, Α' Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Ποζιόπουλος Χρήστος

Διευθυντής, Αιματολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ

Ραμπαβίλας Ανδρέας

Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αναπληρωτής Διευθυντής στο ΕΠΙΨΥ

Ρέτσου Σταματία

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Νοσοκομείο Μετροπόλιταν

Ρόμπος Ιωάννης

Παθολόγος, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Σχινά Μαρία

Επιμελήτρια Β' Παθολογίας, Γ' Παθολογικής Κλινικής ΓΝ "ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

Τζανετέα Ρεβέκκα

Ιατρός MD, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Τόλης Γεώργιος

Διευθυντής, Ενδοκρινολογικού Τμήματος και Μεταβολισμού στο ΓΝ Αθηνών "ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ"

Τσαφταρίδης Παναγιώτης

Αιματολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής ΕΣΥ, ΠΓΝ "ΛΑΪΚΟ"

Φαρμάκης Δημήτριος

Καρδιολόγος, "ΑΤΤΙΚΟ" Νοσοκομείο

Χασαποπούλου Ελένη

Αιματολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια ΕΣΥ, Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας & Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσ/νίκης ΑΧΕΠΑ

Χρυσόστομος Μητροπολίτης Μεσσηνίας

20

Πανελλήνιο Συνέδριο ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Χορηγοί



1^η Υ.Π.Ε. Αττικής



NOVARTIS



Υπό την αιγίδα



Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
ΥΥΚΑ 1^η Υ.Π.Ε. Αττικής



Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής



Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών



Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία



Δήμος Αθηναίων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

(παραθέτονται κατά σειρά παρουσίασης στο συνέδριο)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	3
Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	9
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	15
Η ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ	25
ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ	31
ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΠΩΔΥΝΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	39
Η ΚΑΡΔΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	49
ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	53
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	59
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	69
ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	77
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	83
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	89
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	105
ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	111
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΔΝ	117
ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ.....	127
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	141
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΔΝ.....	157
ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΝ: ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	169
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	171
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ.....	177
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ	185
ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	197

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ. Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ	205
ΑΦΑΙΜΑΞΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	219
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΑΚ) ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΝ).....	223
Η ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ ΣΤΗΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ.....	231
ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ.....	239
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ..	245
ΔΙΚΤΥΟ ΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	251

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Παπανικολάου Χριστίνα

Βιοπαθολόγος

Α/α Διευθύντρια Μονάδα Πρόληψης Μεσογειακής Αναμίας Π.Γ.Ν.Α. "Λαϊκό"

I. Εισαγωγή: Ορισμός και φυσιοπαθολογία

Με τους όρους Δρεπανοκυτταρική Αναιμία ή Δρεπανοκυτταρική Νόσος ή Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα περιγράφεται μία **ευρεία και ετερογενής ομάδα συμπτωματικών, κληρονομικών αιμοσφαιρινοπαθειών**, (ομόζυγης ή διπλά ετερόζυγης μορφής), που παρουσιάζουν ορισμένα κοινά γενετικά, φαινοτυπικά και κλινικά χαρακτηριστικά, λόγω παρουσίας της παθολογικής αιμοσφαιρίνης τύπου S (HbS). Το τετραμερές αιμοσφαιρινικό μόριο της HbS περιέχει δύο φυσιολογικές, πρωτεϊνικές αλυσίδες τύπου α, συνδεδεμένες με δύο παθολογικές β^s (α₂β^s₂), όπου στην 6^η θέση του πολυπεπτιδίου το αμινοξύ βαλίνη έχει αντικατασταθεί από γλουταμινικό οξύ (Glu → Val). Η σύνθεση της β^s αλυσίδας κατευθύνεται από ένα επίσης παθολογικό γονίδιο, που φέρει σημειακή μετάλλαξη στον 6^ο κωδικόνιο (αντικατάσταση των βάσεων Αδενίνη από Θυμίνη CD₆ A → T).

Στις ομόζυγες περιπτώσεις Δ.Ν. η παρουσία χαρακτηριστικής μορφολογίας ερυθρών, δηλαδή Δρεπανοκυττάρων, σε επίχρισμα περιφερικού αίματος, οφείλεται κυρίως σε **πολυμερισμό της HbS** και σχηματισμό στο εσωτερικό τους επιμήκων, ελικοειδών ινών (ή πολυμερών), σε κατάσταση υποξίας (Δεοξυ- Hb). Η συνεχής επανάληψη του φαινομένου, κατά τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων, έχει ως συνέπεια τη δημιουργία **μη αναστρέψιμων Δρεπανοκυττάρων**, μέσω ενός πολύπλοκου μοριακού και κυτταρικού μηχανισμού, που επιφέρει πολλαπλές δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη, με σημαντική μείωση της παραμορφωσιμότητας και του χρόνου ζωής των ερυθρών.

Δύο από τις κυριότερες φυσιοπαθολογικές εκδηλώσεις της Δ.Ν., δηλαδή η **χρόνια αιμολυτική αναιμία** και οι **πολλαπλές αγγειακές αποφράξεις** σε διάφορα όργανα, οφείλονται κυρίως στο παραπάνω φαινόμενο.

II. Επιδημιολογία και φαινοτυπική ετερογένεια της Δ.Ν.

Τα Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα παρουσιάζουν ευρύτατη γεωγραφική και πληθυσμιακή κατανομή. Ο παθολογικός γόνος β^s είναι ευρέως διαδεδομένος στο μαύρο πληθυσμό της Αφρικής και στις αντίστοιχες περιοχές μετανάστευσής του (όπως π.χ. οι ΗΠΑ). Συναντάται ειδικότερα στη Δυτική Αφρική (Σενεγάλη) και στην τροπική ζώνη που εκτείνεται κεντρικά και νοτιότερα και περιλαμβάνει το Benin, την Δημοκρατία Κεντρικής Αφρικής (ή Bantu) και το Καμερούν. Στις Δυτικές παραθαλάσσιες ζώνες των παραπάνω περιοχών η συχνότητα παρουσίας του δρεπανοκυτταρικού γονιδίου κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα (έως και 15%), ενώ το ποσοστό αυτό μειώνεται σταδιακά στις ανατολικότερες περιοχές της ενδοχώρας. Δύο άλλες σημαντικές εστίες φορέων εντοπίζονται στον Περσικό κόλπο και στην Νοτιοανατολική Ινδία.

Η συχνότητα των φορέων είναι πολύ μικρότερη στους πληθυσμούς της λεκάνης της Μεσογείου, όπως Έλληνες, Ιταλοί, Αλβανοί, Τούρκοι και Αιγύπτιοι.

Η συχνότητα παρουσίας της μεταλλαγής β^s στον Ελληνικό πληθυσμό έχει υπολογιστεί στο 11,8% του συνόλου των συχνότερων μοριακών βλαβών σε φορείς κληρονομικών αιμοσφαιρινοπαθειών, όπου την πρώτη θέση καταλαμβάνουν (85,3%) οι θαλασσαιμικές μεταλλαγές. Στον Ελλαδικό χώρο έχουν επίσης εντοπιστεί ορισμένες περιοχές με αυξημένη συχνότητα φορέων HbS (π.χ. Εύβοια).

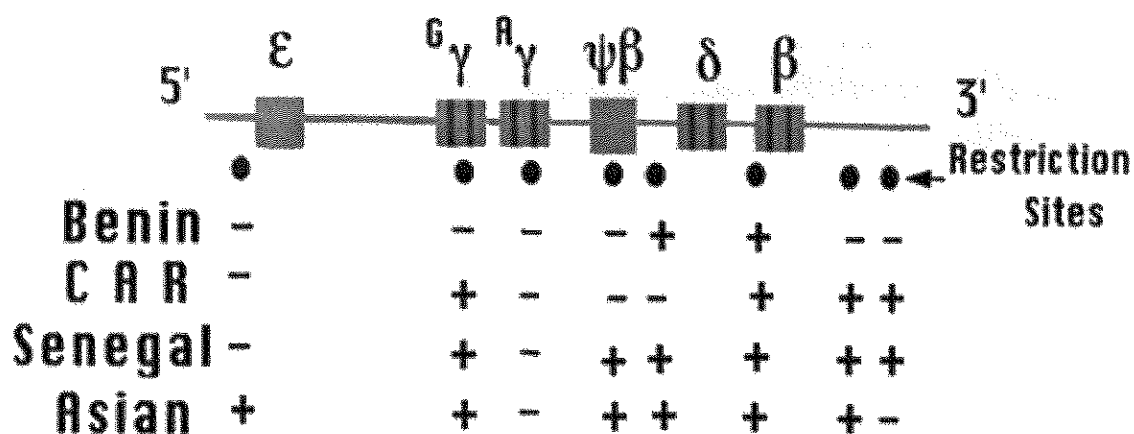
Η επιδημιολογική μελέτη των Δρεπανοκυτταρικών Συνδρόμων, ιδιαίτερα σε ότι αφορά την καταγωγή και μετανάστευση του παθολογικού γονιδίου β^s , παρουσιάζει ιδιαίτερα διαγνωστικό και προγνωστικό ενδιαφέρον:

1^{ov}. Οι γεωγραφικές περιοχές με μεγάλη συχνότητα β^s γόνου συμπίπτουν με αυτές που παλαιότερα ενδημούσε η ελονοσία. Το γεγονός ότι υπάρχει μεγάλη συχνότητα φορέων HbS στις αντίστοιχες πληθυσμιακές ομάδες και περιοχές, οφείλεται μάλλον σε ένα είδος φυσικής επιλογής λόγω του προστατευτικού ρόλου της ετεροζυγωτίας HbS απέναντι στην ενδοκυττάρια είσοδο του *plasmodium falciparum*.

2^{ov}. Παρά το γεγονός ότι σε όλους τους πληθυσμούς και τις γεωγραφικές περιοχές, η μοριακή βλάβη σε γονιδιακό επίπεδο είναι κοινή, ($CD_6 A \rightarrow T$), εν τούτοις έχει βρεθεί ότι οι **απλότυποι** της Δ.Ν.

είναι διαφορετικοί στις διάφορες περιοχές και μπορεί να συνδέονται με διαφορετική κλινική βαρύτητα, σε συνδυασμό και με τα επίπεδα της HbF.

Οι συνηθέστεροι απλότυποι παρουσιάζονται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα:



III. Εργαστηριακά διαγνωστικά κριτήρια Δ.Ν.*

1. Η διάγνωση των απλών φορέων (ετεροζυγωτών) ή των ασυμπτωματικών διπλών ετεροζυγωτών (π.χ. HbS/ α- thal, HbS/ HPFH, κ.λ.π.) βασίζεται σε απλές αιματολογικές αναλύσεις, οι οποίες μπορεί να συμπληρωθούν από οικογενειακό έλεγχο (έλεγχος γονέων και αδελφών) ή και από εξειδικευμένες τεχνικές μοριακής μελέτης της γενετικής βλάβης, εάν αυτό απαιτείται για προληπτικούς ή προγνωστικούς λόγους.

Οι απλοί ετεροζυγώτες (A/S) παρουσιάζουν **φυσιολογικά ευρήματα στη Γενική αίματος** (Hb, Ht, MCV, MCH, κ.λ.π.) και μόνο η χαρακτηριστική ηλεκτροφορητική εικόνα μπορεί να τους διαφοροποιήσει από τα εντελώς φυσιολογικά άτομα. Ο ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός της HbS, μέσω κυρίως της HPLC, (υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης), διαφοροποιεί την HbS από την HbA λόγω διαφορετικής κινητικότητας, το ποσοστό της οποίας κυμαίνεται από 38% έως 42%.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις το **test δρεπάνωσης** είναι **θετικό**, η μορφολογία των ερυθροκυττάρων δεν παρουσιάζει αλλοιώσεις, ενώ τα αιμοσφαιρινικά κλάσματα της HbA₂ (α₂ δ₂) και της HbF (α₂ γ₂) βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Στις περιπτώσεις, όμως που συνυπάρχει σιδηροπενική αναιμία η/και ετεροζυγωτία α-Μεσογειακής αναιμίας, το ποσοστό της HbS μπορεί να βρεθεί σε χαμηλότερα επίπεδα (30% - 35%) και το test δρεπάνωσης, σε λίγες περιπτώσεις, να βρεθεί αρνητικό.

Στις παραπάνω περιπτώσεις παρατηρείται σαφής ή οριακή υποχρωμία και μικροκυττάρωση ή/και ήπια αναιμία, ο βαθμός της οποίας εξαρτάται από το στάδιο της σιδηροπενίας, όπως και από το είδος (ή τη βαρύτητα) της α-μεταλλαγής.

2. στην ετερογενή ομάδα των ασυμπτωματικών διπλών ετεροζυγωτών, δηλαδή φορέων χωρίς σαφείς ενδείξεις αναιμίας ή κλινικών συμπτωμάτων, (με φυσιολογική ή οριακή τιμή αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη), μπορεί να περιληφθούν οι παρακάτω κατηγορίες:

α) ορισμένα ομόζυγα S/ S άτομα, που παράλληλα είναι και διπλοί ετεροζυγώτες (ή ομοζυγώτες) μιάς ή δύο διαφορετικών α-μεταλλαγών (π.χ. $-α^{3,7}/-α^{3,7}$) ή παρουσιάζουν ήπια μορφή αιμοσφαιρινοπάθειας τύπου «H».

β) ορισμένοι διπλοί ετεροζυγώτες HbS και δB-Μεσογειακής αναιμίας, όπου το υψηλό ποσοστό της HbF δρά ευνοϊκά για τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε σχετικά καλά επίπεδα.

γ) οι διπλοί ετεροζυγώτες HbS και HPFH (κληρονομική παραμονή εμβρυακής αιμοσφαιρίνης) λόγω της παρουσίας, επίσης αυξημένης HbF.

3. Η διάγνωση των συμπτωματικών μορφών Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας (και γενικότερα των Δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων και της Μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας) περιλαμβάνει εκτός από την ομάδα των **ομόζυγων S/S** ατόμων ένα **ευρύ φάσμα** διπλών ετεροζυγωτών $β^S/β^{thal}$ με ποικίλης βαρύτητας φαινοτυπική και κλινική έκφραση, από σοβαρές μορφές Δ.Ν. έως ενδιάμεσες ή και ασυμπτωματικές. ($Sβ^0\ thal$ ή $Sβ\ thal$). Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η HbS κυμαίνεται μεταξύ 60% και 80%, ενώ παρατηρείται σαφής υποχρωμία, μικροκυττάρωση και χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων. Το ποσοστό της HbA₂ είναι χαρακτηριστικά αυξημένο, όπως και το ποσοστό της HbF το οποίο παρουσιάζει πού μεγάλο εύρος διακύμανσης (από 3% έως και 25%).

Στα Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα περιλαμβάνεται επίσης η ομάδα των διπλών ετεροζυγωτών HbS και άλλης κληρονομικής αιμοσφαιρινοπάθειας, όπως η S/D, η S/O και η S/C ή άλλων σπανιότερων μορφών. Στις περιπτώσεις αυτές, που είναι σπάνιες στον Ελληνικό πληθυσμό, η διάγνωση τίθεται από τα ηλεκτροφορητικά ευρήματα, σε όξινο pH και άγαρ, την χαρακτηριστική θέση των παθολογικών αιμοσφαιρινών στα διαγράμματα της HPLC, και από τις μοριακές μελέτες των μεταλλαγών. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συνοπτικά, τα διαγνωστικά ευρήματα των συνηθέστερων μορφών Δρεπανοκυτταρικών Συνδρόμων σε συσχέτιση με την κλινική τους βαρύτητα (για τον πληθυσμό των ΗΠΑ).

Clinical and Hematologic Findings in the Common Variants of Sickle Cell Disease After the Age of 5 Years*

Disease Group	HEMOGLOBIN ELECTROPHORESIS					HEMATOLOGIC VALUES			
	Clinical Severity	S (%)	F (%)	A ₂ (%)	A (%)	Hb g/dL	Retic (%)	MCV (fl)	RBC Morphology
SS	Usually marked	>90	<10	<3.5	0	6-11	5-20	>80	sickle cells nrbc normochromia anisocytosis poikilocytosis target cells Howell-Jolly bodies
Sβ ⁰ Thal	Marked to moderate	>80	<20	>3.5	0	6-10	5-20	<80	sickle cells nrbc hypochromia microcytosis anisocytosis poikilocytosis target cells
Sβ ⁺ Thal	Mild to moderate	>60	<20	>3.5	10-30	9-12	5-10	<75	no sickle cells hypochromia microcytosis anisocytosis poikilocytosis target cells
SC	Mild to moderate	50	<5	†	0	10-15	5-10	75-95	"fat" sickle cells anisocytosis poikilocytosis target cells
S HPFH	Asymptomatic	<70	>30	<2.5	0	12-14	1-2	<80	no sickle cells anisocytosis poikilocytosis rare target cells

Hematologic values are approximate.

*For findings in younger children, see Brown AK, Sleeper LA, Miller SF, et al. Reference values and hematological changes from birth to five years in patients with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc* 1994;48:796-804.

† = 50 percent Hb C.

nrbc = nucleated red blood cells.

There is tremendous variability between disease groups and between individual patients of the same group, particularly regarding clinical severity.

* Τα παραπάνω διαγνωστικά, εργαστηριακά κριτήρια προέρχονται κυρίως από μία πρώτη ανασκόπηση των αρχείων της Μονάδας Μεσογειακής

αναιμίας την τελευταία πενταετία (2004 – έως και το πρώτο εξάμηνο του 2008), που περιλαμβάνει περίπου 57.000 άτομα, προερχόμενα στη συντριπτική τους πλειοψηφία από τον Ελληνικό πληθυσμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Human Hemoglobins. F Bunn, B. Forget, H. Ranney. 1977 W.B Saunders Company
2. Adekile AD, Kitundu MN, Gu LH, Lanclos KD, Adeodu OO, Huisman TH. 1992. Halotypes in SS patients in Nigeria. Ann Hematol 65:41-45
3. Embury et al, 1984. Concurrent sickle-cell anemia and alpha-thalassemia. J. Clin Invest 116-123
4. Nagel RL et al. 1991 The Senegal DNA haplotype is associated with the amelioration of anemia in African-American sickle cell patients. Blood 77:1371-1375
5. Powers D et al, 1994. Beta-S gene cluster haplotypes modulate hematologic expression in sickle cell anemia. Am. J. Ped. Hematology-Oncology 16:55-61
6. Screenig and genetic diagnoses of hemoglobin disorders. Blood Reviews 2003, 17: 43-53
7. Sickle Cell Anemia – Description. BlackHealthCare.com
8. Fields Errol. Phenotypic variation in sickle cell disease: An analysis. http://sickle.bwh.harvard.edu/sickle_heterogeneity.html

Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Παναγιώτης Α. Τσαφταρίδης

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία (ΔΚΑ) αποτελεί μια κληρονομική νόσο που οφείλεται σε αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος της θέσης 6 της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης, από βαλίνη. Η αντικατάσταση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S (HbS), η οποία σε συνθήκες υποξίας πολυμερίζεται, με αποτέλεσμα την παραμόρφωση (δρεπανοκύτταρο-ΔΚ) και τελικά την καταστροφή του ερυθροκυττάρου. Τα ΔΚ, λόγω αυξημένης διαπερατότητας της μεμβράνης τους, επιτρέπουν την είσοδο ιόντων ασβεστίου εντός του κυττάρου και σαν επακόλουθο την ενεργοποίηση του μηχανισμού Gardos (Gardos channel): έτσι μεγάλες ποσότητες καλίου και ύδατος εξέρχονται του ΔΚ με αποτέλεσμα αυτό να αφυδατώνεται, να καθίσταται πυκνωτικό και να υφίσταται μη αναστρέψιμο δρεπάνωση και λύση. Τα παραπάνω προάγουν τόσο την αιμόλυση όσο και την αγγειοαπόφραξη.¹

Η αγγειοαπόφραξη είναι το αποτέλεσμα ενός συνόλου γεγονότων που αφορούν την πρόσφυση ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων στο ενδοθηλίο των αγγείων, την τοπική φλεγμονή, την βλάβη του ενδοθηλίου και την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξεως. Επιπρόσθετα, η συνυπάρχουσα αιμόλυση συμβάλλει στη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του οξειδίου του αζώτου.^{1,2}

Προκειμένου να ερμηνευθεί ο μηχανισμός της αγγειοαπόφραξης, αρχικά είχε προταθεί θεωρία σύμφωνα με την οποία ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης S οδηγεί στο σχηματισμό δύσκαμπτων ΔΚ με μικρή παραμορφωσιμότητα. Τα ερυθροκύτταρα αυτά αδυνατούν να διέλθουν δια μέσου των τριχοειδών με αποτέλεσμα τη μηχανική απόφραξή τους. Η θεωρία αυτή δεν επαρκούσε για να εξηγήσει την απόφραξη αγγείων μεγαλύτερης διαμέτρου, ενώ αποδείχθηκε ότι η ανεπάρκεια και η βλάβη των διαφόρων οργάνων είναι αποτέλεσμα απόφραξης τριχοειδικών, μετατριχοειδικών φλεβιδίων αλλά και μεγαλύτερων φλεβών και αρτηριών. Ακόμη, δεν εξηγούνται ο αυξημένος κίνδυνος των αγγειακών εγκεφαλικών επιπλοκών και οι παθολογοανατομικές αγγειακές αλλοιώσεις (ανάλογες με αυτές της αθηροσκληρυντικής νόσου) σε αυτούς

τους ασθενείς.^{1,2} Έτσι οδηγούμαστε στο ρόλο της καταστροφής του ενδοθηλίου, της προσκόλλησης των ΔΚ σε αυτό, της αλληλοεπίδρασης μεταξύ τους και της έναρξης του μηχανισμού που θα προκαλέσει αγγειοπάθεια και αγγειοαπόφραξη.^{1,2}

Τα ΔΚ, σε καλλιέργειες αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, έχουν αυξημένη τάση προσκόλλησης και *in vitro* έχει συσχετισθεί ο βαθμός προσκόλλησης με την κλινική βαρύτητα της νόσου. Επίσης, παρουσιάζουν ανώμαλη προσκόλληση παρουσία τουλάχιστον 3 εξωκυτταρίων θεμελίων πρωτεϊνών (θρομβοσπονδίνης, λαμινίνης, φιμπρονεκτίνης). Η θρομβοσπονδίνη (TSP) εκφράζεται σε πολλά κύτταρα, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (ΑΜΠ) και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ υπάρχει και στο πλάσμα. Οι λαμινίνες αποτελούν οικογένεια πρωτεϊνών που αποτελούνται από μια μόνο α, β ή γ αλυσίδα, ειδικά όμως η λαμινίνη με α5 αλυσίδα αλληλοεπιδρά με τους υποδοχείς προσκόλλησης των ερυθροκυττάρων.

Οι επιφανειακοί υποδοχείς προσκόλλησης ερυθροκυττάρων:^{1,2,3,4,5,6,10}

Πολλοί υποδοχείς αλληλοεπιδρούν μεταξύ ΔΚ και ενδοθηλίου, μεταξύ των οποίων:

α. Η αντιγονική ομάδα αίματος Lutheran (γνωστή και ως Basal Cell Adhesion Molecule/Lu – BCAM/Lu, CD239). Η BCAM/Lu πρωτεΐνη αποτελεί αυξημένης συγγένειας υποδοχέα στις λαμινίνες με α5 άλυσιο. Τα ΔΚ έχουν αυξημένη έκφραση BCAM/Lu πρωτεΐνης.

β. Το CD 47 (integrin associated protein-IAP). Θεωρείται ότι δρα ενεργοποιώντας τα ΔΚ να δεσμεύσουν το VCAM-1, τη TSP και τη διαλυτή φιμπρονεκτίνη μέσω της ενεργοποίησης του VLA-4.

γ. Το ICAM-4 (Intercellular Adhesion Molecule-4) ή γλυκοπρωτεΐνη LW. Ανήκει στις ανοσοσφαιρίνες, δεσμεύει το α V-integrin ligand (συνδέτης/υποδοχέας) και συμμετέχει στη προσκόλληση των ΔΚ στο ενδοθήλιο.

δ. Το CD 36 (ή γλυκοπρωτεΐνη IV). Ανευρίσκεται στα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ). Συμμετέχει στο μηχανισμό προσκόλλησης μαζί με την TSP, την βιτρωνεκτίνη ανβ3, υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή του vWF, θειικές πρωτεογλυκάνες κ.α.^{2,5}

ε. Το VLA-4 (Very Late Activation Antigen 4) ή α4β1 ιντεγκρίνη στα άωρα κύτταρα της ερυθράς σειράς και στα ΔΕΚ. Πολύ αυξημένο στα κυκλοφορούντα ΔΚ. Συνδέεται πρωτογενώς με το μόριο προσκόλλησης VCAM-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων και δευτερογενώς με τη φιμπρονεκτίνη^{2,5}

στ. Το μόριο προσκόλλησης VCAM-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνεται από τις κυττοκίνες (όπως ο TNF-α), τον PAF(Platelet Activating Factor) και την ιντερλευκίνη 1 (IL-1). Θεωρείται σημαντικός ο ρόλος του στην φλεγμονή, τη λοίμωξη και την αγγειοαπόφραξη.

ζ. Το μόριο προσκόλλησης CD 147 αποτελεί υψηλής γλυκοζυλύωσης πρωτεΐνη στην κυτταρική επιφάνεια και εκφράζεται τόσο στα ερυθροκύτταρα όσο και στα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποτελεί τον φορέα του αντιγονικού συστήματος Ok^a της ομάδας αίματος. Συμμετέχει στη παγίδευση των ερυθροκυττάρων στο σπλήνα.

η. Τα θειικά γλυκολιπίδια

θ. Η κατεστραμμένη ερυθροκυτταρική μεμβράνη επιφέρει «έκθεση» της φωσφατιδύλο-σερίνης στην επιφάνεια του ΔΚ και απενεργοποίηση ATP-εξαρτώμενων μηχανισμών μεταφοράς στο εσωτερικό της μεμβράνης, ενεργοποίηση της απόπτωσης, αύξηση της προσκόλλησης στο ενδοθήλιο και ενεργοποίηση ερυθροκυτταρικού «προ-πηκτικού» μηχανισμού.^{2,6}

Εκτός των παραπάνω φαίνεται ότι και άλλες ουσίες συμμετέχουν στη διαδικασία προσκόλλησης των ΔΚ στο ενδοθήλιο, των οποίων ο ρόλος μελετάται.

Τα λευκά αιμοσφαίρια στην αγγειοαπόφραξη.^{7,8,9}

Από παλαιότερα είχε συσχετισθεί η λευκοκυττάρωση στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, με αυξημένη βαρύτητα της νόσου και με πτωχότερη πρόγνωση. Ο αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων σε φάση ηρεμίας, μακριά από κρίσεις ή λοιμώξεις και φλεγμονές, αποτελεί υψηλού κινδύνου ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το οξύ θωρακικό σύνδρομο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τη θνητότητα. Πολυκεντρική μελέτη χορήγησης υδροξυουρίας σε ενήλικες πάσχοντες από ΔΚΑ, κατέδειξε βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων σε περιπτώσεις με ελάττωση των ουδετεροφίλων, έστω και χωρίς αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης F.

Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο πραγματοποιείται μέσω της αλληλοεπίδρασης των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων [L-σελεκτίνη (CD62L), αΜβ2 ιντεγκρίνη (CD11b/18), αLβ2 ιντεγκρίνη (CD11a/18)], με τα μόρια προσκόλλησης του ενδοθηλίου [ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη και P-σελεκτίνη]. Διάφορες μελέτες δείχνουν αυξημένα επίπεδα L-σελεκτίνης, σε ασθενείς με ΔΚΑ, σε αγγειοαποφρακτική κρίση, ουσία η οποία πρωτογενώς συμμετέχει στην επαφή μεταξύ λευκοκυττάρου και του αγγειακού ενδοθηλίου. Ουδετερόφιλα που εκφράζουν το CD64 (δείκτη ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων), ανευρίσκονται αυξημένα τόσο κατά τη διάρκεια κρίσεων όσο και κατά τα μεσοδιαστήματα, επιδεικνύουν δε υψηλή τάση προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο.

Τα αιμοπετάλια στην αγγειοαπόφραξη.^{1,10}

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αγγειοαπόφραξη, σε ασθενείς με ΔΚΑ, δεν είναι πλήρως καθορισμένος. Υπάρχει αυξημένος αριθμός ΑΜΠ που κυκλοφορούν στο αίμα, ανώμαλα ενεργοποιημένα, όπως αυτό συμπεραίνεται από την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων θρομβοσπονδίνης, ιντερλευκίνης-1, P-σελεκτίνης και vWF. Τα αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης αποτελούν αρχικό στάδιο για την ανάπτυξη αγγειακής βλάβης, με δεδομένο ότι εμπλέκονται στη διαδικασία προσκόλλησης των ΑΜΠ στο κατεστραμμένο αγγειακό ενδοθήλιο και στην έναρξη της θρόμβωσης. Επιπλέον, η κατεστραμμένη ερυθροκυτταρική μεμβράνη επιφέρει «έκθεση» της φωσφατιδύλο-σερίνης στην επιφάνεια του ΔΚ, ενεργοποίηση ΑΜΠ και ενεργοποίηση «προπηκτικού» μηχανισμού.

Οι ενδοθηλιακοί παράγοντες στην αγγειοαπόφραξη.

Μεγάλος αριθμός ενδοθηλιακών παραγόντων θεωρείται ότι συμμετέχουν στη διαδικασία της παθολογικής προσκόλλησης των δρεπανοκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και κατ'επέκταση της αγγειοαπόφραξης, σε ασθενείς με ΔΚΑ. Πιο πολύ έχουν μελετηθεί οι VCAM-1, ICAM-1, αVβ3 ιντεγκρίνη, λαμινίνη, θρομβοσπονδίνη, φμπρονεκτίνη, E-σελεκτίνη και η P-σελεκτίνη, τα επίπεδα των οποίων ανευρίσκονται αυξημένα συνεχώς σε ασθενείς με ΔΚΑ, ιδιαίτερα όμως κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι, τα δρεπανοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν ή/και να καταστρέψουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα προάγοντας την πήξη και την απόφραξη του αγγείου και ότι οι πρωτεΐνες E-

σελεκτίνη και ICAM-1 μετά από τοπική ισχαιμία και τραυματισμό με διϊδρωση, προάγουν εκρηκτική αντίδραση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αγγειοαπόφραξη.^{2,11}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chiang EY, Frenette PS. Sick cell vaso-occlusion. *Hematol Onc Clin North Am* 2005;19:771-84
2. Johnson C, Telen M. Adhesion molecules and hydroxyurea in the pathophysiology of sickle cell disease. *Hematologica* 2008;93:481-485
3. Telen MJ. Erythrocyte adhesion receptors: blood group antigens and related molecules. *Transf Med Rev* 2005;19:32-44
4. Telen MJ. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Hematology* 2007;84-90
5. Hebbel RP, Mohandas N. Cell Adhesion and Microrheology in Sickle Cell Disease. In Steinberg MH et al. *Disorder of Hemoglobin; genetics, pathophysiology and clinical management*. Cambridge University Press 2001.
6. Zwaal RF, Schoit AJ. Pathophysiologic implicationw of membrane phospholipid asymmetry in blood cellw. *Blood* 1997;89:1121-1132
7. Okpala I, Daniel Y, Haynes R et al. Relationship between the clinical manifestations of sickle cell disease and the expression of adhesion molecules on white blood cellw. *Eur J Haem* 2002;69: 135-44
8. Finnegan EM, Turhan A, Golan DE, Barabino GA. Adherent leykocytes capture sickle erythrocytes in an in vitro flow model of vaso-occlusion. *Am J Hemat* 2007; 82:266-75
9. Fadlon E, Vordermeier S, Rearson TC et al. Blood polymorphonuclear leucocytes from the majority of sickle cell patients in the crisis phase of the disease show enhanced adhesion to vascular endothelium and increased expression of CD64. *Blood* 1998;91:266-74
10. Manodori AB, Barabino GA et al. Adherence of phosphatidylserine-exposing erythrocytes to endothelial matrix thrombospondin. *Blood* 2000;95:1293-300
11. Solovey A, Lin Y, Browne P et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1584-90

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ελένη Πλατά

Αιματολόγος – Επιμελήτρια Α΄

Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας – Λαϊκό Νοσοκομείο - Αθήνα

Η πρώτη περιγραφή της Δρεπανοκυτταρικής νόσου έγινε σε ένα φοιτητή της οδοντιατρικής από τον ιατρό James Herrick το 1910 (1). Η Δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία πολυσυστηματική νόσος και δεν υπάρχει ούτε ένα όργανο, που να μην επηρεάζεται σε οξεία ή χρόνια φάση, περισσότερο ή λιγότερο. Οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, που είναι το χαρακτηριστικό της νόσου σε παθοφυσιολογικό και κλινικό επίπεδο, είναι η αιτία των πολλαπλών κλινικών εκδηλώσεων και της πολυσυστηματικής προσβολή των οργάνων (2,3,4,5).

1. ΟΞΕΑ ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ**1.1. Αγγειοαποφρακτικές επώδυνες κρίσεις**

Η αγγειοαποφρακτική κρίση στη Δρεπανοκυτταρική νόσο είναι αποτέλεσμα μιας πολυσύνθετης διαδικασίας, η οποία περιλαμβάνει πολλά στάδια και στην οποία εμπλέκονται πολλά κύτταρα και μονοπάτια. Στον **παθοφυσιολογικό μηχανισμό**, που έχει ως αποτέλεσμα την **αγγειοαπόφραξη** συμμετέχουν εκτός από το παθολογικό ερυθροκύτταρο, το δρεπανοκύτταρο, το ενδοθήλιο των αγγείων, τα λευκά αιμοσφαίρια, μόρια προσκόλλησης, παράγοντες φλεγμονής, κυτοκίνες, αιμοπετάλια (6). Οι αγγειοαποφρακτικές 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, αποφρακτική αμυγδαλίτιδα, αποφρακτική 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 στη διάρκεια του χρόνου (7). 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 (5).

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 (5).

1.2. Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Οξύ θωρακικό σύνδρομο στη Δρεπανοκυτταρική νόσο ορίζεται η παρουσία **νέας πυκνωτικής εστίας** στην ακτινογραφία θώρακος, που συνδυάζεται με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα: πυρετό, βήχα, παραγωγή εκκρίσεων, ταχύπνοια, δύσπνοια, νεοεγκατασταθήσα υποξία (8). Η πύκνωση αρκετές φορές εμφανίζεται μετά το πρώτο, ή δεύτερο 24ωρο και μπορεί να συνυπάρχει πλευριτικό υγρό. Ο όρος οξύ θωρακικό σύνδρομο, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Charache και συνεργάτες το 1979 και αντανάκλα τη δυσκολία της διαφορικής διάγνωσης μεταξύ λοίμωξης και εμφράκτου, λόγω αγγειοαποφρακτικού επεισοδίου.

Η κλινική εικόνα είναι ποικίλης βαρύτητας και είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία 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.

1.3. Οξύ κοιλιακό άλγος

Τα αίτια του οξέος κοιλιακού άλγους είναι:

- α) **Ο σπληνικός εγκλωβισμός.** Ο αιφνίδιος εγκλωβισμός δρεπανοκυττάρων στο σπληνικό παρέγχυμα, προκαλεί οξεία πτώση της αιμοσφαιρίνης (-2gr/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 είναι ηλικίας < 6 ετών). Επί ενός επεισοδίου η πιθανότητα επανεμφάνισης είναι πολύ υψηλή (9).
- β) Οι **χολαγγειακές κρίσεις**, η χολαγγειίτιδα, χολοκυστίτιδα και παγκρεατίτιδα. Το ποσοστό χολολιθίασης υπερβαίνει το 60%, μέχρι την ηλικία των 30 ετών (10).
- γ) Η αιφνίδια αύξηση του ήπατος μπορεί να οφείλεται σε **ηπατικό εγκλωβισμό** ή σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.
- δ) Οι **αποφράξεις μεσεντερίων αγγείων**.

1.4. Πριαπισμός

Ο πριαπισμός έχει περιγραφεί ως επιπλοκή της Δρεπανοκυτταρικής νόσου από το 1934. Η Δρεπανοκυτταρική νόσος είναι η πιο συχνή αιτία πριαπισμού στους ενήλικες και σχεδόν η μοναδική στα παιδιά (11). Προκαλεί ίνωση των σπληνικών σωμάτων του πέους και ανικανότητα. Τα επεισόδια πριαπισμού είναι ή **μικρής διάρκειας** που λύνονται αυτόματα, ή **παρατεταμένα** που διαρκούν 4 ώρες και μπορεί να προκαλέσουν μόνιμη ανικανότητα (12). Τα επεισόδια μικρής διάρκειας μπορεί να είναι και πρόδρομα μεγαλύτερων επεισοδίων. Οι ασθενείς συχνά αποκρύπτουν αυτό το πρόβλημα από τον ιατρό τους. Η χρήση οιοπνευματωδών ποτών και ναρκωτικών ουσιών αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης πριαπισμού.

2. ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΩΔΥΝΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

2.1. Παθήσεις των οστών και των αρθρώσεων

Στη Δρεπανοκυτταρική νόσο παρατηρούνται συχνά και πολλαπλά προβλήματα από τα οστά και τις αρθρώσεις. Οι παθήσεις των οστών και των αρθρώσεων είναι η συχνότερη αιτία χρόνιου πόνου (13). **Οι μηχανισμοί χρόνιας οστικής βλάβης είναι:** η υπερπλασία του μυελού των οστών, τα

κατάγματα και οι λοιμώξεις. Η **οστεοπενία** η οποία οφείλεται σε όλους αυτούς τους μηχανισμούς αλλά και σε μεταβολικά αίτια, οδηγεί σε οστεοπόρωση και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων. Η **οστεομυελίτιδα** από σαλμονέλα και σταφυλόκοκκο είναι συχνή στους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική νόσο (14).

Η **άσηπτη νέκρωση** των επιφύσεων των μακρών οστών είναι μια άλλη αιτία χρόνιου οστικού πόνου και σημαντικής αναπηρίας και παρατηρείται κατά σειρά συχνότητας στην κεφαλή μηριαίου, βραχιονίου και γόνατος. Η νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου παρατηρείται σε ποσοστό 3% σε ασθενείς κάτω των 15 ετών, ενώ η συχνότητα ανεβαίνει στο 50% μετά τα 35 έτη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 10% (15). Η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη και η επιδείνωση με πλήρη καθίζηση του οστού και εμφάνιση εκφυλιστικής αρθρίτιδας είναι η συνήθης εξέλιξη. Η θεραπεία στην οξεία φάση είναι η κατάκλιση, αποφόρτιση, αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ασκήσεις φυσιοθεραπείας και σταθεροποίησης. Στη συνέχεια όμως η αντιμετώπιση είναι χειρουργική.

Η **δακτυλίτιδα** παρουσιάζεται ως οξεία επώδυνη διόγκωση των δακτύλων των χεριών ή των ποδιών και μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό και λευκοκυττάρωση. Παρατηρείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των πέντε ετών και οφείλεται σε μικροέμφρακτα στις φάλαγγες και τα μετατάρσια – μετακάρπια οστά (16).

Στη σπονδυλική στήλη είναι χαρακτηριστική η παραμόρφωση των **σωμάτων των σπονδύλων**, που λαμβάνουν σχήμα αμφίκοιλου δίσκου. Ακτινολογικά έχουν παρομοιαστεί με σπονδύλους ιχθύος, ή με σπονδύλους πύργους (15).

2.2. Άτονα έλκη

Είναι πολύ συχνά στην ομάδα των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο. Η συνηθέστερη εντόπιση είναι το κατώτερο τμήμα των κάτω άκρων. Συνήθως παρατηρούνται στους ενήλικες ασθενείς, ενώ είναι σπανιότατα κατά την παιδική ηλικία (17). Είναι πολύ επώδυνα και συνήθως επιπλέκονται με μολύνσεις. Παράγων κινδύνου είναι η χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης. Η αυξημένη τιμή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) δρα προστατευτικά (17).

3. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

3.1. 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 κατάταξη που ακολουθεί (18) 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.

3.2. Οξεία απώλεια της ακοής

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

3.3. Αγγειακή εγκεφαλοπάθεια

Οι επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα σηματοδοτούν μια πολύ δυσμενή εξέλιξη στη Δρεπανοκυτταρική νόσο. Παρουσιάζονται ως α) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) θρομβωτικό ή αιμορραγικό, β) σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, γ) παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, δ) ενδοκράνια 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% (19). 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. Επειδή η καλύτερη

αντιμετώπιση των ΑΕΕ είναι η πρόληψη, δίδεται μεγάλη σημασία στον εντοπισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου κυρίως κατά την παιδική ηλικία και η χορήγηση φαρμάκων, που αυξάνουν την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη και μειώνουν την προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο (20).

3.4. Πνευμονική αγγειακή νόσος – Πνευμονική υπέρταση

Το ένα τρίτο των ενήλικων ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας. Υποξυγοναιμία παρατηρείται λόγω αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών.

Την τελευταία δεκαετία η πνευμονική υπέρταση (21) έχει αναδειχτεί σε μια αρκετά συχνή και πολύ σοβαρή επιπλοκή, που παρουσιάζεται με την πάροδο της ηλικίας. Η συχνότητά της αναφέρεται στο 32% των ασθενών, συνδέεται με πολύ υψηλή θνητότητα και χρήζει άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Παρότι οι πιέσεις που παρατηρούνται στην πνευμονική δεν είναι τόσο υψηλές, όσο σε άλλες μορφές πνευμονικής υπέρτασης, φαίνεται ότι οι Δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς δεν ανέχονται ακόμη και μέτριες αυξήσεις της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας.

4. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΟΡΓΑΝΩΝ

4.1. Νεφρικές επιπλοκές

Στη Δρεπανοκυτταρική νόσο παρατηρούνται πολλές διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Η πιο συνήθης και πρώιμη είναι **η αδυναμία συμπύκνωσης**, (22) που οδηγεί σε **υποσθενουρία** και **πολυουρία**, 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 **πρωτεΐνουρία**, **υπέρταση**, **υπερουριχαιμία** και πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, λόγω μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης.

Τελικό στάδιο **νεφρικής ανεπάρκειας** συνδέεται με πολύ αυξημένη θνητότητα (23). Κατά τη διερεύνηση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι στους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική νόσο η βιοψία νεφρού έχει μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών.

4.2. 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 (24), η **δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση** (25) 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.

4.3. 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 (26).

5. 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 oligospermia και παροδική δευτεροπαθής αμηνόρροια μπορεί να παρατηρηθεί μετά από αγγειοαποφρακτική κρίση.

6. 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 (25).

7. 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 (27). 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 (28).

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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle – shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910, 6:517-21
2. Cage S Johnson. Sick Cell Disease. Hematol Oncol Clinics N Am 2005, 19:771-996
3. Koshy M, Dorn L. Continuing care for adult patients with sickle cell disease. Hematol Clin N Am 1996, 10: 1265-1273.
4. 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.
5. Πλατά Ε. Δρεπανοκυτταρική Νόσος-Κλινική Εικόνα. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου. Βιβλίο Περιλήψεων. Σεπτέμβριος 2007 Αθήνα. σ. 49-54
6. Chiang EY, Frenette PS. Sick Cell Vaso-Occlusion. Hematol Oncol Clinics N Am 2005, 19:771-784

7. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991, 325:11-16.
8. 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
9. Edmond AM, Collis R, Darvill D. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985, 107: 201-206.
10. Walker TM, Hambleton IR, Sergeant GR. Gallstones in sickle cell disease: Observations of the Jamaican cohort study. *J Pediatr* 2000, 136: 80-85
11. Rogers ZR. Priapism in Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clinics N Am* 2005, 19:917-928
12. 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
13. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and Joint Disease in Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clinics N Am* 2005, 19:929-941
14. Burnett MW, Bass JW, Cook BA. Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease. *Pediatrics* 1998, 101:296-7
15. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991, 325:1476-81
16. Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet* 1997, 350:725-30
17. Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, Clare A. Leg ulceration in sickle cell disease: Medieval medicine in a modern world. *Hematol Oncol Clinics N Am* 2005, 19:943-956
18. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649-655.
19. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91: 288-294.
20. Wong WY, Powars DR. Overt and incomplete (silent) cerebral infarction in sickle cell anemia: Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clinics N Am* 2005, 19:839-855

21. 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.
22. 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.
23. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors clinical course and mortality. *Ann Inter Med* 1991, 115:614-620.
24. Haasan MF, Marsh F, Posner G et al. Chronic hepatitis C in patients with sickle cell disease. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:1204-6
25. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000, 95:76-79
26. Covitz W, Espeland M, Gallagher D et al. The heart in sickle cell disease. *Chest* 1995, 108:1214-1219.
27. Bonds DR. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease clinical phenotype. *Blood Rev* 2005, 19:99-110
28. Okpala I, Thomas V, Westerdale N et al. The comprehensiveness care of sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2002, 68: 157-62

Η ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Αντώνης Καττάμης

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Τα παιδιά που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) παρουσιάζουν πολλαπλά προβλήματα, που μπορούν να παρουσιαστούν από τους πρώτους μήνες της ζωής. Για αυτό και σε κράτη με υψηλή συχνότητα της νόσου (π.χ. Η.Π.Α.) είναι υποχρεωτικός και καθολικός ο νεογνικός προληπτικός έλεγχος για τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα. Ο σκοπός βέβαια είναι να προληφθούν οι σοβαρές επιπλοκές και να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της νόσου, μια και οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βρεφική ηλικία αποτελεί την περίοδο με την υψηλότερη θνησιμότητα (1,2). Ακόμα ο βαθμός της νοσηρότητας επηρεάζει σημαντικά την σωματική, συναισθηματική και νοητική ανάπτυξη των ασθενών. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν μειωμένη απόδοση στο σχολείο, καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης, καθώς και καθυστέρηση ενήβωσης (3,4).

Οι ιδιαιτερότητες της νόσου στην παιδική ηλικία εντοπίζονται κυρίως στους κάτωθι τομείς για τους οποίους χρειάζεται έγκαιρη ενημέρωση των οικογενειών, για την σωστή πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών.

Επώδυνες κρίσεις

Χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της νόσου στην παιδική ηλικία αποτελούν οι αποφρακτικές κρίσεις των δακτύλων (δακτυλίτιδα). Αυτές πρέπει να αντιμετωπισθούν έγκαιρα γιατί μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμες οστικές βλάβες (1).

Απλαστική κρίση (Παρβοϊός B19)

Μια άλλη ιδιαίτερη κατάσταση που εμφανίζεται βασικά στην παιδική ηλικία είναι η απλαστική κρίση, η οποία οφείλεται σε λοίμωξη από παρβοϊό B19. Ο ιός παρουσιάζει τροπισμό προς την ερυθρά σειρά και επιμολύνει τους πρώιμους ερυθροβλάστες, οδηγώντας σε παροδική σοβαρή ερυθροβλαστοπενία.

Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν ευαισθησία σε λοιμώξεις κυρίως στις προκαλούμενες από βακτήρια με περίβλημα. 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 ανοσοποίηση και μακροχρόνια αντιβιοτική προφύλαξη. Ο πλήρης εμβολιασμός περιλαμβάνει εκτός των εμβολίων που συνιστούνται σε όλα τα παιδιά της αντίστοιχης ηλικίας και εμβολιασμό εναντίον του μηνιγγιτιδοκόκκου, αιμόφιλου της γρίππης τύπου B και πνευμονιοκόκκου. Ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί τη συχνότερη αιτία μικροβιαμίας (66%) και θανάτου (55,3%) σε ασθενείς που έχουν υποστεί ασπληνία (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. Το νεώτερο είναι 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).

Εγκεφαλικά επεισόδια

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.

Σπληνικός εγκλωβισμός

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 συμπυκνωμένων 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.

Συμπεράσματα

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. Neonato MG, Guillaud-Bataille M, Beauvais P, BeÂgueÂ P, Belloy M, Benkerrou M, Ducrocq R, Maier-Redelsperger M, de Montalembert M, Quinet B, Elion J, Feingold J, Girot R. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. *Eur J Haematol* 2000; 65: 155±164
2. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan G . Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103:4023-402
3. Wang W, Enos L, Gallagher D, Thompson R, Guarini L, Vichinsky E, Wright E, Zimmerman R, Armstrog F. Neuropsychologic performance in school-aged
4. children with sickle cell disease: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001;139:391-7
5. G R Serjeant, A Singhal, I R Hambleton. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child* 2001;85:375–378
6. 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.
7. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *Journal of Infection*, 2001: 43, 182-186
8. 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
9. 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.
10. 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.

11. 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)
12. 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

ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

Αιματολόγος

Επιμελήτρια Α Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής

Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας

Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών

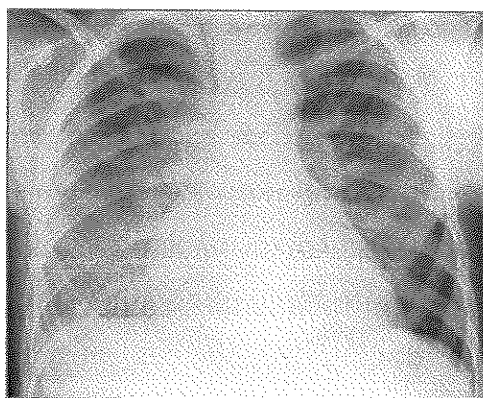
Εισαγωγή

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία, ή πιο σωστά δρεπανοκυτταρική νόσος, χαρακτηρίζεται από ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώμενες από τον γονότυπο της νόσου και από εξωγενείς παράγοντες, ενώ συχνά οι επιπλοκές της δεν καθίσταται δυνατόν να συσχετισθούν με συγκεκριμένο αίτιο. Η μέση επιβίωση κυμαίνεται σε διάφορες παλαιότερες μελέτες από 42-53 έτη για τους άνδρες και από 48-58,5 έτη για τις γυναίκες, ενώ δεν υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα μετά την ευρεία χρήση της υδροξυουρίας και γενικότερα την πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου. Τα κυριότερα αίτια θανάτου είναι σοβαρές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, και μάλιστα αυτές που αφορούν αγγεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, ή αυτές που καταλήγουν σε οξύ θωρακικό σύνδρομο ή σπληνικό εγκλωβισμό, καθώς και βαριές λοιμώξεις, συνήθως επί εδάφους ασπληνίας, που μπορεί να εξελιχθούν σε ανεξέλεγκτη σηψαιμία και να έχουν δυσμενή κατάληξη. Άλλα αίτια είναι η προϊούσα νεφρική, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ με την βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών, αρχίζουν να αναδεικνύονται προβλήματα που απορρέουν από την αιμοσιδήρωση των οργάνων τους. Από την συνεργατική ομάδα μελέτης της δρεπανοκυτταρικής νόσου, προσδιορίστηκαν οι προγνωστικοί παράγοντες για δυσμενή εξέλιξη. Έτσι, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης βρέθηκε να προδιαθέτουν σε σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο, άτονα έλκη και κίνδυνο θανάτου, ενώ τα υψηλά ενοχοποιούνται για οξύ θωρακικό σύνδρομο, άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου και επώδυνα επεισόδια. Εξ άλλου τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης F, ο ευεργετικός ρόλος της οποίας είναι ισχυρός και ευρέως γνωστός, προδιαθέτουν σε επώδυνα επεισόδια, οξύ θωρακικό σύνδρομο, άτονα έλκη ακόμα και θάνατο. Η σταθερή λευκοκυττάρωση προδιαθέτει για οξύ θωρακικό σύνδρομο και αιφνίδιο θάνατο, η οξεία εγκατάσταση αναιμίας

σε θάνατο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τα συχνά επώδυνα επεισόδια σε θάνατο και νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου, ενώ η απουσία ετερόζυγης α-θαλασσαιμίας σε άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου και η παρουσία της σε εγκεφαλικά επεισόδια. Οι κυριότερες επικίνδυνες επιπλοκές θα αναφερθούν στη συνέχεια.(1,2,3)

Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Πρόκειται για σοβαρή και επικίνδυνη επιπλοκή που ευθύνεται για τις μισές περίπου εισαγωγές στο νοσοκομείο και για το 25% των πρόωρων θανάτων. Εμφανίζεται σαν πνευμονία, με οξύ έντονο και επίμονο πόνο στον θώρακα, βήχα, δύσπνοια, υποξαιμία, πυρετό στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, και πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος. Κατά την παιδική ηλικία ως εκλυτικό αίτιο θεωρείται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων προηγούμενη λοίμωξη, ενώ στο 50% των περιπτώσεων κατά την ενήλικη ζωή, προηγείται αγγειοαποφρακτική κρίση. Συνολικά τα κυριότερα αίτια είναι κατά την ενήλικη ζωή η θρόμβωση των πνευμονικών αρτηριών, η εμβολή από μυελικά τεμαχίδια καθώς και η εμβολή από οστικά έμφρακτα. Κατά την παιδική ηλικία συνήθως το οξύ θωρακικό σύνδρομο έπεται λοίμωξης από πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουέντζα, μυκόπλασμα πνευμονίας, χλαμύδια, *legionella pneumophila* και ιούς. Η θνησιμότητα του συνδρόμου κυμαίνεται σε ποσοστό 5-10% ανεξαρτήτως της ορθής αντιμετώπισης. Απαιτείται εγρήγορση σε περιπτώσεις εμφάνισης αγγειοαποφρακτικής κρίσης ή λοίμωξης, προς αποφυγήν εξέλιξης σε οξύ θωρακικό σύνδρομο. Επί τεκμηρίωσης της διάγνωσης του, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει αντιβιοτική αγωγή, ενυδάτωση, χορήγηση οξυγόνου και αναπνευστική γυμναστική, βρογχοδιασταλτική αγωγή, παυσίπονη και αντιπηκτική αγωγή, μεταγγίσεις ή/και αφαιμαξομεταγγίσεις. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος πρέπει να είναι σχολαστικός και συχνός μέχρις αποκατάστασης των παθολογικών παραμέτρων.



Ακτινογραφία επί οξέος θωρακικού συνδρόμου

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο προδιαθέτει στην ανάπτυξη χρόνιας πνευμονοπάθειας, με διαταραχές περιοριστικού και αποφρακτικού τύπου. Την ίδια προδιάθεση δημιουργούν τα πολλαπλά θρομβωτικά επεισόδια, ενώ θεωρείται ότι σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου παίζει και η οξειδωτική βλάβη από ελεύθερη HbS. Τελική κατάληξη της χρόνιας πνευμονοπάθειας σε σημαντικό ποσοστό είναι η πνευμονική υπέρταση και ίσως χρόνια πνευμονική καρδιά, επιπλοκές επικίνδυνες για σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. (4,5)

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Οι νευρολογικές επιπλοκές είναι πολύ συχνότερες και βαρύτερες στην ομόζυγη μορφή της νόσου, όπου μέχρι την ηλικία των 10 ετών ποσοστό 10-15% έχει εμφανίσει εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο. Συνολικά 25% περίπου των πασχόντων εμφανίζουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τα οποία εκδηλώνονται με ηπιότερες ή θορυβώδεις εκδηλώσεις, που περιλαμβάνουν ημιπαρέσεις, σπασμούς, αφασικές και οπτικές διαταραχές, κώμα ή και αιφνίδιο θάνατο. Τα θρομβωτικά επεισόδια αφορούν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (70-80%) τα μεγάλα αγγεία και σε σημαντικό ποσοστό (15-20%) είναι θανατηφόρα. Στις περιπτώσεις που εξελίσσονται ομαλά, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος υποτροπής που εγγίζει το 65% εντός 3 ετών, αν δεν ληφθούν κατάλληλα μέτρα, αλλά και ανεξαρτήτως αυτών.

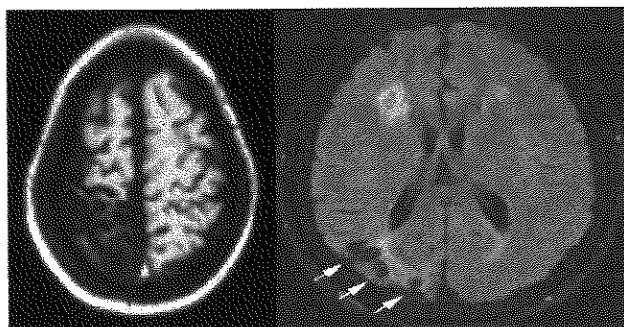
Τα επεισόδια που οφείλονται σε εγκεφαλική αιμορραγία διακρίνονται σε ενδοκοιλιακή, ενδοπαρεγχυματική ή υπαραχνοειδή αιμορραγία. Είναι

συχνότερα σε νεαρή ηλικία 20-30 ετών και του επεισοδίου προηγούνται -ή το συνοδεύουν- σοβαρή κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, ναυτία – έμετοι φωτοφοβία και διαταραχές του επιπέδου της συνείδησης. Συνήθως αυτές τις εκδηλώσεις ακολουθούν σπασμοί και κώμα, ενώ η θνησιμότητα στην περίπτωση αυτή, είναι πολύ υψηλή και πλησιάζει το 50%. Σε αντίθεση με τα θρομβωτικά επεισόδια, αν το επεισόδιο αποδράμει, υποτροπιάζει σπάνια.

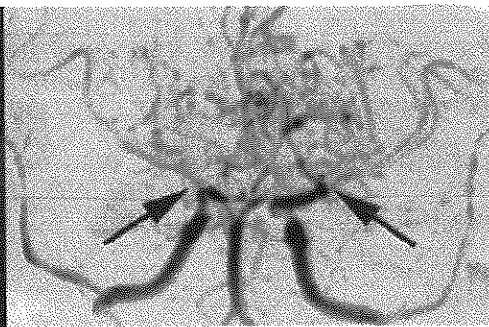
Παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια συμβαίνουν συχνά σε πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο. Στις περιπτώσεις αυτές, η σχηματιζόμενη παράπλευρη κυκλοφορία από εύθραυστα αγγεία, δημιουργεί προδιάθεση για θρόμβωση ή αιμορραγία.

Η διαφορική διάγνωση των αγγειακών επεισοδίων βασίζεται στην αξονική τομογραφία, στη μαγνητική τομογραφία και στην ψηφιακή αγγειογραφία, ενώ και οι υποκλινικές μορφές αυτών αποκαλύπτονται με μαγνητική τομογραφία. Εξ άλλου, σημαντική συνδρομή στην πρόληψη των επεισοδίων προσφέρουν απεικονιστικές μέθοδοι, όπως το διακρανιακό Doppler των εγκεφαλικών αγγείων κατά την παιδική ηλικία, που ανιχνεύει έγκαιρα πρώιμες αλλοιώσεις και επιτρέπει έτσι την λήψη μέτρων αποφυγής σοβαρού επεισοδίου, με χρήση υδροξυουρίας, μεταγγίσεις, αφαιμαξομεταγγίσεις και τακτικό έλεγχο. Υποκλινικές μορφές εγκεφαλικών επεισοδίων αποκαλύπτονται επίσης με την χρήση τομογραφίας βασισμένης στην εκπομπή ποζιτρονίων.(6,7)

Ακτινολογικά ευρήματα επί
εγκεφαλικού επεισοδίου



ανωμαλίες-στενώσεις αγγείων
εγκεφάλου (αγγειογραφία)



Σπληνικός εγκλωβισμός

Η οξεία κρίση εγκλωβισμού στο σπλήνα αποτελεί μια ακόμη επικίνδυνη επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου, αφού μπορεί να αποβεί μοιραίος σε

ποσοστό 15%. Στην ομόζυγη μορφή της νόσου εμφανίζεται σε ποσοστό 17 περιπτώσεων/100 έτη-ασθενείς, και αφορά κυρίως βρέφη μικρότερα των 2 ετών. Οι πάσχοντες από μικροδρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν την κρίση αυτή σε ποσοστό περίπου 6% και η μέση ηλικία εκδήλωσης είναι τα 8,9 έτη. Με την πάροδο των χρόνων και την σταδιακή μείωση του μεγέθους του σπληνός μετά επανειλημμένα έμφρακτα, που προκαλούν τελικά ατροφία, ο κίνδυνος για σπληνικό εγκλωβισμό μειώνεται σημαντικά.

Ο σπληνικός εγκλωβισμός εκδηλώνεται με αιφνίδια εγκατάσταση σπληνομεγαλίας, απότομη πτώση της αιμοσφαιρίνης, αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, και αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, υπογκαιμικό shock και πιθανώς θάνατο. Το επεισόδιο εμφανίζει υποτροπές στο 50% των περιπτώσεων εντός τετραμήνου από το πρώτο. Η αντιμετώπισή του ουσιαστικά βασίζεται στην αντιμετώπιση του shock και στην υποστήριξη με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών. Λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής και της υψηλής θνησιμότητας, προτείνεται η θεραπευτική σπληνεκτομή με το πρώτο επεισόδιο, ενώ άλλοι προτιμούν να προβούν σ' αυτήν μόνο μετά επανειλημμένα επεισόδια. (8,9)

Επικίνδυνες επιπλοκές από το ήπαρ

Ο ηπατικός εγκλωβισμός, δυνητικά επίσης θανατηφόρος επιπλοκή, εμφανίζεται πολύ σπανιότερα. Η βαρεία ενδοηπατική χολόσταση είναι σπάνια διαταραχή, δυνητικά θανατηφόρος, που προκαλεί σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, διαταραχές πήκτικότητας και ενδεχομένως ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Για την παθογένειά της ενοχοποιείται διαταραχή του χολοαπεκκριτικού συστήματος των ηπατοκυττάρων, λόγω τοξικών παραγόντων ή ανοσοσυμπλεγμάτων.

Λοιμώξεις

Η λειτουργική ασπληνία, που συνοδεύει τη νόσο, προσδίδει στους πάσχοντες σημαντική ευπάθεια σε λοιμώξεις κυρίως οφειλόμενες σε ελυτροφόρα μικρόβια. Η ευπάθεια αυτή είναι σοβαρότερη στην πρώτη παιδική ηλικία, μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Από τους μικροοργανισμούς που ενοχοποιούνται κυρίως για πρόκληση λοιμώξεων, οι σημαντικότεροι είναι: Πνευμονιόκοκκος (συχνότερος παλαιότερα προ της εφαρμογής προφυλακτικού εμβολιασμού),

αιμόφιλος ινφλουέντζας τύπου B, που επίσης σήμερα μπορεί να προληφθεί με εμβολιασμό, και οι 2 αυτοί μικροοργανισμοί ευθύνονται για το 10-25% των μικροβιαμιών της παιδικής ηλικίας. Κατά την ενήλικη ζωή, τα Gram αρνητικά, όπως E.coli κλπ αποτελούν τα πρώτα αίτια λοιμώξεων. Ο Parvo-ϊός B19 μπορεί να προκαλέσει απλαστική κρίση ιδίως στην παιδική ηλικία, νέκρωση μυελού, οξύ θωρακικό σύνδρομο, πνευμονική λιπώδη εμβολή, εγκλωβισμό στο ήπαρ και σπειραματονεφρίτιδα. Μηνιγγίτις προκαλείται από πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο Ινφλουέντζας τύπου B, πνευμονία από μυκόπλασμα πνευμονίας, χλαμύδια, Legionella Pneumophila πνευμονιόκοκκο αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου B και αναπνευστικό συγκυτιακό ιό. Η Salmonella και ο Staph.aureus ενοχοποιούνται για πρόκληση οστεομυελίτιδος, ενώ σηπτική αρθρίτις μπορεί να προκληθεί από πνευμονιόκοκκο.

Σε κάθε περίπτωση, η λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί ραγδαία, να προκύψει μικροβιαμία ή και σηψαιμία και αν δεν αντιμετωπισθεί δραστικά να αποβεί μοιραία.

Η εφαρμογή συστηματικών εμβολιασμών έναντι του πνευμονιόκοκκου, του μηνιγγιτιδόκοκκου, του αιμόφιλου ινφλουέντζας και του ιού της γρίππης, καθώς και η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών έγκαιρα όταν εμφανισθεί πυρετός και προφυλακτικά μετά σπληνεκτομή, έχει δραματικά μειώσει το ποσοστό θανάτων από λοιμώξεις. (10,11)

Συμπεράσματα

Η σωστή και στενή παρακολούθηση, η γνώση από τους πάσχοντες και το περιβάλλον τους των κινδύνων και η λήψη προφυλακτικών μέτρων αλλά και η ορθή και -κυρίως - έγκαιρη αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν, απομακρύνουν τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών και εξασφαλίζουν την επιθυμητή ποιότητα και διάρκεια ζωής των πασχόντων από δρεπανοκυτταρική νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Quin CT, Rogers ZR, Buchanan G. Survival of children with sickle cell disease. Blood 2004, 103: 4023.

2. Manci EA, Culberson DE, Yang YM et al. Investigators of the Cooperative Study of Sick Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol*. 2003;123(2): 359.
3. Quin CT: An update on risk factors and prediction of outcomes in sickle cell anemia. *Hematology 2004, ASH Education program book*, p.40
4. Vichinsky ER, Neumayr LD, Earles AN et al: Causes and outcome of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1855
5. Plat OS: The acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1904
6. DeBaun MR, Mckinstry R, White D, Casella JF: Epidemiology and treatment of silent cerebral infarcts in sickle-cell anemia. *Hematology 2004, ASH Education program book*, p.35.
7. Plat OS: Prevention and management of stroke in sickle-cell anemia. *Hematology 2006, ASH Education program book*, p.54.
8. Endmond AM, Collis R, Darvill D: Acute splenic sequestration in homozygous sickle-cell disease: Natural History and management. *J.Pediatr*. 1985; 107: 201
9. Aquino VM, Norvell JM, Buchanan GR: Acute splenic complications in children with sickle-cell / hemoglobin S disease. *J.Pediatr*. 1997; 130: 961.
10. 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.
11. Lane PA, O'Connell JL, Lear JL et al: Functional asplenia in Hemoglobin SC disease. *Blood* 1995; 85: 2238.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΠΩΔΥΝΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Μαρίνα Γ. Μαντζουράνη

Παθολόγος

Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Η καλύτερη δυνατή κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού δημιουργίας των επώδυνων κρίσεων στην δρεπανοκυτταρική νόσο ίσως μπορεί να οδηγήσει και στην καλύτερη ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης των.

Οι αιματολογικές και κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, αρχικά περιγράφηκαν το 1910 από τον Herrick (1) σε φοιτητή οδοντιατρικής από τη Γρανάδα. Αργότερα το 1949, ο Pauling et al (2) ανακάλυψαν παθολογική ηλεκτροφοριστική κινητικότητα αιμοσφαιρίνης ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο. Ο Vernon Ingram (3) το 1957 στοιχειοθέτησε την γενετική διαταραχή της νόσου με την ανακάλυψη μιας σημειακής μετάλλαξης που αφορά την αντικατάσταση της αδενίνης (A) σε θυμίνη (T) στο κωδικόνιο 6 (GAG→GTG) του γονιδίου που κωδικοποιεί την β αλυσίδα του μορίου της αιμοσφαιρίνης και έχει ως αποτέλεσμα αντίστοιχα την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από τη βαλίνη στη θέση 6 της β-αλυσίδας και στη δημιουργία της αιμοσφαιρίνης S (HbS). Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι αποτέλεσμα της παρουσίας δύο παθολογικών γονιδίων αιμοσφαιρίνης S (Hb SS), ενώ η παρουσία ενός παθολογικού γονιδίου HbS και ενός γονιδίου β-θαλασσαιμίας οδηγεί στη εκδήλωση της μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Γενικότερα στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα περιλαμβάνονται η ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία και οι διπλές ετερόζυγες καταστάσεις με συνδυασμό της HbS με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες.

Όταν η HbS απο-οξυγονώνεται η παρουσία της βαλίνης προκαλεί μετατροπή τμήματος της εξωτερικής επιφάνειας του μορίου σε εσωτερική και σχηματισμό ενός κυκλικού υδρόφοβου δεσμού βαλίνης-βαλίνης μεταξύ των θέσεων 1 και 6 των αμινοξέων της β-αλυσίδας, αυτό έχει σαν συνέπεια μεταβολή της στερεοδομής και αλληλεπίδραση με άλλα μόρια HbS με αποτέλεσμα συνάθροιση και δημιουργία μεγάλων πολυμερών εντός των αγγείων. Το πρωταρχικό γεγονός της μοριακής παθογένειας της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι ο πολυμερισμός της απο-οξυγονωμένης HbS που τελικά οδηγεί σε διαστρέβλωση και μείωση της ευκαμψότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτεται η παρουσία δεσμών από ίνες που προσανατολίζονται κατά του μακρού άξονα του κυττάρου. Αυτό το άκαμπτο κύτταρο είναι υπεύθυνο για τα φλεβοαποφρακτικά φαινόμενα που χαρακτηρίζουν την νόσο και σε μελέτες διαλυμάτων συγκεκριμένης συγκέντρωσης HbS με τη χρήση των διάφορων φυσικών και χημικών ελέγχων αναδεικνύονται, μεγάλα πολυμερή σώματα (ίνες) και ελεύθερα τετραμερή ενώ τα είδη ενδιάμεσου μεγέθους δεν μπορούν να ανιχνευθούν. Σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι η παρουσία της HbF αυξάνει την ικανότητα διαλυτότητας της HbS και εμποδίζει τον πολυμερισμό της εξ αιτίας του υπολείμματος γλουταμίνης στο γ87, και αποτρέπει την πλευρική επαφή με το διπλό σκέλος της ίνας (4).

Τα κινητικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του πολυμερούς που σχηματίζεται είναι καθοριστικοί παράγοντες της μορφής και της μορφολογίας των κυττάρων. Όταν η αποξυγόνωση είναι γρήγορη, ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε μια κοκκώδη σύσταση πολυμερού που δεν αλλάζει τη δισκοειδή μορφή του κυττάρου. Αντίθετα, όταν είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια SS αποξυγόνωνται αργά, διαμορφώνεται ένας ενιαίος πυρήνας πολυμερισμού των μορίων της HbS με αύξηση και ευθυγράμμιση των ινών, που μετασχηματίζουν το ερυθρό σε δρεπανοκύτταρο και διαταράσσουν τη δομή και τη λειτουργία της μεμβράνης τους. Επειδή ο χρόνος διέλευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη μικροκυκλοφορία είναι μικρός τα πολυμερή δεν διαμορφώνονται στα περισσότερα κύτταρα (πάνω από 80%) κατά τη διάρκεια της ροής τους μέσω των αρτηριδίων και των τριχοειδών αγγείων.

Αν και η μέση ενδοκυτταρική συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και η μέση πυκνότητα των δρεπανοκυττάρων είναι πλησίον των φυσιολογικών διακυμάνσεων το εύρος κατανομής των είναι μεγάλο. Η παρουσία ενός πληθυσμού με αυξημένη πυκνότητα αιμοσφαιρίνης οφείλεται σε μεμβρανική διαταραχή που οδηγεί στην ενισχυμένη αφυδάτωση του κυττάρου και την διαμόρφωση του σε μία χαρακτηριστικά επιμηκυσμένη μορφή ακόμα κι αν έχει οξυγονωθεί πλήρως και στερείται του πολυμερούς σώματος. Δεδομένου ότι το ποσοστό πολυμερισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της Hb τα πυκνά δρεπανοκύτταρα είναι πιθανότερο να παραμορφωθούν, να παραμείνουν άκαμπτα και να συμβάλουν έτσι στις αγγείο-αποφρακτικές και αιμολυτικές πτυχές της ασθένειας (4). Η διαταραχή της μεμβράνης επιπλέον μπορεί να οφείλεται σε τραυματισμό του κυττάρου κατά την διέλευση του από τη

μικροκυκλοφορία. Η ενεργοποίηση των οδών μεταφοράς κατιόντων οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων με ενεργοποίηση των διαύλων Gardos (Gardos channel $\rightarrow$ calcium activated potassium channel KCNN4) με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια είσοδο του ασβεστίου και την αποβολή μεγάλων ποσοτήτων H_2O και K^+ (5). Επίσης, σε συνθήκες μειωμένου pH ενεργοποιείται και ο μηχανισμός συν-μεταφοράς K^+-Cl^- που υπό φυσιολογικές συνθήκες λειτουργεί μόνο στα δίκτυοερυθροκύτταρα (4).

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας είναι η αλληλεπίδραση των δρεπανοκυττάρων με το αγγειακό ενδοθήλιο (6). Τα δίκτυοερυθροκύτταρα ειδικότερα εκείνα ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο φέρουν στην επιφάνεια τους ιντεγκρίνη που προσδένεται με την ινδοδεκτίνης και το αγγειακό-μόριο προσκόλλησης I που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων ιδιαίτερα μετά από ενεργοποίηση με κιτοκίνες φλεγμονής, όπως ο TNF α . Επιπλέον τα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας και ένας πληθυσμός δρεπανοκυττάρων εκφράζει στην επιφάνεια του CD36 τα οποία συνδέονται με τη θρομβοσπονδίνη που εκκρίνεται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια(4). Επίσης, αρκετοί άλλοι παράγοντες συμπεριλαμβανομένου και του very-high-molecular-weight που προέρχεται από τον παράγοντα von Willebrand συμμετέχουν στην αύξηση της προσκόλλησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο. Σε συνθήκες φλεγμονής έχουμε αύξηση των πρωτεϊνών του πλάσματος και ιδιαίτερας του μορίου προσκόλλησης I καθώς επίσης και αύξηση προσκόλλησης των ουδετερόφιλων στην ινδοδεκτίνη και στα δρεπανοκύτταρα με συνέπεια αύξηση των αγγειο-αποφρακτικών επεισοδίων (7, 8). Επίσης, επιδείνωση της αναιμίας προκύπτει από αιμόλυση λόγω εμφάνισης αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλσερίνης στην επιφάνεια των δρεπανοκυττάρων (9).

Στηριζόμενοι στους μηχανισμούς ανάπτυξης της δρεπανοκυτταρικής νόσου, η πρόληψη των αγγειοαποφρακτικών και αιμολυτικών επεισοδίων θα πρέπει να έχει ως στόχο την αποφυγή των κρίσεων και την αποφυγή των πιθανών επιπλοκών που προκύπτουν. Η θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να στηρίζεται στη πρόληψη με στόχο την αναστολή του πολυμερισμού της HbS, την αποφυγή αφυδάτωσης, την αναστολή ενεργοποίησης των διαύλων Gardos, την αναστολή ενεργοποίησης του μηχανισμού συν-μεταφοράς K^+-Cl^-

και την αποφυγή ενεργοποίησης μορίων προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η έγκαιρη πρόληψη εξασφαλίζει στους περισσότερους ασθενείς επιβίωση που μπορεί να ξεπεράσει την έκτη δεκαετία της ζωής τους. Συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της νόσου είναι τα οξέα επεισόδια πόνου στο θώρακα, στην ράχη, στα πόδια με χρονική διάρκεια που ποικίλει από μερικές μέρες μέχρι αρκετές βδομάδες.

Γενικά μέτρα προφύλαξης

Η προγεννητική διάγνωση σήμερα κατέχει εξέχουσα θέση σε κοινωνίες με προγράμματα οικογενειακού προγραμματισμού και συμβουλευτικής. Η υποστήριξη των ασθενών με αντιβιοτική αγωγή κατά την εκδήλωση λοιμώξεων και η προφυλακτική αγωγή με πενικιλίνη σε σπληνεκτομημένους ασθενείς είναι απαραίτητη. Η πνευμονιοκοκκική σηψαιμία είναι μια κύρια αιτία του θανάτου μεταξύ των νηπίων με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Πολλές εκθέσεις σε πνευμονοκοκκική λοίμωξη ακόμα και μετά από τον εμβολιασμό δείχνουν ότι η προστασία είναι ατελής. Η αυξανόμενη συχνότητα της αντίστασης πενικιλίνης επιβάλλει την επείγουσα ανάγκη για ένα αποτελεσματικό εμβόλιο. Η μόλυνση με τους gram-negative οργανισμούς είναι συχνή σε ενήλικες. Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονόκοκκου προτείνεται σε παιδιά από δύο ετών και άνω. Η ατροφία ή η δυσλειτουργία του σπληνός αυξάνουν την πιθανότητα λοιμώξεων από βακτήρια με κάψουλα. Η αντιβιοτική αγωγή είναι συχνά χρήσιμη ιδιαίτερα σε εμπύρετα επεισόδια ή στο οξύ θωρακικό σύνδρομο. Η χορήγηση φυλλικού οξέως (1mg ημερησίως) αποτρέπει την ανάπτυξη μεγαλοβλαστοειδούς αιμοποίησης και η αποφυγή κόπωσης και αφυδάτωσης μειώνουν την εκδήλωση κρίσεων (10).

Μετάγγιση

Η μετάγγιση (10) δεν θεωρείται πάντα απαραίτητη για τα συνήθη επίπεδα αναιμίας, παρόλα αυτά τελευταία γίνεται εκτεταμένη συζήτηση για την αναγκαιότητα της μετάγγισης σε τακτική βάση έτσι ώστε να διατηρείται ένα ικανοποιητικό επίπεδο αιμοσφαιρίνης που να αποτρέπει συνθήκες υποξαιμίας που ευοδώνουν την επιβάρυνση της καρδιακής ή νεφρικής λειτουργίας. Η μείωση των επιπέδων της HbS σε επίπεδα <30% θεωρείται σημαντική προϋπόθεση για την αποτροπή αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που

επιτυγχάνεται ουσιαστικά είτε με συχνές μεταγγίσεις, αλλά κυρίως με αφαιμαζομεταγγίσεις. Επίσης, μελέτες αναδεικνύουν την χρησιμότητα των μεταγγίσεων για αποφυγή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε παιδιά που μπήκαν σε συστηματική χορήγηση αίματος. Βέβαια, η μετάγγιση δεν είναι άμοιρος επιπτώσεων και κινδύνων. Οι ασθενείς έχουν ανάγκη συνεχούς και συστηματικής αποσιδήρωσης λόγω υπερφόρτωσης των ιστών με σίδηρο. Ανάλογα με τη συχνότητα των μεταγγίσεων (παρά τον λεπτομερή έλεγχο) αυξάνεται και η πιθανότητα μεταφοράς λοιμώξεων κυρίως ιογενών. Η ανάπτυξη αντισωμάτων είναι ιδιαίτερα συχνή παρά το γεγονός ότι οι μεταγγίσεις γίνονται μετά από πλήρη έλεγχο συμβατότητας. Φαίνεται τελικώς ότι είναι απαραίτητες σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Σίγουρα θα πρέπει να εκτιμηθεί το τυχόν όφελος σε σχέση με τα προβλήματα που προκύπτουν από τις μεταγγίσεις ή τις αφαιμαζομεταγγίσεις. Το γεγονός ότι σε συνδυασμό και με άλλη φαρμακευτική αγωγή οι ασθενείς θα απομακρυνθούν από την συχνή χρήση, λόγω κρίσεων, οπιούχων αναλγητικών και θα δώσει τη δυνατότητα φυσιολογικής ζωής είναι σημαντικός παράγοντας για συνέχιση της χορήγησης μεταγγίσεων ή των αφαιμαζομεταγγίσεων.

Αφαίμαξη

Η παρατήρηση από το Ρόμπος και συν. ότι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και σιδηροπενία διαφόρου αιτιολογίας εμφανίζουν επώδυνες κρίσεις με σαφώς μειωμένη συχνότητα (11) οδήγησε στην σκέψη εφαρμογής αφαιμάξεων που αποσκοπούσαν στην εγκατάσταση σιδηροπενίας (12). Η μείωση του φορτίου σιδήρου από τις αφαιμάξεις τελικά φαίνεται ότι είναι ένας απλός, ασφαλής, και αποδοτικός τρόπος που έχει σαν ουσιαστικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός μέσα από τον οποίο επιτυγχάνεται η βελτίωση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Με την τακτική αφαίμαξη μειώνεται το ποσόν της κυκλοφορούσης HbS καθώς επίσης μειώνεται σταδιακά η MCHC (και MCHC-S) με αποτέλεσμα το σιδηροπενικό ερυθρό να πολυμερίζεται βραδύτερα ενώ καθίσταται περισσότερο άκαμπτο εμποδίζοντας την παραμόρφωση του ερυθρού και κατ'επέκταση την δρεπάνωση του μετά από την αποξυγόνωση του. Έτσι, γίνεται αντιληπτό ότι και τελικώς μειώνεται η

καταστροφή των ερυθρών, βελτιώνεται η μικροκυκλοφορία και αυξάνται η επιβίωση των ερυθρών.

Η συνήθης τακτική που ακολουθείται είναι σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο να εφαρμόζεται εβδομαδιαία αφαίμαξη 100ml με στόχο τη μείωση της φερριτίνης σε επίπεδα μικρότερα 10 g/ml. Οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόζεται αυτή η θεραπευτική παρέμβαση έχουν πλήρως ελεγχθεί κλινικά και εργαστηριακά και υποβάλλονται σε εβδομαδιαίο κλινικό επανέλεγχο και μηνιαίο εργαστηριακό έλεγχο μέχρι επίτευξης της προσδοκούμενης μείωσης της κερατίνης και εν συνεχεία η σταθεροποίηση της κατάστασης ελέγχεται ανά τρίμηνο. Είναι σημαντικό ότι η μείωση της κερατίνης της MCHC και του MCV δεν συνοδεύεται από μείωση του Ht και της Hb.

Τελικά η μείωση της συχνότητας των κρίσεων και η βελτίωση της καθημερινής ποιότητας της ζωής των ασθενών είναι ένα αδιαμφισβήτητο γεγονός.

Υδροξουρία

Η απώλεια της ευκαμπτότητας των δρεπανοκυττάρων όταν αποξυγονωθούν οδηγεί σε αγγειοαποφρακτικά επεισόδια και ισχαιμία. Αυτό το γεγονός πυροδοτεί τις επώδυνες κρίσεις, το οξύ θωρακικό άλγος, τη λειτουργική ασπληνία και το οξύ αγγειακό επεισόδιο. Η μεμβρανική βλάβη μικραίνει τη διάρκεια ζωής των ερυθρών με αποτέλεσμα χρόνια αιμόλυση που συνεισφέρει στη μείωση της διαθεσιμότητας του νιτρικού οξειδίου (NO), αύξησης του αγγειακού τόνου και στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Η αυξημένη προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο οδηγεί σε καταστροφή του που χαρακτηρίζει την οξεία αγγειοαπόφραξη και προκαλεί εξελικτικές διαδικασίες με συμμετοχή των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, των λείων μυικών ινών, των κιτοκινών, των αυξητικών παραγόντων και των παραγόντων πήξεων. Η τελευταία διαταραχή χαρακτηρίζει τις βλάβες μεγάλων αγγείων και την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Στηριζόμενοι στην παθογένεια της νόσου η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση απορρέει από τη μείωση της HbS με αντίστοιχη αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF). Η υδροξουρία είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί για πολλές δεκαετίες στην αιματολογία σε μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Ανήκει στη κατηγορία των hydroxamic οξέων, συνδέεται με μέταλλα και αναστέλλει τη ριβονουκλεοτιδική αναγωγή με

πρόσδεση της αναγωγάσης με δύο μόρια σιδήρου και αδρανοποίηση μιας τυροσλικής ρίζας (tyrosyl radical). Η κυτταροτοξική δράση της οδηγεί σε μείωση της παραγωγής της HbS, ευνοϊκότερη παραγωγή της HbF και μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων με απώτερο αποτέλεσμα τη μείωση του ρόλου τους στην αγγειακή φλεγμονή. Ο μεταβολισμός της έχει σαν αποτέλεσμα τη παραγωγή του οξειδίου του αζώτου (NO) το οποίο διεγείρει το διαλυτό ένζυμο guanylate cyclase που περιέχει σιδηροαιμοσφαιρίνη και συμμετέχει στην αντίδραση για την παραγωγή HbF. Επίσης, το παραγόμενο NO από τον μεταβολισμό της υδροξυουρίας αντισταθμίζει την απώλεια του από την ενδαγγειακή αιμόλυση.

Έχοντας λοιπόν το δεδομένο των θετικών επιπτώσεων της αυξημένης παρουσίας της HbF η χρήση της υδροξυουρίας ενδείκνυται σε ασθενείς με εκδήλωση επεισοδίων επώδυνων κρίσεων ή οξέος θωρακικού συνδρόμου τρεις ή περισσότερες φορές ανά έτος. Δεν χορηγείται σε ασθενείς με υποπλαστικό μυελό, σοβαρή λευκοπενία ή θρομβοπενία. Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση είναι 15mg/kg βάρους σώματος, αλλά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60ml/min η δόση μειώνεται σε 7,5mg/kg βάρους σώματος. Ο τελικός θεραπευτικός στόχος είναι η δόση των 35mg/kg βάρους σώματος, η οποία επιτυγχάνεται με σταδιακή αύξηση 5mg/kg κάθε 12 βδομάδες. Βεβαίως, οι ασθενείς ελέγχονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα και διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου σε εκείνους που διαπιστώνεται αναιμία ($Hb < 4,5g/dl$), σοβαρή λευκοπενία (ουδετερόφιλα $< 2000/\mu l$), θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 80000/\mu l$ ή και μείωση του απόλυτου αριθμού των δικτυοκυττάρων $< 80000/\mu l$). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ελέγχεται εργαστηριακά με έλεγχο της HbF και της HbS με αναμενόμενη σταδιακή αύξηση της πρώτης και αντίστοιχη μείωση της δεύτερης, ενώ κλινικά έχουμε μείωση των δρεπανοκυτταρικών κρίσεων (σε λιγότερες από 2 κατ'έτος. Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη αγωγή είναι υποψήφιοι για αντιμετώπιση της νόσου μόνο με μεταγγίσεις/αφαιμαξομεταγγίσεις ή με αλλογενή μεταμόσχευση (10, 13). Δεν χορηγείται σε εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ενώ η χορήγηση του στα παιδιά παρότι συνιστάται είναι περιορισμένη και εξαρτάται από τη βαρύτητα των εκδηλώσεων της νόσου (14). Αν και παρά τη μακροχρόνια εμπειρία δεν έχει διαπιστωθεί αυξημένη επίπτωση λευχαιμογένεσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί πλήρως η

πιθανότητα αυτή (15). Γεγονός αναμφισβήτητο είναι, ότι η συστηματική χορήγηση της υδροξουρίας στη δρεπανοκυτταρική νόσο έχει βελτιώσει τη ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς επίσης έχει μειώσει σημαντικά η συχνότητα των νοσηλειών τους.

Σε πρόσφατες κλινικές μελέτες με άλλες φαρμακευτικές ουσίες επιχειρείται η επαναδραστηριοποίηση του γονιδίου της γ-σφαιρίνης με στόχο την αύξηση των επιπέδων της HbF. Η χρησιμοποίηση του βουτυρικού αυξάνει την μεταγραφική δραστηριότητα του προμώτορα της γ-σφαιρίνης με ακετυλίωση των ιστονών H3 και H4 και μειώνει τα επίπεδα του μεθυλιωμένου DNA του προμώτορα της γ-σφαιρίνης των προγονικών κυττάρων. Επίσης το βουτυρικό φαίνεται να σηματοδοτεί την δυαλυτή guanylate cyclase και την οδό μεταγωγής p38 MAP kinase καθώς επίσης και τους μεταγραφικούς παράγοντες της διαφοροποίησης των ερυθρών GATA-1 and NF-E2. Αν και τα αποτελέσματα αυτών των αλληλεπιδράσεων στο επίπεδο ακετυλίωσης αυτών των παραγόντων μεταγραφής δεν είναι ακόμα γνωστά, φαίνεται ότι η ενζυματική δραστηριότητα του βουτυρικού ως ένας HDAC αναστολέας μπορεί να αυξήσει την ακετυλίωση των παραγόντων μεταγραφής και να οδηγήσει στην επαγωγή έκφρασης του γονιδίου της γ-σφαιρίνης. Ανάλογες μελέτες αναπτύσσονται με τη 5-αζακετιδίνη και την Decitabine που είναι ανάλογα της κυτιδίνης που εγκολπώνεται μέσα στο DNA (13).

Τέλος εφαρμόζονται διάφορες πειραματικές κλινικές μελέτες με νέες φαρμακευτικές ουσίες. Σε μελέτη φάσης III είναι η χρησιμοποίηση του μεταβολίτη της κλοτριμαζόλης (clotrimazole) ICA17043 με θεραπευτικό στόχο την αναστολή των διαύλων Gardos. Το Magnesium pidolate αποκαθιστά το ενδοκυττάριο μαγνήσιο των ερυθροκυττάρων και αναστέλλει το μηχανισμό συν-μεταφοράς K^+-Cl^- . Η διπυριδαμόλη αναστέλλει τη μεταφορά ιόντων της αποοξυγόνωσης. Η σουλφασαλαζίνη (ανασταλτής της οδού μεταγωγής σήματος NF- κ B) αναστέλλει την ανώμαλη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το οξείδιο του αζώτου (NO) είναι το πλέον αποτελεσματικό αγγειοδιασταλτικό και αποτρέπει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων των αιμοπεταλίων και του ενδοθηλίου. Επίσης, η L-arginine θα μπορούσε να παρέχει εξίσου ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με ανάλογη δράση με το NO (16). Η μείωση του

οξειδωτικού stress μελετάται με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων όπως συμπληρωμάτων ψευδαργύρου ή με τη χορήγηση βιταμινών Ε.

Το σύνολο των θεραπευτικών λύσεων που είναι σήμερα σε εφαρμογή (μεταγγίσεις, αφαιμαξεις, αφαιμαξομεταγγίσεις, υδροξυουρία) έχει προσφέρει παράταση με πραγματική βελτίωση της ποιότητας της ζωής, όμως υπάρχει πάντα η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα που θα δώσει μόνιμη λύση για την αντιμετώπιση των προβλημάτων της δρεπανοκυτταρικής νόσου (17).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910; 6:517-521.
2. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle-cell anemia: a molecular disease. Science 1949; 110:543-549.
3. Ingram VM, Richards DW, Fishman AP. Hemoglobin: Molecular Structure and Function, Biosynthesis, Evolution and Genetics. Science. 1962 Nov 30;138(3544):996-1000.
4. Bunn HF: Pathogenesis and treatment of sickle cell disease N Engl J Med 1997;337:762-9
5. Brugnara C, De Franceschi L, Armsby CC, Saadane N, Trudel M, Beuzard Y, Rittenhouse A, Rifai N, Platt O, Alper SL. A new therapeutic approach for sickle cell disease. Blockade of the red cell Ca(2+)-activated K⁺ channel by clotrimazole. Ann N Y Acad Sci. 1995 Jul 12;763:262-7
6. 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 Jan;65(1):154-60.
7. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. J Clin Invest. 2000 Aug;106(3):337-8.
8. 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 Apr;191(2):427-32. Epub 2006 May 18

9. Wood BL, Gibson DF, Tait JF. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in sickle cell disease: flow-cytometric measurement and clinical associations. *Blood*. 1996 Sep;1;88(5):1873-80.
10. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1999 Apr 1;340(13):1021-30. Review.
11. Rombos, Y., Tassiopoulos, T., Tzanetea, R., Tsekoura, C., and Loukopoulos, D. (1995) Clinical improvement of β -thal-HbS anemia by iron deficiency. *Am. J. Hematol.* 50, 68–69.
12. Rombos Y, Tzanetea R, Kalotychou V, Konstantopoulos K, Simitzis S, Tassiopoulos T, Aessopos A, Fessas P. Amelioration of painful crises in sickle cell disease by venesections. *Blood Cells Mol Dis*. 2002 Mar-Apr;28(2):283-7
13. Fathallah H, Atweh GF. Induction of fetal hemoglobin in the treatment of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:58-62. Review
14. Platt OS. Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:54-7. Review
15. Mavrogianni D, Viniou N, Michali E, Terpos E, Meletis J, Vaiopoulos G, Madzourani M, Pangalis G, Yataganas X, Loukopoulos D. Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy as a single agent in polycythemia vera and essential thrombocythemia: N- and K-ras mutations and microsatellite instability in chromosomes 5 and 7 in 69 patients. *Int J Hematol*. 2002 May;75(4):394-400
16. Brugnara C, de Franceschi L. Clinical trials of new therapeutic pharmacology for sickle cell disease *Sante*. 2006 Oct-Dec;16(4):263
17. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res*. 2008 Aug;152(2):67-80.

Η ΚΑΡΔΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Δημήτριος Φαρμάκης

Β' Παν/κή Καρδιολογική Κλινική, Παν/κό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελεί μια κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την παρουσία της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S. Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που καθορίζουν τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν τη χρόνια αναιμία και την πρόκληση οξείας και χρόνιας ιστικής βλάβης συνεπεία επαναλαμβανομένων επεισοδίων παροδικής μικρο-αγγειακής απόφραξης. Οι επιπλοκές από την καρδιά είναι συχνές και καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση της νόσου.

Οι πρώτες αναφορές στις καρδιολογικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σημειώνονται ήδη από τις πρώτες δεκαετίες του 20^{ου} αιώνα (Herrick, 1910), με μια επακόλουθη πιο συστηματοποιημένη περιγραφή τους από τον Klinefelter το 1942. Τα επόμενα χρόνια, μια μεγάλη σειρά μελετών περιέγραψε τις ποικίλες πλευρές των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων και οδήγησε μερικούς ερευνητές στην εισαγωγή του όρου «δρεπανοκυτταρική μυοκαρδιοπάθεια» ή «καρδιοπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου» (sickle cardiomyopathy ή sickle cell heart disease), με σκοπό την επισήμανση των ιδιαιτεροτήτων των καρδιολογικών εκδηλώσεων της νόσου, όρος όμως που αμφισβητήθηκε έντονα από άλλους μελετητές.

Η αριστερή κοιλία χαρακτηρίζεται από διάταση, υπερτροφία και συχνά υποκλινική συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, ενώ η παρουσία έκδηλης έκπτωσης της συσταλτικότητας είναι σπάνια. Ειδικά η παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ποσοστό 20% περίπου των ασθενών αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Η αυξημένη καρδιακή παροχή, συνεπεία της χρόνιας αναιμίας, σε συνδυασμό με μια σειρά άλλων μηχανισμών, όπως η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι διαταραχές του ελαστικού ιστού, η μυοκαρδιακή ισχαιμία, οι βαλβιδικές διαταραχές και η ήπια υπερφόρτιση με σίδηρο φαίνεται να οδηγούν στην ανάπτυξη των ανωτέρω διαταραχών της αριστερής κοιλίας. Η δεξιά κοιλία, από την άλλη, επηρεάζεται κυρίως από την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης και πιθανότατα και από τους παραπάνω παράγοντες που επηρεάζουν την αριστερή κοιλία. Η

πνευμονική υπέρταση ανευρίσκεται στο ένα τρίτο περίπου των σθενών και αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα που συνοδεύεται από μειωμένη θνητότητα. Η παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης είναι επίσης πολυπαραγοντική. Τα τελευταία χρόνια πιστεύεται ότι η ενδαγγειακή αιμόλυση, η οποία οδηγεί σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και κατ' επέκταση σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αγγειοσυσπασση, προθρομβωτική και προφλεγμονώδη δράση και προδιάθεση για δρεπάνωση, κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Επιπλέον, η συνεχής βλάβη του πνευμονικού αγγειακού δικτύου από μια σειρά παραγόντων όπως οι επαναλαμβανόμενες μικρο-αγγειακές αποφράξεις με την επακόλουθη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης στα πλαίσια της δρεπάνωσης, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, οι υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις, η παρουσία διαταραχών του ελαστικού ιστού και η συνυπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συμβάλλουν στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης.

Το ετερογενές γενετικό υπόβαθρο της νόσου που επηρεάζει το ποσοστό της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S και οδηγεί συχνά σε συνύπαρξη και άλλων κληρονομικών διαταραχών της αιμοσφαιρίνης, όπως η συνύπαρξη γονιδίου β μεσογγειακής αναιμίας (μικρο-δρεπανοκυτταρική αναιμία) ή αιμοσφαιρινοπάθειας C, τροποποιεί την κλινική έκφραση και κυρίως τη βαρύτητα των καρδιολογικών επιπλοκών της νόσου. Έτσι, στη μικρο-δρεπανοκυτταρική αναιμία παρατηρείται ηπιότερη εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης, χωρίς σαφή συσχέτιση της τελευταίας με τους δείκτες αιμόλυσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsironi M, Aessopos A. The heart in sickle cell disease. *Acta Cardiol.* 2005;60:589-598.
2. Aessopos A, Tsironi M, Vassiliadis I, Farmakis D, Fountos A, Voskaridou E, Perakis A, Defteraios S, Loutradi A, Loukopoulos D. Exercise-induced myocardial perfusion abnormalities in sickle beta-thalassemia: Tc-99m tetrofosmin gated SPECT imaging study. *Am J Med.* 2001;111:355-360.
3. 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*. 2006;191:427-432.
4. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, Loutradi A, Loukopoulos D. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2004;126:736-742.
 5. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, St Peter M, Coles WA, Rosing DR, Blackwelder WC, Castro O, Kato GJ, Gladwin MT. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:472-479.
 6. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood*. 2002;99:30-35.
 7. Aessopos A, Farmakis D. Sickle Cell Disease: Introducing a distinct elastic tissue defect associated with inherited hemolytic syndromes. In: Plasmar RL. Focus on sickle cell research. New York: Nova Biomedical Books; 2004:157-179.
 8. Hsu LL, Champion HC, Campbell-Lee SA, Bivalacqua TJ, Mancini EA, Diwan BA, Schimel DM, Cochard AE, Wang X, Schechter AN, Noguchi CT, Gladwin MT. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. *Blood*. 2007;109:3088-3098.
 9. Tsironi M, Polonifi K, Deftereos S, Farmakis D, Andriopoulos P, Moyssakis I, Aessopos A. Transfusional hemosiderosis and combined chelation therapy in sickle thalassemia. *Eur J Haematol*. 2005;75:355-358.
 10. 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;19:1-12.
 11. 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;350:886-895.

12. Voskaridou E, Tsetsos G, Tsoutsias A, Spyropoulou E, Christoulas D, Terpos E. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell/beta thalassemia: incidence and correlation with serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations. *Haematologica*. 2007;92:738-743.
13. 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.

ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Σ.Ρέτσου¹, Ε.Γκιζοπούλου¹, Κ.Τσελεπιδάκης², Κ.Χατζησταύρου³

¹Πνευμονολόγος-Επιμελήτρια Πνευμονολογικής Κλινικής Θεραπευτηρίου
Metropolitan

²Πνευμονολόγος-Επιμελητής Πνευμονολογικής Κλινικής Θεραπευτηρίου
Metropolitan

³ Πνευμονολόγος-Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Θεραπευτηρίου
Metropolitan

Οι επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα είναι συχνές στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) και είναι είτε με την μορφή του οξέος θωρακικού συνδρόμου, είτε ως χρόνια πνευμονική νόσος [1].

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο (ΟΘΣ) είναι η δεύτερη κατά σειρά αιτία νοσηλείας -μετά το άλγος που οφείλεται σε απόφραξη των αγγείων- και η συχνότερη αιτία θανάτου [2-3]. Περίπου το ¼ των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία θα καταλήξει λόγω του ΟΘΣ. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς θα παρουσιάσουν αυτή την επιπλοκή ενώ νοσηλεύονται για κάποια άλλη αιτία σχετική με τη νόσο τους[4]. Η συχνότητα εμφάνισης του ΟΘΣ είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και ευθέως ανάλογη του σταθερού αριθμού των λευκοκυττάρων [5-6].

Η παθογένεση του συνδρόμου είναι πολύπλοκη και η ανεύρεση του ακριβές αίτιου που το προκάλεσε δεν είναι συχνά εφικτή. Υπό κάποιες συνθήκες στην πνευμονική κυκλοφορία η αιμοσφαιρίνη S (HgbS) αποξυγονώνεται και πολυμερίζεται, με αποτέλεσμα την παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων στο κλασσικό δρεπανοειδές σχήμα [7]. Αυτό θα οδηγήσει με την σειρά του σε απόφραξη -μικρότερων κυρίως -αγγείων, τραυματισμό του ενδοθηλίου αυτών και ισχαιμία. Πολλοί παράγοντες συντελούν στην παρουσία του ΟΘΣ όπως :

α) φλεγμονή λόγω λοίμωξης ή λιπώδους εμβολής από νεκρωτικό μυελό των οστών η οποία οδηγεί σε υποξαιμία με απόφραξη των μικρότερων αεραγωγών, σύμπτωση των περιφερικών κυψελίδων, παγίδευση αέρα και διαταραχές της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, β) υποαερισμός λόγω ατελεκτασίας, πνευμονικού οιδήματος, βρογχόσπασμου, πόνου λόγω απόφραξης στην μικροκυκλοφορία σε πλευρές, σπονδυλική στήλη και

κοιλιακή χώρα ή και λόγω της κατάχρησης οπιοειδών αναλγητικών και γ) διαταραχές στο ενδοθήλιο της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας με αποτέλεσμα θρομβοεμβολική νόσο ή/και αιμόλυση.

Η αιτία του ΟΘΣ προσδιορίζεται σε λιγότερο από το 50% των περιπτώσεων, με τις λοιμώξεις να αποτελούν τον κυριότερο λόγο εμφάνισης αυτού και ακολουθούν το πνευμονικό έμφρακτο και η λιπώδης εμβολή. Στα παιδιά ηλικίας κάτω των 9 ετών οι λοιμώξεις ήταν πιο συχνά ιογενείς με το μυκόπλασμα και τα χλαμύδια να ακολουθούν. Αντίθετα, στις μεγαλύτερες ηλικίες τα χλαμύδια είναι το συχνότερο αίτιο λοίμωξης[7].

Ασθενείς με απόφραξη στην μικροκυκλοφορία έχουν υψηλή πιθανότητα να εμφανίσουν υποαερισμό και συνεπώς και υποξαιμία λόγω του έντονου, τοπικού πόνου και της χορήγησης οπιοειδών. Συγκεκριμένα περιοχές με απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και τοπικό έντονο άλγος στην περιοχή του θώρακα, της σπονδυλικής στήλης και της κοιλιακής χώρας είναι πιθανό να συνοδεύονται με ατελεκτασίες στους πνεύμονες καθώς και διαταραχές στην σχέση αερισμού-αιμάτωσης. Δυστυχώς δεν υπάρχει η δυνατότητα να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς που είναι σε οξεία φάση απόφραξης της μικροκυκλοφορίας θα αναπτύξουν και ΟΘΣ. Η εκκριτική φωσφολιπάση A2 (sPLA2) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) υποστηρίζεται από μελέτες ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση ΟΘΣ, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνουν ώρες πριν την εμφάνιση αυτού [8-9].

Η παρουσία του ΟΘΣ είναι συχνό επακόλουθο χειρουργικών επεμβάσεων στην κοιλιακή, συνήθως, χώρα στα άτομα με ΔΝ κυρίως στα παιδιά. Προσεκτική προεγχειρητική υποστήριξη με μετάγγιση και συστηματική φροντίδα του αναπνευστικού συστήματος μετεγχειρητικά, ελαττώνουν την πιθανότητα αυτής της επιπλοκής [10].

Το άσθμα είναι νόσος, άγνωστο γιατί, που απαντάται συχνά σε ασθενείς με ΔΝ. Αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΟΘΣ. Πιθανώς περαιτέρω μελέτες για την παρουσία αυξημένης δραστηριότητας της αργινάσης και χαμηλού οξειδίου του αζώτου (NO) που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΔΝ, μπορεί να αποκαλύψουν κάποια βιολογική συσχέτιση μεταξύ ΔΝ, ΟΘΣ και άσθματος. Ίσως επίσης να εξηγηθεί η σχετικά υψηλή συσχέτιση ΔΝ, αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και πνευμονικής υπέρτασης [11-12].

Η χρόνια υποξαιμία θεωρείται σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για εμφάνιση επιπλοκών σε ασθενείς με ΔΝ, μεταξύ αυτών και ΟΘΣ και πνευμονικής υπέρτασης [13].

Η διάγνωση του ΟΘΣ γίνεται κλινικά και ορίζεται ως η παρουσία νέων πνευμονικών διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος σε τουλάχιστο έναν ολόκληρο λοβό ΚΑΙ ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα.: 1) θωρακαλγία, 2) θερμοκρασία $>38,5^{\circ}\text{C}$, 3) ταχύπνοια, συριγμός, βήχας ή αυξημένο έργο αναπνοής (π.χ. χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών), 4) υποξαιμία [6-14]. Η ηλικία του ασθενούς παίζει ρόλο στην εμφάνιση σημείων ή/και συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, παιδιά κάτω των εννέα ετών παρουσιάζουν συχνότερα πυρετό, βήχα και συριγμό, ενώ παιδιά μεγαλύτερα ή και ενήλικοι αναφέρουν συχνότερα θωρακαλγία και δύσπνοια [3-15].

Οι θεραπευτικοί χειρισμοί μπορούν να ταξινομηθούν σε αυτούς που επιβάλλονται να γίνουν άμεσα και αναμένεται σύντομα ανταπόκριση, ενώ υπάρχουν και μακράς πνοής χειρισμοί που ως κύριο στόχο έχουν την προφύλαξη από υποτροπιάζοντα επεισόδια ΟΘΣ και την αποτροπή των επιπλοκών αυτού. Θα πρέπει αρχικά να διορθωθούν οι παράγοντες αυτοί που οδηγούν στην αποξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης S με συνέπεια περαιτέρω παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων στο δρεπανοειδές σχήμα, ισχαιμία και βλάβη του πνεύμονα. Αυτό επιτυγχάνεται με την χορήγηση υγρών, έτσι ώστε να διορθωθεί τυχόν υπο-ογκαιμία. Επίσης ο έλεγχος της αναλγησίας έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς αποτρέπεται υποαερισμός που μπορεί να παρατηρηθεί σε έντονες κρίσεις άλγους λόγω της απόφραξης της μικροκυκλοφορίας σε διάφορα μέρη του σώματος., αλλά και σε κατάχρηση αναλγητικών όπως τα οπιοειδή.

Σημαντικό είναι να χορηγηθεί οξυγόνο ώστε να διατηρείται κορεσμός αιμοσφαιρίνης $> 92\%$. Σε άτομα με χαμηλό αναπνευστικό έργο η χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού είτε με συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) είτε με 2 φάσεων θετικής πίεσης (BiPAP) μπορεί να φανεί ιδιαίτερος χρησιμ. Άτομα με ιστορικό βρογχικής υπεραντιδραστικότητας ή άσθματος, εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει να χορηγούνται συστηματικά ακόμη και αν δεν υπάρχουν ακροαστικά ευρήματα (συριγμός) [16-17-18].

Πρέπει να υπάρχει αντιμικροβιακή κάλυψη με την χορήγηση κεφαλοσπορίνης 3^{ης} γενιάς για βακτήρια και μακρολίδης για άτυπα μικρόβια. Σε περίπτωση αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες, θα πρέπει να δοθεί κλινδαμυκίνη. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική και ακτινολογική εικόνα, θα πρέπει να γίνει και προσθήκη βανκομυκίνης, ώστε να καλυφθούν βακτήρια ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες.

Τα κορτικοειδή χορηγούμενα ενδοφλεβίως έχει βρεθεί ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα σε ήπιο ή και μέτριο ΟΘΣ. Δεν υπάρχουν όμως αρκετά δεδομένα που να τεκμηριώνουν την ευεργετική αυτή δράση σε σοβαρό ΟΘΣ[19].

Ο στόχος της χρόνιας αντιμετώπισης του ΟΘΣ είναι, όπως προαναφέρθηκε, η προφύλαξη από υποτροπές αυτού και η αποφυγή των επιπλοκών του. Αυτά μπορεί να επιτευχθούν με τον εμβολιασμό (έναντι του ιού της γρίπης, του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας και του αιμόφιλου ινφλουέντσας), έτσι ώστε να υπάρχει όσο το δυνατό μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων. Στα παιδιά με ΔΝ δίνεται προφυλακτικά αντιβιοτική αγωγή μέχρι τα πέντε τους χρόνια [20].

Πρέπει επίσης να γίνεται τακτικός έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος με συχνές μετρήσεις κορεσμού του οξυγόνου με την χρήση παλμικού οξυμέτρου καθώς και τακτικός λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής, ώστε να διαγνωσθεί έγκαιρα η όποια διαταραχή της λειτουργικότητας των πνευμόνων και να γίνει άμεσα η έναρξη της ενδεδειγμένης βρογχοδιασταλτικής αγωγής.

Ο έλεγχος του αιματολογικού συστήματος έχει ως στόχο να μειώσει τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S και την δημιουργία δρεπανοκυττάρων και αυτο επιτυγχάνεται με τακτικές μεταγγίσεις που διαρκούν έξι μήνες ή και περισσότερο [21]. Η χορήγηση υδροξυουρίας έχει φανεί ότι μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ΟΘΣ έως και 40% σε ασθενείς με ΔΝ. Πάντα βέβαια η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο προσωπικό και υπό συνεχή ιατρική παρακολούθηση λόγω πιθανής τοξικότητας [22].

Τέλος η πιθανότητα μεταμόσχευσης, όταν οι συνθήκες το επιτρέπουν, σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια ΟΘΣ, προσφέρει μια άριστη εναλλακτική αφού συνοδεύεται από ποσοστά επιτυχίας >80%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Castro, O, Brambilla, DJ, Thorington, B, et al. The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease- incidence and risk factors. *Blood* 1994; 84:643.
2. Quinn, CT, Shull, EP, Ahmad, N, et al. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007; 109:40.
3. Vichinsky, EP, Neumayr, LD, Earles, AN, Williams, R. 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.
4. Platt, OS, Brambilla, DJ, Rosse, WF, et al. Mortality in SCD: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639.
5. Vichinsky, EP, Styles, LA, Colangelo, LH, et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1997; 89:1787.
6. Graham, LM, Jr. The effect of sickle cell disease on the lung. *Clin Pulmonary Med* 2004; 11:369.
7. Graham, LM. Sickle cell disease: pulmonary management options. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:191.
8. Ballas, SK, Files, B, Luchtman-Jones, L, et al. Secretory phospholipase A2 levels in patients with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Hemoglobin* 2006; 30:165.
9. Styles, LA, Aarsman, AJ, Vichinsky, EP, Kuypers, FA. Secretory phospholipase A2 predicts impending acute chest syndrome in sickle cell disease. *Blood* 2000; 96:3276..
10. Lane, PA, Buchanan, GR, Hutter, JJ, et al. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications. Sickle Cell Disease consortium, by permission, 2003.
11. Ataga, KI, Key, NS. Hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007:91.
12. Telen, MJ. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007:84.

13. Leong, MA, Dampier, C, Varlotta, L, Allen, JL. Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1997; 131:278.
14. Hargrave, DR, Wade, A, Evans, JP, et al. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood* 2003; 101:846.
15. Platt, OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1904.
16. Hsu, LL, Batts, BK, Rau, JL. Positive Expiratory Pressure Device Acceptance by Hospitalized Children With Sickle Cell Disease Is Comparable to Incentive Spirometry. *Respir Care* 2005; 50:624.
17. Padman, R, Henry, M. The use of bilevel positive airway pressure for the treatment of acute chest syndrome of sickle cell disease. *Del Med J* 2004; 76:199.
18. Sullivan, KJ, Goodwin, SR, Evangelist, J, et al. Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent. *Crit Care Med* 1999; 27:2563.
19. Bernini, JC, Rogers, ZR, Sandler, ES, et al. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood* 1998; 92:3082.
20. Charache, S, Terrin, ML, Moore, RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1317.
21. Hankins, J, Jeng, M, Harris, S, et al. Chronic transfusion therapy for children with sickle cell disease and recurrent acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:158.
22. Walters, MC, Patience, M, Leisenring, W, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7:665.

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Πηνελόπη Κωνσταντοπούλου, Ρευματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α'

Παθολογική Κλινική Παν/μίου Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο

Γεώργιος Βαϊόπουλος, Παθολόγος-Ρευματολόγος, Καθηγητής Παν/μίου

Αθηνών, Α' Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι κληρονομική διαταραχή του μορίου της αιμοσφαιρίνης χαρακτηριζόμενη από αιμολυτική αναιμία και αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα. Στο φάσμα των εκδηλώσεων της περιλαμβάνονται και εκείνες από το μυοσκελετικό σύστημα, οι οποίες δεν είναι σπάνιες (80% των ασθενών) και παρατηρούνται σε διάφορες μορφές της νόσου (Hb-SS, όχι όμως στην ετερόζυγο, στην Hb S-C και στη μικροδρεπανοκυτταρική-διπλή ετερόζυγο- Hb S β-thal), οφείλονται δε γενικά στα οξέα επώδυνα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια (δρεπανοκυτταρικές κρίσεις) (1).

Κατά τη διάρκεια των επώδυνων αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων συμβαίνουν έμφρακτα του αρθρικού υμένα καθώς και των παραρθρικών ιστών, με αποτέλεσμα συνήθως βαριά πολυαρθραλγία με παροδική διόγκωση των αρθρώσεων.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της προκύπτουσας σκελετικής διαταραχής ανάγεται στο συνδυασμό της υπερπλασίας του μυελού των οστών με την τοπική θρόμβωση και τα έμφρακτα από τα δρεπανοκύτταρα, που έχει σαν αποτέλεσμα: α) τη διαπλάτυνση των κοιλοτήτων της μυελώδους μοίρας του οστού (όπως π.χ. η εμφάνιση πυργοειδούς κρανίου με προβολή του μετώπου), β) τη λέπτυνση του οστικού φλοιού, γ) την ανώμαλη τράχυνση των οστικών δοκίδων και δ) την κυπελλοειδή παραμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων δίκην στόματος ιχθύος (fish mouth) (2).

Συνηθέστερες μυοσκελετικές εκδηλώσεις είναι: 1) η δακτυλίτιδα (σύνδρομο άκρας χειρός-ποδός), 2) τα οστικά έμφρακτα, 3) η οστεονέκρωση, 4) η σηπτική αρθρίτιδα και η οστεομυελίτιδα, 5) η ουρική αρθρίτιδα, 6) η οστεοπόρωση και άλλες σπανιότερες, όπως: α) οι ύδραρθροι, β) η χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα, γ) η αιμάρθρωση, δ) η εστιακή μυϊκή νέκρωση, ε) η ραβδομυόλυση, στ) η πρόπτωση της κοτύλης, ζ) η οστική αγκύλωση του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης και η) η ιερολαγονίτις (3,4).

Το σύνδρομο άκρων χειρός-ποδός, παρατηρείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Εκδηλώνεται με διάχυτη συμμετρική και επώδυνη θερμή διόγκωση των άκρων χειρών ή/και ποδών και προκαλείται πιθανώς από έμφρακτα της μυελώδους και φλοιώδους μοίρας των οστών καθώς και του περιosteού. Μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό και λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, υφίεται δε εντός 1-3 εβδομάδων (5,6).

Η οξεία δακτυλίτιδα οφείλεται σε περιαρθρίτιδα των μετακαρπίων, μεταταρσίων και εγγύς φαλάγγων και είναι δυνατόν να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου, ενώ η συνολική της συχνότητα έχει αναφερθεί έως και 40%. Κατά την οξεία φάση δε συνοδεύεται από ακτινολογικές αλλοιώσεις, ενώ εάν χρονίσει, θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από: α) την αντιδραστική αρθρίτιδα και το σύνδρομο Reiter, β) την ψωριασική αρθρίτιδα και γ) άλλα αίτια δακτυλίτιδος, όπως τραυματισμό, σαρκοείδωση, φυματίωση και μυκητίαση (συνήθως προσβάλλουν μόνον ένα δάκτυλο) (4). Είναι δυνατόν να προκαλέσει βράχυνση των προσβληθέντων δακτύλων.

Τα οστικά έμφρακτα, είναι συχνά, συμβαίνουν κατά τη διάρκεια επώδυνων αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων, συνήθως στη διάφυση των μακρών οστών και έχουν την τάση να επιμολύνονται κυρίως από σαλμονέλλα. Κλινικά χαρακτηρίζονται από έντονο άλγος με συνοδό επώδυνη οστική ευαισθησία και συχνά πυρετό, οπότε είναι σημαντικό να γίνεται διαφορική διάγνωση από την οξεία οστεομυελίτιδα. Οι απλές ακτινογραφίες στα αρχικά στάδια είναι φυσιολογικές, το δε σπινθηρογράφημα των οστών αποκαλύπτει “ψυχρές περιοχές” (μειωμένη πρόσληψη του ραδιοσοτόπου). Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να διακρίνει, ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι οιδήματος στην περιοχή του οστικού εμφράκτου, τα παλαιά και τα νέα έμφρακτα. Όταν παρέλθει η οξεία φάση εμφανίζονται οι ακτινογραφικές αλλοιώσεις. Τα φλοιώδη οστικά έμφρακτα προκαλούν πάχυνση και σκλήρυνση του φλοιού με περιostική αντίδραση, ενώ τα έμφρακτα της μυελώδους μοίρας του οστού προκαλούν ίνωση του μυελού, με λυτικές ή οστεοσκληρυντικές οστικές αλλοιώσεις (7,8,9). Η οστεονέκρωση είναι αποτέλεσμα οστικού εμφράκτου λόγω απόφραξης (δρεπανοκύτταρα) τελικής αρτηρίας που αιματώνει την οστική αρθρική επιφάνεια. Πρόσφατες δε μελέτες συσχετίζουν την οστεονέκρωση και με λοίμωξη. Είναι συχνή και μπορεί να προσβάλλει κάθε άρθρωση, ιδιαίτερα δε την κεφαλή του μηριαίου και του βραχιονίου οστού, το περιφερικό άκρο του

μηριαίου οστού, την κερκίδα, την κνήμη, την ωλένη και την επιγονατίδα. Στην κατ' ισχίον άρθρωση παρατηρείται στο 10-20% των ασθενών, κατά την έναρξη δε τα άλγη είναι δυσδιάκριτα από την επώδυνη κρίση. Όμως τα συμπτώματα δεν εξαφανίζονται μετά από 2 εβδομάδες και συνήθως επιδεινώνονται με το βάδισμα και υφίνονται με την ανάπαυση. Αρχικά ο ακτινολογικός έλεγχος με κλασσικές ακτινογραφίες είναι φυσιολογικός, αργότερα όμως δείχνουν τοπική σκλήρυνση με εστιακές διάσπαρτες διαυγασίες μεταξύ των περιοχών της σκλήρυνσης και του φυσιολογικού οστού. Στην κεφαλή του μηριαίου οστού φαίνεται επιπέδωση και μεταγενέστερα καθίζηση (collapse) αυτής. Το σπινθηρογράφημα των οστών και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να αποκαλύψουν τη βλάβη πρωιμότερα απ' ότι οι απλές ακτινογραφίες. Η παθοφυσιολογία της οστεονέκρωσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο φαίνεται να διαφέρει από αυτή άλλων αιτιολογιών. Όταν χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία για να καταγράψει τις βλάβες, αυτές είναι μεγαλύτερες από εκείνες που οφείλονται σε άλλες καταστάσεις. Ενώ στην οστεονέκρωση που δεν οφείλεται στη δρεπανοκυτταρική νόσο, η εντόπιση και το μέγεθος των βλαβών σχετίζεται άμεσα με το μηχανικό στρες στη μηριαία κεφαλή, το μεγαλύτερο μέγεθος των βλαβών και η πιο ευρεία κατανομή τους στη δρεπανοκυτταρική νόσο οδηγούν στο συμπέρασμα ότι μια μεγαλύτερη ποικιλία ανεξάρτητων παραγόντων ευθύνονται για την αγγειακή απόφραξη της δρεπανοκυτταρικής αρθροπάθειας (10,11).

Η *λοιμώδης αρθρίτιδα* και η *οστεομυελίτιδα*, ακολουθούν συνήθως τα επώδυνα επεισόδια και θα πρέπει, ειδικά την οστεομυελίτιδα να την υποπτευόμαστε όταν η επώδυνη κρίση διαρκεί άνω των 2 εβδομάδων. Τα συνήθη αίτια είναι η σαλμονέλλα (*Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella choleraesuis* και *Salmonella paratyphi*)(έως και 50%), ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο αιμόφιλος της γρίππης, ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (ιδίως σηπτικής αρθρίτιδος) και εντεροβακτηριακά στελέχη (πιθανόν λόγω ισχαιμικής νέκρωσης του εντέρου). Η λοίμωξη αρχίζει συνήθως από τη μυελώδη κοιλότητα των μακρών οστών και είναι 100 φορές περίπου συχνότερη από εκείνη που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Η οστεομυελίτιδα είναι δυνατόν να επιπλακεί με οστεονέκρωση, με συμφυτική θυλακίτιδα του ώμου και με κατάγματα. Η επιρρόπεια των ασθενών στις λοιμώξεις ενδεχομένως οφείλεται στο συνδυασμό της μεγάλης αιμάτωσης

(ευνοείται η λοίμωξη), των οστικών εμφράκτων (έδαφος για εγκατάσταση μικροβίων) και της ελάττωσης των μακροφάγων στα οστά (δεν μπορούν να καταστρέψουν τα μικρόβια). Πιστεύεται ότι: α) οι ασθενείς εμφανίζουν μειονεκτική αντισωματική απάντηση (IgG και IgM), της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος καθώς και της οφωνινοποιητικής – φαγοκυτταρικής λειτουργίας μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα των λευκοκυττάρων σε χαμηλές τάσεις οξυγόνου, και β) τα σπληνικά έμφρακτα οδηγούν σε ατροφία του σπληνός (αυτοσπληνεκτομή) και επιρρέπεια σε λοιμώξεις από ελυτροφόρα μικρόβια (*Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae*). Οι ασθενείς με γνωστή οστεονέκρωση του ισχίου οι οποίοι αναφέρουν αιφνίδια επίταση του άλγους και δυσλειτουργία της άρθρωσης θα πρέπει να ελέγχονται για παρεμπόπτουσα λοίμωξη της εν λόγω άρθρωσης. Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδος αυξάνεται διαρκώς. Ωστόσο, υπάρχει αλληλεπικάλυψη των ευρημάτων μεταξύ λοίμωξης και εμφράκτου, καθώς και στις δύο περιπτώσεις η μαγνητική τομογραφία δείχνει αντιδραστικό οίδημα του μυελού που περιβάλλεται από υπεραιμία. Η ακρίβεια είναι μεγαλύτερη με τη χρήση γαδολίνιου, χωρίς όμως πάλι 100% ειδικότητα στη διάκριση οστεομυελίτιδος από έμφρακτο. Παρόλα αυτά, όταν η διάγνωση της οστεομυελίτιδος έχει επιβεβαιωθεί με καλλιέργειες, η μαγνητική τομογραφία είναι πολύ χρήσιμη για τον ακριβή καθορισμό της βλάβης και την παρακολούθηση της ανταπόκρισής της στην αντιβιοτική θεραπεία (12, 13, 14, 15,16).

Η *ουρική αρθρίτιδα*, είναι σπάνια, παρότι υπερουριχαιμία παρατηρείται στο 40% των ασθενών. Η υπερουριχαιμία οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση πυρινηκών οξέων κατά τη διάρκεια της ερυθροποίησης, αλλά και αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων (αιμόλυση), με αποτέλεσμα άθροιση των πουρινών και συνακόλουθα του ουρικού οξέος, του οποίου η εντερική και νεφρική απέκκριση είναι μειωμένες. Μία πιθανή υπόθεση για την περιορισμένη εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδος στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι ότι η υπεραιμία και η θρόμβωση των μικρών αγγείων του αρθρικού υμένα εμποδίζει τα λευκά αιμοσφαίρια να ανταποκριθούν στα χημειοτακτικά ερεθίσματα των κρυστάλλων του ουρικού οξέος. Τα οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδος προϋποθέτουν την παρουσία πολυμορφοπυρήνων, τα οποία στη δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να είναι ελαττωμένα είτε άμεσα λόγω της

αγγειοπάθειας, είτε έμμεσα λόγω της μειωμένης παραγωγής χημειοτακτικών παραγόντων. Ένας, ακόμη, λόγος μπορεί να είναι ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς δε ζουν αρκετά, ώστε η γήρανση και η εκφύλιση των αρθρώσεων, απαραίτητες για τον υπερκορεσμό με ουρικό, να δημιουργήσουν τις προϋποθέσεις για την εκδήλωση της κρίσης. Αντιθέτως από ότι παρατηρείται στην πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα, η προσβολή του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός είναι λιγότερο συχνή από την αρθρίτιδα των γονάτων, των πηχεοκαρπικών και των μικρών αρθρώσεων, ενώ τοφώδης αρθρίτιδα αναφέρεται πολύ σπάνια (17, 18).

Οι *ύδραρθροι*, παροδικοί, ολιγοαρθρικοί με πυρετό, λευκοκυττάρωση παρατηρούνται συχνά κατά τη διάρκεια μιας επώδυνης κρίσης, είναι παροδικοί ή μεταναστευτικοί, αφορούν τα γόνατα, τους αγκώνες, ή τις άκρες χείρες. Ενίοτε αυτοπεριορίζονται σε διάρκεια 1-2 εβδομάδων, ενώ δεν εγκαταλείπουν μόνιμες παραμορφώσεις Μονοαρθρίτιδα σπάνια παρατηρείται. Συμβαίνουν, πιθανώς, λόγω απόφραξης των φλεβών του αρθρικού υμένα και συμμετοχής της παρακείμενης στην άρθρωση οστεονέκρωση. Οι πιο συχνά προσβαλλόμενες αρθρώσεις είναι τα γόνατα, οι αγκώνες και οι ποδοκνημικές. Το αρθρικό υγρό είναι μη φλεγμονώδες (κύτταρα <2000 κκχ). Στις περιπτώσεις που το αρθρικό υγρό είναι φλεγμονώδες (αυξημένος αριθμός λευκών με πολυμορφοπύρρηνα), η πιθανότητα της ουρικής αρθρίτιδος είναι μεγάλη, ενώ όταν το αρθρικό υγρό είναι αιμορραγικό πρόκειται μάλλον για οστεονέκρωση (3, 4).

Χρόνια υμενίτις, καταστροφή του χόνδρου και σπάνια οστικές διαβρώσεις είναι δυνατόν επίσης να παρατηρηθούν, μπορεί δε να οφείλονται και σε συνυπάρχουσα ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι οστικές διαβρώσεις της χρόνιας υμενίτιδος παρατηρούνται στις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις των οστών καρπού, στις άπω κερκιδωλενικές και στο οστόν της πτέρνας (3, 4).

Στη διαφορική διάγνωση της αρθροπάθειας Hb-SS θα πρέπει να περιλαμβάνονται κυρίως, ο ρευματικός πυρετός, η σηπτική αρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο ΣΕΛ.

Η *πρόπτωση της κοτύλης*, δεν σχετίζεται με την οστεονέκρωση αλλά μάλλον με οστεοπόρωση λόγω υπερπλασίας του μυελού των οστών παρατηρείται δε στους ενήλικες στο 9% των περιπτώσεων. Η υπερπλασία μυελού οδηγεί σε μαλάκυνση κοτύλης με αποτέλεσμα την εξόγκωση του έσω τοιχώματος της

κοτύλης εντός της πυέλου και την περαιτέρω έσω μετατόπιση της μηριαίας κεφαλής. Συνοδεύεται με άλγος, μειωμένη περιστροφή της κεφαλής και καμπτική σύσπασση. Η δευτερογενής οστεοαρθρίτις έχει ως αποτέλεσμα τη χονδρόλυση (2, 3, 4).

Η *οστεοπενία* και η *οστεοπόρωση* (κυρίως της σπονδυλικής στήλης) είναι πιο συχνές στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ακτινολογικά παρατηρείται αυξημένη διαυγαστικότητα των σπονδύλων, λέπτυνση του οστικού φλοιού, ανώμαλη τράχυνση των οστικών δοκίδων και κυπελλοειδής παραμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων δίκην στόματος ιχθύος (fish mouth). Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σπονδυλικό κάταγμα ως αποτέλεσμα είτε οστεοπόρωσης, είτε οστικού εμφράκτου, το οποίο μπορεί να είναι ασυμπτωματικό ή μπορεί αντίθετα να συνοδεύεται από πολύ οξύ πόνο και να χρήζει μακράς αναλγητικής θεραπείας και μηχανικής υποστήριξης με κηδεμόνα (19, 20).

Η *καθυστέρηση στην ανάπτυξη* είναι συχνή στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, οφειλόμενη, κυρίως στην υπερπλασία του μυελού, η οποία οδηγεί σε ισχαιμία της αυξητικής πλάκας των σπονδύλων. Οι σπόνδυλοι εμφανίζουν σχήμα 'Η' εξαιτίας της συμπίεσης των αυξητικών πλακών. Εναλλακτικά, κάποιες γυναίκες ασθενείς εμφανίζουν σπονδύλους με σχήμα 'πύργου' ως αποτέλεσμα αύξησης του ύψους του σπονδύλου χωρίς συνοδό αύξηση της περιφέρειάς του. Επιπλέον, η τοπική ανοξία δύναται να οδηγήσει σε πρόωμη σύγκλειση των επιφύσεων και ασύμμετρη ανάπτυξη των μακρών οστών (21,22, 23, 24).

Η *εστιακή μυονέκρωση* (νεκρωτική μυοσίτιδα), η *ραβδομύολυση* και η *περιτονίτις* μπορεί να συμβούν αιφνιδίως κατά τη διάρκεια παρατεταμένης επώδυνης κρίσης, προσβάλλοντας συνήθως τους δελτοειδείς και μηριαίους μυς.

Οστική αγκύλωση των αρθρώσεων του ισχίου, σκλήρυνση των ιερολαγονίων αρθρώσεων, οσφυαλγία, κατάγματα και πληκροδακτυλία σπάνια αναφέρονται (2, 3, 4).

Το σύνδρομο συμπίεσης κόγχου, που σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί στην αμιγή δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να συνοδεύεται με εμπύρετο κεφαλαλγία με οίδημα βλεφάρων. Η κλινική αυτή εικόνα προκαλείται από αγγειακή απόφραξη των περικογχικών μυελοχώρων και υποπεριοστική

αιμορραγία, η οποία αναδεικνύεται στην ΥΤ των κόγχων. Η ενδεχόμενη συμπίεση του οπτικού νεύρου απαιτεί χειρουργική επέμβαση (25).

Συνοδά ρευματικά νοσήματα: αναφέρεται ότι μπορεί να υπάρχει θετική συσχέτιση με το ΣΕΛ και αρνητική με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Εργαστηριακή διερεύνηση: περιλαμβάνονται κυρίως η Hb και τα ΔΕΚ, τα λευκά και τύπος, οι ακτινογραφίες θώρακος, αρθρώσεων και οστών, οι καλλιέργειες αίματος, η ανάλυση και η καλλιέργεια του αρθρικού υγρού και η αναζήτηση κρυστάλλων ουρικού οξέος, οι πρωτείνες οξείας φάσης (π.χ. ΤΚΕ, CRP, συμπλήρωμα, ινωδογόνο και απτοσφαιρίνες), ο βιοχημικός έλεγχος και ιδίως η αλκαλική φωσφατάση, το σπινθηρογράφημα οστών και η CT/MRI καθώς και τα αυτοαντισώματα ANA, RFs και APLA.

Θεραπεία ρευματικών εκδηλώσεων: α) για τις επώδυνες κρίσεις, ενυδάτωση με αλκαλοποίηση (3-4 lt/24ωρο), παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ, οπιοειδή αναλγητικά, πενταζοκίνη. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες, οι λοιμώξεις, η έκθεση στο ψύχος, η κύηση, οι συγκινησιακοί παράγοντες, το μεγάλο υψόμετρο θα πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψιν. β) για την οστεονέκρωση, ανάπαυση, αποφυγή άρσεως βαρών, ακινητοποίηση γόνατος (γωνία 30°), αποσυμπίεση μηριαίας κεφαλής (core decompression), αρθροπλαστική ισχίου. γ) για την οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα, ampicilline ή trimethoprim/sulphamethoxazole, quinolones, επί τρίμηνο, χειρουργική παροχέτευση, νάρθηκες. δ) στην υποτροπιάζουσα ουρική αρθρίτιδα, χορηγείται allopurinol με έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας/τρίμηνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Isenberg DA and Shoenfeld Y: The rheumatological complications of hematologic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1983, 12: 348-358.
2. Bastian HM: Hematologic disorders including sickle-cell syndromes, hemophilia and b-thalassemia. *Cur Opin Rheumatol* 1995, 7: 70-72.
3. Karel De Ceulaer: Joint and bone lesions in hemoglobinopathies. In *Rheumatology*, 2nd ed, John H Klippel and Paul A Dieppe, Mosby 1998, volume 2, chapter 25, pp [8] 25.1- [8] 25.4.
4. Βαϊόπουλος Γ: Ρευματικές εκδηλώσεις αιματολογικών νοσημάτων (ανασκόπηση). *Ελληνική Ρευματολογία* 1992, 6: 96-120.

5. Overturf, GD: Infections and immunizations of children with sickle cell disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 1999; 14:191.
6. Babhulkar SS, Pande K, Babhulkar S: The hand-foot syndrome in sickle-cell haemoglobinopathy. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume* 1995, 77: 310-312.
7. Kim SK, Miller JH: Natural history and distribution of bone and bone marrow infarction in sickle hemoglobinopathies. *Journal of Nuclear Medicine* 2002, 43: 896-900
8. Alavi, A, Heyman, S, Kim, HC. Scintigraphic examination of bone and marrow infarcts in sickle cell disorders. *Semin Roentgenol* 1987, 22:213.
9. Mankad, VN, Williams, JP, Harpen, MD, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow in sickle cell disease: clinical, hematologic, and pathologic correlations. *Blood* 1990, 75:274.
10. Jean-Baptiste G, De Ceulaer K: Osteoarticular disorders of haematological origin. *Baillieres Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2000, 14: 307-323.
11. Malizos KN, Siafakas MS, Fotiadis DI, Karachalios TS, Soucacos PN: An MRI-based semiautomated volumetric quantification of hip osteonecrosis. *Skeletal Radiology* 2001, 30: 686-693.
12. Anand AJ, Glatt AE: Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994, 24:211.
13. Atkins BL, Price EH, Tillyer L, Novelli V, Evans J: Salmonella osteomyelitis in sickle cell disease children in the east end of London. *Journal of Infection* 1997, 34: 133-138.
14. Umans H, Haramati N, Flusser G: The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis. *Magnetic Resonance Imaging* 2000, 18: 255-262.
15. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL: Sickle cell anemia. *Radiographics* 2001, 21: 971-994.
16. Bonnerot V, Sebag G, de Montalembert M, Wioland M, Glorion C, Girot R, et al: Gadolinium-DOTA enhanced MRI of painful osseous crises in children with sickle cell anemia. *Pediatric Radiology* 1994, 24: 92-95.
17. Schumacher H R, Andrews R, McLaughlin G: Arthropathy in sickle-cell disease. *Ann Intern Med* 1973, 78: 203-211.

18. Hanissian A S, Silverman A: Arthritis of sickle cell anemia. *South Med J* 1974, 67: 28-32.
19. Nelson D.A, Rizvi S, Bhattacharyya T, Ortega J, Lachant N, Swerdlow P: Trabecular and integral bone density in adults with sickle cell disease. *Journal of Clinical Densitometry* 2003, 6: 125–129.
20. Williams HJ, Davies AM, Chapman, S: Bone within a bone. *Clinical Radiology* 2004a, 59: 132–144.
21. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS: Body composition in children with sickle cell disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002, 76: 218–225.
22. Williams R, Olivi S, Li CS, Storm M, Cremer L, Mackert P, et al: Oral glutamine supplementation decreases resting energy expenditure in children and adolescents with sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2004b, 26: 619–625.
23. Marlow TJ, Brunson CY, Jackson S, Schabel SI: 'Tower vertebra': a new observation in sickle cell disease. *Skeletal Radiology* 1998, 27: 195–198.
24. Collett-Solberg PF, Ware RE, O'Hara SM: Asymmetrical closure of epiphyses in a patient with sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002, 15: 1207–1212.
25. Curran, EL, Fleming, JC, Rice, K, Wang, WC: Orbital compression syndrome in sickle cell disease. *Ophthalmology* 1997, 104:1610.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Μαρία Σχινά,

Παθολόγος, Επιμελήτρια ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Το ήπαρ αποτελεί ένα από τα όργανα που επηρεάζονται σημαντικά από τη δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ)¹. Οι διαταραχές του ήπατος είναι ποικίλες και μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες διαταραχές των ηπατικών ενζύμων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, μέχρι βαριές ηπατικές κρίσεις και ηπατική ανεπάρκεια. Οι παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεια των ηπατικών βλαβών είναι ποικίλοι. Η ίδια η ΔΝ προκαλεί μέσω των αγγειακών αποφράξεων, οξεία ισχαιμία, φαινόμενα εγκλωβισμού και χολόσταση. Σημαντικό επίσης ρόλο στην παθογένεια των ηπατικών βλαβών διαδραματίζουν οι επιπλοκές των πολλαπλών μεταγγίσεων όπως η αιμοσιδήρωση και οι χρόνιες ηπατίτιδες, που προκαλούν χρόνια φλεγμονή και ίνωση. Τέλος η χολολιθίαση λόγω της χρόνιας αιμόλυσης, συνεισφέρει και αυτή στην κλινική εικόνα και παθογένεια των ηπατικών βλαβών². (πίνακας 1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων στη δρεπανοκυτταρική νόσο

1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΝ**-ΟΞΕΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

- Οξεία ηπατική κρίση
- Οξεία ενδοηπατική χολόσταση
- Ηπατική κρίση εγκλωβισμού / ανάστροφου εγκλωβισμού

-ΔΙΑΦΟΡΑ

- Σύνδρομο Budd-Chiarri
- Ηπατικό έμφρακτο
- Ηπατικό απόστημα
- Ηπατική χολική κύστη

2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΙΜΟΛΥΣΗΣ

- Αιμοσιδήρωση
- Ιογενείς ηπατίτιδες Β και C

- Χολολιθίαση, χοληδοχολιθίαση

Οξέα σύνδρομα σχετιζόμενα με τη ΔΝ

Τα οξέα ηπατικά σύνδρομα που σχετίζονται με τη ΔΝ είναι συνήθως ήπιες βαρύτητας αλλά μπορούν σπάνια να λάβουν τη μορφή σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή κλινικών συνδρόμων, οπότε η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή τους παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκβαση.

Οξεία ηπατική κρίση (*Acute sickle hepatic crisis, ASHC*)

Η οξεία ηπατική δρεπανοκυτταρική κρίση εμφανίζεται περίπου στο 10% των πασχόντων από ΔΝ και εκδηλώνεται 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. 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^{3,4}.

Αντιμετώπιση: Το σύνδρομο αυτοπεριορίζεται και συνήθως υποχωρεί σε 3 έως 14 ημέρες με τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και αναλγητικών.

Οξεία ενδοηπατική χολόσταση (*Sickle cell intrahepatic cholestasis, SCIC*)

Η οξεία ενδοηπατική χολόσταση είναι σπάνια επιπλοκή της ΔΝ με δυσμενή πρόγνωση και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως σοβαρότερη παραλλαγή της ηπατικής κρίσης⁵. 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 έκβαση². Σπάνια η σοβαρή ενδοηπατική χολόσταση μπορεί να

εκδηλωθεί ως κεραύνοβόλος 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.⁶ 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.⁷

Αντιμετώπιση: Η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται στην εντατική υποστηρικτική αγωγή συνήθως σε μονάδες Εντατικής Θεραπείας και την έγκαιρη εφαρμογή αφαιμαξομεταγγίσεων (red cell exchange transfusions) με στόχο την μείωση της HbS <30% της συνολικής αιμοσφαιρίνης.⁸ Με επιτυχία έχει εφαρμοστεί επιπλέον των αφαιμαξομεταγγίσεων πλασμαφαίρεση (plasma exchange) σε ασθενείς με ηπατική νέκρωση και πολυοργανική ανεπάρκεια.⁹

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 άμεση υπερχολερυθριναιμία, συνοδευόμενη από ήπια αύξηση της ALT σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. 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 S μικρότερο από 20%.¹⁰

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.¹¹

Αντιμετώπιση: 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.

Επιπλοκές σχετιζόμενες με τις πολλαπλές μεταγγίσεις

Η επίπτωση της κίρρωσης στη ΔΝ από νεκροτομικές μελέτες κυμαίνεται από 16% έως 29%.¹² Δεν είναι ωστόσο σαφές αν η χρόνια ηπατική ισχαιμία συντελεί στην εμφάνιση και πρόοδο της ίνωσης.^{13,14} 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.¹⁵

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.¹⁶

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.^{17,18}

Αντιμετώπιση: 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 σημαντικά τη νοσηρότητα και συνεπώς και τη θνητότητα των ασθενών με αιμοσιδήρωση.¹⁹ 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 ηπατίτιδος 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 ηπατίτιδος 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.^{20,21}

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.

Χολολιθίαση / Χοληδοχολιθίαση 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.²² 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 βοηθητικές.²⁵ Λόγω των διαγνωστικών δυσκολιών προτείνεται η έγκαιρη προγραμματισμένη χειρουργική αντιμετώπισή της κυρίως προς αποφυγή διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sick cell disease. *Lancet*. 2004 Oct 9-15; 364 (9442) :1343-60
2. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sick cell hepatopathy. *Hepatology*. 2001 May; 33(5) : 1021-8
3. Sheehy TW. Sick cell hepatopathy. *South Med J* 1977;70:533-538
4. Schubert TT. Hepatobiliary system in sick cell disease. *Gastroenterology* 1986; 90:2013-2021
5. Shao AH, Orringer EP. Sick cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2048-2050
6. Ahn H, Li CS, Wang W. Sick cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Aug ;45(2):184-90
7. Zakaria N, Knisely A, Portman B et al. Acute sick cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood*. 2003 Jan 1; 101(1): 101-3
8. Sheehy TW, Law DE, Wade HB. Exchange transfusion for sick cell intrahepatic cholestasis. *Arch Intern Med* 1980;140:1364-1366
9. Boga C, Kozanoglu I, Ozdogu H, Ozyurek E. Plasma exchange in critically ill patients with sick cell disease. *Transfus Apher Sci* 2007;37:17-22
10. O'Callaghan A, O'Brien SG, Ninkovic M, Butcher GP, Foster CS, Walters JR et al. Chronic intrahepatic cholestasis in sick cell disease requiring exchange transfusion. *Gut* 1995;37:144-147
11. Hatton CS, Bunch C, Weatherall DJ. Hepatic sequestration in sick cell anaemia. *Br Med J* 1985;290:744-745
12. Bauer TW, Moore GW, Hutchins GM. The liver in sick cell disease. A clinicopathologic study of 70 patients. *Am J Med* .1980 Dec ;69 (6): 833-7
13. Teixeira AL, Viana MB, Roquete ML et al. Sick cell disease : a clinical and histopathologic study of the liver in living children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Feb;24(2): 125-129
14. Charlotte F, Bachir D, Nenert M et al. Vascular lesions of the liver in sick cell disease. A clinicopathological study in 26 living patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1995 Jan ;119 (1): 46-52

15. Pootracal P, Kitcharoen K, Yansukon P et al. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988; 71: 1124-1129
16. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in Sick Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005 Oct; 19(5): 803-26
17. Taher A. Iron Overload in Thalassemia and Sick Cell Disease. *Semin Hematol* 2005 Apr ;42(2 suppl 1) S: 5-9
18. 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
19. 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
20. Hassan M, Hasan S, Giday S et al. Hepatitis C virus in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2004 Feb ;96(2):262
21. Hassan M, Hasan S, Castro O et al. HCV in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2004 Mar;96(3):383
22. 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
23. Irizarry K, Rossbach HC, Ignacio JR, Winesett MP, Kaiser GC, Kumar M et al. Sick cell intrahepatic cholestasis with cholelithiasis. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:95-102

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Σ.Μαρινάκη

Εισαγωγή

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.

Επιδημιολογία

Κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συχνότερα σε ομοζυγώτες για το γονίδιο της αιμοσφαιρίνης S και σπανιότερα σε ετεροζυγώτες και μικτές αιμοσφαιρινοπάθειες. Εξαίρεση 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 / πρωτεινουρία 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.

Παθογένεια της νεφρικής βλάβης

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.

Κλινικές εκδηλώσεις νεφρικής βλάβης

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.

Κλινικές εκδηλώσεις

1. Αιματουρία
2. Νεφρικό έμφρακτο / νέκρωση νεφρικής θηλής
3. Διαταραχές της συμπίκνωσης των ούρων
4. Νεφρική σωληναριακή οξέωση
5. Λειτουργικές διαταραχές του εγγύς σωληναρίου
6. πρωτεϊνουρία
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 ξντοπισμένη ευαισθησία, πυρετό, λευκοκυττάρωση και αύξηση της LDH.

3. Διαταραχές συμπίκνωσης των ούρων

Υποσθενουρία που εκδηλώνεται ως πολυουρία 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 αντιρρέυματος 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 αραίωσης 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

Υπερλειτουργία 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, ραβδομύολυσης, νεφροτοξινών, θρόμβωσης νεφρικής φλέβας. Μετανεφρική ONA μπορεί να προέλθει από απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας από νέκρωση 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 αρτηριακή πίεση.

9. Μυελώδες καρκίνωμα νεφρού

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

10. πρωτεϊνουρία

Συνήθως προοδευτική, 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 προοδευτική εξέλιξη σε ΧΝΑ τελικού σταδίου συνήθως μέχρι την ηλικία των 40.

Διαγνωστική προσπέλαση της νεφρικής νόσου**1. Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας**

Γενικά η τιμή κρεατινίνης δεν είναι αξιόπιστος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας. Περισσότερο αξιόπιστη είναι η εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης με βάση τον τύπο των Cockcroft-Gault ή της MDRD.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη και η αυξημένη απέκκριση κρεατινίνης από το εγγύς. Προσδιορισμός GFR ραδιοισοτοπικά γίνεται όταν αυτό απαιτείται.

2. Μέτρηση πρωτεϊνουρίας με συλλογή ούρων 24ώρου ή και λόγο Pcr/Ppr 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.

Αντιμετώπιση νεφρικής νόσου

Επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Έλεγχος ΑΠ με στόχο $< 130/80$ mmHg

Έλεγχος πρωτεϊνουρίας με α-MEA ή και ARB, $< 1\text{g}/24\text{h}$

Αντιμετώπιση αναιμίας με μεταγγίσεις και ερυθροποιητίνη σε $\text{GFR} < 60\text{ml}/\text{min}$ με στόχο Hb όχι $> 10\text{g}/\text{dl}$ 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

Τα ποσοστά μεταμόσχευσης ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι χαμηλά συγκριτικά με τον λοιπό πληθυσμό αιμοκαθαιρομένων (2.8% /ασθενείς.έτη έναντι 7%/ασθενείς.έτη).

Υπάρχει δυσχέρεια ανεύρεσης συμβατού μοσχεύματος, λόγω υψηλών ποσοστών κυτταροτοξικών αντισωμάτων (PRA) από μεταγγίσεις.

Και τα ποσοστά επιβίωσης όμως μετά τη μεταμόσχευση (60% στα 3 χρόνια) είναι χαμηλότερα από ότι του λοιπού πληθυσμού αιμοκαθαιρόμενων με κυριότερα προβλήματα τις λοιμώξεις και τα καρδιαγγειακά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Powars, DR, Hiti, A, Ramicone, E, et al. Outcome in hemoglobin SC disease: a four-decade observational study of clinical, hematologic, and genetic factors. *Am J Hematol* 2002, 70:206.
2. Guasch, A, Navarrete, J, Nass, K, Zayas, CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006,17:2228.
3. Scheinman, JI. Tools to detect and modify sickle cell nephropathy. *Kidney Int* 2006, 69:1927.
4. Ojo, AO, Govaerts, TC, Schmouder, RL, et al. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999; 67:291.
5. Pham, PT, Pham, PC, Wilkinson, AH, Lew, SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000, 57:1.
6. Nasr, SH, Markowitz, GS, Sentman, RL, D'Agati, VD. Sickle cell disease, nephrotic 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. Thompson, J, Reid, M, Hambleton, I, Serjeant, GR. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 2007, 167:701.
10. Locatelli, F, Aljama, P, Barany, P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19 Suppl 2:ii1.

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Κ.Λ. Μπουραντάς

Οι επιπλοκές από το νευρικό σύστημα είναι συχνά αίτια νοσηρότητας και θανάτου σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Αναιμία (Δ.Α.).

Οι πιο συχνές επιπλοκές είναι τα έμφρακτα και οι αιμορραγίες. Προέρχονται από βλάβη σε όλα τα σημεία του εγκεφάλου. Σημαντικό ρόλο παίζουν η οξυγόνωση, η απόφραξη αγγείων και η βλάβη στο επιθήλιο.

Η συχνότητα ποικίλει ανάλογα με τη μορφή της Δ.Α. Πιο ήπια φαινόμενα και λιγότερες νευρολογικές επιπλοκές έχουμε στις μεγάλες ηλικίες. Σε αυξημένο ποσοστό HbF στις διάφορες μορφές διπλής ετεροζυγωτίας όπως π.χ. σε μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (SC-β-thalassemia) είναι πιο σπάνια και εξαρτάται από το ποσό παραγόμενης β-σφαιρίνης. Η συχνότητα είναι πιο συχνή και με βαρύτερη κλινική εικόνα στη νεαρή ηλικία και διαφέρει από χώρα σε χώρα.

Πίνακας 1. Εγκεφαλικά επεισόδια, Κλινική Εικόνα – Θεραπεία

Σύνδρομο	Συμπτώματα	Νευρολογική εξέταση	Διάγνωση	Θεραπεία
Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο	Αδυναμία Τονικοί/κλονικοί σπασμοί	Κ.φ. ή εστιακά φαινόμενα	CT, HEG, ENY κ.φ. MRI Διαταραχές	Μετάγγιση προσδιορισμό ς βλάβης αγγείου
Έμφρακτο	Ημιπάρεση Απώλεια αισθητικότητας Διαταραχές: ομιλίας, όρασης.	Ημιπάρεση Αφασία	CT Μείωση απεικόνισης MRI Ελαττωμένη σήμανση	Μετάγγιση Ενυδάτωση CT μετά 3-4 ημ.
Ενδοπαρεγχυματική Αιμορραγία	Κεφαλαλγία Ημιπάρεση	Ημιπάρεση Λήθαργος ή κώμα	CT Αιμορραγία	Έλεγχος Πήξης Θεραπεία οιδήματος Αγγειογραφία
Υπαραχνοειδής ή Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	Κεφαλαλγία αιφνίδια Έμετος Καταστολή Σύγχυση	Stupor, κώμα Δυσκαμψία ή κ.φ.	CT Αίμα MRI Ανεύρυσμα	Μετάγγιση Minoldipine ΕνδοκοιλιακόS hunt για οξύ υδροκέφαλο Αγγειογραφία

Ο Πίνακας 1 δείχνει τις επιπλοκές, τα συμπτώματα, τα νευρολογικά ευρήματα, την διάγνωση και τη θεραπεία.

Κυρίως έχουμε: **1.** Έμφρακτα, **2.** Ενδοκράνια αιμορραγία.

1. Έμφρακτα

Το 70-80% των νευρολογικών επιπλοκών αφορούν έμφρακτα, τα οποία ανιχνεύονται με CT ή MRI.

Μπορεί να είναι συμπτωματικά, χωρίς συμπτώματα ή παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Τα κλινικά συμπτώματα διαρκούν πάνω από 24 ώρες και αποκλείεται να οφείλονται σε κλινικά σημεία της νόσου.

Μικρές βλάβες στην λευκή ουσία μπορεί να ανιχνεύονται με MRI.

Μπορεί να εμφανισθεί ημιπάρεση, σπασμοί και κώμα που συνήθως εμφανίζεται σε εγκεφαλική αιμορραγία.

Κεφαλαλγία είναι συχνό σύμπτωμα σε Δ.Α. και ενοχοποιείται όταν συνυπάρχουν έμετοι και διανοητική σύγχυση. Δυσκολίες στην ομιλία και στο βάδισμα είναι επίσης συχνά συμπτώματα. Παροδικό εγκεφαλικό επέρχεται στο 10% των ασθενών.

Η αμιγής Δ.Α. προκαλεί πιο συχνά επεισόδια από HbS-β⁺thalassemia. Η υψηλή τιμή HbA₂ των λευκών είναι κακός προγνωστικός παράγων, όπως ↓Hb και ↑ΔΕΚ.

Το εγκεφαλικό μπορεί να εμφανισθεί μετά από Δρεπανοκυτταρική κρίση, λοίμωξη ή άλλες νόσους.

Η απότομη πτώση του Ht είναι κακός παράγων, γιατί υπάρχει αναιμία. Επίσης η sleep apnea και η μετάγγιση μετά παρατεταμένο πριαπισμό αποτελούν κακούς παράγοντες.

Θάνατος από έμφρακτο είναι σπάνιος. Συνήθως επανέρχονται οι ασθενείς μπορεί όμως να εμφανίζουν νευρολογικές διαταραχές. Μερικοί εμφανίζουν ημιπάρεση και μερικοί "pseudobulbar palsy" που χαρακτηρίζεται από δυσκολία στην ομιλία, κατάποση και διαταραχές αντίληψης.

Η διάγνωση γίνεται με CT-MRI.

Δ.Δ. από Μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα ή εγκεφαλοπάθεια, καρκίνο, αιμάτωμα, απόστημα. Το ΗΕΓ μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση.

Εστιακές βλάβες πιο συχνές σε έμφρακτο από αιμορραγία. Το CT μπορεί να παραμείνει χωρίς ευρήματα για 6 ώρες. Το MRI για 2-4 ώρες. Το MRI πιο ευαίσθητο από CT.

Θεραπεία

Μετάγγιση, αφαιμαξομετάγγιση, χορήγηση ισότονων υγρών.

Σκοπός είναι η μείωση του ποσοστού της HbS >30%, που προκαλεί μείωση της γλοιότητας του αίματος και βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος. Πρέπει να γίνεται ταχέως, διότι οι πρώτες ώρες είναι κρίσιμες.

Θεραπεία για σπασμούς και αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Μετά την κρίση η χρόνια μετάγγιση όπως και η αφαιμαξομετάγγιση χρησιμεύουν για την πρόληψη νέου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Χειρουργική επέμβαση σε στένωση αγγείων.

2. Ενδοκράνιος Αιμορραγία

Η ενδοκράνιος αιμορραγία μπορεί να είναι: α. Υπαραχνοειδής,

β. Ενδοπαρεγχυματική, γ. Ενδοκοιλιακή, δ. ή συνδυασμός.

Η θέση της αιμορραγίας είναι σημαντική για την παθοφυσιολογία και την θεραπεία.

Επέρχεται στο 20% των νευρολογικών επιπλοκών. Μπορεί να συνυπάρχει με έμφρακτο. Εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία. Ο θάνατος είναι σχετικά σπάνιος.

Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά συνήθως χωρίς εστιακά ευρήματα, συχνά υπάρχουν διαταραχές της συνείδησης.

Ο ασθενής προέρχεται με κώμα ή σύγχυση χωρίς ημιπάρεση.

Κοινά ευρήματα είναι η κεφαλαλγία, ο έμετος, η αυχενική δυσκαμψία. Ανάλογα με την εστία της αιμορραγίας μπορεί να υπάρχει ημιπάρεση ή διαταραχές της όρασης.

Συχνή είναι η υπαραχνοειδής αιμορραγία. Ρήξη ανευρύσματος επίσης μπορεί να υπάρχει. Η αγγειογραφία μπορεί να δείξει ανεύρυσμα. Χορήγηση ενυδάτωσης και nimodipine για αποφυγή σπασμών.

Πολλαπλά ανευρύσματα οφείλονται σε βλάβη του ενδοθηλίου.

Ενδοκοιλιακή αιμορραγία επέρχεται με ρήξη ανευρύσματος άνω εγκεφαλικής αρτηρίας ή από επέκταση της ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας στις πλάγιες κοιλίες ή στην τρίτη κοιλία.

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία συνοδεύεται από επίμονη και οξεία κεφαλαλγία απώλεια συνείδησης. Το CT ή MRI δείχνει αίμα στις κοιλίες παρά στον υπαραχνοειδή χώρο.

Η ενδοκοιλιακή και ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία μπορεί να είναι αποτέλεσμα αποφρακτικής αγγειοπάθειας, που προκαλεί αγγειακό ισχαιμικό επεισόδιο μετά από μήνες μέχρι χρόνια για την εμφάνιση της αιμορραγίας.

Εύρημα αίματος στην τρίτη κοιλία στα εγκεφαλικά ημισφαίρια μπορεί να προκαλέσει υδροκέφαλο. Οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται ταχέως μετά τις 48 ώρες. Χρειάζεται θρομβόλυση μετά από κοιλιοστομία για να υπάρχει ανοιχτή οδός και καθαρή από τον θρόμβο. Σε μερικούς ασθενείς χρειάζεται για καιρό τοποθέτηση shunts.

Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι παρόμοια με τη νόσο moyamoya, η οποία είναι ιδιοπαθής κατάσταση με βλάβες στο δακτύλιο του Willis. Υπάρχει η εικόνα σαν από "φύσημα καπνού" (moyamoya στα Ιαπωνικά) από ευρήματα στη αγγειογραφία από βλάβη στα μικρά αγγεία και τις αρτηρίες. Σε ασθενείς με moyamoya υπήρχε βλάβη στο αγγειακό τοίχωμα, στα βασικά γάγγλια ή στον θάλαμο. Η αιτία άγνωστη.

Οι νέοι ασθενείς εμφανίζουν πιο συχνά έμφρακτα, οι ηλικιωμένοι αιμορραγίες. Η πηγή των ενδοκοιλιακών αιμορραγιών οφείλεται σε ρήξη διατεταμένων αρτηριών, ινώδη νέκρωση των μικρών αρτηριών των βασικών γαγγλίων και μικροανευρυσμάτων στις αρτηρίες πέριξ των κοιλιών.

Η προοδευτική στένωση και η απόφραξη αγγείων στη Δ.Α. έχει σαν αποτέλεσμα εμφάνιση του συνδρόμου moyamoya και τις αιμορραγίες.

Η ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία στη Δ.Α. οφείλεται σε μηχανισμούς όμοιους με την ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

Η πιο συχνή εντόπιση είναι οι εν τω βάθει υποφλοιώδεις περιοχές.

Η αγγειογραφία συνίσταται σε όλες τις περιπτώσεις για ανεύρεση ανευρύσματος.

Αν δεν υπάρχει ανεύρυσμα ή αγγειακή ανωμαλία συνίσταται συνεχής μετάγγιση.

Πρόληψη Εγκεφαλικού

Για την πρόληψη χρειάζεται η καλή γνώση του παράγοντα κινδύνου. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται η κατάσταση των μεγάλων αγγείων και η παράπλευρη κυκλοφορία. Σημαντικό ρόλο παίζουν η πήξη, τα λευκά, τα ΑΜΠ, τα κύτταρα του ενδοθηλίου και η γλοιότητα του αίματος, επίσης τα επίπεδα της Hb και ο τύπος των αιμοσφαιρινών.

Οι νέοι άνθρωποι έχουν αυξημένη ροή αίματος και αυξημένους κινδύνους. Οι αλλοιώσεις των αρτηριών προκαλούν περιορισμό της ροής και η εμφάνιση εμβολισμών από μια αρτηρία στην άλλη συμβαίνει σε κατάσταση βαριάς αναιμίας, ιδίως σε νεαρά άτομα.

Υπάρχουν αυξημένες ανάγκες ροής αίματος στα παιδιά, ανεξάρτητα της αναιμίας και πιθανόν οφείλεται στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Οι εγκεφαλικές συνάψεις αυξάνουν μετά την γένεση μέχρι 2 χρόνια και μετά μειώνονται.

Ο σχηματισμός μυελίνης ουσίας και πρωτεϊνών επέρχεται αυτόματα. Αυτά εξηγούν την αυξημένη ανάγκη για την αυξημένη ροή αίματος. Καθώς μειώνεται η ροή αίματος με την ηλικία, μειώνεται και η εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων. Μειώνεται και η ανάγκη μεταγγίσεων. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες.

Η εγκεφαλική ροή αίματος μπορεί να μετρηθεί και μελέτες σε ασυμπτωματικούς ασθενείς σε Δ.Α. έδειξαν αυξημένη ροή αίματος γιατί έχουν μειωμένη παροχή οξυγόνου.

Ο εγκεφαλικός μεταβολισμός και η γλυκόζη μπορεί να μετρηθούν με το PET και να προλάβει την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η πρόληψη εγκεφαλικού στη Δ.Α, γίνεται με Doppler εγκεφάλου ή μαγνητική αγγειογραφία.

Οι διαταραχές στο Doppler δείχνουν πιο συχνή εμφάνιση εγκεφαλικών. Η αγγειογραφία επίσης συμβάλλει σημαντικά.

Η μετάγγιση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με Δ.Α. με φυσιολογικά αγγεία δεν φαίνεται ότι ωφελεί σημαντικά.

Υπάρχει μικρή εμπειρία με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, αντιπηκτικά ή χειρουργική επέμβαση.

Παθοφυσιολογία

Η εμφάνιση έμφρακτου συνοδεύεται σε μεγάλο βαθμό από στένωση ή απόφραξη αγγείου. Το αγγειόγραμμα δείχνει τις ανωμαλίες των αγγείων σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση αγγείου, ανωμαλία τοιχώματος ή απόφραξη δυο κλάδων του κύκλου του Willis. Συχνά υπάρχει βλάβη 1cm 2cm καρωτιδική αρτηρία ενδοκράνια όπισθεν της οφθαλμικής αρτηρίας.

Οι εγγύς μέσες εγκεφαλικές και άπω εγκεφαλικές αρτηρίες προσβάλλονται λιγότερο συχνά. Συχνά προσβάλλονται οι βασικές αρτηρίες.

Το CT ή το MRI δείχνουν τις βλάβες. Πιο σπάνια οι υποφλοιώδεις αποφράξεις δείχνουν εναπόθεση ερυθρών.

Συχνά είναι τα μικροέμφρακτα στα αγγεία του φλοιού καθώς και σε μέσου μεγέθους αρτηρίες. Το MRI δείχνει μικρές βλάβες <1cm σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Οι παραπάνω βλάβες μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλικό επεισόδιο συμπτωματικό ή διαταραχές συνείδησης.

Η αιτία στένωσης μεγάλων αγγείων είναι άγνωστη.

Υπάρχει συχνά βλάβη της βασικής μεμβράνης και ανάπτυξη συνδετικού ιστού. Συχνά υπάρχουν θρόμβοι με οπτική βλάβη αγγείων.

Η αυξημένη ροή, οι κυτταροκίνες, οι παράγοντες πήξης, τα ΑΜΠ, τα ερυθρά και τα λευκά προκαλούν αιμοδυναμική βλάβη του ενδοθηλίου με συνέπεια την καταστροφή του αγγείου. Η απώλεια της αντιθρομβωτικής δράσης του ενδοθηλίου στη Δ.Α. προκαλεί την εμφάνιση θρόμβων.

Το φαινόμενο της υπερπηκτικότητας στη Δ.Α. προκαλεί μεγάλες αλλοιώσεις στα αγγεία του εγκεφάλου.

Η εμφάνιση ινικής σε αγγεία δείχνει το σχηματισμό θρόμβων ινικής στο αίμα ή την μεταφορά από άλλα αγγεία.

Με τους υπέρηχους Doppler μπορούμε να παρακολουθήσουμε την πορεία των εστενωμένων αγγείων.

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Αριστείδης Λύτρας, Δάφνη Παπαφραγκάκη,
Γρηγόρης Ρομπόπουλος, Γεώργιος Τόλης
Κλινική Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού
Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας "Ιπποκράτειο"

Εισαγωγή

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελεί αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσο που χαρακτηρίζεται από αιμολυτική αναιμία, διαλείπουσα απόφραξη των αγγείων και οργανική δυσλειτουργία. Η οργανική δυσλειτουργία είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και οφείλεται, τόσο στο υψηλό οξειδωτικό στρες των ασθενών, όσο και στις επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης, σε περιπτώσεις στις οποίες απαιτούνται μεταγγίσεις. Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές στη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι οι συνηθέστερες και πιο πρώιμες εκδηλώσεις της νόσου σε ασθενείς με αιμοσιδήρωση λόγω μεταγγίσεων, ενώ συναντώνται και σε ασθενείς χωρίς κλινική ένδειξη υπερφόρτωσης σε σίδηρο. Ειδικότερα, οι επιπλοκές αφορούν στην καθυστέρηση της ήβης και της ανάπτυξης, υπογοναδισμό, οστεοπενία και οστεοπόρωση, οστικές αλλοιώσεις, ανεπάρκεια βιταμίνης D, υποθυρεοειδισμό, διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Υπογοναδισμός

Ο υπογοναδισμός στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς εκδηλώνεται στους άρρενες με ευνουχοειδή χαρακτηριστικά, μειωμένα ή απόντα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου και μικρό μέγεθος όρχεων. Ο βιοχημικός έλεγχος δείχνει χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνης. Η αιτιολογία του υπογοναδισμού περιλαμβάνει υποθαλαμο-υποφυσιακή δυσλειτουργία, πρωτοπαθή δυσλειτουργία των όρχεων, ανεπάρκεια ψευδαργύρου και καθυστέρηση της ήβης [1]. Η δυσλειτουργία των όρχεων οφείλεται κυρίως σε ιστική υποξία και αγγειακά έμφρακτα. Η ανάλυση σπέρματος στους υπογοναδικούς δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς δείχνει χαμηλή ολική συγκέντρωση σπερματοζωαρίων και ελαττωμένη πυκνότητα και κινητικότητα

σπέρματος, με επακόλουθο την υπογονιμότητα η οποία αποτελεί συχνότερο πρόβλημα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες [2].

Σωματική και σεξουαλική ανάπτυξη στην δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η καθυστέρηση της ανάπτυξης αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινολογική διαταραχή σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία [3]. Παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία υπολείπονται σε ύψος, βάρος και δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με υγιή παιδιά, ενώ παρουσιάζουν καθυστέρηση της ήβης κατά μέσο όρο 2 έτη [4]. Αρχικές αναλύσεις που προσδιόρισαν το ρυθμό ανάπτυξης προοπτικά (ανά 6 μήνες επί τρία έτη) διαπίστωσαν ελαττωμένο βάρος και ύψος με φυσιολογικό πάχος δερματικών πτυχών σε σύγκριση με προτυποποιημένες καμπύλες ενώ η οστική ηλικία ήταν στατιστικά σημαντικά καθυστερημένη. Ωστόσο, η σεξουαλική ανάπτυξη με κριτήριο τα στάδια κατά Tanner ήταν συμβατή με την οστική ηλικία ενώ υπήρχε στατιστικά σημαντική καθυστέρηση της εμμηναρχής υποδεικνύοντας καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση. Με την έλευση της εφηβείας οι υποφυσιακές γοναδοτροπίνες ήταν φυσιολογικά αυξημένες και τα στεροειδή των γονάδων ήταν στην πλειονότητα συμβατά με φυσιολογική απαντητικότητα των όρχεων και των ωοθηκών [5]. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αυτά, σε μεταγενέστερη μελέτη που επιβεβαίωσε την καθυστέρηση της οστικής ηλικίας και της σεξουαλικής ωρίμανσης, το μέσο ύψος και βάρος παιδιών και ενηλίκων ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία (n=114, 31 με ομόζυγο μορφή (SS), 55 S-beta 0 thalassemia, και 28 S-beta + thalassemia) βρέθηκε περίπου 1 SD κάτω από τις φυσιολογικές μέσες τιμές για την ηλικία ενώ σε πολύ λίγους ασθενείς το ύψος ήταν κάτω από το φυσιολογικά όρια [6].

Στην καθυστέρηση της ανάπτυξης συμβάλλουν η αναιμία, η κακή θρέψη, ο αυξημένος μεταβολισμός λόγω χρόνιας υπερλειτουργίας του μυελού των οστών και ο υπογοναδισμός. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν με τη σειρά τους στη διαταραχή του άξονα GH/IGF-I/IGFBP3 με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα ή/και δράση του IGF-1 [3,7,8]. Είναι ενδιαφέρον, ότι τα αποτελέσματα μελέτης του άξονα GH/IGF-I/IGFBP-3 σε 41 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία ερμηνεύτηκαν από τους ερευνητές ως ένδειξη της σύνδεσης της καθολικά παρατηρηθείσας καθυστερημένης σωματικής ανάπτυξης και της παρουσίας ελαττωμένης δραστηριότητας του άξονα GH/IGF-I/IGFBP-3 με τα

ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε περίπτωσης ασθενή ή υποτύπου της νόσου. Στη μελέτη αυτή αν και τα επίπεδα του IGF-I πλάσματος (ολικού, ελεύθερου και κλάσμα ελεύθερου/ολικό) και IGFBP-3 ήταν σημαντικά ελαττωμένα στο σύνολο των ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ο ρυθμός ανάπτυξης και το SDS του ρυθμού ανάπτυξης δεν συσχετίστηκαν με καμμία από τις παραμέτρους του άξονα GH/IGF-I. Αντίθετα, θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ Ht και ολικού IGF-I και μεταξύ των ποσοστών Hb και των SDS (standard deviation score ή z-score) για τον ολικό IGF-I (IGF-I SDS) και την IGFBP-3 γεγονός συμβατό με τον σημαντικά ελαττωμένο ρυθμό σωματικής ανάπτυξης και τα χαμηλότερα ολικά επίπεδα IGF-I πλάσματος ασθενών συγκεκριμένων γονιδιακών τύπων οι οποίοι εμφανίζουν μεγαλύτερης βαρύτητας νόσο [9]. Σε πιο πρόσφτη μελέτη, σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και ανάστημα κάτω της 25^{ης} εκατοστιαίας θέσης το IGF-I SDS συσχετίστηκε με το ρυθμό αύξησης του ύψους (height velocity SDS, $p = 0.018$), ενώ παρατηρήθηκαν και χαμηλότερα επίπεδα ακέραιας IGFBP-3 [8].

Περαιτέρω παράγοντες μπορεί να έχουν επίσης καθοριστική σημασία. Η περίπτωση άρρενος ασθενούς 15 ετών που εκδήλωσε καθυστέρηση στην σωματική αύξηση μετά από μία απειλητική για τη ζωή παρατεταμένη κρίση υποξίας, υπέδειξε έναν επιπλέον μηχανισμό εκλεκτικής αναστολής της οστικής ανάπτυξης. Ο ασθενής που παρουσίαζε ανεπάρκεια GH, χαμηλά επίπεδα IGF-I και IGFBP-3 καθώς και χαμηλή απάντηση σε δοκιμασία διέγερσης της έκκρισης GH έδειξε μικρή ανταπόκριση σε αγωγή υποκατάστασης με GH ως προς το σωματικό ύψος αλλά ικανοποιητική ως προς το άνοιγμα των άνω άκρων (arm span), η οποία οφειλόταν σε αμφοτερόπλευρη πρόωμη σύγκλειση των επιφύσεων του μηριαίου και της κνήμης πιθανόν συνεπεία τοπικής ανοξίας [10].

Όπως προαναφέρθηκε, παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν μεγάλες θερμιδικές απώλειες και αυξημένες ενεργειακές δαπάνες σε συνθήκες ηρεμίας, παράγοντες που καθοριστικά συμβάλλουν στην καθυστέρηση της ανάπτυξής τους. Σε μια ενδιαφέρουσα ερευνητική προσέγγιση αναζητήθηκε η συσχέτιση μεταξύ δεικτών του οστικού μεταβολισμού PYD (pyridinoline cross-link) ούρων και PICP (type I procollagen carboxy-terminal propeptide) ορού και βασικής ενεργειακής κατανάλωσης μέσω έμμεσης θερμιδομετρίας

δωματίου και βασικού σωματικού ρυθμού πρωτεϊνικού μεταβολισμού μέσω προσδιορισμού [^{15}N]glycine σε 28 εφήβους ασθενείς με ομόζυγο (HbSS) δρεπανοκυτταρική αναιμία και 26 υγιείς μάρτυρες. Το PYD ούρων και το PICP ορού ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η αύξηση στη σύνθεση προκολλαγόνου (συμβατή με τα υψηλά επίπεδα PICP ορού) συσχετίστηκε σημαντικά με αύξηση στο βασικό σωματικό ρυθμό πρωτεϊνικής σύνθεσης. Η αύξηση στην αποδόμηση του κολλαγόνου τύπου I (συμβατή με τα υψηλά επίπεδα PYD ούρων) συσχετίστηκε σημαντικά με αύξηση στο βασικό σωματικό ρυθμό πρωτεϊνικού καταβολισμού κάτι που σύμφωνα με τους ερευνητές είναι ενδεικτικό συμμετοχής του αυξημένου οστικού μεταβολισμού στην αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης και του πρωτεϊνικού μεταβολισμού που παρατηρείται σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία [11].

Τα αποτελέσματα αυτά, συνδυαστικά, υποδεικνύουν την ετερογένεια στον καθορισμό του ρυθμού ανάπτυξης και του τελικού αναστήματος. Όπως διαφαίνεται, σημαντική παράμετρος για την καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι ο αυξημένος βασικός μεταβολισμός που παρατηρείται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σημειώνεται ότι παρόμοιος αιτιολογικός μηχανισμός έχει προταθεί για την ιδιοπαθή καθυστέρηση της ανάπτυξης και σεξουαλικής ωρίμανσης [12]. Η συμμετοχή διαταραχών του άξονα GH/IGF-I/IGFBP-3 στην αιτοπαθογένεια της καθυστερημένης ανάπτυξης και το χαμηλότερο του αναμενομένου τελικό ανάστημα είναι κατά τα φαινόμενα μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με βαρύτερη νόσο και ανάστημα κάτω της 25^{ης} εκατοστιαίας θέσης. Επιπλέον, ανεπάρκεια σε ψευδάργυρο και βιταμίνες απαντάται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και συνεισφέρει στη διαταραχή της ανάπτυξης [13].

Σύσταση σώματος και οστική νόσος στην δρεπανοκυτταρική αναιμία

Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζονται από χαμηλή μάζα σώματος και χαμηλά επίπεδα λιπώδους ιστού [14]. Η επίδραση της χρόνιας νόσου, της αναιμίας, του αυξημένου καρδιακού φόρτου, της αυξημένης ερυθροποίησης και του υψηλού οξειδωτικού στρες, παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση υψηλών μεταβολικών αναγκών θέτοντας τους ασθενείς αυτούς σε χρόνιο ενεργειακό έλλειμμα. Η σκελετική ανάπτυξη παιδιών και εφήβων με δρεπανοκυτταρική

αναιμία χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα z-scores για σωματικό βάρος, ύψος, περίμετρο και λιπώδη ιστό στο βραχίονα. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω ευρήματα σε παιδιά και εφήβους, μελέτη σε ενήλικες γυναίκες με δρεπανοκυτταρική αναιμία κατέδειξε δυσανάλογα υψηλά επίπεδα λιπώδους ιστού σε σχέση με το δείκτη μάζας σώματος [15]. Πιθανολογείται ότι οι διατροφικές ανεπάρκειες των ατόμων αυτών κατά την παιδική ηλικία ενδεχομένως οδηγούν σε προδιάθεση για υψηλή εναπόθεση λίπους κατά την ενήλικη ζωή.

Σε αυτό το δυσμενές μεταβολικό πλαίσιο, η οστική νόσος στην δρεπανοκυτταρική αναιμία αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα μιας μακρόχρονης και σύνθετης πολυπαραγοντικής διαδικασίας. Μυοσκελετικές αλλοιώσεις προκύπτουν σταδιακά ως αποτέλεσμα των επιδράσεων της χρόνιας αναιμίας, περιλαμβανομένων της ερυθρομυελικής υπερπλασίας, της μετατροπής του φαιού μυελού σε ερυθρό μυελό και σπανιότερα των εστιών εξωμυελικής ερυθροποίησης. Ισχαιμία, αιμόλυση και έμφρακτα συμβάλλουν στην οστική αποδιοργάνωση. Η οστική νέκρωση λόγω βλάβης του αγγειακού στοιχείου (*avascular necrosis*) [16] είναι συνήθης στην δρεπανοκυτταρική αναιμία, ενώ η οστεομυελίτιδα αποτελεί επιπλοκή δύσκολη στην διάγνωση της και με σοβαρές προεκτάσεις. Σημαντική πρόοδος στη διάκριση μεταξύ οστεονέκρωσης και οστεομυελίτιδας έχει πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια με απεικονιστικές μεθόδους όπως MRI, FDG-PET, scanning οστών και μυελού [17-19].

Οστεοπενία ή οστεοπόρωση στη δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η οστεοπενική ή οστεοπορωτική νόσος εντοπίζεται με αυξημένη συχνότητα μεταξύ των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία και αποτελεί αντικείμενο έρευνας και επιστημονικής συζήτησης καθώς η αιτιολογία της δεν έχει αποσαφηνισθεί. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την παρουσία χαμηλής οστικής μάζας (οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης) σε ποσοστό ως και 82% ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, το φύλο και το γονιδιακό τύπο [20-22].

Σε παιδιά και νεαρούς ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (τύπος SS, n=90, 4-19 ετών), πέραν της καθυστέρησης της ανάπτυξης παρατηρήθηκε και σημαντικά ελαττωμένη συνολική οστική μάζα σώματος (whole-body bone mineral content) σε σχέση με υγιή παιδιά (n=198) μετά από στάθμιση για την

φάση ανάπτυξης και τη σύσταση του σώματος (ηλικία, ύψος, στάδιο σεξουαλικής ωρίμανσης και ποσοστό μη λιπώδους μάζας). Τα προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία και ύψος z-scores ήταν -0.95 ± 0.99 and -0.54 ± 0.97 , αντίστοιχα και συσχετίστηκαν με τη χαμηλή Hb, το χαμηλό Ht και το ιστορικό καθυστέρησης της οστικής ηλικίας [23]. Σε μελέτες ασθενών μεγαλύτερου ηλικιακού εύρους, η μείωση της οστικής πυκνότητας συσχετίστηκε με το χαμηλό BMI, τη χαμηλή Hb, την υψηλή φερριτίνη και τη χαμηλή συγκέντρωση Zn ορού, ενώ για το ανδρικό φύλο η συσχέτιση άλλοτε διαπιστώθηκε και άλλοτε όχι. Συσχέτιση με άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, η ηλικία εμμηναρχής ή εμμηνόπαυσης, ο αριθμός των κρίσεων της νόσου, ο τύπος και η διάρκεια φαρμακευτικών παρεμβάσεων, η νεφρική νόσος ή η κατανάλωση καπνού και αλκοόλ δεν έχει αποδειχθεί. Ο μεγαλύτερος επιπολασμός μειωμένης οστικής μάζας παρατηρείται στην ΟΜΣΣ ως και στα 2/3 των ασθενών [20-22].

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, ογκομετρικός προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας του πήχυ με pQCT (*peripheral quantitative computed tomography*) η οποία προσδιορίζει την BMD του σπογγώδους στοιχείου καθώς και τη BMD του συνολικού σπογγώδους και φλοιώδους στοιχείου του οστού, σε αфроαμερικανούς ασθενείς χωρίς ιστορικό κατάγματος καρπού (n=32), διαπιστώθηκε χαμηλότερη συνολική BMD (σπογγώδους και φλοιώδους οστού) από την ομάδα ελέγχου κατά 13% ($p=0.001$) αλλά δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς την BMD του σπογγώδους οστού. Οι ερευνητές πιθανολόγησαν ότι η διατήρηση του σπογγώδους στοιχείου σχετίζεται με την παραμονή στην περιοχή του καρπού μεταβολικά ενεργού ερυθρού μυελού των οστών [24].

Δείκτες οστικού μεταβολισμού στη δρεπανοκυτταρική αναιμία

Ανάλυση των δεικτών οστικού μεταβολισμού δεν έχει προσφέρει σταθερά αποτελέσματα. Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει αύξηση της BALP (*bone-specific alkaline phosphatase*) [25-27], LDH (*lactate dehydrogenase*) [27] ενώ έχει αναφερθεί μείωση της DPD (*deoxyypyridinoline*) σε νεαρούς ασθενείς (n = 80, τύπος SS) σε σύγκριση με δημοσιευμένα δεδομένα για υγιή παιδιά [25]. Ωστόσο η BALP και η DPD συσχετίστηκαν μόνο με το ρυθμό ανάπτυξης και όχι με διαφορές στην ολική σωματική οστική μάζα (BMC) [25]. Αντίθετα, δεν

έχει διαπιστωθεί διαφορά με τους υγιείς μάρτυρες στα επίπεδα της οστεοκαλσίνης ορού ή συσχέτιση των επιπέδων BALP και OC (*osteocalcin*) στην ομάδα των ασθενών [26].

Κατά την ποσοτική υπερηχογραφική αξιολόγηση (*quantitative ultrasound*) του οστού της πτέρνας, ειδικές παράμετροι, η BUA (*broadband ultrasound attenuation*) που αντανακλά την BMD και η SOS (*speed of sound*) που είναι περισσότερο ενδεικτική της ελαστικότητας του οστού), συγκρίθηκαν σε 80 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία και υγιείς μάρτυρες σταθμισμένους ως προς την ηλικία και το φύλο, παράλληλα με δείκτες οστικού μεταβολισμού NTx (*N-telopeptide of type1 collagen*) και BALP. Τόσο το NTx όσο και η BALP ήταν σημαντικά ελαττωμένα σε άρρενες και θήλεις ασθενείς. Συσχετίσεις μεταξύ της BUA και του NTx διαπιστώθηκαν σε θήλεις (αλλά όχι άρρενες) ασθενείς και μάρτυρες. Συσχετίσεις μεταξύ της BUA και του BALP διαπιστώθηκαν μόνο σε θήλεις μάρτυρες. Η BUA ήταν σημαντικά ελαττωμένη σε άρρενες και θήλεις ασθενείς, ενώ η SOS διαφοροποιήθηκε σημαντικά μόνο για τους άρρενες ασθενείς [28].

Σε παλαιότερες μελέτες διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές (σε σχέση με υγιείς μάρτυρες) στα επίπεδα δεικτών οστικής αποδόμησης όπως το ICTP (*carboxyterminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen*) που βρέθηκε αυξημένο σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία χωρίς κλινικά ή ακτινολογικά στοιχεία οστικών αλλοιώσεων ενώ, αντίθετα, το PICP πλάσματος (δείκτης οστικού σχηματισμού) δεν βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων [29].

Αιτιοπαθογένεια οστεοπενικής-οστεοπορωτικής νόσου στη δρεπανοκυτταρική αναιμία

Ενδοκρινική δυσλειτουργία: Μελέτες που δημοσιεύτηκαν κατά τα τελευταία δύο έτη διερευνούν την πιθανότητα συσχέτισης της οστικής νόσου με διαταραχές της ενδοκρινικής λειτουργίας στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Μεταξύ 103 διαδοχικών ασθενών, 45 αρρένων και 58 θηλέων, οστεοπενία ή οστεοπόρωση διαπιστώθηκε στο 62.2% και το 67.06% αντίστοιχα. Στους άρρενες τα επίπεδα τεστοστερόνης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων, ωστόσο τα επίπεδα των ολικών οιστρογόνων ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους οστεοπενικούς και οστεοπορωτικούς ασθενείς. Στις θήλεις

τα επίπεδα τεστοστερόνης και οιστραδιόλης ήταν χαμηλότερα στις οστεοπορωτικές ασθενείς σε σύγκριση με τις μη οστεοπορωτικές [30,31].

Εναπόθεση σιδήρου: Σύγκριση ασθενών από 31 κέντρα των ΗΠΑ, Καναδά και Ην. Βασιλείου, ηλικίας ≥ 12 ετών με θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία (μεταγγιζόμενοι, με ηπατική συγκέντρωση σιδήρου ≥ 10 mg/g ξηρού βάρους ή φερριτίνη ορού ≥ 2000 ng/mL; μη μεταγγιζόμενοι, φερριτίνη ορού <500 ng/mL) έδειξε ότι συνολικά οι θαλασσαιμικοί ασθενείς ήταν σημαντικά πιθανότερο να υποστούν κάταγμα στη διάρκεια της ζωής τους (51%) σε σύγκριση με τους μεταγγιζόμενους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (28%) παρά την παρουσία παρόμοιας εναπόθεσης σιδήρου. Επιπλέον, οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είχαν παρόμοιο κίνδυνο με τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (32%). Καθώς γοναδική ανεπάρκεια δεν διαπιστώνεται συχνά σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία οι ερευνητές συμπέραναν ότι η απουσία σημαντικών ενδοκρινικών διαταραχών ενδεχομένως συμβάλλει στη μειωμένη συχνότητα καταγμάτων στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Τέλος, σημειώνεται ότι δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην συχνότητα των καταγμάτων μεταξύ θαλασσαιμικών και δρεπανοκυτταρικών γυναικών ενώ η ολική συχνότητα των καταγμάτων στους ασθενείς δεν διέφερε από δημοσιευμένες μελέτες υγιών ομάδων γεγονός που ενδεχομένως σχετίζεται τόσο με την πολυπαραγοντική οστική παθοφυσιολογία όσο και με άλλες παραμέτρους της νόσου και της αντίστοιχης προσαρμοστικής συμπεριφοράς των ασθενών αυτών [32].

Ανεπάρκεια πρόσληψης βιταμίνης D και ασβεστίου: Η παρουσία χαμηλών επιπέδων πρόσληψης βιταμίνης D είναι ενδεχομένως συχνή στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σε μελέτη 25 παιδιών με σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου (10.2-19.8 ετών, μέσης ηλικίας 12.8 ετών) διαπιστώθηκε χαμηλή BMD στο 64% (μέσο Z-score ΟΜΣΣ: -2.3, μέσο Z-score μηριαίου: -1.7), ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου στο 60% και χαμηλά επίπεδα 25(OH)D3 (<50 nM) στο 74% εξ αυτών [33]. Επιπλέον, σε 14 ασθενείς με χαμηλή BMD (μέσο Z-score ΟΜΣΣ: -2.63 ± 0.71 , μέσο Z-score αυχένος μηριαίου: -1.36 ± 0.84 , μέσο Z-score άπω κερκίδας και ωλένης: -1.18 ± 0.79), αυξημένο CTx και OC καθώς και ανεπάρκεια βιταμίνης D, η χορήγηση βιταμίνης D2 και

ανθρακικού ασβεστίου απεκατέστησε τα επίπεδα 25(OH)D₃ (από 11.6 +/- 4 ng/ml σε 34.6 +/- 11 ng/ml, P < 0.001) και οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της BMD κατά 3.6% στην ΟΜΣΣ, κατά 4.6% στον αυχένα του μηριαίου και κατά 6.5% στην άπω κερκίδα και ωλένη) ενώ τα επίπεδα του CTx, της οστεοκαλσίνης, και της PTH (i) δεν μεταβλήθηκαν [34].

Διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη και σακχαρώδης διαβήτης

Η κλινική εμπειρία από τροπικές χώρες στις οποίες υπάρχει υψηλή συχνότητα δρεπανοκυτταρικής νόσου δείχνει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2 είναι σπάνιος στα άτομα αυτά [35,36]. Αν και δεν υπάρχουν πληθυσμιακά δεδομένα που να προσδιορίζουν τη σχετική επίπτωση του διαβήτη μεταξύ των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο στις χώρες αυτές, φαίνεται ότι οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο απολαμβάνουν μία σχετική προστασία από το σακχαρώδη διαβήτη. Οι θεωρητικοί μηχανισμοί για την προστασία αυτή περιλαμβάνουν το χαμηλό BMI, τον υπερμεταβολισμό και ενδεχομένως γενετικούς παράγοντες.

Η κατάσταση στις ανεπτυγμένες χώρες παρουσιάζεται αρκετά διαφορετική. Στις χώρες αυτές οι μεταγγίσεις αίματος χρησιμοποιούνται ευρύτερα για να μετριάσουν την αναιμία της δρεπανοκυτταρικής νόσου [37]. Φαίνεται λοιπόν ότι η ενδογενής ή εξωγενής υπερφόρτωση σιδήρου λόγω των πολλαπλών μεταγγίσεων μπορεί να οδηγήσει στη βλάβη των β-κυττάρων του παγκρέατος και τη μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης. Το αποτέλεσμα μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων η οποία κυμαίνεται από ήπια διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη έως και σακχαρώδη διαβήτη που απαιτεί θεραπεία με ινσουλίνη.

Υπάρχουν επίσης στοιχεία παρουσίας αντίστασης στην ινσουλίνη σε δρεπανοκυτταρική νόσο, κατάσταση που υποδηλώνει πιθανή βλάβη στους μηχανισμούς ανταπόκρισης στη δράση της ινσουλίνης. Πρόσφατη έκθεση από μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη διάρκειας 5 ετών για την υπερφόρτωση σιδήρου η οποία διεξήχθη στον Καναδά, τις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο, ανέφερε ότι 2% των ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν σακχαρώδη διαβήτη [38]. Στην στατιστική ανάλυση φάνηκε ότι ο ισχυρότερος παράγοντας για την εμφάνιση του διαβήτη ήταν το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη των μεταγγίσεων. Η ανάλυση

έδειξε ότι, για κάθε 10 έτη μετάγγισης, αυξάνεται κατά 2.5 φορές η πιθανότητα να εμφανιστεί διαβήτης.

Πρέπει να σημειωθεί, ότι η HbA1c δεν είναι αξιόπιστη μέθοδος για την παρακολούθηση της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με ορισμένους τύπους αιματολογικών διαταραχών, όπως είναι η δρεπανοκυτταρική νόσος [39,40]. Στην δρεπανοκυτταρική νόσο η διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος μπορεί να περιοριστεί σε περίπου 10-14 ημέρες (η φυσιολογική διάρκεια ζωής είναι ~120 ημέρες). Η μέτρηση HbA1c σε ένα άτομο με δρεπανοκυτταρική νόσο επομένως, δεν απεικονίζει το γλυκαιμικό έλεγχο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 3 μηνών όπως φυσιολογικά αναμένεται, καθώς τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος δεν έχουν το χρόνο να γλυκοζυλιωθούν πριν απομακρυνθούν από την κυκλοφορία. Συνεπώς, η μετρούμενη HbA1c θα είναι χαμηλότερη. Τα επίπεδα φρουκτοζαμίνης ορού έχουν προταθεί ως καταλληλότερη εργαστηριακή μέτρηση για την παρακολούθηση του μακροπρόθεσμου γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη [41-43]. Οι ήπια αυξημένες συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού δεν επηρεάζουν σημαντικά τις τιμές της φρουκτοζαμίνης σε αυτούς τους ασθενείς [42].

Υποθυρεοειδισμός

Οι αναφορές για την αξιολόγηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι αντικρουόμενες. Έχει αναφερθεί διαταραγμένη λειτουργία του θυρεοειδούς σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο [38,44,45]. Άρρενες ασθενείς με το γονότυπο SS είχαν σημαντικά χαμηλότερη ενδογενή T3, υψηλότερα επίπεδα TSH καθώς και σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της TSH μετά από δοκιμασία διέγερσης με TRH σε σχέση με την ομάδα ελέγχου υποδεικνύοντας πρωτοπαθή θυρεοειδική βλάβη [46].

Η αιτιολογία της δυσλειτουργίας του θυρεοειδή στη δρεπανοκυτταρική νόσο δεν είναι σαφής εντούτοις, φαίνεται ότι επηρεάζονται περισσότερο ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε περισσότερες μεταγγίσεις και είχαν μεγαλύτερο φορτίο σιδήρου. Εκθέσεις αυτοψίας έχουν δείξει σημαντική εναπόθεση σιδήρου στο θυρεοειδή αδένα ορισμένων ασθενών, κατάσταση που

υποδεικνύει ότι η αιτιολογία της αρχικής βλάβης του θυρεοειδούς μπορεί να είναι αιμοσιδήρωση λόγω των μεταγγίσεων [47].

Δυσλειτουργία των επινεφριδίων

Από διάφορες μελέτες στο παρελθόν αναφέρεται ότι οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν συχνότερα επινεφριδική ανεπάρκεια. Είναι γνωστό ότι τα επινεφρίδια είναι αρκετά ευαίσθητα σε αιμορραγία ή θρομβοεμβολικά συμβάματα ιδίως στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Επιπλέον, η αιμοσιδήρωση συμβάλλει στην δυσλειτουργία του άξονα υπόφυσης-επινεφριδίων. Τα άτομα με οριακή επινεφριδική λειτουργία μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικά υπό φυσιολογικές συνθήκες, αλλά οξείες καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν οργανικό stress (π.χ. μια δρεπανοκυτταρική κρίση) μπορεί να αποκαλύψουν την επινεφριδική ανεπάρκεια ή ακόμη και να προκαλέσουν σοβαρή κρίση Addison.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nahoum CR, Fontes EA, Freire FR: Semen analysis in sickle cell disease. *Andrologia* 1980, 12: 542-545
2. Osegbe DN, Akinyanju O, Amaku EO: Fertility in males with sickle cell disease. *Lancet* 1981, 2: 275-276
3. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM: Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr* 1999, 45: 23-30
4. Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M, Serjeant G R: Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 2000, 82: 204-208
5. Luban NL, Leikin SL, August GA. Growth and development in sickle cell anemia. Preliminary report. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4:61-5.
6. Caruso-Nicoletti M, Mancuso M, Spadaro G, Samperi P, Consalvo C, Schilirò G. Growth and development in white patients with sickle cell diseases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992;14:285-8.

7. Hibbert JM et al: Erythropoiesis and myocardial energy requirements contribute to the hypermetabolism of childhood sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996, 43: 680-687
8. Collett-Solberg PF, Fleenor D, Schultz WH, Ware RE. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:211-8.
9. Luporini SM, Bendit I, Manhani R, Bracco OL, Manzella L, Giannella-Neto D. Growth hormone and insulin-like growth factor I axis and growth of children with different sickle cell anemia haplotypes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:357-63.
10. Collett-Solberg PF, Ware RE, O'Hara SM. Asymmetrical closure of epiphyses in a patient with sickle cell anemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:1207-12
11. Buchowski MS, de la Fuente FA, Flakoll PJ, Chen KY, Turner EA. Increased bone turnover is associated with protein and energy metabolism in adolescents with sickle cell anemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280:E518-27.
12. Han JC, Balagopal P, Sweeten S, Darmaun D, Mauras N. Evidence for hypermetabolism in boys with constitutional delay of growth and maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2081-6.
13. Finan AC, Elmer MA, Sasanow SR, McKinney S, Russell MO, Gill FM.: Nutritional factors and growth in children with sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1988, 142: 237-240
14. Barden EM, Kawchak, DA., Ohene-Frempong, K., Stallings, VA, Zemel, BS: Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002, 76: 218-225
15. Woods KF et al: Body composition in women with sickle cell disease. *Ethn Dis* 2001, 11: 30-35
16. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine* 2006; 73:500-7.
17. Umans H, Haramati N, Flusser G. The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis. Umans H, Haramati N, Flusser G. *Magn Reson Imaging* 2000; 18:255-62.

18. Skaggs DL, Kim SK, Greene NW, Harris D, Miller JH Differentiation between bone infarction and acute osteomyelitis in children with sickle-cell disease with use of sequential radionuclide bone-marrow and bone scans.. J Bone Joint Surg Am 2001; 83-A:1810-3
19. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. 2005; Br J Haematol 129:482-490.
20. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, Rice T, Lanzkron S. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. Am J Hematol 2006; 81:236-41.
21. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R Bone mass density in adults with sickle cell disease. Br J Haematol 2007; 136:666-72.
22. Sadat-Ali M, Al Elq AH. Sickle cell anaemia: is it a cause for secondary osteoporosis? West Afr J Med 2007; 26:134-7.
23. Buison AM, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Leonard MB, Zemel BS. Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. Pediatrics 2005; 116:943-9.
24. Nelson DA, Rizvi S, Bhattacharyya T, Ortega J, Lachant N, Swerdlow P. Trabecular and integral bone density in adults with sickle cell disease. J Clin Densitom 2003; 6:125-9.
25. Fung EB, Kawchak DA, Zemel BS, Rovner AJ, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Markers of bone turnover are associated with growth and development in young subjects with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 50:620-3.
26. Azinge EC, Bolarin DM. Osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase in sickle cell haemoglobinopathies. Niger J Physiol Sci 2006; 21:21-5.
27. Bolarin DM. Bone-specific alkaline phosphatase protein, total alkaline phosphatase activity and lactate dehydrogenase in sera of patients with sickle cell disease. Haematologia (Budap) 2001; 31:51-6.
28. VanderJagt DJ, Bonnett C, Okolo SN, Glew RH. Assessment of the bone status of Nigerian children and adolescents with sickle cell disease using calcaneal ultrasound and serum markers of bone metabolism. Calcif Tissue Int 2002; 71:133-40.

29. Bolarin DM, Swerdlow P, Wallace AM, Littsey L. Type I collagen as a marker of bone metabolism in sickle cell hemoglobinopathies. *J Natl Med Assoc* 1998; 90:41-5.
30. Sadat-Ali M, Al-Elq A, Sultan O, Al-Turki H. Secondary osteoporosis due to sickle cell anemia: Do sex steroids play a role? *Indian J Med Sci* 2008; 62:193-8.
31. Al-Elq AH, Al-Turki HA, Sultan OA, Sadat-Ali M. Influence of androgens on bone mass in young women with sickle cell anemia. *Saudi Med J*. 2008; 29:980-3.
32. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M, Mignaca R, Scher C, Giardina P, Robertson S, Neumayr L, Vichinsky EP. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone* 2008; 43:162-8.
33. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47:901-6.
34. Adewoye AH, Chen TC, Ma Q, McMahon L, Mathieu J, Malabanan A, Steinberg MH, Holick MF. Sickle cell bone disease: response to vitamin D and calcium. *Am J Hematol* 2008; 83:271-4.
35. Reid HL et al. (1990) Insulin-dependent diabetes mellitus in homozygous sickle cell anaemia. *Trop Geogr Med* 42: 172-173
36. Mohapatra MK (2005) Type 1 diabetes mellitus in homozygous sickle cell anaemia. *J Assoc Physicians India* 53: 895-896
37. Alayash AI and al-Quorain A (1989) Prevalence of diabetes mellitus in individuals heterozygous and homozygous for sickle cell anemia. *Clin Physiol Biochem* 7: 87-92
38. Fung EB et al. (2006) Increased prevalence of iron overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle cell disease. *Br J Haematol* 135: 574-582
39. Reid HL et al. (1992) Glycosylated haemoglobin HbA1c and HbS1c in non-diabetic Nigerians. *Trop Geogr Med* 44: 126-130
40. Schnedl WJ et al. (1999) HbA1c determination in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 22: 368-369

41. Kosecki SM et al. (2005) Glycemic monitoring in diabetics with sickle cell plus β -thalassemia hemoglobinopathy. *Ann Pharmacother* 39: 1557-1560
42. Yahaya IA et al. (2006) Serum fructosamine in the assessment of glycaemic status in patients with sickle cell anaemia. *Niger Postgrad Med J* 13: 95-98
43. Panzer S et al. (1982) Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 59: 1348-1350
44. Phillips G Jr et al. (1992) Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 92: 567-570
45. el-Hazmi MA et al. (1991) Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *J Trop Pediatr* 38: 307-313
46. Parshad O et al. (1989) Abnormal thyroid hormone and thyrotropin levels in homozygous sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 11: 309-315
47. Ohene-Frempong K and Steinberg MH (2001) Clinical aspects of sickle cell anemia in adults and children. In *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management*, 641-670 (Eds Steinberg MH et al.) Cambridge, UK: Cambridge University Press

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Μίχα Χ. Μαρία

Χειρουργός οφθαλμίατρος

Οφθαλμολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο

Οι δρεπανοκυτταρικές αιμοσφαιρινοπάθειες προκαλούνται από την παρουσία μιας ή και περισσότερων παθολογικών αιμοσφαιρινών, οι οποίες οδηγούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια να πάρουν ανώμαλο σχήμα υπό συνθήκες υποξυγοναιμίας και οξέωσης. 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 οξέωσης 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 (Ετερόζυγος Δρεπανοκυτταρική αναιμία): 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 (Μίκρο-Δρεπανοκυτταρική): Η δρεπανοκυττάρωση SC και η μίκροδρεπανοκυτταρική 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 χιτώνος.
 - γ) παρουσία προσθίων συνεχειών ίριδος
 - δ) ήπια ιρίτις λόγω διαταραχής του αίματοφθαιμικού φραγμού.
- Όλα τα ανωτέρα είναι σχεδόν ακίνδυνα για την όραση.

Προσβολή οπισθίου 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 κηλίδος
- φλεβική απόφραξη του αμφιβληστροειδούς
- απόφραξη αγγείων χοριοειδούς
- έμφρακτα στη κεφαλή του οπτικού νεύρου

Η Παραγωγική μορφή της δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας περιλαμβάνει 5 στάδια:

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

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

3^ο 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.

4^ο στάδιο: χαρακτηρίζεται από αιμορραγία υαλοειδούς.

5^ο στάδιο: χαρακτηρίζεται από αποκόλληση αμφιβληστροειδούς.

Η παραγωγική δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή απώλεια της όρασης του οφθαλμού, συνήθως προσβάλλει 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 προσεκτική 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 φλούοροαγγειογραφία 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 κηλίδος η οποία και οδηγεί σε ελλειπωμένη 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 προσεκτικά. 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 ενδοφθαλμίου πίεσεως για να αποφύγουμε επιδείνωση της ισχαιμίας της ωχράς κηλίδος.

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 αύξησεως 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 και την εφαρμογή κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.

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

Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται κατά τακτά χρονικά διαστήματα με βυθοσκόπηση ύπο 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%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Α. 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 προσπάθεια 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 φαρέτρα.

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 προσπάθειας των καταστάσεων αυτών και την θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Για τους λόγους αυτούς σκόπιμο είναι ο πυρετός στην ΔΝ να εκλαμβάνεται ως «λοίμωξη» 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 αδеноειδείς 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)*, συμφύεις, 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, σίελο, 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 Β-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 μετατρέπονται 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 (κλασσική οδός), είτε από άλλους μη ειδικούς παράγοντες (π.χ προϊόντα καταστροφής ιστών, εγκαύματα, κ.α.) μέσω της εναλλακτικής οδού (παράγων Β).

4) Το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας(MHC): Γενετικός παράγων (χρωμόσωμα 6) που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων (Τ- και Β-), 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 Τ-λεμφοκύτταρα (κυτταρική ανοσία) και τα Β – 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, ιδιαιτέρως 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 (ιδιαίτως 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 B, 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-φαγοκυτταρώσεως.

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 κίρρωσεως - 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'έξοχήν 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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΔΝ

Ξ. Γιακουμή

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) είναι μία από τις συχνότερες κληρονομικές 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 της μορφή παρέχει προφύλαξη έναντι μίας σοβαρής λοίμωξης που συναντάται στις ίδιες περιοχές του κόσμου, της ελονοσίας (1).

Οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν σημαντική ευπάθεια σε πολλές άλλες λοιμώξεις, ώστε οι λοιμώδεις επιπλοκές της νόσου να αποτελούν μία από τις πρώτες αιτίες νοσηρότητας 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 παθοφυσιολογική ερμηνεία των 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 επάγονται 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 οξειδίου του αζώτου (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 οψωνινοποίηση 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.

Λοιμώξεις και αντιμετώπισή τους στην ΔΝ

Σηψαιμία

Η κεραυνοβόλος σηψαιμία και η μηνιγγίτιδα που προκαλούνται από ελυτροφόρα 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 μειώθηκε, 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 είναι χαμηλότερη αλλά παραμένει η σημαντικότερη και βαρύτερη λοίμωξη στους ασθενείς με ΔΝ.

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 αιφνιδίως 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. Στις περιπτώσεις αυτές προτιμάται η πενικιλίνη ή εναλλακτικά η κεφτριαξόνη 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, υγρών και κορτικοστεροειδών όπου απαιτείται, μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της νόσου (6).

Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν στην καθιέρωση προφύλαξης των ασθενών με ΔΝ με πενικιλίνη ή εναλλακτικό σκεύασμα σε περιπτώσεις αλλεργίας στην πενικιλίνη, όπως ερυθρομυκίνη, τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Η φαινοξυμεθυλπενικιλίνη ή η αμοξυκιλλίνη χορηγείται σε δόσεις 125mg δις ημερησίως από το στόματος έως την ηλικία των 2-3 ετών και κατόπιν σε δόσεις 250mg δις ημερησίως από το στόματος(14). Στον ενήλικα η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί έως τα 500mg, αλλά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες 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, του μηνιγγιτιδόκοκκου και του αιμόφιλου της γρίπτης 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, ενώ σπανιότερες αιτίες θεωρούνται η εμβολή και το έμφρακτο του πνεύμονα (15,16). Οι συχνότερα εμπλεκόμενοι μικροοργανισμοί 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 του μυελού των οστών (17). Τα βακτήρια, με κυριότερα τον *Streptococcus pneumoniae*, το *Escherichia coli*, τον *Haemophilus influenzae* και τον *Staphylococcus aureus*, ευθύνονται συχνά για θανατηφόρες περιπτώσεις του συνδρόμου (16).

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο εμφανίζεται με πληθώρα συμπτωμάτων και σημείων, όπως πυρετό, βήχα, πλευριτικό πόνο, ταχύπνοια, δύσπνοια και 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 για διενέργεια καλλιέργειας και ιστολογικής εξέτασης για τον αποκλεισμό της εμβολής λίπους.

Η θεραπεία του οξέος πνευμονικού συνδρόμου συνίσταται σε χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής που περιλαμβάνει οπωσδήποτε μακρολίδες, για την αντιμετώπιση των συχνότερων μικροοργανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεσή του. Βοηθητική είναι και η υποστηρικτική αγωγή με χορήγηση O_2 , 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 σοβαρή λοιμώδη επιπλοκή της ΔΝ, κυρίως για τα παιδιά < 5 ετών. Οφείλεται συχνότερα στον πνευμονιόκοκκο, και λιγότερο σε αιμόφιλο, μηνιγγιτιδόκοκκο και ιούς, αντίθετα από τις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας στον αντίστοιχο υγιή πληθυσμό που αποδίδονται κυρίως σε λοίμωξη από *H.influenzae*(20). Εμφανίζεται συνήθως με τυπική συμπτωματολογία, αλλά πρέπει να υπάρχει αυξημένη υποψία για τη νόσο στο περιβάλλον του ασθενούς, λόγω της ταχείας εξέλιξής της 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 non-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 ΔΝ 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 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 3^{ης} 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 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 σε *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 χορήγηση κατάλληλου αντιβιοτικού πρέπει να είναι άμεση λόγω του αυξημένου κινδύνου οξείας πνευμονεφρίτιδας 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, βακτηραιμία 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 «το σύνδρομο χαστουκισμένου μάγουλου», με καλώς περιγεγραμμένο ερύθημα στη μία ή και στις δύο πλευρές του προσώπου που συνοδεύεται από πυρετό, κακουχία και κόρυζα. Εντούτοις, το εξάνθημα αυτό δεν ανευρίσκεται συχνά σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο που προσβάλλονται από παρβοϊό. Μπορεί επίσης να εμφανίζονται αρθραλγίες και αρθρίτιδα συχνά συμμετρική, των μικρών αρθρώσεων, που είναι συχνότερη στις γυναίκες καθώς και εξάνθημα δίκην «γαντιού- κάλτσας» με οίδημα και άλγος της περιοχής. Η βαρύτερη και συχνή (έως και 50%) επιπλοκή στους ασθενείς με ΔΝ και λοίμωξη από παρβοϊό είναι η παροδική απλασία της ερυθράς σειράς, η οποία διαρκεί συνήθως έως και δύο εβδομάδες. Επειδή στη ΔΝ η ζωή των ερυθροκυττάρων είναι ήδη βραχύτερη του φυσιολογικού, η κατάσταση αυτή μπορεί να προκαλέσει αιφνιδίως 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 ελαφρά αυξημένη συχνότητα των ιογενών ηπατίτιδων Α, Β και C στους ασθενείς με ΔΝ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος αυτός, όπως και της μετάδοσης του ιού HIV έχει σχεδόν εξαλειφθεί τα τελευταία χρόνια με τον κατάλληλο έλεγχο των μονάδων αίματος. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών γίνεται όπως και στους υπόλοιπους ασθενείς, με συμμόρφωση στις ιδιαιτερότητες των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ringelmann B, Hathom 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. Sick 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 Sick 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 Sick 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. Sick 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. Sick 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 Sick 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, Steflik 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

ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Π. Διαμαντόπουλος

Οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο κινδυνεύουν να νοσήσουν από μια ποικιλία λοιμωδών παραγόντων. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η ενεργητική ανοσοποίηση τους. Τα παιδιά και οι ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο πρέπει να εμβολιάζονται με όλα τα προβλεπόμενα εμβόλια που εμπεριέχονται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών¹ (που για το έτος 2008 φαίνεται στον πίνακα 1), ενώ πρέπει απαραίτητως να εμβολιάζονται έναντι των παρακάτω μικροοργανισμών²:

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.

Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο δεν έχουν ειδική αντένδειξη για κανέναν τύπο εμβολίου. Σε ασθενείς, όμως, που λαμβάνουν υδροξυουρία πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς (πχ MMR, OPV, BCG, έναντι Rotavirus, έναντι yellow fever virus) για λόγους ασφαλείας για όσο διάστημα λαμβάνουν το φάρμακο και για 6 μήνες μετά τη διακοπή του. Επιπλέον, για λόγους πιθανής μειωμένης αντισωματικής απόκρισης, πρέπει να αποφεύγεται στο ίδιο διάστημα η χορήγηση κάθε εμβολίου, εκτός εάν ο θεράπων κρίνει αντίθετα.

Εμβολιασμός έναντι του *Streptococcus pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος)

Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου αποτελεί πάγια τακτική σε παιδιά και ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο εδώ και πολλά έτη³. Υπάρχουν δύο διαθέσιμοι τύποι εμβολίων έναντι του πνευμονιοκόκκου.

I. 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 νόσο, καθώς και άλλα χρόνια νοσήματα (καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, σακχαρώδης διαβήτη, χρόνια ηπατοπάθεια, αλκοολισμός, 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: Υπερευαισθησία 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 νόσο και ιδιαίτερα τα παιδιά, κάθε 3-5 έτη (ή κάθε 5-7 έτη στους ενήλικες πάσχοντες)⁷.

II. 7-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (PCV7 - Prevenar®): Είναι νεώτερο από το προηγούμενο⁸ και συμπεριλαμβάνεται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Πρόκειται για στείρο διάλυμα πολυσακχαριδικών 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.

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 και σε 3 δόσεις.

Αποτελεσματικότητα: Το εμβόλιο παρέχει σημαντική προστασία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου¹⁰, φαίνεται δε πως είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε παιδιά <2 ετών παρά σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα^{2,11}. Τα αποτελέσματα του εμβολίου στη μη διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο δεν είναι τόσο καλά. 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} (πίνακας 2). Το εμβόλιο δεν υποκαθιστά το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο σε παιδιά ≥ 24 μηνών με δρεπανοκυτταρική νόσο, αν και πρόσφατες μελέτες σε παιδιά ως 10 ετών έχουν δείξει σημαντική (67% μετά από μία δόση και 84% μετά από δύο δόσεις) αποτελεσματικότητα¹⁵.

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 κεκαθαρμένου πολυσακχαρίτη συζευγμένου με 24 µg αδρανοποιημένου τοξοειδούς τετάνου. Το εμβόλιο διατίθεται και σε συνδυασμό με το DTaP, με παρόμοιες ενδείξεις και αποτελεσματικότητα¹⁶.

Ενδείξεις: ενεργητική ανοσοποίηση βρεφών και παιδών 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^{17,18,19}. 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.

I. Πολυσακχαριδικό αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο έναντι των ομάδων A, C, Y και 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 κλινικά²⁰. 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 τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία σε κάποιο από τα συστατικά του εμβολίου και οξεία εμπύρετη 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.

II. Συζευγμένο εμβόλιο έναντι της οροομάδας C (Meningitec, Neisvac C) και τετραδύναμο συζευγμένο αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο (Menactra):

Το πρώτο κυκλοφορεί από το 1999, ενώ το δεύτερο κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ το 2005 και αναμένεται στην Ελλάδα εντός της περιόδου 2008-9. Περιέχουν ολιγοσακχαριδικά αντιγόνα του ελύτρου της *N. meningitidis* της ορομάδας C και των ορομάδων A, C, Y και W-135 αντίστοιχα, συζευγμένα με τοξοειδές της διφθερίτιδας, χωρίς ενισχυτικά ή συντηρητικά^{2,21}.

Αποτελεσματικότητα: Η χρήση του εμβολίου έναντι της ορομάδας 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 πολυσακχαρδικό 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 νόσου²².

Αντενδείξεις: Γνωστή υπερευαισθησία στα συστατικά τους, γνωστό ιστορικό συνδρόμου Guillain Barré (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 Barré και εγκάρσιας μυελίτιδας²³, σε ποσοστά που δεν είναι εύκολα προσδιορίσιμα.

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

Εμβολιασμός έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β (Engerix, Hbvax-Pro)

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 4^{ης} δόσης ενδείκνυται μόνο σε αιμοκαθαιρόμενους, σε βρέφη κατά τον 12^ο μήνα και σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο επί αποτυχίας ορομετατροπής²⁴.

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, αθραλγίες, 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).

Εμβόλιασμός έναντι του ιού της γρίππης.

Υπάρχουν 2 τύποι εμβολίου.

I. Τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο (TIV) έναντι του ιού της γρίππης τύπου A και B (Agrrippul, Fluarix, Influvac, Vaxigrip): 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 2008-9 τα στελέχη αυτά είναι²⁵:

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus
- B/Florida/4/2006-like virus

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 γρίππη. 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 νόσο αποκρίνονται το ίδιο καλά με τα υγιή τόσο κατά τη σχολική όσο και κατά την προσχολική ηλικία αν και υπάρχουν μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα²⁶. Οι συστάσεις για επανεμβολιασμό είναι ίδιες όπως και στις υπόλοιπες ομάδες του πληθυσμού στις οποίες συνιστάται η χορήγηση του εμβολίου²⁷.

Β) Εμβόλιο έναντι του ιού 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 αποτελεσματικότητα 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 γρίππη, 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. <http://www.mohaw.gr/gr/thefuture/anakoinoseis> Πίνακας
χρονοδιαγράμματος Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών 2008,
accessed on 25/10/08.
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, Lottenberg 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. Adamkiewicz TV, Silk BJ, Howgate J, Baughman W, Strayhorn G, Sullivan K, Farley MM Effectiveness of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children With Sickle Cell Disease in the First Decade of Life. *Pediatrics* 2008, 121:562-569.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. FDA and CDC Issue Alert on Menactra Meningococcal Vaccine and Guillain Barre Syndrome. *FDA NEWS*, 2005 Sep.
24. 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.

25. World Health Organization (WHO): Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008-2009 northern hemisphere influenza season

http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2008_9north/en/index.html

26. 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.

27. Glezen WP, Glezen LS, Alcorn R: Trivalent, inactivated influenza virus vaccine in children with sickle cell disease J Pediatr. 1978, 92:823-5.

Πίνακας 1. Νέο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών 2008													
Ηλικία Γέννηση	έννησι	1 μηνός	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	18 μηνών	24 μηνών	4-6 ετών	11-12 ετών	13-18 ετών	
Ηπατίτιδα Β	Hep B	Hep B (1-2 δόσεις)			Hep B								
		Hep E			Hep E	Hep B			Hep B (όλες οι δόσεις)				
Διφθερίδας, τετάνου, κοκκύτη (DTaP)		DTaP			DTaP	DTaP				DTaP	TdαP		
Πολυομυελίτιδας (IPV)			IPV	IPV	IPV					IPV			
Αιμοφίλου τύπου Β			Hib	Hib	Hib	Hib							
Μηνιγγιδοκόκκου C			MCC	MCC	MCC								
Πνευμονιοκόκκου PCV			PCV	PCV	PCV	PCV			PCV (PPV)				
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)						MMR				MMR			
Ανεμευλογιάς						Var				Var			
Ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)													HPV (3 δόσεις)
Ηπατίτιδας Α		Hep A (δόσεις)											
Φυματίωσης (BCG)						Mantou				Mantou BCG	Mantou		
Γρίπης (INFL)						IFNL (ετησίως)							
Υπόμνημα: νόσος)	Εμβόλια με τα οποία εμβολιάζονται ειδικές ομάδες πληθυσμού (π.χ. δρεπανοκυτταρική												

Πίνακας 2. Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου σε άτομα με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία			
Ηλικία		Προηγούμενες δόσεις	Συνιστώμενες δόσεις
<24 μηνών	<6 μηνών	Καμία	PCV7: 3 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδων και 4 ^η σε ηλικία 12-15 μηνών
	7-11 μηνών		PCV7: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδων και 3 ^η δόση σε ηλικία 12-15 μηνών
	12-24 μηνών		PCV7: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδων
2-5 ετών		4 δόσεις PCV7	23PS: 1 ^η δόση 24 μηνών, 2 ^η δόση 3-5 έτη μετά την πρώτη
		1-3 δόσεις PCV7	PCV7: 1 δόση και μετά από 6-8 εβδομάδες, 23PS: 1 ^η δόση 24 μηνών, 2 ^η δόση 3-5 έτη μετά την πρώτη
		1 δόση 23PS	23PS: 1 δόση 3-5 έτη μετά την ήδη χορηγηθείσα PCV7: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδων
		Καμία	23PS: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 3-5 ετών PCV7: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδων
Παιδιά >5 ετών και ενήλικες		-	23PS: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 3-5 ετών

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ελένη Χασαπτοπούλου

Αιματολόγος

Μονάδα Μεσογειακής αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής νόσου Παν. Γεν.

Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Ο πόνος -οξύς ή χρόνιος- είναι από τα πιο βασανιστικά βιώματα ενός ανθρώπου- και ανεξάρτητα από την αιτία του, πρέπει να αντιμετωπίζεται από τις Υπηρεσίες Υγείας με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Ο πόνος είναι το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της δρεπανοκυτταρικής νόσου και -εκεί που δεν υπάρχει προγαμιαίος έλεγχος των γονέων, ούτε υποχρεωτικός έλεγχος κλασμάτων αιμοσφαιρίνης στα νεογνά- η συνηθέστερη αιτία διάγνωσης της νόσου σε οποιαδήποτε ηλικία.

Η αιτία του πόνου είναι ισχαιμία και/ή φλεγμονή. Οι “επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις” που οφείλονται σε αγγειακή απόφραξη με συνέπεια έμφρακτα στον μυελό των οστών, είναι άλλοτε άλλης εντόπισης, έντασης, διάρκειας, βαρύτητας. Η αιτία τους άλλοτε είναι αντιληπτή και αποτρέψιμη και άλλοτε όχι. Πόνο όμως προκαλούν και διάφορες ειδικές επιπλοκές της νόσου, αλλά και άσχετες με τη νόσο καταστάσεις.

Πολλές φορές το ιστορικό, η κλινική εξέταση, ο χαρακτήρας του πόνου, συνοδά συμπτώματα, προσανατολίζουν στην αιτία του πόνου εξ αρχής, ενώ άλλοτε μετά πάροδο κάποιου χρόνου.

Η διαχείριση του πόνου είναι δύσκολη και απαιτεί προσέγγιση του κάθε ασθενούς με σεβασμό και προσοχή, αυστηρή τήρηση γενικών κανόνων, αλλά και εξατομίκευση της ακολουθούμενης τακτικής, εγρήγορση και καλή συνεργασία όλων των μελών της θεραπευτικής ομάδας.

Είναι αναγκαία:

- Η παρακολούθηση και εισαγωγή **στο ίδιο Εξωτερικό Ιατρείο και στην ίδια Κλινική ημερήσιας νοσηλείας**, με ευαισθητοποιημένο και έμπειρο προσωπικό
- Η ύπαρξη ηλεκτρονικού φακέλλου και ηλεκτρονικής κάρτας με τις σημαντικότερες πληροφορίες για τη “σταθερά κατάσταση” του

ασθενούς και τον τρόπο που χρειάστηκε να αντιμετωπιστεί σε προηγούμενες νοσηλείες

- η πολύ καλή γνώση των ιδιοτήτων των χορηγουμένων φαρμάκων
- η πειθαρχία νοσηλευτών και νοσηλευομένων
- η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών
- η συχνή κλινική εκτίμηση και η φυσική εξέταση
- η δυνατότητα εργαστηριακού ελέγχου όσο συχνά χρειαστεί

Θα αναφερθούμε με συντομία στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου, του χρονίου πόνου, του "ψυχικού πόνου". Εννοείται ότι σε αρκετές περιστάσεις σε πολλούς ασθενείς υπάρχει "μεικτός πόνος".

A. Οξύς πόνος

Οξύς οστικός πόνος από αγγειοαπόφραξη και έμφρακτα στον μυελό των οστών, μπορεί να αρχίσει σε ένα μέλος ή ταυτόχρονα σε πολλές περιοχές του σώματος και να φθάσει ταχύτατα (ή μετά από μία πρόδρομη φάση με αιμωδίες σε μερικούς ασθενείς) σε μεγάλη έως ανυπόφορη ένταση.

Στη νηπιακή ηλικία η δακτυλίτις (hand-foot syndrome) μπορεί να αποτελέσει την πρωιμότερη επώδυνη εκδήλωση. Στους γονείς πρέπει να δίδεται η διαβεβαίωση ότι στα περισσότερα επεισόδια πόνου δεν ταυτοποιείται το αίτιο, για να μη φορτώνονται με ενοχές ούτε να κατηγορούν το παιδί τους. Επίσης πρέπει να τους παρέχονται οι απαραίτητες γνώσεις για να μπορούν οι περισσότερες κρίσεις να αντιμετωπίζονται στο σπίτι.

Η συχνότητα των επώδυνων κρίσεων συνήθως αυξάνεται στην αρχή της ενήλικης ζωής. Σε μερικές γυναίκες ιδιαίτερη σχέση έχουν τα επεισόδια πόνου με την έμμηνο ρύση και είναι συχνότερα κατά την εμμηνόπαυση.

Οι γονείς και κάθε ενήλικας ασθενής, όχι μόνο στο σπίτι, αλλά και "επάνω" του, πρέπει να έχει πάντοτε **εφεδρεία ενός είδους αντιφλεγμονώδους, ενός παυσίπονου και ενός αντιβιοτικού**. Χρειάζεται να ξέρει, τότε μπορεί να δοκιμάσει να αντιμετωπίσει μόνος του τον πόνο και τότε να καταφεύγει σε Νοσοκομείο. Χωρίς να περιμένει να κορυφωθεί ο πόνος πρέπει να χρησιμοποιήσει (από την αρχή της επώδυνης κρίσης) **ένα αντιφλεγμονώδες και ένα παυσίπονο, ταυτόχρονα με την γρήγορη λήψη υγρών για**

ενυδάτωση. Ως αντιφλεγμονώδες, η δικλοφαινάκη (Voltaren) είναι προτιμότερη από Mesulid, Ponstan, ή νεότερους αναστολείς κυκλοοξυγενάσης. Ως αναλγητικό, **στο σπίτι πρέπει να χρησιμοποιείται απλή παρακεταμόλη και όχι σύνθετα σκευάσματα παρακεταμόλης με ναρκωτικά αναλγητικά.**

Σε ενήλικες ασθενείς χωρίς ηπατική επιβάρυνση, επιτρέπεται η εφ' άπαξ αρχική δόση 1000 mg παρακεταμόλης και εν συνεχεία λήψη 500 mg ανά 4-6 ώρες, ενώ για το Voltaren των 50 mg, επιβάλλεται μεσοδιάστημα 12 ωρών πριν από κάθε νέα δόση.

Εάν η κρίση κορυφωθεί και γίνει πολυεστιακή, δηλαδή ο πόνος εντοπίζεται σε πολλές αρθρώσεις ή οστά, και κυρίως αν συνυπάρχει υψηλός πυρετός ή ρίγος (αληθινό ρίγος σημαίνει όχι απλά ότι ο ασθενής κρυώνει αλλά ότι τρέμει σε τέτοιο βαθμό που "χτυπούν τα δόντια του") ή εάν υπάρχει θωρακικός πόνος και κυρίως δύσπνοια, ο ασθενής πρέπει **αμέσως να μεταβεί στο Νοσοκομείο. Εκεί χρειάζεται να διακινηθεί με τρόπο όσο το δυνατόν ασφαλή –χωρίς μακρά αναμονή στα Εξωτερικά Ιατρεία,** χωρίς έκθεση σε απότομες αλλαγές θερμοκρασίας, χωρίς άσκοπη καθυστέρηση για εξετάσεις που μπορεί να αναβληθούν για αργότερα- (μεταξύ αυτών ακτινογραφία θώρακος...)-.

Στα Εξωτερικά Ιατρεία, αφού εξεταστεί και δώσει ο ασθενής σαφείς πληροφορίες για το είδος των φαρμάκων και την ώρα που τα πήρε, πρέπει να αποφασιστεί ταχύτατα εάν θα του χορηγηθεί ναρκωτικό αναλγητικό. Εάν κριθεί ότι χρειάζεται,

φάρμακο 1^{ης} επιλογής είναι η μορφίνη με δόση εφόδου 0.1-0.15 mg/kg κατά προτίμηση υποδορίως και όχι ενδοφλεβίως. Ακολουθεί τακτική παρακολούθηση με σκοπό την τιτλοποίηση της δόσης η οποία μπορεί να επαναληφθεί στο ¼ έως 1/2 της αρχικής. Το πρώτο εικοσιτετράωρο είναι προτιμότερη η χορήγηση αναλγητικού σε τακτά χρονικά διαστήματα παρά χορήγηση «επί πόνου».

Χρήση επισκληρίδιας αναλγησίας μπορεί να γίνει σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή με Sintrom ή Salospir ή άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, σε πολύ σοβαρές κρίσεις και εφόσον αποκλειστεί ανατομικό πρόβλημα στην οσφύν καθώς και μικροβιαμία-σηψαιμία. Επιτυγχάνεται πολύ μακράς διάρκειας ύφεση του πόνου με πολύ μικρή ποσότητα διαλύματος

χλωριούχου μορφίνης και συντομεύει κατά πολύ η συνολική διάρκεια της κρίσης.

Το σύστημα **PCA (patient controlled analgesia)** δηλαδή η ενδοφλέβια έγχυση προκαθορισμένης δόσης ναρκωτικού αναλγητικού με το πάτημα του κουμπιού μίας αντλίας από τον ασθενή, μόλις ο ίδιος το κρίνει απαραίτητο, έχει εφαρμοστεί με επιτυχία από διάφορα Κέντρα θεραπείας ασθενών. Προσωπικά πιστεύω, ότι αυτός ο τρόπος δεν υπερτερεί από την υποδόρια χορήγηση της κατάλληλης δόσης μορφίνης, και ότι καλό είναι να εφαρμόζεται μόνο μετεγχειρητικά.

Οποιο κι αν είναι το πρωτόκολλο αναλγησίας που αρχικά επιλέγεται σε συγκεκριμένο ασθενή, για συγκεκριμένη κρίση, **οι οδηγίες χρειάζεται να αναπροσαρμόζονται ακόμη και πολλές φορές την ίδια ημέρα**, ανάλογα με την αρχική αποτελεσματικότητα, τη γενική κατάσταση του ασθενούς και τυχόν επιπλοκές. Ο ίδιος ο ασθενής παίζει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της αγωγής, αφού η τιτλοποίηση της δόσης των ναρκωτικών αναλγητικών και η συχνότητα των δόσεων παρακεταμόλης γίνεται με βάση τη δική του αξιολόγηση του πόνου. **Ο ασθενής δηλαδή καλείται να βαθμολογήσει τον πόνο του** είτε με μία νοητή κλίμακα είτε με ένα οπτικό ανάλογο κλίμακας, όπου ο μεγαλύτερος πόνος της συγκεκριμένης κρίσης (η μεγαλύτερη ένταση του πόνου που ένοιωσε) βαθμολογείται με "10" και σε σύγκριση με εκείνον τον πόνο αναφέρει "πόσο πονάει" κάθε φορά που ερωτάται. Καλό είναι να χορηγείται νέα δόση αναλγητικού πριν κορυφωθεί και πάλι ο πόνος (όταν η ένταση είναι "8").

Για αξιολόγηση και μέτρηση του πόνου μπορεί να χρησιμοποιείται όχι μόνο κλίμακα αριθμών: 0 (καθόλου πόνος) έως 10 (χειρότερος πόνος), αλλά και άλλοι τρόποι:

- κλίμακα λέξεων: μέτριος έως αβάσταχτος
- πίνακας με σχήματα προσώπου: χαμόγελο έως κλάμα
- ερωτηματολόγιο MPQ: έντυπο ερωτηματολόγιο περιγραφής πόνου
- ημερολόγιο πόνου
- πολυφασική περιγραφή προσωπικότητας: ψυχική, κοινωνική, οικονομική υπόσταση

- εκτίμηση μεγέθους πόνου με ακουστικά προκλητά δυναμικά και σωματοαισθητικά πονόμετρα πίεσης

Λεκτική κλίμακα που βαθμολογεί την “ανακούφιση από τον πόνο” που επιτυγχάνεται με τη θεραπευτική αγωγή, αντί για τον ίδιο τον πόνο, μπορεί να φανεί πιο εύχρηστη στον ασθενή.

Σωστή **ενυδάτωση** (τρία ή τέσσερα λίτρα ορών ενδοφλεβίως σε ενήλικα ασθενή χωρίς καρδιακή κάμψη, ανάλογα με το σωματικό του βάρος και την δυνατότητα παράλληλης λήψης υγρών από το στόμα) είναι επιβεβλημένη σε κάθε επώδυνη κρίση. Δεν παραλείπεται η σωστή **αναπλήρωση ηλεκτρολυτών K, Na, Ca**.

Η χορήγηση **διπτανθρακικών** (σόδας) παλαιότερα εθεωρείτο απαραίτητο κομμάτι της θεραπευτικής αγωγής, αλλά τώρα θεωρούμε ότι δεν έχει ένδειξη παρά μόνο επί αυξημένων απωλειών και επί υπερουριχαιμίας για αλκαλοποίηση των ούρων.

Ηρεμιστικά (πχ Atarax) και μυοχαλαρωτικά συνιστώνται σε όλη τη διάρκεια της κρίσης.

Βελτιωτικά της ροής του αίματος και αντιπηκτικά προσφέρουν αιτιολογική θεραπεία του πόνου και δεν πρέπει να παραλείπονται.

Η **υδροξουρία** δεν πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που ήδη την έπαιρναν, αντίθετα θα μπορούσε να γίνει έναρξή της κατά τη διάρκεια κρίσης.. Επειδή σε πολλές επώδυνες κρίσεις το αίτιο είναι λοίμωξη, έστω και αν δεν υπάρχει εμφανής εστία, επιβάλλεται προσεκτική αναζήτηση στοιχείων, και εξ αρχής **αντιβιοτική αγωγή** σε ασθενείς με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία, ενώ στους υπόλοιπους, επί ενδείξεων.

Κατ'επιπαγήν σπιρομετρία (incentive spirometry) χρειάζεται σε κάθε επώδυνη κρίση, αφού αποδεδειγμένως μειώνει κατά 50% τουλάχιστον τον κίνδυνο οξέος θωρακικού συνδρόμου. Επομένως, εξηγούμε στον ασθενή, ότι όσο και αν πονάει, πρέπει να προσπαθεί να παίρνει βαθιά αναπνοή (όσο το δυνατόν βαθύτερη εισπνοή), δέκα φορές στη σειρά, τουλάχιστον κάθε δύο ώρες ή καλύτερα κάθε μισή ώρα, με εξαίρεση την ώρα του ύπνου, είτε αναπνέοντας ατμοσφαιρικό αέρα είτε οξυγόνο, χρησιμοποιώντας ή όχι σπιρόμετρο.

Το Zideron καλό είναι να αποφεύγεται. Πρέπει επίσης **να αποφεύγονται όλες οι ενδομυϊκές ενέσεις**, αφού η πλειονότητα των ασθενών ήδη παίρνει ή θα τεθεί σε αντιπηκτική αγωγή.

Κορτιζόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, αφού έχει αποδειχθεί ότι συχνά σχετίζεται με υποτροπή του πόνου μετά την αρχική ανακούφιση και υποχώρηση της κρίσης, και επειδή η αύξηση λευκών αιμοσφαιρίων στους πνεύμονες μπορεί να οδηγήσει σε κακή ροή, υποξυγοναιμία και οξύ θωρακικό σύνδρομο, αλλά και ενοχοποιείται για άσηπτη νέκρωση κεφαλής οστών.

Χορήγηση οξυγόνου δεν χρειάζεται συστηματικά. Χορηγείται σε ασθενείς που αναπνέουν ρηχά λόγω πόνου και σε ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία, οξύ θωρακικό σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια ή νυκτερινή υποξυγοναιμία.

Μετάγγιση αίματος με μόνο σκεπτικό να παύσει ο πόνος, δεν επιτρέπεται, παρά μόνο εάν αιτία της κρίσης είναι πολύ χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης για οποιονδήποτε λόγο.

Αφαιμαξομετάγγιση ή πλασμαφαίρεση χρειάζεται επί ενδείξεων συστηματικής λιπώδους εμβολής (πόνος στη ράχη, το θώρακα, δύσπνοια, υποξυγοναιμία, πιθανή προσβολή ΚΝΣ, νεφρών, προοδευτική αναιμία, θρομβοπενία και πιθανή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη) ή ηπατικής κρίσης ή σηψαιμίας.

Παραμονή ήπιων και αβληχρών επώδυνων ενοχλημάτων, μετά την υποχώρηση του έντονου πόνου, όπως και επανεμφάνιση πόνου σε οποιοδήποτε σημείο, μετά από ύφεση κρίσης σε νοσηλευόμενο ασθενή, πρέπει να μας εμβάλλει σε σκέψεις ως προς την αιτία, όσο μικρή και αν είναι η έντασή του άλγους. **Δεν πρέπει να ξεχνάμε επιπλοκές όπως η οστεομυελίτις, η θρόμβωση, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, ο σπληνικός εγκλωβισμός, η οξεία χολοκυστίτις, η άσηπτη νέκρωση κεφαλής μακρών οστών** κλπ, που εκδηλώνονται με πόνο πολύ μικρότερης έντασης από ό,τι η οστική αγγειοαποφρακτική κρίση, αλλά η βαρύτητά τους είναι μεγάλη. Συχνά διαλανθάνουν της προσοχής στα αρχικά στάδια, διότι ο ασθενής έχει μάθει να δίνει σημασία μόνο σε πολύ ισχυρούς οστικούς πόνους και ό,τι ενόχλημα είναι μικρότερης έντασης συνήθως δεν το αναφέρει έγκαιρα. **Διδάσκομε λοιπόν τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως, είτε νοσηλεύονται είτε όχι, κάθε**

πόνο σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, όσο μικρή κι' αν είναι η έντασή του.

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο μπορεί να αποτελέσει σε ποσοστό 20% επιπλοκή κατά τη διάρκεια νοσηλείας του δρεπανοκυτταρικού ασθενούς για σοβαρή επώδυνη κρίση. Είναι αναγκαία η συχνή ακρόαση, παρακολούθηση αριθμού αναπνοών ανά λεπτό, μέτρηση κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, μέτρηση LDH και d-dimers.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται επί κοιλιακού άλγους να αξιολογηθούν η εντόπιση και όλα τα συνοδά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα για να διαφοροδιαγνωστεί ηπατική κρίση, χολοκυστίτις, χολαγγειίτις, σπληνικός εγκλωβισμός, θρόμβωση σπληνικής ή μεσεντερίου, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, ειλεός, σκωληκοειδίτις, περιτονίτις, μικροβιακή γαστρεντερίτις κλπ και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Χρόνιος πόνος

Πρόκειται για πόνο που διαρκεί 3-6 μήνες ή περισσότερο.

Αρκετοί ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, ενώ δεν εμφανίζουν κρίσεις με τόσο ισχυρό πόνο που να τους αναγκάσει να νοσηλευθούν ή να πάρουν ισχυρά παυσίπονα, **εμφανίζουν "μόνιμα" πόνους** "με τους οποίους έχουν μάθει να ζουν", όπως λένε...Μερικοί από αυτούς, κυρίως ηλικιωμένοι, με S/β+thal, δεν περιγράφουν καν σαν "πόνο" τα ενοχλήματά τους, αλλά χρησιμοποιούν δικούς τους όρους όπως "πιασίματα", "κούραση στο στήθος ή στα πόδια" κλπ. Πιστεύουμε ότι αυτοί οι ασθενείς **δικαιούνται να παίρνουν αγωγή με υδροξυουρία. Δόση 10-15 mg/kg βάρους σώματος κάθε ημέρα**, είναι αρκετή για να τους απαλλάξει από αυτά τα ενοχλήματα που εκ των υστέρων αναγνωρίζουν σαν "πόνους σε όλο το σώμα" και είναι ευτυχείς που απαλλάσσονται από αυτούς, ενώ δεν τους εκθέτει σε κίνδυνο απλασίας του μυελού των οστών και κυτταροπενία.

Ο πόνος λόγω άσηπτης νέκρωσης κεφαλής μακρών οστών (ισχίων, βραχιονίων, κνημών, μεταταρσίων) είναι καλό να γίνεται αντιληπτός προτού εγκατασταθούν οι βλάβες. **Αποφόρτιση της άρθρωσης, αντιφλεγμονώδη, και βελτιωτικά της κυκλοφορίας χρειάζονται εξ αρχής, καθώς και έλεγχος για τυχόν θρομβοφιλία**, ώστε εάν διαπιστωθεί, να προστεθεί συνεχής αντιπηκτική αγωγή. Απλοί θεραπευτικοί χειρισμοί όπως

τρυπανισμοί, σε αρχόμενο στάδιο, μπορούν να αποβούν σωτήριοι για το οστόν, ενώ σε προχωρημένα στάδια, χρειάζεται **ολική αρθροπλαστική**. Αρθροπλαστική της κατ' ισχίον με αγγειούμενο μόσχευμα περόνης από τον ίδιο ασθενή δεν φαίνεται να έχει δικαιώσει στην περίπτωση δρεπανοκυτταρικών ασθενών τις αρχικές ελπίδες που είχε δώσει η μέθοδος.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι **συνύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή άλλης άτυπης ρευματοπάθειας** και δρεπανοκυτταρικής νόσου όχι μόνο δεν αποκλείεται, αλλά και απαντάται σε υψηλή συχνότητα, ώστε να μη αποδίδονται εκ λάθους στη δρεπανοκυτταρική νόσο όλα τα χρόνια άλγη των ασθενών μας. Μετά τη διάγνωση, αγωγή με Plaquenil, ή methotrexate τους απαλλάσσει γρήγορα από τα συμπτώματά τους.

Τέλος, ας μη ξεχνάμε ότι κυρίως μετά την ηλικία των 40 ετών, **ουρική αρθρίτις ή εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια**, μπορεί να ευθύνεται για χρόνιο άλγος όπως και η **οστεοπόρωση** ακόμη και σε νεαρότερες ηλικίες. Ο έλεγχος οστικής πυκνότητας με DEXA μπορεί να δώσει ψευδώς καθυστερημένα αποτελέσματα λόγω περιοχών οστεοσκλήρυνσης επί παλαιών εμφράκτων.

Άλγος σε περιοχή δερματικού έλκους, δεν πρέπει να θεωρείται κάτι φυσικό και αναμενόμενο, αλλά να μας κινητοποιεί να προβαίνουμε σε λήψη υλικού για καλλιέργεια, διότι συνήθως σχετίζεται με επιμόλυνση και ανάπτυξη μικροβίων και χρειάζεται την **κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή**.

Στον χρόνιο πόνο, επιπλέον της αιτιολογικής αντιμετώπισης, πρέπει να διδαχθεί ο ασθενής **μη φαρμακολογικές** μεθόδους ανακούφισης και διατήρησης της μέγιστης δυνατής εργασιακής και κοινωνικής λειτουργικότητας, καθώς και **τρόπους σωστής διατροφής** για να έχει ιδανικό σωματικό βάρος.

Ψυχικό άλγος

Θέλησα να χρησιμοποιήσω αυτόν τον άτυπο όρο για να περιγράψω τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, τόσο το οξύ άλγος των επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων όσο και χρόνιο

άλγος από επιπλοκές της νόσου αλλά και η αποχή από διάφορες δραστηριότητες προκειμένου να αποτραπεί "κρίση". Οι ασθενείς με συχνές και ισχυρές κρίσεις μπορεί χωρίς την κατάλληλη αντιμετώπιση και ψυχολογική υποστήριξη, να βιώνουν τόσο αρνητικά τον σωματικό πόνο, να έχουν τόσο φόβο ότι δεν θα βρουν ακόμη και εντός του Νοσοκομείου και στα χέρια ειδικών άμεση ανακούφιση, να στενοχωρούνται τόσο πολύ που ανατρέπεται με κάθε κρίση όποια σημαντική γι' αυτούς δραστηριότητα είχαν προγραμματίσει, ώστε να διαμορφώνουν με τον καιρό φοβίες και μερικές φορές να έχουν εκδηλώσεις πανικού ή κατάθλιψης. **Ο ψυχικός πόνος της έκδηλης ή υποβόσκουσας κατάθλιψης πρέπει να απασχολεί τη θεραπευτική ομάδα εξίσου αν όχι περισσότερο από ό,τι ο σωματικός πόνος.** Ενθάρρυνση, υποστήριξη και καθοδήγηση χρειάζονται και άνθρωποι από το στενό περιβάλλον του ασθενούς από την πρώτη στιγμή της διάγνωσης και δια βίου (49% των γονέων στην μελέτη Kramer K και Nash K. εμφάνιζαν κατάθλιψη σύμφωνα με την κλίμακα CES-D).

Αν σκεφθούμε ότι το ψυχικό stress είναι απολύτως παραδεκτό ως μία από τις κύριες αιτίες σωματικού άλγους στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, καταλαβαίνουμε πόσο εύκολα μπορεί να δημιουργούνται φαύλοι κύκλοι και σε μερικούς ασθενείς να μην είναι εύκολη η διάκριση του τι προηγείται και τι ακολουθεί. Γι' αυτό οι ασθενείς πρέπει να διδάσκονται από τη μικρή ηλικία πώς να αντιμετωπίζουν τον πόνο και οι επιδεξιότητες που αποκτούν στην αντιμετώπισή του, να ενδυναμώνονται με νέες συχνές παρεμβάσεις της θεραπευτικής ομάδας (Gallager RM 1999, Benjamin LJ et al 1999)

Η **δημιουργία κοινωνικών ομάδων υποστήριξης** (Campbell MK et al 2000) μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο.

Η **γνωριμία παιδιών και εφήβων με επιτυχημένους ενήλικες** που έχουν οι ίδιοι δρεπανοκυτταρική νόσο, μπορεί να έχει πολύ θετικό αντίκτυπο.

Η **συνεργασία της θεραπευτικής ομάδας με εκπαιδευτικούς** για δική τους επιμόρφωση αλλά και για την έγκαιρη αναγνώριση ειδικών προβλημάτων και μαθησιακών δυσκολιών των ασθενών είναι απαραίτητη. Εγκεφαλικές βλάβες ευθύνονται πολύ λιγότερο συχνά για σχολική αποτυχία απ'ό,τι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, γι' αυτό και με την κατάλληλη προσέγγιση βλέπουμε συχνά σημαντική βελτίωση.

Η συμμετοχή σε **θερινή κατασκήνωση** (summer school, summer camp) είτε συνήθους τύπου είτε μόνο για παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο, μπορεί να διδάξει πολλά σε ένα παιδί μέσα από το παιχνίδι και τη διασκέδαση.

Ιδιαίτερα δύσκολη είναι η μεταβατική περίοδος που επειδή το παιδί μεγάλωσε, καλείται να παύσει να πηγαίνει στο οικείο παιδιατρικό Κέντρο και να αρχίσει να παρακολουθείται σε Κέντρο Ενηλίκων. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει αφόρητο ψυχικό πόνο, πανικό, άρνηση τακτικού ελέγχου ή και επίσκεψης του Νοσοκομείου για σοβαρές καταστάσεις. Χρειάζεται προεργασία επί ένα τουλάχιστον χρόνο προτού πραγματοποιηθεί η αλλαγή και το κριτήριο δεν είναι η χρονολογική ηλικία αλλά η αναπτυξιακή ηλικία του κάθε ασθενούς. Άλλος κρίνεται αρκετά ώριμος για την αλλαγή σε ηλικία 18 ετών, ενώ άλλος σε ηλικία 20-21 ετών. Εδώ ο ρόλος κοινωνικού λειτουργού είναι σημαντικός όπως και το να γνωρίσει το νεαρό άτομο άλλα άτομα που πέρασαν από την ίδια διαδικασία και είναι ευχαριστημένοι στο Νέο τους Κέντρο, αλλά και το να γίνει η αρχική γνωριμία με τους καινούργιους μελλοντικούς του θεράποντες στον γνώριμο χώρο της Παιδιατρικής Μονάδας και εκεί να κλειστεί το πρώτο ραντεβού για τη Μονάδα των ενηλίκων. Η αλλαγή επιτυγχάνεται ευκολότερα σε Κέντρα που οργανώνουν παράλληλες συναντήσεις με παιδιά/εφήβους/ενήλικες..

Κατά και μετά την εφηβική ηλικία ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην απόκτηση ανεξαρτησίας, τη μόρφωση και τη δημιουργία οικογένειας.

Ο ρόλος της κοινωνίας είναι σημαντικός στην εξασφάλιση σωστής κατοικίας, σωστά οργανωμένου κέντρου παρακολούθησης, ασφαλών και αξιόπιστων μέσων μετακίνησης, ειδικών εργασιακών προνομίων.

Εγκαιρη διαπίστωση και ανάλυση από τα μέλη της θεραπευτικής ομάδας των αιτίων μη συμμόρφωσης σε θεραπευτικές οδηγίες μπορεί να διορθώσει μετά από σωστή προσέγγιση επικίνδυνες συμπεριφορές γονέων και ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Paul G, Firth MB : "Sickle cell disease and anesthesia" Anesthesiology 2004 "The management of sickle cell disease" Ballas SK. Sickle cell pain, Progress in pain research and Management, volume 11, International Association for the study of pain, 1998.

2. Benjamin LJ, Berkowitz LR, Orringer E et al: A collaborative, double blind randomized study of cetiedil citrate in sickle cell crisis. *Blood* 67:1442, 1986.
3. Benjamin LJ, Dampier CD, Jacox AK, et al. Guideline for the Management of Acute and Chronic pain in Sickle-Cell Disease. APS Clinical Practice Guidelines Series, No1. Glenview, IL, 1999
4. BussingR,Aro H. Youth with chronic conditions, and their transition to adulthood. Findings from a Finnish cohort study.*Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:181-186
5. Campbell MK, Motsinger MB, Ingram A et al. The North Carolina Black Churches United for Better Health Project: Intervention and process evaluation. *Health Educ Behav* 2000; 27:241-53
6. Castro O, Poillon WN, Finke H, Massac: Improvement of sickle cell anemia by iron-limited erythropoiesis. *Am J Hematol* 47:74, 1994.
7. Charache S, Barton FB, Moore RD, et al: Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of myelosuppressive "switching" agent. Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell Anemia. *Medicine (Baltimore)* 75:300, 1996.
8. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al: The investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 332:1317, 1995.
9. Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease. *B J M* 327:1151, 2003.
10. Franklin I. Sickle cell disease: A guide for patients, caregivers and health workers..London: Faber &Faber 1990
11. Gallangher RM. Treatment planning in pain medicine. Integrating medical, physical, and behavioral therapies. *Med ClinNorth Am* 1999; 83:823-49, viii
12. Lottenberg R, Hassell KL "An evidence-based approach to the treatment of adults with SCD" *Hematology (Am.Soc.Heamatol. Educ.Program)* 2005; 58-65
13. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11-16.

14. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE et al: Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Hematol* 120:744, 2003.
15. Rombos Y, Tzanetea R, Kalotychou V: Amelioration of painful crises in sickle cell disease by venesections. *Blood Cell Mol Diseases* 28: 15, 2002.
16. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al: Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risk and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 289:1645, 2003.
17. Telfair J, Myers J, Drezner S. Transfer as a component of the transition of adolescents with sickle cell disease to adult care: adolescent, adult and parent perspectives. *J Adolesc Health* 1994;15:558-65
18. Vichinsky EP, Johnson R, Lubin BH. Multidisciplinary approach to pain management in sickle cell disease. *Am L Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4:328-33
19. Yaster M, Tobin JR, Billette C et al. Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 1994, 93:310-5
20. Alleyne J, Thomas VJ. The management of sickle cell crisis pain as experienced by patients and their carers. *J Adv Nurs* 1994; 19:725-732.
21. Murray N, May A. Painful crises in sickle cell disease: patients' perspectives. *BMJ* 1988;297:452-454.
22. Black J, Laws S. Living with sickle cell disease. London: Sickle Cell Societ; 1986.
23. Shapiro BS, Benjamin LJ, Payne R, Heidrich G. Sickle cell-related pain: perceptions of medical practitioners. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:168-174.
24. Waldrop RD, Mandry C. Health professional perceptions of opioid dependence among patients with pain. *Am J Emerg Med* 1995; 13:529-531.
25. Ballas SK. Sickle cell pain. Seattle: International Association for the Study of Pain; 1998.
26. Olujohungbe A, Cinkotai KI, Yardumian A. Hydroxyurea therapy for sickle cell disease in Britain. *BMJ* 1998;316:1689.

27. Donovan J. We don't buy sickness, it just comes: health, illness and health care in the lives of black people in London. Aldershot (England): Gower; 1986.
28. UK Department of Health. Report of a working party of the Standing Medical Advisory Committee on sickle cell, thalassaemia and other haemoglobinopathies. London: HMSO; 1993.
29. Gignac MAM, Cott CA. Conceptual model of independence and dependence for adults with chronic physical illness and disability. *Soc Sci Med* 1998;47:739-775.
30. Streeby A, Maxwell K, Mejia A. Sickle cell disorders in London: a needs assessment of screening and care services. (Fair Shares for London Report.) London: United Medical and Dental Schools, Dept of Public Health Medicine; 1997.
31. Atkin K, Ahmad W, Anionwu E. Service support to families caring for a child with a sickle cell disorder or thalassaemia: the experience of health professionals, service managers and health commissioners. *Health* 1998;2:305-327.
32. Lorig K. Chronic disease self-management: a model for tertiary prevention. *Am Behav Scientist* 1996;39:676-683.
33. Konotey-Ahulu FID. Opiates for sickle-cell crisis [Letter]? *Lancet* 1998;351:1438.
34. Layton DM, Mufti GJ, Bevan DH, Gloth FM. Opiates for sickle-cell crisis [Letter]? *Lancet* 1998;351:1964-1965.
35. O'Neill B, Fallon M. Principles of palliative care and pain control. *BMJ* 1997;315:801-804.
36. Layzell S, McCarthy M. Community-based health services for people with HIV/AIDS: a review from a health service perspective. *AIDS Care* 1992;4:203-215.
37. de Montalembert M. Management of sickle cell disease. *BMJ*. 2008 Sep 8;337:a1397. . Comment in: *BMJ*. 2008;337:a1874. *BMJ*. 2008;337:a1875. *BMJ*. 2008;337:a1876. *BMJ*. 2008;337:a1877.
38. Maxwell K, Streetly A, Bevan D. Experiences of hospital care and treatment-seeking behavior for pain from sickle cell disease: qualitative study. *West J Med*. 1999 Nov;171(5-6):306-313.

39. Barakat LP, Patterson CA, Daniel LC, Dampier C Quality of life among adolescents with sickle cell disease: mediation of pain by internalizing symptoms and parenting stress. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Aug 9;6:60
40. Koch J, Manworren R, Clark L, Quinn CT, Buchanan GR, Rogers ZR Pilot study of continuous co-infusion of morphine and naloxone in children with sickle cell pain crisis. *Am J Hematol*. 2008 Sep;83(9):728-31.
41. Barakat LP, Simon K, Schwartz LA, Radcliffe J. Correlates of pain-rating concordance for adolescents with sickle cell disease and their caregivers. *Clin J Pain*. 2008 Jun;24(5):438-46
42. Udezue E, Herrera E. Pain management in adult acute sickle cell pain crisis: a viewpoint. *West Afr J Med*. 2007 Jul-Sep;26(3):179-82.
43. Zempsky WT, Loiselle KA, McKay K, Blake GL, Hagstrom JN, Schechter NL, Kain ZN. Retrospective evaluation of pain assessment and treatment for acute vasoocclusive episodes in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):265-8.
44. Raphael JL, Kamdar A, Beavers MB, Mahoney DH, Mueller BU. Treatment of uncomplicated vaso-occlusive crises in children with sickle cell disease in a day hospital. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jul;51(1):82-5.
45. Raphael JL, Kamdar A, Wang T, Liu H, Mahoney DH, Mueller BU. Day hospital versus inpatient management of uncomplicated vaso-occlusive crises in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Sep;51(3):398-401. Comment in: *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Sep;51(3):317.
46. Jacob E, Mueller BU Pain experience of children with sickle cell disease who had prolonged hospitalizations for acute painful episodes. *Pain Med*. 2008 Jan-Feb;9(1):13-21.
47. Frei-Jones MJ, Baxter AL, Rogers ZR, Buchanan GR. Vaso-occlusive episodes in older children with sickle cell disease: emergency department management and pain assessment. *J Pediatr*. 2008 Feb;152(2):281-5. Epub 2007 Oct 24.
48. Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:97-105.

49. Ellison AM, Shaw K. Management of vasoocclusive pain events in sickle cell disease. *Pediatr Emerg Care*. 2007 Nov;23(11):832-8; quiz 838-41.
50. Qari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS, Fatani H, Alsayes FM, Zografos P, Alsaigh M, Alalfi A, Alamin M, Gadi A, Mousa SA. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost*. 2007 Aug;98(2):392-6.
51. van Beers EJ, van Tuijn CF, Nieuwkerk PT, Friederich PW, Vranken JH, Biemond BJ. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. *Am J Hematol*. 2007 Nov;82(11):955-60.
52. Givens M, Rutherford C, Joshi G, Delaney K. Impact of an emergency department pain management protocol on the pattern of visits by patients with sickle cell disease. *J Emerg Med*. 2007 Apr;32(3):239-43.
53. Tanabe P, Myers R, Zosel A, Brice J, Ansari AH, Evans J, Martinovich Z, Todd KH, Paice JA. Emergency department management of acute pain episodes in sickle cell disease. *Acad Emerg Med*. 2007 May;14(5):419-25. Epub 2007 Mar 26.
54. Yoon SL, Black S. Comprehensive, integrative management of pain for patients with sickle-cell disease. *J Altern Complement Med*. 2006 Dec;12(10):995-1001.
55. ΑΝΑΙΜΙΕΣ Διάγνωση και θεραπεία Ι.Β.Χριστάκης, Ε Χασαποπούλου «Δρεπανοκυτταρική Νόσος» σελ.154-184, 1999
56. Χασαποπούλου-Ματάμη Ε. «Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα-Διάγνωση και νέες θεραπευτικές προσπελάσεις» Αίμα (Ελλην.Αιμ.Εταιρεία, Εκπαιδ.Προγρ.)1998;28-36

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΔΝ

Καρακατσάνης ΝΑ,^{α,β} Καραπούλιος Ε,^{α,β} Παπαγεωργίου Χ.^{α,β}

^α Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ), Αθήνα

^β Α' Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Σκοπός

Η Δρεπανοκυτταρική Νόσος με όλο το φάσμα διαταραχών που περιλαμβάνει, χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων, από μεγάλη ετερογένεια συμπτωμάτων και συστηματικών εκδηλώσεων. Πυρηνικό χαρακτηριστικό των ανωτέρω, σε ολόκληρη την πορεία της χρονιότητας της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, είναι ο άλλοτε άλλου βαθμός έντασης, χροιάς, βαρύτητας και εντόπισης Πόνου.

Με δεδομένη- κατόπιν της προόδου της Ιατρικής- τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της ΔΝ ως «χρόνιας νόσου» και με αναμφισβήτητη την παρουσία ομοιοτήτων και αντιστοιχιών σε ότι αφορά: α) τη σταθερή ύπαρξη του Πόνου και β) της χρονιότητας μέσω υφέσεων και εξάρσεων της ΔΝ με άλλα «χρόνια νοσήματα», όπως νοσήματα του «συνδευτικού ιστού», καθίσταται σκόπιμη και απαραίτητη η ενδελεχής προσπάθεια ανάδειξης και στάθμισης ψυχολογικών παραμέτρων όσο και αντιμετώπισης ενδεχόμενων ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων κυρίως του καταθλιπτικού φάσματος.

Υλικό - Μέθοδος

Η παρούσα μελέτη στηρίζεται στην επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της σημαντικής βιβλιογραφίας στο medline με επικέντρωση στις ενότητες που στεγάζονται στις έννοιες 'Δρεπανοκυτταρική Νόσος', 'πόνος', 'κατάθλιψη' και ενδιαφέρουν τόσο τον Αιματολόγο όσο και τον Ψυχίατρο στην κλινική αντιπαράθεσή των με τον πάσχοντα (ουσα) από Δρεπανοκυτταρική Νόσο.

Αποτελέσματα

Η συλλογή και επεξεργασία αυτοσυμπληρούμενων και σταθμισμένων κλιμάκων μελέτης ψυχοπαθολογικών εκδηλώσεων και η συνοδός στατιστική ανάλυση/αντιστοίχιση με πληθυσμούς υγιών μαρτύρων, αποτελεί ουσιαστική και βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη μέθοδο επαλήθευσης της «ψυχοπαθογενετικής» σπουδαιότητας του Πόνου στην επώαση δύο εκ

των συχνότερων και σημαντικότερων Ψυχιατρικών προβλημάτων : Άγχους και Κατάθλιψης. Η επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας τονίζει ιδιαίτερα την μεθοδολογική και κλινική αναγκαιότητα μελέτης ομάδων ατόμων με ΔΝ, ετερογενούς ηλικιακού και συμπτωματολογικού φάσματος, αλλά και κοινής παρουσίας του Πόνου, είτε ως αιφνίδιες επώδυνες κρίσεις είτε σε χρόνια, σταθερή μορφή που δύναται να περιπλεχτεί με τη μορφή κρίσης.

Συμπεράσματα

Η επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας για την παρουσία κατάθλιψης σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ καθορίζει το ποσοστό σε 27.6% αριθμός ανάλογος με τα ποσοστά λοιπών χρόνιων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και οι φορείς του HIV. Τόσο η ευαισθητοποίηση του θεράποντος αιματολόγου/παθολόγου ιατρού στην έγκαιρη αναγνώριση μεταβολών της κλινικής εικόνας όσο και η ψυχολογική/φαρμακευτική υποστήριξη του ασθενούς με διαγνωσμένη κατάθλιψη λειτουργούν ουσιαστικά στην αύξηση των πιθανοτήτων για θετική έκβαση της χρόνιας πορείας της νόσου. Επιτακτικά προβάλλει σ' αυτό το πλαίσιο η πρόνοια για την αντιμετώπιση του δυνητικού κινδύνου της κατάχρησης οπιοιδών η/και της εξάρτησης.

Η παρουσία του πόνου είτε σε χρόνια μορφή είτε με χαρακτήρα επώδυνων αποφρακτικών κρίσεων αποτελεί σημαντικό «σύμμαχο» στην στελέχωση καταθλιπτικού συνδρόμου. Είναι αναγκαία και απαραίτητη η φαρμακευτική αντιμετώπιση τόσο του πόνου όσο και των λεγόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων που πολύ συχνά διαδράμουν ως πρόδρομα ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου η μεταπίπτουν σε χρονιότητα δυσθυμικού χαρακτήρα.

Εισαγωγικές παρατηρήσεις

Η Δρεπανοκυτταρική Νόσος με όλο το φάσμα διαταραχών που περιλαμβάνει (ετερόζυγη/ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία, διπλές ετερόζυγες δρεπανώσεις/μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία) χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων από μεγάλη ετερογένεια συμπτωμάτων και συστηματικών εκδηλώσεων. Βασικός εκφραστής των ανωτέρω είναι η λεγόμενη «δρεπανοκυτταρική κρίση» που αρκετά συχνά συνδυάζει χαρακτήρες απλαστικής κρίσης,

(απότομη πτώση αιματοκρίτη και δικτυοερυθροκυττάρων εξαιτίας μυελικής βλάβης) και αγγειοαποφρακτικής κρίσης (εξαιτίας εμφράκτων στη μικροκυκλοφορία) με δευτερογενείς βλάβες σε ποικίλα όργανα, όπως στον εγκέφαλο (με ή χωρίς ενδοεγκεφαλικά/υπαραχνοειδή αιμορραγία), πνεύμονες (πνευμονική υπέρταση/καρδιά/οξύ θωρακικό σύνδρομο), ήπαρ (χρόνια ηπατική βλάβη/ηπατίτιδα/ινωση), νεφρούς (αιματοουρία/λευκωματοουρία/νεφρωσικό σύνδρομο/νεφρική ανεπάρκεια), οστά-αρθρώσεις-δέρμα-λοιπά συστήματα (άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου/βραχιονίου, παραμόρφωση σπονδύλων/υποτροπιάζοντα έλκη κνήμης/πριαπισμός κ.α).

‘ Ο Πόνος στη ΔΝ’

Πυρηνικό χαρακτηριστικό των ανωτέρω κρίσεων σε ολόκληρη την πορεία της χρονιότητας της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου είναι ο άλλοτε άλλου βαθμός έντασης, χροιάς, βαρύτητας και εντόπισης Πόνος.

Με δεδομένη- κατόπιν της προόδου της Ιατρικής- τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της ΔΝ ως «χρόνιας νόσου» και με αναμφισβήτητη την παρουσία ομοιοτήτων και αντιστοιχιών σε ότι αφορά: α) τη σταθερή ύπαρξη του Πόνου και β) της χρονιότητας μέσω υφέσεων και εξάρσεων της ΔΝ με άλλα «χρόνια νοσήματα», όπως νοσήματα του «συνδεδετικού ιστού», καθίσταται σκόπιμη και απαραίτητη η ενδελεχής προσπάθεια ανάδειξης και στάθμισης ψυχολογικών παραμέτρων όσο και αντιμετώπισης ενδεχόμενων ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων.

Ο Πόνος (είτε ως αιφνίδιες επώδυνες κρίσεις είτε σε χρόνια, σταθερή μορφή που δύναται να περιπλεχτεί με τη μορφή κρίσης), οι εν γένει επιπτώσεις στη σωματική υγεία (π.χ. δυσκινησία-κινησιοφοβία-καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης), εξαιτίας των βλαβών, (κάποιες εκ των οποίων μόνιμες ή/και δυνητικά θανατηφόρες) από τα έμφρακτα που περιγράφηκαν πιο πάνω, η ενδεχόμενη – κατά καιρούς- ανάγκη νοσηλείων προς αντιμετώπιση των ανωτέρω κρίσεων και η χρόνια λήψη συμπτωματικής αγωγής ή και πιο δραστικών τρόπων θεραπείας, όπως οι αφαιμαξομεταγγίσεις και η σπληνεκτομή, η ευαλωτότητα σε λοιμώξεις και η ανάπτυξη δυσανεξίας σε καταστάσεις κόπωσης και στρες, οι αυξημένες πιθανότητες αρνητικής έκβασης καταστάσεων, όπως η εγκυμοσύνη (αυξημένη θνητότητα εμβρύου/

νοσηρότητα μητέρας) και οι χειρουργικές επεμβάσεις, η «αποδοχή» της νόσου ως αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητας του αρρώστου και η αναγκαιότητα της «ευγονικής» ως προς το πυρηνικό ζήτημα της απόκτησης απογόνων, όλα αυτά πληρούν και με το παραπάνω τα κριτήρια των λεγόμενων « ψυχοτραυματικών/ψυχοπιεστικών» γεγονότων/περιόδων που με τη σειρά τους αποκτούν «ψυχοπαθογενετική» σπουδαιότητα στην επώαση δύο εκ των συχνότερων και σημαντικότερων Ψυχιατρικών προβλημάτων : Άγχους και Κατάθλιψης.

Ο πόνος στη ΔΝ και τα οπιούχα

Πάσχοντες από ΔΝ κατά κανόνα αναζητούν ιατρική μέριμνα για την θεραπεία του πόνου των. Υπολογίζεται ότι ο μέσος όρος των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων είναι 0.8 επεισόδια το χρόνο όμως υπάρχουν αναφορές που δηλώνουν ότι 1 % των πασχόντων έχει περισσότερες από 6 'κρίσεις' το χρόνο.

Τα τελευταία 15 χρόνια η θεραπεία με τη χρήση των οπιούχων κατέχει πρωτεύοντα ρόλο. Τα οπιούχα (i)ελέγχουν τον πόνο (ii) βελτιώνουν την λειτουργικότητα και (iii) μειώνουν την διάρκεια νοσηλείας. Η χρόνια χρήση οπιούχων σκευασμάτων ασφαλώς μπορεί να οδηγήσει σε 'αντοχή', 'σωματική εξάρτηση', 'ψυχολογική εξάρτηση' και 'κατάχρηση'. Σε συνάφεια με τον συγκεκριμένο προβληματισμό, συζητείται και το κατά πόσο η χρόνια χρήση οπιούχων επιβαρύνει τις νευροψυχολογικές επιδόσεις των πασχόντων.

Ο κίνδυνος της ουσιοεξάρτησης είναι δύσκολο να προσδιορισθεί με συνέπεια σε κάθε συνθήκη χρόνιου πόνου. Οι λιγοστές μελέτες που υφίστανται στη βιβλιογραφία παρέχουν αντιφατικά αποτελέσματα. Είναι αξιοσημείωτο ότι το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό υπερ-εκτιμά τον κίνδυνο της ουσιοεξάρτησης στη ΔΝ, ενδεχομένως εκ του γεγονότος ότι είναι δύσκολο να οριοθετηθεί η 'σωματική αντοχή' από την 'ουσιοεξάρτηση από οπιοειδή'.

Δεν είναι σπάνιες οι φορές όπου εκ του φόβου της 'ιατρογενούς ουσιοεξάρτησης' υποθεραπεύεται ο πόνος στη ΔΝ. Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται μία κλινική εικόνα 'ψευτο-εξάρτησης', ενώ στην πραγματικότητα υφίσταται πόνος της ΔΝ που έχει τύχει ατελούς αντιμετώπισης.

Από την άλλη βέβαια δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις όπου οι πάσχοντες αναζητούν παράνομα ναρκωτικά για να αντιμετωπίσουν τις κρίσεις των, διαμορφώνοντας έτσι μία γνήσια συνθήκη ουσιοεξάρτησης.

Σ' αυτό το πλαίσιο είναι να σημειωθεί επίσης ότι ένα σχετικό υψηλό ποσοστό πασχόντων από ΔΝ καταφεύγει στη χρήση οπιοειδών η/και αλκοόλ για την αντιμετώπιση 'μη οδυνηρών συμπτωμάτων' όπως αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος.

Πόνος και ψυχικές αντιδράσεις στη ΔΝ

Οι ψυχολογικές αντιδράσεις είναι εξατομικευμένες και παρότι η προσωπικότητα κάθε ασθενούς προδιαθέτει σε ένα περιορισμένο ρεπερτόριο αντιδράσεων δεν υπάρχουν σαφώς αναμενόμενοι τρόποι αντίδρασης ενός συγκεκριμένου ασθενούς σε κάθε πρόβλημα που παρουσιάζεται. Γενικά όμως, μπορεί να πει κανείς ότι οι απειλές που προέρχονται από τη νόσο προκαλούν άγχος ενώ οι απώλειες θλίψη. Η ασθένεια αποκτά για τον καθένα μια συγκεκριμένη συμβολική σημασία που προέρχεται από μια ιδιαιτέρως προσωπική διαπλοκή σωματικής παθολογίας, ενδοψυχικής ζωής και κοινωνικού περιβάλλοντος. Συνδέεται πάντα με μια αντίδραση πένθους για την απώλεια της προηγούμενης κατάστασης υγείας, καθώς και μια αναμενόμενη παλινδρόμηση σε πιο «ανώριμες συμπεριφορές», καθώς περνά κανείς από διάφορες συναισθηματικές αντιδράσεις (άρνηση, άγχος, θυμό, θλίψη, ανημποριά) πριν λυθεί η συναισθηματική κρίση που επιφέρει η κατάσταση νόσησης. Συχνά ενδέχεται να συναντήσει κανείς διαταραχές προσαρμογής με καταθλιπτικά και αγχώδη στοιχεία, καθώς και διαταραχές της συμπεριφοράς που αποτελούν έκφραση αυτής της δυσκολίας προσαρμογής. Παθολογική συναισθηματική αντίδραση στη νόσο εκδηλώνεται όταν ο ασθενής δεν μπορεί να ανταπεξέλθει προσαρμοστικά εκφράζοντας τα συναισθήματά του και εντάσσοντας στη ζωή του τους περιορισμούς και τις απώλειες που επιφέρει η νόσος και αντί αυτού «κολλάει» σε κάποια από τις φάσεις της διαδικασίας, είτε αρνούμενος τη νόσο είτε βιώνοντας ένα συγκεκριμένο συναίσθημα που συγκαλύπτει όλα τα άλλα.

Αρχικά η αντίδραση άρνησης «επιτρέπει» στον ασθενή να εξουδετερώσει δυσάρεστες σκέψεις και συναισθήματα με το να μην αναγνωρίζει την εξωτερική πραγματικότητα, εντούτοις δύναται στην πορεία να εξελιχτεί έντονα

και καθολικά με το να εμποδίζει ή να παραπλανά τη διαγνωστική διαδικασία και να επηρεάζει τη συμμόρφωσή του με τη θεραπεία.

Εν συνεχεία η αγχώδης αντίδραση «απαντά» στις κοινές και «φυσιολογικές» ανησυχίες του κατά πόσο η νόσος σημαίνει θάνατο, παραμόρφωση, αναπηρία, πως θα επηρεάσει τις σχέσεις και τους επαγγελματικούς/οικογενειακούς ρόλους. Αυτά δίνουν συνήθως τη θέση τους σταδιακά σε ανησυχία για τις εξετάσεις, τη θεραπεία και την πρόγνωση αλλά μπορεί και να μετεξελιχθούν σε υπερευαίσθησία σε οτιδήποτε σχετικό με τη νόσο, τις διαγνωστικές εξετάσεις, την ιατροφαρμακευτική φροντίδα, σε πανικό με την εμφάνιση κάποιου νέου συμπτώματος, σε ιδεομηρυκασμό ανησυχιών σχετικών με την έκβαση της νόσου, σε αναζήτηση συνεχών διαβεβαιώσεων από την οικογένεια τους φίλους και τους θεράποντες. Αυτή δε η μετάπτωση σε «χρόνιο άγχος» μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, τον αποξενώνει από τις δυνητικά ευχάριστες πλευρές των σχέσεών του, δημιουργώντας στέρεες βάσεις για την καταθλιπτική αντίδραση, όπως αυτή εκφράζεται μέσω σειράς συμπτωμάτων με προεξάρχοντα τη μελαγχολική διάθεση, την απελπισία και τις ιδέες ανιάτου.

Η διάγνωση της κατάθλιψης σε οργανικές παθήσεις συχνά δεν είναι εύκολη, δεδομένου ότι πολλά από τα σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης, όπως ανορεξία/απώλεια βάρους/αίσθημα σωματικής κόπωσης, συγχέονται με τα συμπτώματα της σωματικής νόσου. Η διάγνωση θα πρέπει να στηριχτεί κυρίως σε ψυχολογικά συμπτώματα, όπως απελπισία, απώλεια αυτοπεποίθησης, αισθήματα αβοήθητου αλλά και αναξιότητας ή/ και ενοχής.

Σημαντικότερη και απαραίτητη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης είναι η παρουσία της μειωμένης συνολικής λειτουργικότητας, όπως αυτή εκφράζεται μέσω της μειωμένης ενεργητικότητας και εργασιακής απασχόλησης/ κοινωνικής απομόνωσης. Η βιβλιογραφία τονίζει ιδιαίτερα τις μεθοδολογικές δυσκολίες της διάγνωσης της μείζονος κατάθλιψης σε πληθυσμούς ασθενών με οργανικό υπόβαθρο. Αρκεί δε να ειπωθεί ίσως ότι: Α) παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων δεν σημαίνει παρουσία μείζονος κατάθλιψης, δηλαδή κλινικού συνδρόμου που χρήζει ψυχιατρικής παρέμβασης.

Β) Τόσο η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων όσο και μείζονος κατάθλιψης αυξάνει όσο αυξάνει η σοβαρότητα των παθολογικών προβλημάτων. Γ) Πολλές παθήσεις με οργανικό υπόστρωμα αλλά και η ΔΝ

ενδέχεται να προκαλέσουν κατάθλιψη μέσω βιολογικών μηχανισμών (π.χ. εγκεφαλικές βλάβες). Δ) Όσο «δικαιολογημένη» και αν φαίνεται η κατάθλιψη από τη σοβαρότητα των παθολογικών προβλημάτων του ασθενούς πρέπει να θυμάται κανείς ότι και άλλοι ασθενείς με ανάλογη σοβαρότητα προβλημάτων δεν εμφανίζουν κατάθλιψη, η οποία εφόσον διαγνωστεί χρειάζεται οπωσδήποτε θεραπεία γιατί επιβαρύνει σημαντικά τόσο την ποιότητα ζωής όσο και την ίδια την ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει τη σωματική νόσο αφού ουσιαστικά ανοίγει ένα «δεύτερο μέτωπο». Ε) Αναγκαιότητα στην χρησιμοποίηση και μελέτη της συννοσηρότητας (comorbidity) από την πλευρά του ιατρικού νου. Η αναγνώριση της συννοσηρότητας διευκολύνει τη διαλεύκανση περίπλοκων ή άτυπων περιστατικών αναδεικνύοντας την ύπαρξη ταυτόχρονων διαδικασιών και διαταραχών στον ίδιο ασθενή. Για παράδειγμα, η εμφάνιση σοβαρής κατάθλιψης σε ασθενή με ΔΝ πιθανόν να εκδηλώνεται με σωματικά συμπτώματα που εντείνουν ή διαφοροποιούν τα ήδη υπάρχοντα. Η επιδείνωση/ατυπία μπορεί να μην εξηγείται από τα δεδομένα της ΔΝ και να οδηγήσει σε πληθώρα εξετάσεων και ταλαιπωρίας μέχρι την αναγνώριση της συν-νοσηρότητας της κατάθλιψης, της εμφάνισης δηλαδή μιας νέας διαταραχής, από τη ψυχική

σφαίρα αυτή την φορά κατά την πορεία της ΔΝ, που δύναται να αλλοιώνει την έκφραση της πρώτης. Αυτό προσφέρει ένα νέο εννοιολογικό πλαίσιο που εξηγεί την απόκλιση των συμπτωμάτων από το προσδοκώμενο. Θεραπευτικά η αναγνώριση της συννοσηρότητας επιτρέπει καλύτερο θεραπευτικό σχεδιασμό, αποσαφήνιση των ερωτημάτων για την διευκόλυνση της συνεργασίας μεταξύ διαφόρων ειδικοτήτων και την επιλογή κατάλληλων θεραπευτικών μεθόδων, ώστε να αντιμετωπίζονται από κοινού οι συνυπάρχουσες παθήσεις ή αντίθετα να μην επιβαρύνει η μία την θεραπεία της άλλης. Τέλος, η διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας είναι το τρίτο όφελος από τη μελέτη της συννοσηρότητας.

Για παράδειγμα, η μια διαταραχή μπορεί να πυροδοτεί την άλλη (π.χ. χρόνια αναιμία να οδηγήσει σε κατάθλιψη/ η κατάθλιψη μέσω της «δράσης» στο ανοσοποιητικό να αυξήσει την ήδη μεγαλύτερη επιρρέπεια σε λοιμώξεις), κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί να ευνοούν τη συνεμφάνιση των διαταραχών (π.χ. μικρά εγκεφαλικά εμφρακτα να δημιουργήσουν μικροεγκεφαλοπάθεια, υποφλοιωδη άνοια και κατάθλιψη), θεραπευτικά σκευάσματα και χειρισμοί να

ενεργοποιούν κοινούς μηχανισμούς (π.χ. η ερυθροποιητίνη μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στο θυμικό ή ένα αντικαταθλιπτικό να δημιουργήσει παροδικό θάμβος όρασης που μπορεί να εκληφθεί ως αμφιβληστροειδοπαθεια).

Η επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας για την παρουσία κατάθλιψης σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ καθορίζει το ποσοστό σε 27.6% αριθμός ανάλογος με τα ποσοστά λοιπών χρόνιων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και οι φορείς του HIV.

Τόσο η ευαισθητοποίηση του θεράποντος αιματολόγου/παθολόγου ιατρού στην έγκαιρη αναγνώριση μεταβολών της κλινικής εικόνας όσο και η ψυχολογική/φαρμακευτική υποστήριξη του ασθενούς με διαγνωσμένη κατάθλιψη λειτουργούν ουσιαστικά στην αύξηση των πιθανοτήτων για θετική έκβαση της χρόνιας πορείας της νόσου.

Η παρουσία του πόνου είτε σε χρόνια σταθερή μορφή είτε με χαρακτήρα επώδυνων αποφρακτικών κρίσεων αποτελεί σημαντικό «σύμμαχο» στην στελέχωση καταθλιπτικού συνδρόμου. Είναι αναγκαία και απαραίτητη η φαρμακευτική αντιμετώπιση τόσο του πόνου όσο και των λεγόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων που πολύ συχνά διαδραμουν ως πρόδρομα ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου ή μεταπίπτουν σε χρονιότητα δυσθυμικού χαρακτήρα.

Η εκλογή του κατάλληλου αντικαταθλιπτικού προϋποθέτει τη συνεργασία θεράποντος και ψυχιάτρου. Η βιβλιογραφία δείχνει πως τα αντικαταθλιπτικά επιδεικνύουν ικανή αποτελεσματικότητα τόσο στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου όσο και στη βελτίωση του συναισθήματος. Τα τρικυκλικά εκτιμάται ότι υπερτερούν των αναστολέων επαναπροσληψής σεροτονίνης σε ό,τι αφορά τον πόνο, ενώ οι SSRiS παρέχουν πιο «ασφαλές» αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα. Το αναλγητικό αποτέλεσμα προϋποθέτει κατά κανόνα χαμηλές δόσεις, ενώ το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα υψηλότερες.

Πρόσφατες εξελίξεις και επιτεύγματα στην φαρμακολογία του κεντρικού νευρικού συστήματος οδήγησαν στη δημιουργία φαρμάκων με συνδυασμένη αντικαταθλιπτική/αναλγητική δράση και εξαιρετική ασφάλεια στη χρήση, μεταξύ των οποίων ξεχωρίζουν η Δουλοξετίνη και η Πρεγκαμπαλίνη.

Σύγχρονο επιστέγασμα όλων των ανωτέρω επισημάνσεων και αναζητήσεων είναι η δημιουργία του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου θεώρησης του ασθενούς,

η υπόθεση δηλαδή ότι κάθε άνθρωπος λειτουργεί σαν μια βιολογική, ψυχολογική και κοινωνική μονάδα.

Η πλήρης επομένως αντιμετώπιση κάθε ασθενούς πρέπει να κατευθύνεται και προς τις τρεις αυτές διαστάσεις της ανθρώπινης υπόστασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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;330:1639–44.
2. Alao AO, Cooley E. Depression and sickle cell disease. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:169–77.
3. Alao AO, Dewan MJ, Jindal S, Effron M. Psychopathology in sickle cell disease. *West Afr J Med* 2003;22:334–7.
4. Wison Schaeffer JJ, Gil KM, Burchinal M, Kramer KD, Nash KB, Orringer E, Strayhorn D. Depression, disease severity, and sickle cell disease. *J Behav Med* 1999;22:115–26.
5. Hasan SP, Hashmi S, Alhassen M, Lawson W, Castro O. Depression in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2003;95:533–7.
6. Laurence B, George D, Woods D. Association between elevated depressive symptoms and clinical disease severity in African-American adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2006;98:365–9.
7. Grant MM, Gil KM, Floyd MY, Abrams M. Depression and functioning in relation to health care use in sickle cell disease. *Ann Behav Med* 2000;22:149–57.
8. Molock SD, Belgrave FZ. Depression and anxiety in patients with sickle cell disease: conceptual and methodological considerations. *J Health Soc Policy* 1994;5:39–53.
9. Ehigie BO. Comparative analysis of the psychological consequences of the traumatic experiences of cancer, HIV/AIDS, and sickle cell anemia patients. *IFE Psychologia* 2003;11:34–54.
10. Scott KD, Scott AA. Cultural therapeutic awareness of sickle cell anemia. *J Black Psychol* 1999;25:316–335.
11. Elander J, Lusher J, Bevan D, Telfer P, Burton B. Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: evidence

- that pseudoaddiction plays a more important role than genuine analgesic dependence. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:156–69
12. Smith WR, Bovbjerg VE, Penberthy LT, McClish DK, Levenson JL, Roberts JD, Gil K, Roseff SD, Aisiku IP. Understanding pain and improving management of sickle cell disease: the PiSCES study. *J Natl Med Assoc* 2005;97:183–93.
 13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
 14. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724–35.
 15. Wittink H, Turk DC, Carr DB, Sukiennik A, Rogers W. Comparison of the redundancy, reliability, and responsiveness to change among SF-36, Oswestry Disability Index, and Multidimensional Pain Inventory. *Clin J Pain* 2004;20:133–42.
 16. McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, Roberts JD, Aisiku IP, Levenson JL, Roseff SD, Smith WR. Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:50.
 17. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999;282:1737–44.
 18. Lowe B, Grafe K, Zipfel S, Spitzer RL, Herrmann-Lingen C, Witte S, Herzog W. Detecting panic disorder in medical and psychosomatic outpatients: comparative validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Patient Health Questionnaire, a screening question, and physicians' diagnosis. *J Psychosom Res* 2003;55:515–9.
 19. Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004;78:131–40.

20. Dunlop DD, Song J, Lyons JS, Manheim LM, Chang RW. Racial/ethnic differences in rates of depression among preretirement adults. *Am J Public Health* 2003;93:1945–52
21. Riolo SA, Nguyen TA, Greden JF, King CA. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Am J Public Health* 2005;95:998–1000.
22. Rodin GM, Nolas RP, Katz MR. Depression. In Levenson JL, editor. *American psychiatric publishing textbook of psychosomatic medicine*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005:193–218.
23. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433–45
24. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:147–55.
25. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215–21.
26. Olson SH, Iyer S, Scott J, Erez O, Samuel S, Markovits T, Schwartz M, Toro C, Gambarin- Gelwan M, Kurtz RC. Cancer history and other personal factors affect quality of life in patients with hepatitis C. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:39.
27. Egede LE. Effects of depression on work loss and disability bed days in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1751–3
28. Dickens C, Levenson JL, Cohen W. Rheumatology. In: Levenson JL, editor. *American psychiatric publishing textbook of psychosomatic medicine*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005:535–554
29. Levenson JL. Psychological factors affecting medical conditions. In: Hales RE, Yudovsky SC, Gabbard G, editors. *The American psychiatric publishing textbook of clinical psychiatry*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press. In press.
30. Piccinni A, Maser JD, Bazzichi L, Rucci P, Vivarelli L, Del Debbio A, Catena M, Bombardieri S, Dell'Osso L. Clinical significance of lifetime

- mood and panic-agoraphobic spectrum symptoms on quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Compr Psychiatry* 2006;47:201–8
31. Hofer S, Benzer W, Alber H, Ruttman E, Kopp M, Schussler G, Doering S. Determinants of health-related quality of life in coronary artery disease patients: a prospective study generating a structural equation model. *Psychosomatics* 2005;46:212–23
 32. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:374–85.
 33. Levenson JL, Hamer RM, Myers T, Hart RP, Kaplowitz LG. Psychological factors predict symptoms of severe recurrent genital herpes infection. *J Psychosom Res* 1987;31:153–9.
 34. Saravay SM. Interventions, outcomes, and costs. In: Blumenfield M, Strain JJ, editors. *Psychosomatic medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:867–80.
 35. Silveira MJ, Kabeto MU, Langa KM. Net worth predicts symptom burden at the end of life. *J Palliat Med* 2005;8:827–37.
 36. Suissa S. Risk factors of poor prognosis after whiplash injury. *Pain Res Manag* 2003;8:69–75.
 37. Nguyen M, Ugarte C, Fuller I, Haas G, Portenoy RK. Access to care for chronic pain: racial and ethnic differences. *J Pain* 2005;6:301–14.
 38. Tian H, Robinson RL, Sturm R. Labor market, financial, insurance and disability outcomes among near elderly Americans with depression and pain. *J Ment Health Policy Econ* 2005;8:219–28

ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΝ: ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Καραπούλιος Ε,^{α,β} Καρακατσάνης ΝΑ,^{α, β} Παπαγεωργίου Χ.^{α,β}

^α Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ), Αθήνα

^β Α' Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Σκοπός

Οι ψυχοπαθολογικές επιπλοκές που παρατηρούνται στη δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, το άγχος, την κοινωνική απόσυρση, την εχθρικότητα, τις διαταραγμένες διαπροσωπικές σχέσεις, τις μειωμένες εργασιακές ή σχολικές επιδόσεις.

Υποστηρίζεται ότι η προσέγγιση που έχει ως αφετηρία τα συμπτώματα και όχι τις διαγνωστικές (συνδρομολογικές) κατηγορίες υπόσχεται συνεπέστερη διαγνωστική και θεραπευτική αποτίμηση. Δοθείσης αυτής της προοπτικής στην παρούσα μελέτη πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες αναφορικά με επιμέρους διαστάσεις της ψυχοπαθολογίας όπως αυτές αναδεικνύονται με τη χρήση ψυχομετρικών κλιμάκων ενεστώσης ψυχοπαθολογίας και χαρακτηριστικών προσωπικότητας.

Μέθοδος

Μελετήθηκαν 29 πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο (21 γυναίκες και 8 άνδρες μέσης ηλικίας $36, 35 \pm 9,49$) και 18 υγιείς μάρτυρες (10 γυναίκες και 8 άνδρες μέσης ηλικίας $41, 77 \pm 11,28$).

Στις δύο αυτές ομάδες χορηγήθηκαν ερωτηματολόγια κατάθλιψης, τόπου ελέγχου, ψυχαναγκαστικότητας, υποχονδρίας, ψυχοσωματικής επιβάρυνσης, αλεξιθυμίας, εξωστρέφειας/νευρωτισμού και εχθρικότητας.

Αποτελέσματα

Από τη συγκριτική αξιολόγηση των δύο ομάδων προέκυψε ότι οι πάσχοντες διέφεραν στατιστικώς σημαντικά των υγιών μαρτύρων στις ακόλουθες 'διαστάσεις': Διαταραχές ύπνου ($p < 0.02$), μειωμένο Libido ($p < 0.001$), αίσθημα καταπόνησης ($p < 0.02$), ψυχοκινητική επιβράδυνση ($p < 0.01$), αίσθημα απογοήτευσης ($p < 0.02$), σωματοποίηση ($p < 0.005$), ιδεοψυχαναγκαστικότητα ($p < 0.02$), διαπροσωπική ευαισθησία ($p < 0.001$),

φοβικό άγχος ($p<0.001$), παρανοϊδής ιδεασμός ($p<0.005$), ιδεοψυχαναγκαστικός έλεγχος ($p<0.02$), ιδεοψυχαναγκαστική βραδύτητα ($p<0.001$), ιδεοψυχαναγκαστική αμφιβολία ($p<0.05$), υποχονδρίαση ($p<0.05$), ψυχωτισμός ($p<0.001$), νευρωτισμός ($p<0.005$), εξωστρέφεια ($p<0.05$), εκδραματιζόμενη εχθρικότητα ($p<0.02$)

Συμπέρασμα

Τα παραπάνω ευρήματα είναι προκαταρκτικά και υπαγορεύουν επιβεβαίωση με μεγαλύτερα δείγματα μελετών, παρ' όλα αυτά παρέχουν ενδείξεις ότι η συγκεκριμένη προοπτική μπορεί να συμπληρώνει την αδρή κλινική εκτίμηση της 'σύνολης' ψυχοπαθολογίας στα πλαίσια ενδεχομένως αρτιότερης διαγνωστικής αξιολόγησης η/και θεραπευτικής παρέμβασης στους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο.

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Κ. Κωνσταντόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής-Διευθυντής της Αιματολογικής Κλινικής του
Πανεπιστημίου Αθηνών («Λαϊκό» Νοσοκομείο)

Η σημασία της χορήγησης ενδοφλεβίων διαλυμάτων και υγρών σε όλες πρακτικά τις νοσηρές εκδηλώσεις κάθε μορφής δρεπανοκυτταρικής νόσου, είναι αναμφισβήτητη. Αυτό φαίνεται και μόνον από το γεγονός ότι οι περισσότερες μορφές κρίσεων τερματίζονται σχεδόν αυτόματα με την είσοδο ή στο νοσοκομείο. Ο λόγος είναι ότι εκεί τις περισσότερες φορές σχεδόν «αυτοματικά» αναπληρώνεται το έλλειμμα εξωκυτταρίου χώρου που είτε λόγω πόνου είτε λόγω πυρετού είτε εμέτων και απωλειών είναι σταθερά υπαρκτό, άλλοτε περισσότερο άλλοτε λιγώτερο. Το τελευταίο οδηγεί αυτόματα σε άνοδο της γλοιότητας του αίματος, και επίταση του φαύλου κύκλου της δρεπάνωσης. Οι Scott, Ferguson (1960) και η ομάδα τους στην Ουάσιγκτων, έδειξαν ότι «πλάσμα, δεξτρόζη και υποκατάστατα αίματος τύπου δεξτρανών αυξάνουν τον όγκο αίματος και επιφέρουν άμεση ανακούφιση». Στις επώδυνες κρίσεις έχει υποστηριχθεί ότι βοηθά το FFP. Μερικοί άρχισαν να υποστηρίζουν την αξία των φθοριοπαραγώγων που δρουν και ως οξυγονωτές στους ιστούς. Ολα αυτά σήμερα με τον φόβο των νοσημάτων που μπορεί να μεταδώσει η μετάγγιση προϊόντων αίματος έλαβαν μια τελείως διαφορετική διάσταση. Πάντως, οποτεδήποτε η ανάγκη αίματος δεν είναι και τόσο επείγουσα, καλό να συγκρατήσουμε ότι εναλλασσόμενα διαλύματα δεξτρόζης και ηλεκτρολυτών είναι άριστη μέθοδος χειρισμού της αγγειοαποφρακτικής κρίσεως ειδικά σε συνθήκες περιορισμού (λόγω τόπου-χρόνου-άλλων συνθηκών) της μεταγγίσεως αίματος.

Σκοπός της μετάγγισης στην δρεπανοκυτταρική νόσο είναι η ελάττωση του ποσοστού κυκλοφορούσας δρεπανοκυτταρικής αιμοσφαιρίνης S μέχρι 0% αλλά τούτο είναι πρακτικά δύσκολο. Για αυτό, πειραματικά αλλά και θεωρητικά ποσοστό της τάξεως 50% θεωρείται επαρκής στόχος αν και για να προληφθούν τα εγκεφαλικά επεισόδια απαιτείται αναλογία κάτω από 50%. Η διάρκεια τέτοιων προγραμμάτων είναι προβληματική δεδομένου ότι όπως φαίνεται μετά την διακοπή τους υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης π.χ. εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η θέση της μετάγγισης αίματος στην δρεπανοκυτταρική νόσο, είναι λογικό να συναρτάται με το γενικότερο επίπεδο ιατρικής ενός τόπου. Διαφορετική είναι η διαθεσιμότητα στην Αφρική, στην Ευρώπη ή στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για τον λόγο αυτόν θα έπρεπε να περιοριστούμε αναγκαστικά στις δικές μας πραγματικές συνθήκες που μας ενδιαφέρουν και άμεσα. Μόνιμος στόχος είναι η παροχή της βέλτιστης περίθαλψης στον άρρωστο πράγμα που επιβάλλει να συνεκτιμηθούν ωφελιμότητα-κίνδυνος-κόστος. Η απόφαση είναι φυσικά πάντα απόφαση του θεράποντα γιατρού, που αν και όταν δεν είναι απολύτως ειδικός καλόν να έχει φροντίσει να είναι ενημερωμένος «σαν να ήταν ειδικός». Εκδηλώσεις όπως η σημερινή, παρέχουν αυτή την ευκαιρία σε όλους μας.

Σε γενικές γραμμές, ο ομοζυγώτης δρεπανοκυτταρικός ή μικρο-δρεπανοκυτταρικός ασθενής χρειάζεται τη μετάγγιση όχι συχνά και, κυρίως όταν ο ρυθμός πτώσεως της αιμοσφαιρίνης του προκαλεί συμπτώματα. Άρρωστος με τιμή αιμοσφαιρίνης > 6 γρ% σε σταθερή κατάσταση και καλά ΔΕΚ χωρίς ζάλη, δύσπνοια, αίσθημα παλμών και χωρίς άτονα έλκη ποδών δεν θέλει μετάγγιση. Άρρωστος με τιμή αιμοσφαιρίνης υπό σταθερή κατάσταση 8 γρ% που ξαφνικά πέφτει σε 6,5 γρ% ή παρακάτω, θέλει μετάγγιση. Αυτή μπορεί να είναι η σωστή πολιτική για συνθήκες κακής διαθεσιμότητας αίματος και καθημερινή πρακτική για έναν γιατρό στην Αφρική ενώ αντίθετα δεν ισχύει π.χ. για την Β. Αμερική. Αυτά ισχύουν κυρίως για την αγγειοαποφρακτική κρίση, και η επώδυνη κρίση είναι βασικά μια αγγειοαποφρακτική κρίση. Η σχέση κινδύνου/ωφελιμότητας από την μετάγγιση στην ανακούφιση από τους πόνους είναι θέμα υπό απόδειξη ακόμη. Η αιμολυτική κρίση είναι ίσως σπανιότερη στην Β. Αμερική από την Αφρική όπου συνδυάζεται και με ανεπάρκεια G-6PD και είναι ισχυρότερη ένδειξη μετάγγισης. Ισχυρή ένδειξη μετάγγισης είναι επίσης η απλαστική κρίση και η κρίση σπληνικού εγκλωβισμού. Βέβαια, οι κίνδυνοι από μια μετάγγιση αίματος πρέπει πάντα να τονίζονται και πάντα να υπολογίζονται όταν σταθμίζουμε μια απόφαση.

Η μερική αφαιμαξο-μετάγγιση, είναι πολύτιμη τεχνική αλλά απαιτεί εφαρμογή με ταχύτητα όχι μεγάλη γιατί σε αντίθετη περίπτωση επηρεάζει αρνητικά την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Μερικοί ειδικοί προτιμούν όποτε δεν επείγει, τούτο να γίνεται σε τρεις χρόνους την 1^η, 3^η και 6^η ημέρα ώστε τελικά η ολική ποσότης παθολογικής αιμοσφαιρίνης S κατέβει σε επίπεδα $< 40\%$. Η

αφαιμαξομετάγγιση είναι χρήσιμη ιδίως ως προ-εγχειρητική προετοιμασία, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οργανικά ψυχοσύνδρομα, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, οξεία έκπτωση άλλων ζωτικών οργάνων όπως του ήπατος («δρεπανοκυτταρικό ήπαρ») και λιπώδης εμβολή.

Η τεχνική της αφαιμαξομεταγγίσεως είναι αυτοματοποιημένη σήμερα αλλά τούτο δεν σημαίνει ότι δεν μπορεί να γίνεται με την απλή διαδικασία των δύο γραμμών μια σε κάθε βραχίονα. Η αυτοματοποιημένη μέθοδος επιτυγχάνει αλλαγή του μισού αίματος πρακτικά σε ένα δίωρο αλλά τέτοια ταχύτητα όμως κάποτε συνοδεύεται από αιμόλυση. Μερικοί έχουν προτείνει μεταγγίσεις με νεαρά ερυθροκύτταρα (νέο-κύτταρα) ή ακόμη και αυτομετάγγιση με κατάλληλα επεξεργασμένα ερυθροκύτταρα του ιδίου του ασθενούς. Τα νεοκύτταρα έχουν σοβαρά μειονεκτήματα κόστους και εξοικονόμησης αίματος. Ο γενικός κανόνας είναι να προτιμάται το αίμα αιμοσφαιρίνης AA (δηλ. όχι αίμα ετεροζυγώτη)

Επιγραμματικά κατά περίπτωση η θέση της μετάγγισης έχει ως εξής.

Οξύ θωρακικό σύνδρομο. Θέλει κατά κανόνα μετάγγιση, αν και η καλύτερη οδός είναι η αφαιμαξομετάγγιση όπου και όταν είναι εφικό.

Κύηση. Ενώ είναι σαφές ότι η μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα βελτιώνεται σημαντικά, δεν υπάρχουν ανάλογα αποτελέσματα για το έμβρυο.

Επώδυνη κρίση. Απαιτεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που θα καθορίσουν την σχέση κινδύνου/ωφέλειας (risk/benefit ratio).

Σπληνικός εγκλωβισμός. Ενώ η θεραπευτική-χειρουργική θεραπεία του όταν επισυμβεί απαιτεί μετάγγιση αναμφίβολα, υπάρχει η υπόθεση ότι με ένα πρόγραμμα χρονίων μεταγγίσεων μπορεί να αποφύγομε τον εγκλωβισμό άρα και την σπληεντομή σε μικρές ηλικίες. Η υπόθεση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη.

Πριαπισμός. Υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενα δεδομένα για τυχόν ευεργετική δράση των υπερμεταγγίσεων, αλλά οι μελέτες είναι μη-ελεγχόμενες.

Ελκη ποδών και καθυστερημένη ενήβωση είναι καταστάσεις για τις οποίες δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν ωφελιμότητα.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις δεν συνεπάγονται υποχρεωτικά την ανάγκη μεταγγίσεων. Η γενική αναισθησία βεβαίως επιβαρύνει τον δρεπανοκυτταρικό άρρωστο σημαντικά. Αυτό τονίζει την ανάγκη να υπάρχει έμπειρη ομάδα αναισθησιολόγων που να φροντίσει την καλή οξυγόνωση με ρινικό καθετήρα

κατά το πρώτο μετεγχειρητικό 24-ωρο. Η πείρα δείχνει ότι ενώ οι κίνδυνοι στις μεγάλες επεμβάσεις είναι σχετικά μικροί, υπάρχει συχνότερα πρόβλημα με ελάχιστο χειρουργικά προβλήματα στα οποία ξεφεύγει της προσοχής της ιατρικής ομάδας η ανάγκη να υπάρχει επίβλεψη και να δοθούν εξειδικευμένες οδηγίες στις αδελφές αναισθησίας. Ανάλογη ανάγκη επαγρύπνησης στο χειρουργείο να μη παραγνωρίζεται ότι υπάρχει ακόμη και για τον ετερόζυγο.

Υπάρχουν μερικοί ειδικοί κανόνες που κατά το δυνατόν πρέπει να εφαρμόζονται στην μετάγγιση των δρεπανοκυτταρικών αρρώστων. Όταν για παράδειγμα το αίμα προέρχεται από ετερόζυγο δρεπανοκυτταρικό (πράγμα σύνηθες σε μερικές χώρες με υψηλή συχνότητα ετεροζυγωτών και όχι απίθανο από δότες συγγενείς του αρρώστου) το αίμα πρέπει να είναι πρόσφατο γιατί δυσκολεύεται το «φιλτράρισμα». Πάντως, αίμα από ετερόζυγο απαγορεύεται στα νεογνά γιατί προκαλεί ακόμη και έμφρακτα. Και ποτέ μην μας διαφεύγει ότι αίμα με φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης αλλά θετική δοκιμασία δρεπάνωσης δεν είναι υποχρεωτικά αίμα ετεροζύγου. Δυνατόν να ανήκει σε άτομο με νόσο SC και πρέπει να απορρίπτεται γιατί αναφέρονται μετά από τέτοιες μεταγγίσεις ακόμη και θάνατοι.

Οι επανειλημμένες μεταγγίσεις δεν είναι χωρίς κινδύνους. Βασικότερες επιπλοκές είναι η ευασθητοποίηση που οδηγεί σε επιβραδυνόμενες αιμολύσεις και η υπερφόρτωση με σίδηρο. Για τον λόγο αυτόν στην δρεπανοκυτταρική νόσο οι περισσότεροι δεν ευνοούν σχήματα υπερ-μεταγγίσεων που μεταβάλλουν τους αρρώστους σε κάτι ανάλογο με την ομόζυγη μεσογειακή αναιμία. Εξ άλλου τέτοιοι άρρωστοι, αμέσως μόλις αραιώσουν οι πυκνές μεταγγίσεις οδηγούνται πάλι σε κρίσεις. Σήμερα είναι παραδεκτό ότι ο δρεπανοκυτταρικός μπορεί θαυμάσια να ενηλικιωθεί χωρίς καθόλου υπερ-μεταγγίσεις. Φυσικά, υπάρχουν και οι επιπλοκές που απαιτούν μετάγγιση όπως απλαστική ή αιμολυτική κρίση και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (σχετιζόμενη ή όχι με την νόσο).

Ειδικά προβλήματα μετάγγισης στην Δρεπανοκυτταρική νόσο

Αντιδράσεις

Μη-αιμολυτικές. Οι επανειλημμένες μεταγγίσεις οδηγούν σε αντιδράσεις ευαισθητοποίησης εμπύρετες ή μη. Ο κίνδυνος είναι 1% ανά μονάδα αίματος. Αίτιο είναι αντισώματα έναντι κυττάρων του αίματος (ερυθρών-λευκών-

αιμοπεταλίων) ή στοιχείων του πλάσματος. Σήμερα τα φίλτρα έχουν περιορίσει αλλά δεν έχουν μηδενίσει την επιπλοκή αυτή που μπορεί να είναι ενοχλητική

Καθυστερημένες αιμολυτικές. Συνήθως οφείλονται σε ευαισθητοποίηση έναντι παραγόντων του συστήματος Rhesus ή άλλων αντιγονικών ομάδων των ερυθροκυττάρων. Κάποτε είναι πραγματικά ανέφικτη η ανεύρεση συμβατού αίματος και επιβάλλεται διακοπή των περιοδικών μεταγγίσεων

Υπερφόρτωση με σίδηρο και Μετάδοση νόσου. Προβλήματα σταθερά σε κάθε χρονίως μεταγγιζόμενο.

Υπερσπληνισμός Είναι ανάλογος με ό,τι συμβαίνει στην θαλασσαιμία αν και η σπληνική ατροφία των ομοζυγωτών τον καθιστά σπάνιο. Μπορεί όμως να εμφανισθεί στην μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία

Υπεργλοιότητα Επιπλοκή που μπορεί να προκαλέσει κρίση ή επίταση κρίσης ειδικά όταν μεταγγίζουμε μαζικά συμπυκνωμένες μοναδες ερυθροκυττάρων που είναι η συνήθης μορφή σήμερα.

Διαθέσιμες και προσιτές φλεβικές παροχές. Ένα όχι σπάνιο και «επώδυνο» πρόβλημα για όλους.

Αρνηση μετάγγισης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. FID Konotey-Ahulu. The Sckle Cell Disease Patient. 1991, MacMillan, London
2. GR Serjeant & BE Serjeant. Sickle Cell Disease. 2001, Oxford University Press, Oxford
3. DJ Weatherall. The Thalassemia Syndrmes. Blackwell 2001, Oxford University Press, Oxford

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Μαρία Γαβαλάκη, Αιματολόγος, 2^ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας και
Κέντρο αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Λαϊκό Νοσοκομείο

Εισαγωγή

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) θεωρείται ως μία προθρομβωτική κατάσταση, δεδομένου ότι οι ασθενείς είναι σε κίνδυνο για ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η θρόμβωση φαίνεται ότι αποτελεί σημαντική παράμετρο για την ανάπτυξη επιπλοκών της νόσου. Οι κυριότερες επιπλοκές στις οποίες ενέχεται η θρόμβωση είναι τα ΑΕΕ, η πνευμονική υπέρταση, η πνευμονική εμβολή, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, οι επιπλοκές που εμφανίζονται στη κύηση, η άσηπτη νέκρωση των μεγάλων αρθρώσεων, τα άτονα έλκη της κνήμης και ο πριαπισμός.

Όλοι οι παράγοντες που συμμετέχουν στον μηχανισμό της αιμόστασης παρουσιάζουν μεταβολές προς την κατεύθυνση της υπερπηκτικότητας όπως η αύξηση της παραγωγής θρομβίνης και ινώδους, τα ελαττωμένα επίπεδα φυσικών ανασταλτών, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των άλλων κυτταρικών στοιχείων, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αύξηση του ιστικού παράγοντα, των μορίων προσκόλλησης και των προφλεγμονωδών κυττοκινών^{1,3,5,7}

Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η συχνότητα των θρομβοεμβολικών επιπλοκών, ειδικά της πνευμονικής υπέρτασης και των αγγειακών επεισοδίων, είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που έχουν υψηλότερους δείκτες αιμόλυσης^{9,11,14}. Η αιμόλυση, η ανεπάρκεια του ΝΟ και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι οι κυριότεροι παράγοντες στην παθογένεια της θρόμβωσης.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια συμβαίνουν αρκετά συχνά σε ασθενείς με ΔΝ. Όπως έχουν δείξει ιστοπαθολογικές μελέτες οφείλονται σε στένωση των μεγάλων αγγείων με επιπρόσθετη θρόμβωση.

Η πνευμονική υπέρταση (Π.Υ.) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της ΔΝ με μεγάλη θνητότητα και εμφανίζεται περίπου στο 30% των ασθενών. Ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι στα πνευμονικά αγγεία βρίσκονται παλιοί και νέοι

θρόμβοι με υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με επακόλουθο στένωση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου¹⁰

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι σε ασθενείς κάτω των 40 ετών με ΔΝ η εμφάνιση της πνευμονικής εμβολής είναι πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με ασθενείς της ίδιας ηλικίας από την Αφρική χωρίς ΔΝ (0,44% ν ο,12%), ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση⁵. Επίσης σε ετεροζυγώτες νέγρους που φέραν το γονίδιο της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας βρέθηκε 2πλάσια επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου και 4πλάσια πνευμονικής εμβολής σε σχέση με υγιείς νέγρους⁴

Η ΔΝ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου κατά την κύηση και τη λοχεία (6.7%).

Παθοφυσιολογία

Αλλαγή των λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων

Φυσιολογικά η διπλή στιβάδα των λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων παρουσιάζει ασύμμετρη κατανομή, δηλαδή τα αμινοφωσfolιπίδια φωσφατιδυλσερίνη(PS) και φωσφατιδυλαιθανολαμίνη(PE) βρίσκονται στην εσωτερική επιφάνεια της στιβάδος, ενώ τα φωσfolιπίδια που περιέχουν χολίνη φωσφατιδυλχολίνη(PC) και σφιγγομυελίνη(SM) βρίσκονται στην εξωτερική στιβάδα. Παράγοντες που διαταράσσουν την ασύμμετρη κατανομή των λιπιδίων και οδηγούν στην έκφραση της PS στην εξωτερική επιφάνεια θεωρούνται το οξειδωτικό στρες, η υπερφόρτωση με ασβέστιο και η έλλειψη ATP². Η έκφραση στην εξωτερική επιφάνεια της PS είναι δείκτης απόπτωσης και οδηγεί στην αναγνώριση και απομάκρυνση των κυττάρων από τα μακροφάγα. Επίσης η έκφραση στην εξωτερική επιφάνεια της PS προσφέρει την επιφάνεια των φωσfolιπιδίων που είναι απαραίτητη για τη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης.

Στην ΔΝ παρατηρείται ένας υποπληθυσμός ερυθροκυττάρων με παθολογική έκφραση της PS που οφείλεται στο αυξημένο οξειδωτικό στρες και στα επανειλημμένα επεισόδια δρεπάνωσης που συσχετίζονται με τον πολυμερισμό και αποπολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S. Επίσης παρατηρείται η δημιουργία μικροσωματιδίων που προέρχονται από τα ερυθρά και εκφράζουν στην επιφάνεια τους PS. Τα ερυθρά που εκφράζουν PS αλληλεπιδρούν με άλλα κύτταρα και συστατικά του πλάσματος, παρουσιάζουν

αυξημένη προσκόλληση στο ενδοθήλιο, προκαλούν την μετανάστευση των μονοκυττάρων και αποτελούν το υπόστρωμα για την ενεργοποίηση του συμπλέγματος της προθρομβινάσης και την παραγωγή θρομβίνης.^{2,7} Παράλληλα τα ερυθρά που εκφράζουν PS στην εξωτερική επιφάνεια τους γίνονται στόχος των φωσφολιπασών που υδρολύουν τα λιπίδια και παράγονται λυσοφωσφολιπιδία, που επηρεάζουν την ακεραιότητα του ενδοθηλίου, και ελεύθερα λιπαρά οξέα, όπως το αραχιδονικό οξύ, που είναι υπόστρωμα για την παραγωγή θρομβοξανθής και λευκοτριενών²

Τα επίπεδα F1,2 D-dimers, το σύμπλεγμα πλασμίνης-αντιπλασμίνης συσχετίζεται με τον αριθμό των θετικών στην φωσφατιδυλοσερίνη ερυθρών.^{1,7} Τα ερυθρά που περιέχουν υψηλή συγκέντρωση εμβρυικής αιμοσφαιρίνης παρουσιάζουν ελαττωμένο σχηματισμό μικροσωματιδίων, μικρότερη έκφραση PS και με επακόλουθο μειωμένο σχηματισμό θρομβίνης. Ως εκ τούτου η HbF θεωρείται ότι ασκεί προστατευτική δράση στην μεμβράνη των ερυθρών^{1,7}

Σε πρόσφατη μελέτη αποδείχθηκε ότι τα ερυθρά με τύπου II PS (υψηλή περιεκτικότητα σε PS) προκαλούν διπλάσια αύξηση του TF in vitro, που φαίνεται να μην οφείλεται στην άμεση αλληλεπίδραση των ερυθρών με το ενδοθήλιο, αλλά να είναι το αποτέλεσμα της αντίδρασης μεταξύ ενδοθηλίου και της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, η οποία είναι αυξημένη λόγω της αιμόλυσης⁷. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη αιμόλυση, που συμβαίνει στα τύπου II PS ερυθρά, συμβάλλει στην υπερπηκτικότητα των ασθενών με ΔΝ

Αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα

Στους ασθενείς με ΔΝ υπάρχει αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) στη κυκλοφορία. Τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα είναι αυξημένα ακόμα και σε φάση ηρεμίας σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες και αυξάνονται περισσότερο κατά την διάρκεια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Μικροσωματίδια που εκφράζουν την PS στην επιφάνεια τους απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια ερυθρά και μονοκύτταρα και βρίσκονται αυξημένα στην ΔΝ. Πολλοί πλασματικοί παράγοντες, που μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της έκκρισης TF όπως η θρομβίνη, ιντερλευκίνη1, TNF και ενδοτοξίνη είναι

επίσης αυξημένοι στην ΔΝ. Ιδιαίτερη σημασία έχουν: α) η βλάβη που προκαλείται στο ενδοθήλιο από την ισχαιμία και επαναιμάτωση β) η αυξημένη αιμόλυση των τύπου II PS θετικών κυττάρων και γ) η επαγωγή της έκφρασης του στα μονοκύτταρα από τον διαλυτό CD40L (sCD40L) ο οποίος προέρχεται από τα αιμοπετάλια, είναι δείκτης ενεργοποίησης τους⁹ και είναι αυξημένος στην ΔΝ

Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και επίπεδα φυσικών ανασταλτών

Από μελέτες έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ΔΝ, σε περιόδους μεταξύ των κρίσεων, έχουν αυξημένους τόσο τους δείκτες παραγωγής θρομβίνης (F1,2 TAT), όσο και τους δείκτες ινωδολυτικής δραστηριότητας (D-dimers, PAP) Ειδικότερα τα επίπεδα των D-dimers συσχετίζονται με την συχνότητα των επώδυνων κρίσεων και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν προγνωστικός δείκτης για την συχνότητα των κρίσεων^{1,7}

Παρατηρούνται επίσης χαμηλά επίπεδα των φυσικών ανασταλτών των πρωτεϊνών C και S κατά τις φάσεις ηρεμίας με πιθανή περαιτέρω πτώση στις επώδυνες κρίσεις. Αυτό μπορεί να είναι συνέπεια α) της χρόνιας κατανάλωσης, β) της μειωμένης παραγωγής από το ήπαρ, γ) της σύνδεσης της πρωτεΐνης S στα ερυθρά που εκφράζουν PS και δ) η αναστολή της πρόσδεσης της S στη β2 γλυκοπρωτεΐνη λόγω αντιαντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, που έχει σαν αποτέλεσμα την αδρανοποίηση της πρωτεΐνης S από την κυκλοφορούσα C4b-binding protein.

Στους ασθενείς με ΔΝ παρατηρείται σχετικά υψηλή συχνότητα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ειδικά δε αντισωμάτων που στρέφονται έναντι της PS. Έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των αντισωμάτων έναντι της PS και των επιπέδων D-dimers⁷

Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων - ενδοθηλίου

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι τα αιμοπετάλια είναι χρονίως ενεργοποιημένα στην ΔΝ. Κατά την διάρκεια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων έχει παρατηρηθεί ελάττωση του αριθμού και της επιβίωσης των αιμοπεταλίων καθώς και περαιτέρω ενεργοποίησή τους σε σχέση με τις περιόδους ηρεμίας. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν αυξημένη κατανάλωση των

αιμοπεταλίων κατά τις επώδυνες κρίσεις πιθανά λόγω συγκέντρωσής τους στα σημεία βλάβης των αγγείων.

Με την βοήθεια της κυτταρομετρίας ροής έχει αποδειχθεί η παρουσία αυξημένου ποσοστού αιμοπεταλίων, τα οποία εκφράζουν δείκτες ενεργοποίησης, όπως έκφραση της Ρ-σελεκτίνης (CD62P), CD63, PF3, sCD40L, annexin V, PF4 και β-θρομβογλοβουλίνη. Το ποσοστό αυξάνεται κατά την διάρκεια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμμετέχει στη ανάπτυξη των χρόνιων αγγειακών επιπλοκών όπως της πνευμονικής υπέρτασης μέσω της έκκρισης ουσιών (platelet derived growth factor PDGF) που ευνοούν την υπερπλασία της έσω στοιβάδας των αγγείων. Ο βαθμός ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων συσχετίζεται με τον βαθμό της πνευμονικής υπέρτασης¹⁰

Μεταξύ των κρίσεων παρατηρείται αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στους ενήλικους ασθενείς. Στους ασθενείς με ΔΝ που εμφανίζουν πνευμονική υπέρταση τα αιμοπετάλια φθάνουν σε υψηλότερο βαθμό ενεργοποίησης με σημαντικά μικρότερη δόση διεγέρτη (ADP) σε σχέση με τους ασθενείς με ΔΝ που δεν έχουν Π.Υ¹⁰. Η αιμόλυση με την συνυπάρχουσα ελάτπωση του NO συμβάλουν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων¹⁰.

Οι δείκτες ενεργοποίησης του ενδοθηλίου είναι αυξημένοι. Παρατηρείται αύξηση του παράγοντα von Willebrand Η ελεύθερη Hb και αίμη διεγείρει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1, E selectin στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυξάνεται η προσκόλληση των ερυθρών στο ενδοθήλιο που προκαλεί οξειδωτικό στρες με μετανάστευση των μονοκυττάρων, οδηγεί δε σε απόφραξη των αγγείων ιστική υποξία και ιστικό θάνατο. Ειδικά οι ασθενείς με ΔΝ και Π.Υ είχαν υψηλότερα επίπεδα sVCAM-1 σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς Π.Υ¹²

Τελευταία έχει μελετηθεί η σημασία των CD40L - sCD40L ως μεσολαβητών στην φλεγμονώδη αντίδραση και στην προθρομβωτική δραστηριότητα με την διέγερση των αιμοπεταλίων (συνδέεται με την GP lib-IIIa), την αύξηση του TF και ICAM-1. Στην ΔΝ έχει βρεθεί περίπου 30 φορές αύξηση του sCD40L θεωρείται δε ότι η κύρια πηγή του είναι τα αιμοπετάλια. Επιπλέον CD40L προκαλεί την έκφραση της Ρ-σελεκτίνης⁹ στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων

Ελάττωση του NO

Το NO παράγεται στο ενδοθήλιο με τη δράση του ενζύμου NO συνθετάση και την παρουσία οξυγόνου από την μετατροπή της L-arginine σε citruline. Ρυθμίζει τον τόνο των λείων μυών και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.. Φυσιολογικά προκαλεί αγγειοδιαστολή, αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της προσκόλλησής τους στο ενδοθήλιο και αναστέλλει την έκφραση του TF^{3,10,13}

Με την ενδαγγειακή αιμόλυση εκλύεται ελεύθερη Hb και αίμη. Όταν εξαντληθούν οι αποσφαιρίνες η Hb καθαίρεται από το NO, με το οποίο έχει υψηλή συγγένεια, με αποτέλεσμα τα επίπεδα του NO ελαττώνονται. Επιπλέον με την αιμόλυση ελευθερώνεται αργινάση που καταβολίζει την αργινίνη που είναι το υπόστρωμα για την παραγωγή του NO με επακόλουθο περαιτέρω ελάττωσή του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα δυστονία των λείων μυϊκών ινών, αγγειοσύσπασση, υπέρταση, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αύξηση των μορίων προσκόλλησης, αύξηση του TF και τελικά τον σχηματισμό θρόμβου

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες για την χρήση αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών στην ΔΝ, οι οποίες είχαν σαν στόχο την επίδραση τους στη συχνότητα και βαρύτητα των επώδυνων κρίσεων⁷. Από τις μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται ότι:

1. Η υδροξυουρία ελαττώνει την παραγωγή θρομβίνης
2. Η ηπαρίνη ελαττώνει την προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο και χαμηλές δόσεις ηπαρίνης ελαττώνουν την συχνότητα και σοβαρότητα των επώδυνων κρίσεων.
3. Σε διπλή τυφλή μελέτη που χορηγήθηκε τικλοπιδίνη έναντι placebo για 6 μήνες παρατηρήθηκε ελάττωση στην συχνότητα, διάρκεια και σοβαρότητα των επώδυνων κρίσεων στην ομάδα της τικλοπιδίνη.

Συμπέρασμα

Οι μηχανισμοί που κυρίως ενέχονται στην υπερπηκτικότητα που παρατηρείται στην ΔΝ είναι α) η διαταραχή της στιβάδας των λιπιδίων των ερυθρών με την έκφραση της φωσφατιδυλσερίνης (PS) στην εξωτερική επιφάνεια της

μεμβράνης β) η βλάβη του ενδοθηλίου γ) η ελάττωση του NO και δ) η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Παραμένει αβέβαιο αν η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της νόσου ή αν αποτελεί δευτερογενές φαινόμενο

Θεωρείται ότι η κατάλληλη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να συνεισφέρει στην πρόληψη και θεραπεία των επιπλοκών της νόσου, χρειάζονται όμως καλά σχεδιασμένες μελέτες για την επιβεβαίωση του αποτελέσματος

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kenneth I Ataga, MBBS, Eugene P. Orringer, MD Hypercoagulability in Sick Cell Disease: A curious Paradox Am.J Med. 2003;115: 721-728
2. Frans A. Kuypers, Membrane lipid alterations in Hemoglobinopathies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007 : 68-73
3. Maria Domenica Cappellini. Coagulation in the Pathophysiology of Hemolytic Anemias, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 74-78.
4. H Austin, N. Key, J.M. Benson C. Lally, N.F. Dowling, C Whitsett, W.Craig Hooper. Sick cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks, Blood 2007;110 (3): 908-912.
5. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E., Olson RE . Deep venus thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease, Am. J. Med 2006;119: 897
6. M S Villers, M G Jamison, L M De Castro, A H James, Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy Am J Obstet-Gynecol 2008;199:125e1-e5
7. Kenneth I Ataga, Nigel S. Key. Hypercoagulability in Sick Cell Disease: New approaches to an old problem. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 91-96
8. Marilyn J. Telen, Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of Sick Cell Disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 84-90
9. S. P, Lee, Kenneth I Ataga, Eugene P. Orringer, David R. Phillips, Leslie V. Parise. Biologically active CD40 Ligand is elevated in Sick cell

- Anemia: Potential Role for Platelet Mediated inflammation. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26: 1626-1631
10. J Villagra, S Shilva, L A Hunter, R F Machado, M T Glagwin, G J Kato, Platelet activation in patients with sickle cell disease, hemolysis associated pulmonary hypertension and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin *Blood* 2007;110:2166-2172
11. M T Glagwin, G J Kato Hemolysis associated hypercoagulability in sickle cell disease: the plot (and blood) thickens *Haematologica* 2008;93(1)
12. Kenneth I Ataga, Charity G Moore, C A Hillery, S Jones, H c Whinna D Strayhorn, C Sohler, A Hinderliter, Leslie V. Parise, Eugene P. Orringer Coagulation activation and inflammation sickle cell disease- associated pulmonary hypertension *Haematologica* 2008;93(1)20-26
13. Kenneth I Ataga, Maria D Cappellini, Eliezer A Rachmilewitz, B- Thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability, *Br J Haematology* 2007;139:3-13
14. J G Taylor, VG Nolan, L Mendelsohn, G J Kato, M T Gladwin, Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of Vascular complications and Mortality with less frequent vasoocclusive pain *PLoS one*: May 2008;3(5) e2005

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Χ. Ι. Ματσούκα

Η πρόοδος στην αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής νόσου έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων και κάνει πραγματική την επιλογή να αποκτήσουν οικογένεια. Ωστόσο δεν πρέπει να λησμονούμε ότι ακόμα και σήμερα η κύηση στις γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να έχει επιπλοκές, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, και η παρακολούθηση των γυναικών αυτών πρέπει να γίνεται από ειδικούς εξοικειωμένους με το νόσημα και μαιευτήρες που χειρίζονται κυήσεις υψηλού κινδύνου.

Δρεπανοκυτταρική νόσος και κύηση – Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο

Η δρεπανοκυτταρική νόσος χαρακτηρίζεται από αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, χρόνια αιμολυτική αναιμία και χρόνια βλάβη οργάνων. Στην αγγειοαποφρακτική διαδικασία και τη χρόνια βλάβη οργάνων συνεισφέρουν διάφοροι παράγοντες. Η δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που προκαλείται από τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S, επιτείνεται από την υποξία, την ελάττωση του pH, την αφυδάτωση και την αύξηση της συγκέντρωσης της HbS. Πειραματικά δεδομένα των τελευταίων ετών υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση και η χρόνια βλάβη του ενδοθηλίου παίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου (1). Αύξηση της προσκολλητικότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενεργοποίηση των λευκών, ενεργοποίηση της αιμόστασης και της παραγωγής θρομβίνης, αύξηση των φλεγμονωδών, προσκολλητικών και προπηκτικών πρωτεϊνών και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου συνοδεύονται από μείωση της σύνθεσης νιτρικού οξειδίου (πιθανώς οφειλόμενης σε κατανάλωση λόγω χρόνιας αιμόλυσης) έχουν όλα περιγραφεί στη δρεπανοκυτταρική νόσο (2). Στην κύηση συμβαίνουν διάφορες φυσιολογικές μεταβολές, λόγω δράσης κυρίως της προγεστερόνης. Παρατηρείται μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (με συνέπεια την αύξηση της καρδιακής παροχής), αύξηση συνολικού εισπνεόμενου όγκου και πρόσληψης οξυγόνου και αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων που πιθανό να επιδεινώνουν τελικά την αποδέσμευση οξυγόνου (3). Η Σε εγκύους με δρεπανοκυτταρική νόσο έχει

βρεθεί μεγαλύτερη αύξηση της καρδιακής παροχής και του τελοδιαστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας από τις φυσιολογικές, χωρίς όμως διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας (4). Ωστόσο, προϋπάρχουσα ασυμπτωματική διαταραχή της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να αποκαλυφθεί κατά την κύηση. Η αναπνευστική αλκάλωση επίσης που αναπτύσσεται στην κύηση, βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων στον πλακούντα αλλά μπορεί να επηρεάσει τη δρεπάνωση. Από τη άλλη μεριά, η αύξηση κατά την κύηση της ρενίνης και αλδοστερόνης οδηγούν σε αύξηση του όγκου πλάσματος, μείωση της ωσμωτικότητας του κινδύνου αφυδάτωσης των ερυθρών και της δρεπάνωσης (3). Η συνολική ωστόσο επίδραση των παθοφυσιολογικών μεταβολών που συνοδεύουν την κύηση στον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S παραμένει προς διερεύνηση.

Η αυξημένη απελευθέρωση πρωτεϊνών προσκόλλησης και παραγόντων της πήξης, όπως ο παράγοντας vWF το ινωδογόνο και ο παράγοντας VIII κατά την κύηση ίσως να επιτείνουν την προσκολλητικότητα των ερυθρών. Η μικροκυκλοφορία του πλακούντα είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε αγγειοαποφρακτικές επιπλοκές και αυτό ίσως ερμηνεύει τις περιοχές ίνωσης, νέκρωσης των χοριακών λαχνών και εμφράκτων που παρατηρούνται στους πλακούντες γυναικών με δρεπανοκυτταρική νόσο (5), (6). Σε μελέτες με Doppler η αιματική ροή στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία είναι περιορισμένη σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο, χωρίς άμεση επίδραση στην εμβρυϊκή κυκλοφορία αφού η ροή αίματος στην ομφαλική αρτηρία και φλέβα είναι φυσιολογική και δε φαίνεται να τροποποιείται ούτε κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων της μητέρας (7), (8). Η περιορισμένη αιματική ροή στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία σχετίζεται με χαμηλό βάρος γέννησης και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, αλλά δε βελτιώνεται με πρόγραμμα μεταγγίσεων δηλαδή με ανάταξη της αναιμίας ή μείωση του ποσού της HbS της μητέρας (9), (10).

Οι γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν χρονίως αναιμία προ της εγκυμοσύνης η οποία επιτείνεται από την αύξηση του όγκου πλάσματος και την αναιμία εξ αραιώσεως που προκαλεί η φυσιολογική κύηση. Είναι παράδοξο ότι η αναιμία της μητέρας, ακόμα και όταν είναι βαριά όπως σε γυναίκες με HbSS και τιμές αιμοσφαιρίνης 6 - 7g/dl, δε σχετίζεται με αρνητική για το κύημα έκβαση, καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR) ή

χαμηλό βάρος γέννησης ούτε με επιπλοκές της μητέρας, όπως φαίνεται από αρκετές μελέτες (11), (12), (13), (14).

Επιπλοκές της μητέρας με δρεπανοκυτταρική νόσο

Θνησιμότητα

Η νοσηρότητα και θνησιμότητα σε εγκύους με δρεπανοκυτταρική νόσο αναφέρεται πολύ υψηλή σε μελέτες προ του 1970 (θνησιμότητα 4.1 – 11.5%). Η υψηλή θνησιμότητα στο παρελθόν, έκανε λογική τη σύσταση στις γυναίκες με ΔΝ για αποφυγή ή διακοπή κυήσεως (15). Από τη δεκαετία του 1970 η μητρική θνησιμότητα παρουσιάζει εντυπωσιακή πτώση (1.7%) ως αποτέλεσμα της καλύτερης γενικής ιατρικής φροντίδας των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι περισσότεροι μητρικοί θάνατοι σήμερα οφείλονται σε θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή, που είναι η συχνότερη αιτία θανάτου και στο γενικό πληθυσμό των εγκύων (13), (16), (17). Η μεγαλύτερη θνησιμότητα έχει παρατηρηθεί σε ομόζυγη δρεπανοκυτταρική νόσο HbSS και άλλες αιτίες θανάτου ήταν οξύ θωρακικό σύνδρομο επιπλεκόμενο με πνευμονία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και τοξιναιμία. Πάντως, πολύ πρόσφατη μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες επί 17.952 κυήσεων με ΔΚΝ τα έτη 2000 – 2003 καταγράφει θνησιμότητα 72.4 /100.000 σε γυναίκες με ΔΚΝ έναντι 12.7 /100.000 σε εγκύους χωρίς τη νόσο και τονίζει ότι η νοσηρότητα και θνησιμότητα στις κυήσεις αυτές ενδεχομένως να είχε υποτιμηθεί τα τελευταία χρόνια (18) .

Αποβολές

Η συχνότητα των αυτόματων αποβολών σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο φαίνεται να είναι μεγαλύτερη συγκρινόμενη με το γενικό πληθυσμό εγκύων αν και δεν είναι ακριβώς γνωστή. Σε 94 κυήσεις επί 52 γυναικών με HbSS από την πληθυσμιακή μελέτη της Τζαμάϊκα οι αυτόματες αποβολές ήταν 35%, συγκρινόμενες με 10.4% στην ομάδα ελέγχου (12). Στην προοπτική μελέτη για το όφελος της μετάγγισης σε εγκύους με δρεπανοκυτταρική νόσο, το 55 – 65% των γυναικών με HbSS, HbSC και Hb Sβ –θαλασσαιμία είχαν ιστορικό αυτόματης αποβολής ή προγραμματισμένης έκτρωσης συγκρινόμενο με 41% υγιών Αφροαμερικανίδων (19). Τέλος στη

Συνεργατική μελέτη επί 445 κυήσεων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα η συχνότητα των αποβολών ήταν 6.5% (11).

Μαιευτικές επιπλοκές

Μαιευτικές επιπλοκές όπως προεκλαμψία, εκλαμψία, αποκόλληση του πλακούντα και πρόωρος τοκετός αναφέρονται ως συχνότερες σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα συγκριτικά με τις υγιείς εγκύους. Ωστόσο δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των μελετών στην ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών για τις διάφορες μαιευτικές επιπλοκές μεταξύ των ομάδων ασθενών και ελέγχου. Σε μία μελέτη η αποκόλληση του πλακούντα είναι συχνότερη στην ομάδα ασθενών (19), ενώ σε περισσότερες μελέτες ο πρόωρος τοκετός είναι συχνότερος σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα (17), (20), (21). Υπάρχουν παρατηρήσεις για αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή τοξιναιμίας σε γυναίκες που χρήζουν μεταγγίσεων λόγω επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου (21). Αιμορραγία περί και μετά τον τοκετό δε φαίνεται να είναι συχνότερη σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα (12). Σε μια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας της επιλόχειας ενδομητρίτιδας στις πάσχουσες (21). Γενικά, ο πρόωρος τοκετός φαίνεται να είναι συχνότερος σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, ενώ δεν υπάρχουν πειστικά δεδομένα για τις λοιπές μαιευτικές επιπλοκές παρά ταύτα επειδή καταγράφεται μια τέτοια τάση και ιδιαίτερα για εγκύους με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική νόσο οι ασθενείς αυτές είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται στενά και να αναφέρονται σε κέντρα που αντιμετωπίζουν κυήσεις υψηλού κινδύνου.

Εμβρυϊκές επιπλοκές

Περιγεννητική θνησιμότητα

Η περιγεννητική θνησιμότητα ιστορικά αναφέρεται ιδιαίτερα αυξημένη για τα νεογνά γυναικών με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (53%) (22), έχει όμως μειωθεί εντυπωσιακά τις τελευταίες 3 δεκαετίες με τη βελτίωση της μαιευτικής και νεογνολογικής υποστήριξης. Μετά το 1980 η νεογνική θνησιμότητα είναι περίπου 5% (0 – 10%) (17), (20), (22) και το μέσο Apgar score στα 5 λεπτά αυτών των νεογνών 9.

Χαμηλό βάρος γέννησης / Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR)

Οι γυναίκες με δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) γεννούν συχνότερα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης ή IUGR συγκριτικά με τις εγκύους με HbSC, HbSB και τις φυσιολογικές (μέσο βάρος γέννησης 2.5 – 2.8kg v/s 2.7 – 3.0 kg) (11), (19), (20). Επίσης IUGR αναφέρεται συχνότερα και στις γυναίκες με HbSC (17). Το χαμηλό βάρος γέννησης δε φαίνεται να σχετίζεται με την αναιμία της μητέρας ούτε με την εμφάνιση οξέων επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου που προκαλούν υποξία (οξύ θωρακικό σύνδρομο) (11), (12), (13), (14). Φαίνεται πιθανό ότι χρόνιες αγγειοαποφρακτικές βλάβες στον πλακούντα επηρεάζουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Από μελέτες με ταχυμετρία ροής με Doppler φαίνεται ότι υπάρχει επιβράδυνση της αιματικής ροής στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, που σχετίζεται με το βάρος γέννησης, ενώ η αιματική ροή στην ομφαλική αρτηρία δεν είναι επηρεασμένη. Το φαινόμενο αυτό δεν αναστρέφεται με τη στρατηγική μεταγγίσεων της γυναίκας, παρά τη μείωση της HbS με τις μεταγγίσεις (10), (23). Το Doppler 3^{ου} τριμήνου συνδυαζόμενο με υπερηχογράφημα έχει 89% ευαισθησία και 89% θετική προγνωστική αξία στην ανίχνευση χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών σε μία μελέτη (9).

Αντιμετώπιση επιπλοκών ΔΚΝ στην κύηση

Θεραπευτική αντιμετώπιση επώδυνων κρίσεων

Οι γυναίκες με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα μπορεί να εμφανίσουν αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας των επώδυνων κρίσεων και προσβολών οξέος θωρακικού συνδρόμου κατά την κύηση. Η αντιμετώπιση κατά την κύηση δεν διαφέρει από αυτήν σε μη εγκύους και περιλαμβάνει την ενυδάτωση, τη χορήγηση οξυγόνου, τον έλεγχο του πόνου και την ταχεία αναγνώριση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων (23). Τα οπιούχα αναλγητικά δεν είναι τερατογόνα και γενικά δεν φέρουν τοξικότητα για το έμβρυο εκτός από την παροδική καταστολή της κινητικότητας και την μεταβλητότητα των καρδιακών τόνων (20). Επιβάλλεται στενή παρακολούθηση της εγκύου για την εμφάνιση οξέων, απειλητικών για τη ζωή αγγειοαποφρακτικών επιπλοκών. Οξύ θωρακικό σύνδρομο αναφέρεται σε 7 – 20 % των κυήσεων (11), (12), (24), (25). Σύνδρομο οξείας παγίδευσης στο σπλήνα (sequestration) μπορεί

να εμφανισθεί σε γυναίκες με ηπιότερες μορφές δρεπανοκυτταρικού συνδρόμου που δεν έχουν υποστεί αυτόματη σπληνεκτομή από την παιδική ηλικία (19, (24. Τέλος οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια με συμμετοχή του πνεύμονα, ήπατος και νεφρών μπορεί να εμφανισθεί και χρήζει ταχείας και επιθετικής υποστηρικτικής θεραπείας.

Μεταγγίσεις

Μετάγγιση ερυθρών ή ερυθροκυτταφαίρεση έχουν δοκιμασθεί εμπειρικά σε εγκύους με δρεπανοκυτταρική νόσο, αλλά μία μόνο προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη στη βιβλιογραφία σχεδιάσθηκε με στόχο την εκτίμηση του οφέλους της μητέρας και του εμβρύου από πρόγραμμα εντατικών μεταγγίσεων. Στην ομάδα των εντατικών μεταγγίσεων δεν υπήρχε σημαντική μείωση των μαιευτικών επιπλοκών ούτε βελτίωση του βάρους γέννησης ή της επίπτωσης καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Παρατηρήθηκε μόνο σημαντική μείωση στον αριθμό των επώδυνων επεισοδίων, αλλά όχι στις οξείες επιπλοκές που τα συνόδευαν (π.χ. οξύ θωρακικό σύνδρομο) (19). Άλλη αναδρομική ανασκόπηση 81 κυήσεων σε γυναίκες με HbSS και HbSC δεν κατέδειξε διαφορές στην έκβαση της μητέρας ή του εμβρύου, αλλά έδειξε μείωση στα επώδυνα επεισόδια (45 v/s 9%%) και στο οξύ θωρακικό σύνδρομο (25 v/s 5%) (25). Τέλος σε μη τυχαιοποιημένη μελέτη πρόγραμμα ερυθροκυτταφαίρεσης συγκρίθηκε με μη μετάγγιση σε εγκύους με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα και κατέδειξε μείωση στα επώδυνα επεισόδια και το οξύ θωρακικό σύνδρομο και μείωση του αριθμού νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης και πρόωρων τοκετών (26).

Συμπερασματικά, δεν είναι σαφές το όφελος του προγράμματος προφυλακτικών μεταγγίσεων σε εγκύους με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η σύσταση από τους περισσότερους ειδικούς είναι να μεταγγίζονται α) οι ασθενείς που εμφανίζουν σημαντική δραστηριοποίηση της νόσου κατά την κύηση ή/και βαριές επιπλοκές, β) οι γυναίκες με βαριά αναιμία και γ) για προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση (20), (23). Σε περίπτωση μετάγγισης η συμβατότητα πρέπει να περιλαμβάνει τον πλήρη φαινότυπο του συστήματος Rh (C/c/ D/ E/e) και τα αντιγόνα του συστήματος Kell, γιατί οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο εμφανίζουν συχνά αλλοανοσοποίηση (10

– 20%) (26), (27) που θα δυσχεράνει μελλοντικές μεταγγίσεις και που μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική νόσο του νεογνού.

Λοιμώξεις ουροποιητικού

Οι γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, κυστίτιδας και πυελονεφρίτιδας που επιτείνονται κατά την κύηση και πρέπει να αντιμετωπίζονται. Κυστίτιδες αναφέρονται σε 30 – 40% (21) και πυελονεφρίτιδες σε 7 – 9% (17) των κυήσεων. Αυξημένη επίπτωση βακτηριουρίας και ουρολοιμώξεων εμφανίζουν επίσης και γυναίκες με στίγμα δρεπανοκυτταρικής νόσου και πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται (28).

Χειρισμός χρονίων επιπλοκών της νόσου κατά την κύηση

Μερικές ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο δυνατόν να εμφανίζουν χρόνιες βλάβες οργάνων προ της κύησης, όπως πνευμονική υπέρταση, ΑΕΕ, ηπατική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Στο βαθμό που η οργανική βλάβη είναι βαριά η κύηση μάλλον αντενδείκνυται σ' αυτές τις γυναίκες. Ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα μεταγγίσεων για την αντιμετώπιση παρόμοιων επιπλοκών πρέπει να συνεχίζουν τις μεταγγίσεις καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης (23). Ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως μεταγγίσεις συχνά υποβάλλονται σε αποσιδήρωση με δεσφεριοξαμίνη. Η δεσφεριοξαμίνη ανήκει στην κατηγορία κινδύνου C για την κύηση και πρέπει να διακόπτεται. Τα βιταμινικά σκευάσματα που χορηγούνται στην κύηση θα πρέπει να μην περιέχουν σίδηρο σ' αυτές τις περιπτώσεις. Τέλος γυναίκες που λαμβάνουν χρονίως υδροξυουρία πρέπει να τη διακόπτουν ιδανικά 3 μήνες προ της σύλληψης, παρότι χορήγησή της σε μικρό αριθμό κυήσεων δε σχετίσθηκε με συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου (29).

Γενικές συστάσεις για την αντιμετώπιση εγκύου με ΔΚΝ

- Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τη συγκεκριμένη υποκείμενη αιμοσφαιρινοπάθεια (HbSS, HbSC, HbS/β – thal, HbSD) καθώς δεν έχουν όλες την ίδια βαρύτητα ή συχνότητα επιπλοκών. Επί αμφιβολίας καλό είναι να γίνεται ηλεκτροφόρηση Hb.

- Για γυναίκες χωρίς μείζονες επιπλοκές, η απόφασή μας για μεταγγίσεις καθοδηγείται από τη συνήθη τιμή αιμοσφαιρίνης της γυναίκας προ της εγκυμοσύνης λαμβάνοντας υπόψη ότι η αναιμία της μητέρας μάλλον δεν επηρεάζει την έκβαση για το έμβρυο. Γυναίκες που βρίσκονται σε πρόγραμμα μεταγγίσεων λόγω επιπλοκών ή αυτές με ιστορικό βαριών επιπλοκών της νόσου τίθενται σε πρόγραμμα μεταγγίσεων.
- Κατά το 1^ο τρίμηνο πρόληψη της αφυδάτωσης και αντιμετώπιση της ναυτίας μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο επώδυνων κρίσεων. Κατά το 1^ο και 2^ο τρίμηνο συχνές επισκέψεις της εγκύου (1 - 2 φορές την εβδομάδα) για εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου, γενική αίματος και ΔΕΚ, εκπαίδευση για πιθανές επιπλοκές, εκτίμηση για αποκόλληση του πλακούντα, προδρομικό πλακούντα και πρόωρο τοκετό, μπορούν να βοηθήσουν σε έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών.
- Φυλλικό οξύ πρέπει να δίδεται σε όλες τις γυναίκες σε μεγαλύτερη δόση της συνήθους (1 – 4mg/d). Σκευάσματα σιδήρου πρέπει να αποφεύγονται σε χρονίως μεταγγιζόμενες ασθενείς. Απότομη διακοπή οπιούχων αναλγητικών δε συνιστάται προς αποφυγή συνδρόμου στέρησης.
- Υπερηχοτομογράφημα ανά μήνα, με έναρξη στις 24 – 28 εβδομάδες για την εκτίμηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Η μητέρα πρέπει να παρακολουθεί καθημερινά την κινητικότητά του. Καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας (NST) και έλεγχος του βιοφυσικού προφίλ του εμβρύου από την 32 – 34^η εβδομάδα και ανά εβδομάδα είναι χρήσιμος και συμπληρωματικό Doppler στις 28 με 30 εβδομάδες για εκτίμηση της ροής στην ομφαλική αρτηρία μπορεί να προβλέψει την ενδομήτρια καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης (IUGR).
- Η αρτηριακή πίεση είναι συνήθως χαμηλότερη σε γυναίκες με HbSS από το γενικό πληθυσμό και μικρές αυξήσεις μπορεί να είναι πρώιμο σημείο εισβολής υπερτασικής διαταραχής της κύησης (προεκλαμψίας).
- Πλησιάζοντας στον τοκετό είναι φρόνιμο, όλες οι γυναίκες που δε βρίσκονται σε πρόγραμμα μεταγγίσεων, να είναι προετοιμασμένες για καισαρική τομή με μεταγγίσεις (ή αφαιμαξομεταγγίσεις) για τη μείωση της HbS σε ποσοστό ~ 40%, καθώς ο πρόωρος τοκετός είναι συχνότερος και

η Κ/Τ αναφέρεται επίσης συχνότερη στις γυναίκες αυτές. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο των χειρουργικών επεμβάσεων στη ΔΚΝ, πολλοί ειδικοί προτιμούν την Κ/Τ ως προγραμματισμένη – ελεγχόμενη διαδικασία. Γενικά πάντως, γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο χωρίς μείζονες επιπλοκές ή βαριά υποκείμενη παθολογία πρέπει να συμπληρώνουν τις φυσιολογικές εβδομάδες κύησης και να αρχίζουν αυτόματο τοκετό, η δε καισαρική τομή να γίνεται με μαιευτικά κριτήρια. Κατά τη διάρκεια του τοκετού απαιτείται επαρκής ενυδάτωση και οξυγόνωση και καλή αναλγησία.

- Η επισκληρίδιος αναλγησία προσφέρει άριστο έλεγχο του πόνου και συνιστάται.
- Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα κατά την κύηση πρέπει να παρακολουθούνται από μαιευτήρα που χειρίζεται κυήσεις υψηλού κινδύνου σε στενή συνεργασία με αιματολόγο εξοικειωμένο στη νόσο. (7), (9), (20), (22), (23), (24), (30), (31), (32).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cines D., Pollak E., Buck C. et al . Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998 :91(10); 3527-61.
2. Hebbel R., Vercelloti G. The endothelial biology of sickle cell disease. *J. Lab. Clin. Med*. 1997 : 129; 288-93.
3. Rappaport V., Valasquez M., Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2004 :31; 287-317.
4. Veille J., Hanson R. Left ventricular systolic and diastolic function in pregnant patients with sickle cell disease. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1994 :170(1); 107-10.
5. Pantanowitz I., Schwartz R., Balogh K. The placenta in sickle cell disease. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2000 : 124;1565.
6. Trampant P, Roudier M., Andrea A. et al. The placental – umbilical unit in sickle cell disease pregnancy : a model for studying in vivo functional adjustments to hypoxia in humans. *Hum. Pathol*. 2004 : 35(11); 1353-9.
7. Billet H., Langer O., Regan O. et al. Doppler velocitometry in pregnant patients with sickle cell anemia. *Am. J. Hematol*. 1993 : 42; 305-8.

8. Anyaegbunam A., Gauthier – Morel M., Merkatz I. Antepartum fetal surveillance tests during sickle cell crisis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991 : 165(1); 1081-3.
9. Anyaegbunam A., Langer O., Brustman L. et al. Third-trimester prediction of small-for-gestational-age infants in pregnant women with sickle cell disease. *J. Reprod. Med.* 1991 : 36(8); 577-80.
10. Howard R., Tuck S., Pearson T. Blood transfusion in pregnancies complicated by maternal sickle cell disease : effects on blood rheology and uteroplacental Doppler velocitometry. *Clin. Lab. Haematol.* 1994 : 16; 253-9.
11. Smith J, Espeland M, Bellevue R et al. Pregnancy in sickle cell disease : experience of the Cooperative Study of the Sickle Cell Disease. *Obstet. Gynecol.* 1996 : 87(2); 199-204.
12. Serjeant G, Look Loy L, Crowther M. et al. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet. Gynecol.* 2004 : 103(6); 1278-85.
13. Powars D, Sandhu M, Niland – Weiss J et al. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet. Gynecol.* 1986 : 67;217-28.
14. Morris J, Dunn D, Serjeant G. Hematological risk factors for pregnancy outcome in Jamaican women with homozygous sickle cell disease. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1994 : 101; 770-3.
15. Fort A, Morrison J, Berreras L et al : Counseling the patients with sickle cell disease about reproduction. Pregnancy outcome does not justify the maternal risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971: 111; 324-7.
16. Hendrickse J., Watson-Williams E, Luzzatto L et al. Pregnancy in homozygous sickle cell anemia. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1972 :79; 396-409.
17. Sun P, Wilburn W, Raynar B et al. Sickle cell disease in pregnancy : twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001 : 184(6); 1127-30.
18. Villers M, Jamison M, De Castro L, James A : Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199 : 121-5.
19. Koshy M, Burd L., Wallace D. et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease : a randomized cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 1988 : 319; 1447-52.

20. Koshy M, Chisum D, Burd L. et al. Management of sickle cell anemia and pregnancy. *J. Clin. Apheresis*. 1991 : 6; 230-3.
21. Seoud M, Cantwell C, Nobles G. et al. Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle C hemoglobinopathies. *Am. J. Perinatol*. 1994 : 11(3); 187-91.
22. Rust O., Perry K. Pregnancy complicated by sickle cell hemoglobinopathy. *Clin. Obstet. Gynecol*. 1995 : 38; 472-84.
23. Hassell K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2005 : 19(5); 903-16.
24. Koshy M., Burd L. Management of pregnancy in sickle cell syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 1991 : 5(3); 585-96.
25. Howard R., Tuck S., Pearson T. Pregnancy in sickle cell disease in the U.K. : results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1995 : 102; 947-51.
26. Morrison J., Morrison F., Floyd R. et al. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J. Clin. Apheresis*. 1991 ;6; 224-9.
27. Narchi H., Ekuma-Nkama E. Maternal sickle cell anemia and neonatal isoimmunization. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 1998 : 62; 129-34.
28. Blank A., Freedman W. Sickle cell trait and pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol*. 1969 :12(1); 123-33.
29. Diav-Citrin O., Hunniselt L., Sher G. et al. Hydroxyurea use during pregnancy : a case report in sickle cell disease and review of the literature. *Am. J. Hematol*. 1999 : 60; 148-50.
30. Kaltenbach K., Bergella V., Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy : effects and management. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 1998 : 25(1); 139-51.
31. Rathmell J., Viscomi C., Ashburn M. Management of nonobstetric pain during pregnancy and lactation. *Anesth. Analg*. 1997 : 85; 1074-87.
32. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. *Obstet. Gynecol*. 2005 : 106(1); 203-10.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ιωάννης Κ. Αδαμόπουλος

Αιματολόγος

Η πλειονότητα των ασθενών με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα (ΔΣ) παρουσιάζουν θετικό ισοζύγιο σιδήρου (υπερφόρτωση).

Τούτο οφείλεται:

- Σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από τους εντερικούς υποδοχείς λόγω της χρόνιας αναιμίας και κατά συνέπεια της αυξημένης ερυθροποίησης.
- Στις περιστασιακές ή και συστηματικές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων που υποβάλλονται οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα με σκοπό, αφ' ενός μεν την πρόληψη των κρίσεων και των βλαπτικών συνεπειών αυτών στα διάφορα όργανα, αφ' ετέρου δε την καλύτερη έκβαση των επιπλοκών.
- Την αποθήκευση σιδήρου ως αποτέλεσμα συνεχούς αιμόλυσης.

Ο οργανισμός δεν διαθέτει μηχανισμούς αποβολής του πλεονάζοντος σιδήρου ο οποίος εναποτίθεται στους ιστούς και προκαλεί βλάβες μέσω οξειδωτικού stress, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την λειτουργική ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων όπως η καρδιά (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες), το ήπαρ (ίνωση, κίρρωση) και οι ενδοκρινείς αδένες (διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, οστεοπόρωση, διαταραχές στη ανάπτυξη). ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Για τον υπολογισμό του προσλαμβανομένου σιδήρου λαμβάνεται υπόψιν ότι κάθε μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 200-250 mg σιδήρου (1,16 mg/mL packed RBC) και ότι η μέση ημερήσια απορρόφηση σιδήρου είναι 0,3-0,5 mg/kg ημερησίως.

Ο υπολογισμός του πλεονάζοντος σιδήρου γίνεται με

- Μέτρηση φερριτίνης. Απλή μέθοδος με δυνατότητα συχνών μετρήσεων, συσχετίζεται με τη συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ. Αλλαγές στα επίπεδά της έχουν σχέση την αλλαγή των επιπέδων συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ κατά την θεραπεία αποσιδηρώσεως. Η συσχέτιση όμως αυτή δεν είναι τόσο καλή στα ΔΣ όπως στη

Μεσογειακή αναιμία. ⁽⁴⁾ Περιορισμοί στη χρήση της αφορούν συνύπαρξη φλεγμονής, λοίμωξης, ηπατικής νόσου, ανεπάρκειας βιταμίνης C.

- Βιοψία ήπατος ⁽⁵⁾
- SQUID
- Μαγνητική τομογραφία. Με παρόμοιο φορτίο σιδήρου στο ήπαρ το T2* καταδεικνύει μικρότερο φορτίο σιδήρου στη καρδιά των ασθενών με ΔΣ απ'ότι στους ασθενείς με MA. ⁽⁶⁾

Πρωταρχικός σκοπός της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι η πρόληψη της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο. Στους ασθενείς με ήδη υψηλό φορτίο σιδήρου θα πρέπει να γίνει θεραπεία αποσιδηρώσεως.

Η αποσιδήρωση επιτυγχάνεται με αφαιμάξεις ή με τη χορήγηση χηλικών ενώσεων που δεσμεύουν εκλεκτικά το σίδηρο. Οι χηλικές ενώσεις που έχουμε σήμερα στη διάθεση μας είναι η δεσφεριοξαμίνη (DFO) ⁽⁷⁾, η δεφεριπρόνη (DFP) ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ και το δεφερασιρόξ (DFX). ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Η επιλογή του τρόπου αποσιδήρωσης προϋποθέτει την πολύ καλή συνεργασία ιατρού - ασθενούς. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σωστά, αμερόληπτα και να έχει στη διάθεση του όλα τα στοιχεία ώστε να συναποφασίσει με τον θεράποντα ιατρό τον τρόπο της θεραπείας ⁽¹⁴⁾

Δεσφεριοξαμίνη (DFO)

Ο πρώτος διαθέσιμος χηλικός παράγων. Ανακαλύφθηκε το 1960 από τους Steffon και Smith. Δεσμεύει εκλεκτικά τον τρισθενή σίδηρο, σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλοκο, την φεριοξαμίνη, και αποβάλλεται από τα ούρα και τα κόπρανα.

Επειδή έχει μικρό χρόνο παραμονής στον οργανισμό χορηγείται υποδορίως σε 8-12 ώρες 5-7 ημέρες την εβδομάδα ανάλογα με το ισοζύγιο σιδήρου. Η δόση καθορίζεται δύσκολα αλλά η μέση ημερήσια δόση είναι 25-40mg/kg βάρους σώματος. Σε ασθενείς με υψηλό φορτίο σιδήρου στη καρδιά χρησιμοποιείται υψηλότερη δόση μέχρι και 60mg/kg βάρους σώματος Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μυοκαρδιοπάθεια ενδείκνυται η ενδοφλέβια χορήγηση μέχρι και 200mg/kg βάρους σώματος.

Οι σημαντικότερες επιπλοκές της DFO είναι η εμφάνιση τοπικού ερυθήματος, φλεγμονής ή λοίμωξης στο σημείο της έγχυσης, αλλεργικών αντιδράσεων, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, επιπλοκών από τα ώτα και τους οφθαλμούς και σε υψηλές δόσεις από τους πνεύμονες. Το μεγάλο μειονέκτημα της DFO είναι ο τρόπος χορήγησής της που προϋποθέτει την καθημερινή δια βίου παρεντερική έγχυσή της. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να μην συμμορφώνονται στη θεραπεία.

Δεφεριπρόνη (DFP)

Με την υπάρχουσα αντικειμενική δυσκολία στη λήψη της DFO δημιουργήθηκε η ανάγκη να εξευρεθούν θεραπείες εξίσου αποτελεσματικές, με αποδεκτές αντιδράσεις, που να χορηγούνται από το στόμα. Το 1987 Kontogeorges & συν ανακοίνωσαν μια νέα χηλική ένωση που χορηγείται από το στόμα -τη δεφεριπρόνη-. Μετά από 22 χρόνια αμφισβητήσεων, ανησυχιών για πιθανές παρενέργειες και άλλων εμποδίων τελικά εγκρίθηκε η κυκλοφορία της από την Ευρωπαϊκή Ένωση.

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 συνήθως χορηγούμενη ημερήσια δόση είναι 75 mg/kg βάρους σώματος διαιρεμένη σε 3 δόσεις ανά 8/ωρο. Υψηλότερες δόσεις, 100 mg/kg βάρους σώματος, έχουν χρησιμοποιηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα, χρειάζεται όμως προσοχή διότι αυξάνουν τα ποσοστά των επικίνδυνων παρενεργειών. Φαίνεται ότι υπερέχει της DFO στην απομάκρυνση του σιδήρου από το μυοκάρδιο μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο των καρδιακών επιπλοκών. Σε περιπτώσεις που σημειώνεται αποτυχία στην ανάπτυξη αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου μπορεί να συνδυασθεί με τη χορήγηση DFO. Η συνδυαστική θεραπεία ενδείκνυται στις περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένο φορτίο σιδήρου στο μυοκάρδιο με αποτελεσματική απομάκρυνση σιδήρου από το μυοκάρδιο και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία (16 %), πόνος στη κοιλιά (14,1%), έμετος (13,3%), αρθραλγία (9,4%), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (6,8%), αυξημένη όρεξη (5,4%), διάρροια (2%). Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες

ενέργειες είναι ή ουδετεροπενία [ουδετερόφιλα $< 1,5 \times 10^9/l$] (5.9%) και ή ακοκκιοκυτταραιμία (ουδετερόφιλα $[0,5 \times 10^9/l]$ (0,8%) λόγω της πιθανής ανάπτυξης βαριών λοιμώξεων. Όταν γίνεται συνδυαστική θεραπεία με DFO ο έλεγχος των κοκκιοκυττάρων πρέπει να γίνεται συχνότερα διότι το ποσοστό της ακοκκιοκυτταραιμίας αυξάνεται σε 1,6%. Οι παρενέργειες αυτές είναι αναστρέψιμες εφόσον αντιμετωπισθεί η λοίμωξη με τη χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών και αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων.

Δεφερασιροχ (DFX)

Το 2007 στη κατηγορία των χηλικών ενώσεων προσετέθη ένα νέο μόριο το δεφερασιρόξ. Χορηγείται από το στόμα, δύο μόρια του δεσμεύουν ένα μόριο σιδήρου και τον απομακρύνουν από τον οργανισμό μέσω των κοπράνων.

Η ημερήσια δόση είναι 20-30 mg/kg βάρους σώματος και λαμβάνεται μία φορά την ημέρα λόγω του αυξημένου χρόνου ημισείας ζωής του. Μεγαλύτερες δόσεις έως και 40 mg/kg βάρους σώματος ευρίσκονται στο στάδιο της μελέτης με ενθαρρυντικά όμως αποτελέσματα. Η δράση της στο μυοκάρδιο ευρίσκεται υπό μελέτη, πρόσφατες όμως εργασίες δείχνουν ότι αυξάνει τις τιμές $T 2^*$ κατά 4,7 ms το πρώτο χρόνο της χορήγησης του.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾ Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του DFX είναι γαστρεντερικές διαταραχές 26%, δερματικό εξάνθημα 5%, διαταραχή των ηπατικών ενζύμων 2%.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ Η πλέον σημαντική παρενέργεια είναι η αύξηση της κρεατινίνης κατά 33% σε ποσοστό 36%. Ο μηχανισμός της αύξησης της κρεατινίνης δεν έχει διευκρινισθεί επαρκώς. Φαίνεται όμως ότι η ταχεία απομάκρυνση φορτίου σιδήρου τροποποιεί την αιμοδυναμική του νεφρού.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾ Οι ασθενείς με ΔΣ έχουν συχνά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και επομένως η χορήγηση του DFX πρέπει να γίνεται από ιατρούς με εμπειρία στη χρήση του φαρμάκου και στην αντιμετώπιση των παρενεργειών του και πάντα κάτω από συχνό έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας.

Η αναζήτηση νέων χηλικών ενώσεων συνεχίζεται ώστε να επιτευχθεί η ανάπτυξη ενός ιδανικού φαρμάκου που θα έχει τις παρακάτω ιδιότητες:

- ✓ Χορήγηση από του στόματος
- ✓ Υψηλή συγγένεια με το σίδηρο
- ✓ Υψηλή ειδικότητα για το σίδηρο

- ✓ Ικανότητα διείσδυσης σε ιστούς και κύτταρα
- ✓ Αργό ρυθμό μεταβολισμού
- ✓ Μη ανακατανομή του σιδήρου
- ✓ Εύκολη απέκκριση
- ✓ Απουσία οξείας και χρόνιας τοξικότητας
- ✓ Υψηλή αποτελεσματικότητα
- ✓ Χαμηλό κόστος

Το μεγάλο όμως πρόβλημα στη θεραπεία αποσιδηρώσεως δεν είναι ποια μορφή θεραπείας θα επιλεγεί τελικά αλλά η συμμόρφωση σε αυτή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abetz I, Baladi J-F, Jones P, Rotail D. The impact of iron overload and its treatment on quality of life, results from a literature review. Health quality of life outcomes. 2006; 4:73
2. Fink H, Transfusion hemochromatosis in Cooley's anemia. Ann N Y Acad Sci. 1964 7:119:680-5
3. Fung et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. Br j Haematol. 2006;135:574
4. Karam et al. Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: poor correlation with ferritin levels. Pediatr Blood Cancer 2008;50:62
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. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. Curr Opin Hematol. 2007, 14:183-190
7. Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Stauss G, Kohne E. Recent Developments in iron chelation therapy. Klin Padiatr 2007, 219:158-65

8. Kontogeorges G, Albouti MA, Sheppard L, Hofbrand AV. 1,2 Dimethyl-3-Mydroxypirid-4-one, an orally active chelator, for treatment of iron overload. *Lancet* 1987, 1924
9. Kattamis A. Combined therapy with deferoxamine and deferiprone. *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1054:175-82
10. Roberts DJ, Brunskill S, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde C. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassemia. *Cochrance Database Syst Rev* 2007 18: CD004839
11. Porter JB. Deferasirox: An effective once daily orally active iron chelator. *Drugs Today* 2006, 42:623-37
12. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P. Deferasirox in sickle cell Investigators. A randomised comparison of deferasiprox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007, 136:501-508
13. Voskaridou E et al Deferiprone as an oral chelator in sickle cell disease. *Annals of Hematology* 2005;84;442-440
14. Consensus view on choice of iron chelation therapy in tranfusional iron overload for inherited anaemias. UK Forum on Haemoglobin Disorders 2008-10-23
15. Eleftheriou P, Tanner M, Pennell D, et al. Responce of myocardial T2* to oral deferasirox monotherapy for 1 year in 29 patients with trasfusion dependent anemias. A subgroup analysis. 11th EHA Congress, Amsterdam 2006, abs 99
16. Wood J, Thomson AA, Paley C, et al. Exjade^R reduces cardiad iron burden in chronically trasfused β -thalassemia patients: an MRI T2* study. [49th ASH abs 2781]. *Blood* 2007; 110(11);817a
17. Porter JB, Cohen AR, Cappellini MD. Impact of dose adjustments on serum ferritin levels during long term treatment with once-daily oral deferasirox. [49th ASH abs 2778]. *Blood* 2007;110(11);816a
18. Vichinsky E, Coates T, Thompson A, et al. Long termefficacy and safety of deferasorox, o nnce-daily oral iron chelator, in patients with sickle cell cisease. *Blood [ASH]*. *Blood* 2007 110: abs3395
19. Vichinsky E . Clinical application of deferasirox: Practical patient management. *Am J Hematol* 83:398-402, 2008

20. Gatterman N, Zoumbos N, Angelucci E, et al. Impact on iron removal of dose reduction for non progressive serum creatinine increases during treatment with the once-daily, oral iron chelator deferasirox. Blood 2006;108:32b abs3816
21. Bennett W, Ponticelli C, Piga A, et al. Summary of long term renal safety data in transfused patients with secondary iron overload receiving deferasirox. Blood 108(11) Nov16, 2006
22. Piga A, Vichinsky E, Formi GL, Kilinc Y, Maseruka H, Kattamis A. Long term efficacy and safety with deferasirox, a once daily oral iron chelator, in pediatric patients. [49th ASH abs 2774]. Blood 2007;110(11);815a

**ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ. Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
ΝΟΣΟ ΣΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ**

Θ. Πετρά

Τι είναι η δρεπανοκυτταρική νόσος-Εισαγωγή

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια κληρονομική νόσος που αφορά τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Επισημάνθηκε για πρώτη φορά το 1910, στις ΗΠΑ από τον Dr James Herrick (issue of Archives of Internal Medicine), καρδιολόγο από το Σικάγο ο οποίος περιέγραφε σε άρθρο του 'Peculiar Elongated and Sickle-Shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia'

Το 1955, μια μεγάλη ανασκόπηση αναισθησιολογικής μελέτης, της Δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ), επισημαίνει τη μεγάλη συχνότητα σοβαρών και δυνητικά επιζήμιων για τη ζωή επιπλοκών της νόσου μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Η αποφυγή παραγόντων που θεωρούνται ότι αυξάνουν την δρεπανοποίηση και προάγουν το φαύλο κύκλο αποτελούν την παραδοσιακή αρχή των αναισθησιολογικών χειρισμών της ΔΝ. Ο αιώνας μετά την ανακάλυψη των 'παράξενων ερυθροκυττάρων' γνώρισε μια δραματική εξέλιξη στην κατανόηση της περίπλοκης σχέσης μεταξύ αυτών των περίεργων ερυθροκυττάρων και της κλινικής έκφρασης της νόσου.

Με την παρουσίαση αυτή γίνεται μια προσπάθεια για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, την περιγραφή των 'κρυφών' κλινικών ενδείξεων σχετικών με την αναισθησιολογία, και την ανασκόπηση δεδομένων του περιεγχειρητικού χρόνου, παρουσιάζοντας μία καινούρια αναισθησιολογική προσέγγιση σ'ένα, πραγματικά, παλιό πρόβλημα.

Γονότυπος και φαινότυπος της ΔΝ

Η κλινική εικόνα της ΔΝ είναι ιδιαίτερη λόγω της ετερογένειας στην εκδήλωση των συμπτωμάτων και τη σοβαρότητα τους. Η ετερογένεια του β-αλληλίου έχει τη μεγαλύτερη βαρύτητα στη φαινοτυπική έκφραση. Όπως έχει ήδη ειπωθεί, ο φορέας της Αιμοσφαιρίνης SA είναι, γενικά, ασυμπτωματικός. Σπάνιες επιπλοκές σε ειδικές συνθήκες περιλαμβάνουν

αυξημένη ευαισθησία σε έκθεση στη θερμότητα, σε σπληνικά έμφρακτα σε υψόμετρο ή μετά άσκηση και πιθανά, αυξημένη συχνότητα νεφρικών όγκων. Η Δρεπανοκυτταρική C νόσος τείνει να έχει πιο ήπια φαινοτυπική έκφραση από την ομόζυγη ΔN λόγω της μικρής παρουσίας της Αμοσφαιρίνης C. Η Δρεπανοκυτταρική β+ θαλασσαιμία, είναι συμπτωματική λόγω της παθολογικής έκφρασης της Αιμοσφαιρίνης A, αλλά έχει πιο καλοήγη πορεία απ' την ομόζυγη ΔN (βsβS γονότυπος). Η κλινική πορεία της Δρεπανοκυτταρικής β⁰ θαλασσαιμίας είναι παρόμοια με αυτή της βsβS αφού παράγεται ελάχιστη ή καθόλου Αιμοσφαιρίνη A. Παρ' ότι μέρος της ετερογένειας της ΔN εξηγείται από τα διαφορετικά β-αλληλία, υπάρχει αξιοσημείωτη ποικιλία στη φαινοτυπική έκφραση μέσα στους ίδιους γονότυπους. Περίπου 30% των ομοζυγών εμφανίζουν προϊούσα επιδείνωση που οδηγεί σε εκτεταμένη αγγειακή νόσο, πρόωρη οργανική ανεπάρκεια και κακή κατάληξη, 60% έχουν πιο ήπια κλινική πορεία και καλύτερη εξέλιξη, ενώ το 10% παραμένει καλά για το υπόλοιπο της ζωής τους. Ταυτοποιημένοι γενετικοί παράγοντες που μεταστρέφουν τη φαινοτυπική έκφραση της Αιμοσφαιρίνης S περιλαμβάνουν την Αιμοσφαιρίνη F, την ποικιλία των απλότυπων και τη συγκληρονόμηση της α-θαλασσαιμίας.

Βιοχημεία

Η αστάθεια της Αιμοσφαιρίνης S εκθέτει την ερυθροκυτταρική μεμβράνη στη δυνητικά, οξειδωτική καταστροφή που προκαλεί ο ενδοκυττάριος σίδηρος (Fe).

Η αίμη που περιέχει σίδηρο, περικλείεται σ' ένα υδρόφοβο πακέτο κι έτσι προστατεύει το κύτταρο από τη δηλητηριώδη, άμεση δράση του Fe. Η αίμη δεσμεύει και αποδεσμεύει το οξυγόνο στην ανηγμένη (Fe²⁺, ferrous state), παρά στην οξειδωμένη (Fe³⁺, ferric state). Ο παραπάνω μηχανισμός άμυνας του κυττάρου, καταστρατηγείται από την αποσταθεροποίηση της Αιμοσφαιρίνης S, η οποία οδηγεί σε καταστροφή του υδρόφοβου φραγμού και προάγει την οξείδωση της αίμης σε μεθαιμοσφαιρίνη. Η αποδιαμερισματοποίηση του Fe από τη σφαιρίνη προκαλεί συνεργικό αποτέλεσμα, απελευθερώνοντας ελεύθερες ρίζες Fe και υπεροξειδία και εκθέτει το κύτταρο, άμεσα στα δηλητηριώδη

αποτελέσματα των αυξημένων οξειδωτικών παραγώγων. Το αποτέλεσμα αυτού είναι η κατάργηση της φυσιολογικής ιοντικής ανταλλαγής, και της αφυδάτωσης του κυττάρου. Η κυτταρική αφυδάτωση είναι υπεύθυνη για τη μεταμόρφωση του ερυθροκυττάρου σε δρεπανοκύταρο. Είναι ακόμη υπεύθυνη για το μικρό χρόνο ζωής των ερυθρών και την αύξηση στην κυκλοφορία, δικτυοερυθροκυττάρων. Τα νεαρά αυτά ερυθρά εκλύουν πρωτεΐνες συγκόλλησης και προκαλούν οξειδωτικό stress επιζήμιο για το αγγειακό τοίχωμα.

Αγγειακή απόφραξη

Η κύρια κλινική έκφραση της ΔΝ είναι τα διαλείποντα, υποτροπιάζοντα επεισόδια ισχυρού πόνου, γνωστά σαν αγγειοαποφρακτικές κρίσεις ή επώδυνες κρίσεις. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η οξεία ισχαιμία και η αγγειακή απόφραξη είναι οι κύριες αιτίες του πόνου. Παρότι η παθοφυσιολογία της επώδυνης κρίσης δεν είναι καλά ξεκαθαρισμένη, οι αλλαγές της ροής στο ενδοθήλιο και η αιμόσταση θεωρούνται τα κλειδιά στην έναρξη αλλά και στην πρόοδο της αγγειακής απόφραξης.

Εμείς, λοιπόν, σα γιατροί καλούμαστε να εμποδίζουμε αυτό τον καταρράκτη αντιδράσεων που οδηγεί στις κρίσεις της ΔΝ και δη σ' έναν ασθενή που πρόκειται να χειρουργηθεί.

Περιεγχειρητική επιδημιολογία

Η ΔΝ δεν αυξάνει, ιδιαίτερα, την περιεγχειρητική θνητότητα, παρόλα αυτά οι ασθενείς με ΔΝ έχουν πολλά περιεγχειρητικά προβλήματα. Αυτά μπορεί να είναι άμεσα ή έμμεσα σχετιζόμενα με τη νόσο. Η επώδυνη κρίση και το οξύ θωρακικό σύνδρομο εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στη περιεγχειρητική περίοδο. Οι επιπλοκές, οι σχετιζόμενες με τη ΔΝ περιλαμβάνουν την αυξημένη συχνότητα ερυθροκυτταρικής αλλοανοσοποίησης και συμβάματα από τις μεταγγίσεις. Μη ειδικές επιπλοκές, περιλαμβάνουν, πυρετό, λοίμωξη, αιμορραγία, θρόμβωση, εμβολή, και θάνατο από αιτίες άλλες από τη ΔΝ. Οι απόψεις δίστανται για το αν οι ασθενείς με ΔΝ είναι πιο επιρρεπείς σε αυτές τις μη ειδικές επιπλοκές σε σχέση με το γενικότερο πληθυσμό.

Προεγχειρητική αξιολόγηση

Η προεγχειρητική αξιολόγηση, στοχεύει στο να προσδιορίσει τους κινδύνους προεγχειρητικά, με σκοπό να τους ελαχιστοποιήσει. Οι κίνδυνοι του κάθε ασθενούς σχετίζονται με τον τύπο της επέμβασης, την ιδιαιτερότητα του ασθενούς, την δραστικότητα της νόσου του, και την επιπλοκές που έχει προκαλέσει η νόσος του σε επιμέρους όργανα. Το μοτίβο των οξέων υποτροπών της ΔΝ είναι μια έμμεση ένδειξη βαρύτητας τα νόσου. Παρ' ότι πολλοί ασθενείς με συχνές επώδυνες κρίσεις δε νοσηλεύονται, συχνές νοσηλείες στο χρόνο πριν την επέμβαση είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας περιεγχειρητικής αγγειοαποφρακτικής νόσου. Εξάλλου, ατομικό αναμνηστικό, πνευμονικής νόσου, είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας περιεγχειρητικών ειδικών επιπλοκών. Ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενούς μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο περιεγχειρητικών ειδικών επιπλοκών. (βλ. Πίνακα 1)

Η μεγάλη ηλικία είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένη με την περιεγχειρητική εμφάνιση επώδυνης κρίσης και οξέος θωρακικού συνδρόμου (ΟΘΣ). Οι έγκυες ασθενείς με ΔΝ, παρουσιάζουν αυξημένη περιεγχειρητική θνητότητα. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και αναπνευστικού, σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση ΟΘΣ. Αυτός είναι και ο λόγος του αυξημένου κινδύνου περιεγχειρητικών δρεπανοκυτταρικών κρίσεων. Οι ομοζυγώτες (SS), έχουν, συνήθως, πιο επιθετική μορφή της ΔΝ, αλλά οι σχετικές περιεγχειρητικές επιπλοκές είναι παρόμοιες στους ετεροζυγώτες (SC) και τους ομοζυγώτες (SS), ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοκοιλιακές και ορθοπεδικές επεμβάσεις. Ο Αραβικός απλότυπος έχει μια πιο καλοήγη πορεία από τον Αφρικανικό απλότυπο, και πιθανά παρουσιάζει λιγότερες περιεγχειρητικές επιπλοκές. Παρά το ότι ο βασικός Hct είναι απαραίτητος για να αξιολογηθεί η σοβαρότητα της αναιμίας, η σταθερή συγκέντρωση Hgb δεν είναι πάντα προγνωστική για τις ειδικές μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η μεγάλη ηλικία, η εγκυμοσύνη και η λοίμωξη είναι, τελικά, προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου.

Επιπρόσθετα, αναφέρουμε ότι για να εκτιμήσει ο κλινικός γιατρός τη φύση και τη σοβαρότητα των κρίσεων της ΔΝ, πρέπει να αξιολογήσει την παρουσία της καταστροφής ενός οργάνου ή τη δυσλειτουργία του, και προπαντός, να μην εφησυχάζει. Π.χ, η παρουσία σιωπηρής, ή κρυφής,

πνευμονικής, νεφρικής, ή νευρολογικής αγγειοπάθειας που μπορεί να καλύπτεται στο χειρουργικό ασθενή.

Η αξιολόγηση του αναπνευστικού προφίλ του ασθενούς είναι σημαντική για την πρόγνωση του περιεγχειρητικού κινδύνου των δρεπανοκυττρικών κρίσεων και ένας χρήσιμος δείκτης της προόδου της νόσου. Η ακτινογραφία θώρακα, ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο, και η σπειρομέτρηση διαγράφουν την πνευμονική παθολογία. Η πρόσφατη ακτινογραφία θώρακα, είναι ένα φτηνό και εύκολο στην εκτέλεση του, screening test, που βοηθάει στην κατανόηση της προόδου της νόσου. Παθολογική ακτινογραφία, αλλά φυσιολογικός κορεσμός, σχετίσθηκε με μακρύτερη νοσηλεία μετά χολοκυστεκτομή. Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας είναι ένας επιπρόσθετος περιεγχειρητικός παράγων. Οι ασθενείς με ΔΝ, έχουν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, από το γενικό πληθυσμό, συμβατή με τη χρόνια αναιμία, αλλά η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει υπέρταση. Η μέτρηση της ουρίας του πλάσματος και της κρεατινίνης, καθώς και το stick ούρων για έλεγχο λευκωματουρίας, ή πιθανής ουρολοίμωξης, είναι μερικά χρήσιμα, ασφαλή και φθηνά εργαλεία για τον περιεγχειρητικό έλεγχο του ασθενούς. Η κρεατινίνη είναι συνήθως χαμηλότερη συγκρινόμενη με του γενικού πληθυσμού αλλά η επιδείνωση της σπειραματονεφρίτιδας, οδηγεί σε επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας και στην αύξηση της κρεατινίνης.

Ψυχιατρικά προβλήματα, και διανοητική καθυστέρηση, μπορεί να είναι δείκτες αρχόμενης νευροαγγειακής βλάβης, και εγκεφαλικής θρόμβωσης. Τέλος, παρά το γεγονός ότι screening tests για το νετρικό ιστό δεν θεωρούνται ρουτίνας, το καλό ιστορικό, μπορεί να αναδείξει νευρολογικό πρόβλημα, και ανάγκη για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Πίνακας 1. Προγνωστικοί παράγοντες μετεγχειρητικών επιπλοκών στη ΔΝ

• Τύπος επέμβασης-χαμηλού, μετρίου, ή υψηλού κινδύνου
• Προχωρημένη ηλικία-σε σχέση με προϊούσα νόσο
• Συχνότητα προηγούμενων επιπλοκών-κλινικό στάδιο νόσου
• Ανάγκη νοσηλείας-δείκτης βαρύτητας της νόσου
• Εμφάνιση θωρακικού συνδρόμου(ΟΘΣ)-προιούσα πνευμονική νόσος
• Παθολογικά σημεία στη Α/α θώρακα-πνευμονικό προφίλ
• Κύηση-Αυξημένος κίνδυνος περιγεννητικών επιπλοκών
• Προυπάρχουσα λοίμωξη-Συναγερμός για Δρεπανοκυτταρική κρίση
• Απλότυπος-Ο Αφρικανικός απλότυπος έχει σοβαρότερη νόσηση από τον Ασιατικό

Περιεγχειρητική αντιμετώπιση

Η μεγάλη γκάμα των κλινικών εκδηλώσεων της ΔΝ κάνει δύσκολη τη διαμόρφωση πρωτόκολλων για τον πληθυσμό. Και παρά το γεγονός ότι οι μέθοδοι τροποποιήθηκαν και βελτιώθηκαν παραμένουν πολλά αναπάντητα ερωτηματικά., σχετικά με την ιδανική αντιμετώπιση. Ο αναισθησιολόγος καλείται λοιπόν να προσαρμόσει τα guidelines, αυτής της παρουσίας, στις ειδικές ανάγκες κάθε ασθενή αλλά και στο είδος της επέμβασης.

- **Μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών:** Η μετάγγιση σα δυνητική θεραπεία των επιπλοκών των Δρεπανοκυτταρικής κρίσης, περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της αναιμίας και την αντικατάσταση του χαμένου αίματος μετά αιμορραγία(βλ. Πίνακα 2)
- **Προφύλαξη από τις επιπλοκές:** Η σκέψη της προφυλακτικής μετάγγισης ερυθρών βασίζεται στη γνώση ότι η 'διάλυση' των δρεπανοκυττάρων με φυσιολογικά ερυθρά, θα μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης περιεγχειρητικών επιπλοκών. Μερικοί συγγραφείς έχουν καταλήξει στο ότι οι μεταγγίσεις εμποδίζουν την εμφάνιση περιεγχειρητικών επιπλοκών, ενώ άλλοι πιστεύουν το αντίθετο. Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη, μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ομόζυγη και ετερόζυγη μορφή με τις επιθετικές μεταγγίσεις, πριν ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης, στοχεύοντας στη μείωση της αιμοσφαιρίνης S.Υπάρχει κενό στους ειδικούς ελέγχους για την πιστοποίηση της χρήσης αυτών των τεχνικών. Σε πιο σύγχρονες μελέτες, ένα σύνολο 28 ετεροζυγωτών, ανέχθηκε το

bypass, χωρίς αλλαγές στα διεθνή πρωτόκολλα. Βέβαια, καλό είναι να αποφεύγονται οι μεταγγίσεις όπου είναι δυνατό. Παρόμοια, οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις, πραγματοποιούνται, πάντα μετά επιθετικές μεταγγίσεις ερυθρών.

- **Συμπληρωματικά**, από πληροφορίες που προκύπτουν από τη μελέτη, αυτή, καθιερώνουν την αλλοανοσοποίηση ερυθρών, την ανάπτυξη, non ABO αντισωμάτων, σα σημαντικές επιπλοκές από τη μετάγγιση ερυθρών σε ασθενείς με ΔΝ. Η πιθανότητα αλλοανοσοποίησης στους ασθενείς με ΔΝ, είναι 50%, ενώ ανέρχεται σημαντικά με την αύξηση του αριθμού των μεταγγίσεων. Απώτερες επιπλοκές από τη μετάγγιση, όπως, οξεία αιμόλυση, ανάπτυξη καινούριων αντισωμάτων, και ελαττωμένο χρόνο ζωής των μεταγγιζόμενων ερυθρών, εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με ΔΝ. Κι ενώ οι ασθενείς αυτοί έχουν συχνά, ανάγκες από μεταγγίσεις, παρουσιάζεται μεγάλη δυσκολία, στη διασταύρωση των μονάδων σαν αποτέλεσμα της αλλοανοσοποίησης. Αλλοαντισώματα, σχηματίζονται συνήθως, εναντίον του συστήματος Rhesus, Kell .Lewis. Εκτεταμένες αντιγονικές διασταυρώσεις, μειώνουν τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης από 7% σε 1%. Αναφέρεται ότι η μετάγγιση έχει προκαλέσει έμφρακτο, επώδυνη κρίση, και οξεία αναπνευστική επιδείνωση. Η μόλυνση ειδικά με τον ιό της ηπατίτιδας C, είναι μια επιπρόσθετη επιπλοκή. Ένας αυστηρός κανόνας για το χρόνο της μετάγγισης, προφυλακτικά, είναι ο χρόνος της μιας εβδομάδας πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο. Εκτεταμένες φαινοτυπικές διασταυρώσεις για τις E, C και K ομάδες, ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο ερυθροκυτταρικής αλλοανοσοποίησης και αυτοανοσοποίησης και καθώς η αλλοανοσοποίηση είναι μείζον πρόβλημα στον πληθυσμό με ΔΝ, ο φαινοτυπικός έλεγχος με προέκταση του στις συγκεκριμένες ομάδες είναι αναγκαίος.

Η προαπαθήκευση λευκαφαιρεμένων ερυθρών, μειώνει τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης από ανθρωπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα, εμπύρετες μη αιμολυτικές αντιδράσεις μεταγγίσεις και μετάδοση του

Κυτταρομεγαλοϊού. Παρ' όλα αυτά, όσον αφορά αυτή την προφύλαξη, δεν είναι σίγουρο για την περιεγχειρητική μετάγγιση ΣΕ, στους ασθενείς με ΔΝ, κατά πόσο είναι ωφέλιμες. Αντίθετα, πρόσφατες μελέτες, απέτυχαν να αναδείξουν, όφελος στο γενικότερο πληθυσμό.

Πίνακας 2: Κριτήρια για την προφυλακτική μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών, περιεγχειρητικά

Στόχος	Χαμηλού *κινδύνου	Μετρίου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Μέτριος πόνος	Οξύ θωρακικό σύνδρομο
Hct 30%	Όχι απαραίτητη	Μπορεί να είναι χρήσιμη	Μπορεί να είναι χρήσιμη	Όχι απαραίτητη	Μειώνει την υποξαιμία
Hgb S <30%	Όχι απαραίτητη	Όχι απαραίτητη	Όχι απαραίτητη	Όχι απαραίτητη	Μειώνει την υποξαιμία

*χαμηλού, μετρίου ή υψηλού ρίσκου ασθενείς, περιεγχειρητικά

- **Βελτίωση της μεταφοράς Οξυγόνου:** Το πότε θα γίνει μετάγγιση δεν μπορεί να καθορισθεί, δεδομένου του ευρέως κλινικού φάσματος της ΔΝ. Τελικά, το πότε θα μεταγγίσουμε σε αιμορραγία θα εξαρτηθεί, από την εξατομικευμένη μελέτη της μεταφοράς οξυγόνου του ασθενούς και από τις συνθήκες του χειρουργείου. Οι χρόνιοι αποφρακτικοί μηχανισμοί, περιλαμβάνουν αυξημένη ανά λεπτό οξυγόνωση, ταχυκαρδία, μειωμένη αγγειακή περιφερική αντίσταση, αυξημένο 2-3 DPG και περιοδική ροή στη μικροκυκλοφορία. χαμηλό Αιματοκρίτη, και πιθανά, αυξημένο όγκο πλάσματος και αυξημένη παραγωγή NO. Αυτές οι χρόνιες προσαρμογές, κάνουν τους ασθενείς με ΔΝ, να ανέχονται καλύτερα την αναιμία τους σε σχέση με το γενικότερο πληθυσμό. Η οξυμετρία, υποεκτιμά τον πραγματικό κορεσμό σε O₂, της αιμοσφαιρίνης S, λόγω της ισχυρούς παρουσίας της συνυπάρχουσας μεθαιμοσφαιρίνης.
- **Οξυγόνωση:** παρά το ότι είναι ευρέως γνωστές, ότι η υποξία ενεργοποιεί το μηχανισμό της Δρεπανοκυτταρικής κρίσης, αναισθησιολογικές και χειρουργικές μελέτες αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν δεδομένα, για το αν η υποξία προκαλεί περιεγχειρητικά, δρεπανοκυτταρικές κρίσεις.

- **Ενυδάτωση:** Η αφυδάτωση έχει θεωρηθεί αίτιο πρόκλησης δρεπανοκυτταρικών κρίσεων, προφανώς γιατί η ενδοκυττάρια αφυδάτωση, αυξάνει την τιμή της Αιμοσφαιρίνης και τη δρεπάνωση. Η ενυδάτωση, τα διουρητικά, το υπέρτονο περιβάλλον, έχουν εφαρμοσθεί σε ασθενείς με καρδιολογικό και νευροχειρουργικό πρόβλημα χωρίς να εκδηλωθεί δρεπανοκυτταρική κρίση, παρά το ότι 'επιθετική' ενυδάτωση δεν εφαρμόζεται σ' αυτές τις περιπτώσεις.
- **Θερμορρύθμιση:** Παρά το ότι η υποθερμία έπρεπε να σταματάει τη δρεπάνωση, λόγω της αριστερής στροφής στην απόδοση του οξυγόνου, στην καμπύλη αποδέσμευσης του οξυγόνου, η υποθερμία, συνήθως, ευοδώνει τη δρεπάνωση. Η βάση της μελέτης αυτής είναι αναδρομική και βασίζεται στο ότι οι ασθενείς με ΔΝ περιγράφουν ρίγη πριν την έναρξη της κρίσης, σε μη νοσοκομειακή βάση.
- **Οξεοβασική ισορροπία:** Επειδή η οξέωση, ευοδώνει τη δρεπάνωση, σε έκθεση στην υποξία, η οξέωση έχει θεωρηθεί σαν ενεργοποιητής των περιεγχειρητικών επιπλοκών. Η κλινική απόδειξη αυτού, υπολείπεται. Η χορήγηση διττανθρακικών δεν έδειξε αποτελέσματα στην αναστολή των περιεγχειρητικών επώδυνων κρίσεων.
- **Τεχνικές αναισθησίας:** Ποια τεχνική αναισθησίας θα χρησιμοποιηθεί, έχει αποτελέσει σημείο αντιγνωμίας. Η συχνότητα εμφάνισης περιεγχειρητικών επιπλοκών ήταν μεγαλύτερη μετά τοπική παρά γενική αναισθησία (14,3%, έναντι 6,9% σε μικρού κινδύνου διαδικασίες, 23,5% έναντι 6,6% μετρίου κινδύνου διαδικασίες). Η οξυγόνωση βελτιώνεται με την επισκληρίδιο αναισθησία, αποτέλεσμα που μάλλον, έχει σχέση με την καταστολή του αναπνευστικού κέντρου με τα οπιοειδή. Ενδιαφέρον είναι το ότι με την επισκληρίδιο αναισθησία, ελέγχεται ο δυνατός πόνος που είναι ανθεκτικός στη θεραπεία με οπιοειδή.

Μετεγχειρητική αντιμετώπιση: Βασική υποστηρικτική θεραπεία, που περιλαμβάνει κατάλληλη αναλγησία, σπироμέτρηση, γρήγορη κινητοποίηση, και οξυγονοθεραπεία, όσο απαιτείται για να αποτραπεί η υποξαιμία, είναι οι βασικές αρχές της μετεγχειρητικής αντιμετώπισης.

❖ **Χειρουργείο στα εξωτερικά ιατρεία:** Ο κίνδυνος να παρουσιαστεί επιπλοκή είναι μικρός, όπως είπαμε ήδη για τα

μικρά χειρουργεία. Οι ιατρικές οδηγίες εστιάζονται στην προσωπική καθαριότητα του ασθενούς και στην άμεση πρόσβαση στο νοσοκομείο αν παρουσιαστεί κάποιο πρόβλημα.

❖ **Επώδυνη κρίση:** Μετεγχειρητική απόφραξη των μικρών αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε επώδυνη κρίση. Η αναλγησία πρέπει να είναι αποτελεσματική και να στοχεύει σε escalation της δόσης και του είδους του χορηγούμενου φαρμάκου με σκοπό την καλύτερη απόδοση. Τα οπιοειδή, όπως η μορφίνη, η υδρομορφίνη, η μεπεριδίνη ή το fentanyl είναι τα χρησιμοποιούμενα αναλγητικά για το δυνατό πόνο. Η συνεχής ενδοφλέβια αναλγησία είναι πιο αποδοτική από τις διαιρεμένες δόσεις. Αν και η μεπεριδίνη δεν αντενδίδνυται πρέπει να χορηγείται με προφυλάξεις λόγω της επιληπτογόνου δράσης της. Η ακεταμινοφαίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη χορηγούνται συμπληρωματικά ειδικά για τα οστικά άλγη που προκαλούνται από το expansion του μυελού των οστών. Καθημερινό monitoring για οξύ θωρακικό σύνδρομο συνιστάται για την πρόληψη κατά τη διάρκεια επώδυνης κρίσης. Τα κορτικοστεροειδή συνήθως οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα υποτροπής της κρίσης. Προσοχή στην ανθεκτικότητα στα αναλγητικά.

Σημειώνεται, μια μελέτη με 17 επώδυνες κρίσεις στις οποίες χορηγήθηκε FFP (fresh frozen plasma) και η βαρύτητα και διάρκεια της κρίσης μειώθηκε στις 15 απ' αυτές.

Ειδικές χειρουργικές τεχνικές:

- **Χολοκυστεκτομή:** Είναι η πιο συχνά εφαρμοζόμενη επέμβαση στη ΔΝ, με ποσοστό περιεγχειρητικών επιπλοκών που φτάνει στο 10-20%
- **Γυναικολογία:** Η εμφάνιση των επώδυνων κρίσεων αυξάνει με την πρόοδο της κύησης με το peak στο τρίτο τρίμηνο. Οι γυναικολογικές επεμβάσεις είναι συχνές εξαιτίας των επιπλοκών

κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα νεογνά δεν αναπτύσσουν συμπτώματα ΔΝ. Η βασική τους αιμοσφαιρίνη, εμβρυική, απαρτίζεται από γ-αλυσούς παρά τη μεταλλαγμένη βs αλυσίδα.

- *Ορθοπεδική:* η αναφερόμενη συχνότητα των κρίσεων ανέρχεται στο 19%, μετά ειδικά την επέμβαση στο ισχίο. Συχνές οι λιπώδεις εμβολές.
- *Νευροχειρουργική:* Συχνή η εμφάνιση ρήξης ενδοεγκεφαλικού ανeurύσματος σε ομοζυγώτες.

Θεραπευτική προσέγγιση: Επιτυχείς θεραπευτικές προσεγγίσεις με σκοπό την προφύλαξη ή την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών, περιλαμβάνουν τη χορήγηση φυλλικού οξέος, και πενικιλίνης ή προληπτικών εμβολιασμών με σκοπό τη μείωση των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων. Η Υδροξυουρία μειώνει τις επώδυνες κρίσεις, τα πνευμονικά επεισόδια, και τη νοσηλεία. Η χρόνια μετάγγιση μειώνει την εμφάνιση των εμφράκτων, της φθοράς του σκελετού, και της σπληνικής δυσλειτουργίας. Οι α ΜΕΑ, ελαττώνουν την πρωτεϊνουρία, και αναστέλουν τη νεφρική έκπτωση βελτιώνοντας τη ροή στο νεφρικό σπείραμα.

Οι μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν πέρα από την ανακούφιση στην πιθανότητα της ίασης.

Συμπεράσματα

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η ασφαλής μεταμόσχευση μυελού και γονιδιακές, πολλά υποσχόμενες θεραπείες, ακόμα και η χρήση του HIV, σε θεραπείας στη ΔΝ, εγείρουν την ελπίδα για ίαση στο εγγύς μέλλον. Παρ' όλα αυτά η βασική αρχή για ασφαλή αναισθησία και όσο το δυνατόν λιγότερες περιεγχειρητικές επιπλοκές παραμένει η ίδια έναν αιώνα μετά την παρατήρηση εκείνου του παράξενου ερυθροκυττάρου που δεν ήταν άλλο από το δρεπανοκύτταρο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shapiro ND, Poe MF: Sick cell disease: ANESTHESIOLOGY 1955;16:771-80

2. Herrick JB: Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Trans associated Am Physicians* 1910;25:553-61
3. Bunn HF, Forget B: Hemoglobin structure, Molecular, genetic and clinical aspects, 1st edition. Edited by Dyson J, Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp13-36
4. Powars D, Chan LS, Shroeder WA: The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Semin Hematol* 1990;27:360-76
5. Platt OS: Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest* 2000;106:337-8
6. Gross PL, Aird WC: The endothelium and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:463-78
7. Lindsorfer J, Bogui P, Otaeck A, Bursaux E, Poyart C, Cabanes R: Cardiorespiratory adjustments in chronic sickle cell anemia. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:339-44
8. Green RL, Huntsman RG, Sergeant GR: sickle cell and altitude. *BMJ* 1972;1:803-4
9. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, Khakoo Y, Kinney TR: Surgery and Anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle cell Diseases. *Blood* 1995;86:3676-84
10. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles, Robertson SM, Black D, Koshy, Vichinsky EP: Cholecystectomy in sickle anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion study. Preoperative Transfusion in sickle cell Disease study Group. *Blood* 1997;89:1553-42
11. Haberkern CM, Vichinsky, Earles, Black, Koshy, Ohene Fremberg, Iyer: A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in sickle-cell disease Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:206-13
12. Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, Oliveri N, Driscoll C, Peglow CH, ADAMS: Stroke prevention Trial in Sickle cell Anemia: Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: A multicenter transfusion trial in sickle cell anemia. *Transfusion* 2001;41:1086-92

13. Djaiani GN, Cheng DC, Carroll JA, Yudin M, Karshki JM: Fast track cardiac anesthesia in patients with sickle cell abnormalities. *Anesth Analg* 1999;89:598-603
14. Metras D, Ouezzin Coulibaly A, Longesaud A, Miler P, Chauvet J: Open heart surgery in sickle cell hemoglobinopathies
15. Huehns ER, Davies SC, Brozovic M: Fresh frozen plasma for vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Lancet* 1981;1:1310-1

ΑΦΑΙΜΑΞΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Σ. Λαφιωνιάτης

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί την πρώτη ασθένεια στην οποία η γενετική διαταραχή καθορίστηκε σε μοριακό επίπεδο. Ο όρος « δρεπανοκυτταρική νόσος » αναφέρεται στο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία δρεπανοκυττάρων στο αίμα και τις παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν από την ύπαρξη τους, με κύριες εκδηλώσεις την αναιμία και την αγγειοπάθεια. 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.

Παρά την πρόοδο στη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της δρεπανοκυτταρικής νόσου, οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και η μετάγγιση ερυθροκυττάρων αποτελεί κύρια θεραπευτική υποστηρικτική επιλογή. Τα σχήματα μεταγγισιοθεραπείας στη ΔΝ είναι η απλή μετάγγιση, οι χρόνιες μεταγγίσεις συνήθως με αφαιμάξεις και η αφαιμαξομετάγγιση. Η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από τις κλινικές ενδείξεις και είναι αναγκαία η εξατομίκευση.

Η αφαιμάξη στην ΔΝ μπορεί να πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο αφαιμαξομετάγγισης, σε συγκεκριμένες περιστάσεις, με την οποία επιτυγχάνεται αφενός η απομάκρυνση μέρους των δρεπανοκυττάρων τα οποία δεν θα συμμετέχουν σε περαιτέρω αγγειοαποφρακτικά επεισόδια και δεν θα αιμολυθούν στην κυκλοφορία και αφετέρου η βελτίωση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς καθώς επίσης και η μείωση της γλοιότητας του αίματος. Η αφαιμαξομετάγγιση μπορεί να πραγματοποιηθεί επείγοντως ή ως μεθοδολογία μείωσης των επιπέδων HbS σε πρόγραμμα χρόνιων μεταγγίσεων.

Ενδείξεις επείγουσας αφαιμαξομετάγγισης αποτελούν:

- α) οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- β) οξύ θωρακικό σύνδρομο
- γ) οξεία ανεπάρκεια πολλών οργάνων
- δ) οξύς σπληνικός ή ηπατικός εγκλωβισμός
- ε) ενδοηπατική χολόσταση.

Ενδείξεις προγραμματισμένης αφαιμαξομετάγγισης αποτελούν :

- α) πρόληψη υποτροπής αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- β) πρόληψη πρώτου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά υψηλού κινδύνου
- γ) προετοιμασία για μεγάλη χειρουργική επέμβαση.

Σχετικές ενδείξεις αφαιμαξομετάγγισης αποτελούν :

- α) υποτροπιάζων πριαπισμός
- β) επιπλεγμένη εγκυμοσύνη

Η ιδανική επιλογή του προς μετάγγιση αίματος στο πλαίσιο αφαιμαξομετάγγισης απαιτεί σεβασμό στα εξής :

- α) τα ερυθροκύτταρα πρέπει να είναι ηλικίας έως 7 ημερών
- β) να είναι λευκαφαιρεμένα
- γ) να είναι ίδιου φαινότυπου στα συστήματα ABO,Rh,Kell και αν είναι δυνατόν στα Duffy,Kidd,MNSs
- δ) να είναι με αρνητική η δοκιμασία δρεπάνωσης
- ε) να προέρχονται από CMV αρνητικούς αιμοδότες όπου χρειάζεται.

Οι επιπλοκές της αφαιμαξομετάγγισης είναι:

- α) οξείες και επιβραδυνόμενες αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις
- β) μη αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις
- γ) σύνδρομο υπεραιμόλυσης μετά από μετάγγιση
- δ) μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων
- ε) ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων και HLA αλλοανοσοποίηση.

Η αφαιμαξομετάγγιση πραγματοποιείται είτε χειροκίνητα είτε αυτοματοποιημένα με τη χρήση μηχανήματος κυτταραφαίρεσης.Για την χειροκίνητη αφαιμαξομετάγγιση εφαρμόζονται διάφορα πρωτόκολλα ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και την τιμή του αιματοκρίτου :

α) πρωτόκολλο μερικής αφαιμαξομετάγγισης για ενήλικες αιμοδυναμικά σταθερούς με Ht 20-26%

- αφαίρεση 500ml αίματος

- χορήγηση ταχέως 500ml φυσιολογικού ορού
- αφαίρεση επιπλέον 500ml αίματος
- ταχεία χορήγηση 5 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών

β) πρωτόκολλο μερικής αφαιμαζομετάγγισης σε τρεις συνεχείς φάσεις

- φάση 1: αφαίρεση 10-20 ml αίματος/Kg βάρους σώματος με ταυτόχρονη αναπλήρωση με φυσιολογικό ορό σε όγκο τριπλάσιο του αφαιρούμενου όγκου η οποία ξεκινά πριν την έναρξη της αφαίμαξης και συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια
- φάση 2: αφαίρεση άλλων 20-25 ml αίματος ανά Kg β.σ. με σύγχρονη ταχεία χορήγηση 3-5 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και ταυτόχρονη χορήγηση φυσιολογικού ορού. Αναγκαία η στενή παρακολούθηση του ασθενούς και η χορήγηση οξυγόνου σε ΜΕΘ (2-3 ώρες)
- φάση 3: μετάγγιση 1-2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αργά στο θάλαμο νοσηλείας

γ) πρωτόκολλο χειροκίνητης ΑΦΜ του NIH

Για αυτοματοποιημένη ΑΦΜ απαιτείται μηχανήμα κυτταραφαίρεσης. Μέσα σε περιορισμένο χρόνο (1,5-2 ώρες) με ακρίβεια γίνεται η αφαιμαζομετάγγιση και συνήθως ανταλλάσσονται 6 έως 10 μονάδες ερυθροκυττάρων. Υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας από το χορήγηση αντιπηκτικού και ανάπτυξης υπασθαισιαιμίας.

Η αφαίμαξη επίσης στη ΔΝ μπορεί να στοχεύει στη δημιουργία σιδηροπενίας, με στόχο τον περιορισμό των επώδυνων κρίσεων. Σε δημοσιευμένες εργασίες εφαρμόστηκε πρόγραμμα εβδομαδιαίων αφαιμάξεων 100 ml ολικού αίματος σε ασθενείς με ΔΝ. Οι ασθενείς ήταν σε στενή παρακολούθηση και διαπιστώθηκε ελάττωση της συχνότητας και της έντασης επώδυνων κρίσεων καθώς επίσης και των αναγκών νοσηλείας. Η μέθοδος ήταν καλά ανεκτή και η βελτίωση της κλινικής εικόνας σχετίστηκε άμεσα με την πτώση των τιμών φερριτίνης ορού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wanko S, Telen M, Transfusion Management in Sick cell disease, Hematology/Oncology Clinics Of North America, 19 (2005) 803-836.
2. Danielson C. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. Therapeutic Apheresis 2002 6(1);24-31.
3. The management of sickle cell disease, NIH Publication No 02-2117, 4th Edition, 2002
4. Χασαποπούλου-Ματάμη Ελένη. «Μετάγγιση αίματος στη δρεπανοκυτταρική νόσο.» Τόμος πρακτικών ημερίδας ΕΑΕ με θέμα «Αιμοθεραπεία σε επιλεγμένες κλινικές καταστάσεις» 1999,109-126.
5. Χαλκιά Παναγιώτα. « Πρωτόκολλα μεταγγισιοθεραπείας στη δρεπανοκυτταρική νόσο».Ομιλία Στο Πανελλήνιο Συνέδριο Θαλασσαιμίας, Λουτράκι 4-6 Μαΐου 2007.
6. Παπαδοπούλου Μαργαρίτα. « Μεταγγίσεις αίματος στη δρεπανοκυτταρική νόσο-Πότε και πώς»,ημερίδα ΕΑΕ 2006 με θέμα «Διαταραχές ερυθροκυττάρου - Αιμοσφαιρινοπάθειες»
7. Rombos et al. Amelioration of painful crises in sickle cell disease by venesections. Blood cells, and Molecules 2002,28(2);283-287.
8. Oswaldo Castro et al.Improvement of Sickle cell anemia by iron-limited erythropoiesis,American Journal of Hematology 47:74-81 (1994).
9. Prasad Rao Koduri.Iron in Sickle cell disease: A review Why less is better.American Journal of Hematology 73:59-63 (2003).
10. Θεοδωρίδου Σ. «Αφαιμαξομετάγγιση» Εκπαιδευτικό πρόγραμμα ΕΑΕ, 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΑΕ 2007.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΑΚ) ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΝ)

Δημήτριος Μαργαρίτης, Αιματολόγος, Επικ.Καθηγητής Δ.Π.Θ

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι ένα σύνολο κληρονομικών διαταραχών με κύρια κλινικά χαρακτηριστικά τη χρόνια αιμολυτική αναιμία, τις επώδυνες αγγείο-αποφρακτικές κρίσεις, τη χρόνια βλάβη οργάνων και ευπάθεια σε λοιμώξεις. Κοινό στοιχείο αυτών των διαταραχών είναι η παρουσία της αιμοσφαιρίνης S (HbS) στα ερυθρά αιμοσφαίρια.¹ Τα άτομα με ΔΝ, συχνά, εμφανίζουν ειδικές και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, που χρήζουν άμεσης ιατρικής παρέμβασης και φροντίδας.²

Οι βασικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ΔΝ περιορίζονται στη χορήγηση μεταγγίσεων αίματος, στη χορήγηση υδροξυουρίας (HU) και στην Αλλογενή Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων (ΑΑΚ)¹⁻²⁻³⁻⁵

Η Αλλογενής Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων είναι η μοναδική διαθέσιμη θεραπευτική μέθοδος, που δύναται να θεραπεύσει τη σοβαρή αυτή αιμοσφαιρινοπάθεια.³⁻⁵

Ποιοι ασθενείς, όμως, με ΔΝ μπορούν να ωφεληθούν από τη μέθοδο και γιατί. Αν και έχει βελτιωθεί αρκετά η φροντίδα των ατόμων με ΔΝ με την καθιέρωση των προληπτικών ελέγχων (screening), την προληπτική χορήγηση πενικιλίνης και των εμβολιασμών κατά του πνευμονόκοκκου, οι μείζονες επιπλοκές της νόσου, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, η πνευμονική υπέρταση και η ανεπάρκεια οργάνων, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες νοσηρότητας και πρόωρης θνητότητας.³ Η μέση ηλικία θανάτου των ατόμων με ΔΝ είναι τα 42 και 48 έτη για άνδρες και γυναίκες αντιστοίχα.⁴ Η εμπειρία που υπάρχει για την αντιμετώπιση με μεταμόσχευση ΑΑΚ ατόμων με θαλασσαιμία και η καλή έκβαση, που είναι η ίδια και στη περίπτωση ατόμων με ΔΝ δεν αποτελεί σύγκριση, διότι ακολουθούνται διαφορετικές στρατηγικές⁵.

Πότε και αν πρέπει να εφαρμοσθεί η μέθοδος σε άτομα με ΔΝ;⁵ Η έλλειψη συμβατού συγγενούς δότη, η τοξικότητα της μεθόδου, εξ αίτιας του σχήματος προετοιμασίας (conditioning regimen) και των σοβαρών επιπλοκών, όπως η απόρριψη του μοσχεύματος, το σύνδρομο μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD), οξύ ή χρόνιο, και η θνητότητα που σχετίζεται με τη

μέθοδο (TRM), αποτελούν εμπόδια για την ανεπιφύλακτη αποδοχή της μεθόδου για τους ασθενείς με ΔΝ.³ Η εξέλιξη των εκδηλώσεων της ΔΝ δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί σε ένα νέο άτομο, γι αυτό η μεταμόσχευση AAK αποτελεί μια αποδεκτή μέθοδο αντιμετώπισης της νόσου, παρόλο που εκτίθεται σε κίνδυνο θανάτου, έστω και με μικρή πιθανότητα.

Ενδείξεις για μεταμόσχευση AAK σε άτομα με ΔΝ προσδιορίστηκαν εμπειρικά με βάση προγνωστικούς παράγοντες που προέκυψαν από διάφορες μελέτες και λαμβάνοντας υπ' όψιν τη φυσική πορεία της νόσου.⁶

(πίνακας 1)

Κριτήρια επιλεξιμότητας παιδιών με ΔΝ για Μεταμόσχευση AAK

Κριτήρια επιλογής	Κριτήρια απόρριψης
Δρεπανοκυτταρική νόσος (HbSS, HbSC, HbSβ)	Ηλικία > 15 ετών
Ηλικία > 16 ετών	Έλλειψη απόλυτα συμβατού δότη
HLA απόλυτα συμβατός δότης	Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω
Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω	Karnofsky ,Lansky score <70
AEE η επεισόδια ΚΝΣ διάρκειας > 24 ωρών	Οξεία ηπατίτις ή ευρήματα από βιοψία, μέτριας ή σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης
Οξύ θωρακικό σύνδρομο με νοσηλεία ή προηγούμενες αφαιμάξο-μεταγγίσεις	Σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας (GFR <30% των φυσιολογικών τιμών)
Επώδυνες αγγείο-αποφρακτικές κρίσεις(≥2 επεισόδια/ετος) ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια πριαπισμού	Σοβαρή έκπτωση νευρολογικών λειτουργιών (εκτός ημιπληγίας)
Μειωμένη νευροφυσιολογική λειτουργία και ανώμαλο MRI scan	Στάδιο III ή IV πνευμονικής νόσου
Στάδιο I, II πνευμονικής νόσου	Αποδεδειγμένη έλλειψη συμμόρφωσης στις ιατρικές οδηγίες

Νεφροπάθεια (μέτρια ή σοβαρή λευκωματουρία ή GFR <30-50% των φυσιολογικών τιμών)	Οροθετικότητα για HIV
Ετερόπλευρη υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια και μειωμένη οπτική οξύτητα τουλάχιστον στον ένα οφθαλμό	
Πολλαπλές οστεονεκρώσεις	
Αλλοανοσοποίηση ερυθρών αιμοσφαιρίων (≥2 αντισώματα)	

Πίνακας 1

Marc Walters, Melinda Patience, R.N., M.S.N., Wendy Leisenring, James Eckman, et al :

Bone Marrow Transplantation for sickle cell disease.

The New England Journal of Medicine 1996,335:369-376

Η πρώτη ανακοίνωση μεταμόσχευσης AAK για ΔΝ που έγινε το 1984 σ' ένα κορίτσι με οξεία μυελογενή λευχαιμία και δρεπανοκυτταρική νόσο, οδήγησε στο να αρχίσουν μελέτες για τη ΔΝ.⁵

Η μεγαλύτερη εμπειρία που αφορά στην AAK για ΔΝ, βασίζεται σε τρεις μείζονες κλινικές μελέτες. Μία πολυκεντρική συνεργατική μελέτη σε 59 συμπτωματικούς ασθενείς και στα αποτελέσματα της Βελγικής ομάδας μελέτης σε 36 ασθενείς και 14 ασυμπτωματικούς ασθενείς. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μελέτη σε 87 συμπτωματικούς ασθενείς με ΔΝ. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν συμβατό συγγενή δότη. Τα αποτελέσματα και των τριών σειρών είναι παρόμοια, η ολική επιβίωση (OS) ήταν 92-94% και η αναμενόμενη επιβίωση χωρίς νόσο (EFS) ήταν 82-86% με ενδιάμεσο εύρος παρακολούθησης 0,9-17,9 έτη. Όλοι οι ασθενείς με εγκαταστημένο μόσχευμα ήταν απαλλαγμένοι των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Πολύ ενδιαφέροντα ήταν τα αποτελέσματα της Βελγικής μελέτης για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, όπου η ολική επιβίωση (OS) ήταν 100% έναντι 88% των συμπτωματικών και η αναμενόμενη επιβίωση χωρίς νόσο (EFS) 93% έναντι 76%. Η σχετιζόμενη με την μεταμόσχευση θνητότητα (TRM) ήταν 7% και στις τρεις μελέτες με κύριο αίτιο τις λοιμώξεις. Παρομοίως, η επίπτωση του

αGVHD > βαθμού II ήταν 15-20%.⁵⁻⁶⁻⁷ Το πρωτόκολλο προετοιμασίας (conditioning) που ακολουθήθηκε σε όλες τις μελέτες ήταν η μπουσουλφάνη (BU) σε δόση 14-16 mgr/kg και η κυκλοφωσφαμίδη (CY) σε δόση 200mgr/kg. Ο αντι-λεμφοκυτταρικός ορός (ATG) χρησιμοποιήθηκε στις δυο μελέτες για να μειωθεί ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος και της ασταθούς χίμαιρας. Ως προφύλαξη για το σύνδρομο μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD) χρησιμοποιήθηκε η χορήγηση κυκλοσπορίνης (CsA) ή και ο συνδυασμός με μεθοτρεξάτη (MTX).⁸⁻⁹⁻¹⁰

Επειδή, όμως, μόνο το 14 -18% των ατόμων με ΔΝ έχουν συγγενή συμβατό δότη οι ομφαλοπλακουντιακές μεταμοσχεύσεις(ΟΠΑ) αποτελούν ενθαρρυντική προοπτική παρα την περιορισμένη δημοσιευμένη εμπειρία.⁵ Η μελέτη Eurocord αναφέρεται σε 44 άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες 11 εκ των οποίων με ΔΝ και συγγενές συμβατό ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Οι ενδείξεις ένταξης στο πρωτόκολλο ήταν η ύπαρξη εγκεφαλοπάθειας, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, οι επώδυνες αποφρακτικές κρίσεις και κρίσεις εγκλωβισμού αίματος στον σπλήνα. Από τους 11 ασθενείς οι 9 είχαν απόλυτα συμβατό μόσχευμα και οι 2/11 μη συμβατό μόσχευμα, με υψηλή ανάλυση, για HLA-A locus. Το πρωτόκολλο προετοιμασίας ήταν το BU/CY συνήθως με ATG/ALG και η προφύλαξη για GVHD η κυκλοσπορίνη ή συνδυασμός με μεθοτρεξάτη. Η ολική επιβίωση ήταν 100% και η αναμενόμενη επιβίωση χωρίς νόσο στα 2 έτη ήταν 90%.¹¹

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μια μελέτη από τέσσερα κέντρα των Η.Π.Α σε 7 ασθενείς με ΔΝ που είχαν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και υποβάλλονταν σε μεταγγίσεις αίματος. Υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ΟΠΑ με μόσχευμα μη συμβατό για 1 / 2 αντιγόνα. Τέσσερις εξ αυτών έλαβαν μυελοτοξικό σχήμα προετοιμασίας BU/CY και ATG και ο ένας ασθενής έλαβε επί πλέον φλουνταραμπίνη (FLU). Οι υπόλοιποι 3 ασθενείς έλαβαν μειωμένης έντασης σχήμα προετοιμασίας (RIC) με FLU, ATG και TLI (total lymphoid irradiation) και επί πλέον ο καθένας BU ή CY. Σε τέσσερις ασθενείς δεν επετεύχθη εμφύτευση του μοσχεύματος (1 με μυελοτοξικό σχήμα προετοιμασίας και οι 3 ασθενείς με RIC). Από τους 3 ασθενείς με εμφύτευση ο ένας κατέληξε από ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και οι 2 παραμένουν εν ζωή με karnofsky score > 90 χωρίς νόσο και χωρίς ανάγκη μεταγγίσεων αίματος.¹²

Η μεταμόσχευση δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την σωματική ανάπτυξη των ατόμων με ΔΝ, με την προϋπόθεση ότι, η μεταμόσχευση δεν γίνεται κοντά ή κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Επίσης η σεξουαλική εξέλιξη πιθανόν να καθυστερεί σύμφωνα με μερικές αναφορές ειδικά στις γυναίκες.¹³

Η σχετιζόμενη με την ΔΝ εγκεφαλοπάθεια φαίνεται ότι βελτιώνεται μετά την μεταμόσχευση *walterw.* και αναφορές από την Βελγική εμπειρία δηλώνουν ότι η δυσλειτουργία του σπληνός μπορεί να είναι αναστρέψιμη μετά από μια πετυχημένη μεταμόσχευση.⁸⁻⁹

Η ελληνική εμπειρία μεταμόσχευσης ΑΑΚ σε άτομα με ΔΝ προέρχεται από τη Μονάδα Μεταμόσχευσης του Νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία (1998-2008) και αφορά 5 ασθενείς (1 με HbSS και 4 με HbSβ) ενδιάμεσης ηλικίας 6,8 (4-15) ετών. Το μόσχευμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο μυελός των οστών από 4 συγγενείς συμβατούς δότες και 1 μη συγγενή συμβατό δότη. Το πρωτόκολλο προετοιμασίας ήταν BU-CY + ATG στους 4 ασθενείς και το FLU-BU-CY + ATG στον ασθενή με τον μη συγγενή συμβατό δότη. Τα αποτελέσματα είναι ταυτόσημα με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Η αλλογενής μεταμόσχευση ΑΑΚ σε επιλεγμένα άτομα με αιμοσφαιρινοπάθεια μπορεί να θεραπεύσει τη νόσο. Η εφαρμογή της μεταμόσχευσης σε άτομα με ΔΝ, προς το παρόν, γίνεται μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς που διαθέτουν συγγενή συμβατό δότη με πολύ καλά αποτελέσματα, ολική επιβίωση 93% και επιβίωση χωρίς νόσο 85%. Η τοξικότητα του σχήματος προετοιμασίας μπορεί να αντιμετωπισθεί με τα μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας αφού, σύμφωνα, με την υπάρχουσα εμπειρία και με μικτή χίμαιρα, μπορεί να θεραπευθεί η νόσος, ως εκ τούτου τα μυελοαφανιστικά σχήματα ίσως δεν απαραίτητα για να επιτευχθεί ένα καλό αποτέλεσμα.¹⁴ Η εφαρμογή της μεθόδου σε ενήλικες, που θα μπορούσαν να ωφεληθούν, μελετάται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yogen Saunthararajah, Elliott P. Vichinsky, Stephen H. Embury: Sickle Cell Disease : Ronald Hoffman, Edward J. Benz, Jr, Sanford J. Shattil, Bruce Furie, Harvey J. Cohen, Leslie E. Silberstein, Philip McGlave : HEMATOLOGY Basic Principles and Practice, Fourth Edition: ELSEVIER Philadelphia 2005:605

2. JB Schnog, AJ Duits, FAJ Muskiet, H ten Cate, RA Rojer, DPM Brandjes: Sickle cell disease; a general overview. The Neth. Journal of Medicine 2004,62:no 10
3. Lakshmann Krishnamurti, H. Franklin Bunn, Andrea M. Williams, Jakub Tolar: Hematopoietic Cell transplantation for Hemoglobinopathies. Curr Probl pediatr Adolesc Health Care 2008,38:6-18
4. S Shenoy ; Has stem cell transplantation come of age in the treatment of sickle cell disease? Bone Marrow Transplantation 2007,40:813-821
5. M Bhatia, MC Walters: Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. Bone Marrow Transplantation 2008,41:109-117
6. Lakshmanan Krishnamurti: Hematopoietic Cell Transplantation: A Curative Option for Sickle Cell Disease. Pediatric Hematology and Oncology 2007,24:569-575
7. Marc Walters, Melinda Patience, R.N., M.S.N., Wendy Leisenring, James Eckman, et al : Bone Marrow Transplantation for sickle cell disease. The New England Journal of Medicine 1996,335:369-376
8. Mark Walters, Rainer Storb, Melinda Patience, Wendy Leisenring, Terri Taylor, Jean Sanders, et al: Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Blood 2000,95:1918-1924
9. C Vermylen, G Cornu, A Ferster, B Brichard, J Ninane, A Ferrant et al: Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. Bone Marrow Transplantation 1998,22:1-6
10. Francoise Bernaudin, Gerard Socie, Mathieu Kuentz, Sylvie Chevret, Michel Duval, Yves Bertrand ,et al: Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood 2007,110:2749-2756
11. Franco Locatelli, Vanderson Rocha, William Reed, Francoise Bernaudin, Mehmet Ertem, Stelios Grafakos et al: Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. Blood 2003,101:2137-2143

12. Adamkiewitz TV, Szabolcs P, Haight A, Scott Baker K, Staba S, Kebar A et al: Unrelated cord blood transplantation in children with sickle cell disease: Review of four-center experience. *Pediatric Transplantation* 2007, 11:641-644
13. B Eggleston, M Patience, S Edwards, T Adamkiewicz, GR Buchanan, SC Davies, et al: Effect of myeloablative bone marrow transplantation on growth in children with sickle cell anaemia: results of the multicenter study of haematopoietic cell transplantation for sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology* 2007, 136:673-676
14. R Iannone, J Casella, E Fuchs, A Chen, R Jones, A Woolfrey: Results of Minimally Toxic Nonmyeloablative Transplantation in Patients with Sickle Cell Anemia and β -Thalassemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003, 9:519-528

Η ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ ΣΤΗΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Χρήστος Ποζιόπουλος - Αιματολόγος

Τα ευεργετικά αποτελέσματα των υψηλών επιπέδων HbF στην Δρεπανοκυτταρική Νόσο (ΔΝ) είναι γνωστά από πολλά χρόνια. Από το 1948, ο Watson, είχε παρατηρήσει ότι βρέφη με ΔΝ δεν εμφανίζουν σημαντικά κλινικά προβλήματα μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, όταν και η HbF μειώνεται στα επίπεδα της ενηλίκου ζωής. Αργότερα φάνηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ομόζυγη ΔΝ από συγκεκριμένες περιοχές της Σαουδικής Αραβίας⁽¹⁾ και της Κεντρικής Ινδίας⁽²⁾, που έχουν γενετικά προκαθορισμένα υψηλά επίπεδα HbF, εμφανίζουν ήπιες κλινικές εκδηλώσεις δρεπάνωσης. Αυτά τα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα οδήγησαν στη συνέχεια σε εργαστηριακές μελέτες, που έδειξαν τα ανασταλτικά αποτελέσματα της HbF στον πολυμερισμό της δεοξυαιμοσφαιρίνης S⁽³⁾, καθώς και στην έρευνα για την ανακάλυψη παραγόντων ικανών να διεγείρουν την παραγωγή της HbF⁽⁴⁾.

Μηχανισμός Δράσης

Η υδροξυουρία (HU), είναι ένας κυτταροτοξικός παράγων που δρα στην φάση S του κυτταρικού κύκλου. Αναστέλλει την ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση, μπλοκάροντας τα δύο μόρια σιδήρου και αδρανοποιώντας μια κριτική τυροσινική ρίζα⁽⁵⁾. Η κυτταροτοξική αυτή δράση της υδροξυουρίας φαίνεται ότι ελαττώνει την παραγωγή ερυθροκυττάρων από τα ταχέως διαιρούμενα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς, με αποτέλεσμα να αυξάνει η παραγωγή των ερυθροκυττάρων από πιο αρχέγονα και λιγότερο ταχέως διαιρούμενα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς, στα οποία υπάρχουν αυξημένα επίπεδα m-RNA G-γάμμα, της HbF^(6,7,8). Μία άλλη δυνητικά σημαντική δράση της υδροξυουρίας είναι ότι ένας μεταβολίτης της προάγει την παραγωγή νιτρικού οξέος, το οποίο διεγείρει την παραγωγή γουανυλκυκλάσης, με αποτέλεσμα αύξηση της HbF^(9,10). Η παραγωγή νιτρικού οξέος αντισταθμίζει την μείωση της ενδογενούς παραγωγής αυτού του ισχυρού διασταλτικού των πνευμονικών αγγείων, που προκαλείται από την χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση. Η υδροξυουρία είναι το πρώτο εγκεκριμένο από το FDA(1998) κυτταροστατικό για την ενεργοποίηση παραγωγής HbF σε

ασθενείς με ΔΝ. Όλοι οι ασθενείς SS που πήραν HU σε ικανοποιητική μυελοκατασταλτική δόση σημείωσαν σημαντική αύξηση των κυττάρων F, της HbF και της συγκέντρωσης της HbF ανά ερυθροκύτταρο^(11,12,13). Σε μία μελέτη 32 ασθενών με ΔΝ που έλαβαν υδροξυουρία(μέση ημερήσια δόση 21mg/kg για τουλάχιστον 16 εβδομάδες) η μέση συγκέντρωση της HbF αυξήθηκε από 4% προ της θεραπείας σε 15% μετά τη θεραπεία⁽¹⁴⁾. Η μελέτη HUG-KIDS διερεύνησε τους προγνωστικούς παράγοντες αύξησης της HbF σε 53 παιδιά σχολικής ηλικίας με ΔΝ που έλαβαν HU στη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) για ένα έτος⁽¹⁵⁾. Στην μελέτη αυτή η υδροξυουρία χορηγήθηκε αρχικά σε δόση 15 mg/kg/d και αυξάνονταν κάθε 8 εβδομάδες μέχρι την MTD ή τη μέγιστη δόση 30 mg/kg/d. Τα επίπεδα της HbF αυξήθηκαν από μια μέση τιμή 5,5% πριν την θεραπεία σε 17,6% μετά τη χορήγηση HU στην MTD. Οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες αύξησης της HbF ήταν: αυξημένα επίπεδα HbF προ θεραπείας, υψηλότερα ΔΕΚ, υψηλότερος αριθμός λευκοκυττάρων, μεγαλύτερη MTD της Υδροξυουρίας, μεγαλύτερη αύξηση των MCH και MCV λόγω θεραπείας, καθώς και μεγαλύτερη μείωση λόγω θεραπείας του αριθμού των λευκοκυττάρων και των ΔΕΚ. Η αύξηση της HbF συνοδεύεται από μείωση της αιμόλυσης⁽¹³⁾, σημαντική μείωση του αριθμού των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων και των πυκνοκυττάρων⁽¹⁶⁾ καθώς και μείωση της προσκόλλησης των ερυθροκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων⁽¹⁷⁾. Επίσης η HU ως μυελοκατασταλτικός παράγων μειώνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων, συμβάλλοντας στην καλύτερη ρεολογία του αίματος, καθόσον τα ουδετερόφιλα στην ΔΝ έχουν αυξημένη ενεργοποίηση και προσκόλληση στην φμπρονεκτίνη⁽¹⁸⁾.

Κλινικές Δοκιμές- Αποτελεσματικότητα- Κλινικό όφελος

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα και το κλινικό όφελος της χρήσης της υδροξυουρίας σε ασθενείς με ΔΝ. Στην μελέτη σταθμό οι Charache et al⁽¹⁹⁾ απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης HU σε 299 ενήλικες ασθενείς με ΔΝ. Στην μελέτη αυτή μειώθηκε κατά 44% ο αριθμός των μεταγγίσεων, η πιθανότητα εμφάνισης οξέως θωρακικού συνδρόμου, ενώ η χορήγηση της αποδείχτηκε οικονομικά συμφέρουσα λόγω της μείωσης των ημερών νοσηλείας. Η παρακολούθηση 233 από τους ανωτέρω 299 ασθενείς για 9 χρόνια έδειξε επίσης 40% μείωση

της θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν ΗΥ⁽²⁰⁾. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν και άλλες μελέτες στους ενήλικες ασθενείς με ΔΝ (βλέπε πίνακα 1). Μελέτες σε παιδιά και βρέφη, αν και μικρότερης κλίμακας, έδειξαν ότι η χορήγηση ΗΥ μπορεί να βελτιώσει την ανάπτυξη των παιδιών με ΔΝ^(21,22). Η χορήγηση ΗΥ στα παιδιά με ΔΝ έχει τα ίδια κλινικά οφέλη με τους ενήλικες όσον αφορά την μείωση των επώδυνων αποφρακτικών κρίσεων, τον αριθμό των μεταγγίσεων, την πιθανότητα εμφάνισης οξέως θωρακικού συνδρόμου και επιπλέον μπορεί να εμποδίσει την σπληνική δυσλειτουργία⁽²²⁾, την απόφραξη εγκεφαλικών αρτηριών⁽²³⁾ και την εμφάνιση δευτεροπαθών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁽²⁴⁾. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι οδηγίες χρήσης ΗΥ σε ασθενείς με ΔΝ, όπως αναθεωρηθήκαν το 2002 από το National Heart, Lung and Blood Institute.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η υδροξουρία είναι μυελοκατασταλτικός παράγων και είναι αναμενόμενο οι ασθενείς με ΔΝ που λαμβάνουν υδροξουρία να υπόκεινται στον κίνδυνο μυελοκαταστολής με όλα τα συνεπακόλουθα αυτής. Ο πίνακας 3 συνοψίζει τα επίπεδα μυελοκαταστολής για τροποποίηση της δόσης ή διακοπή της υδροξουρίας. Η MSH⁽¹⁹⁾ ανέδειξε λίγες περιπτώσεις σημαντικής τοξικότητας, όπως αλωπεκίας, πυρετού, δερματικού εξανθήματος, έλκη ποδιών. Στην μελέτη παρακολούθησης των ασθενών της MSH επί 9 έτη⁽²⁰⁾ αναφέρθηκαν 3 περιπτώσεις καρκίνου (1 Ca μαστού, 1 Ca τράχηλου και 1 Ca μήτρας). Ο κίνδυνος καρκινογένεσης- λευχαιμογένεσης απασχολεί όλο και περισσότερο τους ασθενείς με ΔΝ και του θεράποντες τους. Από την εμπειρία μακροχρόνιας χορήγησης ΗΥ σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, υπάρχουν αναφορές που είτε δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο λευχαιμογένεσης⁽²⁵⁾ είτε δείχνουν μικρή αύξηση (3,5%) του κινδύνου λευχαιμογένεσης με αναδιατάξεις του χρωματοσώματος 17⁽²⁶⁾. Από τις διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές, αναφέρονται 3 περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας^(27,28,29) καθώς και 1 περίπτωση ν. Hodgkin⁽³⁰⁾ σε ασθενείς με ΔΝ που έλαβαν ΗΥ. Η χρήση της ΗΥ σε εγκυμονούσες γυναίκες, σύμφωνα με αναφορά του κέντρου για την αξιολόγηση του κινδύνου κατά την ανθρώπινη αναπαραγωγή (CERHR), μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συγγενών

ανωμαλιών ή ανωμαλιών στην ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά η αναφορά αυτή βασίζεται σε λίγα δεδομένα από πειραματικές μελέτες σε ζώα.⁽³¹⁾

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Perrine RP, Pembrey ME, John P, Perrine S, Shoup F. Natural history of sickle cell anemia in Saudi Arabs. *Ann. Intern Med.* 1978;88:1-6
2. Brittenham G, Lozoff B, Harris JW, Sharma VS, Narasimhan S. Sickle Cell anemia and trait in a population in Southern India. *Am J. Hematol* 1977;2:25-32.
3. Poillon WN, Kim BC, Rodgers GP, Noguchi CT, Schechter AN. Sparing effect of hemoglobin F and hemoglobin A₂ on the polymerization of hemoglobin S at physiological ligand saturations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:5039-5043
4. Jane SM, Cunningham JM. Understanding fetal globin gene expression: A step towards effective HbF reactivation in hemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1998; 102:415-422
5. Yarbo JW. Mechanism of action of hydroxyurea *Semin Oncol* 1992;19: Suppl9:1-10
6. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, McIntyre KW, Nathan DG. Augmentation of fetal- hemoglobin production in anemic monkeys by hydroxyurea. *N Engl J Med.* 1984;310:869-873.
7. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia *J Clin Invest* 1984;74:652-656
8. Xu J, Zimmer DB. Differential regulation of A gamma and G gamma fetal hemoglobin mRNA levels by hydroxyurea and butyrate. *Exp Hematol* 1998;26:265-269
9. Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by nitric oxide-dependent activation of soluble guanyl cyclase. *J Clin Invest* 2003;111:231-239
10. Naharandi M, Tarakkoli F, Wyche MQ, Perlin EW, William P, Castro O. Nitric Oxide and cyclic GMP levels in sickle cell patients receiving hydroxyurea. *Br J Hematol* 2002;119:855-858

11. Charache S, Dover GJ, Moyer MA, Moore JW. Hydroxyurea induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1987; 69:109-113
12. Rodgers GP, Dover GJ, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AW. Hematological responses of sickle cell patients treated with hydroxyurea. *N Engl J Med* 1990;323:1037-1045
13. Franco RS, Yasin Z, Paloscak MB, Ciraolo P, Joiner CH, Rucknagel DL. The effect of fetal hemoglobin on the survival characteristics of sickle cells. *Blood* 2006;108:1073-1076
14. Charache S, Dover GJ, Moore RD. Hydroxyurea: Effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1992;79:2555-2562
15. Ware RE, Eggleston B, Redding- Lallinger R, Wang WC. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 2002;99:10-14
16. Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, Schapira L, Charache S, Bunn HF. Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. *N Engl J Med* 1990; 323:366-372
17. Setty BN, Kulkarni S, Dampier CD, Stuart MS. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: relationship to erythrocyte adhesion markers and adhesion. *Blood* 2001;97:2568-2573.
18. Kasschan MR, Barabino GA, Bridges KR, Golan DE. Adhesion of sickle neutrophils and erythrocytes to fibronectin. *Blood* 1996;187:771-776.
19. Charade S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1317-1322.
20. Steinberg MH, Barton F, Castro O et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289:1645-1651
21. Wang WC, Helms RW, Lynn HS et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study. *J Pediatr.* 2002; 140:225-229.
22. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005;106:2269-2275.

23. Zimmerman SA, Schultz WH, Buigett, Mortier MA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007; 110:1043-1047.
24. Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999; 94:3022-3026.
25. Finazzi G, Camso V, Marchieli R. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105:2664-2670.
26. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with HU: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998;91:616-621
27. Montalembert M, Brousee V, Elie C, Bernandin F, Shi J. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and critical outcomes. *Haematologica* 2006;91:125-128
28. Culbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermeylen C, Kaganbega F. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood* 2005; 105: 2685-2690.
29. Wilson S. Acute leukemia in a patient with sickle cell anemia treated with hydroxyurea [letter]. *Ann Intern Med* 2000;133:925-926.
30. Moschovi M, Psychou F, Menegas D, Tsangaris GT, Tzortzatou F, Nikolaidou P. Hodgkin disease in a child with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:371-376
31. Selby MD. Center for the Evaluation of risks to Human Reproduction. Expert Panel. Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Hydroxyurea. Jan 2007
32. Voscariidou E, Kalotychou V, Loukopoulos D. Clinical and laboratory effects of long term administration of hydroxyurea to patients with sickle cell/ β -thalassaemia. *Br J Haematol* 1995;89:479-484
33. Loukopoulos D, Voscariidou E, Stamoulakatou A, Papassotiriou Y, Kalotychou V, Loutradi A et al. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:120-128

34. Rigano P, Rodgers GP, Renda MC, Aquino A, Maggio A. Clinical and hematological responses to hydroxyurea in Sicilian patients with HbS/ β -thalassemia. Hemoglobin 2001;25:9-17
35. Vicari P, Barretto de Mello A, Figueiredo MS. Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia. Am J Hematol 2005;78:243-244

Πίνακας 2 . Υδροξυουρία σε ασθενείς με ΔΝ – Οδηγίες N.H.L.B.I.

Ενδείξεις θεραπείας

Ενήλικες, έφηβοι ή παιδιά (μετά από συγκατάθεση των γονέων) με SS, S β^0 S β^+ και συχνές επώδυνες κρίσεις (>3), ιστορικό οξέος θωρακικού συνδρόμου, ιστορικό σοβαρών άλλων αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων ή συμπτωματικής αναιμίας. Υψηλά αρχικά επίπεδα Hb F (>10%) δεν εμποδίζουν τις ανταποκρίσεις στην θεραπεία.

Αρχική Εκτίμηση

Εξετάσεις αίματος, ερυθροκυτταρικοί δείκτες, % Hb F, πλήρης βιοχημικός έλεγχος, τεστ εγκυμοσύνης, προθυμία για να συμμόρφωση στις προτάσεις τις θεραπείας, μη συμμετοχή σε προγράμματα χρόνιας μετάγγισης.

Έναρξη της θεραπείας

Υδροξυουρία, 10-15 mg/Kg/d, άπαξ, για 6-8 w. CBC κάθε 2 w. % Hb F κάθε 6-8 w. Βιοχημικές εξετάσεις κάθε 2-4 w.

Συνέχιση της θεραπείας

Αν δεν εμφανιστεί μεγάλη τοξικότητα, αυξάνεται σταδιακά η δόση κάθε 6-8 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση.

Στόχοι της Θεραπείας

Λιγότερος πόνος, αύξηση της Hb F σε 15-20 %, αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αν υπάρχει σοβαρή αναιμία, βελτίωση της ποιότητας ζωής, ανεκτή μυελοτοξικότητα.

Αδυναμία αύξησης της Hb F (ή του MCV)

Βιολογική ανικανότητα ανταπόκρισης ή φτωχή ανοχή στην θεραπεία. Αυξάνεται πολύ προσεκτικά η δόση μέχρι την μέγιστη δόση των 35 mg/Kg/d. Όταν δεν υπάρχει αίτιο καταστολής της ερυθροποίησης(μετάγγιση ή λοίμωξη), μια δοκιμαστική περίοδος 6-12 μηνών είναι πιθανόν ικανοποιητική.

Προφυλάξεις

Πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις για ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης και από τους άνδρες και από τις γυναίκες μιας και η υδροξουρία προκαλεί τερατογενέσεις και οι επιδράσεις της στην εγκυμοσύνη είναι άγνωστες. Αφού επιτευχθεί μια σταθερή, μη τοξική δόση, πρέπει να γίνεται εξέταση αίματος κάθε 4-8 εβδομάδες. Πρέπει να είναι: ουδετερόφιλα $\geq 2.500/\mu\text{L}$ και αιμοπετάλια $\geq 95.000/\mu\text{L}$

Πίνακας 1. ΗΥ στη ΔΝ: Κλινικές Δοκιμές Ενηλίκων									
Συγγραφέας	Διάγνωση ασθενείς	Ηλικία (έτη) (μέση)	Δόση (mg/Kg) (μέση)	Παρακολούθηση (μήνες)	Κρίσεις (ασθ/έτος)	Ημ. Νοσηλείας	Μεταγγίσεις	MCV	Hb F (%)
Charache ⁽¹⁹⁾	SS 152 HU 147 placebo	18 - 50	0 - 35	21	2,5 4,5	-	336 586	105 92	
Voscaridou ⁽³²⁾	Sβ 14	19 - 48	15 - 100	25 - 45	-	-	-	95	22,9
Loukopoulos ⁽³³⁾	Sβ ⁺ , Sβ ⁰ 44	17 - 50	15 - 35	-	-	-	-	-	23,1
Rigano ⁽³⁴⁾	SS, Sβ ⁺ , Sβ ⁰ 22	29 - 53	15 - 25	>24	1,1	1,2	-	-	25,2
Vicari ⁽³⁵⁾	SS 22	18 - 51	15 - 30	12 - 60	-	-	-	-	10,2

Πίνακας 3. Επίπεδα τιμών περιφερικού αίματος για την προσαρμογή των δόσεων της υδροξουρίας			
Τιμή ή επίπεδο	Πολύ χαμηλά (Διακοπή της υδροξουρίας μέχρι να φτάσουν οι τιμές ένα ανεκτό επίπεδο)	Χαμηλά (Διατήρηση της δόσης)	Ανεκτά (Έναρξη, συνέχιση ή αύξηση της δόσης)
Ουδετερόφιλα (ανα mm^3)	<2000	2000-2500	>2500
Αιμοπετάλια (ανα mm^3)	<80000	80.000-95.000	>95.000
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	<4,5	4,5-5,3	4,5-5,3
Δικτυοερυθροκύτταρα (ανα mm^3)	<80.000	80.000-95.000	>95.000

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Γ. Βασιλόπουλος MD PhD

Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
και Επιστημονικός Υπεύθυνος, Εργαστήριο Κυτταρικής και Γονιδιακής
Θεραπείας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ).
gvasilop@bioacademy.gr

Η γονιδιακή θεραπεία έχει σα σκοπό την προσθήκη στο γενετικό υλικό του κυττάρου μιας αλληλουχίας DNA που κωδικοποιεί ένα γονίδιο, του οποίου η λειτουργία στο εν λόγω κύτταρο είναι ελαττωματική. Συγκεκριμένα, στη περίπτωση της β-Μεσογειακής Αναιμίας (βΜΑ) και της Δρεπανοκυταρικής Νόσου (ΔΝ), σκοπός είναι η προσθήκη ενός λειτουργικού γονιδίου της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (ΑΑΚ) ώστε να εξασφαλιστεί η δια βίου παραγωγή φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα. Η ιδέα της γονιδιακής θεραπείας γεννήθηκε μέσα από την αναγνώριση της γενετικής βάσης των νοσημάτων ενώ η ραγδαία ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας μας επέτρεψε να αναπτύξουμε και να εξελίξουμε κατάλληλους θεραπευτικούς **φορείς** γενετικού υλικού για να προχωρήσουμε σε προκλινικές δοκιμές εφαρμογής της γονιδιακής θεραπείας σε ασθενείς.

Φορείς (vectors) θεωρούνται οι ιοί που έχουν τροποποιηθεί ώστε να είναι ανίκανοι για αναπαραγωγή αλλά ικανοί να μεταφέρουν γονίδια και να διαμολύνουν ευκαρυωτικά κύτταρα. Ένας φορέας μπορεί να εισάγει το γενετικό του υλικό στο πυρήνα ενός κυττάρου και είτε να ενσωματωθεί μόνιμα στο DNA του ξενιστή είτε να παραμείνει σαν επίσωμα. Οι **επίσωματικοί** φορείς δεν ακολουθούν τις κυτταρικές διαιρέσεις και σταδιακά ανιχνεύονται σε όλο και λιγώτερα κύτταρα από όσα αρχικά διαμόλυναν. Αντίθετα, οι **ενσωματούμενοι** φορείς (integrating vectors), εισέρχονται στο DNA του κυττάρου, ακολουθούν τις κυτταρικές διαιρέσεις και εξασφαλίζουν έτσι τη μόνιμη παρουσία τους στα θυγατρικά κύτταρα. Τυπικοί ενσωματούμενοι φορείς είναι αυτοί που προέρχονται από **ρετροϊούς**. Είναι προφανές ότι σε εφαρμογές που απαιτείται διαμόλυνση των ΑΑΚ, είναι επιτακτική η χρήση ρετροϊών έτσι ώστε να είναι διαρκής η παρουσία του μεταφερόμενου DNA στα θυγατρικά κύτταρα που προκύπτουν.

Υπάρχουν τρία γένη ρετροϊών, **Oncovirus**, **Lentivirus** και **Foamy virus** και αντίστοιχοι φορείς μεταφοράς γονιδίων έχουν αναπτυχθεί και από τους τρεις τύπους. Ιστορικά, ο πρώτος θεραπευτικός φορέας ευκαρυωτικού γονιδίου ήταν φορέας τύπου οncovirus (συγκεκριμένα φορέας προερχόμενος από τον ιό MLV) που είχε κλωνοποιημένο το γονίδιο της β-σφαιρίνης.¹ Για μία περίπου δεκαετία (1990-2000), η ερευνητική δραστηριότητα στο πεδίο της γονιδιακής θεραπείας των θαλασσαιμιών επικεντρώθηκε στην ανάπτυξη των οncovirus και έτσι αποκαλύφθηκαν οι αδυναμίες του συστήματος. Αναλυτικά, τα μειονεκτήματα των οncovirus είναι τα εξής:

1. *Χωρητικότητα κλωνοποίησης.* Το γενετικό υλικό (ή διαγονίδιο) που μπορεί να μεταφερθεί με ένα φορέα MLV δεν υπερβαίνει τις 5.000 (5kb) νουκλεοτιδικές βάσεις. Στην περίπτωση των θεραπευτικών φορέων για τη βΜΑ, οι απαραίτητες ρυθμιστικές και μόνον αλληλουχίες για την έκφραση του γονιδίου της β-σφαιρίνης είναι σχεδόν του ίδιου μεγέθους κάνοντας έτσι ανέφικτη την κατασκευή φορέων με ικανοποιητικά και ρυθμιζόμενα επίπεδα έκφρασης.
2. *Διαμόλυνση μη διαιρούμενων κυττάρων.* Ο κυτταρικός στόχος στη γονιδιακή θεραπεία των θαλασσαιμιών είναι τα ΑΑΚ τα οποία βρίσκονται συνήθως σε φάση G0 του κυτταρικού κύκλου. Οι φορείς MLV απαιτούν κυτταρική διαίρεση για την εισαγωγή τους στον πυρήνα του κυττάρου² με αποτέλεσμα τα χαμηλά ποσοστά διαμόλυνσης των ΑΑΚ.
3. *Αποσιώπηση έκφρασης.* Τα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να "αισθάνονται" την είσοδο ξένου DNA στο γενετικό τους υλικό και να αντιδρούν επάγοντας την μεθυλίωση του ξένου DNA και τελικά την αποσιώπηση του. Το φαινόμενο έχει τεκμηριωθεί με τους MLV ιούς και έχει σαν τελικό αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα έκφρασης του κλωνοποιημένου γονιδίου.³
4. *Διεισδυτική μεταλλαξιογένεση.* Ο όρος αφορά τις περιπτώσεις όπου η διείσδυση ενός ρετροϊού στο DNA του κυττάρου, απορρυθμίζει κάποιες βασικές του λειτουργίες και προκαλεί κακοήγη εξαλλαγή. Το φαινόμενο έχει περιγραφεί με MLV ιούς σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γονιδιακή θεραπεία για συγγενείς ανοσοανεπάρκειες.⁴ Η πιθανότητα ενός φορέα να προκαλεί τέτοια προβλήματα σχετίζεται άμεσα με την προτίμηση που δείχνει να ενσωματώνεται σε ενεργείς ή μη περιοχές του γονιδιώματος.

Για όλους τους παραπάνω λόγους, η εφαρμογή των MLV φορέων στη θεραπεία της βΜΑ έμεινε στο στάδιο της προκλινικής έρευνας και δεν πέρασε ποτέ σε κλινικές μελέτες ενώ δύο νεώτερα συστήματα μεταφοράς γονιδίων που έχουν αναπτυχθεί στην τρέχουσα δεκαετία έχουν ήδη βρει το δρόμο τους προς κλινικές δοκιμές. Τα νέα οχήματα μεταφοράς γενετικού υλικού είναι οι φορείς τύπου Lenti- που έχουν αναπτυχθεί από το παθογόνο στέλεχος HIV⁵ και οι φορείς τύπου Foamy- που έχουν αναπτυχθεί από το μη παθογόνο στέλεχος human foamy virus (HFV ή FV)^{6,7}. Και τα δύο συστήματα μοιράζονται πολλά χαρακτηριστικά που τους δίνουν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των φορέων τύπου MLV. Συγκεκριμένα, τα πλεονεκτήματα των νέων φορέων (Lenti και FV) είναι τα εξής:

- 1) διαμολύνουν βραδέως διαιρούμενα κύτταρα όπως τα AAK ,
- 2) έχουν χωρητικότητα για κλωνοποίηση DNA μεγέθους μέχρι και 10kb,
- 3) μπορούν και ελέγχουν την εξάπλωση της μεθυλίωσης στο γενετικό τους υλικό και 4) έχουν χαμηλά ποσοστά μεταλλαξιογένεσης γιατί ενσωματώνονται κατά προτίμηση σε ανενεργείς μεταγραφικά περιοχές του γονιδιώματος.

Στην ανάπτυξη θεραπευτικών φορέων για τη βΜΑ, οι φορείς τύπου Lenti ήταν οι πρώτοι που έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις μελέτες με προκλινικά μοντέλα της νόσου.⁸ Συγκεκριμένα, πριν από μια περίπου οκταετία ανακοινώθηκε από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες, η ανάπτυξη φορέων έκφρασης της β-σφαιρίνης που ήταν ικανοί να θεραπεύσουν το διαγονιδιακό μοντέλο της νόσου. Η μία ομάδα (P. Leboulch) ξεκίνησε πρόσφατα και κλινικές δοκιμές στη Γαλλία χωρίς ακόμα να έχουν ανακοινωθεί επίσημα αποτελέσματα. Η δεύτερη ομάδα καθοδηγούμενη από τον M. Sadelain, βρίσκεται ακόμα στο στάδιο των κλινικών μελετών που αφορούν τη βελτιστοποίηση του πρωτοκόλου κινητοποίησης και διαμόλυνσης των AAK ασθενών με βΜΑ.

Οι φορείς τύπου FV δεν έχουν ακόμα αναπτυχθεί στο βαθμό των φορέων Lenti αν και έχουν δείξει την ικανότητα να διαμολύνουν AAK ανθρώπου και ποντικού χωρίς αποσιώπηση του διαγονιδίου⁹ και έχουν επίσης εφαρμοστεί με επιτυχία στην θεραπεία ενός μοντέλου γενετικής νόσου των AAK σε μεγάλο πειραματόζωο.¹⁰ Το εργαστήριό μας στο IIBEAA έχει αναπτύξει θεραπευτικούς FV φορείς για την βΜΑ που έχουν δοκιμαστεί σε κυτταρικές σειρές και AAK από το προκλινικό μοντέλο της νόσου στο ποντίκι. Οι φορείς

μπορούν και παράγονται σε επαρκείς τίτλους και εκφράζουν επαρκή ποσότητα RNA και πρωτεΐνης (β-σφαιρίνης). Ενδεικτικά, τα επίπεδα φτάνουν κατά μέσο όρο το 88% της ενδογενούς α-σφαιρίνης μετά από ποσοτικοποίηση με επώαση των κυττάρων με μονοκλωνικό αντίσωμα και ανάλυση με κυτταρομετρία ροής. Τα πειράματα μετά από μεταμόσχευση των γενετικά διορθωμένων κυττάρων στο προκλινικό μοντέλο της νόσου βρίσκονται σε εξέλιξη και οι μέχρι τώρα έμμεσες ενδείξεις είναι ενθαρρυντικές.

Είναι προφανές από την χρονολογική παράθεση της εξέλιξης των φορέων για τη βΜΑ, ότι η ουσιαστική πρόοδος επιτελείται με μεσοδιαστήματα δεκαετίας. Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η γονιδιακή θεραπεία είναι ένας περίπλοκος ερευνητικός στόχος που δεν θα δώσει άμεσα αποτελέσματα. Η στρατηγική της γονιδιακής θεραπείας γενικά, αφορά την εισαγωγή μίας τεχνητής κατασκευής DNA με σκοπό την έκφραση ενός γονιδίου. Τα γονίδια ενός οργανισμού βρίσκονται σε συγκεκριμένους γενετικούς τόπους, καθωρισμένους μετά από αιώνες εξέλιξης και επιλογών. Οι ρετροϊοί αντίθετα, ενσωματώνονται σε τυχαία σημεία στο DNA του κυττάρου και έτσι η προσθήκη γονιδίων με ρετροϊκούς φορείς καταλήγει συχνά σε αποτυχία λόγω της τυχαίας ενσωμάτωσης του γενετικού τους υλικού και της αδυναμίας ελέγχου της έκφρασης του γονιδίου. Επιπλέον, η τυχαία ενσωμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλαξιογένεση και αιματολογικά νεοπλασμάτα όπως έχει ήδη συμβεί σε παιδιά με ανοσοανεπάρκειες (X-SCID).

Παρά το όσα προβλήματα αναφέρθηκαν, η γονιδιακή θεραπεία έχει βρει κλινικές εφαρμογές σε γενετικά νοσήματα του αίματος όπως η έλλειψη ADA, η φυλοσύνδετη μικτή βαριά ανοσοανεπάρκεια (X-SCID) και η χρόνια κοκκιωματοώδης νόσος (CGD) ενώ δοκιμάζεται και στην αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων. Στην περίπτωση της βΜΑ ή της ΔΝ, η κλασική προσθήκη ενός νέου φυσιολογικού γονιδίου πιθανόν και να μην είναι η δέουσα στρατηγική. Σημαντική μερίδα της ερευνητικής δραστηριότητας εστιάζεται στην ενεργοποίηση των ήδη υπαρχόντων αλλά εξελικτικά αποσιωπημένων γονιδίων της γ-αλυσίδας, στην προσπάθεια διόρθωσης της βλάβης *in situ* με γενετικό ανασυνδυασμό, στην ανάπτυξη φορέων που μπορούν να εκφράζουν το φυσιολογικό γονίδιο επισωματικά και να ακολουθούν τις κυτταρικές διαιρέσεις και τέλος στην ανάπτυξη φορέων με προσχεδιασμένο σημείο ενσωμάτωσης. Αν και οι Lenti φορείς μπήκαν ήδη σε κλινική δοκιμή με

δυσδιάκριτα προς το παρόν αποτελέσματα, είναι πιθανόν οι μελλοντικές εξελίξεις να έλθουν από άλλους φορείς ή άλλες τεχνολογίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Miller DG, Adam MA, Miller AD. Gene transfer by retrovirus vectors occurs only in cells that are actively replicating at the time of infection [published erratum appears in *Mol Cell Biol* 1992 Jan;12(1):433]. *Mol Cell Biol*. 1990;10:4239-4242.
3. Challita PM, Kohn DB. Lack of expression from a retroviral vector after transduction of murine hematopoietic stem cells is associated with methylation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:2567-2571.
4. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2003;348:255-256.
5. 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.
6. Russell DW, Miller AD. Foamy virus vectors. *J Virol*. 1996;70:217-222.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. Bauer TR, Jr., Allen JM, Hai M, et al. Successful treatment of canine leukocyte adhesion deficiency by foamy virus vectors. *Nat Med.* 2008;14:93-97.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

I. Ρόμπρος - Β. Καλότυχου

Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

Η ΔΝ αν και έχει χαρακτηριστεί ως μονογονιδιακή νόσος παρουσιάζει πολυπαραγοντικό χαρακτήρα όσο αφορά τις κλινικές της εκδηλώσεις.

Παρατηρώντας την πολύπλοκη παθοφυσιολογία της ΔΝ βλέπουμε ότι η αρχική αντίδραση εντοπίζεται στο φαινόμενο του πολυμερισμού της παθολογικής αιμοσφαιρίνης HbS που οδηγεί στη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων, στην ελάττωση της παραμορφωσιμότητας τους, στην απόφραξη της μικροκυκλοφορίας, στην προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο, στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου κλπ. Το πρωταρχικό αίτιο του πολυμερισμού της HbS οδηγεί σε μία αλληλουχία αποτελεσμάτων που αφορούν πολυοργανικές βλάβες σε πνεύμονες, καρδιά, νεφρούς, οστά, εγκέφαλο κλπ.

Με γνώμονα τις υπάρχουσες γνώσεις για την παθοφυσιολογία της ΔΝ πολλές κλινικές και ερευνητικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί και εξακολουθούν να σχεδιάζονται και να πραγματοποιούνται για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΝ. Στόχος αυτών των μελετών είναι η αναστολή του πολυμερισμού της HbS, η ρύθμιση των διαταραχών της ομοιόστασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ερυθροκυττάρων και του ενδοθηλίου.

Οι χρόνιες μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων αποτελούν την αναγκαία θεραπευτική αντιμετώπιση για τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες αλλά και για τον πριαπισμό, εάν δεν είναι δυνατή η αλλογονιδιακή μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων. Η υπερφόρτωση όμως με σίδηρο είναι ένα από τα τιμήματα της θεραπευτικής αυτής μεθόδου. Νέοι χηλικοί παράγοντες έχουν αναπτυχθεί για την θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης αυτής με σίδηρο .

Η μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων εξακολουθεί μέχρι σήμερα να είναι η μόνη “λύση” για τη θεραπεία της ΔΝ. Δυστυχώς όμως μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο όπου υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις και όταν πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις. Η γονιδιακή θεραπεία που

αφορά την διόρθωση του ελαττωματικού γονιδίου της β σφαιρίνης παραμένει ακόμη μία μελλοντική θεραπεία.

Κλινικές μελέτες για την αναστολή του πολυμερισμού της HbS.

Πολλές προσπάθειες έχουν πραγματοποιηθεί και εξακολουθούν να καταγράφονται για την αναστολή του πολυμερισμού της HbS. Οι μελέτες εστιάζονται στην αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης HbF, η οποία φαίνεται ότι αναστέλλει το φαινόμενο της δρεπάνωσης. Η αύξηση αυτή μπορεί να πραγματοποιείται με την χορήγηση της υδροξουρίας (χημειοθεραπευτικός παράγοντας). Η υδροξουρία είναι το μόνο φάρμακο που έχει έγκριση για τη χορήγησή του σε παιδιά και σε ενήλικους ασθενείς με ΔΝ από το FDA. Είναι το πιο διαδεδομένο φάρμακο στην κλινική πράξη για την αύξηση της HbF. Άλλοι παράγοντες που έχουν μελετηθεί είναι η 5'αζακυτιδίνη, λιπαρά οξέα όπως το βουτυρικό και το βαλπροϊκό οξύ. Πρόσφατα έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλλα που χρησιμοποιούν καλλιέργειες ανθρώπινων CD34+ κυττάρων ότι η χορήγηση πομαλιδομίδης και λεναλιδομίδης οδηγεί σε αύξηση της HbF. Η πομαλιδομίδα αποτελεί ανάλογο της θαλιδομίδης και βρίσκεται σε κλινική εκτίμηση για την δράση της σε αιματολογικές κακοήθειες, ενώ η λεναλιδομίδα χορηγείται ήδη σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα για την διόρθωση της αναιμίας τους. Επίσης σε ερευνητικό στάδιο είναι και η χορήγηση Stem Cell Factor (SCF) για την αύξηση των επιπέδων της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης.

Κλινικές μελέτες για τη ρύθμιση της ομοιόστασης των ερυθροκυττάρων.

Η ρύθμιση της ομοιόστασης των ιόντων έχει σαν αποτέλεσμα να αποφεύγεται η αφυδάτωση των ερυθροκυττάρων. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται οι αναστολείς (όπως είναι τα ιόντα Mg^{++}) του συστήματος συμμεταφοράς ιόντων $K^+ CL^-$, οι αναστολείς του διαύλου Gardos όπως είναι η clotrimazole που συνεχίζει να ελέγχεται σε κλινικές μελέτες η ουσία senicapoc, ICA 17043 που αποτελεί ένα νέο παράγοντα που ελέγχεται για την καταστολή της λειτουργίας του διαύλου.

Κλινικές μελέτες για τις διαθεσιμότητα του NO/αναστολή της προσκόλλησης των κυττάρων

Η ΔΝ χαρακτηρίζεται και ως αγγειοπάθεια στην οποία το ενδοθήλιο έχει υποστεί βλάβες από τα δρεπανοκύτταρα, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, τη μειωμένη διαθεσιμότητα του NO.

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες αφορούν το NO που ρυθμίζει τον τόνο των αγγείων. Ουσίες όπως η L-αργινίνη έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την μείωση της πνευμονικής υπέρτασης, ο αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5 sildenafil) μπορεί επίσης να βελτιώνει την πνευμονική υπέρταση. Άλλες ουσίες που έχουν δοκιμαστεί είναι η καρνιτίνη και νιασίνη. Οι στατίνες (lovastatin, atorvastatin, simvastatin) χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες για την βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Νέοι παράγοντες όπως ο 6RBH4 που αποτελεί ενζυμικό συμπ παράγοντα για την σύνθεση του NO καθώς και ο TRF-1101 χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες για την βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου.

Οι ενεργοποίηση του ενδοθηλίου μπορεί να ρυθμίζεται με τον παράγοντα sulfasalazine που λειτουργεί ως αναστολέας του παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ που διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα αντισώματα έναντι των ιντεγρινών αVβ3, οι θειικές πρωτεογλυκάνες εμποδίζουν την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο. Η ηπαρίνη αναστέλλει την προσκόλληση των κυττάρων. Η αντιφλεγμονώδης δράση της δεξαμεθαζόνης ερευνάται αν αναστέλλει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων με την αναστολή της ενεργοποίησης των μορίων NF-κΒ, VCAM-1, ICAM-1 και εάν η δράση αυτή τελικά θα οδηγήσει σε ύφεση της δρεπανοκυτταρικής κρίσης.

Νέοι χηλικοί παράγοντες.

Η απομάκρυνση της περίσσειας του σιδήρου από τον υπερφορτωμένο με σίδηρο οργανισμό των ασθενών με ΔΝ (κυρίως αυτών που υποβάλλονται σε μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων) γίνεται πλέον με τους χηλικούς παράγοντες. Η desferoxamine (DFO) εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται ως "gold standard" στην θεραπεία αποσιδήρωσης παρά το ότι τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμαστεί σε πειραματικά μοντέλλα περισσότερες από χίλιες νέες ουσίες και έχουν επιλεγεί τελικά δύο ακόμη χηλικοί παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί είναι η deferipron (DFP, L1) και η deferasirox (DFS, ICL670, Exjade) και χορηγούνται από το

στόμα. Ο τελευταίος παράγοντας ICL670 είναι ο πιο πρόσφατα χορηγούμενος.

Νευροψυχολογικές μελέτες

Η ανάπτυξη νευροψυχολογικών διαταραχών στους ασθενείς με ΔΝ είναι ένα πολυπαραγοντικό εξελικτικό φαινόμενο. Η εντόπιση των νευροψυχολογικών διαταραχών δεν είναι εύκολη. Χρειάζονται νέες και περισσότερες μελέτες στο πεδίο αυτό καθότι όπως φαίνεται και από την βιβλιογραφία οι υπάρχουσες μελέτες δεν είναι ανάλογες σε αριθμό και έκταση του αντικειμένου.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω βλέπουμε ότι αρκετά πλέον φάρμακα όπως Zocor, Viagra, Revlimid, Heparin, Rituximab (για την αντιμετώπιση της ταχείας καταστοφής των ερυθροκυττάρων μετά από μετάγγιση αίματος) τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διπυριδαμόλη, πενικιλίνη, βεραπαμίλη, κεταμίνη, υψηλές δόσεις γ-σφαιρίνης κ.λ.π. που χρησιμοποιούνται για διάφορες παθήσεις εξετάζονται και στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΝ.

Μέχρι σήμερα όμως το μονοπάτι εκείνο της παθοφυσιολογίας της ΔΝ που μπόρεσε να τροποποιηθεί αποδοτικά φαρμακευτικά και να αποδώσει μεγαλύτερα οφέλη στην αντιμετώπιση της νόσου είναι αυτό της αναστολής του πολυμερισμού της HbS. Συγκεκριμένα φαρμακευτικοί παράγοντες όπως η υδροξουρία που επάγουν την αύξηση της HbF έχουν αποδώσει τα μεγαλύτερα κλινικά οφέλη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Steinberg M "Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease" TRENDS in Pharmacological Sciences, 27:204-210, 2006
2. Moutouh-de Parseval L, Verhelle D, Glezer E, Jensen-Pergakes K, Ferguson G, Corral L, et al "Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34+ cell" 118:248-258, 2008
3. McNaughton-Smith G, Burns F, Stocker J, Ridgon G, Creech Ch, Arrington S et al "Novel inhibitors of the Gardos channel for the treatment of sickle cell disease" Journal of Medical Chemistry 51:976-982, 2008

4. Ataga KI, Smith WR, DeCastro LM, Swerdlow P, Saunthararajan Y, Castro O et al "Efficacy and safety of the Gardos channel blocker, senicapoc (ICA-17043) in patients with sickle cell anemia" Blood 111:3991-3997, 2008
5. Hershko Ch "Iron chelation therapy" 32nd World Congress of the International Society of Hematology, Bangkok, Thailand 19-23, Oct 2008, pp 269-278
6. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. "The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy". Microcirculation 11:129-51, 2004
7. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. "Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment" JAMA. 289:1645-51, 2003.
8. ClinicalTrials.gov.

ΔΙΚΤΥΟ ΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ρεβέκκα Τζανετέα

Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

Δημήτρης Νικητόπουλος

Ηλεκτρολόγος Μηχανικός, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος ανήκει και επίσημα πια στις «Σπάνιες και Ορφανές νόσους», και όπως συμβαίνει με τις περισσότερες από τις ασθένειες αυτής της κατηγορίας, μεγάλο μέρος της δυσκολίας αντιμετώπισης της οφείλεται ακριβώς σε αυτή την σπανιότητα (6,7). Ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός (περίπου 230.000 σε όλη την Ευρώπη, με ποικίλη κατανομή στις διάφορες χώρες π.χ. 800 ασθενείς στην Ολλανδία) και συνεπώς είναι μειωμένο το ενδιαφέρον του κοινού και των μέσων ενημέρωσης, ενώ συχνά δεν αναγνωρίζεται ως προτεραιότητα για την δημόσια υγεία (6). Ακόμη και στον χώρο της Υγείας η σπάνια περίπτωση δεν είναι πάντα μέσα στα ενδιαφέροντα όλων. Τέλος η νόσος δεν εγείρει σημαντικό ενδιαφέρον για τις φαρμακευτικές εταιρείες (6). Έτσι λοιπόν φαίνεται να υπάρχουν δυσκολίες στην επικοινωνία ανάμεσα στον θεράποντα ιατρό, τους ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, τις νοσοκομειακές δομές και τον ασθενή που είναι και ο πλέον άμεσα ενδιαφερόμενος. Το πρόβλημα γίνεται εντονότερο στο επίπεδο των Κέντρων Υγείας, των Περιφερικών Αγροτικών Ιατρείων και των Ιδιωτικών Ιατρείων μικρών πόλεων καθώς πολύ συχνά αυτοί οι γιατροί είναι οι πρώτοι που έρχονται σε επαφή με τον άρρωστο.

Έτσι λοιπόν φαίνεται ότι μια διέξοδος στα παραπάνω θα ήταν η ίδρυση του Δικτύου Επαγρύπνησης για τη Δρεπανοκυτταρική νόσο (8). Μέσα από την υλοποίηση αυτής της δομής γίνεται εφικτή η αντιμετώπιση πολλών προβλημάτων του «κόσμου της Δρεπανοκυτταρικής νόσου» που περιλαμβάνει ασθενείς με τις οικογένειες και τον κοινωνικό τους περίγυρο, προσωπικό υγείας, σχολικό και εργασιακό περιβάλλον ακόμα και ασφαλιστικά και συνταξιοδοτικά προγράμματα κ.λ.π.

Για την ίδρυση του Δικτύου Επαγρύπνησης πρέπει να λάβουμε υπόψιν μας:

α) την πραγματική έκταση του προβλήματος,

ι) πόσοι είναι οι «φανεροί» και πόσοι οι «μη φανεροί» ασθενείς, καθώς τα ανεπαρκή επιδημιολογικά δεδομένα παρεμποδίζουν την αποτελεσματική

- και αμερόληπτη αντιμετώπιση της Δρεπανοκυτταρικής νόσου,
- ii) εκτός από τους «γνώστες» υπάρχουν και οι «μη γνώστες» φορείς, κι έτσι δεν είναι δυνατή η αποτροπή εμφάνισης νέων νοσούντων (2,4),
- β) ιδιαιτερότητα του προβλήματος όπως εμφανίζεται σήμερα
- i) ηλικιακή αλλαγή της ομάδας ώστε από παιδική νόσος που χαρακτηριζόταν παλαιότερα να αποτελεί σήμερα, στην Ελλάδα, κυρίως νόσο ενηλίκων,
- ii) αντιμετώπιση βλαβών που δεν είχαν συχνή εμφάνιση λόγω μειωμένης επιβίωσης των ασθενών, «δεν προλάβαιναν να εμφανισθούν»,
- iii) απρόβλεπτος χαρακτήρας της νόσου, καθώς οι κρίσεις (επώδυνες, αιμολυτικές και απλαστικές) εμφανίζονται οποιαδήποτε στιγμή και κάτω από ποικίλες και συχνά δυσμενείς συνθήκες π.χ. μακριά από γιατρό, χωρίς προειδοποιητικά σημεία,
- iv) συχνά η πρώτη αντιμετώπιση της κρίσης γίνεται από νέο ή όχι πλήρως ενημερωμένο ιατρό στα Εξωτερικά ή Αγροτικά Ιατρεία και χωρίς ενημερωτικό σημείωμα από τον θεράποντα ιατρό (2),
- γ) δεν απαιτείται απαραίτητα μεγάλος βαθμός εξειδίκευσης μιας και για την πρώτης γραμμής αντιμετώπιση του ασθενούς δεν απαιτείται ο ειδικός των ειδικών αλλά
- δ) απαιτείται απαραίτητα υψηλού βαθμού οργάνωση ώστε να είναι εφικτή η γρήγορη αντιμετώπιση και, εάν είναι απαραίτητη, η προώθηση σε νοσοκομειακή κλίνη αποφεύγοντας έτσι τις επιπλέον βλάβες.

Παρατηρώντας το σημερινό τρόπο επείγουσας αντιμετώπισης του Δρεπανοκυτταρικού ασθενούς δεν καλύπτονται οι παραπάνω προτάσεις. Τα προβλήματα στην καθημερινή αντιμετώπιση του Δρεπανοκυτταρικού αρρώστου συνήθως προκύπτουν λόγω:

- α) αναποτελεσματικής οργάνωσης του δικτύου διακίνησης του ασθενούς με αποτέλεσμα την άσκοπη καθυστέρηση, την ελλιπή ή και υπερβολική αντιμετώπιση του περιστατικού,
- β) εσφαλμένης κρίσης του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού που οφείλεται στην ανεπαρκή γνώση της νόσου και στη μικρή εμπειρία στην αντιμετώπισή της λόγω της σπανιότητας της νόσου (2),
- γ) υπερβολικής ή καθόλου αυτοπεποίθησης του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού που οδηγεί σε υποεκτίμηση της πραγματικής κλινικής εικόνας

λόγω της μείωσης των θανάτων από τη νόσο και σε επιφυλακτικότητα χειρισμών σε μη επαρκώς γνωστό νόσημα.

Έτσι λοιπόν το Δίκτυο Επαγρύπνησης Δρεπανοκυτταρικής νόσου, βασισμένο στην αλληλοπληροφόρηση και συνεργασία όλων όσων ενδιαφέρονται για αυτή τη σπάνια αιματολογική νόσο, ευελπιστεί να αποτελέσει τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στην προνοσοκομειακή και νοσοκομειακή αντιμετώπιση του νοσήματος. Ο στόχος του Δικτύου θα είναι η βέλτιστη έκβαση των ασθενών και η φιλοσοφία της λειτουργίας του θα βασίζεται :

- α) στις ορθές και γρήγορες αποφάσεις,
- β) στη μείωση του χρόνου παραμονής του ασθενούς στο ΤΕΠ (τμήμα επειγόντων περιστατικών) αποτρέποντας έτσι την, όντας στην αναμονή, επιδείνωση του ασθενούς και την ενεργοποίηση φαύλων κύκλων π.χ. ο πόνος φέρνει πόνο,
- γ) στην πληθυσμιακή κάλυψη εξασφαλίζοντας έτσι τόσο την σιγουριά στον πάσχοντα και στο περιβάλλον του ότι έχει πρόσβαση στον ειδικό ακόμη και εάν μένει σε ένα απομονωμένο χωριό, όσο και την σιγουριά στο υγειονομικό προσωπικό της Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας περίθαλψης για σωστή πληροφόρηση,
- δ) στην παροχή βοήθειας και ενθάρρυνση για παραμονή του χωρίς επιπλοκή πάσχοντος σε Δευτεροβάθμιο Νοσοκομείο μειώνοντας έτσι τις διακομιδές και το φόρτο στα Τριτοβάθμια Νοσοκομεία ενώ παράλληλα ο ασθενής παραμένει κοντά στο κοινωνικό περιβάλλον του,
- ε) στην αλγοριθμοποίηση των ενδεικνυόμενων ενεργειών κι έτσι στη μείωση του μειονεκτήματος ότι η Δρεπανοκυτταρική νόσος «δεν είναι νόσος που προγραμματίζεται η αντιμετώπιση της».

Για την υλοποίηση του θεωρητικού σχεδιασμού θα υπάρχει κεντρικός διαχειριστής που θα οργανώνει αξιόπιστο κεντρομόλο (λήψη έγκυρων πληροφοριών από τον ασθενή ή το περιβάλλον του) και φυγόκεντρο (παροχή έγκυρων οδηγιών προς τον ασθενή και το περιβάλλον του) δίκτυο που θα συνδέει τον ασθενή με τα Περιφερικά_Ιατρεία, τα Κέντρα Υγείας, το Πρωτοβάθμιο, Δευτεροβάθμιο και Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο αλλά και τον Ιδιώτη ιατρό.

Η ίδρυση του Δικτύου Επαγρύπνησης Δρεπανοκυτταρικής Νόσου θα συμβάλλει:

- α) στη δυνατότητα σωστής επιλογής της θεραπείας, λόγω ακρίβειας στη διάγνωση και καλής ενημέρωσης για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις,
- β) στην καλή συμμόρφωση του ασθενούς, λόγω ανάπτυξης εμπιστοσύνης στις οδηγίες του Κέντρου,
- γ) στη συνεχή βελτίωση της υποστήριξης του ασθενούς, με την συνεχή εύκολη και γρήγορη ενημέρωση για την μοναδική νόσο με την οποία θα ασχολείται το προσωπικό του Δικτύου και τη δυνατότητα εύκολης διεπιστημονικής προσέγγισης,
- δ) στην εξατομικευμένη θεραπεία μέσω ηλεκτρονικής πρόσβασης στον φάκελο νοσηλείας του ασθενούς,
- ε) στη σωστή και έγκαιρη ενημέρωση του ασθενούς τόσο για τα προβλήματα της υγείας του όσο και για τις προόδους στην αντιμετώπιση της νόσου. Θα αποτελέσει έναν αποτελεσματικό τρόπο διάχυσης των πληροφοριών, ευαισθητοποίησης του κοινού στις διαγνωστικές εξετάσεις με στόχο τη μείωση της συχνότητας, της νοσηρότητας και της θνητότητας που συνδέονται με την ασθένεια,
- στ) στην μέσω της επικοινωνίας με το προσωπικό υγείας που αντιμετωπίζει επειγόντως τον ασθενή, δυνατότητα παρακολούθησης, επανεκτίμησης και τελικά βελτίωσης της αγωγής (4). Έτσι επιτυγχάνεται η συνέχεια στην παρακολούθηση της νόσου και η αξιολόγηση της επίδρασης και της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων.
- ζ) στην αύξηση και εδραίωση της εμπιστοσύνης στον γιατρό λόγω της έγκαιρης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης του συγκεκριμένου προβλήματος του πάσχοντος, η) στην παροχή υπηρεσιών «ελεγχόμενης, σταθερής και βελτιούμενης ποιότητας» με την χρήση αλγοριθμικού τρόπου αντιμετώπισης του ασθενούς (4),
- θ) στην έγκαιρη διάγνωση των επιπλοκών που θα μπορούσαν να διαφύγουν,
- ι) στην καταγραφή των πραγματικών (σε ποικιλία, αριθμό και βαρύτητα) επιπλοκών της νόσου, ακόμη και των πραγματικών αιτίων θανάτου των ελλήνων ασθενών. Με βάση την αποκτούμενη εμπειρία, βελτιώνονται τα θεραπευτικά πρωτόκολλα και προωθείται η διεθνής συνεργασία για την καταπολέμηση των αιμοσφαιρινοπαθειών. Έτσι μπορεί να υπάρξει συμβολή

- στη βασική και εφαρμοσμένη έρευνα για τις αιμοσφαιρινοπάθειες σε συνεργασία με διεθνείς οργανισμούς. Γίνεται εφικτή η καταγραφή πληροφοριών από μεγάλο αριθμό ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο σε συνεργασία με άλλα κέντρα με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της νόσου, την επίδραση της στην ποιότητα ζωής των ασθενών και του κοινωνικού περιβάλλοντος τους και τον σχεδιασμό νέων μελετών σύμφωνα με την ανάγκη των ασθενών (9). Εξυπακούεται ότι στην καταγραφή των ερευνητικών μελετών (κλινικών και μη) που λαμβάνουν χώρα στον Ελληνικό χώρο η διάθεση στοιχείων που αφορούν τη δρεπανοκυτταρική νόσο στους ερευνητές γίνεται πάντα μετά από έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών (4),
- ια) στην πρόσβαση των μεταναστών που αποτελούν ομάδες που δεν έχουν πλήρως ελεγχθεί και καταγραφεί σε επίπεδο φορέος ή νοσούντος, στην έγκυρη πληροφόρηση τους (ακόμη και σε γλώσσα που γνωρίζουν καλύτερα από την Ελληνική) και στην αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν από τη Δρεπανοκυτταρική νόσο (2),
- ιβ) στην ενεργοποίηση περισσότερων ατόμων του χώρου της υγείας για να μάθουν σχετικά με τη νόσο κι έτσι να υπάρξει βελτίωση του θεραπευτικού επιπέδου. Με τον τρόπο αυτό αναπτύσσονται και ενισχύονται οι ιατρικές υπηρεσίες εντός του υφιστάμενου βασικού συστήματος πρωτοβάθμιας ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (4),
- ιγ) στην προώθηση εκπαίδευσης και διαφώτισης της κοινότητας συμπεριλαμβανομένης της παροχής συμβουλευτικών υπηρεσιών σε θέματα που άπτονται ηθικής, νομικής και κοινωνικής πτυχής και συνδέονται με τη νόσο. Έτσι θα γίνει εφικτή η ευαισθητοποίηση για το παγκόσμιο ιατρο-κοινωνικο-οικονομικό κόστος των αιμοσφαιρινοπαθειών και η προώθηση της έγκαιρης προσβασιμότητας στις υπηρεσίες που αφορούν την πρόληψη και την κλινική αντιμετώπιση της ασθένειας (2),
- ιδ) στη δημιουργία «καλά εκπαιδευμένων ασθενών» που θα είναι σε θέση να διαγνώσουν έγκαιρα και να αξιολογήσουν σωστά την κάθε αλλαγή στην κατάσταση της υγείας τους. Οι ασθενείς αυτοί σε συνεργασία με τους σχετικούς με τη νόσο συλλόγους, με τους συγγενείς και φίλους τους συμβάλλουν στην εκπαίδευση και διαφώτιση της κοινότητας αποτρέποντας έτσι την ύπαρξη «φόβου και ντροπής» για τη νόσο (2,6),
- ιε) στη συμβουλευτική υποστήριξη απομακρυσμένων μονάδων και κέντρων

υγείας,

ιστ) στην καταγραφή των πασχόντων,

ιζ) στην καταγραφή και προώθηση της έρευνας στη χώρα μας,

ιη) τέλος στην ψυχολογική στήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους.

Το Δίκτυο Επαγρύπνησης Δρεπανοκυτταρικής νόσου σε καμμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει τον τακτικό έλεγχο του θεράποντα ιατρού.

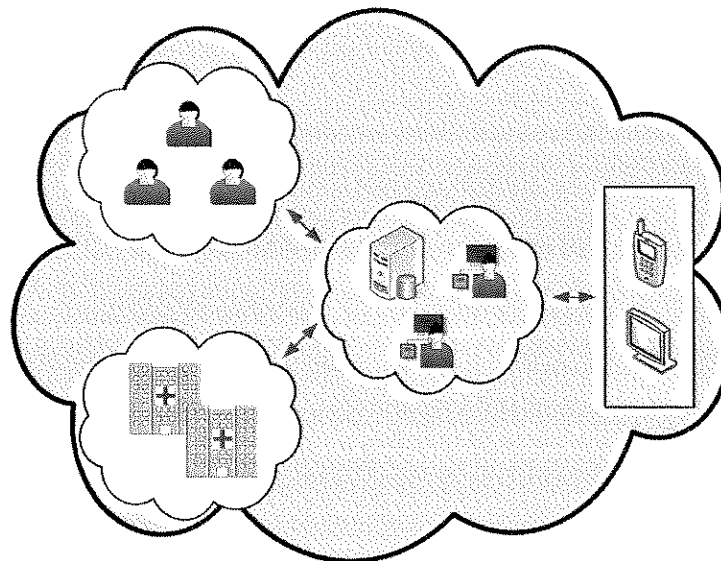
Το Δίκτυο Επαγρύπνησης θα είναι προσβάσιμο σε 24ωρη βάση με δωρεάν σύνδεση της κλήσης απ' όπου κι αν προέρχεται και μια πρόταση θα ήταν να στεγάζεται στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό. Το προσωπικό σε πρώτη φάση θα αποτελούν 3-4 ιατροί, 1 γραμματέας και στη συνέχεια θα προστεθούν κοινωνικοί λειτουργοί. Θα υπάρχει 24ωρη σύνδεση με κάθε βαθμίδα νοσηλείας (από το Αγροτικό Ιατρείο έως Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο), το ΕΚΑΒ, όσους ιδιώτες ιατρούς το επιθυμούν και Κέντρα Αναφοράς του εξωτερικού (όπου θα μπορούν να παραπέμπονται οι ασθενείς εάν βρίσκονται σε ταξίδι). Οι οδηγίες που θα δίνονται δεν θα έχουν, εκτός σπανίων περιπτώσεων, θεραπευτικό χαρακτήρα. Θα αφορούν κυρίως καθοδήγηση προς τον πιο σύντομο δρόμο προσέγγισης νοσηλευτικής μονάδας αντιμετώπισης της νόσου.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω βλέπουμε ότι η δημιουργία του Δικτύου Επαγρύπνησης Δρεπανοκυτταρικής νόσου θα προσφέρει σημαντικά οφέλη στους ασθενείς και στο κοινωνικό περιβάλλον τους μειώνοντας σημαντικά το χρόνο νόσησης τους.

Υλοποίηση Δικτύου Επαγρύπνησης Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

Προκειμένου να μπορέσουν να παρασχεθούν άμεσα σε ασθενείς και προσωπικό υγείας οι ποιοτικές και αξιόπιστες υπηρεσίες, που περιγράφονται παραπάνω, σε 24ωρη βάση, προτείνεται η δημιουργία δικτύου επαγρύπνησης για τη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Εκτός από το απαραίτητο επιστημονικό και διοικητικό δυναμικό, θα αξιοποιηθούν νέες τεχνολογίες πληροφορίας και τηλεπικοινωνιών. Έτσι, διατηρώντας το κόστος σε χαμηλά επίπεδα και χωρίς νέες υποδομές, το δίκτυο θα παρέχει συνολικά τις υπηρεσίες του σε ένα μέγιστο αριθμό πασχόντων και ιατρών.



Εικόνα 1: Διάγραμμα δικτύου επαγρύπνησης

Το δίκτυο επαγρύπνησης (Εικόνα 1) θα αποτελείται από:

- Κέντρα επαγρύπνησης,
- Εξειδικευμένες κλινικές, μονάδες και ιατρεία στη δρεπανοκυτταρική νόσο,
- Ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό με εμπειρία στη διαχείριση της νόσου,
- Προσωπικό οργάνωσης και λειτουργίας δικτύου,
- Πληροφοριακά και τηλεπικοινωνιακά συστήματα.

Το δίκτυο επαγρύπνησης θα είναι προσβάσιμο είτε μέσω τηλεφώνου, με ατελή σύνδεση του καλούντος εντός Ελλάδος, είτε μέσω του διαδικτύου.

Το δίκτυο επαγρύπνησης θα παρέχει τις υπηρεσίες του σε:

- Πάσχοντες,
- Οικογένειες και φίλους πασχόντων,
- Γενικό πληθυσμό (δίνοντας έμφαση στον προγεννητικό έλεγχο),
- Ιατρούς και νοσηλευτές,
- Μονάδες και κέντρα υγείας (κυρίως απομακρυσμένα).

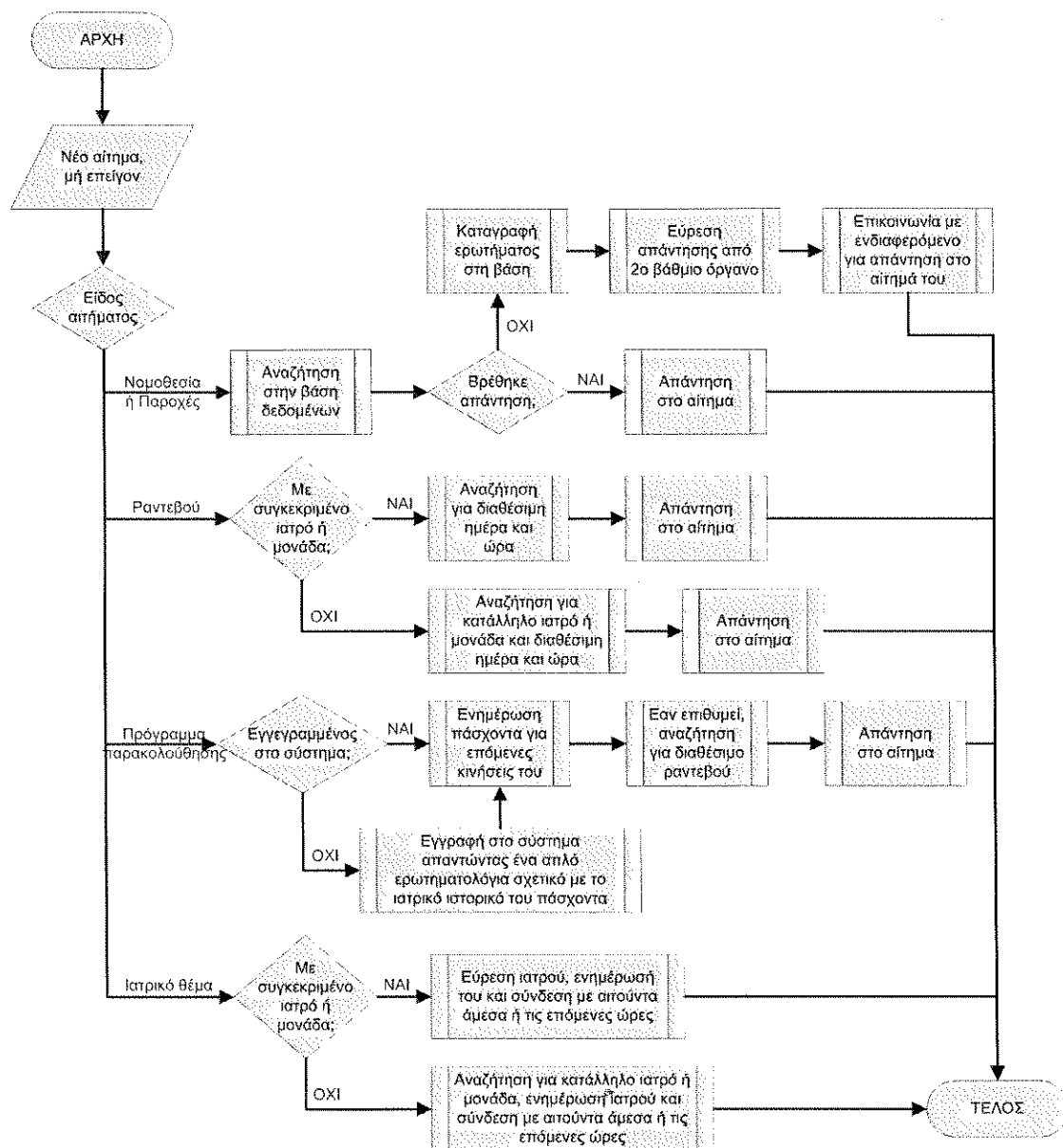
Κατά την ανάπτυξη του δικτύου επαγρύπνησης, θα ακολουθηθούν οι παρακάτω φάσεις υλοποίησης:

Α΄ φάση υλοποίησης: εξυπηρέτηση μη επειγόντων περιστατικών

Το δίκτυο θα παρέχει στους χρήστες του:

- Ενημέρωση για θέματα παροχών και νομοθεσίας,
- Διεκπεραίωση ραντεβού με εξειδικευμένους ιατρούς,
- Την απαραίτητη καθοδήγηση και χρονοπρογραμματισμό για την πληρέστερη και αποδοτικότερη τακτική τους παρακολούθηση,
- Επικοινωνία με εξειδικευμένους ιατρούς.

Το τηλεπικοινωνιακού κέντρου εξυπηρέτησης θα φέρνει σε επαφή τους ασθενείς με τους ιατρούς τους και θα προτείνει στους ασθενείς προσωποποιημένο πρόγραμμα παρακολούθησής τους ανάλογα με το προσωπικό τους ιατρικό ιστορικό.



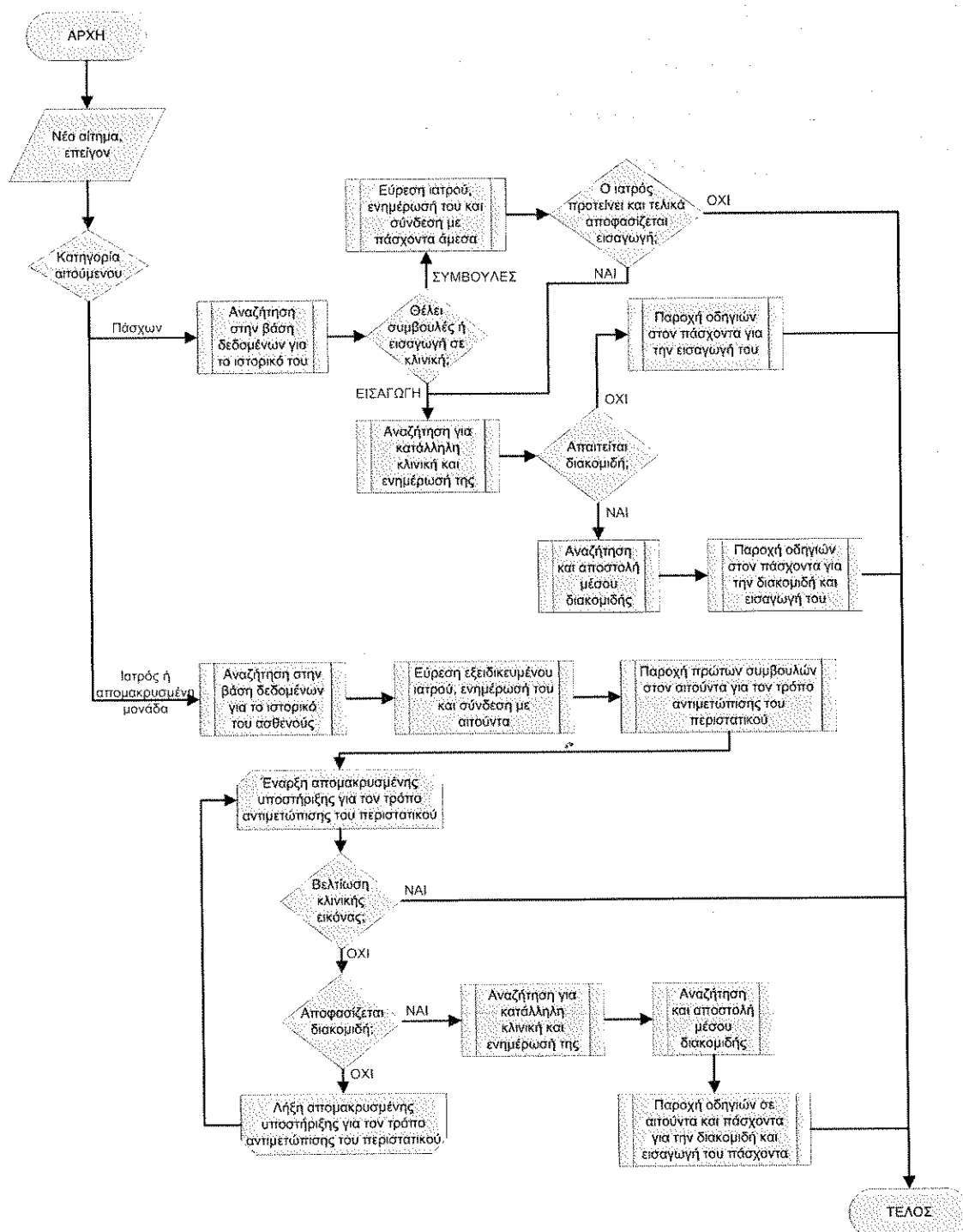
Εικόνα 2: Διάγραμμα ροής για εξυπηρέτηση μη επείγοντων περιστατικών

Β΄ φάση υλοποίησης: εξυπηρέτηση επείγοντων περιστατικών

Το δίκτυο θα παρέχει στους χρήστες του (πάσχοντες, ιατρούς και περιφερειακές μονάδες και κέντρα υγείας):

- Εξειδικευμένες συμβουλές, από εξειδικευμένους ιατρούς, για την αντιμετώπιση εκτάκτων περιστατικών,
- Απομακρυσμένη υποστήριξη περιφερειακών μονάδων και κέντρων υγείας για την αντιμετώπιση έκτακτων περιστατικών,

- Εύρεση κατάλληλης κλινικής σε περίπτωση εισαγωγής ασθενούς και ενημέρωσής της πριν φθάσει ο ασθενής, έτσι ώστε να βρίσκεται σε ετοιμότητα,
- Εύρεση και αποστολή μέσου για διακομιδή ασθενούς.



Εικόνα 3: Διάγραμμα ροής για εξυπηρέτηση μη επείγοντων περιστατικών

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 118^η Συνεδρίαση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, 29 Μαΐου 2006.
2. Πρακτικά από το συνέδριο: «New Horizons in Anaemia Treatment and Care: 2nd European Patient Forum”: A Driving Success! Oscar Netherlands, Multi ethnic organization for patients and carriers of Sickle Cell Disease and Thalassemia, Milan, Italy. September, 2006.
3. Πρακτικά από το συνέδριο: «New Horizons in Anaemia Treatment and Care: 2nd European Patient Forum”: Sickle Cell Disease and other rare anaemias, M. Domenica Cappellini, Dept. Internal Medicine-Fondazione Maggiore Hospital IRCCS, University of Milan-Italy, Milan, Italy. September, 2006.
4. Πρακτικά από το συνέδριο: «New Horizons in Anaemia Treatment and Care: 2nd European Patient Forum”: Achieving optimal care for people with rare anaemias. Is there a need for centres/networks of excellence?, Nicholas C.Zoumbos, MD, Milan, Italy. September, 2006.
5. www.rarediseases.org
6. www.daslebenshaus.org
7. http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases
8. Απόφαση της Επιτροπής Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, Επίσημη Εφημερίδα αριθμ. L042 της 14/02/2006
9. Statistical data management center, Rlp. Inc, Childrens' Hospitl of Philadelphia, Ronald Helms, Collaborative data project: c-data