

3^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Δρεπανοκυτταρικής &
Μικροδρεπανοκυτταρικής
Αναιμίας

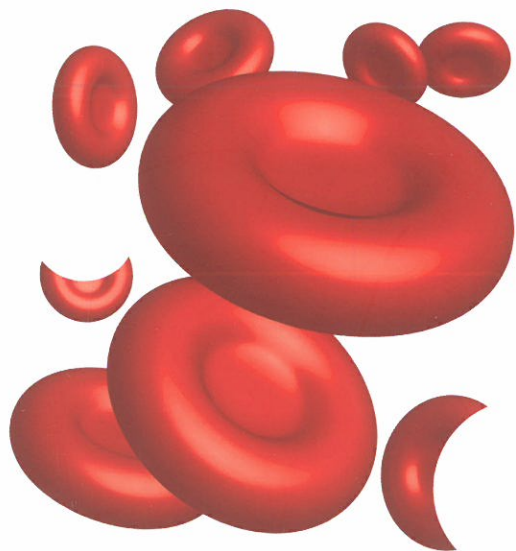
20-21

Νοεμβρίου

20

09

Ολυμπιακό
Μουσείο
Θεσσαλονίκης



BIBLIO
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ



ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ

Σύλλογος Προστασίας Πασχόντων απο Δρεπανοκυτταρική
και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία

Λευκωσίας 9, πλ. Αμερικής

112 52, Πατήσια, Αθήνα

Τηλ: 210 8660101

Fax: 210 8660102

email: info@syppadremia.gr

www.syppadremia.gr

X
C
C
E
.
.
.
.
.
P
T
3
M
T
K
O
P
L
2
O
T
Y
S
V
C
O
O
C
O
M
V
T
O
X
S
K
S
L
L
M
M
M

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

20-21
Νοεμβρίου
20
09

Ο πόνος είναι αναπόφευκτος... η ταλαιπωρία προαιρετική.

Ο ΣΥΓΓΑΔΡΕΜΙΑ για τέταρτη συνεχή χρονιά, συνεχίζοντας την προσπάθεια να κάνει γνωστή τη Νόσο

- στο ευρύ κοινό, για την αποφυγή νέων γεννήσεων
- στους πάσχοντες και στο περιβάλλον τους, για σωστή διαχείριση της νόσου
- στην ευαισθητοποίηση της πολιτείας, για την πραγματική διάσταση της νόσου
- σ όλη την ιατρική, νοσηλευτική και εκπαιδευτική κοινότητα (με τη μετάδοση γνώσεων και εμπειριών μεταξύ των καταξιωμένων επιστημόνων του χώρου, αλλά και στην ενημέρωση των νέων γιατρών και επιστημόνων) για τη σωστή διαχείριση των προβλημάτων των πασχόντων, διοργανώνει το 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου (Δρεπανοκυτταρικής και Μικροδρεπανοκυτταρικής Αναιμίας) με σκοπό να γίνει όσο πιο γνωστή γίνεται, η πολυπλοκότητα της νόσου.

Κύριο χαρακτηριστικό της παθολογικής αυτής κατάστασης, είναι οι επώδυνες αποφρακτικές και αιμολυτικές κρίσεις, που επέρχονται ύπουλα και απροσδόκητα και είναι δυνατόν να αποβούν μοιραίες, αν δεν τύχουν της σωστής αντιμετώπισης, από έμπειρο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Για το λόγο αυτό πρώτιστη μέριμνα του αγώνα μας, είναι η λειτουργία εξειδικευμένων μονάδων 24ωρης ετοιμότητας και προσωπικού ηλεκτρονικού ιατρικού φακέλου (που θα παρουσιαστεί τη δεύτερη μέρα του συνεδρίου για λιγότερα ατυχή περιστατικά και τη μείωση της ταλαιπωρίας των πασχόντων, που επί χρόνια περιφέρονται από νοσοκομείο σε νοσοκομείο για να βρουν το ανάλογο ιατρικό και νοσηλευτικό ενδιαφέρον). Ολοι μας έχουμε βιώσει, στην αφόρητη κατάσταση μιας επώδυνης κρίσης, την υποψία και την καχυποψία ιατρών και νοσηλευτών που δε γνωρίζουν τη νόσο.

Οι θεραπευτικές αγωγές που εφαρμόζονται σήμερα, έχουν στόχο τη μείωση των επώδυνων κρίσεων και των επιπλοκών τους και είναι οι αφαιμάξεις και η υδρέα.

Ο χρόνιος ασθενής, έχει το δικαίωμα επιλογής τόσο του γιατρού του, όσο και της θεραπευτικής αγωγής που του προτείνεται.

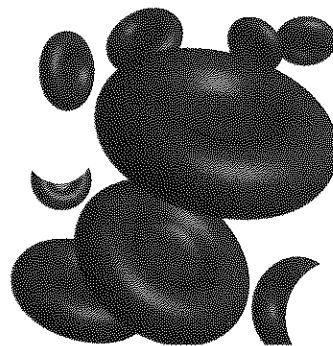
Σε κάθε περίπτωση πρέπει να είναι σε συνεχή επαφή και τακτική παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου που είναι ιδιαίτερη για κάθε πάσχοντα. Έτσι θα μάθει να διαχειρίζεται τη νόσο και τις επιπλοκές της.

Ως ενήλικας που ζει πενήντα χρόνια με τη νόσο, πιστεύω πως οι πάσχοντες και το περιβάλλον τους χρειάζονται συνεχή ψυχολογική στήριξη, καθώς και τη στήριξη της πολιτείας για να μπορέσουν να έχουν μια καλή ποιότητα ζωής.

Καλούμε όλους τους εμπλεκόμενους με τη νόσο να παραβρεθούν στις εργασίες του φετινού συνεδρίου, υποσχόμενοι ένα όμορφο διήμερο με προβληματισμούς και αισιοδοξία για μια καλύτερη ποιότητα ζωής μέσα από τη γνώση που θα προσκομίσουμε.

Με την ελπίδα να είμαστε όλοι καλά.. σας περιμένουμε.

Με φιλικούς χαιρετισμούς
ΜΕΛΕΤΗ ΔΗΜΗΤΡΑ





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

Αθήνα, 29/9/2009
Αριθ. Γεν. Πρωτ. ΔΥΤ5/130150

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

ΠΡΟΣ: ΣΥΓΓΙΑΔΡΕΜΙΑ

Σύλλογος Προστασίας Πασχόντων από
Δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική
Δ/ση : Λευκωσίας 9, Πλ. Αμερικής
Τ.Κ. 112 52 Πατήσια, Αθήνα

ΘΕΜΑ: 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου με θέμα: «Νέα δεδομένα
Δρεπανοκυτταρικής και Μικροδρεπανοκυτταρικής Αναμιάς»

- ΣΧΕΤ.:** α) Το άρθρο 11, παρ. 18 του Ν. 2889/01 (ΦΕΚ37/Α/2-3-2001)
β) Το Π.Δ. 95/2000 (ΦΕΚ 76/Α) «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και
Πρόνοιας»
γ) Η υπ' αριθμ. Γ.Π.οικ 125558/4-10-2007 (ΦΕΚ1962/Β/4-10-2007)
απόφαση ανάθεσης αρμοδιοτήτων
δ) Το άρθρο 49 του Ν. 3370/2005 (ΦΕΚ 176/Α/11-7-05) «Οργάνωση και λειτουργία
των υπηρεσιών δημόσιας υγείας και λοιπές διατάξεις»
ε) Το αρ. 6/16-7-09 έγγραφό σας
στ) Τα από 9-9-09 συμπληρωμένα δελτία Νο 1, Νο 2 και τα άλλα δικαιολογητικά.

Σας γνωρίζουμε ότι θέτουμε υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής
Αλληλεγγύης το εν θέματι Συνέδριο, που θα πραγματοποιηθεί από τις 20 έως τις 21
Νοεμβρίου 2009 στο Ολυμπιακό Μουσείο, Αγ. Δημητρίου και 3^{ης} Σεπτεμβρίου στη Θεσ/νίκη.

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

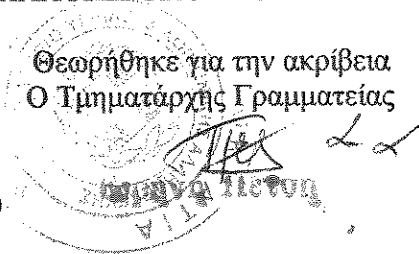
ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ

1. Γραφ. Υπουργού Υγείας και
Κοινωνικής Αλληλεγγύης
2. Γραφ. κ.κ. Υφυπουργών
3. Γραφ. κ.κ. Γεν. Γραμματέων
4. Γραφ. κ.κ. Γεν. Δ/ντών
5. Δ/ση Εκπαίδευσης και Έρευνας
6. Δ/ση Οργάνωσης και Πληροφορικής
7. Τμήμα Τύπου και Δημ. Σχέσεων
8. Δ/ση Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας
9. Δ/ση Αγωγής Υγείας και Πληροφόρησης (5)

Με εντολή Υπουργού
Ο ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΑΡ. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ – ΣΤΡΑΤΗΣ

Θεωρήθηκε για την ακρίβεια
Ο Τμηματάρχης Γραμματείας





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ 1^{ης} Υ.Π.Ε. ΑΤΤΙΚΗΣ
Δ/ΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
ΠΟΛΙΤ. ΠΑΡΟΧ. ΥΠΗΡ. ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝ.ΑΛΛΗΛ.
Τμήμα Περιφερειακού Χάρτη Υγείας
& Κοιν. Αλληλεγγύης
Ταχ. Δ/ση: Ζαχάρωφ 3,
Ταχ. Κώδικας: 115 21, Αθήνα
Πληροφορίες: Χ. Σωτηροπούλου
Τηλ. 213-2010485
Fax: 210-6457042
E-mail: healthmap@bypatt.gr

Αθήνα 28/9/09

Αριθ. Πρωτ. 20420

ΑΠΟΦΑΣΗ ΔΙΟΙΚΗΤΗ

ΘΕΜΑ: «Συνδιοργάνωση του «3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου»»

Έχοντας υπόψη:

Το υπ' αρ. πρωτ. ΣΥΝ005/16-7-2009 έγγραφο του Συλλόγου Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία (ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ) σχετικά με τη συνδιοργάνωση με την 1^η Υ.Π.Ε. Αττικής του «3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου» που θα πραγματοποιηθεί στη Θεσσαλονίκη στις 20 και 21 Νοεμβρίου 2009, υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου, της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, των Νοσοκομείων ΑΧΕΠΑ και Ιπποκρατείου και του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

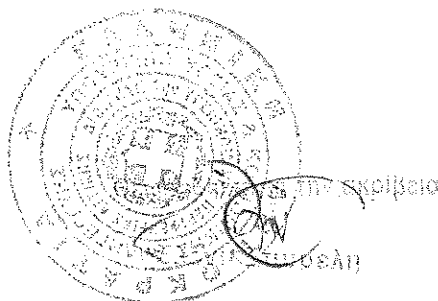
ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

Την συνδιοργάνωση με τον Σύλλογο Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία (ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ) του «3^{ου} Πανελληνίου

Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου» που θα πραγματοποιηθεί στη Θεσσαλονίκη στις 20 και 21 Νοεμβρίου 2009 και τη συμμετοχή στις δαπάνες της διοργάνωσης με το ποσό των πέντε χιλιάδων ευρώ (5.000,00€).

Ο ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ

ΣΤΑΥΡΟΣ ΠΕΝΤΕΑΣ



Κοινοποίηση: ΣΥ.Π.ΠΑ.ΔΡΕ.ΜΙ.Α.

Εσωτερική Διανομή: 1. Γρ. Διοικητή, 2. Γραφ. Υποδιοικητών, 3. Δ1, 4. Δ2



ΩΦΕΛΕΣΙΝ Η ΜΗ ΒΛΑΠΤΕΙΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Προς
κ. **Δήμητρα Μελέτη**
Πρόεδρο

Αθήνα, 22 Σεπτεμβρίου 2009
Α.Π. : 1444

ΣΥΛΛΟΓΟΥ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
& ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Φαξ : 210 8660102

Αξιότιμη κυρία Μελέτη,

Η τριμελής επιτροπή αξιολόγησης του Π.Ι.Σ., (κ.κ. Κουσκούνη Ευαγγελία, Αν. Καθ. Μικροβιολογίας, Κωστής Παναγιώτης, Αν. Δ/ντής Χειρ/κής, Ανεμοδουρά Βαρβάρα, Πρόεδρος Δ.Ε. Π.Ι.Σ.), σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME – UEMS μελέτησε το πρόγραμμα της εκδήλωσης «3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου» που θα πραγματοποιηθεί στη Θεσσαλονίκη, στις 20-21 Νοεμβρίου 2009, και χορηγεί **12 μόρια (credits)** Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD).

Θεωρώντας ωφέλιμο για τους ιατρούς και τους άλλους φορείς της Δημόσιας Υγείας το επικείμενο συνέδριο, θα σας παρακαλούσαμε να καταβάλετε κάθε δυνατή προσπάθεια αξιολόγησης των εκπαιδευτών και των εκπαιδευόμενων καθώς και την αυστηρή διαφύλαξή του στα αμιγώς επιστημονικά δεδομένα, απέχοντας από εμπορικά συμφέροντα.

Με εκτίμηση,

Η Πρόεδρος της Δ.Ε. του Π.Ι.Σ.

Βαρβάρα Ανεμοδουρά

Υ.Γ. – Η διασφάλιση ποιότητας του Συνεδρίου γίνεται με τη συμπλήρωση από τους εκπαιδευόμενους συνέδρους ερωτηματολογίου αξιολόγησης του προγράμματος και των ομιλητών (εκπαιδευτών). Τα ερωτηματολόγια συντάσσονται από την οργανωτική επιτροπή.

- Η χορήγηση από τη γραμματεία του Συνεδρίου πιστοποιητικού μοριοδότησης θα γίνεται με τη σύγχρονη παραλαβή συμπληρωμένου του δελτίου αξιολόγησης του Συνεδρίου από τους παρακολουθούντες.
Μετά το πέρας της Επιστημονικής Εκδήλωσης, παρακαλούμε όπως μας σταλεί το συγκεντρωτικό φύλλο αξιολόγησης.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ (Π.Ι.Σ.)

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



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός,
Αθήνα

Δ/νση: Πληροφόρησης & Δημοσίων
Σχέσεων

Πληροφορίες: Ε. Σωτηροπούλου

Τηλ: 210 6507384

FAX: 210 6545534

e-mail: esotir@eof.gr

Χολαργός, 17 Σεπτεμβρίου 2009
α. π. 64591

Προς

Σύλλογος Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική
και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία
✓ Λευκωσίας 9 πλ. Αμερικής 1 - 1252 Πατήσια, Αθήνα
υπόψη καθηγήτριας κας Μ. Αθανασίου

ΘΕΜΑ: Διοργάνωση Επιστημονικής Εκδήλωσης

3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

20 - 21 Νοεμβρίου 2009, στη Θεσσαλονίκη

Σχετ. Το με ημερ. 31.8.2009 έγγραφό σας (α.π. ΕΟΦ 64591/11.9.2009)

Απαντώντας στο παραπάνω έγγραφο, σας γνωρίζουμε ότι η αναφερόμενη επιστημονική εκδήλωση, καλύπτει τις προϋποθέσεις του ΕΟΦ για έγκριση χρηματοδότησης της από φαρμακευτικές εταιρείες, με την προϋπόθεση ότι,

1. Θα τηρηθούν οι κείμενες διατάξεις για την ιατρική ενημέρωση
2. Θα αποσταλεί στο τμήμα Πληροφόρησης ο οικονομικός απολογισμός εσόδων - εξόδων της εκδήλωσης, το αργότερο **εντός ενός μηνός** από την διεξαγωγή του Συνεδρίου, με αναφορά στον αριθ. πρωτ. της εγκριτικής απόφασης.
3. Σε ανακοινώσεις από κλινικές μελέτες, θα αναφερθεί στα πρακτικά ο αριθμός έγκρισης του ΕΟΦ.
4. Οι υποβάλλοντες περιλήψεις ή πλήρεις δημοσιεύσεις επιστημονικών εργασιών για θέματα που αφορούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να δηλώνουν ότι έχουν ενημερώσει για τα περιστατικά αυτά τον ΕΟΦ με το έντυπο της Κίτρινης Κάρτας, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

Η Προϊσταμένη της Διεύθυνσης

Εσωτερική Διανομή

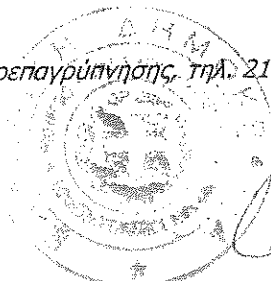
Τμήμα Πληροφόρησης

Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών

α/α Α. Κάμπρας

Υ.Σ. Για προμήθεια της Κίτρινης Κάρτας Φαρμακοεπαγρύπνησης, τηλ. 210.6507357

ΘΕΩΡΗΣΙΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
ΟΙΣΤΑΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ



ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ



Αθήνα, 22 Σεπτεμβρίου 2009

Προς τον Σύλλογο Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική
και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία
Λευκωσίας 9
112.52 ΑΘΗΝΑ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Πρόεδρος:
Στέλιος Γραφάκος

Αντιπρόεδρος:
Λουκάς Δαδιώτης

Αντιπρόεδρος:
Μαρία Παγώνη

Γενικός Γραμματέας:
Γεώργιος Πατεράκης

Ειδικός Γραμματέας:
Παναγιώτης Καλογιαννίδης

Ταμίας:
Παναγιώτης Παναγιωτίδης

Μέλη:
Χάρης Ματσούκα
Ιωάννης Μπαλταδάκης
Σπύρος Σταθάκης
Παναγιώτης Τσιριγώτης

Αρ. Πρωτ. 1704

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία εκτιμώντας, ότι στη διοργάνωση αυτού του Συνεδρίου, η Επιστημονική Επιτροπή αποτελείται από διακεκριμένα μέλη της, υποστηρίζει την προσπάθειά σας και παρέχει την Αιγίδα της στο 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, που διοργανώνετε.

Με τιμή

Για το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ο Πρόεδρος

Στέλιος Γραφάκος

Ο Γεν. Γραμματέας

Γεώργιος Πατεράκης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΝΟΜΑΡΧΙΑΚΗ ΑΥΤΟΔΙΟΙΚΗΣΗ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Θεσσαλονίκη, 19 Αυγούστου 2009

ΓΡΑΦΕΙΟ ΝΟΜΑΡΧΗ

Αριθμ.Πρωτ. Γ.Ν.: 2514

Ταχ. Δ/ση: Βασ. Όλγας 198
Τ.Κ.: 541 10
Πληροφορίες: Γιώργος Μαϊδάτσος
G.Maidatsis@nath.gr
Τηλέφωνο: 2313 319-619
Fax: 2310 409-763

Κυρία
Δήμητρα Μελέτη
Πρόεδρο Συλλόγου Προστασίας
Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική
και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία.

Θέμα: ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΝΙΣΧΥΣΗ

Απαντώντας στην επιστολή σας με την οποία εκφράζετε την επιθυμία οικονομικής ενίσχυσης για τις ανάγκες διοργάνωσης του 3^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, που θα πραγματοποιηθεί στη Θεσσαλονίκη, στις 20-21 Νοεμβρίου 2009, σας γνωρίζουμε ότι, στον προϋπολογισμό της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης οι πιστώσεις για δραστηριότητες αυτού του είδους είναι ελάχιστες ως ανύπαρκτες.

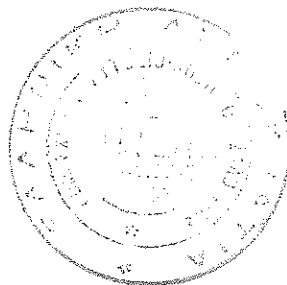
Κρίνοντας, όμως, τη σπουδαιότητα και ιδιαιτερότητα των πρωτοβουλιών σας, θα εισηγηθούμε, τη διάθεση **1.000 Ευρώ**.

Ο Νομάρχης

Παναγιώτης Χ. Ψωμιάδης

Παρακαλούμε μόλις λάβετε την επιστολή
επικοινωνήστε με το Λογιστήριο του Κέντρου
Πολιτισμού για περισσότερες πληροφορίες και
για τη διαδικασία εξόφλησης
Τηλέφωνο 2310 409-688

Κοινοποίηση:
Κέντρο Πολιτισμού
(με αντίγραφο της σχετικής επιστολής)



Αποστέλλω αντίγραφο

[Handwritten signature]



Ο ΔΗΜΑΡΧΟΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Θεσσαλονίκη, 31 Αυγούστου 2009
Α.Π. 5983

Προς
Την κ.Δήμητρα Μελέτη
Πρόεδρο
του Συλλόγου Προστασίας Πασχόντων
από Δρεπανοκυτταρική
και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία

Αγαπητή κυρία Πρόεδρε,

Έλαβα την επιστολή σας, με την οποία ζητάτε να τεθεί υπό την αιγίδα του Δήμου Θεσσαλονίκης, το 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, που θα πραγματοποιηθεί στις 20-21 Νοεμβρίου στη Θεσσαλονίκη και σας γνωρίζω ότι αποδέχομαι το αίτημά σας.

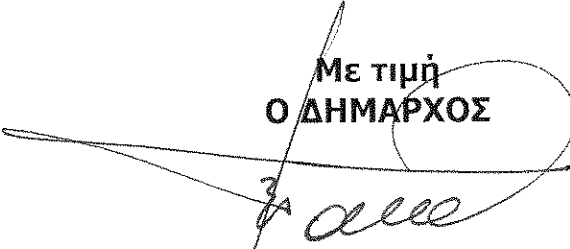
Όσον αφορά το αίτημά σας για οικονομική ενίσχυση του ανωτέρω Συνεδρίου, σας γνωρίζω ότι σύμφωνα με τις διατάξεις του αρθ. 202 παρ.1 του Ν.3463/2006, μπορούμε να επιχορηγήσουμε μόνο Συλλόγους που έχουν την έδρα τους στο Δήμο Θεσσαλονίκης και μόνο για Αθλητικούς και Πολιτιστικούς σκοπούς.

Είναι χαρακτηριστικό ότι το τελευταίο διάστημα η Επιτροπος του Ελεγκτικού Συνεδρίου δεν ενέκρινε σχετικές επιχορηγήσεις μας με παρόμοια προς τα δικά σας αιτήματα.

Κατόπιν τούτου αδυνατούμε να ικανοποιήσουμε το αίτημά σας, καθώς η έδρα του Συλλόγου σας είναι στην Αθήνα.

Εύχομαι καλή επιτυχία στις εργασίες του Συνεδρίου.

Με τιμή
Ο ΔΗΜΑΡΧΟΣ


ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

Επιστημονική Επιτροπή

Χριστάκης Ιωάννης

Επίτιμος Πρόεδρος

Αθανασίου-Μεταξά Μιράντα

Πρόεδρος

Ρόμπος Ιωάννης

Πρόεδρος

Αγγελάκη Μαρία

Βλαχάκη Ευθυμία

Γαρυπίδου Βασιλεία

Κλωνιζάκης Ιωάννης

Περιφάνης Βασίλειος

Τσάτρα Ιωάννα

Χασαποπούλου Ελένη

Οργανωτική Επιτροπή

Αθήνα

Μελέτη Δ.

Πρόεδρος

Καλότυχου Β.

Καράλα Π.

Ματαφτσή Χρ.

Νικητόπουλος Δ.

Ορφανού Χ.

Παπαδημητρίου Δ.

Σκληβανιώτου Αν.

Τζανετέα Ρ.

Τροχαλίδου Δ.

Θεσσαλονίκη

Τσάτρα Ι.

Πρόεδρος

Αναγνωστάκη Σ.

Βλαχάκη Ε.

Δήμος Β.

Καμπάνη Ν.

Κολικόπουλος Κ.

Περιφάνης Β.

Τριανταφυλλίδου Ε.

Λάρισα

Κουτσικούλης Γ.



Ξανασκεφτόμαστε τη ζωή. Από την αρχή.

Τίποτα δεν είναι προκαθορισμένο. Πόσο μάλλον η ζωή. Στο δρόμο της αναζήτησης και της αμφισβήτησης απαντώνται οι σπουδαιότερες ανακαλύψεις για την ανθρωπότητα. Έχοντας σαν στόχο να φτάσουν τη θεραπεία ακόμα πιο μακριά, οι επιστήμονες χρειάστηκε να ξεκινήσουν από την αρχή. Να αναθεωρήσουν και να επανεξετάσουν τα πάντα. Ξεκινώντας από το μηδέν.

Ή μάλλον... ξεκινώντας από το X.

Το χρωμόσωμα

Αυτός είναι και ο λόγος που η Genesis Pharma, η ελληνική εταιρεία φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας που από το 1997 βρίσκεται μεταξύ των πρωτοπόρων του φαρμακευτικού κλάδου σε Ελλάδα και Κύπρο, επέλεξε ως νέο εταιρικό της σύμβολο το χρωμόσωμα X.

Η επιστήμη της βιοτεχνολογίας θα δείχνει πάντα νέους δρόμους.

Και η ελπίδα θα είναι πάντα αυτή που θα κάνει τη ζωή ποιοτικότερη, ομορφότερη, καλύτερη.



Από το 2003, η GENESIS Pharma κατατάσσεται κάθε χρόνο μεταξύ των εταιρειών με το καλύτερο εργασιακό περιβάλλον στην Ελλάδα, ενώ την περίοδο 2005-2008 διακρίθηκε στον αντίστοιχο διαγωνισμό των 100 καλύτερων εργοδοτών της Ευρώπης.



Το 2009 η GENESIS Pharma έλαβε την ευρωπαϊκή διάκριση «Δέσμευση στην Επιχειρηματική Αριστεία - Committed to Excellence in Europe» από τον Οργανισμό EFQM (European Foundation for Quality Management).



Rethinking Life

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 20 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2009

16.00-16.30

ΕΓΓΡΑΦΕΣ

1η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Ι. ΚΛΩΝΙΖΑΚΗΣ - Ν. ΧΑΛΙΑΣΟΣ

16.30-16.50

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΝ

Σ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ

16.50-17.10

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ

Μ. ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΝΗ

17.10-17.30

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Μ. ΑΓΓΕΛΑΚΗ

17.30-17.50

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΔΝ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Μ. ΠΙΤΑΡΟΚΟΙΛΗ

17.50-18.00

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

18.00-18.20

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

2η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Α. ΑΙΣΩΠΟΣ - Ι. ΤΣΑΤΡΑ

18.20-18.40

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Κ. ΧΑΤΖΗΣΤΑΥΡΟΥ

- 18.40-19.00 **ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗ ΔΝ**

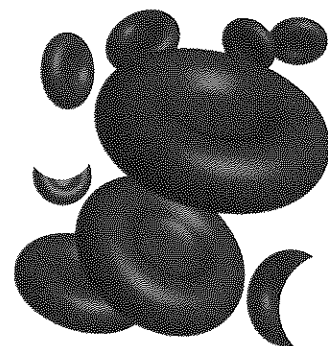
Δ. ΦΑΡΜΑΚΗΣ
- 19.00-19.20 **ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Δ. ΕΚΚΛΗΣΙΑΡΧΟΣ
- 19.20-19.40 **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**

Θ. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ
- 19.40-19.50 **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**
- 20.00-21.30 **ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ**
- 20.00-20.10 **ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ**
- 20.10-20.30 **ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ** ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΥΡΙΟ Ι. ΧΡΙΣΤΑΚΗ
- 20.30-21.00 **ΟΜΙΛΙΑ**

ΑΘΗΝΑ ΤΖΙΝΙΚΟΥ - ΚΑΚΟΥΛΗ
- ΔΟΞΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΧΘΕΣ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗ**

ΛΑΪΚΗ ΜΑΣ ΠΑΡΑΔΟΣΗ
- 21.00-21.30 **ΚΑΛΛΙΤΕΧΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ**
- 21.30 **ΔΕΞΙΩΣΗ ΥΠΟΔΟΧΗΣ**



ΣΑΒΒΑΤΟ 21 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2009

3η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Κ. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ - Γ. ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ - Γ. ΤΟΛΗΣ

09.00-09.30

ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Ε. ΒΑΡΓΙΑΜΗ

09.30-09.50

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΔΝ

Π. ΓΙΑΜΑΛΗΣ

09.50-10.10

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΝ

Θ. ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΗΣ

10.10-10.30

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Μ. ΜΙΧΑ

10.30-10.50

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Γ. ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

10.50-11.10

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

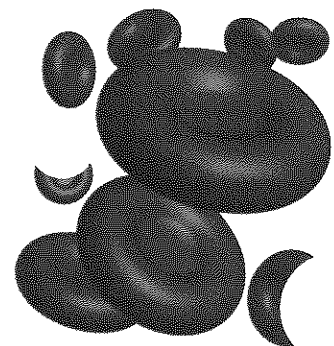
11.10-11.30

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

4η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Α. ΛΟΥΤΡΑΔΗ - Μ. ΚΑΡΑΓΕΩΡΓΑ

- 11.30-11.50 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΝ**
Π. ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
- 11.50-12.10 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΔΝ**
Θ. ΧΡΥΣΑΝΘΙΔΗΣ
- 12.10-12.30 ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΝ**
Α. ΤΕΛΗ
- 12.30-12.45 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΡΤΑΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ**
Π. ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
- 12.45-13.05 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΩΔΥΝΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΚΑΙ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗ ΔΝ**
Α. ΚΑΤΤΑΜΗΣ
- 13.05-13.25 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΝ**
Α. ΣΑΡΙΔΑΚΗ
- 13.25-13.55 ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΝ**
Χ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
- 13.55-14.10 ΣΥΖΗΤΗΣΗ**
- 14.10-15.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ**



ΣΑΒΒΑΤΟ 21 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2009

5η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Γ. ΜΠΟΥΡΙΚΑΣ - Β. ΓΑΡΥΠΙΔΟΥ

15.00-15.20

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΝ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Α. ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

15.20-15.40

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΝΕΥΣ ΣΤΗ ΔΝ

Σ. ΚΩΣΤΑΡΙΔΟΥ

15.40-16.00

ΚΥΗΣΗ ΣΤΗ ΔΝ

Ε. ΜΑΝΔΑΛΑ

16.00-16.20

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΝ

Β. ΠΕΡΙΦΑΝΗΣ

16.20-16.30

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

16.30-17.00

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ

6η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Μ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ - Γ. ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΙΔΗΣ

17.00-17.20

ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΝ

Ε. ΧΑΣΑΠΟΠΟΥΛΟΥ

17.20-17.40

ΑΦΑΙΜΑΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΝ

Ρ. ΤΖΑΝΕΤΕΑ

17.40-18.00

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

Ε. ΒΛΑΧΑΚΗ

18.00-18.20

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΝ

Θ. ΡΟΖΕΜΠΕΡΓΚ

18.20-18.30

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

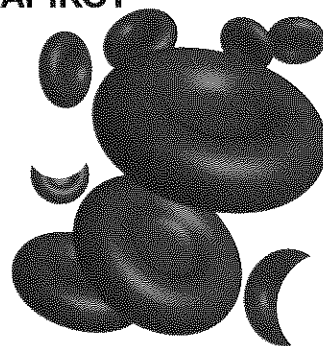
18.30-19.00

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

7η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Ι. ΡΟΜΠΟΣ - Α. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ - Δ. ΜΕΛΕΤΗ

- 19.00-19.20 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΑΚ - ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**
Ε. ΓΙΑΝΝΑΚΗ
- 19.20-19.40 ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ**
Γ. ΤΟΛΗΣ
- 19.40-20.00 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΝ**
Ι. ΡΟΜΠΟΣ
- 20.00-20.10 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΦΟΡΗΤΟΥ
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ Δ.Ν.**
Δ. ΚΑΡΡΑΣ
- 20.10-20.20 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΦΟΡΗΤΟΥ Η.Ι.Φ. ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ Δ.Ν.**
Ρ. ΤΖΑΝΕΤΕΑ
- 20.20-20.30 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΦΑΚΕΛΟΣ ΣΕ
ΚΙΝΗΤΟ ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ**
Π. ΤΕΜΠΡΙΩΤΗΣ
- 20.30-20.45 ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ
ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ**
Β. ΔΗΜΟΣ
- 20.45-21.00 ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**



ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΜΙΛΗΤΩΝ 2009

Αγγελάκη - Γ.-Μ.

Παιδίατρος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια ΜΜΑ Νοσοκομείο Αγ.Παύλος, Θεσ/κης

Αθανασίου Μιράντα - Μεταξά

Παιδίατρος- Αιματολόγος, Καθηγήτρια Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσ/κης, Διευθύντρια Α΄
Παιδιατρικής Κλινικής ΓΠΝ Ιπποκράτειου Θεσ/κης

Αίσωπος Α.

Παθολόγος- Καρδιολόγος, Καθηγητής Α΄Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών ΠΓΝ Λαϊκό

Βαϊόπουλος Γ.

Παθολόγος- Ρευματολόγος Καθηγητής- Διευθυντής Α΄Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
ΠΓΝ Λαϊκό

Βαργιάμη Ε.

Παιδίατρος- Παιδονευρολόγος, Επιμελήτρια Β΄ Α΄ Παιδιατρικής κλινικής ,ΑΠΘ

Βασιλειάδης Θ.

Επ. Καθηγητής- Παθολόγος- Ηπατολόγος Β΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου
Θεσ/κης, ΓΝΘ Ιπποκράτειο.

Βλαχάκη Ε.

Επιμ. Α΄ ΜΜΑ, Ιπποκράτειο Θεσ/κης

Γαρυπίδου Β.

Καθηγήτρια Αιματολογίας- Παθολογίας ΓΝ Ιπποκράτειο Θεσ/κης

Γιαμαλής Π.

Επιμελητής Β΄ Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝΘ Ιπποκράτειο.

Γιαννάκη Ε.

Αιματολόγος, Επιμ Α΄- Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, Νοσ. Γ. Παπανικολάου, Θεσ/κης

Δήμος Β.

Εκπαιδευτικός, Πρόεδρος Συλλόγου Γ.Π. & Π. ΜΜΑ Θεσ/κης

Διαμαντόπουλος Π.

Ειδικευόμενος Παθολογίας, Α΄Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λαϊκό

Εκκλησιάρχος Δ.

Καρδιολόγος, ΓΝΘ Ιπποκράτειο.

Θεοδωρίδου Σ.

Αιματολόγος, Μονάδα Πρόληψης Αιμοσφαινοπαθειών, ΓΝ Ιπποκράτειο Θεσ/κης

Καράγιωργα-Λαγανά Μ.

Διευθύντρια Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία

Καρράς Δ.

Διευθ.Σύμβουλος iD SmartWay A.E.

Κατάρης Α.

Επίκουρος Καθηγητής, Παιδιατρικής Αιματολογίας- Ογκολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Παιδιατρική
κλινική Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία.

Κλωνιζάκης Ι.

Καθηγητής Παθολογίας- Αιματολογίας, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο.

Κωσταρίδου Σ.

Παιδίατρος- Αιματολόγος, Α΄Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων Αγ.Σοφία.

Λουτράδη Αναγνώστου Α.

Αιματολόγος- Πρόεδρος Επιτροπής Μεσογειακής Αναιμίας ΚΕΣΥ Αντιπρόεδρος του Ιδρύματος της ΕΑΕ

Μανδαλά Ε.

Επίκουρος Καθηγήτρια Αιματολογίας, Καρδιολογική Μονάδα, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Θεσ/κης

Μαντζουράνη Μ.

Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας Α΄Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λαϊκό

Μελέτη Δ.

Εκπαιδευτικός- Ψυχολόγος, Πρόεδρος του ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ.

Μίχα Μ.

Αναπληρώτρια Διευθύντρια Οφθαλμολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λαϊκό.

Μπουραντάς Κ.

Καθηγητής Παθολογίας- Αιματολογίας και Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μπουρίκας Γ.

Καθηγητής Αιματολογίας ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης

Ξανθοπουλίδης Γ.

Αιματολόγος, Διευθυντής, ΜΜΑ ΓΝ Ξάνθης.

Παπαγεωργίου Χ.

Αν. Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ψυχιατρική Κλινική ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ Νοσοκομείο

Παπαδόπουλος Α.

Αιματολόγος Αν.Καθηγητής ΑΠΘ, Α' Προπαιδευτική Κλινική Νοσ. ΑΧΕΠΑ

Περιφάνης Β.

Αιματολόγος, Επιμελητής Α', ΜΜΑ, ΓΝ Ιπποκράτειο Θεσ/κης

Πιπαροκοίλη Μ.

Ιατρός, Επιστημονικός Συνεργάτης ΠΓΝ Λαϊκό- Ιατρείο Αφαιμάξεων

Ρόζεμπεργκ Θ.

Καθηγητής Χειρουργικής, ΠΓΝ, Λαϊκό

Ρόμπος Ι.

Παθολόγος-Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής του Metropolitan

Σαραντόπουλος Α.

Αιματολόγος Πανεπιστημιακής Αιματολογικής Κλινικής ΠΝ Αθηνών Λαϊκό

Σαριδάκη Α.

Ειδικευόμενη στην Αναισθησιολογία στο ΓΠΝ Λαϊκό και μεταπτυχιακό στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Σκαπιδάκης Πέτρος, Ψυχίατρος, Επ. Καθηγητής)

Τόλης Γ.

Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος και Μεταβολισμού στο ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Τέλη Α.

Παιδίατρος, ΜΜΑ, Επιμελήτρια Β', Νοσοκομείο Ιπποκράτειο Θεσ/κης

Τεμπριώτης Π.

Τελείοφοπος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός & Μηχανικός Η/Υ Ε.Μ.Π.

Τζανετέα Ρ.

Ιατρός MD, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λαϊκό.

Τσάτρα Ι.

Παιδίατρος- Αιματολόγος, ΜΜΑ και ΔΝ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο.

Φαρμάκης Δ.

Καρδιολόγος Απικό Νοσοκομείο

Χαλιάσος Ν.

Παιδίατρος, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Χασαποπούλου Ε.

Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΜΑ και ΔΝ, Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσ/κης ΑΧΕΠΑ

Χατζησταύρου Κ.

Αν.Καθηγητής, Παν. Αθηνών, Διευθυντής Πνευμονολογικής κλινικής, Νοσοκομείο Μετροπόλιταν

Χριστοφορίδης Θ.

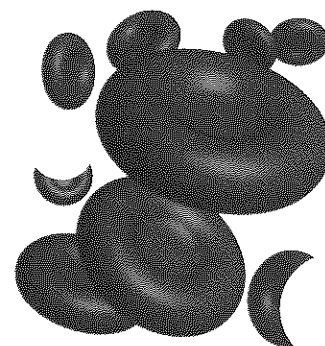
Παιδίατρος, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Επιστημονικός Συνεργάτης Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ

Χριστάκης Ι.

Καθηγητής Αιματολογίας- Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσ/κης

Χρυσανθίδης Θ.

Παθολόγος, Εξειδικευόμενος Λοιμωξιολογίας, Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Θεσ/κης ΑΧΕΠΑ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ

Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρίας,
Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου,
Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης,
Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης Θεσσαλονίκης,
Δήμου Θεσσαλονίκης,

ΧΟΡΗΓΟΙ

20-21
Νοεμβρίου
**20
09**



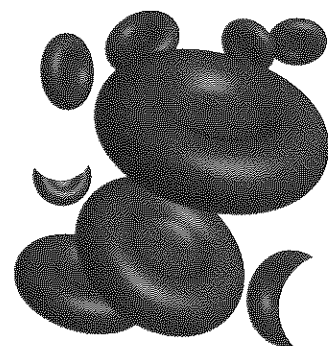
DEMO A.B.E.E.
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

medmark

1^η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ

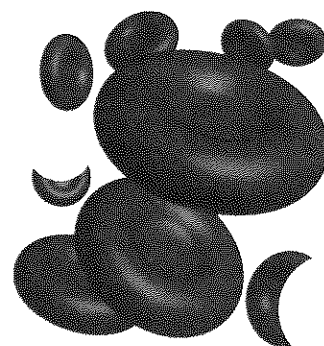


SmartWay



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	25
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ	29
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	36
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ	45
Η ΚΑΡΔΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	
ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	52
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ	55
ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΤΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	65
ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΝ)	67
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	75
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	82
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	89
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΚΝ)	104
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	115
ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	141
Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	153
ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ	
ΑΠΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	159
ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ 'ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΝΟΣΟΥ'	
ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	176
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	179
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	187

ΚΥΗΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΝ)	203
Η ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	210
ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	217
ΑΦΑΙΜΑΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	236
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ	243
Ο ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΜΠΡΟΣΤΑ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	248
ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	252
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΣ ΦΑΚΕΛΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	261
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ	270



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Δρ. Θεοδωρίδου Σταματία

Αιματολόγος

Μονάδα Πρόληψης Αιμοσφαιρινοπαθειών

«Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Ο όρος «δρεπανοκυτταρική νόσος» αναφέρεται στο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία δρεπανοκυττάρων στο αίμα και τη νοσολογία που προκύπτει από την ύπαρξη αυτών, με κύριες εκδηλώσεις, την αναιμία και την αγγειοπάθεια. Περιλαμβάνει την ομόζυγη μορφή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Hb SS), τη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (Hb S/β-thal) καθώς και τις περιπτώσεις διπλής ετεροζυγωτίας δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και αιμοσφαιρινοπάθειας C, D, E και O Arab αντίστοιχα.

Στην ιατρική βιβλιογραφία πρωτοπεριγράφεται μια τυπική δρεπανοκυτταρική κρίση το 1874 από τον ιατρό Africanus Horton (1), ενώ το 1910 ο James Herrick υποθέτει ότι η συμπτωματολογία ενός ασθενούς του, οφείλεται στο δρεπανοειδές σχήμα των ερυθροκυττάρων του (2). Μόλις το 1949 οι Pauling και συνεργάτες διαπιστώνουν την ανώμαλη ηλεκτροφορητική κινητικότητα της αιμοσφαιρίνης πασχόντων από δρεπανοκυτταρική νόσο (3) ενώ η μοριακή βλάβη της νόσου ανακαλύπτεται το 1957 από τον Ingram (4). Έτσι, η αιμοσφαιρίνη S διαφέρει από την αιμοσφαιρίνη A σε ένα μόνο αμινοξύ. Λόγω μετάλλαξης, το γλουταμινικό οξύ στη θέση 6 της β αλυσίδας της σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης αντικαθίσταται από μία βαλίνη. Έτσι οι αλυσίδες α είναι φυσιολογικές και με την αλυσίδα β^S σχηματίζεται η αιμοσφαιρίνη S=α2+β2^{6GLU-VAL}.

Γενικά, οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν το συχνότερο γενετικό νόσημα παγκοσμίως. Το 4.83% του πληθυσμού παγκοσμίως, φέρει κάποια αιμοσφαιρινοπάθεια και 1.92% αυτών αφορά την Hb S (5). Η ιδιαιτερότητα των αιμοσφαιρινοπαθειών άρα και των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων έγκειται στο ότι είναι μοναδικές ανάμεσα στα γενετικά νοσήματα γιατί η ταυτοποίηση των φορέων είναι εφικτή αλλά και προτιμητέα με αιματολογικές και βιοχημικές δοκιμασίες παρά με ανάλυση του γονιδιώματος. Ο έλεγχος του DNA γίνεται στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου ή για διατύπωση γενετικής συμβουλής ή σε κάποιες περιπτώσεις για την εκτίμηση της κλινικής βαρύτητας

της νόσου. Μεγάλη σημασία για την εργαστηριακή διάγνωση έχει η γνώση της συχνότητας της διαταραχής στον πληθυσμό, η ετερογένεια των γενετικών ατελειών, η γνώση σχέσης γονότυπου / φαινοτύπου. Η μεθοδολογία της εργαστηριακής διερεύνησης της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι αυτή της διερεύνησης μιας αιμοσφαιρινοπάθειας και περιλαμβάνει 1) τον αιματολογικό έλεγχο, 2) τη βιοχημική μελέτη της αιμοσφαιρίνης, 3) τον ποσοτικό προσδιορισμό της Hb A2 και της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης F, 4) τη δοκιμασία δρεπάνωσης, 5) τον έλεγχο ερυθροκυτταρικών εγκλείστων και την 6) ωσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων (6).

Η γενική εξέταση αίματος (Hb, RBC, Hct, MCV, MCH, RDW) με ηλεκτρονικά συστήματα μέτρησης σε αξιόπιστο και ρυθμισμένο αιματολογικό αναλυτή και η μορφολογία των ερυθροκυττάρων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος δίνουν πολύ σημαντικές πληροφορίες. Ειδικότερα στην ετερόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία (β^s/β) αναμένονται φυσιολογικές οι αιματολογικές παράμετροι όπως αιμοσφαιρίνη και ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC). Στην ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία παρατηρείται βαρεία αναιμία με αιμοσφαιρίνη 6-8g/dL, ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική ή μακροκυτταρική με σύγχρονη αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων. Η μορφολογία των ερυθροκυττάρων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος είναι χαρακτηριστική. Παρατηρείται ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία, στοχοκυττάρωση ενώ χαρακτηριστική είναι η ανεύρεση δρεπανοκυττάρων και σωματίων Howell-Jolly επί αυτόματης σπληνεκτομής. Επίσης παρατηρείται βασεόφιλη στίξη και ερυθροβλάστες. Στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία παρατηρείται αναιμία (Hb 7-12g/dL) με επηρεασμένους ερυθροκυτταρικούς δείκτες και χαρακτηριστική παθολογική μορφολογία ερυθροκυττάρων στο περιφερικό επίχρισμα με θαλασσαιμικές μορφολογικές αλλοιώσεις, παρουσία δρεπανοκυττάρων αλλά και σωματίων Howell-Jolly και ερυθροβλαστών.

Η βιοχημική μελέτη της αιμοσφαιρίνης πραγματοποιείται με διαχωρισμό αιμοσφαιρινικών κλασμάτων με μέθοδο χρωματογραφίας υψηλής πίεσης, με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης καθώς και με την μέθοδο του ισοηλεκτρικού εστιασμού (IEF).

Η ανίχνευση κλάσματος αιμοσφαιρίνης στο «παράθυρο» S window με την μέθοδο HPLC θα πρέπει να ολοκληρώνεται και με την ηλεκτροφόρηση της

αιμοσφαιρίνης σε όξινο και αλκαλικό pH γιατί γνωρίζουμε ότι και άλλες παθολογικές αιμοσφαιρίνες συνεκκλούνται με την Hb S στην HPLC. Με την ηλεκτροφόρηση σε μεμβράνη οξικής κυτταρίνης (pH 8,6) ανιχνεύονται οι αιμοσφαιρίνες S, C, D, E, O & Lepore καθώς και η H. Με την ηλεκτροφόρηση σε οξική αγαρόζη ή γέλη κιτρικής αγαρόζης γίνεται η διαφορική διάγνωση των C, E, O καθώς και των S & D. Ο ισοηλεκτρικός εστιασμός (IEF) αποτελεί ευαίσθητη μέθοδο με καλή διακριτική ικανότητα, αλλά απαιτεί ασύγκριτα περισσότερη εμπειρία και γνώση από τις προηγούμενες και για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και χρησιμοποιείται σε λίγα εργαστήρια διεθνώς. Η δοκιμασία δρεπάνωσης αποτελεί μια ποιοτική δοκιμασία που είναι θετική στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα. Ψευδώς αρνητική δοκιμασία δρεπάνωσης μπορεί να παρατηρηθεί μετά από μεταγίσεις ερυθροκυττάρων, σε υψηλό ποσοστό εμβρυικής αιμοσφαιρίνης F που οφείλεται στη νεογνική και πρώτη βρεφική ηλικία είτε στην συνύπαρξη HbS / HPFH. Επίσης η δοκιμασία δρεπάνωσης μπορεί να αποβεί αρνητική σε μεγάλη σιδηροπενία ή εάν το ποσοστό της Hb S είναι πολύ χαμηλό (μικρότερο του 20%) σε σπάνιες περιπτώσεις διπλής ή τριπλής ετεροζυγωτίας.

Ο έλεγχος των ερυθροκυτταρικών εγκλείστων πραγματοποιείται στις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία συνδυασμού Hb S και α-θαλασσαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται και διαγνωστική διερεύνηση των γονέων ώστε να αξιολογηθούν τα αιματολογικά ευρήματα αυτών και στη συνέχεια ακολουθεί και ο μοριακός έλεγχος των ασθενών.

Τέλος οι μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την διερεύνηση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων είναι η ARMS (amplification refractory mutation system), η ανάλυση αλληλουχίας και ο υβριδισμός dot blot. Η χρήση αυτών γίνεται κυρίως στις περιπτώσεις προγεννητικού ελέγχου. Γενικά η σωστή εφαρμογή της μεθοδολογίας στο εργαστήριο και η σωστή αξιολόγηση όλων των παραμέτρων που αναφέρθηκαν παραπάνω εξασφαλίζει τη σωστή διάγνωση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων.

Βιβλιογραφία

1. Africanus Horton. The Diseases of Tropical Climates and their Treatment. London: Churchill, 1874.

2. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Inter Med 1910;6:517-521.
3. Pauling L, Itano HA et al. Sickle cell anemia a molecular disease. Science 1949;110:543-548.
4. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. Nature 1957;180:326-328.
5. Angastiniotis M. N Y Acad Sci 1998;850:251-259
6. Traeger-Synodinos J, Old JM, Petrou M, Galanello R. Best practice guidelinew for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies. European molecular genetics quality network.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ

Μαρίνα Γ. Μαντζουράνη

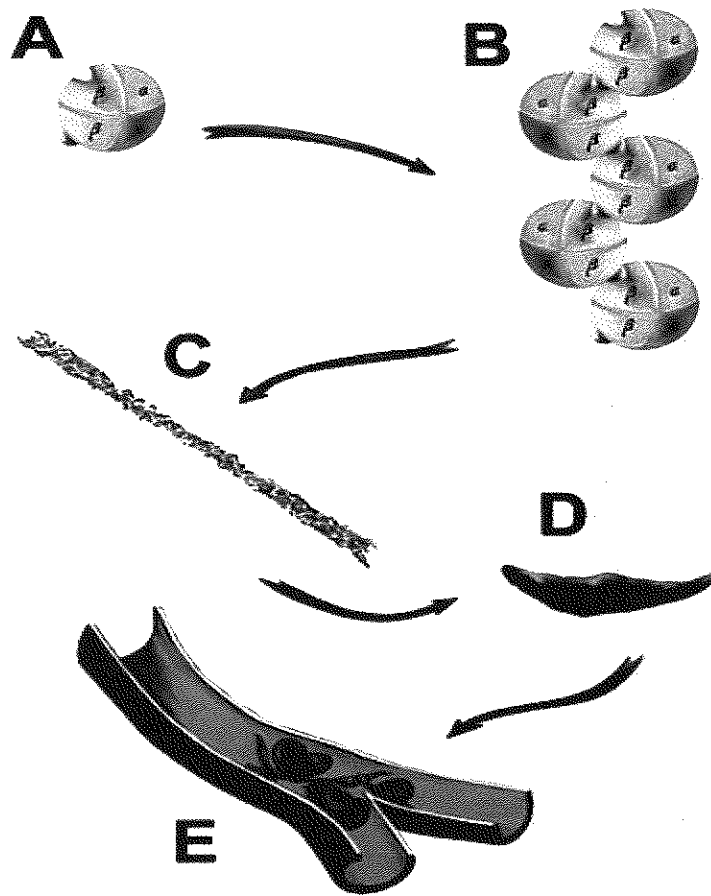
Παθολόγος

Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

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

Όταν η HbS απο-οξυγονώνεται η παρουσία της βαλίνης μετατρέπει τμήμα της εξωτερικής επιφάνειας του μορίου σε εσωτερική και σχηματίζει ένα κυκλικό υδρόφοβο δεσμό βαλίνης-βαλίνης μεταξύ των θέσεων 1 και 6 των αμινοξέων της β-αλυσίδας. Αυτό έχει σαν συνέπεια τη μεταβολή της στερεοδομής και την αλληλεπίδραση με άλλα μόρια HbS με αποτέλεσμα τη συνάθροιση και τη δημιουργία μεγάλων πολυμερών εντός των αγγείων. Το πρωταρχικό γεγονός της μοριακής παθογένειας της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι ο πολυμερισμός της από-οξυγονωμένης HbS που τελικά οδηγεί σε διαστρέβλωση και μείωση της ευκαμπτότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτεται η παρουσία δεσμών από ίνες που προσανατολίζονται στο μακρύ άξονα του κυττάρου. Αυτό το άκαμπτο κύτταρο είναι υπεύθυνο για τα αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα που

χαρακτηρίζουν την νόσο. Σε μελέτες διαλυμάτων συγκεκριμένης συγκέντρωσης HbS αναδεικνύονται, μεγάλα πολυμερή σώματα (ίνες) και ελεύθερα τετραμερή ενώ τα ενδιάμεσου μεγέθους πολυμερή δεν ανιχνεύονται (σχήμα 1) (4). 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 των ινών (5).



Σχήμα 1: Σχηματική αναπαράσταση του αγγειοαποφρακτικού μηχανισμού στη δρεπανοκυτταρική νόσο. **A:** ένα μόριο αιμοσφαιρίνης που αποτελείται από δύο α αλυσίδες και δύο β παθολογικές αλυσίδες (S). **B:** τα μόρια αιμοσφαιρίνης δεσμεύονται μαζί συνδεόμενα μεταξύ τους με τις β αλυσίδες, διαμορφώνοντας ένα συσσωμάτωμα μορίων αιμοσφαιρίνης. **C:** άλλα μόρια αιμοσφαιρίνης δεσμεύουν, δημιουργώντας ένα μεγάλο πολυμερές σώμα. **D:** το ερυθροκύτταρο διαστρεβλώνεται από τα άκαμπτα πολυμερή

συσσωματώματα και παίρνει μορφή δρεπανοκυττάρου. Ε: το ερυθροκύτταρο αποφράσει τα μικρά αγγειακά αγγεία.

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 πολυμερούς που δεν αλλάζει τη δισκοειδή μορφή του ερυθροκυττάρου. Αντίθετα, όταν είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια SS αποξυγόνωνται αργά, διαμορφώνεται ένας ενιαίος πυρήνας πολυμερισμού των μορίων της HbS με αύξηση και ευθυγράμμιση των ινών, και μετασχηματίζουν το ερυθρό σε δρεπανοκύτταρο και έτσι 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 τριχοειδών αγγείων.

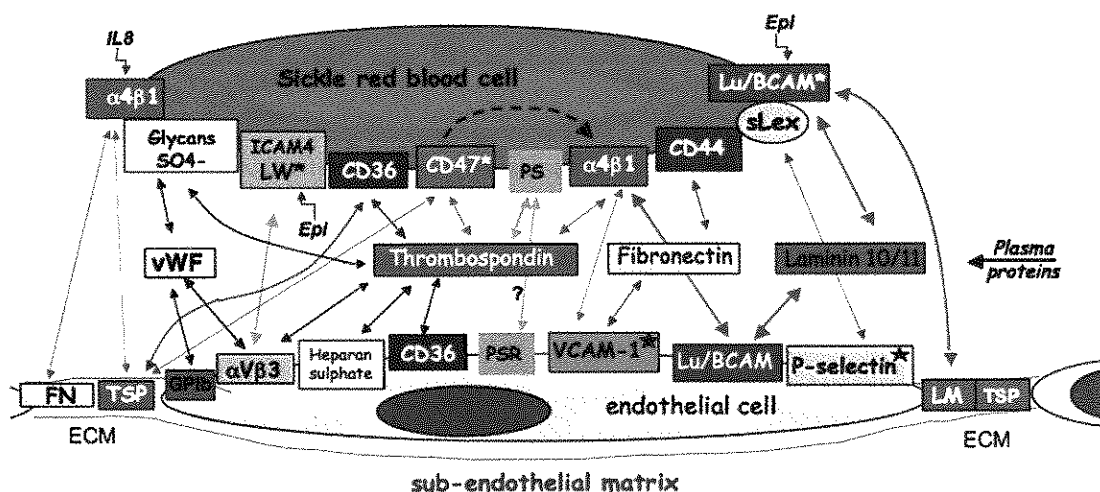
Αν και η μέση ενδοκυτταρική συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και η μέση πυκνότητα των δρεπανοκυττάρων είναι πλησίον των φυσιολογικών διακυμάνσεων το εύρος κατανομής των είναι μεγάλο. Η παρουσία ενός πληθυσμού με αυξημένη πυκνότητα αιμοσφαιρίνης οφείλεται σε μεμβρανική διαταραχή που οδηγεί στην αφυδάτωση του κυττάρου και στην διαμόρφωση 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 αγγειο-αποφρακτικές και αιμολυτικές κρίσεις της ασθένειας (5).

Η ενεργοποίηση των οδών μεταφοράς κατιόντων οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων με ενεργοποίηση των διαύλων Gardos (Gardos channel → calcium activated potassium channel KCNN4). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκυτταρική είσοδο του ασβεστίου και την αποβολή μεγάλων ποσοτήτων H₂O και K⁺ (5). Επίσης, σε συνθήκες μειωμένου pH ενεργοποιείται και ο μηχανισμός συν-μεταφοράς K⁺-Cl⁻ που υπό φυσιολογικές συνθήκες λειτουργεί μόνο στα δίκτυοερυθροκύτταρα (5).

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας είναι η αλληλεπίδραση των δρεπανοκυττάρων με το αγγειακό ενδοθήλιο (7). Κατά την διέλευση των δρεπανοκυττάρων στη μικροκυκλοφορία έχουμε επιπλέον διαταραχή της μεμβράνης τους λόγω τραυματισμό τους με αποτέλεσμα επιδείνωσης του αγγειο-αποφρακτικού φαινομένου. Επίσης, τα δικτυοερυθροκύτταρα ειδικότερα εκείνα ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο φέρουν στην επιφάνεια τους ιντεγκρίνες (α4b1, αLb2, αMb2, αxb2, αVb3) που προσδένονται με την ινδοδεκτίνη και το αγγειακό-μόριο προσκόλλησης I (καθώς και με άλλα μόρια προσκόλλησης όπως Lu/BCAM και iCAM-4) που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων ιδιαίτερα μετά από ενεργοποίηση με κιτοκίνες φλεγμονής, όπως ο TNFα. Επιπλέον τα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας και ένας πληθυσμός δρεπανοκυττάρων που εκφράζει στην επιφάνεια του CD36 συνδέονται με τη θρομβοσπονδίνη που εκκρίνεται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (5). 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 ιδιαιτέρως του προαναφερθέντος μορίου προσκόλλησης I καθώς επίσης και αύξηση προσκόλλησης των ουδετερόφιλων στην ινδοδεκτίνη και στα δρεπανοκύτταρα με συνέπεια αύξηση των αγγειο-αποφρακτικών επεισοδίων (8). Επιπλέον, η αγγειοπάθεια στην δρεπανοκυτταρική νόσο φαίνεται εκτός από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία να επιδεινώνεται και από την αρτηριακή ακαμψία (9). Γεγονός είναι ότι στην ανάπτυξη και ολοκλήρωση του φαινομένου συμμετέχουν πλήθος μορίων μερικά των οποίων έχουν μόνο ταυτοποιηθεί και οδηγούν σε ένα καταρράκτη αντιδράσεων με τελική κατάληξη την αγγειο-αποφρακτική νόσο. Η πολυπλοκότητα του φαινομένου αναδεικνύεται στο σχήμα 2 (10).

Η επιδείνωση της αναιμίας που προκύπτει από αιμόλυση είναι ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλλει στην αγγειοαπόφραξη λόγω εμφάνισης αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλσερίνης στην επιφάνεια των δρεπανοκυττάρων (11).

Ακόμη, η αιμόλυση που συνοδεύεται με χαμηλή παρουσία αργινίνης καθώς και χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (NO) ενισχυόμενη από χαμηλή δραστηριότητα της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, αυξάνουν τη δραστηριότητα της arginase, τη παραγωγή υπεροξειδίων, το οξειδωτικό stress, τη συσσώρευση ανάλογων της arginine (όπως το ασυμμετρικό dimethylarginine), το τραυματισμό και την ισχαιμία, την φλεγμονή, την μείωση της apolipoprotein A-1. Τελικά δημιουργούνται συνθήκες υπερπηκτικότητας που συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τελικά ευωδώνουν την ανάπτυξη αγγειοαποφρακτικών φαινομένων.



Σχήμα 2: Αντιδράσεις αλληλοεπιδράσεων μεταξύ δρεπανοκυττάρων και ενδοθηλίου

Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου αντιπροσωπεύει το κεντρικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, και είναι ένας κοινός παρονομαστής στην παθογένεια της αγγειοπάθειας της δρεπανοκυττάρικης νόσου. Οι συνέπειες της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου περιλαμβάνει τη ενεργοποίηση των κυττάρων του ενδοθηλίου, με υπερδραστηριότητα της ενδοθηλίνης 1 (ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα) την αγγειοσυστολή, την ενεργοποίηση

αιμοπεταλίων, την αύξηση του ιστικού παράγοντα, και την ενεργοποίηση της πήξης, οι οποίες μεταφράζονται τελικά στις κλινικές εκδηλώσεις νόσου.

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί επηρεάζουν επίσης τη βαρύτητα της νόσου. Σαφώς το μεταβλητό φάσμα της ασθένειας είναι συνέπεια πολλαπλάσιων γεγονότων και της γενετικής ευαισθησίας που υπερβαίνουν την αντικατάστασης αμινοξέος στη βήτα αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν επικάλυψη μεταξύ αυτών των φαινομενικά ανεξάρτητων διαδικασιών. Συνεπώς θα πρέπει να επανεκτιμηθούν τα στοιχεία που υποστηρίζουν τους υποφαινοτύπους της SCD, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής υπέρτασης, του πριαπισμού, του δερματικού έλκους ποδιών, και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και να συσχετισθούν και με άλλες αιμολυτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων των συνδρόμων θαλασσαιμίας.

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 μείωση των επιπέδων της HbS σε επίπεδα <30% θεωρείται σημαντική προϋπόθεση για την αποτροπή αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Η έγκαιρη πρόληψη εξασφαλίζει στους περισσότερους ασθενείς μακράν επιβίωση με κύρια φιλοδοξία την καλύτερη ποιότητα διαβίωσης.

Αναφορές

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. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sick Cell Anemia. *Radiographics*. 2001;21(4):971-94.
5. Bunn HF: Pathogenesis and treatment of sickle cell disease *N Engl J Med* 1997;337:762-9
6. 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
7. 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.
8. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest*. 2000 Aug;106(3):337-8.
9. 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
10. P. Cartron. J. Elion Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease: Effect of hydroxyurea *Molécules d'adhérence dans la drepanocytose: effet de l'hydroxyurée*. *Transfusion Clinique et Biologique* 2008;15: 39–5
11. 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.

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Μαρία Αγγελάκη-Γλαβίνα

Παιδιάτρος

Αν. Διευθύντρια Μ.Μ.Α. «Αγ. Παύλος» Θεσσαλονίκης

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

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

Η ετήσια συχνότητα γεννήσεων παγκοσμίως φαίνεται στο πίνακα

Β. Αμερική	4 στις 5.000 γεννήσεις
Ν. Αμερική	5 στις 10.000 γεννήσεις
Κ. Αμερική	1 στις 2.000 γεννήσεις
Δ. Ευρώπη	1 στις 2.000 γεννήσεις
Β. Ευρώπη	1 στις 2.000 γεννήσεις
Κ. Αφρική	200 στις 400.000
Μ. Ανατολή	1 στις 2.000
Μ. Ασία	10 στις 20.000

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

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

Η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται κλινικά και εργαστηριακά. Ο εργαστηριακός έλεγχος αφορά κάθε επίσκεψη του πάσχοντα στο νοσοκομείο και αυτός αφορά την γενική αίματος, τα ΔΕΚ, ιοντόγραμμα για την σωστή ενυδάτωση, συνεχής ενημέρωση των γονέων και των παιδιών για τη σωστή φαρμακευτική αγωγή, καθώς και για το πόσο σημαντική είναι η καλή ενυδάτωση, αλλά και η άμεση τηλεφωνική ενημέρωση του θεράποντα ιατρού για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων μιας επώδυνης κρίσης. Παρακολούθηση της σωστής ανάπτυξης του παιδιού, ύψος, βάρος σώματος, σχολαστική τήρηση του προγράμματος των εμβολιασμών. Εξετάσεις οι οποίες πρέπει να γίνονται ετησίως είναι το υπερηχογράφημα κοιλίας ήπατος, σπληνός, χολής για χολολίθους από την ηλικία των 5-10 χρόνων όπου συνήθως έχουμε και την εμφάνιση χολολιθίασης.

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

Υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς συνήθως μετά την ηλικία των 10 χρόνων, A/α ισχύων και MRI για πρώιμη διάγνωση της άσηπτης νέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου από την ηλικία των 12 χρόνων και μετά.

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

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

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

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

Οι λοιμώξεις από **Σαλμονέλα** είναι δεύτερη αιτία προσβάλλει περισσότερο τόσο στα παιδιά που είναι ηλικίας <5 ετών όσο και τα μεγαλύτερα μέχρι την προεφηβεία. Το 50% των **οστεομυελίτιδων** οφείλεται σ αυτή. Η **σηψαιμία** από σαλμονέλα είναι πολύ συχνή μάλιστα ο κίνδυνος είναι 200 φορές περισσότερο απ' ότι στον γενικό πληθυσμό.

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

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

Το **μυκόπλασμα της πνευμονίας** προκαλεί **λοιμώξεις** από το **κατώτερο αναπνευστικό** και μπορεί να αποτελέσει αίτιο για την εμφάνιση οξέος θωρακικού συνδρόμου. Προσβάλλει με την ίδια συχνότητα τους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς όμως και τον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό. Οι **ιογενείς λοιμώξεις** έχουν την ίδια συχνότητα όπως και στον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό. Πρέπει να είμαστε προσεκτικοί, διότι λόγω της λειτουργικής ασπληνίας διευκολύνουν τον αποικισμό από πνευμονιόκοκκο. Η προφύλαξη των λοιμώξεων συνίσταται σε χημειοπροφύλαξη με πενικιλίνη σε δόση 100.000 μονάδες /Kg ΒΣ σε δύο δόσεις από την βρεφική ηλικία, αμέσως μετά την διάγνωση μέχρι την ηλικία των 5 χρόνων ή κατ' άλλους και αργότερα.

Σε περίπτωση πυρετού άνω 38,5° C συνιστάται αύξηση της δόσης σ' αυτή της θεραπευτικής και άμεση επίσκεψη στον θεράποντα γιατρό. Σε αλλεργία συνιστάται η χορήγηση ερυθρομυκίνης ή τριμεθοπρίνης και σουλφοξαζόλη ή κεφτριαξόνη.

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

Επώδυνες θρομβωτικές κρίσεις

Εντοπίζονται στις περιοχές των οστών που έχουν έντονη αιμοποιητική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την υπερκατανάλωση O₂ από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, και λόγω των δρεπανοκυττάρων και της υποξίας, την επίταση του φαινομένου της δρεπάνωσης και την απόφραξη των τροφοφόρων αρτηριών του μυελού των οστών. Ο πόνος συνήθως εντοπίζεται στα μακρά οστά, αλλά και στο θώρακα και την κοιλιά. Είναι πολυεστιακός αμφοτερόπλευρος και ετερόπλευρος οξύς, μέτριος έως μεγάλης έντασης. Η συχνότητα των κρίσεων εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, τον γονότυπο ⁶

της νόσου, τα επίπεδα της HbF, τον αριθμό των λευκοκυττάρων καθώς και από την κατάσταση του ενδοθηλίου των αγγείων.

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

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

Αντιμετώπιση του πόνου

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

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

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

Στάδιο III πόνος μέτριος προς σοβαρός, χορήγηση μορφίνης

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

Μη οπιοειδή και οπιοειδή αναλγητικά

Φάρμακα

Δόσεις

Παρακεταμόλη

15-20mg / 4 ώρες

(Dolal, Panadol Lonard)

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Ponstan

5-6mg/kg ΒΣ ανά 6ωρο

Naprosyn	5-8mg/kg ΒΣ / 12 ώρες
Gantil	3-5mg/kg ΒΣ / 6-8 ώρες
Οποιοειδή αναλγητικά	
Κωδεΐνη φωσφορική	0,5-3mg/kg ΒΣ / 4-6 ώρες
Διυδροκωδεΐνη Dolcontin	1mg/kg ΒΣ / 4-6 ώρες
Συνδυασμούς κωδεΐνης	
Κωδεΐνη + παρακεταμόλη Denon plus	
Lonarid N	
Romidon	1 tabl (65mg/6-8 ώρες)
Zideron	1 amp (75mg/8-12 ώρες)
Μορφίνη Sulfate	
Morficontin (tabl 100mg)	0,3-0,6mg/kg ΒΣ 12 ώρες

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

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

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

Ασυμπτωματικά (σιωπηλά) εγκεφαλικά έμφρακτα

Περισσότερο από 20% των πασχόντων ηλικίας 6-19 χρόνων εμφανίζουν σιωπηλά έμφρακτα του ΚΝΣ στη MRI εγκεφάλου. Συνήθως δεν έχουν εμφανή

συμπτωματολογία μπορούν να διαγνωστούν, εκτός της MRI με MRA και με ταχύτητες του διακρανιακού Doppler (TCD).

Πριαπισμός

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

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

Σπληνικός εγκλωβισμός

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

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

επανακυκλοφορία των ερυθρών αιμοσφαιρίων που είχαν παγίδευτεί στον σπλήνα.

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

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

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

Βιβλιογραφία

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

6. Χριστάκης ΙΒ, Χασαποπούλου Ε Δρεπανοκυτταρική νόσος, Στο βιβλίο των Σειτανίδη Β , Αντωνοπούλου Α, Χριστάκη Ι : Αναιμίες, Διάγνωση και θεραπεία , Εκδόσεις «Ζήτα», Αθήνα, 1999
7. Αθανασίου-Μεταξά μ, Κούση Α. Η αντιμετώπιση του πόνου στα παιδιά με Δρεπανοκυτταρική νόσο, Παιδιατρική, 2000: 63: 17-20.
8. Mantadakiw E, Don Canender J. Rogers Y, Exalt D, Buchanan G. Prevalance of Priamisp in Children and Adolescents with Sickle Cell Anemia. Jounal of Pediatric Hematology/Oncology, 1999:21(6):518-522.
9. Τσάτρα Ιωάννα. Δρεπανοκυτταρική Νόσος στα παιδιά Περιλήψεις 1^{ου} Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής νόσου.
10. A Pilot Study of Hydroxyurea to Prevent Chronic Organ Damage in Young Children With Sickle Cell Anemia. CourtneyK.Thornburg MD,MS, Natalia Dixon MD, Shelly Burgett, FNP.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Μαρίνα Πιταροκοίλη

Ιατρός

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου παρουσιάζουν ποικιλία και αυτό οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, από τους οποίους ο πιο καθοριστικός είναι ο γονότυπος.

Αναιμία

Η οφειλόμενη στην αιμόλυση αναιμία αποτελεί μία από τις κυριότερες εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η βαρύτητά της ποικίλει ανάλογα με το γονότυπο. Η προσαρμογή των αρρώστων στα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι χαρακτηριστική και συχνά οι μόνες κλινικές εκδηλώσεις είναι η ωχρότητα του δέρματος και των επιπεφυκότων, η υπικτερική χροιά του δέρματος και του σκληρού χιτώνα.

Η αναιμία της δρεπανοκυτταρικής νόσου μπορεί να επιταθεί εξαιτίας:

1. Απλαστικής κρίσης η οποία μπορεί να οφείλεται σε λοιμώδη παράγοντα (Parvovirus B19, S.pneumoniae, salmonella, streptococci, EBV) ή νέκρωση του μυελού των οστών.
2. Σπληνικού εγκλωβισμού των ερυθρών σε όσους ασθενείς ο σπλήνας παραμένει λειτουργικός. Ο ασθενής σε αυτήν την περίπτωση παρουσιάζει διόγκωση του σπληνός, ταχεία επιδείνωση της αναιμίας, δικτυοερυθροκυττάρωση και υπάρχει πιθανότητα υπογκαιμικής καταπληξίας (κυρίως στα παιδιά).
3. Χρόνιας νεφρικής νόσου λόγω ανεπαρκούς παραγωγής ερυθροποιητίνης.
4. Αιμολυτικής κρίσης όπου παρουσιάζεται επιδείνωση της αναιμίας, δικτυοερυθροκυττάρωση, υπερχολερυθριναιμία η οποία εκδηλώνεται με ικτερική χροιά του δέρματος και του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών.
5. Ανεπάρκειας φυλλικού οξέος.

Οξέα επώδυνα επεισόδια

Ο οξύς πόνος είναι το συχνότερο σύμπτωμα των ενηλίκων που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο και το οποίο τους κάνει να αναζητήσουν παροχή

υπηρεσιών υγείας. Ο πόνος εισβάλλει αιφνίδια και μπορεί να εντοπίζεται οπουδήποτε στο σώμα, συνηθέστερα στη ράχη, την οσφύ, το θώρακα, τα άκρα και την κοιλία. Η έντασή του ποικίλλει από αμελητέος έως ανυπόφορος. Η διάρκειά του επίσης, συνήθως όμως είναι μερικές ημέρες. Τα επώδυνα επεισόδια μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό, οίδημα κι ευαισθησία στην περιοχή εντόπισης του πόνου, ταχύπνοια, υπέρταση, ναυτία και εμέτους.

Ως εκλυτικοί παράγοντες των επεισοδίων έχουν αναφερθεί το ψύχος, η αφυδάτωση, οι λοιμώξεις, το στρες, η έμμηνος ρύση, η κατανάλωση αλκοόλ, οι ψυχικές διαταραχές, οι διαταραχές στην οξυγόνωση και γενικότερα κάθε κατάσταση η οποία οδηγεί σε οξειδωτικό στρες. Μπορεί να υπάρχουν πρόδρομα συμπτώματα.

Τα συχνά επώδυνα επεισόδια έχουν επιπτώσεις και στην ψυχική υγεία του ασθενούς.

Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. Συνηθέστερα προσβάλλονται από πνευμονία, βακτηριακής (*S.pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*, *H.influenzae* b) ή ιογενούς αιτιολογίας και τα συμπτώματα είναι δύσπνοια, βήχας, θωρακικό άλγος, πυρετός.

Η οστεομυελίτιδα (*Salmonella*, *S.aureus*, *E.coli* κ.ά.) προσβάλλει περισσότερο τα μακρά οστά και εκδηλώνεται με πόνο, ευαισθησία, οίδημα, περιορισμό της λειτουργικότητας της προσβεβλημένης περιοχής, πυρετό, κακουχία. Η λοίμωξη από τον παρβοϊό B19 προκαλεί απλαστική κρίση με απότομη πτώση της αιμοσφαιρίνης και των δικτυοερυθροκυττάρων.

Η ευπάθεια στις λοιμώξεις εξηγείται και από τη δυσλειτουργία του σπληνός, την ατελή οψωνινοποίηση και τις βλάβες στη μικροκυκλοφορία.

Εκδηλώσεις από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Περιλαμβάνουν τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, τα εγκεφαλικά έμφρακτα, την εγκεφαλική αιμορραγία. Οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η ημιπάρεση, οι σπασμοί, το κώμα, ο αιφνίδιος θάνατος, οι διαταραχές λόγου, οι διαταραχές όρασης. Η ενδοκρά-

νια αιμορραγία εκδηλώνεται με τη σημειολογία των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και με αυχενική δυσκαμψία, φωτοφοβία, έντονη κεφαλαλγία, εμέτους και αλλαγή του επιπέδου συνείδησης. Άλλες εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι έμφρακτα νωτιαίου μυελού, λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, αιθουσαία δυσλειτουργία, νευροαισθητήριος βαρηκοΐα. Μέσω απεικονιστικών μεθόδων έχει διαπιστωθεί ότι συμβαίνουν και σιωπηλά (υποκλινικά) έμφρακτα τα οποία συνδέονται με διανοητική δυσλειτουργία και νευροψυχιατρικές βλάβες.

Κλινικές εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα

Υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης, κοινωνικής απομόνωσης, χαμηλής αυτοεκτίμησης.

Καρδιά

Η αναιμία της δρεπανοκυτταρικής νόσου οδηγεί σε υπερτροφία του μυοκαρδίου. Έχουν περιγραφεί έμφρακτα του μυοκαρδίου απουσία στεφανιαίας νόσου τα οποία συμβαίνουν εξαιτίας της βλάβης στη μικροκυκλοφορία και της μειωμένης μεταφοράς οξυγόνου στον ιστό. Λόγω των βλαβών του μυοκαρδίου μπορεί να εμφανιστεί καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναπνευστικό σύστημα

Οι κλινικές εκδηλώσεις εδώ οφείλονται σε απόφραξη των αγγείων και μολύνσεις.

Οξείες είναι: α) Το οξύ θωρακικό σύνδρομο που εκδηλώνεται με δύσπνοια, βήχα, θωρακικό άλγος, πυρετό, ταχύπνοια. Άλλα ευρήματα είναι πνευμονική διήθηση στην ακτινογραφία και λευκοκυττάρωση. Προσβάλλει σχεδόν το 30% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο και αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηλείας τους. Μπορεί να εξελιχθεί σε οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Και β) η πνευμονική εμβολή η οποία οφείλεται σε απόφραξη μεγάλων αγγείων των πνευμόνων. Η απόφραξη μπορεί να οφείλεται σε θρόμβο ή σε έμβολο λίπους και στοιχεία του μυελού των οστών σαν συνέπεια οστικού εμφράκτου. Τα ευρήματα και εδώ είναι δύσπνοια, ταχύπνοια, θωρακικό άλγος πλευριτικού τύπου, βήχας, ταχυκαρδία, αιμόπτυση. Ακρο-

αστικά ευρήματα από το αναπνευστικό έχουμε κυρίως ρεγχάζοντες και από την καρδιά καλπαστικό ρυθμό και επίταση της πνευμονικής συνιστώσας του δεύτερου καρδιακού τόνου.

Έχει διαπιστωθεί αποφρακτική και περιοριστική πνευμονική νόσος καθώς και πνευμονική υπέρταση. Η πνευμονική υπέρταση στα αρχικά στάδια είναι ασυμπτωματική. Τα μόνα κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι αναφερόμενη κόπωση και οπισθοστερνικό άλγος από τον ασθενή και αυξημένος δεύτερος τόνος στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας. Προοδευτικά, το άλγος και η δύσπνοια επιδεινώνονται, μπορεί να εμφανιστούν συγκοπτικά επεισόδια, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να πάσχουν από άπνοια στον ύπνο ως επακόλουθο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η συμμετοχή του **ήπατος και του συστήματος των χοληφόρων** εκδηλώνεται με σχηματισμό χολολίθων εξαιτίας της αιμολύσεως, ηπατομεγαλία και ηπατική δυσλειτουργία λόγω αγγειακής απόφραξης, μόλυνσης από μεταγίσεις, αιμοχρωμάτωσης, αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Η καλοήγησ χολόσταση στη δρεπανοκυτταρική νόσο εκδηλώνεται με ασυμπτωματική υπερχολερυθριναιμία, χωρίς πυρετό, πόνο ή ηπατική ανεπάρκεια. Αντίθετα, στην ηπατική κρίση παρουσιάζεται πυρετός, έντονος πόνος, υπερχολερυθριναιμία και οι ηπατικές δοκιμασίες είναι παθολογικές. Μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατική ανεπάρκεια.

Νεφρική λειτουργία

Παρατηρείται προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι νεφροί χάνουν τη συμπυκνωτική ικανότητα τους (ισοσθενουρία). Υπάρχει έτσι αυξημένη πιθανότητα αφυδάτωσης όταν η πρόσληψη υγρών είναι ανεπαρκής. Μπορεί να παρατηρηθεί αιματουρία λόγω αγγειακών εμφράκτων στις νεφρικές θηλές. Η μείωση της σπειραματικής λειτουργίας εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία ποικίλου βαθμού η οποία μπορεί να φτάσει και τα όρια του νεφρωσικού συνδρόμου, με αιματουρία και υπέρταση. Όπως ήδη αναφέρθηκε, επιδείνωση της αναιμίας μπορεί να προκληθεί από τη μείωση της παραγωγής ερυθροποιητίνης. Εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση ουρίας και κρεατινίνης, υπε-

ρουριχαιμία λόγω αυξημένης καταστροφής των ερυθρών και μειωμένης απέκκρισης του ουρικού οξέος από τους νεφρούς. Εκδηλώνεται νεφρική οστεοδυστροφία με πόνο, άσηπτη νέκρωση της κεφαλής των μηριαίων οστών και συντριπτικά κατάγματα των σπονδύλων.

Πριαπισμός

Πρόκειται για επώδυνη ανεπιθύμητη στύση. Αφορά κυρίως άτομα 12-30 ετών χωρίς να αποκλείονται άλλες ηλικίες. Μπορεί να οδηγήσει σε ανικανότητα. Συνήθως προσβάλλονται μόνο τα σπραγγώδη σώματα και σπάνια το σπογγώδες και η βάλανος.

Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς

Απόφραξη κεντρικής αρτηρίας αμφιβληστροειδούς με παροδική ή μόνιμη διαταραχή της όρασης.

Ύφαιμα (αιμορραγία στον πρόσθιο θάλαμο τραυματικής αιτιολογίας) το οποίο υπάρχει περίπτωση να προκαλέσει γλαύκωμα λόγω της παρεμπόδισης της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού από τα δρεπανοκύτταρα. Υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία στο υαλοειδές και συνεπώς σε απώλεια όρασης στο πάσχον μάτι. Επαναλαμβανόμενες αιμορραγίες μπορεί να οδηγήσουν σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και τύφλωση.

Οστικές αλλοιώσεις

Υπερπλασία του μυελού των οστών εξαιτίας της αιμολυτικής αναιμίας οδηγεί σε λέπτυνση του φλοιού των οστών και οστεοπενία.

Άσηπτη νέκρωση της κεφαλής των μηριαίων και των βραχιονίων οστών με πιο θορυβώδη την καταστροφή των ισχίων λόγω του αυξημένου φορτίου αυτών των αρθρώσεων.

Οστεομυελίτιδα με τις εκδηλώσεις που έχουν ήδη αναφερθεί.

Έμφρακτα των οστών που εκδηλώνονται με πόνο, ευαισθησία στην ψηλάφηση, οίδημα και μείωση της λειτουργικότητας των προσβεβλημένων περιοχών.

Εκδηλώσεις από το δέρμα

Τα άτονα έλκη είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Εντοπίζονται συνήθως στο κάτω τριτημόριο της κνήμης, στην περιοχή των σφυρών και είναι ανθεκτικά στη θεραπεία. Προκαλούν πόνο και μείωση της λειτουργικότητας του άκρου. Το μέγεθός τους ποικίλει. Η εμφάνισή τους μπορεί να είναι αυτόματη ή μετά από τραυματισμό. Έχουν υπεργερμένα όρια και εκτείνονται σε βάθος, μπορεί να αφορούν και υποκείμενα στρώματα (μυϊκή περιτονία και περιόστεο). Επιμολύνονται συνήθως από *S.aureus* και *P.aeruginosa*.

Δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση

Αυξημένη εναπόθεση σιδήρου σε διάφορα όργανα μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Ronald Hoffman: Hematology, Basic Principles and Practice. 3rd edition, Churchill Livingstone Inc., 2000
2. Samuel Carache MD, Case S.Johnson MD: Sickel Cell Disease, Hematology/Oncology Clinics of North America, 1996
3. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickel Cell Disease. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1855-1865.
4. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular Accidents in Sickel Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood.* 1998;91(1):288-294.
5. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L, et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann. Intern. Med.* 1991;115(8):614-620.
6. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *American Journal of Hematology.* 2006;81(11):858-863.
7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality In Sickel Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med.*

- 1994;330(23):1639-1644.
8. MINTER KR, GLADWIN MT. Pulmonary Complications of Sickle Cell Anemia . A Need for Increased Recognition, Treatment, and Research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(11):2016-2019.
 9. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle Hemoglobin (Hb S) Allele and Sickle Cell Disease: A HuGE Review. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151(9):839-845.
 10. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, et al. Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia: A Risk Factor Analysis. *Pediatrics.* 1999;103(3):640-645.
 11. GLADWIN M, SCHECHTER A, SHELHAMER J, OGNIBENE F. The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease . Possible Role of Nitric Oxide in Its Pathophysiology and Treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159(5):1368-1376.
 12. Castro O, Brambilla D, Thorington B, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1994;84(2):643-649.
 13. Covitz W, Espeland M, Gallacher D, et al. The Heart in Sickle Cell Anemia. 1995.

Η ΚΑΡΔΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Δημήτριος Φαρμάκης, Αθανάσιος Αίσωπος

Α' Παν/κή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελεί μια κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την παρουσία της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S. Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, ήδη γνωστές από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, είναι συχνές και ποικίλες και καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση της νόσου. Η αριστερή κοιλία χαρακτηρίζεται από διάταση, υπερτροφία και συχνά υποκλινική συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, ενώ η παρουσία έκδηλης έκπτωσης της συσταλτικότητας είναι σχετικά σπάνια. Η παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, που αναγνωρίζεται σε ποσοστό 20% περίπου των ασθενών σύμφωνα με τις σχετικές μελέτες, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί η παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας, τόσο κλινικά, ως οξέα στεφανιαία σύνδρομα όσο και απεικονιστικά, ως διαταραχές της αιμάτωσης στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου και μάλιστα επί απουσίας σημαντικών στενώσεων στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες. Παράλληλα, το αγγειακό δίκτυο χαρακτηρίζεται από μακρο- και μικρο-αγγειακές διαταραχές και συγκεκριμένα αυξημένα αρτηριακή σκληρία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Παθοφυσιολογικά, οι κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν στις καρδιαγγειακές και τις λοιπές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν τη χρόνια αναιμία και την πρόκληση οξείας και χρόνιας ιστικής βλάβης συνεπεία επαναλαμβανομένων επεισοδίων παροδικής μικρο-αγγειακής απόφραξης. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη καρδιακή παροχή, συνεπεία της χρόνιας αναιμίας, σε συνδυασμό με μια σειρά άλλων μηχανισμών, όπως η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η μυοκαρδιακή ισχαιμία, οι διαταραχές του ελαστικού ιστού, οι βαλβιδικές διαταραχές και η ήπια υπερφόρτιση με σίδηρο φαίνεται να οδηγούν στην ανάπτυξη των ανωτέρω διαταραχών της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, έχει τονιστεί ιδιαίτερα ο παθογενετικός ρόλος της χρόνιας αιμόλυσης στην πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου. Τέλος, 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 μεσογειακής αναιμίας (μικρο-δρεπανοκυτταρική αναιμία) ή αιμοσφαιρινοπάθειας C, τροποποιεί την κλινική έκφραση και κατ' επέκταση τη βαρύτητα των καρδιαγγειακών επιπλοκών της νόσου.

Βιβλιογραφία

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. 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.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Εκκλησιάρχος Δήμος

Επιμελητής Β' ΕΣΥ

Β' καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ (Δντης Καθηγητής Γ. Σακαντάμης)

Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Η πρόοδος στην αντιμετώπιση των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική νόσο, και άλλες αιμολυτικές αναιμίες μέσω της έγκαιρης διάγνωσης, της εκπαίδευσης και ενημέρωσης των ασθενών, με τη βελτίωση στην θεραπεία μεταγγίσεων και την κατάλληλη φαρμακευτική αντιμετώπιση, έχουν οδηγήσει σε μια σημαντική αύξηση επιβίωσης των ασθενών. Καθώς η επιβίωση αυξάνει, αναδύονται νέες χρόνιες επιπλοκές.

Επιδημιολογία – Κλινική ταξινόμηση

Η πνευμονική υπέρταση προκύπτει ως μια νέα χρόνια επιπλοκή, σαν μια από τις κύριες αιτίες της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στους ενήλικους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Ο ορισμός τη πνευμονικής υπέρτασης περιλαμβάνει την αιμοδυναμική και παθοφυσιολογική κατάσταση κατά την οποία η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι μεγαλύτερη από 25 mmHg σε ηρεμία κατά το δεξιό καθετηριασμό.

Η πλέον σύγχρονη ταξινόμηση της πνευμονικής υπέρτασης παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Οι κλινικές καταστάσεις με πνευμονική υπέρταση ταξινομούνται σε έξι ομάδες σύμφωνα με κλινικά, παθολογοανατομικά και θεραπευτικά χαρακτηριστικά. Αυτό που πρέπει να γίνει κατανοητό είναι ότι ενώ στις παραπάνω καταστάσεις μπορεί να έχουμε παρόμοια αιμοδυναμικά ευρήματα, οι υποκείμενοι μηχανισμοί, οι διαγνωστικές προσεγγίσεις και θεραπευτικές και προγνωστικές εφαρμογές διαφέρουν εντελώς.

1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	• Ιδιοπαθής • Κληρονομική • Φαρμακευτικά / τοξικά αίτια • Παραμένουσα ΠΥ του νεογνού • Συνδυασμένες νόσοι ➢ HIV ➢ Νόσοι συνδετικού ιστού ➢ Πυλαία υπέρταση ➢ Συγγενείς καρδιοπάθειες ➢ Σχιστοσωμίαση ➢ Χρόνια αιμολυτική αναιμία
1'. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος ή τρχειοειδική αιμαγγειομάτωση	
2. Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας	• Συστολική δυσλειτουργία • Διαστολική δυσλειτουργία • Βαλβιδοπάθειες
3. Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε πνευμονικές νόσους ή υποξία	• Χρόνια αποφ/κή πνευμονοπάθεια • Διάμεση πνευμονική νόσος • Πνευμονικές νόσοι • Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο • Διαταραχές κυψελιδικού υποαρεσμού • Χρόνια έκθεση σε υψηλό υψόμετρο • Διαταραχές ανάπτυξης
4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση	
5. Πνευμονική υπέρταση με ασαφείς μηχανισμούς	• Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα • Συστηματικοί νόσοι (σαρκοείδωση, ιστυοκίτωση, αγγείτιδες) • Μεταβολικές διαταραχές: νόσοι γλυκογόνου, v. Gaucher, διαταραχές θυρεοειδούς). • Άλλα αίτια : χρόνια νεφρική αν, αιμοκάθαρση,

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, αποτελεί την κλινική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση, απουσία όπως χρόνια αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου ή

άλλων σπανίων κλινικών καταστάσεων που αποτελούν και αυτές αίτια προτριχοειδκής πνευμονικής υπέρτασης. Οι παραπάνω μορφές της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης εμφανίζονται με την ίδια κλινική εικόνα και με ταυτόσημες παθολογοανατομικές διαταραχές της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας.

Πρόσφατες ευρωπαϊκές αναφορές καθορίζουν το ποσοστό εμφάνισης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε 15-50 περιπτώσεις / εκατομμύριο ενήλικα πληθυσμού / έτος.

Παθοφυσιολογία

Οι μεταβολές αυτές είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των πνευμονικών αγγείων, σαν αποτέλεσμα διαταραχής της ομοιόστασης μεταξύ αγγειοδιαστολής και αγγειοσυσπάσης, αυξητικών, θρομβωτικών και αντιθρομβωτικών παραγόντων. Συγκεκριμένα παρατηρείται ελατωμένη παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου, της προστακυκλίνης I₂ και του εντερικού αγγειοδραστικού πεπτιδίου σαν συνέπεια τόσο δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου όσο και των ιόντων καλίου. Αντίθετα διαπιστώνεται αυξημένη δραστηριότητα του αγγειακού αυξητικού παράγοντα, της ενδοθελίνης 1 και της σεροτονίνης. Πολλές από τις παραπάνω αλλαγές αυξάνουν τον αγγειακό τόνο, προάγουν την αγγειακή αναδιαμόρφωση μέσω του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών ινών, των ινοβλαστών και της εξωκυττάριας ουσίας. Επίσης μέσω ενεργοποίησης φλεγμονωδών και αιμοπεταλιακών παραγόντων στους ασθενείς με αρτηριακή πνευμονική υπέρταση εμφανίζονται προθρομβωτικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την παρουσία θρόμβων τόσο στις εγγύς όσο και στις απομακρυσμένες διακλαδώσεις των πνευμονικών αρτηριών.

Σημαντικός είναι και ο ρόλος της υποξίας η οποία στην οξεία φάση προκαλεί προσωρινές μεταβολές των πνευμονικών αγγείων σαν αποτέλεσμα αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου και της αγγειοσυσπάσης. Με την πρόοδο της νόσου προάγει αυτή την αγγειακή αναδιαμόρφωση με την αύξηση του πολλαπλασιασμού και μετανάστευση των λείων μυικών ινών και της εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας.

Στους ασθενείς με χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες (θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία) ο κυριότερος μηχανισμός ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης είναι η χρόνια αιμόλυση. Σαν αποτέλεσμα της αυξημένης

συγκέντρωσης ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και ελευθέρων ριζών οξυγόνου, αδρανοποιείται του μονοξειδίου του αζώτου, με ανάπτυξη διάχυτης πνευμονικής αγγειοπάθειας, αυξημένες αντιστάσεις και υψηλές πνευμονικές πιέσεις.

Στη διαδικασία εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης, συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες εκτός από την αιμόλυση. Η χρόνια πνευμονοπάθεια αλλά και επεισόδια περιοχικής πνευμονικής υποξίας περιορισμένης βαρύτητας (που συχνά διαδράμουν αδιάγνωστα) είναι σημαντικά για την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης και αιφνιδίου θανάτου. Επεισόδια περιοχικής πνευμονικής υποξίας έχουν ως αποτέλεσμα δρεπάνωση, αυξημένη προσκόλληση στα αγγεία και παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών. Αυτά οδηγούν σε ιστική βλάβη, μεταβολή του πνευμονικού τόνου και προοδευτική καταστροφή του αγγειακού δικτύου λόγω της υπερπηκτικότητας. Έτσι αναπτύσσεται τελικά καταστροφική πνευμονική αγγειοπάθεια και πνευμονική υπέρταση.

Πιο πρόσφατη βιβλιογραφία αποδεικνύει την πνευμονική αιμοσιδήρωση ως αιτία πνευμονικής υπέρτασης. Ασθενείς που έχουν ανάγκη περισσότερων μεταγγίσεων μπορούν να αναπτύξουν πνευμονική αιμοσιδήρωση. Προάγοντας την τοπική παραγωγή ελευθέρων τοξικών ριζών, ο σίδηρος παίζει το ρόλο του διεγέρτη πολλών φλεγμονωδών οδών προκαλώντας αγγειακή και παρεγχυματική βλάβη. Τόσο η αγγειακή βλάβη όσο και η διάμεση πνευμονική ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υπέρταση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός της άμεσης συσχέτισης του βαθμού της πνευμονικής υπέρτασης και της πνευμονικής ίνωσης με τον αριθμό των μεταγγίσεων και την τιμή της φερριτίνης.

Ο σίδηρος δεν οδηγεί στην πνευμονική υπέρταση μόνο μέσω της απευθείας δράσης του στο πνευμονικό παρέγχυμα αλλά και μέσω της εναπόθεσης του στο ήπαρ προκαλώντας κίρρωση. Η κίρρωση, ανεξαρτήτως αιτίας, συνδέεται τόσο με την αύξηση αναγκών σε μεταγγίσεις όσο και με ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Σε καταστάσεις συνύπαρξης πυλαίας και πνευμονικής υπέρτασης, το ήπαρ έχει μειωμένη ικανότητα απομάκρυνσης αγγειοδραστικών ουσιών όπως σεροτονίνης, ενδοθηλίνης 1 και νιτρικού οξέος. Η μεν σεροτονίνη μεσολαβεί στην υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, η δε ενδοθηλίνη είναι αποκλειστικά αγγειοσυσπαστική

ουσία. Η μείωση των επιπέδων της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) οδηγεί σε μείωση της παραγωγής του και επομένως σε επηρεασμό της αγγειοδιασταλτικής του δράσης.

Στην ηπατική ανεπάρκεια και στην ανικανότητα του ήπατος για παραγωγή και μεταβολισμό παραγόντων και ουσιών που υπεισέρχονται στο μηχανισμό αιμόστασης, φαίνεται ότι οφείλεται μερικώς και η υπερπηκτικότητα των θαλασσαιμικών ασθενών. Εδώ θα πρέπει να προστεθεί και η άμεση δράση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων της ενδοθηλίνης και της ελάττωσης του NO.

Η λειτουργική ασπληνία και η σπληνεκτομή αναφέρονται επίσης ως προδιαθεσικοί παράγοντες. Η απώλεια της σπληνικής λειτουργίας αυξάνει την κυκλοφορία μεσολαβητικών ουσιών που ευνοούν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με εμφάνιση μικροθρομβώσεων στα πνευμονικά αρτηριόλια καθώς και την προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο.

Διάγνωση

Η κυριότερη διαγνωστική μέθοδος για τη πιθανότητα ύπαρξης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης είναι το διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη παράμετρος είναι ο υπολογισμός της ταχύτητας του κύματος παλινδρόμησης της τριγλώχινας βαλβίδας, που μετά την προσθήκη της εκτιμώμενης πίεσης του δεξιού κόλπου, αντιπροσωπεύει τη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες ταχύτητα μικρότερη από 2,8 m/s κάνει απίθανη την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης, σε τιμές μεταξύ 2,9-3,4 m/s συνιστάται παρακολούθηση και δεξιός καθετηριασμός σε περίπτωση παρουσίας συμπτωμάτων ή υψηλής κλινικής υποψίας νόσων που σχετίζονται με πνευμονική υπέρταση. Τέλος σε τιμή μεγαλύτερη από 3,4 m/s συνιστάται καρδιακός καθετηριασμός ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων ή κλινικών ενδείξεων.

Οι υπόλοιπες χρησιμοποιούμενες υπερηχογραφικές παράμετροι δίνουν σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας που είναι σημαντική για την πρόγνωση των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Ο δεξιός καθετηριασμός είναι ή μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και τον καθορισμό της πρόγνωσης και απάντησης στη θεραπεία. Οι διάφορες μετρήσεις πρέπει να λαμβάνονται στο τέλος της εκπνοής. Στο τέλος των υπολογισμών πρέπει απαραίτητα να λαμβάνεται και η μέση πίεση εσφηνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Τιμή μεγαλύτερη των 15 mmHg είναι χαρακτηριστική αυξημένης πίεσης των πνευμονικών φλεβών, κατάστασης που αλλάζει δραματικά την αντιμετώπιση (δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας, βαλβιδοπάθειες). Μετά την τεκμηρίωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης πρέπει να πραγματοποιείται η δοκιμασία αγγειοδιαστολής. Συνήθως γίνεται με τη χρήση αδενοσίνης και χαρακτηρίζεται από πτώση της μέση πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας μεγαλύτερης από 10 mmHg και σε επίπεδα χαμηλότερα των 40 mmHg , με διατήρηση φυσιολογικής καρδιακής παροχής.

Άλλες κλινικές δοκιμασίες συμβάλλουν στην παροχή επιπλέον κλινικών πληροφοριών. Η πιο σημαντική είναι η δοκιμασία της άσκησης και ή φόρτωση με υγρά. Στην πρώτη επιδιώκεται αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε επίπεδα 85% της μέγιστης προβλεπόμενης για την ηλικία του ασθενούς με ταυτόχρονη λήψη των αιμοδυναμικών παραμέτρων που λαμβάνονται και σε ηρεμία. Κατά τη φόρτωση με υγρά χορηγείται διάλυμα φυσιολογικού ορού 1000 σε διάρκεια 20 λεπτών και οι λήψεις πραγματοποιούνται σε 5 λεπτά στάδια. Καθοριστικής σημασία είναι η μεταβολή της πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών. Μεταβολή της σε παθολογικά επίπεδα μεγαλύτερα των 15 κατά την άσκηση ή τη χορήγηση υγρών κατευθύνει στη διάγνωση φλεβικής πνευμονικής υπέρτασης. Δυσμενή προγνωστικά σημεία θεωρούνται επίσης η αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και η ελάττωση της καρδιακής παροχής.

Νεώτερες τεχνικές από η MRI αγγειογραφία και με μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής όπως η πρόσληψη γλυκόζης μέσω του FDG-PET και η διαταραχή στην έκπλυση του I^{123} -MIBG, μπορούν να συμβάλλουν στην έγκαιρη θεραπεία της νόσου πριν την εμφάνιση κλινικώς υποξίας, μια και ανιχνεύουν τις στενώσεις των πνευμονικών αγγείων η πρώτη τεχνική και με τη δεύτερη διαπιστώνεται η παρουσία υπερτροφίας των ενδοθηλιακών κυττάρων και η

δυσλειτουργία του πνευμονικού ενδοθηλίου. Το σημαντικό είναι ότι φαίνεται ότι οι μεταβολές αυτές υποστρέφονται με τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Θεραπεία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία όσον αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών με αιμολυτικές και πνευμονική υπέρταση. Οι περισσότερες από τις θεραπείες είναι βασισμένες στη παθογένεια άλλων μορφών πνευμονικής υπέρτασης. Τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα περιλαμβάνουν τα ανάλογα της προστακυκλίνης, τους αναστολείς της ενδοθηλίνης-1, τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης και της θρομβοξανής, τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου και τα αντιπηκτικά. Τα ανάλογα της προστακυκλίνης μπορούν να χορηγηθούν με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση είτε σε μορφή εισπνοών. Οι αναστολείς της ET-1, ambrisentan και bosentan έχουν δείξει πολύ καλά αποτελέσματα σε ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση. Όσον αφορά το ambrisentan πρόκειται για ένα εκλεκτικό μη σουλφοναμιδικό αναστολέα των A υποδοχέων της ενδοθηλίνης, ο οποίος χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ασθενών με πνευμονική υπέρταση.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά του προϊόντος έχουν σαν αποτέλεσμα ιδιαίτερο προφίλ ηπατικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα χαμηλότερο ποσοστό ηπατοξικότητας και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με άλλα σκευάσματα.

Το Sildenafil είναι ένας εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας της cGMP φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5), προκαλεί εκλεκτική αγγειοδιαστολή στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο και έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία πνευμονικής υπέρτασης. Σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που πάσχουν από σοβαρή πνευμονική υπέρταση χορηγήθηκε sildenafil (50 mgx2/ημέρα) για 4 έως 48 μήνες με αποτέλεσμα σημαντική μείωση στην πνευμονική πίεση και βελτίωση στην δοκιμασία άσκησης χωρίς σημαντικές παρενέργειες.. Απαιτείται όμως εξειδικευμένη θεραπεία που βασίζεται στη μοναδική παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης των αιμολυτικών αναιμιών. Το εισπνεόμενο NO, η L-αργινίνη, η υδροξουρία, και η μεταγγισιοθεραπεία μπορούν να αποτελέσουν σημαντικές επιλογές.

Δύο φάρμακα από του στόματος που είναι διαθέσιμα η Αργινίνη και η Υδροξουρία έχουν τις κατάλληλες αντιδρεπανοκυτταρικές ιδιότητες και

μπορούν να ενισχύσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO. Σε ασθενείς με ΔΚΝ και ΠΥ, η θεραπεία με αργινίνη αύξησε τη σύνθεση NO, με συνέπεια μείωση της ΠΠΑ κατά 15%. Η αργινίνη μειώνει επίσης την αφυδάτωση των ερυθροκυττάρων αφού ελαττώνει την απώλεια κατιόντων (μέσω αναστολής της ενδοθηλίνης-1), και έτσι βελτιώνει την επιβίωσή τους. Η Υδροξουρία⁴⁰ εκτός από την αύξηση των επιπέδων εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, προκαλεί και αύξηση των επιπέδων του NO. Η αργινίνη και η Υδροξουρία δρούν συνεργικά και μπορούν επομένως να είναι ένας ευεργετικός συνδυασμός για πολλούς ασθενείς.

Η χρόνια θεραπεία με μεταγγίσεις στους ασθενείς με ΔΚΝ μειώνει τη παραγωγή των δρεπανοκυττάρων και των παθολογικών συνεπειών τους. Οι περισσότερες επιπλοκές της ΔΚΝ μειώνονται με την μεταγγισιοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών συμβαμάτων και της αγγειοπάθειας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα στοιχεία από τις μελέτες αναφέρουν ότι η μεταγγισιοθεραπεία μπορεί επίσης να αντιστρέψει την ήπια πνευμονική υπέρταση. Αν και η μετάγγιση είναι αποτελεσματική, η χρήση της έχει περιοριστεί από την τοξικότητά της. Οι πρόσφατες όμως πρόοδοι στις διασταυρώσεις (για απόλυτα συμβατό προς μετάγγιση αίμα) και στη θεραπεία αποσιδήρωσης ελαχιστοποιούν αυτούς τους κινδύνους. Δεδομένου ότι η μετάγγιση αποτρέπει την εμφάνιση εγκεφαλικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με παθολογικό ενδοκράνιο Doppler, μπορεί να είναι αποτελεσματική και στην παρεμπόδιση της σοβαρής ΠΥ στους ασθενείς με ήπια αυξήσεις στην πνευμονική πίεση που ανιχνεύεται σε υπερηχοκαρδιογράφημα.

Συμπέρασμα

Η Πνευμονική Υπέρταση αποτελεί συχνή επιπλοκή των χρονίων αιμολυτικών νόσων με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα μετανάλυσης διαφόρων μελετών, δείχνουν ότι η θνησιμότητα παραμένει υψηλή 3,8% για ένα διάστημα παρακολούθησης 14,3 μηνών. Η εφαρμογή της στοχευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης μείωσε τη συνολική θνησιμότητα κατά 42% και το ποσοστό νοσηλειών κατά 62%. Η μέγιστη χρονική απόσταση των παραπάνω μελετών είναι 18 έτη και τα αποτελέσματά τους αποδεικνύουν, ότι αποτελεί επιτακτική ανάγκη, η έγκαιρη διάγνωσή της

και αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με βάση τη παθοφυσιολογία της. Η πρόγνωση των ασθενών αυτών μπορεί να βελτιωθεί μέσω της εξειδικευμένης θεραπείας, παρακολούθησης και την εισαγωγή νέων θεραπευτικών επιλογών..

Βιβλιογραφία

1. Collins FS, Orringer EP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in the sickle hemoglobinopathies. *Am J Med* 1982;73:814-21.
2. Koren A, Garty I, Antonelli D, Katzuni E. Right ventricular cardiac dysfunction in b-thalassemia major. *Am J Dis Child* 1987;141:93-6.
3. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107:50-3.
4. Zakynthinos E, Vassilakopoulos T, Kaltsas P, Malagari E, Daniil Z, Roussos C, et al. Pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis, and lung iron deposition in thalassaemia major. *Thorax* 2001;56:737-9.
5. HW Farber, J Loscalzo. Pulmonary Arterial Hypertension. Mechanisms of Disease. *NEJM* 2004;351:1655-65
6. M. Humbert, O. Sitbon, G. Simonneau. Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension. Drug Therapy. *NEJM* 2004;351:1425-36
7. Guidelines 2009
8. HC Champion, ED Michelakis. Comprehensive invasive and non-invasive approach to right ventricle and pulmonary circulation unit. State of art paper. *Circulation* 2009;120:992-1007
9. N. Gallie, A. Manes et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *EHJ* 2009;30:394-403
10. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *EHJ* 2009;30:2493-2537
11. Derchi G, Forni GL. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathy. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:471

12. Machado R, Martyr S, Kato G , Barst R et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. Br J Haem 2005;130:445
13. Morris C, Morris S, Hagar W et al. Arginine therapy. A new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease. Am J Resp Crit Care Med 2003;168:63

ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΤΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ευθυμία Βαργιάμη
Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

Περίληψη

Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ) είναι η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος και ειδικότερα το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη αναπηρία, προκαλώντας σοβαρές κινητικές και νευροψυχολογικές διαταραχές με αποτέλεσμα μεταβολή της κλινικής πορείας, της ποιότητας ζωής και του ποσοστού θνησιμότητας των ασθενών με ΔΝ. Στην ομόζυγη ΔΝ, ο κίνδυνος ΑΕΕ είναι περίπου 300 φορές μεγαλύτερος από το γενικό παιδικό πληθυσμό. Επιπλέον, μια επικρατέστερη, υποκλινική (χωρίς εστιακή νευρολογική σημειολογία), ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, με προϊούσα πορεία καθίσταται όλο και περισσότερο εμφανής (σιωπηλά έμφρακτα). Στην ομόζυγη ΔΝ, σιωπηλά έμφρακτα στον εγκέφαλο αναφέρονται σε ποσοστό 15% έως και 22% των παιδιών μέσης ηλικίας 10 ετών, ενώ συμπτωματικά έμφρακτα εμφανίζει ένα ποσοστό 11% των παιδιών μέχρι την ηλικία των 20 ετών. Αυτά τα έμφρακτα, αν και καλούνται "σιωπηλά", προκαλούν ήπια ελλείμματα στη νοητική λειτουργία, τα οποία εμφανίζονται συνήθως στη μέση σχολική ηλικία ως "μαθησιακές δυσκολίες" και έχουν προγνωστική αξία όσον αφορά στο ΑΕΕ. Η ασυμπτωματική εγκεφαλική αγγειακή νόσος διαγιγνώσκεται από τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI), που απεικονίζει πολύ καλά τα έμφρακτα και τις ισχαιμικές αλλοιώσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, ενώ η μαγνητική αγγειογραφία και το διακρανιακό υπερηχογράφημα Doppler αξιολογούν τα μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία. Το τελευταίο αποτελεί πλέον μια αξιόπιστη τεχνική στην πρόβλεψη υψηλού κινδύνου για αρχικό ΑΕΕ και χρήσιμο εργαλείο επιλογής των ασθενών προς παρέμβαση, με σκοπό την πρόληψη. Η χρόνια θεραπεία μετάγγισης εμφανίζεται να προλαμβάνει όχι μόνο τις υποτροπές, αλλά και το αρχικό ΑΕΕ στα παιδιά υψηλού κινδύνου, όταν το διακρανιακό υπερηχογράφημα Doppler αποκαλύπτει υψηλές ταχύτητες αιματικής ροής στα ενδοκρανιακά αγγεία.

Βιβλιογραφία

1. Mancini EA. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003; 123:359-65
2. Ζαφειρίου ΔΙ, Οικονόμου Μ. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην παιδική ηλικία. *Παιδιατρική* 2004; 67: 254-260
3. Zafeiriou DI, Prengler M, Gombakis, et al. Central nervous system abnormalities in asymptomatic children and adolescents with S β thalassemia. *Ann Neurol* 2004; 55: 835-839
4. Kirkham FJ, Calamante F, Bynevelt M, et al. Perfusion magnetic resonance abnormalities in patients with sickle cell disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 477-85
5. Silent Cerebral Infarct Multi-Center Clinical Trial. Sponsored by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (World Wide Web URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00072761>)

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΝ)

Π. Γιαμαλής

Επιμ. Β' Νεφρολογική κλινική

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) μπορεί να προκαλέσει λειτουργικές αλλά και ανατομικές διαταραχές στους νεφρούς, καθώς ήδη με την πρώτη περιγραφή της νόσου το 1910, ο Herrick¹ παρατήρησε ότι πολλοί ασθενείς είχαν «αυξημένο όγκο ούρων με χαμηλό ειδικό βάρος».

Επιδημιολογία

Η συχνότητα νεφρικής προσβολής στη ΔΝ κυμαίνεται από 5 έως 18%². Οι Powars et al³ σε προοπτική μελέτη εντόπισαν 31(4,2%) ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η μέση ηλικία τους ήταν 23,1 έτη και η παρουσία λευκωματουρίας, υπέρτασης και σοβαρής αναιμίας αποτελούσαν κακό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης. Οι Platt et al⁴ σε προοπτική μελέτη 964 ασθενών με ΔΝ, ανέφεραν 18% συνολική θνητότητα, 40% του οποίου (7,6% του συνόλου) είχε νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία μάλιστα νεφρικής ανεπάρκειας αποτελούσε το σημαντικότερο ανεξάρτητο παράγοντα πρόωρης θνητότητας σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ. Η συχνότητα προσβολής των νεφρών είναι ίδια και για τα δύο φύλα, αν και οι Nisseson et al⁵ ανέφεραν σημαντικά συχνότερη νεφρική προσβολή στους άνδρες.

Παθοφυσιολογία

Στη μυελική μοίρα του νεφρού η ωσμωτικότητα είναι υψηλή και το pH χαμηλό, ενώ ταυτόχρονα η μερική πίεση του οξυγόνου και η ροή αίματος είναι χαμηλή στη νεφρική μικροκυκλοφορία (ευθεία αγγεία). Αυτοί οι παράγοντες ευνοούν το σχηματισμό των πολυμερών αιμοσφαιρίνης και την ανατομική μετατροπή των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε δρεπανοκύτταρα, με αποτέλεσμα αύξηση της γλοιότητας του αίματος, διάταση των νεφρικών φλεβών και οίδημα του διάμεσου ιστού, που οδηγούν τελικά σε εμβολή και ισχαιμία στη νεφρική μικροκυκλοφορία. Η απόφραξη μεγαλύτερων αγγείων στη μυελική μοίρα προκαλεί νέκρωση των νεφρικών θηλών, ίνωση του διάμεσου ιστού και διάταση τριχοειδών και φλεβών στην πύελο του νεφρού. Οι ρήξεις των αγγείων αυτών έχουν σαν αποτέλεσμα την

εμφάνιση αιματοουρίας, ενώ η ενεργοποίηση ανώμαλου παράπλευρου αγγειακού δικτύου προκαλεί σταδιακή απώλεια της ωσμωτικότητας του νεφρικού μυελού και αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων. Αυτή η βλάβη συνοδεύεται, σε περίπτωση που υπάρχει ήπια νεφρική ανεπάρκεια ή ραβδομυόλυση, από διαταραχές της οξίνισης των ούρων (νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου Ι) και υπερκαλιαιμία που δε σχετίζεται με την έκκριση αλδοστερόνης. Η διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας είναι αναστρέψιμη σε νεαρά άτομα μετά από χορήγηση πολλαπλών μεταγγίσεων αίματος, αλλά με την πάροδο της ηλικίας γίνεται μόνιμη. Έτσι ενήλικες ομοζυγώτες εμφανίζουν αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων πάνω από 450 mmol/kg H₂O.

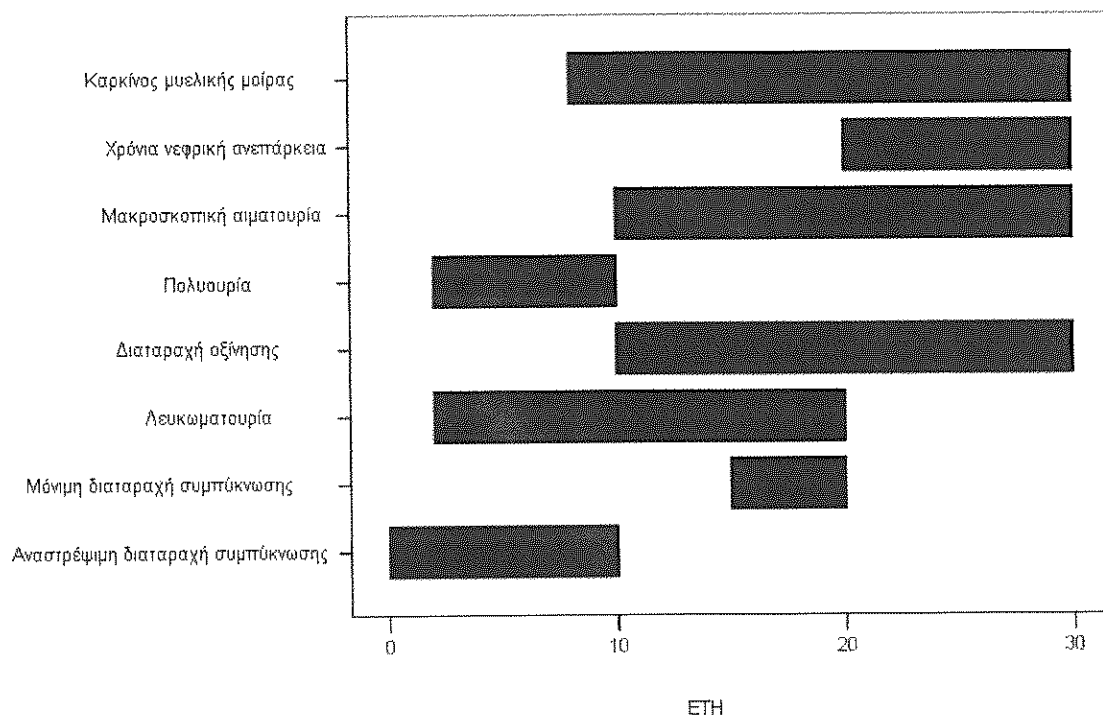
Στα αρχικά στάδια της νόσου ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι αυξημένος, πιθανόν λόγω της έκκρισης από τον μυελό αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, προστακυκκλίνης και/ή νιτρικού οξειδίου, σαν αποτέλεσμα της νεφρικής ισχαιμίας, μειώνεται όμως σταδιακά κατά την εξέλιξη της νόσου^{6,7}. Η αυξημένη υπερδιήθηση οδηγεί στην εμφάνιση λευκωματοουρίας και βλάβη των σπειραμάτων που εκδηλώνεται συνηθέστερα σαν εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση.

Κλινική εικόνα–Θεραπεία

Η συχνότητα και η ηλικία εμφάνισης των νεφρικών διαταραχών στη ΔΝ φαίνονται στον επόμενο πίνακα και το σχήμα.

Τύπος νεφρικής βλάβης	Συχνότητα εμφάνισης (%)		
	Ομοζυγώτες	Ετεροζυγώτες	HbSC και HbS-Thal
Αδυναμία συμπύκνωσης ούρων (ενήλικες)	100	100	100
Αδυναμία οξίνισης ούρων (ενήλικες)	Μη αναστρέψιμη	Ηπιότερη	Ηπιότερη
Υπερκαλιαιμία (μετά από χορήγηση καλίου)	Σχεδόν σε όλους	Σπάνια	30%
Αιματοουρία	Συχνή	3-4	Συχνή
Λευκωματοουρία	50-60	Σπάνια	20-25%
Νεφρωσικό σύνδρομο	4	Σπάνια	0-4%

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	4,2-4,6	Σπάνια	2,4%
Κακοήθεια	Σπάνια	Σχετικά σπάνια	Σπάνια



Αιματουρία

Είναι συνήθως ασυμπτωματική και εμφανίζεται συχνότερα σε άρρενες ασθενείς. Σε 80% των περιπτώσεων προέρχεται από τον αριστερό νεφρό, πιθανόν γιατί η αριστερή νεφρική φλέβα έχει μεγαλύτερο μήκος και ταυτόχρονα συμπιέζεται μεταξύ της αορτής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας με συνέπεια και υψηλότερη ενδοαυλική πίεση⁶. Εμφανίζεται συνήθως μετά από άσκηση ή καταστάσεις με χαμηλή μερική πίεση O₂ (πχ. πτήση με αεροπλάνο), συνοδεύεται από σημαντική πτώση του αιματοκρίτη, αλλά υφίεται αυτόματα μετά από μερικές ημέρες. Συνήθως οφείλεται σε μικροεμβολές στα ευθέα αγγεία και εξαγγείωση αίματος στο νεφρικό μυελό, αλλά και σε νέκρωση νεφρικών θηλών.

Νέκρωση νεφρικών θηλών περιγράφεται στο 23-67% επιλεγμένων ομάδων ασθενών με ΔΝ και αποδίδεται είτε σε εμβολή ευθέων αγγείων και ισχαιμία του μυελού, είτε σε κατάχρηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για οστικά άλγη. Εκδηλώνεται συνήθως σαν ανώδυνη μακροσκοπική αιματουρία και σπανιότερα σαν κωλικός νεφρού, μικροσκοπική αιματουρία ή οξεία νεφρική

ανεπάρκεια, ενώ μπορεί να είναι και τελείως ασυμπτωματική και να αποτελεί τυχαίο ακτινολογικό εύρημα⁷.

Έντονη ή παρατεταμένη αιματουρία απαιτεί διερεύνηση με υπερηχογράφημα νεφρών για να αποκλεισθεί η νέκρωση νεφρικών θηλών, η παρουσία λίθου, κακοήθειας ή πολυκυστικής νόσου. Κυστεοσκόπηση ή νεφρική αγγειογραφία απαιτούνται μόνο σε περιπτώσεις που η αιματουρία δεν ελέγχεται με συντηρητικά μέσα και απαιτείται χειρουργική αντιμετώπιση.

Η αιματουρία υφίεται αυτόματα μετά από ανάπαυση αλλά υποτροπιάζει σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς. Η χορήγηση υγρών και διουρητικών είναι αναγκαία για τη διατήρηση μεγάλου όγκου ούρων (τουλάχιστον 2L/24h), καθώς και διττανθρακικών ώστε το pH των ούρων να διατηρείται υψηλό (~8). Το ε-αμινοκαπρικό οξύ, σαν αντι-ινωδολυτικός παράγοντας, έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία αν και θεωρητικά μπορεί να προάγει το σχηματισμό μεγαλύτερων θρόμβων αίματος και την εμφάνιση αποφρακτικής νεφροπάθειας.

Ουρολοιμώξεις

Οι ασθενείς με ΔΝ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν λοιμώξεις του ουροποιητικού λόγω διαταραχής του ανοσοποιητικού μηχανισμού (συνεπεία αυτοσπληνεκτομής). Η συχνότητά τους δεν είναι γνωστή γιατί σε πολλές περιπτώσεις η ουρολοίμωξη είναι ασυμπτωματική. Μπορεί όμως να προκαλέσει την εμφάνιση δρεπανοκυτταρικής κρίσης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις πυελονεφρίτιδας ή σήψης.

Λευκωματουρία

Αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΔΝ. Εμφανίζεται στο 30% περίπου των ασθενών που βρίσκονται σε μακροχρόνια παρακολούθηση και η συχνότητά της αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία⁸. Η παρουσία της αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα εξέλιξης προς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα όταν αυτή εκδηλώνεται σαν νεφρωσικό σύνδρομο. Η συνηθέστερη ιστολογική εικόνα του νεφρού σε ασθενείς με ΔΝ και λευκωματουρία είναι η εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, αλλά έχουν περιγραφεί και μεμβρανοπαραγωγική σπειραματονεφρίτιδα τύπου I χωρίς ανοσοεναποθέσεις, μεταλοιμώδης και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα⁹. Είναι ενδιαφέρον ότι η εστιακή και

τμηματική σπειραματοσκλήρυνση συνοδεύεται σχεδόν πάντα από κάποιο βαθμό νέκρωσης των νεφρικών θηλών, όπως αποκαλύπτουν νεκροτομικά ευρήματα⁷.

Η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης για βραχύ χρονικό διάστημα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη λευκωματουρία, χωρίς ιδιαίτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης, αλλά δεν έχει μελετηθεί αν η δράση αυτή καθυστερεί και την εξέλιξη προς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια¹⁰.

Διαταραχές νατρίου και οξεοβασικής ισορροπίας

Άπω σωληνάριο

Παρατηρείται διαταραχή στην αποβολή του καλίου και στην οξινοποίηση των ούρων, που οφείλεται σε νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου Ι. Ωστόσο, η υπερκαλιαιμία και η μεταβολική οξέωση δεν εμφανίζονται παρά μόνο όταν η ΔΝ επιπλακεί με ήπια νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση και/ή ραβδομυόλυση, ή μετά από χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ), β-αποκλειστών, καλιοσυντηρητικών διουρητικών και ηπαρίνης.

Εγγύς σωληνάριο

Υπάρχει αυξημένη επαναρρόφηση φωσφόρου και απέκκριση ουρικού οξέος, γεγονός που προστατεύει τους ασθενείς από την υπερουριχαιμία που συνοδεύει τις αιμολυτικές κρίσεις.

Αρτηριακή υπέρταση

Η συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης σε ασθενείς με ομόζυγο ΔΝ κυμαίνεται από 2-7% και είναι σαφώς μικρότερη από την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού ίδιας ηλικίας και φύλου (που είναι περίπου 28%)¹¹. Αυτό αποδίδεται σε πιθανή νεφροπάθεια με απώλεια άλατος από το νεφρό ή διαταραχή του αγγειακού τόνου. Σε νεαρούς ασθενείς (<18 ετών) έχει βρεθεί ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της κάθαρσης κρεατίνινης του ορού, ενώ σε μεγαλύτερους ασθενείς (>18 ετών) η κάθαρση κρεατίνινης σχετίζεται αρνητικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση. Σημαντικότερη είναι η παρατήρηση ότι επίπεδα αρτηριακής πίεσης που θεωρούνται φυσιολογικά στο γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με ΔΝ έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ)

Παρατηρείται στο 10% περίπου των ασθενών που νοσηλεύονται για ΔΝ και είναι χαρακτηριστικά μη ολιγουρική. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις η ΟΝΑ είναι προνεφρικής αιτιολογίας, συνηθέστερα σε έδαφος μειωμένου ενδαγγειακού όγκου κατά τη διάρκεια κρίσης δρεπάνωσης ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ραβδομύλυση, τραυματική ή μη, αποτελεί επίσης συχνή αιτία ΟΝΑ, ενώ λιγότερο συχνά αίτια είναι η σηψαιμία, η νεφροτοξικότητα από φάρμακα, η θρόμβωση νεφρικών φλεβών και το ηπατονεφρικό σύνδρομο σε περιπτώσεις κίρρωσης ήπατος λόγω αιμοσιδήρωσης. Τυπικό μετανεφρικό αίτιο ΟΝΑ αποτελεί η αποφρακτική νεφροπάθεια από νεκρωμένες νεφρικές θηλές ή θρόμβους αίματος.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ)

Σε προοπτική μελέτη 381 ασθενών (71 παιδιά), 26 (7%) είχαν ΧΝΑ και ήταν όλοι ενήλικες. Η συχνότητα εμφάνισης ΧΝΑ στη ΔΝ αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας¹⁰. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΑ αποτελούν η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, λευκωματουρίας, αιματουρίας, σημαντικής αναιμίας και νεφρωσικού συνδρόμου. Αντίθετα είναι ενδιαφέρον ότι η συχνότητα των κρίσεων δρεπάνωσης δεν σχετίζεται με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και κατά συνέπεια ασθενείς με συχνές κρίσεις δεν φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν ΧΝΑ⁷.

Οπωσδήποτε όμως ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και η αποφυγή χρήσης νεφροτοξικών φαρμάκων αποτελούν σημαντικά βήματα στην πρόληψη εμφάνισης ΧΝΑ. Καθώς περίπου 25% των ασθενών με ΔΝ έχει λευκωματουρία, η χορήγηση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης μειώνει τη λευκωματουρία και πιθανόν και τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΑ. Η χορήγηση υδροξυουρίας πιθανόν να επιβραδύνει ή και να αναστέλλει την εξέλιξη προς ΧΝΑ, αν και δεν υπάρχουν μελέτες με αρκετά μεγάλες σειρές ασθενών⁷. Η χορήγηση ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με ΧΝΑ είναι αμφιλεγόμενο ζήτημα, καθώς η αύξηση του αιματοκρίτη είναι συνήθως μικρή ακόμη και με μεγάλες δόσεις. Επιπλέον η σημαντική αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης συνοδεύεται συχνότερα από την εμφάνιση κρίσεων δρεπάνωσης. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η συστηματική χορήγηση ερυθροποιητίνης στη ΧΝΑ και είναι προτιμότερες οι μεταγγίσεις αίματος. Σε τελικό στάδιο ΧΝΑ η ένταξη σε

εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό ή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση είναι αποδεκτές τεχνικές. Δεν παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα κρίσεων δρεπάνωσης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, ενώ και η συχνότητα εμφάνισης άλλων επιπλοκών και η συνολική επιβίωση είναι συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για άλλα αίτια. Τέλος, η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την καλύτερη ίσως λύση, καθώς η επιβίωση των ασθενών 1 και 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση είναι 90,5 και 75% και του νεφρικού μοσχεύματος 82,5 και 53,8% αντίστοιχα¹². Είναι ενδιαφέρον ότι έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας των κρίσεων δρεπάνωσης μετά τη μεταμόσχευση, η οποία αποδίδεται σε αύξηση του αιματοκρίτη και της γλοιότητας του αίματος που ακολουθούν τη μεταμόσχευση.

Καρκίνος της μυελικής μοίρας

Η επίπτωση της κακοήθειας αυτής σε ασθενείς με ΔΝ είναι 1,74 ανά 1000 ασθενείς έτη και η θνητότητα 1,04 ανά 1000 ασθενείς έτη. Εμφανίζεται συχνότερα σε ετεροζυγώτες άρρενες νεαρής ηλικίας (<25 ετών), συχνότερα στον δεξιό νεφρό και εκδηλώνεται με μακροσκοπική αιματουρία και βύθιο κοιλιακό άλγος. Ο όγκος αυτός είναι ιδιαίτερα επιθετικός, με συνέπεια η επιβίωση μετά από χειρουργική αντιμετώπιση να περιορίζεται στις 15 εβδομάδες¹³.

Βιβλιογραφία

1. Herrick J: Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910;6:517–520
2. Scheinman J: Sick cell nephropathy. In: Pediatric Nephrology, edited by Holliday M, Barratt TM, Avner ED, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994:908–919
3. Powars D, Elliot-Mills D, Chan L, Hiti A, Opas L, Johnson C: Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality. Ann Intern Med 1991;115: 614–620
4. Platt R, Brambilla D, Rosse W, Milner P, Castro O, Steinberg M, Klug P: Mortality in sickle cell disease. N Engl J Med 1994;330:1639–1644
5. Nissenson A, Port F: Outcome of end stage renal disease in patients with rare causes of renal failure. Q J Med 1989;73:1055–1062

6. Van Eps S, de Jong P: Sick cell disease. In: Diseases of the Kidney, edited by Schrier R, Gottschalk C, Boston, Little, Brown & Co., 1997:561–590
7. Wesson D. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:2277-2286
8. Falk R, Jennette J: Sick cell nephropathy. *Adv Nephrol* 1994;23:133–147
9. Nasr S, Markowitz G, Sentman R, D'Agati V. Sick cell disease, nephrotic syndrome, and renal failure *Kidney International* 2006;69:1276–1280
10. Falk R, Scheinman J, Philips G, Orringer O, Johnson A, Jennette C. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin converting enzyme. *N Engl J Med* 1992;326:910-915
11. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas C. Glomerular involvement in adults with Sick Cell Hemoglobinopathies: Prevalence and Clinical Correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2228–2235
12. Ojo A, Govaerts T, Schmouder R, Leichtman A, Leavey S, Wolfe R et al. Renal transplantation in sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999;67:291-295
13. Davis C, Mostofi F, Sesterhenn I. Renal medullary carcinoma: The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995,19:1-11

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Αθανάσιος Χριστοφορίδης

Παιδίατρος, Διδάκτωρ Α.Π.Θ.

Επιστημονικός συνεργάτης Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ.

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί μια κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια που χαρακτηρίζεται από παραγωγή παθολογικής αιμοσφαιρίνης και οδηγεί σε αιμόλυση αλλά και αγγειοαποφρακτικά επεισόδια με αποτέλεσμα την οξεία αλλά και χρόνια ιστική ισχαιμία και οργανική ανεπάρκεια (1). Η μέση συχνότητα των ετεροζυγωτών στην Ελλάδα ανέρχεται στο 1% του γενικού πληθυσμού, με ετερογενή όμως γεωγραφική κατανομή και περιοχές όπου αγγίζει και το 15% (2). Η συνύπαρξη φορείας Δρεπανοκυτταρικής Νόσου και β-Μεσογειακής Αναιμίας (Μικρο-Δρεπανοκυτταρική Αναιμία) απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα στη χώρα μας από την ομόζυγη Δρεπανοκυτταρική Νόσο και χαρακτηρίζεται κατά κανόνα από ηπιότερη κλινική εικόνα. Η συνήθης αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει μεταγγίσεις αίματος και αντιμετώπιση των θρομβωτικών και άλλων κρίσεων. Η υπερφόρτωση του οργανισμού με το σίδηρο των μεταγγίσεων μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση επιπλέον παθολογικών καταστάσεων.

Οι ενδοκρινολογικές επιπλοκές είναι από τις πιο συχνές και ενωρίς εμφανιζόμενες τοξικές επιδράσεις του σιδήρου σε πολυμεταγγιζόμενα άτομα, με τη μεγαλύτερη εμπειρία να προέρχεται από μελέτες σε άτομα με ομόζυγη Μεσογειακή Αναιμία (3, 4). Το χρονικό διάστημα των μεταγγίσεων αλλά και ο αριθμός αυτών (> 8 μεταγγίσεις / έτος) αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση ενδοκρινοπαθειών (4). Επιπρόσθετοι, πιθανοί, παθογενετικοί μηχανισμοί εμφάνισης ενδοκρινολογικών επιπλοκών σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο αποτελούν η ανεπάρκεια ψευδαργύρου αλλά και οι μικρο-αγγειακές αποφράξεις εντός των αδένων που οδηγούν σε λειτουργική ανεπάρκεια αυτών. Κατά σειρά συχνότητας οι ενδοκρινολογικές διαταραχές που παρουσιάζονται σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο είναι: *κοντό ανάστημα, υπογοναδισμός, χαμηλή οστική μάζα, παθολογικός μεταβολισμός γλυκόζης, υποθυρεοειδισμός και φλοιο-επινεφριδιακή ανεπάρκεια.*

Κοντό ανάστημα

Το κοντό ανάστημα αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινολογική διαταραχή σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (4-6) με μια πολυπαραγοντική αιτιολογία που περιλαμβάνει: παθολογικό άξονα αυξητικής ορμόνης/ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-I (GH / IGF-I), υπογοναδισμό, υποθρεψία (7) και αυξημένο καταβολισμό λόγω της υπερδραστηριότητας του μυελού και της χρόνιας φλεγμονής (8, 9).

Υπογοναδισμός

Ο υπογοναδισμός μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά είτε ως καθυστέρηση στην εμφάνιση ή την εξέλιξη της εφηβείας τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια (5), είτε ως ελαττωμένη σεξουαλική λειτουργία και υπογονιμότητα κυρίως σε άνδρες με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (10). Η παθογένεια του υπογοναδισμού στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο δεν είναι πλήρως ξεκάθαρη και περιλαμβάνει υποθαλαμική και/ή υποφυσιακή ανεπάρκεια αλλά και πρωτοπαθή ορχική ανεπάρκεια κυρίως λόγω αγγειακών αποφράξεων και επακόλουθη ιστική υποξία (11). Μελέτες με σπερμοδιαγράμματα έδειξαν ελαττωμένο αριθμό, πυκνότητα αλλά και κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (12) που οδηγούν σε υπογονιμότητα (13).

Χαμηλή οστική μάζα / Οστεοπόρωση

Χαμηλή οστική μάζα έχει μετρηθεί τόσο σε ενήλικες (14) όσο και σε παιδιά με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (15). Χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας καταγράφονται κυρίως στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και συσχετίζονται με χαμηλό δείκτη σωματικής μάζας (BMI) και χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου στον ορό (16). Ωστόσο, παρά το γεγονός της καταγραφής υψηλών ποσοστών οστεοπενικών / οστεοπορωτικών οστικών πυκνοτήτων, επιδημιολογικές μελέτες δεν καταγράφουν αντίστοιχα αυξημένα ποσοστά εμφάνισης καταγμάτων σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (17).

Παθολογικός μεταβολισμός γλυκόζης

Γενικά, η εμφάνιση διαβήτη σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο είναι σπάνια. Πρόσφατη μελέτη δείχνει συχνότητα διαβήτη 2% σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με συχνές μεταγγίσεις και 0% σε ηπιότερες μορφές της

νόσου (4). Για την παθογένεια του φαινομένου πιθανολογείται ο συνδυασμός αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη και ελαττωμένης έκκρισης αυτής λόγω σιδήρωσης των νησιδίων του παγκρέατος. Προστατευτικά για την εκδήλωση παθολογικού μεταβολισμού γλυκόζης σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο φαίνεται πως δρουν ο χαμηλός δείκτης σωματικής μάζας (BMI), η κατάσταση υπέρ-μεταβολισμού και πιθανόν άλλοι γενετικοί παράγοντες (18).

Υποθυρεοειδισμός

Παθολογική θυρεοειδική λειτουργία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (4) και οφείλεται σε πρωτοπαθή δυσλειτουργία του αδένου λόγω εναπόθεσης σιδήρου σε αυτόν (19).

Φλοιο-Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο εμφανίζουν χαμηλότερες βασικές τιμές κορτιζόλης ορού σε σύγκριση με ασθενείς με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες (20). Ωστόσο μελέτες του όλου άξονα φλοιοτρόπου ορμόνης – κορτιζόλης έδειξαν διφορούμενα αποτελέσματα (21, 22). Από πρακτικής απόψεως, θα πρέπει πάντα να υποπτευόμαστε φλοιο-επινεφριδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο που βρίσκονται σε κρίση, ιδιαίτερα όταν αιμοδυναμικά είναι σταθεροί αλλά δε βελτιώνεται η κλινική τους εικόνα (18).

Η αντιμετώπιση των ενδοκρινολογικών επιπλοκών σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο περιλαμβάνει την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με σκοπό την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ορμονών στην κυκλοφορία. Οι δόσεις υποκατάστασης σε περιπτώσεις θυρεοειδικής, φλοιο-επινεφριδιακής, γοναδικής ανεπάρκειας ή ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης στην Δρεπανοκυτταρική Νόσο δε διαφέρουν από αυτές που συστήνονται για οποιαδήποτε άλλο νόσημα που επιπλακεί με ορμονική ανεπάρκεια. Επιπλέον, θα πρέπει να εξασφαλίζεται η επαρκής θερμιδική κάλυψη αλλά και η διόρθωση πιθανών ελλείψεων σε βιταμίνες (κυρίως βιταμίνη D) και ιχνοστοιχεία (κυρίως ψευδάργυρος) ιδίως κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας.

Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο που βρίσκονται σε πρόγραμμα συστηματικών μεταγγίσεων εμφανίζουν ενδοκρινολογικές επιπλοκές σε χαμηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους ασθενείς με ομόζυγη

Μεσογειακή Αναιμία (4), θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά και σύμφωνα με τις οδηγίες που ισχύουν για τους δεύτερους και περιλαμβάνουν (23):

- Μέτρηση ύψους και βάρους σε κάθε επίσκεψη, μέτρηση καθιστού ύψους ανά 6μηνο. Υπολογισμός ετήσιου ρυθμού αύξησης και BMI. Αναγωγή των αποτελεσμάτων σε αντίστοιχα διαγράμματα αύξησης.
- Σταδιοποίηση εφηβείας κατά Tanner ανά 6μηνο.
- Η ετήσια εξέταση από παιδο-ενδοκρινολόγο ξεκινά από την ηλικία των 5 ετών ή μετά από 3 χρόνια συστηματικών μεταγγίσεων ή επί κλινικών ενδείξεων.
- Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τη μέτρηση:
 - Θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και ελεύθερης θυροξίνης (fT4) – ανά έτος
 - Παραθορμόνης (PTH) – ανά έτος
 - Ασβεστίου ορού (ολικό και ιονισμένο) και βιταμίνης D – ανά έτος
 - Γλυκόζης νηστείας – ανά 6μηνο
 - Ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-I (IGF-I) και της δεσμευτικής του πρωτεΐνης 3 (IGFBP-3) – ανά έτος
 - Μεταλλικής οστικής πυκνότητας (DXA) – ανά έτος
 - Ιχνοστοιχείων και βιταμινών – ανά έτος
 - 2ωρη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζης – ανά 2 έτη μετά την ηλικία των 10 ετών – ανά έτος μετά την ηλικία των 16 ετών – Αν γλυκόζη νηστείας > 110mg/dL
 - Έλεγχος λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων με δοκιμασία ACTH (Synacthen) – ανά 6μηνο
 - Τεστοστερόνη ορού σε αγόρια από την ηλικία των 12 ετών – ανά έτος
- Παραπομπή σε παιδο-ενδοκρινολόγο ή ενδοκρινολόγο επί παθολογικών αποτελεσμάτων.
- Παραπομπή σε παιδο-ενδοκρινολόγο αν δεν υπάρχουν σημεία εφηβείας σε κορίτσι 12 ετών ή αγόρι 14 ετών ή αν η εφηβεία δεν εξελιχθεί για περισσότερο από 2 χρόνια.

Τέλος, απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση των ενδοκρινολογικών επιπλοκών είναι η αποτελεσματική αποσιδήρωση με την επιλογή και σωστή εφαρμογή κατάλληλου χηλικού προγράμματος. Στην πρόληψη των ενδοκρinoπαθειών, μέσω της ελάττωσης των αναγκών για μετάγγιση, αναμένεται να βοηθήσει και η υιοθέτηση προγραμμάτων θεραπειάς με καινούριους παράγοντες (π.χ. υδροξυκαρβαμίδη).

Βιβλιογραφία

1. Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. *ScientificWorldJournal*. 2009;9:46-67.
2. Loukopoulos D. Current status of thalassemia and the sickle cell syndromes in Greece. *Semin Hematol*. 1996 Jan;33(1):76-86.
3. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1187-93.
4. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol*. 2006 Nov;135(4):574-82.
5. 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 Feb;45(1):23-30.
6. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):218-25.
7. Prasad AS. Malnutrition in sickle cell disease patients. *Am J Clin Nutr*. 1997 Aug;66(2):423-4.
8. Hibbert JM, Creary MS, Gee BE, Buchanan ID, Quarshie A, Hsu LL. Erythropoiesis and myocardial energy requirements contribute to the hypermetabolism of childhood sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Nov;43(5):680-7.

9. Akohoue SA, Shankar S, Milne GL, Morrow J, Chen KY, Ajayi WU, et al. Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. *Pediatr Res*. 2007 Feb;61(2):233-8.
10. Modebe O, Ezech UO. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. *Fertil Steril*. 1995 Apr;63(4):907-12.
11. Li M, Fogarty J, Whitney KD, Stone P. Repeated testicular infarction in a patient with sickle cell disease: a possible mechanism for testicular failure. *Urology*. 2003 Sep;62(3):551.
12. Osegbe DN, Akinyanju OO. Testicular dysfunction in men with sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 1987 Feb;63(736):95-8.
13. Osegbe DN, Akinyanju O, Amaku EO. Fertility in males with sickle cell disease. *Lancet*. 1981 Aug 8;2(8241):275-6.
14. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2006 Apr;81(4):236-41.
15. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Dec;47(7):901-6.
16. 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 Mar;50(3):620-3.
17. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M, et al. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone*. 2008 Jul;43(1):162-8.
18. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Feb;4(2):102-9.
19. Parshad O, Stevens MC, Hudson C, Rosenthal J, Melville GN, Dunn DT, et al. Abnormal thyroid hormone and thyrotropin levels in homozygous sickle cell disease. *Clin Lab Haematol*. 1989;11(4):309-15.
20. Osifo BO, Lukanmbi FA, Adekile A. Plasma cortisol in sickle cell disease. *Acta Haematol*. 1988;79(1):44-5.

21. Rosenbloom BE, Odell WD, Tanaka KR. Pituitary-adrenal axis function in sickle cell anemia and its relationship to leukocyte alkaline phosphatase. *Am J Hematol.* 1980;9(4):373-9.
22. Saad ST, Saad MJ. Normal cortisol secretion in sickle cell anemia. *Trop Geogr Med.* 1992 Jan;44(1-2):86-8.
23. Standards of Care Guidelines for Thalassemia. 2008 [cited 2009 24/10/2009]; Available from: <http://www.thalassemia.com/documents/thalhandbook2008.final.pdf>

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Μίχα Χ. Μαρία

Χειρουργός Οφθαλμίατρος

Οφθαλμολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο

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

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

SC (Δρεπανοκυττάρωση C)

SThal (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 χιτώνας.
- γ) παρουσία προσθίων συνεχειών ίριδος
- δ) ήπια ιρίτις λόγω διαταραχής του αίματοφθαλμικού 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: πρίν από αυτό το γεγονός ο ασθενής με την παραγωγική μορφή της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι ασυμπτωματικός .

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

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

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

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

Διάγνωση

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

Η ενδοφλέβιος φλούδοραγγειογραφία 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 απο 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%.

Βιβλιογραφία

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

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Μελέτιος Κανάκης, MSc, ειδικευόμενος στη Χειρουργική Θώρακος-Καρδιάς
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

A. Εισαγωγή

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). Τέτοιες εκδηλώσεις προκαλούνται από: α) ενδομυελικές και εξωμυελικές διεργασίες λόγω της αυξημένης αιμοποίησης, β) έμφρακτα με αποτέλεσμα διαταραχές ανάπτυξης, γ) επισυμβαίνουσες λοιμώξεις και γ) προσβολή των μαλακών μορίων.

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

B. Παθογένεση – Παθοφυσιολογία

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των δρεπανοκυττάρων και του αγγειακού ενδοθηλίου, φαίνεται να παίζει το σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεση των κρίσεων, συμπεριλαμβάνοντας τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S και τη συνεπακόλουθη διαταραχή της δομής του ερυθροκυττάρου, την αλληλεπίδραση των δρεπανοκυττάρων με τα προσκολλητικά μόρια του αγγειακού ενδοθηλίου. Επιπλέον, η φλεγμονώδης απόκριση ενισχύει περαιτέρω την ερυθροκυτταρική προσκόλληση. Τα δρεπανοκύτταρα ενισχύουν την έκφραση του γονιδίου των διακυτταρικών μορίων

προσκόλλησης – 1 [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)] και των μορίων προσκόλλησης του αγγειακού ενδοθηλίου [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)] σε κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως έχει δείχθει σε μελέτες *in vitro*. Επιπλέον, φάρμακα, όπως η σουλφασαλαζίνη έχουν αποδεδειγμένη συμμετοχή στην προσκόλληση. Η αίμη και η οξυγενάση της αίμης επάγουν επίσης την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο (2-9).

Η αυξημένη προσκολλητική δραστηριότητα και η συνεπακόλουθη φλεγμονώδης απόκριση μειώνει τη ροή του αίματος, οδηγώντας σε περαιτέρω δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων, σε ένα υποξικό και οξεωτικό περιβάλλον και εκδηλώνεται με το τυπικό άλγος της αγγειοαπόφραξης κατά τη δρεπανοκυτταρική κρίση. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποάρδευσης μπορούν να οδηγήσουν σε ελλειμματική αγγείωση βασικών δομών, όπως της κεφαλής του μηριαίου και των σπονδυλικών σωμάτων, οδηγώντας σε οστικές βλάβες με απώλεια της δοκίδωσης και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του οστού (άσηπτη οστική νέκρωση, καθίζηση σπονδυλικών σωμάτων) (2-9).

Ο μηχανισμός του άλγους που συνδέεται με τη δρεπανοκυτταρική κρίση αποτελεί ακόμη αντικείμενο μελέτης (4-9). Ενδεχομένως, η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της απόφραξης των αγγείων, μέσω της επιστράτευσης των λοιπών λευκών κυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών (7-9). Οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ιντερλευκίνη 8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωση του όγκου (tumor necrosis factor/ TNF) δεν ανευρίσκονται, συνήθως, αυξημένοι κατά την κρίση, σε αντίθεση με την ενδοθηλίνη-1 και την προσταγλανδίνη E2 του πλάσματος, που τείνουν να ανευρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα. Σε υψηλά επίπεδα ανευρίσκεται και η ουσία P, που είναι διαμεσολαβητής της νευρογενούς φλεγμονής και του άλγους (2, 3).

Η συνοδός απελευθέρωση της αίμης από τα κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα είναι από μόνη της ένας ισχυρός επαγωγικός παράγοντας της φλεγμονής, ενώ η απελευθερούμενη αιμοσφαιρίνη οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του αγγειοσπασμού, λόγω δέσμευσης του διαθέσιμου αγγειοδιασταλτικού, νιτρικού οξειδίου (10-12).

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 ως 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) (13).

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν λειτουργική ασπληνία, ανώμαλη οφωνιποίηση και λειτουργία του συμπληρώματος και πτωχή αντισωματική απάντηση στα πολυσακχαριδικά συστατικά (αντιγόνα) της βακτηριακής κάψας. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί είναι επιρρεπείς στην οστεομυελίτιδα με encapsulated οργανισμούς, όπως π.χ. είναι η σαλμονέλλα, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας και ο αιμόφιλος της πνευμονίας (14).

Γ. Μυοσκελετικές Εκδηλώσεις

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 ιερολαγονίτιδα (15,16). Αλλα επίσης όχι και τόσο σπάνια οξέα οστικά προβλήματα είναι τα έμφρακτα των πλευρών και προβλήματα εκ των οδόντων.

1. 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 (17, 18).

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) (15-17). Είναι δυνατόν να προκαλέσει βράχυνση των προσβληθέντων δακτύλων.

2. 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 ραδιοϊσοτόπου). 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 περιοστική αντίδραση, ενώ τα έμφρακτα της μυελώδους μοίρας του οστού προκαλούν ίνωση του μυελού, με λυτικές ή οστεοσκληρυντικές οστικές αλλοιώσεις (19-21).

3. 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. Το άλγος και ο περιορισμός της κινητικότητας της άρθρωσης είναι τα πρώτα συμπτώματα. Το άλγος είναι σταθερό, επίμονο και επιδεινώνεται όταν αυξάνει, με το βάρος, ιδίως στα κάτω άκρα, ο άξονας φόρτισης της άρθρωσης. Η άσηπτη οστική νέκρωση 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 υφίενται με την ανάπαυση. Αρχικά ο ακτινολογικός έλεγχος με κλασικές ακτινογραφίες είναι φυσιολογικός, αργότερα όμως δείχνουν τοπική σκλήρυνση με εστιακές διάσπαρτες διαυγάσεις 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 (MRI) μπορούν να αποκαλύψουν τη βλάβη πρωϊμότερα απ' ό,τι 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 οστεονεκρωτικές βλάβες της δρεπανοκυτταρικής νόσου, 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 με MRI σχετίζεται άμεσα με το μηχανικό στρες στη μηριαία κεφαλή, το μεγαλύτερο μέγεθος των βλαβών. Η πιο ευρεία κατανομή των αλλοιώσεων στη δρεπανοκυτταρική νόσο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μια μεγαλύτερη ποικιλία ανεξάρτητων παραγόντων ευθύνονται για την αγγειακή απόφραξη της δρεπανοκυτταρικής αρθροπάθειας (22, 23).

4. 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%), και ακολουθούν 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. Υπολογίζεται ότι η οστεομυελίτιδα από σαλμονέλλα είναι 100 φορές περίπου συχνότερη από εκείνη που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Ο πυρετός και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής είναι συνήθη. Το άλγος οφείλεται κατ'εχούνη στην αγγειοαποφρακτική κρίση και όχι στη λοίμωξη. Οι καλλιέργειες αίματος μπορεί να είναι αρνητικές, ειδικά στην οστεομυελίτιδα, και για το λόγο αυτό θα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά ευρέως φάσματος. Η οστεομυελίτιδα είναι

δυνατόν να επιπλακεί με οστεονέκρωση, με συμφυτική θυλακίτιδα του ώμου και με κατάγματα. Η επιρρέπεια των ασθενών στις λοιμώξεις ενδεχομένως οφείλεται στο συνδυασμό της μεγάλης αιμάτωσης των οστών (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 (14). 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 (24-28).

5. Η ουρική αρθρίτιδα, είναι σπάνια, παρότι υπερουριχαιμία παρατηρείται στο 40% -50% 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. Μία πιθανή υπόθεση για την περιορισμένη εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας 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 αρθρίτιδας 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. Οι σπάνιες αυτές κρίσεις είναι όμοιες με τις κρίσεις της πρωτοπαθούς ουρικής νόσου. Οι ασθενείς με HbSS είναι γενικά νεότερα άτομα απ'ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα και η κάθαρση των ουρικών είναι μεγαλύτερη σε νεότερα άτομα. Πιθανή εξήγηση επίσης της χαμηλής συχνότητας της δευτεροπαθούς ουρικής αρθρίτιδος στην HbSS (14). Αντιθέτως, από ό,τι 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 (29, 30).

6. Οι ύδραρθροι, παροδικοί, ολιγοαρθρικοί με πυρετό, λευκοκυττάρωση παρατηρούνται συχνά κατά τη διάρκεια μιας επώδυνης κρίσης, είναι παροδικοί ή μεταναστευτικοί, αφορούν στα γόνατα, στους αγκώνες, ή στις 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 πολυμορφοπύρηνα), η πιθανότητα της ουρικής αρθρίτιδος είναι μεγάλη, ενώ όταν το αρθρικό υγρό είναι αιμορραγικό πρόκειται μάλλον για οστεονέκρωση (13, 15).

7. 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 του καρπού, στις άπω κερκίδο-ωλενικές και στο οστόν της πτέρνας (13, 15).

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

8. 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 του 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 σύσπαση. Η δευτερογενής οστεοαρθρίτιδα έχει ως αποτέλεσμα τη χονδρόλυση (13-16).

9. Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση (κυρίως της σπονδυλικής στήλης) είναι πιο συχνές στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (6-21% χαμηλότερη της αναμενόμενης). Λόγω της μυελικής υπερπλασίας προκαλείται μείωση της οστικής πυκνότητας (bone mineral density) και ιδιαίτερα οστεοπόρωση που συμβάλλουν στην επιρρέπεια για σπονδυλικά κατάγματα. Ακτινολογικά παρατηρείται αυξημένη διαυγαστικότητα των σπονδύλων, λέπτυνση του οστικού φλοιού, ανώμαλη τράχυνση των οστικών δοκίδων και κυπελλοειδής (αμφίκοιλη) παραμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων δίκην στόματος ιχθύος (fish mouth) ως αποτέλεσμα συμπίεσης από τους παρακείμενους μεσοσπονδυλικούς δίσκους. 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 (31, 32).

10. 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 πρώιμη σύγκλειση των επιφύσεων και ασύμμετρη ανάπτυξη των μακρών οστών (33-37).

Η **εστιακή μυονέκρωση** (νεκρωτική μυοσίτιδα), η **ραβδομύωση** 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 πληκτροδακτυλία σπάνια αναφέρονται (13-16).

Το σύνδρομο συμπίεσης κόγχου, που σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί στην αμιγή δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να συνοδεύεται με εμπύρετο κεφαλαλγία και 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 (38).

Τα έμφρακτα των πλευρών με αποτέλεσμα το άλγος, τον υποαερισμό και τη λιπώδη εμβολή (δευτεροπαθές έμφρακτο του μυελού των οστών), την εμφάνιση του απειλητικού για τη ζωή των ασθενών οξέος θωρακικού συνδρόμου (acute chest syndrome).

Τα οδοντικά προβλήματα: Υπάρχει αυξημένη συχνότητα τερηδονισμένων οδόντων καθώς και αύξηση στη συχνότητα της οστεομυελίτιδας της γνάθου (οδοντική λοίμωξη). Επίσης, η οδοντική λοίμωξη μπορεί να πυροδοτήσει δρεπανοκυτταρική κρίση.

Δ. Εργαστηριακή Διερεύνηση

Εργαστηριακή διερεύνηση: περιλαμβάνονται κυρίως η Hb και τα ΔΕΚ, τα λευκά και τύπος, οι ακτινογραφίες θώρακος, αρθρώσεων και οστών, η καλλιέργεια 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. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου γίνεται με την ηλεκτροφόρηση της Hb και το *in vitro* test δρεπανώσεως (sickling test).

Ε. Θεραπεία

Θεραπεία ρευματικών εκδηλώσεων: α) για τις επώδυνες κρίσεις, ενυδάτωση με αλκαλοποίηση (3-4 lt/24ωρο), αναλγητικά (παρακεταμόλη), ΜΣΑΦ, οπιοειδή. 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 και ενδεχομένως πρώιμες μεταγγίσεις (39). Τελευταία περιγράφεται με επιτυχία η τοπική (στην κεφαλή μηριαίου) έγχυση stem cells από αυτόλογο μόσχευμα μυελού των οστών από τη λαγόνιο ακρολοφία (40), γ) για την οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα, ampicilline ή trimethoprim/sulphamethoxazole, κινολόνες επί τρίμηνο, χειρουργική παροχέτευση, νάρθηκες. δ) στην υποτροπιάζουσα ουρική αρθρίτιδα, χορηγείται αλλοπουρινόλη με έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας/τρίμηνο.

Γενικά, η ενυδάτωση, οι μεταγγίσεις, η πλασμαφαίρεση (προφυλάσσει από τις νευρολογικές επιπλοκές), η προφύλαξη με πενικιλίνη, ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου, η υδροξυουρία (αυξάνει την αιμοσφαιρίνη F, αντικαθιστά την αιμοσφαιρίνη SS με F και έτσι αναστέλλεται ο πολυμερισμός). Η μείωση του φορτίου του σιδήρου με αφαιμάξεις φαίνεται να είναι αποτελεσματικός και ασφαλής τρόπος ελάττωσης της συχνότητας αλλά και βελτίωσης των επώδυνων δρεπανοκυτταρικών κρίσεων (41). Η μεταμόσχευση μυελού ή stem cells αποτελούν τη μέχρι σήμερα αποδεκτή θεραπευτική αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής νόσου ανάλογα με τις εκδηλώσεις ή τις επιπλοκές αυτής (42, 43).

Στ. Πρόγνωση

Η μεγαλύτερη θνητότητα στα παιδιά οφείλεται σε λοίμωξη και στο οξύ θωρακικό σύνδρομο. Τα εγκεφαλικά επεισόδια, η κρίση σπληνικού εγκλωβισμού και η απλαστική κρίση είναι επιπλέον απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς επιπλοκές. Στην Αμερική και Ευρώπη η αναμενόμενη επιβίωση των ασθενών με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι περίπου 50 έτη, λόγω όλων των εφαρμοζόμενων μέτρων. Στην Αφρική το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μικρότερο, αν και η πενικιλίνη, ο εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και η

υδροξυουρία καθώς, και οι μεταγγίσεις είναι και εκεί πλέον εφικτές (44). Σημειώνεται ότι η παρουσία δακτυλίτιδος συνδέεται με πτωχότερη πρόγνωση. Επιπλέον, η χειρουργική θεραπεία της οστεονέκρωση ενέχει υψηλότερα ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών, όπως απώλειες αίματος, στεφανιαία σύνδρομο και αποτυχία του υλικού πρόσθεσης (14).

Z. Συμπέρασμα

Η πλειονότητα των επιπλοκών που παρατηρείται στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι μυοσκελετικής προέλευσης, οι οποίες αν και δεν συμβάλλουν σημαντικά στη θνησιμότητα των ασθενών, εντούτοις είναι η κυρία πηγή οξείας και χρόνιας νοσηρότητας. Στα οξέα οστικά προβλήματα περιλαμβάνονται, οι επώδυνες αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις, η οστεομυελίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα, τα κατάγματα stress, η συμπίεση οφθαλμικού κόγχου, οι επιπλοκές εκ των οδόντων, η καθίζηση σπονδύλου και η νέκρωση μυελού των οστών.

Τα χρόνια σκελετικά προβλήματα είναι συχνά. Πολλοί ασθενείς υποφέρουν από χρόνιο άλγος λόγω άσηπτης νέκρωσης, οστεοπόρωσης, σπονδυλικών καταγμάτων ή χρόνιας αρθρίτιδας. Επί πλέον η υπερπλασία του μυελού των οστών μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία και διαταραχές σκελετικής ανάπτυξης.

Επιπλοκές που απαιτούν νοσοκομειακή νοσηλεία είναι οι επώδυνες αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις και η οστεομυελίτιδα.

Παρά τα σημαντικά επιτεύγματα, συμπεριλαμβανομένης και των διαγνωστικών μέσων, η θεραπεία της οστικής νόσου εξακολουθεί να είναι περιορισμένη.

Βιβλιογραφία

1. Isenberg DA and Shoenfeld Y: The rheumatological complications of hematologic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1983, 12: 348-358.
2. Graido-Gonzalez, E, Doherty, JC, Berggreen, EW, et al. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood* 1998; 92:2551.

3. Belcher, JD, Marker, PH, Weber, JP, Hebbel, RP, Vercellotti, GM. Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood* 2000; 96:2451.
4. Shiu, YT, Udden, MM, McIntire, LV. Perfusion with sickle erythrocytes up-regulates ICAM-1 and VCAM-1 gene expression in cultured human endothelial cells. *Blood* 2000; 95:3232.
5. Solovey, AA, Solovey, AN, Harkness, J, Hebbel, RP. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. *Blood* 2001; 97:1937.
6. Wagener, FA, Eggert, A, Boerman, OC, et al. Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood* 2001; 98:1802.
7. Setty, BN, Kulkarni, S, Stuart, MJ. Role of erythrocyte phosphatidylserine in sickle red cell-endothelial adhesion. *Blood* 2002; 99:1564.
8. Ware, MA, Hambleton, I, Ochaya, I, Serjeant, GR. Day-care management of sickle cell painful crisis in Jamaica: a model applicable elsewhere?. *Br J Haematol* 1999; 104:93.
9. Michaels, LA, Ohene-Frempong, K, Zhao, H, Douglas, SD. Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood* 1998; 92:3148.
10. Morris, CR, Kuypers, FA, Larkin, S, et al. Patterns of arginine and nitric oxide in patients with sickle cell disease with vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22:515.
11. Patel, RP. Biochemical aspects of the reaction of hemoglobin and NO: implications for Hb-based blood substitutes. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1518.
12. Reiter, CD, Wang, X, Tanus-Santos, JE, Hogg, N. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002; 8:1383.
13. Bastian HM: Hematologic disorders including sickle-cell syndromes, hemophilia and b-thalassemia. *Cur Opin Rheumatol* 1995, 7: 70-72.
14. Kalunian KC, Sun B. Rheumatic manifestations of hemoglobinopathies. In: Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, 2009

15. 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.
16. Βαϊόπουλος Γ: Ρευματικές εκδηλώσεις αιματολογικών νοσημάτων (ανασκόπηση). Ελληνική Ρευματολογία 1992, 6: 96-120.
17. Overturf, GD: Infections and immunizations of children with sickle cell disease. Adv Pediatr Infect Dis 1999; 14:191.
18. 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.
19. 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
20. Alavi, A, Heyman, S, Kim, HC. Scintigraphic examination of bone and marrow infarcts in sickle cell disorders. Semin Roentgenol 1987, 22:213.
21. 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.
22. Jean-Baptiste G, De Ceulaer K: Osteoarticular disorders of haematological origin. Baillieres Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2000, 14: 307-323.
23. 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.
24. Anand AJ, Glatt AE: Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. Semin Arthritis Rheum 1994, 24:211.
25. 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.
26. 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.
27. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL: Sickle cell anemia. Radiographics 2001, 21: 971-994.

28. 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.
29. Schumacher H R, Andrews R, McLaughlin G: Arthropathy in sickle-cell disease. *Ann Intern Med* 1973, 78: 203-211.
30. Hanissian A S, Silverman A: Arthritis of sickle cell anemia. *South Med J* 1974, 67: 28-32.
31. 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.
32. Williams HJ, Davies AM, Chapman, S: Bone within a bone. *Clinical Radiology* 2004a, 59: 132–144.
33. 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.
34. 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.
35. Marlow TJ, Brunson CY, Jackson S, Schabel SI: 'Tower vertebra': a new observation in sickle cell disease. *Skeletal Radiology* 1998, 27: 195–198.
36. 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.
37. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *BJH* 2005; 129: 482-490.
38. Curran, EL, Fleming, JC, Rice, K, Wang, WC: Orbital compression syndrome in sickle cell disease. *Ophthalmology* 1997, 104:1610.
39. Steinberg ME. Classification of avascular necrosis: a comparative study. *Acta Orthop Belg* 1999; 65: 45-46..
40. Bolanos- Meade J, Brodsky RA. Blood and marrow transplantation for sickle cell disease: overcoming barriers to success. *Curr Opin Oncol.* 2009 Mar;21(2):158-61.

41. Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop* 2009; 43: 40-45.
42. Rombos Y, Tzanetea R, Kalotychou V, Konstantopoulos K, Simitzis S, Tassiopoulos et al. Amelioration of painful crises in sickle disease by venesections_ *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28:283-287.
43. Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD007001.
44. Adebajo A, McGill P, Tikly M. Rheumatic manifestations of tropical disease. In: Bijlsma JWW. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. 2009 BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism. pp 684-711.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΚΝ)

Π. Διαμαντόπουλος

Ειδικευόμενος Παθολογίας

Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΑ Λαϊκό

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΚΝ), η πρώτη μονογονιδιακή διαταραχή που χαρακτηρίστηκε σε μοριακό επίπεδο, προκαλείται από ομοζυγωτία για μια σημειακή μετάλλαξη του γονιδίου της β-σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης, που παράγει μια παθολογική αιμοσφαιρίνη (αιμοσφαιρίνη S, HbS, $\alpha_2\beta^S_2$). Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΔΚΝ προκαλούνται από την τάση της HbS να πολυμερίζεται σε περιβάλλον χαμηλής μερικής τάσης οξυγόνου. Ο πολυμερισμός αυτός παραμορφώνει τα ερυθροκύτταρα, που καθίστανται δύσκαμπτα (δρεπανοκύτταρα) και δεν μπορούν να διέλθουν με επιτυχία από τη μικροκυκλοφορία. Ως εκ τούτου, οι χαρακτηριστικότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι τα αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα και η αιμόλυση που οδηγούν σε βλάβες οργάνων. Μελέτες στην παθογένεια της ΔΚΝ εστιάζουν στην αλληλουχία γεγονότων που λαμβάνουν χώρα μεταξύ του πολυμερισμού της δεοξυαιμοσφαιρίνης S και της απόφραξης των αγγείων. Παράγοντες που συμβάλλουν στην αιμόλυση και την απόφραξη είναι η κυτταρική αφυδάτωση, οι ρεολογικές διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, η προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο, οι φλεγμονώδεις απαντήσεις και η ιστική βλάβη. Το ανοσολογικό σύστημα καταλαμβάνει κεντρικό ρόλο στις αλλαγές αυτές με δύο τρόπους: Έμμεσα εξαιτίας δυσλειτουργίας του που καθιστά τους ασθενείς ευάλωτους σε λοιμώξεις, αλλά και άμεσα, μέσω διαταραγμένης φλεγμονώδους απόκρισης. Οι λοιμώξεις αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΔΚΝ. Η ευαισθησία των ασθενών με ΔΚΝ στις λοιμώξεις είναι πολυπαραγοντική. Η απουσία φυσιολογικής σπληνικής λειτουργίας, λόγω δρεπάνωσης των ερυθροκυττάρων εντός του οργάνου, παίζει πρωτεύοντα ρόλο στο ανοσολογικό έλλειμμα των ασθενών αυτών, αλλά ο σπλήνας δεν αποτελεί το μοναδικό τμήμα του ανοσολογικού συστήματος που δυσλειτουργεί στην ΔΚΝ. Άλλοι παράγοντες που ορίζουν την ανοσοανεπάρκεια της ΔΚΝ είναι η ελαττωματική δυνατότητα οψωνοποίησης του ορού, οι διαταραχές της φαγοκυττάρωσης και η διαταραχή της επίκτητης

ανοσίας (ελλειμματική παραγωγή αντισωμάτων, διαταραχή κυτταρικής ανοσίας). Επιπλέον, οι ανοξικοί, παραβλαφθέντες ιστοί ευνοούν την ανάπτυξη βακτηρίων, ενώ η χρόνια, εμμένουσα αιμόλυση οδηγεί σε εξάντληση του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων. Η ανοσολογική μοναδικότητα της δρεπανοκυτταρικής νόσου επιβεβαιώνεται περαιτέρω από την παράδοση αντοχή των ετεροζυγωτών σε λοίμωξη από το *Plasmodium falciparum*.

Ακολουθεί ανασκόπηση των ανοσολογικών διαταραχών στη ΔΚΝ καθώς και μία προσέγγιση του τρόπου με τον οποίο οι αλλαγές αυτές συμμετέχουν στις λοιμώδεις επιπλοκές, προάγουν την αιμόλυση και τα αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα.

A. Σπληνική δυσλειτουργία

Η σπληνική δυσλειτουργία αποτελεί το πρωτεύον ανοσολογικό έλλειμμα της ΔΚΝ. Η επαναλαμβανόμενη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων εντός του σπλήνα οδηγεί, νωρίς στη ζωή των ασθενών, σε διόγκωση του οργάνου, η οποία ακολουθείται από προοδευτική ατροφία, λόγω εμφράκτων, κατάσταση που καλείται αυτοσπληνεκτομή [1]. Στην ομόζυγη (Hb-SS) αλλά και στην Hb-Sβ⁰ νόσο η σπληνική δυσλειτουργία είναι μόνιμη, πλήρης και σχεδόν καθολική, εμφανίζεται δε συνήθως σε ηλικία 6-12 μηνών. Αντίθετα στην Hb-Sβ⁺ νόσο, σπληνική δυσλειτουργία εμφανίζεται λιγότερο συχνά και πιο όψιμα (όψιμη παιδική ή νεαρή ενήλικος ζωή). Ενδιάμεσης βαρύτητας είναι η σπληνική δυσλειτουργία στην Hb-SC νόσο. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που συμβάλλουν στο βαθμό σπληνικής διόγκωσης και τελικά ατροφίας. Αυτοί περιλαμβάνουν το μεγάλο αριθμό μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων, τα μειωμένα επίπεδα HbF και τη χρόνια λοίμωξη από πλασμώδιο, που οδηγεί σε υπερπλασία των μονοκυττάρων-μακροφάγων [2].

Η λειτουργική ασπληνία καθιστά τους ασθενείς ευάλωτους σε λοιμώξεις από ελυτροφόρα βακτήρια [3]: η κεραυνοβόλος πνευμονιοκοκκική σήψη αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε υποσπληνικά άτομα, αλλά σημαντικά αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι και ο *H. influenza* και η *N. meningitidis*. Επιπλέον, τα υποσπληνικά άτομα μπορεί να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αυτοανόσων νοσημάτων και ανάπτυξης συμπαγών όγκων[4].

Η διάγνωση του υποσπληνισμού μπορεί να γίνει σχετικά εύκολα από τις τυπικές αλλοιώσεις στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος (σωμάτια Howell-

Jolly, μονοκυττάρωση, λεμφοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση)[4]. Ο απεικονιστικός έλεγχος (US, CT) είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος αναζήτησης υποσπληνισμού, όμως ασθενείς με ΔΚΝ και υψηλή υποψία υποσπληνισμού πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω έλεγχο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (π.χ. με σπινθηρογράφημα σπληνός με ^{99}Tc σημασμένο κολλοειδές)[1,4]. Η σωστή διάγνωση είναι σημαντική για την έναρξη προγράμματος εμβολιασμών αλλά και για τη διάγνωση και αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων έγκαιρα και επιθετικά. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με ΔΚΝ πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική παρακολούθηση για την επιβεβαίωση της επαρκούς ή όχι λειτουργίας του σπληνός.

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα μέτρα για τον χειρισμό ασθενών με υποσπληνισμό είναι ανεπαρκή και περιλαμβάνουν την ενεργητική ανοσοποίηση έναντι ελутροφόρων βακτηρίων, την προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης και την επιθετική αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Όμως, τουλάχιστον 2 μελέτες[5,6] υποδηλώνουν ότι η υπερμετάγγιση σε παιδιά με ΔΚΝ μπορεί να αποκαταστήσει τη σπληνική φαγοκυτταρική λειτουργία στα φυσιολογικά επίπεδα στην πλειονότητά τους. Η ηλικία εντούτοις έναρξης του προγράμματος υπερμετάγγισης (όσο μικρότερο το παιδί τόσο καλύτερα) και το επίπεδο της HbS (<20%) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην αποκατάσταση της σπληνικής λειτουργίας.

Τα παιδιά με ΔΚΝ συχνά υποβάλλονται σε σπληνεκτομή νωρίς στη ζωή τους, κυρίως λόγω οξείας κρίσης σπληνικού εγκλωβισμού, υπερσπληνισμού, σπληνικών αποστημάτων, ή μαζικού σπληνικού εμφράκτου[7]. Η σπληνεκτομή σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη, ασφαλής αλλά και χρήσιμη στον περαιτέρω έλεγχο της νόσου, μειώνοντας την ανάγκη σε μεταγγίσεις, ελαττώνοντας τις ενοχλήσεις και τα μηχανικά συμπτώματα που προκαλεί ένας διογκωμένος σπλήνας και, το σημαντικότερο, εξαλείφοντας τον κίνδυνο σπληνικού εγκλωβισμού. Όταν όμως, η σπληνομεγαλία δεν είναι μαζική, ενδεχομένως δεν έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη συνολική πορεία της νόσου[8].

B. Ελαττωματική οψωνοποίηση

Οι σημαντικότερες οψονίνες είναι:

- Αντισώματα: IgG, IgA
- Συστατικά του συστήματος του συμπληρώματος: C3b, C4b
- Πρωτεΐνη δέσμευσης της μαννόζης (mannose binding lectine – MBL)

Η ελαττωματική οψωνοποίηση για τον *S. pneumoniae* τεκμηριώθηκε αρχικά στην ΔΚΝ από τους Winkelstein και Drachman και αποδόθηκε αργότερα σε μειωμένη λειτουργικότητα της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος[9,10]. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρουν ποσοτικό έλλειμμα του C3 σε ασθενείς με ομόζυγη ΔΚΝ, όχι όμως σε ετερόζυγους ή διπλά ετερόζυγους ασθενείς. Τα μειωμένα επίπεδα του C3 συσχετίζονται με την κλινική πορεία της νόσου (χαμηλότερα επίπεδα συσχετίζονται με συχνότερες κρίσεις και επιπλοκές). Τα αποτελέσματα όμως των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα, δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν την κλασσικά περιγραφόμενη διαταραχή της εναλλακτικής οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος, νεώτερες όμως μελέτες την αρνούνται[11].

Η μειωμένη δυνατότητα οψωνοποίησης πιθανώς συσχετίζεται και με παράγοντες του ορού άλλους πλην του ενδογενούς ελλείμματος του συστήματος του συμπληρώματος, αλλά το έλλειμμα δεν μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία αναστολέων των παραγόντων οψωνοποίησης. Ελαττωματική οψωνοποίηση έχει καταδειχθεί και για τη *Salmonella*, όχι όμως για την *E. coli*. Η διαταραγμένη σπληνική λειτουργία στην ΔΚΝ μπορεί να οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση παραγόντων της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, όπως και σε μειωμένη φαγοκυτταρική κάθαρση των βακτηρίων[12].

Επιπλέον υπάρχουν αναφορές της παρουσίας δομικών παραλλαγών της MBL σε παιδιά με ΔΚΝ που επιδρούν στη συγκέντρωση της MBL, η οποία φυσιολογικά παράγεται στο ήπαρ και ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης, αποτελεί δε σημαντική οψωνίνη[13].

Γ. Διαταραχές της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας

Πρόσφατα, ανοσολογικές μελέτες έχουν εστιάσει στην φαγοκυτταρική δραστηριότητα. Φαίνεται πως το σύστημα μονοκυττάρων-μακροφάγων στους ασθενείς με ΔΚΝ μάλλον υπερλειτουργεί (πιθανότατα λόγω της χρόνιας αιμόλυσης, των συχνών λοιμώξεων και του σωματικού στρες των επώδυνων κρίσεων και των φλεγμονωδών αντιδράσεων). Υπάρχουν αναφορές

αυξημένης φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μονοκυττάρων ασθενών με ΔΚΝ κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων, όχι όμως και κατά την εκτός κρίσεως ζωή των ασθενών. Επίσης η λειτουργική ή ανατομική ασπληνία οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων. Εν τέλει τα υπερλειτουργούντα κύτταρα του φαγοκυτταρικού συστήματος καθίστανται δυσλειτουργικά σ' ότι αφορά τη χημειοταξία, τη μετανάστευση, τις φαγοκυτταρικές ιδιότητες και την βακτηριοκτόνο ικανότητά τους[14]. Αυτή η «εξάντληση» δηλαδή του φαγοκυτταρικού συστήματος, που οδηγεί σε διαταραχή της κάθαρσης των μικροοργανισμών από την κυκλοφορία, ενδεχομένως συμβάλλει στην ευαισθησία στις λοιμώξεις που αποτελεί κεντρικό χαρακτηριστικό της νόσου.

Επιπρόσθετα οι συγκεντρώσεις στον ορό της τουφτσίνης (tuftsin), ενός τετραπεπτιδίου που παράγεται από την ενζυμική διάσπαση του Fc-τμήματος της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης G στον σπλήνα και διεγείρει τη φαγοκυττάρωση, είναι σημαντικά μειωμένες σε ασθενείς με ομόζυγη ΔΚΝ[15]. Η ανεπάρκεια τουφτσίνης αποτελεί δείκτη υποσπληνισμού και ενδέχεται να συμβάλλει στην ευαισθησία στις λοιμώξεις από ελυτροφόρα μικρόβια.

Δ. Ελλειμματική παραγωγή αντισωμάτων

Υπάρχουν αναφορές ελαττωματικής παραγωγής IgG αντισωμάτων έναντι του πολυσακχαρίτη του ελύτρου του πνευμονιοκόκκου, ενώ η ταυτοποίηση ασθενών που είχαν χαμηλότερη του φυσιολογικού IgM αντισωματική απάντηση στον εμβολιασμό έναντι του ιού της γρίππης αποτελεί ακόμη μία ένδειξη ελλειμματικής παραγωγής αντισωμάτων[16]. Η ανεπαρκής παραγωγή αντισωμάτων οφείλεται στην ασπληνία, στη σχετική υπολειτουργία των αιμοποιητικών οργάνων (μυελός των οστών, ήπαρ στην εμβρυική ζωή), πιθανώς δε και στην ελαφρά διαταραγμένη κυτταρική ανοσία στη ΔΚΝ (βλέπε παρακάτω).

Επιπλέον η χορήγηση υδροξυουρίας πιθανώς ελαττώνει την αντισωματική απάντηση στην ενεργητική ανοσοποίηση των ασθενών, γι' αυτό γενικά συνιστάται η αποφυγή των εμβολιασμών κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου.

Φαίνεται πάντως γενικά πως η μειωμένη παραγωγή των αντισωμάτων δεν αποτελεί τόσο σοβαρό ανοσολογικό έλλειμμα στη ΔΚΝ.

Ε. Ανεπάρκεια ψευδαργύρου – Διαταραχή κυτταρικής ανοσίας

Πολλά έχουν ειπωθεί και για την ανεπάρκεια ψευδαργύρου και την επίδρασή της στην κυτταρική ανοσία στην ΔΚΝ.

Η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα έχει αναγνωριστεί ως νόσημα διαταραγμένης απορρόφησης ψευδαργύρου στον άνθρωπο. Διάφορα άλλα νοσήματα, όπως η αλκοολική ηπατική νόσος, ο υποσιτισμός, η νόσος Crohn, η εντεροπάθεια από γλουτένη, το σύνδρομο βραχέος εντέρου και η ΔΚΝ έχει πλέον αναγνωριστεί ότι επιπλέκονται από ανεπάρκεια ψευδαργύρου, η οποία επηρεάζει τις λειτουργίες των Τ κυττάρων, όπως η ανεργία σε κοινά αντιγόνα, η μειωμένη δραστηριότητα των ΝΚ κυττάρων, η μειωμένη παραγωγή IL-2 και η μείωση του λόγου T4/T8[17,18]. Φαίνεται πως η ανεπάρκεια ψευδαργύρου είναι αρκετά συχνή στη ΔΚΝ[19], οι περισσότερες όμως μελέτες που υποδεικνύουν αιτιολογική σχέση των λοιμωδών επιπλοκών της ΔΚΝ και της ανεπάρκειας ψευδαργύρου είναι μικρές και χρήζουν επιβεβαίωσης.

ΣΤ. Αντοχή στο πλασμώδιο της ελονοσίας

Το 1949 ο Haldane διατύπωσε μια προφητική φράση: «Τα ερυθροκύτταρα των αναιμικών ετεροζυγωτών είναι μικρότερα του φυσιολογικού και πιο ανθεκτικά στα υπότονα διαλύματα. Είναι τουλάχιστον πιθανό ότι είναι περισσότερο ανθεκτικά στην προσβολή από τα σπορόζωα που προκαλούν την ελονοσία»[20], συμπληρώνοντας την παρατήρηση του Beet, ενός ιατρού από τη Ροδεσία, το 1948 ότι η ΔΚΝ ενδεχομένως προσφέρει προστασία από την ελονοσία.

Η αντοχή των ετεροζυγωτών για το γονίδιο της δρεπανοκυτταρικής νόσου (HbAS) στο πλασμώδιο της ελονοσίας έχει χρησιμεύσει για πάνω από μισό αιώνα ως το κυριότερο παράδειγμα γενετικής επιλογής στον άνθρωπο. Παρόλ' αυτά, ο μηχανισμός αυτής της αντοχής παραμένει θέμα σημαντικής διαμάχης. Παρότι προφανώς περιλαμβάνει παράγοντες της μη ειδικής ανοσίας (συγκεκριμένα τη μειωμένη ικανότητα των *P. Falciparum* να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν εντός των HbAS ερυθροκυττάρων), τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι στην προστασία συμβάλλουν και μηχανισμοί της ειδικής ανοσίας [21]. Συγκεκριμένα, έχει καταδειχθεί *in vitro* ότι η οξειδωτική βλάβη της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης προκαλεί τροποποιήσεις στη ζώνη 3 με

αποτέλεσμα σύνδεση σε αυτήν ειδικού IgG και συμπληρώματος και τελικά φαγοκυττάρωση των προσβεβλημένων ερυθροκυττάρων. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να αποτελούν εναλλακτικούς στόχους της ειδικής ανοσίας. Τελικό αποτέλεσμα είναι η απομάκρυνση των μολυσμένων ερυθροκυττάρων από τα σπληνικά μακροφάγα πριν τα παράσιτα φτάσουν σε σχιζογονία. Η έκθεση δηλαδή σε πρώιμα αντιγόνα του παρασίτου παρά στα εξωαντιγόνα των ωρίμων σχιζόντων πιθανώς οδηγεί σε προστασία μέσω τροποποιήσεων της επεξεργασίας και αντιγονοπαρουσίασης και τελικά της διαφοροποίησης των T-βοηθητικών κυττάρων.

Z. Φλεγμονή και Δρεπάνωση

Τα τελευταία έτη πολλά έχουν γραφτεί για τη φλεγμονή στη ΔΚΝ. Παρότι η δρεπάνωση αυξάνει τη δυσκαμψία του κυττάρου και είναι σημαντική για τα αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ανωμαλίες του αγγειακού ενδοθηλίου και η αυξημένες αλληλεπιδράσεις ερυθροκυττάρων-ενδοθηλίου παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση ενός αγγειοαποφρακτικού επεισοδίου[22,23]. Ενδοθηλιακές ανωμαλίες μπορεί να προκύψουν από ενδαγγειακή δρεπάνωση, αλλά και από φλεγμονώδεις εξεργασίες που επάγουν αλληλεπιδράσεις ερυθροκυττάρων-ενδοθηλίου (σε διαγονιδιακά δρεπανοκυτταρικά ποντίκια έχειδειχθεί in vivo ότι η φλεγμονώδης ενεργοποίηση του ενδοθηλίου μπορεί να εκκινήσει αγγειοαποφρακτικό επεισόδιο[25]). Σε ασθενείς με ΔΚΝ, ως και 25% των δικτυοερυθροκυττάρων εκφράζουν το σύμπλεγμα $\alpha_4\beta_1$ ιντεγκρίνης μέσω του οποίου δεσμεύονται σε ECAM-1 και VCAM-1 των ενεργοποιημένων από κυττοκίνες ενδοθηλιακών κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση και μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων[26]. Έχειδειχθεί ότι τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα είναι ενεργοποιημένα σε ασθενείς με ΔΚΝ, ακόμη και εκτός κρίσεων[27,28]. Επίσης τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυττοκινών (IL-1 και TNF- α) είναι υψηλότερα στην σταθερή ΔΚΝ απ' ό τι στα φυσιολογικά άτομα, γεγονός που αναφέρεται από πολλές μελέτες[29,30,31]. Άλλες μελέτες αναφέρουν φυσιολογικές τιμές IL-2, -6, -8 και -10, αλλά παθολογική αύξηση της ενδοθελίνης-1 και της προσταγλανδίνης- E_2 κατά τη διάρκεια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Φαίνεται πως η ενεργοποίηση του NF- κ B παίζει κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση στη ΔΚΝ, μέσω

προαγωγής της έκφρασης ενός αριθμού γονιδίων, μεταξύ αυτών της IL-6 και της IL-8. Διαταραχές επίσης αναφέρονται από μελέτες και στον καταβολισμό μεσολαβητών φλεγμονής, όπως τα λευκοτριένια[31].

Επιπρόσθετα, η αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων που συνοδεύει σταθερά την ανατομική ή λειτουργική ασπληνία, απουσία λοίμωξης, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ θωρακικό σύνδρομο και θνησιμότητα. Η μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων, συνεπώς και της φλεγμονής, μπορεί να ερμηνεύσει μερικώς τις ευεργετικές επιδράσεις της υδροξουρίας[32]. Επίσης σε μία μελέτη φάνηκε πως η χορήγηση υδροξουρίας συνοδεύτηκε από μείωση του TNF-α και αύξηση στο πλάσμα των αντιφλεγμονωδών κυττοκινών IL-10, IFN-γ, COX-2 και της έκφρασης της επαγωγίμης συνθετάσης του NO (iNOS). Πάντως, παρότι η υδροξουρία και τα κορτικοειδή μειώνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η κυτταροτοξικότητα και οι συστηματικές του δράσεις μείωσαν τον ενθουσιασμό από τη χρήση τους στη ΔΚΝ.

Τα παραπάνω στοιχεία παρέχουν ισχυρό έρεισμα για την οργάνωση κλινικών μελετών σχετικά με θεραπείες που στρέφονται έναντι της φλεγμονής σε ασθενείς με ΔΚΝ. Αντιφλεγμονώδη φάρμακα, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι μορίων προσκόλλησης, και ανάλογα των θέσεων δέσμευσης μορίων προσκόλλησης μπορεί να αποτελούν το μέλλον της θεραπείας των οξείων αγγειακών επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Επίσης, για τους παραπάνω λόγους, απαραίτητη είναι στους ασθενείς με ΔΚΝ η όσο το δυνατό μεγαλύτερη προστασία τους από λοιμώξεις, κάτι που αποτελεί κοινή πρακτική κατά τον χειρισμό τέτοιων ασθενών και περιλαμβάνει τη συστηματική χορήγηση πενικιλίνης, τους εμβολιασμούς έναντι ελυτροφόρων βακτηρίων (πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος, μηνιγγοδόκοκκος), του ιού της γρίππης και της ηπατίτιδας Β και σε ορισμένες περιπτώσεις και της σαλμονέλλας του τύφου. Τέλος μείζονος σημασίας για τη ζωή των ασθενών είναι η έγκαιρη αντιμετώπιση λοιμώξεων, που αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Pearson HA, Gallagher D, Chilcote R, Sullivan E, Wilimas J, Espeland M, Ritchey AK: Developmental pattern of splenic dysfunction in sickle cell disorders. *Pediatrics*. 1985 Sep;76(3):392-7
2. Wilson-Okoh DA, Nwauche CA, Ejele OA: Splenic changes in sickle cell anaemia. *Niger J Med*. 2006 Jan-Mar;15(1):20-3
3. Bégué P: Infection and sickle cell anemia. *Pathol Biol (Paris)*. 1999 Jan;47(1):19-25
4. William BM, Corazza GR: Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology*. 2007 Feb;12(1):1-13
5. Barrios NJ, Livaudais F, McNeil J, Humbert JR, Corrigan J: Reversible splenic hypofunction in hypertransfused children with homozygous sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 1993 Sep;85(9):677-80
6. Buchanan GR, McKie V, Jackson EA, Vedro DA, Hamner S, Holtkamp CA: Splenic phagocytic function in children with sickle cell anemia receiving long-term hypertransfusion therapy. *J Pediatr*. 1989 Oct;115(4):568-72
7. Al-Salem AH: Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg*. 2006 Nov;41(11):1909-15
8. Durosini MA, Salawu L, Ova YA, Lawal OO, Fadiran OA: Haematological parameters in sickle cell anaemia patients with and without splenomegaly. *Niger Postgrad Med J*. 2005 Dec;12(4):271-4
9. Bjornson AB, Lobel JS, Harr KS: Relation between serum opsonic activity for *Streptococcus pneumoniae* and complement function in sickle cell disease. *J Infect Dis*. 1985 Oct;152(4):701-9
10. Bjornson AB, Gaston MH, Zellner CL: Decreased opsonization for *Streptococcus pneumoniae* in sickle cell disease: studies on selected complement components and immunoglobulins. *J Pediatr*. 1977 Sep;91(3):371-8
11. Mendoza E, Gutgsell N, Temple JD, Issitt P: Monocyte phagocytic activity in sickle cell disease. *Acta Haematol*. 1991;85(4):199-201
12. Vilela MM, Sampaio MS, Costa FF, Brandalise SR: Reduced phagocytic activity mediated by C3b and Fc monocyte receptors from children with sickle-cell disease. *Braz J Med Biol Res*. 1989;22(6):725-8

13. Neonato MG, Lu CY, Guilloud-Bataille M, Lapoum  roulie C, Nabeel-Jassim H, Dabit D, Girot R, Krishnamoorthy R, Feingold J, Besmond C, Elion J: Genetic polymorphism of the mannose-binding protein gene in children with sickle cell disease: identification of three new variant alleles and relationship to infections. *Eur J Hum Genet.* 1999 Sep;7(6):679-86
14. Humbert JR, Winsor EL, Githens JM, Schmitz JB: Neutrophil dysfunctions in sickle cell disease. *Biomed Pharmacother.* 1990;44(3):153-8
15. Spirer Z, Weisman Y, Zakuth V, Fridkin M, Bogair N: Decreased serum tuftsin concentrations in sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 1980 Jul;55(7):566-7
16. 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 Dec;20(4):409-12
17. Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA, Prasad A: Interrelationships between zinc and immune function. *Fed Proc.* 1986 Apr;45(5):1474-9
18. Prasad AS, Kaplan J, Brewer GJ, Dardenne M: Immunological effects of zinc deficiency in sickle cell anemia (SCA). *Prog Clin Biol Res.* 1989;319:629-47; discussion 648-9
19. Reed JD, Redding-Lallinger R, Orringer EP: Nutrition and sickle cell disease. *Am J Hematol.* 1987 Apr;24(4):441-55
20. Akide-Ndunge OB, Ayi K, Arese P: The Haldane malaria hypothesis: facts, artifacts, and a prophecy. *Redox Rep.* 2003;8(5):311-6
21. Bayoumi RA, Abu-Zeid YA, Abdulhadi NH, Saeed BO, Theander TG, Hviid L, Ghalib HW, Nugud AH, Jepsen S, Jensen JB: Cell-mediated immune responses to *Plasmodium falciparum* purified soluble antigens in sickle-cell trait subjects. *Immunol Lett.* 1990 Aug;25(1-3):243-9
22. Moore CM, Ehlayel M, Leiva LE, Sorensen RU: New concepts in the immunology of sickle cell disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996 May;76(5):385-400
23. Chies JA, Nardi NB: Sickle cell disease: a chronic inflammatory condition. *Med Hypotheses.* 2001 Jul;57(1):46-50
24. Okpala I: Leukocyte adhesion and the pathophysiology of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2006 Jan;13(1):40-4

25. Belcher JD, Bryant CJ, Nguyen J, Bowlin PR, Kielbik MC, Bischof JC, Hebbel RP, Vercellotti GM: Transgenic sickle mice have vascular inflammation. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3953-9
26. RA Swerlick, JR Eckman, A Kumar, M Jeitler and TM Wick: Alpha 4 bet 1 – integrin expression on sickle reticulocytes: vascular cell adhesion molecule-1-dependent binding to endothelium. *Blood*. 1993; 82: 1891-1899
27. Lum AF, Wun T, Staunton D, Simon SI: Inflammatory potential of neutrophils detected in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2004 Jun;76(2):126-33
28. John D. Belcher, Paul H. Marker, Jill P. Weber, Robert P. Hebbel, and Gregory M. Vercellotti: Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood*; 2000 96: 2451-2459
29. Makis AC, Hatzimichael EC, Bourantas KL: The role of cytokines in sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2000 Aug;79(8):407-13
30. Lanaro C, Franco-Penteado CF, Albuquerque DM, Saad ST, Conran N, Costa FF: Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. *J Leukoc Biol*. 2009 Feb;85(2):235-42
31. Ibe BO, Kurantsin-Mills J, Raj JU, Lessin LS: Plasma and urinary leukotrienes in sickle cell disease: possible role in the inflammatory process. *Eur J Clin Invest*. 1995 Aug;25(8):627-8
32. Wun T: The Role of Inflammation and Leukocytes in the Pathogenesis of Sickle Cell Disease; Haemoglobinopathy. *Hematology*. 2001;5(5):403-412

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Χρυσανθίδης Ηρ. Θεόφιλος
Παθολόγος
Εξειδ/νος Λοιμωξιολογίας
Α Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α.



ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- ΕΠΩΔΥΝΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ
- **ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**
- ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
- ΑΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ
- ΚΡΙΣΕΙΣ ΣΠΛΗΝΙΚΟΥ ΕΓΚΛΩΒΙΣΜΟΥ
- ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ
- ΠΡΙΑΠΙΣΜΟΣ
- ΟΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ



ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

ΓΙΑΤΙ?

ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ?

ΠΟΙΟΙ ΚΙΝΔΥΝΕΥΟΥΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ?

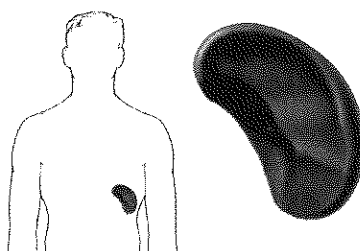
ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ?

ΣΠΛΗΝΑΣ

- ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΓΗΡΑΣΜΕΝΩΝ
ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

- ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ

- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗ
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ



ΓΙΑΤΙ ΣΤΗΝ ΔΝ??

A. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΠΛΗΝΟΣ

- ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΣΠΛΗΝΙΑ
- ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

B. ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΛΛΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ, ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ, ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Γ. ΕΣΤΙΑΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

- Περιοδοντικά
- Εντός εμφράκτων (οστά, συμπαγή όργανα)
- Παραρρίνιοι κόλποι
- Ουροποιητικό

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

ΓΙΑΤΙ?

ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ?

ΠΟΙΟΙ ΚΙΝΔΥΝΕΥΟΥΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ?

ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ?

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

- Σημαντικότερο αίτιο θνητότητας (28%) (Leikin 1989)

TABLE 2. Deaths in Patients With Sickle Hemoglobinopathies, Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD) Entrance When Younger Than 20 Years of Age

Cause	No. of Patients (%)
Bacterial infection	28 (38.4)
Cerebrovascular accident	9 (12.3)
Other	
Sickle cell disease related	8 (11.0)
Non-sickle cell disease related	
Trauma	5 (6.8)
Other	4 (5.5)
Unknown	
Died outside of CSSCD center	14 (19.2)
Died at CSSCD center	
Autopsy not performed	3 (4.1)
Autopsy performed	2 (2.7)

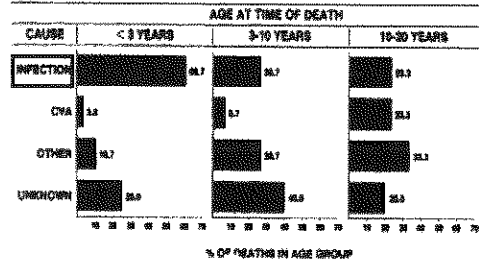


Fig 4. Cause of death by age at time of death in patients with sickle hemoglobinopathies entered at <20 years of age in Cooperative Study of Sickle Cell Disease. CVA, cerebral vascular accident

Table II. Cause-specific SCD mortality rates per 100 000 black children, United States, 1983-2002

Age group	Years	Number of SCD-related infectious deaths in black children	Rate of death with infectious cause per 100 000 black children	Number of SCD-related deaths in black children with no infectious cause listed	Rate of death per 100 000 black children with no infectious cause listed	Percentage of SCD-related deaths with an infectious cause of death listed
0 to 3 years	1983-1986	117	1.38	88	1.04	57.1
	1987-1990	70	0.77	71	0.78	49.6
	1991-1994	61	0.62	82	0.84	42.7
	1995-1998	56	0.61	68	0.74	45.2
	1999-2002	17	0.18	56	0.60	23.3
4 to 9 years	1983-1986	45	0.37	41	0.34	52.3
	1987-1990	43	0.33	39	0.30	52.4
	1991-1994	45	0.33	47	0.34	48.9
	1995-1998	33	0.22	36	0.24	47.8
	1999-2002	16	0.11	49	0.32	24.6
10 to 14 years	1983-1986	21	0.20	40	0.38	34.4
	1987-1990	13	0.13	30	0.29	30.2
	1991-1994	13	0.12	39	0.35	25.0
	1995-1998	24	0.20	36	0.31	40.0
	1999-2002	5	0.04	53	0.41	8.6

Yanni E et al, Trends in Pediatric Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1983-2002, *J Pediatr.* 2009

Table 2. Deaths in the cohort

Cause of death	No.	Genotype	Age at death, y
Probably related to SCD			
Pneumococcal sepsis	4	SS	2.5, 3.1, 5.4, 6.0
Acute chest syndrome	3	SS	4.8, 5.5, 6.8
Multiorgan failure syndrome	2	SS	4.8, 14.9
<i>H influenzae</i> type b sepsis	1	SS	1.9
Myocardial infarction	1	SS	13.7
Complications of recurrent strokes	1	SS	7.8
Ceftriaxone-induced hemolysis	1	SS	2.0
Multifactorial	2	SS	0.9, 4.0
Total	15		4.8*
Probably unrelated to SCD			
Motor vehicle collision	2	SS, SC	1.8, 1.9
Drowning	1	SS	1.2
Complex congenital heart disease (CHD)	1	SS	1.0
Acute viral myocarditis	1	SS	1.1
Down syndrome, Hirschsprung disease, complex CHD	1	SS	5.2
Glutaric acidemia type 2	1	SS	12.1
Closed head injury	1	SS	17.1
$\gamma\delta$ -T-cell lymphoma	1	SC	12.1
Metabolic disorder	1	SB*	1.7
Total	10		1.9*

*Median age

Quinn CT et al, *Survival of children with sickle cell disease*, *Blood* 2004

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Αύξηση της συχνότητας εισαγωγής σε νοσοκομείο
- Αιτία για έκλυση
 - Επώδυνων κρίσεων
 - Οξέος Θωρακικού Συνδρόμου
 - Απλαστικής κρίσης
 - Κρίσης σπληνικού εγκλωβισμού
- Υπολειμματικές βλάβες

Επηρεάζουν σοβαρά την ποιότητα ζωής των ασθενών και της οικογένειας

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

ΓΙΑΤΙ?

ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ?

ΠΟΙΟΙ ΚΙΝΔΥΝΕΥΟΥΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ?

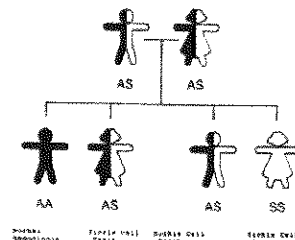
ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ?

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- HbSS – Ομόζυγη Δρεπανοκυτταρική Αναιμία
- HbS- β^0 – θαλασσαιμία

Διπλή ετεροζυγωτία HbS
και β^0 – θαλασσαιμία

- HbS- β^+ – θαλασσαιμία
Διπλή ετεροζυγωτία HbS και β^+ – θαλασσαιμία
- HbSC – Διπλή ετεροζυγωτία HbS και HbC
- HbS/HbE
- S/HPHP
- Σπανιότεροι συνδυασμοί HbS με άλλες μορφές Hb



ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Συχνότερα σε < 3ετών
- 10 περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής σηψαιμίας ανά 100 έτη ασθενών με ΔΝ – Θνητότητα 30% (*Leikin 1989; Zarkowsky 1986*)
- 4,5% των παιδιών επεισόδιο βακτηριαμίας (*Zarkowsky 1986*)

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

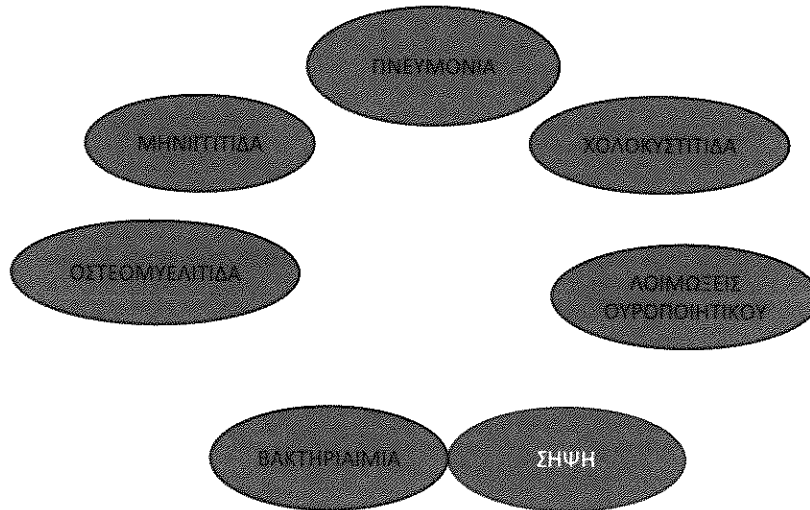
ΓΙΑΤΙ?

ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ?

ΠΟΙΟΙ ΚΙΝΔΥΝΕΥΟΥΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ?

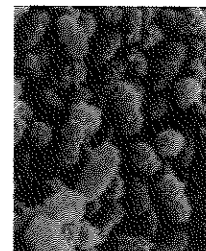
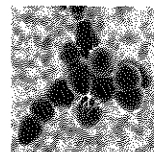
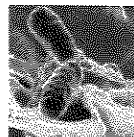
ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ?

ΕΙΔΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ



ΑΙΤΙΑ

- ΒΑΚΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΦΕΡΟΥΝ ΚΑΨΑ
 - Streptococcus pneumoniae
 - Haemophilus influenzae type b
 - Neisseria meningitidis
- Salmonella spp
- E.coli
- Staphylococcus aureus
- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia
- ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
 - Parvovirus B19
 - Epstein-Barr Virus
 - Cytomegalovirus
- Σπανιότερα παθογόνα



ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

Παρουσία στην αιματική κυκλοφορία βακτηρίων

Συχνότερα σε παιδιά – Δυσμενέστερη εξέλιξη σε ενήλικες

ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΑΙΤΙΑ

Str. pneumoniae

H. Influenzae type b

E. coli

Staph. aureus

Salmonella spp

(Zarrouk V et al, 2006)

ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ-ΣΗΨΗ

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- **Ρίγος**, Πυρετός, Κακουχία
- Διαταραχές επιπέδου συνείδησης
- Αιμοδυναμικές Μεταβολές – Πτώση Αρτ.Πίεσης
- Σπασμοί - Κώμα
- Αύξηση λευκών ($>30.000 /\kappa\kappa\chi$ ή $< 5.000 /\kappa\kappa\chi$)
- Απλασία – Πτώση αιματοκρίτη
- Δ.Ε.Π.

Επιπλοκές

Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Μηνιγγίτιδα (κυρίως σε <2 ετών)

(Searjent G., 1992)

ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Κλινική εξέταση

Εξετάσεις αίματος (Γεν. αίματος, Βιοχημικός έλεγχος), Γεν. ούρων

Καλλιέργειες αίματος-ούρων

A/α θώρακος

Εκτίμηση κινδύνου

A ΥΨΗΛΟΣ: -SCD, HbS/β⁰ θαλασσαιμία

-θ >40°C ή υποθερμία

-χωρίς προηγούμενη λήψη πενικιλίνης

B ΧΑΜΗΛΟΣ: -θ < 38,5°C

-HbSC, Hbs/Hb β⁺ και θ > 38°C

- με προηγούμενη λήψη πενικιλίνης

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

A. ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Εισαγωγή σε νοσοκομείο
- Άμεση χορήγηση αντιβιοτικών ενδοφλεβίως, αρχικά εμπειρικά (κεφτριαξόνης)
- Προσαρμογή ανάλογα με αποτελέσματα των καλλιιεργειών για πολλές ημέρες
- Συνέχιση θεραπείας από στόματος

B. ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Παραμονή σε Μονάδα Βραχείας Νοσηλείας (24ωρο)
- Χορήγηση αντιβιοτικών, αρχικά εμπειρικά (από στόματος ή ενδοφλεβίως κεφτριαξόνης)
- Επανεκτίμηση κλινική- εργαστηριακή και απόφαση εισαγωγής ή συνέχιση θεραπείας κατ'οίκον

ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Λοίμωξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Προσβολή κυρίως νεογνών και παιδιών <5 ετών
200 φορές συχνότερη σε παιδιά με HbSS

ΑΙΤΙΑ

Str. pneumoniae
H. Influenzae
Neisseria meningitides

Συχνότερο αίτιο Str. pneumoniae

Συχνά στα πλαίσια βακτηριαμίας από Str. pneumoniae

Στο παρελθόν περίπου στο 50% περιπτώσεων βακτηριαμίας

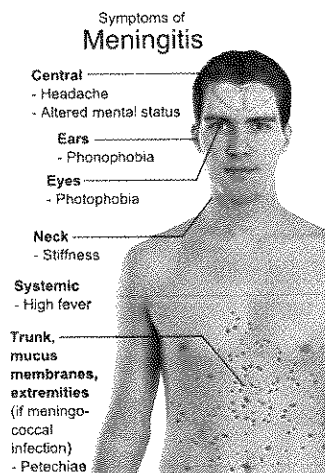
Μείωση με προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (~84%)

(Gatson MH et al, 1986)

H. influenzae σπανιότερο αίτιο μετά την καθιέρωση συστηματικών
εμβολιασμών

ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

- Πυρετός
- Κεφαλαλγία
- Διαταραχή επιπέδου
συνείδησης
- Έμετοι
- Σημεία μηνιγγισμού
(αυχενική δυσκαμψία,
Σ. Kerning, Σ. Brudzinski)
- Εστιακή νευρολογική
σημειολογία
- Εξάνθημα (*Neisseria
meningitides*)



ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ !!

Άμεση κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση

Οσφυονωτιαία παρακέντηση και εξέταση του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (Ε.Ν.Υ.)

Χορήγηση αντιβιοτικών i.v. (εμπειρικά) με κάλυψη των τριών πιθανότερων παθογόνων

Τροποποίηση της αγωγής ανάλογα με αποτελέσματα (αντιβιογράμμα, M.I.C. παθογόνων που απομονώθηκαν)

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΓΩΓΗ:

Ceftriaxone + Vancomycin i.v.

ΑΙΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:

Str. Pneumoniae

Επιλογή αντιβιοτικού ανάλογα με την Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση (M.I.C.) της πενικιλίνης

M.I.C. Penicillin

<0.1 µg/Ml	Penicillin G ή ampicillin (3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη)
0.1-1.0 µg/mL	3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη Cefepime, Meropenem
≥2.0 µg/mL	Vancomycin και 3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη)

Εάν Cefotaxime ή ceftriaxone MIC >1.0 µg/mL → Vancomycin και 3^{ης} γενιάς κεφ

Haemophilus influenzae

β-Lactamase negative (-)	Ampicillin
β-Lactamase positive (+)	3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη

Neisseria meningitidis

Penicillin M.I.C.	
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin
0.1-1.0 µg/mL	3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος

- Προδιάθεση λόγω των διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος
- Πύλες εισόδου Ω.Ρ.Λ. , οδόντες-ούλα, πεπτικό , ουροποιητικό

ΑΙΤΙΑ

- Διαφορετική συχνότητα ανάλογα με ηλικία

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella*
- Ιοί

Σπανιότερα *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*

Κατά τους Galacteros F. και Beuzard Y. η συχνότητα με φθίνουσα σειρά είναι

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *H. influenzae*
- *E. coli*
- *Salmonella* spp
- *Staph* spp

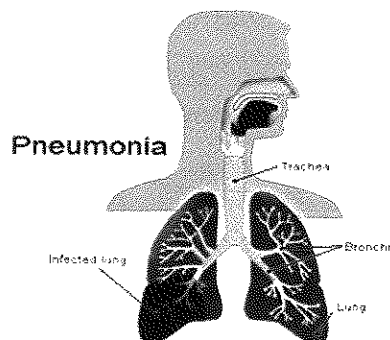
ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Πυρετός
Βήχας, Απόχρεμψη, Αιμόπτυση
Δύσπνοια
Καταβολή
Θωρακικό άλγος

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γεν.Αίματος, CRP, T.K.E.,
Α/α θώρακος
Καλλιέργειες αίματος-πτυέλων
Αέρια αίματος



Δύσκολη η δ.δ από Οξύ θωρακικό
σύνδρομο

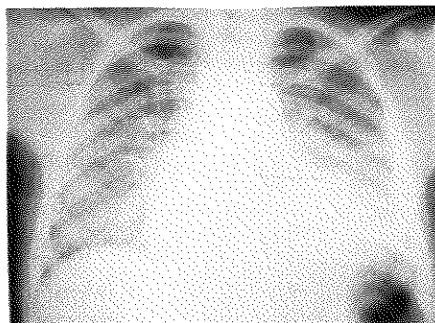
ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Άμεση έναρξη αντιβιοτικών που ο ασθενής έχει μαζί του συνήθως (από στόματος)
(Αμοξυκιλίνη, αμοξυκίλη/κλαβουλανικό, Κλαριθρομυκίνη)
- Υγρά
- Ο2- Παρακολούθηση- Υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας
- Χορήγηση αντιβιοτικών **εμπειρικά** i.v.
 - Κεφτριαξόνη
 - Μακρολίδη
 - Κινολόνες
- Τροποποίηση αγωγής αναλόγως των αποτελεσμάτων καλλιιεργειών

ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Άλγος θώρακος
- Πυρετός
- Βήχας – Δύσπνοια
- Ακτινολογικά ευρήματα



ΑΙΤΙΑ

➤ ΛΟΙΜΩΞΗ	29%
➤ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ	16%
➤ ΕΜΒΟΛΗ	9%
➤ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ	46%

Vichinsky EP 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

ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- 30-50% των ασθενών
- Συχνότερα σε <9 ετών
- Κυρίως χειμερινούς μήνες
- Συνηθέστερο αίτιο εισαγωγής σε νοσοκομείο για ασθενείς με HbSS
- 50% ασθενών παρουσιάζουν το σύνδρομο στη διάρκεια νοσηλείας για άλλο λόγο (αγγειοαποφρακτική κρίση, μετεγχειρητική ατελεκτασία, βρογχόσπασμος σε ασθματικούς)

ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ

Chlamydia
Mycoplasma pneumoniae
Ιοί (Parvo B19, CMV, RSV, EBV)
Άλλα βακτήρια

ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Νέο Ακτινολογικό εύρημα

και ένα ή περισσότερα από

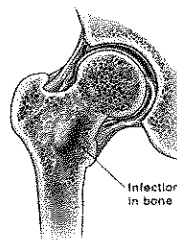
- Θωρακικό άλγος
 - $\theta > 38,5^{\circ}\text{C}$
- Ταχύπνοια, Συριγμός, Βήχας
 - Υποξυγοναιμία

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ !!!

- Υγρά
- O₂ – Βρογχοδιασταλτικά
- **Αντιβιοτικά (άμεση χορήγηση)**
 - Κεφτριαξόνη, Κεφοταξίμη (κάλυψη βακτηρίων)
 - + Μακρολίδη π.χ. κλαριθρομυκίνη (*Mycoplasma*, *Chlamydia*)
 - Κινολόνες (*Salmonella spp*)
 - Βανκομυκίνη (σε βαρέως πάσχοντες, κάλυψη MRSA)
- Αναλγητικά
- Μετάγγιση

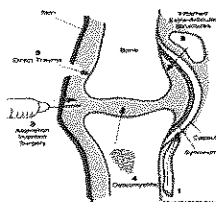
ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΟΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

A. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ
(Λοίμωξη οστού κ περιοστέου)



B. ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ
(Λοίμωξη άρθρωσης και των
ανατομικών στοιχείων της)

Κυρίως σε ασθενείς με
προσθετικά υλικά



ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

- "Προτίμηση" περιοχών που προηγουμένα είχαν υποστεί βλάβη (οστικό έμφρακτο, επιμολυσμένο δερματικό έλκος)
- ΑΙΤΙΑ *Salmonella* spp (>50%)
E.coli
Staph. aureus (<25%)
- *Salmonella* σπάνιο αίτιο στον γενικό πληθυσμό
>50% μεταξύ ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο

ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ - ΣΑΛΜΟΝΕΛΛΑ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Αποικισμός νεκρωμένων οστικών τμημάτων
- Είσοδος *Salmonella* spp στην αιματική κυκλοφορία μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Προσβολή κυρίως μακρών οστών
- Τοπικό άλγος, Θερμότητα, Οίδημα
- Πυρετός
- Αβληχρή συμπτωματολογία (απουσία των ανωτέρω, απλή αίσθηση "βάρους" στην προσβεβλημένη περιοχή)

Δ.Δ. από αγγειοαποφρακτικά επεισόδια που έχουν παρόμοιες εκδηλώσεις

ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

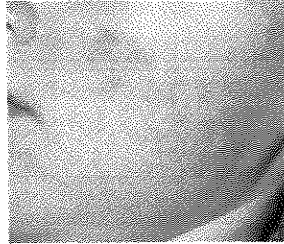
- Ακτινογραφίες, Σπινθηρογράφημα, MRI
- Καλλιέργειες αίματος
- Βιοψία – Καλλιέργεια οστού

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή (κάλυψη *Salmonella* spp, *Staph aureus*)
- Τροποποίηση αγωγής ανάλογα με αποτελέσματα – Διάρκεια 4-6 εβδ. ή και περισσότερο
- Χειρουργικές-Ορθοπεδικές παρεμβάσεις

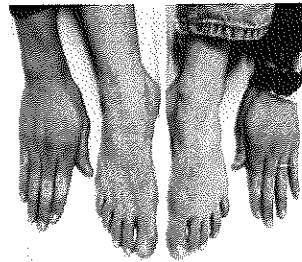
Parvovirus B19

Μη ακριβώς διευκρινισμένος ο τρόπος
μετάδοσης
Πιθανά μέσω στενής επαφής, σταγονιδίων
εκκρίσεων αναπνευστικού



ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΥΘΗΣΜΟ

- Συμπτώματα ιογενούς συνδρομής (50%)
- Ασυμπτωματικοί (25%)
- “ΠΕΜΠΤΗ ΝΟΣΟΣ” (25%)
(Πυρετός, κακουχία, εξάνθημα, οίδημα)



Parvovirus B19 ΚΑΙ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

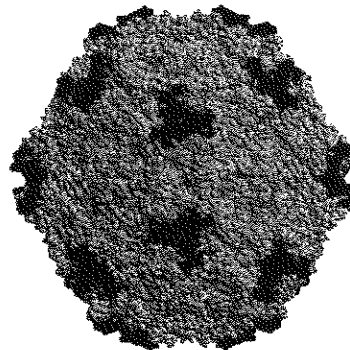
ΑΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ

Προσβολή πρόδρομων μορφών ερυθρών
αιμοσφαιρίων

Μείωση παραγωγής τους

ΣΟΒΑΡΗ ΕΠΙΤΑΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

- Αλλαγή χροιάς δέρματος
- Ωχρότητα
- Καταβολή
- Ταχυκαρδία
- Πυρετός



ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οξύ θωρακικό σύνδρομο
Επώδυνη κρίση
Κρίση σπληνικού εγκλωβισμού

Table 3. Clinical course of children with TRCA episodes associated with HPV B19

	Total population, N = 58	SCD-SS,* N = 47	SCD-SC,* N = 14	Other,† N = 7	P‡
Chief complaint, %					
Fever	42.7	51.1	35.7	0	NS
Pain	39.7	25.5	57.1	100	.049
Pallor	5.9	4.4	7.1	0	NS
Laboratory findings					
Median initial Hb level, g/dL	5.8	5.0	8.1	8.0	< .0001
Median initial reticulocyte, %	1.0	1.2	0.4	0.7	NS
Median lowest Hb level, g/dL	4.8	4.5	5.8	7.8	.0002
Median lowest reticulocyte, %	0.8	0.7	0.3	0.7	NS
Mean Δ hemoglobin level, g/dL (SD)	4.1 (1.4)	3.7 (1.0)	5.4 (1.8)	3.6 (0.8)	< .001
Neutropenia, %	17.9	21.3	15.4	0	NS
Thrombocytopenia, %	28.5	14.9	84.3	28.6	.001
SCD complications, %					
Painful episode	81.8	48.8	82.9	100	.002
Acute chest syndrome	11.8	8.4	28.6	14.3	.042
Acute splenic sequestration	19.1	8.5	50.0	28.6	.002
Fever while hospitalized	88.7	87.2	100.0	85.7	NS
Management, %					
Transfusion for TRCA	72.1	85.1	57.1	14.3	.026
Parenteral antibiotics	88.2	85.1	100	85.7	NS
Opioids	51.5	38.1	78.6	100	.007
Mean days hospitalized (SD)	4.5 (2.2)	4.2 (1.8)	5.7 (2.7)	4.4 ($\pm$ 3.1)	.009
PICU admission, %	13.2	14.9	14.3	0	NS
Negative HPV B19 serology at presentation, %	18.2	23.4	0	0	.054

Smith-Whitley et al, Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease, Blood 2004

Parvovirus B19

- ΕΓΡΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
 - Γεν.Αίματος, Δ.Ε.Κ. (↓)
 - Βιοχημικές εξετάσεις
- ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
 - Απομόνωση από άλλους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς
 - **Μετάγγιση**
 - Συμπτωματικά μέτρα
- Δεν υπάρχει διαθέσιμο “ειδικό” αντικό φάρμακο
- Παρομοίως δεν υπάρχει αντίστοιχο εμβόλιο
- Ανοσία μετά από λοίμωξη

ΗΠΑΡ

- **ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ**
 - Συνιστάται εμβολιασμός έναντι ιού ηπατίτιδος Α, Β
 - Θεραπεία επί χρόνιας ΗCV λοίμωξης
- **ΗΠΑΤΙΚΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ**
 - Σπάνιο
 - Θεραπεία ανάλογα με το παθογόνο αίτιο
- **ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ -ΧΟΛΑΓΓΕΙΠΙΔΑ**

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

- Πιθανώς ασυμπτωματικές
- Ιδιαίτερη προσοχή σε εγκύους ασθενείς
- Συχνότερο αίτιο E.coli
- Επί συμπτωμάτων αρχικά εμπειρική αγωγή και κατόπιν τροποποίηση ανάλογα με αποτελέσματα καλλιεργειών

ΕΙΔΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ
 - Έξαρση τα τελευταία χρόνια
 - Συνιστάται εμβολιασμός (και στους ενήλικες)
- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ
 - Σπανιότατες (αίμα ασφαλές όσο ποτέ!! – Χρήση φίλτρου λευκαφαίρεσης)
- ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ YERSINIA
 - Σε ασθενείς με αιμοσιδήρωση
- ΕΛΟΝΟΣΙΑ
 - Ιδιαίτερος κίνδυνος για πάσχοντες-Προστασία έναντι του πλασμωδίου παρέχει μόνο η ετεροζυγωτία
 - Προληπτική λήψη ανθελονοσιακών σε περιπτώσεις ταξιδιού σε ενδημικές περιοχές

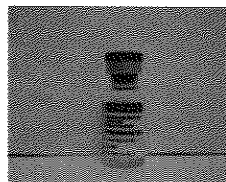
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

A. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

1. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ
2. ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ



B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Ο ρόλος της Πενικιλίνης

Η καθιέρωση προληπτικής χορήγησης πενικιλίνης μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων

Ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας

Πάντα σε συνδυασμό με αντίστοιχο εμβολιασμό έναντι πνευμονιοκόκκου

- ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ? από βρεφική ηλικία (~ 2^{ος}-4^{ος} μήνας)
- ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
 - 125mg X 2 έως το 2^ο – 3^ο έτος
 - 250mg x 2 έως το 5^ο έτος
- Σε αλλεργία εναλλακτικά ερυθρομυκίνη

ΜΕΤΑ ΤΟ 5^ο ΕΤΟΣ ??

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

- Μελέτη PROPS II (1995)
 - (*Prophylaxis with Oral Penicillin in children with Sickle Cell Anemia (PROPS)*)
 - Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε >5 ετών είναι μικρή και η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να διακοπεί με στενή ιατρική παρακολούθηση
- Σε σπληνεκτομηθέντες ή σε προηγούμενο ιστορικό σοβαρής πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης μπορεί να συνεχιστεί

Ωστόσο η απόφαση λαμβάνεται ανά περίπτωση καθώς ο κίνδυνος αν και μικρός παραμένει υπαρκτός

“ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ” ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Κόπωση ασθενών – Μη συμμόρφωση

Ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών

Πιθανά “καθυστέρηση” στην ανάπτυξη αντισωμάτων

ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ Η ΑΡΙΣΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ

Περιπτώσεις σήψης ή μηνιγγίτιδας από *Str. Pneumoniae* σχετίζονται με παράληψη δόσεων πενικιλίνης

Buchanan GR et al, Am J Dis Child 1986

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ΕΓΚΑΙΡΗ ΕΝΑΡΞΗ
- ΣΩΣΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
- ΕΠΑΡΚΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΜΠΥΡΕΤΟΥ
 - $>38,5^{\circ}\text{C}$ χρήζει άμεσης ιατρικής εκτίμησης
 - Ιστορικό
 - Κλινική εξέταση (αιμοδυναμική κατάσταση, αναζήτηση σημείων αναιμίας, εκτίμηση μεγέθους σπληνός, σημεία εντοπισμένης φλεγμονής, νευρολογικές διαταραχές)
 - Εργαστηριακός έλεγχος-Καλλιέργειες
- ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ
 - Κεφτριαζόνη 50-75mg/kg ή κλινδαμυκίνη 10-15mg/kg(επί αλλεργίας)
 - Βανκομυκίνη (σε σηπτικούς, υποψία μηνιγγίτιδας)
- ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΛΕΓΧΟΣ
 - Α/α θώρακος
 - Ο.Ν.Π.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ Ή ΟΧΙ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΕΑΝ ΙΣΧΥΟΥΝ ≥ 2 ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ

- Προηγούμενη σοβαρή λοίμωξη
- Ηλικία <2 ετών
- HbSS ή HbS/βο θαλασσαιμία
- $\Theta >40^{\circ}\text{C}$.
- Αιμοδυναμική αστάθεια ή υποψία μηνιγγίτιδας, Ρίγος
- $\downarrow$ αιμοσφαιρίνης ($> 2\text{mg/dl}$ από συνήθη τιμή)
- Λευκά αιμοσφαίρια $>30000/\mu\text{L}$ ή $<5000/\mu\text{L}$
- Εκδηλώσεις Ο.Θ.Σ., σπληνικού εγκλωβισμού, απλαστικής κρίσης, επώδυνης κρίσης
- Παρουσία ενδαγγειακών κεντρικών καθετήρων

Mountain States Regional Genetic Services Network. Sickle Cell Disease in Children and Adolescents: Diagnosis, Guidelines for Comprehensive Care, and Protocols for Management of Acute and Chronic Complications. 2001

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΛΟΙΠΩΝ ΖΩΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ

ΕΞΟΔΟΣ ΟΤΑΝ

Απύρετος
Αρνητικές καλλιέργειες
Αιμοδυναμικά σταθερός ασθενής
Απουσία ενδείξεων άλλων επιπλοκών
Δυνατότητα συνέχισης αγωγής κατ' οίκον
Προγραμματισμός επανεξέτασης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι λοιμώξεις αποτελούν **σημαντικό πρόβλημα** για τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο καθώς επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και την επιβίωση
- Πρωταρχικής σημασίας είναι η **τήρηση των μέτρων πρόληψης** των λοιμώξεων
 - Εμβολιασμοί
 - Προφυλακτική λήψη πενικιλίνης (απαιτείται άριστη συμμόρφωση)
 - Τήρηση κανόνων υγιεινής
- Ενημέρωση και εγρήγορση των γονέων ώστε έγκαιρα **να αναγνωρίζουν σημεία** που υποδηλώνουν λοίμωξη (**ρίγος**) και να κινητοποιούνται ανάλογα
- Αντίστοιχα ενημέρωση και εγρήγορση των ενηλίκων ασθενών ώστε **να μην καθυστερήσουν** επί εμφάνισης συμπτωματολογίας
- Επί ενδείξεων έγκαιρη και άμεση λήψη αντιβιοτικών **από απόθεμα που ο ασθενής πάντα διατηρεί** έως ότου εκτιμηθεί από ειδικό

ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Αικατερίνη Τέλη

Παιδίατρος

Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο

Η τεχνητή ενεργητική ανοσοποίηση μέσω εμβολίων, έχει ως στόχο τη διέγερση του ανοσολογικού συστήματος μέσω ειδικών αντιγόνων και τη δημιουργία ανοσολογικής άμυνας κατά συγκεκριμένης νόσου. Η ανάπτυξη και ευρεία εφαρμογή των εμβολίων είχε ως αποτέλεσμα την εξαφάνιση πολλών λοιμωδών νοσημάτων από τις αναπτυγμένες χώρες (κοκκύτης, τέτανος, διφθερίτιδα, ιλαρά, μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο ινφλουένζας b κ.α.)¹.

Η πρόληψη βακτηριακών λοιμώξεων μέσω τεχνητής ενεργητικής ανοσοποίησης σε άτομα με λειτουργική ασπληνία, όπως στη δρεπανοκυτταρική νόσο, αποτελεί σωτήρια παρέμβαση αλλά και πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος ². Η δυσλειτουργία του σπλήνα δεν αποτελεί αντένδειξη για ενεργητική ανοσοποίηση, αντιθέτως τα παιδιά και οι ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών 2008 ³ (Πίνακας 1), με ιδιαίτερη έμφαση στα εμβόλια έναντι ελυτροφόρων βακτηριδίων (πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουέντζας και μηνιγγιτιδόκοκκο), επίσης έναντι του ιού της γρίπης λόγω κινδύνου επιπλεγμένων αναπνευστικών λοιμώξεων και έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β λόγω συχνών μεταγίσεων.

A) Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου (*Streptococcus Pneumoniae*)

Διατίθενται τριών ειδών εμβόλια:

A) Το 7-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο - PCV7 περιλαμβάνει πολυσακχαριδικά αντιγόνα των οροτύπων 4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F και ολιγοσακχαρίτες από τον ορότυπο 18C, οι οποίοι είναι συζευγμένοι με 20 µg πρωτεϊνικής διφθεριτικής τοξίνης μη παθογόνου στελέχους CRM 197. Οι ορότυποι που περιλαμβάνονται στο PCV7 ευθύνονται για το 88% της μικροβιαμίας, 82% της μηνιγγίτιδας και 71% της οξείας μέσης ωτίτιδας, σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών ⁴. Το εμβόλιο συνιστάται για όλα τα παιδιά < 2 ετών (Πίνακας 1). Σε ηλικία 2-6 μηνών χορηγούνται 3 δόσεις με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων και μία

αναμνηστική δόση σε ηλικία 12-15 μηνών, σε ηλικία 7-11 μηνών 2 δόσεις και μία αναμνηστική σε ηλικία 12-15 μηνών και σε ηλικία 12-23 μηνών δύο δόσεις εμβολίου. Επίσης ενδείκνυται για παιδιά 24 μηνών έως 5 ετών με λειτουργική ασπληνία ή σπληνεκτομή (Πίνακας 2) ⁵⁻⁷. Η χρήση του σε μεγαλύτερες ηλικίες δεν αντενδίδνεται. Υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα ικανοποιητικής αποτελεσματικότητας σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο έως ≤ 10 ^{8,9} και επαρκούς ανοσογονικότητας σε μεγαλύτερες ηλικίες, αλλά δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες χρήσης για παιδιά > 5 ετών. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ως προς τη δημιουργία προστατευτικών αντισωμάτων για τους 7 ορότυπους πνευμονιοκόκκου μετά από 3 δόσεις, ανέρχεται στο 92% - 100%. Η χορήγηση γίνεται ενδομυϊκά, 0,5ml ανά δόση, ενώ μπορεί να συγχορηγηθεί με άλλα εμβόλια, αλλά σε διαφορετικά σημεία ένεσης. Μετά από εμβολιασμό παρατηρούνται συχνά ήπιες τοπικές αντιδράσεις, μειωμένη όρεξη, εμετός και διάρροια και σπάνια γενικευμένες αντιδράσεις, όπως πυρετός, σπασμοί και αλλεργικές εκδηλώσεις ⁴.

Το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (23PS) αποτελείται από αντιγονικά δραστικούς πολυσακχαρίτες από 23 οροτύπους πνευμονιόκοκκου (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22, 23F και 33F), που αντιπροσωπεύουν το 90% των οροτύπων που προκαλούν διεισδυτική πνευμονιοκοκκική λοίμωξη. Ενδείκνυται σε άτομα υψηλού κινδύνου για συστηματικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις ηλικίας > 2 ετών, όπου προκαλεί και ικανοποιητική ανοσολογική απάντηση. Ο αρχικός εμβολιασμός γίνεται ενδομυϊκά σε μία δόση 0,5 ml. Ο επανεμβολιασμός σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Παιδιατρικής Εταιρείας (AAP) και της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών του Καναδά (NACI), γίνεται με μία 2^η δόση μετά από 3- 5 έτη για παιδιά < 10 ετών και μία 2^η δόση μετά από 5 έτη για άτομα > 10 ετών ⁵⁻⁷, ενώ σύμφωνα με την Βρετανική Επιτροπή Αιματολογίας ο εμβολιασμός με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο θα πρέπει να γίνεται κάθε 5 έτη εφόρου ζωής ^{10,11}. Μπορεί να συγχορηγηθεί με άλλα εμβόλια σε διαφορετικά σημεία ένεσης, ενώ στις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται συχνά τοπικές αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και σπάνια πυρετός, μυαλγία, κεφαλαλγία, αδυναμία, κόπωση και αλλεργικές αντιδράσεις. Πολύ σπάνια αναφέρεται αντίδραση τύπου Arthus (αντίδραση υπερευσθησίας τύπου III – τοπική αγγειίτιδα), η οποία είναι αναστρέψιμη και εμφανίζεται

κυρίως σε άτομα με υψηλό τίτλο αντιπνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων. Το 7-δύναμο εμβόλιο δεν αντικαθιστά το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο σε άτομα υψηλού κινδύνου, καθώς το δεύτερο παραμένει εμβόλιο εκλογής σε μεγάλα παιδιά και ενήλικες ⁷. Σε περίπτωση που πρόκειται να χορηγηθούν και τα δύο εμβόλια, θα πρέπει να χορηγείται πρώτα το συζευγμένο και στη συνέχεια το πολυσακχαριδικό με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων (Πίνακας 2).

Τέλος το Μάρτιο του 2009 το 10-δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο πήρε έγκριση κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Περιέχει πολυσακχαριδικά αντιγόνα της κάψας του πνευμονιοκόκκου από τους ορότυπους 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, που υπολογίζεται ότι ευθύνονται για το 56-90% των περιστατικών διεισδυτικής νόσου σε παιδιά < 5 ετών στην Ευρώπη. Ενδείκνυται για τον εμβολιασμό παιδιών < 2ετών. Οι μελέτες αποτελεσματικότητας έδειξαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με το 7-δύναμο εμβόλιο, μικρότερη αποτελεσματικότητα έναντι των οροτύπων 6B και 23F, μικρότερη αποτελεσματικότητα σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας για ομάδες υψηλού κινδύνου όπως η δρεπανοκυτταρική νόσος ¹².

B) Εμβολιασμός έναντι Αιμόφιλου τύπου b (*Haemophilus Influenzae* type b)

Το εμβόλιο του αιμόφιλου τύπου b αποτελείται από το πολυσακχαριδικό αντιγόνο του ελύτρου του *H. Influenzae* ομάδας b, το οποίο είναι συζευγμένο με πρωτεΐνη φορέα το τοξοειδές του τετάνου. Το εμβόλιο διατίθεται ως μονοδύναμο ή πολυδύναμο, σε συνδυασμό με άλλα εμβόλια (DTaP, IPV, HEB). Συνιστάται για την ενεργητική ανοσοποίηση όλων των παιδιών 2 μηνών – 5 ετών για προφύλαξη από τη διεισδυτική νόσο από *H. Influenzae* ομάδας b, καθώς και σε παιδιά και ενήλικες σε ανατομική ή λειτουργική ασπληνία. Ο βασικός εμβολιασμός στα βρέφη από 2 μηνών περιλαμβάνει 3 αρχικές δόσεις με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων και μία επαναληπτική δόση σε ηλικία 12-15 μηνών. Παιδιά 7 μηνών - 5 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί στην πρώτη βρεφική ηλικία, θα πρέπει να ολοκληρώσουν το βασικό εμβολιασμό ανάλογα με την ηλικία τους ³. Η χρήση του εμβολίου σε ηλικίες > 5 ετών και ενήλικες συνιστάται μόνο σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως η

δρεπανοκυτταρική αναιμία, όπου συστήνεται τουλάχιστον 1 δόση εμβολίου ^{1,3,6,10}. Η ανοσογονικότητα του εμβολίου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία σύμφωνα με μελέτες είναι επαρκής ^{13,14}. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συχνά είναι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και μέτριος πυρετός ¹.

Γ) Εμβολιασμός έναντι Μηνιγγιτιδοκόκκου (Neisseria Meningitidis)

Διατίθενται 2 τύποι εμβολίου. Το συζευγμένο εμβόλιο έναντι μηνιγγιτιδοκόκκου ομάδας C περιέχει 10 µg ολισακχαρίτιδικού αντιγόνου του ελύτρου της N. Meningitidis C, συζευγμένο με την πρωτεΐνη CRM₁₉₇ της τοξίνης της διφθερίτιδας και συνιστάται για την πρόληψη διεισδυτικής νόσου σε βρέφη > 2 μηνών, καθώς και σε έφηβους και ενήλικες. Η κλινική αποτελεσματικότητα του συζευγμένου εμβολίου υπολογίστηκε > 90%, μετά από μαζικό εμβολιασμό στην Αγγλία ¹⁶. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά σε δόση 0,5 ml και ο βασικός εμβολιασμός περιλαμβάνει 2 δόσεις σε ηλικία 2 και 4 μηνών με μία επαναληπτική > 12 μήνες. Αν ο εμβολιασμός ξεκινήσει μετά τους 12 μήνες χορηγείται μία δόση εμβολίου ^{3,6}. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ανάγκη διενέργειας αναμνηστικής δόσης. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα συνιστούν σε ασθενείς με ασπληνία να γίνεται προσδιορισμός τίτλου αντισωμάτων και επανεμβολιασμός στους μη απαντητές ή να χορηγούνται ρουτίνα 2 δόσεις εμβολίου ¹⁷. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι συνήθως τοπικές στο σημείο της ένεσης και σπανιότερα εμφανίζονται πυρετός, μηνιγγισμός, ευερεθιστότητα, ναυτία και έμετοι.

Το τετραδύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο του μηνιγγιτιδοκόκκου με αντιγόνα των οροτύπων A,C, Y, W-135, ενδείκνυται για την πρόληψη διεισδυτικής νόσου από τους παραπάνω οροτύπους του μηνιγγιτιδοκόκκου σε παιδιά > 2ετών και ενήλικες με υποκείμενο νόσημα όπως η δρεπανοκυτταρική νόσος ^{1,6}. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου για τους ορότυπους A και C είναι >89% και > 83% αντίστοιχα, ενώ δεν έχει υπολογιστεί για του οροτύπους Y και W-135 ¹⁶. Χορηγείται υποδόρια σε δόση 0,5 ml. Επανεμβολιασμός απαιτείται σε 2-3 έτη καθώς τα προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων μειώνονται τα πρώτα 3 χρόνια σε παιδιά που εμβολιάστηκαν για πρώτη φορά < 4 ετών και σε παιδιά και ενήλικες με υποκείμενο νόσημα. Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται είναι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο ένεσης έως 40%,

σπανιότερα μέτριος πυρετός (5%), και πολύ σπάνια μυαλγίες, αρθραλγίες, αλλεργικές αντιδράσεις και συμπτώματα από το ΚΝΣ ¹⁸.

Τέλος αναμένεται να κυκλοφορήσει στην Ελλάδα το τετραδύναμο συζευγμένο αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο που περιέχει ολιγοσακχαριτιδικά αντιγόνα του έλυτρου της *N. Meningitidis* των οροτύπων A,C,Y,W-135, το οποίο ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση εφήβων και ενηλίκων (11-55 ετών) και διενεργείται ήδη από το 2005 στην Αμερική σε έφηβους 11-12 ετών ^{16,19}. Η ανοσιακή του απάντηση στους ανοσοκατεσταλμένους δεν έχει μελετηθεί, ενώ μετά την κυκλοφορία του έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Guillain – Barre και εγκάρσιας μυελίτιδας ²⁰.

Δ) Εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης

Η εποχική γρίπη είναι μία οξεία ιογενής λοίμωξη με εύκολη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο. Κάθε χρόνο καταγράφονται παγκοσμίως 3-5-εκατομμύρια κρούσματα και 250000 – 500000 θάνατοι από εποχική γρίπη τύπου A και B. Το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο έναντι του ιού της γρίπης A και B περιέχει αντιγόνα στελεχών που διαφοροποιούνται ετησίως, σύμφωνα με τη σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ²¹. Έτσι για την περίοδο 2009- 2010 στο αντιγριπικό εμβόλιο περιέχονται αντιγόνα ισοδύναμα προς:

- 1) A/Brisbane/59/2007(H1N1) προσομοιάζων στέλεχος
- 2) A/Brisbane/10/2007(H3N1) προσομοιάζων στέλεχος
- 3) B/Brisbane/60/2008(H1N1) προσομοιάζων στέλεχος

Κάθε δόση είναι 0,5 ml και περιέχει 15μg αιμοσυγκολλητίνης κάθε στελέχους. Ενδείκνυται από την ηλικία των 6 μηνών και πάνω, για άτομα υψηλού κινδύνου (κάτω των 5 ετών και άνω των 60 ετών, άτομα με υποκείμενες παθήσεις καρδιάς, πνευμόνων, ήπατος, νεφρών, αίματος, ανοσοανεπάρκειες) και στην κύηση. Ο εμβολιασμός επαναλαμβάνεται ετησίως με ενδομυϊκή χορήγηση 0,5 ml εμβολίου. Σε παιδιά 6 μηνών έως 3 ετών γίνεται η μισή δόση (0,25 ml) και > 3 ετών ολόκληρη δόση εμβολίου (0,5 ml). Τα παιδιά έως 9 ετών που εμβολιάζονται πρώτη φορά λαμβάνουν 2 δόσεις (μεσοδιάστημα 4 εβδομάδες) ³. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τη μορφή τοπικών αντιδράσεων στο σημείο ένεσης, κεφαλαλγία, εφίδρωση, πυρετός, μυαλγία, αρθραλγία, κακουχία, κόπωση και σπάνια αλλεργικές αντιδράσεις,

διαταραχές αγγείων και νευρικού συστήματος. Στην Δρεπανοκυτταρική αναιμία η ανοσοποίηση των ασθενών έχει ως στόχο την πρόληψη των επιπλοκών της γρίπης (πνευμονία από τον ιό, βακτηριακή πνευμονία, μυοκαρδίτιδα κ.α).

Από τον Απρίλιο του 2009 η απομόνωση νέου στελέχους γρίπης A H1N1 και η ανακοίνωση κινδύνου πανδημίας νέας γρίπης τύπου A από τον ΠΟΥ, οδήγησαν στην ανάγκη δημιουργίας ενός νέου μονοδύναμου εμβολίου έναντι του συγκεκριμένου στελέχους (monovalent influenza A/California/ 2009 surface antigen vaccine)²². Στην Ελλάδα σύμφωνα με την τελευταία εβδομαδιαία ανακοίνωση του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ (19/10/2009) υπάρχουν 2659 επιβεβαιωμένα κρούσματα, ενώ έχουν σημειωθεί 3 θάνατοι. Στόχος του εμβολιασμού είναι η δημιουργία ανοσίας στο 25% του πληθυσμού και η πρόληψη πανδημίας. Ήδη έχει ξεκινήσει μαζικός εμβολιασμός στην Κίνα, την Αμερική και την Αυστραλία²². Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ και των Εθνικών Επιτροπών Εμβολιασμών, η Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία συνιστά των εμβολιασμό του ελληνικού πληθυσμού με την παρακάτω ιεράρχηση²³:

- 1) Άτομα που φροντίζουν βρέφη < 6 μηνών και παιδιά 6 μηνών έως 18 ετών
- 2) Ομάδες υψηλού κινδύνου 19-64 ετών (Ασθενείς με χρόνια νοσήματα)
- 3) Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό
- 4) Έγκυες 2^{ου} -3^{ου} τριμήνου
- 5) Υγιή άτομα 19-49 ετών

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες οδηγίες για το δοσολογικό σχήμα που θα είναι απαραίτητο για την πρόκληση ανοσίας. Οι δόσεις που θα χρειαστούν πιθανολογείται ότι θα είναι 2 με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων, ειδικά για παιδιά < 9 ετών. Το αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά του H1N1 δεν αντικαθιστά το εμβόλιο της εποχικής γρίπης, ενώ τα δύο εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα, σε διαφορετικά σημεία ένεσης²².

Ε) Εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β

Το εμβόλιο περιέχει αδρανοποιημένο αντιγόνο επιφανείας s (HBsAg) του ιού της ηπατίτιδας Β, το οποίο είναι παρασκευασμένο με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA. Συνιστάται η χορήγηση του σε κάθε ηλικία, ενώ περιλαμβάνεται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών από το 1997. Το

βασικό δοσολογικό σχήμα είναι 3 δόσεις στους 0,1 και 6 μήνες, ενώ όταν χορηγείται σε πολυδύναμη μορφή σε συνδυασμό με άλλα εμβόλια του βασικού εμβολιασμού (DTaP, IPV, Hib) γίνεται αντίστοιχα στους μήνες 2-4 και 6 μηνών. Τα παιδιά < 10 ετών εμβολιάζονται με δόση 0,5 ml (10μg προσροφημένου αντιγόνου), ενώ > 10 ετών και ενήλικες με δόση 1 ml 20 μg αντιγόνου)³. Ορομετατροπή παρατηρείται τον 7 μήνα που φθάνει στο 88% των δρεπανοκυτταρικών ασθενών. 4^η δόση συνιστάται σε άτομα που δεν παρουσίασαν αύξηση τίτλου αντισωμάτων έναντι του επιφανειακού αντιγόνου μετά την ολοκλήρωση των 3 δόσεων²⁴. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται είναι ήπιες συνήθως με την μορφή τοπικών αντιδράσεων στο σημείο ένεσης και σπανιότερα πυρετός, κεφαλαλγία, κοιλιακός πόνος, αρθραλγίες και άλλα. Οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος.

Συμπεράσματα

Η χρήση των εμβολίων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο αποτελεί θεμέλιο παράγοντα πρόληψης σοβαρών διεισδυτικών λοιμώξεων. Ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες, έτσι ώστε να θεσπιστούν κατευθυντήριες οδηγίες για το βέλτιστο χρονοδιάγραμμα χορήγησης εμβολίων, με σκοπό την εξασφάλιση μέγιστης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των εμβολιαστικών σχημάτων που εφαρμόζονται σε άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Πίνακας 1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών 2008-2009

Ηλικία Εμβόλιο	Γέννη- ση	1μην	2μην	4μην	6μην	12μην	15μην	18μην	24μην	4-6 ετ	11-12 ετ	13-18 ετ
Ηπατίτιδας Β (Hep B)	Hep B	Hep B (1-2 δόσεις)			Hep B							
			Hep B	Hep B	Hep B				Hep B (όλες οι δόσεις)			
Διφθερίτιδας, Τετάνου, Κοκκύτη (DTaP)			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP			DTaP	TdaP	
Πολιομυελίτιδας (IPV)			IPV	IPV	IPV					IPV		
Αιμόφιλου τύπου Β			Hib	Hib	Hib	Hib						
Μηνιγγιτιδόκοκκου C (MCC)			MCC	MCC		MCC						
Πνευμονιόκοκκου (PCV)			PCV	PCV	PCV	PCV			PCV (PPV)			
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)						MMR				MMR		
Ανεμευλογιάς (Var)						Var				Var		
Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV)												HPV κορίτσια 12-15 ετών 3 δόσεις
Ηπατίτιδας Α (Hep A)						Hep A (2 δόσεις)						
Φυματίωσης (BCG)						Mantoux				Mantoux BCG	Mantoux	
Γρίπης (INFL)						INFL (ετησίως)						

Πίνακας 2. Συστάσεις εμβολιασμού έναντι πνευμονιοκόκκου με PCV7 και 23PS για

ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη ^{1,6}

Ηλικία	Προηγούμενες δόσεις (PCV7 ή 23PS)	Συστάσεις
<23 μηνών	Καμία	Εθνικό πρόγραμμα Εμβολιασμών 2008
24-59 μηνών	4 δόσεις PCV7	1 δόση 23PS - 2 ετών 1 δόση 23PS 3-5 έτη μετά την 1 ^η δόση
24-59 μηνών	1-3 δόσεις PCV7	1 δόση PCV7 1 δόση 23PS 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση PCV7 1 δόση 23PS 3-5 έτη μετά την 1 ^η δόση
24-59 μηνών	1 δόση 23PS	2 δόσεις PCV7 με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων και έναρξη 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση 23PS 1 δόση 23PS 3-5 έτη μετά την 1 ^η δόση
24-59 μηνών	Καμία	2 δόσεις PCV7 με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων 1 δόση 23PS 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση PCV7 1 δόση 23PS 3-5 έτη μετά την 1 ^η δόση

Βιβλιογραφία

1. CDC.General Recommendation on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2006;55(RR15):1-58
2. Price EV, Dutta S, Blanchette SV, Buchart S, Kirby M, Langer J, Ford-Jones EL. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: Practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:597-603
3. Πίνακας χρονοδιαγράμματος Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών 2008. <http://www.mohaw.gr/gr/thefuture/anakoinoseis/>
4. Overturf GD. Committee on Infectious Disease. Technical report: Prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines, and antibiotic prophylaxis. *Paediatrics* 2000;106:367-76
5. American Academy of Paediatrics. Committee on Infectious Disease. Policy statement: Recommendations for the prevention of Pneumococcal Infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prenar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Paediatrics* 2000;106:362-6
6. National Advisory Committee on Immunization: Recommended Immunization: Immunization of Immunocompromised Persons: Splenic disorders.Part 3, 7th ed. *Canadian Immunization Guide* 2006:119-21
7. CDC. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2000. MMWR 2000/49;1-38
8. Adamkiewicz TV, Benzamin JS, Howgate J, Baughman W, Strayhorn G, Sullivan K et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. *Paediatrics* 2008;121:562-9
9. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, Dower N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003885

10. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Up date of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clinical Medicine* 2002;2:440-3
11. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with absent or dysfunctional spleen. Working Party of British Committee for standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Review. *BMJ* 1996;312:430-4
12. European Medicine Agency (EMA). Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης (EPAR) Syflorix.
<http://www.emea.europa.eu/humadocs/PDFs/EPAR/syflorix/H-973-el1.pdf>.
13. Goldblatt D, Johnson M, Evans J. Antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:159-61
14. Rubin LG, Voulalas D Carmody L. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with sickle cell disease. *Am J Dis Chil* 1992;146:340-2
15. CDC. Haemophilus b Conjugate Vaccines for Prevention of Haemophilus influenzae Type b Disease Among Infants and Children Two Months of Age and Older Recommendations of the ACIP .MMWR 1991 / 40(RR01);1-7
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Disease. Policy statement. Prevention and control of Meningococcal disease: Recommendations for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. *Paediatrics* 2005; 116:496-505
17. Balmer P, Falconer M, McDonald P. et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004;72:332-7
18. Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ). Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Εμβόλιο Μηνιγγιτιδοκόκκου (Meningococcal Vaccine) Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας.
http://www.keel.org.gr/keelpno/2006/id906/emv_mining_pro.pdf
19. CDC. Notice to Readers: Revised Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to Vaccinate All Persons Aged 11--

- 18 Years with Meningococcal Conjugate Vaccine. MMWR 2007 / 56;794-795
20. Alert on meningococcal vaccine FDA Consum 2006;39:6
<http://www.fda.gov/Safety/Medwatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152369.htm>
21. CDC.Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009.MMWR 2009/58(RR08);1-52
22. CDC.Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2009/ 58;1-8
23. Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία. <http://www.e-child.gr> (7/9/2009)
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;24:548-

Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Αντώνης Καττάμης

Επικ. Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας

Α' Παιδιατρική Κλινική Παν/μιου Αθηνών

Ο πόνος είναι η χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ). Η οξεία επώδυνη κρίση αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηλείας στους ασθενείς με ΔΝ (1). Ο πόνος είναι αποτέλεσμα της ιστικής βλάβης, που προκαλείται από τα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια. Η ιστική βλάβη οδηγεί στην απελευθέρωση πολυάριθμων ουσιών, που κινούν τη διαβίβαση των οδυνηρών ερεθισμάτων και την αντίληψη του πόνου(2). Συχνά, όμως, στην ΔΝ, ο πόνος εμπεριέχει και ένα νευροπαθητικό στοιχείο, που χαρακτηρίζεται από αίσθημα καύσους, αιμωδίες, κλπ. Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να παρουσιαστούν ακόμα και χωρίς νευρική βλάβη και φαίνεται να οφείλονται σε ιδιόρρυθμη σωματοαισθητική λειτουργία (3).

Η οξεία οδυνηρή κρίση μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος και μπορεί να εκδηλωθεί ως δακτυλίτιδα, οξύ θωρακικό σύνδρομο, πριαπισμό, νέκρωση κεφαλής μηριαίου, κλπ. Η κρίση συχνά εξελίσσεται σε τέσσερις διακριτές φάσεις (πρόδρομη, αρχική, βασική και βελτίωσης), που παρουσιάζουν και χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα. Σημαντική είναι η πορεία στις 2 τελευταίες φάσεις, που αν δεν είναι η αναμενόμενη πρέπει να αναζητηθεί η αιτία (όπως η υπεραλγησία, αντίσταση στα οπιοειδή, κλπ), μια και μπορεί να είναι ένδειξη υποτροπής.(4,5)

Η Αντιμετώπιση του Πόνου

Η αντιμετώπιση των ασθενών πρέπει να γίνεται σε καθορισμένους χώρους και εφόσον είναι εφικτό από ειδικευμένο προσωπικό. Ειδικότερα, η χρήση των φαρμάκων πρέπει να γίνεται από λειτουργούς υγείας, που κατανοούν το πρόβλημα, έχουν εμπειρία από παρόμοιες καταστάσεις, και είναι γνώστες της φαρμακοκινητικής, δηλαδή " τι κάνει ο οργανισμός για το φάρμακο" συμπεριλαμβανομένων της απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης και της φαρμακοδυναμικής, που αναφέρεται σε " τι κάνει το φάρμακο στον οργανισμό", δηλαδή τον μηχανισμό με τον οποίο το φάρμακο έχει αποτέλεσμα.

Η αντιμετώπιση του πόνου χρειάζεται να ακολουθεί συγκεκριμένα στάδια (6,7):

- Διεξοδική ιστορικό και κλινική εξέταση για να ανιχνευτεί πιθανή αιτιολογία της κρίσης έτσι ώστε η αιτία και το σύμπτωμα είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν ταυτόχρονα.
 - Εκτίμηση της βαρύτητας του πόνου. Χρήση βαθμολόγησης του πόνου από τον ασθενή (0-10) , εκφράσεων προσώπου (Wong-Baker, 0-5), κλπ
 - Αναγνώριση αν ο πόνος είναι οξύς ή χρόνιος.
 - Εργαστηριακός έλεγχος
 - Χορήγηση αναλγητικών μόλις ολοκληρωθεί η αρχική εκτίμηση και βάση της εικόνας που έχει σχηματισθεί. Ορισμένες κανόνες πρέπει να γίνονται αποδεκτοί ως αξιώματα, και κυρίως:
 - Ο ασθενής πονάει και χρειάζεται βοήθεια, η αντιμετώπιση του έχει τη σημασία της επείγουσας ιατρικής.
 - Η άμεση ανακούφιση είναι απαραίτητη, οπότε συχνά χρειάζεται να δοθεί θεραπεία εφόδου.
 - Επί ήπιων περιστατικών μπορεί να δοκιμασθεί θεραπεία από του στόματος κατ' οίκον. Επί αποτυχίας ή παράτασης των συμπτωμάτων χρειάζεται νοσοκομειακή αντιμετώπιση
 - Στους νοσηλευόμενους, η θεραπεία πρέπει να αναμορφώνεται ανά τακτά διαστήματα (κάθε 4-6 ώρες) σύμφωνα με την πορεία του ασθενούς. Σκοπός είναι η εξασφάλιση αναλγησίας με το λιγότερη δυνατή δόση φαρμάκων.
 - Υποστηρικτική αγωγή με ενυδάτωση (ως 1.5 φορές της ανάγκης του ασθενούς) θεωρείται χρήσιμη
 - Επί επιμονής / μη βελτίωσης (συνήθως μετά από 48 ώρες) να εξετάζεται το ενδεχόμενο μεταγγίσεων / αφαιμαζομεταγγίσεων
- Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του οξύ πόνου διακρίνονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: μη οπιοειδή, τα οπιοειδή και τα επικουρικά (πίνακας 1)

Πίνακας 1 – Φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται συχνά στην αντιμετώπιση του πόνου στην Δρεπανοκυτταρική Αναιμία. Ο Πίνακας είναι ενδεικτικός.

Μη Οπιοειδή Αναλγητικά

- Παρακεταμόλη
- Μη εκλεκτικοί COX αναστολείς
 - Ακετοσαλικυλικό οξύ (aspirin)
 - Ιβουπροφένη
 - Ναπροξένη
 - Ketorolac
- Εκλεκτικοί COX2 αναστολείς
 - Celecoxib

Οπιοειδή

- Κωδεΐνη
- Συνδυασμός Κωδεΐνης / Παρακεταμόλης (Lonalgal)
- Μορφίνη
- Πεθιδίνη Υδροχλωρική
- Ναλβουφίνη Υδροχλωρική
- Φαιντανύλη (ΠARENΤΕΡΙΚΑ, ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΑ, ΔΙΑ ΒΛΕΝΟΓΓΟΝΩΝ)
- Μεθαδόνη

Επικουρικά

- Αντιϊσταμινικά
- Αντικαταθλιπτικά
- Αντιεπιδληπτικά
- Βενζοδιαζεπίνες
- Φαινοθειαζίνες
- Αντιεμετικά

Μια βασική διαφορά ανάμεσα τα οπιοειδή και τα μη οπιοειδή είναι ότι τα δεύτερα έχουν μια ανώτατη δοσολογία, πέραν της οποίας το αποτέλεσμα τους δεν ενισχύεται, ενώ αντίθετα αυξάνει η πιθανότητα σοβαρών παρενεργειών (κυρίως από το γαστρεντερικό, τους νεφρούς και διαταραχές αιμόστασης). Η χρήση των οπιοειδών συχνά σχετίζεται με παρερμηνείες και φοβίες. Τα οπιοειδή δρουν με τη σύνδεση τους με τους μ-υποδοχείς και η αποτελεσματικότητα καθορίζεται από το πόσο δυνατή είναι αυτή η σύνδεση. Η σύνδεση οδηγεί σε κυτταρικές εξεργασίες, που τελικά καθυστερούν ή αναστέλλουν την μετάβαση των επώδυνων ερεθισμάτων. Μπορούν να δοθούν από το στόμα, υποδόρια, ενδαγγειακά, επιδερμικά και δια των βλεννογόνων. Οι διαφορές των διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών έγκειται στην βαθμό της αποτελεσματικότητας, τη διάρκεια της δράσης τους καθώς και στις ανεπιθύμητες ενέργειες (8).

Ως γραμμή 1^η θεραπείας για ηπίου/μετρίου βαθμού πόνο δοκιμάζονται τα μη οπιοειδή αναλγητικά. Από το οπιοειδή, η κωδεΐνη έχει χαμηλότερη δραστηριότητα και ελεγχόμενη τοξικότητα και για αυτό χρησιμοποιείται και για κατ'οίκον νοσηλεία, ως 2^η γραμμή θεραπείας μετά τα μη οπιοειδή αντιφλεγμονώδη. Η χρήση έμπλαστρου με φαιντανύλη προσφέρει τη δυνατότητα μακροχρόνιας (48-72) αναλγησίας, χωρίς την ανάγκη νοσηλείας. Επί μη ελέγχου του πόνου, χρειάζεται νοσηλεία και χορήγηση ισχυρότερων αναλγητικών (κατά κανόνα οπιοειδή) συχνά παρεντερικώς. Η θεραπεία αρχικά πρέπει να είναι επιθετική με σκοπό τη γρήγορη και αποτελεσματική ανακούφιση. Τα φάρμακα πρέπει να δίνονται τακτικά ανάλογα με το χρόνο ημίσειας ζωής και όχι σε PRN (κατά ανάγκη) χορήγηση. Σε ειδικές καταστάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντλίες χορήγησης φαρμάκου με δυνατότητα ελέγχου επιπρόσθετης δόσης από τον ασθενή. Σε βαρείες καταστάσεις συνιστάται η χορήγηση μορφίνης σε δόση ως 0.1-0.15mg/kg (max 5-10mg) κάθε 2-4 ώρες. Η βασική παρενέργεια των οπιοειδών, που πρέπει να ελέγχεται συστηματικά είναι η καταστολή του ΚΝΣ.

Επί τα επικουρικά φάρμακα, χρησιμοποιούνται περισσότερο τα αντιϊσταμινικά, για την αντιμετώπιση των παρενεργειών που προκαλεί η έκκριση ισταμίνης από την χορήγηση των οπιοειδών και λόγω της δράσης του στο ΚΝΣ.

Η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση του πόνου περιλαμβάνει τη χρήση της θερμότητας ή παγκάκιστης, χαλάρωση, μουσική, μασάζ, προσευχή,

φυσικοθεραπεία, εντριβές, αυτοϋπνωση, βελονισμός, χρήση βιταμινών, μαγνησίου, αντιοξειδωτικών κ.ά. Αν και αρκετοί ασθενείς αναφέρουν βελτίωση με αυτές τις μεθόδους δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους. Σίγουρα, τέτοιες προσεγγίσεις βοηθούν σε ήπιες κρίσεις ή επικουρικά σε πιο σοβαρές.

Εκτός από τον οξύ πόνο, οι ασθενείς με ΔΝ μπορεί να αναπτύξουν χρόνια επώδυνα σύνδρομα. Ο χρόνιος πόνος μπορεί να οφείλεται σε προφανή παθολογικά αίτια (άτονο έλκος, άσηπτη νέκρωση, κλπ), αλλά μπορεί να μην υπάρχουν εμφανείς αιτίες. Στη δεύτερη περίπτωση, ο τρόπος ανάπτυξης του χρόνιου πόνου δεν είναι πλήρως κατανοητός, και μπορεί να περιλαμβάνει ενεργοποίηση των αδρανών νευρικών οδών και κεντρική ευαισθητοποίηση (μείωση της ουδού πόνου) (9). Ο χρόνιος πόνος σίγουρα είναι πιο δύσκολος να αντιμετωπιστεί και χρήζει μιας πολυδιάστατης προσέγγισης από ομάδα ειδικών, με ειδική έμφαση στη ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών. Η μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών, η χορήγηση υδροξυουρίας ή συστηματικές μεταγγίσεις μπορεί να είναι αναγκαίες για την αντιμετώπιση του (6).

Βιβλιογραφία

1. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol.* 2005;79:17-25.
2. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest.* 2000;106:337-338.
3. Ballas SK, Reyes PE. Peripheral neuropathy in adults with sickle cell disease. *Am J Pain Med.* 1997;71:53-58.
4. Ballas SK. The sickle cell painful crisis in adults: phases and objective signs. *Hemoglobin.* 1995;19:323-333.
5. Jacob E, Beyer JE, Miaskowski C, Savedra M, Treadwell M, Styles L. Are there phases to the vaso-occlusive painful episode in sickle cell disease? *J Pain Symptom Manage.* 2005;29:392-400.
6. Ballas SK. Current issues in Sickle Cell Pain and its management. *Hematology* 2007 p 97-105

7. The management of Sickle Cell Disease. National Institute of Health, USA ,2002 p59-74,
8. McMahon SB, Koltzeninburg M, eds. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed. Elsevier, Churchill Livingstone'. 2006
9. Serjeant GR. Sickle Cell Disease, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2001.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Σαριδάκη Αγγελική-Μαρία, Ειδικευόμενη στην Αναισθησιολογία, ΓΝΑ Λαϊκό

Σκαπινάκης Πέτρος, Ψυχίατρος, Επίκουρος καθηγητής, Ιατρική Σχολή

Ιωαννίνων

Ποιότητα ζωής των πασχόντων από ΔΝ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization) ορίζει την ποιότητα ζωής ως «την αντίληψη του ατόμου για την θέση του στη ζωή μέσα στο πλαίσιο του πολιτισμού και του συστήματος αξιών στο οποίο ζει, και σε συσχέτιση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τις αρχές και τα ενδιαφέροντά του. Πρόκειται για ευρεία έννοια που επηρεάζεται με πολύπλοκο τρόπο από την σωματική υγεία του ατόμου, την ψυχολογική του κατάσταση, τις προσωπικές πεποιθήσεις, τις κοινωνικές σχέσεις και τα βασικά χαρακτηριστικά του περιβάλλοντός του». Πιο ειδικά ως σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (health-related quality of life) ορίζουμε την εκτίμηση του ατόμου σχετικά με τον βαθμό που η λειτουργικότητα και η ευεξία του επηρεάζονται από το επίπεδο της υγείας του [1]. Είναι μια πολύπλοκη έκβαση που εκτιμά κατά πόσο η νόσος, οι επιπλοκές της και η θεραπεία της επηρεάζουν τον ασθενή.

Πριν λίγες δεκαετίες οι ασθενείς με ΔΝ πέθαιναν σε παιδική ηλικία λόγω των πολλαπλών επιπλοκών. Τα τελευταία χρόνια η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου, καθώς και η πρόοδος στην θεραπευτική αντιμετώπιση έχει αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης. Έτσι η ΔΝ θεωρείται πλέον χρόνια νόσος που αφορά παιδιά αλλά και ενήλικες, και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Η ποιότητα ζωής είναι επηρεασμένη τόσο στα παιδιά και τους εφήβους όσο και στους ενήλικες, λόγω επεισοδίων σοβαρού πόνου, ανάγκης συχνής χρήσης αναλγητικών, συχνών νοσηλειών και ανεπάρκειας οργάνων. Στις μικρές ηλικίες συχνές νοσηλείες για επώδυνη κρίση διακόπτουν την οικογενειακή ζωή και την επαφή με τους συνομηλίκους, επιδρώντας αρνητικά στην κοινωνικοποίηση, στην απόκτηση κοινωνικών δεξιοτήτων και στις σχολικές επιδόσεις, μεγιστοποιώντας τις ψυχολογικές επιδράσεις και υπονομεύοντας την ποιότητα ζωής των παιδιών που πάσχουν [2]. Αντίστοιχα

οι ενήλικες ασθενείς συχνά υποφέρουν από επιπλοκές της νόσου όπως εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έλκη κνημών και άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου ή βραχιονίου οστού, καταστάσεις που επηρεάζουν αρνητικά την ζωή τους.

Επιπρόσθετες δυσκολίες αντιμετωπίζουν οι ασθενείς όταν ζητούν ιατρική βοήθεια στα Επείγοντα για την ανακούφιση του πόνου τους. Συχνά έρχονται αντιμέτωποι με τη δυσπιστία του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, που τους θεωρεί δύσκολους ασθενείς. Αποτελεί δε συχνή πεποίθηση του προσωπικού των νοσοκομείων ότι οι ασθενείς αυτοί είναι εθισμένοι στα οπιοειδή. Ο πόνος στη ΔΝ συνήθως δεν συνοδεύεται από αντικειμενικά σημεία, αλλά βασίζεται στις αναφορές του ασθενούς. Επίσης οι περισσότεροι ασθενείς είναι εξοικειωμένοι με την αγωγή που τους ανακουφίζει και εκφράζουν σαφή άποψη για το είδος τη δοσολογία και την οδό χορήγησης του οπιοειδούς. Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να ερμηνευτεί σαν συμπεριφορά εθισμού, αλλά επιδέχεται και μια εναλλακτική ερμηνεία, αυτή της ψευδο-εξάρτησης [3]. Η συμπεριφορά αυτή έχει τις ρίζες της στην υποθεραπεία του πόνου σε προηγούμενες νοσηλείες, η οποία αναγκάζει τον ασθενή να υπερβάλλει τα συμπτώματά του από φόβο μήπως δεν ανακουφιστεί. Ακόμη όμως και στην σπάνια περίπτωση πραγματικής εξάρτησης από τα οπιοειδή, η διάγνωση αυτή δεν αποτελεί δικαιολογία για εγκατάλειψη του ασθενούς και πλημμελή αναλγησία, αλλά θα πρέπει να κινητοποιεί τον θεράποντα για να την αντιμετωπίσει [4].

Γίνεται φανερό ότι η ποιότητα ζωής των πασχόντων από ΔΝ υποβαθμίζεται λόγω πολλών σωματικών, κοινωνικών και ψυχολογικών παραγόντων.

Η έρευνα μέχρι πρόσφατα είχε επικεντρωθεί στην ποιότητα ζωής παιδιών και εφήβων με ΔΝ, γιατί αυτές οι ηλικιακές ομάδες αποτελούσαν τους ασθενείς. Λίγες είναι οι μελέτες που αφορούν τους ενήλικες ασθενείς [5,6,7]. Το συμπέρασμα όλων αυτών των ερευνών είναι ότι η ποιότητα ζωής των πασχόντων από ΔΝ είναι υποβαθμισμένη σε όλους σχεδόν τους τομείς, και σαφώς υποδεέστερη από αυτή του γενικού πληθυσμού. Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει στην μελέτη PiSCES (Pain in Sickle Cell Epidemiology Study), η οποία είναι η μεγαλύτερη έρευνα που μελέτησε όχι μόνο την ποιότητα ζωής αλλά και πολλές άλλες παραμέτρους και μεταβλητές σχετικές με τον

δρεπανοκυτταρικό πόνο. Στην μελέτη, της οποίας το δείγμα περιελάμβανε 308 άτομα από τα οποία τελικά συμπεριελήφθησαν 226, χρησιμοποιήθηκε το SF-36 για την μέτρηση των παραμέτρων της ποιότητας ζωής. Το συμπέρασμα της έρευνας είναι ότι η ποιότητα ζωής των πασχόντων είναι σοβαρά επηρεασμένη και υπολείπεται του γενικού πληθυσμού σε όλους τους τομείς, με εξαίρεση την ψυχική υγεία (Mental Health). Η βαθμολογία των αρρώστων με ΔΝ είναι παρόμοια με αυτή των αρρώστων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και αρκετά χαμηλότερη από αυτή των ασθενών με κυστική ίνωση [7].

Άγχος και κατάθλιψη στη ΔΝ

Η κατάθλιψη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές είναι συχνές στη ΔΝ, όπως και σε άλλες χρόνιες νόσους. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης στους ενήλικες πάσχοντες κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 18-44% [8,9], σε υψηλότερα επίπεδα δηλαδή από αυτά του γενικού πληθυσμού. Εξάλλου και σε έρευνες σε παιδιά με ΔΝ έχει διαπιστωθεί ότι αυτά συχνά εμφανίζουν υψηλά ποσοστά κόπωσης, χαμηλή αυτοεκτίμηση, αίσθημα απελπισίας λόγω των συχνών νοσηλειών, απουσίες από το σχολείο και γενικά αδυναμία να βιώσουν φυσιολογική παιδική ηλικία [10].

Η κατάθλιψη μπορεί να εκδηλώνεται ως αυξημένα σωματικά ενοχλήματα, ελάττωση συγκέντρωσης και όρεξης, ευερεθιστότητα, κόπωση, απελπισία, ενοχή, αυτοκτονικός ιδεασμός, απώλεια ή αύξηση βάρους, αναποφασιστικότητα, αϋπνία, θλίψη, κοινωνική απόσυρση και άλλα μη ειδικά ενοχλήματα. Οι πιο σημαντικές ανεξάρτητες μεταβλητές που φαίνεται να σχετίζονται με την κατάθλιψη στη ΔΝ είναι ο αριθμός των νοσηλειών κατά το προηγούμενο έτος, η συχνότητα των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και το χαμηλό εισόδημα [8,9]. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση κατάθλιψης και άγχους στους πάσχοντες από ΔΝ. Η χρονιότητα της νόσου, το απρόβλεπτο των επώδυνων κρίσεων, ο χρόνιος ή υποτροπιάζων πόνος, οι πολλαπλές επιπλοκές (όπως αναιμία, κόπωση, καθυστέρηση της ανάπτυξης, έλκη κνημών, νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικά επεισόδια, οφθαλμολογικά προβλήματα), οι θεραπευτικές παρεμβάσεις αλλά και το μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης με ορατή την πιθανότητα πρώιμου θανάτου είναι μερικοί από αυτούς. Επίσης η ΔΝ μπορεί να οδηγήσει σε

κοινωνική απομόνωση, οικονομικές δυσκολίες, και λανθασμένο συνήθως στιγματισμό κάποιων ασθενών σαν εξαρτημένων από τα οπιοειδή.

Τα παιδιά που πάσχουν από ΔΝ συνήθως υπολείπονται σε ανάπτυξη των συνομηλίκων τους, έχουν μικρότερο ανάστημα και συχνά καθυστέρηση της ήβης και της σεξουαλικής ωρίμανσης. Οι έφηβοι αντιμετωπίζουν προβλήματα με την αυτοεκτίμησή τους, την εικόνα του σώματός τους και στις σχέσεις με τους συνομηλίκους τους. Λόγω του φόβου των επώδυνων κρίσεων, που πολύ συχνά πυροδοτούνται από την άσκηση, αποφεύγουν να συμμετέχουν σε αθλητικές ή άλλες δραστηριότητες. Ακόμα λόγω των πολλών νοσηλειών αρκετά παιδιά απουσιάζουν συχνά από το σχολείο, με συνέπεια χαμηλή επίδοση στα μαθήματα. Όλα αυτά επιδρούν αρνητικά στη ψυχική ισορροπία των πασχόντων.

Η μελέτη PiSCES, στην οποία ήδη αναφερθήκαμε, ανέδειξε ποσοστό κατάθλιψης στους ενήλικες 27,6%, και ποσοστό αγχώδους διαταραχής 6,5% [10]. Οι καταθλιπτικοί πάσχοντες ανέφεραν πόνο σε στατιστικά σημαντικότερο αριθμό ημερών από τους μη καταθλιπτικούς. Ακόμα ανέφεραν μεγαλύτερη ένταση πόνου και περισσότερες θέσεις προσβολής από τους μη καταθλιπτικούς [11]. Επίσης οι καταθλιπτικοί πάσχοντες σε ημέρα που δεν βρίσκονταν σε κρίση ανέφεραν περισσότερο πόνο, μεγαλύτερη δυσφορία και μεγαλύτερη παρεμπόδιση των δραστηριοτήτων τους λόγω του πόνου. Οι καταθλιπτικοί και οι αγχώδεις ασθενείς είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε όλους τους τομείς.

Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για να διαπιστωθεί η ύπαρξη και η σοβαρότητα τυχόν ψυχιατρικών διαταραχών, που επιπλέκουν την πορεία της βασικής τους νόσου. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις αρχές της βιοψυχοκοινωνικής προσέγγισης και να συνδυάζει φαρμακευτική αγωγή, ψυχοθεραπεία και εκπαίδευση του ασθενούς [12]. Η εκπαίδευση σχετικά με την παθοφυσιολογία, τον τρόπο κληρονομικότητας, την πορεία, τις νέες θεραπείες κλπ της νόσου μπορεί να γίνει ατομικά ή σε ομάδες. Η πληροφόρηση και η γνώση πιστεύεται ότι μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση της κατάστασης. Επιπλέον ασθενείς που αισθάνονται απομονωμένοι θα ωφεληθούν από την στήριξη και την ενθάρρυνση άλλων που μοιράζονται ανάλογες εμπειρίες [13]. Οι οικογένειες των ασθενών πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν.

Υπόβαθρο – Υποθέσεις

Οι μελέτες που έχουν γίνει έως σήμερα σχετικά με την ποιότητα ζωής στη ΔΝ έχουν διεξαχθεί στην Αμερική ή στη Μεγάλη Βρετανία. Οι πάσχοντες εκεί διαφέρουν από τους Έλληνες ασθενείς ως προς τρεις τουλάχιστον σημαντικές παραμέτρους:

1. Ανήκουν στην συντριπτική τους πλειοψηφία στην μαύρη φυλή, καθώς η ΔΝ στις χώρες αυτές αφορά Αφρικανικής καταγωγής άτομα και άτομα από την Καραϊβική σε μικρότερο ποσοστό. Στην Νότια Ευρώπη, όπου ενδημεί η νόσος, οι πάσχοντες ανήκουν στη λευκή φυλή. Σε αυτή την ομάδα των ασθενών δεν έχει γίνει καμία σχεδόν έρευνα σχετικά με τον πόνο ή με άλλα γνωρίσματα της ΔΝ.
2. Ο βασικός γονότυπος της νόσου στους ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι η ομόζυγη Δρεπανοκυτταρική αναιμία (SS), ενώ στη χώρα μας, αλλά και στις υπόλοιπες χώρες της βόρειας Μεσογείου, κυριαρχεί η Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, η διπλή ετεροζυγωτία δηλαδή δρεπανοκυτταρικής και β-μεσογειακής αναιμίας (S/β-thal). Οι δυο μορφές θεωρούνται σε γενικές γραμμές ίδιας βαρύτητας, αν και κάποιοι ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική έχουν ηπιότερη κλινική πορεία. Οι έρευνες μέχρι τώρα αφορούν κατά κύριο λόγο στην ομόζυγη μορφή.
3. Σε όλες τις έρευνες που μέχρι τώρα παραθέσαμε αναφέρεται ότι το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο των πασχόντων είναι χαμηλό, όχι λόγω της υγείας τους αλλά λόγω της καταγωγής τους, καθώς στην αμερικανική κοινωνία οι Αфро-Αμερικανοί ανήκουν στα χαμηλότερα στρώματα. Στη χώρα μας κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να ισχύει για τους πάσχοντες με ΔΝ.

Έτσι η γενίκευση των συμπερασμάτων των ερευνών αυτών στους Έλληνες ασθενείς και η λήψη αποφάσεων με βάση τα πορίσματά τους δεν θεωρείται ασφαλής. Κρίνεται επιβεβλημένο μια ομάδα ασθενών με τόσα προβλήματα να τύχει διεξοδικότερης μελέτης ως προς τα χαρακτηριστικά της νόσου της, τις ιδιαιτερότητες του πόνου και τις επιπλοκές στην ψυχική σφαίρα.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμήσει την ποιότητα ζωής σε ένα δείγμα Ελλήνων πασχόντων από ΔΝ και να την συγκρίνει με τον μέσο όρο

του ελληνικού πληθυσμού. Επίσης στοχεύει στην μέτρηση της συχνότητας της κατάθλιψης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Δείγμα - Διαδικασία

Έχει γίνει σαφές τα τελευταία χρόνια ότι οι ασθενείς που νοσηλεύονται για πόνο ή άλλη επιπλοκή της ΔΝ δεν αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα των πασχόντων, καθώς έχει βρεθεί ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών είναι υπεύθυνο για την μεγάλη πλειοψηφία των νοσηλειών. Έτσι επιλέξαμε να χορηγήσουμε τα ερωτηματολόγια στα μέλη του Συλλόγου Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία (ΣΥ.Π.ΠΑ.ΔΡΕ.ΜΙ.Α.), που ανέρχονται περίπου σε 170. Επικοινωνήσαμε με την πρόεδρο του συλλόγου, κ^α Δήμητρα Μελέτη, η οποία προώθησε τα ερωτηματολόγια στα μέλη, αποστέλλοντάς τα ταχυδρομικά στο σπίτι τους. Αποστείλαμε 170 φακέλους, οι οποίοι περιείχαν μια επιστολή για τον σκοπό της έρευνας, ένα ερωτηματολόγιο με δημογραφικά στοιχεία και πληροφορίες σχετικές με την νόσο και την θεραπεία, το ερωτηματολόγιο SF-36, το PHQ-9, το GHQ-12 και το CSQ-CAT. Μέσα στον φάκελο υπήρχε και ένας φάκελος προπληρωμένου τέλους με την διεύθυνση, ώστε να επιστραφούν τα απαντημένα ερωτηματολόγια χωρίς οικονομική επιβάρυνση των συμμετεχόντων. Τα ερωτηματολόγια ήταν ανώνυμα. Ο εκτιμώμενος χρόνος για την συμπλήρωσή τους υπολογίσθηκε στα 30 λεπτά.

Σε διάστημα 6 εβδομάδων ανταποκρίθηκαν 59 άτομα. Ακολούθησε επιστολή υπενθύμισης προς τα μέλη του συλλόγου και συγκεντρώθηκαν απαντήσεις από 10 ακόμη πάσχοντες. Συνολικά συμμετείχαν 69 από τους 170 ερωτηθέντες (ποσοστό 41%).

Ερευνητικά εργαλεία

Δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία για τη νόσο

Το ερωτηματολόγιο περιείχε ερωτήσεις σχετικές με το φύλο, την ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης, την εργασία, την οικογενειακή κατάσταση και την καταγωγή των συμμετεχόντων. Επίσης διερευνούσε τον γονότυπο της νόσου (δρεπανοκυτταρική ή μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία), τον αριθμό των επώδυνων κρίσεων κατά τους τελευταίους 12 μήνες, τον αριθμό των νοσηλειών για επώδυνη κρίση το αντίστοιχο διάστημα, τις συνολικές ημέρες

παραμονής στο νοσοκομείο καθώς και πιθανή νοσηλεία για άλλη, πλην του πόνου, αιτία. Ακόμα υπήρχαν ερωτήσεις σχετικές με την κατανάλωση αναλγητικών, το είδος τους, την πιθανή αντικαταθλιπτική αγωγή και την λήψη υδροξουρίας. Τέλος το ερωτηματολόγιο περιείχε ερωτήσεις σχετικά με την πιθανότητα μεταγγισιοθεραπείας, τη συνήθη τιμή του αιματοκρίτη και την ύπαρξη επιπλοκών (σπληνεκτομής, άσηπτης νέκρωσης).

Medical Outcome Study 36 item Short Form (SF-36)

Πρόκειται για έγκυρο και πολυχρησιμοποιημένο ερωτηματολόγιο που αξιολογεί την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Περιλαμβάνει 8 υποκλίμακες και συγκεκριμένα Σωματική Λειτουργικότητα (Physical Functioning), Περιορισμοί ρόλου λόγω σωματικών προβλημάτων (Role limitations due to Physical problems), Περιορισμοί ρόλου λόγω συναισθηματικών προβλημάτων (Role limitations due to Emotional problems), Κοινωνική Λειτουργικότητα (Social Functioning), Ψυχική Υγεία (Mental Health), Ζωντάνια (Vitality), Σωματικός πόνος (Bodily Pain), και αντιλήψεις για την Γενική Υγεία (General Health). Συνοψίζεται σε Σωματική (Physical Health) και Ψυχική Υγεία (Mental Health). Το ερωτηματολόγιο έχει μεταφραστεί και εγκυροποιηθεί στα ελληνικά και έχει υπολογισθεί ο μέσος όρος στις υποκλίμακες σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού αστικού πληθυσμού [14]. Έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές έρευνες με δρεπανοκυτταρικούς αρρώστους [5,7,15].

Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)

Αποτελείται από 9 ερωτήσεις και καθεμία παίρνει από 0 έως 3 βαθμούς (0=ποτέ, 1=κάποιες μέρες, 2=περισσότερες από τις μισές μέρες και 3=σχεδόν κάθε μέρα). Βασίζεται στα 9 κριτήρια του DSM-IV για την διάγνωση της κατάθλιψης. Εκτός από την διάγνωση της κατάθλιψης καθορίζει και την σοβαρότητα της διαταραχής [16]. Η διάγνωση της μείζονος κατάθλιψης τίθεται αν 5 από τα 9 κριτήρια είναι παρόντα περισσότερες από τις μισές μέρες ή σχεδόν κάθε μέρα τις προηγούμενες δυο εβδομάδες, και τουλάχιστον ένα από τα κριτήρια είναι η καταθλιπτική διάθεση ή η ανηδονία. Η συνολική βαθμολογία καθορίζει την βαρύτητα της κατάθλιψης (0-4=καθόλου, 5-9=ήπια,

10-14=μέτρια, 15-19=αρκετά σοβαρή, 20-27=σοβαρή). Χρησιμοποιήθηκε και στην έρευνα PiSCES [15].

Αποτελέσματα - Συμπεράσματα

Στην έρευνα συμμετείχαν 69 πάσχοντες από ΔΝ, στο μεγαλύτερο ποσοστό τους γυναίκες (69,6%). Επιπλέον οι γυναίκες που συμμετείχαν είχαν κατά μέσο όρο μεγαλύτερη ηλικία από τους άνδρες του δείγματος, 45 έναντι 37 ετών. Ο μέσος όρος ηλικίας γενικά ήταν 42,79 έτη..

Περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν ανώτερη ή ανώτατη εκπαίδευση και σε ποσοστό 70% ήταν εργαζόμενοι ή συνταξιούχοι. Περισσότεροι από τους μισούς (55,1%) ήταν έγγαμοι. Το ποσοστό ανταπόκρισης των ερωτηθέντων ήταν 41%, αφού απάντησαν 69 από τα 170 μέλη του συλλόγου. Λόγω του τρόπου με τον οποίο έγινε η συλλογή των δεδομένων δεν είναι δυνατό να γνωρίζουμε αν το δείγμα αυτό είναι αντιπροσωπευτικό. Μπορεί κανείς να υποθέσει ότι όσοι δεν συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια πλήττονται λιγότερα σοβαρά από τη νόσο, οπότε δεν είχαν ισχυρό κίνητρο να ανταποκριθούν στην έρευνα, ή αντιθέτως ότι η υγεία τους είναι αρκετά κλονισμένη και δεν μπόρεσαν να ασχοληθούν.

Όπως ήταν αναμενόμενο από την επιδημιολογία της νόσου στη χώρα μας, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών είχε μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (84,1% των συμμετεχόντων έναντι 15,9% με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική). Αναφέρθηκε ήδη ότι αυτό διαφοροποιεί την έρευνά μας από αντίστοιχες δημοσιευμένες, όπου το ποσοστό της μικροδρεπανοκυτταρικής στο δείγμα κυμαίνεται σε μικρά ποσοστά π.χ. 5,5% στην μελέτη PiSCES [11] ή 14% [5]. Τα στοιχεία αυτά απεικονίζονται στον πίνακα 1.

Ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό των ασθενών της έρευνας (23,5%) αναφέρουν ότι δεν είχαν καμιά επώδυνη κρίση κατά τους προηγούμενους 12 μήνες. Περίπου 7 στους 10 αναφέρουν ότι είχαν έως 2 επώδυνες κρίσεις το προηγούμενο έτος.

Παρά το γεγονός ότι το 76,5% των ασθενών αναφέρουν έστω και μια επώδυνη κρίση, μόνο 30% του συνόλου νοσηλεύτηκε για την αντιμετώπιση κρίσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών προτιμά να αντιμετωπίζει τον πόνο στο σπίτι και να αποφεύγει το νοσοκομείο. Το εύρημα αυτό απαντάται σε πολλές μελέτες και σχετίζεται μεταξύ άλλων και με την δυσaráσκεια των

πασχόντων για τον τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματός τους από το σύστημα και τους επαγγελματίες υγείας, με πολύωρες αναμονές, υποθεραπεία του πόνου και κοινωνικό στιγματισμό, όπως προηγούμενα αναλύθηκε. Συνέπεια του φαινομένου της κατ' οίκον θεραπείας των κρίσεων είναι η υποεκτίμηση της συχνότητάς τους από τους επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι δεν μπορούν να κατανοήσουν και την επίδραση που αυτές ασκούν στη ζωή των ασθενών τους. Η μέση διάρκεια νοσηλείας για επώδυνη κρίση στο δείγμα μας υπολογίζεται στις 5,4 ημέρες.

Σημαντικό εύρημα που προκύπτει από τη μελέτη είναι ότι σε ποσοστό 27,5% οι ασθενείς λαμβάνουν καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά αναλγητικά φάρμακα. Περίπου δηλαδή ένας στους τέσσερις βιώνει καθημερινά πόνο, που δεν λαμβάνει την ένταση της κρίσης, αλλά απαιτεί για την αντιμετώπισή του φαρμακευτική αγωγή. Το ποσοστό αυτό δεν διαφέρει μεταξύ των φύλων. Ανάλογο εύρημα σημειώνει και η διεθνής βιβλιογραφία με το 29,3% των ασθενών της μελέτης PiSCES να δηλώνει πόνο σχεδόν καθημερινά (με συμπλήρωση καθημερινού ημερολογίου πόνου, [17].

Το ποσοστό των αρρώστων που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά ανέρχεται σε 18,8% χωρίς διαφορά μεταξύ των φύλων. Οι μισοί περίπου ασθενείς βρίσκονται σε αγωγή με υδροξυουρία, ένα φάρμακο που μειώνει τον αριθμό των επώδυνων κρίσεων. Ένας στους τρεις περίπου υποβάλλεται σε μεταγγίσεις ή αφαιμαξομεταγγίσεις για την ανακούφιση από τις επιπλοκές της νόσου. Τα ανωτέρω στοιχεία φαίνονται και στον πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1**ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ**

	Δείγμα (N = 69)	
	N	%
Φύλο		
Ανδρες	21	30,4
Γυναίκες	48	69,6
Ηλικιακή ομάδα		
18-24	3	4,3
25-34	12	17,4
35-44	25	36,2
45-54	17	24,6
55-64	10	14,5
65+	1	1,4
Εκπαίδευση		
Δημοτικό	11	15,9
Γυμνάσιο	7	10,1
Λύκειο	19	27,5
ΑΕΙ/ΤΕΙ	30	43,5
Μεταπτυχιακό	2	2,9
Οικογενειακή κατάσταση		
Άγαμοι	23	33,3
Έγγαμοι	38	55,1
Χωρισμένοι/Διαζευγμένοι	6	8,7
Χήροι	2	2,9

ΠΙΝΑΚΑΣ 2**ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ**

	N	%
Νόσος		
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	11	15,9
Μικροδρεπανοκυτταρική αν.	58	84,1
Αριθμός επώδυνων κρίσεων		
0-2	46	67,6
3-5	15	22,1
6-8	3	4,4
9+	4	5,9
Νοσηλείες		
0-1	62	89,9
2-3	5	7,2
4-5	1	1,4
6	1	1,4
Ημέρες νοσηλείας		
0-3	51	73,9
4-7	14	20,3
8+	4	5,8

Ποιότητα ζωής

Σε ό,τι αφορά τις παραμέτρους της ποιότητας ζωής, όπως αυτές υπολογίζονται από το SF-36, τα περισσότερα από τα αποτελέσματα είναι σε αντιστοιχία με τα ευρήματα παρόμοιων μελετών που έχουν δημοσιευθεί [5,7,18]. Η ποιότητα ζωής εμφανίζεται υποβαθμισμένη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτό αφορά σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, τις παραμέτρους της σωματικής λειτουργικότητας, κοινωνικής λειτουργικότητας, γενικής υγείας, ζωντάνιας, περιορισμού ρόλου λόγω σωματικών και λόγω συναισθηματικών προβλημάτων. Η διαφορά στην ψυχική υγεία (Mental Health) δεν παρουσιάζει στατιστική διαφορά, όπως και στην αντίστοιχη έρευνα PiSCES [7].

Σε αντίθεση με την αρχική υπόθεση ότι οι ασθενείς με ΔΝ θα ανέφεραν πόνο περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται, όπως συμβαίνει στο δείγμα της αμερικανικής μελέτης. Αυτό μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από την διαφορετική σύνθεση των δύο δειγμάτων, αφού η δική μας μελέτη περιλαμβάνει και άτομα με ήπια μορφή της νόσου, που έχουν φτάσει σε μεγαλύτερη ηλικία (μέσος όρος ηλικίας στις δύο μελέτες 33 έναντι 43 ετών). Αν η κλίμακα σωματικού πόνου υπολογιστεί ξεχωριστά για τους πάσχοντες που αναφέρουν ανάγκη καθημερινής αναλγητικής αγωγής και των υπολοίπων προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στην βαθμολογία ($p < 0,001$).

Οι κλίμακες της Σωματικής και της Ψυχικής Υγείας (Physical Health και Mental Health) συσχετίστηκαν με διάφορες μεταβλητές. Χαμηλότερη βαθμολογία και ως προς τις δύο παραμέτρους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σημείωσαν οι γυναίκες ασθενείς, οι μεταγγιζόμενοι, οι πάσχοντες που εκδηλώνουν κατάθλιψη, αυτοί που παίρνουν καθημερινά αναλγητικά ή αντικαταθλιπτικά καθώς και αυτοί που αναφέρουν μεγαλύτερο αριθμό επώδυνων κρίσεων, δίνοντας μας έτσι μια πρώτη ιδέα για τους παράγοντες που επιβαρύνουν περισσότερο στην ποιότητα ζωής.

Κατάθλιψη

Είναι τεκμηριωμένο ότι οι καταστάσεις χρόνιου πόνου συνοδεύονται συχνά από κατάθλιψη. Η ΔΝ διαφέρει από τις περισσότερες νόσους με χρόνιο άλγος καθώς είναι νόσος γενετική, τα συμπτώματά της ξεκινούν στην παιδική ηλικία, συνεχίζονται δια βίου και συνεπάγεται μικρότερη επιβίωση [19]. Είναι

αναμενόμενο επομένως οι ασθενείς να εμφανίζουν κατάθλιψη. Στο δείγμα μας 18,8% του συνόλου παρουσιάζεται να πάσχει από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, ποσοστό συγκρίσιμο με το ποσοστό της αμερικανικής μελέτης, που είναι 27,6% [10]. Μεταξύ των δυο φύλων καθώς και μεταξύ έγγαμων και άγαμων δεν αναδεικνύονται σημαντικές διαφορές στο δείγμα μας. Οι μεταγγιζόμενοι και οι ασθενείς με χρόνιο πόνο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάζουν κατάθλιψη. Διαπιστώθηκε επίσης ότι, ενώ δεν παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό κρίσεων από τους μη καταθλιπτικούς, νοσηλεύονται συχνότερα.

Συσχετίζοντας την παρουσία ή μη κατάθλιψης με το σκορ στις υποκλίμακες του SF-36 διαπιστώθηκε ότι οι καταθλιπτικοί άρρωστοι έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε όλους τους τομείς σε συμφωνία με ευρήματα άλλων ερευνών [20].

Από τους 13 που πάσχουν οι 11 εμφανίζουν σοβαρή ή αρκετά σοβαρή κατάθλιψη και οι άλλοι δυο μέτρια. Μόνο 7 εξ αυτών, περίπου οι μισοί δηλαδή λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή. Το γεγονός αυτό πρέπει να ευαισθητοποιήσει τους θεράποντες αυτής της ομάδας, κατά κύριο λόγο αιματολόγους, ως προς το θέμα αυτό. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας κατάθλιψης, ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε ψυχίατρο για εκτίμηση και αντιμετώπιση.

Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς. Το δείγμα είναι μικρό και δεν γνωρίζουμε αν είναι αντιπροσωπευτικό του συνόλου των ασθενών, για τους λόγους που προαναφέρθηκαν.

Επίσης δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη η έννοια της επώδυνης κρίσης. Δεν υπάρχει αντικειμενικό, εργαστηριακό ή κλινικό κριτήριο για τον καθορισμό της. Οι ασθενείς όμως αυτοί είναι εξοικειωμένοι με τον πόνο της νόσου τους και επομένως χαρακτηρίζουν οι ίδιοι τον πόνο τους σαν πόνο κρίσης ή όχι.

Η αναδρομική ανάκληση του αριθμού των επώδυνων κρίσεων και του αριθμού των νοσηλειών θα μπορούσε να μειώνει την ακρίβεια των αναφορών, αν και οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν μικρό αριθμό κρίσεων και η πιθανότητα λάθους δεν είναι σπουδαία.

Το βασικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι ασχολείται με έναν πληθυσμό ασθενών με χρόνιο πόνο και όλες τις συνέπειες που αυτός επιφέρει, ο οποίος

στη χώρα μας δεν έχει καθόλου μελετηθεί. Το πρόβλημα του χρόνιου πόνου, των ψυχολογικών επιπτώσεων και των επιδράσεων στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών επισκιάζεται από τις δραματικές και συχνά επικίνδυνες για τη ζωή επώδυνες κρίσεις. Οι επαγγελματίες υγείας δεν έχουν πλήρη εικόνα του προβλήματος, καθώς έρχονται αντιμέτωποι μόνο με την «κορυφή του παγόβουνου», δηλαδή με ένα μικρό όπως φάνηκε μέρος των οξείων επώδυνων κρίσεων. Η έρευνα αναδεικνύει και την πραγματικότητα της κατ' οίκον νοσηλείας του πόνου, αποδεικνύοντας ότι το μεγαλύτερο μέρος των επώδυνων κρίσεων αντιμετωπίζεται στο σπίτι και συνεπώς υποεκτιμάται αν μετράται μόνο από την χρήση των υπηρεσιών υγείας και συνεπώς υποθεραπεύεται. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ευαισθητοποιηθούν και να προσεγγίσουν την πραγματικότητα του ΔΝ πιο ολοκληρωμένα, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον οξύ πόνο που δεν απαιτεί νοσηλεία, αλλά και τον χρόνιο καθημερινό πόνο που φαίνεται να πλήττει έναν στους τέσσερις ασθενείς. Μόνο αν κατανοήσουν πλήρως πώς ο ασθενής και η οικογένειά του αντιλαμβάνονται και προσαρμόζονται στον πόνο θα μπορέσουν να τους παρέχουν επαρκή ανακούφιση.

Επίσης όπως αναφέραμε η έρευνά μας διαφοροποιείται από τις λοιπές έρευνες τις σχετικές με τη ΔΝ ως προς τα φυλετικά και γονοτυπικά γνωρίσματα των πασχόντων.

Υπάρχει ανάγκη να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες σχετικά με τους ψυχολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον πόνο και την αντίδραση στον πόνο, με την συμβολή ποικίλλων στρεσογόνων παραγόντων στην εκδήλωση πόνου, σχετικά με την αξία του υποστηρικτικού πλαισίου κλπ. Ίσως έτσι εξηγηθεί κατά ένα μικρό μέρος και η μεγάλη διακύμανση του πόνου μεταξύ των ασθενών αλλά και στον ίδιο ασθενή διαχρονικά.

Με τελικό στόχο να διαλυθούν οι μύθοι για τον δρεπανοκυτταρικό πόνο και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και η ψυχική υγεία των πασχόντων, είναι επιβεβλημένο η περίθαλψή τους να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα, η οποία εκτός από αιματολόγο πρέπει να απασχολεί και ψυχίατρο και ψυχολόγο με εκπαίδευση στην ψυχολογία της υγείας. Οι ασθενείς επίσης θα είχαν καλύτερη φροντίδα αν υπήρχε δυνατότητα κατ' οίκον παροχής περίθαλψης από εξειδικευμένο ιατρό ή νοσηλεύτρια για τις κρίσεις που διαρκούν λίγες ώρες. Επιπλέον η εξυπηρέτησή τους από εξειδικευμένα κέντρα ημέρας που

μειώνουν τον χρόνο αναμονής μέχρι τη χορήγηση αναλγησίας θα έθετε λιγότερα εμπόδια στη νοσηλεία τους.

Η βελτίωση της ποιότητας ζωής προβάλλει τα τελευταία χρόνια σαν σημαντικός τελικός στόχος της ιατρικής φροντίδας των ασθενών αυτών, των οποίων το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνει και έρχονται έτσι αντιμέτωποι με νέες δυσκολίες. Αναφέρθηκε και παραπάνω ότι η ΔΝ δεν έχει προς το παρόν οριστική θεραπεία, πλην ελαχίστων εξαιρέσεων σε παιδιά που υποβάλλονται επιτυχώς σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Έτσι η περίθαλψη των αρρώστων πρέπει να ενσωματώνει και να ακολουθεί τις αρχές της ανακουφιστικής φροντίδας. Θα πρέπει δηλαδή να βασίζεται στη δημιουργία θεραπευτικής σχέσης μεταξύ ασθενούς και επαγγελματία υγείας, να εστιάζει το ενδιαφέρον στον άνθρωπο σαν ολότητα, να εξασφαλίζει ανακούφιση από τον πόνο, λαμβάνοντας υπ' όψιν και ψυχολογικά και κοινωνικά ζητήματα.

Βιβλιογραφία

1. Panepinto JA. Health-related quality of life in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:5-9
2. Howard J, Thomas VJ, Rawle H, Cartwright R, et al. Quality of life and pain management in sickle cell disease. *Pediatric Health* 2008;2(3):377-391
3. Elander J, Lusher J, Bevan D, Telfer P, et al. Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: evidence that pseudoaddiction plays a more important role than genuine analgesic dependence. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004;27(2):156-168
4. Ballas SK. Ethical issues in the management of sickle cell pain. *American Journal of Hematology* 2001;68:127-132
5. Anie KA, Steptoe A, Bevan DH. Sickle cell disease: Pain, coping and quality of life in a study of adults in the UK. *Br J Health Psychol*. 2002;7(3):331-344
6. Thomas VJ, Taylor LM. The psychosocial experience of people with sickle cell disease and its impact on quality of life: Qualitative findings from focus groups. *Br J Health Psychol* 2002;7:345-363

7. McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, Roberts JD, et al. Health related quality of life in sickle cell patients: The PiSCES study. *Health and quality of life outcomes* 2005;3:50-56
8. Schaeffer JJ, Gil KM, Burchinal M, Kramer KB, et al. Depression, disease severity, and sickle cell disease. *Journal of Behavioral Medicine* 1999;22(2):115-126
9. Hasan SP, Hashmi S, Alhassen M, Lawson W, Castro Oszaldo. Depression in sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association* 2003;95(7):533-537
10. Levenson JL. Psychiatric issues in adults with sickle cell disease. *Primary Psychiatry* 2008;15(5):45-49
11. McClish DK, Smith WR, Dahman BA, Levenson JL, et al. Pain site frequency and location in sickle cell disease: The PiSCES project. *Pain* 2009;145:246-251
12. Alao AO, Cooley E. Depression and sickle cell disease. *Harvard Rev Psychiatry* 2001;9:169-177
13. Anie KA. Psychological complications in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2005;129:723-729
14. Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D. Validating and norming of the SF-36 Health Survey. *Quality of life Research* 2005;14:1433-1438
15. Smith WR, Bovbjerg VE, Penberthy LT, McClish DK, et al. Understanding pain and improving management of sickle cell disease: the PiSCES study. *Journal of the National Medical Association* 2005;97(2):183-193
16. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: A new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric Annals* 2002; 32:9:1-7
17. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:94-101
18. Ballas SK, Barton FB, Waclawiw MA, Swerdlow, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006;4:59-66
19. Citero V, Levenson JL, McClish DK, Bovbjerg VE, et al. The role of catastrophizing in sickle cell disease – The PiSCES project. *Pain* 2007;133:39-46

20. Levenson JL, McClish DK, Dahman BA, et al. Depression and anxiety in adults with sickle cell disease : the PiSCES project. *Psychosomatic Medicine* 2007;70(2):192-196

ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ 'ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΝΟΣΟΥ'

ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Παπαγεωργίου Χ.^{α,β}, Καρακατσάνης ΝΑ,^{α, β}, Στακτέα Ξ.,^{α, β} Ραμπαβίλας Α.^{α,β}

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

^β Α' Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Σκοπός

Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν η διερεύνηση των ψυχοπαθολογικών επιπλοκών που παρατηρούνται στη δρεπανοκυτταρική νόσο σε τρία επίπεδα ανάλυσης: i) Σε επίπεδο προσωπικότητας ii) Σε επίπεδο ενεστώσης ψυχοπαθολογικής επιβάρυνσης και iii) Σε επίπεδο 'συμπεριφοράς νόσου'. Με τον όρο 'συμπεριφορά νόσου' υποδηλώνονται οι συντεταγμένες προσαρμοστικές μεταβολές που αναδιοργανώνουν τις προτεραιότητες της ύπαρξης ώστε να αντιμετωπισθεί η παθογένεια.

Μέθοδος

Μελετήθηκαν 38 πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο και 30 υγιείς μάρτυρες που συνδυάστηκαν ως προς την ηλικία και το φύλλο.

Στις δύο αυτές ομάδες χορηγήθηκαν ερωτηματολόγια :

A) Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης (κατά Zung 1965).

B) Κλίμακα γενικής ψυχοσωματικής επιβάρυνσης (SCL-90-R) κατά Derogatis 1983.

Γ) Ερωτηματολόγιο ψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας (Maudsley Inventory) κατά Hodgson & Rachman 1977.

Δ) Ερωτηματολόγιο Προσωπικότητας (εξωστρέφεια, νευρωτισμός, ψυχωτισμός κατά Eysenck & Eysenck 1975).

Αποτελέσματα

Από τη συγκριτική αξιολόγηση των δύο ομάδων προέκυψε ότι οι πάσχοντες διέφεραν στατιστικώς σημαντικά των υγιών μαρτύρων και στα τρία επίπεδα ανάλυσης: Ειδικότερα:

- i) **Επίπεδο προσωπικότητας:** Οι πάσχοντες ενεφάνιζαν συγκριτικά προς τους υγιείς στατιστικά αυξημένο ψυχωτισμό ($p<0.001$) ενώ υπολείπονται αναφορικά με τον νευρωτισμό ($p<0.004$) και την εξωστρέφεια ($p<0.023$). Τα μοντέλα binary logistic regression και discriminant analysis ανέδειξαν ότι με βάση την πληροφορία και από τις τρεις μεταβλητές (ψυχωτισμό, νευρωτισμό, εξωστρέφεια) μπορεί να γίνει σωστή ταξινόμηση του 86.6% των περιπτώσεων στην αντίστοιχη διαγνωστική κατηγορία.
- ii) **Σε επίπεδο ενεστώσης συμπτωματολογίας** οι πάσχοντες ενεφάνιζαν στατιστικά αυξημένη καταθλιπτική συμπτωματολογία ($p<0.01$), ιδεοψυχαναγκαστικό έλεγχο ($p<0.043$), ιδεοψυχαναγκαστική βραδύτητα ($p<0.001$), σωματοποίηση ($p<0.002$), ιδεοψυχαναγκαστικότητα ($p<0.017$), διαπροσωπική ευαισθησία ($p<0.001$), φοβικό άγχος ($p<0.001$), παρανοϊδή ιδεασμό ($p<0.036$), και ψυχωτισμό ($p<0.009$).
- iii) Η αποτίμηση της 'συμπεριφοράς νόσου' επιχειρήθηκε με το μοντέλο των κανονικών συσχετίσεων με εξαρτημένες μεταβλητές τις τρεις παραμέτρους προσωπικότητας σύμφωνα με τον Eysenck (ψυχωτισμός, νευρωτισμός, εξωστρέφεια) και ανεξάρτητες μεταβλητές τις εκάστοτε διαστάσεις της ενεστώσης ψυχοπαθολογίας. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος ανέδειξε:
- A) Το μοντέλο των κανονικών συσχετίσεων με ανεξάρτητες μεταβλητές τις τέσσερις παραμέτρους της κλίμακας του Zung (καταθλιπτικό βίωμα, σωματικό αντίστοιχο της κατάθλιψης, καταθλιπτική κινητική δυσπραγία, καταθλιπτικές ψυχολογικές αποκλίσεις), ήταν στατιστικά σημαντικό στην περίπτωση των υγιών (Pillais Trace=0.914, $F_{12,72}=2.6$, $p=0.006$) και εξηγεί το 64.7% της μεταβλητότητας των εξαρτημένων μεταβλητών. Η πρώτη κανονική συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική, είχε τιμή $R=0.799$, Ιδιοτιμή=1.77 και εξηγούσε το 82.9% της μεταβλητότητας του μοντέλου. Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές τροφοδοτούσαν σημαντικά την κανονική αυτή συσχέτιση, με κυριότερη την κινητική δυσπραγία ($r=0.986$), ενώ είχε σημαντική τροφοδότηση στις

εξαρτημένες μεταβλητές νευρωτισμός και εξωστρέφεια, στη δεύτερη περίπτωση με αντίστροφο πρόσημο.

Αντίθετα στην περίπτωση των ασθενών το μοντέλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (Pillais Trace=0.341, $F_{12,99}=1.1$, $p=0.403$) και εξηγεί μόνο το **32.0%** της μεταβλητότητας των εξαρτημένων μεταβλητών. Η πρώτη κανονική συσχέτιση είχε χαμηλή τιμή $R=0.448$.

Β) Η κανονική συσχέτιση με την ιδεοψυχαναγκαστικότητα ανέδειξε ότι στην περίπτωση των υγιών εμφανίζονται σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις του ψυχωτισμού με την ιδεοψυχαναγκαστική καθαριότητα, καθώς και σημαντικές θετικές συσχετίσεις του νευρωτισμού με την ιδεοψυχαναγκαστική βραδύτητα και ιδεοψυχαναγκαστικό έλεγχο. Οι συσχετίσεις αυτές δεν αναδεικνύονται στην ομάδα των ασθενών.

Γ) Στους υγιείς ο νευρωτισμός συσχετίζεται σημαντικά με 7 από τους 9 παράγοντες του SCL-90 και πρωτίστως με την καταθλιπτική διάσταση, ενώ στους ασθενείς δεν υπάρχει απολύτως καμία συσχέτιση.

Συμπέρασμα

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνουν την υπόθεση οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο εμφανίζουν στατιστικώς αυξημένη ψυχοπαθολογική επιβάρυνση που ασφαλώς απαιτεί ειδική προσοχή και βοήθεια. Τέλος τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ μιας διαταραγμένης 'συμπεριφοράς νόσου' στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς η διαγνωστική σημασία της οποίας επισημαίνεται και συζητείται.

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Α. Σαραντόπουλος

Αιματολόγος

Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ

Εισαγωγή

Η μετάγγιση παραμένει ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση της δρεπανοκυτταρικής νόσου, λαμβάνοντας όμως υπόψιν, ότι η χρήση της διέπεται από κανόνες που σκοπό έχουν την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος με την ταυτόχρονη ελάττωση της πιθανότητας ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η αύξηση της ικανότητας οξυγόνωσης των ιστών, η μείωση του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης S και η βελτίωση των ρεολογικών χαρακτηριστικών του αίματος συνθέτουν το προσδοκώμενο αποτέλεσμα της μετάγγισης. Από την άλλη, όμως, η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, η αύξηση της γλοιότητας του αίματος, η αλλοανοσοποίηση, οι λοιμώξεις, η αιμοχρωμάτωση και οι αλλεργικού τύπου αντιδράσεις αποτελούν το φόβητρο της αλόγιστης χρήσης της.

Μέθοδοι Μετάγγισης

Η απλή μετάγγιση είναι η πλέον διαδεδομένη και χρησιμοποιείται κυρίως σε επείγουσα βάση. Σκοπός της η βελτίωση της δύσπνοιας, της έντονης κόπωσης-αδυναμίας ή της καρδιακής ανεπάρκειας με συνοδό έλλειμμα στη μεταφορική ικανότητα οξυγόνου και η μείωση του ποσοστού των ερυθρών με αιμοσφαιρίνη S μέσω αιμοαραίωσης. Δεδομένου ότι για τις ίδιες τιμές αιματοκρίτη η γλοιότητα του αίματος είναι μεγαλύτερη για το δρεπανοκυτταρικό αίμα σε σύγκριση με το φυσιολογικό, τα επίπεδα Hb μετά τη μετάγγιση δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 10-11 gr/dL.

Η αφαιμαξομετάγγιση (κλασσική ή μέσω μηχανικής ερυθροαφαίρεσης) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειώσει ταχέως τη συγκέντρωση της HbS ή όταν η απλή μετάγγιση θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπεργλοιότητα ή υπερφόρτωση κυκλοφορίας.

Η απλή μετάγγιση σε χρόνια βάση εφαρμόζεται για να χαλιναγωγηθεί η εξέλιξη μιας οργανικής ή πολυοργανικής ανεπάρκειας, ή να εμποδιστεί η επανεμφάνισή της.

Κλινικές Ενδείξεις Μετάγγισης

Οι ενδείξεις μετάγγισης σχετίζονται με τη μέθοδο που θα εφαρμοστεί και διακρίνονται σε τυπικές και αμφισβητούμενες όπως αυτές έχουν αξιολογηθεί και διαχωριστεί ομόφωνα από ειδικούς.

A) Απλή μετάγγιση

1. Συμπτωματική αναιμία

Συνήθως πρόκειται για αιμολυτική αναιμία με τους ασθενείς να ανέχονται καλώς χαμηλές τιμές Hb και τη μετάγγιση να μην είναι απαραίτητη σε $Hb > 7$ gr/dL. Σε πτώση της $Hb > 20\%$ της βασικής τιμής οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως συμπτώματα και η μετάγγιση κρίνεται αναγκαία. Η αναιμία μπορεί να επιδεινωθεί από απλασία της ερυθρούς σειράς λόγω λοιμώξεων (παρβοϊός B19), υπεραιμόλυση λόγω λοιμώξεων και σπληνικό ή ηπατικό εγκλωβισμό.

2. Οξύ νευρολογικό επεισόδιο

Τα εγκεφαλικά επεισόδια στα παιδιά οφείλονται σε απόφραξη ενός μείζονος ενδοκρανιακού αγγείου, ενώ στους ενήλικες υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων. Η μετάγγιση αποτελεί βασική θεραπευτική επιλογή με την αφαιμαξομετάγγιση να υπερέχει στην ταχεία μείωση της $HbS < 30\%$. Με έναρξη της θεραπείας εντός των πρώτων ωρών η κλινική εικόνα μπορεί να αναστραφεί πλήρως.

Στα αιμορραγικά επεισόδια το αποτέλεσμα της μετάγγισης παραμένει ασαφές.

3. Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες με χειρότερη πρόγνωση στους ενήλικες. Η επιλογή της μεθόδου μετάγγισης καθορίζεται κυρίως από τη βαρύτητα του συνδρόμου και την τιμή της αιμοσφαιρίνης. Η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να αναστείλει την επιδείνωση του συνδρόμου και συνίσταται επί πνευμονικής ή καρδιακής νόσου.

4. Οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια

Βελτιώνεται η συνολική επιβίωση και η αποκατάσταση της λειτουργικότητας των οργάνων.

5. Σήψη και μηνιγγίτιδα

6. Σπληνικός εγκλωβισμός

Συμβαίνει σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 6 ετών, με άλγος αριστερού υποχονδρίου, αιφνίδια σπληνομεγαλία και εμφάνιση αναιμίας. Σε σοβαρές

περιπτώσεις εγκαθίσταται εικόνα περιφερικής καταπληξίας. Η χορήγηση αίματος είναι σωτήρια. Η μετάγγιση πρέπει να γίνεται με μικρούς όγκους αίματος γιατί τα εγκλωβισμένα ερυθρά μπορεί να απελευθερωθούν με την έγχυση των πρώτων ερυθρών.

7. Προετοιμασία για μείζονα χειρουργική επέμβαση

Β) Χρόνια απλή μετάγγιση

1. Προφύλαξη πρωτογενούς αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή υποτροπής του

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι τα ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η μελέτη της ταχύτητας της αιματικής ροής στην καρωτίδα και την εγκεφαλική αρτηρία με διακρανικό υπερηχογράφημα έχει προγνωστική αξία για την εμφάνιση ΑΕΕ και έχει αποδείξει τη χρησιμότητα της μετάγγισης στην πρόληψη τέτοιων επεισοδίων σε παιδιά υψηλού κινδύνου. Στην πραγματικότητα δε, τα αποτελέσματα από τη μελέτη STOP ήταν τόσο πειστικά που η μελέτη σταμάτησε πριν το προγραμματισμένο τέλος της (μείωση των ΑΕΕ κατά 90%). Από την άλλη πλευρά μια ακόλουθη μελέτη παρακολούθησης στην οποία οι μεταγγίσεις διακόπηκαν, απέδειξε επανεμφάνιση της παθολογικής αιματικής ροής και υποτροπή των επεισοδίων σε ποσοστό 50% εντός 12 μηνών.

2. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου.

Συνιστάται σε ασθενείς ανθεκτικούς στην υδροξυουρία. Εμφανίστηκε μείωση συχνότητας αλλά όχι μείωση βαρύτητας των επεισοδίων.

3. Συμπτωματική αναιμία με νεφρική ανεπάρκεια μη ανταποκρινόμενη στην ερυθροποιητίνη

4. Πνευμονική υπέρταση ή χρόνια υποξία

5. Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Γ) Αφαιμαξομετάγγιση

1. Οξύ νευρολογικό επεισόδιο

2. Βαρύ οξύ θωρακικό σύνδρομο

3. Οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια

4. Προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση

5. Σε χρόνια χρήση μεταγγίσεων προς αποφυγή αιμοσιδήρωσης

Αμφισβητούμενες ενδείξεις

1. Αντιμετώπιση επώδυνων κρίσεων
2. Άτονα έλκη
3. Οξύς ή υποτροπιάζον πριαπισμός
4. Σοβαρές οφθαλμολογικές επιπλοκές

Ενδείξεις μετάγγισης κατά τη διάρκεια της κύησης

1. Αναιμία συνοδευόμενη από καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
2. Σοβαρές επιπλοκές δρεπανοκυτταρικής νόσου (π.χ. οξύ θωρακικό σύνδρομο)
3. Προετοιμασία για καισαρική
4. Ανθεκτική προεκλαμψία
5. Αμφισβητούμενες ενδείξεις: αυξημένη συχνότητα επώδυνων κρίσεων, επιπλοκές σε προηγούμενη κύηση και δίδυμες κυήσεις.

Επιλογή Παραγώγων Αίματος

Οι μεταγγίσεις συνιστάται να γίνονται με συμπυκνωμένα ερυθρά, σχετικά πρόσφατα, λευκαφαιρεμένα πριν τη φύλαξη. Η χρήση λευκαφαιρεμένων ερυθρών προφυλάσσει από την αλλοανοσοποίηση στο σύστημα HLA τάξης I, ελαττώνει τη συχνότητα των εμπύρετων μη αιμολυτικών αντιδράσεων και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων (CMV). Η χρήση πλυμένων ερυθρών συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες αλλεργικές αντιδράσεις. Σε αφαιμαξομετάγγιση θα πρέπει να επιλέγονται μονάδες από δότες χωρίς στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Όλες οι μεταγγίσεις θα πρέπει κανονικά να γίνονται με ταυτόσημες μονάδες ως προς τα συστήματα ABO, Rhesus και Kell ενώ σε ασθενείς με αλλοαντισώματα θα πρέπει να γίνεται εκτεταμένος φαινοτυπικός έλεγχος και αναζήτηση απόλυτα συμβατής μονάδος προς μετάγγιση.

Επιπλοκές Μετάγγισης

1. Αλλοανοσοποίηση
2. Υπεραιμολυτικές αντιδράσεις (Sickle cell hemolytic transfusion syndrome)

3. Αιμοσιδήρωση
4. Λοιμώξεις: Βακτήρια, πρωτόζωα, ιοί.
5. Υπεργλοιοτότητα: ευόδωση της δρεπάνωσης
6. Εμπύρετες μη αιμολυτικές αντιδράσεις
7. Αλλεργικές αντιδράσεις
8. Σύνδρομο TRALI

Αλλοανοσοποίηση

Είναι σαφές πλέον ότι το σημαντικότερο πρόβλημα των χρόνια μεταγγιζόμενων ασθενών είναι η αλλοανοσοποίηση, σε ένα ποσοστό που ποικίλλει ευρέως ανάλογα με τη μελέτη από 4-40%. Πολλοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της αλλοανοσοποίησης στο μεταγγιζόμενο πληθυσμό, όπως η ηλικία έναρξης των μεταγγίσεων, ο αριθμός τους, το φύλο, η διαφορά φυλής μεταξύ δότη και μεταγγιζόμενου, ακόμη και η μέθοδος ανίχνευσης του αντισώματος που χρησιμοποιείται σε κάθε κέντρο. Ένα σταθερό εύρημα σε όλες αυτές τις μελέτες είναι η ειδικότητα του ανιχνευόμενου αντισώματος με συχνότερα τα anti-E, anti-Kell και anti-C. Για την πρόληψή της συνιστάται να γίνεται ο πλήρης φαινότυπος των αντιγόνων των ερυθρών πριν την έναρξη της μετάγγισης, ο έλεγχος ανάπτυξης αντισωμάτων 1-3 μήνες μετά από σποραδικές μεταγγίσεις και η μετάγγιση με ταυτόσημα ερυθρά τουλάχιστον ως προς τα συστήματα ABO, Rhesus και Kell.

Αν και με αυτή τη διαδικασία η αλλοανοσοποίηση έχει μειωθεί εντυπωσιακά, δεν έχει πλήρως εξλειφθεί, διαπίστωση συνηγορητική ότι το φαινόμενο συνεπικουρούν κι άλλοι παράγοντες πέρα της φαινοτυπικής διαφοράς των ερυθρών μεταξύ δότη και ασθενούς.

Υπεραιμόλυση σε μεταγγιζόμενους ασθενείς με ΔΝ

Λαμβάνει χώρα τόσο σε παιδιατρικούς όσο και σε ενήλικες ασθενείς και είναι συχνά, αλλά όχι πάντα, το αποτέλεσμα μιας επιβραδυνόμενης ανοσολογικής αντίδρασης μετά από μετάγγιση. Τα αλλοαντισώματα εμφανίζονται στον ορό 1 με 2 εβδομάδες μετά τη μετάγγιση αλλά η άμεση Coombs μπορεί να είναι είτε θετική είτε αρνητική. Τα αντισώματα που εμπλέκονται στο σύνδρομο είναι τα C, E, Fy^a, Jk^a, Jk^b και S αλλά μερικές φορές δεν ανιχνεύεται αντίσωμα.

Χαρακτηριστικά του υπεραιμολυτικού συνδρόμου

- Οξεία ή επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση μετά από μετάγγιση
- Εκσεσημασμένη δικτυοερυθροκυτταροπενία
- Ανάπτυξη σοβαρότερης αναιμίας μετά τη μετάγγιση απ'ότι πριν.
- Αυτοάνοση αιμόλυση των αυτόλογων ερυθρών
- Οι διαδοχικές μεταγγίσεις επιδεινώνουν την αναιμία και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.
- Οι ασθενείς μπορεί να έχουν πολλαπλά άλλο- ή αυτοαντισώματα.
- Οι ορολογικές εξετάσεις μπορεί να μην είναι διαφωτιστικές
- Η ανάνηψη, με εμφάνιση δικτυοερυθροκυττάρωσης και αύξηση του αιματοκρίτη λαμβάνει χώρα με την αποφυγή επιπρόσθετων μεταγγίσεων.
- Ανάλογα συμπτώματα εμφανίζονται και σε μελλοντικές μεταγγίσεις.

Αιμοσιδήρωση

Εκσεσημασμένη υπερφόρτωση με σίδηρο λαμβάνει χώρα μετά από μετάγγιση 50 μονάδων RBC και γενικά σχετίζεται με σταθερά επίπεδα φερριτίνης ορού > 1500 ng/ml οπότε και η θεραπεία αποσιδήρωσης κρίνεται αναγκαία. Στη ΔΝ τα επίπεδα φερριτίνης δεν αντικατοπτρίζουν πλήρως τις αποθήκες σιδήρου, γ'αυτό και ο έλεγχος του ιστικού ηπατικού σιδήρου μπορεί να είναι απαραίτητος για τον καθορισμό και την αξιολόγηση της θεραπείας αποσιδήρωσης.

Συμπέρασμα

Η σωστή θεωρητική γνώση της νόσου, η ιατρική κατάρτιση και η κλινική εμπειρία βελτιστοποιούν τη χρήση της μετάγγισης ως βασικού θεραπευτικού όπλου απέναντι στη δρεπανοκυτταρική νόσο και ελαχιστοποιούν τις πολυεπιπεδικές ανεπιθύμητες ενέργειές της. Η εξατομίκευση της θεραπευτικής παρέμβασης και η εγρήγορση του ειδικευμένου προσωπικού αποτελεί δίχως άλλο την ασφαλέστερη οδό για την προσέγγιση του ζητούμενου σε αυτούς τους ασθενείς, που δεν είναι άλλο από τη συνεχή βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Βιβλιογραφία

1. Mollison's, Blood Transfusion in Clinical Medicine, 11th edition, p.76-78, 391-392.
2. Rosse WF, Telen M, Ware R. Transfusion Support for Patients with Sickle Cell Disease. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 1998.
3. Vichinsky E. Consensus document for transfusion-related iron overload. *Semin Hematol* 2001;38 Suppl 1:2-4
4. Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001;41:1086-1092.
5. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319:1447-1452.
6. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. 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;333:206-213.
7. Adams RG, McKie V, Hsu L. Prevention of a first stroke by transfusion in children with abnormal results of transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
8. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, Adams RJ, STOP Study Investigators. Stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 2006;108:847-852.
9. Adams RJ, Brambilla DJ, STOP Study Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353:2769-2778.
10. Moreira JG, Bordin JO, Kuroda A, Kerbaux J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *AM. J Hematol* 1996;52:197-200.
11. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990;322: 1617-1621.

12. Petz LD, Calhoun L, Shulman IA, Johnson C, Herron RM. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997;37:382-392.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Σταυρούλα Κωσταρίδου

Παιδίατρος-Αιματολόγος

Στο βιβλίο των Σειτανίδη Β, Αντωνόπουλου Α και Χριστάκη Ι. ΑΝΑΙΜΙΕΣ, στο κεφάλαιο Δρεπανοκυτταρική νόσος από τους Ι.Β.Χριστάκη και ΕΛ.Χασαποπούλου διαβάζουμε : « Η δρεπανοκυτταρική νόσος (sickle cell disease-SCD) αποτελεί ένα σύνολο κληρονομικών αιματολογικών συνδρόμων, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι η παρουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια άλλοτε άλλης ποσότητας αιμοσφαιρίνης S (HbS). Κύριες εκδηλώσεις της νόσου είναι η χρόνια αιμολυτική αναιμία, οι αγγειο-αποφρακτικές ή άλλες κρίσεις, η χρόνια βλάβη των οργάνων και ευπάθεια στις λοιμώξεις.

Κατά την παραδοσιακή άποψη οι ποικίλες εκδηλώσεις της νόσου εξηγούνται από μία σειρά παθοφυσιολογικών διαταραχών όπου η μια ακολουθεί αιτιολογικά την άλλη: υποκατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στη θέση 6 των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης, ελαττωμένη διαλυτότητα και πολυμερισμός της παθολογικής αιμοσφαιρίνης μετά από αποξυγόνωση, δρεπάνωση και ελάττωση της παραμορφωσιμότητας των ερυθροκυττάρων που περιέχουν πολυμερή και απόφραξη της μικροκυκλοφορίας από τα δύσκαμπτα δρεπανοκύτταρα.

Νεώτερες όμως μελέτες αποκάλυψαν ότι η παθοφυσιολογία της νόσου είναι περισσότερο σύνθετη και ότι διάφοροι άλλοι παράγοντες, όπως βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξεως και μεταβολές της συμπεριφοράς των αγγείων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο» (1).

Σκοπός της παρούσας εισήγησης είναι να αναλύσει τη σύνθετη παθοφυσιολογία της πήξης στη δρεπανοκυτταρική νόσο, στο κεφάλαιο που αφορά τα έρυθροκύτταρα-S, τα αιμοπετάλια, το ενδοθήλιο των αγγείων και τους παράγοντες του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης (Virchow's triad) με στόχο να δώσει απάντηση στο ερώτημα:

Αποτελεί η δρεπανοκυτταρική νόσος αίτιο επίκτητης θρομβοφιλίας;

Από την απάντηση εξαρτώνται μερικά ακόμη ερωτήματα-απαντήσεις:

- Τι προτείνεται στον έλεγχο της θρομβοφιλίας;
- Ποιες είναι οι καταλληλότερες εξετάσεις ελέγχου;
- Ποιούς ασθενείς ελέγχουμε, πότε και με τι κόστος;
- Ποιές είναι οι δυνατότητες θεραπευτικών προληπτικών παρεμβάσεων;

1. Η δρεπανοκυτταρική νόσος ως αίτιο επίκτητης θρομβοφιλίας.

Ο όρος **θρομβοφιλία** χρησιμοποιείται σήμερα για να χαρακτηρίσει την κατάσταση κατά την οποία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης εξ αιτίας συγγενούς ή επίκτητης διαταραχής του αιμοστατικού ή του ινωδολυτικού μηχανισμού. Η θρομβοφιλία δεν αποτελεί νόσο αυτή καθαυτή αλλά μπορεί να σχετίζεται με νόσο (καρκίνος, αιμολυτικές αναιμίες), φάρμακα (αντισυλληπτικά από του στόματος, ορμονική υποκατάσταση), καταστάσεις (κύηση, λοχεία) οπότε χαρακτηρίζεται ως **επίκτητη** ή να οφείλεται σε κληρονομικά αίτια οπότε χαρακτηρίζεται ως **συγγενής**.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος για τους λόγους που θα αναλυθούν περαιτέρω ανήκει στα αίτια (με ισχυρή συσχέτιση) επίκτητης θρομβοφιλίας (2,3,4).

Η θρομβοφιλία μπορεί να εκδηλωθεί με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις με σημαντικότερες την επιπολής ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, την πνευμονική εμβολή και τη θρόμβωση σε ασυνήθεις περιοχές. Οι καθ' ἑξιν αποβολές, ο τοκετός νεκρού εμβρύου και πιθανά οι αρτηριακές θρομβώσεις αποτελούν επίσης εκδηλώσεις της.

Στην κλινική –ερευνητική μελέτη των Stein και συν. που δημοσιεύθηκε στο AJM το 2006, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, νεότεροι των 40 ετών, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες πνευμονικής εμβολής απ'ότι υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν την ίδια συχνότητα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Οι συγγραφείς κάνουν λόγο για αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης in situ κάτι το οποίο ήταν γνωστό και από τους θρόμβους στην πνευμονική κυκλοφορία που είχαν αποκαλυφθεί σε

νεκροτομικά ευρήματα ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (5). Επιπλέον η δρεπανοκυτταρική νόσος θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου στη κύηση με σχετικό κίνδυνο 6.7 (4.4-10.1) (6). Ισχαιμικά έμφρακτα στα οποία συνυπάρχει και θρόμβωση αποτελεί συχνή εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου (7).

2. Η Παθογένεια της θρομβοφιλικής διάθεσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Η παθογένεια της θρομβοφιλικής διάθεσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι πολυπαραγοντική και στους παθογενετικούς μηχανισμούς εμπλέκονται κυρίως τα παθολογικά ερυθροκύτταρα, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων, παράγοντες και ανασταλτές της πήξης και η λειτουργική ασπληνία. Ο ρόλος των συγγενών θρομβοφιλικών παραγόντων δεν είναι σαφής (4,8,9).

2.1 Ο ρόλος των παθολογικών ερυθροκυττάρων-S.

Η δομική οργάνωση της φυσιολογικής ερυθροκυτταρικής μεμβράνης επιτρέπει στο κύτταρο να υποστεί μεγάλες, αλλά αναστρέψιμες παραμορφώσεις, διατηρώντας την ακεραιότητά του κατά τη διάρκεια των 120 ημερών που βρίσκεται στην κυκλοφορία. Αποτελεί άριστο μοντέλο «ρευστού μωσαικού» το οποίο υποστηρίζει ότι τα διάφορα είδη μορίων (φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες) της κυτταρικής μεμβράνης, βρίσκονται σε συνεχή κίνηση, όπως θα έκαναν οι ψηφίδες ενός μωσαικού που δεν είναι ενωμένες μεταξύ τους και επιπλέουν πάνω σε ένα ρευστό. Τα μόρια χοληστερόλης παρεμβάλλονται μεταξύ των μορίων των φωσφολιπιδίων, διατηρώντας τη ρευστότητα της κυτταρικής μεμβράνης η οποία έχει μεγάλη σημασία για τη λειτουργία της (9).

Η διπλοστιβάδα των λιπιδίων αποτελείται από περίπου ίσες ποσότητες φωσφολιπιδίων και μη εστεροποιημένης χοληστερόλης. Ενώ η χοληστερόλη είναι ισομερώς κατανομημένη στις δύο λιπιδικές μονοστιβάδες, τα τέσσερα κύρια φωσφολιπίδια παρουσιάζουν ασύμμετρη κατανομή. Στην εξωτερική περιοχή της διπλοστιβάδας βρίσκονται κατά κύριο λόγο φωσφατιδυλχολίνη και σφιγγομυελίνη ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό της

φωσφατιδυλαιθανολαμίνης και όλα τα μόρια της φωσφατιδυλσερίνης (και της φωσφοινοσιτίδης) περιορίζονται στην εσωτερική λιπιδική μονοστιβάδα. Πρωτείνες, όπως σκραμπλάσες (scramblases) και φλιππάσες (flippases) θεωρούνται υπεύθυνες για τη διατήρηση της ασύμμετρης κατανομής των φωσφολιπιδίων (10,11,12).

Άθροιση φωσφατιδυλσερίνης (PS) στην εξωτερική επιφάνεια της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, παρατηρείται στα γηρασμένα ερυθροκύτταρα και αποτελεί το σήμα αναγνώρισης και απομάκρυνσής τους από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Εκ παραλλήλου όμως, η PS προσφέρει θέσεις πρόσδεσης του παράγοντα X και του συμπλέγματος προθρομβινάσης που οδηγεί σε ενεργοποίηση του παράγοντα X και τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Τα ερυθροκύτταρα, στις καταστάσεις αυτές, συμπεριφέρονται όπως τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αυξάνοντας την παραγωγή θρομβίνης, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση και των αιμοπεταλίων. Η παραπάνω δράση αποδεικνύεται με πειραματικές εργασίες οι οποίες έδειξαν ότι η αννεξίνη V, η οποία συνδέεται με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια αναστέλλει την ενεργοποίηση της πήξης (13,14) .

Στη δρεπανοκυτταρική νόσο παρατηρείται διαταραχή της φυσιολογικής ασυμμετρίας της μεμβράνης και παθολογική έκφραση PS στην επιφάνεια των ώριμων ερυθροκυττάρων-S, των RNA-δικτυοερυθροκυττάρων και των TfR(transferrin receptor-positive)"stress" ερυθροκυττάρων. Η διαταραχή αυτή αποδίδεται α) στους επανειλημμένους κύκλους πολυμερισμού και αποπολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης που οδηγούν σε δρεπάνωση και αποκατάσταση του σχήματος των ερυθροκυττάρων αντίστοιχα, με ταυτόχρονο σχηματισμό μικροφυσαλλίδων και μικροσωματίων και β) στο οξειδωτικό stress των δρεπανοκυττάρων με μείωση της δραστηριότητας των φλιππασών(8).

Αρκετές μελέτες τεκμηριώνουν τη συσχέτιση της παθολογικής έκφρασης της PS στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων-S και την ενεργοποίηση της πήξης. Κατ' αρχάς έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των κλασμάτων προθρομβίνης 1.2 (prothrombin fragment 1.2, F1.2), των Δ-Διμερών (D-Dimers,D-D) και πλασμίνης –αντιπλασμίνης (Plasmin-Antiplasmin, PAP) με τη PS των

δρεπτανοκυττάρων. Παρόμοια συσχέτιση δεν έχει βρεθεί μεταξύ των αιμοπεταλίων και των δεικτών ενεργοποίησης της πήξης αποδεικνύοντας ότι τα παθολογικά ερυθροκύτταρα και όχι τα αιμοπετάλια είναι εκείνα που πυροδοτούν το μηχανισμό της πήξης (14). Επιπλέον, η ενίσχυση της έκφρασης της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης F (HbF) στα δρεπτανοκύτταρα μειώνει την έκφραση της PS και αποκαθιστά την έκφραση του φυσιολογικού ρευστού μωσαικού (15).

Πρόσφατη μελέτη των τύπου II ερυθροκυττάρων –S με υψηλή έκφραση της PS (συμπεριλαμβανομένων και των πυκνών ερυθροκυττάρων-S που είναι αποτέλεσμα επανειλημμένων κύκλων πολυμερισμού και αποπολυμερισμού της HbS) και των τύπου I ερυθροκυττάρων-S με χαμηλή έκφραση PS (συμπεριλαμβανομένων των λιγότερο πυκνών ερυθροκυττάρων-S, και δικτυοερυθροκυττάρων) κατέδειξε ότι, τα τύπου II ερυθροκύτταρα –S με υψηλή έκφραση της PS μέσω του μηχανισμού της αυξημένης αιμόλυσης, οδηγούν σε διπλάσια έκφραση του ενδοθηλιακού ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) και σε κατάσταση υπερπηκτικότητας (4)

2.2 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της θρόμβωσης και στη θρομβοφιλική διάθεση των ασθενών με δρεπτανοκυτταρική νόσο .

Ο ρόλος της ήπιας θρομβοκυττάρωσης, που παρατηρείται λόγω λειτουργικής ασπληνίας, στη θρομβογένεση δεν έχει πλήρως καταδειχθεί. Ωστόσο, η μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων με τη χορήγηση υδροξυουρίας στους ασθενείς αυτούς, πιθανόν εν μέρει να οφείλεται στην πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων.(16)

Ο αριθμός και ο χρόνος ζωής των αιμοπεταλίων μειώνονται κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων πιθανόν λόγω ενεργοποίησης και κατανάλωσής τους στα σημεία της αγγειακής βλάβης.

Υπάρχουν πολλές εργασίες στις οποίες μελετήθηκε η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων τόσο σε καταστάσεις ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων. Η συγκόλληση (aggregation) των αιμοπεταλίων των ασθενών με δρεπτανοκυτταρική νόσο, σε κατάσταση ηρεμίας, βρίσκεται

αυξημένη και είναι αποτέλεσμα είτε κυκλοφορίας αυξημένου αριθμού νεαρών και μεταβολικά ενεργών αιμοπεταλίων είτε κυκλοφορίας αγωνιστών της συγκόλλησης όπως θρομβίνης, ADP και επινεφρίνης. Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η αιμόλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, συμβάλλει στη παθογένεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Σε σταθερή κατάσταση και χωρίς επώδυνη κρίση παρατηρήθηκε επίσης αύξηση των επιπέδων των συστατικών των α-κοκκίων των αιμοπεταλίων, της θρομβοσπονδίνης, του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4, της β-θρομβογλοβουλίνης και του παράγοντα sCD40L στο πλάσμα (17).

Μελέτες που έγιναν με κυτταρομετρία ροής, κατέδειξαν αυξημένο ποσοστό κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων τα οποία εκφράζουν δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων CD62 και CD63. Χρόνια ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων καταδεικνύεται και από την αύξηση των μεταβολιτών της προστακυκλίνης (PGI₂) και της θρομβοξανής (TXA₂) στα ούρα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο σε σχέση με τους υγιείς(18).

2.3 Ο ρόλος του ενδοθηλίου

Είναι γνωστό ότι, η αιμοσφαιρίνη και η αίμη, προϊόντα καταστροφής των ερυθροκυττάρων κατά τη διάρκεια αιμόλυσης, αποτελούν αίτια ενδοθηλιακής βλάβης ή ενεργοποίησης του ενδοθηλίου στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων καταδεικνύεται από τα υψηλά επίπεδα ενδοθηλιακών πρωτεϊνών προσκόλλησης και συγκεκριμένα του ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης 1(ICAM-1), της E-σελεκτίνης, της P-σελεκτίνης, του μορίου προσκόλλησης του αγγειακού κυττάρου (VCAM-1), του παράγοντα von Willebrand και της θρομβομοντουλίνης στο πλάσμα και τον ορό των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Επιπλέον, στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο κυκλοφορούν ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία εκφράζουν εκτός από τα μόρια προσκόλλησης και τον ιστικό παράγοντα (TF). Ο ρόλος του TF στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης και κατ'επέκταση του μηχανισμού της θρόμβωσης μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα VII, αποδεικνύεται κομβικός. Μεγαλύτερος αριθμός κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων και υψηλότερη έκφραση

του ιστικού παράγοντα στα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα παρατηρείται κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Παράγοντες όπως η θρομβίνη, η ιντερλευκίνη-1, ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) και η ενδοτοξίνη, τα επίπεδα των οποίων ανευρίσκονται αυξημένα στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο αυξάνουν περαιτέρω τα επίπεδα του TF.

2.4 Ο ρόλος των μικροσωματιδίων (microparticles)

Κατά την ενεργοποίηση ή την απόπτωση ερυθροκυττάρων, αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακών κυττάρων και μονοκυττάρων, αποσπώνται τμήματα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, διαμέτρου 0.1-1μm τα οποία περιέχουν αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και κυρίως φωσφατιδυλσερίνη και ενίοτε εκφράζουν και τον ιστικό παράγοντα (TF). Τα τμήματα αυτά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, αποτελούν τα μικροσωματίδια και με ή χωρίς ιστικό παράγοντα κυκλοφορούν σε αυξημένα επίπεδα στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και ιδιαίτερα στη φάση των επώδυνων κρίσεων. Σημειώνεται ότι, τα μικροσωματίδια που εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα προέρχονται αποκλειστικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα και όχι από τα ερυθροκύτταρα ή τα αιμοπετάλια. Έχει βρεθεί συσχέτιση δεικτών ενεργοποίησης της πήξης όπως των D-Dimers, TAT, F1.2 με τον αριθμό των μικροσωματιδίων με ή χωρίς ιστικό παράγοντα και ανεξαρτήτως παραγωγής και προελεύσεως(19).

2.5 Ο ρόλος των μονοκυττάρων

Επώαση φυσιολογικών μονοκυττάρων (μονοκυτταρικής σειράς THP-1) με πλάσμα ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο προκάλεσε μεγαλύτερη παραγωγή ιστικού παράγοντα από τα μονοκύτταρα, σε σύγκριση με αυτή μετά από επώαση με πλάσμα φυσιολογικών ατόμων. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο διαμεσολαβητής φλεγμονής sCD40L τα επίπεδα του οποίου συσχετίζονται με την έκφραση του ιστικού παράγοντα.

Η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων εμπλέκεται καθοριστικά στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Σε *in vitro* μελέτες στις οποίες έγινε επώαση

φυσιολογικών ενδοθηλιακών κυττάρων με μονοκύτταρα δρεπανοκυτταρικών ασθενών παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, με έκφραση του ιστικού παράγοντα και μορίων προσκόλλησης σε σύγκριση με τα φυσιολογικά μονοκύτταρα επιβεβαιώνοντας τη συμβολή των μονοκυττάρων στην υπερπηκτικότητα των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (20).

2.6 Παράγοντες πήξης και ινωδολύσης ως δείκτες υπερπηκτικότητας

Η άποψη ότι η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί επίκτητο αίτιο θρομβοφιλίας, ενισχύεται έτι περαιτέρω από μελέτες σύμφωνα με τις οποίες βρέθηκαν μεταβολές στα επίπεδα των παραγόντων και των ανασταλτών της πήξης, καθώς και των παραγόντων του ινωδολυτικού μηχανισμού. Έχει ήδη γίνει λόγος για την αύξηση των επιπέδων TAT, PAP, F1.2 και D-Dimers στο πλάσμα ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο ακόμη και σε σταθερά κατάσταση, χωρίς επώδυνη κρίση. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι, κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων παρατηρείται επίταση του ινωδολυτικού μηχανισμού και περαιτέρω αύξηση των D-Dimers.

Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα των φυσικών ανασταλτών πρωτεΐνης C (PC) και πρωτεΐνης S(PS), τα οποία μειώνονταν περισσότερο κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων, γεγονός που αποδόθηκε στην αυξημένη κατανάλωσή τους λόγω της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης κατά τη διάρκεια των κρίσεων. Επιπρόσθετα, τα χαμηλά επίπεδα της PS έχουν αποδοθεί και στην αυξημένη σύνδεσή της στην PS των ερυθροκυττάρων –S καθώς και στην αυξημένη αδρανοποίησή της από την C4b δεσμευτική πρωτεΐνη. Τα χαμηλά επίπεδα της ελεύθερης και συνδεδεμένης PS, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα του VIII που επίσης έχουν παρατηρηθεί στη δρεπανοκυτταρική νόσο, έχουν ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς να εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό από τον γενικό πληθυσμό αυξημένη αντίσταση στη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (Activated Protein C Resistance, APCR) . Τέλος, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν και χαμηλά επίπεδα του συμπαραγόντα της ηπαρίνης, ανασταλτή της θρομβίνης (HCII)(21).

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντισώματα καρδιολιπίνης, ACA και αντιπηκτικό του λύκου, LA), έχουν ανιχνευθεί σε υψηλό ποσοστό ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο, εύρημα το οποίο εξηγείται από τον τροπισμό αυτών των αντισωμάτων, τα οποία, κατά κύριο λόγο, στρέφονται κατά της PS ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζουν συσχέτιση με τα επίπεδα των D-Dimers(22).

2.7 Ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν διαταραχές στην ομοιόσταση του NO οι οποίες οφείλονται στη χρόνια ενδοαγγειακή αιμόλυση. Η αιμοσφαιρίνη που παράγεται κατά την αιμόλυση προκαλεί κατανάλωση του NO και αγγειοσύσπαση. Εκτός από τις αγγειοδιασταλτικές του ιδιότητες, το NO αναστέλλει την προσκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επομένως, οι διαταραχές του NO συμβάλλουν στην υπερπηκτικότητα της δρεπανοκυτταρικής νόσου (4).

Συμπερασματικά, με βάσει τα όσα αναφέρθηκαν, η δρεπανοκυτταρική νόσος πρέπει να θεωρείται ως αίτιο επίκτητης θρομβοφιλίας και έτσι να αντιμετωπίζεται.

3. Συγγενής θρομβοφιλία

Ένα «επίμαχο θέμα» το οποίο έχει αναδυθεί τα τελευταία έτη με την ανακάλυψη των παραγόντων συγγενούς θρομβοφιλίας, και με δεδομένο ότι οι περισσότεροι ασθενείς με συγγενή θρομβοφιλία δεν θα αναπτύξουν ποτέ θρόμβωση στη ζωή τους, είναι **:ποιους ασθενείς πρέπει να ελέγχουμε, πότε και με ποιο κόστος;**

Ο έλεγχος της θρομβοφιλίας σήμερα είναι εκτενής (Πίνακας 1). Παρά ταύτα διευκρινίζεται το 50% (και με τήρηση αυστηρών κριτηρίων επιλογής των ασθενών το 60-70%) των συγγενών αιτίων ιδιοπαθών φλεβικών θρομβώσεων. Σήμερα, γενικά, ενδείξεις για τη διενέργεια ελέγχου θρομβοφιλίας αποτελούν παράγοντες ενδεικτικοί πρωτοπαθών διαταραχών όπως α) το θετικό οικογενειακό ιστορικό ιδίως σε συγγενή πρώτου βαθμού που ανέπτυξε θρόμβωση σε νεαρή ηλικία, β) τα υποτροπιάζοντα επεισόδια

θρόμβωσης χωρίς εμφανή προδιαθεσικό παράγοντα,γ) η θρόμβωση σε ασυνήθεις περιοχές και σε νεαρή ηλικία.

Το ερώτημα που προκύπτει για τη δρεπανοκυτταρική νόσο και που αφορά και κάθε άλλο νόσημα ή κατάσταση επίκτητης θρομβοφιλίας (Πίνακας 2) είναι, αν η τακτική μας επί των ενδείξεων ελέγχου συγγενούς θρομβοφιλίας, θα πρέπει να διαφοροποιείται από εκείνη της πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης του γενικού πληθυσμού.

Η γνώμη μας είναι ότι, η θρομβοφιλία θα πρέπει να συνεκτιμάται στα πλαίσια ενός κλινικού σεναρίου με παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων και να εξατομικεύεται ανάλογα και με την αναγκαιότητα αγωγής.

Στα κλινικά αυτά σενάρια για τη δρεπανοκυτταρική νόσο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν η ηλικία των ασθενών, με επιπλέον επιβαρυντικούς παράγοντες βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων όπως **κάπνισμα, παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, καθιστική ζωή με έλλειψη επαρκούς άσκησης, καταστάσεις που προδιαθέτουν σε θρόμβωση όπως κύηση, λοχεία, μακρινά ταξίδια, βαριές χειρουργικές επεμβάσεις με μακρά ακινητοποίηση, κατάγματα, σοβαρές λοιμώξεις, κίρσους των κάτω άκρων και τέλος λήψη φαρμάκων (αντισυλληπτικά).**

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας συνιστάται να γίνεται τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά το επεισόδιο διότι η AT, η PS και η PC μπορούν να ελαττωθούν παροδικά. Η ηπαρίνη μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα AT και να επηρεάσει τις εξετάσεις για αντιπηκτικό του λύκου. Τα κουμαρινικά ελαττώνουν τα επίπεδα της PC και PS και ο έλεγχος πρέπει να γίνεται μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Ο μοριακός έλεγχος δεν επηρεάζεται από τη λήψη φαρμάκων.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μεμονωμένη εργαστηριακή εξέταση ικανή να εντοπίσει όλες τις συγγενείς θρομβοφιλικές διαταραχές. Με δεδομένη την οικονομική πίεση που δέχονται οι υπηρεσίες υγείας, επίσημοι οργανισμοί συνιστούν ο έλεγχος θρομβοφιλίας να γίνεται μόνον όταν τα αποτελέσματα του ελέγχου είναι πιθανόν να αλλάξουν την κλινική αντιμετώπιση του ασθενούς.

Στη δρεπανοκυτταρική νόσο, η πρωτογενής πρόληψη δεν διαφέρει από εκείνη του ελέγχου των ομάδων κινδύνου του υγιούς πληθυσμού. Με δεδομένο όμως, ότι εξ'ορισμού πλέον, η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί αίτιο επίκτητης, και μάλιστα με ισχυρή συσχέτιση, θρομβοφιλίας, κάθε επιβαρυντικός-εκλυτικός παράγοντας θρόμβωσης αποκτά διαφορετικές διαστάσεις στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Κατά συνέπεια, και οι συγγενείς θρομβοφιλικόι παράγοντες θα πρέπει να ελέγχονται κατά περίπτωση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η συγγενής θρομβοφιλία θα πρέπει να συνεκτιμάται στα πλαίσια ενός κλινικού σεναρίου στο οποίο καθοριστικό ρόλο θα έχει η βαρύτητα ανά περίπτωση της βασικής νόσου και ο βαθμός επιβάρυνσης από τον επίκτητο-εκλυτικό παράγοντα θρόμβωσης. Στο κλινικό αυτό σενάριο, πρέπει να απαντηθεί η ανάγκη ή όχι θεραπευτικής αγωγής, το είδος της, η διάρκεια της, ο κίνδυνος υποτροπής και η ανάγκη δευτερογενούς πρόληψης.

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση των οξέων συμβαμάτων, κατά κανόνα δεν υπάρχουν διαφορές σχετιζόμενες με το είδος της θρομβοφιλίας. Η δευτερογενής πρόληψη είναι απαραίτητη λόγω του κινδύνου υποτροπής που στο γενικό πληθυσμό, ανέρχεται σε 30% ανά δεκαετία, 6-12% το πρώτο χρόνο (23).

4. Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Είναι γνωστό ότι οι προφυλακτικές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικών εμφράκτων στη δρεπανοκυτταρική νόσο και συνοδεύονται από πτώση των επιπέδων F1.2 , ένδειξη μείωσης παραγωγής θρομβίνης.

Η θεραπεία με υδροξυουρία, που επάγει τη σύνθεση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης F και η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία των επώδυνων κρίσεων της δρεπανοκυτταρικής νόσου, πιθανόν να συμβάλλει στην καταστολή της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης. Η υδροξυουρία μειώνει την έκφραση της PS στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων-S και των αιμοπεταλίων, ελαττώνει την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων-S στη θρομβοσπονδίνη και μειώνει τον αριθμό των μονοκυττάρων με ιστικό παράγοντα(8).

Ο ρόλος της προφυλακτικής αγωγής των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων δεν έχει αποδειχθεί λόγω του περιορισμένου αριθμού των σχετικών μελετών εκ των οποίων οι περισσότερες αφορούν τη β-Μεσογειακή Αναιμία(9). Μελέτη των Cabanes και συνεργατών έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη μειώνει τη συχνότητα και τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, οι οποίοι ελάμβαναν το φάρμακο για 6 μήνες (24).

Τέλος, η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων, και συγκεκριμένα ηπαρίνης, φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα των επώδυνων κρίσεων, αλλά οι μελέτες είναι περιορισμένες οπότε δεν μπορούν να καταλήξουν σε ασφαλή συμπεράσματα(25).

Πίνακας 1.Εργαστηριακός έλεγχος θρομβοφιλίας

Γενική αίματος

Screening αιμόστασης (ΧΠ, ΧΘ, ΑΡΤΤ)

Δραστικότητα αντιθρομβίνης , ΑΤ

Δραστικότητα πρωτεΐνης C

Πρωτεΐνη S

Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C(APC-R)

Γονιδιακός έλεγχος για τη μετάλλαξη του παράγοντα Leiden

Γονιδιακός έλεγχος για τη μετάλλαξη G20210A

Παράγων VIII

Ινωδογόνο

D-Dimers

Αντιπηκτικό του λύκου

Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης (IgG και IgM ισοτύπων)

Ομοκυστεΐνη πλάσματος

Γονιδιακός έλεγχος MTHFR

Επιπρόσθετες Δοκιμασίες

Επίπεδα παραγόντων FIX, FXI, FXII, πολυμορφισμοί FXIII

Πίνακας 2. Αίτια επίκτητης θρομβοφιλίας

A. Με ισχυρή συσχέτιση

- Καρκίνος και χημειοθεραπεία
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Μυελουπερπλαστικά σύνδρομα
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Δρεπανοκυτταρική νόσος
- Βαριά λοίμωξη με διαχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Κύηση και λοχεία
- Φάρμακα που δρουν στους υποδοχείς οιστρογόνων
- Αντισυλληπτικά από του στόματος
- Ορμονική υποκατάσταση

B. Με αρκετά ισχυρή συσχέτιση

- Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου
- Αγγειίτιδες
- Συστηματικός ευθιματώδης λύκος
- Κιρσοί φλεβών των κάτω άκρων
- Θεραπεία με προγεστερόνη
- Θεραπεία στειρότητας
- HIV λοίμωξη

Βιβλιογραφία

1. Χριστάκης ΙΒ, Χασαποπούλου ΕΛ: Δρεπανοκυτταρική νόσος. Στο: Σειτανίδη Β, Αντωνόπουλο Α, Χριστάκη Ι (ed) Αναιμίες, διάγνωση και θεραπεία. Εκδόσεις ΖΗΤΑ, Αθήνα, 1999:135-187.
2. Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, Heit JA: Thrombophilia and new anticoagulant drugs. Am Soc Hematol Educ Program 2004, 424-438.
3. Κώση Π: Έλεγχος για θρομβοφιλία: Ποιες είναι οι καταλληλότερες εξετάσεις. Haema, 2009:217-224.
4. Ataga KI: Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. Haematologica 2009, 94:1481-1484.
5. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE: Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. Am J Med 2006, 119:897e7-897e11.
6. 5. James A, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. Am J Obst Gynecol. 2006, 194:1311-1315.
7. Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, Adams RJ: Sickle cell disease: The neurological complications. Ann Neurol 2002, 51:543-552.
8. Ataga KI, Key NS: Hypercoagulability in sickle cell disease: New approaches to an old problem. Am Soc Hematol Educ Program 2007, 91-96.
9. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. B-Thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. Br J Haematol 2007, 139:3-13.
10. Singer SJ, Nicholson GL: The fluid-mosaic model of the structure of red cell membrane. Science 1972, 175: 720
11. Verkleij AJ, Zwaal RF, Roelofsen B, Comfurius P, Kastelijn D, van Deenen LL: The asymmetric distribution of phospholipids in the human red cell membrane. A combined study using phospholipases and freeze-etch electron microscopy. Biochem Biophys Acta 1973, 323:178-193.
12. Πρεμέτης Ε: Δομή και λειτουργία της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Haema 2009:21-28.
13. Kuypers FA. Membrane lipid alteration in Hemoglobinopathies. Am Soc Hematol Educ Program 2007, 68-73

14. 11. Setty BN, Rao AK, Stuart MJ: Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. *Blood* 2001, 98:3228-3233.
15. Setty BN, Kulkarni S, Rao AK, Stuart MS: Fetal hemoglobin in sickle cell disease: relationship to erythrocyte phosphatidylserine exposure and coagulation activation. *Blood* 2009, 96:1119-1124.
16. Haut MJ, Cowan DH, Harris JW: Platelet function and survival in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1973, 82:44-53
17. Westwick J, Watson-Williams EJ, Krishnamurthi S, Marks G, Ellis V, Scully MF et al: Platelet activation during steady state sickle cell disease. *J Med* 1983, 14:17-36.
18. Wun T, Paglieroni T, Rangaswami A, Franklin PH, Welborn J, Cheung A: Platelet activation in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 1998, 100:741-749.
19. Solovey A, Gul L, Key NS, Hebbel RP: Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1998, 101:1899-1904.
20. Belcher JD, Marker PH, Weber JP, Hebbel RP, Vercellotti GM: Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood* 2000, 96:2451-2459.
21. El-Hazmi MAF, Warry AS, Bahakim H: Blood proteins C and S in sickle cell disease. *Acta Haematol* 1993, 90:114-119.
22. Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs: Antiphospholipid antibodies, protein C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1999, 134:352-362.
23. Kearon C, Kahn SR, Angelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota G: American College of chest physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008, 133:454S-545S.
24. Cabanes R, Lonsdorfer J, Castaigne JP, Ondo A, Plassard A, Zohoun I: Clinical and biological double-blind study of ticlopidine in preventive treatment of sickle-cell disease crises. *Agents and Actions* 1984, 15:213-221.
25. Βακαλοπούλου Σ. Υπερπηκτικότητα. *Haema* 2008, 88-95.

ΚΥΗΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΝ)

Ε. Μανδαλά

Επίκουρος Καθηγήτρια Αιματολογίας

Καρδιολογική Μονάδα, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης

Με την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων τις τελευταίες δεκαετίες, οι ασθενείς έχουν καλή ποιότητα ζωής και ενηλικιώνονται, παντρεύονται και κάνουν παιδιά. Τη δεκαετία του 1970 πολλοί γιατροί συμβούλευαν τις γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) να αποφεύγουν την κύηση. Παρότι η κύηση έχει συνδεθεί με υψηλά ποσοστά σοβαρών επιπλοκών στις γυναίκες με ΔΝ, σήμερα, με τη σωστή παρακολούθηση και φροντίδα, οι περισσότερες έχουν τη δυνατότητα να ολοκληρώσουν την εγκυμοσύνη και να φέρουν στη ζωή ένα υγιές βρέφος¹.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η αύξηση του όγκου πλάσματος στην οποία οφείλεται η φυσιολογική αναιμία της κύησης λόγω αραιώσης, δεν είναι γνωστό σε πιο βαθμό επηρεάζει την προϋπάρχουσα αναιμία σε γυναίκες με ΔΝ¹. Πάντως, η αναιμία ακόμη και σε επίπεδα 6,0-7,0 g/dl σε γυναίκες με ΔΝ δεν έχει αποδειχτεί ότι συσχετίζεται με καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και ελλιποβαρή νεογνά²⁻⁴.

Στη ΔΝ πολλοί είναι οι παράγοντες που συμμετέχουν στην απόφραξη των αγγείων και τις χρόνιες βλάβες των οργάνων, όπως η αυξημένη προσκόλληση των ερυθροκυττάρων, η φλεγμονή, η βλάβη του ενδοθηλίου και οι διαταραχές του αγγειακού τόνου. Στην εγκυμοσύνη η αύξηση παραγόντων πήξης όπως ο παράγοντας von Willebrand, το ινωδογόνο και ο παράγοντας VIII μπορεί να επιτείνουν την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων⁵. Στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία παρατηρούνται αποφράξεις αγγείων, στις οποίες οφείλονται η ίνωση, τα έμφρακτα και οι νεκρώσεις του πλακούντα που παρατηρούνται σε εγκύους με ΔΝ.

Υπερηχογραφικές μελέτες σ' αυτήν την ομάδα ασθενών δείχνουν παθολογική μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, ενδεικτική της βλάβης και σύσπασης των αγγείων^{6,7}. Η παθολογική αυτή μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, δε φαίνεται να βελτιώνεται με τα πρωτόκολλα μετάγγισης ή αφαιμαξομετάγγισης για αύξηση της αιμοσφαιρίνης, ή μείωση του ποσοστού των δρεπανοκυττάρων⁸.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ

Αποβολές

Η συχνότητα των αυτόματων αποβολών στις ασθενείς με ΔΝ δεν είναι γνωστή, γιατί τα ποσοστά στις διάφορες μελέτες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές. Στις παλαιότερες αναδρομικές μελέτες 1950-1980 που αφορούν σε Αφρο-Αμερικανίδες ασθενείς, τα ποσοστά παρουσιάζονται πολύ υψηλά. Στις μετά το 1980 προοπτικές μελέτες έχουν αναφερθεί ποσοστά αυτόματων και τεχνητών διακοπών κύησης 55-65% σε ασθενείς με HbSS, HbSC και HbSβ, συγκριτικά με το 41% σε φυσιολογικές γυναίκες αντίστοιχης καταγωγής⁹. Σε άλλη μελέτη το ποσοστό των αυτόματων αποβολών ανέρχεται στο 35%, σε σύγκριση με 10,4% στο φυσιολογικό πληθυσμό³. Σε μεγάλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη σε 445 εγκυμοσύνες σε γυναίκες με HbSS, HbSC και HbSβ το ποσοστό των αποβολών είναι 6,5%².

Επιπλοκές τοκετού

Σε αναδρομικές μελέτες που αφορούν σε γυναίκες με ΔΝ στην κύηση έχει καταγραφεί σημαντικά υψηλότερη συχνότητα πρόωρου τοκετού 38-54% σε HbSS και 20% σε HbSC, ενώ σε προοπτικές μελέτες μεταγγισιοθεραπείας παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα πρόωρων τοκετών, χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες^{2,9}. Επίσης, η συχνότητα πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα και προεκλαμψίας εμφανίζονται συχνότερα σε εγκύους με ΔΝ σε σύγκριση με υγιείς Αφρο-Αμερικανίδες^{2,9}.

Ο τρόπος του τοκετού και η συχνότητα τοκετού με καισαρική τομή δε φαίνεται να διαφέρει σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό^{2,3,10} και κυμαίνεται σε ποσοστά μεταξύ 15-20%, ενώ σε άλλες μελέτες η συχνότητα καισαρικής τομής είναι υψηλή, 52,6% σε ασθενείς με HbSS και 37,1% σε ασθενείς με HbSC¹¹. Οι αιμορραγίες πριν και μετά τον τοκετό δε διαφέρουν σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό¹².

Μητρική θνησιμότητα

Μετά τη δεκαετία του '80 αναδρομικές και προοπτικές μελέτες αναφέρουν ποσοστά θνησιμότητας 0-2%³. Οι αιτίες θανάτου που αφορούν σε γυναίκες με ΔΝ είναι κατά συχνότητα εμφάνισης: πνευμονική εμβολή, οξύ θωρακικό

σύνδρομο, αιμορραγία πεπτικού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και τοξιναιμία¹ (Πίνακας 1).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Περιγεννητική θνησιμότητα

Πριν τη δεκαετία του 1970 η περιγεννητική θνησιμότητα σε νεογνά μητέρων με ΔΝ ήταν πολύ υψηλή, 53%¹⁰. Μετά τη δεκαετία του 80 κυμαίνεται μεταξύ 0-10%^{10,12}. Το Apgar score των νεογνών στα πέντε λεπτά είναι κατά μέσο όρο 9².

Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης

Στις γυναίκες με ΔΝ οι παράγοντες που πιθανόν επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου είναι η χρόνια αναιμία και οι βλάβες του πλακούντα που οφείλονται στην απόφραξη των αγγείων. Το βάρος γέννησης νεογνών μητέρων με HbSS κυμαίνεται μεταξύ 2,5 και 2,8 kg, συγκριτικά με 2,7 έως 3,0 για νεογνά μητέρων με HbSC, HbSβ, ή φυσιολογικών μητέρων^{2,3,9,10}.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες δε φαίνεται να συσχετίζονται τα επίπεδα της αναιμίας με το βάρος γέννησης του νεογνού²⁻⁴. Μελέτη με Doppler της ροής της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας στο τρίτο τρίμηνο της κύησης έδειξε συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης ροής και του χαμηλού βάρους γέννησης⁸. Πάντως, η ταχύτητα της μητροπλακουντιακής ροής δε βελτιώνεται με τις μεταγγίσεις ή τις αφαιμαξομεταγγίσεις, παρά την αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και τη μείωση του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης S⁶.

Πίνακας 1. Αιτίες θανάτου σε εγκύους με ΔΝ

Πνευμονική εμβολή

Οξύ θωρακικό σύνδρομο/πνευμονία

Οξύ θωρακικό σύνδρομο/οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Αιμορραγία πεπτικού

ΑΕΕ

ΔΕΠ

Τοξιναιμία

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕ ΔΝ

Παρακολούθηση εγκύου και εμβρύου

Η εγκυμοσύνη στη γυναίκα με ΔΝ θεωρείται εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου και η παρακολούθηση πρέπει να είναι στενή, από ομάδα ειδικών γυναικολόγων και αιματολόγων. Δεν πρέπει να παραλείπεται ο ενδελεχής έλεγχος του συντρόφου για πιθανή ετεροζυγωτία β-Μεσογειακής αναιμίας και ΔΝ. Για τη σωστή αντιμετώπιση μιας εγκύου με ΔΝ κατά τη διάρκεια της κύησης είναι απαραίτητο το ιστορικό της: γονότυπος (SS, βS, κ.ά.), αριθμός και βαρύτητα επώδυνων κρίσεων, ανάγκες σε μεταγγίσεις, φαρμακευτική αγωγή (υδροξυουρία, αποσιδήρωση), σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή συμβάντα (ΑΕΕ, οξύ θωρακικό σύνδρομο, κ.ά.), η κατάσταση της αναπνευστικής, καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και το γυναικολογικό ιστορικό: προηγούμενες κυήσεις, αυτόματες αποβολές, υπέρταση, τοξιναιμία και πρόωρος τοκετός.

Η εκτίμηση της εγκύου από τον αιματολόγο και το γυναικολόγο θα πρέπει να γίνεται κάθε δεκαπέντε ημέρες με κλινική εξέταση, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, αιματολογικές (γενική αίματος, ΔΕΚ), βιοχημικές εξετάσεις και γενική ούρων. Υπερηχογραφικός έλεγχος ανά μήνα για εκτίμηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, της κατάστασης του πλακούντα και της ροής αίματος στην ομφαλική αρτηρία. Μετά την 32η εβδομάδα γυναικολογική εξέταση (ψηλάφηση, ακρόαση παλμών) ανά δεκαπέντε ημέρες ή και ανά εβδομάδα και υπερηχογράφημα ανά δεκαπέντε ημέρες^{6,7}.

Πολύ σημαντική θεωρείται η ενημέρωση και εκπαίδευση της εγκύου. Πρέπει να ενυδατώνεται και να αποφεύγει τη σωματική και ψυχολογική επιβάρυνση. Μόνη της μπορεί να ελέγχει την αρτηριακή πίεση, καθώς και να παρακολουθεί τις κινήσεις του εμβρύου μετά την 24η εβδομάδα. Πρέπει να λαμβάνει βιταμίνες και φυλικό οξύ, καθώς και σκευάσματα σιδήρου σε έλλειψή του. Σημειώνεται ότι η υδροξυουρία και τα φάρμακα αποσιδήρωσης δε χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τοκετός

Πολλοί προτείνουν φυσιολογικό τοκετό και καισαρική τομή επί γυναικολογικών ενδείξεων⁹. Παρόλα αυτά, επειδή η εγκυμοσύνη σε αυτήν την ομάδα γυναικών θεωρείται υψηλού κινδύνου, τα περισσότερα κέντρα προτιμούν τον

προγραμματισμένο τοκετό με καισαρική τομή¹². Κατά τη διάρκεια του τοκετού η έγκυος θα πρέπει να ενυδατώνεται και να οξυγονώνεται σωστά, προτιμάται η επισκληρίδιος αναισθησία και αναλγησία¹. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης κατά τον τοκετό πρέπει να είναι υψηλά (Hb 9-10 g/dl), στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται μετάγγιση πριν και αρκετές φορές και μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες αυτές συνήθως χρειάζονται ισχυρά αναλγητικά φάρμακα για αντιμετώπιση του πόνου¹.

Αντιμετώπιση αγγειοαποφρακτικών κρίσεων

Κατά τη διάρκεια της κύησης οι γυναίκες με ΔΝ μπορεί να παρουσιάσουν επεισόδια επώδυνων κρίσεων, ποικίλης συχνότητας και βαρύτητας, η οποία δεν μπορεί να προβλεφτεί, ούτε να συσχετιστεί με τις πριν την εγκυμοσύνη επώδυνες κρίσεις. Μια πολυκεντρική μελέτη έχει δείξει μέσο όρο μίας έως δύο σοβαρών επώδυνων κρίσεων σε 445 εγκυμοσύνες². Σκοπός της θεραπείας στην επώδυνη κρίση είναι η μείωση της δρεπάνωσης και ο έλεγχος του πόνου¹. Γίνεται χορήγηση οξυγόνου και υγρών ενδοφλεβίως. Είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση τυχόν συνυπάρχουσας λοίμωξης και η αντιμετώπισή της. Τα οπιοειδή μπορούν να χορηγηθούν, διότι δεν έχουν συσχετιστεί με τερατογένεση ή συγγενείς διαμαρτίες, μπορεί όμως να προκαλέσουν παροδική μείωση των κινήσεων του εμβρύου και μεταβολή των καρδιακών παλμών. Κατά τη διάρκεια της επώδυνης κρίσης η έγκυος πρέπει να νοσηλεύεται για πιο σωστή παρακολούθηση, θεραπεία και έγκαιρη διάγνωση των πιθανών επιπλοκών και, κυρίως, του οξέος θωρακικού συνδρόμου, το οποίο αναφέρεται σε συχνότητα 7-20% των εγκυμοσυνών^{2,3,13}.

Μεταγγίσεις

Τόσο οι μεταγγίσεις, όσο και οι αφαιμαξομεταγγίσεις έχουν εμπειρικά εφαρμοστεί για την υποστήριξη των εγκύων με ΔΝ¹. Στη διεθνή βιβλιογραφία μόνο μια τυχαιοποιημένη μελέτη υπάρχει για τα οφέλη της συστηματικής μεταγγισιοθεραπείας στη μητέρα και το έμβρυο⁹. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μία αντιμετωπίστηκε με πρόγραμμα συστηματικών μεταγγίσεων-αφαιμαξομεταγγίσεων για μείωση του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης S (HbS 40%) και διατήρηση της αιμοσφαιρίνης περίπου στα 10 g/dl, στη δεύτερη ομάδα οι ασθενείς μεταγγίζονταν όταν η αιμοσφαιρίνη ήταν

6 g/dl, ή υπήρχε οποιαδήποτε επιπλοκή. Η μελέτη αυτή δεν απέδειξε ότι οι συστηματικές μεταγγίσεις βοήθησαν τις ασθενείς όσον αφορά στις γυναικολογικές επιπλοκές, την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου και το βάρος γέννησης. Παρατηρήθηκε όμως σημαντική μείωση του αριθμού των επώδυνων κρίσεων στην ομάδα των συστηματικών μεταγγίσεων. Αυτό το αποτέλεσμα έχει επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες, οι οποίες δείχνουν μείωση των επώδυνων κρίσεων και του οξέος θωρακικού συνδρόμου στην κύηση σε γυναίκες που μεταγγίζονταν συστηματικά^{14,15}. Η συχνότητα ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων λόγω μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυμαίνεται από 10-20%¹⁴. Έτσι, οι συστηματικές μεταγγίσεις προτείνονται μόνο σε γυναίκες με βεβαρημένο ιστορικό (πολλές και σοβαρές επώδυνες κρίσεις, οξύ θωρακικό σύνδρομο) και σοβαρή αναιμία (Hb 6 g/dl)¹⁵.

Λοιμώξεις ουροποιητικού

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού είναι συχνές στις έγκυες με ΔΝ. Λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού αναφέρονται σε ποσοστό 30-40% και επεισόδια πυελονεφρίτιδας στο 7-9% των εγκυμοσυνών¹⁰. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού έχουν συσχετιστεί με χαμηλό βάρος γέννησης^{3,13}.

Βιβλιογραφία

1. Hassel Kathryn. Pregnancy and Sick Cell Disease. elsevier Saunders. Sick Cell Disease. Hematology/Oncology Clinics of North America. October 2005, Vol 19, No 5.
2. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sick Cell Disease. Obstet Gynecol 1996,87: 199-204.
3. Serjeant Gr, Ioy II, Crowther M, Hambleton Ir, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. Obstet Gynecol 2004,103:1278-1285.
4. Morris JS, Dunn DT, Poddar D, Serjeant Gr. Haematological risk factors for pregnancy outcome in Jamaican women with homozygous sickle cell disease. Br J Obstet Gynaecol 1994,101: 770-773.
5. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998,91: 3527-3561.

6. Billett HH, Langer O, Regan OT et al. Doppler velocimetry in pregnant patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1993,42: 305-308.
7. 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 Peprod Med* 1991,36: 577-580.
8. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Blood transfusion in pregnancies complicated by maternal sickle cell disease: effects on blood rheology and uteroplacental Doppler velocimetry. *Clin Lab Haematol* 1994,16: 253-259.
9. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red cell transfusions in pregnant Patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988,319: 1447-1452.
10. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD et al. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grandy Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001,184: 1127-1130.
11. Seoud MA, Cantwell C, Nobles G, levy DI. Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle-C hemoglobinopathies. *Am J Perinatol* 1994,11: 187-191.
12. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199:121-125.
13. Howard rJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a Multicenter survey of the effect of prophylactic blood transfusionon maternal and fetal outcome. *Br J Obtset Gynaecol* 1995,102: 947-955.
14. Narchi H, Ekuma-Nkama E. Maternal sickle cell anemia and neonatal isoimmunization. *Int J Gynaecol Obstet* 1998,62: 129-134.
15. Mahomed K. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell anaemia during pregnancy. *Cochrane Database Syst rev* 2007;3: CD000040.

Η ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Βασίλης Περιφάνης

Αιματολόγος

Επιμελητής ΕΣΥ

Παρά το γεγονός ότι η Δρεπανοκυτταρική Νόσος (ΔΚΝ) δεν απαιτεί συνήθως μεταγγίσεις υπάρχει μια γενικότερη υποεκτίμηση της αληθινής υπερφόρτωσης με σίδηρο στους ασθενείς με την ΔΚΝ. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η επιβίωση των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία με αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας μεταγγίσεων και την ανάγκη απομάκρυνσης του πλεονάζοντος τοξικού σιδήρου.

Σχέση μεταξύ των μεταγγίσεων και της υπερφόρτωσης σιδήρου στους ασθενείς με ΔΚΝ

Στόχοι της μετάγγισης στους ασθενείς με ΔΚΝ

- Αύξηση της ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου στους σοβαρά αναιμικούς ασθενείς (Οξεία απλή μετάγγιση).
- Αποκατάσταση της ροής του αίματος με την αντικατάσταση των άκαμπτων δρεπανοκυττάρων με εύκαμπτα νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (Οξεία απλή μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση).

Ενδείξεις μεταγγίσεων στην ΔΚΝ¹

- Αντιμετώπιση σοβαρής αναιμίας, Οξύς σπληνικός εγκλωβισμός, Απλαστική κρίση, Υπεραιμόλυση (οξεία λοίμωξη, οξύ θωρακικό σύνδρομο)
- Αντιμετώπιση άλλων σοβαρών δευτεροπαθών επιπλοκών της ΔΚΝ
 - Εγκεφαλικό έμφρακτο, Οξύ θωρακικό σύνδρομο, Οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια
 - Πρόληψη των πιθανών οξέων επεισοδίων (προετοιμασία αναισθησίας για χειρουργική επέμβαση)

Ενδείξεις για χρόνια θεραπεία μετάγγισης στη ΔΚΝ

- Πρόληψη εγκεφαλικού εμφράκτου² (STOP trial) και της υποτροπής του

- Οξύ θωρακικό σύνδρομο, χρόνια υποξυγοναιμική πνευμονοπάθεια, πνευμονική υπέρταση
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και καρδιακή ανεπάρκεια, Χρόνιος πόνος
- Αμφισβητούμενες ενδείξεις (Επαναλαμβανόμενα επεισόδια πριαπισμού, Σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, Άτονα έλκη ποδιών, καθυστέρηση αύξησης και ανάπτυξης, Κύηση³).

Συχνότητα της μετάγγισης στους ασθενείς με ΔΚΝ (Δεδομένα από μελέτες).

- Πολυκεντρική μελέτη Δρεπανοκυτταρικής Νόσου⁴
 - 50% όλων των ασθενών με ΔΚΝ, 60% από τους ομοζυγώτες είχε λάβει τουλάχιστον 1 μετάγγιση
 - 5.2% του συνόλου των ασθενών με ΔΚΝ ήταν σε πρόγραμμα χρόνιων μεταγγίσεων
- Αναδρομική Μελέτη 20 ετών από μεγάλο κέντρο⁵
 - 62% των ενηλίκων ασθενών με ΔΚΝ είχαν μεταγγισθεί
 - οι μεταγγισμένοι ασθενείς έλαβαν έναν μέσο όρο 10 μονάδων ΕΑ/έτος (= 2 gr σιδήρου/έτος)
- Μελέτη Διακρανιακιού υπερηχογραφήματος (TCD)⁶
 - Ένα κατ' εκτίμηση 10% των παιδιών με ΔΚΝ θα λάβει χρόνια μετάγγιση για ένα παθολογικό TCD

Υπολογισμοί κατακράτησης σιδήρου από μεταγγίσεις

- Για την απλή μετάγγιση: εκτίμηση πρόσληψης σιδήρου (mg) = συνολικός όγκος (ml.) Ερυθρών Αιμοσφαιρίων προς μετάγγιση X 1.087
- για τη αφαιμαξομετάγγιση: ισορροπία σιδήρου = πρόσληψη σιδήρου - σίδηρος αφαιρούμενος
- Δεδομένα πρόσληψης σιδήρου
 - Από ασθενείς με ΔΚΝ: 0.22-0.23 mg/kg/d⁸
 - Από ασθενείς με θαλασσαιμία: 0.39 mg/kg/d⁷

Η υπερφόρτωση σιδήρου έχει τις ίδιες συνέπειες στους ασθενείς με ΔΚΝ όπως και στους ασθενείς με θαλασσαιμία;

- Δεν είναι δυνατό να συναχθεί το συμπέρασμα σήμερα ότι οι ασθενείς με ΔΚΝ έχουν έναν διαφορετικό κίνδυνο δυσλειτουργίας οργάνων λόγω αιμοσιδήρωσης από τους ασθενείς με θαλασσαιμία. Σε μελέτη του Wood⁹ αναφέρεται χαμηλότερο φορτίο σιδήρου στη καρδιά σε ασθενείς με ΔΚΝ (η=17) σε σύγκριση με 19 ασθενείς με θαλασσαιμία, παρά το γεγονός ότι δεν διέφεραν στον χρόνο μεταγγίσεων, στα επίπεδα φερρίνης και στην συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου. Στη μεγάλη συγκριτική μελέτη του Fung¹⁰ οι 199 ασθενείς με ΔΚΝ είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση ενδοκρινικών διαταραχών (καθυστέρηση ανάπτυξης, διαβήτη, υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός) από τους 142 θαλασσαιμικούς ασθενείς, αν και είχαν παρόμοιο φορτίο ηπατικού σιδήρου. Αντίθετα και οι 43 ΔΚΝ ασθενείς στη μελέτη του Vichinsky¹¹, με παρόμοιο ηπατικό φορτίο σιδήρου με 30 αντίστοιχους θαλασσαιμικούς είχαν σαφώς χαμηλότερο σκορ ηπατικής ίνωσης (39 vs 81%).
- Υπάρχει όμως μικρός αριθμός μελετών για μεταγγίσεις σε ασθενείς με ΔΚΝ για >10 έτη
- Η διάρκεια της χρονικής έκθεσης στον σίδηρο φαίνεται να διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο σε αυτόν τον κίνδυνο
- Η χρόνια φλεγμονή μπορεί επίσης να είναι σημαντική
- Η προσπάθεια πρόληψης των νευρολογικών επιπλοκών οδηγεί ένα 10% των παιδιών με ΔΚΝ σε πρόγραμμα τακτικών μεταγγίσεων^{2,6} σε νεαρή ηλικία, γεγονός που εν δυνάμει οδηγεί στην υπόθεση ότι αυτοί οι ασθενείς θα πάσχουν από υπερφόρτωση σιδήρου μελλοντικά, τόσο όσο και οι ασθενείς με θαλασσαιμία

Διάγνωση της υπερφόρτωσης σιδήρου στους ασθενείς με ΔΚΝ

Η διάγνωση της υπερφόρτωσης σιδήρου δεν είναι εύκολη

- Ηπατική Βιοψία
- Αιματηρή τεχνική. Μικρός αλλά υπαρκτός κίνδυνος επιπλοκών.
- Περιορισμένη προγνωστική αξία μίας, μόνο, βιοψίας¹²
- Μέτρηση φερρίνης ορού
- Τα επίπεδα φερρίνης επηρεάζονται από τυχόν συνυπάρχουσα λοίμωξη ή φλεγμονή καθώς και από ηπατική νόσο.

- Η «τάση» (ανόδου ή καθόδου) της φεριτίνης μπορεί να αξιολογηθεί καλύτερα.
- Μαγνητική Τομογραφία (MRI) T2* Καρδιάς (Χαμηλό καρδιακό T2* = υψηλός καρδιακός σίδηρος)
- Μαγνητική τομογραφία (MRI) ήπατος (T2 και T2*)
- Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης του φορτίου σιδήρου στο ήπαρ¹³

Πότε πρέπει να αρχίσει η θεραπεία αποσιδήρωσης¹⁴;

- Όταν τα επίπεδα σιδήρου ήπατος είναι άνω των 7 mg/g/dw
- Όταν σημειωθεί συνολική μετάγγιση άνω των 120 ml /kg σωματικού βάρους (περίπου 20 μεταγγίσεις)
- Όταν η φεριτίνη ορού υπερβεί >1000 ng/mL μετρούμενη σε φυσιολογική κατάσταση και όχι σε επώδυνη κρίση ή λοίμωξη (ευκολότερη μέθοδος, αλλά με κίνδυνο υπο- ή υπερεκτίμησης του φορτίου σιδήρου)

ΣΤΟΧΟΙ-ΜΕΣΑ θεραπείας αποσιδήρωσης.

- Διατήρηση ισορροπίας σιδήρου
- Αποφυγή της συσσώρευσης σιδήρου και των επιπλοκών του στα διάφορα όργανα

ΦΑΡΜΑΚΑ

- *Desferrioxamine (DEFERRAL)*
 - Η σύντομη ημιζωή (0.4 ώρες) και η ανύπαρκτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος (<2%) απαιτούν την υποδόρια έγχυση 8-12 ωρών για 5-7 ημέρες την εβδομάδα, με δόση 30-50mg/kg (Υπαρκτό ζήτημα συμμόρφωσης)¹⁵
 - Απεκρίνεται από ούρα και κόπρανα
- *Deferasirox (EXJADE)*
 - Η μακρά ημιπερίοδος ζωής (8-16 ώρες) και η εύκολη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος (70%) επιτρέπουν την ημερήσια χορήγηση της δόσης (20-30mg/kg)¹⁶
 - Η απέκκριση γίνεται μέσω των κοπράνων
- *Deferiprone (FERRIPROX)*

Έχει έγκριση για τη θαλασσαιμία και όχι για ΔΚΝ. Δίδεται πάντως από του στόματος (ανά 8ωρο) με δόση 75mg/kg.

Το Desferral (DFO) χρησιμοποιήθηκε από τη δεκαετία του 80 στους ασθενείς με ΔΚΝ με αποδεκτά αποτελέσματα αλλά με φτωχή συμμόρφωση. Το Deferasirox (DFS) άρχισε να χρησιμοποιείται από τις αρχές του 2007. Προκλινικές μελέτες του Deferasirox έδειξαν ότι το νεφρό ήταν ένα όργανο-στόχος της τοξικότητας. Καθώς οι ασθενείς με ΔΚΝ συχνά έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο πρωταρχικός στόχος των πρώτων μελετών ήταν να αξιολογήσουν την ασφάλεια και την ανοχή του σε σύγκριση με την DFO σε αυτόν τον πληθυσμό⁸. Η Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, όπως μετράται από τη μεταβολή της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ, ήταν ένας δευτερεύων στόχος. Συνολικά 195 ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν DFS (n = 132) ή DFO (n = 63). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνά συνδέονται με το DFS ήταν ήπιες, συμπεριλαμβανομένων παροδική ναυτία (15%), έμετος (6%), διάρροια (10,6%), κοιλιακό άλγος (4,5%) και δερματικό εξάνθημα. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του ηπατικού σιδήρου με DFS και DFO, μετά από θεραπεία ενός έτους. Στην επέκταση της μελέτης (3,5 έτη παρακολούθησης)¹⁷ τα επίπεδα της φεριτίνης (μέση αρχική τιμή 3439ng/ml) έπεσαν κατά 651ng/ml (p=0,05) στην ομάδα με το Deferasirox. Επισημαίνεται ότι στο τέλος της ετήσιας μελέτης 84% των ασθενών προτίμησαν να συνεχίσουν την θεραπεία από του στόματος με DFS και μόνο 11% την υποδόρια χορήγηση του DFO¹⁸. Παρόμοια ασφαλή αποτελέσματα αναφέρονται και στη χορήγηση του φαρμάκου σε παιδιά¹⁹ (ασφαλές και εγκεκριμένο άνω των 2 ετών).

Ανάλογα αποτελέσματα ανέφερε και Ελληνική μελέτη²⁰. Εκτιμήθηκαν 18 ασθενείς με ΔΚΝ. Η δόση του deferasirox ήταν ανάλογη των μεταγγιζόμενων μονάδων. Μέτρηση συστατίνης-C ορού (ευαίσθητος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας) και λευκώματος ούρων 24ώρου, εκτίμηση MRI καρδιάς και ήπατος, και υπολογισμός του LVEF (κλάσμα εξώθησης) με υπερηχογράφημα καρδιάς, έγιναν στην αρχή και 12 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας. Η μέση τιμή της φεριτίνης μειώθηκε σημαντικά 12 μήνες μετά τη θεραπεία με DFS (από 1933+997 σε 1106+1016ng/ml, p<0.001), ενώ η μέση τιμή της T2* του ήπατος αυξήθηκε σημαντικά μετά τη θεραπεία (από 4,14+3,86 σε 6,05+3,45ms, p=0,013). Η μέση τιμή της T2* της καρδιάς και του LVEF ήσαν

εντός φυσιολογικών ορίων πριν την έναρξη και παρέμειναν έτσι μετά τη θεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στη μέση τιμή της κρεατινίνης ορού, ενώ η συστατίνη-C αυξήθηκε σημαντικά μετά τους 12 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, οι τιμές της συστατίνης-C μεταξύ 6 και 12 μηνών δεν παρουσίασαν αυξητική τάση. Οι παρενέργειες του φαρμάκου ήσαν ελάχιστες και εύκολα αντιμετωπίσιμες, ενώ η συμμόρφωση υπήρξε άριστη. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η χορήγηση DFS επί 12 μήνες μείωσε σημαντικά τον ηπατικό σίδηρο και τα επίπεδα φερριτίνης ορού στους ασθενείς με ΔΚΝ με καλή ανοχή και χωρίς σημαντικές παρενέργειες.

Συμπεράσματα

- Όλο και περισσότεροι ασθενείς με ΔΚΝ πρόκειται να μεταγγιστούν στο μέλλον κύρια για να αποτρέψουν νευρολογικές επιπλοκές αλλά και για την πρόληψη(;) της πνευμονικής υπέρτασης.
- Οι συνέπειες της υπερφόρτωσης σιδήρου στους ασθενείς με ΔΚΝ πρέπει να διευκρινιστούν περαιτέρω
- Η πρόληψη της υπερφόρτωσης σιδήρου έχει γίνει ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος για τους ασθενείς με ΔΚΝ.
- Υπάρχουν διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές με καλή αποτελεσματικότητα και ικανοποιητική ανοχή.

Βιβλιογραφία

1. Ohene-Frempong K, et al. *Semin Hematol*. 2001;38:5.
2. Adams RJ, et al. *N Engl J Med*. 1998;339:5.
3. Driss F, et al. *Transfus Clin Biol*. 2007;14:386.
4. Rosse WF, et al. *Blood*. 1990;76:1431
5. Ballas SK. *Semin Hematol*. 2001;38:30.
6. Adams RJ, et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2769
7. Cappellini MD, et al. *Blood*. 2006;107:3455.
8. Vichinsky E, et al. *Br J Haematol*. 2007;136:501.
9. Wood JC, et al. *Blood*. 2004;103:1934
10. Fung EB, et al. *Br J Haematol*. 2006;135:574.
11. Vichinsky E, et al. *Am J Hematol*. 2005;80:70.

12. Telfer PT, et al. *Br J Haematol*. 2000;110:971.
13. Christoforidis A, et al. *Eur J Haematol* 2009;82(5):388
14. NIH Guideline. *The Management of Sickle Cell Disease*, 4th ed. 2002
15. Desferal (desferrioxamine). International Package Leaflet. Basel, Switzerland; Novartis, 1998.
16. Exjade (deferasirox). Prescribing information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corporation, 2007.
17. Vichinsky E, et al. *Blood* 2008;112(11):abstract 1420
18. Vichinsky E, et al. *Acta Haematol* 2008;119(3):133
19. Alvarez O, et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 Sep 3. Epub ahead of print
20. Βοσκαρίδου Ε, και συν. Ανακοίνωση 20^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 4-7 Νοεμβρίου 2009.

ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ελένη Χασαποπούλου-Ματάμη

Αιματολόγος

Συνηθίζεται στις ομιλίες να αναφέρονται τα μηνύματα στο τέλος, με τα συμπεράσματα. Η περίπτωση της υδροξυουρίας όμως είναι τέτοια, που παρασύρει τον ομιλητή να τα πεί από την αρχή.

Το κύριο μήνυμα είναι ότι η υδροξυουρία στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι σωτήρια για την ποιότητα ζωής των ασθενών και για την ίδια τους τη ζωή.

Η συσσωρευμένη πείρα από την Ελλάδα και το εξωτερικό δείχνει ότι πρόκειται για φάρμακο με μεγάλη δραστικότητα (Efficacy) και αποτελεσματικότητα (Effectiveness), ελάχιστους περιορισμούς στη χρήση (Barriers to its use), μικρή τοξικότητα, γι' αυτό και όλο και περισσότερο διευρύνονται οι ενδείξεις χορήγησης.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ, ΑΠΟ ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η υδροξυουρία, που είναι αντινεοπλασματικό φάρμακο (κυτταροστατικό των κυττάρων σε φάση S), άρχισε να χρησιμοποιείται στη δρεπανοκυτταρική νόσο στη μέση της δεκαετίας του 80, με την ελπίδα ότι θα μπορούσε προκαλώντας αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF), να αποτρέπει τον πολυμερισμό των μορίων της αιμοσφαιρίνης S και έτσι να εμποδίζει τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που οδηγεί σε απόφραξη των μικρών αγγείων και άρα σε εκδηλώσεις πόνου (επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις). Με αυτό το σκεπτικό σχεδιάστηκαν στην Αμερική μελέτες στις οποίες η ημερήσια δόση αυξανόταν προοδευτικά μέχρι **τη μέγιστη ανεκτή (MTD :maximum tolerated dose)**, δηλαδή μέχρι σημείου να μη επιδέχεται ο ασθενής μεγαλύτερη δόση λόγω κινδύνου απλασίας του μυελού των οστών (με συνέπεια εμφάνιση ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας, αναιμίας). **Στόχος ήταν να επιτευχθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερη αύξηση της αιμοσφαιρίνης F.** Αργότερα σε άλλες χώρες δοκιμάστηκαν μικρότερες δόσεις του φαρμάκου, επειδή φάνηκε ότι προτού φθάσουν οι ασθενείς στην μέγιστη ανεκτή δόση, ένοιωθαν ήδη σημαντική αλλαγή ("έφευγαν" οι πόνοι, αυξανόταν η αντοχή τους στην κούραση).

Από τον μακρύ κατάλογο των **μηχανισμών** με τους οποίους η υδροξυουρία βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα των ασθενών, άλλοι είναι δοσοεξαρτώμενοι και άλλοι όχι. Για μερικούς από αυτούς υπάρχουν διαφορετικά έως και αντιφατικά ευρήματα *in vivo* και *in vitro* και από ερευνητή σε ερευνητή.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΝΩΣΤΟΙ:

- **κυτταροτοξικότητα (μείωση των BFU-E μέσω αναστολής του ενζύμου αναγωγή του διφωσφορικού ριβοζονουκλεοτιδίου) (Ho et al 2003, Baliga et al, 2000), στρατολόγηση άωρων προβαθμίδων** της ερυθράς σειράς που ωριμάζουν με επιταχυνόμενο ρυθμό και εκφράζουν τους γόνους αλυσίδων γ, άρα **αύξηση των κυττάρων F**, αύξηση της μετρούμενης αιμοσφαιρίνης F. Γι'αυτό οι πρώτες κλινικές δοκιμές αποσκοπούσαν σε αύξηση της αιμοσφαιρίνης F. Συνέπεια της αύξησης της HbF ήταν η παρατηρούμενη **αύξηση του όγκου των ερυθρών, μείωση των πυκνών κυττάρων (dense cells), μείωση των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων**
 - **ελάττωση του αριθμού των λευκοκυττάρων**
 - **μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης (AM) στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων**
- μείωση της προσκολλησιμότητας εμμόρφων στοιχείων του αίματος στο ενδοθήλιο** μέσω ελάττωσης της έκφρασης PS (φωσφατιδυλοσερίνης) στην επιφάνεια των ερυθρών και αιμοπεταλίων

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΦΑΙΝΟΜΕΝΟΙ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΕΚΑΠΕΝΤΑΕΤΙΑ:

- Η υδροξυουρία είναι "δότης" NO
- **Προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω παραγωγής *in vivo* HbNO και άλλων μεταβολιτών NO (nitric oxide)**
- το **NO επάγει την παραγωγή cGMP**, που με τη σειρά του ενεργοποιεί μία πρωτεϊνική κινάση που οδηγεί σε αύξηση της αιμοσφαιρίνης F

- **διόρθωση της ανώμαλης ρύθμισης έκφρασης L-selectin** των πολυμορφοκυττάρων και της παραγωγής H(2)O
- **ελάττωση της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου**
- **μέχρι και υποτριπλάσια μείωση της απελευθέρωσης ET-1 (ενδοθηλίνης 1)** λόγω καταστολής του γόνου της
- **αύξηση της παραγωγής ενδογενούς ερυθροποιητίνης**

ΚΡΙΤΗΡΙΑ – ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Στις πρώτες μελέτες χορήγησης υδροξουρίας τα κριτήρια εισαγωγής ήσαν:

- Ηλικία άνω των 18 ετών
- Τρεις ή περισσότερες επώδυνες κρίσεις σ'ένα χρόνο, που χρειαζόνταν νοσηλεία
- Τήρηση μέτρων αντισύλληψης, για να αποφευχθεί κύηση
- απουσία αλλεργίας στο φάρμακο
- απουσία θρομβοπενίας ή ουδετεροπενίας (σχετική αντένδειξη, διότι υπό στενή παρακολούθηση ήταν δυνατή η λήψη του φαρμάκου και από ασθενείς με θρομβοπενία ή ουδετεροπενία)
- εργαστηριακός έλεγχος κάθε 15 ημέρες (γενική αίματος)

Στις μέρες μας, η χρήση στα παιδιά επιτρέπεται, οι κρίσεις δεν χρειάζεται να είναι τόσο βαρείς που να απαιτείται πάνω από τρεις φορές τον χρόνο νοσηλεία, για να δικαιούται να το πάρει ένας ασθενής, το χρόνιο άλγος είναι λόγος χορήγησης του φαρμάκου, όπως και το οξύ θωρακικό σύνδρομο, και η πνευμονική υπέρταση και το ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο.

ΔΟΣΗ

Σε οδηγίες από Κέντρα του Εξωτερικού ευρίσκομε τις παρακάτω συστάσεις:

ΔΟΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ 15-20 mg/kg/24-ωρο αρχικά, έπειτα αύξηση κτά 5 mg/kg/24-ωρο κάθε 12 εβδομάδες μέχρις ότου φθάσωμε την μέγιστη ανεκτή δόση. Ποτέ όμως δεν υπερβαίνουμε τα 35 mg/kg/24-ωρο

ΔΟΣΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ Δεν έχει καθοριστεί. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, πολλοί χρησιμοποιούν κλιμακωτή αύξηση μέχρι την μέγιστη ανεκτή

Στην περίφημη μελέτη MSH, περιελήφθησαν μόνο ασθενείς με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία και χρησιμοποιήθηκε η **μέγιστη ανεκτή δόση**

(MTD). Αυξανόταν δηλαδή η δόση μέχρι εμφάνισης τοξικότητας, όπως ήπια ουδετεροπενία, και έπειτα μειωνόταν ελαφρά (κατά 2,5 mg/kg).

Σε άλλες μελέτες χρησιμοποιήθηκε μικρότερη δόση (πχ., 20-25mg/Kg/24ωρο).

Οι περισσότεροι ασθενείς που παίρνουν υδροξουρία εμφανίζουν μακροκυττάρωση (πχ., MCV=110). Αλλά ο βαθμός μακροκυττάρωσης δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τη δόση της υδροξουρίας.

Η δική μας ομάδα από το 1994 εφάρμοσε πρωτόκολλο χορήγησης 10-15 mg/kg εξ αρχής, χωρίς περαιτέρω αύξηση της δόσης, με πολύ καλά αποτελέσματα.

Ωστόσο ακόμη και σήμερα, σε όλες σχεδόν τις μελέτες στην Αμερική, Γαλλία και πολλές άλλες χώρες, οι ασθενείς αρχίζουν με 10-15 mg/kg, έπειτα αυξάνουν κλιμακωτά τις δόσεις μέχρι τη "μέγιστη ανεκτή" και συνεχίζουν με εκείνη, επιδιώκοντας τη μέγιστη δυνατή αύξηση της αιμοσφαιρίνης F. Συνήθως πρόκειται για ημερήσια δόση 25-35 mg/kg.

Δυστυχώς, είναι λίγες οι δημοσιευμένες μελέτες με χαμηλότερη δόση (περίπου 16 mg/kg. Οι Lima et al (1997) δοκίμασαν τρεις δόσεις 10, 15 και 20 mg/kg και συνιστούν τη δόση των 15 mg/kg, αλλά ο αριθμός ασθενών της μελέτης ήταν μικρός και το διάστημα παρακολούθησης βραχύ.

Πάντως εμείς οφείλουμε να τονίσουμε ότι ο στόχος της μέγιστης αύξησης της HbF, δεν μπορεί να θεωρείται πλέον πρωταρχικός, αφού έχουν γίνει γνωστοί πολλαπλοί μηχανισμοί δράσης του φαρμάκου, επιπλέον της αύξησης αιμοσφαιρίνης F.

Έχοντας κατά νουν όλους τους γνωστούς μηχανισμούς δράσης του φαρμάκου αλλά και την δυνητική τοξικότητά του, φαίνεται προτιμότερο να **επιλέγεται η μικρότερη αποτελεσματική δόση υδροξουρίας** και όχι η μέγιστη ανεκτή. Πιστεύουμε ότι αυτό είναι πολύ σημαντικό κυρίως στα παιδιά.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Χρειάζεται γενική αίματος κάθε 2 εβδομάδες σε μελέτες με MTD, προσωρινή διακοπή επί σημαντικής μυελοτοξικότητας, έναρξη εκ νέου μετά την ανάταξη της κυτταροπενίας με δόση κατά 2.5 mg/kg/24-ωρο χαμηλότερη από εκείνη στην οποία εμφανίστηκε πτώση των πολυμορφοκυττάρων <2000/mL, των

αιμοπεταλίων $<80,000/\text{mL}$, της αιμοσφαιρίνης $<4.5 \text{ g/dL}$, και των δικτυοερυθροκυττάρων $<80,000/\text{mL}$ (εάν $\text{Hb} <9 \text{ g/dL}$)

Προσοχή στη νεφρική ανεπάρκεια (μπορεί να προκληθεί σωληναριακή βλάβη).

Συνήθως καμμία προφύλαξη δεν χρειάζεται όταν επιλέγεται μικρή δόση (κάτω των 15mg/kg). Τότε δεν χρειάζεται έλεγχος συχνότερος από 3 φορές τον χρόνο. Επίσης δεν χρειάζεται και δεν πρέπει να γίνεται διακοπή κατά τη νοσηλεία για επώδυνη κρίση ή για λοίμωξη

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ- ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ –

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Υπερευαισθησία στην HU
- κύηση

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Περιορισμοί στη χρήση μπορεί να προκύψουν σε επίπεδο :

- ασθενούς,
- ασθενούς/οικογένειας/ιατρικού προσωπικού,
- προμηθευτή,
- υγειονομικού ιατροφαρμακευτικού συστήματος

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

- Η σύγχρονη χορήγηση με fluorouracil μπορεί να αυξήσει τη νευροτοξικότητα,
- Η σύγχρονη χορήγηση με didanosine ή stavudine μπορεί να προκαλέσει παγκρεατίτιδα και ηπατοτοξικότητα

ΚΥΗΣΗ

Σε ποντίκια η υδροξυουρία εμφανίζει τερατογόνο δράση, ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί τοξικότητα στο ανθρώπινο έμβρυο

Ωστόσο, χορήγηση επιτρέπεται μόνο αν το όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει τον κίνδυνο για το έμβρυο

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ- ΒΛΑΒΕΣ

Άλλες είναι δόσοεξαρτώμενες και άλλες όχι.

Η κυριότερη είναι η **καταστολή της παραγωγής κυττάρων του αίματος στο μυελό των οστών**, ιδιαίτερα των πολυμορφοκυττάρων και των αιμοπεταλίων.

Η μείωσή τους ως ένα βαθμό είναι επιθυμητή και καλός προγνωστικός παράγοντας της απάντησης της αιμοσφαιρίνης F στην HU αλλά η σοβαρή μυелоκαταστολή μπορεί να προδιαθέτει σε λοιμώξεις και αιμορραγικές επιπλοκές problems (Charache et al., 1995; FDA, 1998; McCance & Huether, 1998; Miller, Zimmeran, & Schultz, 2001; Zimmerman et al., 2004). Για τον λόγο αυτό χρειάζεται στενή παρακολούθηση της γενικής αίματος των ασθενών και επίβλεψη από αιματολόγο (Miller et al., 2001)..

Μπορούμε να τις διαχωρίσουμε σε εμφανιζόμενες σε σύντομο διάστημα ή μετά μακρά χρήση

I. Βραχυπρόθεσμα (εμφάνιση εντός ενός εξαμήνου)

- ❖ Ναυτία πολύ ήπια (δυσκοιλιότητα, υπνηλία, τριχόπτωση, στοματική φλεγμονή δεν έχουν περιγραφεί σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς).
- ❖ Εξάνθημα
- ❖ Πνευμονίτιδα
- ❖ Κυτταροπενία: στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται υποτοξικές δόσεις προκειμένου να ευρεθεί η MTD, υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας και σπανιότερα και θρομβοπενίας.
- ❖ Επηρεασμός της παραγωγής σπέρματος (συνήθως προσωρινός)

II. Μακροπρόθεσμα (εμφάνιση επί χρήσης πέραν του εξαμήνου)

- ❖ Επί μακρόχρονης λήψης, μπορεί να εμφανιστεί (ασύνηθες) ξηρότητα δέρματος, υπέρχρωση δέρματος και μεταβολή στο χρώμα των ονύχων (μελανές ραβδώσεις).

- ❖ Ίσως αυξάνεται η πιθανότητα επιφανειακού καρκίνου δέρματος
- ❖ Έχει περιγραφεί μόνιμη ελάττωση του αριθμού σπερματοζωαρίων (δεν έχει τεκμηριωθεί)
- ❖ Λόγω του θεωρητικού κινδύνου αυτόματης διακοπής κύησης, καθυστέρησης ανάπτυξης του εμβρύου, εμφάνισης ανωμαλιών στο νεογνό, καθυστέρησης ανάπτυξης του νεογνού, δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους. Επίσης όταν ένα ζευγάρι σχεδιάζει εγκυμοσύνη, κανείς από τους δύο δεν πρέπει να παίρνει υδροξουρία επί 5-6 μήνες προ της σύλληψης. Στην πράξη πάντως δεν έχει παρατηρηθεί τίποτε από τα παραπάνω, σε νεογνά που ένας από τους γονείς έπαιρνε υδροξουρία
- ❖ Μέχρι στιγμής δεν φαίνεται να τεκμηριώνεται ο θεωρητικός φόβος εμφάνισης λευχαιμίας ή καρκίνου σε ασθενείς με μακρόχρονη χρήση.

Ολοι οι ασθενείς πρέπει να προσέχουν και να πλένουν τα χέρια τους πριν και μετά το άγγιγμα του φιαλιδίου με υγρή μορφή ή των καψουλών ή των χαπιών. Το ίδιο και οι συγγενείς και το νοσηλευτικό προσωπικό που συνιστάται να φοράει γάντια μιάς χρήσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΥΔΡΟΞΟΥΡΙΑΣ

Έχει παρατηρηθεί ότι όποια δόση κι'αν επιλεγεί, **η αύξηση της αιμοσφαιρίνης F ποικίλλει**. Επίσης, η μέγιστη αύξηση της αιμοσφαιρίνης F δεν συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς στην ίδια χρονική στιγμή (συνήθως μεταξύ 3 και 11 μηνών).

Η “απάντηση” της αιμοσφαιρίνης F στην υδροξουρία ποικίλλει, όχι μόνο λόγω της δόσης αλλά και ανάλογα με διάφορους παράγοντες πχ. τα βασικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης F, τον απλότυπο, πολυμορφισμούς του επαγωγέα UGT1A, το φύλο, κλπ. Η κλινική αποτελεσματικότητα όμως δεν είναι συνάρτηση μόνο της αύξησης αιμοσφαιρίνης F αλλά όλων των παραπάνω μηχανισμών δράσης του φαρμάκου.

Σχετικά με την **αποτελεσματικότητα** της υδροξουρίας, πρέπει να διευκρινίσουμε σε ποιοό πληθυσμό ασθενών αναφερόμαστε: σε ενήλικες και

μεγάλους εφήβους, σε παιδιά και μικρούς εφήβους ή σε νήπια. Στην πρώτη ηλικιακή ομάδα η αποτελεσματικότητα είναι αναμφισβήτητη και αξιοθαύμαστη, στη δεύτερη είναι τεκμηριωμένη αλλά λιγότερο θεαματική και στην τρίτη πρέπει να περιμένουμε την κοινοποίηση των πορισμάτων της ειδικά σχεδιασμένης μελέτης που αναμένονται στο τέλος του 2009.

Σημειώνουμε ότι τόσο καταφανής ήταν η ευεργετική επίδραση της υδροξουρίας σε ενήλικες ασθενείς της διπλής τυφλής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης έναντι placebo πολυκεντρικής μελέτης MSH, ώστε διετάχθη η πρόωρη διακοπή της όταν συμπληρώθηκαν μόλις 22 μήνες για να μπορεί να δοθεί σε όλους τους ασθενείς υδροξουρία. (Charache et al,1995). Τόσο σε αυτήν την πολύ σημαντική μελέτη που θεωρείται ορόσημο στη ιστορία της θεραπείας της δρεπανοκυτταρικής νόσου, όσο και στην προηγούμενη μελέτη φάσης I/II (Charache et al.1992;79:2555-2565) και κυρίως σε μελέτες παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών της MSH, αλλά και σε σημαντικές εργασίες από άλλες χώρες και ηπείρους, φάνηκε ότι με την υδροξουρία επιτυγχάνεται:

- Μείωση της συχνότητας και βαρύτητας επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων
- Μείωση της συχνότητας οξέος θωρακικού συνδρόμου κατά 50% περίπου
- Μείωση του ετήσιου αριθμού νοσηλειών
- Μείωση του αριθμού των μεταγγίσεων
- Σημαντική μείωση των επιπλοκών
- Σημαντική βελτίωση της ποιότητας της ζωής
- Σημαντική αύξηση του προσδόκιμου ζωής

Στην βιβλιογραφία, αναφέρεται αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς άνω των 20 ετών σε συνάρτηση με πολλές σοβαρές κρίσεις. Επίσης υψηλά ποσοστά θνησιμότητας συνδέονται με το οξύ θωρακικό σύνδρομο, τη νεφρική ανεπάρκεια, σπασμούς τύπου επιληπτικής κρίσης, αριθμό λευκών μεγαλύτερο από 15.000 ανά cm^3 και χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης F. Ετσι, θεωρητικά θα ήταν αναμενόμενο η υδροξουρία να αυξάνει την επιβίωση, αφού επιδρά θετικά σε πολλά από τα παραπάνω. Πράγματι και στατιστικά αποδείχτηκε αύξηση της επιβίωσης με πολύ καλές μελέτες μεταξύ των

οποίων εξέχουσα θέση κατέχει εκείνη των ιατρών του νοσοκομείου Λαϊκό που παρουσιάστηκε στο συνέδριο ASH (ASH San Francisco, December 2008 Voskaridou et al, 2008)

Σε μία άλλη σημαντική μελέτη παρατήρησης- παρακολούθησης επί εννέα έτη (1992-2001) 233 ασθενών με υδροξυουρία που είχαν αρχικά εισαχθεί στη μελέτη **MSH**, ευρέθηκε θνησιμότητα 15% σε όσους είχαν υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης F, έναντι 28% σε όσους είχαν χαμηλότερα. Σε αυτή τη μελέτη δεν φαινόταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα (είτε λαμβανόταν σαν διαχωριστικό σημείο ο αριθμός 5000 είτε ο αριθμός 7000). Η συνολική θνητότητα ανερχόταν σε 38% σε ασθενείς με χαμηλότερους αριθμούς δικτυοερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνη κάτω από 9 g/dl, υψηλότερη τιμή κρεατινίνης, και χαμηλότερες δόσεις υδροξυουρίας . Ασθενείς χωρίς επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου εμφάνιζαν θνητότητα 18% έναντι 32 που παρατηρήθηκε σε όσους είχαν εμφανίσει περισσότερα του ενός επεισόδια. Αυτή η μελέτη παρακολούθησης της MSH έδειξε ότι **η υδροξυουρία μείωσε κατά 40% τη θνησιμότητα και ότι μείωσε σχεδόν στο ήμισυ τις επώδυνες κρίσεις, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, τη νοσηρότητα (p=.04) (Steinberg et al., 2003**

Στη μελέτη της κυρίας Βοσκαρίδου και των συνεργατών, (που έχει ιδιαίτερη σημασία διότι οι περισσότεροι ασθενείς είχαν δρεπανοκυτταρική νόσο S/βthal και όχι ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία όπως στις μελέτες στο Εξωτερικό) συγκρίθηκαν **131 ασθενείς που έπαιρναν υδροξυουρία** (20 mg/kg/ημέρα, με κάποιες εξαιρέσεις στην περιοχή των 15-35 mg/kg/ημέρα) με 199 ασθενείς που λάμβαναν συμβατική θεραπεία. Ευρέθηκε ότι παρ'ότι οι ασθενείς που έπαιρναν υδροξυουρία ήσαν προ της εισόδου στη μελέτη εκείνοι που είχαν τα σοβαρότερα προβλήματα, **το ποσοστό επιβίωσής τους ήταν σημαντικά καλύτερο** (12 θάνατοι στην ομάδα με HU, έναντι 47 στην ομάδα συμβατικής θεραπείας, δηλαδή ποσοστό 9.1% έναντι 23.6%, $p=0.001$). Η δεκαετής πιθανότητα επιβίωσης ήταν 91% , έναντι 70%. Προγνωστικοί παράγοντες καλύτερης επιβίωσης στην ομάδα όσων έπαιρναν HU ήσαν υψηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης, ελαττωμένος αριθμός λευκών και αιμοπεταλίων, αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης F, χαμηλός αριθμός

δικτυοερυθροκυττάρων, χαμηλή τιμή χολερυθρίνης και LDH ορού 6 μήνες μετά την έναρξη υδροξυουρίας. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε **μείωση των επώδυνων κρίσεων** από 7.4 ± 6.5 επεισόδια ανά έτος προ-HU σε 0.2 ± 0.4 επεισόδια μετά -HU; $p < 0.001$. Επίσης η **ανάγκη μετάγγισης μειώθηκε** πολύ σημαντικά (μέση τιμή αριθμού μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών ανά έτος 1.5 ± 5.9 προ-HU, σχεδόν μηδενική τιμή μετά-HU $p < 0.001$) **καθώς και ο αριθμός νοσηλειών** στο Νοσοκομείο από 2.1 ± 2.9 ανά έτος προ-HU σε 0.06 ± 0.02 μετά-HU ($p < 0.001$). Οι διαφορές λόγω υδροξυουρίας, στην πραγματικότητα είναι ακόμη μεγαλύτερες, αν λάβει κανείς υπ' όψιν ότι οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με HU, πριν αρχίσουν να παίρνουν HU είχαν σημαντικά μεγαλύτερες ανάγκες μετάγγισης $p = 0.004$, σημαντικά μεγαλύτερο ετήσιο αριθμό επώδυνων κρίσεων $p < 0.001$, σημαντικά μεγαλύτερο ετήσιο αριθμό εισαγωγών στο Νοσοκομείο $p < 0.001$, και σημαντικά μεγαλύτερη ένταση αιμόλυσης $p = 0.01$, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήσαν και παρέμειναν σε συμβατική θεραπεία. Όπως σχολίασε ο Dr Berliner (president elect ASH) αυτή η μελέτη δείχνει ότι οι τυχαιοποιημένες μελέτες υποεκτιμούν τη δράση της υδροξυουρίας. Στην ίδια μελέτη ευρέθηκε ότι **μειώθηκε το οξύ θωρακικό σύνδρομο** από 6.1% προ-HU σε 0.8% ($p = 0.013$). ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό άσηπτης νέκρωσης κεφαλής μηριαίου ($p = 0.219$) ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ($p = 0.65$).

Η μελέτη παρατήρησης ασθενών της MSH που είχε σαν δευτερεύοντα στόχο να εκτιμηθεί κατά πόσον η κλινική βελτίωση από την HU είχε και **επίδραση στην ποιότητα ζωής** (Ballas et al, 2007) έδειξε βελτίωση του αισθήματος υπερέντασης σε όσους είχαν μέτρια προς σοβαρή κλινική έκφραση προ- HU και απάντησαν στην υδροξυουρία με υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης F.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΕ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HU

➤ Αύξηση του ποσοστού αιμοσφαιρίνης F

Οι Goldberg et al 1990, *ευρήκαν*:

- ❖ Αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων F κατά 3-25 φορές
- ❖ Αύξηση κατά 1,6-7 φορές των ερυθροκυττάρων F
- ❖ Αύξηση του ποσοστού αιμοσφαιρίνης F κατά 2,3-16 φορές

Στην πολύ σημαντική διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III MSH, οι ενήλικες που έπαιρναν HU σε μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) εμφάνιζαν μία ποικίλλουσα μέτρια αύξηση της αιμοσφαιρίνης F. Κατά την ανάλυση με βάση την αρχή "πρόθεση θεραπείας" η μέση μεταβολή του ποσοστού της F στα δύο χρόνια ήταν μόλις $3.6 \pm 5.4\%$, (Steinberg et al.1997)

Μάλιστα οι μισοί ασθενείς δεν αύξησαν καθόλου την F στα δύο χρόνια θεραπείας. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι μπορεί να ευθύνονται: γενετική ποικιλομορφία, "εξάντληση" του μυελού οστών, διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα και τον μεταβολισμό του φαρμάκου και το πιθανότερο από όλα κακή συμμόρφωση στη θεραπεία.

- Αλλαγή των χαρακτηριστικών των ερυθρών αιμοσφαιρίων
Λεπτομερείς αναλύσεις έδειξαν ότι η υδροξυουρία ενώ δεν θεραπεύει τη δρεπανοκυτταρική νόσο, αλλάζει τα χαρακτηριστικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων έτσι ώστε τα ερυθρά των SS να ομοιάζουν με των SC (Bridges, et al, 1996).
- Αύξηση τμής αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη
Σε είκοσι μελέτες παρατήρησης-παρακολούθησης σε παιδιά η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε κατά σχεδόν 1 γραμμάριο/dl
Σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη.
- Μείωση χολερυθρίνης ορού και LDH (ένδειξη ελάττωσης της χρόνιας αιμόλυσης και αύξησης της επιβίωσης των ερυθρών)
- Αύξηση της επιβίωσης των ερυθρών
- Μείωση του ποσοστού των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων
Goldberg et al (1990) και του φαινομένου δρεπάνωσης σε μερικό κορεσμό οξυγόνου:
- Αύξηση της συνάφειας οξυγόνου
- Αύξηση του συνολικού ποσού κατιόντων των ερυθροκυττάρων
- Μείωση της σύγχρονης μεταφοράς καλίου-χλωρίου (potassium-chloride cotransport)

- Αλλαγές στην έκφραση μορίων που αντιπροσωπεύουν δείκτες προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων. Πχ οι Styles et al ευρήκαν ελάττωση του VLA-4 και CD36 στα δικτυοερυθροκύτταρα ασθενών που έπαιρναν HU
- Ελάττωση διαλυτών μορίων - δεικτών προσκόλλησης στο πλάσμα πχ soluble ICAM-1 (Conran et al 2004)
- Ελαττωμένη συγκολλητικότητα των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο
- Βελτίωση της ροής των ερυθρών στην κυκλοφορία
- Μείωση της κυτταρικής αφυδάτωσης και αύξηση της παραμορφωσιμότητας των δρεπανοκυττάρων
Orringer et al 1991, Ballas et al 1989

Επίδραση σε παράγοντες και ανασταλτές πήξης (Koc et al 2003) χρειάζεται

ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Στους κακούς προγνωστικούς δείκτες βαρύτητας που έχουν αναγνωριστεί, περιλαμβάνεται η δακτυλίτις (επώδυνη διόγκωση των δακτύλων στα χέρια και/ή στα πόδια προ της ηλικίας των 12 μηνών, τιμή αιμοσφαιρίνης κάτω από 7 g/dl, και αυξημένος αριθμός λευκών εν απουσία λοίμωξης. Με μεγάλης βαρύτητας φαινότυπο και αυξημένο κίνδυνο πρώιμου θανάτου σχετίζονται η χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης F, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, η νεφρική ανεπάρκεια, και οι σπασμοί.

Μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης MSH που κατεδείκνυε την εκπληκτική αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας στους ενήλικες, ήταν φυσικό να ακολουθήσουν μελέτες στα παιδιά -παρά τον δισταγμό και τα ερωτηματικά για τυχόν κακή επίδραση στην ανάπτυξη.

Ενδείξεις χορήγησης υδροξυουρίας στα παιδιά είναι:

- **Τεκμηριωμένες:**
 - a. Επανεπιδεικνύμενες επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις
 - b. Οξύ θωρακικό σύνδρομο
- **Υπό σκέψιν και έλεγχο**
 - a. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
 - b. Αποφυγή μεταγγίσεων-αιμοσιδήρωσης
 - c. Αποφυγή βλάβης οργάνων

Η ΗU χρησιμοποιείται σε όλο τον κόσμο, όλο και περισσότερο αλλά δεν υπάρχει παρά μία μόνο τυχαιοποιημένη μελέτη και τουλάχιστον άλλες δέκα μελέτες παρατήρησης. Από τη χρήση στα παιδιά θα μπορούσε κανείς να αναμένει:

- βελτίωση της κλινικής εικόνας, όπως στους ενήλικες
- παρεμπόδιση της βλάβης οργάνων
- ανάταξη της πρώιμης αγγειακής νόσου
- διατήρηση του σπληνικού ιστού και άρα της σπληνικής λειτουργίας
- βελτίωση της ανάπτυξης

Η πλειοψηφία των παιδιατρικών ασθενών απαντά καλά στην ΗU, λίγοι όμως δεν απαντούν, κάμποι λόγω κακής συμμόρφωσης, άλλοι για αδιευκρίνιστους λόγους.

Το European Hemoglobinopathy registry έχει ένα υπο-αρχείο στο οποίο καλό θα είναι να καταγράφονται ασθενείς που παίρνουν υδροξυουρία

Μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη υδροξυουρίας σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο έδειξε χαμηλότερα ποσοστά εισαγωγής για νοσηλεία σε όσα έπαιρναν το πραγματικό φάρμακο σε σύγκριση με όσα έπαιρναν εικονικό φάρμακο (1.1 versus 2.8, $p=0.002$).

Πολλές μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρουν αποτελεσματικότητα της ΗU στα παιδιά, τόσο εργαστηριακή, όσο και κλινική

Μεταξύ 1995 και 2002, έγινε έναρξη χορήγησης ΗU σε 122 παιδιά στο Duke Pediatric Sickle Cell Program (106 SS, 7 S/C, 2 S/OArab) με διάμεση τιμή ηλικίας κατά την έναρξη 11,1 έτη. Διάρκεια 6-101 μήνες, δόση κλιμακωτά αυξανόμενη ως την MTD, κατά μέσο όρο 25.4 +/- 5.4 mg/kg /24 ώρες. Σε 12% διεκόπη η χορήγηση λόγω κακής συμμόρφωσης. Ευρέθηκε σημαντική αύξηση αιμοσφαιρίνης, MCV, HbF, και σημαντική μείωση δικτυοερυθροκυττάρων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Δεν ευρέθηκε αναστολή της ανάπτυξης ούτε αύξηση των μεταλλάξεων (μετρήθηκε

η συχνότητα επεισοδίων παράτυπων διαγονιδιακών VDJ ανασυνδυασμών μεταξύ γονιδιακών θέσεων του T-cell-receptor στο χρωμόσωμα 7.

Αργότερα τα ίδια παιδιά μπήκαν στη μελέτη phase 1/2 Hydroxyurea Study of Organ Function and Toxicity (HUSOFT)

Η πολυκεντρική παιδιατρική μελέτη HUG-KIDS φάσης I/II, έδειξε ότι η HU σε δόση MTD έχει το ίδιο προφίλ αποτελεσματικότητας και τοξικότητας στα παιδιά όπως στους ενήλικες. Η αύξηση της HbF ήταν ποκίλλη.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ

I. Στους ενήλικες

- a. **Σχετικοί με την αρχική σταθερά κατάσταση:** Στη μελέτη των Steinberg et al 1997, είχε προγνωστική αξία για την αύξηση της HbF ο υψηλότερος αρχικός αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων $\geq 300 \times 10^9/L$ και αριθμός λευκών $\geq 7.5 \times 10^9/L$, ενώ τα επίπεδα της HbF στη σταθερά κατάσταση έτειναν, αλλά δεν έφθαναν στατιστικά σημαντική τιμή $P = .07$.
- b. **Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία:** η συμμόρφωση, ο μεγαλύτερος αριθμός επεισοδίων τοξικότητας, και οι μεγαλύτερες μεταβολές του MCV, του αριθμού λευκών και του αριθμού δικτυοερυθροκυττάρων

II. Στα παιδιά

- a. Στη μελέτη των Ware, et al 2002, είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την απάντηση της αιμοσφαιρίνης F στην MTD, η τιμή HbF στην αρχική βασική κατάσταση ($P = .001$), η τιμή αιμοσφαιρίνης στην αρχική βασική κατάσταση ($P = .01$), η δόση MTD ($P = .02$), και η συμμόρφωση ($P = .02$). Μετά διόρθωση για διαφορές του ποσοστού της HbF στην αρχική βασική κατάσταση, φάνηκε ότι και ο υψηλότερος αρχικός αριθμός τόσο των δικτυοερυθροκυττάρων όσο και των λευκών είχε στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ($P = .05$)

- b. Στατιστικά σημαντικοί παράγοντες **σχετιζόμενοι με τη θεραπεία** φάνηκαν στην ίδια μελέτη, η αύξηση MCH και MCV στην MTD και η ελάττωση δικτυοερυθροκυττάρων και λευκών

III. Γενικά σχόλια

- η μελέτη HUG-KIDS ανέδειξε την αρχική βασική τιμή HbF ως τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την απάντηση της HbF στην MTD υδροξυουρίας στα παιδιά ($P < .001$) Ware et al 200, ενώ η μελέτη MSH (στους ενήλικες) όχι. Σε πιλοτικές μελέτες όμως στους ενήλικες, αυτή η συσχέτιση είχε επισημανθεί.: Charache et al 1987, Charache et al 1992
- Η συσχέτιση καλής απάντησης με μεγαλύτερο αρχικό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων και λευκών ίσως δικαιώνει την άποψη μερικών ότι "καλύτερες μυελικές εφεδρείες" (better "marrow reserve") μπορεί να σχετίζονται ή και να αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση ισχυρής απάντησης στην υδροξυουρία (Steinberg et al 1997)

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΡΗΣΗΣ

Ερωτηματικά για τη χρήση της υδροξυουρίας σε παιδιά περιλαμβάνουν την επιδραση στην νευρο-ψυχο κινητική ανάπτυξη (αντίληψη), την ωρίμανση των οστών, τη γονιμότητα.

Μεταξύ των 10 αρρένων δρεπανοκυτταρικών ασθενών 18-34 ετών που μελέτησαν οι A.K. Lukusa και C. Vermuyen (2008) οι 4 είχαν πάρει HU επί 8-15 έτη και οι 6 είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση (HSCT) προ 8-21 ετών. Αζωοσπερμία εμφάνιζαν 2/4 ασθενείς με HU και 3/6 ασθενείς με HSCT. Στην ομάδα της HU η αζωοσπερμία φαινόταν να σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας.

ΥΠΑΡΧΕΙ ΛΕΥΧΑΙΜΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ

Ενώ θεωρητικά τέτοιος κίνδυνος υπάρχει, όπως φαίνεται από τις μέχρι τώρα μελέτες δεν έχει τεκμηριωθεί καμμία τέτοια περίπτωση.

Στην ανακοίνωση των Ferster et al επρόκειτο για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με θετικό χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, σε κορίτσι 10 ετών που είχε πάρει HU μόνο επί 7 εβδομάδες πριν από την εκδήλωση της λευχαιμίας.

Η ανακοίνωση των Rauch αφορούσε σε λευχαιμία επί εδάφους μυελοδυσπλασίας σε ένα 27-χρονο που είχε πάρει HU επί 8 χρόνια και η συσχέτιση δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς, ούτε και τεκμηριώνεται όμως.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Όταν άρχισε η χρήση σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς υπήρχαν επιφυλάξεις για την ασφάλεια της χορήγησης κυρίως **λόγω δυνητικής μεταλλαξιογένεσης και δυνητικής καρκινογένεσης**.

Ευτυχώς στα χρόνια που ακολούθησαν δημοσιεύθηκαν σημαντικές μελέτες (de Lima et al 2003, Khayat, et al 2004, Zimmerman et al 2003,) που δείχνουν ότι το φάρμακο δεν έχει συσχετιστεί με κλινικά σημαντική μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση. Είναι ωστόσο άγνωστη η πιθανότητα καρκινογένεσης επί πολύ μεγάλης διάρκειας χρήσης.

Οι Schultz WH και Ware RE ανακοίνωσαν ότι καρκίνο εμφάνιζαν 49 ασθενείς μεταξύ 16613, άρα ποσοστό 0,94% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο. Μόνο 3 από τους 49 έπαιρναν υδροξυουρία προ της διάγνωσης του καρκίνου.

Σε μελέτη (Kattamis A et al, 2004) που 1/16 ασθενείς εμφάνισε λέμφωμα Hodgkin's δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί η υδροξυουρία (είχε πάρει μόνο επί 8 μήνες).

Με την ανακοίνωση των Couronné et al (διάγνωση λεμφώματος σε ασθενή 13 ετών με δρεπανοκυτταρική νόσο που έπαιρνε επί 4 έτη 17 mg/kg HU, ο συνολικός αριθμός περιπτώσεων κακοήθειας σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς ανέρχεται σε 9.

Η χρηματοδοτούμενη από το NIH μελέτη μακρόχρονης παρακολούθησης 300 ατόμων μεταξύ αυτών που είχαν εισαχθεί στην αρχική MSH μελέτη, θα ρίξει φώς σε μερικά ερωτήματα για τυχόν απώτερες επιπλοκές.

ΜΠΟΡΕΙ Η ΗΥ ΝΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΗΣΕΙ ΤΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ;;

Υπάρχουν ήδη κάποιες εργασίες που προσπαθούν να απαντήσουν στο ερώτημα (Ware et al, Gulbis et al) που δείχνει τη Βελγική εμπειρία) με αποτελέσματα ενθαρρυντικά, η μελέτη SWITCH όμως αναμένεται να δώσει καθοριστικές απαντήσεις

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

➤ Σχετικά με την ηλικία έναρξης χορήγησης

Κάποιοι συγγραφείς εκφράζουν σκεπτικισμό, ενώ άλλοι δεν διστάζουν να προτείνουν έναρξη αγωγής στη νηπιακή ηλικία προκειμένου να προληφθούν αγγειακές βλάβες από επανειλημμένα επεισόδια αγγειοαπόφραξης που οδηγούν σε μη αναστρέψιμες βλάβες οργάνων, επειδή επί εγκατεστημένης αγγειοπάθειας (σε μεγαλύτερες ηλικίες) δεν φαίνεται δυνατή η αναστροφή της βλάβης οργάνων πχ:

- δεν αναστρέφεται η ελαττωμένη ικανότητα των νεφρών για συγκέντρωση των ούρων
- δεν αποτρέπονται τα αιμορραγικά έμφρακτα

➤ Σχετικά με τη δόση :

Η δική μας εμπειρία σε ενήλικες με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία ή μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (S/βthal), δείχνει ότι με σταθερή **μέση ημερήσια δόση 10-15 mg/kg**, σε μακρά περίοδο παρακολούθησης (οι περισσότεροι ασθενείς έχουν συμπληρώσει δωδεκαετία) επιτυγχάνονται άριστα κλινικά αποτελέσματα, δηλαδή μείωση έως και εξάλειψη των κρίσεων οξέος πόνου και του χρονίου οστικού πόνου, σημαντική μείωση των επεισοδίων οξέος θωρακικού συνδρόμου, των εισαγωγών σε νοσοκομείο και της ανάγκης μετάγγισης. Χρειάζονται και άλλες μελέτες όπως των Voskaridou et al για να φανεί αν μεταξύ ασθενών που παίρνουν υδροξουρία, παρατηρείται διαφορά στην επιβίωση ανάλογα με τη δόση που παίρνουν και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης F που εμφανίζουν .

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν δύο σκευάσματα υδροξουρίας. Το ένα σε κάψουλες των 500 mg (Hydroxyurea Medac), και το άλλο σε τεμνόμενα χάπια των 1000 mg (Siklos της DEMO). Χρειάζεται πολλή προσοχή όταν λέμε στον ασθενή να παίρνει ένα ή δύο την ημέρα, να θυμόμαστε σε ποιά

σκεύασμα αναφερόμαστε λόγω της διπλάσιας περιεκτικότητας του ενός σε σχέση με το άλλο, και να τονίζουμε τη διαφορά στους ασθενείς.

Παράδειγμα: σε ασθενή με σωματικό βάρος 64 kg, με βάση τα 10 mg/kg η θεωρητικά απαιτούμενη ημερήσια δόση είναι 640 mg, η εβδομαδιαία είναι $640 \times 7 = 4.480$ mg το οποίο στρογγυλοποιείται σε 4.500 και διαιρώντας αυτό το νούμερο με το 500 ($4.500:500 = 9$) ευρίσκομε ότι πρέπει να παίρνει 9 κάψουλες των 500 mg ή 4 και μισό χάπια Siklos στην εβδομάδα. Εάν ο ασθενής παίρνει Hydroxyurea Medac προτείνουμε: δύο ημέρες (πχ. Δευτέρα και Πέμπτη) να παίρνει δύο κάψουλες ενώ τις υπόλοιπες πέντε ημέρες μία κάψουλα. Εάν ο ασθενής παίρνει Siklos, προτείνουμε δύο ημέρες (πχ. Δευτέρα και Πέμπτη) να παίρνει ένα χάπι Siklos, και τις υπόλοιπες πέντε ημέρες μισό χάπι.

- δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία για τον αποτρεπτικό ρόλο υδροξουρίας σε
 - έλκη,
 - πνευμονική υπέρταση
 - άλλες επιπλοκές
- **Διεύρυνση των ενδείξεων χορήγησης υδροξουρίας** αναμένεται σύντομα δεδομένου ότι:
 - ❖ υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την χρήση της ως εναλλακτική λύση των μεταγγίσεων αίματος στην πρόληψη ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων
 - ❖ υπάρχουν ενδείξεις ότι αναστρέφει τον ανατομικό και λειτουργικό υποσπληνισμό
 - ❖ βελτιώνει την αιμάτωση ισχαιμικού μυοκαρδίου
 - ❖ μειώνει την κατανάλωση ενέργειας σε κατάσταση ηρεμίας
 - ❖ βελτιώνει τον λόγο πρωτεΐνης ούρων/κρεατινίνη σε ασθενείς με νεφροπάθεια
 - ❖ σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού σχετίζεται με μικρότερη συχνότητα μη εμφύτευσης/απόρριψης του μοσχεύματος
 - ❖ προτείνεται να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατίτιδα C προκειμένου να μειώνεται η αιμόλυση λόγω αγωγής με ριμπαβιρίνη⁸⁶

- ❖ Προτείνεται σε ασθενείς με πριαπισμό (σύμφωνα με μία μελέτη σε υψηλότερη δόση από ότιαρκεί για πρόληψη κρίσεων)
- ❖ Προτείνεται σε ασθενείς με ισχαιμία μυοκαρδίου

- ❖ **αυξάνει (οριακά έως πολύ σημαντικά) την επιβίωση των ασθενών**
κι' αυτό είναι το σημαντικότερο απ' όλα!

- ❖ **Είναι ασφαλής σε παιδιά**

- **Η συνεχής επιμόρφωση των ιατρών** είναι απαραίτητη για να είναι γνώστες των νέων ενδείξεων. Διδακτική είναι μια μελέτη που αποσκοπούσε να διερευνήσει πόσο πρόθυμοι ήσαν να χορηγήσουν υδροξουρία και γιατί σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο, ιατροί αιματολόγοι-ογκολόγοι που ασκούσαν ιατρική στην κοινότητα σε δύο νοτιοανατολικές πολιτείες στις ΗΠΑ, σε σύγκριση με πανεπιστημιακούς ιατρούς του Πανεπιστημίου της Florida. Φάνηκε ότι 55% των ιατρών της κοινότητας έδιναν υδροξουρία σε 10% τουλάχιστον των ασθενών τους με κύρια κριτήρια : συχνές κρίσεις (76%), χρόνιο άλγος με εξάρτηση από αναλγητικά (58%), και οξύ θωρακικό σύνδρομο (43%). Στις ενδείξεις όμως χορήγησης του φαρμάκου, συμπεριλαμβάνονταν με συγκριτικά πολύ μικρότερη συχνότητα το οξύ θωρακικό σύνδρομο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η πνευμονική υπέρταση, απ' ό,τι στους πανεπιστημιακούς ιατρούς (Zumberg et al, 2005).

- Μελλοντικά ίσως η **προσθήκη αντιοξειδωτικών παραγόντων ή συνδυαστική θεραπεία** με γνωστούς ή νέους παράγοντες, να αυξήσουν περαιτέρω την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της υδροξουρίας και τότε να μη έχουμε λόγο να στερούμε αυτό το θαυμάσιο φάρμακο από κανένα ασθενή με δρεπανοκυτταρική νόσο!.

ΑΦΑΙΜΑΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ρεβέκκα Τζανετέα – Βασιλική Καλότυχου

Α' παθολογική Κλινική του ΕΚΠΑ

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος είναι κληρονομούμενη αιμολυτική αναιμία η κλινική πορεία της οποίας είναι απρόβλεπτη και χαρακτηρίζεται από οξέα επεισόδια κρίσεων (επώδυνων, απλαστικών και αιμολυτικών) με άλλοτε γνωστούς και άλλοτε αγνώστους εκλυτικούς παράγοντες και από χρόνιες επιπλοκές. Την κύρια εκδήλωση της νόσου αποτελούν οι οξείες επώδυνες κρίσεις που οφείλονται στον πολυμερισμό της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης S με αποτέλεσμα την ενδαγγειακή δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων και στη συνέχεια την απόφραξη στη μικροκυκλοφορία (1).

Οι μέχρι σήμερα γνωστές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την πρόληψη της δρεπάνωσης του ερυθροκυττάρου αφορούν: α) την αναστολή του πολυμερισμού της HbS, β) την τροποποίηση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, γ) τη βελτίωση της μικροκυκλοφορίας και τέλος δ) την ελαχιστοποίηση της τιμής του κλάσματος HbS:HbF (2, 3, 4, 5, 6).

Οι σιδηροπενικοί πάσχοντες από Δρεπανοκυτταρική νόσο (Δρεπανοκυτταρική αναιμία και Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία) παρουσιάζουν ύφεση της κλινικής εικόνας της νόσου τους όσον αφορά την ένταση, τη συχνότητα και τη βαρύτητα των επώδυνων κρίσεων καθώς και τις αιμολυτικές κρίσεις (1). Οι παραπάνω παρατηρήσεις αρχικά έγιναν σε ασθενείς που λόγω υποσιτισμού, εγκυμοσύνης ή χρόνιας απώλειας αίματος ευρίσκοντο σε κατάσταση παρατεταμένης σιδηροπενίας και δεν εμφάνιζαν για μακρό χρονικό διάστημα επώδυνες ή αιμολυτικές κρίσεις της Δρεπανοκυτταρικής νόσου. Όταν στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε σίδηρος τότε η κλινική έκφραση της νόσου επανήλθε σε σύντομο χρονικό διάστημα (1, 7). Σε Έλληνες ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική νόσο και σιδηροπενία παρατηρήθηκε ότι η κλινική εικόνα τους ήταν σαφώς ηπιότερη σε σχέση με τους έχοντες φυσιολογική συγκέντρωση σιδήρου. Έτσι τόσο οι επώδυνες όσο και οι αιμολυτικές κρίσεις παρουσίαζαν ύφεση κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσιακής ηλικίας ή της εγκυμοσύνης ενώ καταγραφόταν έξαρση μετά από φόρτωση του οργανισμού με σίδηρο (συμπληρώματα διατροφής, μεταγγίσεις, φαρμακευτικά σκευάσματα) ή μετά την εμμηνόπαυση.

Δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου (φερριτίνη >1500ng/ml) εμφανίζουν περισσότερες επώδυνες κρίσεις, περισσότερες βλάβες στα όργανα τους και υψηλότερη θνητότητα και θνησιμότητα σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς που διατηρούν χαμηλά επίπεδα σιδήρου (φερριτίνη <597 ng/ml). Φαίνεται λοιπόν ότι τα επίπεδα συσσώρευσης σιδήρου παίζουν καθοριστικό ρόλο στην κλινική έκφραση της νόσου (8, 9).

Είναι γνωστό ότι η σιδηροπενία οδηγεί σε μείωση του MCHC (και MCHC-S) (10). Όσο ελαττώνεται η τιμή του MCHC τόσο ελαττώνεται και η τάση του ερυθροκυττάρου για δρεπάνωση. Η καθυστέρηση του πολυμερισμού της HbS (σχηματισμός γέλης) είναι αντιστρόφως ανάλογη με την 30^η δύναμη της συγκέντρωσης της αποξυγονωμένης HbS. Η μείωση της Hb, σε πειραματικά μοντέλα, από 23 σε 22 g/dl αυξάνει το χρόνο καθυστέρησης του πολυμερισμού κατά 4 φορές (11, 12, 13). Έτσι ακόμη κι η ελαχιστότατη μείωση του MCHC οδηγεί σε μεγάλη μείωση της τάσης που εμφανίζει το ερυθροκύτταρο για δρεπάνωση (8). Η επίδραση που μπορεί να έχει η μείωση του MCHC στον πολυμερισμό της HbS είναι τόσο προφανής ώστε η βελτίωση της κλινικής εικόνας μπορεί να γίνει ορατή ακόμη κι αν η σιδηροπενία ελαττώσει την HbF σε 0% (7, 14, 15).

Επιπλέον, όσο καθυστερεί ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης, αυξάνεται η αντίσταση της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου στην παραμόρφωση με αποτέλεσμα την αποτροπή της δρεπάνωσης και την παράταση της ζωής του ερυθροκυττάρου (7, 8, 16).

Όσον αφορά τα σιδηροπενικά ερυθροκύτταρα, η φυσιολογικής δομής κυτταρική μεμβράνη τους παρουσιάζει ελαττωμένη ελαστικότητα, κάτι που είναι πολύ πιθανόν να οδηγήσει σε ελαττωμένη παραμορφωσιμότητα του ερυθροκυττάρου (7, 17). Με αυτό τον τρόπο η κυτταρική μεμβράνη του ερυθροκυττάρου δε μετέχει στη διαδικασία της δρεπάνωσης. Ακόμη η σιδηροπενία ελαττώνει το χρόνο παραμονής του ερυθρού αιμοσφαιρίου στο στάδιο του νεαρού ερυθροκυττάρου, στάδιο κατά το οποίο παρατηρείται αυξημένη τάση για δρεπάνωση (7, 17, 18). Επίσης η αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου είναι παράγοντας που προάγει την οξειδωτική καταστροφή του ερυθροκυττάρου (7, 13, 19). Σε αντίθεση τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή ελευθέρων ριζών προστατεύοντας έτσι τις μεμβράνες του κυττάρου από την οξείδωση (7).

Έτσι, με βάση τις κλινικές παρατηρήσεις και τα εργαστηριακά δεδομένα εφαρμόστηκε η μέθοδος των αφαιμάξεων με σκοπό την επίτευξη σιδηροπενίας. Η μέθοδος αυτή, από τα έως σήμερα γνωστά στοιχεία, εφαρμόζεται στην Ελλάδα από το 1993 σε 18 ασθενείς, στις ΗΠΑ από το 1994 σε 4 ασθενείς και στη Γαλλία από το 1996 σε 7 ασθενείς (7, 8, 18, 20). Στην Ελλάδα αφορά ασθενείς με βαρεία κλινική εικόνα (συχνές και μεγάλης έντασης επώδυνες κρίσεις, προσβολή του ΚΝΣ, οστικές νεκρώσεις, χρόνιο πόνο, θωρακικό σύνδρομο κ.λ.π.) που δεν ανταποκρίνονται στα συνήθη θεραπευτικά μέτρα και που έχουν εύκολα προσβάσιμες πάνω από τρεις περιφερικές φλέβες. Όλοι οι ασθενείς ενημερώνονται και συγκατατίθενται εγγράφως σχετικά με την υποβολή τους στη διαδικασία των αφαιμάξεων.

Η κλινική διάγνωση της Δρεπανοκυτταρικής νόσου τίθεται με βάση την κλινική εικόνα και την ηλεκτροφόριση αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την έναρξη των αφαιμάξεων ο ασθενής υποβάλλεται σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο (κλινική εξέταση, γενική αίματος, ηλεκτροφόρηση Hb, εκτίμηση φορτίου σιδήρου, δείκτες αιμόλυσης, ηπατικές και νεφρικές παραμέτρους).

Εβδομαδιαίως αφαιρούνται 100 κ.εκ ολικού αίματος έως ότου το επίπεδο περιπίνης ορού μειωθεί σε 10 ng/ml οπότε και η αφαίμαξη 100 κ.εκ ολικού αίματος γίνεται σε μηνιαία βάση ενώ στη Γαλλία αφαιρούνται 116-39 ml/kg/y. Μετά την αφαίμαξη δεν χορηγείται ορός αλλά συστήνεται η αύξηση των από του στόματος λαμβανομένων υγρών (21).

Ο ασθενής παρακολουθείται κλινικά κάθε εβδομάδα, η ηπατική και η νεφρική λειτουργία ελέγχονται εργαστηριακά κάθε μήνα, ενώ το φορτίο σιδήρου ελέγχεται κάθε 6 μήνες.

Οι επώδυνες κρίσεις της νόσου κατηγοριοποιούνται σε αυτές που απαιτείται νοσηλεία σε νοσοκομείο, σε αυτές που απαιτείται παραμονή σε ιατρείο ημέρας και σε αυτές που αντιμετωπίζονται στο σπίτι του ασθενούς. Η σύγκριση του αριθμού και της βαρύτητας των κρίσεων γίνεται με εκείνες του έτους ή της διαίτης πριν την έναρξη των αφαιμάξεων (7, 8, 18, 20).

Σε όλες τις γνωστές έως σήμερα μελέτες, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εβδομαδιαία αφαίμαξη παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας (και συνεπώς της ποιότητας ζωής τους) μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα (2-3 μήνες). Αρχικά διαπιστώθηκε εντυπωσιακή μείωση των

ετήσιων νοσηλειών (αριθμός και διάρκεια). Σταδιακά οι ασθενείς έπαψαν να νοσηλεύονται καθώς εμφάνιζαν ήπιες κρίσεις που αντιμετωπίζοντο σε μονάδες ημερήσιας νοσηλείας ή σύντομα επώδυνα επεισόδια που αντιμετωπίζοντο στο σπίτι τους (7, 8, 18, 20). Όλοι οι αφαιμασσόμενοι ασθενείς διέκοψαν τα ισχυρά αναλγητικά φάρμακα (8, 18, 20, 21).

Όσον αφορά τις εργαστηριακές παρατηρήσεις η μόνη σταθερή σε όλες τις μελέτες μεταβολή αφορά το φορτίο του σιδήρου. Σε όλους ανεξαιρέτως τους αφαιμασσόμενους ασθενείς παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση του φορτίου σιδήρου. Μάλιστα όσο πιο μεγάλη είναι η μείωση τόσο μεγαλύτερη είναι και η ύφεση της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Επίσης στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος εμφανίζεται μείωση του ποσοστού των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων (7, 13, 22, 23).

Σχετικά με τις τιμές της γενικής αίματος των ασθενών, δεν παρατηρούνται σταθερές για όλες τις μελέτες διαφορές μεταξύ των προ και των κατά την αφαίμαξη τιμών. Σε κάποιους ασθενείς η τιμή του Ht ή της Hb ελαττώνεται (8, 18, 20) σε κάποιους παραμένει σταθερή (18, 20) ενώ σε κάποιους άλλους αυξάνεται (7, 18, 20). Σε αρκετούς ασθενείς παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των ΔΕΚ (7, 18, 20) όσο μεγαλύτερη είναι η ελάττωση τόσο σημαντικότερη εμφανίζεται και η ύφεση της νόσου. Η τιμή της HbF σε κάποιους ασθενείς παρουσιάζει αύξηση, σε κάποιους ύφεση, ενώ σε κάποιους δεν μεταβάλλεται (7, 20).

Η μέθοδος των εβδομαδιαίων αφαιμάξεων έως σήμερα έχει γίνει άριστα ανεκτή από όλους τους ασθενείς (8, 18, 20). Κανείς μέχρι σήμερα δεν διέκοψε την αφαίμαξη λόγω δυσανεξίας του στη μέθοδο ενώ, όσον αφορά την ομάδα των Ελλήνων, υπάρχουν ασθενείς που διέκοψαν για άλλους λόγους (μετακόμιση εκτός Αθηνών, προσωπικοί λόγοι, ωράριο εργασίας, κ.λ.π.). Σε όλους όσους διέκοψαν η κλινική ύφεση της νόσου διήρκησε μικρό μόνο χρονικό διάστημα (3-6 μήνες). Στη συνέχεια η νόσος εμφάνισε την προ των αφαιμάξεων πορεία ενώ αυξήθηκε το ποσοστό των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος (10, 18, 21)..

Συμπερασματικά η αφαίμαξη, μέθοδος απλή, χωρίς παρενέργειες και καλά ανεκτή από τον ασθενή, προσφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη ελαττώνοντας την ανάγκη νοσοκομειακής νοσηλείας των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο και ότι βελτιώνει ουσιαστικά την ποιότητα ζωής τους. Πρόδηλο είναι

ωστόσο, ότι πολλές, άγνωστες ακόμη, βιολογικές μεταβολές που σχετίζονται με τη σιδηροπενία και την παραμορφωσιμότητα των κυτταρικών μεμβρανών, εμπλέκονται στην εμφανιζόμενη τροποποίηση της κλινικής εικόνας των ασθενών με βαρεία Δρεπανοκυτταρική νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Lincoln T, Arosety J, Morrison P: Iron deficiency anemia and sickle-cell disease: A Hypothesis. *Lancet* 1973, 2: 260-261.
2. Serjeant G: Therapeutic attempts to inhibit sickling. In: *Sickle cell disease*. Oxford University Press, 1985: 359-367
3. Loukopoulos D: New therapies for the haemoglobinopathies. *J Intern Med* 1977, 740: 43-48.
4. Rosse WF, Narla M, Petz LD, Steinberg MH: New views of sickle cell disease pathophysiology and treatment. In: Schechter GP, Berliner N, Telen MJ (ed) *Hematology 2000*. Washington, DC: The American Society of Hematology; 2000: 2-17.
5. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR: Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991, 325:11-16.
6. Schmalzer EA, Lee JO, Brown AK, Usami S, Chien S: Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implications for transfusion. *Transfusion* 1987, 27:228-233.
7. Castro O, Poillon W, Finke H, Massac E: Improvement of sickle cell anemia by iron limited erythropoiesis. *Am J Hematol* 1994, 47:74-81.
8. Bouchaïr N, Manigne P, Kanfer A, Raphalen P, de Montalembert M, Hagege I, Verschuur A, Maier-Redelsperger M, Girot R : Prévention des crises douloureuses drépanocytaires par saignées itératives. *Arch Pediatr* 2000, 7: 249-255.
9. Ballas SK: (2001) Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Sem. in Hematol* 2001, 38No1(Suppl 1):30-36.
10. Ballas SK, Lewis CN, Noone AM, Krasnow SH, Kamarulzaman E, Burka ER: Clinical, hematological, and biochemical features of Hb SC disease. *Am J Hematol* 1982, 13:37-51.

11. Hofrichter J, Ross PD, Eaton WA: Kinetics and mechanism of deoxyhemoglobin S gelation: a new approach to understanding sickle cell disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974, 71:4864-4868.
12. Embury SH, Steinberg MH: Genetic modulators of disease. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH (ed). *Sickle cell disease: basic principles and clinical practice*. New York: Raven Press, Ltd; 1994: 279–298.
13. Rao KRP, Patel AR, Honig GR, Vida LN, McGinnis PR: Iron deficiency and sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1983, 143:1030–1032.
14. Noguchi CT, Rodgers GP, Serjeant G, Schechter AN:(1988) Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. *New Eng J Med* 1988, 31:96-99.
15. Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi CT: Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. *Blood* 1985, 65:183-189.
16. Nalbandian R: Sickle cell anemia with iron deficiency. Withhold iron? *JAMA* 1982, 247:1462-1464
17. Yip R, Mohandas N, Clark MR, Jain S, Shohe SB, Dallman PR: Red cell membrane stiffness in iron deficiency. *Blood* 1983, 62:99-106.
18. 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, 28:283–287.
19. Bothwell T, Charlton R, Cook JA, Finch C: Iron overload-General Considerations. In: *Iron metabolism in man*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979:105-120.
20. Rombos Y, Tassiopoulos T, Tzanetea R, Tsekoura C, Loukopoulos D: (1995) Clinical improvement of β -thal-HbS anemia by iron deficiency. *Am J Hematol* 1995, 50: 68-69.
21. Markham MJ, Lottenberg R, Zumberg M: Role of Phlebotomy in the Management of Hemoglobin SC Disease: Case Report and Review of the Literature. *Am J Hematol* 2003, 73(2):121-125.
22. Girot R, Raphalen P, Buk-Serero A, Manigne P, Kanfer A, Montambert M, Maier-Redelsperger M: (1996) Influence of hemoglobin level reduction

and iron deficiency on sickle cell crises. Br J Hematol 1996, 93(Τόμος Περιλήψεων 2), περίληψη #116.

23.Haddy TB, Castro O: Overt iron deficiency in sickle cell disease. Arch Intern Med 1982,142:1621–1624.

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

Βλαχάκη Ευθυμία

Αιματολόγος

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσ/νίκη

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα γενετικά νοσήματα στον κόσμο και περιλαμβάνει την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (ΔΑ) και διάφορα σύνδρομα που προκύπτουν από διπλή ετεροζυγωτία για το γονίδιο της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και άλλο παθολογικό γονίδιο αιμοσφαιρίνης, κατά κύριο λόγο από το συνδυασμό με γονίδιο β-μεσογειακής αναιμίας που είναι γνωστός ως μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, το συνδυασμό με C, D, O Arab, HPFH κλπ¹.

Το δρεπανοκυτταρικό γονίδιο είναι προϊόν σημειακής μετάλλαξης στο γονίδιο της β σφαιρίνης, που αντικαθιστά την αδενίνη με θυμίνη (GAT→GTT) στην αλληλουχία των βάσεων στο έκτο κωδικόνιο του εξονίου 1. Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί στη σύνθεση της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S (HbS), που διαφέρει από την HbA κατά ένα μόνο αμινοξύ. Συγκεκριμένα στην 6^η θέση της β αλυσού το φυσιολογικά τοποθετημένο γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη. Αυτή η πρωτεϊνική βλάβη μεταμορφώνει τα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα από αμφίκοιλους δίσκους σε ημισελήνοειδή ή δρεπανοκύτταρα κάτω από συνθήκες υποξίας ή άλλες αντίξοες συνθήκες². Οι επιπλοκές της ΔΝ σχετίζονται άμεσα με τα διαλείποντα επεισόδια αγγειακής απόφραξης και το μέγεθος αιμόλυσης, γεγονότα που προκαλούν ιστική ισχαιμία και οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία οργάνων.

Τα άτομα με ΔΝ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποβληθούν κατά τη διάρκεια της ζωής τους σε κάποιο είδος επέμβασης όπως πχ η χολοκυστεκτομή³. Παρά το γεγονός της βελτίωσης των τεχνικών της αναισθησίας και του χειρουργείου, πάντα υπάρχει ο κίνδυνος τα άτομα με ΔΝ να εκτεθούν σε συνθήκες υποξίας, υποθερμίας, αφυδάτωσης κατά την επέμβαση, που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της δρεπάνωσης. Ακόμα και υπό τις καλύτερες προϋποθέσεις ο κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών (οξύ θωρακικό σύνδρομο, επώδυνες κρίσεις, αιμολυτικές κρίσεις, λοιμώξεις, αλλοανοσοποίηση) κυμαίνεται μεταξύ 25%-30%⁴. Για την καλή μετεγχειρητική έκβαση απαραίτητη κρίνεται η συνεργασία του χειρουργού, του

αναισθησιολόγου και του αιματολόγου. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στο πρόσφατο και προηγούμενο ατομικό ιστορικό του ατόμου με ΔΝ όπως αν έχει βήχα, άσθμα, ηπατική, νεφρική, καρδιακή ανεπάρκεια, η συχνότητα των επώδυνων κρίσεων στο παρελθόν, η προηγούμενη νοσηλεία για οξύ θωρακικό σύνδρομο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, προηγούμενο χειρουργείο, ιστορικό αλλοανοσοποίησης και η αγωγή που λαμβάνει⁴.

Σε αρκετά μέρη του αναπτυγμένου κόσμου, τα άτομα με ΔΝ συχνά μεταγγίζονται πριν από το χειρουργείο, διότι πιστεύεται ότι έτσι ελαττώνεται ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η τεχνική της μετάγγισης περιλαμβάνει είτε την αφαιμαξομετάγγιση με σκοπό την ελάττωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης S συνήθως γύρω στο 30%, είτε την απλή μετάγγιση με σκοπό την άνοδο της αιμοσφαιρίνης περί τα 10gr/dl, βελτιώνοντας έτσι την ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου⁵. Ωστόσο σε αρκετές μελέτες η μετάγγιση αποδεικνύεται ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Αν και ο κίνδυνος μετάδοσης των ιών HIV και ηπατίτιδας στις αναπτυγμένες χώρες είναι εξαιρετικά μικρός, νέοι ιοί εμφανίζονται όπως ο ιός West Nile και Creutzfeld-Jacob⁶. Επίσης άλλοι επιπρόσθετοι κίνδυνοι από τη μετάγγιση, όπως η υπερφόρτωση με σίδηρο και η αλλοανοσοποίηση έχουν παρατηρηθεί στο 50% των ασθενών. Προκύπτει λοιπόν η πιθανότητα με τη μετάγγιση να προλαμβάνονται οι δρεπανοκυτταρικές επιπλοκές, αλλά οι ασθενείς να εκτίθενται σε άλλους κινδύνους και δεδομένου ότι στη βιβλιογραφία η προεγχειρητική μετάγγιση εξακολουθεί να είναι υπό συζήτηση, πρέπει αυστηρά να λαμβάνεται υπ' όψιν το όφελος έναντι του κινδύνου⁷.

Η τυχαioποιημένη ελεγχόμενη μελέτη της συνεργατικής ομάδας της ΔΝ έδειξε ότι για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις η απλή μετάγγιση με στόχο τιμή αιμοσφαιρίνης 10gr/dl και η αφαιμαξομετάγγιση είχαν παρόμοια αποτελέσματα, με επιπλοκές 35% και 31% αντίστοιχα⁸. Η αλλοανοσοποίηση εμφανίστηκε σε ποσοστό 10% στην ομάδα της αφαιμαξομετάγγισης ενώ ήταν 5% στην ομάδα της απλής μετάγγισης. Οι αιμολυτικές αντιδράσεις ήταν 6% και 1% αντίστοιχα. Η ίδια ομάδα αναλύοντας τα αποτελέσματα 364 ασθενών με ΔΑ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή και 37 απ' αυτούς δεν έλαβαν προεγχειρητική μετάγγιση, αναφέρουν επιπλοκές κυρίως δρεπανοκυτταρικές στο 39% των ασθενών, με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα που δεν έλαβε μετάγγιση⁹. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και

από άλλες μελέτες καταλήγοντας ότι η αφαιμαξομετάγγιση δεν πλεονεκτεί της απλής μετάγγισης¹⁰⁻¹².

Πρόσφατη εθνική μελέτη πρακτικής στην Αγγλία έδειξε ότι οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε χολοκυστεκτομή ή αδενεκτομή δεν χρειάζονται προεγχειρητική μετάγγιση, ενώ όλοι σχεδόν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική ισχύου προετοιμάζονται με αφαιμαξομετάγγιση. Δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη αυτή διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν έναντι αυτών που δεν μεταγγίστηκαν. Η μελέτη καταλήγει προτείνοντας μία τάση αποφυγής της μετάγγισης όπου αυτό είναι δυνατόν, λαμβάνοντας υπ' όψιν το είδος της επέμβασης (μεγάλου, μέσου, μικρού κινδύνου) και το είδος της αναισθησίας (γενική, περιοχική)⁷.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες προεγχειρητικής προετοιμασίας για άτομα με HbSC ή S/β⁺. Η συνεργατική ομάδα μελέτης αναλύοντας τα αποτελέσματα από 92 επεμβάσεις σε ασθενείς με HbSC ή με άλλη διπλή ετεροζυγωτία, διαπίστωσε επιπλοκές στο 35% των ασθενών που δεν μεταγγίστηκαν έναντι καμιάς στην ομάδα που μεταγγίστηκε. Οι φορείς με HbS αντιμετωπίζονται όπως τα φυσιολογικά άτομα¹³.

Συμπερασματικά, προεγχειρητική ενυδάτωση, έλεγχος και ρύθμιση της οξυγόνωσης, μετεγχειρητική παρακολούθηση με ιδιαίτερη προσοχή του αναπνευστικού συστήματος, ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς που θα λάβουν γενική αναισθησία. Για τα άτομα που θα υποβληθούν σε επέμβαση χαμηλού κινδύνου χωρίς γενική αναισθησία, δεν ενδείκνυται συστηματική προεγχειρητική μετάγγιση. Για τα νεαρότερα άτομα με ΔΑ που δεν εμφανίζουν στο ιστορικό τους επιπλοκές της νόσου και θα υποβληθούν σε επέμβαση χαμηλού-μέσου κινδύνου (συμπεραλαμβανομένου της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής) συχνά χρησιμοποιείται η προεγχειρητική μετάγγιση για να αυξηθεί το επίπεδο της Hb στα 10g/dl. Η αφαιμαξομετάγγιση με στόχο την ελάττωση της HbS στο 30% ή ακόμα και λιγότερο θα πρέπει να εφαρμόζεται στις υψηλού κινδύνου επεμβάσεις και στους ασθενείς με ατομικό ιστορικό πνευμονικής νόσου που θα λάβουν αναισθησία παρατεταμένης διάρκειας.

Βιβλιογραφία

1. Χριστάκης ΙΒ, Χασαποπούλου ΕΛ. Δρεπανοκυτταρική νόσος. Στο Σεϊτανίδης Β, Αντωνόπουλος Α, Χριστάκης Ι. Αναιμίες, Διάγνωση και Θεραπεία 1999:135-187
2. Βλαχάκη Ε. Δρεπανοκυτταρική Αναιμία: Πρόληψη και θεραπεία εγκεφαλικών επεισοδίων. Haema 2007:430-434
3. Leff DR, Kaura T, Agarwal T, Davies SC, Howard J, Chang AC. A nontransfusal perioperative management regimen for patients with sickle cell disease undergoing laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2007;21:1117-1121
4. Al-Samak ZM, Al-Falaki MM, Pasha AA. Assessment of perioperative transfusion therapy and complications in sickle cell disease patients undergoing surgery. MEJ Anesth 2008;19:983-995
5. Θεοδωρίδου Σ. Αφαιμαξομετάγγιση. Haema 2007:417-422
6. Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials investigating the risk of postoperative infection in association with white blood cell-containing allogeneic blood transfusion: the effects of the type of transfused red blood cell product and surgical setting. Transfusion 2004;16:304-314
7. Buck J, Casbard A, Llewelyn C, Johnson T, Davies S, Williamson L. Preoperative transfusion in sickle cell disease: a survey of practice in England. Eur J Haematol 2005;75:14-21
8. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M et al, Preoperative transfusion in sickle cell disease Study Group: A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. N Engl J Med 1995;333:206-213
9. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D et al, Preoperative transfusion in sickle cell disease Study Group. Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: Perioperative outcome of 364 cases from National Preoperative Transfusion Study. Blood 1997;89:1533-1542

10. Koshy M, Weiner S, Miller S, Sieeper L, Vichinsky E, Brown A et al, Preoperative transfusion in sickle cell disease Study Group. Surgery and Anesthesia in Sickle Cell Disease. Blood 1995,86:3676-3684
11. Fu T, Corrigan NJ, Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Minor elective surgical procedures using general anesthesia in children with sickle cell anemia without pre-operative blood transfusion. Pediatr Blood Cancer 2005,45:43-47
12. Al-Mulhim AS, Al-Mulhim AA. Laparoscopic cholecystectomy in 427 adults with sickle cell disease:a single center experience. Surg Endosc 2009,23:1599-1602
13. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. ASH Education Program Book, Atlanta, Georgia, December 10-13, 2005

Ο ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΜΠΡΟΣΤΑ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Θεόφιλος Ρόζενμπεργκ

Χειρουργός

Αναπληρωτής καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Α΄ Χειρουργική Κλινική ΓΝ "Λαϊκό"

Καθώς συμπληρώνεται ένας αιώνας από την πρώτη κλασική περιγραφή της νόσου από τον James Herrick¹ και ενενήντα εννιά χρόνια από την πρώτη χολοκυστεκτομή σε ασθενή με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (ΔΝ)², ο χειρισμός των ασθενών αυτών εξακολουθεί να αποτελεί μία πρόκληση.

Οι ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο απαιτούν χειρουργικές επεμβάσεις συχνότερα από ότι ο γενικός πληθυσμός³.

Επειδή η αναισθησία και το χειρουργείο εκθέτουν τους ασθενείς σε συνθήκες που ευνοούν μία δρεπανοκυτταρική κρίση ο χειρουργός οφείλει να προετοιμάσει άριστα τον ασθενή για την χειρουργική επέμβαση⁴.

Η **προεγχειρητική μετάγγιση** στους ασθενείς αποσκοπεί στο να αποκαταστήσει επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο 10g/dL η / και να μειώσει το επίπεδο της HbS στο 30%.

Εν τούτοις, τόσο η αφαιμαξομετάγγιση όσο και η απλή μετάγγιση αποτελούν αντικείμενο συζήτησης^{5 6} δεδομένων και των ανεπιθύμητων εκδηλώσεων η του δυσεύρετου ασφαλούς αντιγονικά αίματος σε ορισμένες περιοχές⁷.

Ο **έλεγχος του πόνου** αποτελεί κρίσιμο παράγοντα κάθε εγχειρητικής πράξης. Η επώδυνη κρίση μπορεί να είναι απλά αποτέλεσμα του εγχειρητικού στρες αλλά μπορεί να υποδηλώνει φλεγμονή η άλλη επιπλοκή. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συχνά στην προεγχειρητική τους περίοδο χρόνιες επώδυνες καταστάσεις και πολλοί είναι εθισμένοι σε παυσίπονα. Αυτό επιβάλλει μία ιδιαίτερα προσεκτική πολιτική εκτίμησης του πόνου (ενδεχόμενα με εφαρμογή ειδικών αντικειμενικών κλιμάκων πόνου) και την αφεידή χρήση κατάλληλων αναλγητικών (κατά προτίμηση οπιοειδών) σε συνεχή έγχυση με ειδική αντλία.

Η **αφυδάτωση** αποτελεί, όπως είναι γνωστό, έναν παράγοντα πρόκλησης δρεπάνωσης.

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε διαταραχές υδατικής ομοιόστασης λόγω της συχνά συνυπάρχουσας δυσκολίας συμπύκνωσης ούρων. Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να πίνουν υγρά σε όλη την προεγχειρητική περίοδο ακόμα και λίγο πριν το χειρουργείο ενώ σε όλη την διάρκεια της επέμβασης και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο τα ενδοφλέβια υγρά πρέπει να χορηγούνται γενναιόδωρα με στενή πάντα παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Η **καλή οξυγόνωση** είναι ίσως η πεμπτουσία κάθε αναισθησιολογικής πράξης. Κάθε μείωση στην σχέση αερισμού/αιμάτωσης αυξάνει τον κίνδυνο πνευμονικού εμφράκτου στους ασθενείς αυτούς και στην εκδήλωση του γνωστού οξέως θωρακικού συνδρόμου⁸ που αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στους νεότερους ιδίως ασθενείς με ΔΝ⁹.

Οι ασθενείς πρέπει να οξυγονώνονται καλά τόσο στην προεγχειρητική περίοδο, σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης αλλά και στην διάρκεια της ανάνηψης.

Ο αναισθησιολόγος πρέπει να υπεροξυγονώσει τους ασθενείς κατά την εισαγωγή στην αναισθησία ενώ η συνεχής παρακολούθηση του κορεσμού σε όλη τη διάρκεια της νοσηλείας από εκπαιδευμένο προσωπικό είναι απαραίτητη. Ο χειρουργός οφείλει να εκτιμήσει και να αντιμετωπίσει άμεσα κάθε μείωση του αρτηριακού κορεσμού σαν προμήνυμα οξέος αναπνευστικού συνδρόμου ή πνευμονικής εμβολής.

Η **υποθερμία** και η συνοδός αγγειοσύσπαση¹⁰ αναφέρονται σαν εκλυτικοί παράγοντες συσσώρευσης αιμοσφαιρίων, αύξησης της στάσης του αίματος και συμφόρησης. Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούνται ζεστοί κατά την επέμβαση καθώς και ο περιβάλλον χώρος.

Η **πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων** στους ανοσοκατασταλμένους λόγω υποσπληνισμού αυτούς ασθενείς είναι πρωταρχικής σημασίας. Δεδομένου ότι η φλεγμονή συμμετέχει στον γνωστό φαύλο κύκλο της δρεπάνωσης, η λήψη σχολαστικών μέτρων αντισηψίας σε συνδυασμό με την

πρώιμη κινητοποίηση του ασθενούς αποτελούν χρυσούς κανόνες. Η προφυλακτική αντιβίωση διεγχειρητικά και σε όλη την άμεση μετεγχειρητική περίοδο συνιστώνται επίσης από τους περισσότερους συγγραφείς.

Τέλος θα πρέπει να τονιστεί ο ρόλος της ψυχολογικής προετοιμασίας και υποστήριξης των ασθενών αυτών. Ο παράγοντας αυτός δυστυχώς συχνά παραβλέπεται, ιδίως στις μεσογειακές και μεσανατολικές χώρες αλλά η σημασία του έχει τονιστεί επανειλημμένα.

Η **Χειρουργική παθολογία** των σθενών με Δ Ν παρουσιάζει αρκετές ιδιαιτερότητες που κρύβουν διαγνωστικές παγίδες για τον χειρουργό. Οι νεαροί ασθενείς εμφανίζονται αρκετά συχνά στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία με επώδυνα σύνδρομα από την κοιλιά και η διαφορική διάγνωση από οξεία χειρουργική κοιλιά είναι συχνά δύσκολη¹¹. Η συχνή στους ασθενείς αυτούς χολολιθίαση είναι συνήθως ασυμπτωματική και υπάρχουν αρκετές συζητήσεις για το πότε θα μπει η ένδειξη επέμβασης¹². Δεν είναι σπάνιες οι διαγνωστικές παγίδες από τα επίσης συχνά συνυπάρχοντα ικτερικά σύνδρομα.

Σήμερα στην βιβλιογραφία αναφέρονται **όλες σχεδόν οι επεμβάσεις** σε ασθενείς με Δ.Ν. ακόμα και μεταμοσχεύσεις οργάνων ή μείζονες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Οι συνηθέστερες όμως επεμβάσεις είναι αμυγδαλεκτομές και αδενεκτομές λόγω υπερτροφίας των εκβλαστήσεων που σχετίζεται με τον λειτουργικό υποσπληνισμό¹³. Αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω της υπερτροφίας των αμυγδαλών πολλοί νεαροί ασθενείς εμφανίζουν άπνοια ύπνου που με την σειρά της αποτελεί συχνή αιτία μετεγχειρητικών επιπλοκών από τους πνεύμονες.

Οι σπληνεκτομές λόγω καταστροφής του σπλήνα είναι συχνές ιδίως σε νεαρή ηλικία, ενώ οι χολοκυστεκτομές λόγω της πρόωρης δημιουργίας χολολίθων¹⁴ αποτελούν την πιο συχνή ίσως επέμβαση στους νέους αυτούς ασθενείς με την χρόνια αιμόλυση.

Τέλος, οι ισchioπλαστικές λόγω άσηπτης νέκρωσης κεφαλής μηριαίου είναι συχνές επεμβάσεις και αφορούν ασθενείς στην ηλικία των είκοσι η τριάντα ετών¹⁵.

Η **εγχειρητική τεχνική** παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη επιπλοκών. Επεμβάσεις με μεγάλη απώλεια αίματος, πολύωρη αναισθησία ή χρήση ισχαιμου επιδέσμου επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση. Εκλεκτικές επεμβάσεις με κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς πρέπει πάντα να προτιμώνται από επεμβάσεις σε οξεία φάση. Η λαπαροσκοπική προσέγγιση για επεμβάσεις στα χοληφόρα αν και δεν ευνοήθηκε στην αρχή λόγω μεγαλύτερης σχετικά διάρκειας αναισθησίας, σήμερα αποτελεί την τεχνική εκλογής¹⁶ δεδομένου ότι μειώνει τον χρόνο μετεγχειρητικής ανάνηψης.

Αλλά ακόμα και με την πιο άρτια προετοιμασία του ασθενούς που αναφέραμε πιο πάνω, η χειρουργική των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική Νόσο συνοδεύεται από σχετικά υψηλότερο ποσοστό **επιπλοκών**¹⁷ από τον γενικό πληθυσμό. Υπολογίζεται ότι 25-30% των ασθενών θα εμφανίσουν περιεγχειρητική επιπλοκή που συνδέεται με την νόσο τους

Το υψηλό αυτό ποσοστό επιπλοκών κάνει αναγκαία την θεραπεία των ασθενών σε χειρουργικά κέντρα που διαθέτουν εξειδίκευση και εμπειρία και την στενή συνεργασία των χειρουργών με τους αιματολόγους των μονάδων ΔΝ

Βιβλιογραφία

- ¹ Herrick J.B.Arch.Int med. 1910;6:517-521
- ² Washburn R.E. Virginia Med Semi Monthly 1911: 15;490-493
- ³ Koshy M. 1955 Blood : 86: 10, 3676-3684
- ⁴ Buck J. 2005 :Hematol.Oncol. Clin. N. Am. 19: 897-202
- ⁵ Danielson CE .Ther Apher 2002;6:24-31
- ⁶ Griffin C.T Jour ped.Surg 1993 ;28 :,5 681-685
- ⁷ Thame JR .Transfusion 2001 ;41:596-601
- ⁸ Dellatte J.S. Jour,ped. Surg 1991 :34,1 ;188-192
- ⁹ Kokoska E.R 2004 ; 38, 6 ;848-850
- ¹⁰ Marchant W.A.Paedtr Anaesth. 2003;13:473-479
- ¹¹ Kudsk A.K.Am Jour.Surg 1981 :142,113-118
- ¹² Curro G. Ann.Surg. 2007: 245;1, 126-129
- ¹³ Duke L.R. 2006 Otor-head and Neck Surg : 134,370-373
- ¹⁴ Mintz A.Jour of pediatr 171-177
- ¹⁵ Vichinsky P.E. Am.Jour hema 1999: 62:129-138
- ¹⁶ Al-Mulhim S.A. 2009 : Surg endosc. 23:1599-1602
- ¹⁷ Firth P.G. Br J Anesth. 2005 :95; 3 287-99

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ιωάννης Ρόμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Βασιλική Καλότυχου, Βιολόγος, PhD

Α' Παθολογική Κλινική του ΕΚΠΑ

Η φροντίδα των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) εγείρει πολλούς και ποικίλους προβληματισμούς και στα πλαίσια αυτής αντιμετωπίζουμε καταστάσεις που προκαλούν αμφιβολίες ή και ανησυχίες για το πώς θα πρέπει να δράσουμε. Πολλές φορές δεν υπάρχουν απόλυτα επιστημονικά τεκμηριωμένες απαντήσεις και γνώσεις του παρελθόντος αμφισβητούνται σήμερα. Ο κίνδυνος δε επιδείνωσης της νόσου από τις μη τεκμηριωμένες απαντήσεις ή από έλλειψη σοβαρού προβληματισμού των ιατρών είναι υπαρκτός.

Η αντιμετώπιση του προβλήματος της ΔΝ ξεκινά πάντα και δεν θα πρέπει να αγνοείται, από την πρόληψη της εμφάνισης της νόσου (αναζήτηση ετεροζυγωτών, προγεννητική διάγνωση), στη συνέχεια στην πρόληψη των αιτίων που οδηγούν στις κλινικές της εκδηλώσεις και τέλος στην θεραπευτική αντιμετώπιση των κλινικών εκδηλώσεων της ΔΝ.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος παρουσιάζει πολυπαραγοντικό χαρακτήρα όσο αφορά τις κλινικές της εκδηλώσεις, οι κυριότερες αυτών είναι η αιμολυτική αναιμία και οι επώδυνες κρίσεις. Συνήθως οι δύο αυτές οντότητες συνυπάρχουν.

Οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να γυμνάζονται ελαφρά για να διατηρούνται σωματικά και ψυχικά υγιείς. Δεν θα πρέπει να οδηγούνται σε υπερβολές που θα τους εκθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο αφυδάτωσης, βαριάς καταπόνησης, κακώσεις οφειλόμενες σε αύξηση της θερμοκρασίας και προβλήματα από τις κατ' ισχίον αρθρώσεις και τέλος ανάπτυξη επώδυνων κρίσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι σπάνια μεν αλλά και οι ετεροζυγώτες είναι δυνατόν να παρουσιάσουν βαριές εκδηλώσεις της ΔΝ ακόμη και θάνατο κάτω από πολυπαραγοντικά αίτια και βαριά άσκηση.

Επίσης, οι ασθενείς με ΔΝ εκπαιδεύονται στην πρόληψη των λοιμώξεων αποφεύγοντας την κατανάλωση οινοπνεύματος, του καπνίσματος, την άνοδο

σε μεγάλο υψόμετρο, την αφυδάτωση, την έκθεση στον ήλιο για πολύ ώρα, την υγρασία, το ψύχος. Επίσης, θα πρέπει να αποφεύγουν τα στενά ρούχα που προκαλούν φλεβική στάση του αίματος, τις σωματικές στάσεις που προκαλούν κώλυμα στην κυκλοφορία του αίματος όπως γονάτισμα για πολύ ώρα σε κρύο πάτωμα κλπ. Τέλος οφείλουν να γνωρίζουν το πότε θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον οικογενειακό τους ιατρό σε περίπτωση ιατρικού προβλήματος.

Οι γονείς μικρών παιδιών εκπαιδεύονται να αναγνωρίζουν την απότομη εμφάνιση ωχρότητας, ταχυκαρδίας, ταχύπνοιας αλλά ακόμη και να ψηλαφούν την αύξηση του μεγέθους του σπλήνα, σημεία «σπληνικού εγκλωβισμού» που η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να σώσει την ζωή του μικρού παιδιού.

Στους ασθενείς με ΔΝ επιβάλλεται τόσο ο προφυλακτικός εμβολιασμός έναντι *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Neisseria meningitidis*, ηπατίτιδος Β και τέλος έναντι του ιού της γρίππης όσο και η επανάληψή του ανά τακτά χρονικά διαστήματα ανάλογα με το είδος του εμβολίου. Επίσης, απαραίτητη είναι η προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης V, από το στόμα στα παιδιά ηλικίας μέχρι 5 ετών.

Όσο αφορά τον πυρετό ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στα παιδιά που παρουσιάζουν πυρετό μεγαλύτερο από 38.5 °C. Τα παιδιά αυτά θα πρέπει να νοσηλεύονται και να υποβάλλονται σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και να λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες αλλά και καλλιέργειες του ΕΝΥ και επί κλινικών ενδείξεων να τους χορηγείται Ceftriaxone, iv, μέχρι λήψεως των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών και αντιβιογραμμάτων. Τα αποτελέσματα αυτών σε συνδυασμό με τα υπάρχοντα ανθεκτικά μικροβιακά στελέχη της περιοχής και της κλινικής εικόνας του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογούνται ώστε να καθορίζεται η συνέχιση ή η τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής.

Ενήλικοι ασθενείς με ΔΝ που προσέρχονται με πυρετό μεγαλύτερο από 40 °C, έχουν σηπτική εικόνα και δεν λαμβάνουν πενικιλίνη προληπτικά θα πρέπει να νοσηλεύονται και να τους χορηγείται Ceftriaxone, iv.

Η χορήγηση της Ceftriaxone σπάνια είναι δυνατόν να οδηγήσει σε βαρύτατης μορφής αιμολυτική αντίδραση λόγω ανάπτυξης αντισωμάτων που μπορεί να προκαλέσει διάχυτη ισχαιμία του εγκεφάλου και ακόμη και τον θάνατο του ασθενούς.

Όταν ο ασθενής προσέλθει με επώδυνη κρίση θα πρέπει αρχικά να εκτιμηθεί κατά πόσο η επώδυνη κρίση δεν αποτελεί το αποτέλεσμα μιας άλλης καταστάσεως που την προκάλεσε όπως λοίμωξη, αφυδάτωση, οξύ θωρακικό σύνδρομο (πυρετός, ταχύπνοια, θωρακικό άλγος, υποξυγοναιμία καθώς και ακτινολογικά ευρήματα από τους πνεύμονες), νευρολογικά σημεία, πριαπισμός κλπ. Κατόπιν θα πρέπει να διαγνωσθεί και στη συνέχεια να θεραπευθεί ταυτόχρονα με την αντιμετώπιση της επώδυνης κρίσης.

Η επιθετική αντιμετώπιση του πόνου σκοπό έχει να τον κάνει καλά ανεκτό, ώστε ο ασθενής να βρίσκεται στην καλύτερη λειτουργική του κατάσταση. Έχει μεγάλη σημασία να γνωρίζει ο ασθενής ότι βρίσκεται σε περιβάλλον που έχει την καλύτερη φροντίδα τόσο από ιατρικής, νοσηλευτικής αλλά και ψυχολογικής πλευράς ώστε να αισθάνεται ασφαλής.

Πολλές φορές οι κλινικοί ιατροί βρίσκονται μπροστά σε διλήμματα που τους προβληματίζουν, υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις και πρακτικές που πολλές φορές περιπλέκουν τις θεραπευτικές ενέργειες.

Έτσι προκύπτουν προβληματισμοί που αφορούν τις μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, οι οποίες θα πρέπει να γίνονται μόνο όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη στους ασθενείς με ΔΝ. Δεν θα πρέπει να πιστεύουμε ότι υπάρχουν απόλυτα ασφαλείς μεταγγίσεις, αλλά ούτε ασφαλή φάρμακα που προστατεύουν τους ασθενείς από την αιμοσιδήρωση που ακολουθεί τις μεταγγίσεις. Δεν θα πρέπει επίσης να ξεχνούμε, εκτός των άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων, τις επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις λόγω συχνότερης ανάπτυξης αντισωμάτων στην ομάδα των ασθενών με ΔΝ από τους συστηματικά μεταγγιζόμενους ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία. Δυστυχώς, τα αντισώματα αυτά μπορεί να μην ανιχνευτούν κατά την δοκιμασία συμβατότητας και να οδηγήσουν σε βαριά αιμολυτική κρίση με απρόβλεπτα άμεσα αποτελέσματα αλλά και σε αδυναμία ανεύρεσης συμβατού αίματος προς μετάγγιση όταν θα υπάρξει η επόμενη απόλυτη ένδειξη.

Η απλή μετάγγιση φαίνεται ότι δεν μειονεκτεί έναντι της αφαιμαξομετάγγισης στην θεραπευτική αντιμετώπιση του οξέος θωρακικού συνδρόμου. Επίσης, ασθενείς που δεν μπορούν να μεταγγιστούν είτε λόγω αδυναμίας ανευρέσεως συμβατού αίματος, είτε λόγω προσωπικών πεποιθήσεων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με στρατηγική που να μειώνει την απώλεια αίματος, να

επιτυγχάνεται έλεγχος της υποτάσεως, αύξηση του χορηγουμένου οξυγόνου, μείωση μεταβολικών απαιτήσεων και χορήγηση ερυθροποιητίνης. Η χορήγηση με προσοχή του πλέον συμβατού αίματος θα γίνει όταν κινδυνεύει ούτως ή άλλως η ζωή του ασθενούς και με την σύμφωνη γνώμη του ασθενούς, ο οποίος θα έχει ενημερωθεί για τους κινδύνους μιας τόσο επικίνδυνης για την ζωή του μετάγγισης αίματος.

Τα θεραπευτικά διλήμματα αφορούν και τη χορήγηση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών όπως τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, που θα πρέπει να γίνεται μόνο σε περίπτωση όπου υπάρχει απόλυτη ένδειξη, με την γνώση ότι μπορεί να οδηγήσει σε βαριά αγγειαποφρακτική κρίση.

Επίσης, η χορήγηση αυξητικών παραγόντων όπως G-CSF με σκοπό την διόρθωση της ουδετεροπενίας θα πρέπει να γίνεται μόνο σε πολύ βαριά ουδετεροπενία και συνύπαρξη λοιμώξεως, λόγω των σοβαρών επιπλοκών (αγγειαποφρακτικά επεισόδια, οξύ πνευμονικό σύνδρομο, πολυοργανική ανεπάρκεια) ακόμη και το θάνατο όπως έχει αναφερθεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

Η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου επίσης, σε ασθενείς με ΔΝ που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία θα πρέπει να αποφεύγεται. Είναι γνωστή η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του σιδήρου και της ποιότητας της νόσου, ακόμη όταν αυξάνει η φερριτίνη περισσότερο από 1500 ng/ml αυξάνει και η θνητότητα των ασθενών με ΔΝ. Επιπλέον οι κλινικές παρατηρήσεις και μελέτες της ομάδας του Rombos *et al* το 2002, συμφωνούν ότι τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης συνοδεύονται από μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των επώδυνων κρίσεων. Σε περίπτωση μεγάλης ανάγκης θα πρέπει η αποκατάσταση του σιδήρου να γίνεται με φειδώ γιατί μπορεί να οδηγήσει σε επώδυνη ή και αιμολυτική κρίση.

Προβληματισμός επίσης προκύπτει από την ευρεία χρήση της υδροξυουρίας και τα πολύ καλά αποτελέσματα της στον περιορισμό των επώδυνων και αιμολυτικών κρίσεων. Η θεραπεία με υδροξυουρία θα πρέπει να συνοδεύεται από την λήψη και εφαρμογή των κατάλληλων αντισυλληπτικών μεθόδων σε ασθενείς που βρίσκονται στην αναπαραγωγική φάση της ζωής τους. Η υδροξυουρία αποτελεί τερατογόνο, μεταλλαξιογόνο και ογκογόνο παράγοντα όπως έχει προκύψει από μελέτες σε ζώα. Παρότι η λήψη υδροξυουρίας κατά την διάρκεια της σύλληψης (τόσο από την μητρική όσο και την πατρική

πλευρά) και της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να οδηγήσει σε τερατογένεση, οι ασθενείς οφείλουν να γνωρίζουν ότι η υδροξυουρία μπορεί να έχει τερατογόνο, μεταλλαξιογόνο και ογκογόνο δράση .

Θα πρέπει να σημειωθεί ακόμη ότι η θεραπεία της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με ΔΝ με τη χορήγηση Peginterferon alpha-2a και ribavirin φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική, αλλά όχι όμως και χωρίς τις παρενέργειες της ιντερφερόνης και την δυνητική πρόκληση αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.

Η χορήγηση αντισυλληπτικών φαρμάκων ενοχοποιείται για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με ΔΝ αλλά ακόμη και σε απλούς ετεροζυγώτες για ΔΝ, όπως έχει προκύψει από μελέτες σε νέγρες ασθενείς με ΔΝ .

Η καταγραφή των γενετικών πολυμορφισμών σε γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό φαρμάκων και η δημιουργία απλοτύπων μπορεί να προσφέρει σημαντική κλινική πληροφορία στον θεράποντα ιατρό που φροντίζει ασθενείς με ΔΝ. Η φαρμακογενετική, η οποία συσχετίζει τις γενετικές διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με την ανταπόκριση στις διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες, φαίνεται ότι μπορεί να βοηθήσει στην προβλέψη της καταλληλότερης θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Βάσει των απλοτύπων ανευρίσκονται άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο μεταβολισμό ενός φαρμάκου και απαιτούν αυξημένη δοσολογία, αντίθετα με τα άτομα που έχουν μειωμένο μεταβολισμό του φαρμάκου και απαιτούν ελαττωμένη δοσολογία. Επίσης υπάρχουν και άτομα με γενετικό έλλειμμα ενζύμων, με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση κάποιου φαρμάκου (που μεταβολίζεται μέσω του ελαττωματικού ή του απόντος ενζύμου) στον οργανισμό και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Έτσι λοιπόν βάσει του γενετικού προφίλ του κάθε ασθενούς, μπορεί να επιλεγούν ασφαλέστερες και αποδοτικότερες θεραπείες, αναφορικά με τη κατάθλιψη, τον πόνο, καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλες.

Ακόμη και σήμερα κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση της ΔΝ εξακολουθούν να περιστρέφονται γύρω από την ανάπτυξη παραγόντων που θα επάγουν την σύνθεση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) αναστέλλοντας έτσι τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S. Τέτοιοι παράγοντες αποτελούν οι pomalidomide, lenalidomide, thalidomide, decitabine, hydroxycarbamide, butyrate κλπ.

Σήμερα όμως στην κλινική πράξη για την πρόληψη των επώδυνων κρίσεων της ΔΝ ακολουθούνται δύο πρακτικές που στοχεύουν στην αναστολή της δρεπάνωσης, η μία αφορά τη χορήγηση υδροξυουρίας και η άλλη την πρόκληση σιδηροπενίας μέσω τακτικών αφαιμάξεων.

Η υδροξυουρία χορηγείται σε ημερήσια δόση 0.15mg/Kg ΒΣ αρχικά και 0.30mg/Kg ΒΣ στη συνέχεια, από το στόμα δίνοντας μεγάλη προσοχή στην τιμή των λευκοκυττάρων ώστε να μην μειωθούν κάτω από $2 \times 10^9/l$.

Η πρόκληση σιδηροπενίας μέσω τακτικών αφαιμάξεων επιτυγχάνεται με εβδομαδιαία αφαίμαξη 100ml αρχικά και όταν η φερριτίνη φθάσει τα 10 ng/ml τότε η αφαίμαξη πραγματοποιείται μία φορά μηνιαίως.

Η μοναδική όμως θεραπευτική «λύση» για την ΔΝ, εφόσον πληρούνται οι κατάλληλες προϋποθέσεις παραμένει ακόμη και σήμερα η αλλογονιδιακή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Η γονιδιακή θεραπεία βρίσκεται ακόμη και σήμερα σε ερευνητικό επίπεδο.

Βιβλιογραφία

1. Al-Rimawi H, Jallad S. Sport participation in adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008, 6 Suppl 1:214-216.
2. Ayyub MA, El-Moursy SA, Khazindar AM, Abbas FA. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with sickle cell disease. *Saudi Med J.* 2009, 30:712-716.
3. Austin H, Lally C, Benson JM, Whitsett C, Hooper WC, Key NS. Hormonal contraception, sickle cell trait, and risk for venous thromboembolism among African American women. *Am J Obstet Gynecol.* 2009, 200:620.e1-3.
4. Atz AM, Wessel DL: Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome. *Anesthesiology* 1997, 87:988-990.
5. Ballas SK: Bone marrow transplantation in sickle cell anemia: Why so few so late? *Lancet* 1992, 340: 1226.
6. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, DeCastro L, Bellevue R, Barton BA, Wacławiw MA; Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *J Natl Med Assoc.* 2009, 101:1046-1051.

7. Benjamin LJ, Berkowitz LR, Orringer E et al: A collaborative, double blind randomized study of cetiedil citrate in sickle cell crisis. *Blood* 1986, 67:1442-1447.
8. Brugrana C, de Franceschi L, Apler SL: Inhibition of Ca (+2)-dependent K⁺ transport and cell dehydration in sickle erythrocytes by clotrimazole and other imidazol derivatives. *J Clin Invest* 1993, 92:520-526.
9. Castro O, Poillon WN, Finke H, Massac: Improvement of sickle cell anemia by iron-limited erythropoiesis. *Am J Hematol* 1994, 47:74-81.
10. Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease. *Br J Med* 2003, 327:1151-1155.
11. Chadebech P, Habibi A, Nzouakou R, Bachir D, Meunier-Costes N, Bonin P, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients: evidence of an emerging syndrome with suicidal red blood cell death. *Transfusion*. 2009, 49:1785-1792.
12. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, Ballas SK, McMahon RP, Castro O, Orringer EP. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine* (Baltimore). 1996, 75:300-326.
13. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. 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, 332:1317-1322.
14. Darbari DS, Castro O, Taylor JG 6th, Fasano R, Rehm J, Gordeuk VR, Minniti CP. Severe vaso-occlusive episodes associated with use of systemic corticosteroids in patients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2008, 100:948-951.
15. DeSimone J, Koshy M, Dorn L, Lavelle D, Bressler L, Molokie R, Talischy N. Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. *Blood*. 2002, 99:3905-3908.

16. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Bolan CD, Saenz C, Tisdale JF. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration in individuals with sickle cell disease: time for a moratorium? *Cytotherapy*. 2009, 11:464-471.
17. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, Vichinsky E, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. Pediatric Hydroxyurea Group. *Blood*. 1999, 94:1550-1554.
18. Melmed GM, Hulseley ME, Newhouse M, Holmes HE, Mays EJ. Clinical strategies for supporting the untransfusable hemorrhaging patient. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009, 22:316-320.
19. Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB, Wadia M, Ghosh K, Chottray GP, Jain D, Italia Y, Ashokan K, Kaul R, Shukla DK, Muthuswamy V. Iron deficiency anaemia in sickle cell disorders in India. *Indian J Med Res*. 2008, 127:366-369.
20. Rees DC, Olujobungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J; British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force by the Sickle Cell Working Party. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003, 120:744-752.
21. Rombos Y, Tzanetea R, Kalotycho V: Amelioration of painful crises in sickle cell disease by venesections. *Blood Cell Mol Diseases* 2002, 28: 283-287.
22. Rosa RM, Bierer BE, Thomas R, Stoff JS, Kruskall M, Robinson S, Bunn HF, Epstein FH. A study of induced hyponatremia in the prevention and treatment of sickle-cell crisis. *N Engl J Med*. 1980, 303:1138-43.
23. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, 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, 289:1645-51.
24. Schuettelpelz LG, Behrens D, Goldsmith MI, Druley TE. Severe ceftriaxone-induced hemolysis complicated by diffuse cerebral ischemia in a child with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009, 31:870-872.

25. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion*. 2009, 49:863-868.
26. Ware RE, Eggleston B, Redding-Lallinger R, Wang WC, Smith-Whitley K, Daeschner C, et al. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood*. 2002, 99:10-14.
27. Wirthwein DP, Spotswood SD, Barnard JJ, Prahlow JA. Death due to microvascular occlusion in sickle-cell trait following physical exertion. *J Forensic Sci*. 2001, 46:399-401.

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΣ ΦΑΚΕΛΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ιωάννης Ρόμπος - Ρεβέκκα Τζανετέα - Βασιλική Καλότυχου

Α' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος ανήκει, επίσημα πια, στα σπάνια νοσήματα. Το γεγονός αυτό, κάποιες φορές, οδηγεί σε δυσκολία γρήγορης αναγνώρισης των συμπτωμάτων και των επιπλοκών της νόσου. Επίσης όταν ο Δρεπανοκυτταρικός ασθενής αναζητά ιατρική βοήθεια πολλές φορές ο ίδιος δεν είναι σε κατάσταση να δώσει το πλήρες ιστορικό της νόσου του. Θα ήταν λοιπόν πολύ χρήσιμο, τόσο για τον ασθενή όσο και για τον ιατρό, η έγκαιρη και έγκυρη παροχή όσο γίνεται περισσότερων πληροφοριών σχετικά με τον ασθενή και την πορεία της νόσου του.

Ο σκοπός του ηλεκτρονικού φακέλου των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο είναι να περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη δυνατή ποσότητα αξιόπιστων πληροφοριών. Οι πληροφορίες αυτές θα πρέπει να παρέχονται στον χρήστη με τρόπο ασφαλή, ξεκάθαρο και εύκολο.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα ο ηλεκτρονικός φάκελος αποτελείται από δύο χωριστά τμήματα. Στο πρώτο περιέχονται δημογραφικά στοιχεία, γονιδιακά χαρακτηριστικά της νόσου, το ατομικό και κληρονομικό αναμνηστικό, η κλινική εξέταση και η θεραπευτική αγωγή του ασθενούς. Υπάρχει πρόβλεψη καταγραφής πληροφοριών που αφορούν ξεχωριστά την κάθε επίσκεψη του ασθενούς σε νοσηλευτική μονάδα (κλινική εξέταση, διάγνωση, θεραπεία). Στο δεύτερο τμήμα περιλαμβάνονται στοιχεία σχετικά με τον εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικό και απεικονιστικό) και την τυχόν χορηγηθείσα θεραπεία. Στο τμήμα αυτό υπάρχει πρόβλεψη της ανά έτος συνολικής εκτίμησης της πορείας της νόσου (μέσος όρος αιματολογικών τιμών, συνολική ποσότητα μεταγγιζόμενου και αφαιμασσόμενου αίματος, αριθμός και βαρύτητα κρίσεων της νόσου).

Υπάρχει η πεποίθηση ότι η χρήση του ηλεκτρονικού φακέλου όχι μόνο θα συμβάλλει αποφασιστικά στη γρήγορη, αξιόπιστη και εστιασμένη παροχή πληροφοριών από τον έναν ιατρό στον άλλο, αλλά θα αυξήσει το αίσθημα ασφάλειας του ασθενούς μιας και αυτός θα έχει μαζί του ολόκληρο τον ιατρικό

του φάκελο το περιεχόμενο του οποίου θα μπορεί να αξιοποιηθεί ανά πάσα στιγμή.

Στο Παράρτημα Α ακολουθεί το υπόδειγμα του ιατρικού φακέλου.

Βιβλιογραφία

1. Ρεβέκκα Τζανετέα, Δημήτρης Νικητόπουλος, «Δίκτυο Επαγρύπνησης για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο», πρακτικά 2^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, 14-15 Νοεμβρίου 2008, Αθήνα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α
ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΕΠΩΝΥΜΟ:	ΟΝΟΜΑ:
Ημερομηνία γέννησης:	Καταγωγή: Πατέρας από
Τόπος γέννησης:	Μητέρα από
Διεύθυνση:	Τηλέφωνο:

Κύρια διάγνωση:

Ημερομηνία 1^{ης} επίσκεψης:

Κριτήρια διάγνωσης 1.
2.
3.
4.
5.
6.

Ημερομηνία ενάρξεως νόσου:
Ημερομηνία διαγνώσεως νόσου:
Ημερομηνία ενάρξεως θεραπείας:

Γονότυπος νόσου:
Φαινότυπος αίματος:

Κύρια προβλήματα ασθενούς κατά σειρά εμφανίσεως

1.	Ημερομηνία:
2.	Ημερομηνία:
3.	Ημερομηνία:
4.	Ημερομηνία:
5.	Ημερομηνία:
6.	Ημερομηνία:
7.	Ημερομηνία:
8.	Ημερομηνία:
9.	Ημερομηνία:
10.	Ημερομηνία:

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ημερομηνία:

Οδηγίες:

Ημερομηνία:

Οδηγίες:

Ημερομηνία:

Οδηγίες:

Ημερομηνία:

Οδηγίες:

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ημερομηνία	.../.../20...	.../.../20...	.../.../20...
Ημέρα τακτικής επίσκεψης σε ιατρείο			
Θ			
Ε			
Ρ			
Α			
Π			
Ε			
Ι			
Α			
Μετάγγιση			
Προσλαμβανόμενος Fe			
Αποβαλόμενος Fe/d (mg/l)			
Αφαίμαξη			
Απεικονιστικός έλεγχος: Rø			
Απεικονιστικός έλεγχος: CAT			
Απεικονιστικός έλεγχος: MRI			
Απεικονιστικός έλεγχος: U/S			
Απεικονιστικός έλεγχος: άλλο			
Ht (38-52 %)			
Hb (14-18 g/dl)			
RBC (4,5-6,3 M/μl)			
WBC (4-10 K/μl)			
ΔΕΚ (%)			
ΔΕΚ (απόλυτος αριθμός)			
IRF (0,20-0,35%)			
Ερυθροβλάστες			
Πολυμορφοπύρηνα (40-74 %)			
Λεμφοκύτταρα (19-48 %)			
Μονοκύτταρα (3,4-9 %)			
Ηωσινόφιλα (0,2-5 %)			
Βασεόφιλα (0,2-1 %)			
Ραβδοπύρηνα ουδετερόφιλα			
Άτυπα κύτταρα			
MCV (81-99 fl)			
MCH (26-32 pg)			
MCHC (32-36 g/dl)			
RDW αιμοπεταλίων (15,5-17,5)			
RDW ερυθρών (10,9-15,7)			
PLT (140-440 K/μl)			
TKE			
Coombs			
Fe (60-120μg%)			
Ferritin (15-150 ng/ml)			
Τρανσφερίνη (200-400 ng/dl)			
TIBC (228-428 μg/dl)			
UIBC (110-370 μg/dl)			
Ουρικό οξύ (2,6-6 mg/dl)			
Χοληστερόλη ολική (140-200 mg/dl)			

HDL (<40mg/dl χαμηλή, >60mg/dl υψηλή)			
TG (50-150 mg/dl)			
Λιπίδια			
Λευκώματα			
Λευκ (55,8-65%) / α1(2,2-4,6%) / α2(8,2-12,5%)			
β (7,2-14,2%) / γ (11,5-18,6%)			
SGOT / AST (5-40 U/L)			
SGPT / ALT (5-40 U/L)			
Χολερυθρίνη ολική (0,3-1,2 mg/dl)			
άμεση(0-0,3mg/dl) / έμμεση			
A. Φ.-ALP (64-280 U/L)			
LDH (200-460 U/L)			
γGT (7-32 U/L)			
Σάκχαρο (74-115 mg/dl)			
Ουρία (17-50 mg/dl)			
Κρεατινίνη (0,6-1,2 mg/dl)			
Na (136-145 mMol/L)			
K (3,5-5 mMol/L)			
Ca (8,6-10,2 mg/dl)			
Mg (1,8-3 mg/dl)			
P (PO3-) (2,7-4,5 mg/dl)			
Zn (80-160 μg/dl)			
Cu (63-150 μg/dl)			
Αμυλάση ορού-AMS (20-104 U/L)			
Διασάση ούρων			
CPK			
A2S			
A			
A2			
HbF%			
HbS%			
test δρεπάνωσης			
υπο			
μικρο			
ανισο			
ποικίλο			
σφαιρο			
μακρο			
στοχο			
πουρο			
πολυχρωμ.			
βασεόφιλη στίξη			
τοξική κοκκίωση			
διεγερμένα λεμφοκυτ.			
κύτταρα Pelger			
δρεπανο			
Βιταμίνη B12 (223-925 pg/ml)			
FA (2,7-16,1 ng/ml)			
T3			
T4			
TSH			
FSH			

LH			
PTH			
ACTH			
Κορτιζόλη			
Τεστοστερόνη			
Οιστραδιόλη			
CD4			
CD8			
IgG			
IgM			
IgA			
CRP			
ΠΠ			
ANA			
Anti-DNA			
C3			
C4			
HIV			
HBsAg			
Anti-HBs			
HBe-Ag			
Anti-HBe			
Anti-HBc			
Anti-HCV			
Βιτ. D			
Βιτ. C			
TKK			
Χρ Quick (10,6-12,6 sec)			
INR (0,85-1,15)			
H			
Ινωδογόνο			
Αιθανόλη			
Πρωταμίνη			
Κρυοινωδογόνο			

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΑ ΕΤΟΣ

Θ			
Ε			
Ρ			
Α			
Π			
Ε			
Ι			
Α			
Μετάγγιση			
Αφαίμαξη			
Έτος			
Αριθμός δειγμάτων			
Ht			
Hb			
MCV			
MCH			
MCHC			
Fe			
Ferritin			
Τρανσφερίνη			
Χολερυθρίνη ολική			
Χολερυθρίνη άμεση			
ΔΕΚ (%)			
ΔΕΚ (απόλυτη τιμή)			
HbF			
HbS			
Κρίσεις στο σπίτι	/έτος		
Κρίσεις στο Ε.Α.Ι.	/έτος		
Κρίσεις στο νοσοκομείο	/έτος		

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.

ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ

Δήμος Β.

Εκπαιδευτικός

Πρόεδρος του Συλλόγου Γ. Π. & Π. από Μεσογειακή Αναιμία Θεσσαλονίκης

Σύμφωνα με το άρθρο 21 παρ. 3 του Συντάγματος «το Κράτος μεριμνά για την υγεία των πολιτών και παίρνει ειδικά μέτρα για την προστασία της νεότητας, του γήρατος, της αναπηρίας και για την περίθαλψη των απόρων». Κυρίως δε η παρ. 6 του ίδιου άρθρου, ορίζει ότι «τα άτομα με αναπηρίες έχουν δικαίωμα να απολαμβάνουν μέτρων που εξασφαλίζουν την αυτονομία, την επαγγελματική ένταξη και τη συμμετοχή τους στην κοινωνική, οικονομική και πολιτική ζωή της Χώρας». Όμως, η εφαρμογή των άρθρων του Συντάγματός μας ήταν πάντα το μεγάλο ζητούμενο. Μακροχρόνιοι αγώνες, συνεχείς πιέσεις, διεκδικητικά πλαίσια, γίνονται για το σκοπό αυτό.

Τελικά έχει καταστεί δυνατό το πέρασμα απ' τη Θεωρία στην Πράξη;

Στην ομιλία θα παρουσιαστεί το Νομοθετικό Πλαίσιο που υπάρχει για την περίθαλψη, την εκπαίδευση, την επαγγελματική αποκατάσταση, αλλά και τα υπόλοιπα ευεργετήματα που υπάρχουν για τους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Θα αναφερθούν οι προϋποθέσεις και τα δικαιολογητικά που πρέπει να έχει κάποιος για να γίνει αποδέκτης των «κοινωνικών ευεργετημάτων», αλλά και οι δυσκολίες που καλείται να αντιμετωπίσει σε ένα πολύπλοκο και δαιδαλώδες γραφειοκρατικό σύστημα που λειτουργεί ως εμπόδιο σε κάθε διεκδίκηση.

Θα δοθούν συμβουλές, θα ζητηθούν προσωπικές εμπειρίες ασθενών για δυσκολίες που αντιμετώπισαν, και θα συζητηθούν με τους θεράποντες ιατρούς οι αλλαγές που πρέπει να δρομολογηθούν σε θεσμικό επίπεδο ώστε να σταματήσει ο αποκλεισμός των δρεπανοκυτταρικών ασθενών από διάφορες παροχές.



Πρωτοπορία στην Έρευνα και Ανάπτυξη

Η Novartis έχει ιδρύσει 11 Ερευνητικά Κέντρα και Ινστιτούτα σε όλο τον κόσμο με πεδία Έρευνας τις Καρδιαγγειακές Παθήσεις, τον Διαβήτη, την Ογκολογία, τις Μεταμοσχεύσεις, την Ανοσολογία, τις Λοιμώξεις, τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών, τις Παθήσεις του Αναπνευστικού, του Γαστρεντερικού, του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, τις Τροπικές Νόσους και την αντιμετώπιση του Πόνου.

Οι 3.200 ερευνητές μας είναι προσηλωμένοι στην ανακάλυψη πρωτότυπων φαρμακευτικών ουσιών που καλύπτουν ένα μεγάλο φάσμα ανεκπλήρωτων μέχρι σήμερα θεραπευτικών αναγκών.

Η Novartis επενδύει ετησίως 5,4 δις δολάρια στην Έρευνα και Ανάπτυξη νέων θεραπειών. Συνεργάζεται με 120 άκρως εξειδικευμένες εταιρείες βιοτεχνολογίας και με 280 Ακαδημαϊκά Ιδρύματα παγκοσμίως, αναπτύσσοντας καινοτόμα σκευάσματα με υπερσύγχρονες τεχνολογίες και προσεγγίζοντας νέα θεραπευτικά πεδία.

Δέσμευση και υπόσχεση μας απέναντι στον ιατρικό κόσμο και τους συνανθρώπους μας είναι να θεραπεύουμε ασθένειες, να απαλύνουμε τον πόνο και να προσφέρουμε στο κοινωνικό σύνολο.