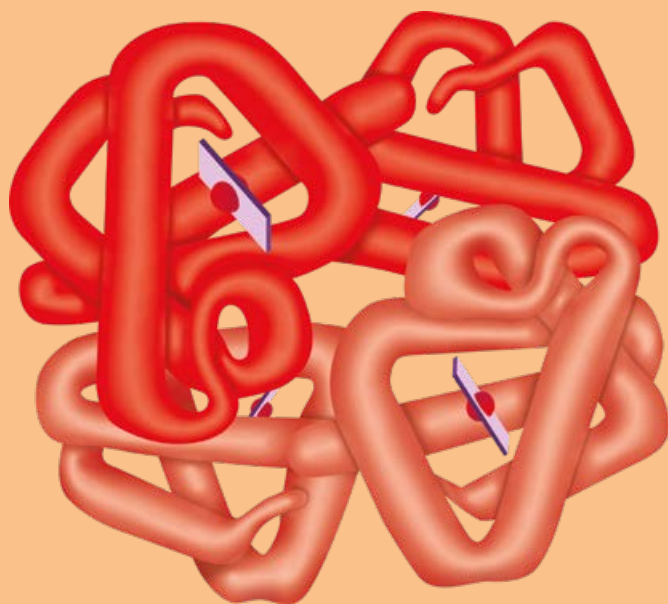


ΒΑΣΙΛΗΣ Α. ΛΑΔΗΣ

# ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ





Ο Βασίλης Α. Λαδής, με καταγωγή από την Κάρπαθο Δωδεκανήσου, γεννήθηκε στο Χαρτούμ, Σουδάν, όπου μαθήτευσε στα εκπαιδευτήρια της Ελληνικής Κοινότητας. Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών και ειδικεύθηκε στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική (1970-1974). Ως υπότροφος του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών απασχολήθηκε σε προγράμματα επιδημιολογικής μελέτης της σιδηροπενικής αναιμίας και των αιμοσφαιρινοπαθειών. Εκπόνησε τη Διδακτορική του διατριβή στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της Α΄ Παιδ. Κλιν. στο Νοσοκομείο Παιδών “Η Αγία Σοφία”. Ανέλαβε καθήκοντα υπεύθυνου της Μονάδας Ημερήσιας Νοσηλείας μέχρι τη συνταξιοδότησή του, το 2009. Κατά τη διάρκεια της υπηρεσίας του, εκπαιδεύτηκε στο μεταμοσχευτικό κέντρο του Pesaro στην αντιμετώπιση των προβλημάτων των ασθενών μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ  
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ



# ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

**ΒΑΣΙΛΗΣ Α. ΛΑΔΗΣ**

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΣΥ**

*τ. Υπεύθυνος Μονάδας Ημερήσιας Νοσηλείας*

*Πασχόντων με Αιμοσφαιρινοπάθειες*

*Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ*

*Νοσοκομείο Παιδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» Αθηνών*

**ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ**  
**Παθογένεια-Διάγνωση-Θεραπεία**  
ΒΑΣΙΛΗΣ Α. ΛΑΔΗΣ

Επιμέλεια και σχεδιασμός εξωφύλλου Μαρία Μπετινάκη

Copyright © 2022 Βασίλης Α. Λαδής  
email: vassisladis@gmail.com

Επιμέλεια – Παραγωγή – Κεντρική Διάθεση:  
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ  
Αδριανείου 3 & Κατεχάκη, 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)  
Τηλ. 210-67 14 371 – 67 14 340, Fax: 210-67 15 015  
e-mail: betamedarts@otenet.gr  
e-shop: www.betamedarts.gr  
EN ISO 9001:2000  
facebook/BHTA Ιατρικές Εκδόσεις

ISBN: 978-960-452-326-9

---

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή εν όλω ή εν μέρει ή περιληπτικά, κατά παράφραση ή διασκευή του παρόντος έργου με οποιοδήποτε μέσο ή τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογραφήσεως ή άλλως πως, σύμφωνα με το Ν. 2121/1993 και τους λοιπούς κανόνες ημεδαπού και διεθνούς δικαίου, χωρίς τη γραπτή άδεια του συγγραφέα Βασίλη Α. Λαδή



Υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρίας Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας

Τιμή στους πρωτοπόρους,  
και στους άξιους συνεχιστές τους.

«Άλλη νοῦσος σπληνός. γίνεται μεν τοῦ ἔτεος, ἕαρος ὤρη μάλιστα ἀπό δέ αἵματος. ὁκόταν γάρ ἐμπλησθῆ ὁ σπλήν αἵματος, ἐκκρήγνυται ἐς τήν κοιλίην, καί ὀδύναι ὀξεῖαι ἐς τόν σπλήνα ἐπίπτουσι, καί ἐς τόν τιτθόν, καί ἐς τήν κληίδα, καί ἐς τόν ὤμον, καί ὑπό τήν ὠμοπλάτην. ἡ δέ χροίη τοῦ γυίου μολυβδοειδής, καί ἀμυχάς ἐν τῆσι κνήμησι λαμβάνει. καί ἔλκεα μεγάλα γίνεται ἐξ αὐτέων. καί τά κάτω ὑποχω-  
ρέοντα ἅμα τῆ κόπρω αἱματώδεα καί ἰώδεα. καί ὑπέρχεται ἡ γαστήρ σκληρή. καί ὁ σπλήν καθάπερ λίθος ἐστίν. οὗτος τῶν πρόσθεν θανατωδέστερος. καί ἐξ αὐτέου παῦροι διαφυγάνουσι».

Ἱπποκράτης  
Περί τῶν ἐντός Παθῶν



# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΙ .....	ix
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	xiii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	xv

## ΜΕΡΟΣ Α΄

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ .....	1
ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ .....	1
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ .....	4
ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ .....	6
ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΑΛΥΣΙΔΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ .....	10
ΟΝΤΟΓΟΝΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ .....	13
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ .....	15

## ΜΕΡΟΣ Β΄

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ .....	19
ΟΡΙΣΜΟΣ - ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ .....	19
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ .....	22
Α΄ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ή ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ .....	25
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	25
ΟΡΙΣΜΟΣ - ΓΕΝΕΤΙΚΗ- ΚΑΤΑΤΑΞΗ .....	26
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	27
α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	29
ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ .....	29
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ .....	32
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ .....	33
ΠΑΡΑΛΑΓΕΣ ΤΗΣ α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ .....	37
β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	38
ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ .....	38
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ - ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ .....	41
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ .....	45
ΜΕΙΖΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	46
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	52
ΕΛΛΑΣΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	56
δβ-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	58
δ-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	62

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ β- ΚΑΙ δβ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ .....	63
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ .....	63
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ .....	65
ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ .....	72
ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ .....	79
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ .....	82
ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ .....	84
ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	86
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....	88
ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	90
ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ .....	92
<b>Β' ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</b> .....	96
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	96
ΟΡΙΣΜΟΣ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ .....	97
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	97
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	99
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	102
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....	110
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	123
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	124
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ .....	124
ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ .....	125
ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ .....	126
ΕΠΑΓΩΓΗ ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ .....	127
ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ .....	130
ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	131
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ .....	132
ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ .....	134
<b>Γ' ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ</b> .....	136
<b>ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ</b> .....	137
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΩΝ .....	138
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ .....	141
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	146
<b>ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ ΟΡΩΝ</b> .....	176

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με χαρά η Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας στηρίζει την έκδοση της μονογραφίας με τίτλο «Αιμοσφαιρινοπάθειες: παθογένεια – διάγνωση – θεραπεία».

Οι μεγάλοι σταθμοί της εξέλιξης της μελέτης και αντιμετώπισης της Θαλασσαιμίας είναι συνδεδεμένοι με την Ελλάδα και την ελληνική ιατρική κοινότητα. Βασικό ρόλο στην επιστημονική έρευνα και στην πρωτοποριακή αντιμετώπιση των θαλασσαιμικών ασθενών (παιδιών και ενηλίκων) έχει παίξει η Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της 1<sup>ης</sup> Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων “Η Αγία Σοφία”. Η Μονάδα αυτή ιδρύθηκε, οργανώθηκε και λειτούργησε από το 1975 υπό τη διεύθυνση, μέχρι το 1998 από τον καθηγητή Χρήστο Καττάμη, και στη συνέχεια μέχρι το 2010 από τον συγγραφέα, παιδίατρο Βασίλειο Λαδή.

Το εγχειρίδιο αυτό αποτελεί επιστέγασμα της μακροχρόνιας, άνω των τεσσάρων δεκαετιών, εμπειρίας και συνεχούς επιστημονικής προσφοράς του συγγραφέα σε εθνικό και διεθνές επίπεδο στο πεδίο της Θαλασσαιμίας. Στο πόνημα αυτό παρατίθενται τα νεότερα δεδομένα της επιδημιολογίας, της παθογένειας και της γενετικής βάσης των αιμοσφαιρινοπαθειών, των κλινικών εκδηλώσεων, κυρίως της θαλασσαιμίας και δρεπανοκυτταρικής νόσου, της διαγνωστικής εργαστηριακής προσπέλασης και της σύγχρονης αντιμετώπισης και των μελλοντικών της προοπτικών.

Ο συγγραφέας είναι από τους πιο ενδεδειγμένους να αποτυπώσει τη διαχρονική εξέλιξη των διαφόρων πτυχών της θαλασσαιμίας γιατί έχει βιώσει όλη τη σύγχρονη πορεία της θαλασσαιμίας στη χώρα μας, όπου με τις σύγχρονες παρεμβάσεις έχει μετατραπεί από ένα παιδιατρικό νόσημα με επιφυλακτική πρόγνωση και υψηλή θνητότητα σε ένα χρόνιο νόσημα της μέσης και προχωρημένης ηλικίας. Επιπλέον στη χώρα μας, ήδη από δεκαετίες,

η θαλασσαιμία είναι ένα νόσημα που μπορεί να προληφθεί, με αποτέλεσμα, σήμερα, από το συχνότερο γενετικό νόσημα να θεωρείται μια σπάνια οντότητα.

Ο παιδίατρος Βασίλειος Λαδής είναι ένα καταξιωμένο μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας, με σημαντική συμβολή στην ίδρυση και στη λειτουργία της με συμμετοχή σε πολλαπλά Διοικητικά Συμβούλια της Εταιρείας.

Είναι βέβαιο ότι η μονογραφία αυτή θα αποτελέσει σημαντικό βοήθημα για όλους τους συναδέλφους και κυρίως τους νέους ιατρούς, που ασχολούνται με τις αιμοσφαιρινοπάθειες και τη θαλασσαιμία.

**Αντώνης Καττάμης**

*Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας*

*Πανεπιστημίου Αθηνών*

*Πρόεδρος ΕΕΠΑΟ*

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι το συχνότερο μονογονιδιακό νόσημα με παγκόσμια κατανομή. Στην Ελλάδα οι πιο συχνές αιμοσφαιρινοπάθειες είναι τα θαλασσαιμικά σύνδρομα και κυρίως η β-θαλασσαιμία. Τα τελευταία 60 χρόνια έχει παρατηρηθεί προοδευτικά σημαντική πρόοδος στη μελέτη της επιδημιολογίας, της παθοφυσιολογίας, του κλινικού, βιοχημικού και μοριακού χαρακτηρισμού των θαλασσαιμικών συνδρόμων και της θεραπευτικής αντιμετώπισης και πρόληψής τους. Στη μακρόχρονη αυτή εξέλιξη η διεθνής συμμετοχή της ελληνικής ιατρικής, ιδιαίτερα στη μελέτη και αντιμετώπιση των θαλασσαιμικών συνδρόμων είναι ουσιαστική.

Στην παρούσα μονογραφία «Αιμοσφαιρινοπάθειες. Παθογένεια-Διάγνωση-Θεραπεία» ο συγγραφέας κ. Λαδής, με μακροχρόνια επιστημονική ενασχόληση στην παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπιση εκατοντάδων ασθενών με θαλασσαιμικά σύνδρομα, αναλύει και περιγράφει λεπτομερώς τη διαχρονική εξέλιξη της παθοφυσιολογίας, της διάγνωσης και της θεραπείας των Θαλασσαιμικών συνδρόμων και της Δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους κλινικούς που παρακολουθούν ασθενείς με θαλασσαιμία παρουσιάζουν τα κεφάλαια που αφορούν : α) Στον χαρακτηρισμό της βαρύτητας του κλινικού φαινοτύπου και τη συσχέτισή του με τον αιματολογικό φαινότυπο και τον μοριακό χαρακτηρισμό της μετάλλαξης στους Έλληνες ασθενείς με β-θαλασσαιμία και αιμοσφαιρινοπάθεια Η. Δεδομένου ότι η γενετική βάση των ασθενών με α- και β- θαλασσαιμία διαφέρει μεταξύ πληθυσμών, ο καθορισμός της γενετικής βάσης στους Έλληνες ασθενείς υποβοηθάει στην πρόγνωση και στην ενδεδειγμένη θεραπεία. β) Στη διαχρονική εξέλιξη της θεραπείας με μεταγγίσεις, τη φαρμακευτική βελτίωση της αναιμίας και κυρίως της αποσιδήρωσης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προοδευτική αύξηση της αποτελεσματικότητας της αποσιδήρωσης με την προσθήκη των από του στόματος νέων χηλικών ουσιών (DFP και DFX). Στις κλινικές δοκιμές αξιολόγησης των δύο νέων φαρμάκων η συμβολή της Πανεπι-

στημιακής μονάδας και του συγγραφέα ήταν ουσιαστική. γ) Στη γονιδιακή θεραπεία. Περιγράφεται αναλυτικά η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών από συμβατό συγγενή δότη και τα αποτελέσματα από τη μακροχρόνια εφαρμογή της, με ιδιαίτερη αναφορά στα ελληνικά δεδομένα. Ακολουθεί ενδιαφέρουσα εκτενής περιγραφή των κλινικών δοκιμών των μεθόδων μελλοντικής γονιδιακής θεραπείας, με τη μεταφορά τροποποιημένου γονιδίου, και της γονιδιακής τροποποίησης (gene editing). δ) Στην αξιολόγηση των ελληνικών εθνικών προγραμμάτων θεραπευτικής αντιμετώπισης και πρόληψης της β-θαλασσαιμίας τα αποτελέσματα των οποίων είναι αξιοσημείωτα. Η επιβίωση των ασθενών της μονάδας μέχρι της ηλικίας των 50 ετών φθάνει το 65%. Στο εθνικό πρόγραμμα πρόληψης ο ετήσιος αριθμός γεννήσεων ασθενών βρεφών μειώθηκε σε πάνω από 90%.

Αξίζει να σημειωθεί πώς όλα τα επιμέρους κεφάλαια χαρακτηρίζει λεπτομερής περιγραφή, πληρότητα και αναφορά στη σύγχρονη βιβλιογραφία με ιδιαίτερη επισήμανση της ελληνικής.

Πιστεύω ακράδαντα ότι το βιβλίο του κ. Λαδή θα αποτελέσει ένα χρήσιμο βοήθημα για τους κλινικούς ιατρούς που παρακολουθούν ασθενείς με Θαλασσαιμικά σύνδρομα και Δρεπανοκυτταρική αναιμία και έναν εκπαιδευτικό και ενημερωτικό οδηγό για τους φοιτητές της ιατρικής και τους ειδικευόμενους ιατρούς, κυρίως της αιματολογίας.

**Χρήστος Καττάμης**

*Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ευκολία συλλογής ώριμων ερυθροκυττάρων από το περιφερικό αίμα, διευκόλυσε τη μελέτη των διαταραχών της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης και ανέδειξε τις αιμοσφαιρινοπάθειες σαν πρότυπο των μονογονιδιακών γενετικών νόσων για τη μελέτη της μοριακής τους δομής και τη διερεύνηση της παθογένειάς τους. Ο χαρακτηρισμός της Δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ως μοριακής νόσου, μετά από τη μελέτη της πρωτεϊνικής δομής της αιμοσφαιρίνης S, αναφέρεται για πρώτη φορά από τους Linus Pauling, Harvey Itano et al στο περιοδικό *Science* (Pauling L, H.A. Itano et al 1949; GormLey M. 2007). Η πρωτοποριακή αυτή εργασία έθεσε τις βάσεις για την ανάπτυξη της Μοριακής Ιατρικής. Έκτοτε με τη χρησιμοποίηση εξελιγμένων μεθόδων της φυσικής, της βιοχημείας, της βιολογίας και της γενετικής, η μελέτη της δομής και λειτουργίας του μορίου της αιμοσφαιρίνης συγκέντρωσε τεράστιο ενδιαφέρον. Σήμερα οι γνώσεις μας για τη μοριακή βάση των μηχανισμών που ρυθμίζουν τις αλληλεπιδράσεις της δομής και λειτουργίας των αιμοσφαιρινών, των φυσιολογικών και των παθολογικών τους μορφών, έχουν φτάσει σε τέτοιο επίπεδο ώστε να αποτελούν πρότυπο μελέτης των μονογονιδιακών γενετικών νόσων και ειδικότερα της σχέσης μεταξύ μοριακής βλάβης και κλινικής εικόνας της γενετικής νόσου.

Για την κατανόηση του ρόλου της αιμοσφαιρίνης στον ανθρώπινο οργανισμό θα αναφερθούμε σε βασικά στοιχεία της δομής, της λειτουργίας και της γονιδιακής ρύθμισης της σύνθεσής της. Παράλληλα, περιγράφονται με λεπτομέρεια η διαχρονική εξέλιξη της μελέτης της επιδημιολογίας, εργαστηριακής διάγνωσης, κλινικής εικόνας και αντιμετώπισης των αιμοσφαιρινοπαθειών. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στην ελληνική συμβολή, όπως αυτή των Ι. Καμινόπετρου, Α. Γούτα, Φ. Φέσσα, Γ. Σταματογιαννόπουλου. Μεταξύ των αρχικών ερευνητών στον παιδιατρικό χώρο, αναφέρονται οι Καθηγητές Γ. Μακκάς (1877-1946) με θέμα *“Περί ιδίας βαρείας νόσου της Ερυθροποίησης”* (1935) και Κ. Χωρέμης (1898-1966) με δημοσιεύσεις για τη *“Δρεπανοκυτταρική αναιμία, Μεσογειακή αναιμία, Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, Έτεροι αναιμιαί, κ.α.”* (Ιωακείμωγλου Γ. 1967), που προκάλεσαν το ενδιαφέρον και δημιούργησαν παράδοση για τη μελέτη των αιματολογικών νοσημάτων από σύγχρο-

νούς τους και μεταγενέστερους Έλληνες παιδίατρος. Ως άμεσους συνεργάτες και συνεχιστές του έργου του Κ. Β. Χωρέμη, ειδικότερα όσον αφορά στις αιμοσφαιρινοπάθειες, θα αναφερθώ στη Λήδα Ζάννου και ιδιαίτερα στον Χρήστο Καττάμη, των οποίων το κλινικό, ερευνητικό και εκπαιδευτικό έργο στον τομέα των διαταραχών των ερυθρών και της αιμοσφαιρίνης χαίρει διεθνούς αναγνώρισης.

Η παρούσα μονογραφία με τίτλο *Αιμοσφαιρινοπάθειες, Παθογένεια – Διάγνωση – Θεραπεία*, αποτελεί συνέχεια προηγούμενων ενημερωτικών μονογραφιών (Χ. Καττάμης, 1980 *Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναιμίας*. Πρώτη έκδοση. Χ. Καττάμης, 1989 *Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναιμίας*. Δεύτερη έκδοση). Πρωταρχικός στόχος είναι η επικαιροποίηση της γνώσης και η αναφορά στη διαχρονική εξέλιξη της αντιμετώπισης των αιμοσφαιρινοπαθειών, ειδικότερα των θαλασσαιμικών συνδρόμων και της δρεπανοκυτταρικής νόσου, με παράλληλη αναφορά στην ερευνητική δραστηριότητα της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και των άλλων κέντρων στη χώρα μας.

Στα πενήντα χρόνια από την πρώτη μου γνωριμία με τη “νόσο του Cooley” ή τη “Μεσογειακή αναιμία” ή τη “θαλασσαιμία”, ευτύχησα να παρακολουθήσω τις εξελίξεις, από την αρχική της αντιμετώπιση μέχρι την αρχή της ολιστικής θεραπείας, την εμπειρία από την οποία σας παραθέτω. Στη μακρά αυτή διαδρομή μου είχα ως δάσκαλο και καθοδηγητή μου τον καθηγητή Χρήστο Καττάμη. Χωρίς την προτροπή και τις εύστοχες υποδείξεις του δεν θα ήταν δυνατή αυτή η έκδοση. Για όλη αυτή την πολλαπλή συμβολή του θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου. Ομοίως, άπειρες ευχαριστίες απευθύνω και στον έτερο συντελεστή αυτής μου της πορείας, την αναπληρώτρια καθηγήτρια Άννα Μεταξωτού-Μαυρομάτη δίπλα στην οποία εξοικειώθηκα με τις βασικές διαγνωστικές τεχνικές των αιμοσφαιρινοπαθειών. Στην πορεία του χρόνου, δεκάδες εκλεκτών συναδέλφων πλαισίωσαν και υποστήριξαν με ιδιαίτερη συνέπεια τη λειτουργία της Μονάδας στην αντιμετώπιση των εκατοντάδων ασθενών και συμμετείχαν στις εκπαιδευτικές και ερευνητικές δραστηριότητές της. Στους συνοδοιπόρους αυτούς οφείλεται τιμητική αναφορά και ιδιαίτερες ευχαριστίες.

Δεν παραλείπω να αναφερθώ και να ευχαριστήσω τους συντελεστές αυτής της έκδοσης. Τις κυρίες Νατάσα Βασιλάκου, εκδότρια των εκδόσεων «ΒΗΤΑ» για την εξαιρετική συνεργασία μας, και τη γραφίστρια Μαρία Μπετινάκη για την υπομονή που επέδειξε απέναντι στη σχολαστικότητα των απαιτήσεών μου.

**Β. Α. Λαδής**

*Παιδίατρος*

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
<b>2,3-BPG</b>	2,3 bisphosphoglyceric acid (2,3 δισφωσφογλυκερινικό οξύ)
<b>2,3-DPG</b>	2,3 diphosphoglyceric acid (2,3 διφωσφογλυκερινικό οξύ)
<b>11p 15.4</b>	Χρωμόσωμα 11
<b>16p 13.3</b>	Χρωμόσωμα 16
<b>UTR</b>	Untranslated region. (Μη μεταφραζόμενη περιοχή των γονιδίων της αιμοσφαιρίνης)
<b>α-, β-thal</b>	α-, β-θαλασσαιμία
<b>ΑΓΑ</b>	Αγγειοσπαστική κρίση
<b>ANKM</b>	Άσπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου
<b>ΑΦΜ</b>	Αραιμαξομετάγγιση
<b>AHSP</b>	Alpha-hemoglobin stabilizing protein. (Σταθεροποιτική πρωτεΐνη της α-σφαιρίνης)
<b>ARMS</b>	Amplification refractory mutation system
<b>ATG</b>	Κωδικόνιο έναρξης διαδικασίας αντιγραφής
<b>ATR</b>	α-θαλασσαιμία/πνευματική καθυστέρηση
<b>ATR-X</b>	α-θαλασσαιμία/πνευματική καθυστέρηση σχετιζόμενη με μετάλλαξη στο χρωμόσωμα X
<b>BCL11A</b>	Γονδιακός παράγοντας υπεύθυνος για την καταπίεση της HbF μετά τη γέννηση
<b>BU</b>	Βουσουλφάνη
<b>CY</b>	Κυκλοφωσφαμίδη
<b>CE</b>	Capillary electrophoresis. (Τριχοειδής ηλεκτροφόρηση)
<b>CO<sub>2</sub>, CO</b>	Διοξείδιο του άνθρακα, Μονοξείδιο του άνθρακα
<b>CMV</b>	Κυτταρομεγαλοϊός
<b>CRP</b>	C- αντιδρώσα πρωτεΐνη
<b>CRISPR/Cas9</b>	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/associated protein-9 nuclease
<b>ΔΕΣ</b>	Δικτυοενδοθηλιακό σύστημα
<b>ΔΝ, ΔΚΝ</b>	Δρεπανοκυτταρική νόσος
<b>dt</b>	delay time (Λανθάνων χρόνος)
<b>dw</b>	dry weight (Βάρος ξηρού ιστού)
<b>D-dimer</b>	Παράγων ινωδόλυσης

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
<b>DFO</b>	Desferal (Δεφεροξαμίνη ή Δεσφερριοξαμίνη)
<b>DFP</b>	Ferriprox (Δεφεριπρόν)
<b>DFX</b>	Exjade (Δεφερασιρόξ)
<b>DNA</b>	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
<b>EAE</b>	Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία
<b>ΕΕΠΑΟ</b>	Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων)
<b>EPO</b>	Erythroietin (Ερυθροποιτίνη)
<b>ERFE</b>	Erythroferrone (Ερυθροφερρόν)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration. (Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων)
<b>FPN1</b>	Ferroportin (Φερροπορτίνη)
<b>G-CSF</b>	Granulocyte colony stimulating factor (Αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων)
<b>GDF 11</b>	Growth Differentiation Factor. (Ρυθμιστής ερυθροποίησης)
<b>G6PD</b>	Glucose-6-phosphate dehydrogenase. (Γλυκοζο-6-φωσφορική δεϋδρογενάση)
<b>GGHI</b>	Μονωμένος λεντιϊκός φορέας γ-σφαιρίνης
<b>GVHD</b>	Graft Versus Host Disease. (Αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή)
<b>HBA<sub>2</sub>, HBA<sub>1</sub>, 2 ps</b>	Δύο γονίδια α-αλυσίδας. Δύο ψευδογονίδια α-αλυσίδας
<b>HBB, HBBps</b>	Γονίδιο β-αλυσίδας. Ψευδογονίδιο β-αλυσίδας
<b>HBD</b>	Γονίδιο δ-αλυσίδας
<b>HBE</b>	Γονίδιο ε-αλυσίδας
<b>HBG<sub>2</sub>, HBG<sub>1</sub></b>	Δύο γονίδια γ-αλυσίδας
<b>HBZ, HBZps</b>	Γονίδιο ζ-αλυσίδας. Ψευδογονίδιο ζ-αλυσίδας
<b>HEPC</b>	Herpudin (Εψιδίν)
<b>HGVS</b>	Human Genome Variation Society
<b>HLA</b>	Human Leucocyte Antigen. (Αντιγόνα των Λευκοκυττάρων του Ανθρώπου)
<b>HS-40</b>	Hypersensitive site. (Υπερευαίσθητη ρυθμιστική θέση γονιδίων α-αλυσίδων)
<b>HS 1-5, 6</b>	Hypersensitive sites. (Υπερευαίσθητες ρυθμιστικές θέσεις γονιδίου β-αλυσίδων)
<b>HPFH</b>	Hereditary Persistence of Fetal Hb. (Κληρονομική παραμονή εμβρυϊκής Hb)
<b>HPLC</b>	High-performance liquid chromatography. (Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης)
<b>HU</b>	Υδροξουρία
<b>IEF</b>	Ισοηλεκτρική εστίαση
<b>IL-6</b>	Ιντερλευκίνη 6
<b>iPS</b>	Επαναπρογραμματισμένα σωματικά κύτταρα
<b>ISCs</b>	Irreversibly sickled cells. (Μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα)
<b>JAK</b>	Janus Kinase 1,2. (Τυροσινικές κινάσες)

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
<b>LCR</b>	Locus control region. (Ρυθμιστική περιοχή γονιδίου β-αλυσίδων)
<b>LDH</b>	Γαλακτική αφυδρογονάση
<b>LIC</b>	Liver Iron Concentration. (Ηπατικός σίδηρος)
<b>LIP</b>	Labile Iron Pool. (Κλάσμα ενδοκυττάρου ασταθούς σιδήρου)
<b>LPI</b>	Labile Plasma Iron. (Κλάσμα ασταθούς σιδήρου στο πλάσμα)
<b>MAK</b>	Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων
<b>Met-HbS</b>	Μεθαιμοσφαιρίνη S
<b>MCV</b>	Mean Cellular Volume. (Μέσος όγκος ερυθρών)
<b>MCH</b>	Mean Corpuscular Haemoglobin. (Μέση περιεκτικότητα Hb ανά ερυθρό)
<b>MDS</b>	Myelodysplastic Syndrome (Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)
<b>MCHC</b>	Mean Cellular Haemoglobin Concentration. (Μέση συγκέντρωση Hb ανά ερυθρό)
<b>MLPA</b>	Multiplex ligation-dependent probe amplification
<b>MRA</b>	Magnetic Resonance Angiography (Μαγνητική αγγειογραφία)
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging. (Μαγνητική απεικόνιση)
<b>NO</b>	Nitric Oxide (Μονοξείδιο του αζώτου)
<b>NTBI</b>	Plasma Non Transferrin Bound Iron. (Μη συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη σίδηρος)
<b>pO<sub>2</sub></b>	Μερική πίεση του O <sub>2</sub> mmHg
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction. (Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης)
<b>RE-PCR</b>	Related PCR
<b>RFLP</b>	Restriction Fragment Length Polymorphism. (Ενδονουκλεάσες περιορισμού)
<b>r.HuEpo</b>	Recombinant Human Erythropoietin. (Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη)
<b>RNA</b>	Ριβονουκλεϊκό οξύ (ριβωσωμικό rRNA, μεταφορικό tRNA, αγγελιοφόρο mRNA)
<b>ΣΑΟ</b>	Καμπύλη συγγένειας της Hb με το O <sub>2</sub>
<b>STAT</b>	Signal transducer and activator of transcription proteins
<b>sTfR</b>	Soluble Transferrin Receptor. (Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερρίνης)
<b>SQUID</b>	Superconducting Quantum Interference Device. (Συσκευή Μέτρησης βιοεπιδεκτικότητας)
<b>tt</b>	Χρόνος διέλευσης (transit time)
<b>TAA</b>	Κωδικόνιο τερματισμού
<b>TALEN</b>	Transcription Activator-Like Effector Nucleases
<b>TCD</b>	Transcranial Doppler Ultrasonography. (Διακρανιακό Doppler)
<b>TF</b>	Tissue Factor (Ενδοθηλιακός ιστικός παράγων)
<b>TIF</b>	Thalassemia International Federation
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor. (Παράγων νέκρωσης των όγκων)
<b>TrAA, UAG, UGA</b>	Τρανσφερρίνη Κωδικόνια λήξης διαδικασίας μετάφρασης mRNA σε πρωτεΐνη
<b>ZFNs</b>	Zinc Finger Nucleases



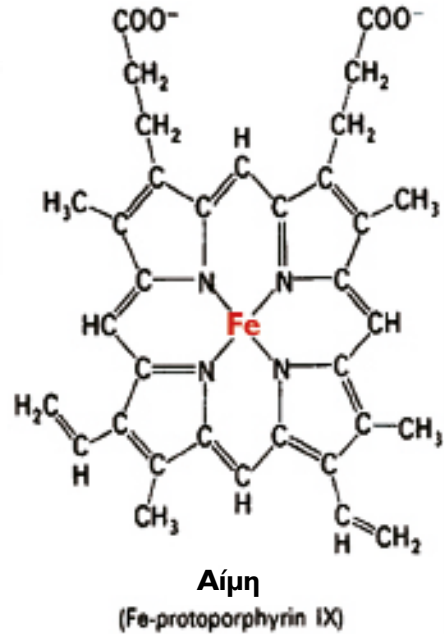
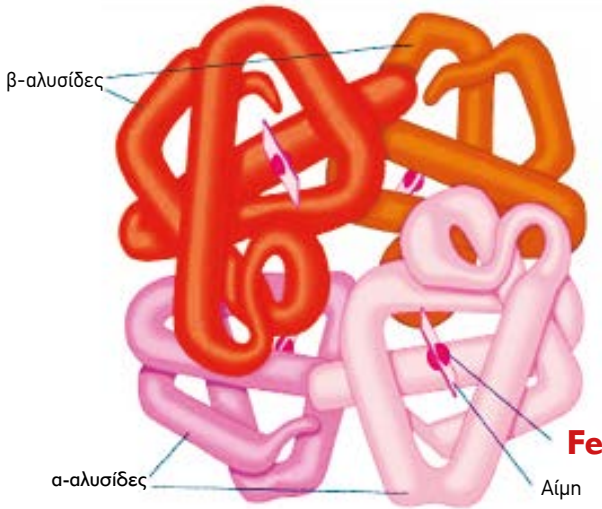
## ΜΕΡΟΣ Α'

# ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

### ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Η αιμοσφαιρίνη (Hb) αποτελεί το βασικό συστατικό του ερυθρού αιμοσφαιρίου [περίπου  $3 \times 10^8$  μόρια Hb (30 pg)], από την περιεκτικότητα και την ποιότητα της οποίας εξαρτάται η λειτουργικότητα, το σχήμα και η βιωσιμότητά του. Για κάθε στάδιο εξέλιξης του ανθρώπινου οργανισμού, από την εμβρυϊκή κυρίως ζωή και μέχρι τη γέννηση συντίθενται διαφορετικοί τύποι αιμοσφαιρίνης, που αποσκοπούν στην κάλυψη των ειδικών αναγκών του οργανισμού σε οξυγόνο (Huehns ER. and Beaven GH. 1971). Τόσο οι εμβρυϊκές όσο και οι μορφές αιμοσφαιρίνης του ενηλίκου έχουν παρόμοια τετραμερή δομή με μοριακό βάρος της τάξεως των 64.458 daltons (Adair 1925; Svedberg T. and R. Fåhræus 1926). Το μόριο της αιμοσφαιρίνης αποτελείται από το πρωτεϊνικό κλάσμα, τη **σφαιρίνη** και τέσσερα μόρια **αίμης**. (Εικόνες 1, 2)

**Η σφαιρίνη** είναι ένα τετραμερές μόριο, που για κάθε τύπο αιμοσφαιρίνης απαρτίζεται από δύο διαφορετικά ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων (Rhinesmith HS., WA. Schroeder et al 1957; Braunitzer G. 1958). Όλα τα μόρια της σφαιρίνης των φυσιολογικών αιμοσφαιρινών περιέχουν ένα ζεύγος α-αλυσίδων, διαφέρουν όμως ως προς το δεύτερο ζεύγος, που μπορεί να αποτελείται από β- ή γ- ή δ-αλυσίδες. Η σφαιρίνη της κύριας αιμοσφαιρίνης του ενηλίκου, της HbA, απαρτίζεται από δύο α- και δύο β-πολυπεπτιδικές αλυσίδες ( $\alpha_2 + \beta_2$ ), η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF) απαρτίζεται από δύο α- και δύο γ-αλυσίδες ( $\alpha_2 + \gamma_2$ ) και η HbA2 από δύο α και δύο δ αλυσίδες (Perutz MF, MG. Rossmann et al 1960). Οι α-αλυσίδες διαφέρουν ως προς τον αριθμό των αμινοξέων που περιέχουν, **141** οι α- έναντι των **146** που περιέχουν οι υπόλοιπες αλυσίδες. Μεταξύ τους οι αλυσίδες εμφανίζουν αρκετές δομικές διαφορές ("ομολογία" α- και β- αλυσίδων 80%, α- και γ- αλ-



*Εικόνα 1. Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες και τέσσερα μόρια αίμης.*

*Εικόνα 2. Το μόριο της αίμης περιέχει ένα άτομο δισθενούς σιδήρου.*

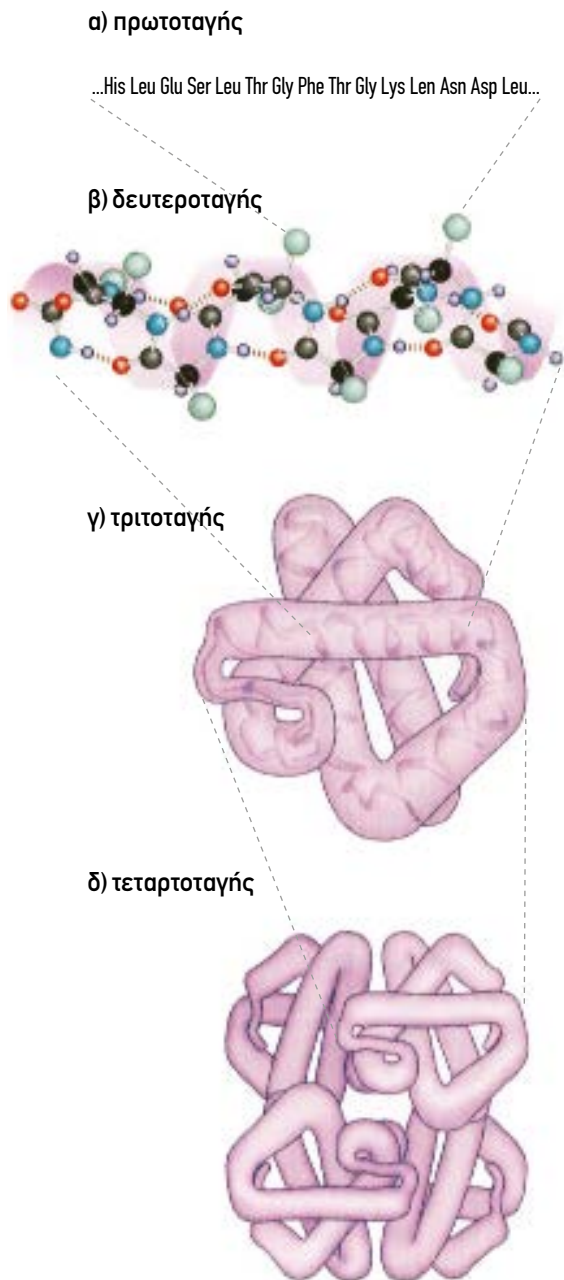
σίδων 76%), η στερεοδομή τους όμως δεν διαφέρει (Braunitzer G., R. Gehring-Mueller et al 1961; Konigsberg W., G. Guidotti et al 1961; Goldstein J., W. Konigsberg et al 1963).

Σε όλες τις πρωτεΐνες, η δομή είναι αναπόσπαστα συνδεδεμένη με τη λειτουργία. Με την πολύπλοκη δομή του μορίου της αιμοσφαιρίνης επιτυγχάνεται τόσο η σταθερότητα της εντός του ερυθρού αιμοσφαιρίου, όσο και οι βιοχημικές διεργασίες και αντιδράσεις που απαιτούνται για την απρόσκοπτη λειτουργικότητά της (Huisman TH. 1993).

Η πρωτεϊνική δομή της σφαιρίνης μπορεί να περιγραφεί σε τέσσερα επίπεδα οργάνωσης: (Richardson JS. 1981) (Εικόνα 3).

Η **πρωτοταγής δομή (primary structure)** περιλαμβάνει τη μονοδιάστατη γραμμική αλληλουχία των αμινοξέων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας που συνδέονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς σε γενετικά αυστηρά καθορισμένη σειρά.

Η **δευτεροταγής δομή (secondary structure)** αναφέρεται στην τρισδιάστατη τοποθέτηση της ακολουθίας των αμινοξέων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Ασθενείς επαναλαμ-



**Εικόνα 3. Τέσσερα επίπεδα οργάνωσης πρωτεϊνικής δομής της σφαιρίνης.**  
Howard Hughes Medical Institute (τροποπ.).

βανόμενοι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ της καρβονυλομάδας και της αμινομάδας των πλευρικών ριζών των αμινοξέων διαμορφώνουν χαρακτηριστικούς ελικοειδείς σχηματισμούς.

Η **τριτοταγής δομή (tertiary structure)**, που είναι πολύ σημαντική για τις λειτουργικές ιδιότητες των αιμοσφαιρινών, αποτελεί την τρισδιάστατη, διπλωμένη, δομή που αποκτά μια πολυπεπτιδική αλυσίδα κάτω από φυσιολογικές συνθήκες.

Η **τεταρτοταγής δομή (quaternary structure)** αναφέρεται σε ένα ευρύτερο σύμπλοκο μεμονωμένων διπλωμένων αλυσίδων, όπως π.χ. διαπλέκονται δύο ζεύγη δύο διαφορετικών αλυσίδων ( $\alpha_1\beta_1 + \alpha_1\beta_1$ ) που σχηματίζουν το σύμπλεγμα της σφαιρίνης (Perutz MF. 1963).

Για να ολοκληρωθεί το μόριο της αιμοσφαιρίνης, σε μία αναδίπλωση καθεμίας από τις 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες της σφαιρίνης συνδέεται ένα μόριο αίμης που περιέχει μια θέση δέσμευσης οξυγόνου.

Η **αίμη**, στην οποία δεσμεύεται το  $O_2$  είναι προσθετική ομάδα όχι μόνο της Hb, αλλά και άλλων αναπνευστικών πρωτεϊνών, όπως οι μυοσφαιρίνες (Fischer H. and H. Orth 1937). Η αίμη συνίσταται από έναν τετραπυρρολικό δακτύλιο. Στις κορυφές των τεσσάρων πυρρολικών δακτυλίων, τέσσερα άτομα αζώτου ενώνονται με ένα άτομο δισθενούς σιδήρου. Ο σίδηρος

είναι απαραίτητος στον οργανισμό, όχι μόνο για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, αλλά γιατί συμμετέχει και σε άλλες σημαντικές οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Ο δισθενής σίδηρος (σιδηροαιμοσφαιρίνη) είναι δυνατόν να οξειδωθεί με αμφίδρομη αντίδραση σε τρισθενή (μεθαιμοσφαιρίνη).



Όταν ο σίδηρος βρίσκεται στην αναχθείσα μορφή του ( $\text{Fe}^{++}$ ), επιτρέπει την αντίδραση δέσμευσης-αποδέσμευσης με αέρια, όπως το  $\text{O}_2$ , το  $\text{CO}$  και το  $\text{NO}$  (Antonini E., M. Brunori et al 1971). Η παρουσία της σφαιρίνης καθιστά αντιστρεπτή τη δέσμευση του  $\text{O}_2$  στην αίμη. Η αίμη συνδέεται με το μόριο της σφαιρίνης σε συγκεκριμένες θέσεις, θέση 87 για την  $\alpha$ - και θέση 92 για τη  $\beta$ -αλυσίδα, μεταξύ δύο αμινοξέων ιστιδίνης στη μία εκ των οποίων, την εγγύς, είναι συνδεδεμένο ένα άτομο σιδήρου. Η εγγύς ιστιδίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση δομικών αλλαγών από τη μία αίμη στην άλλη, λειτουργία που διευκολύνει τη μεταφορά του  $\text{O}_2$  (Kulozik AE. 2001).

## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Στα θηλαστικά, οι φορείς οξυγόνου ( $\text{O}_2$ ) είναι η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη. Κύρια λειτουργία της **αιμοσφαιρίνης** είναι η σύνδεσή της με το  $\text{O}_2$  στα πνευμονικά τριχοειδή και η μεταφορά και βαθμιαία αποδέσμευσή του στους ιστούς, με αντάλλαγμα την πρόσληψη διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ) το οποίο μεταφέρεται για αποβολή στους πνεύμονες. Περισσότερο από το 98% του  $\text{O}_2$  δεσμεύεται στην Hb. Επισημαίνεται η ειδική αντίδραση της αιμοσφαιρίνης με το μονοξείδιο του άνθρακα ( $\text{CO}$ ) και το μονοξείδιο του αζώτου ( $\text{NO}$ ), με πολύ σημαντικούς βιολογικούς ρόλους, όπως η ρύθμιση του αγγειακού τόνου (Singel DJ. and JS. StamLer 2005). Η συμβολή της αιμοσφαιρίνης ολοκληρώνεται με τον ρυθμιστικό της ρόλο της οξεοβασικής ισορροπίας με την εξουδετέρωση ιόντων  $\text{H}^+$ :  $\text{HbO}_2 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{HbH}^+ + \text{O}_2$  (Bunn H. and B. Forget 1986). Η **μυοσφαιρίνη** που βρίσκεται στους μύς, λειτουργεί ως δεξαμενή παροχής  $\text{O}_2$  και διευκολύνει τη διάχυση του  $\text{O}_2$  στα μυοκύτταρα και ειδικότερα στα μιτοχόνδριά τους (Garry DJ. and PP. Mammen 2007).

Η αποτελεσματικότερη μεταφορά του  $\text{O}_2$  από την Hb και αποδέσμευσή της στους ιστούς επιτυγχάνεται με τη διαδικασία **συνεργειακού μηχανισμού** δέσμευσης-αποδέσμευσης, μέσω αλληλεπίδρασης των ομάδων της αίμης, που διευκολύνουν την πρόσδεση του  $\text{O}_2$  από μία ομάδα αίμης σε άλλες ομάδες αίμης (Ackers GK. and JH. Hazzard 1995). Οι δυνάμεις δέσμευσης του  $\text{O}_2$  με την Hb συνιστούν τη **συγγένεια** (affinity) του  $\text{O}_2$  με την

Hb η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται ως υψηλή ή χαμηλή, ανάλογα με τα αντίστοιχα ποσοστά ελεύθερου οξυγόνου.

Κατά τη διαδικασία οξυγόνωσης, τροποποιείται η τετραμερής δομή, υπό την έννοια αλλαγής του προσανατολισμού στον χώρο των τεσσάρων αλυσίδων μεταξύ τους, δημιουργώντας ένα κεντρικό κοίλωμα στο οποίο επιτρέπουν τη δέσμευση του 2,3-Διφωσφογλυκερικού οξέος (2,3 BPG). Η παρουσία του 2,3 BPG έχει ως αποτέλεσμα τη χαλάρωση της συγγένειας της Hb με το O<sub>2</sub> και διευκόλυνση της αποδέσμευσής του στους ιστούς (Bunn H. and B. Forget 1986). Το ποσοστό του O<sub>2</sub> που παραμένει δεσμευμένο με την Hb καλείται **κορεσμός** (saturation). Ο βαθμός κορεσμού της Hb σε O<sub>2</sub>, με τιμές που ποικίλλουν από 0 μέχρι 100% αποτελεί συνάρτηση της **μερικής πίεσης του O<sub>2</sub>** (pO<sub>2</sub> mmHg) προς το περιβάλλον. Η σχέση κορεσμού της Hb προς pO<sub>2</sub> αποδίδεται γραφικά με μια σιγμοειδή καμπύλη, την **καμπύλη συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο** (ΣΑΟ). Στους πνεύμονες, όπου η pO<sub>2</sub> είναι περίπου 100 mmHg, η Hb είναι κορεσμένη με O<sub>2</sub> κατά 97%, ενώ στους ιστούς όπου η pO<sub>2</sub> μειώνεται (40 mmHg), ο κορεσμός της Hb σε O<sub>2</sub> μειώνεται αντίστοιχα (*Εικόνα 4*).

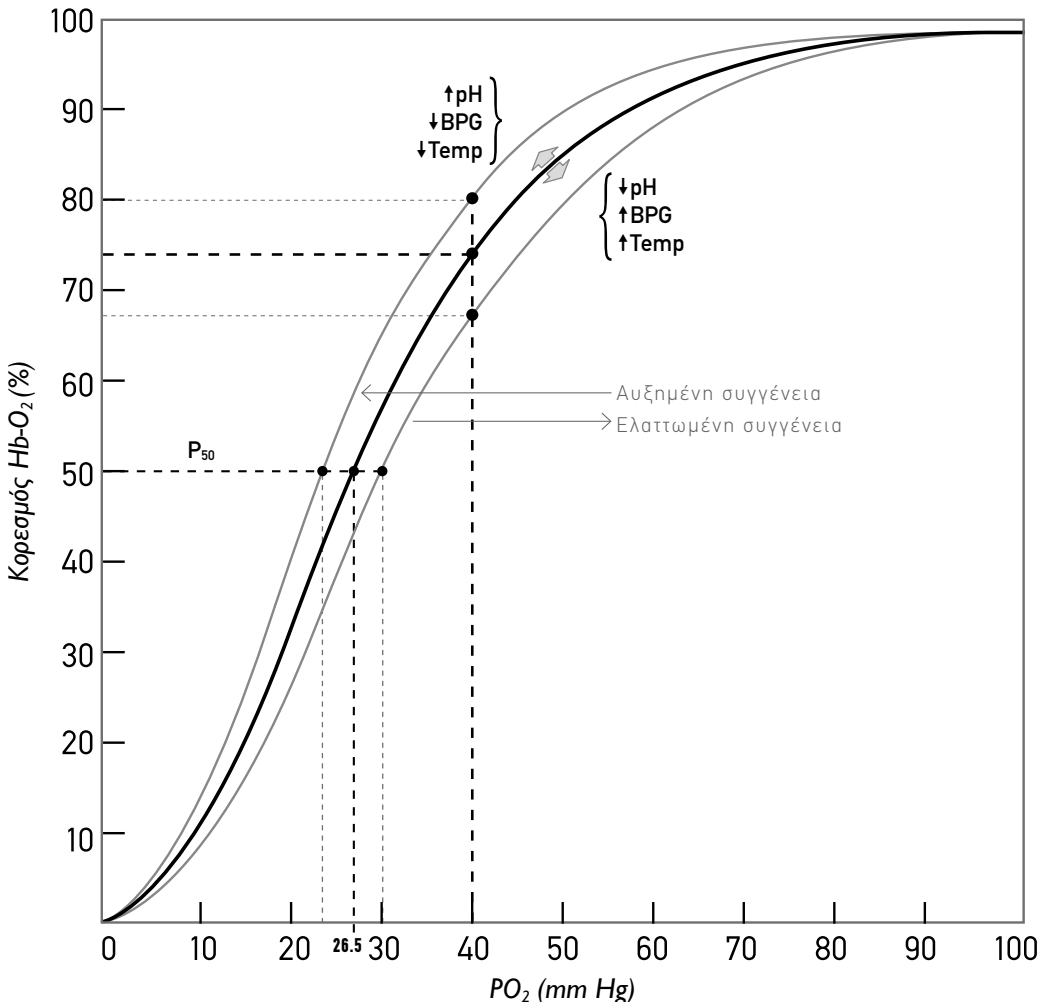
Η χημική συγγένεια της Hb με το O<sub>2</sub> αποδίδεται με τον όρο P<sub>50</sub>, που εκφράζει τη μερική πίεση του O<sub>2</sub> στην οποία η Hb είναι κατά το ήμισυ κορεσμένη με O<sub>2</sub>, όταν δηλαδή το 50% των θέσεων δέσμευσης του O<sub>2</sub> είναι κατειλημμένες.

Κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν το P<sub>50</sub>, άρα και τη θέση της σιγμοειδούς καμπύλης ΣΑΟ, είναι η θερμοκρασία σώματος, το pH αίματος και το 2,3 BPG. Οι παράγοντες αυτοί συνολικά ονομάζονται **αλλοστερικοί** (άλλης θέσης). Κάθε αύξηση της θερμοκρασίας, όπως σε εμπύρετες καταστάσεις ή κατά τη μυϊκή άσκηση, όπου οι μεταβολικές ανάγκες είναι αυξημένες, απελευθερώνονται ιόντα H<sup>+</sup> ή CO<sub>2</sub> και γαλακτικό οξύ. Ως αποτέλεσμα, θα προκληθεί οξέωση με πτώση του pH και μετακίνηση της καμπύλης προς τα δεξιά, με συνέπεια την απελευθέρωση μεγαλύτερης ποσότητας O<sub>2</sub> στους ιστούς. Στους πνεύμονες, όπου απελευθερώνεται CO<sub>2</sub> και αυξάνεται το pH, έχουμε στροφή της καμπύλης προς τα αριστερά, με αποτέλεσμα αύξηση της συγγένειας και μεγαλύτερη πρόσληψη O<sub>2</sub> από την Hb. Το 2,3 BPG που σχηματίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αποτελεί τον σημαντικότερο ρυθμιστικό παράγοντα μετακίνησης της καμπύλης ΣΑΟ προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση (Duhm J. 1971). Η σχέση του 2,3 BPG με τη συγγένεια της Hb με το O<sub>2</sub> είναι αντιστρόφως ανάλογη. Υψηλή συγκέντρωση του 2,3 BPG στο ερυθρό αιμοσφαίριο έχει ως συνέπεια την απελευθέρωση μεγαλύτερων ποσοστών O<sub>2</sub> στους ιστούς, και αντιθέτως (Thomas HM., SS. Lefrak et al 1974). Η χαμηλή περιεκτικότητα της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε 2,3 BPG ενισχύει τη συγγένειά της με το O<sub>2</sub>, με

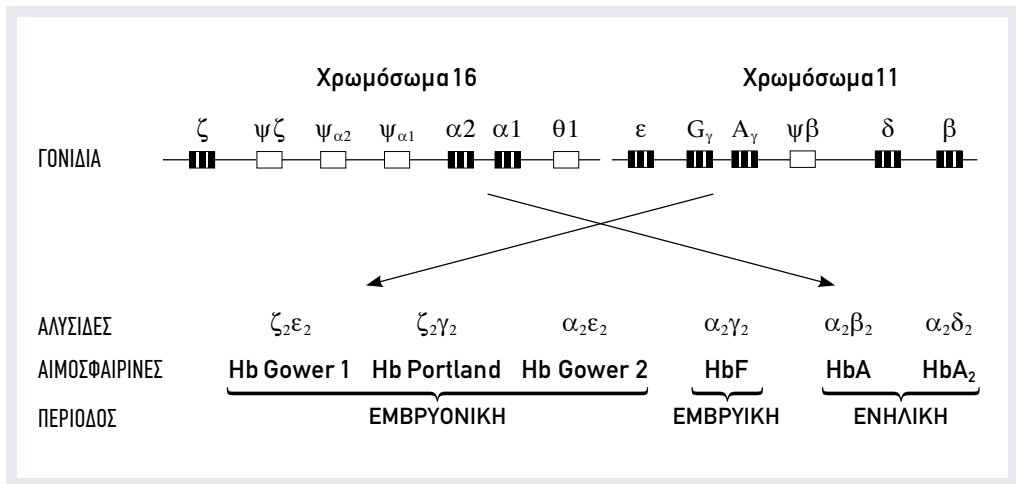
αποτέλεσμα την ικανότητα του εμβρύου να προσλαμβάνει  $O_2$  από τον πλακούντα. Βλέπουμε λοιπόν ότι ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού, το  $P_{50}$  προσαρμόζεται με σχέση αντίστροφη προς τη συγγένεια της Hb με το  $O_2$  (Oski FA. and AJ. Gottlieb 1971).

## ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Τα γονίδια που ευθύνονται για τη σύνθεση των πρωτεϊνικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης διατάσσονται σε δύο γονιδιακά συμπλέγματα (clusters), με τη σειρά της οντογονικής τους έκφρασης, πάνω σε δύο διαφορετικά χρωμοσώματα (Anderson WF, A. Deisseroth et al 1978) (Εικόνα 5).



Εικόνα 4. Σιγμοειδής καμπύλη συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο.

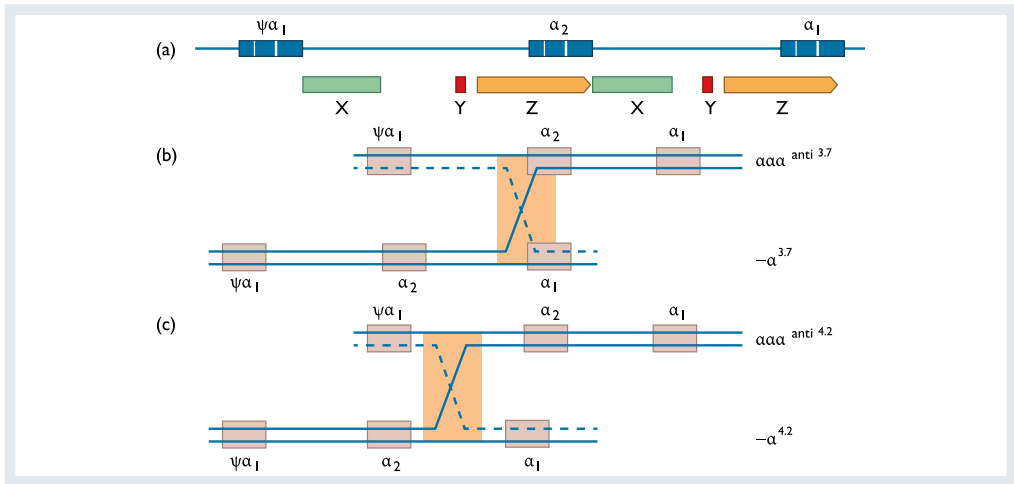


**Εικόνα 5. Οργάνωση των γονιδίων των πρωτεϊνικών αλυσίδων των φυσιολογικών αιμοσφαιρινών.**

Στο **χρωμόσωμα 16** στη θέση p13.3, κοντά στο τελομερικό άκρο του βραχέος σκέλους, εντοπίζεται το σύμπλεγμα των **α γονιδίων** που περιέχει ένα εμβρυονικό γονίδιο ζ-αλυσίδας (HBZ ή ζ<sub>2</sub>), δύο γονίδια α-αλυσίδας (HBA<sub>2</sub> και HBA<sub>1</sub> ή α<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>), τρία ψευδογονίδια (HBZ<sub>ps</sub>, HBA<sub>2ps</sub>, HBA<sub>1ps</sub> ή ψζ<sub>1</sub>, ψα<sub>2</sub>, ψα<sub>1</sub>) και το γονίδιο θ-αλυσίδας (HBQ<sub>1</sub> ή θ), με τη σειρά: 5' - ζ, ψζ, ψα<sub>2</sub>, ψα<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, θ -3' (Deisseroth A., A. Nienhuis et al 1977; Higgs DR., MA. Vickers et al 1989). Η λειτουργικότητα του γονιδίου θ δεν είναι γνωστή. Η πλήρης έλλειψη του γονιδίου δεν συνοδεύεται από συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο.

Τα γονίδια α<sub>1</sub> και α<sub>2</sub> (HBA<sub>1</sub> και HBA<sub>2</sub>) είναι σχεδόν όμοια (ομολογία 98,5%) και κωδικοποιούν όμοιες πολυπεπτιδικές αλυσίδες, διαφέρουν όμως ως προς την ποσότητα παραγωγής. Το γονίδιο α<sub>2</sub> παράγει δύο με τρεις φορές περισσότερες α-αλυσίδες από το γονίδιο α<sub>1</sub> καθόλη τη διάρκεια, τόσο της εμβρυϊκής όσο και της ενήλικης ζωής (Bernini LE. and CL. Harteveld 1998). Τα δύο α γονίδια είναι τοποθετημένα μέσα σε 3 μεγαλύτερες ομόλογες αλληλουχίες, γνωστές ως περιοχές X, Y και Z, όπου συντελείται η διαδικασία πολλαπλασιασμού των αλυσίδων. Όταν οι αλληλουχίες αυτές δεν βρίσκονται σε σωστή αντιστοίχιση μεταξύ των ομόλογων χρωμοσωμάτων, ευνοούν φαινόμενα άνισων επιχιασμών κατά τη διάρκεια της μείωσης (*Εικόνα 6*). Αποτέλεσμα του άνισου επιχιασμού είναι η δημιουργία των πιο κοινών α<sup>+</sup> ελλειμμάτων στην α-θαλασαιμία (Embury SH., JA. Miller et al 1980).

Στο βραχύ σκέλος του **χρωμοσώματος 11** στη θέση p15.5, εντοπίζεται το σύμπλεγμα των **β γονιδίων** που περιέχει το εμβρυονικό γονίδιο της ε-αλυσίδας (HBE), τα δύο εμβρυϊκά γονίδια των γ-αλυσίδων (HBG<sub>2</sub> και HBG<sub>1</sub> ή G<sub>γ</sub>, A<sub>γ</sub>), το γονίδιο της δ-αλυσίδας (HBD), το γονίδιο

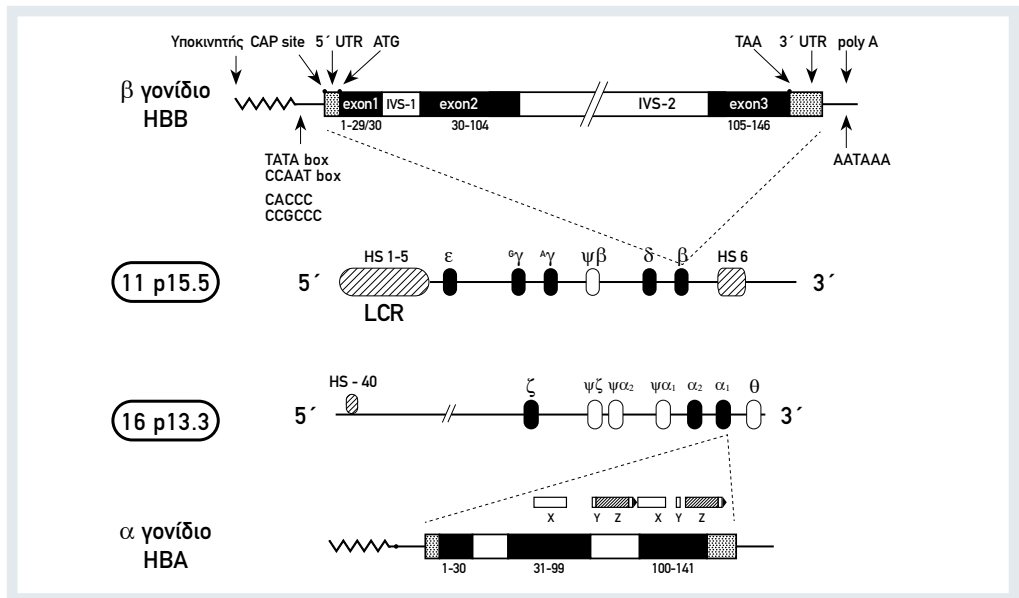


**Εικόνα 6. Άνισος επιχιασμός  $\alpha_1$  και  $\alpha_2$  γονιδίων μεταξύ ομόλογων χρωμοσωμάτων 16**  
Hoffbrand V. et al, Postgraduate Haematology 7th ed. 2016.

της  $\beta$ -αλυσίδας (HBB) και ένα ψευδογονίδιο  $\beta$ -αλυσίδας (HBBps) με τη σειρά: 5' -  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\psi\beta$ ,  $\delta$ ,  $\beta$  -3' (Efstratiadis A., J.W. Posakony et al 1980. Fritsch E.F., R.M. Lawn et al 1980). Τα δύο  $\gamma$  γονίδια κωδικοποιούν διαφορετικές  $\gamma$ -αλυσίδες, με γλυκίνη ( $\gamma$ ) ή αλανίνη ( $\alpha$ ), αντίστοιχα στη θέση 136. Όλα τα ψευδογονίδια ( $\psi$ ), που δεν εκφράζονται με παραγωγή πρωτεϊνικών αλυσίδων, αποτελούν κατάλοιπα κάποτε ενεργών γονιδίων κατά τη διαδρομή της εξέλιξης.

**Η βασική δομή** όλων των λειτουργικών γονιδίων των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης του ανθρώπου είναι παρόμοια (Εικόνα 7). Αποτελούνται από περίπου 1.500 νουκλεοτίδια που κατανέμονται σε τρεις μεταφραζόμενες περιοχές (3 εξώνια) και δύο παρεμβαλλόμενες μη μεταφραζόμενες περιοχές (2 ιντρόνια, IVS-1 και IVS-2). Κάθε εξώνιο κωδικοποιεί συγκεκριμένο αριθμό αμινοξέων και βάσεων, καθώς και άλλων περιοχών που σχετίζονται με τη σύνδεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων με την αίμη. Το γονίδιο HBB κωδικοποιεί 146 αμινοξέα ( $\beta$ -αλυσίδες). Το πρώτο εξώνιο κωδικοποιεί τα αμινοξέα 1 μέχρι και 29 και μέρος από το 30, το δεύτερο εξώνιο κωδικοποιεί μέχρι και το 104 αμινοξύ, το δε τρίτο εξώνιο κωδικοποιεί το 105 μέχρι και το 146 αμινοξύ. Ομοίως, το HBA1 γονίδιο περιλαμβάνει 3 εξώνια και 2 ιντρόνια αλλά κωδικοποιεί 141 αμινοξέα ( $\alpha_1$ -αλυσίδες). Το πρώτο εξώνιο κωδικοποιεί τα αμινοξέα 1 μέχρι 30, το δεύτερο κωδικοποιεί μέχρι και το 99 αμινοξύ, το δε τρίτο κωδικοποιεί το 100 μέχρι και το 141 αμινοξύ (Hardison R. 2001; Forget BG. 2001).

Στη δομή των γονιδίων περιλαμβάνονται, στη 5' μη μεταφραζόμενη περιοχή (5' UTR), μεταξύ της «θέσης κάλυψης» (CAP site) και του κωδικονίου έναρξης (ATG), δύο βασικές αλληλουχίες, οι CTCTG και CACCATG, που υποστηρίζουν την αντιγραφή του γονιδίου.



Εικόνα 7. Βασική δομή των λειτουργικών γονιδίων των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης.

ου. Επίσης, μεταξύ του κωδικονίου τερματισμού (TAA) και της πολύ A ουράς (poly (A) tail), εντοπίζεται η 3'μη μεταφραζόμενη περιοχή (3' UTR), που περιλαμβάνει μία αλληλουχία βάσεων, την AATAAA. Η αλληλουχία αυτή κατά τη μεταγραφή της σηματοδοτεί την έναρξη της αποκοπής του 3' άκρου του πρωτογενούς μεταγράφου και την προσθήκη της πολυ-A επέκτασης, προσφέροντας σταθεροποίηση του μορίου του mRNA στο κυτταρόπλασμα. Τέλος, η σωστή αποκοπή και επανασυγκόλληση του mRNA καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία συγκεκριμένων δινοκλεοτιδίων στις θέσεις εξωνίου/ιντρονίου (CT στο 5' άκρο και AG στο 3' άκρο του κάθε ιντρονίου) αλλά και από την αλληλουχία των γειτονικών βάσεων (Orkin SH. and DG. Nathan 1998).

Η έκφραση των γονιδίων και στα δύο συμπλέγματα εξαρτάται από την παρουσία ρυθμιστικών περιοχών που βρίσκονται σε θέση cis με τα συμπλέγματα. Στο σύμπλεγμα των α γονιδίων, 25-65 kb προς το 5' άκρο των γονιδίων της α-αλυσίδας εντοπίζονται τέσσερις συντηρημένες μη μεταφραζόμενες αλληλουχίες MCS-R1 έως -R4 εκ των οποίων μόνο το MCS-R2 φαίνεται να σχετίζεται με την έκφραση των α-αλυσίδων. Οι περιοχές αυτές αναφέρονται και ως HS-40 και χαρακτηρίζονται από υπερευαίσθητες θέσεις (hypersensitive site, HS) για το ερυθροειδικό ένζυμο DNAση I (Higgs DR. and WG. Wood 2008). Στο σύμπλεγμα των β γονιδίων, η βασική ρυθμιστική περιοχή LCR (locus control region), περιλαμβάνει 5 υπερευαίσθητες θέσεις (HS) στην DNAση I (HS 1-5), που εντοπίζονται μεταξύ 6 και 20 Kb προς το 5' άκρο

του γονιδίου της ε-αλυσίδας. Μια ακόμα ρυθμιστική περιοχή με **6 HS** εντοπίζεται περίπου 20 Kb προς το 3' άκρο του γονιδίου της β-αλυσίδας (Li Q., KR. Peterson et al 2002).

Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις συγκεκριμένες θέσεις νουκλεοτιδικών αλληλουχιών που συμμετέχουν στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων και βρίσκονται στην περιοχή του **υποκινητή** (promoter) 200-300 bp πριν από τη «θέση κάλυψης» (CAP site). Οι αλληλουχίες αυτές είναι οι: «TATA box» ( απόσταση περίπου 30 bp), «CCAAT box» (μεταξύ 70-90 bp), με τις CACCC ή/και CCGCCC ακόμα μακρύτερα. Η αλληλουχία CAP site λειτουργεί ως σήμα για την έναρξη της μεταγραφής (Stamatoyannopoulos G. 2005; Bank A. 2006).

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΑΛΥΣΙΔΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Ένα πρωτεϊνικό μόριο είναι μία πεπτιδική αλυσίδα που αποτελείται από αμινοξέα (κατάλοιπα αμινοξέων, residues), τοποθετημένα σε συγκεκριμένη σειρά και ενωμένα με πεπτιδικούς δεσμούς. Στη φύση υπάρχουν 20 αμινοξέα, που ο άπειρος αριθμός των συνδυασμών τους προσδίδει μοναδικότητα σε κάθε πρωτεϊνικό μόριο. Κάθε αμινοξύ περιλαμβάνει μία αμινομάδα, μία καρβοξυλομάδα και μία πλευρική ομάδα που διαφέρει από αμινοξύ σε αμινοξύ και προσδίδει τις χαρακτηριστικές του ιδιότητες. Η σύνδεση των αμινοξέων για σχηματισμό πρωτεϊνών γίνεται στα ριβοσώματα με ομοιοπολικό δεσμό ανάμεσα στην αμινομάδα του ενός και την καρβοξυλομάδα του άλλου με ταυτόχρονη αποβολή μορίου νερού (πεπτιδικός δεσμός).

Η σειρά τοποθέτησης των αμινοξέων στα πρωτεϊνικά μόρια είναι κωδικοποιημένη σε συγκεκριμένη σειρά των αζωτούχων βάσεων του μορίου του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), η οποία αποτελεί τον **γενετικό κώδικα**. Οι βάσεις είναι συστατικά των **νουκλεοτιδίων** τα οποία αποτελούν τις δομικές μονάδες του DNA (πολυνουκλεοτίδια). Στο μόριο του DNA υπάρχουν 4 βάσεις, η **αδενίνη (A)**, η **γουανίνη (G)**, η **θυμίνη (T)** και η **κυτοσίνη (C)**. Η αλληλουχία των τεσσάρων αζωτούχων βάσεων μπορεί να δημιουργήσει πολλούς συνδυασμούς. Στο DNA όλων των προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών κυττάρων οι τέσσερις βάσεις συνδυάζονται ανά τρεις ( $4^3$ ) και έτσι παράγονται 64 δυνατοί διαφορετικοί συνδυασμοί που ονομάζονται **κωδικόνια (codons)** ή **τριπλέτες (triplets)**, δηλαδή μία “λέξη” του γενετικού κώδικα που αντιστοιχεί σε ορισμένο αμινοξύ.

Τόσο η γραμμική διαδοχή των ομοιοπολικά συνδεδεμένων τεσσάρων αζωτούχων βάσεων (A,G,C,T), όσο και μία πλευρική συμπληρωματικότητα αντιπαράλληλων κλώνων (A,T και G,C) σχηματίζουν τη διπλή έλικα του DNA που αποτελεί τον φορέα των γενετικών

πληροφοριών. Η γενετική πληροφορία, που είναι κωδικοποιημένη στη νουκλεοτιδική αλληλουχία του DNA μεταγράφεται σε RNA (πυρήνας), που στη συνέχεια θα περάσει στο κυτταρόπλασμα (ριβόσωμα), για να μεταφραστεί σε πρωτεΐνες.

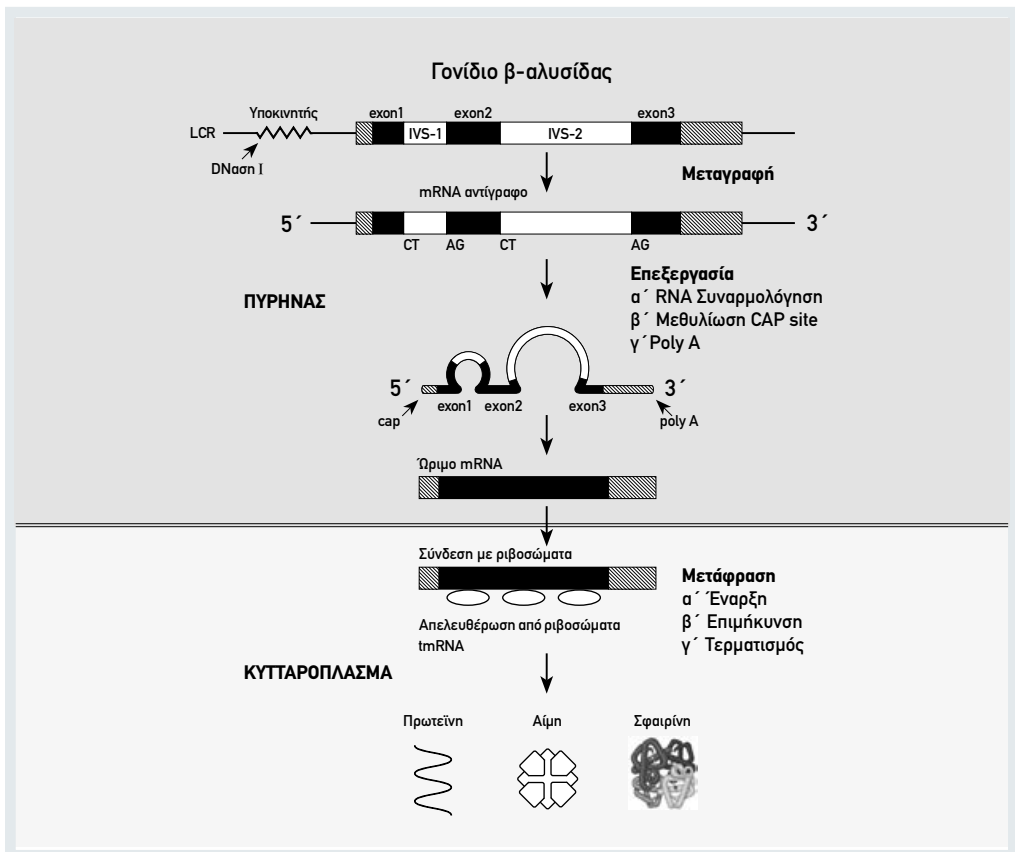
Η όλη επεξεργασία της σύνθεσης και διπλασιασμού του DNA (ή του RNA σε μερικούς ιούς), λέγεται **αντιγραφή (replication)** και γίνεται κατά τη φάση S της μεσόφασης του κυτταρικού κύκλου.<sup>1</sup> Η σύνθεση των αλυσίδων αρχίζει με τη **μεταγραφή (transcription)** του αντίστοιχου γονιδίου μέσα στον **πυρήνα** (Orkin SH. and DG. Nathan 1998). Μία ειδική πολυμεράση (DNAση I), μαζί με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, προσκολλάται σε ειδική θέση του DNA, **υποκινητής**, και αρχίζει να συνθέτει την αλυσίδα του αγγελιοφόρου mRNA, ως κατοπτρικό αντίγραφο του γονιδίου που μεταγράφεται. Η επιλογή των γονιδίων που θα μεταγραφούν ρυθμίζεται από ειδικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες, που βρίσκονται πολύ μακριά από τα γονίδια (Grosveld F., GB. van Assendelft et al 1987; Vyas P., MA. Vickers et al 1992). Όπως αναφέρθηκε, για την ομάδα των α γονιδίων ευθύνονται οι αλληλουχίες HS-40 και για την ομάδα των β γονιδίων οι αλληλουχίες LCR. Στη συνέχεια, ακολουθούν τρεις φάσεις **επεξεργασίας (process): α)** Το πρωτογενές mRNA απαλλάσσεται από τα ιντρόνια, με τις κατάλληλες ριβονουκλεάσες. Οι ριβονουκλεάσες ενεργούν μεταξύ των νουκλεοτιδίων, CT και AG, οπότε το 3' άκρο του κάθε εξωνίου ενώνεται με το 5' άκρο του επόμενου εξωνίου. Η διεργασία αυτή ονομάζεται RNA **συναρμολόγηση «μάτισμα» (splicing)**. **β)** Ακολουθεί μεθυλίωση στην ειδική θέση κάλυψης (CAP site) στο 5' άκρο και **γ)** αφού αποκτήσει μια πολυ-αδενυλική (poly A) σταθεροποιητική ουρά στο 3' άκρο, περνά από τον πυρήνα στο πρωτόπλασμα με τη μορφή του ώριμου mRNA.

Στο **κυτταρόπλασμα**, το ώριμο mRNA συνδέεται με τα **ριβοσώματα** και **μεταφράζεται** σε πρωτεΐνη, με συρραφή των αμινοξέων που υπαγορεύονται από το νουκλεοτιδικό μήνυμα (tRNAs). Η διαδικασία μετάφρασης (**translation**) γίνεται σε τρία στάδια: **α) Έναρξη (initiation)**, που είναι η αναγνώριση του πρώτου κωδικονίου του mRNA, **β) Επιμήκυνση (elongation)**, που είναι η προσθήκη και σύνδεση νέων αμινοξέων με τα προηγούμενα και **γ) Τερματισμός (termination)** της σύνθεσης με τα **κωδικόνια λήξης (UAA, UAG ή UGA)** που διακόπτουν την περαιτέρω εξέλιξη. Η έτοιμη πλέον αλυσίδα, επί του προκειμένου των αλυσίδων της σφαιρίνης, αφού ελευθερωθεί από το ριβόσωμα, το οποίο ανακυκλώνεται, συνδέεται με την αίμη,

1. Η μεσόφαση περιλαμβάνει τέσσερις φάσεις: α) M, αντιστοιχεί στη μίτωση, β) G<sub>1</sub>, μεταξύ της μίτωσης και της έναρξης αντιγραφής του DNA, γ) S, αντιγραφή του DNA και δ) G<sub>2</sub>, συνεχίζεται η κυτταρική αύξηση και συντίθενται πρωτεΐνες.

που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα, αποκτώντας την ειδική στερεοδομή της. Στη συνέχεια διαπλέκεται με τις συμπληρωματικές της αλυσίδες (π.χ.  $\alpha_1\beta_1 + \alpha_1\beta_1$ ) και σχηματίζεται το τετραμερές μόριο της αιμοσφαιρίνης. Στη διεργασία αυτή, οι  $\alpha$ -αλυσίδες που είναι εξαιρετικά ασταθείς προστατεύονται από την άμεση μετουσίωση και κατακρήμνιση από μία πρωτεΐνη του ερυθροκυττάρου, AHSP, και προσφέρονται προς σύνδεση με τις  $\beta$ -αλυσίδες. Η διεργασία αυτή επιτελείται κατά 95% και πλέον στους ερυθροβλάστες για να συμπληρωθεί στα δικτυοερυθροκύτταρα (Maniatis T., S. Goodbourn et al 1987) (Εικόνα 8).

Στους φυσιολογικούς ενήλικους, η ποσότητα σύνθεσης πρωτεΐνης των τεσσάρων  $\alpha$  γονιδίων είναι σχεδόν ίση με τη σύνθεση των δύο  $\beta$  γονιδίων, ώστε πρακτικά να γεμίζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια με 300 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης, που συνιστούν τη «μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης» (MCH: 30 pg) και να διατηρούν σταθερό τον μέσο όγκο ερυθρών (MCV: 80-95 fL) (Higgs DR. 2004).

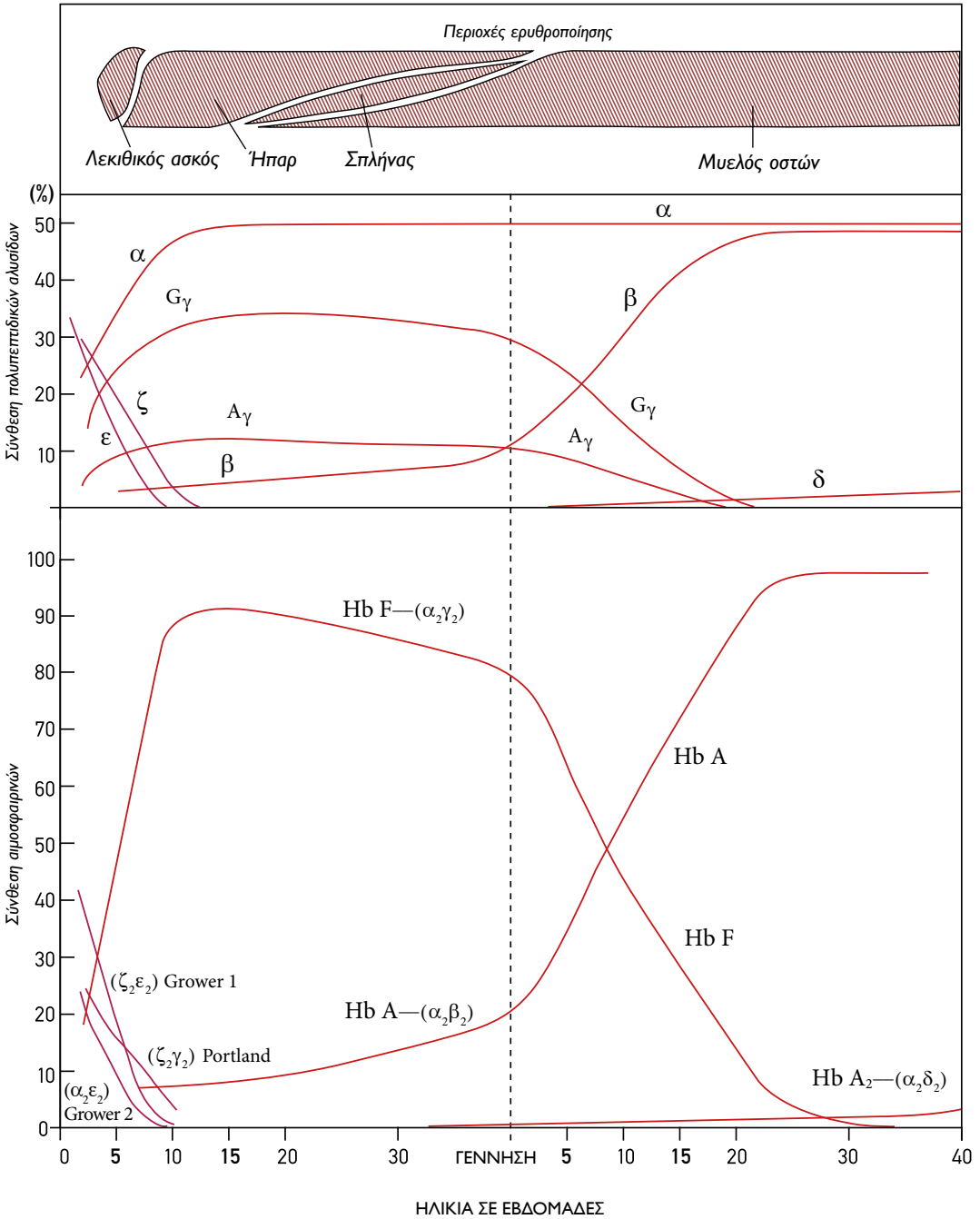


Εικόνα 8. Σύνθεση των πρωτεϊνικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης.

## ΟΝΤΟΓΟΝΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Τα γονίδια των σφαιρινών υπόκεινται σε δύο αναπτυξιακές μεταστροφές. Κατά την πρώτη μεταστροφή, τα ζ και ε γονίδια της σφαιρίνης που εκφράζονται κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς ερυθροποίησης στον εμβρυϊκό λεκιθικό ασκό και σε παρααορτικές αιμοποιητικές περιοχές, αποσιωπώνται και αντικαθίστανται από τα δύο γ ( $G\gamma$ ,  $A\gamma$ ) γονίδια σφαιρίνης και στη συνέχεια από τα δύο α ( $\alpha_2$ ,  $\alpha_1$ ) στο ήπαρ και στον σπλήνα. Από την 8η μέχρι την 28η εβδομάδα κύησης, την κύρια εστία ερυθροποίησης αποτελεί το ήπαρ (Stamatoyannopoulos G. and WA. Nienhuis 1994). Κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης, η παραγωγή των ερυθροκυττάρων προοδευτικά μετατοπίζεται από το ήπαρ προς τον σπλήνα και τον μυελό των οστών, ο οποίος μετά τη γέννηση αποτελεί τη μοναδική εστία φυσιολογικής αιμοποίησης. Η δεύτερη αναπτυξιακή μεταστροφή πραγματοποιείται κατά τη γέννηση, με την έκφραση των δ και β γονιδίων σφαιρίνης, κυρίως στον μυελό των οστών και την ταυτόχρονη μείωση της έκφρασης των γ γονιδίων σφαιρίνης σε πολύ χαμηλά επίπεδα (1% - 2%) στο τέλος του πρώτου χρόνου ζωής (Stamatoyannopoulos G. 1991).

Σύμφωνα με την έκφραση των γονιδίων των σφαιρινών, κατά τις πρώτες εβδομάδες της εμβρυϊκής ζωής (3η-8η), ανιχνεύονται οι **εμβρυονικές** αιμοσφαιρίνες **Gower 1** ( $\zeta_2+\epsilon_2$ ), **Gower 2** ( $\alpha_2+\epsilon_2$ ) (Huehns ER., FV. Flynn et al 1961; Huehns ER., N. Dance et al 1964) και **Portland** ( $\zeta_2+\gamma_2$ ) (Kaltsoya A., P. Fessas et al 1966; Capp GL., DA. Rigas et al 1967; Capp GL., DA. Rigas et al 1970), καθώς και η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη **HbF** ( $\alpha_2+\gamma_2$ ) (Allen DW., WA. Schroeder et al 1958). Από τη 6η έως την 8η εβδομάδα, που αναστέλλεται η παραγωγή των εβρυονικών αιμοσφαιρινών, προοδευτικά αντικαθίστανται από την **εμβρυϊκή HbF** ώστε περί τη 12η εβδομάδα να κυριαρχεί (70-90%). Μετά την 11η εβδομάδα αρχίζει να παράγεται σε μικρά ποσά (5-10%) η αιμοσφαιρίνη του **ενηλίκου HbA** ( $\alpha_2+\beta_2$ ) (Hollenberg MD., MM. Kaback et al 1971; Pataryas HA. and G. Stamatoyannopoulos 1972). Υπολογίζεται ότι μετά την 24η εβδομάδα, αρχίζουν να εκφράζονται και οι δ-αλυσίδες, έτσι ώστε η **HbA<sub>2</sub>** ( $\alpha_2+\delta_2$ ) να ανιχνεύεται κατά τη γέννηση σε ποσοστά περίπου 0,2% (Karaklis A. and P. Fessas 1963). Από την ηλικία των 3-4 μηνών μετά τη γέννηση, τα επίπεδα της **HbA<sub>2</sub>** θα φθάσουν στο 2-3% (Wilson MG., DA. Schroeder et al 1967). Μετά την 32η-36η εβδομάδα, οι γ-αλυσίδες αντικαθίστανται από τις β-αλυσίδες, για να επικρατήσει η **HbA** έναντι της **HbF**, που θα φθάσει στα επίπεδα του 5% περί τον έκτο μήνα, και στα 0,5-1,0% μετά την ηλικία των 2 ετών (**Εικόνα 9**).



Εικόνα 9. Έκφραση των γονιδίων των πρωτεϊνικών αλυσίδων και σύνθεση των αιμοσφαιρινών κατά τα διάφορα στάδια της ανάπτυξης.

Μετά τους έξι μήνες από τη γέννηση, το άτομο θα αποκτήσει τις φυσιολογικές αναλογίες των αιμοσφαιρινών (*Πίνακας 1*) (Lehmann H. and RG. Huntsman 1974).

**Πίνακας 1. Αναλογίες φυσιολογικών αιμοσφαιρινών κατά τα διάφορα στάδια της ανάπτυξης**

ΠΕΡΙΟΔΟΙ / Hb%	HbF ( $\alpha 2 + \gamma 2$ )	HbA ( $\alpha 2 + \beta 2$ )	HbA <sub>2</sub> ( $\alpha 2 + \delta 2$ )
Εμβρυϊκή	90	10	0
Νεογνική	80	20	<0.5
Ενήλικη	<2	> 95	<3.5

Η εκλεκτική δραστηριοποίηση των γόνων των αλυσίδων στα διαφορετικά στάδια ανάπτυξης (εμβρυονική → εμβρυϊκή → ενήλικη), οφείλεται σε μηχανισμούς μεταστροφής (switching), που ελέγχονται από συγκεκριμένες αλληλουχίες στην περιοχή του υποκινητή και άλλες απομακρυσμένες ρυθμιστικές περιοχές. Σημαντικό ρόλο για την “αποσιώπηση” της έκφρασης των  $\gamma$ -αλυσίδων αποδίδεται στον μεταγραφικό παράγοντα BC-L11A, καθώς και σε άλλους τροποποιητικούς παράγοντες (Sankaran VG., TF. Menne et al 2008; Sankaran VG., J. Xu et al 2011). Η πλήρης κατανόηση του μηχανισμού ενεργοποίησης-απενεργοποίησης της έκφρασης των  $\gamma$ -αλυσίδων αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένων ερευνών, με στόχο τη θεραπευτική προσέγγιση ορισμένων μορφών αιμοσφαιρινοπαθειών (Stamatoyannopoulos G. and F. Grosveld 2001).

## ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

### Hb A

Όπως αναφέρθηκε, η κύρια αιμοσφαιρίνη μετά την ηλικία των έξι μηνών είναι η HbA με ποσοστό >95% (Karlsson S. and AW. Nienhuis 1985). Κατά τη διάρκεια των 120 ημερών ζωής του ερυθρού αιμοσφαιρίου, ένα μικρό ποσοστό της HbA υφίσταται ορισμένες ανακατατάξεις στο μόριό της, που του προσδίδουν διαφορετική ηλεκτροφορητική συμπεριφορά. Τέτοια τροποποιημένα κλάσματα είναι η HbA<sub>1c, 1b, 1a2, 1a1</sub> (McDonald MJ., R. Shapiro et al 1978). Ειδικότερα η HbA<sub>1c</sub> παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Δημιουργείται μετά από γλυκοζυλίωση του αμινο-τελικού άκρου (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) των  $\beta$ -αλυσίδων και επί διαβητικών ατόμων είναι αισθητά αυξημένη, άνω του 4% της συνολικής HbA (Bunn HF, KH. Gabbay et al 1978). Η μέτρηση των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> αποτελεί χρήσιμο δείκτη παρακολούθησης της ρύθμισης του διαβήτη (Koenig RJ., CM. Peterson et al 1976; Garlick RL., JS. Mazer et al

1983). Σε πάσχοντες με αυξημένη συχνότητα αναπαραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως σε αιμολυτικές καταστάσεις, τα επίπεδα της HbA<sub>1c</sub> είναι ελαττωμένα (Bunn HF, DN. Haney et al 1976). Άλλη μία ιδιότητα των κλασμάτων της HbA είναι η συμβολή τους στη λειτουργία προσαρμογής του οργανισμού σε συνθήκες οξείας ή χρόνιας υποξείας, ειδικά σε πληθυσμούς που ζουν σε μεγάλα υψόμετρα.

### **Hb A<sub>2</sub>**

Η HbA<sub>2</sub> αποτελεί μικρό ποσοστό της αιμοσφαιρίνης του ενηλίκου (3-3,5%) (Kunkel HG. and G. Wallenius 1955), με λειτουργικότητα παρόμοια με της HbA. Οι δ- και οι β-αλυσίδες διαφέρουν κατά 10 από τα 146 αμινοξέα που τις αποτελούν (Bunn H. and B. Forget 1986). Αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα της HbA<sub>2</sub> αποτελούν χρήσιμο στοιχείο για τη διάγνωση της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας (Kunkel HG., R. Cerpellini et al 1957) ή της α-θαλασσαιμίας (Wasi P., S. Na-Nakorn et al 1969) αντιστοίχως. Σε σιδηροπενικές καταστάσεις τα επίπεδα της HbA<sub>2</sub> είναι χαμηλά, γεγονός που μπορεί να αποκρύψει τη διάγνωση της συνήθους μορφής ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας (Alperin JB., PA. Dow et al 1977).

### **Hb F**

Αποτελεί το κύριο ποσοστό της αιμοσφαιρίνης (90%), που κυκλοφορεί κατά τα δύο τελευταία τρίμηνα της εμβρυϊκής ζωής. Οι γ-αλυσίδες, που χαρακτηρίζουν την HbF, διαφέρουν από τις β- κατά 39 από τα 146 αμινοξέα που τις αποτελούν (Schroeder WA., JR. Shelton et al 1963). Περαιτέρω διαφοροποίηση μεταξύ των β- και γ-αλυσίδων υπάρχει στη θέση 143, όπου περιλαμβάνεται ιστιδίνη ή σερίνη αντίστοιχα. Η β143 ιστιδίνη, σε αντίθεση με τη γ143 σερίνη, αποτελεί σημαντική θέση δέσμευσης του 2,3 BPG (Bunn HF. and RW. Briehl 1970).

Οι γ-αλυσίδες διαφοροποιούνται σε <sup>G</sup>γ και <sup>A</sup>γ ανάλογα αν στη θέση 136 περιέχεται γλυκίνη ή αλανίνη αντίστοιχα. Μέχρι τη γέννηση, η HbF αποτελείται κατά τα δύο τρίτα από <sup>G</sup>γ αλυσίδες (<sup>G</sup>γ/<sup>A</sup>γ: 3/1). Η αναλογία <sup>G</sup>γ/<sup>A</sup>γ αλυσίδες μειώνεται (2/3) με τη μετάπτωση της έκφρασης των γ- προς τις β-αλυσίδες και αύξηση της HbA (Schroeder WA., TJ. Huisman et al 1968).

Κύριο λειτουργικό χαρακτηριστικό της HbF είναι η αυξημένη συγγένεια με το O<sub>2</sub> σε σχέση με τις αιμοσφαιρίνες της ενήλικης ζωής. Η διαφορά οφείλεται στις δομικές αλλαγές που προκύπτουν από τη διαφορά στη σύνθεση των αμινοξέων μεταξύ των γ-αλυσίδων της HbF και των β-αλυσίδων της HbA, όπως αναφέρθηκε. Οι γ-αλυσίδες συνδέονται χαλαρά

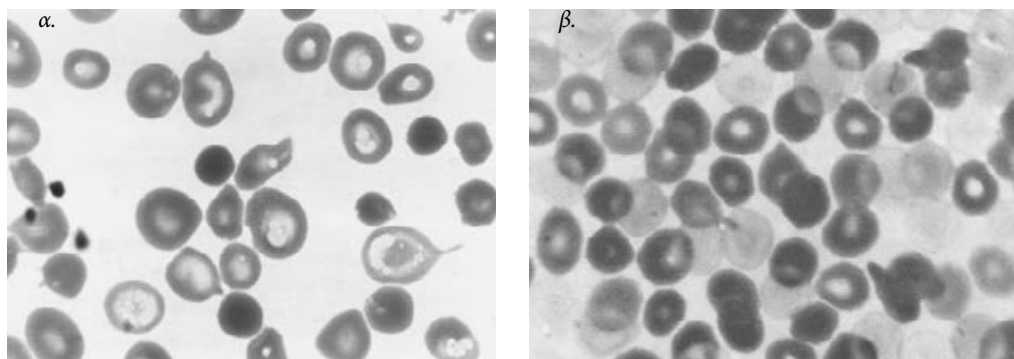
(γ143 σερίνη) με το 2,3 BPG, η χαμηλή περιεκτικότητα του οποίου, ευνοεί τη δέσμευση  $O_2$  (Bauer C., M. Ludwig et al 1969). Ως αποτέλεσμα, το  $O_2$  που απελευθερώνεται από τη μητρική HbA προσδέεται ευκολότερα στην HbF του εμβρύου και διευκολύνεται έτσι η μεταφορά του διαμέσου του πλακούντα (Delivoria-Papadopoulos M., NP. Roncevic et al 1971; Oski FA. 1972).

Η HbF χαρακτηρίζεται από αυξημένη ανθεκτικότητα στη μετουσίωσή της σε αλκαλικά διαλύματα απ'ότι η HbA. Η φυσική αυτή ιδιότητα αποτέλεσε τον πιο απλό τρόπο έμμεσου προσδιορισμού της σε αιμολύματα (Singer K., AI. Chernoff et al 1951; Betke K., H.R. Marti et al 1959), ενώ για την εντόπισή της στα ερυθροκύτταρα χρησιμοποιήθηκε φυσικοχημική τεχνική εκλούσεως (Kleihauer E. 1974). Μέθοδοι ανοσοφθορισμού (Tomoda Y. 1964), καθώς και εξελιγμένες χρωματογραφικές (HPLC) και ηλεκτροφορητικές (CE) μέθοδοι έχουν εφαρμοσθεί για την ανίχνευση και τον αξιόπιστο προσδιορισμό των επιπέδων της HbF (Traeger-Synodinos J., CL. Harteveld et al 2014).

Η HbF μπορεί να κατανέμεται σε όλα τα ερυθροκύτταρα (παγκυτταρική κατανομή) ή να περιορίζεται σε έναν υποπληθυσμό ερυθροκυττάρων (0,2-7%), των F κυττάρων (ετεροκυτταρική κατανομή), ανάλογα με την υποκείμενη διαταραχή (*Εικόνα 10*).

Μεταξύ των επιπέδων της HbF (μέθοδος αλκαλικής μετουσίωσης) και του ποσοστού των F κυττάρων (μέθοδος ανοσοφθορισμού) υπάρχει ισχυρή γραμμική συσχέτιση (Wood WG., G. Stamatoyannopoulos et al 1975).

Αυξημένα επίπεδα της HbF στον ενήλικο έχουμε σε καταστάσεις που οφείλονται σε γενετικά αίτια, όπως η Δρεπανοκυτταρική νόσος, η β-, δβ-θαλασσαιμίες, η κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH), είτε σε παθολογικές καταστάσεις με τα-



**Εικόνα 10 α,β. Παγκυτταρική (α) και ετεροκυτταρική (β) κατανομή HbF εντός των ερυθροκυττάρων (B. Λαδής, Διδακτορική διατριβή 1978).**

χεία μυελική αναγέννηση, όπως σοβαρή σιδηροπενική αναιμία, απλαστική αναιμία, μυελοειδής λευχαιμία, ηπάτωμα, υπερθυρεοειδισμός, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κ.ά., καθώς και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (3-5%), με πιθανότερο μηχανισμό τον αυξημένο ρυθμό ερυθροποίησης (Weatherall DJ., WG. Wood et al 1979; Popat N., WG. Wood et al 1977; Σωφρονιάδου Κ., Π. Παπαπέτρου και συν. 1975). Η παραγωγή της HbF, εκτός από τα δύο γ-γονίδια στο χρωμόσωμα 11 ρυθμίζεται και από πολυμορφισμούς με ποσοτικής παραγωγής χαρακτήρα (quantitative genetic trait), όπως στο σύμπλεγμα των γονιδίων της β-σφαιρίνης (Xmn1-HBG2), ή σε άλλα γονίδια, όπως στο χρωμόσωμα 6q23 (HBS1L-MYB) και στο χρωμόσωμα 2p16 (BCL11A) (Labie D., O. Dunda-Belkhodja et al 1985; Menzel S., C. Garner et al 2007; Thein SL., S. Menzel et al 2007).

## ΜΕΡΟΣ Β΄

# ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

### ΟΡΙΣΜΟΣ - ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Οι αναιμίες κατατάσσονται είτε με βάση τη μορφολογία των ερυθρών (υπόχρωμες μικροκυτταρικές, ορθόχρωμες ορθοκυτταρικές και μακροκυτταρικές) είτε με βάση τους παθογενετικούς μηχανισμούς. Η παθογενετική κατάταξη των αναιμιών, εκτός από την απώλεια αίματος, περιλαμβάνει αυτές που οφείλονται: α) Σε μείωση της ερυθροποίησης, όπως η απλαστική αναιμία, η έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος, βιταμίνης B<sub>12</sub>, η αναιμία Blackfan-Diamond, η επίδραση ιών, φαρμάκων, οι δυσερυθροποιητικές, κ.ά. και β) Σε αύξηση της καταστροφής των ερυθροβλαστών στον μυελό (μη αποδοτική ερυθροποίηση) και των ερυθρών στην περιφέρεια (αιμόλυση), όπως οι κληρονομικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης, οι βλάβες της μεμβράνης των ερυθρών, οι ενζυμοπάθειες, οι αυτοάνοσες αιμολυτικές, ψυχροσυγκολλητίνες, η νυκτερινή παροξυντική αιμοσφαιρινουρία, κ.ά.

Οι **αιμοσφαιρινοπάθειες** αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών παθήσεων του αίματος, που χαρακτηρίζονται από μία ή περισσότερες γενετικές διαταραχές της δομής και της σύνθεσης των πρωτεϊνικών αλυσίδων της **σφαιρίνης**. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες διαχωρίζονται από τις διαταραχές της αίμης, τις πορφυρίες, που αφορούν σε διακριτά μεταβολικά νοσήματα.

Κληρονομούνται με τον **σωματικό υπολειπόμενο** χαρακτήρα, με επακόλουθο τα άτομα σε ετερόζυγη κατάσταση, κατά κανόνα, να μην έχουν κλινικές εκδηλώσεις. Στους ομοζυγώτες ή τους διπλούς ετεροζυγώτες, η κλινική εικόνα καλύπτει ευρύ φάσμα εκδηλώσεων με ποικίλη βαρύτητα (κλινικός φαινότυπος). Η βαρύτητα του κλινικού φαινότυπου και η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από τον γονότυπο, από τη συνύπαρξη συγκεκριμένων μοριακών τροποποιητικών παραγόντων, και δευτερευόντως από περιβαλλοντικούς παράγοντες που

συμπεριλαμβάνουν κοινωνικούς παράγοντες, συνθήκες διαβίωσης, και υγειονομική επάρκεια (Weatherall DJ. 2001; Steinberg MH. 2009).

Όπως είναι γνωστό, για τα νοσήματα που κληρονομούνται με τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και σε αντίθεση με τον επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας, μπορεί να προκύψουν οι ακόλουθες περιπτώσεις:

- α) Ο ένας γονέας ετεροζυγώτης και ο άλλος φυσιολογικός, τα παιδιά τους έχουν 50% πιθανότητα να είναι ετεροζυγώτες για τη συγκεκριμένη βλάβη.
  - β) Οι δύο γονείς ετεροζυγώτες, υπάρχει πιθανότητα 25% να γεννηθεί παιδί με ομόζυγη κατάσταση, 50% να είναι ετεροζυγώτης και 25% φυσιολογικό.
  - γ) Ο ένας γονέας ομοζυγώτης (πάσχων) και ο άλλος φυσιολογικός, όλα τα παιδιά θα είναι ετεροζυγώτες.
  - δ) Ο ένας γονέας ομοζυγώτης και ο άλλος ετεροζυγώτης, τότε υπάρχει 50% πιθανότητα να γεννηθεί ομοζυγώτης και 50% ετεροζυγώτης.
- Οι πιθανότητες αυτές ισχύουν για κάθε εγκυμοσύνη χωριστά και ανεξάρτητα από το φύλο.

Κληρονόμηση μορφών που μεταδίδονται με τον **επικρατούντα σωματικό** χαρακτήρα: Αποτελούν σπάνιες μορφές υπερασταθίων αιμοσφαιρινοπαθειών (Hb Stara Zagora, Hb Gelpena), που στην ετερόζυγη κατάσταση χαρακτηρίζονται από μέτρια έως βαριά αναιμία, σπληνομεγαλία, έντονες μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών, σχηματισμό χαρακτηριστικών αδρών εγκλείστων κοκκίων ελεύθερων α- και β-αλυσίδων (*inclusion body thalassemia*), αυξημένα επίπεδα HbA<sub>2</sub>, και μη ισόρροπη σύνθεση των α-/β-αλυσίδων. Έχουν περιγραφεί σε μεμονωμένες οικογένειες, συνήθως ως *de novo* μεταλλάξεις παθολογικής αιμοσφαιρίνης (Beris P., PA. Miescher et al 1988; Fei YJ., TA. Stoming et al 1989; Efremov DG. 2007).

Στις αιμοσφαιρινοπάθειες έχουν περιγραφεί πάνω από 1560 μεταλλάξεις (Hb Var <https://globin.bx.psu.edu/hbvar/>), οι οποίες αφορούν στα γονίδια, και επηρεάζουν τόσο τη δομή όσο και τον βαθμό σύνθεσης των αντίστοιχων πρωτεϊνικών αλυσίδων. Η πλειονότητα των μεταλλάξεων εντοπίζεται στα ίδια τα γονίδια ή στις γειτονικές τους περιοχές. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις ρυθμιστικές αλληλουχίες της έκφρασης των γονιδίων μέσα στο σύμπλεγμα του 16 ή του 11 χρωμοσώματος. Από τις μεταλλάξεις αυτές, περίπου οι 500 έχουν κλινικές επιπτώσεις (Traeger-Synodinos J., CL Harteveld et al 2014). Οι διαταραχές που προκύπτουν διακρίνονται σε:

### **A) Ποσοτικές διαταραχές στον ρυθμό σύνθεσης μίας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων.**

Στην ομάδα αυτή ανήκουν τα **Μεσογειακά σύνδρομα ή Θαλασσαιμίες**. Είναι οι πιο συχνές διαταραχές και προκαλούν τις πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις. Περί τις 200 μεταλλάξεις αφορούν στα α γονίδια, ενώ μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί πάνω από 300 μεταλλάξεις που αφορούν στα β γονίδια. Σπανιότερες μεταλλάξεις εντοπίζονται και στα γ και δ γονίδια. Με βάση την αλυσίδα της οποίας η σύνθεση διαταράσσεται, διακρίνουμε διάφορους τύπους θαλασσαιμίας, την α, β, γ, δβ, δ, γδβ, εγδβ, όπως και συνδυασμούς (διπλούς ετεροζυγώτες) των διαφόρων αυτών τύπων.

### **B) Ποιοτικές ή Δομικές διαταραχές στη δομή των πρωτεϊνικών αλυσίδων.**

Περιλαμβάνεται η ομάδα των παραλλαγών (variants) της αιμοσφαιρίνης ή **των ανωμαλών αιμοσφαιρινών**. Ορισμένες από τις διαταραχές αυτές δεν έχουν κλινικές επιπτώσεις, ενώ άλλες οδηγούν σε δυσλειτουργία ή αστάθεια της δομής της αιμοσφαιρίνης (ασταθείς αιμοσφαιρίνες), με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η μεταφορά οξυγόνου, ή να προκαλείται αιμόλυση με αποτέλεσμα σοβαρά κλινικά προβλήματα.

Οι διαταραχές αυτές ταξινομούνται με βάση την αλυσίδα της οποίας η δομή διαταράσσεται, όπως και από το είδος της μοριακής διαταραχής. Οι περισσότερες αφορούν σε διαταραχή της δομής της β- (HbS, HbC, HbD, HbE) ή της α-αλυσίδας (Hb Icaria), υπάρχουν όμως και διαταραχές στη δομή της γ-(Hb Alexandra) της δ-(HbA<sub>2</sub> Agrinio) ή των δβ-(Hb Lepore) και γβ-αλυσίδων (Hb Kenya).

Από άποψη μοριακής διαταραχής, οι σπουδαιότερες οφείλονται:

**α) Σε αντικατάσταση ενός αμινοξέος από άλλο** (Substitution), π.χ.: HbS ( $\beta^6 \text{Glu} \rightarrow \text{Val}$ ), HbC ( $\beta^6 \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$ ), HbD ( $\beta^{121} \text{Glu} \rightarrow \text{Gln}$ ), HbE ( $\beta^{26} \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$ ), HbO ( $\beta^{121} \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$ ), Hb Crete ( $\beta^{129} \text{Ala} \rightarrow \text{Pro}$ ).

**β) Σε απώλεια ενός ή περισσότερων αμινοξέων και σμίκρυνση της αλυσίδας** (Deletion- Shortening), π.χ.: Hb Leiden ( $\beta^6 \text{H}^7$ ), Hb Gun-Hill ( $\beta^{92-96}$ ).

**γ) Σε προσθήκες αμινοξέων και επιμήκυνση της αλυσίδας** (Insertion- Elongation), π.χ.: Hb Constant Spring ( $\alpha^{141+31} \text{amv}$ ), Hb Icaria ( $\alpha^{141+31} \text{amv}$ ), Hb Tak ( $\beta^{146+11} \text{amv}$ ).

**δ) Σε διάχυση των αλυσίδων** (Fusion), π.χ.: Hb Lepore (δ/β), Hb Kenya (γ/β).

### **Γ) Κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH).**

Οφείλεται σε έλλειμμα μεγάλων τμημάτων DNA της περιοχής των δ και β γονιδίων είτε, πιο σπάνια, σε σημειακές μεταλλάξεις που προάγουν την έκφραση των γ γονιδίων.

Το αποτέλεσμα της γενετικής βλάβης είναι η αναστολή της λειτουργίας του μηχανισμού του μεταλλάκτου (switch-off, -on), με αποτέλεσμα να συνεχίζεται η σύνθεση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και μετά τη νεογνική περίοδο. Η διαταραχή αυτή δεν προκαλεί σημαντικές αιματολογικές ή κλινικές εκδηλώσεις.

#### Δ) Μικτές ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές.

Προκαλούν και αυτές κλινική συνδρομή θαλασσαιμίας, όπως π.χ. οι διπλοί ετεροζυγώτες  $\beta$ -thal./HbS,  $\beta$ -thal./HbE, HbS/HbC.

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν παγκόσμιο πρόβλημα, καθώς μέσω της μετανάστευσης των πληθυσμών από τις αρχικές περιοχές εμφάνισής τους στις χώρες της Μεσογείου, την Αφρική και την Ασία, σήμερα ενδημούν σε όλη την Ευρώπη, την Αμερική και την Αυστραλία. Η κύρια περιοχή εντόπισης της θαλασσαιμίας, αποκαλούμενη και ζώνη της θαλασσαιμίας, είναι η λεκάνη της Μεσογείου, η Μέση Ανατολή, η περιοχή του Καυκάσου, η Αραβική χερσόνησος, το Πακιστάν, η Ινδία, η Κίνα και μέχρι τη ΝΑ Ασία, όπου κυρίως επικρατεί η αιμοσφαιρινοπάθεια E και η  $\alpha$ -θαλασσαιμία σε αντίθεση με τη  $\beta$ -θαλασσαιμία, που επικρατεί στις Μεσογειακές χώρες (Εικόνα 11). Στην ίδια περιοχή, υπάρχουν εστίες με δρεπανοκυτταρική αναιμία, όμως η κύρια εντόπιση (75%) της HbS, όπως και της HbC, καταγράφεται στην υποσαχάρια περιοχή της Αφρικής (Livingstone FB. 1967; Modell B. and V. Boulyjenkon 1988). Μεταξύ πολλών άλλων παθολογικών αιμοσφαιρινών αναφέρουμε και την HbO<sub>Arab</sub>, καθώς έχει περιγραφεί σε υψηλά ποσοστά στους Πομάκους της Θράκης και τη γειτονι-



Εικόνα 11. Παγκόσμια κατανομή  $\alpha$ - και  $\beta$ -θαλασσαιμίας.

κή Βουλγαρία (Kantchev K., B. Tcholakov et al 1975). Η αρχική αδρή γεωγραφική κατανομή των αιμοσφαιρινοπαθειών απεικονίζεται στην *Εικόνα 12*.

Η μεγάλη συχνότητα και διασπορά των παθολογικών γονιδίων των αιμοσφαιρινοπαθειών σε σχέση με άλλα μονογονιδιακά νοσήματα αποδίδεται σε τρεις παράγοντες. Πρώτος και κυριότερος παράγων είναι η φυσική επιλογή, καθώς στις ελονοσόπληκτες περιοχές οι φορείς (ετεροζυγώτες) της νόσου που προστατεύονται από την ελονοσία, επιβίωσαν περισσότερο και πολλαπλασιάστηκαν, μέχρις ότου οι αριθμοί εξισορροπήθηκαν από τους θανάτους των πασχόντων (ομοζυγωτών). Δεύτερος σημαντικός παράγων είναι η μεγάλη συχνότητα γάμων μεταξύ συγγενών, που αυξάνει τη συχνότητα των κληρονομικών νοσημάτων. Τρίτος παράγων θεωρείται η βελτίωση των υγειονομικών συνθηκών, με αποτέλεσμα τη μείωση των θανάτων κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία και την αύξηση της επιβίωσης των ενηλίκων πασχόντων. Σήμερα, η δυνατότητα πρόληψης νέων γεννήσεων πασχόντων τείνει να βελτιώσει τα υπάρχοντα προβλήματα (Weatherall DJ. 2011).

Το μέγεθος των υγειονομικών και κοινωνικών επιπτώσεων εξαρτάται από τη συχνότητα των ετεροζυγωτών για κάθε περιοχή. Αν και τα αξιόπιστα στοιχεία για την παγκόσμια συχνότητα, εξέλιξη, και επιβίωση των πασχόντων με αιμοσφαιρινοπάθειες είναι περιορισμένα, οι κατά προσέγγιση υπολογισμοί (Angastiniotis M. and B. Modell 1998; Modell B. and M. Darlison 2008) μας πληροφορούν για τα εξής μεγέθη :



**Εικόνα 12. Παγκόσμια γεωγραφική κατανομή των αιμοσφαιρινοπαθειών**  
Hoffbrand AV. and Pettit JE. 1988, Sandoz atlas of clinical haematology.

**Ετεροζυγώτες :**

- 5 - 7% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς διαφόρων αιμοσφαιρινοπαθειών (>270.000.000).
- 34% του συνόλου των φορέων (~92.000.000) εντοπίζονται στη ΝΑ Ασία και αφορούν κυρίως σε ετεροζυγώτες HbE.
- 30% των φορέων (~81.000.000) εντοπίζονται στην Αφρική και αφορούν κυρίως σε ετεροζυγώτες HbS και HbC.
- 10% των φορέων (~27.000.000) εντοπίζονται στη Μέση Ανατολή και Ευρώπη και αφορούν κυρίως σε β-θαλασσαιμία και λιγότερο HbS.
- 1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς β-θαλασσαιμίας (~80.000.000).

**Ετήσιες γεννήσεις πασχόντων :**

- >450.000 νέες περιπτώσεις πασχόντων γεννιούνται ετησίως, από τις οποίες:
  - ~390.000 Δρεπανοκυτταρική νόσος
  - ~ 23.500 β-θαλασσαιμία μείζων
  - ~ 14.500 α-θαλασσαιμία (HbH)
  - ~ 20.500 HbE/β-θαλασσαιμία

Για την Ελλάδα, από τα στοιχεία Πανελλήνιας καταγραφής των Αιμοσφαιρινοπαθειών για το έτος 2015 (Voskaridou E., Kattamis A. et al 2019), καταγράφονται συνολικά 4032 περιπτώσεις πασχόντων εκ των οποίων:

- 2.759 β-θαλασσαιμία (Μείζων και Ενδιάμεση)
- 213 α-θαλασσαιμία (Αιμοσφαιρινοπάθεια H)
- 1.032 Δρεπανοκυτταρική νόσος
- 28 Αδιευκρίνιστη διάγνωση

## A. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ή ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

### ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη περιγραφή της Θαλασσαιμίας, ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα από μία ετερογενή ομάδα αναιμιών της παιδικής ηλικίας υπό τη γενική ονομασία «*von Jaksch*» αναιμία, έγινε από τους Αμερικανούς *Cooley TB.* και *Lee P.* το 1925 και 1927 σε παιδιά ιταλικής, ελληνικής και συριακής καταγωγής με βαριά αιμολυτική αναιμία, διόγκωση ήπατος και σπληνός, μελάγχρωση του δέρματος και οστικές αλλοιώσεις (*Cooley TB. and P. Lee 1925; Cooley TB., E. Witwer et al 1927*). Οι συγγραφείς περιέγραψαν επίσης και ορισμένα αιματολογικά ευρήματα, όπως την υποχρωμία, τη μικροκυττάρωση και την αυξημένη ωσμωτική αντίσταση των ερυθρών. Κατά την πρώτη αυτή περίοδο, συγχρόνως με τους Αμερικανούς, οι Ιταλοί *Rietti F.* 1925 (*Rietti F. 1925*), *Greppi E.* 1928 (*Greppi E. 1928*) και *Micheli F., Penati F. et al,* 1935 (*Micheli F., F. Penati et al 1935*), πλην των μορφολογικών ανωμαλιών των ερυθρών, ιδιαίτερος τόνισαν τον αιμολυτικό χαρακτήρα της νόσου και την αυξημένη, ωσμωτική αντίσταση των ερυθρών σε υπότονα διαλύματα χλωριούχου νατρίου.

Οι *Whipple GH.* και *Bradford WL.* το 1932 (*Whipple GH. and W. Bradford 1932*) στην κλασική τους δημοσίευση για την παθολογία της νόσου, για πρώτη φορά χρησιμοποίησαν τους όρους «Μεσογειακή νόσος - Θαλασσαιμία», που τη συσχετίζουν με την εντόπισή της στην περιοχή της Μεσογείου. Στην Ελλάδα, ο καθηγητής της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών *Γ.Ν. Μακκάς* το 1933 έκανε την πρώτη δημοσίευση με τίτλο «*Περί ιδίας βαρείας νόσου της Ερυθροποίησης*» (*Μακκάς Γ.Ν. 1933*). Το επόμενο σημαντικό βήμα για την κατανόηση της παθογένειας της νόσου ήταν η ταυτόχρονη αλλά ανεξάρτητη διαπίστωση των *Καμινόπετρου Ι.* 1937 (*Καμινόπετρος Ι. 1937*), *Camino-petros I.* 1938 (*Camino-petros J. 1938*) και *Angelini V.* 1937 (*Angelini V. 1937*), ότι τα ερυθρά και των γονέων των πασχόντων έχουν αυξημένη αντίσταση. Με την παρατήρηση αυτή αναγνωρίστηκε ο συγγενής χαρακτήρας της νόσου. Η διατύπωση του κληρονομικού χαρακτήρα οφείλεται στον *Gatto J.* 1942 (*Gatto J. 1942*), ο οποίος διέκρινε την ομόζυγη κατάσταση των πασχόντων

από την ετερόζυγη των γονέων τους, ενώ οι *Valentine WN.* και *Neel JV.* 1944 (*Valentine WN. and JV. Neel* 1944), υποστήριξαν ότι η βαριά, ή μείζων μορφή της νόσου, αντιπροσωπεύει την ομόζυγη κατάσταση υπολειπόμενου σωματικού χαρακτήρα κληρονομικότητα, η δε ελάσσων την ετερόζυγη κατάσταση. Τον κλινικό χαρακτηρισμό της ενδιάμεσης μορφής χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά οι *Sturgeon P., Itano HA.* et al, 1955 (*Sturgeon P., HA. Itano et al* 1955). Οι *Itano HA.* και *Neel JV.* 1950 (*Itano HA., and Neel JV.* 1950) και *Pauling L.* 1954 (*Pauling L.* 1954) διατύπωσαν την άποψη της κληρονομικής διαταραχής στη σύνθεση του πρωτεϊνικού μέρους της αιμοσφαιρίνης. Η υπόθεση αυτή ενισχύθηκε από τους *Ingram VM.* και *Stretton AO.* 1959 (*Ingram VM. and AO. Stretton* 1959) οι οποίοι υποστήριξαν τη γενετική βάση της θαλασσαιμίας με την πρόταση ύπαρξης δύο ανεξάρτητων γόνων που ρυθμίζουν τη σύνθεση των α- ή των β- πολυπεπτιδικών αλυσίδων, η δε βλάβη αφορά στον έναν ή τον άλλον γόνο. Έτσι, ανάλογα με την αλυσίδα που επηρεάζεται, η νόσος διαχωρίστηκε αρχικά σε δύο τύπους, την α- και τη β-θαλασσαιμία. Το 1965 οι *Clegg JB. Naughton MA.* et al (*Clegg JB., MA. Naughton et al* 1965) και οι *Weatherall DJ. Clegg JB.* et al (*Weatherall DJ., JB. Clegg et al* 1965) απέδειξαν *in vitro* την ελαττωμένη παραγωγή των πολυπεπτιδικών αλυσίδων, ως βάση της παθογένειας των διαφόρων μορφών θαλασσαιμίας.

Η πρώτη κλινική και εργαστηριακή περιγραφή της αιμοσφαιρινοπάθειας Η (μορφή α-θαλασσαιμίας) έγινε το 1955, συγχρόνως αλλά ανεξάρτητα, στην Ελλάδα από τους *Γούττα Α. Φέσσα Φ. και συν.* (*Gouttas A., P. Fessas et al* 1955) και στην Αμερική από τους *Rigas DA. Koler RD.* et al (*Rigas DA., RD. Koler et al* 1955). Σύντομα μετά την περιγραφή της αιμοσφαιρινοπάθειας Η, το 1957 οι *Φέσσας Φ. και Παπασπύρου Α.* δημοσιεύουν την ύπαρξη μίας ταχείας ηλεκτροφορητικά Hb (*Fessas P. and A. Papaspyrou* 1957), που το 1958 οι *Ager J. και Lehman H.* (*Ager J. and H. Lehmann* 1958) περιέγραψαν ως Hb Bart's. Αργότερα, το 1962, από τους *Φέσσας Φ. και Σταματογιαννόπουλος Γ.* (*Fessas P. and G. Stamatoyannopoulos* 1962), αναγνωρίστηκε η ανεπάρκεια των δ-αλυσίδων και το 1972 από τους *Kan YW. Forget BG.* et al (*Kan YW., BG. Forget et al* 1972) ανεπάρκεια των γ-αλυσίδων καθώς και συνδυασμένες ανεπάρκειες γβ-, γδβ- και εγδβ-αλυσίδων.

## ΟΡΙΣΜΟΣ - ΓΕΝΕΤΙΚΗ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Τα Μεσογειακά ή Θαλασσαιμικά σύνδρομα αφορούν σε μια ετερογενή ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε ποσοτικές διαταραχές της σύνθεσης των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των φυσιολογικών αιμοσφαιρινών. Συνέπεια των διαταραχών αυτών είναι η

**μη ισορροπημένη σύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων**, και η ανεπαρκής σύνθεση αιμοσφαιρίνης, που αποτελεί τη βασική αιτία της παθολογίας των Θαλασσαιμικών συνδρόμων.

Ανάλογα με την αλυσίδα της οποίας η σύνθεση υπολείπεται, λόγω αναστολής της έκφρασης των αντίστοιχων γονιδίων, η θαλασσαιμία κατατάσσεται σε  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -θαλασσαιμία ή και συνδυασμούς αυτών ( $\delta\beta$ -,  $\gamma\beta$ -,  $\gamma\delta\beta$ -,  $\epsilon\gamma\delta\beta$ ). Ανάλογα με τη μείωση ή την πλήρη κατάργηση της σύνθεσης των αλυσίδων διακρίνουμε  $\alpha^+$  ή  $\alpha^0$  και  $\beta^+$ ,  $\beta^{+/+++}$  ή  $\beta^0$  μορφές. Ιδιαίτερη κλινική σημασία, με σειρά βαρύτητας, έχουν η  $\beta$ - η  $\alpha$ - και η  $\delta\beta$ -θαλασσαιμία.

**Πίνακας 2. Κατάταξη της Θαλασσαιμίας ανάλογα με την αλυσίδα που υπολείπεται.**

$\beta$ - θαλασσαιμία	$\alpha$ - θαλασσαιμία	$\delta\beta$ - θαλασσαιμία
$\beta^+$	$\alpha^+$ (deletion type)	( $\delta\beta$ ) <sup>+</sup> Hb Lepore (δομική βλάβη)
$\beta^{++}/\beta^{+++}$	$\alpha^+$ (non-deletion)	( $\delta\beta$ ) <sup>0</sup> (ελλείμματα)
$\beta^0$	$\alpha^0$	$\delta^0\beta^+$ Hb Corfu (μικτή βλάβη)

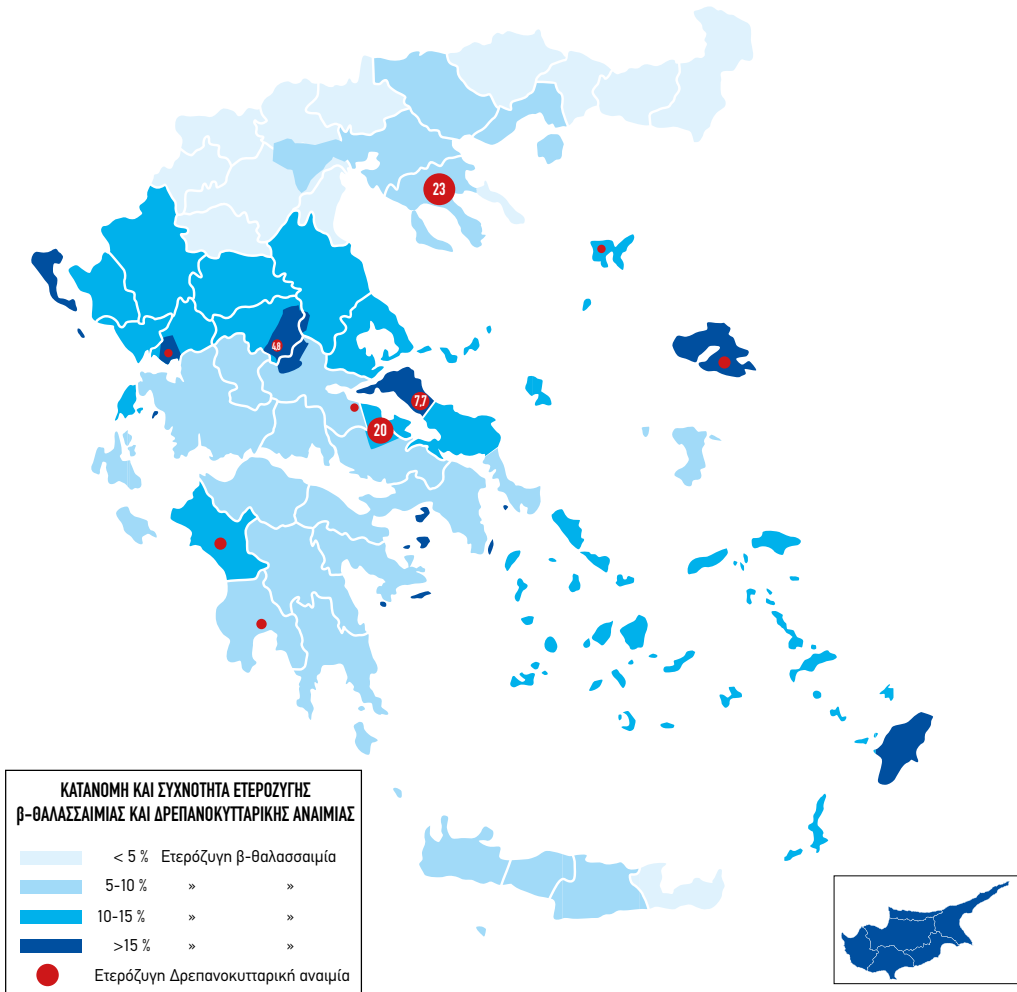
Η φαινοτυπική έκφραση της θαλασσαιμίας σε ετερόζυγη μορφή (όταν η βλάβη εντοπίζεται στο ένα μόνο γονίδιο, στην περίπτωση της  $\beta$ -θαλασσαιμίας, ή στο ένα ή περισσότερα γονίδια της ομάδας  $\alpha$ ), περιορίζεται στη μείωση της πλήρωσης των ερυθροκυττάρων με αιμοσφαιρίνη (χαμηλή MCH), που γίνονται μικρά (χαμηλός MCV) και με ποικίλη μορφολογία. Κλινικά ο ετεροζυγώτης φορέας είναι υγιής. Όταν όμως η βλάβη, όχι υποχρεωτικά η ίδια μετάλλαξη, αφορά και στα δύο αλληλία, τότε οι συνέπειες είναι σοβαρές και ο ομοζυγώτης (π.χ.  $\beta/\beta$ ) εμφανίζει βαριά αναιμία και πολλές άλλες παθολογικές εκδηλώσεις, ενώ ο διπλός ετεροζυγώτης (π.χ.  $\alpha/\beta$ ) εμφανίζει ηπιότερη κλινική εικόνα.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο όρος Μεσογειακό σύνδρομο, που υποκαθίσταται και στην Ελλάδα με τον όρο Θαλασσαιμία, οφείλεται στην αρχική συσχέτιση της νόσου με πληθυσμούς που προέρχονται από την περιοχή της Μεσογείου θάλασσης.

Στην Ελλάδα, η μέση συχνότητα των ετεροζυγωτών των μεταλλάξεων  **$\alpha$ -θαλασσαιμίας** (ελλειμματικού τύπου) είναι 8,5% [ $\alpha^+$ : 7,1%,  $\alpha^0$ : 1,4%] (Kanavakis E., S. Tzotzos et al 1986). Για τους ετεροζυγώτες της  **$\beta$ -θαλασσαιμίας** αναφέρονται ποσοστά 7,4 – 8,4% (Malamos B., P. Fessas et al 1962; Σχίζας Ν., Κ. Τέγος και συν. 1977). Ειδικότερα, για τη  $\beta$ -θαλασσαιμία υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στη γεωγραφική κατανομή των φορέων (*Εικόνα 13*). Παρατηρούνται περιοχές με υψηλή συχνότητα (ποσοστά 15-20%), όπως η Κέρκυρα, η Καρδίτσα, η

Β. Εύβοια, η Μυτιλήνη, η Ρόδος, και η Κύπρος, περιοχές μέσης συχνότητας (10-15%), όπως η Ήπειρος, η Θεσσαλία, η Φθιώτιδα, η κεντρική Εύβοια, η Ηλεία, οι Κυκλάδες και περιοχές χαμηλής συχνότητας (<5-10%), όπως στη Βόρεια Ελλάδα, Στερεά, Πελοπόννησο, Κρήτη (Barnicot NA., AC. Allison et al 1963; Σχίζας Ν., Κ. Τέγος και συν. 1977; Καττάμης Χ., Π. Λαγός και συν. 1977; Kattamis C. 1980) Πανελλήνια καταγραφή των αιμοσφαιρινοπαθειών το 2015 έδειξε ένα σύνολο 2972 θαλασσαιμικών ασθενών, από τους οποίους οι 2.099 πάσχουν από μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία (ΤΜ), 660 από ενδιάμεση μορφή (ΤΙ) και 213 από αιμοσφαιρινοπάθεια Η (Voskaridou E., A. Kattamis et al 2019).



**Εικόνα 13. Κατανομή και συχνότητα ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας και δρεπανοκυτταρικής αναίμιας στην Ελλάδα.**

## α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

### ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ

Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 200 διαφορετικές μεταλλάξεις παγκοσμίως, οι οποίες προκαλούν α-θαλασσαιμία, εκ των οποίων 20 έχουν ταυτοποιηθεί στην Ελλάδα (Kanavakis E., I. Papassotiriou et al 2000). Οι περισσότερες από τις διαταραχές αυτές προκαλούνται από **ελλείμματα** (deletions) DNA μεταξύ των δύο α γονιδίων ( $\alpha_2, \alpha_1$ ) της αιμοσφαιρίνης, τα οποία διαγράφουν ολόκληρο ( $\alpha^0$ ) ή μέρος ( $\alpha^+$ ) του συμπλέγματος των α γονιδίων. Πιο σπάνιες είναι οι **σημειακές ή μη ελλειμματικές μεταλλάξεις** (non-deletion) που αφορούν στην αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου ή μικροελλείματα των α γονιδίων. Μείωση της παραγωγής των α-αλυσίδων μπορεί να προκληθεί και από μεταλλάξεις που δίνουν γένεση σε υπερασταθείς α-αλυσίδες (Higgs DR. 2004).

Οι μεταλλάξεις που καταλήγουν σε μερική απώλεια της σύνθεσης α-αλυσίδων στο παθολογικό γονίδιο είναι γνωστές ως μεταλλάξεις  $\alpha^+$  (α-thal 2), ενώ εκείνες που προκαλούν ολοκληρωτική απώλεια είναι γνωστές ως μεταλλάξεις  $\alpha^0$  (α-thal 1). Στην Ελλάδα, 7,1% του πληθυσμού είναι ετεροζυγώτες  $\alpha^+$ -thal και άλλο 1,4% είναι ετεροζυγώτες  $\alpha^0$ -thal. Η συχνότητα των σημειακών μεταλλάξεων ( $\alpha^T$ ), με σχετικά μικρή αλλά υπολογίσιμη συχνότητα, δεν έχει μελετηθεί (Kanavakis E., S. Tzotzos et al 1986). Για τους διαφόρους τύπους των μεταλλάξεων χρησιμοποιείται συγκεκριμένος συμβολισμός (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3. Συμβολισμοί των διαφόρων τύπων μεταλλάξεων της α-Θαλασσαιμίας.**

	<p>αα = δύο φυσιολογικά α γονίδια (<math>\alpha_2, \alpha_1</math>)</p> <p><math>\alpha^+</math> (τύπος α-thal 2) = μερική ανεπάρκεια σύνθεσης α-αλυσίδων [συχν. 7,1%]</p> <p><math>\alpha^0</math> (τύπος α-thal 1) = πλήρης ανεπάρκεια σύνθεσης α-αλυσίδων [συχν. 1,4%]</p>
<b>Ελλειμματικές μεταλλάξεις</b>	<p>(-) = έλλειμμα ενός α γονιδίου: π.χ., <math>-\alpha^{3,7}</math>, <math>-\alpha^{4,2}</math> = <math>\alpha^+</math> έλλειμμα με απώλεια 3,7 ή 4,2 kb</p> <p>(--) = έλλειμμα και των δύο α γονιδίων από το ίδιο αλληλόμορφο γονίδιο: π.χ., <math>--^{MED}</math>, <math>--^{SEA}</math> = <math>\alpha^0</math> έλλειμμα</p>
<b>Σημειακές μεταλλάξεις</b>	<p><math>\alpha^T\alpha</math> = σημειακή μετάλλαξη στο <math>\alpha_2</math> γονίδιο</p> <p><math>\alpha\alpha^T</math> = σημειακή μετάλλαξη στο <math>\alpha_1</math> γονίδιο</p> <p><math>\alpha^{PolyA}\alpha</math> = σημειακή μετάλλαξη στο <math>\alpha_2</math> γονίδιο, που επηρεάζει τη θέση πολυαδενυλίωσης</p>

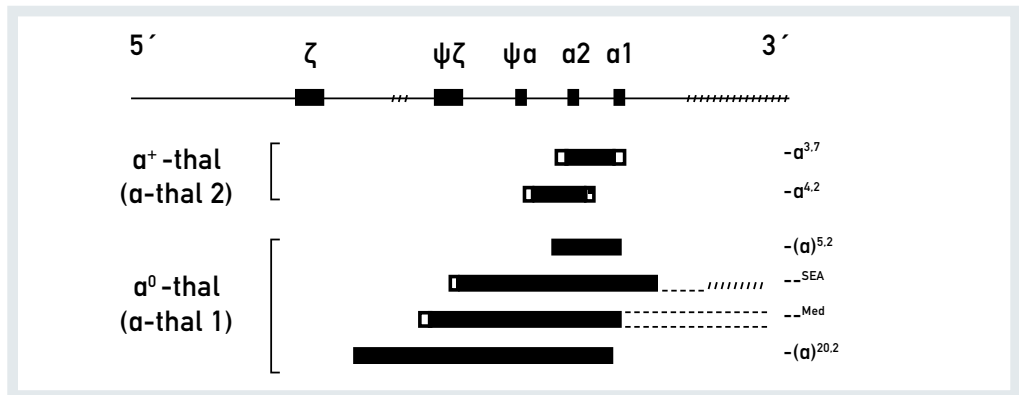
### 1. Μεταλλάξεις από ελλείμματα

α) Οι πιο συχνές μεταλλάξεις (>80) που ευθύνονται για την α-θαλασσαιμία αφορούν σε ελλείμματα διαφορετικού μεγέθους τα οποία αφήνουν ένα μόνο λειτουργικό α γονίδιο στο χρωμόσωμα. Τέτοια ελλείμματα 3,7kb ( $-\alpha^{3,7I}$ ,  $^{3,7II}$ ,  $^{3,7III}$ ), με αντίστοιχη φαινοτυπική ετερογένεια, δημιουργούνται μεταξύ των  $\alpha_2$  και  $\alpha_1$  γονιδίων, εξαιτίας άνισου επιχιασμού μεταξύ των περιοχών Z των ομολόγων χρωμοσωμάτων (Embury SH., JA. Miller et al 1980). Αντίστοιχα, άνισος επιχιασμός μεταξύ των περιοχών X δημιουργεί ένα άλλο έλλειμμα 4,2 kb ( $-\alpha^{4,2}$ ), που αφαιρεί ολόκληρο το  $\alpha_2$  γονίδιο (Βλέπε κεφ. Δομή και Οργάνωση των Γονιδίων της Αιμοσφαιρίνης). Και στις δύο περιπτώσεις άνισου επιχιασμού, προκύπτουν δύο χρωμοσώματα εκ των οποίων το ένα υπολείπεται ενός α γονιδίου, ενώ το άλλο έχει ένα τριπλασιασμένο λειτουργικό α γονίδιο (π.χ.  $-\alpha^{3,7} \rightarrow /aaa^{anti-3,7}$  ή  $-\alpha^{4,2} \rightarrow /aaa^{anti-4,2}$ ). Περαιτέρω ανασυνδυασμοί μεταξύ των χρωμοσωμάτων που έχουν προκύψει, μπορεί να οδηγήσουν σε τετραπλασιασμό (De Angioletti M., G. Lacerra et al 1992) ή και πενταπλασιασμό α γονιδίου (Cook RJ., JD. Hoyer et al 2006). Τα ελλείμματα αυτά που ευθύνονται για  **$\alpha^+$ -θαλασσαιμία**, συναντώνται με μεγαλύτερη συχνότητα στην Ινδία, τη ΝΑ Ασία και την Αφρική και λιγότερο στη Μεσόγειο και τη Μέση Ανατολή.

β) Τα περισσότερα από τα ελλείμματα (~50) που προκύπτουν από άνισο ανασυνδυασμό, συνήθως αφαιρούν και τα δύο α γονίδια στο χρωμόσωμα που προσβάλλεται, και σε ορισμένες περιπτώσεις αφαιρούν ολόκληρο το σύμπλεγμα των α γονιδίων. Τέτοια ελλείμματα είναι τα  $/--^{MED}$ , που συναντώνται στους μεσογειακούς πληθυσμούς, και  $/--^{SEA}$  στη ΝΑ Ασία, δημιουργώντας το γενετικό αίτιο της  **$\alpha^0$ -θαλασσαιμίας**. Ομοζυγωτία τέτοιων ελλειμμάτων προκαλούν το σύνδρομο του εμβρυϊκού ύδρωπα.

γ) Έχουν αναγνωριστεί διάφορα άλλα ελλείμματα, τα οποία αφήνουν μεν ανέπαφα τα α γονίδια, αφαιρούν όμως ρυθμιστικές περιοχές, όπως την περιοχή HS-40, μαζί με διαφορετικού μεγέθους γειτονικές περιοχές. Στις περιπτώσεις αυτές, ενώ τα α γονίδια είναι ανέπαφα, δεν εκφράζονται προκαλώντας φαινότυπο  **$\alpha^0$ -θαλασσαιμίας** (Higgs DR. and WG. Wood 2008).

Στον ελληνικό πληθυσμό το πιο συχνό έλλειμμα (>50%) είναι το  $-\alpha^{3,7}$ . Ακολουθούν τα  $/--^{MED}$  και  $-\alpha^{20,5}$  ενώ σπανιότερα είναι τα  $-\alpha^{4,2}$ ,  $-\alpha^{3,5}$  και  $-\alpha^{5,2}$  (Traeger-Συνοδινού J., X. Βρεττού και συν. 2011) (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Απώλεια τμημάτων DNA στην περιοχή του συμπλέγματος του α γονιδίου.

## 2. Σημειακές ή μη ελλειμματικές μεταλλάξεις

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 69 σημειακές νουκλεοτιδικές αλλαγές που προκαλούν α-θαλασαιμία (Higgs DR. 2009). Οι μεταλλάξεις αυτές εντοπίζονται πιο συχνά στο α<sub>2</sub> γονίδιο, ευθύνονται για τη βαρύτερη κλινική εικόνα (το α<sub>2</sub> γονίδιο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή περίπου του 75% των α-αλυσίδων), και λιγότερο στο α<sub>1</sub> γονίδιο. Οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν την επεξεργασία ή τη μετάφραση του RNA. Επίσης, έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις συντηρημένες αλληλουχίες στις περιοχές αποκοπής και επανασυγκόλλησης του mRNA, τόσο στο α<sub>2</sub> όσο και στο α<sub>1</sub> γονίδιο. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την ολοκληρωτική καταστολή της παραγωγής των α-αλυσίδων από το παθολογικό γονίδιο.

**α)** Στις μεταλλάξεις, που αφορούν στην **επεξεργασία** του RNA, περιλαμβάνονται νουκλεοτιδικές αλλαγές στην ουρά πολυαδενυλίωσης του α<sub>2</sub>-γονιδίου (α<sup>TSAUDI</sup>, α<sup>Hph</sup>, α<sup>TPA</sup>), που είναι οι πιο συχνές μη ελλειμματικές μεταλλάξεις στην Ελλάδα. Οι αλλαγές αυτές εκφράζονται με έναν σχετικά βαρύ φαινότυπο α-θαλασαιμίας, προφανώς εξ αιτίας καταστολής της μεταγραφής και από το α<sub>1</sub>-γονίδιο (Whitelaw E. and N. Proudfoot 1986).

**β)** Οι διαταραχές κατά τη **μετάφραση** του RNA προκαλούνται από μεταλλάξεις: 1) στο κωδικόνιο έναρξης, 2) στο κωδικόνιο τερματισμού, 3) σε μεταλλάξεις μετατοπισμένου πλαισίου (frame shift mutation) ή 4) ανερμηνεύσιμες μεταλλάξεις (nonsense mutations). Μεταλλάξεις στο κωδικόνιο έναρξης, έχουν βρεθεί και στα δύο α γονίδια. Οι μεταλλάξεις στο κωδικόνιο τερματισμού αφορούν στο α<sub>2</sub> γονίδιο. Όλες οι μεταλλάξεις στο κωδικόνιο τερματισμού έχουν ως αποτέλεσμα, αντί για τον τερματισμό της μεταγραφής, την παραγωγή μιας παθολογικής επιμηκυσμένης α-αλυσίδας (141+31 αμινοξέα),

με τάση κατακρήμνισης, προκαλώντας διαταραχές στη λειτουργία των ερυθροκυττάρων. Οι μεταλλάξεις στο κωδικόνιο λήξης του  $\alpha_2$  γονιδίου δημιουργούν ανώμαλες αιμοσφαιρίνες, οι πιο κοινές των οποίων είναι η Hb Constant Spring ( $\alpha^{CS}$ ), συχνή στη ΝΑ Ασία (Harteveld CL., J. Traeger-Synodinos et al 2001) και η Hb Icaria στην Ελλάδα (Clegg JB., DJ. Weatherall et al 1974).

γ) Ένας αριθμός μεταλλάξεων που αφορούν σε **σημειακές αντικαταστάσεις ή μικρά ελλείμματα** προκαλούν τη σύνθεση **ασταθών  $\alpha$ -αλυσίδων**. Στους ετεροζυγώτες των παθολογικών αυτών αιμοσφαιρινών δεν ανιχνεύονται αιματολογικές διαταραχές. Όταν όμως συνδυαστούν με άλλες μεταλλάξεις  $\alpha$ -θαλασσαιμίας, μπορεί να προκαλέσουν μεγάλο εύρος κλινικών μορφών, όπως αιμοσφαιρινοπάθεια H ή ενδιάμεση θαλασσαιμία. Πιο σπάνια, οι μεταλλάξεις αυτές σε ομόζυγη κατάσταση ή σε συνδυασμό με ελλείμματα  $\alpha^0$  μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκό ύδρωπα. Παραδείγματα τέτοιων μεταλλάξεων αποτελούν η Hb Agrinio, η Hb Taybe, η Hb Heraklion, η Hb Adana και η Hb Aghia Sophia, (Traeger-Synodinos J., CL. Harteveld et al 1999; Καναβάκης Ε., J. Traeger-Συνοδινού και συν. 2011).

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ $\alpha$ -ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Στην  **$\alpha$ -θαλασσαιμία** η περίσσεια των  $\gamma$ - και των  $\beta$ -αλυσίδων, ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης (έμβρυο/ενήλικος), σχηματίζουν ομοειδή τετραμερή μόρια τα οποία αν και ασταθή, πολυμερίζονται και δημιουργούν τις παθολογικές Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) στο έμβρυο, και Hb H ( $\beta_4$ ) μετά τους πρώτους μήνες της ζωής. Η Hb H είναι ασταθής και η κατακρήμνισή της προκαλεί τον σχηματισμό χαρακτηριστικών εγκλείστων ( $\beta_4$ ), αθρόα έκλυση ελευθέρων οξειδωτικών ριζών με επακόλουθο τη δημιουργία συνθηκών **κυτταρικής απόπτωσης και πρόωρη αιμόλυση** (Higgs DR., MA. Vickers et al 1989; Schrier SL. 1994). Στην προσπάθεια αναπλήρωσης, οι πάσχοντες από αιμοσφαιρινοπάθεια H παρουσιάζουν και έναν βαθμό αναποτελεσματικής ερυθροποίησης (Papassotiriou I., J. Traeger-Synodinos et al 1998). Έτσι στην  $\alpha$ -θαλασσαιμία οι επιπτώσεις της αιμόλυσης και της υποξίας αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς της αναιμίας, ενώ σε αντίθεση με τη  $\beta$ -θαλασσαιμία, η μη αποτελεσματική ερυθροποίηση είναι λιγότερο εμφανής.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ $\alpha$ -ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων και αιματολογικών ευρημάτων της  $\alpha$ -θαλασσαιμίας εξαρτάται από τον γονότυπο της μοριακής βλάβης (απώλεια DNA ή σημειακή μετάλλαξη) και τη λειτουργικότητα του παθολογικού χρωμοσώματος ( $\alpha^0$  ή  $\alpha^+$ ). Ανάλογα με τον αριθμό των  $\alpha$  γονιδίων των οποίων έχει επηρεαστεί η λειτουργικότητα, προκύπτουν τέσσερις φαινοτυπικές μορφές με διαφορετική βαρύτητα (*Πίνακας 4*). Η βαρύτερη κλινική εικόνα σχετίζεται με τους απλότυπους χωρίς έλλειμμα DNA, που παρουσιάζουν και υψηλές τιμές HbH, ενώ οι βλάβες με έλλειμμα είναι γενικά ηπιότερες και με χαμηλά ποσοστά HbH.

**Πίνακας 4. Γονότυποι και κλινικοί και αιματολογικοί Φαινότυποι  $\alpha$ -Θαλασσαιμίας.**

	Κλινικός φαινότυπος	Γονότυπος	Αιματολογικός φαινότυπος	
			Αναιμία/ Μορφ. ερυθρών	Ανώμαλες Hb νεογνού
<b>α)</b>	Ετεροζυγώτης $\alpha^+$ ( $\alpha$ -thal 2) (σιωπηρός)	- $\alpha$ / $\alpha\alpha$ ή $\alpha\alpha^T$ / $\alpha\alpha$	Όχι/ (-/ $\pm$ )	Hb Bart's 1-2%
<b>β)</b>	Ετεροζυγώτης $\alpha^0$ ( $\alpha$ -thal 1) (τυπικός) ή ομοζυγώτες $\alpha^+$	- -/ $\alpha\alpha$ ή - $\alpha$ / $\alpha$	Όχι/ (+)	Hb Bart's 5%
<b>γ)</b>	Αιμοσφαιρινοπάθεια H ( $\alpha^0$ / $\alpha^+$ , $\alpha^0$ / $\alpha^T$ , $\alpha^T$ / $\alpha^T$ )	- -/ $\alpha$ ή - -/ $\alpha\alpha^T$ ή $\alpha\alpha^T$ / $\alpha\alpha^T$	Ναι/ (+/+++)	Hb Bart's 5% Hb H 5-40%
<b>δ)</b>	Εμβρυϊκός Ύδρωπας ομοζυγώτης $\alpha^0$	- -/ $\alpha$ - ή - $\alpha^T$ / $\alpha$ -	Ναι/ (+++)	Hb Bart's 70-90% Hb H 10-25% Hb Portland 5-10%
Hb Bart's: $\gamma 4$ , Hb H: $\beta 4$ , Hb Portland: $\zeta 2\gamma 2$				

**α)** Η **σιωπηρή ετερόζυγος** μορφή αφορά σε άτομα τα οποία έχουν επηρεασμένο ένα μόνο  $\alpha$  γονίδιο, είτε λόγω ελλείμματος (- $\alpha$ / $\alpha\alpha$ ) είτε λόγω μιας σημειακής μετάλλαξης ( $\alpha\alpha^T$ / $\alpha\alpha$ ) που προκαλεί  $\alpha^+$  θαλασσαιμία (τύπος  $\alpha$ -thal 2). Οι φορείς αυτοί είναι υγιείς, δεν χαρακτηρίζονται από αναιμία και παρουσιάζουν από ελάχιστες έως καθόλου διαταραχές των ερυθροκυττάρων τους, χωρίς ερυθροκυτταρικά έγκλειστα. Έχουν φυσιολογική HbA, HbF και οριακή HbA<sub>2</sub>.

β) Η **τυπική ετερόζυγος** μορφή αφορά σε άτομα με έλλειψη δύο λειτουργικών α γονιδίων, είτε σε *cis* είτε σε *trans* μορφή (--/aa ή -α/-α). Αφορά σε ετεροζυγώτες με μεταλλάξεις α<sup>ο</sup>-θαλασσαιμίας (τύπος α-thal 1), είτε είναι ομοζυγώτες για ελλείμματα που προκαλούν α<sup>+</sup>-θαλασσαιμία (τύπος α-thal 2). Οι φορείς αυτοί έχουν φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αλλά με ήπιες μορφολογικές αλλοιώσεις μικροκυττάρωσης (MCV: 81±7 fl) και υποχρωμίας (MCH: 26±2 pg). Ο λόγος β-/α- είναι μεγαλύτερος της μονάδας (1,5-2,0). Έχουν φυσιολογική HbA, φυσιολογική ή ελαττωμένη HbF και HbA<sub>2</sub> και παρούσα Hb Bart's κατά τη γέννηση.

γ) Η **αιμοσφαιρινοπάθεια Η (HbH)** είναι η σοβαρότερη μορφή α-θαλασσαιμίας που είναι συμβατή με τη ζωή. Συνήθως οφείλεται σε συνδυασμούς μεταλλάξεων από ελλείμματα α<sup>ο</sup>- και α<sup>+</sup>-θαλασσαιμίας ή και σημειακή μετάλλαξη (α<sup>T</sup>), με αποτέλεσμα η σύνθεση των α-αλυσίδων να αντιστοιχεί σ' αυτή μόνο ενός λειτουργικού α- γονιδίου. Πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθεια Η, που προκύπτουν από σημειακή μετάλλαξη (non-deletion) με έλλειμμα δύο α-γονιδίων, π.χ. αα<sup>T</sup>/αα<sup>T</sup>, έχουν υψηλά ποσοστά HbH. Παρουσιάζουν βαρύτερη αιμόλυση από τους πάσχοντες με έλλειμμα (deletion) τριών α- γονιδίων, π.χ. --/α ή --/αα<sup>T</sup> και με χαμηλά ποσοστά HbH (Galanello R., M. Pirastu et al 1983; Kattamis C., S. Tzotzos et al 1988).

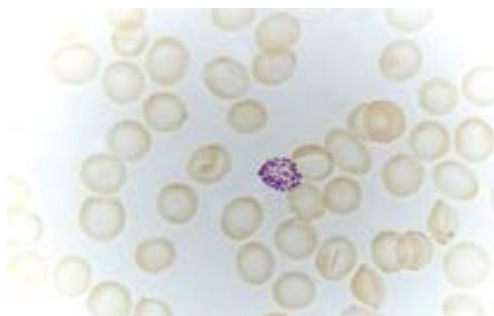
Αποτέλεσμα της γονοτυπικής διαφοροποίησης είναι η ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων, που κυμαίνεται από πολύ ήπια, ενδιάμεση α-θαλασσαιμία, μέχρι βαριά μεταγγισιοεξαρτώμενη μορφή (Chui DH., S. Fucharoen et al 2003). Τα επίπεδα της HbH αποτελούν τον πιο σημαντικό παράγοντα για τη βαρύτητα της νόσου καθώς η κλινική συμπτωματολογία σχετίζεται με τον βαθμό της υποξίας και της αιμόλυσης. Η HbH έχει υψηλή δεσμευτική ικανότητα οξυγόνου, 10 φορές μεγαλύτερη της HbA, με αποτέλεσμα χαμηλή απόδοση στους ιστούς (Benesch RE., H.M. Ranney et al 1961), γι' αυτό σε λειτουργικό επίπεδο, το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης αυτής πρέπει να αφαιρείται από τον υπολογισμό της συνολικής αιμοσφαιρίνης του ασθενούς.

Στην Ελλάδα, η πλειοψηφία των περιπτώσεων έχει γονοτύπους που οδηγούν σε ήπια ή ενδιάμεσης βαρύτητας κλινική εικόνα. Οι γονοτύποι αυτοί εντάσσονται στις συχνότερες γενετικές βλάβες σε ό,τι αφορά κυρίως στα ελλείμματα (-α<sup>3,7</sup>, --<sup>MED</sup>, -α<sup>20,5</sup>, -α<sup>4,2</sup> και -α<sup>5,2</sup>) και λιγότερο σε μη ελλειμματικές μεταλλάξεις (α<sup>TSAUDI</sup>, α<sup>Hph</sup>, Hb Icaria, Hb Agrinio, Hb Constant Spring), που ευθύνονται για τη βαρύτερη κλινική εικόνα (Traeger-Synodinos J., V. Douna et al 2010). Κύρια κλινικά χαρακτηριστικά είναι η ωχρότητα, υπίκτηρος και μέτρια διόγκωση ήπατος και σπληνός, χωρίς οστικές αλλοιώσεις. Μπορεί να απαιτηθούν μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων ή εγκυμοσύνης. Χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα, άτονα έλκη

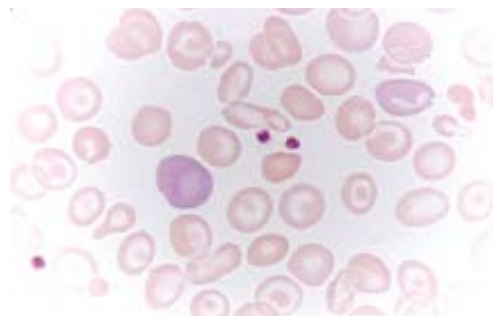
κνημών και ευαισθησία στις λοιμώξεις περιλαμβάνονται στην κλινική εικόνα των βαρύτερων μορφών. Αν και η αιμοσιδήρωση των οργάνων κατ' αρχάς δεν είναι τόσο έντονη όσο στη β-θαλασσαιμία, με την πάροδο του χρόνου μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία αποσιδήρωσης ειδικά στις μεταγγισιοεξαρτώμενες περιπτώσεις. Όπου συντρέχουν σοβαροί λόγοι υπερπληνισμού μπορεί να χρειαστεί σπληνεκτομή (Kanavakis E., I. Papassotiriou et al 2000).

Τα εργαστηριακά ευρήματα αντανακλούν την κλινική ετερογένεια. Η αιμοσφαιρίνη συνήθως κυμαίνεται από 7 έως 10 g/dL, ενώ στη βαριά μορφή μπορεί να φθάσει και στα 3 με 4 g/dL. Η αναμία είναι υπόχρωμη (MCH:  $19 \pm 2$  pg) μικροκυτταρική (MCV:  $65 \pm 7$  fl) με εντυπωσιακή μείωση της μέσης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης (MCHC). Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό στα ερυθρά αιμοσφαίρια του περιφερικού αίματος είναι τα έγκλειστα των τετραμερών β4 της HbH, που φαίνονται με ειδικές χρώσεις (Brilliant Cresyl Blue) (Εικόνα 15). Στο επίχρισμα παρατηρούνται μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών όπως, στοχοκύτταρα, σχιστοκύτταρα, ποικιλοκυττάρωση, και βασεόφιλη στίξη (Εικόνα 16). Τα ΔΕΚ και η έμμεση χολερυθρίνη είναι αυξημένα. Ο λόγος β-/α- είναι πολύ υψηλός (>2,5). Σημαντικά διαγνωστικά ευρήματα έχουμε στην ηλεκτροφόρηση, όπου διαπιστώνεται HbH: 2-40%, χαμηλή HbA<sub>2</sub>: 1-2%, HbF: 1-3%, HbA το υπόλοιπο ποσοστό, και σε μερικούς ασθενείς Hb Bart's (γ4): 5% (Fucharoen S., V. Thonglairuam et al 1988).

δ) Ο **εμβρυϊκός ύδρωπας** είναι η πιο βαριά μορφή α-θαλασσαιμίας, μη συμβατή με τη ζωή. Είναι η ομόζυγος κατάσταση α<sup>0</sup>-θαλασσαιμίας στην οποία υπάρχει πλήρης καταπίεση της παραγωγής των α-αλυσίδων (--/--) (Chui DH. and JS. Waye 1998; Kattamis C., A. Metaxotou-Mavromati et al 1980). Πιο σπάνιες μορφές προκύπτουν λόγω ομοζυγωτίας μιας υπερασταθούς α-αλυσίδας (Hb Taybe) ή συνύπαρξη υπερασταθούς αλυσίδας με



**Εικόνα 15. Έγκλειστα β4 στην αιμοσφαιρινοπάθεια Η.**  
(Αιματολογικό Εργαστήριο Νοσ. Παιδών "Η Αγία Σοφία").

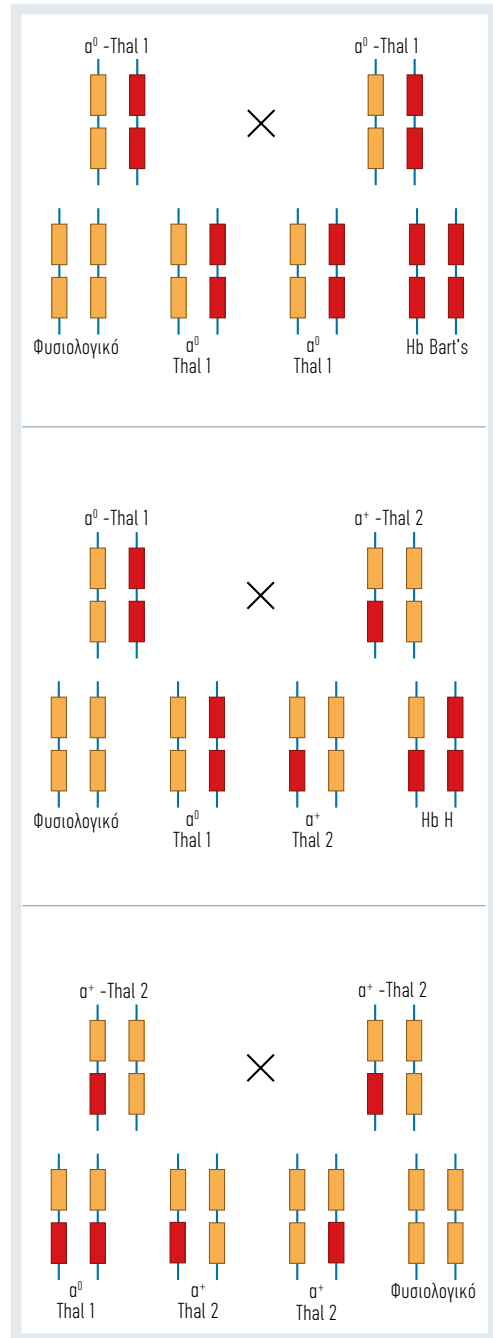


**Εικόνα 16. Μορφολογία ερυθρών αιμοσφαιρίων στην αιμοσφαιρινοπάθεια Η.**  
Χαρακτηριστική εικόνα Ποικιλοκυττάρωσης, (α) υπόχρωμα μικροκυτταρικά ερυθρά, (β) στοχοκύτταρα.

έλλειμμα  $\alpha^0$  (Lorey F, P. Charoenkwan et al 2001; Arnon S., H. Tamary et al 2004).

Το εμβρυϊκό αίμα αποτελείται κυρίως από Hb Bart's ( $\gamma 4$ ): 80% και λιγότερο HbH ( $\beta 4$ ), οι οποίες λειτουργικά δεν αποδίδουν  $O_2$ . Οι HbA, HbA<sub>2</sub> και HbF λείπουν εντελώς. Η επιβίωση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης οφείλεται στη σύνθεση μικρών ποσοτήτων εμβρυονικής αιμοσφαιρίνης Portland I ( $\zeta 2\gamma 2$ ) και Portland II ( $\zeta 2\beta 2$ ) (Chan V., VW. Chan et al 1997). Η βαριά αναμία του εμβρύου οδηγεί σε ανοξία και καρδιακή ανεπάρκεια με εκτεταμένο οίδημα. Η κατάσταση αυτή συνήθως καταλήγει σε τοκετό νεκρού εμβρύου, περί την 30ή με 40ή εβδομάδα κύησης ή σύντομα μετά τον τοκετό (Liang ST., VC. Wong et al 1985). Αντιμετώπιση με ενδομήτριες μεταγγίσεις και στη συνέχεια εφαρμογή συστηματικών μεταγγίσεων έχει ως αποτέλεσμα την επιβίωση τέτοιων περιπτώσεων (Bianchi DW, EC. Beyer et al 1986; Carr S., L. Rubin et al 1995). Η μορφή αυτή είναι πιο συχνή στη Νοτιοανατολική Ασία σε σχέση με τις μεσογειακές χώρες, που η συχνότητα της  $\alpha^0$ -θαλασσαιμίας είναι πιο μικρή (Weatherall DJ, and JB. Clegg 2001). Εκτός από τον εμβρυϊκό θάνατο, προβλήματα μπορεί να προκύψουν και στη μητέρα με σοβαρό κίνδυνο τοξιναιμίας και μαιευτικά προβλήματα από τον μεγάλο πλακούντα.

Η κληρονομικότητα της  $\alpha$ -θαλασσαιμίας απεικονίζεται στην **Εικόνα 17**.



**Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση κληρονομικότητας της  $\alpha$ -θαλασσαιμίας**  
Hoffbrand V. et al, *Postgraduate Haematology 7th ed.* 2016 (τροποπ.).

## ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ Α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Υπάρχουν δύο σπάνιες μορφές α-θαλασσαιμίας, που συνδυάζονται με νοητική υστέρηση, γνωστές ως σύνδρομο ATR-16 και ATR-X.

Οι ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο ATR-16 είναι φορείς μεγάλων ελλειμμάτων (1-2 Mb) του χρωμοσώματος 16, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος ζ και α-γονιδίων, με αποτέλεσμα μονοσωμία για το τελομερές 16p, παράλληλα με α-θαλασσαιμικό φαινότυπο. Το σύνδρομο εκδηλώνεται με ποικίλης βαρύτητας επιπτώσεις, τόσο σε επίπεδο ανάπτυξης όσο και σε επίπεδο νοητικής υστέρησης (Wilkie AO., VJ. Buckle et al 1990).

Το σύνδρομο ATR-X είναι φυλοσύνδετο νόσημα που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο ATR-X, που βρίσκεται στο X χρωμόσωμα (Xq13.3 - q21.1) και σχετίζεται με την έκφραση των α γονιδίων. Οι άρρενες ασθενείς παρουσιάζουν ήπιας βαρύτητας α-θαλασσαιμία με βαρύτερη πνευματική καθυστέρηση, χαρακτηριστικό προσωπείο και άλλες σκελετικές και γενετικές ανωμαλίες, όπως ερμαφροδιτισμός (Gibbons RJ. and DR. Higgs 2000).

Σπανιότερες παραλλαγές αφορούν σε μία επίκτητη μορφή α-θαλασσαιμίας, που σχεδόν πάντα συνοδεύεται από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) και μία άλλη μορφή που οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη μεταξύ των ζ και ψζ γονιδίων (Steensma DP., RJ. Gibbons et al 2005; De Gobbi M., V. Viprakasit et al 2006).

## β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

### ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί πάνω από 350 μεταλλάξεις του β-γόνου, που ευθύνονται για τη φαινοτυπική έκφραση της β-θαλασσαιμίας (β-thal). Σε αντίθεση με την α-θαλασσαιμία (α-thal), η πλειονότητα των μεταλλάξεων αυτών είναι **σημειακές νουκλεοτιδικές αλλαγές** (non-deletion type), περίπου 250, όπως αντικαταστάσεις μιας βάσης, μικρά ελλείμματα ή ενθέσεις λίγων νουκλεοτιδίων (Giardine B., J. Borg et al 2011). Πιο σπάνιες είναι οι μεταλλάξεις που οφείλονται σε **απώλεια μεγάλου αριθμού βάσεων του β-γόνου** (deletion type) (Huisman TH., MF Carver et al 1997; Kountouris P., C. Lederer et al 2014; Traeger-Συνοδινού J., X. Βρεττού και συν. 2011)

Όλες οι μεταλλάξεις οδηγούν, στην άλλοτε άλλου βαθμού, μη ισόρροπη σύνθεση α-/β-αλυσίδων με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια σύνθεσης φυσιολογικής HbA.

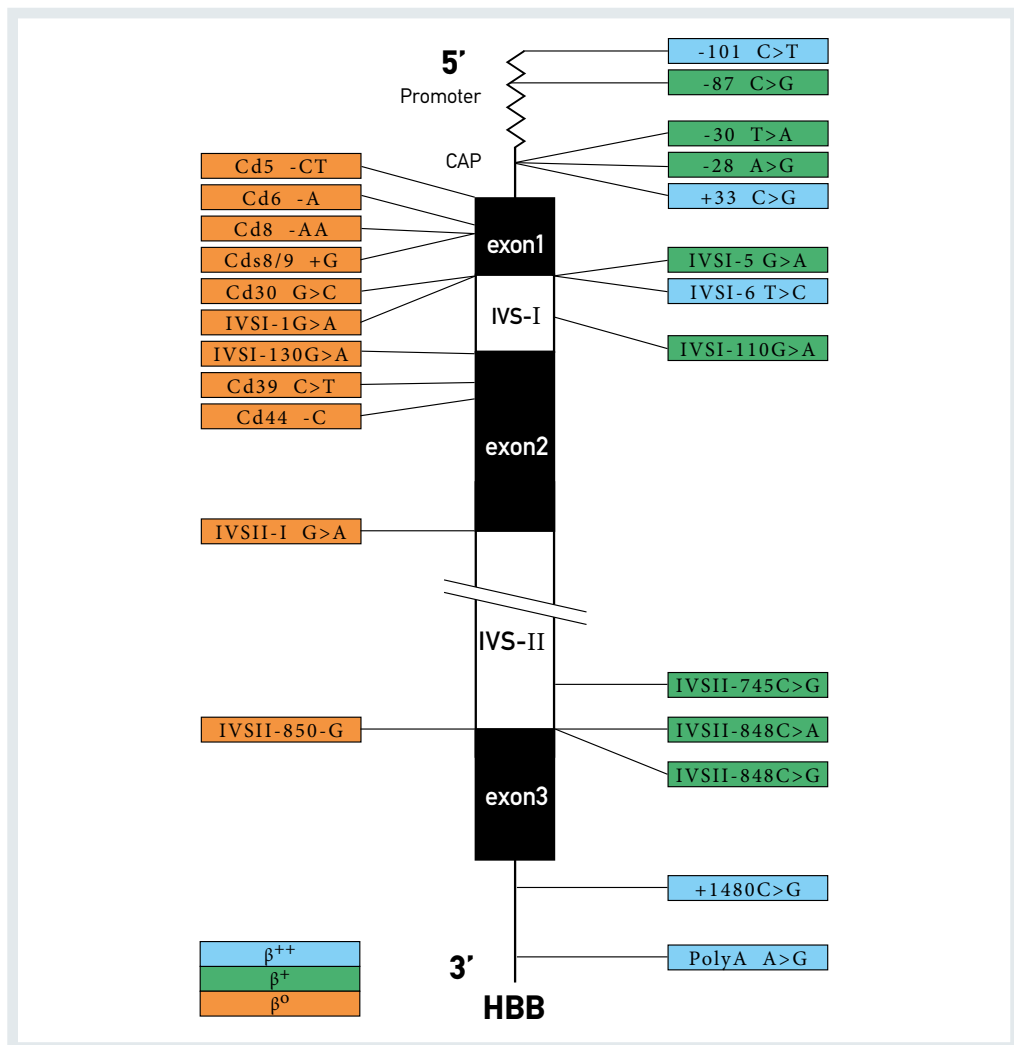
#### 1. Σημειακές νουκλεοτιδικές μεταλλάξεις

Οι σημειακές μεταλλάξεις που ευθύνονται για τη β-θαλασσαιμία, (*Εικόνα 18*) με βάση τον μηχανισμό που τροποποιεί τη σύνθεση των β-αλυσίδων, ομαδοποιούνται σε τρεις κατηγορίες: **α) μεταγραφή, β) επεξεργασία και γ) μετάφραση του RNA.**

**α)** Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη **μεταγραφή**. Εντοπίζονται είτε στις συντηρημένες περιοχές του DNA στον υποκινητή του β-γονιδίου (TATA, CCAAT, CACCC), είτε στην 5' μη μεταφραζόμενη περιοχή (5' UTR). Γενικά προκαλούν πολύ μικρή επίπτωση στην παραγωγή των β-αλυσίδων χωρίς να επηρεάζουν τον αιματολογικό φαινότυπο στην ετερόζυγη κατάσταση.

**β)** Μεταλλάξεις που επιδρούν στα διάφορα στάδια **επεξεργασίας** του RNA. Αφορούν:

*β1) Τις θέσεις κοπής και επανασυγκόλλησης (συναρμολόγησης).* Οι μεταλλάξεις αυτές εμποδίζουν τη σύνθεση του φυσιολογικού ώριμου RNA και προκαλούν **β<sup>ο</sup>-θαλασσαιμία**. Τέτοιες μεταλλάξεις είναι η IVSI-1G>A, που είναι συνηθή στις μεσογειακές χώρες, τη Μέση Ανατολή και την Ανατολική Ευρώπη, και η IVSI-1G>T στην Ινδία και Κίνα.



Εικόνα 18. Γονιδιακή εντόπιση των πιο συχνών σημειακών μεταλλάξεων β-θαλασσαιμίας στην Ελλάδα.

β2) Τις συντηρημένες περιοχές στα άκρα των ιντρονίων. Οι μεταλλάξεις αυτές μειώνουν την αποτελεσματικότητα της συναρμολόγησης, προκαλώντας διαταραχή του βαθμού παραγωγής β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα ήπιο έως βαρύ φαινότυπο β<sup>+</sup>-θαλασσαιμίας. Παράδειγμα είναι η IVSI-5G>C, η IVSI-5G>A, που απαντάται στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς και η IVSI-6T>C, που προκαλεί ήπιο φαινότυπο β<sup>++</sup>-θαλασσαιμίας και συναντάται γύρω από τη Μεσόγειο, τη Μέση Ανατολή και την Ανατολική Ευρώπη.

β3) Τις μεταλλάξεις που ενεργοποιούν εναλλακτικές θέσεις συναρμολόγησης του RNA μέσα στα εξώνια ή τα ιντρόνια. Οι μεταλλάξεις αυτές ανταγωνίζονται τις φυσιολογικές θέσεις συναρμολόγησης, έτσι ώστε η βαρύτητά τους να εξαρτάται από τη σχετική ποσότητα του φυσιολογικού έναντι του παθολογικού RNA που επεξεργάζονται. Οι περισσότερες μεταλλάξεις που ενεργοποιούν εναλλακτικές θέσεις συναρμολόγησης μέσα στα ιντρόνια ευθύνονται για βαρείς φαινότυπους  $\beta^+$ -θαλασσαιμίας (IVSI-110G>A, IVSII-654C>T), ενώ οι μεταλλάξεις στα εξώνια συνήθως προκαλούν πιο ήπιους φαινότυπους  $\beta^+$  ή  $\beta^{++}$ . Υπάρχουν παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις, που κωδικοποιούν την αντικατάσταση ενός αμινοξέος και προκαλούν την παραγωγή παθολογικής β-αλυσίδας, όπως είναι η μετάλλαξη GAG>AAG στο κωδικόνιο 26. Η μετάλλαξη αυτή ενεργοποιεί μια εναλλακτική περιοχή συναρμολόγησης στο εξώνιο 1 και παράλληλα δημιουργεί την παθολογική Hb E ( $\beta 26 \text{ Glu} > \text{Lys}$ ).

β4) Άλλες μεταλλάξεις που επηρεάζουν την επεξεργασία του RNA εντοπίζονται στην πολυ-A ουρά (AATAAA) ή στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου δημιουργώντας φαινότυπο  $\beta^+$ -θαλασσαιμίας και φυσιολογικό φαινότυπο (σιωπηρού τύπου) σε ετερόζυγη κατάσταση. Οι μεταλλάξεις +1480C>G και -101C>T χαρακτηρίζονται ως σιωπηρού τύπου (Maragoudaki, E., C. Vrettou, et al 1998; Maragoudaki E., E. Kanavakis, et al 1999). Όλες οι μεταλλάξεις που αφορούν στη σιωπηρού τύπου β-θαλασσαιμία εκδηλώνονται φαινοτυπικά μόνο όταν κληρονομούνται συγχρόνως με μια βαριά μετάλλαξη των β-αλυσίδων.

γ) Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη **μετάφραση** του RNA. Περίπου οι μισές από τις μεταλλάξεις που ευθύνονται για τη β-θαλασσαιμία ανήκουν σ' αυτήν τη κατηγορία και διακρίνονται σε:

γ1) Μεταλλάξεις που δημιουργούν *πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης* της πρωτεϊνικής αλυσίδας και είναι μέσα στο εξώνιο 1 και 2. Στην περίπτωση αυτή οι μεταλλάξεις συνοδεύονται από την παρουσία ελάχιστων επιπέδων β mRNA, ώστε στους ετεροζυγώτες να μην παράγεται β-αλυσίδα από το παθολογικό αλληλόμορφο γονίδιο με αποτέλεσμα έναν κλασικό β-θαλασσαιμικό φαινότυπο.

γ2) Μεταλλάξεις που επιτρέπουν την *παράταση της μετάφρασης* και βρίσκονται στο εξώνιο 3. Στην περίπτωση αυτή παράγεται μεγάλο ποσό παθολογικής β-αλυσίδας με αποτέλεσμα οι ετεροζυγώτες να έχουν βαρύτερη φαινοτυπική εικόνα σε σχέση με τους απλούς φορείς β-θαλασσαιμίας.

γ3) Μεταλλάξεις στο κωδικόνιο έναρξης (ATG) που επηρεάζουν την έναρξη της μεταγραφής του RNA.

Όλες οι μεταλλάξεις αυτής της κατηγορίας έχουν ως αποτέλεσμα φαινότυπους β<sup>0</sup>-θαλασσαιμίας.

## 2. Μεταλλάξεις από ελλείμματα

Οι μεταλλάξεις β-θαλασσαιμίας που οφείλονται σε ελλείμματα στο σύμπλεγμα των β-γονιδίων είναι σπάνιες.

α) Ελλείμματα που αφαιρούν μέρος ή ολόκληρο το β-γονίδιο, των οποίων το μέγεθος ποικίλλει από 290 bp έως και περισσότερο από 60 Kb.

β) Ελλείμματα που αφαιρούν ένα μέρος του υποκινητή του β-γονιδίου που περιέχει τις αλληλουχίες CACCC, CCAAT και TATA. Με την αφαίρεση του υποκινητή καταργείται ο ανταγωνισμός του β-γονιδίου με τα δ και γ-γονίδια, με συνέπεια να ενισχύεται η έκφρασή τους. Ως αποτέλεσμα αυτού του μηχανισμού είναι τα αυξημένα επίπεδα Hb A<sub>2</sub> και Hb F που παρατηρούνται στους ετεροζυγώτες. Η αύξηση της Hb F είναι ικανή να αντισταθμίσει την ολοκληρωτική έλλειψη της β-αλυσίδας στους ομοζυγώτες (Wood WG. 1993).

γ) Η έκφραση του β-γονιδίου μπορεί επίσης να κατασταλεί από ελλείμματα που περιλαμβάνουν, γ1) ολόκληρο ή το μεγαλύτερο μέρος του συμπλέγματος των β-γονιδίων, όπως στη (εγδβ)<sup>0</sup>-θαλασσαιμία, ή γ2) από ελλείμματα στο 5' άκρο του συμπλέγματος, αφήνοντας ανέπαφο το β-γονίδιο. Στη δεύτερη περίπτωση, η καταστολή της έκφρασης οφείλεται στην απουσία της LCR περιοχής. Οι ετεροζυγώτες των ελλειμμάτων αυτών έχουν μεγαλύτερου βαθμού μικροκυττάρωση και υποχρωμία, και φυσιολογικά επίπεδα Hb A<sub>2</sub> από αυτή των απλών ετεροζυγωτών β-θαλασσαιμίας (Rooks H., J. Bergounioux et al 2005).

## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ

Όπως αναφέρθηκε, οι μεταλλάξεις διαφοροποιούνται από ήπιες που προκαλούν μικρή ελάττωση της παραγωγής β-αλυσίδων (β<sup>+</sup> ή β<sup>++</sup>), μέχρι πολύ σοβαρές που προκαλούν πλήρη καταστολή (β<sup>0</sup>). Όλες οι μεταλλάξεις (γονότυπος), τελικά αντανακλούν στον αιματολογικό φαινότυπο και ως έναν βαθμό και στον κλινικό φαινότυπο (Weatherall DJ., JS. Wainscoat et al 1985).

Σε κάθε πληθυσμιακή ομάδα επικρατεί ένας αριθμός μεταλλάξεων που τη χαρακτηρίζει (Orkin SH., HH. Kazazian et al 1982). Στην Ανατολική Μεσόγειο πιο συχνές είναι οι β<sup>+</sup> μεταλλάξεις, (Τουρκία, Λίβανος, Κύπρος, Αίγυπτος, Ελλάδα), με συχνότερη τη IVS-1-

110, ενώ στη Δυτική Μεσόγειο (Ισπανία, Πορτογαλία, Ν. Γαλλία, Αλγερία, Ιταλία, Σαρδηνία), παρατηρείται επικράτηση των  $\beta^0$ , με προέχουσα τη Cd39 (Camaschella C. and MD Carrellini 1995). Σε περιοχές με μια επικρατούσα μετάλλαξη, όπως στη Σαρδηνία (Cd39), ο κλινικός φαινότυπος των ομοζυγωτών είναι περισσότερο ομοιογενής, σε σχέση με περιοχές με μεγάλο εύρος μεταλλάξεων.

Στον ελληνικό πληθυσμό, οι γενετικές διαταραχές που ευθύνονται για τη  $\beta$ -θαλασαιμία παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και ως εκ τούτου έχουν ευρύ κλινικό φάσμα. Από μελέτες σε δείγματα πληθυσμού από όλη την Ελλάδα, και σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, με μεγάλο αριθμό ετεροζυγωτών και ασθενών με  $\beta$ -θαλασαιμία, διαπιστώθηκαν 35 περίπου τύποι, τόσο  $\beta^0$  όσο και  $\beta^+$ μεταλλάξεων (Πίνακας 5). Οι περισσότερες (84,6%) είναι σημειακές μεταλλάξεις. Η ελλειμματική μετάλλαξη -44bp del, και η σημειακή IVS-I-5 G>A μόνη της ή σε συνδυασμό με την ελλειμματική μετάλλαξη

**Πίνακας 5. Είδος και συχνότητα μεταλλάξεων σε ασθενείς με  $\beta$ -θαλασαιμία στην Ελλάδα.**

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ (n)			ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)		
		$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
IVSI-110 G>A	$\beta^+$	148	1599	1034	42,55	42,1	40,40
Cd 39 C>T	$\beta^0$	59	714	452	16,95	18,8	17,70
IVSI-1 G>A	$\beta^0$	46	487	306	13,22	12,8	12,00
IVSI-6 T>C	$\beta^+$	25	307	267	7,18	8,1	10,43
IVSII-745 C>G	$\beta^+$	24	239	126	6,90	6,3	4,92
					<b>86,80</b>	<b>88,1</b>	<b>85,45</b>
IVSII-1 G>A	$\beta^0$	7	125	74	2,01	3,3	2,90
Cd 6 - A	$\beta^0$	10	63	61	2,87	1,7	2,40
-87 C>G	$\beta^{++}$	6	40	67	1,72	1,0	2,63
-101 C>T	$\beta^{++}$	0	60	45	0	1,6	1,76
IVSI-5 G >A / $\delta^0\beta^+$ Corfu	$\beta^+$	3	14	40	0,86	0,4	1,56
Cd 5 - CT	$\beta^0$	4	31	18	1,15	0,8	0,70
Cd 8 - AA	$\beta^0$	2	30	21	0,57	0,8	0,82
-44 bp del	$\beta^0$	2	10	4	0,57	0,3	0,16
Άλλες		12	77	43	3,45	2,0	1,62
<b>Σύνολο</b>		<b>348</b>	<b>3796</b>	<b>2558</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

$\alpha$ . Kattamis C. et al (1990),  $\beta$ . Boussiou M. et al (2008),  $\gamma$ . Kattamis C. et al (2022)

$\delta^{\circ}\beta^+$  Corfu, περιγράφονται ως αποκλειστικές στον ελληνικό πληθυσμό. Οι 5 πιο συχνές από τις μεταλλάξεις αυτές, καλύπτουν πάνω από το 85% των παθολογικών  $\beta$ -γονιδίων στην Ελλάδα (Kattamis C., H. Hu et al 1990; Boussiou M., P. Karababa et al 2008; Kattamis C., M. Skafida et al 2022). Αντίστοιχα, στον Ελληνο-Κυπριακό πληθυσμό το 92% των παθολογικών  $\beta$ -γονιδίων αντιπροσωπεύονται από 3 επικρατούσες μεταλλάξεις (IVSI-110, IVSI-6, IVSI-1) (Kountouris P., I. Kousiappa et al 2016).

Μελέτη της σχέσης γονοτύπου με τον κλινικό και αιματολογικό φαινότυπο σε πάνω από 500 αρρώστους, έδειξε μεγάλη συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της κλινικής εικόνας και της βαρύτητας της μετάλλαξης. Στους αρρώστους με βαριές μεταλλάξεις επικρατούν αυτοί με μείζονα θαλασσαιμία ( $\beta^{\circ}$ :35,87 -  $\beta^+$ :55,7 %), έναντι των αρρώστων με ενδιάμεση ( $\beta^{\circ}$ :34,5% -  $\beta^+$ :18,0 %), ενώ στους αρρώστους ήπιες μεταλλάξεις επικρατούν αυτοί με ενδιάμεση θαλασσαιμία ( $\beta^{++}$ :47,0/9,2 %). Επιπλέον, ορισμένες ήπιες μεταλλάξεις (+1480 C>G, -101 C>T, +33 C>G), βρέθηκαν μόνο σε αρρώστους με ήπια συμπτωματολογία (Πίνακας 6). Αντίθετα, στους αρρώστους με μείζονα θαλασσαιμία, η παρουσία ήπιας μετάλλαξης (IVSI-6, -87, -28(A>G)) είναι σπάνια.

**Πίνακας 6. Κατανομή και συχνότητα των μεταλλάξεων στη μείζονα και ενδιάμεση  $\beta$ -θαλασσαιμία ανάλογα με τη βαρύτητα σε >500 ασθενείς στην Ελλάδα. Καττάμης X, (2004).**

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ πλήρης καταστολή ( $\beta^{\circ}$ )	Μ	Ε	ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ βαριά καταστολή ( $\beta^+$ )	Μ	Ε	ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ήπια καταστολή ( $\beta^{++/+++}$ )	Μ	Ε
Cd 39	16,5	11,0	IVSI-110	44,0	13,0	IVS1-6	7,0	14,0
IVSI-1	12,2	7,0	IVSII-745	5,6	1,0	-87	1,8	7,0
IVSII-1	2,7	8,5	IVSI-5/ $\delta^{\circ}\beta^+$ Corfu	1,1	4,0	-28 (A>G)	0,2	3,0
FSC-6	2,1	-	3 άλλες (<2%)	5,0	-	Poly A	0,2	11,0
( $\delta\beta^{\circ}$ )Sic	2,1	5,0				+1480 (C>G)	-	2,0
Cd 6	0,2	3,0				-101 (C>T)	-	9,0
						+33 p	-	1,0
<b>Σύνολο %</b>	<b>35,87</b>	<b>34,5</b>	<b>Σύνολο %</b>	<b>55,7</b>	<b>18,0</b>	<b>Σύνολο %</b>	<b>9,2</b>	<b>47,0</b>

M: Μείζων, E: Ενδιάμεση

Αν και ο κλινικός φαινότυπος δεν συμπίπτει πάντοτε με τη βαρύτητα της μετάλλαξης, ο χαρακτηρισμός του γονοτύπου αποτελεί πρωταρχική αξία για τη διάγνωση, την πρόγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη της  $\beta$ -θαλασσαιμίας (Καττάμης X. 2004).

Τόσο στην μείζονα, όσο και στην ενδιάμεση θαλασσαιμία επιπρόσθετοι **γενετικοί παράγοντες**, ανεξάρτητοι των μεταλλάξεων, που επηρεάζουν τη σύνθεση των β-αλυσίδων, μπορεί να επιδράσουν θετικά ή αρνητικά τη βαρύτητα του κλινικού φαινοτύπου (Thein S.L. 2005). Καθώς η παθοφυσιολογία της νόσου σχετίζεται κυρίως με την περίσσεια των παθολογικών α4 μορίων, κάθε διακύμανση της σύνθεσης των α- ή γ- αλυσίδων μπορεί να επηρεάσει την κλινική εικόνα. Μειωμένη σύνθεση των α-αλυσίδων σε συν-κληρονομία α-θαλασσαιμίας τείνει να βελτιώσει την κλινική εικόνα, καθώς βελτιώνεται η ισορροπία σύνθεσης των αλυσίδων. Αντιθέτως, αυξημένη σύνθεση α-αλυσίδων (άνισος επιχιασμός και τριπλασιασμένο α-γονίδιο) επιβαρύνει την κλινική εικόνα. Ιδιαίτερη επίδραση στον κλινικό φαινότυπο, έχει η παραμονή της σύνθεσης των γ-αλυσίδων στις περιπτώσεις της δβ-θαλασσαιμίας και της κληρονομικής παραμονής της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, όπου η σύνδεση των γ-αλυσίδων με τις α-αλυσίδες βελτιώνει την ισορροπία και την κλινική εικόνα. Νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η σύνθεση των γ-αλυσίδων σε καταστάσεις ερυθροποιητικού *stress*, όπως είναι τα θαλασσαιμικά σύνδρομα, ευνοείται και από άλλους παράγοντες. Έτεροι παράγοντες είναι ο πολυμορφισμός *Xmn1-HBG2* στο σύμπλεγμα των γονιδίων της β-σφαιρίνης, καθώς και οι πολυμορφισμοί *HBS1L-MYB* στο χρωμόσωμα 6q23 και *BC-L11A* στο χρωμόσωμα 2p16 (Labie D., O. Dunda-Belkhodja et al 1985; Menzel S., Garner I. et al 2007; Thein SL., S. Menzel et al 2007).

Επιπρόσθετοι **δευτερεύοντες παράγοντες**, που εντοπίζονται εκτός του συμπλέγματος των α και β γονιδίων, αφορούν σε πολυμορφισμούς που βελτιώνουν ή επιβαρύνουν τις διαφορές επιπλοκές της νόσου, όπως τον μεταβολισμό των οστών (*COL1A1*) (Perrotta S., MD. Cappellini et al 2000), τον μεταβολισμό της χολερυθρίνης (*[TA]<sub>7</sub>*) (Galanello R., L. Perseu et al 1997), τα καρδιαγγειακά προβλήματα (*APO ε4*) (Economou-Petersen E., A. Aessopos et al 1998) ή επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου (μετάλλαξη *C282Y* και πολυμορφισμός *H63D* του *HFE* γονιδίου της αιμοχρωμάτωσης) (Andrews N.C. 2000).

Λόγω της αλληλεπίδρασης πολλαπλών γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση του κλινικού φαινοτύπου, για τον χαρακτηρισμό της βαρύτητας της κλινικής εικόνας πολλά κέντρα, πέρα από τον προσδιορισμό του τύπου της μετάλλαξης, χρησιμοποιούν κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια, όπως η ηλικία διάγνωσης, ο βαθμός της αναιμίας, ο επηρεασμός της σωματικής ανάπτυξης, η μυελική υπερπλασία, η σπληνομεγαλία και οι ανάγκες σε μεταγγίσεις (*Πίνακας 7*). Έτσι, τόσο η μείζων όσο και η ενδιάμεση θαλασσαιμία διαχωρίζονται περαιτέρω σε βαριά (τύπος 1) και ήπια (τύπος 2) μορφή (Kattamis C., A. Metaxotou-Mavro-

mati et al 1982). Αν και η αντιμετώπιση της κάθε περίπτωσης θα πρέπει να εξατομικεύεται, η προσπάθεια υιοθέτησης κοινών χαρακτηριστικών είναι απαραίτητη για τη δημιουργία συγκεκριμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για κάθε τύπο, ώστε να εξαλειφθεί ο κίνδυνος της υπέρ- ή υπο-θεραπείας (Galanello R. and A. Cao 1998).

**Πίνακας 7: Κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια για τον χαρακτηρισμό των φαινοτύπων Μείζονος και Ενδιάμεσης θαλασσαιμίας.**

I. ΜΕΙΖΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ	II. ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ
<p>Βαριά αναιμία Έναρξη μεταγγίσεων &lt;6 ετών</p> <p><b>Τύπος 1: Βαρύς</b> Hb &lt;8 g/dL, 0,5-6 ετών Μεταγγίσεις &lt;2 ετών Σωματική καθυστέρηση</p> <p><b>Τύπος 2: Ήπιος</b> Hb &gt;8 g/dL, 0,5-3 ετών Hb &lt;8 g/dL, 3-6 ετών Μεταγγίσεις 3-6 ετών</p>	<p>Ήπιες κλινικές εκδηλώσεις &lt;6 ετών Hb &gt;8 g/dL - Όχι μεταγγίσεις</p> <p><b>Τύπος 1: Βαρύς</b> Hb 7-8 g/dL, 6-12 ετών Περιστασιακές μεταγγίσεις - σπληνεκτομή Ηπατοσπληνική διόγκωση Οστικές αλλοιώσεις Σωματική καθυστέρηση</p> <p><b>Τύπος 2: Ήπιος</b> Hb 8-10 g/dL, 6-12 ετών Όχι μεταγγίσεις Ήπια ηπατοσπληνική διόγκωση Ήπιες οστικές αλλοιώσεις</p>

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Η β-θαλασσαιμία διακρίνεται σε τρεις κλινικές μορφές, που η φαινοτυπική τους έκφραση μπορεί να συσχετισθεί με τον γονότυπο:

- 1) **Βαριά ή μείζων β-θαλασσαιμία (thalassemia major, TM)**, που αφορά στις μεταγγισιοεξαρτώμενες περιπτώσεις της ομόζυγης β-θαλασσαιμίας (TDT).
- 2) **Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (thalassemia intermedia, TI)**, που περιλαμβάνει τις μη μεταγγισιοεξαρτώμενες μορφές της β- και δβ-θαλασσαιμίας (NTDT).
- 3) **Ελάσσων (minima)**, η οποία αντιστοιχεί με ετερόζυγη κατάσταση β-θαλασσαιμίας.

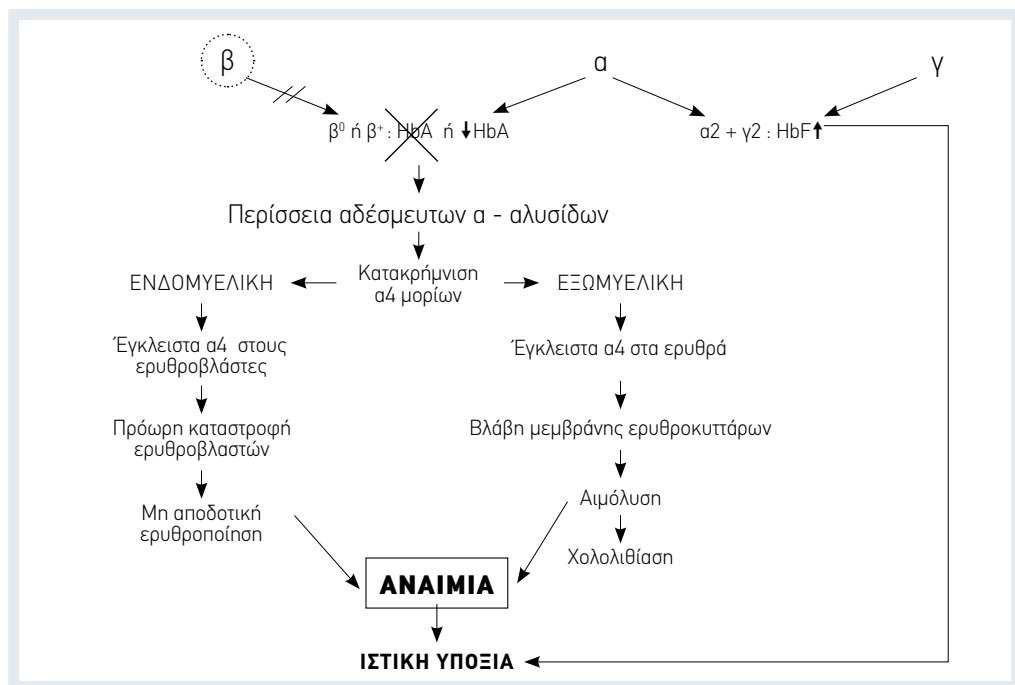
Καθώς ο ρόλος των μεταγγίσεων αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ως κριτήριο για την ταξινόμηση της βαρύτητας της κλινικής πορείας των ασθενών με θαλασσαιμία. Έτσι

οι όροι μείζων και ενδιάμεση θαλασσαιμία τείνουν να αντικατασταθούν με τους όρους μεταγγισοεξαρτώμενη θαλασσαιμία, TDT (transfusion-dependent thalassemia) και μη μεταγγισοεξαρτώμενη, NTDT (non-transfusion-dependent thalassemia). Η κατηγορία της TDT περιλαμβάνει πάσχοντες που για να επιβιώσουν χρειάζονται μεταγγίσεις εφόρου ζωής, ενώ η κατηγορία της NTDT περιλαμβάνει πάσχοντες με περιστασιακές ή καθόλου μεταγγίσεις. Η ταξινόμηση αυτή έχει κάποια μειονεκτήματα, καθώς αντανακλά την εικόνα σε δεδομένο χρόνο ή είναι εφικτή μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση της κλινικής πορείας του ασθενούς, και δεν ανταποκρίνεται στην πρόβλεψη της κλινικής εξέλιξης κατά τη διάγνωση. Εξάλλου, σύμφωνα με την κλινική εμπειρία, είναι γνωστό ότι ένας ασθενής μπορεί να μεταπέσει από τη μία κατηγορία στην άλλη, ανάλογα με έκτακτες καταστάσεις (λοιμώξεις) ή ανταπόκριση σε νεότερες θεραπείες (βελτίωση μη αποδοτικής ερυθροποίησης). Σήμερα οι όροι επαναπροσδιορίζονται. Ειδικότερα, η TDT συμπληρώνεται με τους όρους πρώην μεταγγισοεξαρτώμενη (ex TDT), περιοδικά (intermittently) μεταγγισοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (it TDT) και νέο μεταγγισοεξαρτώμενη (neo TDT), ανάλογα αν οι πάσχοντες απαλλάχθηκαν ή μείωσαν τις ανάγκες για μεταγγίσεις ή αν NTDT πάσχοντες λαμβάνουν συχνές ή συστηματικές μεταγγίσεις για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (Musallam KM., MD. Cappellini et al 2021).

### **ΜΕΙΖΩΝ ή Μεταγγισοεξαρτώμενη β-Θαλασσαιμία**

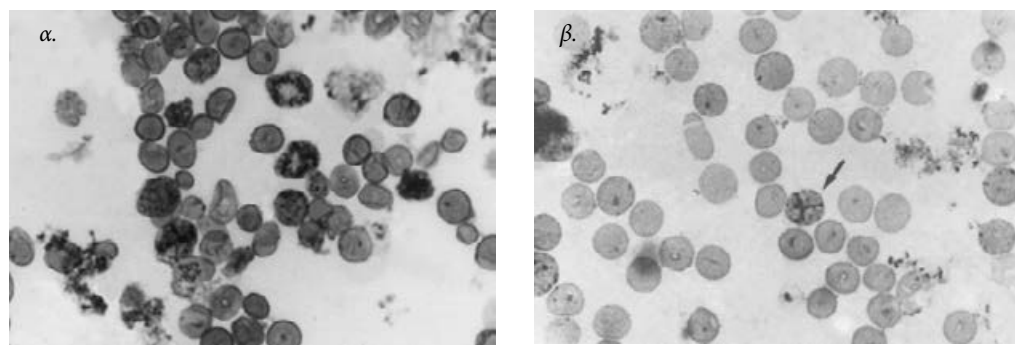
**Η παθογένεια των κλινικών εκδηλώσεων στη μείζονα β-θαλασσαιμία (TM)** συνοψίζεται στη μη ισόρροπη παραγωγή των α-/β-αλυσίδων, λόγω ανεπαρκούς παραγωγής των β-αλυσίδων και τη μη αποδοτική ερυθροποίηση, με επακόλουθο τη χρόνια αναιμία και τις συνέπειές της (*Εικόνες 19, 21*).

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στην TM, σε όλα τα στάδια της ωρίμανσής τους, περιέχουν ελάχιστες ( $\beta^+$ ) ή καθόλου ( $\beta^0$ ) β-αλυσίδες και πολύ μεγάλη περίσσεια αδέσμευτων α-αλυσίδων. Ένας μικρός αριθμός α-αλυσίδων συνδέεται με τις γ- (εκλεκτική επιβίωση F κυττάρων) και δ-αλυσίδες και συντίθεται HbF ( $\alpha 2 + \gamma 2$ ) και HbA<sub>2</sub> ( $\alpha 2 + \delta 2$ ). Οι ελεύθερες α-αλυσίδες που δεν βρίσκουν τις συμπληρωματικές τους για να σχηματίσουν φυσιολογικά τετραμερή μόρια αιμοσφαιρίνης δεν μπορούν να απομακρυνθούν όλες με πρωτεόλυση και συντίθενται μεταξύ τους σε τετραμερή α4 μόρια. Ο σχηματισμός τετραμερών α4 μορίων αποτελεί παθολογική διαδικασία, καθώς τα μόρια αυτά κατακρημνίζονται ως αδρά κοκκία μετουσιωμένης πρωτεΐνης τόσο στους ερυθροβλάστες στον μυελό, όσο και στα ώριμα ερυθρά στην κυκλοφορία (*Εικόνα 20 α*). Η πρώτη περιγραφή των εγκλειστων κοκκίων στους ερυθροβλάστες και



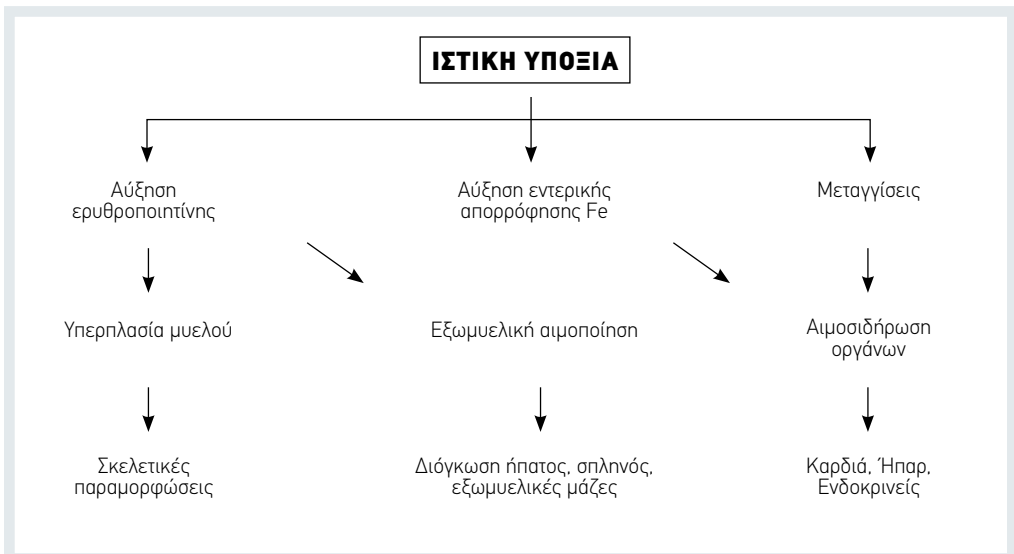
**Εικόνα 19. Παθογένεια της αναιμίας στη β-θαλασσαιμία.**

τα ερυθροκύτταρα και η απόδειξη ότι αυτά αποτελούνται από α-αλυσίδες οφείλεται στον Φ. Φέσσα και τους συνεργάτες του (Fessas P. 1963; Fessas P., D. Loukopoulos et al 1966) Τα κοκκία αυτά, μέσω οξειδωτικής βλάβης των δομικών συστατικών της μεμβράνης, προκαλούν διαταραχές στη διαδικασία του πολλαπλασιασμού των άωρων ερυθρών και πρόωρη απόπτωση (Libani IV., EC. Guy et al 2008), ενώ στα ώριμα ερυθρά, προκαλούν αιμόλυση και πρόωρη καταστροφή στον σπλήνα και το ΔΕΣ. Έτσι, η αναιμία στη β-θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης και αιμόλυσης.



**Εικόνα 20. Έγκλειστα α4 στην ομόζυγη (α) και ετερόζυγη (β) β-θαλασσαιμία.**  
(Β. Λαδής, Διδακτορική διατριβή 1978).

Τόσο η αναιμία, όσο και η αυξημένη δεσμευτική ικανότητα με το οξυγόνο της HbF οδηγεί σε σοβαρή ιστική υποξία. Η υποξία αποτελεί ένα συνεχές ερέθισμα έκκρισης ερυθροποιητίνης, η οποία προάγει την ερυθροποίηση μέσω ενεργοποίησης της οδού JAK/STAT (D'Andrea A., G. Fasman et al 1990; Wojchowski DM., RC. Gregory et al 1999). Η προσπάθεια αυτή του οργανισμού για να εξασφαλίσει καλύτερη οξυγόνωση αποδεικνύεται «**μη αποτελεσματική**», αφού όπως έχει αναφερθεί, τόσο οι ερυθροβλάστες στον μυελό, όσο και τα ερυθρά στην κυκλοφορία, είναι άδεια από φυσιολογική Hb και με ελαττωμένο χρόνο ζωής. Έτσι, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος ιστικής υποξίας - ερυθροποίησης (υπερενεργοποίηση JAK), ο ερυθροποιητικός μυελός υπερπλάσσεται (5x-6x), με αποτέλεσμα τη δημιουργία έντονων οστικών παραμορφώσεων και βαριά οστεοπόρωση ανάλογη της κλινικής βαρύτητας (Ladis V., P. Raptou et al 2008). Σε μεγαλύτερες ηλικίες, αν ο ασθενής δεν έχει αντιμετωπισθεί σωστά με μεταγγίσεις, και όταν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξη των οστών, ο υπερπλαστικός μυελός προβάλλει μέσα από ρωγμές των οστών προς τα έξω και σχηματίζει εξωμυελικές μάζες που μπορούν να προκαλέσουν πίεση νευρικών ριζών και βλάβες ζωτικών οργάνων. Η έντονη μυελική υπερπλασία δεν εξισορροπεί την αδυναμία σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να διεγείρεται η εξωμυελική ερυθροποίηση, που εκδηλώνεται με διόγκωση του ήπατος και του σπληνός. Η θεραπεία με μεταγγίσεις, που θα ακολουθήσει, και δευτερευόντως η αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο, οδηγεί σε τεράστια αύξηση του σιδήρου στο πλάσμα (Εικόνα 21).



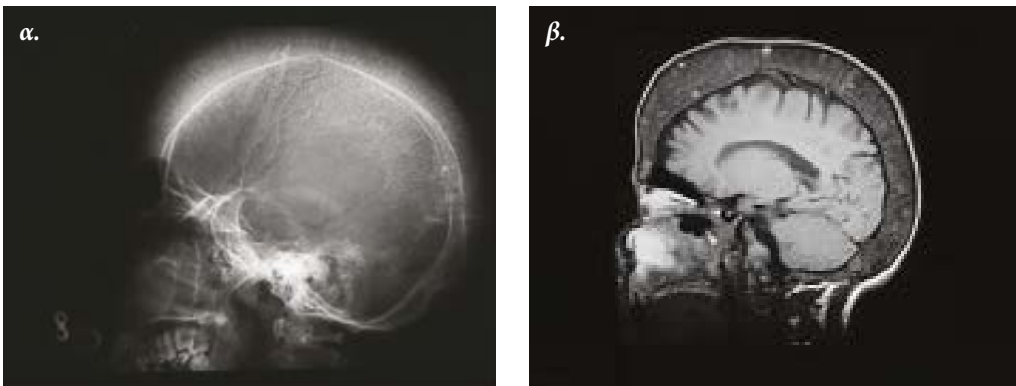
**Εικόνα 21. Παθογένεια των κλινικών εκδηλώσεων της β-θαλασαιμίας.**

Στο πλάσμα ο σίδηρος κυκλοφορεί συνδεδεμένος με την πρωτεΐνη μεταφοράς του, την τρανσφερρίνη. Σε φυσιολογικές καταστάσεις ο κορεσμός της τρανσφερρίνης με σίδηρο είναι μόνο 30%. Σε θαλασσαιμικούς ασθενείς ο κορεσμός είναι πολύ μεγάλος, όπως π.χ. σε επιβαρυσμένους ασθενείς με καρδιοπάθεια, που ο κορεσμός της τρανσφερρίνης βρέθηκε σε επίπεδα >70% (Piga A., F. Longo et al 2009). Όταν οι μεταγγίσεις υπερβούν τις 10-20 μονάδες, δημιουργείται μεγάλο βαθμού υπερσιδήρωση, κορεσμός της τρανσφερρίνης και απελευθέρωση σιδήρου στο πλάσμα (NTBI). Ο ελεύθερος σίδηρος εισέρχεται και αποθηκεύεται αρχικά στα μακροφάγα κύτταρα του ΔΕΣ (σπλήνας, ήπαρ, μυελός των οστών), και στη συνέχεια στα παρεγχυματικά κύτταρα διαφόρων οργάνων (80% στο ήπαρ), όπου δεσμεύεται από μόρια αποφερριτίνης και αποθηκεύεται με τη μορφή της φερριτίνης. Η φερριτίνη μετατρέπεται αργότερα σε αιμοσιδηρίνη, που αποτελεί παθολογική εναπόθεση σιδήρου, η τοξικότητα της οποίας είναι ιδιαίτερα έκδηλη στην καρδιά, το ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες. Σε νεκροτομές κατά την προ αποσιδήρωσης περίοδο βρέθηκαν ελάχιστες ποσότητες σιδήρου στους γραμμωτούς μυς και καθόλου στον εγκέφαλο (Modell B. and R. Matthews 1976). Ωστόσο, μεγαλύτερες ποσότητες ελεύθερου σιδήρου στα κύτταρα (labile iron pool, LIP) ή στο πλάσμα (labile plasma iron, LPI >0.6  $\mu\text{mol/L}$ ), που προέρχονται από τον καταβολισμό της φερριτίνης, είναι ιδιαίτερα τοξικές (Hershko C., G. Graham et al 1978). Τα ελεύθερα αυτά μόρια του σιδήρου μπορούν να καταλύσουν την αντίδραση παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου που θα προκαλέσουν οξειδωτική βλάβη στα λιπίδια των μεμβρανών, του πρωτοπλάσματος, των πρωτεϊνών και του DNA, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο ή τη δημιουργία κολλαγόνου, προϊούσας ίνωσης και λειτουργική ανεπάρκεια των διαφόρων οργάνων (Zhao M., JA. Laissue et al 1997). Πάσχοντες με αυξημένες ανάγκες μεταγγίσεων, όπως επί υπερσπληνισμού και αυτο- ή αλλοανοσοποίησης έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων, συσσωρεύουν ακόμη μεγαλύτερες ποσότητες σιδήρου με ανάλογες επιπτώσεις.

Στην παθογένεια της θαλασσαιμίας εμπλέκεται και η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, απότοκος των διαταραχών της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-6, καθώς και δείκτες φλεγμονής όπως η CRP, βρίσκονται αυξημένοι με σημαντικό ρόλο στην αγγειακή νόσο και την εκδήλωση θρομβοεμβολικών φαινομένων, κυρίως στην ενδιάμεση θαλασσαιμία (Aggeli C., C. Antoniadis et al 2005).

**Οι κλινικές εκδηλώσεις** της ομόζυγης β-θαλασσαιμίας συνήθως εμφανίζονται συνήθως μετά το πρώτο τρίμηνο της βρεφικής ηλικίας και μέχρι το δεύτερο έτος (τύπος 1), ή

και αργότερα (τύπος 2), ανάλογα με τον γονότυπο. Κύριες εκδηλώσεις είναι η προοδευτική ωχρότητα, με επιδείνωση στη διάρκεια λοιμώξεων λόγω απότομης πτώσης της αιμοσφαιρίνης, υπίκτερος, μειωμένη θρέψη και καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Κατά την αντικειμενική εξέταση, παρατηρείται διόγκωση του ήπατος και του σπληνός, και οστικές αλλοιώσεις. Οι οστικές αλλοιώσεις, με χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα, (Μάτσας Μ. και Μ. Κωνσταντουλάκης 1971; Cambouris Th. 1989) είναι εμφανείς κυρίως στα οστά του κρανίου (Εικόνα 22) με τη δημιουργία χαρακτηριστικού προσωπείου, με διόγκωση του μετωπιαίου, των βρεγματικών, των ζυγωματικών και των οστών της άνω γνάθου, με προβολή των οδόντων και καθίζηση της βάσεως της ρινός (Εικόνα 23).<sup>2</sup> Έγκαιρη έναρξη θεραπείας με μεταγγίσεις βελτιώνει την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς αναπτύσσονται ικανοποιητικά μέχρι την εφηβεία, ηλικία που θα εμφανιστούν οι επιπλοκές της θεραπείας, κυρίως της αιμοσιδήρωσης των οργάνων, εάν δεν έχει χορηγηθεί επαρκής αποσιδήρωση (Olivieri N. and D. Weatherall 2001).



**Εικόνα 22. Ακτινογραφία (α) και μαγνητική τομογραφία (β) κρανίου πάσχοντα με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία.**

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις που οφείλονται στην αιμοσιδήρωση και επιπρόσθετους παράγοντες περιλαμβάνουν διαταραχές από:

- Τους **ενδοκρινείς αδένες**, όπως η καθυστέρηση της ανάπτυξης, ο υπογοναδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι διαταραχές των παραθυρεοειδών αδένων και ο υποθυρεοειδισμός (Theodorides C., V. Ladis et al 1998; De Sanctis V., A. Eleftheriou et al 2004; De Sanctis V., A. Soliman et al 2018).

2. Οστικές αλλοιώσεις, συμβατές με αυτές της θαλασσαιμίας, αναγνωρίστηκαν σε σκελετό γυναικός 17 ετών στις Αρχάνες Κρήτης, που χρονολογείται περί το 8.000 π.Χ. Angel G. in Brothwell and Sandison: "Diseases in Antiquity." Springfield Ill, Charles Thomas, pp 766, 1967.

- Η **οστεοπόρωση** αποτελεί συνήθη επιπλοκή, που εκτός από την άμεση επίπτωση του σιδήρου επί των οστεοβλαστών, οφείλεται στον συνδυασμό και άλλων παραγόντων, όπως η μη αποδοτική ερυθροποίηση, η ανααιμία, οι ενδοκρινολογικές διαταραχές, οι διαιτητικές συνήθειες και η έλλειψη άσκησης (Ladis V., N. Gandaifis et al 2004; Rund D. and E. Rachmilewitz 2005).
- Η **αιμοσιδήρωση του ήπατος** σε συνδυασμό με τις παρεμπόπτουσες ηπατίτιδες και την αυξανόμενη συχνότητα ηπατοκυτταρικού καρκίνου, αποτελούν επιπρόσθετη επιβάρυνση της νοσηρότητας των θαλασσαιμικών ασθενών. Σε πολυκεντρική μελέτη (ICET-A) η συχνότητα ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε πάσχοντες με ΤΜ και με ΤΙ βρέθηκε στο 1,66% και 1,96% αντίστοιχα, με μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση τα 36 και 47 έτη (De Sanctis V., A. Soliman et al 2020). Στη μονάδα της Α΄ Παιδ. Κλιν. ΕΚΠΑ κατά την περίοδο 2010 – 2020 διαγνώστηκαν 11 περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου, 9 σε ΤΜ μεταξύ 380 πασχόντων (2,4 %) με μέση ηλικία τα 45 έτη και 2 περιπτώσεις σε ΤΙ μεταξύ 60 πασχόντων (3,3 %) ηλικίας 47 ετών.
- Το **μυοκάρδιο** υφίσταται τη σημαντικότερη βλάβη. Η ανααιμία επιβαρύνει την κυκλοφορία, υπερκινητική κυκλοφορία, που παράλληλα με τις αρρυθμίες και τις ιογενείς λοιμώξεις, οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών με θαλασσαιμία (Kremastinos D., G. Tsetsos et al 2001; Aessopos A., V. Berdoukas et al 2008). Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα από μελέτη με T2\* καρδιάς σε TDT πάσχοντες με στόχο τη διαπίστωση του χρόνου έναρξης σιδήρωσης του μυοκαρδίου. Δεν διαπιστώθηκε σιδήρωση σε κανέναν πάσχοντα ηλικίας κάτω των 9,5 ετών, σε αντίθεση με το 36% των πασχόντων ηλικίας 15-18 ετών με παθολογικό T2\* (Wood J., R. Origa et al 2008).



*Εικόνα 23. Χαρακτηριστικά προσωπεία πασχόντων με ομόζυγη β-θαλασσαιμία.*

Άλλα προβλήματα που επιβαρύνουν περαιτέρω την κλινική εικόνα είναι ο κίνδυνος των λοιμώξεων, ο υπερσπληνισμός, η τάση για θρομβώσεις, η χολολιθίαση, η υπερουριχαιμία, τα έλκη κνημών, οι οστεαλγίες ή και άλλες δευτεροπαθείς επιπλοκές από διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στην κατηγορία των θεραπευτικών επιπλοκών συμπεριλαμβάνονται α) οι *επιπλοκές των μεταγγίσεων*, όπως οι μεταδιδόμενες λοιμώξεις HBV, HCV, HIV κ.ά. (Kattamis C., V. Syriopoulou et al 1974; Girot R., J.J. Lefrere et al 1990; Κοσκίνας Ι., Δ. Κουντουράς και συν. 2011), η ισο- και αλλοανοσοποίηση, οι πυρετικές και αλλεργικές αντιδράσεις (Spanos T., M. Karageorga et al 1990) και β) οι *επιπλοκές από τη θεραπεία αποσιδήρωσης*, όπως οι τοπικές αντιδράσεις στα σημεία έγχυσης, οι γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις, η λοίμωξη από *Yersinia enterocolitica*, η ουδετεροπενία από τη Δεφεριπρόνη, κ.ά. (Kattamis C., V. Ladis, et al 1987).

### **ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ή Μη Μεταγγισιοεξαρτώμενη β-Θαλασσαιμία**

Ο προσδιορισμός της αιματολογικής και κλινικής εικόνας μιας ομάδας πασχόντων με θαλασσαιμία ως αρκετά σοβαρής, ώστε να χαρακτηριστεί ελάσσω μορφή, αλλά και αρκετά ήπια για να χαρακτηριστεί μείζων μορφή θαλασσαιμίας, αποτελεί μια πρώτη προσέγγιση προσδιορισμού της ενδιάμεσης μορφής της θαλασσαιμίας (Camaschella C. and MD. Carrellini 1995). Περιλαμβάνει πάσχοντες με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που εκτείνεται μεταξύ ήπιας αναιμίας και βαρύτερης επιπρόσθετης συμπτωματολογίας, που συνήθως παρατηρείται με την πάροδο του χρόνου. Ο όρος ενδιάμεση θαλασσαιμία (ΤΙ) είναι κλινικός και χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό θαλασσαιμικών ασθενών που δεν χρειάζονται συστηματικές μεταγγίσεις για την επιβίωσή τους (NTDT), αν και κάτω από ορισμένες κλινικές καταστάσεις, και συνήθως για περιορισμένο χρονικό διάστημα, θα χρειαστεί να μεταγγιστούν (Borgna-Pignatti C., M. Marsella et al 2010).

Η μεγάλη κλινική φαινοτυπική ετερογένεια της ΤΙ είναι αποτέλεσμα αντίστοιχης μοριακής ετερογένειας που επηρεάζει τον βαθμό της ισόρροπης παραγωγής των πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Ωστόσο, παρά την περιγραφή συγκεκριμένων μεταλλάξεων που χαρακτηρίζουν την ΤΙ, η κλινική πορεία της νόσου παραμένει απρόβλεπτη, ανεξάρτητα από τον γονότυπο. Οποιοσδήποτε παράγοντας σχετίζεται με βελτίωση ή επιδείνωση της διαταραχής της ισόρροπης σύνθεσης των πολυπεπτιδικών αλυσίδων μπορεί να επιδράσει στον κλινικό φαινότυπο (Taher A., H. Ismaël et al 2006). Επιπρόσθετοι τροποποιητικοί παράγοντες, που δεν αφορούν στην παραγωγή των σφαιρικών αλυσίδων, συμβάλλουν στη διαμόρφωση της

κλινικής εικόνας (Galanello R. 2012). Ως αποτέλεσμα της κλινικής ετερογένειας, ποικίλλει και η ηλικία διάγνωσης της νόσου. Σε ασθενείς με ήπια μόνο αναμία η νόσος μπορεί να μη διαγνωσθεί κατά την παιδική ηλικία, ενώ σε ασθενείς με βαρύτερη κλινική εικόνα η διάγνωση τίθεται συνήθως σε ηλικία 2-6 ετών.

**Οι μοριακές βλάβες** που καθορίζουν την κλινική οντότητα της ΤΙ γενικώς, αφορούν: είτε στις β-αλυσίδες (β-ΤΙ) ή στις α-αλυσίδες (α-ΤΙ) είτε σε συνδυασμούς ήπιων δομικών βλαβών των β-αλυσίδων (HbE) με ήπιες μεταλλάξεις β-θαλασσαιμίας.

**A.** Οι περισσότεροι ασθενείς με **β-ΤΙ** είναι ομοζυγώτες της ίδιας μετάλλαξης ή διπλοί ετεροζυγώτες με διαφορετικές μεταλλάξεις **στα δύο β-γονίδια** (Galanello R. and A. Cao 1998). Η ήπια κλινική εικόνα σχετίζεται με:

1. Κληρονόμηση δύο ήπιων μεταλλάξεων ( $\beta^+/\beta^+$ ), που οδηγούν σε ήπια μείωση της σύνθεσης των β-αλυσίδων ή κληρονόμηση μίας βαριάς και μίας ήπιας ή σιωπηλής μετάλλαξης ( $\beta^0/\beta^+$ ).
2. Συν-κληρονόμηση ομόζυγης β-θαλασσαιμίας και παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή γ-αλυσίδων, που βοηθούν στην εξουδετέρωση του μεγάλου αριθμού των ελεύθερων α-αλυσίδων. Τέτοιες καταστάσεις είναι η ΗΡΡΗ, η  $\delta\beta^0$ , κ.ά.
3. Διπλή ετεροζυγωτία  $\beta^+$ -θαλασσαιμίας και  $\delta\beta$ -θαλασσαιμίας ή ομοζυγωτία  $\delta\beta$ -θαλασσαιμίας, ιδιαίτερα ήπια και σπάνια κλινική μορφή με Hb > 10g/dL. Αν και άλλες ομάδες διπλών ετεροζυγωτών, όπως S/ $\beta^-$  και C/ $\beta^-$ -θαλασσαιμία, που μπορεί να είναι παρόμοιες ως προς τις ανάγκες για μεταγγίσεις με αυτές των μη μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών, συνήθως δεν συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία της ΤΙ.
4. Συν-κληρονόμηση ομόζυγης β-θαλασσαιμίας με κάποια α-θαλασσαιμία, κυρίως  $\alpha^0$  μορφές. Στην περίπτωση αυτή, η καταστολή των α-αλυσίδων έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ισορροπίας των α- προς β-αλυσίδων (Kanavakis E., J. Traeger-Synodinos 2004).

**B.** Η εκδήλωση ΤΙ σε ασθενείς με μετάλλαξη μόνο **στο ένα από τα δύο β-γονίδια** μπορεί να σχετίζονται με μία από τις ακόλουθες καταστάσεις (Weatherall DJ. 2004):

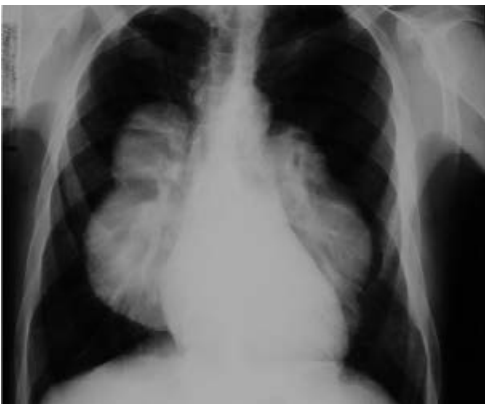
1. Συν-κληρονόμηση ετεροζυγωτίας β-θαλασσαιμίας και τριπλασιασμένου ή τετραπλασιασμένου α-γονιδίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η περαιτέρω αύξηση της περισσειας των α-αλυσίδων επιβαρύνει τόσο τον αιματολογικό όσο και τον κλινικό

φαινότυπο του ετεροζυγώτη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν κλινικές εκδηλώσεις και αιματολογικούς δείκτες συμβατούς με ΤΙ, χωρίς την ανάγκη μεταγγίσεων (Camaschella C., C. Kattamis et al 1997).

2. Κληρονόμηση μορφών β-θαλασσαιμίας που οδηγούν σε ασταθείς β-αλυσίδες και παθολογική Hb (Hb Geneva). Μεταδίδονται με τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα και εκφράζονται κλινικά σε ετερόζυγη κατάσταση με την εικόνα ΤΙ (Beris P, PA. Miescher et al 1988).

**Η παθογένεια των κλινικών εκδηλώσεων** της β-ΤΙ δεν διαφέρει σημαντικά από αυτή της μείζονος θαλασσαιμίας. Η μη ισόρροπη παραγωγή των α-/β-πρωτεϊνικών αλυσίδων οδηγεί στη μη αποδοτική ερυθροποίηση και αιμόλυση. Τα ασταθή τετραμερή μόρια των α4 πρωτεϊνικών αλυσίδων καθιζάνουν, με επακόλουθο την οξειδωτική μετουσίωση σε μεθαιμοσφαιρίνη, σχηματισμό παραγώνων της αιμοσφαιρίνης (αιμηχρωμάτων  $Fe^{+++}$ , αιμοχρωμάτων  $Fe^{++}$ ) και την απελευθέρωση του σιδήρου της αίμης. Ο ελεύθερος σίδηρος καταλύει τον σχηματισμό οξειδωτικών παραγόντων με βλαπτική επίδραση των πρωτεϊνών της μεμβράνης και πρόωρο θάνατο των ερυθρών στον μυελό (μη αποδοτική ερυθροποίηση) ή στην κυκλοφορία (αιμόλυση).

Η περιφερική αιμόλυση των ώριμων ερυθροκυττάρων και η υφιστάμενη υποξία σχετίζονται με σοβαρές επιπλοκές της νόσου, εφόσον δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα, όπως είναι η υπερπλασία του μυελού των οστών, η εμφάνιση εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης (Εικόνα 24), η σπληνομεγαλία, χαρακτηριστικές αλλοιώσεις των οστών του κρανίου και λέπτυνση του οστικού φλοιού και της δοκίδωσης των μακρών οστών (Εικόνα 25) με εκδήλωση παθο-



**Εικόνα 24.** Παρακαρδιακές εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης.



**Εικόνα 25.** Λέπτυνση του οστικού φλοιού και της δοκίδωσης.

λογικών καταγμάτων. Οι οστικές βλάβες και οι εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης υποδηλούν καθυστέρηση θεραπείας και λανθασμένη αξιολόγηση της βαρύτητας του κλινικού και αιματολογικού φαινοτύπου. Στις κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται επίσης η χολολιθίαση, τα άτονα έλκη των κνημών, η εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, η πνευμονική υπέρταση και πιο σπάνια «σιωπηρά» εγκεφαλικά έμφρακτα, ιδιαίτερα σε σπληνεκτομημένους ασθενείς (Taher A., KM. Musallam et al 2009; Musallam KM., S. Rivella et al 2013).

Οι διαταραχές της μεμβράνης των ερυθρών, η αιμόλυση και το οξειδωτικό *stress* που ακολουθεί, οδηγούν σε ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση φλεγμονωδών (IL-6, CRP) και θρομβοεμβολικών παραγόντων (prothrombin fragments 1+2, D-dimers, phosphatidylserine). (Taher AT., ZK. Otrrock et al 2008; Kanavaki I., P. Makrythanasis et al 2009). Στους πάσχοντες με ΤΙ και σπληνεκτομή, τα παθολογικά ερυθρά δεν παγιδεύονται πλέον στον σπλήνα, παραμένουν για μακρύτερο χρονικό διάστημα στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης. Αντιθέτως, στους μεταγγισιοεξαρτώμενους πάσχοντες με μείζονα θαλασσαιμία, που η πλειονότητα των ερυθρών που κυκλοφορούν είναι φυσιολογικά ερυθρά των αιμοδοτών, δεν υφίστανται αυτοί οι μηχανισμοί (Cappellini MD., L. Robbiolo et al 2000).

Η αιμοσιδήρωση στην ΤΙ είναι κυρίως αποτέλεσμα αυξημένης εντερικής απορρόφησης σιδήρου, σε αντίθεση με τη μείζονα θαλασσαιμία, στην οποία η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι επακόλουθο των συστηματικών μεταγγίσεων. Ο συνδυασμός της χρόνιας αναιμίας και της μη αποδοτικής ερυθροποίησης στην ΤΙ, οδηγεί σε αύξηση της ερυθροποιητικής δραστηριότητας μέσω ενεργοποίησης της ερυθροποιητίνης. Οι αυξημένες ποσότητες σιδήρου που απαιτούνται για την πλήρωση των ερυθρών εξασφαλίζονται με αύξηση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου σε ποσά 3-6 mg την ημέρα, έναντι των 1-2 mg την ημέρα σε φυσιολογικά άτομα. Η αύξηση της απορρόφησης από το έντερο επιτυγχάνεται μέσω καταστολής της ρυθμιστικής δράσης της **επιιδίνης** και ενεργοποίησης της **φερροπορτίνης** (Gardenghi S., MF. Marongiu et al 2007).

Στους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς, ο σίδηρος από την αυξημένη απορρόφηση από το έντερο συσσωρεύεται στο ΔΕΣ με αποτέλεσμα να μην αυξάνεται η σύνθεση φερριτίνης. Παράλληλα, αυξάνεται κατά 10-15 φορές η ανακύκλωση του σιδήρου του πλάσματος με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση σιδήρου από το ΔΕΣ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του σιδήρου των μακροφάγων, σχετικά χαμηλά επίπεδα φερριτίνης, και απελευθέρωση στην κυκλοφορία ελεύθερων τοξικών μορίων σιδήρου (Taher A., C. Hershko et al 2009; Pakbaz Z., R. Fischer et al 2007). Στους πάσχοντες με ΤΙ, χωρίς θεραπεία απο-

σιδήρωσης, βρέθηκαν υψηλά επίπεδα NTBI παρά τα σχετικά χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (<500 µg/L) γεγονός που αποδεικνύει την κυκλοφορία ελεύθερου σιδήρου σε περιβάλλον χαμηλού φορτίου σιδήρου (χαμηλά επίπεδα φερριτίνης). (Taher AT., KM. Musallam et al 2009). Έτσι τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης που διαπιστώνονται στους ασθενείς με ΤΙ, σε σχέση με τους μεταγγισιοεξαρτώμενους, και με παρόμοια επίπεδα σιδήρου στο ήπαρ (LIC), ενέχουν τον κίνδυνο υποεκτίμησης των συνεπειών της υπερσιδήρωσης και καθυστέρηση έναρξης της αποσιδήρωσης (Taher A., F. El Rassi et al 2008).

Στους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς ο σίδηρος εναποτίθεται κυρίως στα παρεγχυματικά κύτταρα όπου θα συντεθούν και απελευθερωθούν αυξημένα ποσά φερριτίνης στον ορό. Τελικά και οι ασθενείς με ΤΙ θα εμφανίσουν επιπλοκές αιμοσιδήρωσης, με βραδύτερο ρυθμό, αλλά που αυξάνονται με την ηλικία και τις ενδεχόμενες μεταγγίσεις. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν κυρίως στο ήπαρ (ίνωση, κίρρωση) και τους ενδοκρινείς αδένες (υπογοναδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμό, υποπαραθυρεοειδισμό, κ.ά.), ενώ λιγότερο συχνά εμφανίζουν αιμοσιδήρωση του μυοκαρδίου (Taher A., F. El Rassi et al 2008).

### **ΕΛΑΣΣΩΝ (minima) ή Ετερόζυγη β-Θαλασσαιμία**

Η μορφή αυτή αντιστοιχεί με ετερόζυγη κατάσταση διαφορετικών μεταλλάξεων στην περιοχή του β γονιδίου.

Ο κλινικός όρος «ελάσσω» ανταποκρίνεται σε μια μορφή θαλασσαιμίας, συνήθως χωρίς, ή πιο σπάνια με ήπια κλινικά συμπτώματα και αιματολογικά και βιοχημικά ευρήματα (μικρή διόγκωση σπληνός, ήπια αναιμία και ελαφρά χολερυθριναιμία). Στην ετερόζυγη β-θαλασσαιμία υπάρχει ενός βαθμού μη αποδοτικής ερυθροποίησης, που διαφοροποιείται ανάλογα με τη βαρύτητα της μετάλλαξης (Skarmoutsou C., I. Papassotiriou et al 2003). Ωστόσο, υπάρχουν αντισταθμιστικοί μηχανισμοί που λειτουργούν προστατευτικά για την επιβίωση των ερυθροκυττάρων. Αρχικά είχαν περιγραφεί **πρωτεολυτικοί μηχανισμοί** που απομακρύνουν τη σχετική περίσσεια των αλυσίδων (Loukopoulos D., A. Karoulias et al 1980) και πιο πρόσφατα περιγράφηκε μία **σταθεροποιητική πρωτεΐνη των ερυθρών (AHSP)**, που δεσμεύει ειδικά τις ελεύθερες α-αλυσίδες (Kihm AJ., Y. Kong et al 2002).

Ο αιματολογικός φαινότυπος ποικίλλει, από μορφές με παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, όπως οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες (Hb, MCV, MCH, μορφολογία ερυθρών), τιμές HbA<sub>2</sub>, HbF, ανεύρεση λεπτών εγκλείστων α4-αλυσίδων (*Εικόνα 20 β*), μέχρι και μορφές με φυσιολογική αιματολογική και βιοχημική εικόνα (σιωπηροί φορείς β-θαλασσαιμίας).

Ο πιο συχνός αιματολογικός φαινότυπος ετεροζυγής β-θαλασσαιμίας ( $\beta^0, \beta^+ \text{ ή } \beta^{++}$ ) είναι αυτός με αυξημένη  $\text{HbA}_2$  και φυσιολογική ή ελάχιστα αυξημένη  $\text{HbF}$ . Υπάρχουν ακόμα ετεροζυγώτες με αυξημένη  $\text{HbA}_2$  και  $\text{HbF}$  (Dutch), καθώς και ο φαινότυπος με φυσιολογική  $\text{HbA}_2$  και  $\text{HbF}$ . Ο τελευταίος φαινότυπος αναφέρεται σε ποσοστό 10% των ετεροζυγωτών στην Ελλάδα και διακρίνεται σε τύπο 1 ( $\beta^{++}$ ) και τύπο 2 ( $\beta^0 \text{ ή } \beta^+$ ). Ο τύπος 1, με φυσιολογικούς αιματολογικούς δείκτες και με μόνη παθολογική παράμετρο τη μη ισόρροπη σύνθεση των  $\alpha$ -/ $\beta$ -αλυσίδων, χαρακτηρίστηκε ως «σιωπηρός» και περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα από τον Χ. Καττάμη και τους συνεργάτες του, σε ποσοστό 4% των ετεροζυγωτών β-θαλασσαιμίας (Kattamis C., K. Karambula et al 1978; Kattamis C., A. Metaxotoy et al 1979). Ο τύπος αυτός ταυτίζεται με προηγούμενη περιγραφή σε οικογένεια αλβανικής καταγωγής (Schwartz E. 1969). Η αναγνώριση της ύπαρξης του αιματολογικού φαινοτύπου με φυσιολογικά ποσοτικά ηλεκτροφορητικά ευρήματα επιβάλλει περαιτέρω διερεύνηση. Η μορφολογία των ερυθρών, οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες MCV, MCH και ο έλεγχος με μοριακές τεχνικές, ειδικά των περιπτώσεων ζευγαριών με αυξημένο κίνδυνο (π.χ. όταν ο ένας εκ των δύο είναι ετεροζυγώτης) θα διευκρινίσουν τη διάγνωση.

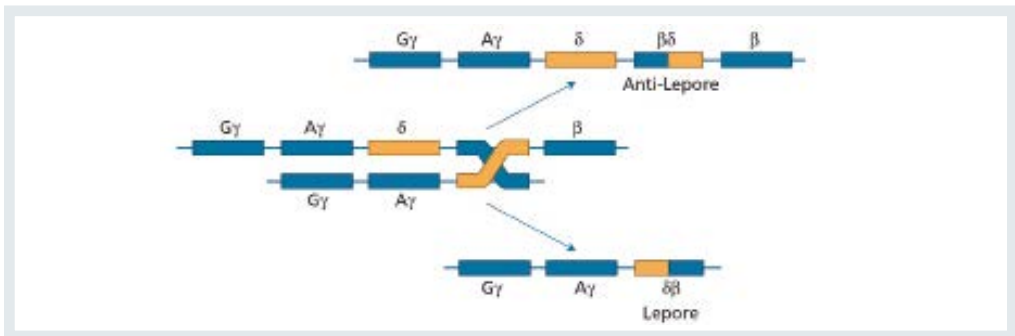
## δβ-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Έχουν περιγραφεί περίπου 30 μεταλλάξεις που ευθύνονται για τη δβ-θαλασσαιμία. Σε αντίθεση με τη β-θαλασσαιμία (σημειακές μεταλλάξεις), η μοριακή βλάβη στη δβ-θαλασσαιμία οφείλεται κατά κανόνα σε **απώλεια** (deletion) τμήματος DNA στην περιοχή των δ και β γονιδίων, (Wood B. and D. Higgs 2009). Παρά την απώλεια μεγάλου τμήματος DNA, η κλινική εικόνα της δβ-θαλασσαιμίας είναι γενικά ηπιότερη από της β-θαλασσαιμίας. Υπάρχουν όμως και εδώ διαφοροποιήσεις, ειδικά στις περιπτώσεις διπλών ετεροζυγών β- και δβ-θαλασσαιμίας (Kattamis C., A. Metaxotou-Mavromati et al 1982).

Στους ετεροζυγώτες για δβ-θαλασσαιμία, τα ερυθρά είναι υπόχρωμα και μικροκυτταρικά, η HbA<sub>2</sub> είναι χαρακτηριστικά χαμηλή και η HbF (Gγ και Aγ) διατηρείται σε επίπεδα 5-15% με ετεροκυτταρική κατανομή. Οι ομοζυγώτες διατηρούν Hb περί τα 10g/dL, η οποία είναι 100% HbF. Τα ερυθρά έχουν τυπικές μορφολογικές αλλοιώσεις με επηρεασμένους τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες. Η κλινική εικόνα είναι αυτή της ήπιας ενδιάμεσης θαλασσαιμίας (Henthorn PS., O. Smithies et al 1990).

Οι δβ-θαλασσαιμίες χαρακτηρίζονται ως (δβ)<sup>+</sup>, (δβ)<sup>ο</sup> και δ<sup>ο</sup>β<sup>+</sup> μορφές.

Οι (δβ)<sup>+</sup> μορφές περιλαμβάνουν περιπτώσεις που προκύπτουν από μη ευθυγράμμιση των δ και β γονιδίων (άνισος χιασμός), κατά τη συνένωση των γονιδίων στη φάση της μείωσης (*Εικόνα 26*).



**Εικόνα 26. Hb Lepore ως αποτέλεσμα άνισου χιασμού δ και β γονιδίων.**  
Hoffbrand V. et al, *Postgraduate Haematology 7th ed.* 2016.

Καθώς τα γονίδια των δ- και β-αλυσίδων βρίσκονται πολύ κοντά μεταξύ τους στο χρωμόσωμα 11, δυνατόν να υπάρξει συγχώνευση μεταξύ των ομόλογων αλληλουχιών των αμινοξέων των δύο γονιδίων και να δημιουργηθεί ένα υβριδικό δ/β γονίδιο (HBD/HBB fusion), με αποτέλεσμα την απώλεια τμήματος DNA μεγέθους 7,4 kb (Baglioni 1962). Η διάχυση των δ/β γονιδίων έχει σαν αποτέλεσμα έναν υβριδικό σχηματισμό, με έναρξη την αλληλουχία των αμινοξέων του 5' άκρου του δ γονιδίου (την αμινομάδα-N-terminal των δ-αλυσίδων) και με κατάληξη αυτή του 3' άκρου του β γονιδίου (την καρβοξυλομάδα-C-terminal των β-αλυσίδων), που χαρακτηρίζει τη δομή της **Hb Lepore (α2+δβ2)**.

Με βάση τα σημεία συγχώνευσης μεταξύ των αμινοξέων των δ- και β-αλυσίδων, έχουν περιγραφεί διάφοροι τύποι Hb Lepore. Ο πιο συχνός τύπος είναι ο Boston-Washington ( $\delta^{87}/\beta^{116}$ ) που απαντάται συνήθως στις μεσογειακές χώρες. Ταυτόσημος τύπος έχει περιγραφεί στην Ελλάδα ως Hb Pylos (Fessas P, G. Stamatoyiannopoulos et al 1962). Άλλοι τύποι είναι, ο Baltimore ( $\delta^{50}/\beta^{86}$ ) που έχει περιγραφεί στη Νότιο Ευρώπη και Λατινική Αμερική, και ο πιο σπάνιος τύπος Hollandia ( $\delta^{22}/\beta^{50}$ ) που έχει περιγραφεί σε ασθενείς από τη Νοτιοανατολική Ασία. Ένας νεότερος τύπος, ο Xanthi ( $\delta^{17}/\beta^{22}$ ), έχει περιγραφεί στην Ελλάδα σε άτομο τουρκικής καταγωγής (Paradopoulos V, S. Gialis et al 2005). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η περιγραφή ενός εξαιρετικά σπάνιου τύπου, του Leiden ( $\delta^{22}/\beta^{50} - \delta^{66}/\beta^{68}$ ), που οφείλεται σε εναλλασσόμενη αλληλουχία τμημάτων δ- και β-αλυσίδων (Harteveld CL., PW. Wijermans et al, 2008).

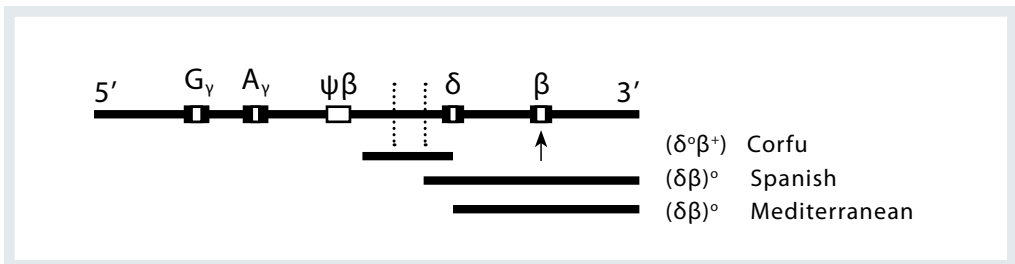
Όλοι οι τύποι της Hb Lepore έχουν τα ίδια εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα. Η ηλεκτροφορητική της κινητικότητα, σε αλκαλικό pH, είναι μεταξύ της HbA και HbA<sub>2</sub> και είναι ελαφρώς ταχύτερη από την HbS. Η Hb Lepore έχει ελαφρώς υψηλότερη συγγένεια με το οξυγόνο από ό,τι η HbA. Οι ομοζυγώτες ή οι διπλοί ετεροζυγώτες με β-θαλασσαιμία, έχουν φαινότυπο βαριάς ενδιάμεσης δβ-θαλασσαιμίας με διόγκωση ήπατος και σπληνός και σκελετικές αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές της μείζονος β-θαλασσαιμίας. Η αιμοσφαιρίνη συνήθως είναι <8,0 g/dL ή χαμηλότερα, και αποτελείται κυρίως από HbF με ετεροκυτταρική κατανομή και Hb Lepore (10-30%), ανάλογα με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης. HbA και HbA<sub>2</sub> δεν ανιχνεύονται. Οι ανάγκες για μεταγγίσεις κυμαίνονται από περιστασιακές μέχρι και συστηματικές. Οι ετεροζυγώτες Hb Lepore είναι ασυμπτωματικοί. Σε ετεροζυγώτες ελληνικής και πρώην γιουγκοσλαβικής προέλευσης διαπιστώθηκε ελαφρά σπληνομεγαλία. Τα αιματολογικά ευρήματα είναι παρόμοια με τους ετερο-

ζυγώτες της β-θαλασσαιμίας με μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών και ελαττωμένη MCH και MCV. Στην ηλεκτροφόρηση η HbA βρίσκεται ελαφρώς μειωμένη, η Hb Lepore σε επίπεδα 8-10%, χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα HbA<sub>2</sub> (~2%) και HbF >5% .

Οι (δβ)<sup>ο</sup> είναι αποτέλεσμα μεγάλων ελλειμμάτων του συμπλέγματος των β γονιδίων, που εξαλείφουν τα δ και β γονίδια, ενώ αφήνουν ανέπαφο το ένα ή και τα δύο γ γονίδια (Εικόνα 27). Υπάρχουν διάφορες μοριακές παραλλαγές (δβ)<sup>ο</sup>-θαλασσαιμίας. Η ομόζυγη κατάσταση χαρακτηρίζεται από ήπια μορφή ενδιάμεσης δβ-θαλασσαιμίας, τυπικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών και 100% HbF. Αντίστοιχα, οι ετεροζυγώτες εμφανίζουν ήπιες μορφολογικές αλλοιώσεις, επίπεδα HbF 10-20% και επίπεδα HbA<sub>2</sub> στα χαμηλότερα φυσιολογικά (Weatherall DJ. and JB. Clegg 2001).

Η δ<sup>ο</sup>β<sup>+</sup> μετάλλαξη, γνωστή και ως **Corfu** δβ-θαλασσαιμία, προκαλείται από τον συνδυασμό της μικρότερης γνωστής σε έκταση απώλειας 7,2 kb στην περιοχή μεταξύ του ψβ και μέρους του δ γονιδίου (δεύτερο ιντρόνιο), με παράλληλη μονονουκλεοτιδική β<sup>+</sup> μετάλλαξη (IVSI-5 G>A) του ίδιου (cis) χρωμοσώματος (Wainscoat JS., SL. Thein et al 1985; Kulozik AE., N. Yarwood et al 1988). Η μορφή αυτή έχει περιγραφεί μόνο στον ελληνικό πληθυσμό με συχνότητα που υπολογίζεται στο 1,56% όλων των μορφών β-θαλασσαιμίας στην Ελλάδα. Οι ετεροζυγώτες έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα ολικής αιμοσφαιρίνης, με μέση τιμή HbF 3,39 % και HbA<sub>2</sub> 2,7% και χαμηλό MCV και MCH. Στους ομοζυγώτες, η αιμοσφαιρίνη διατηρείται σε επίπεδα 9,0-9,5 g/dL, με HbF 100%. Στους διπλούς ετεροζυγώτες Corfu δβ-θαλασσαιμίας και άλλων β-μεταλλάξεων, τόσο ο αιματολογικός όσο και ο κλινικός φαινότυπος εξαρτώνται από τύπο της β-μετάλλαξης (Kattamis C., M. Skafida et al 2022; Traeger-Synodinos J., M. Tzetzis et al 1991).

Μεγαλύτερα ελλείμματα που καταλαμβάνουν τη βασική ρυθμιστική περιοχή του β γονιδίου (β-LCR) και ολόκληρο ή το μεγαλύτερο μέρος του συμπλέγματος των β γονιδίων,



Εικόνα 27. Απώλεια τμημάτων DNA στην περιοχή των δ και β γονιδίων.

εξουδετερώνουν την έκφραση των περισσότερων ή όλων των γονιδίων του συμπλέγματος με αποτέλεσμα την εκδήλωση ( $\text{A}\gamma\delta\beta$ )<sup>o</sup> ή ( $\text{ε}\gamma\delta\beta$ )<sup>o</sup>-θαλασσαιμίας (Wood WG. 1993).

Οι ετεροζυγώτες ( $\text{A}\gamma\delta\beta$ )<sup>o</sup> έχουν παρόμοιο φαινότυπο με αυτόν της δβ-θαλασσαιμίας με υπόχρωμα και μικροκυτταρικά ερυθρά, ελαττωμένη  $\text{HbA}_2$  και επίπεδα  $\text{HbF}$  5-15% με ετεροκυτταρική κατανομή. Οι ομοζυγώτες συμπεριφέρονται όπως στην ενδιάμεση θαλασσαιμία με επίπεδα  $\text{HbF}$  100% ( $\text{C}\gamma$ - $\text{HbF}$ ) (Henthorn PS., O. Smithies et al 1985).

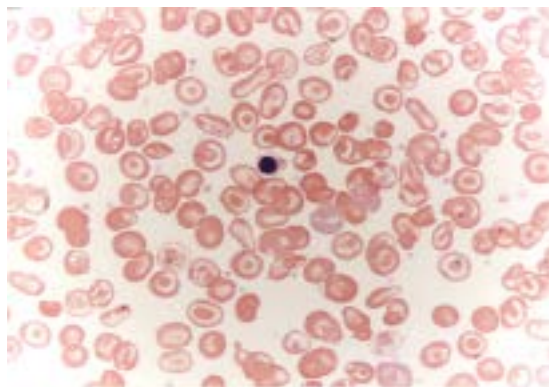
Οι ετεροζυγώτες για ( $\text{ε}\gamma\delta\beta$ )<sup>o</sup>-θαλασσαιμία έχουν σχετικά σοβαρού βαθμού αιμολυτική αναιμία κατά τη γέννηση και υπερχολερυθριναιμία, με μικροκυττάρωση, υποχρωμία, φυσιολογικά επίπεδα  $\text{HbA}_2$  και  $\text{HbF}$  5-15%. Στην Ελλάδα έχει περιγραφεί έλλειμα περίπου 72 kb, που περιλαμβάνει ολόκληρο το σύμπλεγμα του β γονιδίου. Ο ετεροζυγώτης πάσχων παρουσίασε μια παροδική βαριά αναιμία κατά τη νεογνική περίοδο, και μια μη μεταγγοισιοεξαρτώμενη χρόνια αιμολυτική αναιμία μετέπειτα, αντίστοιχη με ήπια β-TI (Makis A., I. Georgiou et al 2019). Πάσχοντες ομοζυγώτες δεν έχουν περιγραφεί, προφανώς διότι η κατάσταση είναι ασυμβίβαστη με τη ζωή (Kan YW., BG. Forget et al 1972).

## δ-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Όπως και στη β-θαλασσαιμία, μεμονωμένες σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο των δ-αλυσίδων, έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση δ-θαλασσαιμίας. Είναι μια καλοήθης κατάσταση, χωρίς κλινικές επιπτώσεις. Τόσο στην ετερόζυγο, όσο και στην ομόζυγο κατάσταση η Hb A<sub>2</sub> δεν ανιχνεύεται (Fessas P. and G. Stamatoyanopoulos 1962). Όταν συν-κληρονομηθεί με μετάλλαξη β-θαλασσαιμίας, οι ετεροζυγώτες έχουν φυσιολογικά ή ελαττωμένα επίπεδα Hb A<sub>2</sub> (Oggiano L., M. Pirastu et al 1987). Από τη μονάδα της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ περιγράφηκε διπλός ετεροζυγώτης β-θαλασσαιμίας (CD39) και μιας νέας μετάλλαξης του δ γονιδίου (116 Arg→Cys), με φυσιολογικά επίπεδα Hb A<sub>2</sub> (2,4%) και παρουσία νέας παθολογικής Hb A<sub>2</sub>-Corfu, όπως αποκαλέστηκε, με επίπεδα 1,5% ( Loudianos G., S. Murru et al 1991).

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ β- ΚΑΙ δβ-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Η εργαστηριακή διάγνωση βασίζεται στη Γενική Αίματος με τα χαμηλά επίπεδα της Hb, MCV, MCH, τα εμπύρνα ερυθρά, τις μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών (Εικόνα 28), και τα οριακά αυξημένα λευκά ή χαμηλά λευκά και αιμοπετάλια εάν υπάρχει υπερσπληνισμός. Τα ΔΕΚ είναι αυξημένα, όχι όμως τόσο όσο αναμένεται από τη βαριά αναμία, γεγονός που οφείλεται στη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση. Η χολερυθρίνη (έμμεση) είναι αυξημένη, ενώ η ηπατική και νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογικές. Κλασική διαγνωστική προσέγγιση αποτελεί η ηλεκτροφόρηση της Hb (ανίχνευση παθολογικής Hb), και ο ποσοτικός προσδιορισμός των κλασμάτων της Hb. Τα ευρήματα είναι υψηλά ποσοστά HbF, αυξημένη HbA<sub>2</sub>, και χαμηλή HbA εάν πρόκειται για β<sup>+</sup>, η απουσία εάν πρόκειται για β<sup>0</sup>-μορφή. Περαιτέρω έλεγχος DNA θα αποκαλύψει και τη μετάλλαξη της β-αλυσίδας. Εξάλλου, έλεγχος των γονέων θα δώσει ευρήματα ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας, με κύρια χαρακτηριστικά, επίπεδα HbA<sub>2</sub> >3,5%, MCH<27 pg και MCV<79 fl για τις κλασικές μορφές (Πίνακας 8) (Kattamis C., V. Ladis et al 1975; Καττάμης X. 1995).



*Εικόνα 28. Μορφολογία ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ομόζυγη β-θαλασσαιμία: Χαρακτηριστική εικόνα ποικιλοκυττάρωσης, (α) υπόχρωμα μικροκυτταρικά ερυθρά, (β) νορμόχρωμα ερυθρά, (γ) στοχοκύτταρα, (δ) ελλειπτοκύτταρα, (ε) σφαιροκύτταρα, (στ) μία ερυθροβλάστη, (Αιματολογικό Εργαστήριο Νοσ. Παιδών “Η Αγία Σοφία”).*

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Η συστηματική θεραπεία, αρχικά με μεταγγίσεις, άρχισε να εφαρμόζεται από τα μέσα της δεκαετίας του 1960 ως συμπτωματική αντιμετώπιση. Σήμερα οι θεραπευτικές ενέργειες διευρύνονται και στοχεύουν στην παθογένεια της νόσου και των συμπτωμάτων της, καθώς και στην αποκατάσταση των παρενεργειών που προκύπτουν από την εφαρμογή των θεραπευτικών μέσων.

**Πίνακας 8. Βασικά εργαστηριακά ευρήματα αιματολογικών φαινοτύπων β και δβ θαλασσαιμίας.**  
Καττάμης Χ, (2004, τροποπ.).

Αιματολογικοί Φαινότυποι	ΕΤΕΡΟΖΥΓΙΟΙ							ΟΜΟΖΥΓΙΟΙ			
	Hb	MCH pg	MCV fl	Ανωμαλ. ερυθρών	Αντιστ. ερυθρών	HbA (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	HbF (%)	HbA (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	HbF (%)
<b>β-θαλασσαιμία</b> (Υψηλή A <sub>2</sub> )											
β <sup>ο</sup> Βαρύς τ.	Φ ή Μ	<27	<79	++	A	92-95	>3,5	<4	0	2-5	95-98
β <sup>+</sup> Ήπιος τ.	Φ ή Μ	<27	<79	++	A	92-95	>3,5	<4	>40	2-5	30-60
β <sup>++</sup> Μεσογειακός τ.	Φ ή Μ	<27	<79	++	A	92-95	>3,5	<4	>70	2-5	15-30
<b>(Υψηλή A<sub>2</sub>+F)</b>											
Dutch type	Φ ή Μ	<27	<79	++	A	92-95	>3,5	>4	0	2-5	95-98
<b>(Φυσιολ. A<sub>2</sub>+F)</b>											
Τύπος 1 (β <sup>++</sup> ) σιωπηρός τ.	Φ	Φ	Φ	0, +	Φ	92-95	<3,5	<2	>80	2-5	<20
Τύπος 2 (β <sup>+</sup> ή β <sup>ο</sup> )	Φ ή Μ	<27	<79	+, ++	A	92-95	<3,5	<2	~5	2-5	90
<b>δβ-θαλασσαιμία</b>											
δ <sup>ο</sup> β <sup>+</sup> Corfu	Φ ή Μ	<27	<79	+, ++	A	92-95	~3	3-4	5	0	95
(δβ) <sup>ο</sup> Υψηλή F	Φ ή Μ	<27	<79	+, ++	A	80	<3,5	10-20	0	0	95-98
(δβ) Lepore	Φ ή Μ	<27	<79	+, ++	A	80	<3,5	>5	0	0	80
						<b>Hb Lepore</b> 8-10			<b>Hb Lepore</b> 10-20		

Φ: φυσιολογική, Μ: μειωμένη, Α: αυξημένη

Η αντιμετώπιση της αναμίας με **μεταγγίσεις** και η εντατική **αποσιδήρωση** αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της συμβατικής θεραπείας της β-TM. Η **σπληνεκτομή**, η αντιμετώπιση των **επιπλοκών από τα διάφορα όργανα** (καρδιά, ήπαρ, ενδοκρινείς αδένες) και των **παρενεργειών των μεταγγίσεων** (μετάδοση νοσημάτων, αλλοανοσοποίηση) αποτελούν πρόσθετες θεραπευτικές ενέργειες, όπως και η **ψυχολογική υποστήριξη** των πασχόντων και των οικογενειών τους. (Modell B. 1977; Kattamis C. and V. Ladis 1997). Η **μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων**, όπου υπάρχει ένδειξη, ισοδυναμεί με πλήρη κλινική ίαση, ενώ η **γονιδιακή θεραπεία** σηματοδοτεί τη σύγχρονη αιτιολογική θεραπευτική πρόκληση.

Με τη σημερινή έκρηξη των γνώσεών μας σε ό,τι αφορά στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου, φαίνεται πως βρισκόμαστε στην αρχή του τέλους της συμβατικής αντιμετώπισης, προσδιορίζοντας συγκεκριμένους νέους στόχους παρέμβασης, όπως: α) Διόρθωση της μη ισόροπης παραγωγής των πρωτεϊνικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης, β) αντιμετώπιση της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, και γ) βελτίωση της “διαχείρισης” του σιδήρου από τον οργανισμό.

## Μεταγγίσεις Αίματος

Δεδομένου ότι ο οργανισμός δεν συνθέτει επαρκείς ποσότητες αιμοσφαιρίνης, οι μεταγγίσεις αποτελούν τη βάση της θεραπείας. Η γνώση της δυνατότητας παραγωγής ή όχι, επαρκούς ποσότητας φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης Α, αποτελεί σήμερα το σημαντικότερο κριτήριο επιλογής του χρόνου έναρξης και της συχνότητας θεραπείας με μεταγγίσεις. Η ακριβής διάγνωση μάς επιτρέπει την έγκαιρη και χωρίς επιβλαβείς καθυστερήσεις έναρξη θεραπείας με μεταγγίσεις, όταν πρόκειται για Μείζονα μορφή θαλασσαιμίας, ή την αποφυγή άσκοπων μεταγγίσεων, όταν πρόκειται για Ενδιάμεση μορφή. Ωστόσο η τελική απόφαση έναρξης θεραπείας με μεταγγίσεις πρέπει να γίνεται κυρίως με κλινικά κριτήρια με στόχο τη διασφάλιση φυσιολογικής ανάπτυξης και αποδεκτής ποιότητας ζωής (Λαδής Β. 2001).

Σε περιπτώσεις ομόζυγης β-θαλασσαιμίας, στα περισσότερα κέντρα, οι μεταγγίσεις αρχίζουν σε πολύ μικρή ηλικία, κάτω των 6 μηνών, ακόμα και με υψηλή Hb ~9 g/dL, εφόσον συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις συμβατές με μείζονα θαλασσαιμία, ή μεταγγισιοεξαρτώμενη μορφή όπως ορίζεται σήμερα (Trompeter S. and A. Cohen 2014).

Οι ενδείξεις για μεταγγίσεις στην ενδιάμεση θαλασσαιμία δεν είναι απολύτως καθορισμένες και βασίζονται κυρίως στην ποιότητα (Hb A), παρά στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης. Ωστόσο, στους ασθενείς αυτούς, έχει διαπιστωθεί αυξημένη νοσηρότητα όταν έχουν επίπεδα Hb <10 g/dL (Taher AT., KM. Musallam et al 2015). Παροδικές μεταγγίσεις απαιτούνται σε απότομη πτώση της Hb, όπως κατά τη διάρκεια λοιμώξεων, σε χειρουργικές επεμβάσεις

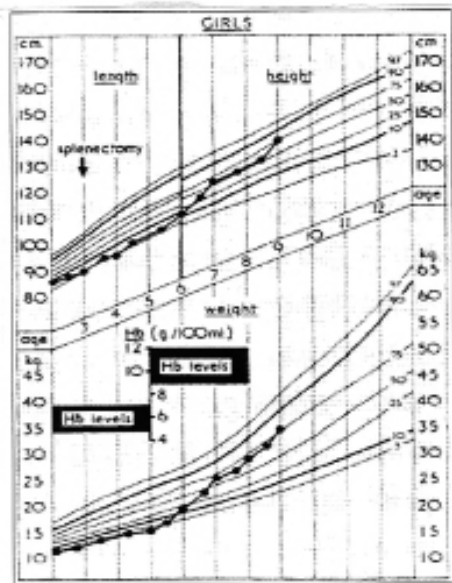
και κατά την εγκυμοσύνη. Τακτικές μεταγγίσεις είναι απαραίτητες σε παιδιά με καθυστέρηση της ανάπτυξης, με σοβαρές οστικές αλλοιώσεις, ή για την αντιμετώπιση επιπλοκών, όπως κλινικά σημαντικές εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης και πνευμονική υπέρταση (Taher AT., E. Vichinsky et al 2013).

Όλα τα θεραπευτικά σχήματα μεταγγίσεων που έχουν προταθεί, παράλληλα με την ικανοποιητική καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, αποσκοπούν στο να αποκαταστήσουν ικανά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ώστε να επιτρέψουν την επαρκή οξυγόνωση των ιστών και τη φυσιολογική ανάπτυξη (Wolman IJ. 1964). Για την επίτευξη των ανωτέρω σκοπών, το πλέον αποδοτικό σχήμα είναι εκείνο των συχνών μεταγγίσεων, κάθε 2 με 3 εβδομάδες, με μικρό όγκο αίματος. Στους ενηλίκους η Hb πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα μεταξύ 9 και 14 g/dL (Hct 27-42%), και μεταξύ 10 και 13 g/dL (Hct 30-39%) για τα παιδιά (Galanello R. and R. Origà 2009). Για την αποτελεσματική καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, μεγαλύτερη σημασία έχουν τα αρχικά επίπεδα της Hb πριν από τη μετάγγιση, παρά η μέση τιμή (Piomelli S. 1995). Χαρακτηριστική είναι η βελτίωση της καμπύλης σωματικής αύξησης ασθενούς (Εικόνα 29), μετά την έναρξη θεραπείας με συχνές μεταγγίσεις και διατήρηση της Hb σε επίπεδα μεταξύ 8,5 – 12 g/dL (Kattamis C., N. Touliatos et al 1970).

Ο ολικός όγκος του αίματος που θα μεταγγισθεί υπολογίζεται με τον τύπο:

$$[\text{Επιθυμητά επίπεδα Hb (g/dL)} - \text{πραγματικά επίπεδα Hb}] \times \text{βάρους σώματος (kg)} \times 3$$

Στη παιδική ηλικία συνήθως ο όγκος κυμαίνεται σε 10-15 mL/kg βάρους σώματος συμπυκνωμένων ερυθρών με Hct περίπου 75%. Υπολογίζεται ότι 3 mL συμπυκνωμένων ερυθρών ανά kg βάρους σώματος αυξάνει την Hb κατά 1 g/dL. Ο ρυθμός μεταγγίσεως είναι 4-5 mL/kg/h και η διάρκεια συνήθως δεν ξεπερνάει τις 4 ώρες. Σε προσεκτικά επιλεγμένους πάσχοντες, χωρίς καρδιολογικά προβλήματα και που μεταγγίζονται με μικρές ποσότητες, μπορεί να μεταγγίζονται με ρυθμό 1 ώρας ανά μονάδα. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε αρρώστους που διατηρούν χαμηλή αιμοσφαιρίνη για μεγάλο χρονικό διάστημα ή έχουν καρδιολογικό πρόβλημα. Ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασης, στους αρρώστους αυτούς μπορεί να χορηγηθούν διουρητικά πριν από τη μετάγγιση. Οι άρρωστοι αυτοί πρέπει να μεταγγίζονται σε συντομότερα χρονικά διαστήματα με μικρές ποσότητες και βραδύτερο ρυθμό (2 mL/kg/h), και με επίπεδα Hb 11,0-12,0 g/dL. Σε πολύ βαριές περιπτώσεις, συστήνεται η αφαιμαξομετάγγιση. Προτιμάται πρόσφατο αίμα ηλικίας μικρότερης των 7 ημερών γιατί έχει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης, αν και ο μέγιστος χρόνος αποθήκευσης κάθε μονάδας εξαρτάται από τη μέθοδο προετοιμασίας,



**Εικόνα 29. Βελτίωση της καμπύλης σωματικής αύξησης μετά την έναρξη θεραπείας με συχνές μεταγγίσεις.**

όπως τη συμπύκνωση, τη σύνθεση του αντιπηκτικού και των πρόσθετων συντηρητικών που χρησιμοποιούνται. Η συντήρηση του αίματος σε αντιπηκτικά με χαμηλό pH, όπως είναι τα ACD και CPD, έχει σαν αποτέλεσμα τη χαμηλή περιεκτικότητα σε 2,3BPG και την αυξημένη χημική συγγένεια Hb-O<sub>2</sub> στα ερυθρά (Dawson RB. and TJ. Ellis 1970). Η μετάγγιση συντηρημένου αίματος δεν βελτιώνει άμεσα την υποξία. Για να επανέλθει το 2,3 BPG και η P<sub>50</sub> στα φυσιολογικά τους επίπεδα πρέπει να περάσουν 48 ώρες από τη μετάγγιση (Beuter E. and LA. Wood 1969). Δεν επιτρέπεται η παράλληλη έγχυση άλλων υγρών, εκτός από φυσιολογικό ορό 0,9% και απαγορεύεται η προσθήκη φαρμάκων στη μονάδα μετάγγισης. Μία μονάδα

αίματος που έμεινε εκτός της τράπεζας αίματος για λιγότερο από 30 λεπτά μπορεί να επιστραφεί και να επαναχρησιμοποιηθεί (Petrides M. 2007).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με μεταγγίσεις (προμεταγγισιακός έλεγχος), πρέπει να προσδιορίζεται όχι μόνο η ομάδα αίματος ως προς το σύστημα ABO και Rh αλλά και ο πλήρης φαινότυπος για άλλα κλινικά σημαντικά συστήματα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων όπως το Kell, Duffy, Kidd, MNSs, P, Lutheran, Lewis, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΕΘ, δεδομένου ότι τα ποσοστά αλλοανοσοποίησης είναι υψηλότερα σε σχέση με ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία. Θα πρέπει να αποφεύγονται μεταγγίσεις από συγγενείς πρώτου βαθμού λόγω του κινδύνου ανάπτυξης αντισωμάτων που ενδέχεται να επηρεάσουν δυσμενώς ενδεχόμενη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, καθώς και του κινδύνου εκδήλωσης αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή κατά τη μετάγγιση. Μεταγγίσεις που γίνονται με σεβασμό αυτών των φαινοτύπων προσφέρουν σημαντικού βαθμού πρόληψη ανάπτυξης αντιερυθροκυτταρικών αντιγόνων (Spanos T., M. Karageorga et al 1990). Οι μονάδες αίματος ελέγχονται πάντοτε ως προς το σύστημα ABO, Rh (D, C,c, E,e) και Kell, και επί ειδικών περιπτώσεων εφαρμόζονται εξειδικευμένοι έλεγχοι, όπως άμεση Coombs και ταυτοποίηση αντισωμάτων. Για το ενδεχόμενο της εμφάνισης νέων και επομένως μη

ανιχνεύσιμων αντισωμάτων κατά το μεσοδιάστημα των μεταγγίσεων, το χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης δείγματος και του ελέγχου των αντισωμάτων, έως τη μετάγγιση είναι 72 ώρες, αλλά μπορεί να διαρκεί έως μία εβδομάδα σε κέντρα που εφαρμόζουν πλήρη έλεγχο των αντιγόνων Rh και Kell (Trompeter S. and A. Cohen 2014). Η εποχική έλλειψη πρόσφατου αίματος δεν πρέπει να αποτελεί αιτία καθυστέρησης της μετάγγισης. Επί ελλείψεως ερυθρών της ίδιας ομάδας, ασθενείς ομάδας Α ή Β μπορούν να μεταγγισθούν με ερυθρά ομάδας Ο (καταχρηστική επιλογή), όπως και ασθενείς ομάδας ΑΒ μπορούν να μεταγγισθούν με ερυθρά ομάδας Α ή Β ή Ο.

Οι μονάδες πρέπει να ελέγχονται τόσο με ανοσοαιματολογικές τεχνικές για σύφιλη, HBSAg, HCV Ab, Ag, HIV 1,2 Ab, HTLV I, II Ab, όσο και με μοριακές τεχνικές για την ανίχνευση γενετικού υλικού (DNA, RNA) για HBV, HCV, HIV. Όλοι οι μεταγγιζόμενοι πρέπει να είναι εμβολιασμένοι έναντι της ηπατίτιδας Β.

Κατά τη διάρκεια της μετάγγισης, επιβάλλεται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα για τα πρώτα 15 λεπτά, που είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σημαντικές αντιδράσεις.

Οι αντιδράσεις από μεταγγίσεις διακρίνονται ανάλογα με:

<b>α. Παράγωγα αίματος :</b>	Λευκά, ερυθρά, αιμοπετάλια, πλάσμα, ανοσοσφαιρίνες
<b>β. Χρόνο εκδήλωσης :</b>	Άμεσες (κατά την μετάγγιση και $\leq 2$ ώρες) - Απώτερες (24 ώρες – 7 ημέρες)
<b>γ. Παθογένεια:</b>	Ανόσου – Μη ανόσου χαρακτήρα

Η συχνότητα που αναφέρεται στον *πίνακα 9* προέρχεται από τη διεθνή βιβλιογραφία και αφορά στις μεταγγίσεις συνολικά (TIF 2021). Ειδικότερα για τη Θαλασσαιμία και άλλες Αιμοσφαιρινοπάθειες, σύμφωνα με στοιχεία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης και Επιτήρησης των Μεταγγίσεων (ΣΚΑΕΜ) του ΕΟΔΥ, για το έτος 2019 δηλώθηκαν 139 αντιδράσεις σχετικά με τη μετάγγιση 44.164 μονάδων ερυθροκυττάρων (συχνότητα 1: 317 μονάδες) σε σύνολο 1.299 ασθενών. Συχνότερες είναι οι αλλεργικές (59,7%), οι πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις (29,5%) και αντιδράσεις από άλλη αιτία (8,5%). Σε τρεις ασθενείς διαγνώστηκε νέα αλλοανοσοποίηση για τα συστήματα Kidd, MNS, Duffy, ποσοστό 2,16% του συνόλου των αντιδράσεων. Η χαμηλή συχνότητα της αλλοανοσοποίησης, συγκριτικά με παλαιότερα στοιχεία, επιβεβαιώνει τη σημασία της καλύτερης αντιγονικής στρατηγικής των μεταγγίσεων, σε αντίθεση με το πρόβλημα της ανεπαρκούς λευκαφαίρεσης των μονάδων στην κατηγορία των πολυμεταγγιζόμενων ατόμων.

**Πίνακας 9. Συχνότητα, χαρακτηριστικά συμπτώματα, αντιμετώπιση κυριότερων αντιδράσεων από μεταγγίσεις ερυθρών.**

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	ΕΝΑΡΞΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
<b>Οξεία αιμολυτική</b> 1/25.000 μον ερυθρών	Ρίγος, Πυρετός, Υπόταση, Δύσπνοια, Οσφυαλγία, Αιμοσφαινουρία Διάχυτη ενδ. Πήξη (ΔΕΠ)	Άμεση	Διακοπή μετάγγισης Υποστήριξη I.V. υγρά Διουρητικά Ηπαρίνη επί ΔΕΠ Πρόληψη ασυμβατότ.
<b>Βακτηριακή επιμόλυνση</b> 1/250.000. μον ερυθρών 1/350 μον αιμοπεταλίων	Υψηλός πυρετός, Κοιλιακά άλγη, Διάρροια, Shock	< 4 ώρες	Διακοπή μετάγγισης Υποστήριξη Αντιβιοτικά Κορτικοειδή
<b>Πυρετική μη αιμολυτική</b> 1/100 μον ερυθρών Σπάνιες με λευκαφαίρεση	Μέτριος πυρετός <sup>3</sup> 1° C Κεφαλαλγία, Έμετος	2-6 ώρες	Αντιπυρετικά Απολευκοκυτ. ερυθρ. Διακοπή μετάγγισης ;
<b>Αλλεργική</b> 1/100 μεταγγίσεις	Εξάνθημα, Κνίδωση, Κνησμός,	Ενωρίς	Αντιισταμινικά Κορτικοειδή ; Πλυμένα ερυθρά Διακοπή μετάγγισης ;
<b>Αναφυλακτική</b> 1/50.000 μεταγγίσεις	Έντονη υπόταση, Οίδημα λάρυγγα, Βρογχόσπασμος	Άμεση	Διακοπή μετάγγισης Αδρεναλίνη, Κορτικ. Πλυμένα ερυθρά
<b>T R A L I</b> 1/10.000 μον. ερυθρών	Δύσπνοια, ταχυκαρδία, Πυρετός, υπόταση α/α θώρακος; εικ. πνευμον. οιδήματος	≤ 6 ώρες	Διακοπή μετάγγισης Παροχή O <sub>2</sub> , Κορτικ. Διουρητικά Αναπν. υποστήριξη
<b>ΤΙ – GVHD</b> Σπάνια	1. Πυρετός, Εξάνθημα 2. Έμετοι, Διάρροια	1-4 εβδομ.	Διακοπή μετάγγισης Συμπτ. υποστήριξη

Επιπλοκές που σχετίζονται με τη μετάγγιση (Πίνακας 10), μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της μετάγγισης και χαρακτηρίζονται ως *άμεσες αντιδράσεις*, όπως οι πυρετικές και αλλεργικές, οι οξείες αιμολυτικές και η μικροβιακή επιμόλυνση, είτε με καθυστέρηση ωρών ή ημερών (24 ώρες - 7 ημέρες) και χαρακτηρίζονται ως *απώτερες αντιδράσεις*, όπως η αλλοανοσοποίηση και η μετάδοση νοσημάτων<sup>3</sup>.

3. Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αίματος και παραγώγων. ΕΑΕ, 2010.

**Πίνακας 10. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΑΠΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ**

<b>ΑΝΟΣΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ</b>	
• Οξεία αιμολυτική	Ασυμβατότητα ομάδων αίματος
• Πυρετική, μη αιμολυτική	α) Αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα β) Κυτοκίνες του δότη
• Αλλεργική	Αντισώματα έναντι πρωτεϊνών του πλάσματος του δότη
• Αναφυλαξία	IgA αντιγόνα σε συγγενή έλλειψη IgA σφαιρινών
• Οξεία αναπνευστική βλάβη TRALI: Transfus. Related Acute Lung Injury	HLA (I-II), αντι-κοκκιοκυτταρικά αντισώματα έναντι του δέκτη
• Αντίδραση Μοσχεύματος / Ξενιστή TI-GVHD: Transfusion Induced-GVHD	α) HLA ασυμβατότητα, λήπτης με ανεπάρκεια κυτ. ανοσίας β) Συγγενείς, δότης / λήπτης
<b>ΜΗ ΑΝΟΣΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ</b>	
• Πυρετική αιμολυτική	Βακτηριακή επιμόλυνση ψυχρόφιλα Gram (-)
• Καρδιακή κάμψη	Υπερφόρτωση, ταχεία ροή
• Υποθερμία	Ταχεία χορήγηση κρύου αίματος
• Υπερκαλιαιμία • Υπασβεσταιμία	Κίνδυνοι από μαζικές μεταγγίσεις
• Εμβολή αέρος	

**ΑΠΩΤΕΡΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ**

♦ Αλλοανοσοποίηση ♦ Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία	Ανάπτυξη Ab έναντι ερυθροκυτταρικών Ag Συνήθως πάσχοντες με αλλοαντισώματα
♦ Μετάδοση νοσημάτων Ιοί ⇒ HAV, HBV, HDV, HCV, HGV, HIV 1-2, HTLV 1, CMV, EBV, HPV, HHV-B, TTV Παράσιτα ⇒ Ελονοσία, Τοξόπλασμα, Λεισμάνια, Μικροφιλάρια, Babesiosis Βακτηρίδια ⇒ Σαλμονέλα, Βρουκέλλα, Γερσίνια, Σερράτια, Τρεπόνημα	
♦ Αιμοσιδήρωση*	Ελλιπής αποσιδήρωση

\*Ο υπολογισμός του σιδήρου που προσλαμβάνεται με τις μεταγγίσεις υπολογίζεται ως εξής:  
Όγκος του μεταγγιζόμενου αίματος (mL) x Hct (%) x 1.16 (mg Fe/mL RBC) = mg Fe

Η αξιολόγηση κάθε αντίδρασης είναι απαραίτητη για την επιλογή του κατάλληλου προϊόντος αίματος και την πρόληψη των επιπλοκών. Για την προφύλαξη σοβαρών πυρετικών και αλλεργικών αντιδράσεων στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς χρησιμοποιούνται μονάδες ερυθρών μετά από ειδική επεξεργασία<sup>4</sup>:

- **Συμπυκνωμένα ερυθρά**

Μία μονάδα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων περιέχει όλα τα ερυθρά της αρχικής μονάδας ολικού αίματος, που λαμβάνονται μετά από φυγοκέντρηση, ενώ διατηρείται το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων (~2,5-3,0 x10<sup>9</sup> κύτταρα). Ο όγκος αυτού του προϊόντος είναι 280 ±50 mL και ο Hct κυμαίνεται μεταξύ 0,65-0,75.

- **Λευκαφαιρέμένα ερυθρά**

Προϊόν που παρασκευάζεται με απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους των λευκών και των αιμοπεταλίων από παρασκεύασμα ερυθρών. Ο αριθμός των λευκών που περιέχει η μονάδα πρέπει να είναι μικρότερος από 1 x10<sup>6</sup> κύτταρα. Η λευκαφαίρεση επιτυγχάνεται με διάφορες τεχνικές, που περιλαμβάνουν τον συνδυασμό αφαίρεσης της στιβάδας των λευκών και τη διήθηση με εργαστηριακό φίλτρο. Συνιστάται η διήθηση να εφαρμόζεται πριν από την αποθήκευση. Η χορήγησή τους έχει ένδειξη σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς και σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι των λευκοκυττάρων και εμφανίζουν έντονες πυρετικές αντιδράσεις. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική επιλογή αντί του αρνητικού για μεγαλοκυτταροϊό [CMV(-)] αίματος. Η λευκαφαίρεση αποτελεί πολύ καλό μέτρο αποφυγής μόλυνσης και από άλλους ενδοκυτταρικούς ιούς για τους οποίους δεν γίνεται εργαστηριακός έλεγχος (Epstein Barr, Parvo B19 κ.λπ.) και από *Yersinia enterocolitica*.

- **Πλυμένα ερυθρά**

Προϊόν που παρασκευάζεται από ολικό αίμα με φυγοκέντρηση και απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους του πλάσματος, των λευκών και των αιμοπεταλίων. Ακολουθεί πλύση των ερυθρών με φυσιολογικό ορό σε κλειστό κύκλωμα, όπου επιπλέον επιτυγχάνεται αφαίρεση της μεγαλύτερης δυνατής ποσότητας πρωτεϊνών του πλάσματος. Ο Hct μπορεί να καθορίζεται ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες (0,65-0,75). Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις και σε πάσχοντες με έλλειψη IgA ανοσοσφαιρίνης.

4. Οδηγός για την παρασκευή, τη χρήση και τη διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων αίματος. Σύσταση αρ. R (95) 15, 10η έκδ. Εκδ. Συμβουλίου της Ευρώπης 2010.

- **Νεοκύτταρα**

Η μετάγγιση νεαρών ερυθροκυττάρων έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει την ετήσια μείωση της κατανάλωσης αίματος από 10 έως και 35%. Το όφελος, όμως, αυτό δεν αντισταθμίζεται από την αύξηση του κόστους κατά 100% και κυρίως από τον κίνδυνο της έκθεσης των ασθενών σε μεγαλύτερο αριθμό δοτών, με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου από μεταδιδόμενες νόσους και ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων (Spanos T., V. Ladis et al 1996).

- **Ακτινοβολημένα ερυθρά**

Με την ακτινοβολήση αδρανοποιούνται τα λεμφοκύτταρα του δότη, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (TA-GvHD) σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς ή για μονάδες που προέρχονται από συγγενείς πρώτου βαθμού.

- **CMV αρνητικές μονάδες**

Χρησιμοποιήθηκαν σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς και νεογνά, καθώς και σε ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σήμερα η δυνατότητα της πολύ υψηλού βαθμού λευκαφαίρεσης καθιστά τον κίνδυνο CMV λοίμωξης μηδαμινό.

- **Κατεψυγμένα ερυθρά σπάνιων ομάδων**

Χρησιμοποιούνται για ασθενείς με σπάνιο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο.

- **Εργαστηριακά καλλιεργημένα ερυθρά (Lab grown RBC)**

Η λεπτομερής καταγραφή ορισμένων παραμέτρων, όπως το βάρος σώματος, τα μεσοδιαστήματα των μεταγγίσεων, η Hb ή ο Hct πριν και μετά τη μετάγγιση, ο όγκος του μεταγγιζόμενου αίματος και ο Hct της φιάλης, είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των μεταγγίσεων, τον υπολογισμό της κατανάλωσης αίματος και του προσλαμβανόμενου σιδήρου, με σκοπό την προσαρμογή της θεραπείας αποσιδήρωσης (Καττάμης Χ. 1989).

## **Αποσιδήρωση**

Οι μεταγγίσεις αποτελούν την κύρια αιτία αιμοσιδήρωσης στους ασθενείς με TDT ενώ στους ασθενείς με NTDT, το θετικό ισοζύγιο σιδήρου οφείλεται κυρίως στην αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το έντερο λόγω της υποξίας. Υπολογίζεται ότι 1 mL συμπυκνωμένων ερυθρών (Hct 100%) περιέχουν 1,16 mg σιδήρου και κάθε μονάδα μεταγγιζόμενου αίματος προσθέτει περίπου 200 mg σιδήρου στα ολικά αποθέματα του οργανισμού. Σπλη-

νεκτομημένοι και χωρίς επιπλοκές θαλασσαιμικοί πάσχοντες, για να διατηρήσουν επίπεδα  $Hb > 9-10$  g/dL, χρειάζονται κατά μέσον όρο έναν όγκο 100-200 mL/kg ετησίως συμπυκνωμένων ερυθρών. Ο όγκος αυτός των ερυθρών αντιστοιχεί σε μία ετήσια ποσότητα σιδήρου 116-232 mg/kg ΒΣ που μεταφράζεται σε ρυθμό σιδήρωσης 0,4 - 0,6 mg/kg ΒΣ ημερησίως. Καθώς ο οργανισμός δεν διαθέτει μηχανισμούς αποβολής της περίσσειας σιδήρου (φυσιολογικά 2-4 mg ημερησίως), ανάλογα με το βάρος σώματος και τον όγκο του μεταγγιζόμενου αίματος, οδηγείται σε πλεόνασμα 6,3-41,4 mg σιδήρου την ημέρα (Cohen A.R. 2006).

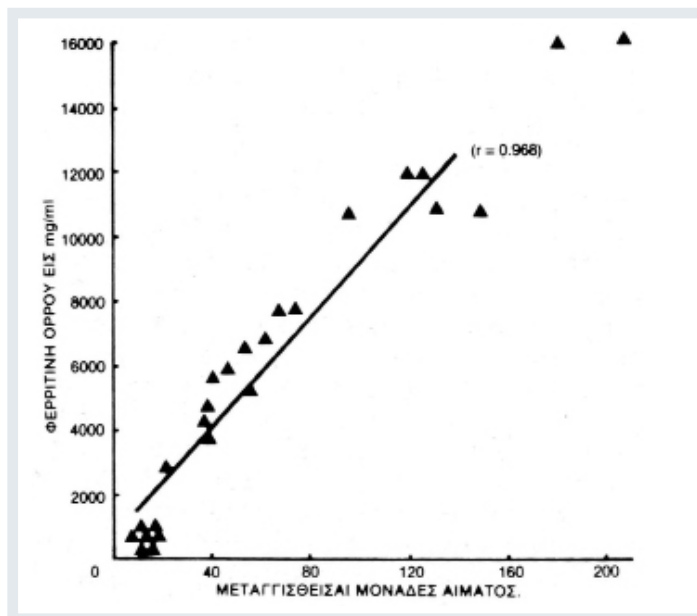
Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας αποσιδήρωσης, πριν από τη συσσώρευση τοξικών αποθεμάτων σιδήρου στα όργανα, είναι απαραίτητη, αν και η μερική αναστροφή των βλαβών είναι εφικτή μετά από εντατική θεραπεία (Farmaki K., I. Tzoumari et al 2010). Ο ακριβής υπολογισμός του φορτίου του σιδήρου έχει ουσιαστική σημασία για τον προσδιορισμό έναρξης και της ασφάλειας της αποσιδήρωσης, την επιλογή, την παρακολούθηση και την αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος. Σημαντική παράμετρος για τον προσδιορισμό ή την αναπροσαρμογή της δόσης της χηλικής ουσίας αποτελεί το ιστορικό των μεταγγίσεων και ο υπολογισμός του προσλαμβανόμενου σιδήρου, λαμβάνοντας υπόψη ότι πάσχοντες μικρότεροι των 6 ετών έχουν μεγαλύτερες ανάγκες μεταγγίσεων ανά kg β.σ., που προοδευτικά μειώνονται (Kattamis C., Y. Kilinc et al 2005). Πριν από την κυκλοφορία των νεότερων χηλικών ουσιών, για τους **TDT** ασθενείς, η αποσιδήρωση συνήθως άρχιζε μετά από μετάγγιση 10-20 μονάδων ή σε τιμή φερριτίνης ορού μεγαλύτερη από 1.000 ng/mL. Τα επίπεδα των 1.000 ng/mL είχαν καθορισθεί με βάση τον κίνδυνο της τοξικής επίδρασης της μοναδικής διαθέσιμης χηλικής ουσίας, της δεσφεριοξαμίνης, σε χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης. Σήμερα είναι γνωστό ότι ο κορεσμός της τρανσφερρίνης υπερβαίνει τα φυσιολογικά όρια μετά από μετάγγιση 4-6 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών. Με τη χρησιμοποίηση νεότερων χηλικών ουσιών η αποσιδήρωση εφαρμόζεται σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα, χωρίς τον κίνδυνο τοξικών επιπτώσεων, με στόχο τη διατήρηση της φερριτίνης σε φυσιολογικά επίπεδα (Porter J., A. Piga et al 2008). Στους **NTDT** ασθενείς η συσσώρευση σιδήρου παρατηρείται σε μεγαλύτερη ηλικία, έτσι ώστε η ανάγκη για έναρξη της αποσιδήρωσης να εξαρτάται από το χρόνο ανίχνευσης επικίνδυνων επιπέδων σιδήρου, περίπου στην ηλικία των 10 ετών ή και ενωρίτερα. Επίπεδα φερριτίνης 800 ng/mL ή και  $LIC > 5$  mg/g dw, αποτελούν ένδειξη έναρξης θεραπείας. Επίπεδα φερριτίνης  $< 300$  ng/mL ή και  $LIC < 3$  mg/g dw, επιβάλλουν την αναστολή της αποσιδήρωσης (Ladis V., H. Berdousi et al 2010; Voskaridou E., E.Plata et al 2010; Musallam KM., MD. Cappellini et al 2014).

Για την εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου στον οργανισμό χρησιμοποιούνται διάφοροι μέθοδοι, όπως η περιοδική μέτρηση της φερριτίνης ορού, η συγκέντρωση του σιδήρου του ήπατος με βιοψία, MRI ή SQUID, καθώς και της καρδιάς και των ενδοκρινών οργάνων με MRI.

Η *φερριτίνη* είναι μια πρωτεΐνη που αποθηκεύει και απελευθερώνει τον σίδηρο με ελεγχόμενο τρόπο στον οργανισμό. Συντίθεται στους ιστούς που αποθηκεύουν σίδηρο, κυρίως ήπαρ. Οι φυσιολογικές τιμές για τους άνδρες είναι 12-300 ng/mL και για τις γυναίκες 12-150 ng/mL. Τα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό σχετίζονται με τα ολικά αποθέματα σιδήρου (1ng/mL φερριτίνης ορού αντιστοιχεί σε 10 mg αποθηκευμένου Fe), όπως και με τα ποσά σιδήρου που προσλαμβάνονται με τις μεταγίσεις (Kattamis C., P. Lagos et al 1979). Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φερριτίνης και του αριθμού των μονάδων αίματος, που αντιπροσωπεύει το ολικό ποσό του σιδήρου που προσλήφθηκε με μεταγίσεις είναι γραμμική (*Εικόνα 30*).

Οι τιμές της φερριτίνης που επιδιώκονται με τη θεραπεία αποσιδήρωσης στους μεταγγισιοεξαρτούμενους πάσχοντες είναι περί τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Τα επίπεδα της φερριτίνης, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, είναι δυσανάλογα αυξημένα για τον βαθμό σιδήρωσης σε λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις ή ηπατική βλάβη. Αντίθετα, είναι χαμηλά σε έλλειψη βιταμίνης C και υποθυρεοειδισμό. Για την εκτίμηση του φορτίου του σιδήρου, απαιτείται η διαχρονική παρακολούθηση των τιμών της φερριτίνης, συνήθως ανά τρεις μήνες, και η αξιολόγηση των τάσεων μεταβολής των τιμών, ανοδικής ή καθοδικής, ώστε να αποφασιστεί ενδεχόμενη τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος. Η μεταβολή των τιμών της φερριτίνης είναι καλός δείκτης για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και της αποτελεσματικότητας των χηλικών φαρμάκων για ομάδες ασθενών (Kattamis A., A. Dinopoulos et al 2001).

*Μη συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη σίδηρος (NTBI) και ασταθής σίδηρος πλάσματος (LPI).* Σε NTDT πάσχοντες, για την έγκαιρη εκτίμηση του φορτίου του σιδήρου (από τη μη αποδοτική ερυθροποίηση και τον αυξημένο καταβολισμό του σιδήρου) προτάθηκε να λαμβάνονται υπόψη ο κορεσμός της τρανσφερρίνης (>80%) και η επακόλουθη αύξηση του NTBI και LPI. Οι δείκτες αυτοί αποτελούν ενδείξεις ιστικής βλάβης σε πραγματικό χρόνο, σε αντίθεση με τη φερριτίνη, η οποία αποτελεί δείκτη χρόνιας συσσώρευσης σιδήρου (Taher AT., KM. Musallam et al 2009). Ωστόσο, πέρα από τις τεχνικές δυσκολίες, η αξία τους στην καθημερινή πρακτική δεν έχει αποδειχθεί και δεν συστήνεται η μέτρησή τους.



Εικόνα 30. Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με αριθμό μονάδων αίματος (Kattamis et al, 1979).

Ο σίδηρος του ήπατος (Liver iron content, LIC) αντιπροσωπεύει το ολικό φορτίο σιδήρου του οργανισμού, δεδομένου ότι το ήπαρ αποθηκεύει το 70-80% του συνολικού σιδήρου (Angelucci E., P. Muretto et al 2002). Μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση του ηπατικού φορτίου σε σίδηρο είναι η βιοψία ήπατος, η οποία σήμερα έχει αντικατασταθεί από μη επεμβατικές μεθόδους, κυρίως από την MRI (Wood JC., C. Enriquez et al 2005). Σε πάσχοντες με φλεγμονώδη επεξεργασία και ηπατική ίνωση χρησιμοποιείται η τεχνική του Ferriscan που βασίζεται στην παράμετρο R2 του MRI (St Pierre T., A. El-Beshlawy et al 2014). Τα φυσιολογικά επίπεδα του LIC είναι μέχρι 1,8 mg/g ξηρού ιστού (dw). Επίπεδα >3 mg/g d.w. αποτελούν ένδειξη έναρξης αποσιδήρωσης, ενώ επίπεδα >12 mg/g dw είναι ενδεικτικά βαριάς σιδήρωσης. Στους NTDΤ ασθενείς, τιμές LIC>5 mg/g dw αποτελούν ένδειξη έναρξης θεραπείας αποσιδήρωσης (St Pierre TG., PR. Clark et al 2005; Olivieri N. and G.M. Brittenham 2013; Taher A., E. Vichinsky et al 2013).

Μεγάλη ακρίβεια στη συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (εκτός εάν συνυπάρχει ίνωση) παρέχει η μέθοδος SQUID. Πρόκειται περί βιομαγνητικής μεθόδου, η οποία στηρίζεται στις παραμαγνητικές ιδιότητες της αιμοσιδηρίνης και της φερριτίνης. Μειονέκτημα, το μεγάλο κόστος και η ύπαρξη ελάχιστων εγκαταστάσεων στον κόσμο (Fischer R., C. Tie-mann, et al, 1999).

*Ο σίδηρος της καρδιάς* εκτιμάται έμμεσα με την τεχνική της MRI (ακολουθίες T2\*, R2\*) (Anderson LJ., S. Holden et al 2001).

- T2\*: 40 ms αντιστοιχούν σε φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου 0,5 mg/g.
- T2\*: 20 ms = Fe 1,2 mg/g, κατώτερα όρια ανεκτής σιδήρωσης της καρδιάς.
- T2\*: 10 ms = Fe 2,7 mg/g, αυξημένος κίνδυνος καρδιολογικών επιπλοκών.
- T2\*: 5 ms = Fe 6,3 mg/g, πολύ υψηλός κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας.

Αν και υψηλά επίπεδα LIC αυξάνουν τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης, τα χαμηλά επίπεδα δεν συσχετίζονται πάντοτε με φυσιολογικά επίπεδα T2\* καρδιάς (>20 ms). Η απομάκρυνση του σιδήρου από την καρδιά επιτυγχάνεται με βραδύτερους ρυθμούς σε σχέση με αυτή του ήπατος (Noetzi LJ., SM. Carson et al 2008), γι' αυτό επί ευρημάτων μεγάλου καρδιακού φορτίου σιδήρου (T2\* < 10 ms), η παρακολούθηση με MRI θα πρέπει να γίνεται κάθε 6 μήνες, ενώ ετήσια παρακολούθηση ή και ανά διετία είναι επαρκής επί φυσιολογικών παραμέτρων.

*Ο σίδηρος στο πάγκρεας και την υπόφυση* εκτιμάται επίσης με MRI (Berdoukas V., A. Nord et al 2013; Noetzi LJ., A. Panigrahy et al 2012). Ο βαθμός σιδήρωσης του παγκρέατος σχετίζεται με την παθολογία του μεταβολισμού της γλυκόζης (Papakonstantinou O., V. Ladis et al 2007), της δε υπόφυσης με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (Argyropoulou MI., DN. Kiortsis et al 2007).

Επισημαίνεται ότι, στους TDT ασθενείς, ακόμα και όταν η φερριτίνη είναι χαμηλή και οι δείκτες σιδήρωσης T2\* του ήπατος και της καρδιάς βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα, η αποσιδήρωση συνεχίζεται με αναπροσαρμογή της δόσης, καθώς ο στόχος της αποσιδήρωσης πλέον δεν αποβλέπει μόνο στη θεραπεία, αλλά στην πρόληψη υπερσιδήρωσης.

### **Χηλικές ουσίες**

Με στόχο τη δέσμευση και την απέκκριση του ελεύθερου σιδήρου του πλάσματος και των ιστών, έχουν δοκιμασθεί διάφοροι χηλικοί παράγοντες. Οι χηλικοί παράγοντες δεσμεύουν πιο εύκολα τον σίδηρο με τη χαμηλού μοριακού βάρους ελεύθερη μορφή του, παρά τον αποθηκευμένο σίδηρο με τη μεγαλομοριακή ένωσή του με τη φερριτίνη ή την αιμοσιδηρίνη. Καθώς ελεύθερες μορφές σιδήρου (LPI) ενεργοποιούνται συνεχώς σε πάσχοντες με υπερσιδήρωση, η θεραπεία αποσιδήρωσης είναι πιο αποτελεσματική όταν η παρουσία της χηλικής ουσίας στην κυκλοφορία είναι συνεχής. Η εικοσιτετράωρη αποσιδήρωση έχει επιπλέον το πλεονέκτημα να δεσμεύει συνεχώς τον ελεύθερο σίδηρο μέσα από τα κύτταρα

(LIP), που είναι πολύ σημαντική διαδικασία για την αποκατάσταση των βλαβών της αιμοσιδήρωσης των ιστών, ιδιαίτερα του μυοκαρδίου (Cabantchik ZI., W. Breuer et al 2005).

Ένας ιδανικός χηλικός παράγων πρέπει να είναι εύληπτος, να έχει μικρό μοριακό βάρος για να διαχέεται εύκολα μέσα στα κύτταρα (κυρίως στο μυοκάρδιο), να έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, να δεσμεύει μόνο τον σίδηρο και να απεκκρίνεται εύκολα (Hershko C. 2005). Σήμερα στη θεραπεία της αποσιδήρωσης χρησιμοποιούνται τρεις χηλικές ουσίες, η *δεσφεριοξαμίνη*, η *δεφεριπρόνη* και η *δεφερασιρόξη* ως μονοθεραπεία ή ως συνδυαστική, με ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα (Neufeld EJ. 2010).

Η *δεσφεριοξαμίνη* (DFO) είναι η πρώτη χηλική ουσία που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία αποσιδήρωσης, από το 1962 (Seph-ton-Smith R. 1962 ii), ενώ από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 άρχισε να γενικεύεται η εφαρμογή της (Barry M., DM. Flynn et al 1974). Θεωρείται ακόμη φάρμακο πρώτης επιλογής. Η DFO δεσμεύει εκλεκτικά τον σίδηρο σε μοριακή αναλογία 1:1 και σχηματίζει υδατοδιαλυτό σύμπλοκο που αποβάλλεται εύκολα στα ούρα και στη χολή. Στα ούρα δίνει χαρακτηριστική σκοτεινέρυθη χροιά.

Λόγω του υψηλού της μοριακού βάρους (560 daltons), δεν απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι μόνο 20 - 30 πρώτα λεπτά. Έτσι ο βασικός τρόπος χορήγησης της DFO είναι η υποδόρια στάγδην έγχυση, με τη βοήθεια φορητής αντλίας, διάρκειας 8-12 ώρες (Hussain MA., N. Green et al 1976; Propper RD., B. Cooper et al 1977). Η συνήθης ημερήσια δόση για παιδιά είναι 20-40 mg/kg και για ενήλικους 50-60 mg/kg, 5-7 ημέρες την εβδομάδα, ανάλογα με τις ενδείξεις (Pippard MJ. 1989; Giardina P. and R. Grady 2001). Σε αρρώστους με βαριά αιμοσιδήρωση και επιπλοκές από την καρδιά ενδείκνυται η βραδεία (15 mg/kg/ώρα) ενδοφλέβια χορήγηση μέχρι 60 mg/kg ημερησίως (Davis BA. and JB. Porter 2000), αν και έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις και μέχρι 250 mg/kg ημερησίως (Propper R. and DG. Nathan 1977; Kattamis C. 1985) με συνεχή παρακολούθηση για τον κίνδυνο τοξικών παρενεργειών, κυρίως της όρασης και ακοής (Davies SC., RE. Marcus et al 1983; Borgna-Pignatti, De Stefano et al 1984). Στη Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, πάσχοντες με βαριά αιμοσιδήρωση έχουν αντιμετωπιστεί με συνεχείς 24ωρες i.v. εγχύσεις 150 mg/kg ημερησίως για 7-10 ημέρες ανά 3-6 μήνες και με υποδόριες εγχύσεις, κατά τα μεσοδιαστήματα, 40-50 mg/kg ημερησίως για 8-12 ώρες (Kattamis C., E. Langona-Stathi et al 1991).

Στις πιο συχνές επιπλοκές περιλαμβάνονται η διήθηση στη θέση της έγχυσης, τοπική αντίδραση με κνησμό και ερυθρότητα, γενικευμένη αλλεργική αντίδραση, επιπλοκές από

τους οφθαλμούς (καταρράκτης, μείωση οπτικού πεδίου, νυκταλωπία), απώλεια ακοής, καθυστέρηση ή αναστολή της ανάπτυξης, σκελετικές αλλοιώσεις (σε πρώιμη εντατική αποσιδήρωση) και λοιμώξεις με *Yersinia enterocolitica* (Piga A., L. Luzzato et al 1988; Olivieri NF and GM. Brittenham 1997; Kattamis C., V. Ladis, et al 1987). Σε εμπύρετες καταστάσεις, μέχρι να διευκρινιστεί η αιτία του πυρετού, συστήνεται διακοπή της DFO. Επίπεδα φερριτίνης κάτω από 1000 μg/L συνδέονται με αυξημένη τοξικότητα της DFO. Εκτός από τις αντιδράσεις που αντιμετωπίζονται με ανάλογη αγωγή, οι περισσότερες υποχωρούν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας και ελάττωση της δόσης.

Η *δεφεριπρόνη (DFP)* είναι χηλική ουσία που χορηγείται από το στόμα. Κυκλοφορεί στην Ευρώπη από το 2000 με ένδειξη τους ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με DFO είναι ανεπαρκής, είτε λόγω δυσανεξίας είτε λόγω αναποτελεσματικότητας ή κακής συμμόρφωσης. Δεσμεύει τον σίδηρο σε μοριακή αναλογία 3:1 και μεταβολίζεται γρήγορα στο ήπαρ με χρόνο ημίσειας ζωής 3-4 ώρες. Η αποβολή του σιδήρου με τη DFP γίνεται κατά 90% από τα ούρα. Έχει μικρό μοριακό βάρος (139 daltons), διαπερνά εύκολα τις μεμβράνες και δεσμεύει τον ενδοκυττάριο σίδηρο (Kontoghiorghes GJ. 1990).

Η θεραπευτική δόση είναι 75-100 mg/kg/24ωρο διαιρεμένη σε 3 δόσεις. Κυκλοφορεί σε δισκία και σε σιρόπι. Είναι εξίσου αποτελεσματική με την DFO για τη μείωση του σιδήρου του ήπατος, ενώ υπερέχει ως προς την αποτελεσματικότητά της στο μυοκάρδιο (Kontoghiorghes GJ. and AV. Hoffbrand 1989; Kolnagou A., Y. Michaelides et al 2008). Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ακοκκιοκυτταραιμία, σε ποσοστό 1-2%. Στις περιπτώσεις αυτές, απαιτείται οριστική διακοπή της DFP. Ηπιότερες ουδετεροπενίες παρουσίασε περίπου το 5% των ασθενών. Για τον λόγο αυτόν συστήνεται εβδομαδιαία παρακολούθηση με γενική αίματος, ιδιαίτερα με την έναρξη της χορήγησης. Άλλες συνήθεις παρενέργειες είναι θρομβοπενία, γαστρεντερικά ενοχλήματα, διέγερση της όρεξης, αρθροπάθεια και αύξηση των επιπέδων της ALT του ορού. Οι παρενέργειες αυτές συνήθως υποχωρούν με αναπροσαρμογή της δόσης (Cohen AR., R. Galanello et al 2003).

Η *δεφερασιρόξη (DFX)* είναι η νεότερη (2005) από του στόματος χηλική ουσία για ασθενείς ηλικίας άνω των δύο ετών με υπερσιδήρωση από μεταγγίσεις (Nick H., P. Acklin et al 2003). Δεσμεύει τον σίδηρο σε μοριακή αναλογία 2:1. Το σύμπλοκο αποβάλλεται σχεδόν μόνο με τα κόπρανα. Σημαντικό πλεονέκτημα είναι ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής, 12-16 ώρες, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση σε μία ημερήσια δόση των 10-40 mg/kg/24ωρο. Η αποτελεσματικότητα της DFX εξαρτάται από τη δόση (Galanello R., A. Piga et al 2003).

Κυκλοφορεί σε διασπειρόμενα δισκία. Έχει μικρό σχετικά μοριακό βάρος (373 daltons) και υψηλή διαλυτότητα στα λίπη, έναντι των άλλων χηλικών ουσιών, γεγονός που διευκολύνει την είσοδο και τη δέσμευση ενδοκυττάριου σιδήρου. Σημαντικό πλεονέκτημα είναι η μείωση του NTBI και LPI, πιθανόν λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής συγκριτικά με το DFO (Daar S., A. Pathare et al 2009).

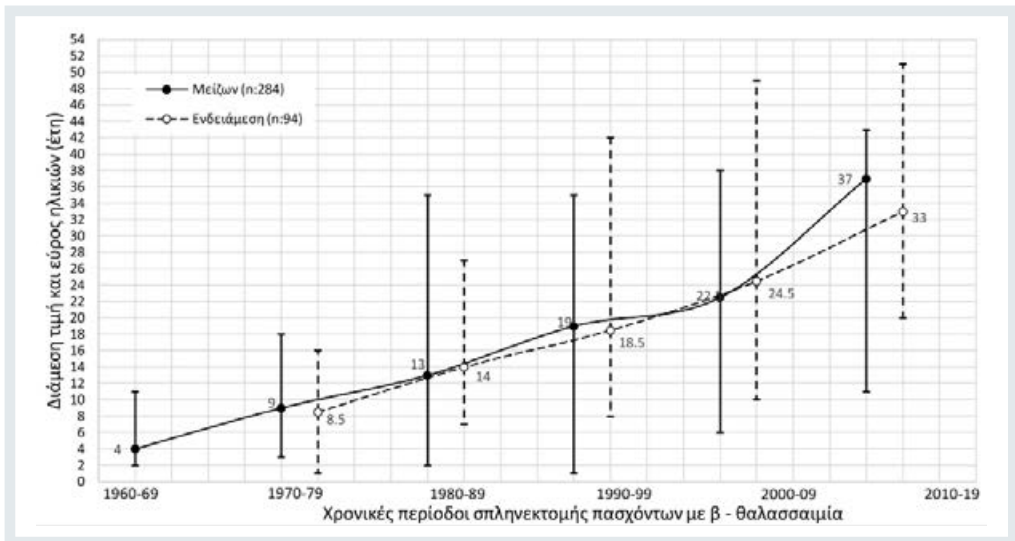
Η πιο σοβαρή παρενέργεια είναι η μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης <40 mL/min, η λευκωματουρία και η αύξηση της κρεατινίνης ορού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι τιμές της κρεατινίνης επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα με μείωση της δόσης. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, τα εξανθήματα και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι αντιδράσεις αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες ή παροδικές. Πιο σπάνιες είναι οι αναφυλακτικές αντιδράσεις, οι κυτταροπενίες, το νεφρωσικό σύνδρομο, η γαστρεντερική εξέλκωση, οι διαταραχές της ακοής και τα οφθαλμολογικά προβλήματα (Cappellini MD., A. Cohen et al 2006).

Νέοι χηλικοί παράγοντες βρίσκονται σε διερεύνηση, ενώ θεραπευτικά σχήματα με συνδυασμούς των υπαρχόντων ουσιών αξιολογούνται σε κλινικές έρευνες. Οι συνδυασμοί DFO / DFP και DFO / DFX είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται περισσότερο στην κλινική πράξη (Olivieri NF. and GM. Brittenham 1997; Kattamis A., V. Ladis, et al 2006; Porter J. and C. Hershko 2012). Η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας είναι καλύτερη από τη μονοθεραπεία, χάρις στην αθροιστική δράση των φαρμάκων (Vlachodimitropoulou E., M. Garbowski et al 2013).

Εναλλακτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης, κυρίως για την ενδιάμεση θαλασσαιμία, προτείνονται με βάση την τροποποίηση του μεταβολισμού του σιδήρου (Εψιδίνη), αυτοτελώς ή σε συνδυασμό με χηλικές ουσίες (Oikonomidou P., C. Casu, et al 2016).

## Σπληνεκτομή

Με την εφαρμογή των συστηματικών μεταγγίσεων, προλαμβάνεται δραστικά η εμφάνιση του υπερσπληνισμού και άρα η ανάγκη σπληνεκτομής στους TDT ασθενείς (Beard ME., TF. Necheles et al 1969; O'Brien R., H. Pearson, et al 1972). Με την πάροδο του χρόνου, η μετάθεση της μέσης ηλικίας σπληνεκτομής σε μεγαλύτερες ηλικίες, είναι ενδεικτική της καθυστέρησης ανάπτυξης υπερσπληνισμού (Εικόνα 31). Στοιχεία από κέντρα μεταγγίσεων στην Ελλάδα, δείχνουν ότι ενώ κατά τη δεκαετία 1960-1969 η διάμεση ηλικία σπληνεκτομής TDT ασθενών, ήταν τα 4 (2-11) έτη, κατά τη δεκαετία 2010-2019 η διάμεση ηλικία σπληνε-



**Εικόνα 31. Διαχρονική κατανομή ηλικιών κατά τη σπληνεκτομή πασχόντων με μείζονα και ενδείαμεση θαλασσαιμία**

κτομής ήταν 37 (11-43) έτη. Παράλληλη, με ελαφρώς νεότερες ηλικίες, είναι η εξέλιξη και για την NTDΤ με 8,5 (1-16) έτη τη δεκαετία 1970-19679, και 33 (20-51) έτη τη δεκαετία 2010-2019. Το μεγάλο εύρος των ηλικιών οφείλεται κυρίως στη διαφορετική στρατηγική αντιμετώπισης των πασχόντων από τα διαφορετικά κέντρα.

Οι ενδείξεις σπληνεκτομής είναι η παρουσία υπερσπληνισμού, με γνώμονα:

- Την αύξηση της ετήσιας κατανάλωσης αίματος πάνω από 1,5 των φυσιολογικών αναγκών. Κατανάλωση περισσότερο από 220-250 mL ερυθροκυττάρων ανά κιλό βάρους σώματος ανά έτος, που δεν οφείλεται σε ανοσοποιητικούς παράγοντες, αποτελεί ένδειξη υπερσπληνισμού.
- Τα εργαστηριακά ευρήματα του υπερσπληνισμού, κυρίως τη λευκοπενία και τη θρομβοπενία.
- Τη μεγάλη διόγκωση του σπληνός.
- Τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου, παρά την καλή αποσιδήρωση, αποτελούν επιπρόσθετες ενδείξεις σπληνεκτομής.

Η αποτελεσματικότητα της σπληνεκτομής ποικίλλει σημαντικά, ακόμα και μεταξύ πασχόντων με τον ίδιο γονότυπο, με καλλίτερα αποτελέσματα στις φαινοτυπικές μορφές ενδείαμεσης θαλασσαιμίας (Καττάμης Χ. 1989; Pappis C. S. Galanakis et al 1989).

Οι επιφυλάξεις για τη σπληνεκτομή σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε παιδιά κάτω των 5 ετών, τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της αυξημένης συχνότητας πνευμονικής υπέρτασης, κυρίως σε NTDT ασθενείς. Με τη διαπίστωση υψηλότερων επιπέδων NTBI σε σπληνεκτομημένους σε σχέση με μη σπληνεκτομημένους πάσχοντες με ΤΙ, υποστηρίχθηκε η άποψη ότι η ύπαρξη του σπλήνα μπορεί να αποτελεί αποθήκη περίσσειας σιδήρου, καθώς και να συμβάλει στην εξουδετέρωση ελευθέρων μορίων σιδήρου, συμπεριλαμβανομένου και του NTBI (Tavazzi D., L. Duca, et al 2001).

Για την προφύλαξη από τις λοιμώξεις ενδείκνυται ο εμβολιασμός έναντι του Πνευμονόκοκκου, του Αιμόφιλου της ινφλουένζας και του Μηνιγγιτιδόκοκκου δύο εβδομάδες προ της σπληνεκτομής (Sroulou V., D. Tsoumas et al 2006; Kanariou M., E. Berdoussi et al 1997). Καθώς ο εμβολιασμός δεν παρέχει πλήρη προφύλαξη από εγκεκυστωμένα βακτήρια, συστήνεται και η προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης σε δόση 1.500.000 IU την ημέρα από το στόμα για δύο τουλάχιστον χρόνια, μέχρι και εφόρου ζωής, εάν υπάρχει υποκείμενο ανοσολογικό έλλειμμα ή κακές υγειονομικές συνθήκες. Εναλλακτικά χορηγείται ερυθρομυκίνη ή κοτριμοξαζόλη. Για παιδιά κάτω των 5 ετών, προτιμάται η κάλυψη με Αμοξικιλίνη σε δόση 250 mg την ημέρα λόγω αυξημένης συχνότητας λοιμώξεων από Αιμόφιλο. Συγχρόνως ευαισθητοποιείται το οικογενειακό τους περιβάλλον, σε περίπτωση πυρετού, να αυξάνουν τις δόσεις της πενικιλίνης και να επισκέπτονται αμέσως ιατρό (Lortan JE. 1993)<sup>5</sup>.

Για την πρόληψη των θρομβώσεων συστήνεται ολιγοήμερη προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη πριν και μετά τη σπληνεκτομή, ιδιαίτερα στους πάσχοντες με ΕΘ, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια καταστάσεων αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων, όπως η εγκυμοσύνη, χειρουργικές επεμβάσεις και η παρατεταμένη ακινησία. Η χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Μικρές δόσεις ασπιρίνης, 100-250 mg την ημέρα, θεωρούνται χρήσιμες και δεν συνοδεύονται από σοβαρές παρενέργειες (Cappellini MD., L. Robbiolo et al 2000).

Για τη μείωση των μετά τη σπληνεκτομή κινδύνων, ιδίως για πάσχοντες κάτω των 4 ετών, έχουν προταθεί εναλλακτικές προσεγγίσεις, όπως μερική σπληνεκτομή ή σπληνικός εμβολισμός. Δεδομένης της παθοφυσιολογίας του υπερσπληνισμού, η λύση αυτή δεν έχει εφαρμογή στους πάσχοντες με θαλασαιμία (Idowu O. and A. Hayes-Jordan 1998).

5. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 2000;106: 362-366.

## Φαρμακευτική Βελτίωση της Αναιμίας

Η ανισορροπία παραγωγής των  $\alpha$ - προς μη  $\alpha$ -αλυσίδων της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης, ως βασικής παθογένειας της αναιμίας, μπορεί να αποκατασταθεί με αύξηση της παραγωγής των  $\gamma$ -αλυσίδων. Αρκετές φαρμακευτικές ουσίες επάγουν την έκφραση του  $\gamma$ -γονιδίου, μερικές από τις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί, κυρίως στην TI (Taher AT., KM. Musallam et al 2011).

Η *Υδροξουρία* (υδροξυκαρβαμίδη) είναι ένας κυτταροτοξικός, αντιμεταβολικός και αντινεοπλασματικός παράγων με ευρεία χρήση σε πάσχοντες με μυελοϋπλάστικά σύνδρομα. Η υδροξουρία παρεμποδίζει την εξέλιξη της ωρίμανσης του κυτταρικού κύκλου, μέσω αναστολής της ριβονουκλεοτιδικής ρεδουκτάσης, με αποτέλεσμα την καταστροφή των προγονικών ερυθροκυττάρων στον μυελό. Ακολουθεί δευτεροπαθής επιστράτευση και ωρίμανση αώρων προβαθμίδων της ερυθράς σειράς, με αποτέλεσμα την έκφραση των  $\gamma$  γονιδίων και παραγωγή HbF (Hajjar FM. and HA. Pearson 1994; Loukopoulos D., E. Voskaridou et al 1998; Franco R.S., Z. Yasin et al 2006). Εκτός από την αύξηση της HbF, η υδροξουρία περιορίζει τις εξωμυελικές εστίες και βελτιώνει τη θρομβοφιλική κατάσταση των ασθενών (Konstantopoulos K., G. Vagiolopoulos et al 1992; Ataga KI., MD. Cappellini et al 2007; Meo A., E. Cassinerio et al 2008). Σε μακροχρόνια χορήγηση, φαίνεται να υπάρχει σχετική απώλεια της αρχικής ευεργετικής δράσης της υδροξουρίας (Rigano P., A. Pecoraro et al 2010).

Τα *λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου* (παράγωγα βουτυρικού οξέος) αυξάνουν την αποδοτικότητα της μετάφρασης του RNA της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, με μικρή όμως και βραχείας διάρκειας αποδοτικότητα (Weinberg RS., X. Ji et al 2005). Άλλες ουσίες που έχουν δοκιμαστεί είναι η *5-αζασουτιδίνη* και *παράγωγα της θαλιδομίδης* με φτωχά αποτελέσματα και απαγορευτικό κόστος για ευρεία χρήση (Ley TJ., J. DeSimone et al 1982; Masera N., L. Tavecchia et al 2010).

Η *ερυθροποιητίνη* (Epo) είναι κυτοκίνη (ορμόνη), που παράγεται κυρίως στους νεφρούς και αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ερυθροποίησης (Jelkmann W. 1992). Η απελευθέρωσή της ελέγχεται από τον βαθμό της υποξίας. Χαμηλά επίπεδα  $O_2$  στους ιστούς, μέσω ενός επιφανειακού υποδοχέα (EpoR) των πρόδρομων ερυθρών, κινητοποιούν τη διαδικασία έκφρασης του γονιδίου της Epo, με τη συμμετοχή ενδοκυτταρικών κινασών, JAK2, και ενός μεταγραφικού παράγοντα, του Stat5. Η ερυθροποιητική δραστηριότητα της Epo περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και ωρίμανση πρόδρομων ερυθρών στον μυελό, ενώ αναστέλλει την απόπτωση. Στη θαλασσαιμία, παρά τη χρόνια αναιμία, τα

επίπεδα της Ερο είναι σχετικά χαμηλά (Manor D., E. Fibach et al 1986; Dore F., S. Bonfigli et al 1993). Χορήγηση r.HuEpo βελτίωσαν τα επίπεδα της αναιμίας, με αμφίβολα αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση των επιπέδων της HbF (Rachmilewitz EA., M. Aker et al 1995; Bourandas K., G. Economou et al 1997; Fibach E. and EA. Rachmilewitz 2014). Ωστόσο, τόσο στη θαλασσαιμία, όσο και στη ΔΚΝ, η αύξηση της ερυθροποίησης περιλαμβάνει και τα ερυθρά με την παθολογική μετάλλαξη του β γόνου, με αποτέλεσμα να μη βελτιώνεται η μη αποδοτική ερυθροποίηση.

Οι *JAK* είναι μια οικογένεια από ενδοκυττάρειες τυροσινικές κινάσες οι οποίες μεταδίδουν κυτοκίνο-εξαρτώμενα μηνύματα, κινητοποιώντας αυξητικούς παράγοντες (Epo) απαραίτητους για την αιμοποίηση (Quintas-Cardama A. and S. Verstovsek 2013). Έχει διαπιστωθεί ότι η μη αποδοτική ερυθροποίηση της θαλασσαιμίας σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα της οδού JAK/STAT (Melchiori L., S. Gardenghi et al 2010). Για τον περιορισμό της δραστηριότητας αυτής, δοκιμάζονται **αναστολείς των Janus Kinase 1 και 2** (JAK 1,2), με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί σε θαλασσαιμικά ποντίκια βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων και κυρίως μείωση του μεγέθους του σπληνός (Rivella S. 2012).

Σε αντίθεση με τους αυξητικούς παράγοντες (Epo) που ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προγονικών ερυθρών σε πρώιμο στάδιο, με αποτέλεσμα επιδείνωση της μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης, μία ομάδα ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών σύντηξης των υποδοχέων **ακτιβίνης** ΙΑ και ΙΒ με τμήμα της IgG1 ανοσοσφαιρίνης προάγουν την ωρίμανση των ερυθροβλαστών σε όψιμη φάση διαφοροποίησης. Δρουν μέσω αναστολής του υποδοχέα του GDF11 (ρυθμιστής ερυθροποίησης). Η χορήγηση των ουσιών αυτών (Sotatercept, Luspatercept) ευοδώνει την αποτελεσματικότερη αιμοποίηση, με αποτέλεσμα τη βελτίωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, μείωση των αναγκών για μετάγγιση, μείωση του φορτίου σιδήρου και σμίκρυνση του σπληνός (Dussiot M., T. Maciel et al 2014).

**Η εψιδίνη (HEPC)** αποτελεί τον κεντρικό ρυθμιστή της ομοιόστασης του σιδήρου. Πρόκειται για μία πεπτιδική ορμόνη, που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την εψιδίνη είναι το HAMP και εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 19 (19q13.1). Η ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της εψιδίνης εξαρτάται από την ποσότητα του σιδήρου που κυκλοφορεί, την υποξία, τον βαθμό φλεγμονής (θετική ρύθμιση), και τον βαθμό της ερυθροποιητικής δραστηριότητας (αρνητική ρύθμιση) (Kattamis A., I. Papassotiriou et al 2006). Δρα δεσμεύοντας τη **φερροπορτίνη** (FPN1), η οποία είναι υπεύθυνη για την

απόδοση του σιδήρου από τον ενδοκυττάριο χώρο προς την κυκλοφορία. Έτσι, σε περιβάλλον αυξημένων επιπέδων σιδήρου, η εψιδίνη διεγείρεται και εμποδίζει την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου, τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα. Αντιθέτως, χαμηλά επίπεδα σιδήρου αναστέλλουν την παραγωγή της εψιδίνης, διαφυλάσσεται η φερροπορτίνη, και αυξάνεται η απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο και η απελευθέρωσή του προς την κυκλοφορία. Αυξημένη λοιπόν εψιδίνη οδηγεί σε ελαττωμένη εντερική απορρόφηση και μείωση της απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα του ΔΕΣ (σιδηροπενία), ενώ χαμηλά επίπεδα εψιδίνης αυξάνουν τον σίδηρο στο πλάσμα.

Στη θαλασσαιμία, παρά τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου, η σύνθεση της εψιδίνης είναι μειωμένη εξαιτίας της έντονης ερυθροποιητικής δραστηριότητας, κυρίως στην ενδιάμεση θαλασσαιμία. Φαίνεται πως οι ανάγκες της αυξημένης μη αποδοτικής ερυθροποίησης για σίδηρο αποτελούν πιο ισχυρό παράγοντα για την καταστολή της δράσης της εψιδίνης, από την υπάρχουσα υπερσιδήρωση που θα έπρεπε να αυξήσει την παραγωγή της (Gardenghi S., MF. Marongiu et al 2007). Υποστηρίζεται ότι κάποιοι ερυθροειδικοί παράγοντες σηματοδοτούν στο ήπαρ την ανάγκη επάρκειας σιδήρου για την ερυθροποιητική δραστηριότητα, ώστε να αναστέλλεται η σύνθεση της εψιδίνης. Διάφοροι τέτοιοι παράγοντες έχουν διερευνηθεί, μεταξύ των οποίων η **ερυθροφερρόνη** (ERFE), που βρέθηκε αυξημένη σε θαλασσαιμικά πειραματόζωα σε σχέση με μη θαλασσαιμικά (Camaschella C. and A. Nai 2016). Η ερυθροφερρόνη παράγεται από τους ερυθροβλάστες και οδηγεί σε μείωση της ηπατικής παραγωγής εψιδίνης με άγνωστο μηχανισμό σηματοδότησης (Kautz L. and E. Nemeth 2014). Η χορήγηση αναλόγων της εψιδίνης (minihepcidins) ή η αύξηση των επιπέδων της ενδογενούς εψιδίνης, μέσω μειορρύθμισης μίας μεταλλοπροτεάσης (TMPRSS6) με σημαντικό ρόλο στην έκφραση της εψιδίνης, περιορίζουν την απελευθέρωση του σιδήρου, ενώ βελτιώνουν και τη μη αποδοτική ερυθροποίηση (Schmidt PJ., I. Toudjarska et al 2013). Σε πρόδρομες μελέτες με ανάλογα της εψιδίνης φαίνεται πως περιορίζεται η σπληνομεγαλία και μειώνονται οι ανάγκες των μεταγίσεων σε πάσχοντες με β-θαλασσαιμία (Casu C., E. Nemeth et al 2018).

### **Αλλογενής Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων**

Η Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (ΜΑΑΚ) αποτελεί σήμερα τη μοναδική διαθέσιμη θεραπεία της θαλασσαιμίας. Με το χορηγούμενο μόσχευμα, αποκαθίσταται η ισορροπία σύνθεσης  $\alpha$ / $\beta$  αλυσίδων και η μη αποδοτική ερυθροποίηση, διορθώνοντας την αιματολογική διαταραχή.

Η πρώτη μεταμόσχευση για τη θαλασσαιμία πραγματοποιήθηκε στο Seattle στις 5 Δεκεμβρίου του 1981 (Thomas ED., CD. Buckner et al 1982), ενώ λίγες ημέρες αργότερα, στις 17 Δεκεμβρίου 1981, η ομάδα του Pesaro (Lucarelli G., T. Izzi et al 1983) ξεκίνησε το πρωτοποριακό και επιτυχημένο πρόγραμμά της. Από το 1994, στην Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του ΓΠΝΠ Αθηνών “Η Αγία Σοφία” πραγματοποιούνται μεταμοσχεύσεις σε παιδιά με Αιμοσφαιρινοπάθειες (Peristeri J., V. Kitra et al 2002). Σήμερα με την εφαρμογή βελτιωμένου προπαρασκευαστικού σχήματος, που εκτός από Βουσουλφάνη (BU) 14-16 mg/kg και Κυκλοφωσφαμίδη (CY) 150-200 mg/kg, περιλαμβάνει αντι-θυμική σφαιρίνη, η συνολική επιβίωση ανέρχεται στο 96% και η επιβίωση χωρίς νόσο στο 92% για μέσο χρόνο παρακολούθησης 9 ετών (Goussetis E., I. Peristeri et al 2012).

Κύριες προϋποθέσεις και ευνοϊκοί παράγοντες (κριτήρια Pesaro) είναι η ύπαρξη ιστοσυμβατού αδελφού, η καλή γενική κατάσταση του ασθενούς, η καλή καρδιακή λειτουργία, το μικρό μέγεθος του ήπατος, η χαμηλή φερριτίνη, η απουσία πυλαίας ίνωσης και η μικρή ηλικία (Lucarelli G., M. Galimberti et al 1990).

Η χρησιμοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, σε σχέση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα, και έχει αυξήσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του εγχειρήματος. Περισσότερο των τριάντα ετών εμπειρία από παιδιατρικούς ασθενείς με μόσχευμα από συγγενικούς ιστοσυμβατούς δότες έδειξε συνολική επιβίωση 90% (Angelucci E. 2010). Με την εξέλιξη ακριβέστερων μεθόδων προσδιορισμού HLA συμβατότητας άρχισαν να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί δότες, όπως συμβατοί μη συγγενικοί δότες, με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε περιορισμένο αριθμό μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών (Locatelli F., P. Merli et al 2016). Όμως, ο κίνδυνος νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστού (graft-versus-host disease, GVHD), σε σχέση με συμβατούς συγγενικούς δότες είναι υψηλότερος και με σημαντικό (20% ) ποσοστό θνητότητας (La Nasa G., F. Argioli et al 2005). Με την εξέλιξη της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης, είναι δυνατή η επιλογή εμβρύου HLA συμβατού, ώστε να λειτουργήσει ως συγγενής δότης (Ingerslev HJ. and J. Hindkjaer 2012).

Μετά από επιτυχή μεταμόσχευση, οι πρώην θαλασσαιμικοί ασθενείς απαλλάσσονται από μεταγγίσεις, όμως λόγω των μεταγγίσεων που προηγήθηκαν, παραμένει σίδηρος στους ιστούς. Ο σίδηρος απομακρύνεται με αφαιμάξεις όταν σταθεροποιηθεί το μόσχευμα, συνήθως 6-8 μήνες μετά τη ΜΑΑΚ. Ο όγκος των αφαιμάξεων είναι 6 mL αίματος/kg ΒΣ, κάθε 3-4 εβδομάδες, μέχρι η φερριτίνη του ορού να μειωθεί σε <700 ng/mL και ο ηπατικός σίδη-

ρος σε  $<5$  mg/gr ξηρού βάρους ήπατος (Angelucci E., P. Muretto et al 1997). Για την απομάκρυνση υπολειπόμενου σιδήρου, μετά τη θεραπεία με αφαιμάξεις, αποσιδήρωση μπορεί να συνεχιστεί με τη χορήγηση χηλικών ενώσεων (Ladis V., E. Mavrogeni et al 2006). Τόσο η χρόνια επιβάρυνση από τα αυξημένα επίπεδα του σιδήρου, πριν από τη ΜΑΑΚ, όσο και οι κίνδυνοι των προπαρασκευαστικών σχημάτων, δημιουργούν σημαντικό πρόβλημα υπογονιμότητας. Περίπτωση αυθόρμητης γονιμοποίησης από πατέρα με ομόζυγο β-θαλασσαιμία ηλικίας 33 ετών μετά από ΜΑΑΚ που έγινε σε ηλικία 9,5 ετών, έχει δημοσιευθεί από την ομάδα μας (Iacovidou N., M. Kollia et al 2017).

### **Γονιδιακή Θεραπεία**

Σε αντίθεση με την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, με τη γονιδιακή θεραπεία παρακάμπτεται το πρόβλημα επάρκειας συμβατών δοτών. Η μεταμόσχευση αυτόλογων γενετικά διορθωμένων αιμοποιητικών κυττάρων (CD34<sup>+</sup>) αποτελεί αιτιολογική θεραπευτική προσέγγιση με προοπτική την οριστική ίαση των αιμοσφαιρινοπαθειών (Anderson WF. 1972; Friedmann T. and R. Roblin 1972).

Η γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνει δύο στρατηγικές:

- α) Μεταφορά και προσθήκη τροποποιημένου γονιδίου,
- β) Γονιδιακή επεξεργασία και διόρθωση.

### **Μεταφορά τροποποιημένου γονιδίου (gene transfer)**

Βασίζεται στην εξωσωματική μεταφορά φυσιολογικού γονιδίου σφαιρίνης, μέσω ενός ιικού μεταφορέα, σε συγκαλλιέργειες με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (AAK) του ασθενούς. Το ικό διαγονίδιο ενσωματώνεται στα ΑΑΚ του ασθενούς, όπου κωδικοποιείται το φυσιολογικό γονίδιο της σφαιρίνης. Τα αυτόλογα γενετικά διορθωμένα αιμοποιητικά κύτταρα επανεισάγονται στην κυκλοφορία του ασθενούς και μετά από ένα μυελοαφανιστικό προπαρασκευαστικό στάδιο εγκαθίστανται στον μυελό των οστών (Persons DA. and JF. Tisdale 2004). Λόγω της αυτόλογης προέλευσης του υλικού δεν απαιτείται η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο προπαρασκευαστικό σχήμα και άρα αποφεύγεται ο κίνδυνος GVHD ή απόρριψης του μοσχεύματος.

Η χρησιμοποίηση των κατάλληλων ιικών φορέων αποτέλεσε μεγάλη ερευνητική προσπάθεια από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και μόλις το 2000 αποδείχθηκε η δυνατότητα αυτή σε θαλασσαιμικά και θαλασσαιμικά/δρεπανοκυτταρικά ποντίκια (Dzierzak EA., T. Papayannopoulou et al 1988; Pawliuk R., KA. Westerman et al 2001). Η αντικατάσταση

των ρετροϊκών φορέων, που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για τη μεταφορά και ενσωμάτωση του διαγονιδίου, από λεντικούς φορείς (lentiviral vectors, LVVs) οδήγησε στην επίλυση σημαντικών προβλημάτων, όπως τον κίνδυνο αποσιώπησής του ή μεταλλαξιγένεσης από ενσωμάτωση του φορέα σε ρυθμιστικές (LCR) περιοχές του γονιδίου (Naldini L. 1998; May C., S. Rivella et al 2000; Sadelain M. 2006).

Οι πρώτοι φορείς που σχεδιάστηκαν για τη γονιδιακή θεραπεία της β-θαλασσαιμίας, ήταν φορείς β-σφαιρίνης, δηλαδή φορείς που έφεραν το διαγονίδιο της ανθρώπινης β-σφαιρίνης. Το διαγονίδιο β-σφαιρίνης μεταφερόμενο με λεντιό, επέτρεψε υψηλά επίπεδα έκφρασης της β-σφαιρίνης, αρχικά σε θαλασσαιμικό μοντέλο ποντικού και στη συνέχεια σε ανθρώπινα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα *in vitro* με επιτυχία (Puthenveetil G., J. Scholes et al 2004). Η παρατήρηση ότι θαλασσαιμικοί ασθενείς με το σύνδρομο της HPFH έχουν ήπιο φαινότυπο β-θαλασσαιμίας, οδήγησε στον σχεδιασμό και χρήση φορέων γ-σφαιρίνης με στόχο την αύξηση της συγκέντρωσης της HbF (Persons DA., PW. Hargrove et al 2003). Οι φορείς γ-σφαιρίνης αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί σε κύτταρα θαλασσαιμικών ασθενών *in vitro* (Wilber A., PW. Hargrove et al 2011). Ομοίως, σε καλλιέργειες ερυθρών αιμοσφαιρίων ασθενών με θαλασσαιμία, αποδείχθηκε αποτελεσματικός και ο νέος μονωμένος λεντικός φορέας γ-σφαιρίνης, που ονομάστηκε GGHI. Ο φορέας αυτός, που σχεδιάστηκε και δημιουργήθηκε από την ομάδα του Ν. Π. Ανάγνου (Paranikolaou E., M. Georgomanoli et al 2012), πέτυχε αύξηση της HbF σε θεραπευτικά επίπεδα, ικανά να αποκαταστήσουν την ερυθροποίηση *in vitro*, κυρίως μέσω σημαντικής μείωσης της απόπτωσης των ερυθροβλαστών.

Η πρώτη προσπάθεια γονιδιακής θεραπείας έγινε το 2007 στο Παρίσι σε δύο θαλασσαιμικούς ασθενείς από την ομάδα του P. Leboulch (Cavazzana-Calvo M., E. Payen et al 2010). Ο πρώτος ασθενής, ηλικίας 28 ετών, εμφάνισε παρατεταμένη απλασία οπότε απαιτήθηκε άμεση μεταμόσχευση με μη διορθωμένα δικά του κύτταρα, τα οποία είχαν καταψυχθεί προληπτικά. Ο δεύτερος ασθενής, ηλικίας 19 ετών με HbE/β<sup>0</sup> θαλασσαιμία έπαψε να έχει ανάγκη μεταγγίσεων επί 5 χρόνια μετά από τη θεραπεία. Το 2012, έγινε η πρώτη θεραπεία στις ΗΠΑ σε πάσχοντα με μείζονα β-θαλασσαιμία (Boulad F., X. Wang et al 2014). Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα γονιδιακής θεραπείας με λεντικό μεταφορέα β-σφαιρίνης (BB305) σε 22 ασθενείς, 12 έως 35 ετών, με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία. Από 13 πάσχοντες με άλλους εκτός από β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> γονοτύπους, οι 12 σταμάτησαν να μεταγγίζονται για μέσο χρονικό διάστημα 26 μηνών (εύρος 15-42 μήνες). Από άλλους 12 πάσχοντες με β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> γονότυπο ή ομοζυγωτία για τη μετάλλαξη IVSI-110, οι 9 μείωσαν κατά 73% τον

μέσο ετήσιο όγκο των μεταγγίσεων, ενώ 3 διέκοψαν τις μεταγγίσεις (Thompson A.A., M.C. Waalters et al 2018).

Ο καθορισμός της βέλτιστης δόσης των γενετικά διορθωμένων CD34<sup>+</sup> κυττάρων, της κατάλληλης πηγής αυτόλογου μοσχεύματος, και κυρίως η ανάγκη πρόσθετων μέτρων ασφάλειας εξακολουθεί να προβληματίζει. Στο νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, στη Θεσσαλονίκη, εφαρμόζεται με επιτυχία συνδυαστική μέθοδος G-CSF - plerixafor για την κινητοποίηση και συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων προς γενετική τροποποίηση. (Yannaki E., G. Karponi et al 2013; Psatha N., E. Sgouramali et al 2014).

Η χρησιμοποίηση επαναπρογραμματισμένων σωματικών κυττάρων (iPS) σε μια ολοδύναμη (pluripotent) κατάσταση όμοια με αυτήν των εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων, σε συνδυασμό με τη γονιδιακή θεραπεία, ανοίγει νέες δυνατότητες ασφαλέστερης θεραπείας των γενετικών νοσημάτων (Patel M. and S. Yang 2010; Papapetrou EP., G. Lee et al 2011).

### **Διόρθωση μετάλλαξης – γονιδιακή τροποποίηση (gene editing)**

Τα τελευταία χρόνια αντί της προσθήκης φυσιολογικού γονιδίου, επιχειρείται η διορθωτική παρέμβαση της μετάλλαξης στη θέση της βλάβης, όπως διόρθωση της μετάλλαξης στο γονίδιο της β-σφαιρίνης ή απενεργοποίηση καταστολέων των γονιδίων γ-σφαιρίνης (BCL11A) και αύξηση της συγκέντρωσης της HbF (Gupta RM. and K. Musunuru 2014).

Οι νέες τεχνολογίες επεξεργασίας του γονιδιώματος βασίζονται στις νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου ZFNs (Choo Y. and A. Klug 1994), στις νουκλεάσες τύπου TALEN (Bogdanove AJ., S. Schornack et al 2010) και στις νουκλεάσες του συστήματος CRISPR/Cas9 (Jinek M., K. Chylinski et al 2012). Οι νουκλεάσες αυτές έχουν τη δυνατότητα να τέμνουν το DNA, δημιουργώντας ρήγματα στη διπλή έλικα (double-strand breaks) σε συγκεκριμένες και στοχευμένες θέσεις του γονιδιώματος και να οδηγούν στην επιδιόρθωση της βλάβης με την προσθήκη, αφαίρεση ή αντικατάσταση συγκεκριμένων αλληλουχιών του DNA. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η απουσία του κινδύνου μεταλλαξιγένεσης που σχετίζεται με τη μεταφορά γονιδίου μέσω λεντικού φορέως. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές στη βιβλιογραφία, δεν έχουν ακόμα επιλυθεί προβλήματα ασφαλείας που έχουν προκύψει (Editorial, The Lancet Haematology 2021; Oikonomopoulou C., G Goussetis 2021).

### **Συμπληρωματική Αγωγή**

Η χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η βιταμίνη E, η καρνιτίνη κ.ά., φαίνεται να έχουν συμπληρωματική βοήθεια στη θεραπευτική αντιμετώπιση, κυρίως στην ενδιάμε-

ση θαλασσαιμία αν και δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα που να το επιβεβαιώνουν (Borgna-Pignatti C. 2007). Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη έλλειψη βιταμινών ή ιχνοστοιχείων είναι επιβεβλημένη η χορήγηση των αντίστοιχων συμπληρωμάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται η ανάγκη χορήγησης ψευδαργύρου και βιταμίνης D. Καθημερινή χορήγηση τουλάχιστον 1 mg φυλλικού οξέος είναι συνηθισμένη πρακτική για τους ασθενείς, ιδιαίτερα τους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους, με σκοπό την κάλυψη των αναγκών που προκαλούνται από την έντονη ερυθροποιητική δράση (Kattamis C. and A. Kattamis 1995).

Η εξειδικευμένη θεραπεία των επιπλοκών της νόσου, όπως η αντιμετώπιση της καρδιοπάθειας, των ενδοκρinoπαθειών, της οστεοπόρωσης και άλλων προβλημάτων, καθώς και η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους, αποτελούν απαραίτητες συμπληρωματικές ενέργειες για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των πασχόντων με θαλασσαιμία (Kattamis C. 1992).

## ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Στη θαλασσαιμία, οι διαταραχές του ανοσοποιητικού αφορούν τόσο στη χυμική όσο και στην κυτταρική ανοσιακή απάντηση. Πολλές μελέτες έχουν αποκαλύψει ένα ευρύ φάσμα ποσοτικών και λειτουργικών βλαβών που αφορούν στα Τ και Β λεμφοκύτταρα, την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, τα ουδετερόφιλα και μακροφάγα, τη χημειοταξία, καθώς και το σύστημα του συμπληρώματος (Farmakis D., A. Giakoumis et al 2003; Vento S., F. Cainelli et al 2006).

Οι μεταβολές στα **Τ-λεμφοκύτταρα** περιλαμβάνουν αύξηση του αριθμού των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων (CD4), με αποτέλεσμα τη μείωση του λόγου CD4/CD8, καθώς και ελαττωματική δραστηριότητα των φυσικών κυτταροκτόνων (NK). Τα **Β-λεμφοκύτταρα**, χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό και δραστηριότητα, και ελαττωματική διαφοροποίηση. Παθολογική παραγωγή **ανοσοσφαιρινών**, με αυξημένα επίπεδα IgG, IgM, και IgA έχει επίσης περιγραφεί (Dwyer J., C. Wood et al 1987), αν και τα ευρήματα είναι αντιφατικά, καθώς έχουν προσδιορισθεί φυσιολογικά επίπεδα μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων ίδιας ηλικίας (Valassisi-Adam H., E. Nassika et al 1976). Έχει διαπιστωθεί μειονεκτικότητα των ουδετεροφίλων και μακροφάγων με αποτέλεσμα την ανεπαρκή χημειοταξία και φαγοκυττάρωση (Skoutelis A.T., E. Lianou et al 1984), καθώς και μειωμένη λειτουργικότητα του συστήματος του συμπληρώματος, με χαμηλά επίπεδα του C3 και C4 (Sinniah D. and M. Yaday 1981).

Οι ανοσολογικές ανεπάρκειες αποδίδονται τόσο στην ίδια τη νόσο, όσο και στις θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως τις μεταγγίσεις, την υπερσιδήρωση και τη σπληνεκτομή.

Η θαλασσαιμία, αυτή καθαυτή, με τη χρόνια αναιμία και την ιστική υποξία αποτελεί μια άμεση και συνεχή διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μη ισόρροπη σύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων και η κατακρήμνιση της περίσσειας στα πρόδρομα ερυθρά, έχουν ως επακόλουθο λειτουργικές βλάβες της μεμβράνης, και συνεχή ενεργοποίηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων για τη φαγοκυττάρωση των παθολογικών ερυθρών. Αποτέλεσμα της αυξημένης φαγοκυτταρικής δραστηριότητας είναι μειωμένη ικανότητα άμυνας έναντι παθογόνων μικροοργανισμών (Wanachiwanawin W., U. Siriranyaphinyo et al 1993).

**Οι συστηματικές μεταγγίσεις** θεωρούνται σημαντικός παθογενετικός παράγων ανοσολογικών διαταραχών (Vamvakas EC. and MA. Blajchman 2007). Η συνεχής αλλογενής

διέγερση μέσω των μονοκυττάρων, δυνατόν να απορρυθμίζει την ανοσολογική ισορροπία. Οι επανειλημμένες μεταγγίσεις έχουν συσχετιστεί με αυτοάνοση αιμόλυση (Spanos T., M. Karageorga et al 1990), και διαταραχές των T- και B-λεμφοκυττάρων (Lombardi G., R. Matera et al 1994). Συγχρόνως υφίσταται κίνδυνος μετάδοσης ιών με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, όπως οι CMV, EBV, HCV και HIV (Grady RW., AN. Akbar et al 1987).

**Η υπερσιδήρωση** αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα ανοσοανεπάρκειας. Ο σιδηρός διαθέτει ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες, που σε περιπτώσεις υπερσιδήρωσης δυνατόν να ανατραπεί η ανοσολογική ισορροπία και να ευνοηθεί η ανάπτυξη λοιμογόνων οργανισμών (Walker FM. and SM. Walker 2000). Το γεγονός ότι μετά την εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης έχουν περιοριστεί οι λοιμώξεις, αποτελεί ισχυρή απόδειξη της βλαπτικής επίδρασης του σιδήρου. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι η θεραπεία αποσιδήρωσης με Δεσφαιριοξαμίνη (DFO) προδιαθέτει σε λοίμωξη από *Yersinia Enterocolitica*. Τα είδη της *Yersinia* διαθέτουν ειδικούς υποδοχείς φεριοξαμίνης (σιδηροφόρα), του συμπλόκου που προκύπτει από τη δέσμευση του ελευθέρου σιδήρου με το DFO, έτσι ώστε έχουν την ικανότητα να εξασφαλίζουν τις ποσότητες σιδήρου που χρειάζονται για τον πολλαπλασιασμό τους.

**Η σπληνεκτομή**, εκτός από την προδιάθεση σε φλεγμονές από εγκεκουστωμένα βακτηρίδια, έχει συσχετιστεί με ποσοτικές διαταραχές των λεμφοκυττάρων, χωρίς όμως λειτουργική ανεπάρκεια (Mandalenaki-Lambrou K., E. Vrachnou et al 1987), καθώς και με μειωμένη ανοσολογική κάθαρση (Quintiliani L., A. Mastromonaco et al 1983).

**Χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου** επίσης έχουν συσχετιστεί με διαταραχές των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων, και ανεπάρκεια της θυμουλίνης, ορμόνης του θύμου αδένου (Cunningham-Rundles S., RS. Bockman et al 1990).

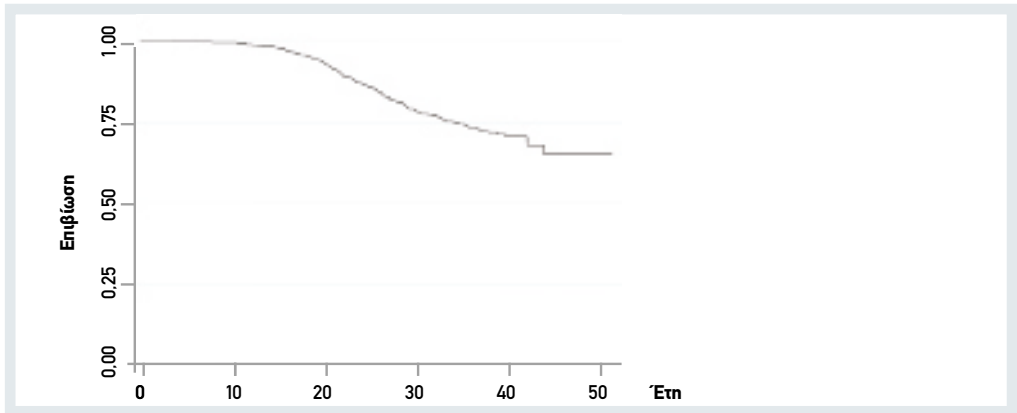
Παρά το εύρος των ανοσολογικών διαταραχών, που αναφέρθηκαν, φαίνεται πως οι κλινικές επιπτώσεις δεν είναι σημαντικές ή είναι εύκολα διαχειρίσιμες. Παράδειγμα η αποτελεσματική και μακροχρόνια αντισωματική απάντηση με εμβολιασμό έναντι του Αιμόφιλου της ινφλουένζας πασχόντων με β-θαλασσαιμία, μετά τη διαπίστωση της μειωμένης φυσικής τους ανοσίας, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (Sroulou V., D. Tsoumas et al 2006).

## ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

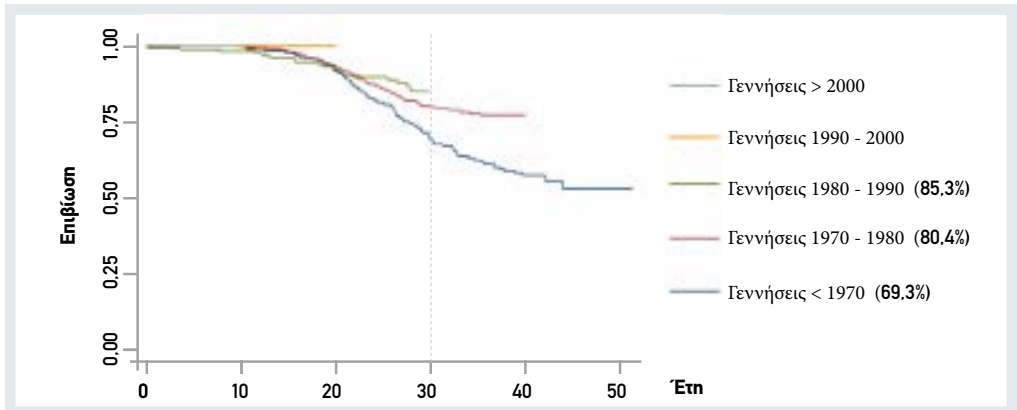
Στη δεκαετία του 1950, όταν δεν υπήρχε καμία ειδική θεραπεία, η επιβίωση των πασχόντων δεν ξεπερνούσε την ηλικία των δέκα ετών. Μετά το 1960, που άρχισαν να εφαρμόζονται οι μεταγγίσεις, η επιβίωση έφθασε τα 25 χρόνια, ενώ μετά το 1970 με την εφαρμογή και της θεραπείας αποσιδήρωσης (DFO), σημειώνεται η πρώτη ανατροπή, από μία ανίατη μέχρι τότε νόσο της παιδικής ηλικίας σε χρόνια νόσημα των ενηλίκων, καθώς το 95% των πασχόντων ξεπερνάει την ηλικία των 25 ετών (Modell B. and V. Berdoukas 1984).

Έκτοτε, η πρόοδος στη βελτίωση της επιβίωσης και την ποιότητα ζωής των πασχόντων υπήρξε ραγδαία. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που συνετέλεσαν, ήταν η δημιουργία ειδικών μονάδων νοσηλείας (Καττάμης Χ., Β. Λαδής και συν. 1976; Forni GL., M. Puntoni et al 2009; Kattamis C., C Sofocleous et al 2013), η βελτίωση της ασφάλειας των μεταγγίσεων από μεταδιδόμενα νοσήματα και τα νεότερα από το στόμα φάρμακα αποσιδήρωσης, που βελτίωσαν τη συμμόρφωση στη θεραπεία (Ladis V., G. Chouliaras et al 2010). Ως πολύ σημαντικός παράγοντας προόδου, επισημαίνεται η χρήση νέων τεχνικών (MRI) για την εκτίμηση του φορτίου του σιδήρου σε διαφορετικά όργανα αλλά και για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και την προσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος (Thomas AS., M. Garbowski et al 2010; Chouliaras G., V. Berdoukas et al 2011).

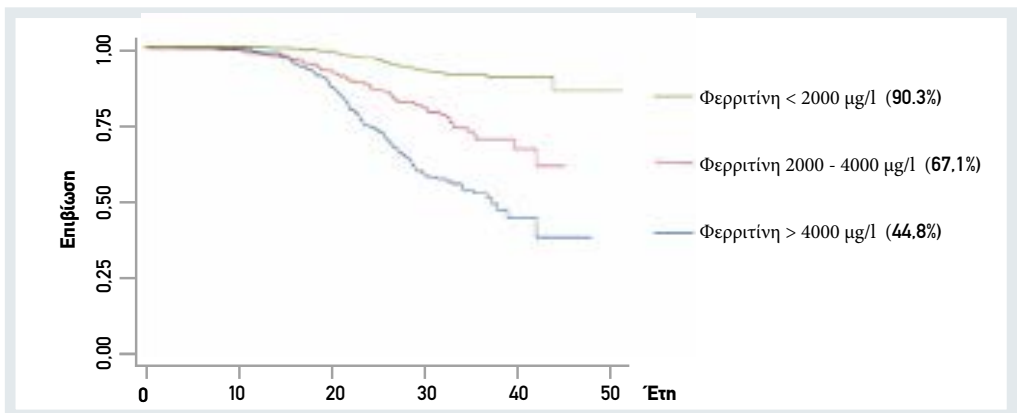
Μελέτη της επιβίωσης πασχόντων από δύο μεγάλες μονάδες στη χώρα μας, επιβεβαιώνει τη συνεχώς βελτιούμενη αποτελεσματικότητα της σύγχρονης θεραπείας. Σε 1.044 πάσχοντες της μελέτης, από σύνολο περίπου 2500 μεταγγισιοεξαρτώμενων θαλασσαιμικών όλης της Ελλάδας, η συνολική πιθανότητα επιβίωσης για την ηλικία των 50 ετών υπολογίζεται στο 65% (Εικόνα 32). Για την ομάδα των πασχόντων που γεννήθηκαν πριν από το 1970, σε σύγκριση με αυτούς που γεννήθηκαν το 1970-1980, και αυτούς που γεννήθηκαν το 1980-1990, το προσδόκιμο επιβίωσης για την ηλικία των 30 ετών βελτιώνεται από 69% στο 80% και στο 85%, αντίστοιχα. Για τις νεότερες γενιές βρισκόμαστε στο 100% (Εικόνα 33). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συγκρίσιμα με εκείνα μεγάλων ευρωπαϊκών κέντρων (Modell B., M. Khan et al 2000; Borgna-Pignatti C., S. Rugolotto et al 2004; Telfer P., PG. Coen et



**Εικόνα 32.** Προσδόκιμο επιβίωσης μεταγγισιοεξαρτώμενων θαλασσαιμικών μέχρι την ηλικία των 50 ετών.



**Εικόνα 33.** Προσδόκιμο επιβίωσης μεταγγισιοεξαρτώμενων θαλασσαιμικών ανά δεκαετία γεννήσεων.



**Εικόνα 34.** Προσδόκιμο επιβίωσης μεταγγισιοεξαρτώμενων θαλασσαιμικών ανάλογα με τον βαθμό αιμοσιδήρωσης.

al 2006). Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων, καταγράφει τη διαφορά του προσδόκιμου επιβίωσης ανάλογα με τον βαθμό αποσιδήρωσης. Για την ηλικία των 45 ετών, η πιθανότητα επιβίωσης των πασχόντων με σχετικά χαμηλό φορτίο σιδήρου (Φερριτίνη <2.000 μg/L) είναι **90,3%**, ενώ σε πάσχοντες με υψηλότερα φορτία (Φερριτίνη 2.000-4.000 μg/L και Φερριτίνη >4.000 μg/L), οι πιθανότητες μειώνονται στο **67%** και **45%** (Εικόνα 34).

Παρά τη βελτίωση του προσδόκιμου της επιβίωσης, ο κίνδυνος πρόωρου θανάτου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό παραμένει υψηλός. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου, από οποιαδήποτε αιτία, των πασχόντων με θαλασσαιμία ηλικίας 20-40 ετών σε σχέση με αυτόν του γενικού πληθυσμού, ίδιας ηλικίας, από 28,9 περισσότερες φορές κατά τη δεκαετία 1990-1999 μειώθηκε σε 13,5 φορές στη δεκαετία 2000-2009. Αντίστοιχα, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από καρδιακή ανεπάρκεια από 322,9 μειώθηκε σε 106,6 φορές. (Ladis V., G. Chouliaras et al 2011).

Με τη βελτίωση των συνθηκών αντιμετώπισης των πασχόντων και την επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης, παρατηρήθηκε τροποποίηση της συχνότητας ορισμένων αιτιών θανάτου, στην εμφάνιση νέων προβλημάτων, καθώς και στην ηλικία επέλευσης του θανάτου. Η διάμεση ηλικία των πασχόντων που απεβίωσαν μετά από το 2005 αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με αυτών πριν από το 2005 ( $46,96 \pm 15,22 / 36,12 \pm 11,82$  έτη,  $p < 0,01$ ) (Voskaridou E., V. Ladis et al 2012). Τα αποτελέσματα της Πανελλήνιας καταγραφής των αιτιών θανάτων πασχόντων με θαλασσαιμία (Μείζων και Ενδιάμεση) για δύο χρονικές περιόδους, 2000-2010 και 2010-2015 φαίνονται στον **πίνακα 11** (Voskaridou E., A. Kattamis et al 2018).

**Πίνακας 11. Αιτίες θανάτου πασχόντων με θαλασσαιμία στην Ελλάδα.**

ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΩΝ	2000-2010	2010-2015
	n. 151(%)	n. 167(%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	50,99	28,14
Καρκίνος ήπατος	12,58	16,77
Σπψαιμία	6,62	7,19
Κακοήθεια	5,30	6,00
Ηπατική ανεπάρκεια	5,96	6,59
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	4,64	2,99
Διάφορα (Ατύχημα, HIV)	5,96	8,38
Αδιευκρίνιστα	0	10,18
Πνευμονική εμβολή	3,31	4,79
Νεφρική ανεπάρκεια	0,66	4,79
Πολυοργανική ανεπάρκεια	0,66	1,20

Σημαντική διαφοροποίηση είναι η μείωση της συχνότητας των θανάτων από καρδιακά αίτια (50,99/28,14), η αύξηση του ηπατικού καρκίνου (12,58/16,77), και η εμφάνιση περιπτώσεων θανάτων με νεφρική ανεπάρκεια (0,66/4,79) μεταξύ των δύο περιόδων.

## B. ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

### ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Μετά την περιγραφή από τον Ιπποκράτη<sup>6</sup> (460-377 π.Χ.) “Άλλη νοῦσος σπληνός... καὶ ὀδύ-  
ναι ὀξεῖαι... καὶ ἐς τὸν ὤμον, καὶ ὑπὸ τὴν ὠμοπλάτην...”, ο JB. Herrick το 1910, καρδιολόγος  
στο Σικάγο, δημοσίευσε την περίπτωση ενός φοιτητή από την Καραϊβική με συμπτωματολογία  
ομόζυγης Δρεπανοκυτταρικής νόσου (Herrick B.J. 1910). Η περιγραφή περιελάμβανε αναιμία,  
περιοδικά άλγη και ίκτερο, αλλά και τα χαρακτηριστικά επιμήκη και δρεπανοειδή ερυθρά αιμο-  
σφαίρια στο περιφερικό αίμα. Ωστόσο, πολύ νωρίτερα, το 1670, αναφέρεται για πρώτη φορά η  
συμπτωματολογία της νόσου σε μια οικογένεια από τη Γκάνα (Konotey-Ahulu FID. 1973). Το  
1874, ο N. Αφρικανός στρατιωτικός ιατρός JA. Horton, περιγράφει μία τυπική δρεπανοκυττα-  
ρική κρίση (Horton JA. 1874), ενώ διάφορες αφρικανικές φυλές αναφέρονταν στη συμπτωμα-  
τολογία της νόσου με χαρακτηριστική ιδιοματική ονομασία, όπως chwechwechwe, ahututuo,  
nuidudui (Onwubalili JK. 1983). Ο συσχετισμός της ένδειας οξυγόνου με την εμφάνιση του φαι-  
νομένου της δρεπάνωσης αναγνωρίστηκε από τους Hahn EV. και Gillespie EB. το 1927 (Hahn  
EV. and EB. Gillespie 1927), ενώ οι Scriver JR. και Waugh TR. το 1930, απέδειξαν *in vivo* τη δρα-  
ματική αύξηση του ποσοστού των δρεπανοκυττάρων, από 15% σε πάνω από 95%, με την υποξία  
που προκλήθηκε μετά από στάση της κυκλοφορίας σε ένα δάκτυλο ετεροζυγώτη (Scriver JB.  
and TR. Waugh 1930). Οι Pauling L., Itano HA. et al το 1949, απέδειξαν ότι η διαταραχή των ερυ-  
θρών αιμοσφαιρίων στη δρεπανοκυτταρική νόσο οφειλόταν σε ανωμαλία της αιμοσφαιρίνης,  
την HbS, η οποία είχε διαφορετική ηλεκτροφορητική κινητικότητα από τη φυσιολογική HbA  
(Pauling L., HA. Itano et al 1949). Τον κληρονομικό χαρακτήρα της μετάλλαξης του γονιδίου  
της β<sup>S</sup>-αλυσίδας περιέγραψε ο Neel JV. το 1949 (Neel JV. 1949). Το 1956 αποτελεί σημείο τομής  
στη μελέτη της σύνθεσης της παθολογικής HbS, με την αναγνώριση από τον Ingram VM. της  
μοριακής ανωμαλίας, δηλαδή την υποκατάσταση του γλουταμινικού οξέος (Glu) από βαλίνη  
(Val) στη θέση 6 της β-αλυσίδας (Ingram VM. 1956).

6. Ο Ιπποκράτης έζησε και άσκησε την Ιατρική για πολλά χρόνια στη Λάρισα, περιοχή ενδημική της νόσου, όπου και πέθανε το 377 π.Χ.

## ΟΡΙΣΜΟΣ- ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (SCD, sickle cell disease) αποτελεί ένα σύνολο κληρονομικών αιματολογικών συνδρόμων, των οποίων κοινό χαρακτηριστικό είναι η παρουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια άλλοτε άλλης ποσότητας παθολογικής αιμοσφαιρίνης S (HbS,  $\alpha_2\beta_2^S$ ). Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, χρόνια αναιμία η οποία μπορεί να επιδεινωθεί από τη συνύπαρξη απλαστικών ή αιμολυτικών κρίσεων, ευπάθεια στις λοιμώξεις και από χρόνια βλάβη των οργάνων κυρίως νεφροί, σπλήνας, οστά.

Το γονίδιο HBB<sup>glu<sup>6</sup>val</sup>, που στην ομόζυγο κατάσταση προκαλεί τη Δρεπανοκυτταρική αναιμία ( $\beta^S/\beta^S$ ) είναι αποτέλεσμα μιας σημειακής μετάλλαξης στο κωδικόνιο 6 (17<sup>ο</sup> νουκλεοτίδιο) του φυσιολογικού γονιδίου της β-αλυσίδας (HBB), που αντικαθιστά μια αδενίνη με μια θυμίνη (A→T). Επακόλουθο αυτής της μετάλλαξης είναι η μετατροπή του κωδικονίου GAG σε GTG, που τελικά μεταφράζεται σε βαλίνη αντί του γλουταμινικού οξέος στη θέση 6 της β-αλυσίδας. Η αντικατάσταση αυτή ευθύνεται για τις χαρακτηριστικές ιδιότητες της HbS (Marotta CA., JT. Wilson et al 1977).

### Σημειακή μετάλλαξη του γονιδίου της β-αλυσίδας ( $\beta^S$ )

[11p15.5: HBB, cod 6(A → T) → GAG → GTG → HBB<sup>glu 6 val</sup> → HbS ( $\alpha_2\beta_2^S$  glu-val)]

Όπως προκύπτει από την ανάλυση με ενδονουκλεάσες περιορισμού (RFLP) κατά μήκος του συμπλέγματος των β γονιδίων, η ανωτέρω μετάλλαξη προέκυψε σε περιοχές της Κεντρικής Αφρικής και σε διαφορετικούς απλότυπους. Πρόκειται για πέντε παραλλαγές, γνωστές ως απλότυποι του Καμερούν, της Σενεγάλης, του Μπενίν, του Μπαντού και της Αραβικής χερσονήσου, απλότυπος που εντοπίζεται και στην Ινδία (Pagnier J., JG. Mears et al 1984; Nagel RL. 1994). Φαίνεται ότι οι εστίες της νόσου στη Β. Αφρική, τη Σικελία, την Ελλάδα και τη Ν. Τουρκία έχουν κοινή προέλευση, καθώς η μετάλλαξη εμφανίζεται στον απλότυπο του Μπενίν σε άνω του 90% των χρωμοσωμάτων των πασχόντων των περιοχών αυτών (Boussiou M., D. Loukopoulos et al 1991).

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

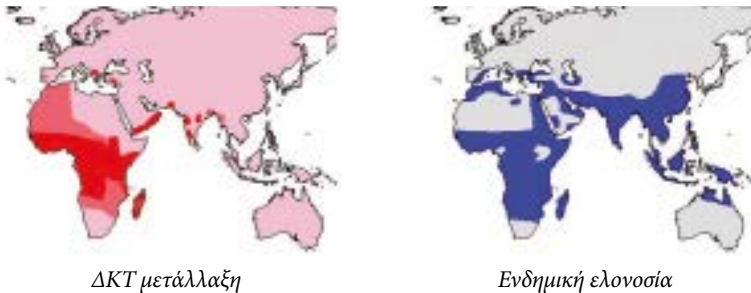
Η επίπτωση της SCD είναι υψηλότερη στις τροπικές περιοχές με ποικίλουσα συχνότητα στην υποσαχάρια Αφρική, την Ινδία και τη Μέση Ανατολή, την Καραϊβική και τη Νότια και Κεντρική Αμερική. Οι μετακινήσεις μεγάλων όγκων πληθυσμού από περιοχές με υψηλό

επιπολασμό σε άλλες με χαμηλό, έχουν αυξήσει δραματικά την εμφάνιση της νόσου και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, με συνέπεια σε κάποιες από αυτές, η συχνότητα της SCD να έχει ξεπεράσει άλλες συνηθισμένες γενετικές παθήσεις, όπως η αιμορροφιλία και η ινοκυστική νόσος. Ο επιπολασμός των ετεροζυγωτών της νόσου στην Κεντρική Αφρική κυμαίνεται μεταξύ 10 και 40%, ενώ η συχνότητα στη Βόρεια και τη Νότια Αφρική κυμαίνεται σε 1-2% (Ohene-Frempong K. and F. Nkrumah 1994). Στις ΗΠΑ, η μέση συχνότητα του παθολογικού γονιδίου μεταξύ των Αμερικανών αφρικανικής καταγωγής υπολογίζεται σε 9% (Serjeant GR. and BE. Serjeant 2001). Εστίες με υψηλή σχετικά συχνότητα φορέων (5-20%) έχουν βρεθεί στη Ν. Ιταλία, την Τουρκία, την Αλγερία, το Ιράν κ.ά. (Serjeant GR. 1992). Έχει υπολογιστεί ότι το 2010 είχαν γεννηθεί περίπου 306.000 νέες περιπτώσεις με SCD παγκοσμίως (Piel FB., SI. Gupta et al 2013).

Στην Ελλάδα, η μέση συχνότητα φορέων της νόσου είναι περίπου 1-1,5% με ετερογενή κατανομή. Σε ελονοσόπληκτες περιοχές οι συχνότητες κυμαίνονται από 6-23%. Περιοχές με υψηλή συχνότητα είναι η Χαλκιδική (23%) και ο Ορχομενός (20%), ενώ χαμηλότερη συχνότητα (<10%) υπάρχει στην Καρδίτσα, την Άρτα, την Ηλεία, τη Μεσσηνία, τη Βόρεια Εύβοια, τη Λήμνο και τη Μυτιλήνη (Kattamis C. 1980; Loukoroulos D. 1996) (Εικόνα 12). Σύμφωνα με Πανελλήνια καταγραφή των αιμοσφαιρινοπαθειών το 2015, βρίσκονται στη ζωή 1032 πάσχοντες με SCD, από τους οποίους οι 855 είναι διπλοί ετεροζυγώτες HbS/β-thal και 177 ομοζυγώτες HbS/S (Voskaridou E., A. Kattamis et al 2018)

Η υψηλή συχνότητα των φορέων του β<sup>s</sup> γονιδίου σε περιοχές όπου ενδημούσε η ελονοσία, οδήγησε στην υπόθεση ότι η παρουσία της HbS δρα προστατευτικά στους φορείς της νόσου (Εικόνα 35).

Έχει αποδειχθεί ότι οι ετεροζυγώτες (A/S) παρουσιάζουν σχετικά μικρότερη θνητότητα από την κακοήθη ελονοσία έναντι των φυσιολογικών (A/A), ως προς την HbA απόμων.



Εικόνα 35. Περιοχές συνύπαρξης δρεπανοκυτταρικής μετάλλαξης και επιδημικής ελονοσίας. Eaton JW, et al, eds. Sickle cell disease basic principles and clinical practice. N.Y: Raven Press Ltd. 1994.

Ως πιθανότεροι μηχανισμοί της προστατευτικής αυτής δράσης αναφέρονται η επιβράδυνση του πολλαπλασιασμού του ενδοερυθροκυτταρικού παρασίτου σε περιβάλλον χαμηλών πιέσεων οξυγόνου στα ερυθροκύτταρα των φορέων  $\beta^s$ , η εξουδετέρωσή του μέσω της αυξημένης καταστροφής των δρεπανοκυττάρων στον σπλήνα, καθώς και ανοσολογικές διαφοροποιήσεις των φορέων (Williams TN. 2006).

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Εκτός από την ετερόζυγο (A/S) και την ομόζυγο κατάσταση (S/S), η SCD περιλαμβάνει μεγάλη ποικιλία διπλών ετεροζυγωτικών καταστάσεων, όπως συνδυασμούς αιμοσφαιρινοπάθειας S με αιμοσφαιρινοπάθεια C, D, E ή O Arab. (S/C, S/D, S/E, S/O) και κατά κύριο λόγο τον συνδυασμό με  $\beta^0$ ,  $\beta^+$ , δβ-θαλασσαιμία (S/ $\beta^0$ , S/ $\beta^+$ , S/δβ, S/Lepore). Επιπλέον, μπορεί να συνδυάζεται με α-θαλασσαιμία (SS/α-MA) ή και με κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (S/HPFH).

Η συχνότητα και βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων γονοτύπων αλλά και μεταξύ ατόμων του ίδιου γονότυπου. Βαρύτερη είναι η εικόνα στους ασθενείς με HbSS και αυτούς με HbS/ $\beta^0$  παρά σε αυτούς με HbS/ $\beta^+$  ή με HbS/δβ.

Στην Ελλάδα, οι συχνότερες κλινικές μορφές της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι:

### 1. Ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια S (HbAS)

Τα επίπεδα της HbA είναι περίπου 60% και της HbS μέχρι 40%, ενώ η HbA<sub>2</sub> και η HbF δεν επηρεάζονται. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης, τα επίπεδα αυτά της HbS είναι χαμηλά για να προκαλέσουν κλινικές εκδηλώσεις ή επιπλοκές, γι' αυτό τυπικά η ετερόζυγη κατάσταση δεν συμπεριλαμβάνεται στα σύνδρομα της SCD. Ωστόσο, προβλήματα μπορεί να προκύψουν σε:

- α) Καταστάσεις ελαττωμένης τάσης οξυγόνου ή οξέωσης, όπου δυνατόν να εμφανιστούν νεφρολογικές διαταραχές, όπως αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων και αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αιματουρίας.
- β) Καταστάσεις υποξίας, όπως σε συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας ή σε μεγάλο υψόμετρο, όπου έχουν περιγραφεί σπληνικά έμφρακτα καθώς και αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις.
- γ) Μετά από έντονη σωματική καταπόνηση, ιδιαίτερα σε άτομα αφρικανικής προέλευσης, έχουν περιγραφεί πολλές περιπτώσεις μυϊκής ισχαιμίας και ραβδομύωσης, ή ακόμα και αιφνίδιοι θάνατοι (Tripette J., MD. Hardy-Dessources et al 2013).

Οι ετεροζυγώτες αιμοσφαιρινοπάθειας S χαρακτηρίζονται από ενεργοποιημένο σύστημα πήξεως, με μεγαλύτερη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων από άτομα με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη. Γενικώς, ως προληπτικά μέτρα συστήνονται η ήπια άσκηση ή η διακοπή της σε περίπτωση κόπωσης ή εμφάνισης κράμπας. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η αποφυγή αφυδάτωσης. Οξείες καταστάσεις αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια ενυδάτωση και χορήγηση οξυγόνου. Η νοσηρότητα που αναφέρθηκε αφορά σε ακραίες καταστάσεις και δεν πρέπει να υπερεκτιμάται όταν αφορά στις συνήθεις δραστηριότητες (Embury S.H. 1996).

## 2. Ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια S (HbSS)

Η ομόζυγη κατάσταση (Δρεπανοκυτταρική αναιμία) παρουσιάζει μεγάλη κλινική και αιματολογική ετερογένεια μεταξύ ασθενών μιας περιοχής, αλλά και μεταξύ διαφόρων περιοχών (Christakis J., N. Navatsi et al 1990). Σε υγειονομικά προηγμένες χώρες, η τυπική κλινική εικόνα των πασχόντων είναι αυτή με μέτρια προς σοβαρή αναιμία, με σχετικά ανεκτή ποιότητα ζωής, που συχνά επιδεινώνεται από επώδυνες κρίσεις.

Οι απλότυποι της Σενεγάλης και της αραβικής χερσονήσου προκαλούν ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις απ' ό,τι οι λοιποί αφρικανικοί απλότυποι. Γενετικοί παράγοντες που τροποποιούν τη φαινοτυπική έκφραση της νόσου είναι η παρουσία υψηλών επιπέδων HbF και η α-θαλασαιμία. Υψηλά επίπεδα HbF ελαττώνουν την αιμόλυση, ελαττώνουν τη συχνότητα των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων, ενώ συντηρούν τη μεγαλοσπληνία. Θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις έχει και η συνύπαρξη α-θαλασαιμίας [-α/αα (α<sup>+</sup>), ή -α/-α και --/αα (α<sup>0</sup>)] με HbS. Αφενός μεν ελαττώνει το MCHC, που οδηγεί σε αναστολή του πολυμερισμού της HbS, με αποτέλεσμα μείωση του βαθμού αιμόλυσης, βελτίωση της αναιμίας και ελάττωση της συχνότητας των εγκεφαλικών επεισοδίων, αφετέρου δε, αυξάνει τη συχνότητα οστεονέκρωσης και επώδυνων κρίσεων (Platt OS., BD. Thorington et al 1991; Higgs DR., BE. Aldridge et al 1982).

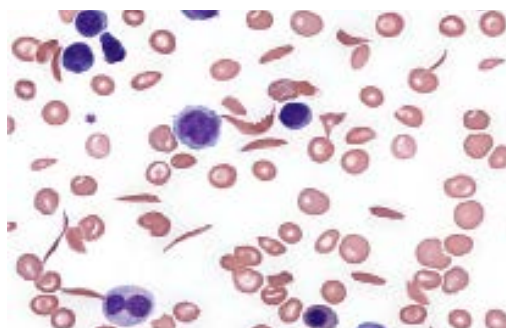
## 3. Διπλή ετερόζυγη κατάσταση HbS/β-thal

Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου της διπλής ετερόζυγης κατάστασης έγινε από τους Ιταλούς ερευνητές *Silvestroni E.* και *Bianco I.* το 1944-45 με την ονομασία «Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία» (Silvestroni E. and I. Bianco 1944; Silvestroni E. and I. Bianco 1945). Η περίπτωση αφορούσε σε έναν ασθενή με συνύπαρξη εργαστηριακών και κλινικών ευρημάτων δρεπανοκυτταρικής νόσου και β-θαλασαιμίας. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία δρεπανοκυττάρων και υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας, αλλά και οι μορφολογικές

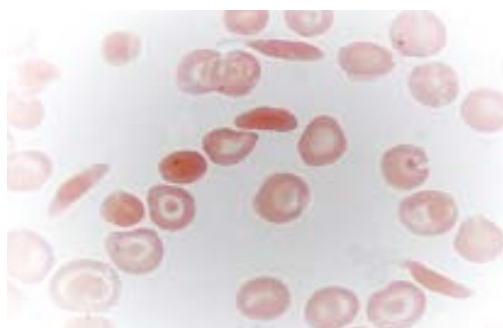
ανωμαλίες των ερυθροκυττάρων του τύπου της στόχο-, της άνισο- και της ποικιλοκυττάρωσης (Εικόνα 36), σε σχέση με τη μορφολογία των ερυθρών στην ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (Εικόνα 37). Η κλινική εικόνα του πάσχοντα εμφάνιζε συνδυασμό χαρακτήρων των δύο αιμοσφαιρινοπαθειών, όπως χρόνια αιμολυτική αναιμία και μέτριο ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία, υποτροπιάζοντα πυρετικά επεισόδια, χρόνια έλκη των ποδιών, επώδυνες οστικές κρίσεις και εξάρσεις οξέος κοιλιακού άλγους. Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι σύνθετες αυτές καταστάσεις εμφανίζουν διάφορους κλινικούς και αιματολογικούς φαινότυπους ανάλογα με τη βαρύτητα του θαλασσαιμικού γονιδίου.. Η κλινική εικόνα διαφέρει μεταξύ των δύο γονοτύπων,  $S/\beta^0$  όπου η παραγωγή  $\beta^A$  αλυσίδων έχει ανασταλεί πλήρως (π.χ. μετάλλαξη  $\beta^0-39$ ) και  $S/\beta^+$  όπου παράγεται ένα μικρό ποσό  $\beta^A$  αλυσίδων (π.χ. μετάλλαξη IVS2-745, IVS1-110, η μεγαλύτερο  $\beta^{++}$ , IVS1-6). Η σύνθεση ενός ποσοστού φυσιολογικής HbA έχει ως αποτέλεσμα την ανάλογη βελτίωση της κλινικής εικόνας μεταξύ των δύο γονοτύπων, αλλά και με εκείνη της ομόζυγου δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (S/S) (Choremis C. and L. Zannos 1957; Voskaridou E., P. Kolia et al 1990).

#### 4. Διπλοί ετεροζυγώτες HbS/δβ-thal

Τα υψηλά επίπεδα της HbF που διατηρούνται, εξασφαλίζουν μια κλινική εικόνα ήπιας αιμολυτικής αναιμίας με μέτρια σπληνομεγαλία, συνήθως χωρίς κρίσεις δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Η αιμοσφαιρίνη κυμαίνεται περί τα 10 g/dL με ελαφρώς ελαττωμένη MCH και MCV, και ήπιες μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών (Russo C. and F. Mollica 1962; Stamatoyannopoulos G., C. Sofroniadou et al 1967).



Εικόνα 36. Μορφολογία ερυθρών αιμοσφαιρίων στην HbS/β-thal: (α) δρεπανοκύτταρα, (β) υπόχρωμα μικροκυτταρικά ερυθρά, (γ) στοχοκύτταρα (Αιματολογικό Εργαστήριο Νοσ. Παιδών “Η Αγία Σφία”).



Εικόνα 37. Μορφολογία ερυθρών αιμοσφαιρίων στην HbSS (Αιματολογικό Εργαστήριο Νοσ. Παιδών “Η Αγία Σφία”).

### 5. Διπλοί ετεροζυγώτες HbS/Hb Lepore (δβ)+

Η κλινική εικόνα που έχει αρχικά περιγραφεί σε 2 πάσχοντες ελληνικής καταγωγής ποικίλλει, από τυπική εικόνα διπλού ετεροζυγώτη HbS/β-thal με επίπεδα Hb 8,6 g/dL, HbS 79,3%, HbF 9,6%, Hb Lepore 10,2% και HbA<sub>2</sub> 0,9%, μέχρι πολύ ήπια κατάσταση με υποσημαινόμενη σπληνομεγαλία και επίπεδα Hb 12,5 g/dL, HbS 62,7%, HbF 25,0%, Hb Lepore 10,5% και HbA<sub>2</sub> 1,8% (Stamatoyannopoulos G. and P. Fessas 1963).

### 6. Διπλοί ετεροζυγώτες HbSC, HbSD, HbSE

Εμφανίζουν ήπια κλινική εικόνα, χωρίς να αποκλείονται αγγειο-αποφρακτικές και άλλες κρίσεις. Δεν είναι συχνοί στον ελληνικό χώρο.

### 7. Διπλοί ετεροζυγώτες HbS/HbO Arab

Εμφανίζουν συμπτωματολογία βαρύτερη από την HbSC, με μέτρια προς σοβαρή αιμολυτική αναιμία. Στο περιφερικό αίμα παρατηρούνται αρκετά δρεπανοκύτταρα.

### 8. Διπλοί ετεροζυγώτες HbS/HPFH

Εμφανίζουν ήπια κλινική εικόνα με σπάνιες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. Η Hb κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα, με HbS 60-70%, HbF 20-30% και HbA<sub>2</sub> <2,5% (Marsh A. and E. Vichinsky 2016).

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

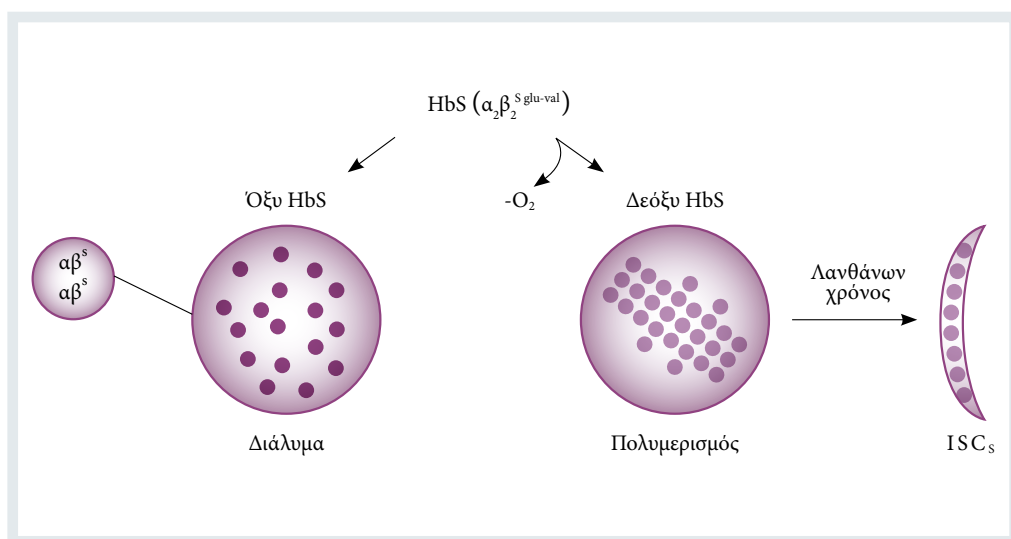
Η παθοφυσιολογία της αιμόλυσης και των αγγειοαποφρακτικών φαινομένων, που χαρακτηρίζουν την SCD, είναι μία σύνθετη διαδικασία που αφορά στη συμμετοχή και την αλληλεπίδραση της τριάδας α) κυτταρικών στοιχείων του αίματος, β) παραγόντων του πλάσματος και γ) ενδοθηλίου των αγγείων, με αποτέλεσμα τις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου (Chiang EY. and PS. Frenette 2005). Αν και ο μηχανισμός της δρεπάνωσης έχει ως αφετηρία ενδογενείς παράγοντες των ερυθρών αιμοσφαιρίων (πολυμερισμός HbS), στη διαδικασία εξέλιξης της αγγειακής απόφραξης συμμετέχουν και τα δικτυοερυθροκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, καθώς και ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η προοδευτική βλάβη της ακεραιότητας του ενδοθηλίου των αγγείων, με τη συμμετοχή φλεγμονωδών στοιχείων και θρομβοφιλικών παραγόντων του πλάσματος, προάγουν την αγγειοπάθεια και επιδεινώνουν την απόφραξη. Το φαινόμενο της αγγειακής απόφραξης ενισχύεται και από μεταβολές του τόνου των αγγείων λόγω ανεπάρκειας του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Στην παθογένεια της SCD σημαντική είναι η εμπλοκή ανοσιακών μηχανισμών (Teixeira Cottas de Azevedo J. and K. Cristina Ribeiro Malmegrim 2020).

Στη συνέχεια, αναλύονται οι αλληλεπιδράσεις των παραγόντων αυτών, και η παθοφυσιολογία των εκδηλώσεων που καθορίζουν τον αιμολυτικό, φλεγμονώδη και θρομβωτικό χαρακτήρα της νόσου (Schnog JB. and AJ. Duits 2010; Ware R.E. 2011).

### Πολυμερισμός HbS

Η δρεπάνωση, ως αποτέλεσμα πολυμερισμού της αποξυγονωμένης HbS (deoxy-HbS, κορεσμός  $O_2 < 85\%$ ), αποτελεί την κύρια αιτία ευθραυστότητας και ελάττωσης της ευκαμψίας των ερυθροκυττάρων. Η αποξυγόνωση της HbS συμβαίνει κατά τη διέλευση των δρεπανοκυττάρων από τη μικροκυκλοφορία. Ως αφετηρία της δημιουργίας των πολυμερών μορίων θεωρείται η παρουσία της **υδρόφοβης βαλίνης** αντί του **υδρόφιλου γλουταμινικού οξέος** στη θέση 6 του αμινοτελικού άκρου των β-αλυσίδων της HbS ( $\alpha_2\beta_2^{S\text{-val}2}$ ). Η αντικατάσταση αυτή καθιστά το μόριο της HbS περισσότερο υδρόφοβο στην επιφάνειά του, με αποτέλεσμα την αλλοίωση της στερεοδομής του. Σε περιβάλλον ένδειας  $O_2$ , στα ερυθροκύτταρα που περιέχουν HbS (deoxy-HbS) η σύνδεση δύο συμπληρωματικών υδρόφοβων β<sup>s</sup> αλυσίδων για τον σχηματισμό του τετραμερούς μορίου ( $\alpha_2\beta_2^s$ ), ενεργοποιεί την ανάπτυξη επιμήκων πολυμερών μορίων με τη μορφή ελικοειδών δεσμίδων ινών, οι οποίες παραμορφώνουν τα ερυθρά προσδίδοντάς τους το χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα (Schechter A. and C. Noguchi 1994) (*Εικόνα 38*).

Στην κυκλοφορία, ο πολυμερισμός της HbS ακολουθεί μια δυναμική διαδικασία, που περιλαμβάνει έναν *λανθάνοντα χρόνο* (delay time - dt), μεταξύ της αποξυγόνωσης της HbS και της



*Εικόνα 38. Επαγωγή δρεπάνωσης ερυθρού αιμοσφαιρίου.*

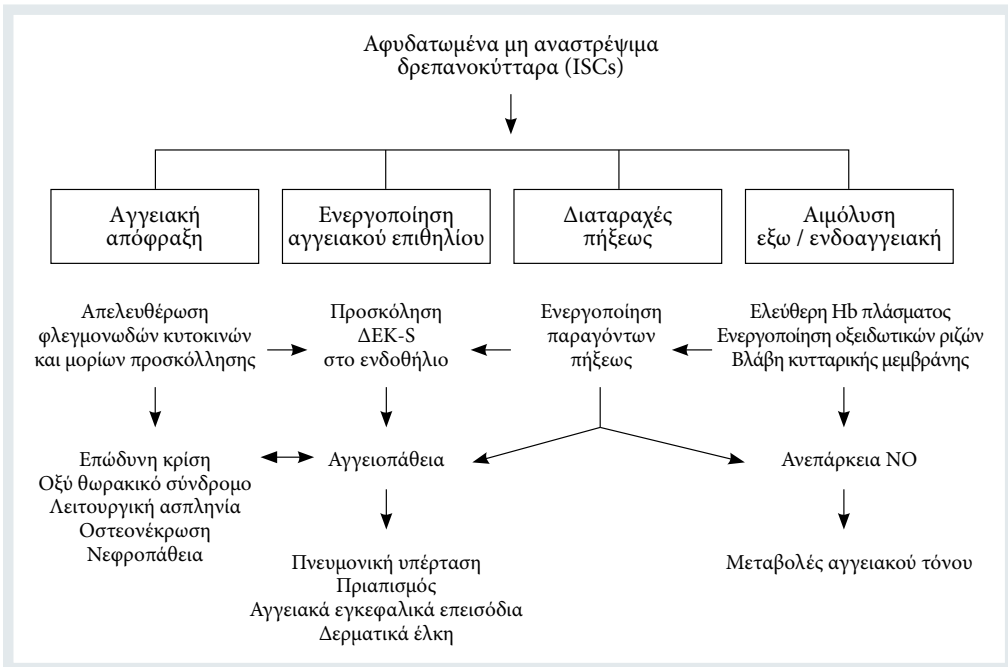
εμφάνισης των πολυμερών, και που καθορίζεται από το χρόνο διέλευσης (transit time - tt) των δρεπανοκυττάρων από τα τριχοειδή. Οι μεταβολές στο λανθάνοντα χρόνο πολυμερισμού και της ταχύτητας διέλευσης από τα τριχοειδή καθορίζουν τη συμπεριφορά των δρεπανοκυττάρων στη μικροκυκλοφορία. Αν ο λανθάνων χρόνος πολυμερισμού είναι μεγαλύτερος από τον χρόνο που χρειάζεται το ερυθρό αιμοσφαίριο να επανοξυγονωθεί στους πνεύμονες (15 sec), τότε δεν θα προλάβει να πολυμεριστεί η αιμοσφαιρίνη του και δεν θα υπάρξει δρεπάνωση. Αν ο dt πολυμερισμού είναι μικρότερος των 15 sec, το ερυθρό θα δρεπανωθεί στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας χωρίς όμως να προκαλέσει απόφραξη, λόγω του μεγαλύτερου εύρους των αγγείων. Αν ο dt πολυμερισμού είναι κάτω από 1 sec, το ερυθρό θα δρεπανωθεί στο τριχοειδές και θα το αποφράξει πρόσκαιρα ή μόνιμα (Eaton WA. and J. Hofrichter 1987).

Ο πολυμερισμός της HbS, πέραν της επίδρασής του στο σχήμα του ερυθροκυττάρου, υποκινεί μία σειρά κυτταρικών ανωμαλιών που συμμετέχουν ως σύνολο στην παθοφυσιολογία της SCD (Πίνακας 12).

**Ενδοκυτταρική συγκέντρωση της HbS**

Επανελημμένοι κύκλοι πολυμερισμού και αποπολυμερισμού της HbS (περίπου 6.000 φορές την ημέρα), προκαλούν παραμόρφωση της μεμβράνης και αφυδάτωση του κυττάρου.

**Πίνακας 12. Παθογένεια κλινικών εκδηλώσεων της SCD.**



ρου. Η κυτταρική αφυδάτωση, που προκαλείται από την απορρύθμιση της ομοιόστασης των κατιόντων μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης πολυμερισμένης HbS και τη δημιουργία πυκνών ερυθροκυττάρων-S (dense cells). Κύριες οδοί απώλειας καλίου και ύδατος είναι το σύστημα συμμεταφοράς K-Cl, και του διαύλου του Gardos, που ενεργοποιούνται με την πτώση του ενδοκυττάριου pH και την εισροή Ca<sup>++</sup> στο κυτταρόπλασμα αντίστοιχα.

Όσο μεγαλύτερη η πυκνότητα, τόσο βραχύτερος ο dt πολυμερισμού που ευνοεί τη δρεπάνωση. Λιγότερο πυκνά ερυθροκύτταρα-S είναι τα νεαρά δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ). Τα περισσότερα από τα δρεπανοκύτταρα στο περιφερικό αίμα των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι συμπυκνωμένα, μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα (irreversibly sickled cells - ISCs), που παραμένουν παραμορφωμένα και όταν ακόμη έχουν πλήρως οξυγονωθεί και αποπολυμεριστεί. Τα ISCs αντιπροσωπεύουν ακραία μορφή πυκνών ερυθροκυττάρων-S, είναι εξαιρετικά δύσκαμπτα κύτταρα, με ελάχιστη HbF, πολύ υψηλό MCHC (45-50 g/dl) και πολύ βραχύ χρόνο ζωής (Bunn HF. 1997).

### Χρόνια αιμόλυση

Η SCD χαρακτηρίζεται από χρόνια εξωαγγειακή και ενδοαγγειακή αιμόλυση. Η μέση διάρκεια ζωής των παθολογικών ερυθρών είναι 17 ημέρες (φυσ. 120 ημ.). Ο βαθμός της αιμόλυσης είναι ανάλογος με τον αριθμό των ISCs στο περιφερικό αίμα. Το μεγαλύτερο ποσοστό των δρεπανοκυττάρων, τα δύο τρίτα, καταστρέφονται εξωαγγειακά (Bensing-er TA. and PN. Gillette 1974). Οι μηχανισμοί που συμμετέχουν είναι: α) Φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και β) μηχανική παγίδευση και καταστροφή των έντονα αφυδατωμένων και μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων (ISCs). Μικρότερο ποσοστό αιμολύεται ενδοαγγειακά και αποδίδεται σε αιμολυτική δράση του συμπληρώματος, λόγω απώλειας από την επιφάνεια της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης προστατευτικών πρωτεϊνών έναντι του συμπληρώματος.

Η ενδοαγγειακή αιμόλυση, όπως διαπιστώνεται με τα αυξημένα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα και πιο συχνά με τα αυξημένα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), αξιολογήθηκε ως ένας κρίσιμος παράγοντας της παθοφυσιολογίας της SCD. Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου βασίζεται σε μία λεπτή ισορροπία μεταξύ μεσολαβητών του ενδοθηλίου, όπως είναι η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) με αγγειοσυσπαστική δραστηριότητα, και του μονοξειδίου του αζώτου (NO) με την ισχυρή του αγγειοδιασταλτική του ιδιότητα. Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικής κρίσης το NO

στο πλάσμα είναι μειωμένο, ενώ η ET-1 είναι αυξημένη, με αποτέλεσμα να υπερισχύει η αγγειοσύσπαση και η επιβράδυνση της κυκλοφορίας. Η συσχέτιση της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του NO με την αιμόλυση αποδίδεται κυρίως στην κάθαρσή του από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη που προέρχεται από την αιμόλυση, καθώς και την απελευθέρωση αργινάσης των ερυθρών στο πλάσμα, που εκφυλίζει την L- αργινίνη, ενζύμου που ευοδώνει την παραγωγή του NO στα κύτταρα του ενδοθηλίου (Kato GJ., V. McGowan et al 2006; Kato GJ., MT. Gladwin et al 2007). Μεταγενέστερες μελέτες που αφορούν στην επιβίωση των δρεπανοκυττάρων, αμφισβητούν την ενδοαγγειακή αιμόλυση ως ισχυρού παράγοντα της παθολογίας της SCD (Quinn CT., EP. Smith et al 2016).

### Οξειδωτικές διαταραχές

Η HbS χαρακτηρίζεται από μειωμένη σταθερότητα του μορίου της. Οι συνεχείς εναλλαγές οξυγόνωσης και αποξυγόνωσης, οδηγούν στην παραγωγή μεθαιμοσφαιρίνης S (Met-HbS) και την απώλεια αίμης προκαλώντας τη γένεση οξειδωτικών ριζών ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , OH) (Carrell RW., CC. Winterbourn et al 1975). Η οξειδωτική μετουσίωση της HbS συντελεί στον σχηματισμό παραγώγων της αιμοσφαιρίνης (αιμχρωμάτων  $Fe^{+++}$ , αιμοχρωμάτων  $Fe^{++}$ ) τα οποία συνδέονται με τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 3, προσελκύουν IgG αντισώματα και συμπλήρωμα έναντι αυτής, γεγονός που προάγει τη φαγοκυττάρωση των δρεπανοκυττάρων από τα μακροφάγα.

Το χρόνιο οξειδωτικό stress προκαλεί σημαντική βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη δημιουργώντας αστάθεια της φωσφολιπιδικής της δομής και έκφραση των φωσφολιπιδίων στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων. Οι διαταραχές αυτές συμβάλλουν στην επιτάχυνση της ενδοαγγειακής αιμόλυσης, καθώς και στην ενεργοποίηση παραγόντων της πήξης (Jain SK. 1984). Η εναπόθεση του σιδήρου της αίμης στη μεμβράνη, από την αιμόλυση των δρεπανοκυττάρων, προκαλεί τη γένεση ριζών υδροξυλίου, που επιβαρύνει ακόμη περισσότερο το οξειδωτικό stress και τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Στόχοι της οξειδωτικής βλάβης αποτελούν και οι πρωτεΐνες της μεμβράνης, όπως η *σπεκτρίνη*, *αγκυρίνη* κ.ά., με αποτέλεσμα τη σκλήρυνση του πρωτεϊνικού σκελετού, τη μείωση της ελαστικότητάς του και την επιβάρυνση της αγγειακής κυκλοφορίας (Stuart M.J. and RL. Nagel 2004).

Για την αντιμετώπιση των οξειδωτικών διαταραχών προκαλείται υπέρμετρη κατανάλωση των αποθεμάτων αντιοξειδωτικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων και των χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικών, όπως η γλουταθειόνη και οι βιταμίνες A, E και C, με

αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού (Chaves M., M. Leonard, et al 2008; Gizi A., I. Papassotiriou et al 2011).

### **Ο ρόλος του ενδοθηλίου**

Τα ερυθροκύτταρα-S έχουν την ιδιότητα να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των αγγείων, πολύ περισσότερο απ' ό,τι τα φυσιολογικά ερυθρά. Ιδιαίτερη προσκολλητική ικανότητα εμφανίζουν τα νεαρά ΔΕΚ, προφανώς λόγω διατήρησης στην επιφάνειά τους ενεργοποιημένων μορίων προσκόλλησης, τα οποία φυσιολογικά δεν εκφράζονται στα ώριμα ΔΕΚ. Η προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων, των ΔΕΚ, αλλά και των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων στην ενδοθηλιακή μεμβράνη ευνοείται από ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης, τα οποία εκφράζονται έπειτα από διέγερση του ενδοθηλίου από κυτοκίνες κατά την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση (Mohandas N. and E. Evans 1984; Hebbel RP. 1997).

Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου είναι ανεξάρτητη από τις κρίσεις της νόσου. Ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα μορίων προσκόλλησης, προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (CRP, TNF, IL-1, IL-8) και πρωτεϊνών οξείας φάσης. Κατά τη διάρκεια τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης ή γενικότερης λοίμωξης, η έκκριση κυτοκινών προοδευτικά επάγει την προσκόλληση ώριμων ερυθρών, δρεπανοκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, αυξάνοντας τον χρόνο διέλευσης των ερυθρών στη μικροκυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μικροεμφράκτων και συνθήκης τοπικής υποξίας. (Makis A., E. Hatzimichael et al 2000; Makis A., E. Hatzimichael et al 2000; Vilas-Boas W., BA. Cerqueira et al 2010; Kanavaki I., P. Makrythanasis et al 2012).

Τέτοια μόρια προσκόλλησης, εκφράζονται τόσο στα ΔΕΚ και στα δρεπανοκύτταρα (CD36, σύμπλεγμα ιντεγκρίνης), όσο και στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (ICAM-1, VCAM-1, φμπρονεκτίνη, σελεκτίνη κ.ά.). Στις αντιδράσεις προσκόλλησης συμμετέχουν και μόρια του πλάσματος, όπως ο παράγοντας von Willebrand, η θρομβίνη και η θρομβοπλαστίνη των αιμοπεταλίων (Moore CM., M. Ehlayel et al 1996).

### **Διαταραχές της πήξεως**

Αν και δεν είναι ακόμα γνωστό κατά πόσον κατέχουν πρωτεύοντα ρόλο στη διαδικασία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ή είναι επιφαινόμενο της πρωταρχικής διαδικασίας της δρεπάνωσης, οι διαταραχές της πήξεως αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα της παθολογίας της SCD (Ataga KI. 2009). Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO λόγω της αιμόλυσης των δρεπανοκυττάρων, φαίνεται πως συμμετέχει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και

της πήξεως (Solovey A., R. Kollander et al 2010). Ο ενδοθηλιακός ιστικός παράγων (TF), που εκφράζεται στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα μικροσωματίδια και το υποενδοθηλιακό υπόστρωμα, συνδέεται με τον παράγοντα VII της πήξεως. Στη συνέχεια, ο ενεργοποιημένος παράγων VII κινητοποιεί τον καταρράκτη της πήξεως και επιταχύνει την παραγωγή θρομβίνης παρουσία εξωτερικευμένων μορίων *φωσφατιδυλσερίνης*, που εκφράζονται κυρίως στη μεμβράνη των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (Setty BN., AK. Rao et al 2001). Την ενεργοποίηση της διεργασίας της πήξεως ενισχύουν προϊόντα φλεγμονής (κυτοκίνες), ελεύθερα μόρια αίμης, αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, αντι-φωσφολιπιδικά αντισώματα, αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης, βλάβες από τη διαδικασία ισχαιμίας-επανοξυγόνωσης, η λειτουργική ασπληνία κ.ά. Προσκόλληση ερυθροκυττάρων-S και λευκών αιμοσφαιρίων με διεγερμένα ενδοθηλιακά κύτταρα δημιουργούν υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων, παρεμποδίζεται η ομαλή κυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβων και την αγγειακή απόφραξη (Ataga KI., MD. Carrellini et al 2007).

Τις διαταραχές της πήξεως επηρεάζουν και άλλοι παράγοντες. Στους πάσχοντες με SCD, οι αντιθρομβωτικές πρωτεΐνες C και S είναι ελαττωμένες, είτε λόγω δέσμευσής τους, είτε κατανάλωσης ή και ηπατικής ανεπάρκειας (Schnog JB., MR. Mac Gillavry et al 2004). Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων δεικτών ινωδόλυσης, όπως τα D-dimer, καθώς και το σύμπλεγμα πλασμίνης-αντιπλασμίνης είναι ενδεικτικά ινωδόλυσης σε εξέλιξη κατά τη διάρκεια επώδυνης κρίσης (Tomer A., LA. Harker et al 2001).

### **Τα επίπεδα της HbF**

Η υψηλή συγκέντρωση HbF (>25%) βελτιώνει την κλινική εικόνα διότι αυξάνει το dt πολυμερισμού και έτσι αναστέλλει τη δρεπάνωση. Η αναστολή της σύνθεσης πολυμερών HbS οφείλεται στον σχηματισμό ασύμμετρων HbS/HbF υβριδικών μορφών  $\alpha_2\beta^s\gamma$ , καθώς το αμινοξύ γλουταμίνη στη θέση 87 της  $\gamma$ -αλυσίδας καταργεί έναν πλάγιο δεσμό στο διπλό νημάτιο της δρεπανοκυτταρικής ίνας (Goldberg MA., MA. Husson et al 1977). Επίσης, τα υψηλά επίπεδα της HbF εμποδίζουν την έκφραση των φωσφολιπιδίων στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης των δρεπανοκυττάρων, περιορίζοντας την ενδοαγγειακή αιμόλυση (Yasin Z., S. Witting et al 2003).

Ο ρόλος της HbF ως προστατευτικού παράγοντα της δρεπάνωσης είναι κλινικά εμφανής στους διπλούς ετεροζυγώτες  $\delta\beta$ -thal/HbS, που διατηρούν υψηλά επίπεδα HbF. Επίσης, στα νεογνά που πάσχουν από SCD, που δεν παρουσιάζουν αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, τουλάχιστον μέχρις ότου αυξηθεί η HbS με την προοδευτική αύξηση της σύνθεσης των  $\beta$ -αλυσίδων

και μείωση των γ-αλυσίδων (Watson J., A. Stahman et al 1948; Gill FM., LA. Sleeper et al 1995). Εφόρου ζωής προστασία προσφέρει η HPFH (Natta CL., GA. Niazi et al 1974).

### **Η ευπάθεια σε λοιμώξεις**

Στους πάσχοντες με SCD η ευαισθησία σε λοιμώξεις θεωρείται αυξημένη. Από δική μας καταγραφή των αιτίων θανάτου για τις αιμοσφαιρινοπάθειες κατά την περίοδο 1975-2015, διαπιστώνουμε ότι οι θάνατοι από λοίμωξη, μεταξύ ενός συνόλου 51 θανόντων πασχόντων με SDC βρέθηκαν σε ποσοστό 17,64%. Η σύγκριση ήταν δυνατή έναντι ποσοστού 9,94%, μεταξύ 352 θανόντων με TDT και 7,01%, μεταξύ 57 θανάτων με NTDT. Η ευπάθεια αποδίδεται κυρίως στην ελαττωματική λειτουργία του σπληνός, την εξασθένηση της οψωνινικής δραστηριότητας του ορού και την ιστική ισχαιμία. Ο ελαττωμένος τίτλος αντισωμάτων έναντι του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας, που παρατηρείται γενικά μετά από σπληνεκτομή, υποδηλώνει ότι η οψωνινική ανεπάρκεια οφείλεται σε διαταραχή της παραγωγής φυσικών αντισωμάτων και συνδέεται με την υπολειτουργία του σπληνός (Embury SH. 1996).

Παρά το γεγονός ότι οι λοιμώξεις στη SCD έχουν συσχετισθεί στενά με την απουσία του σπλήνα (Booth C., B. Inusa et al 2010), ένας μεγάλος αριθμός λοιμώξεων εκδηλώνεται παρουσία του σπλήνα, υποδεικνύοντας ότι και άλλοι παράγοντες ευθύνονται για την ευαισθησία στις λοιμώξεις (Tamouza R., M. Busson et al 2007). Ο κρίσιμος ρόλος του ανοσιακού συστήματος στην παθογένεια της SCD αναδεικνύεται από τη διαπίστωση αλλαγών στον αριθμό και τη λειτουργικότητα των T και B λεμφοκυττάρων (Nickel R., I. Osunkwo et al 2015), αλλά και από άλλους ανοσολογικούς δείκτες, όπως την παθολογική χημειοταξία και την αύξηση του συνολικού αριθμού των λευκοκυττάρων και των ουδετεροφίλων σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής και βαριάς κλινικής συμπτωματολογίας (Apyaegbu C., I. Okpala et al 1998). Νεότερες μελέτες αποκαλύπτουν ότι πέραν της γνωστής σημειακής μετάλλαξης του γονιδίου της β-αλυσίδας, και άλλες μεταλλάξεις σε ορισμένα γονίδια που σχετίζονται με το ανοσιακό σύστημα συμβάλλουν στην εκδήλωση συγκεκριμένων συμπτωμάτων στη SCD. Παράδειγμα, πολυμορφισμοί στο σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA τάξης II, και ανεπαρκής ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συστήματος του συμπληρώματος (C) σχετίζονται με αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις (Tamouza R., MG. Neonato et al 2002; Johnston Jr. RB., AG. Newman et al 1973).

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου περιλαμβάνουν: α) τη χρόνια αιμολυτική αναιμία, β) τις αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις, γ) τις χρόνιες βλάβες οργάνων, δ) την ευπάθεια σε λοιμώξεις και ε) τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα ( Χριστάκης Ι. και Ε. Χασαπούλου 1999; Rees DC., TN. Williams et al 2010).

### α) Χρόνια αναιμία

Η αναιμία γίνεται αντιληπτή συνήθως μετά τον 2<sup>ο</sup>-3<sup>ο</sup> μήνα της ζωής, καθώς τα επίπεδα της HbF πέφτουν φυσιολογικά ενώ ανέρχεται η HbS. Κύριος μηχανισμός της χρόνιας αναιμίας είναι η αιμόλυση. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στην SCD είναι εύθραυστα και με αυξημένους οξειδωτικούς παράγοντες, που επιταχύνουν τη γήρανσή τους, με αποτέλεσμα η παραμονή τους στην κυκλοφορία να μειώνεται περίπου στο ένα τέταρτο της φυσιολογικής των 120 ημερών. Η αναιμία είναι βαρύτερη στην HbSS και την HbS/β<sup>0</sup>thal (6-8 g/dL), ελαφρύτερη δε στην HbS/β<sup>+</sup>thal, την HbSC και στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει α-θαλασσαιμία. Παρά τη χρόνια αιμόλυση, σε μη μεταγγιζόμενους πάσχοντες δεν παρατηρείται υπερσιδήρωση (O'Brien R. 1978). Τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα που συνοδεύουν την αναιμία, είναι η αύξηση των ΔΕΚ στα 3-15%, άνοδος της έμμεσης χολερυθρίνης (1,2-4,0 mg/dL) και τα υψηλά επίπεδα LDH. Στο περιφερικό αίμα ανευρίσκονται δρεπανοκύτταρα (ISCs), σωματία Howell-Jolly και άλλες μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών. Στην HbSS τα ερυθρά είναι ορθόχρωμα, ενώ στις διάφορες σύνθετες καταστάσεις με τη β-θαλασσαιμία (HbS/β<sup>+</sup>thal και HbS/β<sup>0</sup>thal), ή όταν συνυπάρχει σιδηροπενία είναι υπόχρωμα. Τα επίπεδα της HbF είναι αυξημένα (2-20%). Τα λευκά και τα αιμοπετάλια, ιδιαίτερα στην HbSS, είναι συνήθως αυξημένα.

Ο βαθμός αιμόλυσης και οι αιματολογικές παράμετροι είναι σχετικά σταθερές, εκτός αν προκύψει κάποια επιπλοκή. Τα αίτια που μπορούν να προκαλέσουν επιδείνωση της αναιμίας είναι κυρίως οι απλαστικές κρίσεις, η εκτεταμένη νέκρωση του μυελού των οστών, οι κρίσεις εγκλωβισμού αίματος στον σπλήνα ή το ήπαρ:

- **Απλαστικές κρίσεις**

Οφείλονται σε προσωρινή αναστολή της ερυθροποίησης και χαρακτηρίζονται από απότομη ελάττωση της αιμοσφαιρίνης (3-6 g/dL) και σχεδόν εξαφάνιση των ΔΕΚ στο περιφερικό αίμα και των ερυθροβλαστών στον μυελό των οστών διάρκειας 7-10 ημερών. Αιτίες απλαστικών κρίσεων στα παιδιά είναι οι διάφορες λοιμώξεις, όπως από σαλ-

μονέλα, πνευμονιόκοκκο και τον ιό Epstein Barr. Η συχνότερη λοίμωξη είναι από τον παρβοϊό B19, ο οποίος δρα κυτταροτοξικά στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς που βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού (Serjeant GR., JM. Topley et al 1981). Η ανάπτυξη IgG αντισωμάτων έναντι του παρβοϊού προσφέρει ισόβια προστασία από νέα επεισόδια. Αντιμετωπίζεται με άμεση μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, εφόσον υπάρχουν σημεία υποξίας. Με λοίμωξη από παρβοϊό B19 συνδέεται και η νέκρωση του μυελού. Είναι βαριά επιπλοκή με απότομη επιδείνωση της αναιμίας. Εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια μιας επώδυνης κρίσης.

- ***Κρίσεις σπληνικού εγκλωβισμού και εγκλωβισμού στο ήπαρ***

Παρατηρούνται συνήθως σε μικρά παιδιά 6-12 μηνών, κυρίως με HbSS (Topley JM., DW. Rogers et al 1981) και σπάνια μετά την ηλικία των 6 ετών (Emond A., R. Collis et al 1985). Χαρακτηρίζονται από οξεία επώδυνη διόγκωση του σπληνός, απότομη πτώση του αιματοκρίτη (2-6 g/dL) και υποογκαιμία. Τα ΔΕΚ και τα εμπύρνα ερυθρά στην κυκλοφορία είναι αυξημένα, ενώ τα αιμοπετάλια είναι μειωμένα καθώς παγιδεύονται στον σπλήνα μαζί με τα παθολογικά ερυθρά. Οφείλεται σε συγκέντρωση μεγάλης ποσότητας αίματος στον σπλήνα, πιθανώς λόγω ενδοσπληνικής αιμορραγίας και πολλαπλών εμφράξεων από δρεπανοκύτταρα. Τα επεισόδια μπορεί να πυροδοτούνται από ιογενείς λοιμώξεις.

Απαιτείται επείγουσα αντιμετώπιση με σκοπό την ενυδάτωση του ασθενούς, τη χορήγηση  $O_2$  και τη μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών. Διαφορετικά, οδηγεί σε περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια και πολλές φορές στον θάνατο. Λόγω του κινδύνου υπεργλοιοτότητας μετά την επανακυκλοφορία των παγιδευμένων ερυθροκυττάρων, χρειάζεται προσοχή στις μεταγγίσεις, ώστε η Hb να διατηρείται σε επίπεδα μέχρι 8-9 gr/dL. Επί πυρετού, χρειάζεται άμεση χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Η κρίση εγκλωβισμού υποτροπιάζει στο 50% των περιπτώσεων, γι' αυτό μετά την παρέλευση του οξέος επεισοδίου ενδείκνυται η σπληνεκτομή (Wright JG., IR. Hambleton et al 1999). Συστηματικές μεταγγίσεις, με στόχο την αποφυγή σπληνεκτομής, δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές (Kinney TR., RE. Ware et al 1990). Πολύ μεγάλη σημασία στην πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση τέτοιων επεισοδίων είναι η ενημέρωση των γονέων για τη σημασία του πυρετού, της ωχρότητας και η εκπαίδευσή τους στη ψηλάφηση του σπλήνα.

Κρίση παρόμοια μ' αυτήν του σπληνός μπορεί να συμβεί πολύ σπανιότερα στο ήπαρ. Χαρακτηρίζεται από επώδυνη διόγκωση του ήπατος και απότομη πτώση του αιματοκρίτη. Αντιμετωπίζεται με άμεση μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών.

- **Άλλες αιτίες**

Λιγότερο συχνά, χρόνια επιδείνωση της αναιμίας μπορεί να προκαλέσουν η βραδεία αιμολυτική αντίδραση, η σοβαρή λοίμωξη, η έλλειψη φυλλικού οξέος, η σιδηροπενία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η επίταση της αιμόλυσης (*αιμολυτικές κρίσεις*), λόγω συνύπαρξης ανεπάρκειας του G-6-PD ή κληρονομικής σφαιροκυττάρωσης. Αυξημένη ερυθροποιητική δραστηριότητα που καταναλίσκει φυλλικό οξύ μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλοβλαστική κρίση. Σιδηροπενία μπορεί να αναπτυχθεί λόγω ενδοαγγειακής αιμόλυσης. Χρόνια βλάβη των νεφρών μπορεί να επιβαρύνει την αναιμία λόγω ελάττωσης παραγωγής ερυθροποιητίνης (Embury SH. 1996).

### β) Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις

Οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις προκαλούνται από απόφραξη είτε εντός της μικροκυκλοφορίας είτε σε μεγαλύτερα αγγεία. *Οι επώδυνες κρίσεις, το οξύ θωρακικό σύνδρομο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ο πριαπισμός και τα εμβολικά επεισόδια από λίπος ή μυελό των οστών* αποτελούν τις σημαντικότερες κρίσεις.

- **Επώδυνες κρίσεις**

Αποτελούν την πιο συχνή και χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της SCD. Αποδίδονται στην επιβράδυνση της κυκλοφορίας από παθολογική ρύθμιση του αγγειακού τόνου, ως αποτέλεσμα ένδειας του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Η παθολογική ροή του αίματος επιβαρύνεται και από την αύξηση της γλοιότητας του αίματος, που οφείλεται στην αυξημένη παρουσία παθολογικών άκαμπτων δρεπανοκυττάρων. Τα νεαρά άκαμπτα δρεπανοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών για να ακολουθήσει η ενεργοποίηση όλου του μηχανισμού της απόφραξης. Η σπληνεκτομή θεωρείται επιβαρυντικός παράγων, καθώς η απουσία παγίδευσης από τον σπληνικό ηθμό και κυκλοφορία καταλοίπων κατεστραμμένων ή συγκολλημένων δρεπανοκυττάρων και άλλων μικροσωματιδίων, ευνοεί τη διαδικασία της απόφραξης (Crary SE. and GR. Buchanan 2009).

Επώδυνες κρίσεις μπορεί να εμφανισθούν από την ηλικία των 6 μηνών και στη συνέχεια κατά ακανόνιστα χρονικά διαστήματα, αν και είναι πιο συχνές σε εφήβους και νεαρούς ενήλικους με τάση μείωσης σε μεγαλύτερες ηλικίες. Υπολογίζεται ότι όλοι οι πάσχοντες από ΔΚΝ θα υποστούν επώδυνη κρίση, τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους. Οι κρίσεις συνήθως είναι αιφνίδιες, χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία, ή εμφανίζονται

με προοδευτική επιδείνωση. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει πόνους στα άνω και κάτω άκρα, τον θώρακα, τη σπονδυλική στήλη και την κοιλιά. Τις περισσότερες φορές ο πόνος εμφανίζεται ταυτόχρονα σε πολλά σημεία, μπορεί να συνοδεύεται από τοπικά και γενικά συμπτώματα όπως οίδημα, πυρετό, υπέρχρωση ούρων, ναυτία και εμέτους, και διαρκεί περί τις 10 ημέρες, με ποικίλη βαρύτητα. Οι επώδυνες κρίσεις είναι συχνότερες σε ασθενείς με φαινότυπους HbSS ή HbS/ $\beta^0$ thal, με υψηλό αιματοκρίτη, χαμηλά επίπεδα HbF και κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά. Το ψύχος, η σωματική κόπωση, η αφυδάτωση, οι λοιμώξεις, η υποξία, το συναισθηματικό ή ψυχολογικό stress κ.ά. αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες για την εμφάνιση επώδυνων κρίσεων. Τυπικά εργαστηριακά ευρήματα δεν υπάρχουν. Συχνά ανευρίσκεται αύξηση πρωτεϊνών οξείας φάσης στον ορό, αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) και της ιντερλευκίνης-1 (Platt OS., BD. Thorington et al 1991).

Επαναλαμβανόμενες και βαριές επώδυνες κρίσεις καθιστούν αναγκαία τη νοσοκομειακή αντιμετώπιση και την ψυχολογική στήριξη. Χορηγούνται άφθονα υγρά ενδοφλεβίως (ισότονα διαλύματα χλωριούχου νατρίου, περί τα 3 L ημερησίως) και αναλγητικά (παρακεταμόλη, κετοπροφαίνη). Ενδεχομένως θα χορηγηθούν και αγγολυτικά. Όταν τα συμβατικά αναλγητικά δεν επαρκούν χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή οπιούχα (μορφίνη 0,15 mg/kg β.σ. ΥΔ ή ΕΦ βραδέως ανά 3 έως 4 ώρες), αν και από μία τυχαίοποιημένη μελέτη δεν προέκυψε σημαντικό όφελος συγκριτικά με την κετοπροφαίνη (Bartolucci P., T. El Murr et al 2009). Η πεθιδίνη δεν αποτελεί πλέον το αναλγητικό επιλογής και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Επί λοιμώξεων χορηγούνται αντιβιοτικά και γενικά αντιμετωπίζεται το αίτιο που τυχόν συνέβαλε στην εμφάνιση της κρίσης. Όταν η κρίση είναι βαριά, εφαρμόζονται αφαιμαξομεταγγίσεις. Σημαντική προληπτική παρέμβαση προσφέρει η υδροξυουρία.

- **Οξύ θωρακικό σύνδρομο**

Είναι σχετικά συχνή επιπλοκή και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου της SCD μεταξύ μεγαλύτερων ασθενών. Χαρακτηρίζεται από αιφνίδιο και έντονο θωρακικό πόνο με πυρετό, βήχα, αναπνευστική δυσχέρεια, χωρίς ή με ακτινολογικά ευρήματα (πνευμονικές διηθήσεις, πύκνωση). Στους αιτιολογικούς παράγοντες του συνδρόμου περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις κυρίως στα παιδιά (μυκόπλασμα, χλαμύδια, πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της ινφλουέντσας), η θρόμβωση μικρού ή μέσου μεγέθους πνευμονικών αρτη-

ριών, η εμβολή από σφαιρίδια λίπους ή ιστοτεμάχια μυελού των οστών και η ανάπτυξη εμφράκτων στα οστά της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, τις πλευρές και το στέρνο (Vichinsky EP, LD. Neumayr et al 2000). Συχνά παρατηρείται ως επιπλοκή άλλης σχετικής με την SCD κατάσταση, όπως κατά τη διάρκεια επώδυνης κρίσης. Αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους πνεύμονες έχει παρατηρηθεί σε πάσχουσες με SCD κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ευρέος φάσματος αντιβιοτικά, βρογχοδιασταλτικά και χορήγηση οξυγόνου. Στους ασθενείς με δύο ή περισσότερα επεισόδια συστήνεται θεραπεία με υδροξυουρία. Συνήθως χρειάζονται μεταγγίσεις ή και ΑΦΜ σε βαριές καταστάσεις (Vichinsky EP, LD. Neumayr et al 2000). Η Δεξαμεθαζόνη δυνατόν να βελτιώσει την κλινική εικόνα σε παιδιά, αν και η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω επανάκαμψης του πόνου μετά τη διακοπή της θεραπείας και τη συνύπαρξη λοιμώξεων (Bernini JC., ZR. Rogers et al 1998).

- **Κεντρικό νευρικό σύστημα**

Οι νευρολογικές επιπλοκές διακρίνονται σε 1) Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 2) Εγκεφαλική αιμορραγία και 3) Επιληπτικές προσβολές.

Τα *αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια* αποτελούν μία από τις βαρύτερες επιπλοκές της SCD (Ohene-Frempong K., SJ. Weiner et al 1998). Συμβαίνουν κυρίως σε παιδιά με μέση ηλικία 8 έτη και σε ενήλικους άνω των 30 ετών. Οφείλονται σε θρόμβωση της έσω καρωτίδας ή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Σε ποσοστό άνω του 20% των πασχόντων ανευρίσκονται βλάβες με απεικονιστικές μεθόδους, όπως MRI, MRA και TCD, ενδεικτικές ασυμπτωματικών εγκεφαλικών εμφράκτων (Miller ST., EA. Macklin et al 2001). Συνήθως συνυπάρχει ευρεία παράπλευρη κυκλοφορία, γεγονός που εξηγεί το υψηλό ποσοστό ανάνηψης που παρατηρείται στα παιδιά. Ωστόσο, ασυμπτωματικά έμφρακτα των πρόσθιων λοβών έχουν συνδεθεί με νευρολογικές και νοητικές βλάβες (Switzer JA., DC. Hess et al 2006). Σιωπηρά εγκεφαλικά έμφρακτα είναι πιο συχνά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών και μέχρι 14 ετών (Wang WC., JW. Langston et al 1998).

Τα περισσότερα επεισόδια εμφανίζονται αυτόματα, με οξεία κλινική εικόνα που περιλαμβάνει δυσαρθρία, έντονη κεφαλαλγία, εμέτους, ημιπάρεση, αφασία, επιληπτικούς σπασμούς, και κώμα. Συνδέονται με διάφορους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως ο γονότυπος HbSS, οι λοιμώξεις, υπέρταση, επιδείνωση της αναιμίας, χαμηλά επίπεδα

HbE, επώδυνες κρίσεις, stress υποξίας (πνευμονία ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας), απλαστική κρίση ή το οξύ θωρακικό σύνδρομο. Πρόδρομα συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου είναι τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ή οι εστιακοί σπασμοί. Το 15-20% των αγγειακών επεισοδίων είναι θανατηφόρα και το 70% υποτροπιάζουν εντός 3 ετών. Μεταξύ Ελλήνων ασθενών με SCD τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι σχετικά σπάνια (Χριστάκης Ι. και Ε. Χασαποπούλου 1999).

Η *ενδοκράνια αιμορραγία* προκαλείται από ρήξη ανευρύσματος σε θέσεις παράπλευρης εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι όμως πιο συχνή σε πάσχοντες ηλικίας 20-30 ετών. Εκδηλώνεται αιφνίδια με έντονη κεφαλαλγία, δυσκαμψία του αυχένα, φωτοφοβία, εμέτους, συγχυτική κατάσταση ή και κώμα. Το 50% των ενδοκράνιων αιμορραγιών είναι θανατηφόρες.

Ο έλεγχος της ταχύτητας ροής στα εγκεφαλικά αγγεία (TCD) μπορεί να αποκαλύψει περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Παιδιά με χρόνο ροής  $\geq 200$  cm/sec διατρέχουν ποσοστό κινδύνου 40% να εμφανίσουν εγκεφαλικό επεισόδιο τα επόμενα 3 χρόνια. Συστήνεται ο έλεγχος με TCD να γίνεται μία φορά τον χρόνο για παιδιά ηλικίας 2 μέχρι και 16 ετών και οι περιπτώσεις υψηλού κινδύνου να εντάσσονται σε πρόγραμμα συστηματικών μεταγγίσεων με στόχο τη διατήρηση της HbS κάτω από 30% (Fullerton HJ., RJ. Adams et al 2004).

Ασθενείς με συμπτωματολογία εγκεφαλικού επεισοδίου θα πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε έλεγχο με αξονική ή και μαγνητική τομογραφία για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, θρόμβωσης ή αιμορραγίας. Περιστατικά με εγκεφαλικά επεισόδια υποβάλλονται σε ΑΦΜ ή ακολουθούν πρόγραμμα χρόνιων μεταγγίσεων για 5 χρόνια τουλάχιστον, ή ανάλογα με τα ευρήματα των ελέγχων της ταχύτητας ροής στα εγκεφαλικά αγγεία (Enninfu-Eghan H., RH. Moore et al 2010). Η υδροξουρία προτείνεται ως εναλλακτική προληπτική θεραπεία. Επί εγκεφαλικής αιμορραγίας, η αντιμετώπιση είναι νευροχειρουργική, με φτωχή πρόγνωση (Ohene-Frempong K., SJ. Weiner et al 1998).

- **Πριαπισμός**

Με τον όρο αυτόν χαρακτηρίζεται η αθέλητη παρατεινόμενη επώδυνη στύση του πέους που εμφανίζεται σε παιδιά και εφήβους, που νοσούν από SCD κυρίως αφρικανικής καταγωγής. Η επιπλοκή είναι σπάνια μεταξύ Ελλήνων ασθενών (Christakis J., N. Vavatsi, et al 1990; Mantadakis E., JR. Cavender et al 1999). Περιγράφο-

νται δύο τύποι: α) βραχεία παροδικά επεισόδια διάρκειας 2-4 ωρών, και β) πλέον παρατεταμένα επεισόδια, διάρκειας 24 ωρών και άνω, με βαρύτερη συνέπεια τη μόνιμη ανικανότητα στο 25% των περιπτώσεων. Συνηθέστερα, η συμφόρηση αφορά τα σπυραγγώδη σώματα και σπάνια μόνο συμμετέχουν το σπογγώδες σώμα και η βάλανος (Adeyolu AB., AB. Olujohungbe et al 2002).

Η βαρύτητα του επεισοδίου καθορίζει το είδος της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η έγκαιρη προσέλευση (<4 ώρες) είναι ζωτικής σημασίας για επιτυχή έκβαση κατά την αντιμετώπιση οξέων προσβολών. Σε πρώτο στάδιο χορηγούνται υγρά, ενδοφλέβια αναλγητικά ή επισκληρίδια αναισθησία, ενώ επί εμμονής δοκιμάζεται παρακέντηση των σπυραγγωδών σωμάτων, αναρρόφηση του αίματος και έκπλυση με φυσιολογικό ορό (Mantadakis E., D. Ewalt et al 2000). Οι μεταγγίσεις αίματος ή οι ΑΦΜ έχουν αμφισβητηθεί ως πρώτης γραμμής αντιμετώπιση (McCarthy LJ., J. Vattuone et al 2000). Αποτυχία των ανωτέρω μέτρων οδηγεί σε χειρουργική αντιμετώπιση (Noe H., J. Wilimas et al, 1981). Στις προφυλακτικές φαρμακευτικές αγωγές περιλαμβάνονται η διαιθυλοστιλβεστρόλη και η ψευδοεφεδρίνη (Kinney TR., MB. Harris et al 1975; Bivalacqua TJ. and AL. Burnett 2006).

- **Εμβολικά επεισόδια από λίπος ή τεμαχίδια μυελού των οστών**

Μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια επώδυνης κρίσης, συνήθως με έντονο πόνο στη ράχη και δύσπνοια. Δυνατόν να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες στους πνεύμονες, τον εγκέφαλο ή τους νεφρούς, με θανατηφόρο πολλές φορές κατάληξη. Απαιτείται επείγουσα αντιμετώπιση με χορήγηση  $O_2$ , υγρών, ηπαρίνης και σε ορισμένες περιπτώσεις αφαιμαξομετάγγιση (Diggs LW. 1967).

### γ) Χρόνιες βλάβες οργάνων

Περιλαμβάνονται χρόνιες εκδηλώσεις από τα διάφορα όργανα και συστήματα ή αποτελούν εξέλιξη ορισμένων οξέων επιπλοκών.

- **Νεφροί**

Η νεφροπάθεια αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές επιπλοκές της SCD. Η αιμόλυση και η αγγειακή απόφραξη αποτελούν τους κύριους παθογενετικούς παράγοντες. Στις κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται σπειραματική και σωληναριακή βλάβη, με αιματουρία και πρωτεϊνουρία, που συχνά καταλήγει σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Μεταξύ των πρώιμων συμπτωμάτων συμπεριλαμβάνονται η υπερδιήθηση, η

υποσθενουρία, που ακολουθείται από πρωτεϊνουρία, ουλές στη φλοιώδη μοίρα και η ελάττωση της οξινοποίησης των ούρων.

Η απόφραξη των ευθέων αρτηριδίων στη μυελώδη μοίρα των νεφρών, με επακόλουθο την τοπική ισχαιμία, μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της ικανότητας συμπίκνωσης των ούρων, που επιδεινώνεται με την πάροδο της ηλικίας (Francis YF. and HG. Worthen 1968). Αυτό οδηγεί σε πολουρία και νυκτουρία ή νέκρωση των νεφρικών θηλών, με αποτέλεσμα την αιματουρία. Αντιμετωπίζεται με άφθονα υγρά ενδοφλεβίως, αλκαλοποίηση των ούρων και εν ανάγκη αφαιμαζομετάγγιση. Προοδευτική γήρανση των σπειραμάτων μπορεί να προκληθεί από απόφραξη των αγγείων στη φλοιώδη μοίρα, με αποτέλεσμα πρωτεϊνουρία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

- ***Πνεύμονες***

Κυριότερη εκδήλωση είναι η *χρόνια πνευμονική ίνωση* που μπορεί ν' αναπτυχθεί σε έδαφος προηγούμενων θρομβωτικών επεισοδίων. Ενίοτε μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υπέρταση (>25 mmHg) η οποία αποδίδεται στη χρόνια αιμόλυση που εκλύει ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, με επακόλουθο τη μείωση του μονοξειδίου του αζώτου και χρόνια αγγειοσύσπαση. Προτείνεται η χορήγηση υδροξυουρίας ή μεταγγίσεις.

- ***Καρδιά***

Ειδική καρδιομυοπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου δεν περιγράφεται. Όμως η χρόνια υποξία και το αυξημένο έργο της καρδιάς οδηγούν σε πρώιμη μεγέθυνση των καρδιακών κοιλοτήτων και υπερτροφία του μυοκαρδίου. Ένα μικρό ποσοστό πασχόντων εκδηλώνει δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια οξέος θωρακικού συνδρόμου (Mekontso Dessap A., R. Leon et al 2008). Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς να υπάρχουν αλλοιώσεις των στεφανιαίων, ενδεχομένως λόγω ανεπαρκούς αγγείωσης και οξυγόνωσης του υπερτροφικού μυοκαρδίου (Serjeant GR. 1992).

- ***Ήπαρ και χοληφόρα***

Λόγω της χρόνιας αιμόλυσης δημιουργούνται χολερυθρινικοί λίθοι. Η χολολιθίαση είναι συχνή από την εφηβική ακόμα ηλικία. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, μπορεί όμως να προκαλέσει επεισόδια άλγους στο δεξιό υποχόνδριο, χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα. Επί επαναλαμβανομένων επεισοδίων επιβάλλεται η χολοκυστεκτομή (Al-Mulhim AS., FM. Al-Mulhim et al 2002).

Οι επιπλοκές από το ήπαρ περιλαμβάνουν: 1) την κρίση εγκλωβισμού αίματος στο ήπαρ, 2) το καλόηθες χολοστατικό σύνδρομο, 3) τη βαριά ενδοηπατική χολόσταση και 4) τη χρόνια ηπατική νόσο. Η χρόνια ηπατική νόσος σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο οφείλεται κατά κύριο λόγο σε εξωγενείς παράγοντες, όπως ιογενείς ηπατίτιδες, αιμοσιδήρωση, φάρμακα, αλκοολική κίρρωση, κ.ά.

- **Σπλήνας**

Ο σπλήνας αποτελεί βασικό όργανο του λεμφικού και στενά συνδεδεμένου με το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής και μέχρι τον 6<sup>ο</sup> μήνα της κύησης είναι επιφορτισμένος με τη λειτουργία της αιμοποίησης, ενώ μετά τη γέννηση λειτουργεί ως όργανο απομάκρυνσης των γερασμένων ερυθροκυττάρων και φαγοκυττάρωσης βακτηριδίων. Αποτελεί όργανο με σημαντική ανοσολογική δραστηριότητα, που κινητοποιεί και συνδέει τη μη ειδική με την επίκτητη ειδική ανοσοαπόκριση έναντι των παθογόνων.

*Στον σπλήνα ιστολογικά διακρίνουμε, α) τον ερυθρό πολφό, που είναι υπεύθυνος για την κάθαρση των γερασμένων και παθολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, και μέσω των μακροφάγων για την οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση των παθογόνων, β) τον λευκό πολφό, που σχετίζεται με την επίκτητη ανοσία και παραγωγή αντισωμάτων, και γ) τη διαχωριστική ζώνη, που συνδέει τις λειτουργίες των δύο περιοχών. Αποτελείται από μακροφάγα και Β λεμφοκύτταρα. Τα Β λεμφοκύτταρα της διαχωριστικής ζώνης παράγουν φυσικά αντισώματα, κυρίως IgM ανοσοσφαιρίνες, με σημαντικό ρόλο στην ταχεία ανοσιακή απάντηση έναντι των εγκεκυστωμένων βακτηριδίων όπως ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, ο μηνιγγιτιδόκοκκος και ο αιμόφιλος Β της ινφλουέντσας (Brousse V., P. Buffet et al 2014; Golub R., J. Tan et al 2018).*

Στην SCD ο σπλήνας είναι το πρώτο όργανο που υφίσταται βλάβη, λόγω επανειλημμένων εμφράκτων και ισχαιμίας. Στους περισσότερους ασθενείς, ήδη πριν από την ηλικία των 12 μηνών, παρατηρείται προοδευτική ατροφία και λειτουργική ασπληνία που γενικεύεται μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Όσο εντονότερη η αιμόλυση, τόσο πιο πρόωμη η λειτουργική ασπληνία ( $S/S > S/\beta^0\text{thal} > S/\beta^+\text{thal}$ ). Η λειτουργική ασπληνία έχει επιπτώσεις τόσο στη διηθητική ικανότητα, όσο και στην ανοσολογική συμβολή του σπλήνα, με αποτέλεσμα σοβαρό κίνδυνο κεραυνοβόλου σηψαιμίας ιδιαίτερα στα παιδιά κάτω των 3 ετών.

Η λειτουργική ανεπάρκεια προηγείται της ατροφίας και μπορεί να συνυπάρχει με σπληνομεγαλία, ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία. Η σπληνομεγαλία στη SCD αποδί-

δεται στην προοδευτική παγίδευση δρεπανοκυττάρων στον ερυθρό πολφό (Serjeant GR. 2001), καθώς και σε λοιμώδεις παράγοντες, όπως η ελονοσία. Η παρουσία HbF και η συνύπαρξη α-θαλασαιμίας, ελαττώνουν τη συχνότητα των αγγαιοαποφρακτικών επεισοδίων και επιτρέπουν τη διατήρηση της μεγαλοσπληνίας (Higgs DR., BE. Aldridge et al 1982). Όταν ο σπλήνας παραμένει διογκωμένος, οι επιπλοκές που μπορεί να εμφανισθούν είναι η κρίση εγκλωβισμού και ο χρόνιος υπερσπληνισμός ο οποίος χαρακτηρίζεται από περαιτέρω βράχυνση της ζωής των ερυθρών, λευκοπενία και θρομβοπενία. Και για της δύο επιπλοκές ενδείκνυται η σπληνεκτομή (Stuart MJ. and RL. Nagel 2004).

- **Οστά**

Οι βλάβες στα οστά προκαλούνται αφενός μεν από την υπερπλασία του μυελού των οστών λόγω της διαρκούς αιμοποίησης, αφετέρου δε από έμφρακτα και νέκρωση λόγω των αγγαιοαποφρακτικών επεισοδίων. Χαρακτηριστική είναι η καθίζηση σπονδύλων και η άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού (ANKM), που αποτελεί τη συχνότερη οστική ανωμαλία. Οι νεκρώσεις συνήθως εντοπίζονται κοντά σε αρθρώσεις, όπου υπάρχει μεγαλύτερη υποξία και η παράπλευρη κυκλοφορία είναι ανεπαρκής (Diggs LW. 1967).

Το σύνδρομο **χειρών-ποδών** είναι συχνά το πρώτο σύμπτωμα από τα οστά στην SCD. Οφείλεται σε οξεία αγγαιοαποφρακτική κρίση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών, κυρίως 6 μηνών έως 2 ετών. Προσβάλλει τα οστά των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων, τα οποία περιέχουν ακόμη ερυθρό μυελό των οστών, πριν υποστραφεί σε ωχρο σε μεγαλύτερες ηλικίες. Κλινικά εμφανίζει οξύ και επώδυνο οίδημα ενός ή περισσότερων δακτύλων, με περιορισμό της κίνησης και συνοδό πυρετική κίνηση και λευκοκυττάρωση (Serjeant GR., MT. Ashcroft et al 1973; Karpathios T., P. Nicolaidou et al 1977). Τα περισσότερα επεισόδια διαρκούν περίπου μία εβδομάδα, ενώ μετά από 2 εβδομάδες είναι εμφανής ακτινολογικά η παραγωγή νέου οστίτη ιστού (Almeida A. and I. Roberts 2005).

Σπάνια το σύνδρομο χειρών-ποδών μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη σύγκλιση των συζευκτικών χόνδρων, με αποτέλεσμα βραχύτερους του φυσιολογικού δάκτυλους. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την οστεομυελίτιδα, τη λευχαιμία και άλλες λοιμώδεις και φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η αντιμετώπιση είναι κατά κανόνα συμπτωματική και στοχεύει στην ενυδάτωση, την αναλγητική αγωγή και την καταπολέμηση πιθανής συνυπάρχουσας λοίμωξης με αντιβιοτικά.

- **Οφθαλμοί**

Η σημαντικότερη βλάβη στους οφθαλμούς είναι η υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μέσα στο υαλοειδές με παροδική διαταραχή της όρασης ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και κίνδυνο οριστικής τύφλωσης. Άλλες διαταραχές περιλαμβάνουν την ελικοειδή πορεία των αγγείων του επιπεφυκότα, ισχαιμία του πρόσθιου θαλάμου, ατροφία της ίριδος, απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, και αιμορραγίες (Emerson GG. and GA. Luty 2005). Τα οφθαλμολογικά προβλήματα είναι πιο συχνά στους πάσχοντες με HbSC και HbS/β<sup>+</sup> παρά σε αυτούς με HbSS.

- **Δέρμα**

Τα χρόνια δερματικά έλκη αποτελούν την κύρια επιπλοκή από το δέρμα. Είναι πιο συχνά σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ είναι πιο σπάνια σε άτομα με συνύπαρξη α-θαλασσαιμίας, σχετικά υψηλή ολική Hb και HbF. Εμφανίζονται αυτόματα ή μετά από τραύμα, εντοπίζονται στο δέρμα των κνημών πάνω από τον έξω ή έσω σφυρό και είναι δυνατόν να επιμολυνθούν και να προκαλέσουν συστηματική λοίμωξη. Ακολουθεί μια πορεία εναλλαγών επούλωσης και υποτροπής επί πολλά έτη. Η αντιμετώπισή τους είναι συντηρητική (Serjeant GR. 1974).

- **Ενδοκρινολογικά προβλήματα**

Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές στην SCD αποδίδονται κυρίως στην οξειδωτική βλάβη, που προκαλείται από την τοξικότητα του σιδήρου λόγω χρόνιων μεταγγίσεων, αλλά και στις συχνές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, την επακόλουθη ιστική ισχαιμία, φλεγμονή και δυσλειτουργία των ενδοκρινών αδένων. Οι πιο συχνές ενδοκρινολογικές και μεταβολικές διαταραχές που αναφέρονται σε μία μελέτη με 52 παιδιά και έφηβους με SCD, ήταν η ανεπάρκεια της vit. D (84,7%), αντίσταση στην ινσουλίνη (11,5%), ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (3,8%), υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (3,8%) και υπογοναδισμός (1,9%) (Mandese V., EE. Bigi et al 2019). Συγκριτική μελέτη μεταξύ μεταγγισιοεξαρτώμενων πασχόντων με ομόζυγο θαλασσαιμία και μεταγγιζόμενων πασχόντων με SCD, έδειξε μεγάλη διαφορά στη συχνότητα των διαταραχών, υπέρ των θαλασσαιμικών ασθενών, όπως σακχαρώδης διαβήτης 13/2%, υπογοναδισμός 40/4%, υποθυρεοειδισμός 10/2% και υπολειπόμενη ανάπτυξη 33/7%. Ωστόσο, παρά το αυξημένο φορτίο σιδήρου των μεταγγιζόμενων πασχόντων με

SCD, δεν υπήρξε διαφορά σε σχέση με τους μη μεταγγιζόμενους πάσχοντες με SCD, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υποκείμενη νόσος δυνατόν να επιδρά προστατευτικά έναντι της ενδοκρινολογικής βλάβης που σχετίζεται με την τοξικότητα του σιδήρου (Fung E., P. Harmatz et al 2006).

- **Μαιευτικά και γυναικολογικά προβλήματα**

Οι γυναίκες με SCD αντιμετωπίζουν σοβαρούς κινδύνους σε περίπτωση εγκυμοσύνης, ενώ σε κίνδυνο τίθεται και η ζωή του εμβρύου. Οι επιπλοκές που αφορούν στην υγεία της εγκύου περιλαμβάνουν αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων, θρομβοεμβολικών κρίσεων, οξύ θωρακικό σύνδρομο και προεκλαμψία. Οι επιπλοκές από το έμβρυο οφείλονται κυρίως σε διαταραχές της ροής του αίματος στον πλακούντα. Περιλαμβάνουν αυτόματες αποβολές, επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης, γέννηση νεκρού εμβρύου ή νεογνού με ελαττωμένο βάρος. Η προφυλακτική χορήγηση μεταγγίσεων αίματος μπορεί να ελαττώσει τη νοσηρότητα της εγκύου, χωρίς όμως να βελτιώνει τις επιπλοκές από το έμβρυο. Έμβρυα μητέρων με αλλοανοσοποίηση από μεταγγίσεις, ενδέχεται να αναπτύξουν βαριά αιμολυτική αναιμία (Villers MS., MG. Jamison et al 2008; Malinowski AK., N. Shehata et al 2015).

#### **δ) Λοιμώξεις**

Οι λοιμώξεις αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στην SCD, ιδιαίτερα στα παιδιά. Ο πυρετός αποτελεί πρωτεύον σύμπτωμα έναρξης της λοίμωξης, γι' αυτό πρέπει να αξιολογείται με ιδιαίτερη προσοχή. Πυρετός που συνοδεύεται από πόνο δεν πρέπει εξ ορισμού να αποδίδεται σε αγγειοαποφρακτική κρίση, μέχρι να αποκλεισθεί η λοίμωξη. Συχνότερες κλινικές οντότητες είναι η σηψαιμία, η μηνιγγίτιδα, η πνευμονία και οι οστικές εντοπίσεις. Τα συχνότερα είδη των παθογόνων που προκαλούν τις λοιμώξεις είναι: *Ο ινφλουένζας τύπου β*, που προσβάλλει μεγαλύτερα παιδιά. Η μηνιγγίτιδα έχει ως βασική αιτία τον *πνευμονιόκοκκο* και τον *μηνιγγιτιδόκοκκο* και προσβάλλει κυρίως βρέφη και μικρά παιδιά. Η πνευμονία αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο οξέος θωρακικού συνδρόμου στα παιδιά με συχνότερα παθογόνα το *μυκόπλασμα της πνευμονίας*, τα *χλαμύδια*, τους *ιούς του αναπνευστικού* και τον *πνευμονιόκοκκο*. Η οστεομυελίτιδα αποτελεί σοβαρή λοίμωξη με συχνότερο παθογόνο αίτιο τη *σαλμονέλα*. Ακολουθούν ο *πνευμονιόκοκκος*, ο *σταφυλόκοκκος*, το *κολοβακτηρίδιο*, κ.ά. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συνήθως οφείλονται σε *κολοβακτηρίδιο* και άλλα gram αρνητικά βακτηρίδια. Η σπητική αρθρίτις είναι σχετικά σπάνια

(Booth C., B. Inusa et al 2010). Σε ενδημικές περιοχές για την ελονοσία, παρά τη σχετική προστασία έναντι του πλασμοδίου *falciparum* που διαθέτουν οι πάσχοντες με SCD, η λοίμωξη έχει συσχετιστεί με επιδείνωση της αναμίας και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (McAuley C., C. Webb et al 2010; Makani J., AN. Komba et al 2010). Χειμιοπροφύλαξη έναντι της ελονοσίας ενδείκνυται για τους πάσχοντες που ζουν ή που ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές (WHO 2010).

Η χρήση του αντιπνευμονοκοκκικού, αντιμηνιγγοκοκκικού εμβολίου και του εμβολίου έναντι του αιμόφιλου, σε συνδυασμό με την προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης (100.000 UI /kg/d μέχρι τα 10 kg ΣΒ και 50.000 UI /kg/d άνω των 10 kg ΣΒ), μείωσε σημαντικά τη νοσηρότητα από λοιμώξεις (Gaston MH., JI. Verter et al 1986). Σε αλλεργία στην πενικιλίνη συστήνεται ερυθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα). Εκτός από εξαιρέσεις (σπληνεκτομή), η προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική μετά την ηλικία των 5 ετών, και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες οδηγίες που να καθορίζουν τον χρόνο διακοπής της χειμιοπροφύλαξης (Hirst C. and S. Owusu-Ofori 2012). Συστήνεται ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με θερμοκρασία πάνω από 38° C, περιλαμβάνει εμπειρική χορήγηση αντιβίωσης ευρέος φάσματος αμέσως μετά τη λήψη καλλιιεργειών.

### **ε) Ψυχοκοινωνικά προβλήματα**

Τέλος, δεν πρέπει να αγνοηθούν τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα που μπορεί να προκύψουν στα πλαίσια του χρόνιου νοσήματος. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς προσαρμόζονται στη νόσο. Υπάρχουν όμως αρκετοί κίνδυνοι εμφάνισης κατάθλιψης, αισθημάτων μειονεξίας και κοινωνικής απομόνωσης. Η υποστήριξη από την οικογένεια, η βοήθεια από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό και ενδεχομένως η παρέμβαση κοινωνικής υπηρεσίας είναι επιβεβλημένα.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι κλασικές εργαστηριακές μέθοδοι για τη διάγνωση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων είναι (Traeger-Synodinos J., CL. Harteveeld et al 2014):

- Γενική αίματος, επίχρισμα για τη μορφολογία των ερυθρών, δικτυοερυθροκύτταρα, χολερυθρίνη, LDH.
- Δοκιμασία δρεπάνωσης (προσθήκη μεταδιθειώδους Na 2% σε εναίωρημα ερυθροκυττάρων και μετατροπή τους σε δρεπανοκύτταρα).
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης σε οξείκη κυτταρίνη (pH 8.4) ή αγαρόζη (pH 6.2).
- Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC).
- Ισοηλεκτρική εστίαση (IEF).
- Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των ετεροζυγωτών και των κλινικών μορφών της νόσου, θα βασιστεί στον ποσοτικό προσδιορισμό των αιμοσφαιρινικών κλασμάτων που θα διαχωριστούν στην ηλεκτροφόρηση και στην αναζήτηση των μεταλλάξεων με μοριακές τεχνικές. Οι ποσοστιαίες αναλογίες των αιμοσφαιρινών για τους συνήθεις φαινοτύπους στη χώρα μας αναφέρονται σύμφωνα με το Αιματολογικό εργαστήριο του Νοσοκομείου Παιδών "Η Αγία Σοφία". (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13. Αιματολογικά και Ηλεκτροφορητικά ευρήματα των Δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων.**  
S/O, S/D, S/E, S/C: από A. Marsh and E. Vichinsky, in *Postgraduate Haematology*, 7<sup>th</sup> Edition by V. Hoffbrand et al 2016.

ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	Hb*	MCV	ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (%)				
			HbS	HbA	HbA <sub>2</sub>	HbF**	Άλλη Hb
S/A	Φ	Φ	35-50	50-60	2-3	2-4	
S/S	80	Φ	80-95	0	2-3	5-30	
S/β <sup>o</sup>	88	↓	90-95	0	4-5	2-15	
S/β <sup>+</sup>	115	↓	60-75	10-30	4-5	5-20	
S/δβ <sup>o</sup>	90	↓	60-80	0	0-2	10-15	
S/Lepore (δβ) <sup>+</sup>	110	↓	60-75	0	2-3	3,5-40	Lep: 10
S/HPFH	Φ	Φ ή ↓	60-80	0	<2,5	20-40	
S/O <sub>Arab</sub>	80	Φ	45-50	0		4-7	O <sub>Arab</sub> : 45
S/D	82	Φ	40-50	0	2-3	2,5-5	D: 50
S/E	Φ	↓	50-60	0		4-5	E: 30-35
S/C	110	↓	40-50	0		1-4	C: 40-50
SS/a <sup>o</sup> (-a/-a)	85	↓	70-90	0	3-4	10-20	
SS/a <sup>+</sup> (-a/aa)	90	↓	70-90	0	3-4	10-20	

\* Μέση τιμή: g/L \*\* Οι τιμές της HbF διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία. Φ: φυσιολογικά επίπεδα

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η χρονιότητα και η απρόβλεπτη εξέλιξη της κλινικής εικόνας της SCD επιβάλλουν τόσο την καθιέρωση κανόνων πρόληψης των κρίσεων, όσο και την ενδεδειγμένη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Προϋπόθεση μιας ολοκληρωμένης διαχείρισης των προβλημάτων που θα προκύψουν, είναι η ένταξη των πασχόντων σε προγράμματα παρακολούθησης από ομάδα ειδικών. Συστήνεται η παρακολούθηση να γίνεται ανά μήνα κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής, κάθε 2 μήνες μέχρι την ηλικία των 3 ετών και στη συνέχεια ανάλογα με την κλινική εξέλιξη. Ακόμα και αν η νόσος παραμένει φαινομενικά ασυμπτωματική, επιβάλλεται τουλάχιστον η διά βίου ετήσια παρακολούθηση<sup>7</sup>.

Από τις πρώτες ενέργειες είναι η ενημέρωση και εκπαίδευση των γονέων για την έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων και αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Ενδεικτικά, αναφέρεται η άμεση ιατρική εξέταση σε κάθε εμπύρετο επεισόδιο (38,5° C), όπως και η εκμάθηση της ψηλάφησης του σπληνός από τους γονείς (Telfer P, P. Coen et al 2007).

Οι προσεγγίσεις που εφαρμόζονται σήμερα στοχεύουν τόσο στη γενικότερη αντιμετώπιση της νόσου, όσο και στην ειδική θεραπεία των επιπλοκών όπως αναφέρθηκε στα αντίστοιχα κεφάλαια.

### Μεταγγίσεις Αίματος

Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων από φυσιολογικούς δότες διορθώνουν την αναιμία, καταστέλλουν τη σύνθεση και μειώνουν το ποσοστό της HbS, βελτιώνοντας έτσι τις κλινικές εκδηλώσεις της SCD. Χορηγούνται είτε ως απλές μεταγγίσεις είτε ως αφαιμαξομεταγγίσεις (ΑΦΜ). Με την ΑΦΜ επιτυγχάνεται ταχεία μείωση του ποσοστού της HbS (<30%), χωρίς να διακινδυνεύεται αύξηση του Hct και της γλοιότητας του αίματος, ή η συγκέντρωση σιδήρου. Για την αποφυγή του κινδύνου υπεργλοιότητας, ο όγκος των μεταγγιζόμενων ερυθρών δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος των 7 mL/kg και η Hb μετά από απλή μετάγγιση ή ΑΦΜ να μην υπερβαίνει τα 11-12 g/dL. Οι ΑΦΜ συνήθως εφαρμόζονται σε περιπτώσεις βαριάς και παρατεινόμενης επώδυνης κρίσης, σε οξεία αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και σε προετοιμασία για αναισθησία και χειρουργική επέμβαση. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης για την πρόληψη επιπλοκών στη μητέρα και κυρίως για τη μείωση της θνησιμότητας του εμβρύου.

7. National Institutes of Health. The management of sickle cell disease. NIH Publication No 02-2117;1984. Revised June 2002.

Οι μεταγγίσεις δεν αποτελούν σταθερή θεραπεία στην SCD όπως στη θαλασσαιμία, αλλά μόνο επί συγκεκριμένων οξέων ή χρόνιων καταστάσεων (Πίνακας 14), αν και στη βιβλιογραφία αναφέρονται διαφορετικές ενδείξεις ανάλογα με την προέλευση των πασχόντων (Rees DC., TN. Williams et al 2010).

**Πίνακας 14. Ενδείξεις για μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση στη δρεπανοκυτταρική νόσο.**

I. ΟΞΕΙΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	II. ΧΡΟΝΙΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ
Εγκεφαλικό επεισόδιο → ΑΦΜ	Μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο
Αιμόλυση, σοβαρή αναιμία	Παιδιά με TCD>200 cm/sec
Απλαστική κρίση	Πνευμονική υπέρταση
Κρίση σπληνικού εγκλωβισμού	Κύηση (Hct <10-11 g/dL)
Οξύ θωρακικό σύνδρομο (ΟΘΣ) → ΑΦΜ	Επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΟΘΣ
Πολυοργανική ανεπάρκεια → ΑΦΜ	Ανεπάρκεια οργάνων: (ηπατική νεφρική, καρδιακή, αναπνευστική)
Προεγχειρητικά → ΑΦΜ	Αμφισβητούμενες ενδείξεις: (συχνές ΕΑΚ, έλκη κνημών, πριαπισμός, άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου)
Επώδυνη αγγειοσποφρακτική κρίση (ΕΑΚ)	
Σηψαιμία → ΑΦΜ	

## Αποσιδήρωση

Η παθογένεια της αιμοσιδήρωσης στη SCD διαφέρει από αυτή στη θαλασσαιμία, με ιδιαιτερότητες τόσο στον μεταβολισμό, όσο και στην ανακύκλωση του σιδήρου. Στην SCD, όπως και στην ενδιάμεση θαλασσαιμία, που οι μεταγγίσεις δεν είναι συστηματικές, η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται κυρίως από το έντερο. Διαφορές υπάρχουν και ως προς τους ιστούς που προσλαμβάνουν σίδηρο, και άρα και ως προς τα όργανα που υφίστανται βλάβη. Παράδειγμα η σπάνια σιδήρωση του μυοκαρδίου και η μικρότερη συχνότητα ενδοκρinoπαθειών, που παρατηρείται στην SCD (Wood JC., JM. Tyszka et al 2004; Vichinsky E., E. Butensky et al 2005; Porter JB. 2009). Η διαφορετική πρόσληψη στους ιστούς αποδίδεται στην επίδραση των υψηλών επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών στην SCD, που θεωρείται ότι ευοδώνουν την πρόσληψη σιδήρου από τα μακροφάγα κύτταρα στο ΔΕΣ και τα νεφρά, σε σχέση με τη θαλασσαιμία που ο σίδηρος αποθηκεύεται κυρίως στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος (Walter PB., P. Harmatz et al 2009).

Για την εκτίμηση του φορτίου του σιδήρου είναι προτιμότερη η αξιολόγηση του LIC έναντι της φερριτίνης, καθώς τα επίπεδα της τελευταίας επηρεάζονται από φλεγμονώδεις καταστάσεις που σχετίζονται με τις αγγειοαποφρακτικές, οξειδωτικές και αιμολυτικές επιπλοκές της SCD (Walter PB., EB. Fung et al 2006).

Ως κριτήριο έναρξης θεραπείας αποσιδήρωσης έχουν προταθεί τα επίπεδα του LIC, όταν υπερβούν τα 3 mg/g dw. Ο όγκος των μεταγγίσεων αποτελεί αξιόπιστο και χρήσιμο δείκτη για την εκτίμηση του φορτίου του σιδήρου. Στους πάσχοντες που μεταγγίζονται με συμπυκνωμένα ερυθρά >120 mL/kg b.w., ή >1 χρόνο με μηνιαίες μεταγγίσεις, ενδείκνυται η έναρξη θεραπείας (Walter PB., P. Harmatz et al 2009). Τόσο η αποτελεσματικότητα, όσο και η ασφάλεια των χηλικών ουσιών δεν διαφέρουν από αυτές για τη θαλασσαιμία. Επιφύλαξη εκφράζεται στη χρήση της δεφερασιρόξης (DFX) σε πάσχοντες με νεφρολογικά προβλήματα, που είναι συχνά στην SCD (Aydinok Y., A. Kattamis et al 2014).

## Σπληνεκτομή

Με δεδομένη την εξέλιξη του σπλήνα στην SCD, που οδηγεί σε λειτουργική ασπληνία, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει ανάγκη χειρουργικής επέμβασης. Πρόβλημα σπληνεκτομής θα προκύψει σε περιπτώσεις συμπτωμάτων υπερσπληνισμού που επιμένουν ή σε περιπτώσεις επεισοδίων οξέος σπληνικού εγκλωβισμού. Το ερώτημα που τίθεται είναι το μέγεθος του κινδύνου όσον αφορά στις λοιμώξεις, και η ηλικία που θα προβούμε σε σπληνεκτομή. Σήμερα με τη βελτίωση της νοσηρότητας, με τη βοήθεια των εμβολιασμών, την προληπτική χρήση αντιβιοτικών και την οργανωμένη παρακολούθηση των ασθενών, δεν καθορίζεται στη βιβλιογραφία απαγορευτικό ηλικιακό όριο, καθώς εκεί που υπάρχει σαφής ένδειξη σπληνεκτομής πρέπει να γίνει. Η απόφαση βασίζεται σε εξατομικευμένα κριτήρια σταθμίζοντας τους κινδύνους έναντι του οφέλους.

Εναλλακτική προσπάθεια μερικής σπληνεκτομής σε μικρά παιδιά με στόχο τη διατήρηση κάποιου βαθμού ανοσίας, δεν έδωσε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την ολική σπληνεκτομή (Svarch E., I. Norder et al 1999). Σήμερα η μέθοδος επιλογής είναι η λαπαροσκοπική σπληνεκτομή.

Συνήθη αιματολογικά ευρήματα μετά τη σπληνεκτομή είναι η λευκοκυττάρωση και η θρομβοκυττάρωση τα οποία κατά κανόνα επανέρχονται στα αρχικά τους επίπεδα σε διάστημα ενός έτους (Brouse V., P. Buffet et al 2014). Στα ώριμα ερυθρά παρατηρούνται τα σωματίδια Howell-Jolly. Είναι ενδοκυτταρικά έγκλειστα, κατάλοιπα του πυρήνα, που φυσιολογικά απομακρύνονται (Pitting) από τον υγρή σπλήνα (Buffet P., G. Milon et al 2006).

## Επαγωγή Εμβρυϊκής Αιμοσφαιρίνης

Η αιμοσφαιρίνη F παρεμποδίζει τον πολυμερισμό της HbS και η παρουσία της σε υψηλά σχετικώς ποσοστά συνδέεται με ηπιότερη έκφραση της νόσου. Είναι γνωστό ότι σε καταστάσεις διέγερσης της αιμοποίησης μετά από αιμόλυση ή απλασία αυξάνουν τα επίπεδα της HbF στο περιφερικό αίμα, πιθανότατα λόγω επιτάχυνσης της ωρίμανσης των προβαθμίδων της ερυθράς σειράς (Elford HL. 1968). Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στη χρησιμοποίηση ορισμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων που μπορούν ν' αυξήσουν τα επίπεδα της HbF, όπως η 5-αζακυτιδίνη, η βουσουλφάνη και η υδροξουρία (υδροξυκαρβαμίδη). Από αυτές, η **υδροξουρία** (HU) απεδείχθη ως η καταλληλότερη και ασφαλέστερη ουσία, καθώς εμφανίζει χαμηλή τοξικότητα και ταχέως αναστρέψιμη μυελοτοξικότητα (Lanzkron S., JJ. Strouse et al 2008). Στην Αμερική έχει εγκριθεί το 1998 (FDA) και στην Ευρώπη το 2007 (EMA). Η HU θεωρείται μέχρι σήμερα ως η κύρια φαρμακολογική ουσία, που μπορεί να προστατεύσει από τις επιπλοκές της SCD, να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και να αυξήσει το προσδόκιμο της επιβίωσης των ασθενών (Brawley OW., LJ. Cornelius et al 2008; Voskaridou E., D. Christoulas et al 2010). Σημαντικός αριθμός ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε HU αύξησαν τον αριθμό των ερυθρών που περιέχουν HbF, το συνολικό ποσοστό της HbF και της συνολικής αιμοσφαιρίνης που κυκλοφορεί. Στο 50% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε ελάττωση των αναγκών τους σε μεταγγίσεις (Charache S., ML. Terrin et al 1995). Επιπροσθέτως, η HU ελαττώνει τον αριθμό των ουδετεροφίλων και ΔΕΚ, μειώνει τον κίνδυνο υπερπηκτικότητας και των αντιδράσεων συγκόλλησης των κυττάρων, διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Costa F. and K. Fertrin 2016), καθώς και αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (Gladwin MT., JH. Shelhamer et al 2002).

Η εμπειρία από τη χρήση της HU σε νήπια και μεγαλύτερα παιδιά, αν και είναι σχετικά περιορισμένη, συμβαδίζει με αυτήν των ενηλίκων ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Kattamis A., E. Lagona et al 2004; Wang WC., RE. Ware et al 2011). Σε μία παιδιατρική κλινική μελέτη παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μείωση της συχνότητας των επώδυνων κρίσεων σε πολύ μικρές ηλικίες, 9 μηνών (Ferster A., C. Vermynen et al 1996), ενώ σε μία άλλη φάνηκε η ευεργετική επίδραση της HU στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε παιδιά με παθολογικό TCD (Adams RJ., VC. McKie et al 1998).

Οι ενδείξεις χορήγησης της HU, η δοσολογία σε ενηλίκους και παιδιά και η παρακολούθηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας αναφέρονται συνοπτικά στον *Πίνακα 15* (Qureshi A., B. Kaya et al 2018).

**Πίνακας 15. Θεραπεία με υδροξυουρία στη δρεπανοκυτταρική νόσο.**

**Ενδείξεις χορήγησης ΗΥ:** <sup>8,9</sup>

- Σε ενηλίκους με HbSS ή HbS/β0 που υπέστησαν τρεις ή περισσότερες, μέτριες ή σοβαρές επώδυνες κρίσεις σε διάστημα ενός έτους.
- Σε ενηλίκους με HbSS, HbS/β0 ή HbSC και χρόνια πόνο ή σοβαρή αναιμία, που εμποδίζουν την καθημερινή τους δραστηριότητα και επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής τους.
- Σε ενηλίκους με HbSS ή HbS/β0 και οξύ ή επαναλαμβανόμενο θωρακικό σύνδρομο.
- Σε ενηλίκους με HbS/β+ ή HbSC που υπέστησαν τρεις ή περισσότερες, μέτριες ή σοβαρές αγγειοαποφρακτικές ή επώδυνες κρίσεις σε διάστημα ενός έτους και που εμποδίζουν την καθημερινή τους δραστηριότητα και επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής τους, συζητήσιμη η χρήση ΗΥ.
- Σε βρέφη 9 μηνών και νήπια ως 42 μηνών, ανεξάρτητα από την κλινική βαρύτητα, συστήνεται προληπτική χορήγηση ΗΥ.
- Σε μεγαλύτερα παιδιά, >42 μηνών, με HbSS ή HbS/β0 και επαναλαμβανόμενες επώδυνες κρίσεις ή που υπέστησαν δύο ή περισσότερα οξέα θωρακικά επεισόδια.
- Σε μεγαλύτερα παιδιά, >42 μηνών, με HbSS ή HbS/β0 με υποξαιμία, πρωτεϊνουρία, επιβαρυσμένη TCD ή σημαντική χρόνια αναιμία (Hb<70 g/L), που συντρέχει κίνδυνος επιβάρυνσης των οργάνων.

Σχετική ένδειξη χορήγησης ΗΥ αποτελεί ο πριαπισμός και η πνευμονική υπέρταση, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που αδυνατούν ή δεν επιθυμούν να ακολουθήσουν πρόγραμμα μεταγγίσεων.

8. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK, 2nd Edition, 2018.

9. Sickle Cell Disease in Childhood: Standards and Recommendations for clinical care. 3rd Edition, Nov. 2019.

**Δοσολογία HU:**

- Έναρξη θεραπείας σε ενήλικους, 15 mg/kg ημερησίως με βαθμιαία αύξηση, αν χρειαστεί, κατά 5 mg/kg ημερησίως ανά διαστήματα 8 εβδομάδων. Μέση δοσολογία 25 mg/kg και μέγιστη 30-35 mg/kg ημερησίως
- Επί νεφρικής ανεπάρκειας, 5-10 mg/kg ημερησίως.
- Έναρξη θεραπείας σε νήπια και μικρά παιδιά, 20 mg/kg ημερησίως με ανώτερη δόση τα 500 mg.

**Παρακολούθηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας:**

- Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, ΔΕΚ, επίπεδα HbF και βιοχημικός έλεγχος λειτουργικότητας ήπατος και νεφρών. Επανάλεγχος γενικής αίματος ανά μήνα μέχρι οριστικοποίησης της δοσολογίας. Στη συνέχεια επανάλεγχος ανά 2-3 μήνες.
- Στόχος της θεραπείας είναι η αύξηση των επιπέδων της HbF, ο αριθμός των ουδετεροφίλων  $1.5-2.0 \times 10^9/L$ , και ο απόλυτος αριθμός ΔΕΚ  $100-200 \times 10^9/L$ .
- Υψηλά αρχικά επίπεδα HbF δεν αναστέλλουν την έναρξη της θεραπείας, εφόσον υπάρχει ένδειξη.
- Διακοπή της θεραπείας αν τα ουδετερόφιλα είναι  $\leq 1 \times 10^9/L$ , τα αιμοπετάλια  $\leq 80 \times 10^9/L$ , η Hb  $<45 \text{ g/L}$  ή μείωση  $>20\%$ , και ΔΕΚ  $<80 \times 10^9/L$ , μέχρι να αποκατασταθούν οι τιμές.
- Επανάναρξη θεραπείας με χαμηλότερη δόση κατά 5 mg/kg ημερησίως από την τελευταία δοσολογία.
- Κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία αναμένεται μετά από 3-6 μέχρι και 12 μήνες από την έναρξη.
- Μη αύξηση του MCV ή της HbF δεν αποτελούν ένδειξη μη ανταπόκρισης στη θεραπεία.
- Συστήνεται η διακοπή της HU σε θηλάζουσες μητέρες.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η μυελοτοξικότητα (ουδετεροπενία, θρομβοπενία), αυξημένη συχνότητα ολιγοσπερμίας ή αζωοσπερμίας, γι' αυτό συστήνεται η φύλαξη σπέρματος πριν από τη χορήγηση HU (Berthaut I., D. Bachir et al 2017), γαστρεντερικές διαταραχές (Charache S., ML. Terrin et al 1995), δυστροφία ονύχων, τριχόπτωση και

πιθανώς πρόκληση άτονων ελκών. Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις που να υποστηρίζουν λευχαιμογόνο δράση (Steinberg MH., WF. McCarthy et al 2010). Έχει διαπιστωθεί σημαντική ελάττωση του ολικού αριθμού των λεμφοκυττάρων, των CD4 και των μνημονικών T λεμφοκυττάρων, σε σύγκριση με πάσχοντες που έλαβαν εικονική (placebo) θεραπεία, χωρίς αυτό να δημιουργεί σημαντικές ανοσολογικές διαταραχές. Η χορήγηση υδροξυουρίας δεν επηρεάζει την αντισωματική απάντηση στο εμβόλιο έναντι του πνευμονιόκοκκου (Lederman H., M. Connolly et al 2014). Αν και δεν έχει αναφερθεί τοξικότητα σε έμβρυα, συστήνεται αντισυλληπτική προφύλαξη τόσο σε γυναίκες, όσο και σε άνδρες, που λαμβάνουν HU (Ballas SK., WF. McCarthy et al 2009).

Άλλες ουσίες που επάγουν την HbF, θεωρητικά ασφαλέστερες ως μη κυτταροτοξικές, είναι τα παράγωγα του βουτυρικού οξέος και άλλα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Οι ουσίες αυτές προάγουν την έκφραση του γονιδίου των γ-αλυσίδων στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς (Stamatoyannopoulos G. and AW. Nienhuis 1992). Τα αποτελέσματα από τη χορήγηση αναλόγων του βουτυρικού οξέος σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο ή ενδιάμεση β-θαλασσαιμία είναι αντιφατικά επί του παρόντος.

### **Αλλογενής Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων**

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ), παραμένει η μόνη θεραπεία ίασης της δρεπανοκυτταρικής νόσου, με την προϋπόθεση εξασφάλισης συγγενικού συμβατού δότη. Λόγω της μη προβλέψιμης εξέλιξης της νόσου αρχικά υπήρξε σκεπτικισμός για την ευρύτερη αποδοχή της μεθόδου (Davies S. 1993). Η πρώτη θεραπεία με μεταμόσχευση σε SCD έγινε από ευτυχή συγκυρία το 1984 στο Memphis της Αμερικής, όταν εφαρμόστηκε για την αντιμετώπιση οξείας λευχαιμίας σε μία ασθενή με SCD (Johnson FL., AT. Look et al 1984). Στη συνέχεια εφαρμόστηκε στο Βέλγιο το 1988 (Vermylen C., EF. Robles et al 1988), και στη Γαλλία το 1993 (Bernaudin F., G. Souillet et al 1993). Τα αποτελέσματα πλέον είναι ενθαρρυντικά, καθώς το ποσοστό επιβίωσης πενταετίας, χωρίς νόσο, ανέρχεται στο 82, 86 και 91,4% των περιπτώσεων σύμφωνα με την αντίστοιχη βιβλιογραφία (Bhatia M. and MC. Walters 2008; Freed J., J. Talano et al 2012; Gluckman E., B. Cappelli et al 2016). Ωστόσο, παρά τον τεράστιο αριθμό πασχόντων με SCD στον κόσμο (~280.000 γεννήσεις ετησίως) έχουν αναφερθεί περίπου 1200 περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων (Bhatia M. and S. Sheth 2015). Από μεγάλη πολυκεντρική μελέτη προκύπτει ότι 5% των ασθενών πεθαίνουν από επιπλοκές των μεταμοσχεύσεων και ένα 10% έχει απορρίψει το μόσχευμα με επιστροφή στην προηγούμενη κατάσταση (Walters

MC., M. Patience et al 2001). Για την ασφάλεια των ασθενών, έχουν προταθεί αυστηρά κριτήρια (*Πίνακας 16*) (Fitzbugh C., A. Abraham et al 2014), το δε βρετανικό forum παιδιατρικής αιματολογίας συνιστά τη μεταμόσχευση σε άτομα ηλικίας κάτω των 17 ετών, μόνο για σοβαρές επιπλοκές της νόσου, που δεν ανταποκρίνονται στην υδροξουρία, όπως είναι τα εγκεφαλικά επεισόδια (Olujohungbe A., L. Bennett et al 2008).

**Πίνακας 16. Ενδείξεις μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων στη δρεπανοκυτταρική νόσο.**

ΑΠΟΔΕΚΤΕΣ	ΑΜΦΙΣΒΗΤΟΥΜΕΝΕΣ
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Σιωπηρά έμφρακτα ή και με νοπτική δυσλειτουργία
TCD>200 cm/sec	Υψηλό φορτίο σιδήρου
Συχνές Επώδυνες Αγγαιοαποφρακτικές Κρίσεις	Ηπατική βλάβη οφειλόμενη στη SCD
Επαναλαμβανόμενες κρίσεις πριαπισμού	Νεφρική ανεπάρκεια με ανάγκη αιμοδιάλυσης
Οξύ θωρακικό σύνδρομο	

Η Αμερικανική Αιματολογική Εταιρεία περιορίζει τις ενδείξεις μεταμόσχευσης ΑΑΚ στις περιπτώσεις εγκεφαλικού επεισοδίου ή παθολογικού TCD, και σε συχνές επώδυνες αγγαιοαποφρακτικές κρίσεις, που δεν ανταποκρίνονται στην HU και τις νεότερες φαρμακευτικές ουσίες L-Γλουταμίνη, Crizanlizumab. Επισημαίνονται επίσης τα καλύτερα αποτελέσματα για τις ηλικίες κάτω των 16 ετών και τη χρήση μοσχεύματος ομφαλίου λώρου σε σχέση με μυελό των οστών.<sup>10</sup>

Αν εξαιρέσουμε τα προβλήματα αδυναμίας εφαρμογής της μεταμόσχευσης ΑΑΚ σε χώρες χαμηλού υγειονομικού προϋπολογισμού, οι περισσότεροι πάσχοντες δεν διαθέτουν συμβατό συγγενικό δότη. Η χρησιμοποίηση μη συγγενικών δωτών αυξάνει τη θνησιμότητα και νοσηρότητα, που σχετίζεται με τις παρενέργειες ασυμβατότητας και κυρίως απόρριψης του μοσχεύματος, περιορίζοντας έτσι την αλλογενή μεταμόσχευση σαν κύριο θεραπευτικό μέσο (La Nasa G., F. Argioliu et al 2005).

### Γονιδιακή Θεραπεία

Η αυτόλογη μεταμόσχευση γενετικά τροποποιημένων ΜΑΑΚ ή η διόρθωση της μετάλλαξης στη θέση της βλάβης, συγκαταλέγονται μεταξύ των διαφορετικών δυνατοτήτων παρέμβασης σε γονιδιακό επίπεδο.

10. American Society of Hematology (ASH), Blood Advances 5(18), Sept. 2021.

- Μεταφορά και Προσθήκη φυσιολογικού γονιδίου – λεντικοί φορείς :**  
 Η διόρθωση της ΔΚΝ με γονιδιακή θεραπεία απαιτεί την αποτελεσματική αντικατάσταση του παθολογικού με τροποποιημένο γονίδιο μέσω ιικών μεταφορέων (λεντιών) σε ΑΑΚ και τη φυσιολογική έκφρασή του σε ερυθροποιητικές σειρές. Τα γενετικά διορθωμένα ΑΑΚ επανεποικίζουν τον μυελό των οστών και εξελίσσονται σε φυσιολογικά προγονικά ερυθρά (Chandrakasan S. and P. Malik 2014). Ποσοστό 20-30% μη δρεπανοκυτταρικής αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία είναι αρκετό ώστε να τροποποιήσει τον κλινικό φαινότυπο.
- Διόρθωση μετάλλαξης – γονιδιακή τροποποίηση:**  
 Σημαντική θεραπευτική παρέμβαση για την SCD, αποτελεί η προσπάθεια επανεργοποίησης της HbF μέσω της γονιδιακής επεξεργασίας. Όπως αναφέρθηκε, η αύξηση των επιπέδων της HbF στην κυκλοφορία παρεμποδίζει τον πολυμερισμό της HbS. Η προσπάθεια αυτή επιχειρείται: α) με τη μειορρύθμιση (downregulation) του γονιδιακού παράγοντα BCL11A ο οποίος είναι υπεύθυνος για την καταπίεση της HbF μετά τη γέννηση (Chang K., S. Smith et al 2017; Frangoul H., D. Altshuler et al 2020), β) την ενεργοποίηση του υποκινητή της έκφρασης του γονιδίου της γ-σφαιρίνης σε βάρος της β-σφαιρίνης (Wilber A., U. Tschulena et al 2010) και γ) την αναπαραγωγή της μετάλλαξης που ευθύνεται για την HbFH με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα της HbF (Traxler E., Y. Yao et al 2016).

### Νεότερες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Νεότερες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί με στόχο τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αιμόλυσης, των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και των άλλων επιπλοκών που χαρακτηρίζουν τη νόσο (Steinberg M. 2006; Torres L. and C. Conran 2019; Rai P. and K. Ataga 2020). Αφορούν στην αναστολή του πολυμερισμού (voxelotor), στη μείωση της ερυθροκυτταρικής αφυδάτωσης και στη βελτίωση της ροής του αίματος, την αγγειοδιαστολή (IV MgSO<sub>4</sub> αργινίνη), τη μείωση της φλεγμονής (simvastatin), την καταστολή της διέγερσης και συσώρευσης των αιμοπεταλίων (prasugrell), την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (apixaban), την πρόληψη αγγειοαποφρακτικών φαινομένων μέσω αναστολής προσκόλλησης των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο και μείωση της ιστικής υποξίας (IVIg, crizanlizumab, rivipansel), τη μείωση της οξειδωτικής βλάβης (L-glutamine, N-acetylcysteine) κ.ά. Πολλές από αυτές τις θεραπείες, είτε χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά

κυρίως με την υδροξουρία είτε δεν αποδείχθηκαν κλινικά αποτελεσματικές (Hagar W. and E. Vichinsky 2008).

Μεταξύ των νέων φαρμακευτικών ουσιών τρεις έχουν πάρει έγκριση για κλινική χρήση:

**L-Γλουταμίνη** είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ που δρα ως αντιοξειδωτικός παράγων με αποτέλεσμα τη μείωση της προσκόλλησης των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων, μείωση των επώδυνων κρίσεων και της συχνότητας οξέος θωρακικού συνδρόμου (Niihara Y., WR. Smith et al 2018). Επιπρόσθετα, συμμετέχει στη βιοσύνθεση της αίμης με αποτέλεσμα να βελτιώνει την περιεκτικότητα των ερυθρών σε αιμοσφαιρίνη. Αν και η επίδρασή της στην μείωση των επώδυνων κρίσεων είναι σχετικά μικρή, η γλουταμίνη έχει εγκριθεί (FDA 7 Jul. 2017) για την αντιμετώπιση των οξέων επιπλοκών σε ενηλίκους και παιδιά άνω των 5 ετών. Χορηγείται από το στόμα 0.3 g/kg. Β.Σ. ανά δόση, σε δύο δόσεις ημερησίως (μέγιστη ημερήσια δόση 30 g.) σε διάλυμα με ρόφημα. Συνήθεις αντιδράσεις είναι δυσκοιλιότητα, ναυτία, κεφαλαλγία, θωρακικός, κοιλιακός και μυοσκελετικός πόνος.

**Crizanlizumab.** Είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της P-σελεκτίνης. Οι σελεκτίνες αποτελούν μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων, η απενεργοποίηση των οποίων έχει ως αποτέλεσμα να εμποδίζει την προσκόλληση των κυττάρων στην ενδοθηλιακή μεμβράνη (Ataga KI., A. Kutlar et al 2017). Έχει πάρει έγκριση (FDA 15 Nov. 2019) με ένδειξη την ελάττωση της συχνότητας των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων σε πάσχοντες άνω των 16 ετών. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών σε δόση 5 mg/kg. Β.Σ., με μία αρχική δόση, μία δεύτερη δόση μετά από 2 εβδομάδες και στη συνέχεια ανά 4 εβδομάδες. Αντιδράσεις που καταγράφηκαν είναι ναυτία, αρθραλγία, ραχιαλγία και πυρετική κίνηση.

**Voxelotor** είναι ένα μικρό μόριο με αλλοστερική δράση, που συνδέεται με την α-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης και αυξάνει την ικανότητα δέσμευσης με το O<sub>2</sub> με αποτέλεσμα να εμποδίζει τον πολυμερισμό της HbS σε καταστάσεις υποξίας. Σε πολυκεντρική μελέτη (HOPE) διάρκειας 72 εβδομάδων, με πάσχοντες ηλικίας από 12 έως 65 ετών, παρατηρήθηκε αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά 1.0 g/dL μετά από χορήγηση 1.500 mg. σε μία δόση ημερησίως από το στόμα (Howard J., K. Ataga et al 2021). Η επίδραση στη συχνότητα των επώδυνων κρίσεων δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Ωστόσο, η συγχορήγηση με υδροξουρία είναι ασφαλής. Έχει πάρει έγκριση (FDA 25 Nov. 2019) για ενηλίκους και παιδιά άνω των 12 ετών. Οι πιο συχνές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι κεφαλαλγία, διάρροια, κοιλιακός πόνος, ναυτία, εξάνθημα, κόπωση και πυρετική κίνηση.

## ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΤΗ ΔΡΕΠΙΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Με την πάροδο του χρόνου και τη βελτίωση της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας, η αναμενόμενη επιβίωση έχει αυξηθεί εντυπωσιακά. Η οργάνωση ειδικών κέντρων παρακολούθησης, η έγκαιρη διάγνωση και η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς και η εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης των επιπλοκών, συνετέλεσαν στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, ιδιαίτερα για τους πάσχοντες παιδικής ηλικίας. Ο εμβολιασμός έναντι του *πνευμονιόκοκκου*, του *αιμόφιλου της ινφλουένζας τύπου Β* και του *μηνιγγιτιδόκοκκου C* και *B*, όπως επίσης η προληπτική χορήγηση πενικιλίνης, η χρήση της υδροξουρίας και ο έλεγχος της ροής στα εγκεφαλικά αγγεία με TCD, αποτελούν τους κύριους παράγοντες βελτίωσης.

Το 1973 η μέση επιβίωση καταγράφεται στα 14,3 έτη, με 20% των θανάτων να συμβαίνουν στα 2 πρώτα χρόνια της ζωής, ενώ το 1994 η μέση επιβίωση ανέρχεται στα 42 έτη για τους άνδρες και στα 48 έτη για τις γυναίκες (Platt OS., DJ. Brambilla et al 1994). Σε μία σειρά παιδιών που γεννήθηκαν κατά τη χρονική περίοδο 1983-2005 στο Λονδίνο, η αναμενόμενη επιβίωση για την ηλικία των 16 ετών ήταν 99% για πάσχοντες με HbSS (Telfer P., P. Coen et al 2007). Βελτίωση, επίσης, των ποσοστών επιβίωσης για την ηλικία των 20 ετών, καταγράφηκε το 2005 σε μία σειρά παιδιών με HbSS, μεταξύ αυτών που γεννήθηκαν πριν από το 1975 από 79%, στο 89% αυτών που γεννήθηκαν μετά το 1975 (Powars DR., LS. Chan et al 2005). Το 2010, η αναμενόμενη επιβίωση για την ηλικία των 18 ετών, αυξήθηκε στο 93,9%. Τα δεδομένα που αφορούν στην επιβίωση προέρχονται κυρίως από μεγάλα κέντρα των ΗΠΑ και της Αγγλίας και περιλαμβάνουν πάσχοντες διαφορετικής κοινωνικοοικονομικής και γονοτυπικής σύνθεσης, καθώς και θεραπευτικής αγωγής. Ωστόσο, για τους πληθυσμούς των χωρών της υποσαχάριας Αφρικής, η θνητότητα που σχετίζεται με τη SCD παραμένει υψηλή, τόσο ώστε το 50 με 90% των παιδιών που πάσχουν, να πεθαίνουν πριν από την ηλικία των 5 ετών (Grosse SD., I. Odame et al 2011).

Οι αιτίες θανάτου διαφέρουν ανάλογα με τη γονοτυπική σύνθεση, τη χρονική περίοδο και την ηλικιακή ομάδα για την οποία αναφέρονται. Σήμερα, στη μετά την εφαρμογή των εμβολίων και την εποχή της υδροξυουρίας, καταστάσεις που δεν σχετίζονται άμεσα με την παθογένεια της δρεπάνωσης, όπως καρδιοπνευμονικά προβλήματα ή χρόνιες βλάβες των οργάνων, τείνουν να υποκαταστήσουν τις κλασικές οξείες αιτίες θανάτου, όπως η σηψαιμία, ο σπληνικός εγκλωβισμός ή τα αποφρακτικά αγγειακά επεισόδια (Fitzhugh CD., N. Lauder et al 2010). Τα αποτελέσματα από την Πανελλήνια καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των αιμοσφαιρινοπαθειών, που αφορούν στις αιτίες θανάτων πασχόντων με ΔΝ για δύο χρονικές περιόδους, 2000-2010 και 2010-2015 φαίνονται στον *πίνακα 17* (Voskaridou E., A. Kattamis et al 2018).

**Πίνακας 17. Αιτίες θανάτων πασχόντων με Δρεπανοκυτταρική Νόσο στην Ελλάδα.**

ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΩΝ	2000-2010	2010-2015
	n. 90 (%)	n. 67 (%)
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	15,56	13,43
Ηπατική ανεπάρκεια	14,44	11,94
Πνευμονική εμβολή	11,10	7,46
Καρδιακή ανεπάρκεια	8,89	14,93
Καρκίνος ήπατος	10,00	2,99
Σηψαιμία	7,78	7,46
Κακοήθεια	7,78	5,97
Διάφορα (Ατύχημα, HIV)	7,78	7,46
Αδιευκρίνιστα (Ανακοπή)	6,68	11,94
Νεφρική ανεπάρκεια	4,44	8,96
Οξύ θωρακικό σύνδρομο	0	5,97
Δρεπανοκυτταρική κρίση	3,33	0
Πολυοργανική ανεπάρκεια	2,22	1,4

## Γ. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Η κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH) ορίζεται ως μία καλοήθης κατάσταση, η οποία οφείλεται σε βλάβη της λειτουργίας του μηχανισμού του μεταλλάκτη (switch-off, -on), με αποτέλεσμα να συνεχίζεται η σύνθεση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και μετά τη νεογνική περίοδο. Η HPFH χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης στον ενήλικο, χωρίς καμία άλλη αιματολογική ή κλινική διαταραχή, σε αντίθεση με τη δβ-θαλασσαιμία, που τα αυξημένα επίπεδα της HbF συνοδεύονται από μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών και αναιμία. Οι ετεροζυγώτες για HPFH έχουν φυσιολογικούς δείκτες ερυθροκυττάρων, φυσιολογικά επίπεδα HbA<sub>2</sub> και διατηρούν την HbF σε επίπεδα 5-30%. Στους ομοζυγώτες, η HbF ανιχνεύεται σε ποσοστά μέχρι και 100% με παγκυτταρική κατανομή, αν και υπάρχουν ορισμένες μεταλλάξεις που χαρακτηρίζονται από ετεροκυτταρική κατανομή.

Η βλάβη αποδίδεται κυρίως σε **μεγάλα ελλείμματα** (13-86 kb), στο 3' άκρο του συμπλέγματος του β γονιδίου στο χρωμόσωμα 11p15. Τα ελλείμματα αυτά επηρεάζουν την έκφραση και των δύο γ γονιδίων, μέσω ετεροθέτησης (juxtaposition) ενισχυτικών παραγόντων στην περιοχή αμφοτέρων των <sup>G</sup>γ και <sup>A</sup>γ γονιδίων, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της έκφρασής τους (Kosteas T., A. Palena et al 1997). Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί οκτώ διαφορετικών μεγεθών ελλείμματα, HPFH-1 (Black African), HPFH-2 (Ghanaian), HPFH-3 (Asian Indian), HPFH-4 (South Italian), HPFH-5 (Italian), HPFH-6 (Vietnamese), HPFH-1 (Kenyan), SEA-HPFH (Southeast Asian) που οδηγούν σε παγκυτταρικού τύπου HPFH.

Εκτός από τα ελλείμματα, έχουν διαπιστωθεί και **σημειακές μεταλλάξεις** της περιοχής των υποκινητών, σε τρεις συγκεκριμένες θέσεις στο 5' άκρο είτε του <sup>G</sup>γ ή του <sup>A</sup>γ γονιδίου ή και των δύο, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση του ενός ή και των δύο γ γονιδίων. Οι μεταλλάξεις με σχετικά χαμηλά επίπεδα της HbF (3-10%) χαρακτηρίζονται από ετεροκυτταρική κατανομή (ελβετικός τύπος), ενώ οι μεταλλάξεις με υψηλά επίπεδα HbF (15-20%) χαρακτηρίζονται από παγκυτταρική κατανομή στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο ελληνικός τύπος HPFH προκαλείται από σημειακή μετάλλαξη στη θέση -117 του <sup>A</sup>γ γονιδίου και χαρακτηρίζεται από επίπεδα HbF 10-20% με παγκυτταρική κατανομή (Forger BG. 1998).

## ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Τις τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα των γεννήσεων πασχόντων με αιμοσφαιρινοπάθειες, σε υγειονομικά προηγμένες χώρες, έχει περιοριστεί σημαντικά λόγω της επιτυχημένης εφαρμογής προγραμματίων ανίχνευσης των ετεροζυγωτών, προγεννητικού ελέγχου και γενετικής συμβουλευτικής σε πληθυσμούς με αυξημένη επικινδυνότητα (Cao A., M. Furbetta et al 1981; Angastiniotis M., S. Kyriakidou et al 1986). Στη χώρα μας η εφαρμογή Εθνικού Προγράμματος Πρόληψης των Αιμοσφαιρινοπαθειών, άρχισε το 1974 και επεκτάθηκε το 1976-77 με την εφαρμογή του προγεννητικού ελέγχου. Η εφαρμογή του προγράμματος παρέχεται δωρεάν από 22 εξειδικευμένες μονάδες πρόληψης, πανελλαδικά διασκορπισμένες και που λειτουργούν κάτω από την εποπτεία και τον συντονισμό του Κέντρου Αναφοράς Πρόληψης Θαλασσαιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου του Λαϊκού Νοσοκομείου (Loukopoulos D., A. Kaltsoya-Tassiopoulou et al 1988; Loukopoulos D. 1996). Πρόληψη των Αιμοσφαιρινοπαθειών και άλλων γενετικών παθήσεων παρέχεται από το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και άλλα Εργαστήρια, κυρίως ιδιωτικά.

### **Το πρόγραμμα πρόληψης περιλαμβάνει:**

- α) Ενημέρωση - Ευαισθητοποίηση του πληθυσμού και των επαγγελματιών υγείας.
- β) Εργαστηριακό έλεγχο για την εντόπιση ετεροζυγωτών στον αναπαραγωγικό πληθυσμό.
- γ) Γενετική καθοδήγηση - ενημέρωση για πιθανότητα κινδύνου πάσχοντος παιδιού.
- δ) Προγεννητικό έλεγχο με ανάλυση γενετικού υλικού του εμβρύου, που λαμβάνεται με αμνιοκέντηση τη 16η-17η εβδομάδα (1976), ή με βιοψία χοριοτικών λαχνών τη 10η-12η εβδομάδα (1982), ή σήμερα πλέον από εμβρυϊκά κύτταρα και DNA από το περιφερικό αίμα της μητέρας, πριν από την 8η εβδομάδα της κύησης (1989).
- ε) Προεμφυτευτική διάγνωση (1998), με πλεονέκτημα την επιλογή υγιών εμβρύων, την αποφυγή διακοπής της κύησης καθώς και τη δυνατότητα επιλογής HLA συμβατού εμβρύου για τη θεραπεία πάσχοντος αδελφού (Kanavakis E., C. Vretou et al 1999; Traeger-Synodinos J., C. Vretou et al 2003).
- στ) Δυνατότητα διακοπής κύησης προσβεβλημένου εμβρύου.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΩΝ

Οι δείκτες των ερυθρών και η ανίχνευση παθολογικών αιμοσφαιρινών αποτελούν τα βασικά στοιχεία για τη διάγνωση των ετεροζυγωτών. Τα ευρήματα της γενικής αίματος και της ηλεκτροφόρησης της αιμοσφαιρίνης, είτε θα μας απομακρύνουν είτε θα μας κατευθύνουν στην επιλογή εξειδικευμένων εξετάσεων, όπως η μοριακή μελέτη του DNA, για την περαιτέρω διευκρίνιση του τύπου της αιμοσφαιρινοπάθειας.

### Γενική αίματος

Οι παράμετροι που αξιολογούνται είναι η αιμοσφαιρίνη, ο αριθμός των ερυθρών, ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV), η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH) ή και το εύρος κατανομής του όγκου των ερυθρών (RDW).

Αυξημένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό της χαμηλής MCH των ετεροζυγωτών θαλασσαιμίας. Ο αντιρροπιστικός αυτός μηχανισμός δεν είναι τόσο έκδηλος σε περιπτώσεις μικρής μείωσης της MCH, καθώς και σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Τιμές MCV < 79 fl και MCH < 27 pg είναι ενδεικτικές ετερόζυγης θαλασσαιμίας (μικροκυττάρωση, υποχρωμία), αφού αποκλειστεί η σιδηροπενική αναιμία.

### Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης

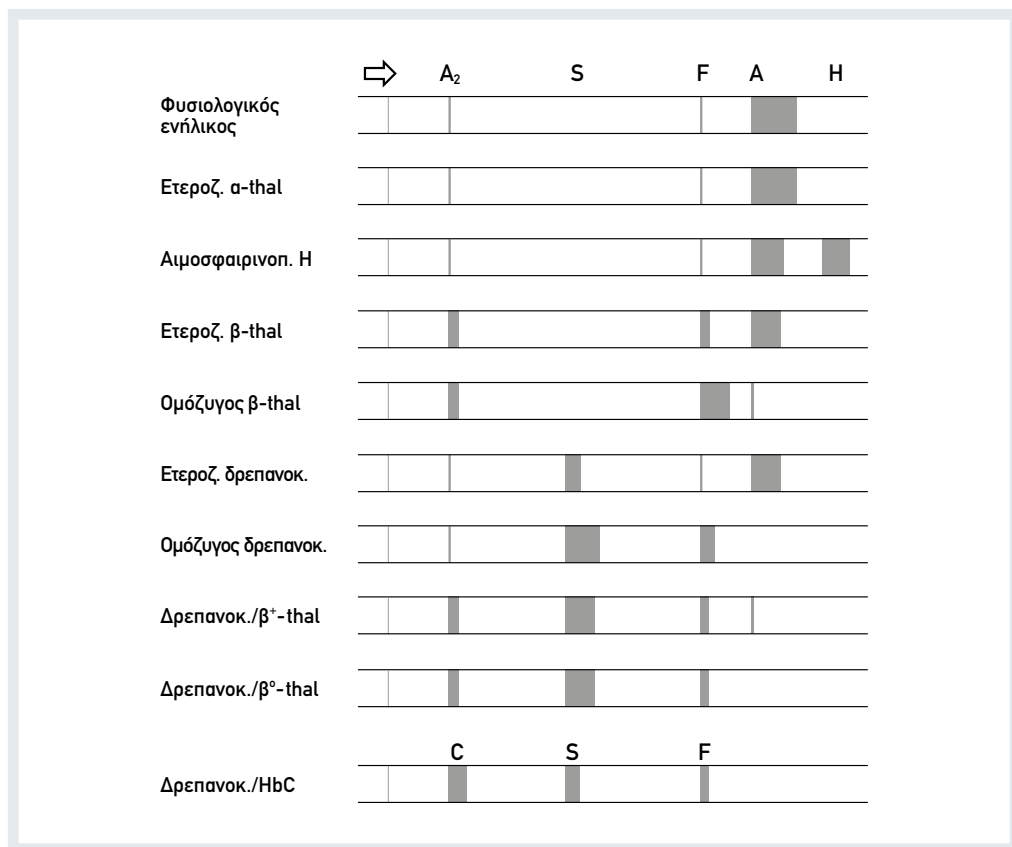
Για την ανίχνευση παθολογικών αιμοσφαιρινών η ηλεκτροφόρηση με διάφορες μεθόδους [σε αλκαλικό pH 8,6 σε πηκτή αμύλου ή σε μεμβράνη οξικής κυτταρίνης, σε όξινο pH 6,0 σε γέλη αγαρόζης, ή κιτρικό άγαρ, ή ισοηλεκτρική εστίαση (IEF), ή υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC), ή τριχοειδή ηλεκτροφόρηση (CE), ή και συνδυασμούς αυτών] αποτελεί κλασική εξέταση (Stephens AD., M. Angastiniotis et al 2012). Τα ηλεκτροφορητικά διαγράμματα των κυριότερων αιμοσφαιρινοπαθειών σε ομόζυγη και ετερόζυγη κατάσταση απεικονίζονται στην *Εικόνα 39*.

### Ποσοτικός προσδιορισμός HbA<sub>2</sub>

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν τη χρωματογραφία σε μικροστίλες ρητίνης, η HPLC, η CE, ενώ δεν συστήνεται η ηλεκτροφόρηση της Hb (Stephens AD., M. Angastiniotis et al 2012). Τα επίπεδα της HbA<sub>2</sub> σε φυσιολογικά άτομα συνήθως κυμαίνονται από 2,0 έως 3,3%. Επίπεδα >3,5% είναι ενδεικτικά ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας, ενώ επίπεδα μεταξύ 3,1-3,5% είναι οριακά και επιβάλλουν περαιτέρω διερεύνηση (σιωπηροί γόνιμοι β-thal). Ελαττωμένα επίπεδα HbA<sub>2</sub> (1-2%) είναι ενδεικτικά α-θαλασσαιμίας.

### Ποσοτικός προσδιορισμός HbF

Αξιόπιστες μέθοδοι για τον ποσοτικό προσδιορισμό της HbF περιλαμβάνουν την αλκαλική μετουσίωση (Pembrey ME., P. McWade et al 1972), και τις νεότερες μεθόδους HPLC



**Εικόνα 39. Ηλεκτροφορητικά διαγράμματα συνήθων αιμοσφαιρινοπαθειών σε μεμβράνη οξικής κυτταρίνης (pH 8.4 – 8.6).**

ή CE, που παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια (Stephens AD, Angastiniotis M, et al 2012 b). Τα φυσιολογικά επίπεδα της HbF μετά την ηλικία των 2 ετών συνήθως είναι <1%. Σε ενήλικους με επίπεδα >2% επιβάλλεται περαιτέρω διερεύνηση.

Σε τυπικούς ετεροζυγώτες β-θαλασσαιμίας (υψηλή HbA<sub>2</sub>) και ετεροζυγώτες HbS, τα επίπεδα της HbF συνήθως βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων.

Εκτός των καταστάσεων που δεν αφορούν σε περιπτώσεις αιμοσφαιρινοπαθειών (κύηση, λήψη υδροξυουρίας, κακοήθεια κ.ά.), αυξημένα επίπεδα HbF (~7-8%) συνήθως οφείλονται σε συγκληρονόμηση και άλλων μεταλλάξεων (τριπλασιασμένο α γονίδιο) ή απλοτύπων των γονιδίων της ομάδας των β-αλυσίδων (Xmn-1 πολυμορφισμός).

Επίπεδα HbF>5%, σε συνδυασμό με φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα HbA<sub>2</sub> και χαμηλούς ερυθροκυτταρικούς δείκτες, σχετίζονται με ετερόζυγη δβ- ή γδβ-θαλασσαιμία.

## Σίδηρος

Η υφιστάμενη κατάσταση του σιδήρου στον οργανισμό μπορεί να εκτιμηθεί με την παρακολούθηση διαφόρων παραμέτρων, μεταξύ των οποίων οι επικρατέστερες είναι η φερριτίνη ορού και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης. Επί σιδηροπενίας, προκειμένου ένα άτομο να ελεγχθεί για ετερόζυγη θαλασσαιμία, συνιστάται να προηγηθεί αποκατάσταση των επιπέδων του σιδήρου.

Για την πληρέστερη διερεύνηση των ετεροζυγωτών χρησιμοποιούνται επιπλέον συμπληρωματικές εργαστηριακές εξετάσεις, όπως είναι η *μορφολογία των ερυθρών*, τα *δικτυοερυθροκύτταρα*, τα *έγκλειστα HbH*, η *ωσμωτική αντίσταση των ερυθρών*, η *σύνθεση των σφαιρινικών αλυσίδων*, η *δοκιμασία δρεπάνωσης*, η *καμπύλη αποδέσμευσης οξυγόνου* κ.ά. Για την ακριβή διαγνωστική προσέγγιση δεν αρκεί η αξιολόγηση μεμονωμένων εργαστηριακών εξετάσεων αλλά χρειάζεται η συνεκτίμηση περισσότερων παραμέτρων. Εξάλλου, παρόμοια εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να αφορούν σε περισσότερες πιθανές καταστάσεις, όπως π.χ.:

- Μειωμένοι ερυθροκυτταρικοί δείκτες με φυσιολογικά ευρήματα στην ηλεκτροφόρηση της Hb είναι ευρήματα: (α) σιδηροπενίας, (β) ετερόζυγης α-θαλασσαιμίας, (γ) ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας τύπου 2, (δ) συγκληρονόμηση ετερόζυγης δ- και β-θαλασσαιμίας.
- Φυσιολογικοί ή Μειωμένοι ερυθροκυτταρικοί δείκτες με αυξημένα επίπεδα HbF (>5%) και φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα HbA<sub>2</sub>, είναι ευρήματα ετερόζυγης δβ-θαλασσαιμίας, ενώ φυσιολογικοί ερυθροκυτταρικοί δείκτες και HbF >5% ετερόζυγης HbFH.
- Φυσιολογικοί ή οριακά μειωμένοι ερυθροκυτταρικοί δείκτες με αυξημένα επίπεδα HbA<sub>2</sub>, είναι ευρήματα: (α) συνύπαρξης α- με β-θαλασσαιμία, ή (β) ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας και ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B<sub>12</sub>.

Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο έλεγχος των γονέων ή του ευρύτερου οικογενειακού περιβάλλοντος είναι διαφωτιστικός.

## Μοριακές τεχνικές

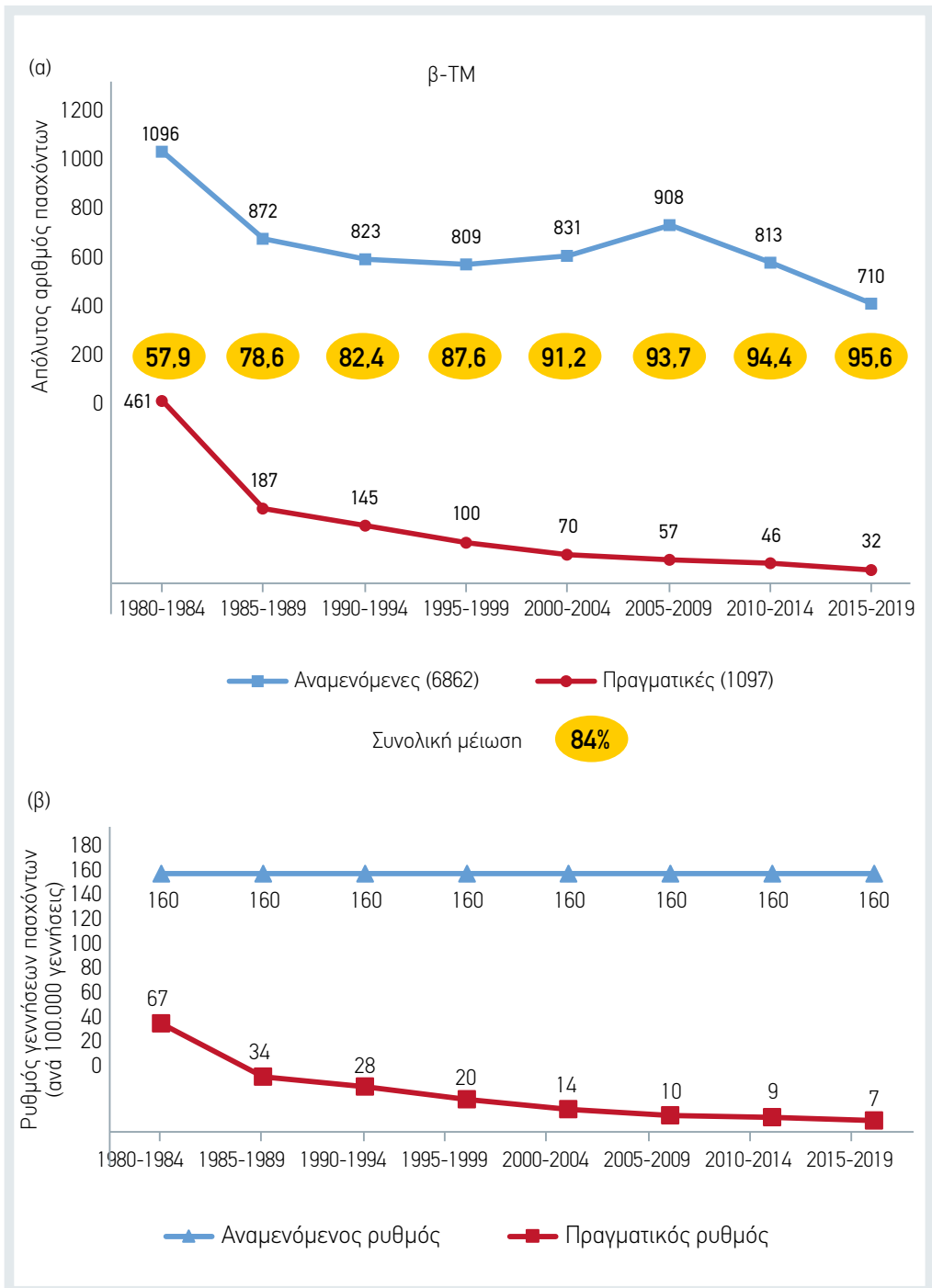
Σήμερα η ακριβής διάγνωση των γενετικών νοσημάτων γίνεται με μοριακές τεχνικές που ακολουθούν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις: α) την άμεση αποκάλυψη της μοριακής βλάβης (μεταλλάξεις) και β) την έμμεση διάγνωση με την ανεύρεση πολυμορφικών δει-

κτών. Και οι δύο προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποκάλυψη φορέων και για προγεννητικό έλεγχο από αμνιακό υγρό ή τροφοβλάστη. Σχεδόν όλες οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση των αιμοσφαιρινοπαθειών βασίζονται στην τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR, polymerase chain reaction) όπως είναι η ARMS, η RE-PCR, η real-time PCR, η gap-PCR κ.ά.. Η επιλογή των μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, βασίζεται στον τύπο της βλάβης που ελέγχεται, με νεότερες τεχνικές την **αλληλούχιση επόμενης γενιάς** για τις σημειακές μεταλλάξεις και τη multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) για τις ελλειμματικές μεταλλάξεις (Traeger-Synodinos J., CL, Harteveld et al 2014).

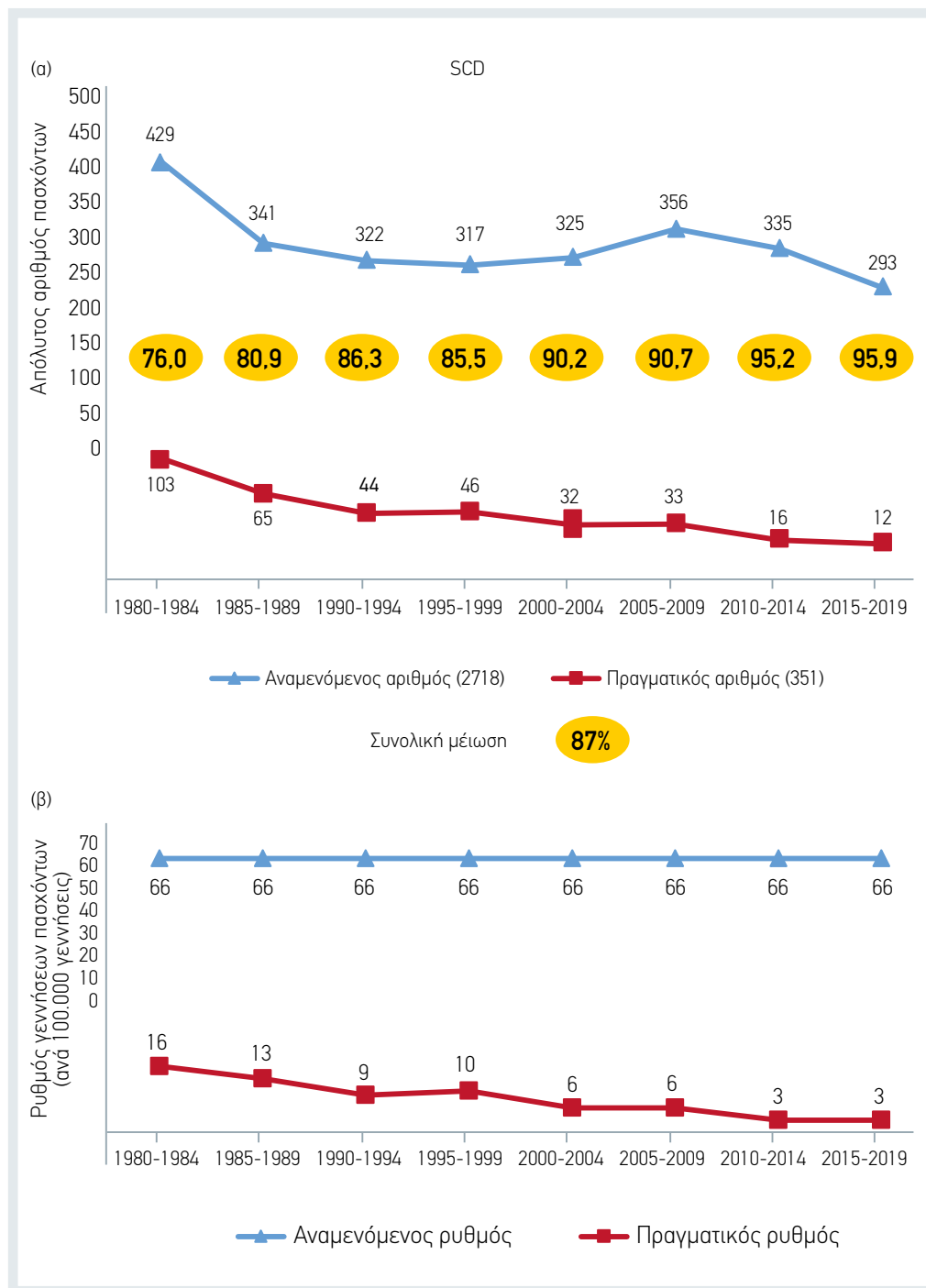
### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Με πρωτοβουλία της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, καταγράφηκαν από την ομάδα εργασίας του τμήματος Αιμοσφαιρινοπαθειών όλες οι γεννήσεις, καθώς και οι αιτίες αποτυχίας πρόληψης νέων περιστατικών με Αιμοσφαιρινοπάθεια, σε πανελλήνια κλίμακα από την 01/01/1980 μέχρι την 31/12/2019. Για την περίοδο των 40 ετών της μελέτης, με βάση τη μέση συχνότητα των ετεροζυγωτών (β-Thal: 8%, SCD: 1,5%) και τον συνολικό αριθμό των γεννήσεων, αναμένονταν 6862 νέες γεννήσεις με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία και 2718 με δρεπανοκυτταρική νόσο, αν δεν εφαρμοζόταν πρόγραμμα πρόληψης. Αντί αυτών, οι πραγματικές γεννήσεις που καταγράφηκαν ήταν 1.097 με β-thal και 351 με SCD που αντιστοιχεί σε μείωση των νέων γεννήσεων κατά 84,0% (*Εικόνα 40 α, β*) και 87,0% (*Εικόνα 41 α, β*), αντίστοιχα. Από τις νέες γεννήσεις με β-thl και SCD, το 17% και 25%, αντίστοιχα, αφορά σε αλλοδαπούς που γεννήθηκαν στην Ελλάδα. Αντίστοιχη μελέτη, που έγινε αποκλειστικά σε πληθυσμό στη Β. Ελλάδα έδειξε για τη δεκαπενταετία 2001-2015, ότι ενώ οι αναμενόμενες γεννήσεις όλων των τύπων των αιμοσφαιρινοπαθειών είναι περίπου 45 ετησίως, καταγράφονται τέσσερις νέες περιπτώσεις θαλασσαιμικών πασχόντων ετησίως, μείωση κατά 90,0% (Theodoridou S., N. Papas et al 2018).

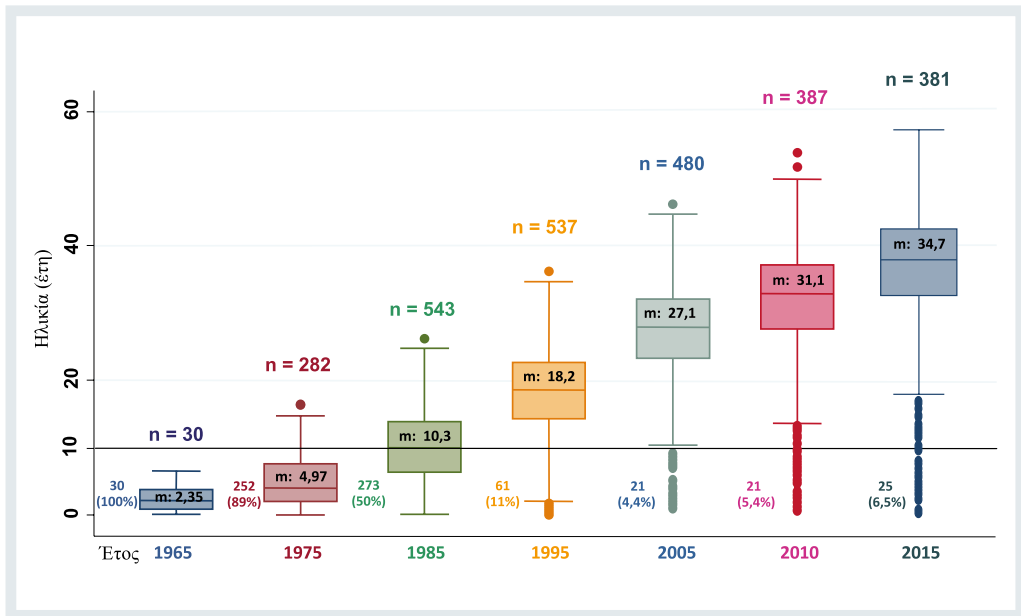
Ενδεικτική εικόνα της αποτελεσματικότητας της πρόληψης νέων γεννήσεων αλλά και η βελτιωμένη επιβίωση, αποτυπώνεται με τη διαφοροποίηση της ηλικιακής κατανομής των πασχόντων με β-θαλασσαιμία στη μονάδα ημερήσιας νοσηλείας της Α΄ Παιδιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με την πάροδο του χρόνου (*Εικόνα 42*). Το 1965, το 100% των πασχόντων είχαν ηλικία κάτω των 10 ετών, το 1985 μειώθηκε στο 50%, με ραγδαία μείωση μέχρι 6,5% το 2015, ενώ η μέση ηλικία αυξήθηκε από τα 2,5 έτη, το 1965 στα 35 έτη το 2015.



**Εικόνα 40 α, β. Πραγματικές έναντι αναμενόμενων γεννήσεις (α), και ρυθμός γεννήσεων (β) νέων πασχόντων με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία από 01/01/1980 μέχρι 31/12/2019.**



**Εικόνα 41 α, β. Πραγματικές έναντι αναμενόμενων γεννήσεις (α), και ρυθμός γεννήσεων (β) νέων πασχόντων με δρεπανοκυτταρική νόσο από 01/01/1980 μέχρι 31/12/2019.**



Εικόνα 42. Διαχρονική ηλικιακή κατανομή των πασχόντων με β-θαλασσαιμία στη Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας της Α΄ Παιδιατρικής κλινικής ΕΚΠΑ (1965 – 2015).

Τα αίτια που οδηγούν σε νέες γεννήσεις παιδιών με Αιμοσφαιρινοπάθειες αναφέρονται στον **πίνακα 18**. Η καταγραφή έγινε ανά δεκαετία από το 1980 έως και το 2017 σε δείγμα 903/1658 Ελλήνων πασχόντων, ώστε να φανεί η τυχόν διαχρονική διαφοροποίηση των αιτιών. Με σειρά συχνότητας, η **άγνοια** αφορά στις μισές περιπτώσεις. Με την πάροδο του χρόνου υπάρχει σημαντική πρόοδος ως προς την ενημέρωση, με μείωση των περιπτώσεων από 65% στη δεκαετία του 1980 στο 17% μετά το 2010. Ακολουθούν τα **εργαστηριακά λάθη ή οι ανεπαρκείς έλεγχοι** με αύξηση της συχνότητάς τους από 12% σε 35%. Μέχρι πρόσφατα, ο έλεγχος των μεταλλάξεων του α-γονιδίου δεν αποτελούσε κανόνα για όλα τα εργαστήρια, γι' αυτό και η ανοδική πορεία των γεννήσεων επηρεάζεται από περιπτώσεις α-θαλασσαιμίας. Ένα σημαντικό μερίδιο αφορά στην **επιλογή των γονέων**, υποτίθεται μετά από σωστή ενημέρωση που τους έγινε και η **αστοχία της γενετικής συμβουλής** που πολλές φορές έχει δοθεί από ιατρούς χωρίς κλινική εμπειρία, συνήθως σε ό,τι αφορά στην απώτερη νοσηρότητα των ήπιων μορφών θαλασσαιμίας. Νέος διαφαινόμενος κίνδυνος είναι οι γεννήσεις με **επιβοηθούμενη γονιμοποίηση** χωρίς έλεγχο. Έχουμε καταγράψει 16 περιπτώσεις, πολλές εκ των οποίων την τελευταία επταετία.

**Πίνακας 18. ΑΙΤΙΕΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΝ ΝΕΩΝ ΠΕΡΙΠΤΟΣΕΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ  
ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΕΛΛΗΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΑΙΤΙΟΓΙΑ	1980-89		1990-99		2000-09		2010-17		Σ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	Σ	%
ΕΛΛΕΙΠΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ	278	<b>65</b>	99	<b>45</b>	48	<b>20</b>	14	<b>17</b>	439	<b>49</b>
ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (μεταλλάξεις -α, Hb S)	52	<b>12</b>	32	<b>15</b>	61	<b>34</b>	28	<b>35</b>	173	<b>19</b>
ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΟΝΕΩΝ (μετά από ενημέρωση)	33	<b>8</b>	30	<b>14</b>	24	<b>13.5</b>	17	<b>22</b>	104	<b>11.5</b>
ΑΣΤΟΧΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΗΣ	29	<b>7</b>	19	<b>9</b>	33	<b>18.5</b>	11	<b>14</b>	92	<b>10</b>
ΥΙΟΘΕΣΙΑ ΜΟΝΟΓΟΝΕΪΚΑ	16	<b>3.5</b>	17	<b>8</b>	5	<b>3</b>	4	<b>5</b>	42	<b>4.5</b>
ΛΑΘΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ	18	<b>4</b>	14	<b>6</b>	4	<b>2</b>	1	<b>1</b>	37	<b>4</b>
IVF-PGD	1	<b>0.5</b>	7	<b>3</b>	3	<b>2</b>	5	<b>6</b>	16	<b>2</b>
	427/920		218/378		178/259		80/101		903/1658	

Από την καταγραφή των αιτιών νέων γεννήσεων εξαιρέθηκε η ομάδα των αλλοδαπών, συμπεριλαμβανομένων και των Ρομά, ως πληθυσμού με ειδικά χαρακτηριστικά και ενδεχομένως μειωμένη προσβασιμότητα στις υγειονομικές υπηρεσίες. Αν και η μείωση των γεννήσεων νέων πασχόντων είναι επιτυχής, επιβάλλεται περαιτέρω προσπάθεια βελτίωσης, κυρίως με εντατικοποίηση της ενημέρωσης και καθοδήγηση διενέργειας του ελέγχου στα ειδικά κέντρα (Ladis V., M. Karagiorga-Lagana et al 2013).

Σήμερα με την καλύτερη κατανόηση της κλινικής έκφρασης των μεταλλάξεων, ειδικότερα των α-γονιδίων, οι γνώσεις μας είναι πιο πλήρεις για πιο εμπειριστατωμένη γενετική οδηγία και πρόληψη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ackers G.K. and J.H. Hazzard (1995). "Transduction of binding energy into hemoglobin cooperativity." *Trends Biochem Sci* **18**(10): 385-390.
- Adair G.S. (1925). "The osmotic pressure of hemoglobin in the absence of salts." *Proc. R. Soc.* **109A**: 272.
- Adams R.J., V.C. McKie, L. Hsu, B. Files, E. Vichinsky et al (1998). "Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography." *N Engl J Med* **339**: 5-11.
- Adeyoju A.B., A.B. Olujuhunbe, J. Morris, A. Yardumian, D. Bareford, A. Akenova, O. Akinyanju, K. Cinkotai and P.H. O'Reilly (2002). "Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study." *BJU Int* **90**(9): 898-902.
- Aessopos A., V. Berdoukas and M. Tsironi (2008). "The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today--prediction, prevention and management." *Eur J Haematol* **80**(2): 93-106.
- Ager J.A. and H. Lehmann (1958). "Observations on some fast haemoglobins: K, J, N, and Bart's." *Br Med J* **1**(5076): 929-931.
- Aggeli C., C. Antoniadis, C. Cosma, C. Chrysohou, D. Tousoulis, V. Ladis, M. Karageorga, C. Pitsavos, C. Stefanadis (2005). "Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major." *Int J Cardiol* **105**: 80-84
- Al-Mulhim A.S., F.M. Al-Mulhim and A.A. Al-Suwaiyh (2002). "The role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute cholecystitis in patients with sickle cell disease." *Am J Surg* **183**(6): 668-672.
- Allen D.W., W.A. Schroeder and J. Balog (1958). "Observations on the Chromatographic Heterogeneity of Normal Adult and Fetal Human Hemoglobin: A Study of the Effects of Crystallization and Chromatography on the Heterogeneity and Isoleucine Content." *Journal of the American Chemical Society* **80**(7): 1628-1634.
- Almeida A. and I. Roberts (2005). "Bone involvement in sickle cell disease." *Br J Haematol* **129**(4): 482-490.
- Alperin J.B., P.A. Dow and M.B. Petteway (1977). "Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders." *Am J Clin Pathol* **67**(3): 219-226.
- Anderson L.J., S. Holden, B. Davis, E. Prescott, C.C. Charrier, N.H. Bunce, D.N. Firmin, B. Wonke, J. Porter, J.M. Walker and D.J. Pennell (2001). "Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload." *Eur Heart J* **22**(23): 2171-2179.
- Anderson W.F. (1972). "The role of initiation factors in hemoglobin synthesis." *Hamatol Bluttransfus* **10**: 109-132.
- Anderson W.F., A. Deisseroth, A.W. Nienhuis, T.V. Gopalakrishnan, A. Huang and L. Krueger (1978). "Cellular and molecular studies on globin gene expression." *Natl Cancer Inst Monogr*(48): 65-73.
- Andrews N.C. (2000). "Inherited iron overload disorders." *Curr Opin Pediatr* **12**(6): 596-602.
- Angastiniotis M., S. Kyriakidou and M. Hadjiminias (1986). "Como se ha combatido la talasemia en Chipre." *Foro Mundial de la Salud* **7**(3): 312-319.
- Angastiniotis M. and B. Modell (1998). "Global epidemiology of hemoglobin disorders." *Ann N Y Acad Sci* **850**: 251-269.
- Angelini V. (1937). "Primi risultati di ricerche ematologiche nei familiari di ammalati di anemia di Cooley." *Minerva Med.*, **2**, 331.

- Angelucci E. (2010). "Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2010**: 456-462.
- Angelucci E., P. Muretto, G. Lucarelli, M. Ripalti, D. Baronciani, B. Erer, M. Galimberti, C. Giardini, D. Gaziev and P. Polchi (1997). "Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients." *Blood* **90**(3): 994-998.
- Angelucci E., P. Muretto, A. Nicolucci, D. Baronciani, B. Erer, J. Gaziev, M. Ripalti, P. Sodani, S. Tomassoni, G. Visani and G. Lucarelli (2002). "Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation." *Blood* **100**(1): 17-21.
- Antonini E., M. Brunori, C. Greenwood, B.G. Malmstrom and G.C. Rotilio (1971). "The interaction of cyanide with cytochrome oxidase." *Eur J Biochem* **23**(2): 396-400.
- Anyagbu C., I. Okpala, Y. Akren'Ova, L. Salimonu (1998). "Peripheral blood neutrophil count and candidacidal activity correlate with the clinical severity of sickle cell anaemia." *Eur J Haematol* **60**(4): 267-268
- Argyropoulou M.I., D.N. Kiortsis, L. Astrakas, Z. Metafratzi, N. Chaliassos and S. C. Efremidis (2007). "Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study." *Eur Radiol* **17**(12): 3025-3030.
- Arnon S., H. Tamary, O. Dgany, I. Litmanovitz, R. Regev, S. Bauer, T. Dolfin, J. Yacobovich, B. Wolach and L. Jaber (2004). "Hydrops fetalis associated with homozygosity for hemoglobin Taybe (alpha 38/39 THR deletion) in newborn triplets." *Am J Hematol* **76**(3): 263-266.
- Ataga K.I. (2009). "Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias." *Haematologica* **94**(11): 1481-1484.
- Ataga K.I., M.D. Cappellini and E.A. Rachmilewitz (2007). "Beta-thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability." *Br J Haematol* **139**(1): 3-13.
- Ataga K.I., A. Kutlar, J. Kanter, et al (2017). "Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease." *N Engl J Med* **376**(5):429-39.
- Aydinok Y., A. Kattamis and V. Viprakasit (2014). "Current approach to iron chelation in children." *British Journal of Haematology* **165**: 745-755.
- Baglioni C. (1962). "The fusion of two peptide chains in hemoglobin Lepore and its interpretation as a genetic deletion." *Proc Natl Acad Sci U S A* **48**: 1880-1886.
- Ballas S.K., W.F. McCarthy, N. Guo, L. DeCastro, R. Bellevue, B.A. Barton and M.A. Waclawiw (2009). "Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia." *J Natl Med Assoc* **101**(10): 1046-1051.
- Bank A. (2006). "Regulation of human fetal hemoglobin: new players, new complexities." *Blood* **107**(2): 435-443.
- Barnicot N.A., A.C. Allison, B.S. Blumberg, G. Deliyannis, C. Krimbas and A. Ballas (1963). "Haemoglobin types in Greek populations." *Ann Hum Genet* **26**: 229-236.
- Barry M., D.M. Flynn, E.A. Letsky and R.A. Risdon (1974). "Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress." *Br Med J* **2**(5909): 16-20.
- Bartolucci P., T. El Murr, F. Roudot-Thoraval, et al (2009). "A randomized, controlled clinical trial of
- Bauer C., M. Ludwig, I. Ludwig and H. Bartels (1969). "Factors governing the oxygen affinity of human adult and foetal blood." *Respiration Physiology* **7**(3): 271-277.
- Beard M.E., T.F. Necheles and D.M. Allen (1969). "Clinical experience with intensive transfusion therapy in Cooley's anemia." *Ann N Y Acad Sci* **165**(1): 415-422.
- Benesch R.E., H.M. Ranney, R., Benesch, G.M. Smith, (1961). "The chemistry of the Bohr effect. II. Some properties of hemoglobin H." *J Biol Chem* **236**: 2926.
- Bensinger T.A. and P.N. Gillette (1974). "Hemolysis in sickle cell disease." *Arch Intern Med* **133**(4): 624-631.
- Berdoukas V., A. Nord, S. Caeson, M. Puliyl, T. Hofstra, J. Wood, & T.D. Coates (2013). "Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age." *American Journal of Hematology* **88**: 283-285.

- Beris P, P.A. Miescher, J.C. Diaz-Chico, I.S. Han, A. Kutlar, H. Hu, J.B. Wilson, T.H. Huisman (1988). "Inclusion body beta-thalassemia trait in a Swiss family is caused by an abnormal hemoglobin (Geneva) with an altered and extended beta chain carboxy-terminus due to a modification in codon beta 114." *Blood* **72**(2): 801-5.
- Bernaudin F, G. Souillet, J.P. Vannier, E. Plouvier, S. Lemerle, G. Michel, P. Bordigoni, P. Lutz and M. Kuentz (1993). "Bone marrow transplantation (BMT) in 14 children with severe sickle cell disease (SCD): the French experience. GEGMO." *Bone Marrow Transplant* **12 Suppl 1**: 118-121.
- Bernini L.F. and C.L. Harteveld (1998). "Alpha-thalassaemia." *Baillieres Clin Haematol* **11**(1): 53-90.
- Bernini J.C., Z.R. Rogers, E.S. Saandler, J.S. Reisch, C.T. Quinn, G.R. Buchanan (1998). "Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease." *Blood* **92**: 3082-89.
- Berthaut I., D. Bachir, S. Kotti, C. Chalas, K. Stankovic, F. Eustache, J. Mandelbaum (2017). "Adverse effect of hydroxyurea on spermatogenesis in patients with sickle cell anemia after six months of treatment." *Blood* **130** (21): 2354-56.
- Betke K., H.R. Marti and I. Schlicht (1959). "Estimation of small percentages of foetal haemoglobin." *Nature* **184**(Suppl 24): 1877-1878.
- Beutter E., L.A. Wood (1969). "The in vivo regeneration of red cell 2,3-diphosphoglyceric acid after transfusion of stored blood." *J Lab Clin Med* **74**: 300.
- Bhatia M. and M.C. Walters (2008). "Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future." *Bone Marrow Transplant* **41**(2): 109-117.
- Bhatia M., S. Sheth (2015). "Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease: patient selection and special considerations." *J Blood Med* **6**: 229-38
- Bianchi D.W., E.C. Beyer, A.R. Stark, D. Saffan, B.P. Sachs and L. Wolfe (1986). "Normal long-term survival with alpha-thalassemia." *J Pediatr* **108**(5 Pt 1): 716-718.
- Bivalacqua T.J. and A.L. Burnett (2006). "Priapism: new concepts in the pathophysiology and new treatment strategies." *Curr Urol Rep* **7**(6): 497-502.
- Bogdanove A.J., Schornack, S., Lahaye, T. (2010). "TAL effectors: finding plant genes for disease and defense." *Curr Opin Plant Biol* **13**: 394-401.
- Booth C., B. Inusa and S.K. Obaro (2010). "Infection in sickle cell disease: a review." *Int J Infect Dis* **14**(1): e2-e12.
- Bourantas K., G. Economou, J. Georgiou (1997). "Administration of high doses of recombinant human erythropoietin to patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia: a preliminary trial." *Eur J Haematol* **58**:22-25.
- Borgna-Pignatti C. (2007). "Modern treatment of thalassaemia intermedia." *Br J Haematol* **138**(3): 291-304.
- Borgna-Pignatti C., P. De Stefano, A. Broglia (1984). "Visual loss in patients with high dose subcutaneous desferrioxamine." *Lancet* **ii**:681.
- Borgna-Pignatti C., M. Marsella and N. Zanforlin (2010). "The natural history of thalassemia intermedia." *Ann NY Acad Sci* **1202**: 214-220.
- Borgna-Pignatti C., S. Rugolotto, P. De Stefano, H. Zhao, M.D. Cappellini, G.C. Del Vecchio, M.A. Romeo, G.L. Forni, M.R. Gamberini, R. Ghilardi, A. Piga and A. Cnaan (2004). "Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine." *Haematologica* **89**(10): 1187-1193.
- Boulad F., X. Wang, J. Qu, C. Taylor, L. Ferro, G. Karponi, S. Bartido, P. Giardina, G. Heller, S.E. Prockop, A. Maggio, M. Sadelain and I. Riviere (2014). "Safe mobilization of CD34+ cells in adults with beta-thalassemia and validation of effective globin gene transfer for clinical investigation." *Blood* **123**(10): 1483-1486.
- Boussiou M., P. Karababa, K. Sinopoulou, P. Tsaftaridis, E. Plata and A. Loutradi-Anagnostou (2008). "The molecular heterogeneity of beta-thalassemia in Greece." *Blood Cells Mol Dis* **40**(3): 317-319.
- Boussiou M., D. Loukopoulos, J. Christakis and P. Fessas (1991). "The origin of the sickle mutation in Greece: evidence from beta S globin gene cluster polymorphisms." *Hemoglobin* **15**(6): 459-467.
- Braunitzer G. (1958). "[Comparative studies on the primary structure of protein components of some hemoglobins]." *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* **312**(1-3): 72-84.

- Braunitzer G., R. Gehring-Mueller, N. Hilschmann, K. Hilse, G. Hobom, V. Rudloff and B. Wittmann-Liebold (1961). "The structure of normal adult human hemoglobins." *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* **325**: 283-286.
- Brawley O.W., L.J. Cornelius, L.R. Edwards, V.N. Gamble, B.L. Green, C. Inturrisi, A.H. James, D. Laraque, M. Mendez, C.J. Montoya, B.H. Pollock, L. Robinson, A.P. Scholnik and M. Schori (2008). "National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease." *Ann Intern Med* **148**(12): 932-938.
- Brousse V., P. Buffet, D. Rees (2014). "The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen." *Br J Haematol* **166**(2): 165-176.
- Buffet P.A., G. Milon, V. Brousse, J.M. Correias, B. Dousset, A. Couvelard, R. Kianmanesh, O. Farges, A. Sauvanet, F. Paye, M.N. Ungeheuer, C. Ottone, H. Khun, L. Fiette, G. Guigon, M. Huerre, O. Mercereau-Puijalon, & P.H. David (2006) "Ex vivo perfusion of human spleens maintains clearing and processing functions." *Blood* **107**, 3745-3752
- Bunn H.F. and B. Forget (1986). "The thalassemias: molecular pathogenesis." *Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects*. Philadelphia: WB Saunders Co: 225-321.
- Bunn H.F. (1997). "Pathogenesis and treatment of sickle cell disease." *N Engl J Med* **337**(11): 762-769.
- Bunn H.F. and R.W. Briehl (1970). "The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins." *J Clin Invest* **49**(6): 1088-1095.
- Bunn H.F., K.H. Gabbay and P.M. Gallop (1978). "The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus." *Science* **200**(4337): 21-27.
- Bunn H.F., D.N. Haney, S. Kamin, K.H. Gabbay and P.M. Gallop (1976). "The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo." *J Clin Invest* **57**(6): 1652-1659.
- Cabantchik Z.I., W. Breuer, G. Zanninelli and P. Cianciulli (2005). "LPI-labile plasma iron in iron." *Best Pract Res Clin Haematol* **42**(2Suppl 1): p.S2-4
- Camaschella C. and M.D. Cappellini (1995). "Thalassemia intermedia." *Haematologica* **80**(1): 58-68.
- Camaschella C., Kattamis, A.C., Petroni, D., Roetto, A., Sivera, P., Sbaiz, L., et al (1977) "Different hematological phenotypes caused by the interaction of triplicated  $\alpha$ -globin genes and heterozygous  $\beta$ -thalassemia." *Am J Hematol* **55**:83-8.
- Camaschella C., A. Nai (2016). "Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias." *Br J Haematol* **172**: 512-23.
- Caminopetros J. (1938). "Researches on infantile erythroblastic anemia in people of eastern Mediterranean." *Ann. de Med* **43**: 27-61.
- Cambouris Th (1989). "Radiological Bone Changes in Thalassemia Major." In Papavasiliou, C., Cambouris, Th., Fessas, Ph.(Eds.) *Radiology of Thalassemia* pp. 21-43. Springer - Verlag Berlin Heidelberg New York.
- Cao A., M. Furbetta, R. Galanello, M.A. Melis, A. Angius, A. Ximenes, C. Rosatelli, R. Ruggeri, M. Addis, T. Tuveri, A.M. Falchi, E. Paglietti and M.T. Scalas (1981). "Prevention of homozygous beta-thalassemia by carrier screening and prenatal diagnosis in Sardinia." *Am J Hum Genet* **33**(4): 592-605.
- Capp G.L., D.A. Rigas and R.T. Jones (1967). "Hemoglobin Portland 1: a new human hemoglobin unique in structure." *Science* **157**(3784): 65-66.
- Capp G.L., D.A. Rigas and R.T. Jones (1970). "Evidence for a new haemoglobin chain (zeta-chain)." *Nature* **228**(5268): 278-280.
- Cappellini M.D., A. Cohen, A. Piga, M. Bejaoui, S. Perrotta, L. Agaoglu, Y. Aydinok, A. Kattamis, Y. Kilinc, J. Porter, M. Capra, R. Galanello, S. Fattoum, G. Drelichman, C. Magnano, M. Verissimo, M. Athanassiou-Metaxa, P. Giardina, A. Kourakli-Symeonidis, G. Janka-Schaub, T. Coates, C. Vermynen, N. Olivieri, I. Thuret, H. Opitz, C. Ressayre-Djaffer, P. Marks and D. Alberti (2006). "A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia." *Blood* **107**(9): 3455-3462.
- Cappellini M.D., L. Robbiolo, B.M. Bottasso, R. Coppola, G. Fiorelli and A.P. Mannucci (2000). "Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia." *Br J Haematol* **111**(2): 467-473.

- Carr S., L. Rubin, D. Dixon, J. Star and J. Dailey (1995). "Intrauterine therapy for homozygous alpha-thalassemia." *Obstet Gynecol* **85**(5 Pt 2): 876-879.
- Carrell R.W., C.C. Winterbourn and E.A. Rachmilewitz (1975). "Activated oxygen and haemolysis." *Br J Haematol* **30**(3): 259-264.
- Casu C., E. Nemeth and S. Rivella (2018). "Hepesidin agonists as therapeutic tools." *Blood* **131**(16): 1790-1794.
- Cavazzana-Calvo M., E. Payen, O. Negre, G. Wang, K. Hehir, F. Fusil, J. Down, M. Denaro, T. Brady, K. Westerman, R. Cavalleco, B. Gillet-Legrand, L. Caccavelli, R. Sgarra, L. Maouche-Chretien, F. Bernaudin, R. Girot, R. Dorazio, G. J. Mulder, A. Polack, A. Bank, J. Soulier, J. Larghero, N. Kabbara, B. Dalle, B. Gourmel, G. Socie, S. Chretien, N. Cartier, P. Aubourg, A. Fischer, K. Cornetta, F. Galacteros, Y. Beuzard, E. Gluckman, F. Bushman, S. Hacein-Bey-Abina and P. Leboulch (2010). "Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia." *Nature* **467**(7313): 318-322.
- Chan V., V.W. Chan, M. Tang, K. Lau, D. Todd and T.K. Chan (1997). "Molecular defects in Hb H hydrops fetalis." *Br J Haematol* **96**(2): 224-228.
- Chandrakasan S., P. Malic (2014). "Gene therapy for hemoglobinopathies: the state of the field and the future." *Hematol Oncol Clin North Am* **28**: 199-216.
- Chang K.H., S.E. Smith, T. Sullivan, et al (2017). "Long-term engraftment and fetal globin induction upon BCL11A gene editing in bone-marrow-derived CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells." *Mol Ther Methods Clin Dev* **4**: 137-48.
- Charache S., M.L. Terrin, R.D. Moore, G.J. Dover, F.B. Barton, S.V. Eckert, R.P. McMahon and D.R. Bonds (1995). "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* **332**(20): 1317-1322.
- Chaves M., M. Leonard, A. do Nascimento (2008). "Oxidative process in erythrocytes of individuals with hemoglobin S." *Hematology* **13**: 187-192.
- Chiang E.Y. and P.S. Frenette (2005). "Sickle cell vaso-occlusion." *Hematol Oncol Clin North Am* **19**(5): 771-784, v.
- Choo Y., Klug, A. (1994). "Selection of DNA binding sites for zinc fingers using rationally randomized DNA reveals coded interactions." *Proc Nat Acad Sci USA*; **91**: 11168-72.
- Choremis C. and L. Zannos (1957). "Microdrepanocytic disease in Greece." *Blood* **12**(5): 454-460.
- Christakis J., N. Vavatsi, H. Hassapoulou, M. Papadopoulou, K. Mandraveli, D. Loukopoulos, J. S. Morris, B. E. Serjeant and G. R. Serjeant (1990). "Comparison of homozygous sickle cell disease in northern Greece and Jamaica." *Lancet* **335**(8690): 637-640.
- Chui D.H. and J.S. Waye (1998). "Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem." *Blood* **91**(7): 2213-2222.
- Chouliaras G., V. Berdoukas, V. Ladis, A. Kattamis, C.Fragodimitri, F. Karabatsos, J. Youssef, M. Karagiorga-Lagana (2011). "Impact of Resonance Imaging on Cardiac Mortality in Thalassemia Major." *J Magnetic Resonance Imaging* **34**: 56-59.
- Chui D.H., S. Fucharoen, V. Chan (2003). "Hemoglobin H disease: Not necessarily a benign disorder." *Blood* **101**: 791-800.
- Clegg J.B., M.A. Naughton and D.J. Weatherall (1965). "An improved method for the characterization of human haemoglobin mutants: identification of alpha-2-beta-2-95GLU, haemoglobin N (Baltimore)." *Nature* **207**(5000): 945-947.
- Clegg J.B., D.J. Weatherall, I. Contopolou-Griva, K. Caroutsos, P. Pougouras and H. Tsevrenis (1974). "Haemoglobin Icaria, a new chain-termination mutant with causes alpha thalassaemia." *Nature* **251**(5472): 245-247.
- Cohen A.R., R. Galanello, A. Piga, V. De Sanctis and F. Tricta (2003). "Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone." *Blood* **102**(5): 1583-1587.
- Cohen A.R.. (2006) "New advances in iron chelation therapy." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 42-47.
- Cook R.J., J.D. Hoyer, W.E. Highsmith (2006). "Quintuple  $\alpha$ -globin gene: A novel allele in a Sudanese man." *Hemoglobin* **30**: 51-55.

- Cooley T.B. and P. Lee (1925). "A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes." *Trans Am Pediatr Soc* **37**(29.1925).
- Cooley T.B., E. Witwer and P. Lee (1927). "Anemia in children: With splenomegaly and peculiar changes in the bones report of cases." *American Journal of Diseases of Children* **34**(3): 347-363.
- Costa FF, K.Y. Fertrin (2016). "Clinical manifestations and treatment of adult sickle cell disease." In: Costa, FF, Conran, N. editors. *Sickle cell anemia: from basic science to clinical practice*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 285-318.
- Crary S.E. and G.R. Buchanan (2009). "Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders." *Blood* **114**, 2861-2868.
- Cunningham-Rundles S., R.S. Bockman, A. Lin, et al (1990) "Physiological and pharmacological effects of zinc on immune response." *Ann N Y Acad Sci* **587**: 113-22.
- Daar S., A. Pathare, H. Nick, U. Kriemler-Krahn, A. Hmissi, D. Habr, A. Taher (2009). "Reduction in labile plasma iron during treatment with deferasirox, a once-daily oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta- thalassaemia." *Eur J Haematol* **82**, 454-457.
- D'Andrea A., G. Fasman, G. Wong and H. Lodish (1990). "Erythropoietin receptor: cloning strategy and structural features." *The International Journal of Cell Cloning* **8**(S1): 173-180.
- Davies, S.C., R.E. Marcus, J.L. Hungerford, M.H. Miller, G.B. Arden and E.R. Huehns (1983). "Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine." *Lancet* **2**(8343): 181-184.
- Davies S.C (1993). "Bone marrow transplant for sickle cell disease - the dilemma" *Blood Rev.* Mar;7(1):4-9.
- Davis B.A. and J.B. Porter (2000). "Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia." *Blood* **95**(4): 1229-1236.
- Dawson R.B., T.J. Ellis (1970). "The hemoglobin function of blood stored at 4°C in ACD and CPD with adenine and inosine." *Transfusion* **10**: 113.
- De Angioletti M., G. Lacerra, C. Castaldo, R. Cutolo, C. de Bonis, G. Buonanno, C. Carestia (1992). "ααα<sup>anti-3,7</sup><sub>type II</sub>: A new α-globin gene rearrangement suggesting that the α-globin gene duplication could be caused by intrachromosomal recombination." *Hum Genet* **89**: 37-41.
- De Gobbi M., V. Viprakasit, J.R. Hughes, C. Fisher, V.J. Buckle, H. Ayyub, R.J. Gibbons, D. Vernimmen, Y. Yoshinaga, P. de Jong, J.F. Cheng, E.M. Rubin, W.G. Wood, D. Bowden and D.R. Higgs (2006). "A regulatory SNP causes a human genetic disease by creating a new transcriptional promoter." *Science* **312**(5777): 1215-1217.
- De Sanctis V., A. Eleftheriou, C. Malaventura (2004). "Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF)." *Pediatr Endocrinol Rev* **2**: 249-55.
- De Sanctis V., A. Soliman, S. Daar, N. Alansary, A. Kattamis, M. Skafida, M.C. Galati, S. Christou, S. Campisi, G. Messina, M. Yassin, D. Canatan, S. Di Maio, S. Al Jaouni, G. Raiola, M. Karimi, V. Kaleva, S. Kakkar, D. Mariannis C. Kattamis (2020). "A Concise Review on the Frequency, Major Risk Factors and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in β-Thalassemias: Past, Present and Future Perspectives and the ICET-A Experience." *Mediterr J Hematol Infect Dis* **12**(1).
- De Sanctis V., A. Soliman, D. Canatan, P. Tzoulis, S. Daar, S. Di Maio, H. Elsedfy, M. Yassin, A. Filosa, N. Soliman, M. Karimi, F. Saki, P. Sobti, S. Kakkar, S. Christou, A. Albu, C. Christodoulides, Y. Kilinc, S. Al Jaouni, D. Khater, S. Alyaarubi, Su Han Lum, S. Campisi, S. Anastasi, M.C. Galati, G. Raiola, Y. Wali, I. Elhakim, D. Mariannis, V. Ladis, C. Kattamis (2018). "An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β-thalassemia major: Conclusions and recommendations." *Acta Biomed* **89**(4): 481-489.
- Deisseroth A., A. Nienhuis, P. Turner, R. Velez, W. F. Anderson, F. Ruddle, J. Lawrence, R. Creagan and R. Kucherlapati (1977). "Localization of the human alpha-globin structural gene to chromosome 16 in somatic cell hybrids by molecular hybridization assay." *Cell* **12**(1): 205-218.

- Delivoria-Papadopoulos M., N.P. Roncevic and F.A. Oski (1971). "Postnatal Changes in Oxygen Transport of Term, Premature, and Sick Infants: The Role of Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate and Adult Hemoglobin." *Pediatr Res* **5**(6): 235-245.
- Diggs L.W. (1967). "Bone and joint lesions in sickle-cell disease." *Clin Orthop Relat Res* **52**: 119-143.
- Dore F., S. Bonfigli, E. Gaviano, et al (1993). "Serum erythropoietin levels in thalassemia intermedia." *Ann Hematol* **67**(4): 183-6.
- Duhm J. (1971). "Effects of 2,3-diphosphoglycerate and other organic phosphate compounds on oxygen affinity and intracellular pH of human erythrocytes." *Pflugers Arch* **326**(4): 341-356.
- Dussiot M., T. Maciel, A. Fricot, C. Chartier, O. Negre, J. Velga, D. Grapton, E. Paubelle, E. Payen, Y. Beuzard, P. Lebouch, J-A. Ribeil, J-B. Arlat, F. Coté, G. Courtois, Y. Ginzburg, T. Daniel, R. Chopra, V. Sung, O. Hermine, I. Moura (2014). "An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia." *Nat Med* **20**(4): 398-407.
- Dwyer J., C. Wood, J. McNamara et al (1987). "Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassemia major." *Clin Exp Immunol* **68**: 621-9.
- Dzierzak E.A., T. Papayannopoulou and R.C. Mulligan (1988). "Lineage-specific expression of a human beta-globin gene in murine bone marrow transplant recipients reconstituted with retrovirus-transduced stem cells." *Nature* **331**(6151): 35-41.
- Eaton W.A. and J. Hofrichter (1987). "Hemoglobin S gelation and sickle cell disease." *Blood* **70**(5): 1245-1266.
- Economou-Petersen E., A. Aessopos, A. Kladi, P. Flevari, F. Karabatsos, C. Fragodimitri, P. Nicolaidis, H. Vrettou, D. Vassilopoulos, M. Karagiorga-Lagana, D.T. Kremastinos and M.B. Petersen (1998). "Apolipoprotein E epsilon4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia." *Blood* **92**(9): 3455-3459.
- Editorial "The evolving promise and potential of gene therapy." *The Lancet Haematology* **8**(7):467, July 2021
- Efremov D. G. (2007). "Dominantly Inherited beta-Thalassemia." *Hemoglobin* **31**(2): 193-207.
- Efstratiadis A., J.W. Posakony, T. Maniatis, R.M. Lawn, C. O'Connell, R.A. Spritz, J.K. DeRiel, B.G. Forget, S.M. Weissman, J.L. Slightom, A.E. Blechl, O. Smithies, F.E. Baralle, C.C. Shoulders and N.J. Proudfoot (1980). "The structure and evolution of the human beta-globin gene family." *Cell* **21**(3): 653-668.
- Elford H.L. (1968). "Effect of hydroxyurea on ribonucleotide reductase." *Biochemical and Biophysical Research Communications* **33**(1): 129-135.
- Embury S.H., J.A. Miller, A.M. Dozy, Y.W. Kan, V. Chan, D. Todd (1980). "Two different molecular organizations account for the single  $\alpha$ -globin gene of the  $\alpha$ -thalassemia-2 genotype." *J Clin Invest* **66**: 1319-1325.
- Embury S.H. (1996). "New treatments of sickle cell disease." *West J Med* **164**(5): 444.
- Emerson G.G. and G.A. Luty (2005). "Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment." *Hematol Oncol Clin North Am* **19**(5): 957-973, ix.
- Emond A.M., R. Collis, D. Darvill, et al (1985). "Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management." *J Pediatr* **107**: 201.
- Enninfu-Eghan H., R.H. Moore, R. Ichord, K. Smith-Whitley and J.L. Kwiatkowski (2010). "Transcranial Doppler ultrasonography and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease." *J Pediatr* **157**(3): 479-484.
- Farmaki K., I. Tzoumari, C. Pappa, G. Chouliaras, & V. Berdoukas (2010). "Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major." *British Journal of Haematology* **148**: 466-475.
- Farmakis D., A. Giakoumis, E. Polymeropoulos, A. Aessopos (2003). "Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with  $\beta$ -thalassemia." *Med Sci Monit* **9**(1): 19-22.
- Fei Y.J., T.A. Stming, A. Kutlar, T.H.J. Huisman, G. Stamatoyannopoulos (1989). "One form of inclusion body  $\beta$ -thalassemia is due to a GAA>TAA mutation at codon 121 of the  $\beta$ -chain." *Blood* **73**: 1075-7.

- Ferster A., C. Vermynen, G. Cornu et al (1996). "Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial." *Blood* **88**: 1960-4.
- Fessas P. (1963). "Inclusions of hemoglobin erythroblasts and erythrocytes of thalassemia." *Blood* **21**: 21-32.
- Fessas, P., D. Loukopoulos and A. Kaltsoya (1966). "Peptide analysis of the inclusions of erythroid cells in beta-thalassemia." *Biochim Biophys Acta* **124**(2): 430-432.
- Fessas P. and A. Paspasyrou (1957). "New fast hemoglobin associated with thalassemia." *Science* **126**(3283): 1119.
- Fessas P. and G. Stamatoyannopoulos (1962). "Absence of haemoglobin A2 in an adult." *Nature* **195**: 1215-1216.
- Fessas, P., G. Stamatoyannopoulos and A. Karaklis (1962). "Hemoglobin 'Pylos': Study of a hemoglobinopathy resembling thalassemia in the heterozygous, homozygous and double heterozygous state." *Blood* **19**(1):1
- Fibach E., E.A. Rachmilewitz (2014). "Does Erythropoietin Have a Role in the Treatment of  $\beta$ -Hemoglobinopathies?" *Hematol Oncol Clin N Am* **28**: 249-263
- Fischer H. and H. Orth (1937). "The chemistry of Pyrroles." *Vol II. Part 2*.
- Fiscer R., C. Tiemann, R. Engelhardt, P. Nielsen, M. Durken, E. Gabbe, G. Janka (1999). "Assessment of Iron Stores in Children with Transfusion Siderosis by Biomagnetic Liver Susceptometry." *Am J Hematol.* **60**: 289-299.
- Fitzhugh C.D., N. Lauder, J.C. Jonassaint, M.J. Telen, X. Zhao, E.C. Wright, F.R. Gilliam and L.M. De Castro (2010). "Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease." *Am J Hematol* **85**(1): 36-40.
- Fitzhugh C., A. Abraham, J. Trisdale and M. Hsieh (2014). "Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Sickle Cell Disease: Progress and Future Directions". *Hematol Oncol Clin North Am.* **28**(6): 1171-1185.
- Forget B.G. (2001). "Molecular Genetics of the Human Globin Genes." In Steinberg M.H, Forget B.G, Higgs D.R, Nagel R.L (Ed.), *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* (117-130). PA: Cambridge University Press.
- Forget B.G. (1998). "Molecular basis of hereditary persistence of fetal hemoglobin." *Ann NY Acad Sci* **850**: 38-44.
- Forni G.L., M. Puntoni, E. Boeri, L. Terenzani and M. Balocco (2009). "The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassemia major." *Am J Hematol* **84**(5): 317-318.
- Francis Y.F. and H.G. Worthen (1968). "Hyposthenuria in sickle cell disease." *J Natl Med Assoc* **60**(4): 266-270.
- Franco R.S., Z. Yasin, M.B. Palascak, P. Ciraolo, C.H. Joiner and D.L. Rucknagel (2006). "The effect of fetal hemoglobin on the survival characteristics of sickle cells." *Blood* **108**(3): 1073-1076.
- Frangoul H., D. Altshuler, M.D. Cappellini, Y.S. Chen, J. Domm, B.K. Eustace, et al (2020). "CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia." *N Engl J Med*: Dec. 5, 2020.
- Freed J., J. Talano, T. Small, A. Ricci and M.S. Cairo (2012). "Allogeneic cellular and autologous stem cell therapy for sickle cell disease: 'whom, when and how'." *Bone Marrow Transplant* **47**(12): 1489-1498.
- Friedmann T. and R. Roblin (1972). "Gene therapy for human genetic disease?" *Science* **175**(4025): 949-955.
- Fritsch E.F., R.M. Lawn and T. Maniatis (1980). "Molecular cloning and characterization of the human beta-like globin gene cluster." *Cell* **19**(4): 959-972.
- Fucharoen S., V. Thonglairuam and P. Winichagoon (1988). "Hematologic changes in alpha-thalassemia." *Am J Clin Pathol* **90**(2): 193-196.
- Fullerton H.J., R.J. Adams, S. Zhao and S.C. Johnston (2004). "Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease." *Blood* **104**(2): 336-339.
- Fung E., P. Harmatz, P. Lee, et al (2006). "Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease." *Br J Haematol* **135**(4):574-82.
- Galanello R., R. Origa (2009). "Management of thalassaemia." In: Beaumont, C., Y. Beuzard, F. Beris, et al eds, *Disorders of Erythropoiesis and Iron metabolism.* ESH/CGRE. 2<sup>nd</sup> ed. Forum service editore, Genoa. p.265.
- Galanello R. (2012). "Recent advances in the molecular understanding of non-transfusion-dependent thalassemia." *Blood Rev* **26 Suppl 1**: S7-S11.

- Galanello R. and A. Cao (1998). "Relationship between genotype and phenotype. Thalassemia intermedia." *Ann N Y Acad Sci* **850**: 325-333.
- Galanello R., L. Perseu, M.A. Melis, L. Cipollina, S. Barella, N. Giagu, M.P. Turco, O. Maccioni and A. Cao (1997). "Hyperbilirubinaemia in heterozygous beta-thalassaemia is related to co-inherited Gilbert's syndrome." *Br J Haematol* **99**(2): 433-436.
- Galanello R., A. Piga, D. Alberti, M.C. Rouan, H. Bigler and R. Sechaud (2003). "Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia." *J Clin Pharmacol* **43**(6): 565-572.
- Galanello R., M. Pirastu, M.A. Melis, E. Paglietti, P. Moi and A. Cao (1983). "Phenotype-genotype correlation in haemoglobin H disease in childhood." *J Med Genet* **20**(6): 425-429.
- Gardenghi S., M.F. Marongiu, P. Ramos, E. Guy, L. Breda, A. Chadburn, Y. Liu, N. Amariglio, G. Rechavi, E.A. Rachmilewitz, W. Breuer, Z.I. Cabantchik, D.M. Wrighting, N.C. Andrews, M. de Sousa, P.J. Giardina, R.W. Grady and S. Rivella (2007). "Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin." *Blood* **109**(11): 5027-5035.
- Garlick R.L., J.S. Mazer, P.J. Higgins and H.F. Bunn (1983). "Characterization of glycosylated hemoglobins. Relevance to monitoring of diabetic control and analysis of other proteins." *J Clin Invest* **71**(5): 1062-1072.
- Garry D.J., P.P. Mammen (2007). "Molecular insights into the functional role of myoglobin." *Adv Exp Med Biol* **618**:181-93.
- Gaston M.H., J.I. Verter, G. Woods, C. Pegelow, J. Kelleher, G. Presbury, H. Zarkowsky, E. Vichinsky, R. Iyer, J.S. Lobel et al (1986). "Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial" *N Engl J Med* **314**(25): 1593-1599.
- Gatto J (1942). "Ricerche sui familiari di bambini affetti di malattia di Cooley." *Arch. Ital. Pediat. et Puericult.* **9**, 128.
- Giardina P., Grady, R. (2001). "Chelation therapy in beta-thalassemia: an optimistic update." *Semin Hematol* **38**: 360-366.
- Giardina B., Borg, J., Higgs, D.R., Peterson, K.R., Philipsen, S., Maglott, D., Singleton, B.K., Anstee, D.J., Basak, A.N., Clark, B., et al (2011). "Systemic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the microattribution approach." *Nat Genet* **43**: 295-301.
- Gibbons R.J. and D.R. Higgs (2000). "Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome." *Am J Med Genet* **97**(3): 204-212.
- Gill F.M., L.A. Sleeper, S.J. Weiner, A.K. Brown, R. Bellevue, R. Grover, C.H. Pegelow and E. Vichinsky (1995). "Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease." *Blood* **86**(2): 776-783.
- Giroto R., J.J. Lefrere, F. Schettini, C. Kattamis, V. Ladis. "Hiv Infection and AIDS in Thalassemia." In Proceedings of the 5<sup>th</sup> Annual Meeting of the COOLEYCARE Group. Athens, June 14-15, 1990. Ed: P. Rebutta, Ph. Fessas.
- Gizi A., I. Papassotiropou, F. Apostolaki, C. Lazaropoulou, M. Papastamati, I. Kanavaki, V. Kalotychoy, E. Goussetis, A. Kattamis, I. Rombos and E. Kanavakis (2011). "Assessment of oxidative stress in patients with sickle cell disease: The glutathione system and the oxidant-antioxidant status." *Blood Cells Mol Dis* **46**(3): 220-225.
- Gladwin M.T., J.H. Shelhamer, F.P. Ognibene et al (2002). "Nitric oxide donor properties of hydroxyurea in patients with sickle cell disease." *Br J Haematol* ; **116**(2):436-44.
- Gluckman E., B. Cappelli, F. Bernaudin, M. Labopin et al (2016). "Sickle cell disease: an international survey of results of HLA identical sibling hematopoietic stem cell transplantation," *Blood* **129**(11):1548-1556.
- Goldberg M.A., M.A. Husson and H.F. Bunn (1977). "Participation of hemoglobins A and F in polymerization of sickle hemoglobin." *J Biol Chem* **252**(10): 3414-3421.

- Goldstein J, W. Konigsberg and R.J. Hill (1963). "The structure of human hemoglobin. VI. The sequence of amino acids in the tryptic peptides of the beta chain." *J Biol Chem* **238**: 2016-2027.
- Golub R., J. Tan, T. Watanabe, A. Brendolan (2018). "Origin and Immunological Functions of Spleen Stromal Cells." *Trends Immunol* **39**(6):503-514.
- GormLey M. (2007). "The first 'molecular disease': a story of Linus Pauling, the intellectual patron." *Endeavour* **31**(2): 71-77.
- Goussetis E., I. Peristeri, V. Kitra, G. Vessalas, A. Paisiou, M. Theodosaki, E. Petrakou, M. N. Dimopoulou and S. Graphakos (2012). "HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with beta-thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience." *Bone Marrow Transplant* **47**(8): 1061-1066.
- Gouttas A., P. Fessas, H. Tsevrenis and E. Xefteri (1955). "[Description of a new variety of congenital hemolytic anemia; hematologic study, electrophoretic and genetic]." *Sang* **26**(9): 911-919.
- Grady R.W., A.N. Akbar, M. de Sousa, et al (1987). "Transfusion-related immunologic abnormalities in beta-thalassemia major." *Birth Defects Orig Artic Ser* **23**: 587-93.
- Greppi E (1928)."Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza dei globuli." *Minerva med* **8**: 1.
- Groose S.D., I. Odame, H.K. Atrash, et al (2011). "Sickle cell disease in Africa: A neglected cause of early childhood mortality." *Am J Prev Med* **41**(6 Suppl 4): S398-405.
- Grosveld F., G.B. van Assendelft, D.R. Greaves and G. Kollias (1987). "Position-independent, high-level expression of the human beta-globin gene in transgenic mice." *Cell* **51**(6): 975-985.
- Gupta R.M., Musunuru K. (2014) "Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9." *J Clin Invest* **124**:4154-4161
- Hagar W. and E. Vichinsky (2008). "Advances in clinical research in sickle cell disease." *Br J Haematol* **141**(3): 346-356.
- Hahn E.V. and E.B. Gillespie (1927). "Sickle cell anemia: report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation." *Archives of Internal Medicine* **39**(2): 233-254.
- Hajjar F.M. & H.A. Pearson (1994). "Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea." *J. Pediatrics* **125**: 490-492.
- Hardison R. (2001). "Organization, Evolution, and Regulation of the Globin Genes." In Steinberg M.H, Forget B.G, Higgs D.R, Nagel R.L (Ed.), Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. (95-116). PA: Cambridge University Press.
- Harteveld C.L., J. Traeger-Synodinos, A. Ragusa, M. Fichera, E. Kanavakis, C. Kattamis, P. Giordano, G. Schiliro and L. F. Bernini (2001). "Different geographic origins of Hb Constant Spring [alpha(2) codon 142 TAA->CAA]." *Haematologica* **86**(1): 36-38.
- Harteveld C.L., P.W. Wijermans, S.G.J. Arkesteijn, P. Van Delft, J-L. Kerkhoffs and P.C. Giordano (2008). "Hb Lepore-Leiden: A new  $\delta/\beta$  rearrangement associated with a  $\beta$ -thalassemia minor phenotype." *Hemoglobin* **32**(5):446-453.
- Hebbel R.P. (1997). "Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium." *J Clin Invest* **100**(11 Suppl): S83-86.
- Henthorn P.S., O. Smithies and D.L. Mager (1990). "Molecular analysis of deletions in the human beta-globin gene cluster: deletion junctions and locations of breakpoints." *Genomics* **6**(2): 226-237.
- Henthorn P.S., O. Smithies, T. Nakatsuji, A.E. Felice, M.B. Gardiner, A.L. Reese and T.H. Huisman (1985). "(A gamma delta beta)0-Thalassaemia in Blacks is due to a deletion of 34 kbp of DNA." *Br J Haematol* **59**(2): 343-356.
- Herrick J.B. (1910). "Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuseles in a case of severe anemia" *Archives of Internal Medicine* **6**, 517-521.
- Hershko C. (2005). "Treating iron overload: the state of the art." *Semin Hematol* **42**(2 Suppl 1): S2-4.
- Hershko C., G. Graham, G.W. Bates and E.A. Rachmilewitz (1978). "Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity." *Br J Haematol* **40**(2): 255-263.

- Higgs D.R. (2004). "Gene regulation in hematopoiesis: new lessons from thalassemia." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 1-13.
- Higgs D.R. (2009). "The molecular basis of  $\alpha$  thalassemia." In *Disorders of hemoglobin* (ed. Steinberg MH, et al), pp 241-265. Cambridge University Press, Cambridge.
- Higgs D.R., B.E. Aldridge, J. Lamb, J.B. Clegg, D.J. Weatherall, R.J. Hayes, Y. Grandison, Y. Lowrie, K.P. Mason, B.E. Serjeant & G.R. Serjeant (1982) "The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle-cell disease." *New England Journal of Medicine* **306**, 1441-1446.
- Higgs D.R., W.G. Wood (2008). "Long-range regulation of a globin gene expression during erythropoiesis." *Curr Opin Hematol* **15**: 176-183.
- Higgs D.R., M.A. Vickers, A.O. Wilkie, I.M. Pretorius, A.P. Jarman and D.J. Weatherall (1989). "A review of the molecular genetics of the human alpha-globin gene cluster." *Blood* **73**(5): 1081-1104.
- Hippocratis Coi sive Magni. Opera omnia. "Περί των εντός Παθών, xxxv." Leiden 1665; **2**: 239-240.
- Hirst C. & S. Owusu-Ofori (2012). "Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease." *Cochrane Database Systematic Review*, **9**, CD003427
- Hollenberg M.D., M.M. Kaback and H.H. Kazazian, Jr. (1971). "Adult hemoglobin synthesis by reticulocytes from the human fetus at midtrimester." *Science* **174**(4010): 698-702.
- Horton J.A.B. (1874). *The Diseases of Tropical Climates and their Treatment*, J. and A. Churthill, London.
- Howard J., K. Ataga, R.C. Brown, M. Achebe, V. Nduba, A. El-Beshlawy, et al (2021). "Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet Haematology* **8**(5):323-333.
- Huens E.R. and Beaven, G.H. (1971). "The biochemistry of development clinics in developmental medicine." In *Spastics International Medical Publications*, ed. by P. Benson, vol. 37, ch.8 Heinemann Medical Books, London
- Huehns E.R., N. Dance, G.H. Beaven, F. Hecht and A.G. Motulsky (1964). "Human Embryonic Hemoglobins" *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **29**: 327-331.
- Huehns E.R., F.V. Flynn, E.A. Butler and G.H. Beaven (1961). "Two new haemoglobin variants in a very young human embryo." *Nature* **189**: 496-497.
- Huisman T.H. (1993). "The structure and function of normal and abnormal haemoglobins." *Baillieres Clin Haematol* **6**(1): 1-30.
- Huisman T.H., M.F. Carver and E. Baysal (1997). *A syllabus of thalassemia mutations*, Sickle Cell Anemia Foundation.
- Hussain M.A., N. Green, D.M. Flynn, S. Hussein and A.V. Hoffbrand (1976). "Subcutaneous infusion and intramuscular injection of desferrioxamine in patients with transfusional iron overload." *Lancet* **2**(7998): 1278-1280.
- Iacovidou N., M. Kollia, E. Nana, Th. Boutsikou, Ch. Savvidis, A. Kattamis, D. Kyriakopoulou and V. Ladis (2017). "Spontaneous fertility in a male thalassaemic patient after allogeneic hematopoietic cell transplantation." *Thalassemia Reports* **7**: 7090.
- Idowu O. and A. Hayes-Jordan (1998). "Partial splenectomy in children under 4 years of age with hemoglobinopathy." *J Pediatr Surg* **33**(8): 1251-1253.
- Ingerslev H.J. and Hindkjaer, J. (2012). "Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching - a way to save a child." *Acta Obstet Gynecl Scand* **91**: 765-768.
- Ingram V.M. (1956). "A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin." *Nature* **178**(4537): 792-794.
- Ingram V.M. and A.O. Stretton (1959). "Genetic basis of the thalassaemia diseases." *Nature* **184**: 1903-1909.
- Itano H.A. and J.V. Neel (1950). "A new inherited abnormality of human hemoglobin." *Proc Natl Acad Sci U S A* **36**(11): 613-617.
- Jain S.K. (1984). "The accumulation of malonyldialdehyde, a product of fatty acid peroxidation, can disturb aminophospholipid organization in the membrane bilayer of human erythrocytes." *J Biol Chem* **259**: 3391-3394.

- Jelkmann W. (1992). "Erythropoietin: structure, control of production, and function." *Physiol Rev* **72**(2): 449-89.
- Jinek M., Chylinski, K., Fonfara, I., et al (2012). "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity." *Science*: 337:816-21.
- Johnston Jr. R.B., A.G. Newman, A.G. Struth (1973). "An abnormality of the alternate pathway of complement activation in sickle-cell disease." *N Engl J Med* **288**(16): 803-808.
- Johnson F.L., A.T. Look, J. Gockerman, M.R. Ruggiero, L. Dalla-Pozza and F.T. Billings, 3rd (1984). "Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia." *N Engl J Med* **311**(12): 780-783.
- Kaltsoya A., P. Fessas and A. Stavropoulos (1966). "Hemoglobins of early human embryonic development." *Science* **153**(3742): 1417-1418.
- Kan Y.W., B.G. Forget and D.G. Nathan (1972). "Gamma-beta thalassemia: a cause of hemolytic disease of the newborn." *N Engl J Med* **286**(3): 129-134.
- Kanariou M., E. Berdoussi, K. Spanou, S. Kostaridou, V. Ladis, M. Liatsis and C. Kattamis (1997). "Antibody response to capsular polysaccharides of streptococcus pneumoniae in splenectomized children with  $\beta$ -thalassemia. Persistence and response to revaccination." *Pediatric Research* **41**: 754.
- Kanavaki I., P. Makrythanasis, C. Lazaropoulou, A. Kattamis, R. Tzanetea, V. Kalotychou, I. Rombos and I. Papassotiriou (2012). "Adhesion molecules and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with sickle cell beta-thalassaemia." *Eur J Clin Invest* **42**(1): 27-33.
- Kanavaki I., P. Makrythanasis, C. Lazaropoulou, M. Tsironi, A. Kattamis, I. Rombos and I. Papassotiriou (2009). "Soluble endothelial adhesion molecules and inflammation markers in patients with beta-thalassemia intermedia." *Blood Cells Mol Dis* **43**(3): 230-234.
- Kanavakis E., I. Papassotiriou, M. Karagiorga, C. Vrettou, A. Metaxotou-Mavrommati, A. Stamoulakatou, C. Kattamis, J. Traeger-Synodinos (2000). "Phenotypic and molecular diversity of haemoglobin H disease: a Greek experience." *Br J Haematol* **111**(3): 915-923.
- Kanavakis E., J. Traeger-Synodinos, S. Lafioniatis, C. Lazaropoulou, T. Liakopoulou, G. Paleologos, A. Metaxotou-Mavrommati, A. Stamoulakatou and I. Papassotiriou (2004). "A rare example that coinheritance of a severe form of beta-thalassemia and alpha-thalassemia interact in a "synergistic" manner to balance the phenotype of classic thalassaemic syndromes." *Blood Cells Mol Dis* **32**(2): 319-324.
- Kanavakis E., S. Tzotzos, A. Liapaki, A. Metaxotou-Mavrommati and C. Kattamis (1986). "Frequency of alpha-thalassemia in Greece." *Am J Hematol* **22**(3): 225-232.
- Kanavakis E., C. Vrettou, G. Palmer, M. Tzetis, M. Mastrominas, J. Traeger-Synodinos (1999). "Preimplantation genetic diagnosis in 10 couples at risk for transmitting  $\beta$ -thalassemia major: Clinical experience including the initiation of six singleton pregnancies." *Prenat Diagn* **19**(1): 217.
- Kantchev K, Tcholakov, B, Casey, R, Lehman, H, and El Hazmi, M, (1975) "Twelve families with Hb O Arab in the Burgas district of Bulgaria. Observations on sixteen examples of Hb O Arab beta° thalassaemia". *Humangenetik*, **26**, 93.
- Karaklis A. and P. Fessas (1963). "The normal minor components of human foetal haemoglobin." *Acta Haematol* **29**: 267-281.
- Karlsson S. and A.W. Nienhuis (1985). "Developmental regulation of human globin genes." *Annu Rev Biochem* **54**: 1071-1108.
- Karpathios T., P. Nicolaidou, A. Korkas and T. Thomaidis (1977). "The hand-foot syndrome in sickle cell beta-thalassaemia disease." *JAMA* **238**(14): 1540-1541.
- Kato G.J., M.T. Gladwin and M.H. Steinberg (2007). "Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes." *Blood Rev* **21**(1): 37-47.
- Kato G.J., V. McGowan, R.F. Machado, J.A. Little, J.T. Taylor, C.R. Morris, J.S. Nichols, X. Wang, M. Poljakovic, S.M. Morris, Jr. and M.T. Gladwin (2006). "Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease." *Blood* **107**(6): 2279-2285.

- Kattamis A., A. Dinopoulos, V. Ladis, H. Berdousi and C. Kattamis (2001). "Variations of ferritin levels over a period of 15 years as a compliance chelation index in thalassaemic patients." *Am J Hematol* **68**(4): 221-224.
- Kattamis A., V. Ladis, H. Berdousi, N. L. Kelekis, E. Alexopoulou, I. Papatotiriou, K. Drakaki, I. Kaloumenou, A. Galani and C. Kattamis (2006). "Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial." *Blood Cells Mol Dis* **36**(1): 21-25.
- Kattamis A., E. Lagona, I. Orfanou, F. Psichou, V. Ladis, E. Kanavakis, A. Metaxotou-Mavrommati and C. Kattamis (2004). "Clinical response and adverse events in young patients with sickle cell disease treated with hydroxyurea." *Pediatr Hematol Oncol* **21**(4): 335-342.
- Kattamis A., I. Papassotiriou, D. Palaiologou, F. Apostolakou, A. Galani, V. Ladis, N. Sakellaropoulos, G. Papanikolaou (2006). "The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major." *Haematologica* **91**: 809-812.
- Kattamis C. (1980). "Screening for Hemoglobinopathies (Thalassems and Other Abnormal Hemoglobins)." In Bickel, H., Guthrie, R., Hammarsen, G. (Ed.) *Neonatal screening for inborn errors of metabolism*, 133-147. Springer Berlin, Heidelberg.
- Kattamis C. (1985). "Experience with desferrioxamine (Desferal) in thalassaemic patients in Greece." In Aksoy, M., Birdwood, G. (Ed.) *Hypertransfusion and iron chelation in thalassemia*. p. 30-46. Hans Huber Publishers, Bern.
- Kattamis C. (1992). "Psychological development, education, employment and social integration of thalassaemic patients." In: Gross K, Aumiller J, Gelzer J. editors. *Desferrioxamine history, clinical value and perspectives*. Munich: MMV Medizin Verlag, p. 53-68
- Kattamis C., H. Hu, G. Cheng, A. L. Reese, J. M. Gonzalez-Redondo, A. Kutlar, F. Kutlar and T. H. Huisman (1990). "Molecular characterization of beta-thalassaemia in 174 Greek patients with thalassaemia major." *Br J Haematol* **74**(3): 342-346.
- Kattamis C., K. Karambula, A. Metaxotou-Mavromati, V. Ladis and A. Constantopoulos (1978). "Prevalence of beta<sup>+</sup> and beta<sup>0</sup> thalassaemia genes in Greek children with homozygous beta-thalassaemia." *Hemoglobin* **2**(1): 29-46.
- Kattamis C., A. Metaxotou-Mavromati, W.G. Wood, J.R. Nash and D.J. Weatherall (1979). "The Heterogeneity of Normal Hb A<sub>2</sub>-β Thalassaemia in Greece." *British J Haematol* **42**: 109-123.
- Kattamis C., V. Ladis, A. Vekiou-Samara (1987). "Yersinia enterocolitica infection in patients with β-thalassaemia." Sirchia, G., Zanella, A. (Ed.) *Thalassaemia Today. The Mediterranean Experience*, p. 591. Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Editore
- Kattamis C., V. Ladis (1997). "Conventional Treatment of β-Thalassaemia Syndromes: A Personal Experience." *Internat J Ped Hematol Oncol*. **4**(5): 513-522.
- Kattamis C., E., Langona-Stathi, A. Georgiou (1991). "Intravenous Chelation with Desferrioxamine." In Rebullà, P., Fessas, Ph. (Ed.) *THALASSEMIA 1990, Proceedings of the 5th Annual Meeting of the COOLEY-CARE Group*. Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Editore.
- Kattamis C., A. Metaxotou-Mavromati, V. Ladis, H. Tsiarta, S. Laskari and E. Kanavakis (1982). "The clinical phenotype of beta and delta beta thalassems in Greece." *Eur J Pediatr* **139**(2): 135-138.
- Kattamis C., A. Metaxotou-Mavromati, E. Tsiarta, C. Metaxatou, P. Wasi, W. G. Wood, L. Pressley, D. R. Higgs, J. B. Clegg and D. J. Weatherall (1980). "Haemoglobin Bart's hydrops syndrome in Greece." *Br Med J* **281**(6235): 268-270.
- Kattamis C., Syriopoulou, V., Davri-Karamouzi, Y., Demetriou, D., Matsaniotis, N. (1974). "Prevalence of Au-Ag and Au-Ab in transfused children with thalassaemia in Greece." *Arch Dis in Childhood* **49**: 450
- Kattamis C., C. Sofocleous, V. Ladis and A. Kattamis (2013). "Athens University thalassaemia expertise unit: evolution, structure, perspectives and patients' expectations." *Georgian Med News*(222): 94-98.
- Kattamis C., N. Touliatos, S. Haidas and N. Matsaniotis (1970). "Growth of children with thalassaemia: effect of different transfusion regimens." *Arch Dis Child* **45**(242): 502-509.

- Kattamis C., S. Tzotzos, E. Kanavakis, J. Synodinos and A. Metaxotou-Mavrommati (1988). "Correlation of clinical phenotype to genotype in haemoglobin H disease." *Lancet* **1**(8583): 442-444.
- Kattamis C. A. and A. C. Kattamis (1995). "Management of thalassemias: growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination." *Semin Hematol* **32**(4): 269-279.
- Kattamis C., V. Ladis, A. Metaxotou-Mavromati. "Hemoglobins F and A<sub>2</sub> in Greek Patients with Homozygous  $\beta$  and  $\beta/\delta\beta$  Thalassemia." in *Abnormal Haemoglobins and Thalassemia: Diagnostic Aspects*. Academic Press, Inc. 1975; 209.
- Kattamis C., P. Lagos, E. Langona (1979). "Chelation therapy and ferritin levels in patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia." *In Progress in Clinical and Biological Research*. Vol. **34**: 351. Alan R. Liss, Inc, New York.
- Kattamis C., Y. Kilinc, S. Fattoum, A. Ferster, D. Gallisai, A. Magio, M.F. Dresse, T. Klingebiel, K. Borantas, D. Canatan, H. Maseruka, I. Gathmann & J. Ford (2005). "Deferasirox (Exjade, ICL670) demonstrates iron chelated efficacy related to transfusional iron intake in paediatric patients." *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), **106**: 2692.
- Kattamis C., M. Skafida, P. Delaporta, C. Vrettou, J. Traeger-Synodinos, C. Sofocleous, A. Kattamis (2022). "Heterozygosity of the Complex Corfu  $\delta^{\circ}\beta^+$  Thalassaemic Allele (HBD Deletion and HBB:c.92+5G>A) Revisited." *Biology* **11**:432.
- Kautz L., E. Nemeth (2014). "Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism." *Blood* **124**: 479-482.
- Kihm AJ, Y. Kong, W. Hong, J.E. Russell, S. Rouda, K. Adachi, M.C. Simon, G.A. Blobel and M.J. Weiss (2002). "An abundant erythroid protein that stabilizes free alpha-haemoglobin." *Nature* **417**(6890): 758-763.
- Kinney T.R., M.B. Harris, M.O. Russell, J. Duckett and E. Schwartz (1975). "Priapism in association with sickle hemoglobinopathies in children." *J Pediatr* **86**(2): 241-242.
- Kinney T.R., R.E. Ware, W.H. Schultz and H. C. Filston (1990). "Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease." *J Pediatr* **117**(2 Pt 1): 194-199.
- Kleihauer E. (1974). "Determination of fetal hemoglobin. Elution technique." *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **5**, 50.
- Koenig R.J., C.M. Peterson, C. Kilo, A. Cerami and J.R. Williamson (1976). "Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes." *Diabetes* **25**(3): 230-232.
- Kolnagou A., Y. Michaelides, C. Kontos, K. Kyriakou, G. Kontoghiorhes (2008). "Myocyte Damage and loss of myofibers is the potential mechanism of iron overload toxicity i congestive cardiac failure in thalassemia. Complete reversal of the cardiomyopathy and normalization of iron load by Deferiprone." *Hemoglobin* **32** (1-2): 17-28.
- Konigsberg W., G. Guidotti and R. J. Hill (1961). "The amino acid sequence of the alpha chain of human hemoglobin." *J Biol Chem* **236**: PC55-PC56.
- Konstantopoulos K., G. Vagiopoulos, R. Kantouni, S. Lymberi, Patriarchas, D. Georgakopoulos, P. Fessas (1992). "A case of spinal cord compression by extramedullary haemopoiesis in a thalassaemic patient: A putative role for hydroxyurea." *Haematologica* **77**: 352-354.
- Kontoghiorghes G.J. (1990). "Design, properties, and effective use of the oral chelator L1 and other alpha-ketohydroxypyridines in the treatment of transfusional iron overload in thalassemia." *Ann N Y Acad Sci* **612**: 339-350.
- Kontoghiorghes G.J. and A.V. Hoffbrand (1989). "Clinical trials with oral iron chelator L1." *Lancet* **2**(8678-8679): 1516-1517.
- Kosteas T., A. Palena, N. Anagnou (1997). "Molecular cloning of the breakpoints of the hereditary persistence of fetal hemoglobin Type-6 (HPFH-6) deletion and sequence analysis of the novel juxtaposed region from the 3' end of the  $\beta$ -globin gene cluster." *Hum. Gen.* **100**: 441-445.
- Konotey-Ahulu F.I.D. "Effect of environment on sickle cell disease in West Africa: Epidemiologic and clinical considerations; in Abramson H, Bertles J.F, Wethers D.L (eds): *Sickle Cell Disease, Diagnosis, Management, Education and Research*. St. Louis, Mosby, 1973, p 20.

- Kountouris P, I. Kousiappa, Th. Papasavva, et al (2016). "The molecular spectrum and distribution of haemoglobinopathies in Cyprus: a 20-year retrospective study." *Scientific Reports* **6**: 26371.
- Kountouris P, C. Lederer, P. Fanis, et al (2014) "IthaGenes: An Interactive Database for Haemoglobin Variations and Epidemiology." *PLoS ONE* **9**(7).
- Kremastinos D., G. Tsetsos, D. Tsiapras, G. Karavolias, V. Ladis, C. Kattamis (2001). "Heart Failure in Beta Thalassemia: A 5-Year Follow-up Study." *The American Journal of Medicine* **111**: 349-354.
- Kulozik A. E. (2001). Hemoglobin Structure. In J. S. Lilleyman, I. M. Hann, V. S. Blanhette (Ed.) *Pediatric Hematology*. (Second Ed. pp231-232). PA: Churchill Livingstone.
- Kulozik A.E., N. Yarwood, T.W. Jones (1988) "The Corfu delta beta zero thalassemia: a small deletion acts at a distance to selectively abolish beta globin gene expression." *Blood* **71**: 457-462.
- Kunkel H.G., R. Ceppellini, U. Muller-Eberhard and J. Wolf (1957). "Observations on the minor basic hemoglobin component in the blood of normal individuals and patients with thalassemia." *J Clin Invest* **36**(11): 1615-1625.
- Kunkel H.G. and G. Wallenius (1955). "New hemoglobin in normal adult blood." *Science* **122**(3163): 288.
- La Nasa G., F. Argioli, C. Giardini, A. Pession, F. Fagioli, G. Caocci, A. Vacca, P. De Stefano, E. Piras, A. Ledda, A. Piroddi, R. Littera, S. Nesci and F. Locatelli (2005). "Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group." *Ann N Y Acad Sci* **1054**: 186-195.
- Labie D., O. Dunda-Belkhdja, F. Rouabhi, J. Pagnier, A. Ragusa and R. L. Nagel (1985). "The -158 site 5' to the G gamma gene and G gamma expression." *Blood* **66**(6): 1463-1465.
- Ladis V., E. Mavrogeni, E. Gotsis, H. Berdousi, F. Petropoulos, A. Kattamis (2006). "Residual iron load estimated by T2\* magnetic Resonance in ex-Thalassemic patients long-time after bone-marrow transplantation." *Haematologica/the hematology journal* **91**(s1): 0032
- Ladis V., H. Berdousi, E. Gotsis and A. Kattamis (2010). "Deferasirox administration for the treatment of non-transfusional iron overload in patients with thalassaemia intermedia." *Br J Haematol* **151**(5): 504-508.
- Ladis V., G. Chouliaras, V. Berdoukas, A. Chatziliami, C. Fragodimitri, F. Karabatsos, J. Youssef, A. Kattamis and M. Karagiorga-Lagana (2011). "Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population." *Eur J Haematol* **86**(4): 332-338.
- Ladis V., G. Chouliaras, V. Berdoukas, P. Moraitis, K. Zannikos, E. Berdoussi and C. Kattamis (2010). "Relation of chelation regimes to cardiac mortality and morbidity in patients with thalassaemia major: an observational study from a large Greek Unit." *Eur J Haematol* **85**(4): 335-344.
- Ladis V., M. Karagiorga-Lagana, I. Tsatra, G. Chouliaras (2013). "Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation." *Eur J Haematol* **90**(4): 313-322.
- Ladis V., Raptou, P., Rigatou, E., Chouliaras, G., Galanos, A., Korres, D., Kattamis, C. (2008). "Study of Bone Density by pQCT Analysis in Healthy Adults and Patients with B-Thalassemia Major and Intermedia." *Pediatr Endocrin Rev* **6**, Sup.1: 127-131.
- Ladis V., N. Gandaifis, E. Papadopoulos, G. Gavras, I. Papassotiriou, D. Korres, C. Kattamis (2004). "Bone Density Study at the Distal Radius, Using pQCT Analysis in Greek Thalassemic Patients." *Ped Endocr Rev* **2**, sup. 2: 307-309.
- La Nasa G., F. Argioli, C. Giardini et al (2005). "Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group." *Ann N Y Acad Sci* **1054**: 186-95
- Lanzkron S., J.J. Strouse, R. Wilson, M.C. Beach, C. Haywood, H. Park, C. Witkop, E.B. Bass and J.B. Segal (2008). "Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease." *Ann Intern Med* **148**(12): 939-955.
- Lederman H., M. Connolly, R. Kalpathi, R. Ware, W. Wang, L. Luchtman-Jones, J. Waclawiw, C. Goldsmith, A. Swift, J. Casella (2014). "Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia." *Pediatrics* **134**(4): 686-695.
- Lehmann H. and Huntsman, R.G. (1974): *Man's Haemoglobins* (2nd ed.) North-Holland, Amsterdam.

- Ley T.J., J. DeSimone, N.P. Anagnou, G.H. Keller, R.K. Humphries, P.H. Turner, N.S. Young, P. Keller and A.W. Nienhuis (1982). "5-azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta+ thalassaemia." *N Engl J Med* **307**(24): 1469-1475.
- Li Q., K.R. Peterson, X. Fang and G. Stamatoyannopoulos (2002). "Locus control regions." *Blood* **100**(9): 3077-3086.
- Liang S.T., V.C. Wong, W.W. So, H.K. Ma, V. Chan and D. Todd (1985). "Homozygous alpha-thalassaemia: clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases." *Br J Obstet Gynaecol* **92**(7): 680-684.
- Libani I.V., E.C. Guy, L. Melchiori, R. Schiro, P. Ramos, L. Breda, T. Scholzen, A. Chadburn, Y. Liu, M. Kernbach, B. Baron-Luhr, M. Porotto, M. de Sousa, E.A. Rachmilewitz, J.D. Hood, M.D. Cappellini, P.J. Giardina, R.W. Grady, J. Gerdes and S. Rivella (2008). "Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in beta-thalassaemia." *Blood* **112**(3): 875-885.
- Livingstone F.B. (1967). *Abnormal hemoglobins in human populations*, Transaction Publishers.
- Locatelli F., P. Merli and L. Stocchio (2016). "Transplantation for thalassaemia major: alternative donors." *Curr Opin Hematol* **23**: 515-523.
- Lombardi G., R. Matera, M.M. Minervini et al (1994). "Serum levels of cytokines and soluble antigens in polytransfused patients with beta-thalassaemia major: relationship to immune status." *Hematologica* **79**: 406-412.
- Lorey F., P. Charoenkwan, H.E. Witkowska, J. Lafferty, M. Patterson, B. Eng, J.S. Wayne, J.Z. Finklestein and D.H. Chui (2001). "Hb H hydrops foetalis syndrome: a case report and review of literature." *Br J Haematol* **115**(1): 72-78.
- Lortan J.E. (1993). "Management of asplenic patients." *Br J Haematol* **84**(4): 566-569.
- Loudianos G., S. Murru, E. Kanavakis, A. Metaxotou-Mavromati, D. Theodoropoulou, C. Kattamis, A. Cao, and M. Pirastu (1991). "A new  $\delta$  chain variant hemoglobin A<sub>2</sub>-Corfu or  $\alpha_2\delta_2$  116 Arg→Cys (G18), detected by  $\delta$ -globin gene analysis in a Greek family". *Hum Genet* **87**: 237-238.
- Loukopoulos D., E. Voskaridou, A. Stamoulakatou, Y. Papassotiriou, V. Kalotychoy, A. Loutradi, G. Cozma, H. Tsiarta, N. Pavlides (1998). "Hydroxyurea Therapy in Thalassaemia." *Annals of the New York Academy of Sciences* **850** :120-128.
- Loukopoulos D. (1996). "Current status of thalassaemia and the sickle cell syndromes in Greece." *Semin Hematol* **33**(1): 76-86.
- Loukopoulos D., A. Kaltsoya-Tassiopoulou and P. Fessas (1988). "Thalassaemia control in Greece." *Birth Defects Orig Artic Ser* **23**(5B): 405-416.
- Loukopoulos D., A. Karoulias and P. Fessas (1980). "Proteolysis in thalassaemia: studies with protease inhibitors." *Ann N Y Acad Sci* **344**: 323-335.
- Lucarelli G., T. Izzi, P. Polchi, M. Manna, F. Agostinelli, C. Delfini, M. Galimberti, A. Porcellini, L. Moretti and A. Manna (1983). "Bone-Marrow Transplantation in Thalassaemia." *J Exp & Clinical Cancer Research* **2**(3): 313-315.
- Lucarelli G., M. Galimberti, P. Polchi, E. Angelucci, D. Baronciani, C. Giardini, P. Politi, S. M. Durazzi, P. Muretto and F. Albertini (1990). "Bone marrow transplantation in patients with thalassaemia." *N Engl J Med* **322**(7): 417-421.
- Makani J., A.N. Komba, S.E. Cox, S.E., J. Oruo, K. Mwamtemi, J. Kitundu, P. Magesa, S. Rwezaula, E. Meda, J. Mgaya, K. Pallangyo, E. Okiro, D. Muturi, C.R. Newton, G. Fegan, K. Marsh, & T.N. Williams (2010). "Malaria in patients with sickle cell anemia: burden, risk factors, and outcome at the outpatient clinic and during hospitalization." *Blood*, **115**, 215-220.
- Makis A.C., E.C. Hatzimichael and K.L. Bourantas (2000). "The role of cytokines in sickle cell disease." *Ann Hematol* **79**(8): 407-413.
- Makis A.C., E.C. Hatzimichael, A. Mavridis and K.L. Bourantas (2000). "Alpha-2-macroglobulin and interleukin-6 levels in steady-state sickle cell disease patients." *Acta Haematol* **104**(4): 164-168.

- Makis A., I. Georgiou, J. Traeger-Synodinos et al (2019) "A Novel  $\epsilon\delta\beta$ -Thalassemia Deletion Associated with Severe Anemia at Birth and a  $\beta$ -Thalassemia Intermedia Phenotype Later in Life in Three Generations of a Greek Family" *Hemoglobin*, 12 Dec: 1-4
- Malamos B., P. Fessas and G. Stamatoyannopoulos (1962). "Types of Thalassemia-Trait Carriers as Revealed by a Study of their Incidence in Greece." *British Journal of Haematology* 8(1): 5-14.
- Malinowski A.K., N. Shehata, R. D'Souza et al (2015). "Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systemic review and meta-analysis." *Blood* 126: 2424-35.
- Mandalenaki-Lambrou K., E. Vrachnou, C. Calogeropoulou, V. Ladis, C. Kattamis (1987). "Immunological profile after splenectomy in children with beta-thalassaemia major." *Acta Haematol* 78: 243-8.
- Mandese V., E. Bigi, P. Bruzzi. et al (2019). "Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study." *BMC Pediatr* 19(1): 56.
- Maniatis T., S. Goodbourn and J. A. Fischer (1987). "Regulation of inducible and tissue-specific gene expression." *Science* 236(4806): 1237-1245.
- Manor D., E. Fibach, A. Goldfarb, et al (1986). "Erythropoietin activity in the serum of beta thalassemic patients." *Scand J Haematol* 37(3):221-8.
- Mantadakis E., JR. Cavender, Z. Rogers et al (1999). "Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia," *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 21: 518-522.
- Mantadakis E., D.H. Ewalt, J.D. Cavender, Z.R. Rogers, G.R. Buchanan (2000). "Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged Priapism." *Blood* 95:78 -82.
- Maragoudaki E., C. Vrettou, E. Kanavakis, J. Traeger-Synodinos, A. Metaxotou-Mavrommati and C. Kattamis (1998). "Molecular, haematological and clinical studies of a silent beta-gene C-->G mutation at 6 bp 3' to the termination codon (+1480 C-->G) in twelve Greek families." *Br J Haematol* 103(1): 45-51.
- Maragoudaki E., E. Kanavakis, J. Traeger-Synodinos, C. Vrettou, M. Tzetzis, A. Metaxotou-Mavrommati and C. Kattamis (1999). "Molecular, haematological and clinical studies of the -101 C --> T substitution of the beta-globin gene promoter in 25 beta-thalassaemia intermedia patients and 45 heterozygotes." *Br J Haematol* 107(4): 699-706.
- Marotta C.A., J.T. Wilson, B.G. Forget and S.M. Weissman (1977). "Human beta-globin messenger RNA. III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA." *J Biol Chem* 252(14): 5040-5053.
- Marsh A. and E. Vichinsky (2016). "Sickle cell disease" in *Postgraduate Haematology*, Seventh Edition. Ed., V. Hoffbrand, D. Higgs, D. Keeling, A. Mehta. Pub., John Wiley & Sons, Ltd.
- Masera N., L. Tavecchia, M. Capra, G. Cazzaniga, C. Vimercati, L. Pozzi, A. Biondi and G. Masera (2010). "Optimal response to thalidomide in a patient with thalassaemia major resistant to conventional therapy." *Blood Transfus* 8(1): 63-65.
- May C., S. Rivella, J. Callegari, G. Heller, K.M. Gaensler, L. Luzzatto and M. Sadelain (2000). "Therapeutic haemoglobin synthesis in beta-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human beta-globin." *Nature* 406(6791): 82-86.
- McAuley C.F., Webb, C., Makani, J., Macharia, A., Uyoga, S., Opi, D.H., Ndila, C., Ngatia, A., Scott, J.A., Marsh, K. & Williams, T.N. (2010). "High mortality from *Plasmodium falciparum* malaria in children living with sickle cell anemia on the coast of Kenya." *Blood*, 116, 1663-1668.
- McCarthy L.J., J. Vattuone, J. Weidner, E. Skipworth, C. Fernandez, L. Jackson, S. Rothenberger, D. Waxman, C. Miraglia, P. Porcu and C.F. Danielson (2000). "Do automated red cell exchanges relieve priapism in patients with sickle cell anemia?" *Ther Apher* 4(3): 256-258.
- McDonald M.J., R. Shapiro, M. Bleichman, J. Solway and H.F. Bunn (1978). "Glycosylated minor components of human adult hemoglobin. Purification, identification, and partial structural analysis." *J Biol Chem* 253(7): 2327-2332.
- Mekontso Dessap A., R. Leon, A. Habibi, R. Nzouakou, F. Roudot-Thoraval, S. Adnot, B. Godeau, F. Galacteros, C. Brun-Buisson, L. Brochard and B. Maitre (2008). "Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease." *Am J Respir Crit Care Med* 177(6): 646-653.

- Melchiori L., S. Gardenghi and S. Rivella (2010). "beta-Thalassemia: HiJAKing Ineffective Erythropoiesis and Iron Overload." *Adv Hematol* **2010**: 938640.
- Menzel S., C. Garner, I. Gut, F. Matsuda, M. Yamaguchi, S. Heath, M. Foglio, D. Zelenika, A. Boland, H. Rooks, S. Best, T. D. Spector, M. Farrall, M. Lathrop and S. L. Thein (2007). "A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15." *Nat Genet* **39**(10): 1197-1199.
- Meo A., E. Cassinerio, R. Castelli, D. Bignamini, L. Perego and M. D. Cappellini (2008). "Effect of hydroxyurea on extramedullary haematopoiesis in thalassaemia intermedia: case reports and literature review." *Int J Lab Hematol* **30**(5): 425-431.
- Micheli E., F. Penati and G. Momigliano-Levi (1935). "Anemia ipocromica splenomegalies con ellitticitisi-poichilocitosi." *Atti Soc. lombarda Chir* **3**: 739.
- Miller S.T., E.A. Macklin, C.H. Pegelow, T.R. Kinney, L.A. Sleeper, J.A. Bello, L.D. DeWitt, D.M. Gallagher, L. Guarini, F.G. Moser, K. Ohene-Frempong, N. Sanchez, E.P. Vichinsky, W.C. Wang, D.L. Wethers, D.P. Younkin, R.A. Zimmerman and M.R. DeBaun (2001). "Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease." *J Pediatr* **139**(3): 385-390.
- Modell B. and Matthews, R. (1976). "Thalassaemia in Britain and Australia." Bergsma, D. and Cerami, A. ed. In *Birth Defects, Original Articles Series*. **12**: 8, 13-29.
- Modell B. (1977). "Total management of thalassaemia major." *Arch Dis Child* **52**(6): 489-500.
- Modell B. and Boulyjenkov V. (1988). "Distribution and control of some genetic disorders. World Health Statistics Quarterly" **41**: 209-218.
- Modell B. and V. Berdoukas (1984). "Thalassaemia intermedia." *The clinical approach to thalassemia. London: Grune & Stratton*: 242-255.
- Modell B. and M. Darlison (2008). "Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators." *Bull World Health Organ* **86**(6): 480-487.
- Modell B., Khan, M., Darlison, M., Westwood, M., Ingram, D., Pennell, D. (2008) "Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance." *J Cardiovascular Magnetic Resonance* **10**: 42
- Modell B., M. Khan and M. Darlison (2000). "Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register." *Lancet* **355**(9220): 2051-2052.
- Mohandas N. and E. Evans (1984). "Adherence of sickle erythrocytes to vascular endothelial cells: requirement for both cell membrane changes and plasma factors." *Blood* **64**(1): 282-287.
- Moore C.M., M. Ehlalay, L.E. Leiva and R. . Sorensen (1996). "New concepts in the immunology of sickle cell disease." *Ann Allergy Asthma Immunol* **76**(5): 385-400; quiz 400-383.
- Musallam K.M., S. Rivella, E. Vichinsky, and E. Racchmilewitz (2013). "Non-transfusion-dependent thalassemias." *Haematologica* **98**(6): 833-844.
- Musallam K.M., M.D. Cappellini, S. Daar, et al (2014). "Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with  $\beta$ -thalassaemia intermedia: the ORIENT study." *Haematologica* **99**: e218-21.
- Musallam K.M., M.D. Cappellini, V. Viprakasit, A. Kattamis, S. Rivella, A. Taher (2021). "Revisiting the non-transfusion-dependent (NTDT) vs. transfusion-dependent (TDT) thalassaemia classification 10 years later." *Am J Hematol* **96**: 56-58.
- Nagel R.L. (1994). "Lessons from transgenic mouse lines expressing sickle hemoglobin." *Proc Soc Exp Biol Med* **205**(4): 274-281.
- Naldini L. (1998). "Lentiviruses as gene transfer agents for delivery to non-dividing cells." *Curr Opin Biotechnol* **9**(5): 457-463.
- Natta C.L., G.A. Niazi, S. Ford and A. Bank (1974). "Balanced globin chain synthesis in hereditary persistence of fetal hemoglobin." *J Clin Invest* **54**(2): 433-438.
- Neel J.V. (1949). "The Inheritance of Sickle Cell Anemia." *Science* **110**(2846): 64-66.

- Neufeld E.J. (2010). "Update on iron chelators in thalassemia." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2010**: 451-455.
- Nick H., P. Acklin, R. Lattmann, P. Buehlmayer, S. Hauffe, J. Schupp and D. Alberti (2003). "Development of tridentate iron chelators: from desferriethiocin to ICL670." *Curr Med Chem* **10**(12): 1065-1076.
- Nickel R., I. Osunkwo, A. Garrett, J. Robertson, D. Archer, D. Promislow, J. Horan, J. Hendrickson, L. Kean Osunkwo (2015). "Immune parameter analysis of children with sickle cell disease on hydroxycarbamide or chronic transfusion therapy." *Br J Haematol* **169**(4): 574-583.
- Niihara Y., W.R. Smith, C.W. Stark (2018). "A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease." *N Engl J Med* ; **379**(19):1880.
- Noe H.N., J. Wilimas, G.R. Jerkins (1981). "Surgical management of priapism in children with sickle cell anemia." *J Urol* **126**(6): 770-1.
- Noetzli L.J., A. Panigrahy, S.D. Mittelman, A. Hyderi, A. Dongelyan, T.D. Coates, & J.C. Wood (2012). "Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload." *American Journal of Hematology* **87**: 167-171.
- Noetzli L.J., S.M. Carson, A.S. Nord, T.D. Coates, & J.C. Wood (2008). "Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major." *Blood* **112**: 2973-2978.
- O'Brien R., H., Pearson, R. Spencer (1972). "Transfusion-induced decrease in spleen size in thalassemia major: Documentation by radioisotopic scan." *J Pediatr* **81**(1): 105-107.
- O'Brien R (1978). "Iron burden in sickle cell anemia." *J Pediatr* **92**(4): 579-88.
- Oggiano L., M. Pirastu, P. Moi, M. Longinotti, L. Perseu and A. Cao (1987). "Molecular characterization of a normal Hb A2 beta-thalassaemia determinant in a Sardinian family." *Br J Haematol* **67**(2): 225-229.
- Ohene-Frempong K. and F. Nkrumah (1994). "Sickle cell disease in Africa." *Sickle cell disease: basic principles and clinical practice*: 423-435.
- Ohene-Frempong K., S.J. Weiner, L.A. Sleeper, S.T. Miller, S. Embury, J.W. Moehr, D.L. Wethers, C.H. Pegelow and F.M. Gill (1998). "Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors." *Blood* **91**(1): 288-294.
- Oikonomidou P.R., C. Casu, S. Rivella (2016). "New strategies to target iron metabolism for the treatment of beta thalassemia." *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1368**(1): 162-168
- Oikonomopoulou Chr., G. Goussetis (2021). "HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe." *Bone Marrow Transplantation* , sept. 2021
- Olivieri N.F. and Weatherall, D (2001). "Clinical aspects of beta thalassemia." In Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology and clinical management. MH Steinberg, BG Forget, DR Higgs, and RL Nagel, editors. Cambridge University Press. Cambridge, United Kingdom: 277-341.
- Olivieri N.F. and Weatherall, D (2001). "Thalassemias. Cellular pathology." In Pediatric Hematology. JS Lilleyman, IM Hann, and VS Blanchette, editors (2nd ed.). Churchill Livingstone: 312-314.
- Olivieri N.F. and G.M. Brittenham (1997). "Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia." *Blood* **89**(3): 739-761.
- Olivieri N.F. and G.M. Brittenham (2013). "Management of the thalassemias." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **3**, pii: a011767, doi:10.1101/cshperspect.a011767.
- Olujohungbe A., L. Bennett, C. Chapman, B. Davis, J. Howard, K. Ryan, S. Pancham and A. Yardumian (2008). "Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK." *Sickle Cell Society, London, UK*.
- Onwubalili J.K. (1983). "Sickle-cell anaemia: an explanation for the ancient myth of reincarnation in Nigeria." *Lancet*; **322**: 503-05
- Orkin S.H., H.H. Kazazian, Jr., S.E. Antonarakis, S.C. Goff, C.D. Boehm, J.P. Sexton, P.G. Waber and P.J. Giardina (1982). "Linkage of beta-thalassaemia mutations and beta-globin gene polymorphisms with DNA polymorphisms in human beta-globin gene cluster." *Nature* **296**(5858): 627-631.

- Orkin S.H. and D.G. Nathan (1998). Globin Gene Structure. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 5th ED. (813-815). PA: W. B. Saunders Co.
- Oski F.A. (1972). "Fetal hemoglobin, the neonatal red cell, and 2,3-diphosphoglycerate." *Pediatr Clin North Am* **19**(4): 907-917.
- Oski F.A. and A.J. Gottlieb (1971). "The interrelationships between red blood cell metabolites, hemoglobin, and the oxygen-equilibrium curve." *Prog Hematol* **7**: 33-67.
- Pagnier J., J.G. Mears, O. Dunda-Belkhdja, K.E. Schaefer-Rego, C. Beldjord, R.L. Nagel and D. Labie (1984). "Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa." *Proc Natl Acad Sci U S A* **81**(6): 1771-1773.
- Pakbaz Z., R. Fischer, E. Fung, P. Nielsen, P. Harmatz and E. Vichinsky (2007). "Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients." *Pediatr Blood Cancer* **49**(3): 329-332.
- Papadopoulou V., S. Gialis, S. Rafail, A. Agorasti, D. Konstantinidou (2005). "A new fusion haemoglobin: Hb Lepore Xanthi (delta 17/beta 22)." *Haema* **8**(3): 530-531.
- Papakonstantinou O., V. Ladis, S. Kostaridou, T. Maris, H. Berdousi, C. Kattamis and N. Gourtsoyiannis (2007). "The pancreas in beta-thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances." *Eur Radiol* **17**(6): 1535-1543.
- Papanikolaou E., M. Georgomanoli, E. Stamateris, F. Panetsos, M. Karagiorga, P. Tsaftaris, S. Graphakos and N.P. Anagnostou (2012). "The new self-inactivating lentiviral vector for thalassemia gene therapy combining two HPHH activating elements corrects human thalassemic hematopoietic stem cells." *Hum Gene Ther* **23**(1): 15-31.
- Papapetrou E.P., G. Lee, N. Malani, M. Setty, I. Riviere, L. M. Tirunagari, K. Kadota, S.L. Roth, P. Giardina, A. Viale, C. Leslie, F.D. Bushman, L. Studer and M. Sadelain (2011). "Genomic safe harbors permit high beta-globin transgene expression in thalassemia induced pluripotent stem cells." *Nat Biotechnol* **29**(1): 73-78.
- Papassotiriou I., J. Traeger-Synodinos, K. Vlahoy, et al (1998). "Erythroid marrow activity and hemoglobin H levels in haemoglobin H disease." *Journal of Pediatric Hematology Oncology* **20**: 539-544.
- Pappis C., S. Galanakis, G. Moussatos, D. Keramidis, C. Kattamis (1989). "Experience of splenectomy and cholecystectomy in children with chronic hemolytic anemia." *J Pediatr Surg* **6**: 543.
- Pataryas H.A. and G. Stamatoyannopoulos (1972). "Hemoglobins in human fetuses: evidence for adult hemoglobin production after the 11th gestational week." *Blood* **39**(5): 688-696.
- Patel M. and S. Yang (2010). "Advances in reprogramming somatic cells to induced pluripotent stem cells." *Stem Cell Rev* **6**(3): 367-380.
- Pauling L. (1954). "The dependence of bond energy on bond length." *The Journal of Physical Chemistry* **58**(8): 662-666.
- Pauling L., H.A. Itano and et al (1949). "Sickle cell anemia a molecular disease." *Science* **110**(2865): 543-548.
- Pawliuk R., K.A. Westerman, M.E. Fabry, E. Payen, R. Tighe, E.E. Bouhassira, S.A. Acharya, J. Ellis, I. M. London, C.J. Eaves, R.K. Humphries, Y. Beuzard, R.L. Nagel and P. Leboulch (2001). "Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy." *Science* **294**(5550): 2368-2371.
- Pembrey M.E., P. McWade, D.J. Weatherall (1972). "Reliable routine estimation of small amounts of fetal haemoglobin by alkali denaturation." *J Clin Pathol* **25**: 738-740.
- Peristeri J., V. Kitra, E. Goussetis, D. Petropoulos, S. Grafakos (2002). "Hemopoietic stem cell transplantation for thalassemic syndromes: the Greek experience." *Bone Mar Transpl* **29**(52): 137.
- Perrotta S., M.D. Cappellini, F. Bertoldo, V. Servedio, G. Iolascon, L. D'Agruma, P. Gasparini, M.C. Siciliani and A. Iolascon (2000). "Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background." *Br J Haematol* **111**(2): 461-466.
- Persons D.A., P.W. Hargrove, E.R. Allay, H. Hanawa and A.W. Nienhuis (2003). "The degree of phenotypic correction of murine beta -thalassemia intermedia following lentiviral-mediated transfer of a human gamma-globin gene is influenced by chromosomal position effects and vector copy number." *Blood* **101**(6): 2175-2183.

- Persons D.A. and J.F. Tisdale (2004). "Gene therapy for the hemoglobin disorders." *Semin Hematol* **41**(4): 279-286.
- Perutz M.F. (1963). "X-ray analysis of hemoglobin." *Science* **140**(3569): 863-869.
- Perutz M.F., M.G. Rossmann, A.F. Cullis, H. Muirhead, G. Will and A.C. North (1960). "Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5-Å resolution, obtained by X-ray analysis." *Nature* **185**(4711): 416-422.
- Petrides M. (2007). "Administration of Blood Components." In: Practical Guide to Transfusion Medicine 2<sup>nd</sup> ed., M. Petries, G. Stack, L. Cooling, L.Y. Maes. eds. AABB Press, Bethesda, Maryland.
- Piel F.B., Hay, S.I., Gupta, S., Weatherall, D.J., Williams, T.N. (2013). "Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions." *PLoS Med* **10** (7), e1001484.
- Piga A., L. Luzzato, P. Capalbo, S. Gambotto, F. Tricta & V. Gabutti (1988). "High-dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassemic patients." *European Journal of Haematology* **40**: 380-381.
- Piga A., F. Longo, L. Duca, S. Roggero, T. Vinciguerra, R. Calabrese, Ch. Hershko, M.D. Cappellini (2009). "High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major." *Am J Hematol* **84**(1): 29-33.
- Piomelli S. (1995). "The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy." *Semin Hematol* **32**(4): 262-268.
- Pippard M.J. (1989). "Desferrioxamine-induced iron excretion in humans." *Baillieres' Clinical Haematology* **2**: 323-343.
- Platt O.S., D.J. Brambilla, W.F. Rosse et al (1994). "Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death." *N Engl J Med* **330**: 1639-44
- Platt O.S., B.D. Thorington, D.J. Brambilla, P.F. Milner, W.F. Rosse, E. Vichinsky and T.R. Kinney (1991). "Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors." *N Engl J Med* **325**(1): 11-16.
- Porter J., A. Piga, A. Cohen, M. Ford John, J. Bodner, L. Rojkjaer et al (2008). "Safety of Deferasirox [Exjade(R)] in Patients with Transfusion-Dependent Anemias and Iron Overload Who Achieve Serum Ferritin Levels <1000 Ng/ML during Long Term Treatment." *Blood* **112**: abstract 5423.
- Porter J.B. (2009). "Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease." *Hemoglobin* **33**: 37-45.
- Porter J. and C. Hershko (2012). "The properties of Clinically useful Iron Chelators." *Iron Physiology and Pathophysiology in Humans*, Ed. Anderson H.J. and G.D. McLaren, Humana Press, Chapter 28:591-630.
- Popat N., W.G. Wood, D.J. Weatherall and A.C. Turnbull (1977). "Pattern of maternal F-cell production during pregnancy." *Lancet* **2**(8034): 377-379.
- Powars D.R., L.S. Chan, A. Hiti, E. Ramicone and C. Johnson (2005). "Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients." *Medicine (Baltimore)* **84**(6): 363-376.
- Propper R., and D.G. Nathan, (1977). "The use of desferrioxamine and the 'pump'" In: Zaino, E. and Roberts, R. (Eds). *Chelation Therapy in Chronic Iron Overload*, p. 17. Symposia Specialists, Medical Books, Miami, Florida.
- Propper R.D., B. Cooper, R.R. Rufo, A.W. Nienhuis, W.F. Anderson, H.F. Bunn, A. Rosenthal and D.G. Nathan (1977). "Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload." *N Engl J Med* **297**(8): 418-423.
- Psatha N., E. Sgouramali, A. Gkountis, A. Siametis, P. Baliakas, V. Constantinou, E. Athanasiou, M. Arsenakis, A. Anagnostopoulos, T. Papayannopoulou, G. Stamatoyannopoulos and E. Yannaki (2014). "Superior long-term repopulating capacity of G-CSF+plerixa for-mobilized blood: implications for stem cell gene therapy by studies in the Hbb(th-3) mouse model." *Hum Gene Ther Methods* **25**(6): 317-327.
- Puthenveetil G., J. Scholes, D. Carbonell, N. Qureshi, P. Xia, L. Zeng, S. Li, Y. Yu, A.L. Hiti, J.K. Yee and P. Malik (2004). "Successful correction of the human beta-thalassemia major phenotype using a lentiviral vector." *Blood* **104**(12): 3445-3453.

- Quinn C.T., Z.R. Rogers, T.L. McCavit and G.R. Buchanan (2010). "Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease." *Blood* **115**(17): 3447-3452.
- Quinn C.T., E.P. Smith, S. Arbabi et al (2016). "Biochemical surrogate markers of hemolysis do not correlate with directly measured erythrocyte survival of sickle cell anemia" *Am J Hematol* **91**: 1195-1201.
- Quintas-Cardama A. and S. Verstovsek (2013). "Molecular pathways: Jak/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance." *Clin Cancer Res* **19**(8): 1933-1940.
- Quintiliani L., A. Mastromonaco, E. Giuliani, et al (1983). "Immune profile alterations in thalassaemic patients." *Boll 1<sup>a</sup> Sicroter Milan* **62**(6):524-30.
- Qureshi A., B. Kaya, S. Panoram et al (2018). "Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline." *Br J Haematol* **181**: 460-75.
- Rachmilewitz E.A., M. Aker, D. Perry, et al (1995). "Sustained increase in haemoglobin and RBC following long-term administration of recombinant human erythropoietin to patients with homozygous beta-thalassaemia." *Br J Haematol* **90**(2):341-5.
- Rai P., K.I. Ataga (2020). "Drug Therapies for the Management of Sickle Cell Disease." *F1000Res* **9**:F1000 Faculty Rev-592.
- Rees D.C., T.N. Williams and M.T. Gladwin (2010). "Sickle-cell disease." *Lancet* **376**(9757): 2018-2031.
- Rhinesmith H.S., W.A. Schroeder and L. Pauling (1957). "The N-Terminal Amino Acid Residues of Normal Adult Human Hemoglobin: A Quantitative Study of Certain Aspects of Sanger's DNP-Method." *Journal of the American Chemical Society* **79**(3): 609-615.
- Richardson J.S. (1981). "The anatomy and Taxonomy of Protein Structure." *Adv Protein Chem* **34**: 167-339.
- Riatti F. (1925). "Ittero emolitico primitivo." *Atti Accad. Scient. Med. Nat. Ferrara* **2**: 14.
- Rigano P., A. Pecoraro, R. Calzolari, A. Troia, S. Acuto, D. Renda, G.R. Pantalone, A. Maggio and R.Di Marzo (2010). "Desensitization to hydroxycarbamide following long-term treatment of thalassaemia intermedia as observed in vivo and in primary erythroid cultures from treated patients." *Br J Haematol* **151**(5): 509-515.
- Rigas D.A., R.D. Koler and E.E. Osgood (1955). "New hemoglobin possessing a higher electrophoretic mobility than normal adult hemoglobin." *Science* **121**(3141): 372.
- Rivella S. (2012). "The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia." *Blood Rev* **26 Suppl 1**: S12-15.
- Rooks H., J. Bergounioux, L. Game, J. P. Close, C. Osborne, S. Best, T. Senior, S. Height, R. Thompson, N. Hadzic, P. Fraser, P. Bolton-Maggs and S.L. Thein (2005). "Heterogeneity of the epsilon gamma delta beta-thalassaemias: characterization of three novel English deletions." *Br J Haematol* **128**(5): 722-729.
- Rund D. and E. Rachmilewitz (2005). "Beta-thalassemia." *N Engl J Med* **353**(11): 1135-1146.
- Russo C. and F. Mollica (1962). "Sickle-cell hemoglobin and two types of thalassaemia in the same family." *Acta Haematol (Basel)* **28**: 329.
- Sadelain M. (2006). "Recent advances in globin gene transfer for the treatment of beta-thalassemia and sickle cell anemia." *Curr Opin Hematol* **13**(3): 142-148.
- Sankaran V.G., T.F. Menne, J. Xu, T.E. Akie, G. Lettre, B. Van Handel, H.K.A. Mikkola, J.N. Hirschhorn, A.B. Cantor, S.H. Orkin (2008). "Human Fetal Hemoglobin Expression Is Regulated by the Developmental Stage-Specific Repressor *BCL11A*." *Science* **322**: 1839-1842.
- Sankaran V.G., J. Xu, R. Byron, H.A. Greisman, C. Fisher, D.J. Weatherall, D. Sabath, M. Groudine, S.H. Orkin, A. Premawardhana, M.A. Bender (2011). "A Functional Element Necessary for Fetal Hemoglobin Silencing." *N Engl J Med* **365**: 807-814.
- Schechter A. and C. Noguchi (1994). "Sickle Hemoglobin Polymer: Structure-Function Correlates." In Embury, S.H., Heibel, R.P., Mohandas, N. and Steinberg, M.H. (eds): *Sickle Cell Disease. Basic Principles and Clinical Practice*. NY, Raven Press, pp 33-51.
- Schmidt P.J., I. Toudjarska, A.K. Sendamarai, et al (2013). "An RNAi therapeutic targeting TMPRSS6 decreases iron overload in Hfe(-/-) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine  $\beta$ -thalassaemia intermedia." *Blood* **121**: 1200-08.

- Schnog J.B., M.R. Mac Gillavry, A.P. van Zanten, J.C. Meijers, R.A. Rojer, A.J. Duits, H. ten Cate, D.P. Brandjes (2004). "Protein C and S and inflammation in sickle cell disease." *Am J Hematol* **76**(1): 26-32.
- Schnog J.B., and A.J. Duits. (2010). "Hypercoagulability in sickle cell disease." Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology Association [2010; 4(1): 136-141
- Schrier S.L. (1994). "Thalassemia: pathophysiology of red cell changes." *Annu Rev Med* **45**: 211-218.
- Schroeder W.A., J.R. Shelton, J.B. Shelton, J. Cormick and R.T. Jones (1963). "The amino acid sequence of the  $\gamma$ -chain of human fetal hemoglobin." *Biochemistry* **2**: 992-1008.
- Schroeder W.A., T.J. Huisman, J.R. Shelton, J.B. Shelton, E.F. Kleihauer, A.M. Dozy, and B. Roberberson (1968). "Evidence for multiple structural genes for the  $\gamma$ -chain of human fetal hemoglobin." *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* **60**: 537.
- Schwartz E. (1969). "The Silent Carrier of Beta Thalassemia." *N Engl J Med* **281**: 1327-1333.
- Scriber J.B. and T.R. Waugh (1930). "Studies on a case of Sickle-Cell Anaemia." *Can Med Assoc J* **23**(3): 375-380.
- Sephton-Smith R. (1962 ii). "Iron excretion in thalassaemia major after administration of chelating agents." *Brit. med. J.* 1577.
- Serjeant G.R. (1974). "Leg ulceration in sickle cell anemia." *Arch Intern Med* **133**(4): 690-694.
- Serjeant G.R. (1992). *Sickle Cell Disease*, 2nd Ed. Oxford, Oxford University Press.
- Serjeant G.R. (2001) "The spleen in sickle cell disease." In: *The Complete Spleen: A Handbook of Structure, Function, and Clinical Disorders* (ed. by A.J. Bowdler), pp. 251-257. Humana Press, Totowa, NJ.
- Serjeant G.R., M.T. Ashcroft, B.E. Serjeant and P.F. Milner (1973). "The clinical features of sickle-cell- thalassaemia in Jamaica." *Br J Haematol* **24**(1): 19-30.
- Serjeant G.R. and B.E. Serjeant (2001). *Sickle cell disease*, Oxford university press New York.
- Serjeant G.R., J.M. Topley, K. Mason, B.E. Serjeant, J.R. Pattison, S.E. Jones and R. Mohamed (1981). "Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent." *Lancet* **2**(8247): 595-597.
- Setty B.N., A.K. Rao and M.J. Stuart (2001). "Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection." *Blood* **98**(12): 3228-3233.
- Silvestroni E. and I. Bianco (1944). "Microdrepanocito-anemia in un soggetto di razza Bianca." *Boll A Accad Med Roma* **70**: 347.
- Silvestroni E. and I. Bianco (1945). "Il metodo di Simmel per lo studio delle resistenze globulari." *Policlinico [Prat]* **51**: 153-155.
- Singel D.J. and J.S. Stamler (2005). "Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin." *Annu Rev Physiol* **67**: 99-145.
- Singer K., A.I. Chernoff and L. Singer (1951). "Studies on abnormal hemoglobins. II. Their identification by means of the method of fractional denaturation." *Blood* **6**(5): 429-35.
- Sinniah D., M. Yaday (1981). "Elevated IgG and decreased complement component C3 and factor B in B-thalassaemia major." *Acta Paediatr Scand* **70**: 547-50.
- Skarmoutsou C., I. Papassotiriou, J. Traeger-Synodinos, H. Stamou, V. Ladis, A. Metaxotoy-Mavrommati, A. Stamoulakatou, E. Kanavakis (2003). "Erythroid bone marrow activity and red cell hemoglobinization in iron sufficient  $\beta$ -thalassemia heterozygotes as reflected by soluble transferrin receptor and reticulocyte hemoglobin in content. Correlation with genotypew and Hb A<sub>2</sub> levels." *Haematologica* **88**: 631-6.
- Skoutelis A.T., E. Lianou, T. Papavassiliou et al (1984). "Defective phagocytic and bactericidal function of polymorphonuclear leukocytes in patients with beta-thalassaemia major." *J Infect* **8**: 118-22.
- Solovey A., R. Kollander, L.C. Milbauer, F. Abdulla, Y. Chen, R.J. Kelm, Jr. and R.P. Hebbel (2010). "Endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide regulate endothelial tissue factor expression in vivo in the sickle transgenic mouse." *Am J Hematol* **85**(1): 41-45.
- Spanos T., M. Karageorga, V. Ladis, J. Peristeri, A. Hatziliami and C. Kattamis (1990). "Red cell alloantibodies in patients with thalassemia." *Vox Sang* **58**(1): 50-55.

- Spanos T., V. Ladis, F. Palamidou, I. Papassotiriou, A. Banagi, E. Premetis and C. Kattamis (1996). "The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia." *Vox sanguinis* **70**(4): 217-223.
- Spoulou V., D. Tsoumas, V. Ladis, A. Spentzou, M. Theodoridou (2006). "Natural and vaccine-induced immunity against *Haemophilus influenzae* type B in patients with  $\beta$ -thalassaemia." *Vaccine* **24**: 3050-3053.
- St Pierre T.G., P.R. Clark and W. Chua-Anusorn (2005). "Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging." *Ann N Y Acad Sci* **1054**: 379-385.
- St Pierre T.G., A. El-Beshlawy, M. Elalfy, et al (2014). "Multicenter validation of spin-density projection-assisted R2-MRI for the noninvasive measurement of liver iron concentration." *Magn Reson Med* **71**(66): 2215-2223.
- Stamatoyannopoulos G. (1991). "Human hemoglobin switching." *Science* **252**(5004): 383.
- Stamatoyannopoulos G. (2005). "Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation." *Exp Hematol* **33**(3): 259-271.
- Stamatoyannopoulos G., Nienhuis, A.W. (1994). Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A.W. et al (eds): *The Molecular Basis of Blood Diseases*. 2nd ed. (pp 107) PA: W. B. Saunders Co.
- Stamatoyannopoulos G. and F. Grosvelt (2001) Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A. W. et al (eds): *The Molecular Basis of Blood Diseases*. PA: W. B. Saunders Co.
- Stamatoyannopoulos G., P. Fessas (1963). "Observations of hemoglobin "Pylos": the hemoglobin Pylo-hemoglobin S combination." *J Lab Clin Med* **62**: 193.
- Stamatoyannopoulos G. and A.W. Nienhuis (1992). "Therapeutic approaches to hemoglobin switching in treatment of hemoglobinopathies." *Annu Rev Med* **43**: 497-521.
- Stamatoyannopoulos G., C. Sofroniadou, A. Akrivakis (1967). "Absence of hemoglobin A in a double heterozygote for F-thalassaemia and hemoglobin S." *Blood* **30**:772.
- Steensma D.P., R.J. Gibbons and D.R. Higgs (2005). "Acquired alpha-thalassaemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies." *BloodICSH* **105**(2): 443-452.
- Stephens A.D., M. Angastiniotis, E. Baysal, et al (2012). "ICSH recommendations for the measurement of haemoglobin A<sup>2</sup>." *In J Lab Hematol* **34**: 1-13.
- Stephens A.D., M. Angastiniotis, E. Baysal, et al (2012). "ICSH recommendations for the measurement of haemoglobin F." *In J Lab Hematol* **34**: 14-20.
- Steinberg M.H. (2006). "Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease." *Trends Pharmacol Sc.* **27**: 204-210.
- Steinberg M.H. (2009). "Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia." *Scientific World Journal* **9**: 46-67.
- Steinberg M.H., W.F. McCarthy, O. Castro, S.K. Ballas, F.D. Armstrong, W. Smith, M.A. Waclawiw. (2010). "The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up." *American Journal of Hematology* **85**(6): 403-408.
- Stuart M.J. and R.L. Nagel (2004). "Sickle-cell disease." *Lancet* **364**(9442): 1343-1360.
- Sturgeon P., H.A. Itano and W.R. Bergren (1955). "Clinical manifestations of inherited abnormal hemoglobins. I. The interaction of hemoglobin-S with hemoglobin-D." *Blood* **10**(5): 389-404.
- Sturgeon P., H.A. Itano and W.R. Bergren (1955). "Genetic and biochemical studies of intermediate types of Cooley's anaemia." *Br J Haematol* **1**: 264-277.
- Svarch E., I. Nordet & A. Gonzalez (1999). Overwhelming septicaemia in a patient with sickle cell/beta(0) thalassaemia and partial splenectomy. "*British Journal of Haematology*" **104**, 930.
- Svedberg T. and R. Fåhræus (1926). "A New Method for the Determination of the Molecular Weight of the Proteins." *Journal of the American Chemical Society* **48**(2): 430-438.
- Switzer J.A., D.C. Hess, F.T. Nichols and R.J. Adams (2006). "Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future." *Lancet Neurol* **5**(6): 501-512.

- Taher A., F. El Rassi, H. Ismaeël, S. Koussa, A. Inati and M.D. Cappellini (2008). "Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassaemia intermedia." *Haematologica* **93**(10): 1584-1586.
- Taher A., C. Hershko and M.D. Cappellini (2009). "Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies." *Br J Haematol* **147**(5): 634-640.
- Taher A., H. Ismaeël and M.D. Cappellini (2006). "Thalassaemia intermedia: revisited." *Blood Cells Mol Dis* **37**(1): 12-20.
- Taher A., K.M. Musallam, M.D. Cappellini and D.J. Weatherall (2011). "Optimal management of beta thalassaemia intermedia." *Br J Haematol* **152**(5): 512-523.
- Taher A., Z.K. Otrrock, I. Uthman and M.D. Cappellini (2008). "Thalassaemia and hypercoagulability." *Blood Rev* **22**(5): 283-292.
- Taher A., K. Musallam, A. Inati, (2009). "The hypercoagulable state in thalassaemia intermedia." *Hemoglobin* **33**(S1): 160-169.
- Taher A., E. Vichinsky, K. Musallam, M.D. Cappellini, V. Viprakasit (2013). "Blood Transfusion" In *Guidelines for the management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)*. Ch. 2, p 12-18 TIF publication (19).
- Taher A., K.M. Musallam, A.N. Saliba, G. Garziadei, M.D. Cappellini (2015). "Hemoglobin level and morbidity in non-transfusion-dependent thalassaemia." *Blood Cells Mol Dis* **55**: 108-09.
- Taher A., K.M. Musallam, F. El Rassi, L. Duca, A. Inati, S. Koussa and M.D. Cappellini (2009). "Levels of non-transferrin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia." *British Journal of Haematology* **146**(5): 569-572.
- Tamouza R., M.G. Neonato, M. Busson, F. Marzais, R. Giro, D. Labie, J. Elion, D. Charron (2002). "Infectious complications in sickle cell disease are influenced by HLA class II alleles." *Hum Immunol* **63**(3): 194-199.
- Tamouza R., M. Busson, C. Fortier, I. Diagne, D. Diallo, I. Sloma, H. Contouris, R. Krishnamoorthy, D. Labie, R. Giro, D. Charroon (2007). "HLA-E\*0101 allele in homozygous state favors severe bacterial infections in sickle cell anemia." *Hum Immunol* **68**(10): 849-853.
- Tavazzi D., L. Duca, G. Graziadei, A. Comino, G. Fiorelli, M.D. Cappellini (2001). "Membrane-bound iron contributes to oxidative damage of  $\beta$ -thalassaemia intermedia erythrocytes." *British Journal of Haematology* **112**: 48-50.
- Teixeira Cottas de Azevedo J., K. Cristina Ribeiro Malmegrim (2020). "Immune mechanisms involved in sickle cell disease pathogenesis: current knowledge and perspectives." *Immunology Letters* **224**: 1-11.
- Telfer P., P. Coen, S. Chakravorty, O. Wilkey, J. Evans, H. Newell, B. Smalling, R. Amos, A. Stephens, D. Rogers and F. Kirkham (2007). "Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London." *Haematologica* **92**(7): 905-912.
- Telfer P., P.G. Coen, S. Christou, M. Hadjigavriel, A. Kolnakou, E. Pangalou, N. Pavlides, M. Psiloinis, K. Simamonian, G. Skordos, M. Sitarou and M. Angastiniotis (2006). "Survival of medically treated thalassaemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004." *Haematologica* **91**(9): 1187-1192.
- Thein S.L. (2005). "Genetic modifiers of  $\beta$ -thalassaemia." *Haematologica/the hematology journal* **90**(5): 649.
- Thein S.L., S. Menzel, X. Peng, S. Best, J. Jiang, J. Close, N. Silver, A. Gerovasilli, C. Ping, M. Yamaguchi, K. Wahlberg, P. Ulug, T. D. Spector, C. Garner, F. Matsuda, M. Farrall and M. Lathrop (2007). "Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults." *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(27): 11346-11351.
- Theodorides C., V. Ladis, A. Papatheodorou, H. Berdousi, F. Palamidou, C. Evangelopoulou, K. Athanassaki, O. Konstantoura, C. Kattamis (1998). "Growth and Management of Short Stature in Thalassaemia Major." *J Pediatr Endocrin Metabol* **11**: 835-844.
- Theodoridou S., N. Papas, A. Balassopoulou, E. Boutou, T.A. Vyzantiadis, D. Adamidou, E.E. Delaki, E. Yfanti, M. Economou, A. Teli, O. Karakasidou, E. Skatharoudi, T. Theodoridis and E. Voskaridou (2018). "Efficacy of the National Thalassaemia and Sickle Cell Disease Prevention Programme in Northern Greece: 15-Year Experience, Practice and Policy Gaps for Natives and Migrants." *HEMOGLOBIN* **42**(4): 257-263.

- Thomas A.S., M. Garbowski, A.L. Ang, F.T. Shah, J.M. Walker, J.C. Moon, D.J. Pennell and J.B. Porter (2010). "A decade follow-up of a thalassemia major (TM) cohort monitored by cardiac magnetic resonance imaging (CMR): significant reduction in patients with cardiac iron and in total mortality." *Blood* **116**(21): 1011-1011.
- Thomas E.D., C.D. Buckner, J.E. Sanders, T. Papayannopoulou, C. Borgna-Pignatti, P. De Stefano, K.M. Sullivan, R.A. Clift and R. Storb (1982). "Marrow transplantation for thalassaemia." *Lancet* **2**(8292): 227-229.
- Thompson A.A., M.C. Waalters, J. Kwiatkowski, et al (2018). "Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia." *N Engl J Med* **378**(16): 1479.
- Thomas H.M., S.S. Lefrak, R.S. Irwin, H.W. Fritts, Jr. and P.R. Caldwell (1974). "The oxyhemoglobin dissociation curve in health and disease. Role of 2,3-diphosphoglycerate." *Am J Med* **57**(3): 331-348.
- Tomer A., L.A. Harker, S. Kasey and J.R. Eckman (2001). "Thrombogenesis in sickle cell disease." *J Lab Clin Med* **137**(6): 398-407.
- Tomoda Y. (1964). "Demonstration of Foetal Erythrocyte by Immunofluorescent Staining." *Nature* **202**: 910-911.
- Topley J.M., D.W. Rogers, M.C. Stevens and G.R. Serjeant (1981). "Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease." *Arch Dis Child* **56**(10): 765-769.
- Torres L. and C. Conran (2019). "Emerging pharmacotherapeutic approaches for the management of sickle cell disease." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **20**(2): 173-186
- Traeger-Synodinos J., V. Douna, I. Papassotiriou, A. Stamoulakatou, V. Ladis, T. Sihanidou, I. Fylaktou and E. Kanavakis (2010). "Variable and often severe phenotypic expression in patients with the alpha-thalassemic variant Hb Agrinio [ $\alpha$ 29(B10)Leu-->Pro ( $\alpha$ 2)]." *Hemoglobin* **34**(5): 430-438.
- Traeger-Synodinos J., C.L. Hartevelde, E. Kanavakis, P.C. Giordano, C. Kattamis and L.F. Bernini (1999). "Hb Aghia Sophia [ $\alpha$ 62(E11)Val-->O ( $\alpha$ 1)], an "in-frame" deletion causing alpha-thalassemia." *Hemoglobin* **23**(4): 317-324.
- Traeger-Synodinos J., C.L. Hartevelde, J.M. Old, M. Petrou, R. Galanello, P. Giordano, M. Angastioniotis, B. De la Salle, S. Henderson and A. May (2014). "EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies." *Eur J Hum Genet* **23**(4): 426-437.
- Traeger-Synodinos J., M. Tzetzis, E. Kanavakis, A. Metaxotou-Mavromati and C. Kattamis (1991). "The Corfu delta beta thalassaemia mutation in Greece: haematological phenotype and prevalence." *Br J Haematol* **79**(2): 302305.
- Traeger-Synodinos J., C. Vrettou, G. Palmer, M. Tzetzis, M. Mastrominas, S. Davies, E. Kanavakis (2003). "An evaluation of preimplantation genetic diagnosis in clinical genetic services through three years application for prevention of  $\beta$ -thalassemia major and sickle cell anemia." *Mol Hum Reprod* **9**: 301.
- Traxler E.A., Y. Yao, Y.D. Wang et al (2016). "A genome-editing strategy to treat [beta]-hemoglobinopathies that recapitulates a mutation associated with a benign genetic condition." *Nat Met* **22**: 987-990.
- Tripette J., M.D. Hardy-Dessources, M. Romana, O. Hue, M. Diaw, A. Samb, S. Diop and P. Connes (2013). "Exercise-related complications in sickle cell trait." *Clin Hemorheol Microcirc* **55**(1): 29-37.
- Trompeter S. and A. Cohen (2014). "Blood Transfusion" In Cappellini, M.D., A. Cohen, J. Porter, A. Taher and V. Viprakasit (Ed.) *Guidelines for the management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 3rd ed.*. Ch. 2, p 28-39 TIF publication(20).
- Valassi-Adam H., E. Nassika, C. Kattamis, N. Matsaniotis (1976). "Immunoglobulin Levels in children with Homozygous  $\beta$ -thalassemia." *Acta PaediatrScand* **65**: 23-27
- Valentine W.N. and J.V. Neel (1944). "Hematologic and Genetic Study of the Transmission of Thalassemia: (Cooley's anemia; Mediterranean anemia)." *Archives of internal medicine* **74**(3): 185-196.
- Vamvakas E.C., M.A. Blajchman (2007). "Transfusion related immunomodulation (TRIM): an update." *Transfusion* **21**: 327-348.
- Vento S., F. Cainelli, F. Cesario (2006). "Infections in thalassemia." *Lancet Infect Dis* **6**: 226-233.

- Vermyley C., E.F. Robles, J. Ninane, G. Cornu (1988). "Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anemia." *Lancet* 1 : 1427-8.
- Vichinsky E.P., L.D. Neumayr, A.N. Earles, R. Williams, E.T. Lennette, D. Dean, B. Nickerson, E. Orringer, V. McKie, R. Bellevue, C. Daeschner and E.A. Mancini (2000). "Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group." *N Engl J Med* 342(25): 1855-1865.
- Vichinsky E., E. Butensky, E. Fung, M. Hudes, E. Theil, L. Ferrell, R. Williams, L. Louie, P.D.K. Lee, P. Hartz (2005). "Comparison of Organ Dysfunction in Transfused Patients with SCD or  $\beta$  Thalassemia." *Am J Hematol* 80: 70-74.
- Vilas-Boas W., B.A. Cerqueira, A.M. Zanette, M.G. Reis, M. Barral-Netto and M.S. Goncalves (2010). "Arginase levels and their association with Th17-related cytokines, soluble adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) and hemolysis markers among steady-state sickle cell anemia patients." *Ann Hematol* 89(9): 877-882.
- Villers M.S., M.G. Jamison, L.M. De Castro and A.H. James (2008). "Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 199(2): 125 e121-125.
- Vlachodimitropoulou E., M. Garbowski, and J. Porter (2013). "Modeling Combination Chelation Regimes to Optimize Cellular iron Removal and explore mechanisms of enhanced chelation." *Blood*; Abstract 2200.
- Voskaridou E., P. Kolia, and D. Loukopoulos (1990). "Sickle Cell thalassemia in Greece. Identification and contribution of the interacting  $\beta$ -Thalassemia gene." *Ann N Y Acad Sci.*, 612: 508.
- Voskaridou E., D. Christoulas, A. Bilalis, E. Plata, K. Varvagiannis, G. Stamatopoulos, K. Sinopoulou, A. Balassopoulou, D. Loukopoulos and E. Terpos (2010). "The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS)." *Blood* 115(12): 2354-2363.
- Voskaridou E., V. Ladis, A. Kattamis, E. Hassapoulou, M. Economou, A. Kourakli, K. Maragkos, K. Kontogianni, S. Lafioniatis, E. Vrettou, F. Koutsouka, A. Papadakis, A. Mihos, E. Eftihiadis, K. Farmaki, O. Papageorgiou, G. Tapaki, P. Maili, M. Theohari, M. Drosou, Z. Kartasis, M. Aggelaki, A. Basileiadi, I. Adamopoulos, I. Lafiatis, A. Galanopoulos, G. Xanthopoulos, E. Dimitriadou, A. Mprimi, M. Stamatopoulos, E.D. Haile, M. Tsironi, A. Anastasiadis, M. Kalmanti, M. Papadopoulou, E. Panori, P. Dimoxenou, A. Tsirka, D. Georgakopoulos, P. Drandrakis, D. Dionisopoulou, A. Ntalamaga, I. Davros and M. Karagiorga (2012). "A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births." *Ann Hematol* 91(9): 1451-1458.
- Voskaridou E., A. Kattamis, C. Fragodimitri, A. Kourakli, P. Chalkia, M. Diamantidis, E. Vlachaki, M. Drosou, S. Lafioniatis, K. Maragkos, F. Petropoulou, E. Eftihiadis, M. Economou, E. Klironomos, F. Koutsouka, K. Nestora, I. Tzoumari, O. Papageorgiou, A. Basileiadi, I. Lafiatis, E. Dimitriadou, A. Kalpaka, C. Kalkana, G. Xanthopoulos, I. Adamopoulos, P. Kaiafas, A. Mpitziou, A. Goula, I. Kontonis, C. Alepi, A. Anastasiadis, M. Papadopoulou, P. Maili, D. Dionisopoulou, A. Tsirka, A. Makis, S. Kostaridou, M. Politou, I. Papassotiriou (2019). "National registry of haemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality." *Ann Hematol* 98: 55-66.
- Voskaridou E., E. Plata, M. Douskou, M. Papadakis, E.E. Delaki, D. Christoulas and E. Terpos (2010). "Treatment with deferasirox (Exjade) effectively decreases iron burden in patients with thalassaemia intermedia: results of a pilot study." *Br J Haematol* 148(2): 332-334.
- Vyas P., M.A. Vickers, D.L. Simmons, H. Ayyub, C.F. Craddock and D.R. Higgs (1992). "Cis-acting sequences regulating expression of the human alpha-globin cluster lie within constitutively open chromatin." *Cell* 69(5): 781-793.
- Wainscoat J.S., S.L. Thein, W.G. Wood, D.J. Weatherall, A. Metaxotou-Mavromati, S. Tzotos, E. Kanavakis and C. Kattamis (1985). "A novel deletion in the beta-globin gene complex." *Ann N Y Acad Sci* 445: 20-27.
- Walker F.M., S.M. Walker (2000). "Effects of iron overload on the immune system." *Ann Clin Lab Sci* 30: 354-65.

- Walter P.B., E.B. Fung, D.W. Killilea, Q. Jiang, M. Hudes, J. Madden, J. Porter, P. Evans, E. Vichinsky & P. Hartz (2006). "Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassemia or sickle cell disease." *British Journal of Haematology* **135**: 254-263.
- Walter P.B., P. Hartz, E. Vichinsky (2009). "Iron Metabolism and Iron Chelation in Sickle Cell Disease." *Acta Haematol* **122**: 174-183.
- Walters M.C, M. Patience, W. Leisenring, Z.R. Rogers, V.M. Aquino, G.R. Buchanan, I.A. Roberts, A.M. Yeager, L. Hsu, T. Adamkiewicz, J. Kurtzberg, E. Vichinsky, B. Storer, R. Storb, K.M. Sullivan, Multicenter Investigation of Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease (2001). "Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia." *Biol Blood Marrow Transpl* **7**(12): 665-73.
- Wanachiwanawin W, U. Siripanyaphinyo, S. Fucharoen et al (1993). "Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE." *Br J Haematol* **85**: 773-7.
- Wang W.C., J.W. Langston, R.G. Steen et al "Abnormalities of the central nervous system in very young children with sickle cell anemia." *J Pediatr*. **132**: 994-998.
- Wang W.C., R.E. Ware, S.T. Miller et al 2011. "Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG)." *Lancet* **377**: 1663-72.
- Ware R.E. (2011). "Vaso-occlusion in sickle cell anemia." Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology Association 2011; 5(1): 323.
- Wasi P, S. Na-Nakorn, S. Pootrakul, M. Sookanek, P. Disthasongchan, V. Panich and M. Pornpatkul (1969). "Alpha- and beta-thalassemia in Thailand." *Ann N Y Acad Sci* **165**(1): 60-82.
- Watson J., A. Stahman and F. Stahman (1948). "Bilello: Significance of pancytopenia of sickle cells in newborn Negro infant." *Am. J M Sc* **215**: 419.
- Weatherall D.J. (2004). "2003 William Allan Award address. The Thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem." *Am J Hum Genet* **74**(3): 385-392.
- Weatherall D.J. (2001). "Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias." *Nat Rev Genet* **2**(4): 245-255.
- Weatherall D.J. (2011). "The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden." *Indian J Med Res.* **134**(4):493-497.
- Weatherall D.J. and J.B. Clegg (2001). The Thalassemia Syndroms. (4th Ed.) Blackwell Scientific Publications
- Weatherall D.J. and J.B. Clegg (2001). "Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem." *Bull World Health Organ* **79**(8): 704-712.
- Weatherall D.J., J.B. Clegg and M.A. Naughton (1965). "Globin synthesis in thalassaemia: an in vitro study." *Nature* **208**(5015): 1061-1065.
- Weatherall D.J., W.G. Wood and J.B. Clegg (1979). "Genetics of fetal hemoglobin production in adult life." In Cellular and Molecular Regulation of Hemoglobin Switching, (ed. Stamatoyannopoulos, G. and Nienhuis, A. (p.3). Grune and Stratton, NY.
- Weatherall D.J., J.S. Wainscoat, S.L. Thein, J.M. Old, W.G. Wood, D.R. Higgs and J.B. Clegg (1985). "Genetic and molecular analysis of mild forms of homozygous beta-thalassemia." *Ann N Y Acad Sci* **445**: 68-80.
- Weinberg R.S., X. Ji, M. Sutton, S. Perrine, Y. Galperin, Q. Li, S.A. Liebhaber, G. Stamatoyannopoulos and G.F. Atweh (2005). "Butyrate increases the efficiency of translation of gamma-globin mRNA." *Blood* **105**(4): 1807-1809.
- Whipple G.H. and W. Bradford (1932). "Racial or familial anemia of children: associated with fundamental disturbances of bone and pigment metabolism (Cooley-Von Jaksch)." *American Journal of Diseases of Children* **44**(2): 336-365.
- Whitelaw E. and N. Proudfoot (1986). "Alpha-thalassaemia caused by a poly(A) site mutation reveals that transcriptional termination is linked to 3' end processing in the human alpha 2 globin gene." *EMBO J* **5**(11): 2915-2922.

- Wilber A., U. Tschulena, P.W. Hargrove et al (2010). "A zinc-finger transcriptional activator designed to interact with the gamma-globin gene promoters enhances fetal hemoglobin production in primary human adult erythroblasts." *Blood* **115**: 3033-41
- Wilber A., P.W. Hargrove, Y.S. Kim, J.M. Riberdy, V.G. Sankaran, E. Papanikolaou, M. Georgomanoli, N. P. Anagnou, S.H. Orkin, A.W. Nienhuis and D.A. Persons (2011). "Therapeutic levels of fetal hemoglobin in erythroid progeny of beta-thalassemic CD34+ cells after lentiviral vector-mediated gene transfer." *Blood* **117**(10): 2817-2826.
- Wilkie A.O., V.J. Buckle, P.C. Harris, J. Lamb, N.J. Barton, S.T. Reeders, R.H. Lindenbaum, R.D. Nicholls, M. Barrow, N.C. Bethlenfalvay et al (1990). "Clinical features and molecular analysis of the alpha thalassemia/mental retardation syndromes. I. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3." *Am J Hum Genet* **46**(6): 1112-1126.
- Williams T.N. (2006). "Human red blood cell polymorphisms and malaria." *Curr Opin Microbiol* **9**(4): 388-394.
- Wilson M.G., W.A. Schroeder, D.A. Graves and V.D. Kach (1967). "Hemoglobin variations in D-trisomy syndrome." *N Engl J Med* **277**(18): 953-958.
- Wojchowski D.M., R.C. Gregory, C.P. Miller, A.K. Pandit and T.J. Pircher (1999). "Signal transduction in the erythropoietin receptor system." *Exp Cell Res* **253**(1): 143-156.
- Wolman I.J. (1964). "Transfusion Therapy in Cooley's Anemia: Growth and Health as Related to Long-Range Hemoglobin Levels. A Progress Report." *Ann N Y Acad Sci* **119**: 736-747.
- Wood B. and Higgs, D. (2009). "Molecular basis of thalassaemia syndromes." Beaumont, C., Beris, Ph., Beuzard, Y., Brugnara, C. (ed.) *Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism*. European School of Haematology 2009 edition.
- Wood J.C., J.M. Tyszka, S. Carson, M.D. Nelson, & T.D. Coates (2004). "Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease." *Blood* **103**: 1934-1936.
- Wood J.C., R. Origa, A. Agus, G. Matta, T. Coates, R. Galanello (2008). "Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major." *haematologica* **93**(6): 917.
- Wood J.C., C. Enriquez, N. Ghugre, J.M. Tyszka, S. Carson, M.D. Nelson and T.D. Coates (2005). "MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients." *Blood* **106**(4): 1460-1465.
- Wood W.G. (1993). "Increased HbF in adult life." *Baillieres Clin Haematol* **6**(1): 177-213.
- Wood W.G., G. Stamatoyannopoulos, G. Lim and P.E. Nute (1975). "F-cells in the adult: normal values and levels in individuals with hereditary and acquired elevations of Hb F." *Blood* **46**(5): 671-682.
- WHO (2010). Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edn. World Health Organization, Geneva.
- Wright J.G., I.R. Hambleton, P.W. Thomas, N.D. Duncan, S. Venugopal and G.R. Serjeant (1999). "Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease." *J Pediatr* **134**(3): 304-309.
- Yannaki E., G. Karponi, F. Zervou, V. Constantinou, A. Bouinta, V. Tachynopoulou, K. Kotta, E. Jonlin, T. Papayannopoulou, A. Anagnostopoulos and G. Stamatoyannopoulos (2013). "Hematopoietic stem cell mobilization for gene therapy: superior mobilization by the combination of granulocyte-colony stimulating factor plus plerixafor in patients with beta-thalassemia major." *Hum Gene Ther* **24**(10): 852-860.
- Yasin Z., S. Witting, M.B. Palascak, C.H. Joiner, D.L. Rucknagel and R.S. Franco (2003). "Phosphatidylserine externalization in sickle red blood cells: associations with cell age, density, and hemoglobin F." *Blood* **102**(1): 365-370.
- Zhao M., J.A. Laissue and A. Zimmermann (1997). "Hepatocyte apoptosis in hepatic iron overload diseases." *Histol Histopathol* **12**(2): 367-374.
- Ιωακείμωβλου Γ. (1967). "Το έργο του Κωνσταντίνου Χωρέμη." Λόγος εκφωνηθείς κατά το επιστημονικόν μνημόσυνον του Ακαδημαϊκού Κωνστ. Χωρέμη. *Πρακτικά της Ακαδημίας Αθηνών* **41**: 433-450, 29 Νοε. 1966.
- Καμινόπετρος Ι. (1937). "Η Ερυθροβλαστική Αναμία : Των Λαών Της Ανατολικής Μεσογείου, Eanemie Erythroblastique : Des Peuples De La Mediterranee Orientale." *Γραφείον Δημοσιευμάτων Ακαδημίας Αθηνών*.

- Καττάμης Χ., Β. Λαδής, Α. Μεταξωτού-Μαυρομάτη, Μ. Χατζησυμεών, Κ. Μακρυγιάννης, Ν. Ματσανιώτης (1976). "Όργάνωση και λειτουργία μονάδας παρακολούθησης και θεραπείας εξωτερικών ασθενών με μεσογειακή αναιμία." *Ιατρική Επιθεώρησης Ενόπλων Δυνάμεων*. **II** (1): 379.
- Καττάμης Χ., Π. Λαγός, Α. Μεταξωτού-Μαυρομάτη, Αικ. Καραμπούλα, Β. Λαδής, Ξ. Κρίκος, Ν. Ματσανιώτης (1977). "Επιδημιολογική μελέτη συγγενών αιμολυτικών αναιμιών και σιδηροπενίας εις μαθητικών πληθυσμών Ευβοίας." *Ιατρική Επιθεώρησης Ενόπλων Δυνάμεων*. **II** (1):197.
- Καττάμης Χ. (1989). "Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναιμίας." (2η εκδ.) ΜονοCIBΑγραφίες.
- Καττάμης Χ. (1995). "Σύνδρομο μεσογειακής αναιμίας" στο Εφαρμογή μοριακών τεχνικών στη μελέτη γενετικών νόσων. Καττάμης Χ., Καναβάκης Ε. (εκδότες). Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών 1995; 26
- Καττάμης Χ. (2004). "Διαχρονική εξέλιξη της μελέτης και αντιμετώπισης της Μεσογειακής αναιμίας." *Δελτίο Α' Παιδ. Κλιν. Παν/μίου Αθηνών*. **51** (23): 229-239
- Καναβάκης Ε., J. Traeger-Συνοδινού, Β. Ντούνα (2011). "α-Μεσογειακή αναιμία, αιμοσφαιροπάθεια Η και ασταθείς α-αλυσίδες." *Haema* **2**(3): 254-261.
- Κοσκίνας Ι., Δ. Κουντουράς, Β. Φατούρου (2011). "Η ΗCV λοίμωξη σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία." *Haema* **2**(3): 282-288.
- Λαδής Β. (2001). "Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας. Βασικές αρχές και αποτελεσματικότητα." *Παιδιατρική* **64**: 285-289
- Μακκάς Γ.Ν., Γ. Σπηλιοπούλου (1933). "Περί ίδιας βαρείας Νόσου της Ερυθροποίησης." *Κλινική* **33**, 19 Αυγ. 1993.
- Μάτσας Μ. και Μ. Κωνσταντουλάκης (1971). "Ακτινοπαθολογία των οστικών αλλοιώσεων επί της Μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας και συγκριτική μελέτη μετά ετέρων Αιμοσφαιρινοπαθειών." *Ρευματολογικά Χρονικά* **1**(2): 193-205.
- Σχίζας Ν., Κ. Τέγος, Α. Βουτσαδάκης, Γ. Αραμπατζής, Π. Αγγελοπούλου, Α. Χρυσανθόπουλος, Α. Αθανασιάδου, Σ. Μπαθρέλου, Ι. Ρόμπος, Δ. Σκάρλος, Μ. Δαβάκης (1977). "Συχνότητα και κατανομή β-μεσογειακής αναιμίας και παθολογικών αιμοσφαιρινών εις τον Ελληνικόν χώρο." *Ιατρική Επιθεώρησης Ενόπλων Δυνάμεων*. **II** (1):197.
- Σωφρονιάδου Κ., Π.Δ. Παπαπέτρου, Α.Δ. Φαρμακιώτης, Δ.Α. Κούτρας, Φ. Φέσσας (1975). "Η αιμοσφαιρίνη F (Hb-F) στον υπερθυρεοειδισμό." *Minerva Medica Greca* **3**, παράρτημα 1,48.
- Traeger-Συνοδινού J., Χ. Βρεττού, Μ. Παπαδάκης, Ε. Καναβάκης (2011). "Η Μοριακή βάση των Μεσογειακών Συνδρόμων." *Haema* **2**(3):225-234
- Χριστάκης Ι., Ελ. Χασαποπούλου (1999). "Δρεπανοκυτταρική νόσος." Στο Σεϊτανίδης, Β., Αντωνόπουλος, Α., Χριστάκης, Ι. Αναιμίες - Διάγνωση και θεραπεία. Εκδόσεις «ΖΗΤΑ».

## ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ ΟΡΩΝ

- Αίμη:** Είναι προσθετική ομάδα της Hb και άλλων αναπνευστικών πρωτεϊνών, όπως οι μυοσφαιρίνες, στην οποία δεσμεύεται το O<sub>2</sub>. Περιέχει ένα άτομο Fe<sup>++</sup>.
- Αιμόλυση:** Η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η έξοδος της αιμοσφαιρίνης από αυτά.
- Αιμοσφαιρίνη (Hb):** Αποτελεί το βασικό συστατικό του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Το μόριο της αιμοσφαιρίνης αποτελείται από το πρωτεϊνικό κλάσμα, τη σφαιρίνη και τέσσερα μόρια αίμης. Κύρια λειτουργία της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά O<sub>2</sub> από τους πνεύμονες προς τους ιστούς, όπου απελευθερώνεται με αντάλλαγμα το διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>).
- Αιμοσφαιρινοπάθειες:** Χαρακτηρίζονται οι γενετικές διαταραχές της δομής και της σύνθεσης της σφαιρίνης.
- Αιμοσιδήρωση:** Υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο.
- Αλλοανοσοποίηση:** Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι αντιγόνων της επιφάνειας των ερυθρών, των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων όταν αυτά εισέλθουν στην κυκλοφορία του λήπτη με τη μετάγγιση.
- Αλλογενής ή ετερόλογη μεταμόσχευση:** Η μεταμόσχευση των κυττάρων, ιστών ή οργάνων, σε έναν δέκτη από έναν γενετικά μη ταυτόσημο δότη του ίδιου είδους.
- Αλλοστερικές ιδιότητες:** Οι διεργασίες για τη δέσμευση O<sub>2</sub> που ρυθμίζονται από αλληλεπιδράσεις διαφορετικών παραγόντων σε διαφορετικές θέσεις του μορίου της Hb.
- Αμινοξέα:** Τα αμινοξέα αποτελούν τα βασικά δομικά στοιχεία των πρωτεϊνών που καθορίζουν και τις χαρακτηριστικές ιδιότητές τους. Περιέχουν μία τουλάχιστον καρβονική ομάδα (από τα καρβονικά οξέα (RCOOH) και μία τουλάχιστον αμινομάδα (-NH<sub>2</sub>).
- Ανοσολογική κάθαρση:** Η επιτάχυνση της απομάκρυνσης ενός αντιγόνου από την κυκλοφορία.
- Απλότυπος:** Ο συνδυασμός ομάδας γονιδίων του ενός χρωμοσώματος που κληρονομούνται από τον έναν γονέα.
- Αποσιδήρωση:** Η διαδικασία απομάκρυνσης της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό.
- Αρχέγονα Αιμοποιητικά Κύτταρα:** Είναι πολυδύναμα κύτταρα των ζωικών οργανισμών, που διατηρούν την ικανότητα να διαιρούνται και να διαφοροποιηθούν προς οποιονδήποτε κυτταρικό τύπο. Τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα του ομφαλοπλακουντιακού αίματος, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αιμοποιητικό μόσχευμα, εναλλακτικά του μυελού των οστών, για την ανασύσταση του αιμοποιητικού συστήματος.

- Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα:** Ένας αυτοσωμικός υπολειπόμενος χαρακτήρας εκδηλώνεται μόνο στα **ομόζυγα άτομα (aa)**, τα οποία έχουν κληρονομήσει ένα παθολογικό αλληλόμορφο από κάθε γονέα.
- Γλυκοζυλίωση:** Προσθήκη μιας αλυσίδας από ένα ή περισσότερα σάκχαρα στην πλευρική αλυσίδα μιας πρωτεΐνης.
- Γονίδια:** Λειτουργικά στοιχεία σε συγκεκριμένες θέσεις (loci: τόποι) σε κάθε ένα από τα δύο χρωμοσώματα. Αποτελούνται από μεγάλα μόρια DNA που περιέχουν συγκεκριμένες αλληλουχίες βάσεων πουρίνης (αλανίνη και γουανίνη) και πυριμιδίνης (κυτοσίνη και θυμίνη), με τα οποία εξασφαλίζεται η μεταβίβαση των χαρακτήρων κάθε είδους από τους γονείς στους απογόνους.
- Γονότυπος:** Το σύνολο των γονιδίων ενός οργανισμού, δηλαδή το σύνολο των αλληλόμορφων που απαρτίζουν το DNA του.
- Δευτεροταγής δομή:** Τρισδιάστατη ακολουθία των αμινοξέων μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας που σχηματίζεται μέσω δεσμών υδρογόνου.
- DNA:** Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ. Βασικό συστατικό των γονιδίων. Βρίσκεται αποκλειστικώς εντός των πυρήνων και αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες σε ελικοειδή σχηματισμό. Είναι φορέας των κληρονομικών χαρακτήρων και το χημικό υπόστρωμα της κληρονομικότητας.
- Ελεύθερες ρίζες:** Χημικές ουσίες που κατέχουν ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο.
- Εμβρυονικές αιμοσφαιρίνες:** Ανιχνεύονται κατά τις πρώτες εβδομάδες της εμβρυϊκής ζωής (3η-8η) και είναι οι Hb Gower 1 ( $\zeta 2 + \epsilon 2$ ), Gower 2 ( $\alpha 2 + \epsilon 2$ ) και Portland ( $\zeta 2 + \gamma 2$ ).
- Ενδονουκλεάσες περιορισμού:** Είναι ένζυμα, που απομονώθηκαν από βακτηριακά στελέχη, και που αναγνωρίζοντας συγκεκριμένη νουκλεοτιδική αλληλουχία έχουν την ικανότητα να τέμνουν το δίκλωνο DNA.
- Ερυθροφερρόνη:** Παράγεται από τους ερυθροβλάστες πριν από την ωρίμανσή τους σε ερυθρά. Αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης.
- Ετεροζυγώτης:** Χαρακτηρισμός διπλοειδούς οργανισμού, ο οποίος φέρει δύο διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια στις ομόλογες γενετικές θέσεις (locus) ενός ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων.
- Ευκαρυωτικά κύτταρα:** Ονομάζονται τα κύτταρα τα οποία έχουν πλήρως σχηματισμένο πυρήνα σε αντιδιαστολή με κύτταρα που είναι απλούστερα στη δομή και δεν έχουν σχηματισμένο πυρήνα, τα λεγόμενα προκαρυωτικά κύτταρα. Τα ευκαρυωτικά κύτταρα εμφανίστηκαν στην εξέλιξη της ζωής πολύ αργότερα από τα προκαρυωτικά.
- Εψιδίνη:** Παράγεται στο ήπαρ και ρυθμίζει την απορρόφηση του σιδήρου, αφού συνδεθεί με τη φερροπορτίνη.
- Κορεσμός:** Το ποσοστό του  $O_2$  που παραμένει δεσμευμένο με την Hb.
- Κυτοκίνες (Κυτταροκίνες):** Πρωτεΐνες που εκκρίνονται από ένα κύτταρο, ως διαμεσολαβητές για τη ρύθμιση της λειτουργίας άλλου κυττάρου στόχου (ιντερλευκίνες, λεμφοκίνες).
- Κυτταρική απόπτωση:** Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος.

**Κυτταρικός κύκλος:** Είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη στιγμή που το κύτταρο δημιουργείται μέχρι να διασπαστεί σε δύο νέα κύτταρα. Κατά τον κυτταρικό κύκλο επιτελούνται τέσσερις συντονισμένες διεργασίες: η κυτταρική ανάπτυξη, η αντιγραφή του DNA, η κατανομή των διπλασιασμένων χρωμοσωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα και η κυτταρική διαίρεση.

**Κωδικόνιο:** Ομάδα τριών νουκλεοτιδικών βάσεων στο DNA ή στο RNA, η οποία παρέχει την πληροφορία για την προσθήκη ενός συγκεκριμένου αμινοξέος κατά τη σύνθεση μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Το σύνολο των κωδικονίων με τα αντίστοιχα αμινοξέα για τα οποία κωδικοποιούν ονομάζεται **γενετικός κώδικας**. Το κωδικόνιο AUG (αδενίνη-ουρακίλη-γουανίνη), για παράδειγμα, ονομάζεται κωδικόνιο έναρξης, γιατί είναι ειδικό για την έναρξη της μετάφρασης του DNA σε RNA και κωδικοποιεί για το αμινοξύ μεθειονίνη, ενώ τα κωδικόνια UAA, UAG και UGA είναι κωδικόνια λήξης, γιατί δεν προκαλούν την προσθήκη κανενός αμινοξέος, με αποτέλεσμα να σταματά η πρωτεϊνοσύνθεση.

**Μεταλλάξεις:** Οποιαδήποτε μεταβολή που μπορεί να συμβεί στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού.

**Μονογονιδιακές διαταραχές:** Είναι το αποτέλεσμα ενός μοναδικού μεταλλαγμένου γονιδίου. Στον ελληνικό πληθυσμό τα συχνότερα μονογονιδιακά νοσήματα με βάση το ποσοστό φερών είναι τα θαλασσαιμικά σύνδρομα, η κυστική ίνωση και η νωτιαία μυϊκή ατροφία.

**Νεοκύτταρα:** Νεαρά ερυθρά αιμοσφαίρια.

**Νουκλεοτίδιο:** Καθένα από τα σύνθετα χημικά μόρια που σχηματίζουν τις βασικές μονάδες των οξέων που φέρουν το γενετικό υλικό των κυττάρων και ρυθμίζουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών.

**Ομοζυγώτης:** Χαρακτηρισμός διπλοειδούς οργανισμού, ο οποίος φέρει τα ίδια ακριβώς αλληλόμορφα γονίδια στις ομόλογες γενετικές θέσεις (locus) ενός ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων.

**Πεπτιδικός δεσμός:** Ο πεπτιδικός δεσμός είναι ένας ομοιοπολικός δεσμός που σχηματίζεται μεταξύ της όξινης καρβοξυλομάδας ενός αμινοξέος και της αμινομάδας του επόμενου. Το μόριο το οποίο σχηματίζεται από τη συμπύκνωση δύο αμινοξέων καλείται διπεπτίδιο.

**Πολυμερισμός της HbS:** Αντίδραση κατά την οποία συντίθεται ένα προϊόν μεγάλου μοριακού βάρους, κατόπιν διαδοχικών προσθηκών ή συμπύκνωσης απλούστερων ενώσεων, π.χ. πολυνουκλεοτίδια από μονονουκλεοτίδια.

**Προκαρυτικά κύτταρα:** Ονομάζονται τα κύτταρα τα οποία είναι απλούστερα στη δομή και δεν έχουν σχηματισμένο πυρήνα. Τα προκαρυωτικά τείνουν να είναι απλοί, μονοκύτταροι οργανισμοί χωρίς οργανίδια που δεσμεύονται με μεμβράνη ή πυρήνα.

**Πρωτοταγής δομή:** Η γραμμική αλληλουχία των αμινοξέων μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

**RNA:** Ριβονουκλεϊκό οξύ. Βρίσκεται κυρίως εντός του κυτταροπλάσματος, αλλά μερικώς και εντός του πυρήνα των κυττάρων. Είναι επιφορτισμένο με τη διαδικασία σύνθεσης των πρωτεϊνών. Αποτελείται από νουκλεοτίδια, συνήθως διατεταγμένα σε μονή αναδιπλωμένη αλυσίδα. Ανάλογα με τη λειτουργικότητά του διακρίνεται σε αγγελιοφόρο (mRNA), διαβιβαστικό (tRNA) και ριβοσωμικό (rRNA).

**Συγγένεια (affinity):** Εκφράζει τις δυνάμεις δέσμωσης του O<sub>2</sub> με τη Hb.

**Συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο (Καμπύλη):** Σιγμοειδής καμπύλη που αποδίδεται γραφικά ο κορεσμός της Hb με το O<sub>2</sub>, με τιμές που ποικίλλουν από 0 μέχρι 100%, ως συνάρτηση της **μερικής πίεσης του O<sub>2</sub>** (pO<sub>2</sub> mmHg) προς το περιβάλλον.

**Συμπυκνωμένα δρεπανοκύτταρα:** Μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα (irreversibly sickled cells - ISCs), που παραμένουν παραμορφωμένα και όταν ακόμη έχουν πλήρως οξυγονωθεί και αποπολυμεριστεί.

**Συνεργειακός μηχανισμός δέσμευσης O<sub>2</sub>:** Είναι η διευκόλυνση πρόσδεσης O<sub>2</sub> από μία ομάδα αίμης σε άλλες ομάδες αίμης. Αυτό συμβαίνει γιατί οι ομάδες αίμης επικοινωνούν μεταξύ τους. Η ιδιότητα αυτή λέγεται και μηχανισμός δέσμευσης - αποδέσμευσης, ή «αλληλεπίδραση των ομάδων της αίμης», που καθιστά την Hb πιο αποτελεσματικό μεταφορέα O<sub>2</sub>.

**Σφαιρίνη:** Είναι το πρωτεϊνικό τετραμερές μόριο της αιμοσφαιρίνης. Κάθε τύπος αιμοσφαιρίνης απαρτίζεται από δύο διαφορετικά ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων.

**Τεταρτογενής δομή:** Οργάνωση πολλαπλών υπομονάδων μιας πρωτεΐνης ή πρωτεϊνών.

**Τρανσφερρίνη:** Πρωτεΐνη στο πλάσμα που μεταφέρει 1 ή 2 άτομα τρισθενούς σιδήρου στους ιστούς.

**Τριτοταγής δομή:** Η διπλωμένη, τρισδιάστατη διαμόρφωση μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

**Φαινότυπος:** Η έκφραση του γονιδίου, δηλαδή η εκδήλωση όλων των χαρακτήρων που περιέχονται κωδικοποιημένοι στα γονίδια.

**Φερριτίνη:** Ενδοκυτταρική πρωτεΐνη που αποθηκεύει σίδηρο και τον απελευθερώνει με ελεγχόμενο τρόπο.

**Φερροπορτίνη:** Επιτρέπει την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα.

**Χηλικές ουσίες:** Ουσίες που δεσμεύουν μέταλλα και αποβάλλονται από τον οργανισμό με τη μορφή χηλικών ενώσεων.

**Χρωματίνη:** Βασικό συστατικό του πυρήνα των κυττάρων και ιδίως των χρωμοσωμάτων. Συνίσταται από DNA, μαζί με ιστόνη καθώς και από μη ιστονικές πρωτεΐνες.

**Howell-Jolly σωματίδια:** Ενδοκυτταρικά έγκλειστα στα ώριμα ερυθρά, που αποτελούν κατάλοιπα του πυρήνα και που απομακρύνονται από τον φυσιολογικό σπλήνα.

**JAK 1, 2:** Είναι μια οικογένεια από ενδοκυττάριας τυροσινικές κινάσες οι οποίες μεταδίδουν κυτοκίνο-εξαρτώμενα μηνύματα, κινητοποιώντας αυξητικούς παράγοντες (Epo) απαραίτητους για την αιμοποίηση.



*Πρώτη Διεθνής Συνάντηση με θέμα "The Molecular Biology of Thalassaemia" Κολμπάρι Κρήτης, Σεπτέμβριος 1978.  
Μεταξύ των συνέδρων ο D. J. Weatherall (1933-2018)*



*Βραβείο “Γ. Φωτεινού” Ακαδημία Αθηνών, 1984*



Ο Β. Λαδής υπήρξε μέλος της Επιτροπής Μεσογειακής Αναιμίας του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας στο Υπ. Υγείας και Πρόνοιας, επιστημονικός συνεργάτης του *Thalassaemia International Federation (TIF)*, ιδρυτικό μέλος και μέλος του ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας, της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας και μέλος άλλων διεθνών επιστημονικών εταιρειών. Συνέγραψε κεφάλαια σε συγγράμματα Παιδιατρικής και Αιματολογίας και επιμελήθηκε την έκδοση εκπαιδευτικών βιβλίων. Μεγάλος αριθμός επιστημονικών εργασιών έχουν ανακοινωθεί σε συνέδρια και δημοσιευθεί σε διεθνή περιοδικά. Το επιστημονικό του έργο έχει βραβευθεί επανειλημμένα, μεταξύ των οποίων και με Βραβείο της Ακαδημίας Αθηνών. Σήμερα με την ιδιότητα του επιστημονικού συνεργάτη συμμετέχει στις δραστηριότητες της μονάδας Αιμοσφαιρινοπαθειών και την εκπαίδευση φοιτητών.

Ποιος είναι ο ρόλος της Αιμοσφαιρίνης και τι ορίζουμε ως Αιμοσφαιρινοπάθειες;

Ποια είναι η παγκόσμια επιδημιολογία και ποιες είναι οι επιπτώσεις ειδικότερα στη χώρα μας;

Πόσο αποτελεσματική είναι η πρόληψη και πόσο αυξήθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων;

Πόσο πολύ έχουμε κατανοήσει την παθογένεια των κλινικών εκδηλώσεων και πόσο αποτελεσματική είναι η θεραπευτική τους αντιμετώπιση;

Πόσο κοντά είμαστε στην αρχή της οριστικής γενετικής θεραπείας της νόσου;

Όποιο και αν είναι το επίπεδο της προόδου σήμερα, η συνεπής και ασφαλής αντιμετώπιση των πασχόντων αποτελεί ώριμο καθήκον.

Οι μεταγίσεις ως βασικό θεραπευτικό μέσον, απαιτούν την μαζική κινητοποίηση εθελοντικής αιμοδοσίας.

