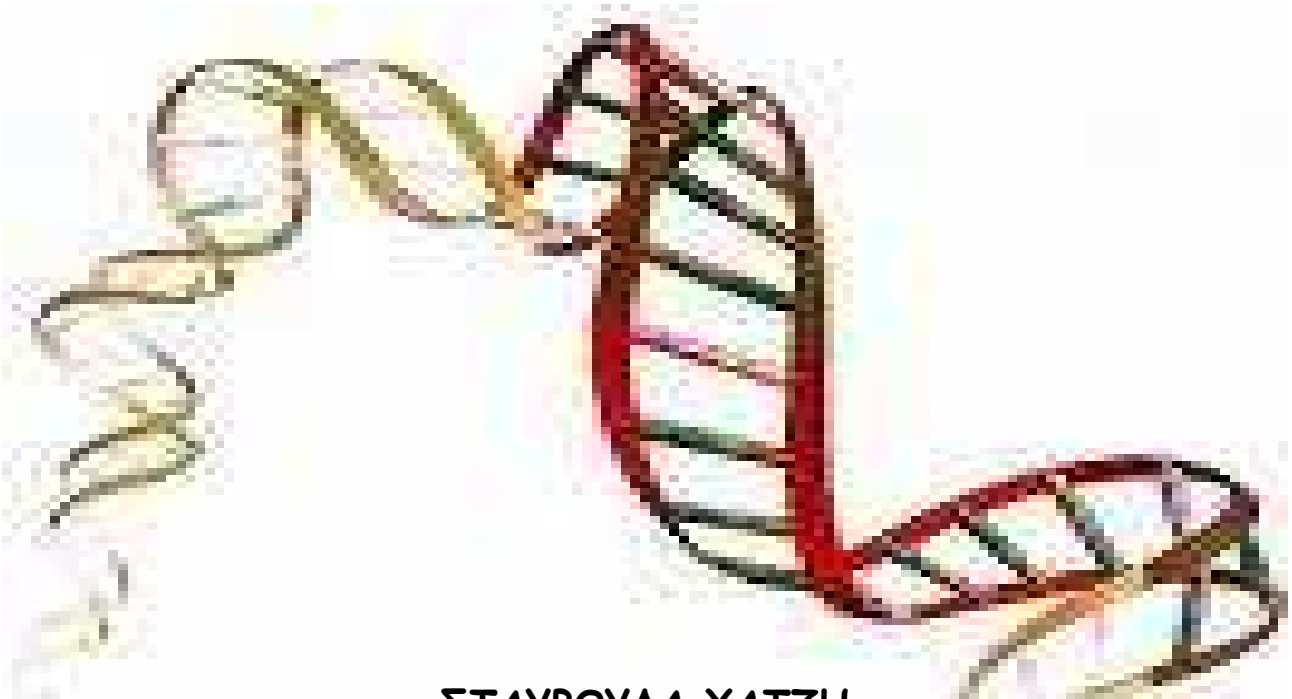


ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣ/ΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ"



ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΧΑΤΖΗ

ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ: ΑΝΔΡΟΝΙΚΗ Σ. ΠΑΠΟΥΤΣΗ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2007

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	5
1. Γενετική	6
1.1 Κύτταρα, χρωμοσώματα, γονίδια και πρωτεΐνες	6
1.2 Διαφορετικές μορφές γονιδίων	7
1.3 Ορισμός γενετικής ασθένειας	7
1.4 Δομή και βιολογικός ρόλος του DNA	9
1.5 Μετάλλαξη	10
2. Αίμα	13
2.1 Λειτουργίες του αίματος	13
2.2 Συστατικά του αίματος	13
Α) Πλάσμα	14
Β) Ερυθρά αιμοσφαίρια	16
Γ) Λευκά αιμοσφαίρια	19
Δ) Αιμοπετάλια	21
2.3 Ασθένειες του αιμοποιητικού συστήματος που οφείλονται σε γενετικά αίτια	22
3. Αιμοσφαιρινοπάθειες	23
3.1 Στοιχεία δομής και λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης	23
3.2 Μεσογειακή αναιμία	25
Α) Ιστορική αναδρομή	25
Β) Πως κληρονομείται η Μ.Α	26
3.3 Β – Μεσογειακή αναιμία	27
Α) Ομόζυγη Β-Μεσογειακή αναιμία	28
Β) Ετερόζυγη Β-Μεσογειακή αναιμία	35
3.4 Α - Μεσογειακή αναιμία	36
3.5 Πρόληψη	37
3.6 Ποιότητα ζωής των πασχόντων από Μ.Α	39
3.7 Δρεπανοκυτταρική αναιμία	40
Α) Ιστορική αναδρομή	40
Β) Συχνότητα και γεωγραφική κατανομή	41
Γ) Αιτιολογία	42
Δ) Κλινική εικόνα	42
i) Ετερόζυγη μορφή	42

ii) Ομόζυγη μορφή	43
E) Εργαστηριακά ευρήματα	44
Στ) Διαφορική διάγνωση	45
Ζ) Θεραπεία	45
Η) Επιπλοκές και πρόγνωση	47
4. Αιμορροφιλία	48
4.1 Ιστορικά και επιδημιολογικά στοιχεία	48
4.2 Η πήξη του αίματος	49
4.3 Αιμορροφιλία Α	51
Α) Ο παράγοντας πήξης VIII	51
Β) Συχνότητα	51
Γ) Αιτιολογία – Κλινική εικόνα	52
Δ) Εργαστηριακά ευρήματα	53
Ε) Διαφορική διάγνωση	53
4.4 Αιμορροφιλία Β	53
Α) Ο παράγοντας IX	53
Β) Συχνότητα	53
Γ) Αιτιολογία – Κλινική εικόνα	54
Δ) Εργαστηριακή ευρήματα	54
Ε) Διαφορική διάγνωση	54
4.5 Αιμορροφιλία C	55
4.6 Θεραπεία	55
Α) Γονιδιακή θεραπεία	57
4.7 Επιπλοκές	58
4.8 Πρόγνωση	58
4.9 Πρόληψη	59
4.10 Άλλες γενετικές βλάβες που σχετίζονται με ελαττωμένα επίπεδα παράγοντα VIII	59
5. Λευχαιμίες	60
5.1 Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	61
Α) Επιδημιολογία	61
Β) Αιτιολογία	61
Γ) Παθογένεια	61
Δ) Κλινική εικόνα	62
Ε) Εργαστηριακά ευρήματα	63
Στ) Διάγνωση	63

Ζ) Πορεία της νόσου	64
Η) Θεραπεία	64
Θ) Πρόγνωση	66
6. Απλαστική αναιμία	67
6.1 Αιτιολογία	67
6.2 Συγγενής απλαστική αναιμία	67
Α) Κλινική εικόνα	67
Β) Εργαστηριακά ευρήματα	68
Γ) Διάγνωση	68
Δ) Πρόγνωση	69
Ε) Θεραπεία	69
6.3 Επίκτητη απλαστική αναιμία	69
7. Κυαμισμός	72
7.1 Παθογένεια	72
7.2 Μεταλλάξεις	72
7.3 Επιδημιολογία των μεταλλάξεων σε διάφορους πληθυσμούς	74
7.4 Κλινική εικόνα	74
7.5 Διάγνωση	76
7.6 Διάγνωση ετεροζυγωτών	76
7.7 Θεραπεία	76
8. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	77
8.1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά	77
8.2 Ομάδες υψηλού κινδύνου	77
8.3 Κλινική εικόνα	78
8.4 Διάγνωση	78
8.5 Θεραπεία	78
8.6 Πρόληψη	79
Επίλογος	80
Βιβλιογραφία	81

Πρόλογος

Τα γενετικά νοσήματα αποτελούν νοσήματα του ανθρώπου που οφείλονται σε ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων ή σε μεταλλάξεις των γονιδίων. Τέτοιες βλάβες του γενετικού υλικού μπορούν να οδηγήσουν σε νοσήματα που εμφανίζονται ήδη από την ενδομήτρια ζωή ή σε νοσήματα που εμφανίζονται αργότερα στη διάρκεια της παιδικής ή της ενήλικης ζωής. Υπολογίζεται ότι το 2-3% των νεογνών παρουσιάζουν μια τουλάχιστον μείζονα ή ελάσσονα συγγενή ανωμαλία, όχι απαραίτητα ασύμβατη με τη ζωή αλλά συχνή αιτία σωματικής αναπηρίας ή νοητικής υστέρησης. Γενετικές ανωμαλίες ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό των αποβολών καθώς και των ενδομήτριων θανάτων.

Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί τεράστια πρόοδος στη γενετική του ανθρώπου. Η ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος αποτέλεσε ένα εκπληκτικό επίτευγμα που δίνει τεράστια ώθηση στη μελέτη των γενετικών νοσημάτων του ανθρώπου και κατά συνέπεια και στον προγεννητικό τους έλεγχο. Υπολογίζονται σε 6.000 τα γνωστά μέχρι σήμερα γενετικώς καθοριζόμενα νοσήματα, τα περισσότερα από τα οποία είναι ευτυχώς σπάνια. Υπάρχουν όμως πολλά νοσήματα και σύνδρομα που εμφανίζονται συχνά στο γενικό πληθυσμό και για τα οποία απαιτείται έλεγχος στο ζευγάρι πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση των κυριότερων νοσημάτων του αιμοποιητικού συστήματος που οφείλονται σε γενετική βλάβη. Σε κάθε ένα από τα νοσήματα αυτά περιγράφονται τόσο οι παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτιολογία τους όσο και τα συμπτώματα που δηλώνουν την παρουσία τους. Σημαντική αναφορά γίνεται ωστόσο στη θεραπευτική προσέγγιση αλλά και στην πρόληψη αυτών.

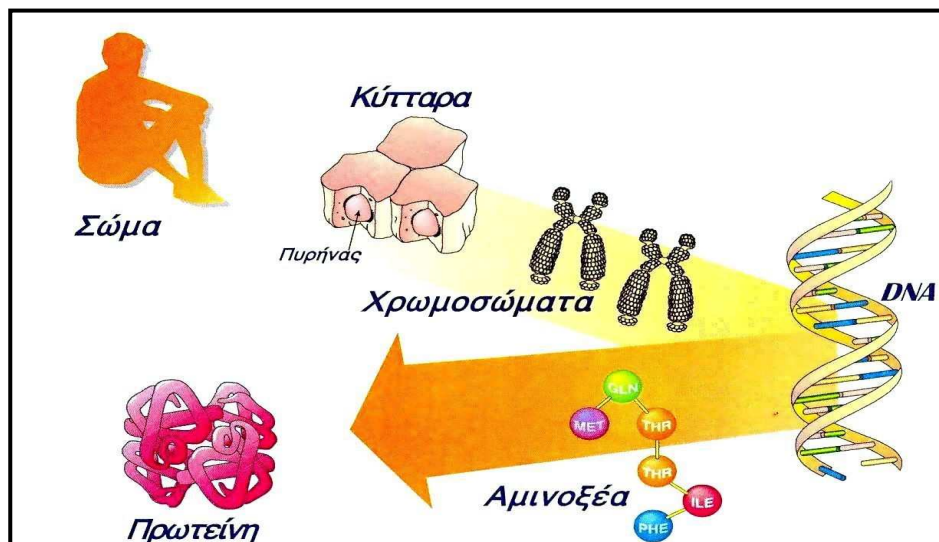
Στοιχεία συλλέχθηκαν από βασικά βιβλία γενετικής, αιματολογίας, παθολογίας, διδακτορικές διατριβές και από το διαδίκτυο.

1. Γενετική

1.1 Κύτταρα, χρωμοσώματα, γονίδια και πρωτεΐνες

Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από 100 εκατομμύρια εκατομμυρίων κύτταρα περίπου. Τα σωματικά κύτταρα έχουν 23 ζευγάρια χρωμοσωμάτων από τα οποία τα 22 ζεύγη είναι αυτοσωμικά και το 23^ο ζεύγος αποτελεί το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (XX στο ♀, XY στο ♂). Τα κύτταρα της γαμετικής σειράς (ωάρια, σπερματοζωάρια) είναι απλοειδή και φέρουν τη μισή ποσότητα γενετικού υλικού, δηλ. 23 χρωμοσώματα (ένα χρωμόσωμα από το κάθε ζεύγος ομολόγων). Τα χρωμοσώματα κάθε ζεύγους ονομάζονται ομόλογα και το ένα χρωμόσωμα προέρχεται από το θηλυκό γονέα ενώ το άλλο από τον αρσενικό. Τα χρωμοσώματα αποτελούνται από DNA (δεσοξυριβονουκλεϊνικό οξύ) και πρωτεΐνες. Στο DNA περιέχονται όλες οι πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού και οι οποίες οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες, τα γονίδια. Τα γονίδια δίνουν την αναγκαία πληροφορία για την παραγωγή πρωτεϊνών. Πρόσφατες εκτιμήσεις υποστηρίζουν ότι οι άνθρωποι έχουν 50-100 χιλιάδες γονίδια (Εικ 1).

Όλα τα κληρονομικά χαρακτηριστικά ελέγχονται από γονίδια. Υπάρχουν περιπτώσεις που η κληρονόμηση ενός χαρακτηριστικού ελέγχεται από ένα μόνο γονίδιο – μονογονιδιακός τρόπος κληρονόμησης. Τα ορατά χαρακτηριστικά είναι συνήθως αποτέλεσμα αρκετών γονιδίων που συνεργάζονται και αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον τους. Για παράδειγμα, χαρακτηριστικά όπως η νοημοσύνη και το ύψος είναι αποτέλεσμα τέτοιου είδους πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων (πολυγονιδιακά χαρακτηριστικά).



Εικόνα 1: Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από περισσότερα από 100 εκατομμύρια εκατομμυρίων κύτταρα τα οποία περιέχουν 23 ζευγάρια χρωμοσωμάτων. Τα χρωμοσώματα αποτελούνται από DNA που φέρει 50 έως 100 χιλιάδες γονίδια τα οποία δίνουν πληροφορία για τη σύνθεση των πρωτεϊνών που αποτελούνται από αμινοξέα.

1.2 Διαφορετικές μορφές γονιδίων

Κάθε γονίδιο μπορεί να εμφανίζεται με διαφορετικές μορφές που ονομάζονται αλληλόμορφα. Για παράδειγμα, υπάρχει ένα μόνο υπεύθυνο γονίδιο για το χρώμα των ματιών, μια μορφή αυτού του γονιδίου ευθύνεται για το μπλε χρώμα των ματιών, άλλο αλληλόμορφο για το καστανό χρώμα των ματιών κοκ. Για όλα τα γονίδια κληρονομούνται δυο αλληλόμορφα τα οποία βρίσκονται σε αντίστοιχες θέσεις στο ζεύγος των ομολόγων χρωμοσωμάτων που κληρονομούνται από τους γονείς. Ορισμένα αλληλόμορφα είναι επικρατή ως προς τη δράση τους και τα αποτελέσματά τους είναι ορατά σε βάρος του αλληλομόρφου τους που βρίσκεται στο ομόλογο χρωμόσωμα. Άλλα αλληλόμορφα είναι υπολειπόμενα και τα αποτελέσματα της δράσης τους είναι ορατά μόνο όταν υπάρχει το ίδιο αλληλόμορφο στο ζεύγος των ομολόγων χρωμοσωμάτων.

Μεταβολή στα γονίδια μπορεί να εμφανιστεί σε φυσιολογικές συνθήκες από τυχαία μετάλλαξη. Ορισμένες μεταλλάξεις μπορεί να είναι βλαβερές, ενώ άλλες δεν έχουν ορατές επιπτώσεις.

1.3 Ορισμός της γενετικής ασθένειας

Περίπου 4.000 ασθένειες στον άνθρωπο οφείλονται σε αλλαγές ενός μόνο γονιδίου (μονογονιδιακές). Οι περισσότερες από αυτές είναι σπάνιες, αρκετές όμως ευθύνονται για σοβαρές παθήσεις και συχνά οδηγούν σε πρόωρο θάνατο. Παρόλο που οι γενετικές ασθένειες, μεμονωμένα, σπάνια εμφανίζονται, ο συνολικός αριθμός των ατόμων που προσβάλλεται είναι σημαντικός – περίπου το 2% των γεννήσεων κάθε χρόνο. Σήμερα, για τις περισσότερες από αυτές δεν υπάρχει αποτελεσματική αντιμετώπιση ή θεραπευτική αγωγή.

Οι περισσότερες γενετικές διαταραχές διατηρούνται στους πληθυσμούς από τη μεταβίβαση από τους γονείς στα παιδιά και από μια σταθερή πρόκληση νέων μεταλλάξεων. Ωστόσο, δεν είναι κληρονομικές όλες οι γενετικές διαταραχές. Μερικές νοσογόνες μεταλλάξεις όπως και μερικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες προκύπτουν κατά τη διάρκεια της δημιουργίας των γαμετών (ωάρια και σπερματοζωάρια) ή στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου.

Όλες οι μονογονιδιακές ασθένειες έχουν ξεκάθαρο πρότυπο κληρονόμησης. Αυτό σημαίνει ότι συνήθως είναι δυνατό να προβλεφθούν οι φαινοτυπικές αλλαγές που θα εκδηλώσει κάποιος, εάν κληρονομήσει μια ιδιαίτερη ασθένεια. Τα πρότυπα κληρονόμησης ταξινομούνται σε τρεις κυρίως κατηγορίες:

α) Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα

Ορισμένες ασθένειες προκαλούνται από υπολειπόμενα αλληλόμορφα των γονιδίων: ένα άτομο για να πάσχει θα πρέπει να φέρει το αλληλόμορφο και στα δύο ομόλογα χρωμοσώματα. Για παράδειγμα, η δρεπανοκυτταρική αναιμία εκδηλώνεται σε άτομο που έχει κληρονομήσει δυο αντίγραφα του ίδιου αλληλομόρφου για ένα από τα γονίδια της αιμοσφαιρίνης. Το υπεύθυνο αλληλόμορφο για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι υπολειπόμενο. Άτομα που κληρονομούν ένα αντίγραφο αυτού του αλληλομόρφου δεν πάσχουν, δεδομένου ότι η δράση του καλύπτεται από τη δράση του φυσιολογικού αλληλομόρφου που βρίσκεται στο άλλο ομόλογο χρωμόσωμα.

Άτομα που φέρουν ένα μόνο αντίγραφο συγκεκριμένου υπολειπόμενου αλληλόμορφου ονομάζονται και "φορείς" γιατί αν και οι ίδιοι δεν πάσχουν, μπορούν να μεταβιβάσουν το αλληλόμορφο στα παιδιά τους. Αυτοί οι απόγονοι θα πάσχουν μόνο στην περίπτωση που κληρονομήσουν το μη φυσιολογικό αλληλόμορφο και από τους δυο γονείς.

β) Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα

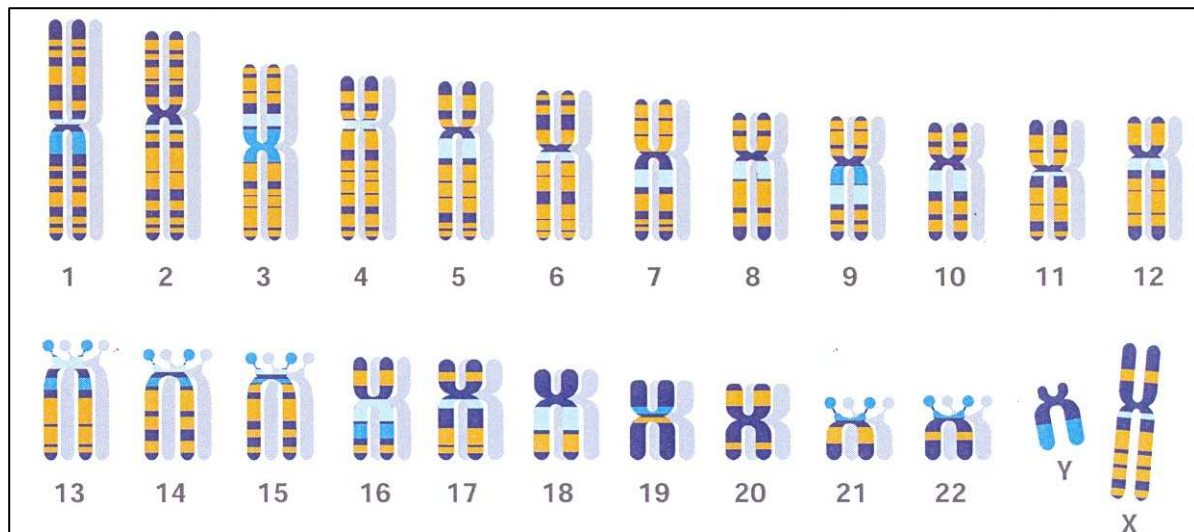
Όταν μια ασθένεια οφείλεται σε επικρατές αλληλόμορφο ενός γονιδίου, αρκεί το άτομο να κληρονομήσει το συγκεκριμένο αλληλόμορφο για να εκδηλώσει την ασθένεια. Εάν κάποια από τα παιδιά ενός ατόμου που πάσχει, κληρονομήσει το υπεύθυνο για την ασθένεια αλληλόμορφο, θα πάσχει και αυτό και έχει 50% πιθανότητες να το μεταβιβάσει στους απογόνους του.

Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα με τις ασθένειες που προκαλούνται από επικρατή αλληλόμορφα είναι ότι αν εκδηλώνονται σε προχωρημένη ηλικία, υπάρχει πιθανότητα οι γονείς να τις μεταβιβάσουν εν αγνοία τους στους απογόνους.

γ) Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

Ένα από τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων που υπάρχουν στον άνθρωπο, αντιπροσωπεύεται από τα φυλετικά χρωμοσώματα, X και Y, των οποίων η κληρονομηση σχετίζεται με το φύλο. Οι γυναίκες έχουν δυο X φυλετικά χρωμοσώματα, ενώ οι άνδρες έχουν ένα X και ένα Y τα οποία δεν είναι πλήρως ομόλογα, καθώς δεν είναι μορφολογικά όμοια ούτε φέρουν τον ίδιο αριθμό γονιδίων (εικ. 2). Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι ένα και μόνο γονίδιο που βρίσκεται στο Y χρωμόσωμα καθορίζει το αρσενικό φύλο. Εάν λείπει αυτό το γονίδιο, τα άτομα εμφανίζουν το θηλυκό φύλο. Στα φυλετικά χρωμοσώματα εδράζονται και άλλα γονίδια που δεν σχετίζονται με τον καθορισμό του φύλου αλλά η κληρονομηση τους επηρεάζεται από το φύλο του ατόμου. Τα γονίδια αυτά ονομάζονται φυλοσύνδετα.

Οι γενετικές παθήσεις που οφείλονται σε γονίδια που εδράζονται στο X χρωμόσωμα εκδηλώνονται συχνότερα στους άνδρες.



Εικόνα 2: Τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων και τα φυλετικά χρωμοσώματα X,Y.

Πολυπαραγοντικές περιπτώσεις

Διαταραχές που οφείλονται σε μονογονιδιακή κληρονομία είναι συνήθως σπάνιες. Περισσότερο συχνές είναι οι περιπτώσεις που προκύπτουν από αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων.

Ο καθορισμός του τρόπου κληρονομίας αυτών των περιπτώσεων βρίσκεται ακόμη στα πρώτα του βήματα, δεδομένου ότι δεν είναι εύκολο να ξεκαθαριστεί ο βαθμός συμβολής στην εκδήλωση του συγκεκριμένου χαρακτηριστικού των γενετικών και των περιβαλλοντικών παραγόντων (όπως το κάπνισμα, η διατροφικές συνήθειες, το άγχος, η έκθεση σε διάφορες χημικές ουσίες), η ελπίδα πρόληψης αυτών των καταστάσεων βασίζεται στο προσδιορισμό των ατόμων που θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο με στόχο την καθοδήγησή τους ως προς την αποφυγή περιβαλλοντικών παραγόντων που έχει εκτιμηθεί ότι υποβοηθούν στην εκδήλωση της πάθησης.¹

1.4 Δομή και ρόλος του DNA

Το 1953 οι Watson και Crick διατύπωσαν το μοντέλο της διπλής έλικας του DNA, που αναφέρεται στη δομή του DNA στο χώρο. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό:

- Το DNA αποτελείται από δυο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στο χώρο μια δεξιόστροφη έλικα
- Η διπλή έλικα έχει ένα σταθερό υδρόφιλο σκελετό που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας-δεσοξυριβόζης, ενωμένων με φωσφοδιεστερικό δεσμό. Οι αζωτούχες βάσεις που είναι υδρόφοβες, βρίσκονται στο εσωτερικό αυτού του σκελετού.

- Οι αζωτούχες βάσεις της μιας αλυσίδας συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου με τις αζωτούχες βάσεις της απέναντι αλυσίδας με βάση τον κανόνα της συμπληρωματικότητας.
- Οι δυο αλυσίδες είναι συμπληρωματικές και αυτό υποδηλώνει ότι οι αλληλουχία της μιας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης, ιδιότητα που έχει μεγάλη σημασία για τον αυτοδιπλασιασμό του DNA.
- Οι δυο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή το 3' άκρο της μιας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης.

Το DNA αποτελεί το γενετικό υλικό όλων των κυττάρων και των περισσότερων ιών. Συνοπτικά, οι λειτουργίες του γενετικού υλικού είναι:

- Η αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας. Στο DNA περιέχονται οι πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού, τα γονίδια.
- Η διατήρηση και η μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό, με τον αυτοδιπλασιασμό του DNA.
- Η έκφραση των γενετικών πληροφοριών με την πρωτεϊνοσύνθεση και ο επακόλουθος έλεγχος κάθε κυτταρικής δραστηριότητας.
- Επιτρέπει την δημιουργία γενετικής ποικιλομορφίας.¹

1.5 Μετάλλαξη

Ως μετάλλαξη ορίζεται μια οποιαδήποτε μόνιμη μεταβολή στο DNA, δηλαδή μεταβολή που σημειώνεται στη νουκλεοτιδική αλληλουχία ή διάταξη του DNA στο γονιδίωμα². Οι κληρονομήσιμες αλλαγές στη δομή και τον αριθμό των χρωμοσωμάτων αποκαλούνται *χρωμοσωμικές ανωμαλίες*, ενώ οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε μεμονωμένα γονίδια και προκαλούν αλλαγή ενός αλληλομόρφου σε άλλο, αποκαλούνται *γονιδιακές μεταλλάξεις* ή *μεταλλάξεις σημείου*. Και οι δυο τύποι μεταλλάξεων εμφανίζονται με αξιόλογες συχνότητες και αποτελούν το γενεσιουργό αίτιο όχι μόνο όλων των γενετικών ή κληρονομικών νοσημάτων, αλλά και πολλών περιπτώσεων καρκίνου, καθώς και μεγάλου ποσοστού της αποκαλούμενης "φυσιολογικής" ποικιλίας.

Οι φαινοτυπικές επιπτώσεις κάποιας μετάλλαξης ενδέχεται να είναι τόσο ανεπαίσθητες ώστε να χρειάζονται εξειδικευμένες βιοχημικές τεχνικές για βρεθεί κάποια διαφορά από τον φυσικό τύπο, ή τόσο σοβαρές ώστε να προκαλούν οφθαλμοφανείς μορφολογικές ανωμαλίες ή ακόμα και τον θάνατο.

Οι μεταλλάξεις είναι δυνατόν να δημιουργηθούν είτε φυσικά (αυτόματα) είτε τεχνητά. Οι φυσικές μεταλλάξεις δημιουργούνται όχι μόνο από την επίδραση της κοσμικής ακτινοβολίας, αλλά και από λάθη κατά την αντιγραφή του DNA. Οι τεχνητές μεταλλάξεις δημιουργούνται με την επίδραση μεταλλαξιγόνων παραγόντων (ακτίνες X, χημικές ενώσεις)

πάνω στους οργανισμούς. Επίσης μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε στάδιο της ανάπτυξης του ατόμου, σε γεννητικά (γεννητικές μεταλλάξεις) ή σε σωματικά (σωματικές μεταλλάξεις) κύτταρα.

Γονιδιακές μεταλλάξεις (Μεταλλάξεις σημείου)

Είναι οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με την αλλαγή ενός μόνο γονιδίου με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα νέο αλληλόμορφο. Είναι δυνατόν να συμβούν είτε τεχνητά είτε φυσικά και έχουν την αρχή τους σε αλλαγή της αλληλουχίας των βάσεων του DNA που μπορεί να επέλθει από αντικατάσταση, αφαίρεση ή προσθήκη ενός (ή περισσότερων) νουκλεοτιδίου. Αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων του DNA, συνεπάγεται αλλαγή στο μεταφραστικό πλαίσιο του γενετικού κώδικα, με αποτέλεσμα την παραγωγή "ελαττωματικών" πρωτεϊνών ή ακόμη και την μη παραγωγή τους.

Από όλο το DNA μόνο ένα ποσοστό 10-20% κωδικοποιεί την βιοσύνθεση πρωτεϊνών. Επομένως, λάθη στο υπόλοιπο DNA συνήθως δεν οδηγούν σε διαφορετικό φαινότυπο. Ακόμη όμως και μετάλλαξη μέσα σε κάποιο γονίδιο, δεν οδηγεί πάντοτε στη βιοσύνθεση διαφορετικής πολυπεπτιδικής αλυσίδας, διότι ο γενετικός κώδικας είναι εκφυλισμένος και το ευκαρυωτικό γονίδιο είναι ασυνεχές, αποτελείται δηλαδή από περιοχές που μεταγράφονται και μεταφράζονται (εξώνια) και από περιοχές που μεταγράφονται αλλά δεν μεταφράζονται (εσώνια).

Οι γονιδιακές μεταλλάξεις μπορούν να επηρεάσουν μορφολογικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά των ατόμων ή ακόμη και να είναι θανατογόνες. Ασθένειες που οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις είναι οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η αιμορροφιλία Α και Β, η έλλειψη του ενζύμου G6PD, κ.α.

Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Τα σωματικά κύτταρα του ανθρώπου έχουν διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων ($2n=46$) ενώ οι ώριμοι γαμέτες (ωάρια ή σπερματοζωάρια) έχουν απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων ($n=23$). Κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης κάθε θυγατρικό κύτταρο παίρνει είτε ένα αντίγραφο κάθε χρωμοσώματος (στη μίτωση) και τότε προκύπτουν θυγατρικά κύτταρα όμοια με το γονικό, είτε ένα χρωμόσωμα από κάθε ομόλογο ζευγάρι (στη μείωση) οπότε προκύπτουν κύτταρα με απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (γαμέτες).

Αν κατά τη μίτωση παρεμποδιστεί η λειτουργία της ατράκτου, τότε ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα μπορεί να μην μετακινηθούν σωστά κατά το στάδιο της ανάφασης. Μια τέτοια ανωμαλία (μη αποχωρισμός) θα έχει ως αποτέλεσμα να προκύψουν θυγατρικοί μιτωτικοί πυρήνες και κύτταρα που θα περιέχουν και τα δυο ομόλογα χρωμοσώματα ή κανένα ομόλογο χρωμόσωμα. Παρόμοια, η καθυστερημένη μετακίνηση ενός

χρωμοσώματος καταλήγει μερικές φορές σε αποκλεισμό αυτού του χρωμοσώματος από ένα θυγατρικό κύτταρο.

Οι ανωμαλίες που έχουν σχέση με τον αριθμό των χρωμοσωμάτων, ταξινομούνται σε δυο κυρίως κλάσεις, τις ευπλοειδίες και τις ανευπλοειδίες.

Τα αποτελέσματα που έχει ο μιτωτικός μη-αποχωρισμός πάνω στο φαινότυπο, εξαρτώνται από τα χρωμοσώματα που παίρνουν μέρος σ' αυτόν καθώς και από το στάδιο της ανάπτυξης κατά το οποίο συνέβη η ανωμαλία. Αντίθετα, τα αποτελέσματα του μειωτικού μη-αποχωρισμού είναι πιο εμφανή. Το ζυγωτό που προέρχεται από έναν ανώμαλο γαμέτη καθώς και όλα τα κύτταρα του ατόμου που μπορεί να προκύψουν από ένα τέτοιο ζυγωτό, είναι ανευπλοειδή.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρατηρούνται και μελετώνται σε πολλές περιπτώσεις στον άνθρωπο, όπως σε νεογέννητα, σε παιδιά με πνευματική καθυστέρηση και πολλαπλές συγγενείς δυσμορφίες, σε ασθενείς με ανώμαλη σεξουαλική ανάπτυξη, σε έμβρυα από πρόωρες αποβολές. Οι προσθήκες ή οι αφαιρέσεις μεγάλων χρωμοσωμάτων σχεδόν πάντοτε είναι θνησιγόνες ή οδηγούν στην αποβολή του εμβρύου. Αντίθετα έμβρυα με επιπλέον μικρά χρωμοσώματα δείχνουν διάφορες μορφολογικές δυσμορφίες ή πνευματικές διαταραχές. Οι πολλαπλές αυτές ανωμαλίες οφείλονται σε ανισορροπία του γενετικού υλικού.

Ανευπλοειδίες μπορούν να συμβούν τόσο στα αυτοσώματα όσο και στα φυλετικά χρωμοσώματα. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανωμαλίες των αυτοσωμάτων είναι η τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), η τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau) και η τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards). Από τις ανωμαλίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων, οι πιο συχνές είναι το σύνδρομο Turner (45, X), το σύνδρομο Klinefelter (47, XXY), το σύνδρομο των τριών X (47, XXX) και η τρισωμία 47, XYY.¹

2. Αίμα

Το αίμα είναι υγρός ιστός ο οποίος κυκλοφορεί εντός των κοιλότητων της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων και δεν εξέρχεται εξ' αυτών παρά μόνο υπό παθολογικές συνθήκες.

2.1 Λειτουργίες του αίματος

- 1) Μεταφέρει το οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς. Το οξυγόνο είναι απαραίτητο στοιχείο για την καύση των διαφόρων θρεπτικών ουσιών για παραγωγή ενέργειας.
- 2) Μεταφέρει από τους ιστούς το διοξείδιο του άνθρακα που παράγεται από τις καύσεις στους πνεύμονες απ' όπου αποβάλλεται.
- 3) Προσλαμβάνει από το έντερο διάφορα χρήσιμα συστατικά που περιέχονται στις τροφές (π.χ. σάκχαρο) και τα μοιράζει στα κύτταρα από τα οποία θα χρησιμοποιηθούν.
- 4) Απομακρύνει από τους ιστούς διάφορα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού και τα μεταφέρει στα σημεία από όπου θα αποβληθούν.
- 5) Συμβάλλει στη διατήρηση σταθερού pH στον οργανισμό (οξεοβασική ισορροπία).
- 6) Συμβάλλει στη διατήρηση σταθερής της θερμοκρασίας του σώματος. Έτσι, όταν υπάρχει πολύ ζέστη γίνεται διαστολή των αγγείων κάτω από το δέρμα ώστε με την εξάτμιση του ιδρώτα να έχουμε απώλεια θερμοκρασίας και να διατηρείται σταθερή η θερμοκρασία του σώματος. Αντίθετα, όταν υπάρχει κρύο, γίνεται συστολή των αγγείων κάτω από το δέρμα έτσι ώστε να κυκλοφορεί λίγο αίμα και φυσικά η απώλεια θερμοκρασίας να είναι μικρή.
- 7) Χρησιμεύει σαν μέσο μεταφοράς διαφόρων ουσιών από το σημείο που παράγονται στο σημείο που θα χρησιμοποιηθούν ή από το σημείο που παράγονται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού.
- 8) Συμμετέχει στην άμυνα του οργανισμού με τη μεταφορά των κυττάρων του αίματος και των αντισωμάτων.

Όλες οι λειτουργίες που επιτελεί το αίμα είναι πάρα πολύ βασικές και αναντικατάστατες γι' αυτό και απώλεια του αίματος σημαίνει θάνατο³.

2.2 Συστατικά του αίματος

Το αίμα αποτελείται από το υγρό στοιχείο και τα κύτταρα του αίματος.

Το υγρό στοιχείο είναι το πλάσμα και τα κύτταρα του αίματος είναι:

- ↳ τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα
- ↳ τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα και
- ↳ τα αιμοπετάλια.

A) Πλάσμα

Το πλάσμα είναι το υγρό μέρος του αίματος. Πρόκειται για υδατικό διάλυμα με χρώμα ωχροκίτρινο, που περιέχει ανόργανα άλατα, πρωτεΐνες, λιποειδή, υδατάνθρακες, χρωστικές, διάφορες μικρομοριακές οργανικές ενώσεις, βιταμίνες, ένζυμα, ορμόνες και αέρια σε διάλυση (O₂, CO₂, N₂).

Το συνολικό ποσό του πλάσματος ενός φυσιολογικού ατόμου αντιστοιχεί στο 5% του βάρους του σώματός του. Δηλαδή, ένα άτομο βάρους 70 κιλών έχει περίπου 3,5 κιλά πλάσματος.

Τα συστατικά του πλάσματος χωρίζονται σε **Λειτουργικά** και **Μεταφερόμενα**. Τα λειτουργικά είναι στοιχεία απαραίτητα για να επιτελέσει το πλάσμα τη λειτουργία του στην σωματική κυκλοφορία. Τα μεταφερόμενα αποτελούν συστατικά τα οποία χρησιμοποιούν το πλάσμα σαν "όχημα" για τη μεταφορά τους από ένα σημείο του οργανισμού σε άλλο. Αυτός ο διαχωρισμός δεν είναι απόλυτος γιατί ορισμένα συστατικά, όπως το νερό, μπορεί να ανήκουν και στις δύο κατηγορίες.

Λειτουργικά συστατικά του πλάσματος

α) Νερό: Αποτελεί το κυριότερο κατά βάρος συστατικό του πλάσματος (92%). Επειδή η κυκλοφορία του αίματος είναι το κύριο μέσο ανακατανομής και εξισορροπήσεως του νερού εντός του οργανισμού, είναι σαφές ότι το νερό μπορεί να χαρακτηριστεί όχι μόνο σαν λειτουργικό αλλά και σαν μεταφερόμενο συστατικό του πλάσματος.

β) Λευκώματα: Τα λευκώματα του πλάσματος αποτελούνται από λευκωματίνη, ινωδογόνο και σφαιρίνες. Το συνολικό ποσό των λευκωμάτων του αίματος κυμαίνεται μεταξύ 6-8 gr/dL. Από αυτά, η λευκωματίνη αποτελεί τα 3,5-5,2 gr/dL, οι σφαιρίνες το 1,5-3,4 gr/dL και το ινωδογόνο το 0,2-0,35 gr/dL. Η σχέση λευκωματίνης σφαιρίνης κυμαίνεται σε φυσιολογικά άτομα σε 1.5-2.5:1.

Αύξηση του ολικού ποσού των λευκωμάτων (υπερπρωτεϊναιμίες) χωρίς διαταραχή της σχέσεως λευκωματίνης-σφαιρίνης παρατηρείται:

1. Στις καταστάσεις εκείνες που προκαλείται απώλεια υγρών από τον οργανισμό, π.χ. διάρροια με εμετούς, υψηλή εντερική απόφραξη, στέρηση υγρών, απώλεια υγρών από την επιφάνεια του σώματος λόγω εκτεταμένων εγκαυμάτων.
2. Στη νόσο του ADDISON.

Ελάττωση του ολικού ποσού των λευκωμάτων (υποπρωτεϊναιμίες) προκαλούν κυρίως οι παθήσεις:

1. Των νεφρών που συνοδεύονται από παρατεταμένη έκδηλη λευκωματουρία.
2. Παθήσεις του ήπατος (κίρρωση, τοξική ηπατίτιδα από φάρμακα, οξεία κίτρινη ατροφία του ήπατος).
3. Παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα που προκαλούν για μεγάλο χρονικό διάστημα εμέτους ή διάρροια.

4. Παθήσεις που προκαλούν διαταραχή της θρέψης (νεοπλάσματα, φυματίωση, βαριές αναιμίες).

Η ελάττωση του ολικού ποσού των λευκωμάτων αφορά κυρίως την ελάττωση της λευκωματίνης. Οι σφαιρίνες συνήθως δεν ελαττώνονται, μερικές φορές αυξάνουν λίγο, ενώ πάντα η σχέση λευκωματίνης – σφαιρίνης είναι μικρότερη από τα φυσιολογικά όρια. Οποιαδήποτε μεγάλη απώλεια λευκωματίνης από την κυκλοφορία του αίματος, ελαττώνει την πυκνότητα του αίματος με αποτέλεσμα το νερό να ρέει προς τους ιστούς και να δημιουργείται οίδημα.

Ινωδογόνο: Η κυριότερη βιολογική αποστολή του είναι η συμμετοχή του στο μηχανισμό της πήξης του αίματος.

Αύξηση του ινωδογόνου παρατηρείται στις εξής παθήσεις :

1. Λοιμώξεις, όπως, ελαφρά ηπατίτιδα, σηψαιμία, πνευμονία, πνευμονική φυματίωση.
2. Άσηπτες φλεγμονές: τοξική ηπατίτιδα από δηλητηριάσεις ή φάρμακα, κακοήθεις όγκοι, εμφράγματα κ.α.
3. Χορήγηση αντιμικροβιακών ορών, εμβόλια

Ελάττωση του ινωδογόνου παρατηρείται σε: νοσήματα ήπατος, βαριά καχεξία, τυφοειδής πυρετός, παλίνδρομη κύηση.

Σφαιρίνες: Διακρίνονται σε α_1 , α_2 , β_1 , β_2 και γ .

Η α_1 , α_2 – σφαιρίνη συνδέεται με λιποειδή και υδατάνθρακες, χρησιμεύει στη μεταφορά ορμονών, λιποδιαλυτών βιταμινών, λιπαρών οξέων και χαλκού.

Η β_1 , β_2 – σφαιρίνη εκτελεί τις ίδιες λειτουργίες με την α_1 και α_2 σφαιρίνη χρησιμεύοντας επιπλέον και ως μεταφορέας του σιδήρου.

Η γ – σφαιρίνη είναι φορέας αντισωμάτων (στο κλάσμα της αντιστοιχούν το 98% των αντισωμάτων).

Ανόργανα συστατικά του πλάσματος

Είναι τα ιόντα Na^+ και Cl^- . Εκτός από αυτά ανευρίσκονται σε σημαντικές ποσότητες τα ιόντα K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , όπως και φωσφορικές, θειϊκές και διτανθρακικές ρίζες.

Γενικά για την εξασφάλιση της ομαλής λειτουργίας του οργανισμού, είναι αναγκαία η διατήρηση σε σταθερή αναλογία των ανόργανων αυτών συστατικών τόσο εντός του πλάσματος όσο και εντός του εξωκυττάριου υγρού.

Επίσης τα ιόντα του πλάσματος μαζί με άλλες διαλυμένες σ' αυτό ουσίες, είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της οσμωτικής πίεσης του πλάσματος απαραίτητη προϋπόθεση για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού.

Μεταφερόμενα συστατικά του πλάσματος

Τα κυριότερα από τα μεταφερόμενα συστατικά του πλάσματος είναι:

A) Λίπη και λιποειδή: Η σύστασή τους εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη διατροφή, όπως επίσης και από ορισμένους μεταβολικούς παράγοντες.

B) Ουσίες του υπολειπόμενου αζώτου: Σ' αυτές περιλαμβάνονται όλες οι αζωτούχες ουσίες του πλάσματος εκτός από τις πρωτεΐνες. Οι κυριότερες από αυτές είναι τα αμινοξέα, η ουρία, το ουρικό οξύ, η αμμωνία και η κρεατινίνη. Επειδή οι ουσίες αυτές απεκκρίνονται από τον οργανισμό, κυρίως από τους νεφρούς, αύξηση της στάθμης τους στο αίμα υποδηλώνει τις περισσότερες φορές διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Γ) Γλυκόζη: Αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας των κυττάρων του οργανισμού. Σε διαταραχή ή διακοπή της συνεχούς αντικατάστασης της καταναλισκόμενης γλυκόζης δημιουργείται υπογλυκαιμία. Σε περίπτωση παρατεταμένης διάρκειας της υπογλυκαιμίας δημιουργούνται σοβαρά προβλήματα υγείας με κατάληξη το θάνατο, γιατί οι ιστοί του οργανισμού και ειδικότερα ο νευρικός ιστός, εξαρτώνται απόλυτα από τη γλυκόζη του αίματος για την ομαλή λειτουργία τους. Ο ρυθμιστικός μηχανισμός της γλυκόζης είναι πολύπλοκος και συμμετέχουν σ' αυτόν, άμεσα ή έμμεσα, ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια, ο θυρεοειδής αδένας κ.α.

Δ) Διάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπών: Τα κυριότερα από αυτά είναι το γαλακτικό οξύ, το πυροσταφυλικό οξύ, το β-υδροξυβουτιρικό οξύ και το ακετοξικό οξύ. Αύξησή τους παρουσιάζεται σε μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από αυξημένες καύσεις λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με ελαττωμένη καύση γλυκόζης όπως σε σακχαρώδη διαβήτη, σε ασιτία, σε γλυκογονίαση.

Ε) Ορμόνες: Οι ουσίες αυτές μεταφέρονται με το αίμα από τη θέση παραγωγής στο όργανο ή τη θέση που θα δράσουν.⁴

B) Ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα είναι απύρρηνα αποπεπλατυσμένα κύτταρα (εικ. 3) τα οποία έχουν σχήμα αμφίκυκλο δισκοειδές και επιτελούν τις εξής λειτουργίες:

1. Μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς και του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες από όπου και θα αποβληθεί.
2. Συμβάλει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η μεταφορά των αερίων από τα ερυθρά αιμοσφαίρια γίνεται χάρις σε μια πρωτεΐνη που περιέχεται αποκλειστικά μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και ονομάζεται αιμοσφαιρίνη. Είναι η κύρια ουσία που περιέχεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και συμβάλει στη μεταφορά οξυγόνου, στη μεταφορά του διοξειδίου του άνθρακα και στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας.

Η σύνδεση του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη γίνεται στους πνεύμονες και στην επιφάνεια του ερυθρού. Γι' αυτό και το αμφίκιclo σχήμα του ερυθρού αιμοσφαιρίου βοηθάει περισσότερο στη δέσμευση μεγαλύτερης ποσότητας οξυγόνου, καθώς το σχήμα αυτό εξασφαλίζει μεγαλύτερη επιφάνεια.

Η μέση τιμή των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι, σε φυσιολογικά άτομα, για τους άνδρες 5 εκατομμύρια ανά mm^3 αίματος και για τις γυναίκες 4,5 εκατομμύρια ανά mm^3 , με μικρές αποκλίσεις προς τα πάνω ή προς τα κάτω του αριθμού αυτού.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου δεν πολλαπλασιάζονται μέσα στο αίμα αλλά μέσα στο μυελό των οστών. Προέρχονται από ένα μητρικό άωρο κύτταρο που βρίσκεται στο μυελό των οστών και το οποίο αφού περάσει διάφορα στάδια ωρίμανσης, καταλήγει στο ώριμο ερυθρό αιμοσφαίριο. Η διαδικασία αυτή της ωρίμανσης αποτελεί την κινητική της ερυθράς σειράς.



Εικόνα 3: Ροή ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσα σε αγγείο

Το αρχικό άωρο μητρικό κύτταρο, είναι ένα ενδοθηλιακό κύτταρο από το οποίο με διαδοχικές μιτωτικές διαιρέσεις προκύπτει η προερυθροβλάστη. Είναι ένα μεγάλο κύτταρο με διάμετρο 15-20 μm το οποίο περιβάλλεται από λεπτό βασεόφιλο πρωτόπλασμα.

Από την ερυθροβλάστη με διαίρεση σχηματίζονται δυο μικρότερα θυγατρικά κύτταρα, οι βασεόφιλοι ερυθροβλάστες. Στα κύτταρα αυτά έχουν εξαφανιστεί από τον πυρήνα τα πυρηνοειδή, ενώ το πρωτόπλασμα είναι βασεόφιλο. Από την διαίρεσή τους δημιουργείται νεότερη σειρά οι πολυχρωματόφιλοι ερυθροβλάστες.

Τα κύτταρα αυτά έχουν μικρότερο μέγεθος και διάμετρο 10-15 μm , ο πυρήνας τους καταλαμβάνει μικρότερο χώρο μέσα στο κύτταρο και το πρωτόπλασμα που παρουσιάζεται αυξημένο εμφανίζει ίχνη αιμοσφαιρίνης.

Οι πολυχρωματόφιλοι ερυθροβλάστες παρουσιάζουν συνεχή εξέλιξη, κατά την οποία παρατηρείται προοδευτική συρρίκνωση του πυρήνα και αύξηση της αιμοσφαιρίνης. Τελικά σχηματίζονται κύτταρα στα οποία ο πυρήνας παρουσιάζεται συρρικνωμένος με μεγάλη συμπύκνωση της χρωματίνης του. Επίσης, στο πρωτόπλασμα η αιμοσφαιρίνη έχει αποκτήσει την μεγαλύτερη πυκνότητα, ενώ από τη βασεόφιλη ουσία παραμένουν ίχνη με τη μορφή

λεπτού δικτύου. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν τους οξεόφιλους ερυθροβλάστες οι οποίοι αποτελούν την τελευταία σειρά των εμπύρηνων ερυθρών.

Στη συνέχεια από τους οξεόφιλους ερυθροβλάστες με αποβολή του πυρήνα σχηματίζονται τα δικτυοερυθροκύτταρα. Αυτά είναι κύτταρα απύρρηνα τα οποία κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα και μεταπίπτουν μέσα σε 1-2 ημέρες στο ώριμο ερυθρό.

Από την ερυθροβλάστη μέχρι το ώριμο ερυθρό χρειάζονται 4-6 ημέρες και από κάθε ερυθροβλάστη παράγονται 8-16 ερυθροκύτταρα.

Όλη η διαδικασία ωρίμανσης μέχρι το στάδιο του δικτυοερυθροκυττάρου γίνεται μέσα στο μυελό των οστών⁵.

Διάρκεια ζωής και καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν διάρκεια ζωής 100-120 ημέρες. Η μέτρηση του χρόνου ζωής τους γίνεται με τη χρήση ραδιοϊσοτόπων. Η καταστροφή των γερασμένων ερυθρών γίνεται στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) κυρίως στο σπλήνα. Τέλος η μέτρηση του χρόνου ζωής των ερυθρών χρησιμοποιείται πολλές φορές ως βοηθητικό διαγνωστικό εύρημα σε αιμολυτικές αναιμίες.

Αιματοκρίτης (Ht)

Είναι η εκατοστιαία αναλογία των κυττάρων του αίματος προς τον συνολικό όγκο του αίματος. Επειδή όμως ο όγκος των κυττάρων του αίματος σε ποσοστό 99% και ίσως και περισσότερο αντιπροσωπεύεται από τον όγκο των ερυθρών, έχει επικρατήσει να θεωρούμε σαν αιματοκρίτη τον όγκο των ερυθρών προς το συνολικό όγκο του αίματος. Η φυσιολογική τιμή του αιματοκρίτη στους άνδρες είναι μεταξύ 40-50% ενώ στις γυναίκες μεταξύ 37-47% του όγκου αίματος.

Η μέτρηση του αιματοκρίτη είναι πολύ συχνή και πολύ σπουδαία εξέταση. Μας βοηθάει να δούμε αν υπάρχει πτώση του όγκου άρα και του αριθμού των ερυθρών. Χαμηλό αιματοκρίτη έχουμε σε όλες τις αναιμίες από τις πιο απλές όπως σιδηροπενική, μέχρι και τις πιο βαρείες κληρονομικές αναιμίες όπως μεσογειακή. Επίσης χαμηλό αιματοκρίτη έχουμε και όταν κάποιο άτομο χάσει αίμα (τραυματισμό, εγχείρηση, γαστρορραγία).

Αυξημένο αιματοκρίτη έχουμε όταν τα ερυθρά είναι περισσότερα από το φυσιολογικό λόγω αυξημένης παραγωγής (πολυκυτταραιμία) ή σε μεγάλη απώλεια υγρών (έμετοι, διάρροια) όπου γίνεται αιμοπύκνωση.

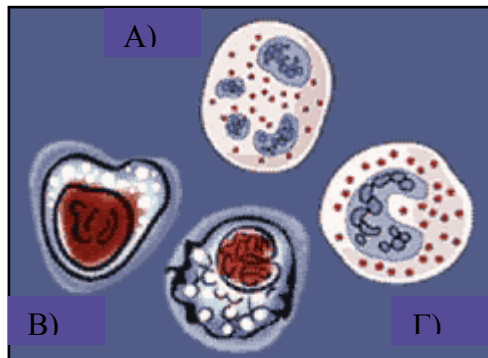
Γ) Λευκά αιμοσφαίρια

Τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα είναι κύτταρα εμπύρηννα, βρίσκονται εντός του αίματος και της λέμφου καθώς επίσης και εντός των ιστών και μαζί με τα ερυθρά και τα αιμοπετάλια αποτελούν τα κύτταρα του αίματος.

Ο αριθμός τους στο περιφερικό αίμα είναι φυσιολογικά, από 5000-9000 mm³ αίματος και διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με το αν έχουν ή όχι κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους. Έτσι στο περιφερικό αίμα τα λευκά αιμοσφαίρια διακρίνονται σε κοκκώδη ή κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα) και σε άκκοκα στα οποία κατατάσσονται τα λεμφοκύτταρα και τα μεγάλα μονοπύρηννα ή μονοκύτταρα. Τα κοκκιοκύτταρα λόγω του σχήματος του πυρήνα τους (πολύλοβος) λέγονται και πολυμορφοπύρηννα.

Κινητική της λευκής σειράς

Η παραγωγή και ωρίμανση των λευκών αιμοσφαιρίων γίνεται στο μυελό των οστών. Διαφέρει ανάλογα με το είδος του κυττάρου και έτσι διακρίνουμε (εικ. 4):



Εικόνα 4: Α) ουδετερόφιλα, Β) λεμφοκύτταρα, Γ) Μονοκύτταρα

α) Την κινητική των πολυμορφοπύρηννων (Κοκκιώδη σειρά)

Τα κοκκιώδη λευκά αιμοσφαίρια παράγονται στο μυελό των οστών από το αρχέγονο δικτυωτό κύτταρο που διαφοροποιείται σε μυελοβλάστη και ωριμάζει προς την τελική παραγωγή σε ουδετερόφιλο ή ηωσινόφιλο ή βασεόφιλο πολυμορφοπύρηννο ανάλογα με το αρχικό ερέθισμα. Τα αρχέγονα δικτυωτά κύτταρα ονομάζονται βλάστες και ανάλογα με την κατεύθυνση που θα ακολουθήσουν στην πορεία της ωρίμανσης τους ονομάζονται μυελοβλάστες, λεμφοβλάστες ή μονοβλάστες.

β) Κινητική των μονοκυττάρων (Μονοκυτταρική σειρά)

Τα μονοκύτταρα προέρχονται από το αρχέγονο δικτυωτό κύτταρο του μυελού των οστών όπως και τα υπόλοιπα κύτταρα του αίματος. Με διαφοροποίηση προκύπτει η μονοβλάστη απ' όπου σχηματίζεται το προμονοκύτταρο που τελικά μεταπίπτει σε μονοκύτταρο. Το μονοκύτταρο έχει μέγεθος 12-20 μm, με πυρήνα κεντρικό με νεφροειδές σχήμα χωρίς πυρήνια και με λεπτό δίκτυο χρωματίνης. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο με μικρά πολυάριθμα κοκκία.

γ) Κινητική των λεμφοκυττάρων (Λεμφική σειρά)

Τα λεμφοκύτταρα χωρίζονται ανάλογα με το μέγεθός τους, σε δύο κατηγορίες, στα μεγάλα και στα μικρά λεμφοκύτταρα. Παράγονται στους λεμφαδένες, στο μυελό των οστών και στο σπλήνα από ένα αρχικό κύτταρο που λέγεται λεμφοβλάστη από την οποία με ωρίμανση σχηματίζεται το προλεμφοκύτταρο. Από αυτό με ωρίμανση έχουμε το μεγάλο λεμφοκύτταρο και το μικρό λεμφοκύτταρο που έχουν πυρήνα στρογγυλό, σκοτεινό με πολύ πυκνό δίκτυο χρωματίνης και μικρή ποσότητα πρωτοπλάσματος χωρίς κοκκία.

Λευκοκυτταρικός τύπος

Η εκατοστιαία αναλογία των διαφόρων μορφών των λευκών αιμοσφαιρίων ονομάζεται λευκοκυτταρικός τύπος, ο οποίος βοηθά πολύ στη διάγνωση μιας πάθησης ή στην παρακολούθηση της πορείας της και για ένα φυσιολογικό άτομο είναι ο εξής:

Ουδετεροφιλα	50-70%
Ηωσινόφιλα	1- 4%
Βασεόφιλα	0,5-1%
Λεμφοκύτταρα	20-40%
Μεγ. Μονοπύρηνα	2-8%

Λευκοκυττάρωση ονομάζεται η κατάσταση εκείνη που ο αριθμός των λευκών αυξάνεται πάνω από 10.000 mm^3 ενώ λευκοπενία όταν ο αριθμός των λευκών είναι κάτω από 5.000 mm^3 .

Ουδετεροφιλία είναι η αύξηση των ουδετερόφιλων ενώ ουδετεροπενία είναι η ελάττωσή τους.

Λεμφοκυττάρωση και λεμφοπενία είναι αντίστοιχα η αύξηση και η ελάττωση των λεμφοκυττάρων όπως επίσης και ηωσινοφιλία και ηωσινοπενία είναι αντίστοιχα η αύξηση και η ελάττωση των ηωσινόφιλων.

Μονοκυττάρωση είναι η αύξηση των μονοκυττάρων.

Ακοκκιοκυτταραιμία έχουμε όταν στο περιφερικό αίμα κυκλοφορούν μόνο λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα και όχι πολυμορφοπύρηνα.

Απόκλιση προς τα αριστερά είναι η εμφάνιση στο περιφερικό αίμα μεταμυελοκυττάρων και ραβδοπύρηνων. Εμφανίζεται σε περιπτώσεις μεγάλης ουδετεροφιλίας, δηλαδή μεγάλη παραγωγή ουδετερόφιλων και απελευθέρωση από το μυελό των οστών προς το περιφερικό αίμα άωρων μορφών ουδετερόφιλων.

Απόκλιση προς τα δεξιά, αποτελεί τα φαινόμενο της εμφάνισης στο περιφερικό αίμα υπερώριμων ουδετερόφιλων, δηλαδή πολυμορφοπύρηνων με αυξημένο αριθμό λοβών του πυρήνα.

Ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων

Η κυριότερη αποστολή των λευκών αιμοσφαιρίων είναι η άμυνα του οργανισμού. Έχουν σχεδόν αποκλειστική συμμετοχή στην καταστροφή των μικροβίων που μπαίνουν μέσα στον οργανισμό και μεγάλη συμμετοχή στην παραγωγή, στη μεταφορά και την διανομή των αντισωμάτων.

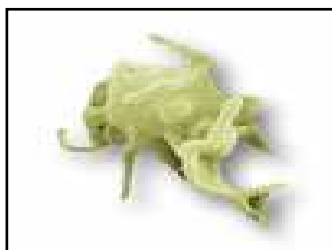
Η εξασφάλιση της κυτταρικής άμυνας γίνεται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνια και από τα μονοπύρηνια με φαγοκυττάρωση και θανάτωση του μικροοργανισμού. Τα κύτταρα που έχουν φαγοκυτταρική ιδιότητα καλούνται φαγοκύτταρα και έχουν μεγάλη σημασία για το μηχανισμό άμυνας του οργανισμού.

Η φαγοκυττάρωση επιτελείται σε διάφορα στάδια:

1. Επαφή μεταξύ του σωματιδίου και του φαγοκυττάρου
2. Ενσωμάτωση του τεμαχιδίου
3. Πέψη ⁴

Δ) Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα αποτελούν την τρίτη κατηγορία των έμμορφων συστατικών του αίματος και εμφανίζονται ως μικρά, σφαιρικά, ωοειδή ή επιμήκη σώματα (2-4 μm) χωρίς πυρηνική ουσία (εικ.5). Βρίσκονται στο σπλήνα, ο αριθμός τους ανέρχεται σε 200.000-400.000 mm³ και η διάρκεια ζωής τους είναι 8-14 ημέρες.



Τα αιμοπετάλια έχουν σαν μητρικό κύτταρο το μεγακαριοκύτταρο το οποίο βρίσκεται στο μυελό των οστών. Είναι μεγάλο κύτταρο με μέγεθος 30-90 μ και ένα ή περισσότερους πυρήνες (μέχρι και 16). Τα μεγακαριοκύτταρα προβάλλουν πολλά ψευδοπόδια τα οποία κατά κάποιο τρόπο εισέρχονται μέσα στα τριχοειδή του μυελού των οστών, κόβονται και αποτελούν τα αιμοπετάλια. Κάθε μεγακαριοκύτταρο δίνει 3.000 – 4.000 αιμοπετάλια.

Εικόνα 5: Αιμοπετάλιο

Η κύρια λειτουργία τους είναι η αναγκαία και πρωταρχική συμμετοχή τους στο μηχανισμό της αιμόστασης, όπου τα αιμοπετάλια είναι αναντικατάστατα και παίζουν ρόλο τόσο λειτουργικό όσο και βιοχημικό. Αυτή η συμμετοχή εκδηλώνεται με τρεις κύριες ιδιότητες των αιμοπεταλίων:

- την προσκόλληση στα χείλη του ρήγματος του αγγείου με την βοήθεια των ινών του κολλαγόνου του τοιχώματος
- την συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, που οφείλεται στη δράση του ADP
- την αντίδραση απελευθέρωσης ουσιών που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος

Η καταστροφή των αιμοπεταλίων, υπό φυσιολογικές συνθήκες, επιτελείται κυρίως στο σπλήνα και λιγότερο στο ήπαρ από τα κύτταρα του ΔΕΣ.

Τέλος η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα λέγεται θρομβοκυττάρωση ενώ η ελάττωση θρομβοπενία.³

2.3 Ασθένειες του αιμοποιητικού συστήματος που οφείλονται σε γενετικά αίτια

Στον πίνακα 1, περιγράφονται οι κυριότερες ασθένειες του αιμοποιητικού συστήματος που οφείλονται σε γενετικά αίτια.

Στη συνέχεια, αναπτύσσεται η αιτιολογία, η κλινική εικόνα και η θεραπεία για τις ασθένειες που εμφανίζονται συχνότερα στον πληθυσμό.

Πίνακας 1:

Κληρονομικές διαταραχές της αιμόστασης	Απλαστική αναιμία (Fanconi) Αιμολυτική αναιμία (ανεπάρκεια G6PD)
Κληρονομικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης	A-Μεσογειακή αναιμία B-Μεσογειακή αναιμία Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Κληρονομικές διαταραχές της πήξης του αίματος	Αιμορροφιλία A, B, C Εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα (DVT) Von Willebrand disease Αιμοχρωμάτωση
Κακοήθειες του αιμοποιητικού συστήματος	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία Αληθής πολυκυτταραιμία

3. Αιμοσφαιρινοπάθειες

Είναι παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της σύνθεσης της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης του ενήλικα που προήλθε από γενετικά καθορισμένη ανωμαλία. Οι διαταραχές μπορεί να είναι ποιοτικές ή ποσοτικές.

Οι ποιοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες χαρακτηρίζονται από αντικατάσταση της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης του ενήλικα από παθολογική αιμοσφαιρίνη, η οποία προήλθε από αντικατάσταση κάποιου αμινοξέως των αλυσίδων της από άλλο.

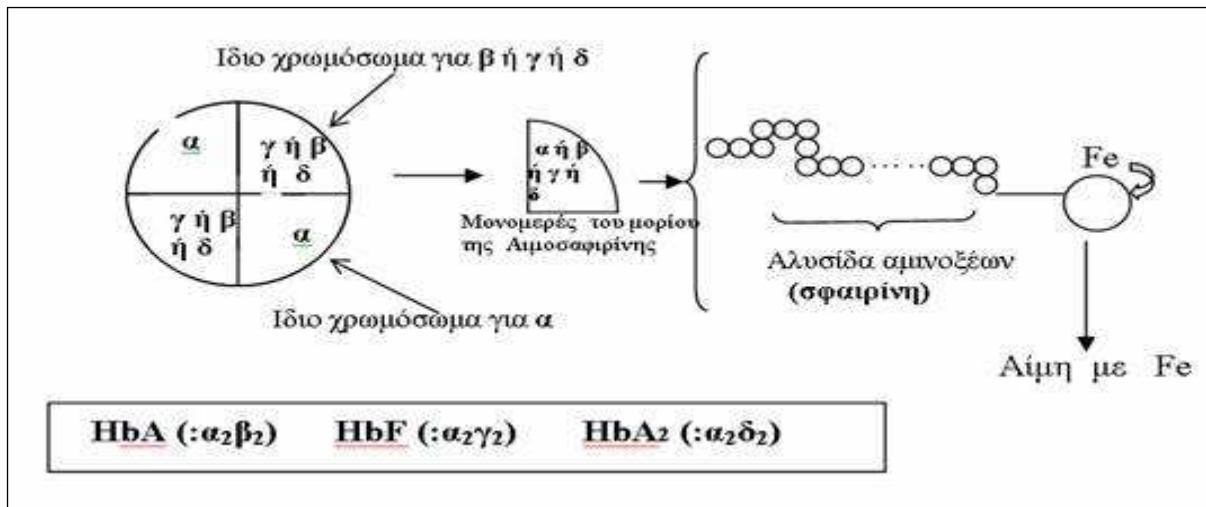
Οι ποσοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή σύνθεση μιας από τις δυο αλυσίδες α ή β.

Ανάλογα με το είδος της αιμοσφαιρινοπάθειας διακρίνονται σε ήπιες και βαριές μορφές της ασθένειας, συνηθέστερες των οποίων για τον πληθυσμό μας είναι η β-Μεσογειακή Αναιμία (β-ΜΑ, ασθένεια Cooley), η Δρεπανοκυτταρική Αναιμία (ΔΑ) και η α-Μεσογειακή Αναιμία (α-ΜΑ).

3.1 Σύνθεση αιμοσφαιρίνης

Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης αρχίζει στις ερυθροβλάστες και συνεχίζεται σε όλα τα στάδια μέχρι και του δικτυοερυθροκυττάρου. Η αίμη σχηματίζεται κυρίως από το οξικό οξύ και γλυκίνη στα μιτοχόνδρια. Το οξικό οξύ και η γλυκίνη σχηματίζουν ένα πυρολικό δακτύλιο. Τέσσερις πυρολικές ενώσεις ενώνονται μεταξύ τους με δεσμούς άνθρακα και δίνουν γένεση στο δακτύλιο της πρωτοπορφυρίνης. Αυτός στη συνέχεια ενώνεται με ένα σίδηρο και έτσι σχηματίζεται η αίμη. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της αίμης ταξινομούνται σε δύο ομάδες. Η α-ομάδα περιλαμβάνει της σφαιρίνες α, θ και ζ ενώ η μη α-ομάδα περιλαμβάνει τις σφαιρίνες β, γ, δ, ε. Η αιμοσφαιρίνη περιλαμβάνει δυο όμοιες πολυπεπτιδικές αλυσίδες που ανήκουν στην α-ομάδα και δυο όμοιες από τη μη α-ομάδα. Κάθε μια από αυτές είναι ενωμένες με ένα μόριο αίμης.

Η αιμοσφαιρίνη Α (αιμοσφαιρίνη ενήλικου) αποτελεί το 97% της αιμοσφαιρίνης στους ενήλικες και περιέχει 2α και 2β πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Φυσιολογικά υπάρχουν ίσα ποσά α και β αλυσίδων. Κάθε α-αλυσίδα ενώνεται με μια β και σχηματίζουν ένα διμερές. Δυο τέτοια διμερή ενώνονται μεταξύ τους με δεσμό ασθενέστερο από του διμερούς και σχηματίζεται η αιμοσφαιρίνη. Το υπόλοιπο 3% της αιμοσφαιρίνης του ενήλικα αποτελείται κατά κύριο λόγο από αιμοσφαιρίνη Α2 που σχηματίζεται από 2α και 2δ αλυσίδες και αιμοσφαιρίνη F που σχηματίζεται από 2α και 2γ αλυσίδες. Η αιμοσφαιρίνη F ή εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, είναι η κυριότερη αιμοσφαιρίνη της εμβρυϊκής ζωής αφού στο έμβρυο δεν υπάρχει αιμοσφαιρίνη Α. Κατά τους τελευταίους τρεις μήνες ελαττώνεται η σύνθεση των γ αλυσίδων και αυξάνεται η σύνθεση των β οπότε ελαττώνεται η αιμοσφαιρίνη F και αυξάνεται η Α (εικ. 6).



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση της δομής των αιμοσφαιρινών (το τετραμερές και το μονομερές). Κάθε υπομονάδα (μονομερές) αποτελείται από ένα μόριο αίμης που περιέχει το σίδηρο (Fe) (όπου προσδένεται το O₂) και μια "αλυσίδα" από αμινοξέα, τη σφαιρίνη (πρωτεΐνη).

Η σύνθεση των α αλυσίδων ελέγχεται από τέσσερα γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16 ενώ η σύνθεση των β αλυσίδων ελέγχεται από δυο γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11.

Ο κύριος ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες προς τους ιστούς και η μεταφορά του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς προς τους πνεύμονες, απ' όπου αποβάλλεται. Το 97% περίπου του οξυγόνου μεταφέρεται προς τους ιστούς συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη ενώ το υπόλοιπο 3% μεταφέρεται διαλυμένο στο υγρό του πλάσματος και των κυττάρων. Το οξυγόνο συνδέεται χαλαρά και αμφίδρομα με το σίδηρο της αιμοσφαιρίνης. Στα πνευμονικά τριχοειδή όπου η πίεση του οξυγόνου (PO₂) είναι αυξημένη, το οξυγόνο συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη ενώ στα τριχοειδή των ιστών όπου η πίεση του οξυγόνου (PO₂) είναι χαμηλή, το οξυγόνο αποδίδεται στους ιστούς. Η καμπύλη του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο έχει σχήμα S. Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο πλησιάζει το 100% στους πνεύμονες, όπου η PO₂ στο αρτηριακό αίμα φτάνει τα 100 mg Hg, ενώ στο φλεβικό αίμα, όπου η PO₂ είναι περίπου 40 mg Hg, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι περίπου 70%. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες κάθε 100 ml αίματος μεταφέρουν 5 ml οξυγόνου σε κάθε κύκλο τους στους ιστούς. Η συνδεδεμένη με οξυγόνο αιμοσφαιρίνη καλείται οξυαιμοσφαιρίνη ενώ η μη συνδεδεμένη με οξυγόνο λέγεται δεοξυαιμοσφαιρίνη. Ένα μόριο αιμοσφαιρίνης που είναι μερικώς κορεσμένο με οξυγόνο έχει μεγαλύτερη συγγένεια για το οξυγόνο σε σχέση με μόριο αιμοσφαιρίνης που είναι λιγότερο κορεσμένο.

Η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες οι οποίοι μετακινούν την καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο προς τα αριστερά (αυξημένη συγγένεια) ή προς τα δεξιά (ελαττωμένη συγγένεια). Αυτές οι αλλαγές εμφανίζονται λόγω αλλαγών στη δομή της αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται σε δυο μορφές οι οποίες μπορεί να μεταπέσουν η μία στην άλλη. Οι μορφές αυτές T-δεοξυαιμοσφαιρίνη και η R-οξυαιμοσφαιρίνη που διαφέρουν μεταξύ τους στη συγγένεια για το οξυγόνο που εμφανίζει η κάθε μια. Η μορφή T έχει χαμηλή συγγένεια ενώ η μορφή R υψηλή. Παράγοντες που αυξάνουν τη συγγένεια αιμοσφαιρίνης – οξυγόνου είναι η αύξηση του pH, η ελάττωση της θερμοκρασίας και η ελάττωση του 2,3-DPG (διφωσφογλυκερικό οξύ). Αντίθετα, η ελάττωση του pH και η αύξηση της θερμοκρασίας ή της συγκέντρωσης του 2,3-DPG οδηγούν σε ελάττωση της συγγένειας αιμοσφαιρίνης – οξυγόνου.⁶

3.2 Μεσογειακή αναιμία

Η Μεσογειακή αναιμία (MA), είναι μια μορφή αναιμίας, που οφείλεται σε αδυναμία παραγωγής φυσιολογικών μορίων αιμοσφαιρίνης, λόγω βλάβης του γονιδίου που ελέγχει την παραγωγή της. Η Μεσογειακή αναιμία υπάγεται στις κληρονομικές νόσους γιατί, η βλάβη οφείλεται σε διαταραχή κάποιου γονιδίου, το οποίο μπορεί να μεταβιβαστεί από γενιά σε γενιά.

Ανάλογα με το ποια αλυσίδα δεν παράγεται στην κανονική της ποσότητα έχουμε και την αντίστοιχη Μεσογειακή Αναιμία. Αν η γενετική ανωμαλία αφορά την σύνθεση των β-αλυσίδων μιλάμε για Β-Μεσογειακή αναιμία ενώ, αν αφορά τη σύνθεση των α-αλυσίδων μιλάμε για Α-Μεσογειακή αναιμία.

Η γενετική ανωμαλία μεταβιβάζεται κληρονομικά και έτσι απαντάται στην ομόζυγη και την ετερόζυγη μορφή της.⁴

A) Ιστορική αναδρομή

Η Μεσογειακή Αναιμία είναι η πιο γνωστή ίσως από τις κληρονομικές ασθένειες, η οποία αρχικά πιστευόταν ότι επηρέαζε κατά κύριο λόγο τις χώρες της Μεσογείου, εξ ου και το όνομα. Στην πραγματικότητα, όμως, συναντάται σε πολλές περιοχές του πλανήτη και σε μερικές από αυτές οι άνθρωποι πεθαίνουν πριν από την πρώτη δεκαετία της ζωής τους, χωρίς να έχουν διαγνωστεί και χωρίς να τους έχει προσφερθεί οποιαδήποτε θεραπευτική αγωγή. Η Μεσογειακή Αναιμία ή θαλασσαιμία είναι, επίσης, γνωστή ως νόσος του Cooley, προς τιμήν του επιστήμονα ο οποίος τη μελέτησε πρώτος τη δεκαετία του '30.

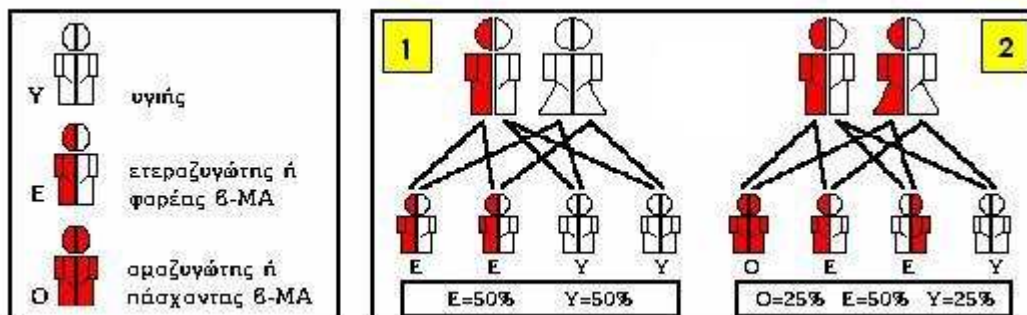
Στην Ελλάδα περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Μανίκα και Σπηλιόπουλο το 1933. Μεγάλη ώθηση δόθηκε στην μελέτη της Μεσογειακής αναιμίας από το 1949 και μετά, όταν αναλύθηκε η σύνθεση του μορίου της αιμοσφαιρίνης και αποδείχθηκε ότι οι παθολογικές αιμοσφαιρίνες είναι η αιτία για ορισμένες αναιμίες.⁴

Εκείνα τα χρόνια που ο Αμερικανός παιδίατρος Cooley έκανε τις πρώτες περιγραφές της κλινικής εικόνας των ατόμων με Μεσογειακή Αναιμία, οι ασθενείς κατέληγαν στο θάνατο πριν από το τέλος της δεύτερης δεκαετίας της ζωής τους, αφού η παθοφυσιολογία της νόσου ήταν άγνωστη, όπως και οι τρόποι αντιμετώπισής της. Από τότε μέχρι σήμερα η επιστήμη έχει προχωρήσει με τεράστια βήματα, ενώ στο μεταξύ διαπιστώθηκε μέσα από επιστημονικές και επιδημιολογικές μελέτες ότι η ασθένεια αυτή επηρεάζει ολόκληρο τον πλανήτη και όχι μόνο τις χώρες της Μεσογείου, άλλες με μικρότερη, άλλες με μεγαλύτερη και άλλες με άγνωστη ακόμα συχνότητα.

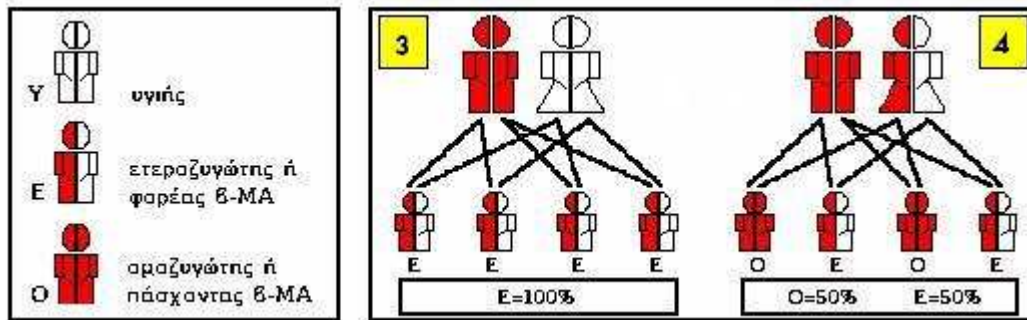
Στη χώρα μας ζουν σήμερα περισσότεροι από 3.000 πάσχοντες, ενώ το ποσοστό των ανθρώπων που έχουν στίγμα μεσογειακής αναιμίας είναι περίπου 8% (ένας στους δώδεκα)¹¹.

Β) Πως κληρονομείται η Μεσογειακή Αναιμία

Η β-Μεσογειακή αναιμία (β-MA) μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα. Όταν ο ένας από τους δυο γονείς είναι φορέας της β-Μεσογειακής αναιμίας και ο άλλος είναι υγιής τότε έχουν 50% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδιά ετερόζυγα και 50% πιθανότητα να αποκτήσουν υγιή παιδιά (σχήμα 1). Ενώ όταν και οι δυο γονείς είναι ετεροζυγώτες έχουν 25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με β-Μεσογειακή αναιμία, 50% πιθανότητα να αποκτήσουν ετερόζυγο παιδί και 25% υγιή παιδί. Όπως φαίνεται σχηματικά, β-Μεσογειακή αναιμία θα έχει ένα στα τέσσερα παιδιά, η πιθανότητα όμως αυτή (25%) δεν ακολουθεί καμία σειρά και ισχύει για κάθε εγκυμοσύνη άσχετα αν το ζευγάρι έχει ήδη αποκτήσει και άλλο παιδί με Μεσογειακή αναιμία (σχήμα 2).



Όταν ο ένας από τους δυο γονείς είναι ομοζυγώτης και ο άλλος είναι υγιής τότε όλα τα παιδιά που θα αποκτήσουν θα είναι ετεροζυγώτες (σχήμα 3). Ενώ όταν ο ένας είναι ομοζυγώτης και ο άλλος ετεροζυγώτης έχουν 50% πιθανότητα να αποκτήσουν ετερόζυγα παιδιά και 50% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδιά με Μεσογειακή αναιμία (σχήμα 4).



Αντίστοιχα με τον ίδιο τρόπο μεταβιβάζεται και η Α-Μεσογειακή αναιμία.

3.3 Β-Μεσογειακή Αναιμία

Αιτιολογία

Τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο, δεν μπορούν να συνθέσουν τη φυσιολογική μορφή της αιμοσφαιρίνης, που αποτελεί το κύριο συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων το οποίο μεταφέρει το οξυγόνο στους ιστούς, με αποτέλεσμα να σχηματιστούν ανώμαλα ερυθροκύτταρα με μικρή διάρκεια ζωής. Η β-Μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από ελάττωση της σύνθεσης των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η σύνθεση των β-αλυσίδων ελέγχεται από δυο γονίδια τα οποία βρίσκονται στα χρωμοσώματα 11 και προέρχονται ένα από κάθε γονέα. Μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια οδηγεί σε αναστολή της έκφρασής του και τη δημιουργία της ετερόζυγης Μεσογειακής αναιμίας. Το ελαττωματικό γονίδιο μεταφέρεται στους απογόνους σύμφωνα με τους νόμους του Mendel. Αν κάποιος κληρονομήσει από τους γονείς του δυο ελαττωματικά γονίδια, εμφανίζει την ομόζυγο μορφή της β-Μεσογειακής αναιμίας, η κλινική εικόνα της οποίας είναι πιο βαριά. Με άλλα λόγια οι πάσχοντες από Μεσογειακή αναιμία δεν μπορούν να συνθέσουν β-αλυσίδες με αποτέλεσμα να σχηματίζονται μικρά, ευαίσθητα ερυθρά αιμοσφαίρια που αδυνατούν να μεταφέρουν επαρκώς το οξυγόνο και καταστρέφονται εύκολα. Στη σοβαρή μορφή της νόσου το 90% των ερυθροκυττάρων καταστρέφεται στο εσωτερικό του μυελού και το υπόλοιπο 10% που βγαίνει στην κυκλοφορία καταστρέφεται. Αυτό εξυπακούει ότι για να μπορέσει ο ασθενής να επιβιώσει θα πρέπει να υποβάλλεται συχνά σε μετάγγιση αίματος.

Οι διάφοροι τύποι της β-Μεσογειακής αναιμίας διαφέρουν μεταξύ τους σημαντικά τόσο στα κλινικά όσο και στα αιματολογικά ευρήματα. Τέλος, οι ασθενείς μπορεί να είναι ετεροζυγώτες ή ομοζυγώτες.⁷

A) Ομόζυγη Β-Μεσογειακή Αναιμία

Στην ομόζυγη μορφή της β-Μεσογειακής αναιμίας παρατηρείται μεγάλη ελάττωση της παραγωγής των β-αλυσίδων και μεγάλη περίσσεια των α. Οι αλυσίδες που μένουν ελεύθερες στο εσωτερικό των ερυθροβλαστών, σχηματίζουν συσσωματώματα και καθιζάνουν. Οι καθιζήσεις αυτές επηρεάζουν τη διαβατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροβλαστών και οδηγούν σε παγίδευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από μακροφάγα του μονοκυτταρικού-φαγοκυτταρικού συστήματος και καταστροφή τους. Έτσι η ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από ενδομυελική καταστροφή των ερυθροειδών κυττάρων και μείωση της διάρκειας παραμονής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία. Ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων μειώνεται στις 20 ημέρες. Εμφανίζουν δηλαδή οι ασθενείς αναποτελεσματική ερυθροποίηση και περιφερική αιμόλυση. Η ελάττωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί σε έντονη διέγερση της ερυθροποίησης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διερεύνηση του μυελού των οστών και την εξωμυελική αιμοποίηση στο ήπαρ και το σπλήνα.

Κλινική εικόνα

Η κλινική έναρξη της νόσου γίνεται στην πρώτη παιδική ηλικία, συνήθως τους πρώτους 6-8 μήνες της ζωής, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχές της ανάπτυξης του σώματος, δυσλειτουργία όλων σχεδόν των οργανικών συστημάτων και εναποθέσεις σιδήρου σε διάφορα όργανα. Αναλυτικότερα:

- Αναιμία που εμφανίζεται από τους πρώτους μήνες της ζωής. Οι άρρωστοι έχουν έντονη ωχρότητα με λεμονοειδή απόχρωση.
- Καθυστέρηση της ανάπτυξης του παιδιού που γίνεται αισθητή στην ηλικία των 9-10 χρόνων.
- Χολολιθίαση
- Αύξηση του ουρικού οξέος και πιθανόν αρθρίτιδα
- Ηπατομεγαλία
- Αυξημένη προδιάθεση σε λοιμώξεις
- Προοδευτική διόγκωση του σπλήνα που οδηγεί στον υπερσπληνισμό (αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία), με αποτέλεσμα επιδείνωση της αναιμίας, τάση για αιμορραγία και ευαισθησία στις λοιμώξεις.

- Απουσία ή καθυστέρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλλου (π.χ. έμμηνος ρύση).
- Σακχαρώδη διαβήτη.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας για την δημιουργία της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι η χρόνια αναιμία που αντιμετωπίζεται με συχνές μεταγγίσεις αίματος με αποτέλεσμα εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο.
- Τυπικό μογγολοειδές προσωπείο. Η παραμόρφωση αυτή της κεφαλής του παιδιού οφείλεται στην αύξηση του εύρους της διπλής εξαιτίας της έντονης δραστηρότητας του μυελού. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση του προσώπου. Τα μήλα των παρειών προέχουν, η σχισμή των βλεφάρων είναι λοξή, υπάρχει καθίζηση της βάσης της μύτης.⁴

Εργαστηριακά ευρήματα

Η αιμοσφαιρίνη κυμαίνεται στα 4-8 gr/dL. Η αναιμία είναι υπόχρωμη μικροκυτταρική με χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων την ανισοποικιλοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, βασεόφιλο στίξη και εμφάνιση έγκλειστων σωματίων από την καθίζηση ελεύθερων α αλυσίδων αιμοσφαιρίνης μέσα στο ερυθροκύτταρο. Τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι αυξημένα και πολύ συχνά παρατηρούνται ερυθροβλάστες στο περιφερικό αίμα. Η ωσμωτική αντίσταση των ερυθρών σε υπότονα διαλύματα NaCl είναι αυξημένη. Ο αριθμός, ο τύπος των λευκών και τα αιμοπετάλια κυμαίνονται μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο σιδηρός του ορού είναι φυσιολογικός ή αυξημένος. Η φερριτίνη του ορού είναι επίσης αυξημένη και ο κορεσμός της σιδηροφιλίνης σχεδόν πλήρης. Η χολερυθρίνη βρίσκεται πάνω από τις φυσιολογικές τιμές. Παρά τις χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων η διάγνωση καθορίζεται από την ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης με την ανεύρεση αυξημένης παρουσίας αιμοσφαιρίνης F και την αντίστοιχα συμπληρωματική ποσοστιαία παρουσία της A2 και A αιμοσφαιρίνης.

Θεραπεία

Η βασική θεραπευτική αντιμετώπιση της ομόζυγης Β-Μεσογειακής αναιμίας περιλαμβάνει τις μεταγγίσεις, την αποσιδήρωση, την σπληνεκτομή καθώς και την πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου (καρδιολογικές, ενδοκρινολογικές, λοιμώξεις κ.α.).

- **Μεταγγίσεις αίματος:** Αυτές πρέπει να γίνονται συστηματικά κάθε 2-4 εβδομάδες ώστε να διατηρείται η αιμοσφαιρίνη του πάσχοντος σε επίπεδα 10 - 14 gr/dl. Αυτό είναι απαραίτητο ώστε οι θαλασσαιμικοί να έχουν φυσιολογική ανάπτυξη και ελάχιστες ή και καθόλου οστικές αλλοιώσεις. Παράλληλα με τη συστηματική μετάγγιση επιβραδύνεται η διόγκωση του σπλήνα και αποφεύγονται οι καρδιολογικές και ενδοκρινολογικές επιπλοκές, ενώ περιορίζεται στο ελάχιστο η εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων. Για τη μετάγγιση δεν χρησιμοποιείται πλήρες αίμα αλλά συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ενώ για κάθε

ενήλικα θαλασσαιμικό (άνω των 15 ετών) απαιτούνται τουλάχιστον 25-30 μονάδες αίματος το χρόνο. Προτιμότερο βέβαια είναι η εξατομίκευση του όγκου αίματος σε gr ή ml που απαιτείται για κάθε θαλασσαιμικό και η πλήρης καταγραφή του και όχι η αναφορά σε μονάδες αίματος.

- **Αποσιδήρωση:** Με κάθε μονάδα αίματος προστίθενται στον οργανισμό περίπου 180 mg σιδήρου (Fe) η συσσώρευση του οποίου με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σταδιακά στην καταστροφή των κυττάρων, με αποτέλεσμα την λειτουργική ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων όπως το ήπαρ, η καρδιά, το πάγκρεας, οι ενδοκρινείς αδένες, κ.λ.π. Μοναδική θεραπεία αυτής της κατάστασης που ονομάζεται αιμοσιδήρωση είναι η αποσιδήρωση η οποία άρχισε να εφαρμόζεται συστηματικά στα μέσα της δεκαετίας του '70. Προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν διάφορες χηλικές ουσίες, δηλαδή ουσίες που δεσμεύουν το σίδηρο. Τέτοιες ουσίες είναι το EDTA (αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ) και το DTPA (διεθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ). Οι ουσίες αυτές δεν κατάφεραν να κινητοποιήσουν τον αποθηκευμένο σίδηρο, γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιείτε μια μόνο ειδική ένωση η δεσφεριοξαμίνη. Η αποσιδήρωση πραγματοποιείται με στάγδην υποδόρια έγχυση του φαρμάκου δεσφεριοξαμίνη (Desferal) διάρκειας τουλάχιστον 8 με 12 ωρών, με ειδική φορητή αντλία και η συνήθης δόση είναι 20-50 mg/kg σωματικού βάρους. Σε ορισμένες δε περιπτώσεις μπορεί να δοθεί και ενδοφλεβίως. Σήμερα η θεραπεία της αποσιδήρωσης εφαρμόζεται και με άλλες ουσίες που δίνονται από το στόμα σε μορφή χαπιού. Τέτοια είναι η ουσία της δεφεριπρόνης, που κυκλοφορεί με τη μορφή δύο σκευασμάτων του "Ferriprox" και του "Kelfer". Η δεφεριπρόνη δοκιμάζεται και σε συνδυασμό με τη δεσφεριοξαμίνη με πολύ καλά αποτελέσματα, ενώ νέες ουσίες που θα δίνονται από το στόμα ετοιμάζονται να δοκιμαστούν. Η δόση και το θεραπευτικό σχήμα πρέπει να εξατομικεύονται με σκοπό την επιτυχία αρνητικού ισοζυγίου στον κάθε θαλασσαιμικό.
- **Σπληνεκτομή:** Πολλές φορές μπορεί να χρειασθεί οι ασθενείς να υποβληθούν σε αφαίρεση του σπλήνα (σπληνεκτομή) λόγω υπερσπληνισμού. Ο υπερσπληνισμός οφείλεται κυρίως στην υπερλειτουργία του σπλήνα λόγω της καταστροφής μεγάλου αριθμού "ελαττωματικών" ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις - κυρίως τα παλαιότερα χρόνια - οφείλονταν σε πλημμελείς μεταγγίσεις. Βασική ένδειξη σπληνεκτομής είναι η αύξηση των ετήσιων αναγκών σε αίμα του θαλασσαιμικού. Η μέση ετήσια κατανάλωση αίματος υπολογίζεται σε ml συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά kg βάρους σώματος με βάση την εξίσωση:

$$\frac{\text{ολικός όγκος σε ml μεταγγισθέντων συμπυκνωμένων ερυθρών ετησίως}}{\text{βάρος σώματος σε kg (μέσο βάρος έτους)}}$$

Από αυτό προκύπτει η αναγκαιότητα τακτικής παρακολούθησης των θαλασσαιμικών με καταγραφή του σωματικού βάρους αλλά και ακριβής γνώση του συνολικού όγκου αίματος που λαμβάνει ο θαλασσαιμικός ανά έτος. Επίσης, η τακτική και συστηματική παρακολούθηση του μεγέθους του σπλήνα με φυσική εξέταση αλλά και υπερηχογραφικά, επιβάλλεται. Μετά τη σπληνεκτομή είναι δυνατό να παρουσιαστεί θρομβοκυττάρωση (αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων) όπου για την αντιμετώπισή της μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρές δόσεις ασπιρίνης. Προεγχειρητικά, συνιστάται εμβολιασμός έναντι του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας (πνευμονιόκοκκος), του αιμόφιλου της ινφλουέντσας και του μηνιγγιτιδόκοκκου καθώς και χημειοπροφύλαξη μετεγχειρητικά.

- **Μεταμόσχευση του μυελού των οστών** χρησιμοποιήθηκε σε ορισμένες σοβαρές περιπτώσεις β-θαλασσαιμίας και ήδη ορισμένα κέντρα στην Ιταλία έχουν αρκετή εμπειρία στο θέμα αυτό. Αυτός είναι και ο μόνος τρόπος ριζικής αντιμετώπισης της νόσου. Οι καλύτεροι υποψήφιοι είναι τα νέα άτομα, καθώς οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς είναι περισσότερο επιβαρυνμένοι από τις μεταγγίσεις, έχουν περιορισμένες πιθανότητες επιτυχίας, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επειδή οι μεταγγίσεις και η χορήγηση χηλικών ενώσεων εξασφαλίζουν φυσιολογική ανάπτυξη και ικανοποιητικό επίπεδο ζωής για πολλά χρόνια, και επειδή η μεταμόσχευση του μυελού των οστών παρουσιάζει ακόμη σημαντική βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα, είναι δύσκολη η επιλογή της θεραπείας για τους ασθενείς. Ωστόσο, σε παιδιά που εμφανίζουν ελάχιστη ή και καθόλου επιβάρυνση του ήπατος, ως αποτέλεσμα της επιτυχούς θεραπείας αποσιδήρωσης, η μεταμόσχευση με συμβατό δότη έχει σαν συνέπεια την επιβίωση χωρίς τη νόσο στο 95%. Αν αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν, τότε η μεταμόσχευση, όταν πραγματοποιηθεί έγκαιρα, μπορεί να είναι η πιο αποτελεσματική και από πλευράς κόστους μέθοδος θεραπείας, η οποία επιπλέον θα απαλλάσσει τον ασθενή από την ανάγκη παρεντερικής χορήγησης χηλικών ενώσεων εφ' όρου ζωής. Εάν οι χηλικοί παράγοντες που αναμένεται να κυκλοφορήσουν και που θα λαμβάνονται από το στόμα αποδειχθούν αποτελεσματικοί, μπορεί να αναθεωρηθούν οι απόψεις που αφορούν την πρόιμη μεταμόσχευση.⁷
- **Γονιδιακή Θεραπεία** είναι η θεραπευτική προσέγγιση με την οποία μια νόσος αντιμετωπίζεται στο γενετικό επίπεδο. Με τη γονιδιακή θεραπεία γίνεται εισαγωγή γενετικού υλικού (π.χ. αντίγραφο φυσιολογικού γονιδίου) στα κύτταρα ενός οργανισμού με σκοπό την αποκατάσταση μιας παθολογικής κυτταρικής λειτουργίας. Στην περίπτωση της Β-Μεσογειακής αναιμίας όπου η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης είναι σημαντικά μειωμένη ή απουσιάζει εντελώς, η εισαγωγή του φυσιολογικού γονιδίου της β-σφαιρίνης στα πρώιμα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα (που αυτοανανεώνονται διαρκώς και δίνουν γένεση σε όλα τα κύτταρα του αίματος) των ασθενών και στη συνέχεια η φυσιολογική έκφρασή του

στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αναμένεται να οδηγήσει σε παραγωγή αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα ικανά να καταστήσουν τους ασθενείς ανεξάρτητους από μεταγγίσεις αίματος. Για τη μεταφορά του θεραπευτικού γονιδίου στα κύτταρα χρησιμοποιούνται κυρίως απενεργοποιημένοι, μη λοιμογόνοι ιοί στους οποίους αντικαθίσταται σημαντικό μέρος του γενετικού τους υλικού με το φυσιολογικό β-γονίδιο. Οι απενεργοποιημένοι ιοί που μεταφέρουν τη σωστή γενετική πληροφορία καλούνται τότε ιϊκοί φορείς (αδενοϊοί, αδενοσυσχετιζόμενοι ιοί, ρετροϊοί, LV ιοί). Οι ιϊκοί φορείς διαθέτοντας τη φυσική ιδιότητα να μεταφέρουν γενετικό υλικό στα κύτταρα που εισέρχονται, μεταφέρουν με αυτόν τον τρόπο το θεραπευτικό γονίδιο. Τα θεραπευτικά γονίδια μεταφέρονται με τους ιϊκούς φορείς στα πάσχοντα κύτταρα είτε με ενδοσωματική (in vivo) γονιδιακή μεταφορά είτε με εξωσωματική (ex vivo) γονιδιακή μεταφορά. Προϋπόθεση για την επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας των γενετικών νοσημάτων είναι η επιλογή του κατάλληλου φορέα, ώστε να μεταφέρεται σταθερά η γενετική πληροφορία σε όλα τα κύτταρα-απογόνους και να μην εξαλείφεται στη διάρκεια των αλληπάλληλων διαιρέσεων των κυττάρων. Επιπλέον η έκφραση του μεταφερόμενου γονιδίου πρέπει να ρυθμίζεται αυστηρά, δηλ. να παράγεται θεραπευτικό ποσό πρωτεΐνης από τα κατάλληλα κύτταρα-στόχους (π.χ. αιμοσφαιρίνη από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, στη μεσογειακή αναιμία). Η Μεσογειακή αναιμία αποτέλεσε κλασικό στόχο της γονιδιακής θεραπείας από το τέλος της δεκαετίας του '80, καθώς ήταν από τις πρώτες γενετικές ασθένειες που ταυτοποιήθηκαν μοριακά. Τα αποτελέσματα των ερευνών, όμως, μέχρι το τέλος της δεκαετίας του '90 δεν επέτρεπαν αισιοδοξία για ριζικό θεραπευτικό όφελος στις κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες. Τα τελευταία έξι χρόνια, αντιθέτως, επιστημονικά δεδομένα προκλινικών μελετών από διάφορα ερευνητικά κέντρα, δικαιολογούν την έναρξη κλινικών μελετών γονιδιακής θεραπείας σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία. Αυτό έγινε κατορθωτό με τη χρήση ιϊκών φορέων νεότερης γενιάς, που είναι αποτελεσματικότεροι και ασφαλέστεροι. Οι φορείς αυτοί χρησιμοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα της νόσου (ποντίκια με μεσογειακή αναιμία) και τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά: η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης ανέβηκε στα επιθυμητά επίπεδα και το θεραπευτικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι μόνιμο. Η γονιδιακή μεταφορά στην περίπτωση της Μεσογειακής αναιμίας θα γίνεται εξωσωματικά (ex vivo). Αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς που εκδηλώνουν την ασθένεια, θα αφαιρούνται (από το περιφερικό αίμα ή τον μυελό των οστών) και θα καλλιεργούνται μαζί με τον ιϊκό φορέα εξωσωματικά. Ο φορέας θα ενσωματωθεί στο χρωμοσωμικό υλικό των κυττάρων και θα μπορεί να μεταδώσει τη "σωστή" γενετική πληροφορία στα κύτταρα-απογόνους. Τα θεραπευμένα πλέον κύτταρα θα επανεγχύνονται στον ασθενή εξασφαλίζοντας την εφ' όρου ζωής διόρθωση της νόσου.¹¹

Άμεσες επιπλοκές της ασθένειας

Οι επιπλοκές αυτές είναι απόρροια των συχνών μεταγγίσεων και της καθημερινής αποσιδήρωσης. Από τις συχνές μεταγγίσεις μπορεί να παρουσιαστούν:

- Πυρετικές ή αλλεργικές αντιδράσεις.

Κατά τη μετάγγιση είναι δυνατόν να διέλθουν μικρές ποσότητες πλάσματος, λευκών, αιμοπεταλίων, τοξινών ή αλλοαντισωμάτων και να προκαλέσουν τέτοιες αντιδράσεις. Τα τελευταία χρόνια με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών φιλτραρίσματος ή πλυμένων ερυθρών, οι επιπλοκές αυτές έχουν σημαντικότερα περιοριστεί.

- Ασυμβατότητα και οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις. Η επιπλοκή αυτή είναι πολύ σπάνια, χάρη στο σχολαστικό έλεγχο των αιμοδοσιών, στη συμβατότητα των μονάδων αίματος μεταξύ δότη και λήπτη.
- Μετάδοση αιματογενών νοσημάτων. Ο κίνδυνος μετάδοσης τέτοιων νοσημάτων, όπως είναι το AIDS ή ηπατίτιδα (B, C, D και G), και η σύφιλη, είναι μηδαμινός, γιατί οι ασθενείς αυτοί μεταγγίζονται μόνο με ερυθρά αιμοσφαίρια, στα οποία δεν βρίσκονται οι ιοί και στο γεγονός ότι γίνεται σχολαστική επιλογή των αιμοδοτών και εξονυχιστικός εργαστηριακός έλεγχος των χορηγούμενων μονάδων.
- Αλλοανοσοποίηση

Από την χρήση της καθημερινής αποσιδήρωσης μπορεί να εμφανιστούν:

- Τοπικές αλλεργικές ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Ενδέχεται να παρουσιαστούν στο σημείο της υποδόριας έγχυσης προκαλώντας οίδημα, ερυθρότητα, θερμότητα, κνησμό και πόνο.
- Συστηματική αλλεργική αντίδραση. Είναι σπάνια επιπλοκή της δεσφεριοξαμίνης.
- Διαταραχές από τους οφθαλμούς και τα αυτιά. Μπορεί να προκληθούν όταν τα επίπεδα της φερριτίνης είναι χαμηλά και συνεχίζεται η χρήση υψηλών δόσεων του φαρμάκου.
- Οστεοπενία και δυσμορφίες των οστών. Επιπλοκές που εμφανίζονται μετά από μακροχρόνια χρήση της χηλικής ουσίας Δεσφεριοξαμίνης.

Μακροχρόνιες ή αψότερες επιπλοκές της ασθένειας

Οι επιπλοκές αυτές είναι απόρροια της συσσώρευσης του σιδήρου στα ζωτικά όργανα (αιμοσιδήρωσης), όταν δεν ακολουθείται συστηματικά η μέθοδος της αποσιδήρωσης. Οι σοβαρότερες μακροχρόνιες επιπλοκές που μπορεί να πάθουν τα άτομα αυτά είναι:

- Καρδιολογικές επιπλοκές (καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς) : Οι καρδιολογικές, είναι οι σοβαρότερες από τις επιπλοκές που

παρουσιάζει η θαλασσαιμία, και αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου των θαλασσαιμικών. Η καρδιακή βλάβη οφείλεται στην ύπαρξη μεγάλης ποσότητας σιδήρου λόγω των συχνών **μεταγγίσεων** και της εναπόθεσής του στις ίνες του μυοκαρδίου, προκαλώντας μακροχρόνια δυσλειτουργία του οργάνου. Η ιογενής μυοκαρδίτιδα επίσης, αποτελεί μια επιπλέον αιτία καρδιολογικών επιπλοκών. Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά χρονικά διαστήματα ανάλογα με την κατάσταση και την ηλικία του θαλασσαιμικού. Πρώιμος υπερηχογραφικός δείκτης μείωσης της καρδιακής λειτουργίας είναι η δυσκολία στη διαστολή της αριστερής κοιλίας. Η παρακολούθηση, πέραν του ιστορικού του θαλασσαιμικού περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα και ακτινογραφία θώρακα. Πρόσθετες εξετάσεις είναι το 24ωρο Holter ηλεκτροκαρδιογραφικής ανάλυσης, δοκιμασία κόπωσης, ραδιοϊσοτοπικές μελέτες, MRI κ.λ.π. Βασικά μέτρα που βοηθούν στην πρόληψη των καρδιολογικών επιπλοκών είναι:

1. **Η διατήρηση επιπέδων αιμοσφαιρίνης** πριν τη μετάγγιση περίπου 9-10,5 gr/dl σε θαλασσαιμικούς χωρίς καρδιολογικό πρόβλημα και 10-11 gr/dl σε αυτούς με καρδιακή νόσο.

2. **Συστηματική, τακτική αποσιδήρωση.** Ειδικά σε θαλασσαιμικούς με καρδιολογικό πρόβλημα χρειάζεται συνεχής έγχυση φαρμάκου δεσφεριοξαμίνης (Desferal) υποδορίως ή ενδοφλεβίως. Πολύ καλά αποτελέσματα προσφέρει επίσης η συγχορήγηση δεσφεριοξαμίνης και δεφεριπρόνης. Η εντατική αποσιδήρωση σε συνδυασμό με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, όπου αυτή χρειάζεται, μπορεί να περιορίσει σημαντικά και σε ορισμένες περιπτώσεις να αναστρέψει τις βλάβες.

3. **Αντιμετώπιση άλλων αιτιών** καρδιοπάθειας όπως, υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός κ.λ.π. για τον εντοπισμό των οποίων απαιτείται περιοδικός **ενδοκρινολογικός έλεγχος.**

- Ενδοκρινολογικές επιπλοκές
- Σακχαρώδη Διαβήτη
- Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό
- Υποπαραθυρεοειδισμό
- Υποθυρεοειδισμό
- Ηπατολογικές επιπλοκές
 - Ηπατίτιδες
 - Χολολιθιάσεις
- Αιματολογικές επιπλοκές
 - Αιμολύσεις
 - Υπερσπληνισμό

Η σωστή ακολούθηση των κανόνων της σύγχρονης θεραπευτικής αγωγής, εμποδίζει την ανάπτυξη των απώτερων επιπλοκών.^{III}

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των παιδιών με Β-Μεσογειακή αναιμία δεν είναι καλή. Οι συχνές μεταγίσεις, η αποσιδήρωση, η σπληνεκτομή βελτίωσαν αποφασιστικά την επιβίωση των αρρώστων με αποτέλεσμα ένα ποσοστό να ξεπερνάει την τρίτη δεκαετία της ζωής, ενώ παλαιότερα, σχεδόν όλοι οι άρρωστοι κατέληγαν στη δεύτερη δεκαετία.

B) Ετερόζυγη Β-Μεσογειακή Αναιμία

Αφορά περιπτώσεις όπου δεν λειτουργεί το ένα από τα δυο γονίδια που ρυθμίζει την παραγωγή β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Το άλλο γονίδιο β λειτουργεί κανονικά. Επομένως υπάρχει στο σύνολο μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων και κατά συνέπεια θα συντίθεται λιγότερη αιμοσφαιρίνη Α, ενώ αντίστοιχα αλυσίδες α που μένουν αδέσμευτες απομακρύνονται από το κύτταρο με διάφορους μηχανισμούς.

Σαν αποτέλεσμα αυτής της ανωμαλίας, τα ερυθροκύτταρα των ετεροζυγωτών β-Μεσογειακής αναιμίας είναι πιο άδεια σε αιμοσφαιρίνη και μικρότερα, συγκριτικά με τα φυσιολογικά. Παράλληλα ο μυελός στην προσπάθειά του να αντιρροπήσει το έλλειμμα της αιμοσφαιρίνης, παράγει ερυθροκύτταρα. Μερικά από αυτά παίρνουν και ανώμαλο σχήμα.

Η μείωση της σύνθεσης των β-αλυσίδων μπορεί να φτάσει και μέχρι το 50%. Ωστόσο, παρά τη μείωση αυτή δεν ανευρίσκονται συνήθως ενδοερυθροκυτταρικά έγκλειστα στο μυελό (ελεύθερες α-αλυσίδες), που σημαίνει ότι υπάρχει κάποιος μηχανισμός δυναμικής αντιρρόπησης μεταξύ α και β αλυσίδων.

Τα άτομα με ετερόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία (σήμερα ονομάζονται φορείς), δεν έχουν κανένα σύμπτωμα ή ενόχλημα. Μια μικρή ωχρότητα ή μια ελαφρά αναιμία μπορεί να εμφανιστεί ορισμένες φορές και μάλιστα όταν υπάρχει επιβάρυνση του οργανισμού π.χ. έντονη κούραση, κύηση.

Η ανακάλυψη των φορέων γίνεται με αιματολογικό έλεγχο και βασίζεται κυρίως στην μικροκυττάρωση (χαμηλός μέσος όγκος ερυθρών), στην αυξημένη HbA₂ (πάνω από 3,5%), στην αύξηση της αντίστασης των ερυθρών, στην υποχρωμία και στην αύξηση της Hbf (πάνω από 2%).

Οι φορείς της β-Μεσογειακής αναιμίας πρέπει να γνωρίζουν ότι:

- Δεν υπάρχει πρόβλημα στην υγεία τους
- Αν έχουν μικρό βαθμό αναιμίας, αυτός είναι απλώς η έκφραση της γενετικής ανωμαλίας και δεν απαιτεί καμία θεραπεία
- Η γενετική ανωμαλία δεν διορθώνεται ούτε εξαλείφεται με τίποτα
- Είναι δυνατόν να μεταβιβάσουν τη γενετική ανωμαλία στα παιδιά τους⁴

Θεραπεία

Τα άτομα με ετερόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία πρέπει μόνο να διαγιγνώσκονται ώστε να μην χορηγείται άσκοπα σίδηρος. Στους φορείς θα πρέπει να δίνονται και οι ανάλογες γενετικές συμβουλές.

3.4 Α-Μεσογειακή Αναιμία

Η Α-Μεσογειακή αναιμία οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των α-αλυσίδων, των οποίων τα επίπεδα τελικά δεν είναι επαρκή για τη σύνδεσή τους με τις υπόλοιπες σφαιρίνες, με συνέπεια την ελάττωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης. Η σύνθεση των α-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης ελέγχεται φυσιολογικά από τέσσερα γονίδια (δυο γονίδια σε κάθε χρωμόσωμα 16). Στην Α-Μεσογειακή αναιμία ένα ή περισσότερα από τα γονίδια αυτά υφίστανται μετάλλαξη με αποτέλεσμα να μην εκφράζονται. Διακρίνεται σε ετερόζυγη και ομόζυγη μορφή, ανάλογα αν η αδυναμία παραγωγής αλυσίδων α αφορά τον ένα ή και τους δυο γόνους. Διακρίνονται δυο, κυρίως, νόσοι:

- Η αιμοσφαιρινοπάθεια Η, που αφορά την ετερόζυγη μορφή α-Μεσογειακής αναιμίας
- Ο εμβρυϊκός ιδρωπας BART'S, που αφορά την ομόζυγη μορφή α-Μεσογειακής αναιμίας

Κλινική εικόνα

Η συχνότητα της απάλειψης ενός γονιδίου της α-σφαιρίνης ανέρχεται στο 90% σε πληθυσμούς μερικών νησιών του Νοτιοδυτικού Ειρηνικού και στο 30% της μαύρης φυλής. Κλινικά σημαντική νόσος εμφανίζεται σπάνια στη μαύρη φυλή, λόγω της σχετικά μικρής συχνότητας ατόμων που φέρουν χρωμόσωμα με έλλειψη των δυο α-γονιδίων. Σε πληθυσμούς της Νοτιοανατολικής Ασίας η συχνότητα των χρωμοσωμάτων που φέρουν α-γονίδια είναι υψηλή. Για το λόγο αυτό στους πληθυσμούς αυτούς απαντώνται συχνότερα οι κλινικώς σημαντικές μορφές της α-θαλασσαιμίας, ο εμβρυϊκός ιδρωπας και η αιμοσφαιρινοπάθεια Η

(HbH). Παρόλα αυτά, η αιμοσφαιρινοπάθεια H απαντάται συχνότερα σε Μεσογειακούς πληθυσμούς και σπάνια στη μαύρη φυλή.⁷

Στην αιμοσφαιρινοπάθεια H υπάρχει ένας μόνο γόνος που καθορίζει την σύνθεση των α-αλυσίδων. Οι β-αλυσίδες, που βρίσκονται σε περίσσεια, συνδυάζονται μεταξύ τους και σχηματίζουν τετραμερίδια β-αλυσίδων με αποτέλεσμα να παράγεται η HbH που είναι του τύπου β₄, δηλαδή έχει τέσσερις αλυσίδες β. Συνήθως η κλινική πορεία είναι καλή, μπορεί να παρατηρηθεί ηπατοσπληνομεγαλία, χρόνια αιμολυτική αναιμία, μικροκυττάρωση και ανεύρεση σωμάτων Heinz στα ερυθροκύτταρα.

Ο εμβρυϊκός ιδρώπας οφείλεται στην παντελή απουσία παραγωγής αλύσεων-α και είναι ασυμβίβαστη με τη ζωή. Λόγω έλλειψης α-αλυσίδων δεν γίνεται σύνθεση HbF και HbA και κυριαρχεί η Hb Bart's που είναι του τύπου γ₄. Η Hb Bart's βρίσκεται σε αναλογία 80-100%, είναι όμως ακατάλληλη για την οξυγόνωση των ιστών και έτσι τα νεογνά γεννιούνται νεκρά ή πεθαίνουν, μετά τον τοκετό. Εμφανίζουν ωχρότητα, έντονο οίδημα και μεγάλη ηπατοσπληνομεγαλία, ενώ οι μητέρες συχνά εμφανίζουν τοξιναιμία της κύησης. Προγεννητική διάγνωση μπορεί να γίνει με την ανάλυση του DNA των ινοβλαστών από το αμνιακό υγρό.⁴

Θεραπεία

Οι ελαφρές μορφές της α-θαλασσαιμίας δεν χρειάζονται θεραπεία ή παρακολούθηση. Η άκριτη χρήση σιδήρου για την αντιμετώπιση της μη ανταποκρινόμενης μικροκυττάρωσης θα πρέπει να αποφεύγεται. Η αιμοσφαιρινοπάθεια H αντιμετωπίζεται καλύτερα με περιοδική παρακολούθηση, ώστε κάθε επιδείνωση της αναιμίας λόγω απλαστικής κρίσης ή διόγκωσης του σπλήνα να μπορεί να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Η αιμοσφαιρινοπάθεια H είναι κλινικά ετερογενής, ανάλογα με την υποκείμενη μοριακή βλάβη. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται μεταγγίσεις.

3.5 Πρόληψη

Η καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση της Μεσογειακής αναιμίας είναι, η πρόληψη. Η πρόληψη είναι η πιο θετική και σίγουρη ενέργεια για να περιορίσουμε τη γέννηση ατόμων με Μεσογειακή αναιμία, με απώτερο σκοπό να την εξαλείψουμε. Προς μια τέτοια κατεύθυνση είναι αναγκαία η συνεργασία κάθε ανθρώπου. Κι αυτό είναι φυσικό, καθώς το να γνωρίζεις τι πιθανότητες έχεις να αποκτήσεις με τον / την σύντροφό σου παιδί με Μεσογειακή αναιμία, άπτεται πρωταρχικά στη δική σου ευαισθητοποίηση και πρωτοβουλία.

Η γνώση αυτής της πιθανότητας από τους υποψήφιους γονείς περνά από τον εξής δρόμο:

Συστηματική ενημέρωση και διαφώτιση του κοινού που μπορεί να ξεκινήσει από τις μικρές ηλικίες.

Πληθυσμιακή προαιρετική προληπτική εξέταση για αναγνώριση των ετερόζυγων ατόμων ξεκινώντας από τους νομούς με αυξημένη συχνότητα. Η προληπτική εξέταση που καλό θα είναι να την κάνει κάθε νέο άτομο, πριν ακόμα δημιουργήσει σχέση, για να γνωρίζει εάν είναι ετερόζυγο ως προς την Μεσογειακή αναιμία, γίνεται MONO στις ειδικές μονάδες πρόληψης που υπάρχουν σε διάφορες περιοχές στην Ελλάδα. Η εξέταση αυτή είναι πολύ εύκολη για τον υποψήφιο. Απαιτούνται 2,5 ml αίματος (όσο χρειάζεται και για μια γενική εξέταση αίματος) και το αποτέλεσμα της εξέτασης δίνεται αποκλειστικά στον ενδιαφερόμενο μετά από μια εβδομάδα, μαζί με τις κατάλληλες γενετικές συμβουλές.

Υποχρεωτική προσκόμιση του πιστοποιητικού μελλονύμφων για το αν είναι ετερόζυγοι της Μεσογειακής αναιμίας με μοναδικό σκοπό τη γνώση του ζευγαριού και μόνο. Το πιστοποιητικό μελλονύμφων είναι μια ασφαλιστική δικλείδα και μια επιβεβαίωση για το εάν το ζευγάρι ενδιαφέρθηκε να κάνει την προληπτική εξέταση για τη Μεσογειακή αναιμία που του δίνει την δυνατότητα να γνωρίζει τις πιθανότητες που έχει να αποκτήσει παιδί με ή χωρίς Μεσογειακή αναιμία. Το μέτρο αυτό που στην Ελλάδα δεν έχει εφαρμοστεί (έχει εφαρμόσει όμως η Εκκλησία της Κύπρου) αποδεικνύει περίτρανα τη σημαντικότητα του κρίνοντας από τα αποτελέσματα που έχει η Κύπρος στις γεννήσεις παιδιών με Μεσογειακή αναιμία (ποσοστό γεννήσεων τα τελευταία χρόνια=0%).

Προγεννητική εξέταση της εγκύου μητέρας κάθε ετερόζυγου ζευγαριού που θέλει να αποκτήσει παιδί, με σκοπό τη γνώση του ζευγαριού για την κατάσταση του παιδιού τους και όχι την παρέμβαση (εάν είναι ομοζυγώτης) στην τελική επιλογή για εξέλιξη ή διακοπή της κύησης που είναι απόφαση αποκλειστικά δική τους. Η προγεννητική εξέταση που θα πρέπει να κάνει η έγκυος γυναίκα σε κάθε ετερόζυγο ζευγάρι αποτελεί το έσχατο μέτρο πρόληψης για αποφυγή γέννησης παιδιού με Μεσογειακή αναιμία. Η εξέταση αυτή γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα και εφαρμόζεται στις αρχές του 3ου εμβρυϊκού μήνα. Απαιτείται λήψη πλακούντα από το κύημα μετά από τοπική αναισθησία και είναι απαραίτητη η συνεργασία γιατρού και εγκύου. Το αποτέλεσμα της ανακοινώνεται στους ενδιαφερόμενους-γονείς μετά από δύο εβδομάδες και η απόφαση για εξέλιξη ή διακοπή της κύησης (εάν το έμβρυο βρεθεί ομοζυγώτης) ανήκει αποκλειστικά στους ίδιους τους γονείς.

Εάν ο δρόμος αυτός εφαρμοζόταν από το κράτος και τον ακολουθούσε καθένας μας, θα είχαμε τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα, γιατί με το δρόμο αυτό επιτυγχάνεται:

- Κάθε ζευγάρι να γνωρίζει επακριβώς την πιθανότητα που έχει να αποκτήσει παιδί με ΜΑ και να αναλάβει την ανάλογη ευθύνη για την πιθανότητα αυτή.
- Κάθε ζευγάρι να αποφύγει εάν το επιθυμεί τη γέννηση παιδιού με ΜΑ, σε περίπτωση που η προγεννητική εξέταση πιστοποιήσει σχετική ανωμαλία στο έμβρυο, κάνοντας τεχνητή άμβλωση.
- Η γέννηση παιδιού με ΜΑ, όταν οι γονείς δεν επιθυμούν να διακόψουν την κύηση στην περίπτωση που η προγεννητική εξέταση δείξει ανωμαλία στο έμβρυο. Τότε όμως οι γονείς, ήδη θα γνωρίζουν την κατάσταση και θα είναι προετοιμασμένοι ώστε να παρέχουν στο παιδί με ΜΑ το περιβάλλον εκείνο που θα τα εξασφαλίσει μια απόλυτα φυσιολογική ζωή ψυχολογικά και σωματικά.^{III}

3.6 Ποιότητα ζωής των πασχόντων από Μεσογειακή αναιμία

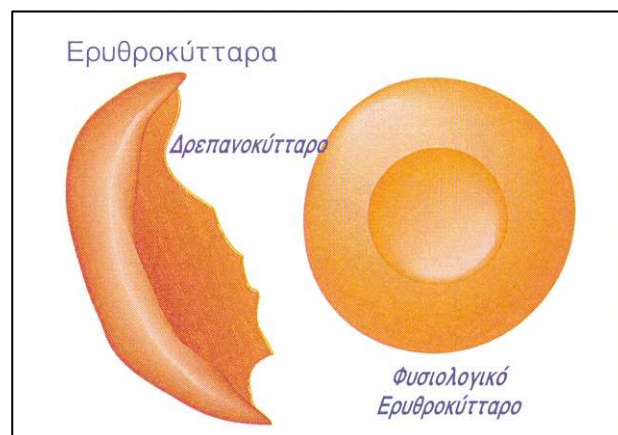
Η ζωή των ατόμων με Μεσογειακή αναιμία, δεν είναι καθόλου εύκολη, αφού η υγεία τους απειλείται από πολλούς κινδύνους. Οι μεταγγίσεις αίματος ξεκινούν συνήθως με τη διάγνωση της νόσου, αλλά τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι άνθρωποι αυτοί είναι πάρα πολλά. Για τις μεταγγίσεις απαιτείται και προτιμάται αίμα που έχει συλλεγεί σχετικά πρόσφατα τις τελευταίες ημέρες. Γι' αυτό και οι συνάνθρωποί μας εξαρτώνται αποκλειστικά από τα δώρα ζωής που άλλοι συμπολίτες τους κάνουν δίνοντας λίγες φορές το χρόνο λίγο από το αίμα τους. Αν αναλογιστεί κανείς ότι κάθε άτομο με Μεσογειακή αναιμία είναι αναγκαίο να υποβάλλεται σε μετάγγιση αίματος ανά 15ήμερο περίπου με δυο μονάδες αίματος (συμπυκνωμένων ερυθρών) καταλαβαίνει ότι χρειάζεται 4 μονάδες αίματος/μήνα ή 48 μονάδες αίματος /έτος που αντιστοιχούν σε ανάλογο αριθμό αιμοδοτών.

Γνωρίζοντας ότι κάθε μονάδα περιέχει περίπου 350 ml αίματος, από υπολογισμούς αποδεικνύεται ότι κάθε άτομο με Μεσογειακή αναιμία χρειάζεται $48 \times 350 \text{ml} = 16.800 \text{ml}$ αίματος το χρόνο ή πιο απλά περίπου 17 λίτρα αίματος το χρόνο.

3.7 Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

Δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι η συχνότερη κληρονομική ασθένεια του αίματος, μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από την παρουσία της αιμοσφαιρίνης S στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η αιμοσφαιρίνη S που είναι η συχνότερη απ' όλες τις μη φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες, δημιουργείται από την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος με βαλίνη στην 6^η θέση της β αλυσίδας του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Η αντικατάσταση αυτή, όταν η πίεση του οξυγόνου είναι χαμηλή, οδηγεί σε μη φυσιολογικές αντιδράσεις των μορίων της αιμοσφαιρίνης S με αποτέλεσμα τον πολυμερισμό της και παραμόρφωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα (Εικ. 7).

Με τον όρο αιμοσφαιρινοπάθεια S χαρακτηρίζονται όλες οι κληρονομικές καταστάσεις στις οποίες ανευρίσκεται η παθολογική αιμοσφαιρίνη (HbS). Σήμερα όλες αυτές οι καταστάσεις καλούνται και "δρεπανοκυτταρική νόσος" ή "δρεπανοκυτταρικές διαταραχές", ανεξάρτητα της ύπαρξης ή μη κλινικών συμπτωμάτων, διότι στις καταστάσεις αυτές τα ερυθρά αιμοσφαίρια εμφανίζουν το χαρακτηριστικό φαινόμενο της δρεπανώσεως όταν βρεθούν σε συνθήκες χαμηλής μερικής πίεσεως οξυγόνου.



Εικόνα 7: Φυσιολογικό ερυθροκύτταρο και δρεπανοκύτταρο

A) Ιστορική αναδρομή

Η δρεπανοκυτταρική νόσος περιγράφηκε από τον J.B. Herrick για πρώτη φορά το 1910, που δημοσίευσε την περίπτωση Νέγρου φοιτητή του από τις δυτικές Ινδίες που εμφάνιζε αναιμία, ίκτερο, καρδιομεγαλία, κοιλιακούς πόνους και "ιδιάζοντα επιμήκη και δρεπανόμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια" στο περιφερικό αίμα. Αργότερα, το 1917, ο Emmel περιέγραψε τον σχηματισμό δρεπανοκυττάρων σε εναιώρημα περιφερικού αίματος που

σφραγιζόταν με καλυπτρίδα και αφηνόταν να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου. Το 1927 οι Hahn και Gillespie αναγνώρισαν πρώτοι την εξάρτηση της δρεπανώσεως από την αφαίρεση του οξυγόνου. Ο χημικός Linus Pauling άρχισε τη μελέτη του φαινομένου της δρεπανώσεως το 1945 και τέσσερα χρόνια αργότερα ανακοίνωσε ότι η ηλεκτροφορητική κινητικότητα και επομένως η βασική δομή της αιμοσφαιρίνης των ασθενών με αίμα που παρουσίαζε το φαινόμενο αυτό ήταν παθολογική.

Επίσης το 1949 οι Beet και Neel διευκρίνησαν με τις κλασικές μελέτες τους την γενετική βάση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, δείχνοντας ότι μια μόνο δόση του παθολογικού γόνου προκαλεί την *ετερόζυγο μορφή* της νόσου (στίγμα δρεπανώσεως), ενώ διπλή δόση την *ομόζυγο μορφή* (δρεπανοκυτταρική αναιμία). Μετά από οκτώ χρόνια ο Ingram απέδειξε ότι η αιμοσφαιρινοπάθεια S ήταν το αποτέλεσμα της αποκαταστάσεως του γλουταμινικού οξέως στη θέση 6 της β-αλυσίδας του μορίου της αιμοσφαιρίνης από την βαλίνη και οδήγησε στην πλήρη κατανόηση της βιοχημικής διαταραχής της νόσου.⁸

B) Συχνότητα και Γεωγραφική κατανομή

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μια από τις πιο επικρατούσες γενετικές νόσους στον κόσμο και η πιο συχνή στους Αφρικανούς εκατέρωθεν του Ισημερινού. Το γονίδιο HbS βρίσκεται σε ποικίλλουσα συχνότητα στην τροπική Αφρική, σε χώρες Μεσογείου Θαλάσσης, Ινδίες, Σαουδική Αραβία καθώς και Νότια, Κεντρική και Βόρεια Αμερική.

Στην Αφρική η συχνότητα του γονιδίου κυμαίνεται από 0% σε ορισμένες φυλές έως 40% σε άλλες φυλές και η μέση συχνότητα φθάνει 20%. Στις Ινδίες η συχνότητα του γονιδίου κυμαίνεται από 10-30% και ποικίλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων φυλών. Υψηλές συχνότητες του γονιδίου βρέθηκαν επίσης σε ενδημική μορφή και στην Ιταλία, Τουρκία, Αλγερία, Σαουδική Αραβία. Στην Αμερική η συχνότητα του γόνου μεταξύ των νέγρων είναι περισσότερο ομοιογενής και η μέση συχνότητα της ετεροζυγωτικής κατάστασης υπολογίζεται σε 8%.

Στην Ελλάδα η πρώτη επιδημική εστία του γόνου περιγράφηκε από τους Χωρέμη και συν. Στην Πετρομαγούλα της Κωπαίδας (15,5%). Στη συνέχεια παρόμοιες εστίες δρεπανοκυτταρικού γονιδίου βρέθηκαν από τους Αλεξανδρίδη και συν. Στην Χαλκιδική (10%), τους Δεληγιάννη και συν. (1955) στην Β. Ελλάδα (2-32%), τους Κλωνιζάκη και συν. (1954) σε ανεπίλεκτα δείγματα οπλιτών (0,45%) και τους Φέσσα και συν. Στην Θεσσαλία (2-8%).

Σήμερα πιστεύεται ότι η ανεύρεση ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο σε περιοχές εκτός της Αφρικής συνδέεται με τη μετακίνηση ατόμων ή ομάδων ανθρώπων σε αυτές τις περιοχές και στην προκύπτουσα ανάμειξη των γονιδίων.⁹

Γ) Αιτιολογία

Η HbS πολυμερίζεται με την απομάκρυνση του οξυγόνου. Η συσσώρευση των πολυμερών της HbS στο ερυθροκύτταρο παραμορφώνει το κύτταρο και προκαλεί βλάβη στη μεμβράνη. Νερό και κάλιο εξέρχονται από το κύτταρο, το οποίο συρρικνώνεται και γίνεται δύσκαμπτο. Κατά τη μετακίνησή του μέσω της μικροκυκλοφορίας, όπου η διάμετρος των τριχοειδών είναι συχνά 2-3μm, το ερυθροκύτταρο καθυστερεί, δεδομένου ότι, για την επιτυχή διάβασή του, απαιτούνται σημαντικές αλλαγές στο σχήμα του. Έτσι, η καθυστέρηση των κυττάρων μειώνει την ταχύτητα της κυκλοφορίας και ελαττώνει την τάση του οξυγόνου, προκαλώντας περαιτέρω πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης και ισχαιμία ή εμφράγματα στους ιστούς. Αυτά τα γεγονότα μπορεί να υποκινηθούν από υποπληθυσμούς συρρικνωμένων κυττάρων που βρίσκονται μεταξύ των δρεπανοκυττάρων. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια, τα ερυθροκύτταρα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν πολύ μεγάλη ετερογένεια τόσο όσον αφορά την πυκνότητά τους όσο και τις παραμορφώσεις, τις μεμβρανικές βλάβες, το περιεχόμενό τους σε αιμοσφαιρίνη καθώς και τη διάρκεια ζωής τους.

Η προσκόλληση ορισμένων κυττάρων στο ενδοθήλιο μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των μικρών αγγείων πριν ακόμη αυτά συνδεθούν με μεγαλύτερα αγγεία. Ο πολυμερισμός της Hbs μετά την απομάκρυνση του οξυγόνου είναι αναστρέψιμος. Όταν όμως η διαδικασία δρεπάνωσης – αποδρεπάνωσης επαναληφθεί αρκετές φορές προκαλούνται μόνιμες βλάβες στη μεμβράνη, που τελικά παραμορφώνουν το κύτταρο, ανεξάρτητα από την ποσότητα των ενδοκυτταρικών πολυμερών. Αυτά τα μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα παρατηρούνται στα επιχρίσματα του περιφερικού αίματος και ο αριθμός τους συσχετίζεται με το βαθμό της αιμόλυσης. Ο αριθμός των μη αναστρέψιμων δρεπανοκυττάρων ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων ασθενών. Παραμένει σχετικά σταθερός για το ίδιο άτομο. Μπορεί όμως να μειωθεί κατά την έναρξη της επώδυνης κρίσης.

Δ) Κλινική εικόνα

1) Ετερόζυγη μορφή

Το 8% περίπου των ατόμων της μαύρης φυλής που κατοικούν στην Αμερική είναι φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (HbAs-ετεροζυγώτες για το β^s γονίδιο) και είναι ασυμπτωματικοί. Οι φορείς δεν παρουσιάζουν τις αιμολυτικές ή αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που χαρακτηρίζουν τους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η μόνη κλινική επιπλοκή τους είναι η αιματοουρία, η οποία είναι όμως ελαφρά και αυτοπεριοριζόμενη και δεν χρήζει θεραπείας. Επίσης εμφανίζεται υποσθενουρία, η οποία όμως δεν είναι κλινικά σημαντική. Και οι δυο αυτές νεφρικές επιπλοκές οφείλονται σε δρεπάνωση που μπορεί να συμβεί στο υπερτονικό, υποξεϊκό, όξινο περιβάλλον που χαρακτηρίζει το μυελό των νεφρών.

Έτσι δεν υπάρχει λόγος μείωσης των δραστηριοτήτων και των ασχολιών των ετεροζυγωτών ατόμων.

II) Ομόζυγη μορφή

Η ομόζυγη μορφή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας παρουσιάζεται περίπου σε 1:600 νεογέννητα της μαύρης στην Αμερική. Θεωρείται ότι τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν υψηλότερη θνησιμότητα γι' αυτό και η συχνότητα της νόσου είναι μικρότερη στους ενήλικες. Το γονίδιο β^s συχνά εμφανίζεται σε μεικτούς ετεροζυγώτες με γονίδια β-θαλασσαιμίας ή με μεταλλάξεις της β-σφαιρίνης. Επίσης η α-θαλασσαιμία μπορεί να συνυπάρχει σε άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Τα παθοφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων μπορούν να χωριστούν σε αυτά που οφείλονται στην αιμόλυση των δρεπανοκυττάρων και αυτά που οφείλονται σε αγγειοαποφρακτικά επεισόδια. Τα πρώτα είναι κοινά σε όλες τις χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, αντιμετωπίζονται εύκολα και είναι γενικά καλοήθη. Τα δεύτερα είναι χαρακτηριστικά των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων, αντιμετωπίζονται δύσκολα και αποτελούν τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας.

Η αιμόλυση στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα είναι κυρίως εξωαγγειακή και ακόμα και στην ομόζυγη μορφή δεν είναι ιδιαίτερα σοβαρή. Τα συμπτώματα της αναιμίας δεν αποτελούν τα προεξάρχοντα χαρακτηριστικά αυτής της νόσου. Σοβαρά αναιμικοί ασθενείς συχνά παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια ή η αναιμία αναπτύσσεται οξέως λόγω επίκτητης ανεπάρκειας του μυελού. Ο όγκος του πλάσματος στην Hbss, μπορεί να αυξηθεί κατά 20-40%, καθιστώντας δύσκολη την πρόβλεψη της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης. Η επιμένουσα υπερχοληρυθριναιμία είναι αποτέλεσμα της χρόνιας αιμόλυσης και σχετίζεται με υψηλή συχνότητα ανάπτυξης χολολιθίασης. Η χολολιθίαση μπορεί να παρουσιαστεί σε εξαιρετικά νεαρή ηλικία και απαντάται περίπου στο ήμισυ των ενηλίκων.

Τα αγγειοαποφρακτικά συμβάντα των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων εμφανίζονται οξέως και προκαλούν δραματική κλινική εικόνα. Μπορεί όμως να είναι και χρόνια και πάλι προκαλώντας ανάλογες αναπηρίες. Η υποτροπή και η διάρκεια των επώδυνων κρίσεων ποικίλλει αρκετά μεταξύ των ασθενών. Ορισμένοι παρουσιάζουν επεισόδια ανά μήνα που διαρκούν 3-10 ημέρες και πρέπει να νοσηλευθούν σε νοσοκομείο για την αντιμετώπισή τους. Άλλοι ασθενείς δεν εμφανίζουν ποτέ παρόμοιες κρίσεις. Η συχνότητα των επώδυνων κρίσεων σχετίζεται ευθέως ανάλογα με τη συνολική συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο της HbF. Πολυάριθμες επώδυνες κρίσεις αποτελούν ένα κακό προγνωστικό σημείο.

Η καρδιά συνήθως διογκώνεται και συστολικά φυσήματα ανευρίσκονται συχνά. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια δεν απαντάται συχνά. Παρατηρείται όμως ελάττωση της ενδοτικότητας του κοιλιακού μυοκαρδίου.

Σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία μπορεί να αναπτυχθεί περιοστίτιδα στα μετακάρπια και μετατάρσια. Το σύνδρομο αυτό ονομάζεται χεριού-ποδιού και μοιάζει με την οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Οι λοιμώξεις αποτελούν την κύρια αιτία θανάτων στα παιδιά κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους και ο παράγοντας που ενοχοποιείται πιο συχνά είναι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας. Το ¼ των ατόμων που προσβάλλονται από το βακτηρίδιο εμφανίζουν σηψαιμία. Η οστεομυελίτιδα, που προκαλείται από σαλμονέλα, είναι χαρακτηριστική στη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Κατά την πορεία της νόσου η λειτουργία του σπληνός μειώνεται και τελικά σταματά, λόγω των επαναλαμβανόμενων εμφράκτων. Κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής ο σπλήνας μπορεί να είναι διογκωμένος αλλά υπολειπόμενος. Στη συνέχεια ατροφεί και υποστρέφει. Ο ρυθμός της ελάττωσης του μεγέθους του σπληνός σχετίζεται με τη φυσιολογική μείωση του επιπέδου της HbF κατά τη μεταγεννητική περίοδο και μπορεί να αναγνωριστεί από την παρουσία ερυθροκυτταρικών έγκλειστων όπως των σωματίων Howell-Jolly. Οι υποσπληνικοί ασθενείς εμφανίζουν προδιάθεση για λοιμώξεις από βακτήρια με κάψα, όπως ο πνευμονιόκοκκος και ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας. Η σηψαιμία, η πνευμονία, η μηνιγγίτιδα και η ωτίτιδα αποτελούν τις συχνότερες εντοπίσεις. Συνήθως η λοίμωξη εξελίσσεται ραγδαία. Η σηψαιμία στους ενήλικες οφείλεται συχνά στην *Escherichia Coli* που προσβάλλει συνήθως το ουροποιητικό σύστημα.

Οι αιτίες θανάτων στους ενήλικες ποικίλλουν περισσότερο. Ο θάνατος μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια κάποιου οργάνου. Συχνά όμως είναι ξαφνικός και ανεξήγητος. Στις ανεπτυγμένες χώρες πολλοί ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία επιζούν πέρα από την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής. Στις υποανάπτυκτες χώρες η επιβίωση μετά την παιδική ηλικία είναι ακόμη σπάνια.

Τέλος, ένα γενικό χαρακτηριστικό της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι η κλινική ετερογένεια. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν πολύ ελαφρά νόσο ενώ άλλοι εμφανίζουν περισσότερες ή και όλες τις επιπλοκές.⁷

E) Εργαστηριακά ευρήματα

Αναιμία συνήθως ορθοχρωμική είναι το κύριο εύρημα. Σπάνια παρατηρείται και αναιμία μακροκυτταρική. Ο μέσος όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ελαττωμένος και η πυκνότητα της αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό είναι φυσιολογική.

Στο περιφερικό αίμα παρατηρούνται ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση, επίσης στοχοκύτταρα, μακροκύτταρα, μικροκύτταρα και εμπύρηννα ερυθρά αιμοσφαίρια. Συνήθη

είναι η βασεόφιλος στίξη, τα σωματία Howell-Jolly και ο αυξημένος αριθμός των δικτυοκυττάρων.

Τα δρεπανοκύτταρα παρουσιάζονται σαν επιμήκεις κατασκευές, διαφόρου μήκους με οξείες γωνίες. Ο αριθμός τους ποικίλει στους διάφορους ασθενείς.

Λευκοκυττάρωση παρατηρείται συχνά στη νόσο και ιδιαίτερα στις κρίσεις στις οποίες είναι και υψηλότερη. Τα μονοκύτταρα είναι επίσης υψηλότερα του φυσιολογικού, όπως και τα αιμοπετάλια. Η οσμωτική αντίσταση των ερυθρών είναι αυξημένη και η καθίζησή τους ελαττωμένη λόγω του ανώμαλου σχήματος των δρεπανοκυττάρων.

Ο μυελός των οστών είναι υπερπλαστικός και αποτελείται κυρίως από ενδιάμεσους και ώριμους ορθοβλάστες σε ποσοστό 50-60%.

Στ) Διαφορική διάγνωση

Τα χαρακτηριστικά ευρήματα, τα οποία επιτρέπουν να γίνει η διάγνωση της νόσου, είναι η δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η αναιμία η συνοδευόμενη με ενεργό αναγέννηση των ερυθροκυττάρων, η λευκοκυττάρωση και η υπερχολερυθριναιμία. Το φαινόμενο της δρεπανώσεως δεν είναι αρκετό για τη διάγνωση, διότι είναι δυνατό να εμφανίζεται με την παρουσία στίγματος.

Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από τον ρευματικό πυρετό, οξεία κοιλιακή πάθηση, οστεομυελίτιδα και νευρολογικές παθήσεις. Η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της νόσου. Μετά τη νεογνική ηλικία τα ερυθροκύτταρα περιέχουν περίπου 90% αιμοσφαιρίνη S, 2-10% αιμοσφαιρίνη F και φυσιολογικό ποσό αιμοσφαιρίνης A₂. η αιμοσφαιρίνη A απουσιάζει. Τα χαρακτηριστικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα διαχωρίζουν τη δρεπανοκυτταρική αναιμία από αιμοσφαιρινοπάθειες.⁸

Z) Θεραπεία

Η θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι, στο μεγαλύτερο μέρος της, συμπτωματική και υποστηρικτική. Πρέπει να δίνεται προσοχή στη σωστή διατροφή, στην ανοσοποίηση και στην αποφυγή του ψύχους, της ζέστης και της υπερβολικής δραστηριότητας. Θα πρέπει να ασχολείται με μη κοπιαστική εργασία.

Οι επώδυνες κρίσεις, εάν είναι ήπιες, μπορεί να αντιμετωπιστούν κατ' οίκον με ενυδάτωση και αναλγητικά από του στόματος. Πιο σοβαρά επεισόδια πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια ενυδάτωση και χορήγηση οπιούχων αναλγητικών παρεντερικά. Οι λοιμώξεις αποτελούν συχνά εκλυτικό παράγοντα των κρίσεων. Έτσι σε υποψία λοιμώξεων είναι καλύτερο να χορηγούνται αντιβιοτικά με μεγαλύτερη ευκολία.

Η θεραπεία των αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων αποσκοπεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, δεδομένου ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχει διαθέσιμη αιτιολογική θεραπεία που να αντιμετωπίζει τα βασικά προβλήματα όπως τον πολυμερισμό της HbS και την απόφραξη της αγγειακής κυκλοφορίας.

Η αντικατάσταση του αίματος του ασθενούς με δρεπανοκυτταρική αναιμία με φυσιολογικό είναι η πιο ειδική μορφή θεραπείας. Η αντιμετώπιση όμως αυτή εφαρμόζεται περιορισμένα εξαιτίας διαφόρων προβλημάτων, όπως η αιμοσιδήρωση λόγω των μεταγγίσεων, η αλλοανοσοποίηση, η δυσκολία ανεύρεσης περιφερικών φλεβών, ο κίνδυνος ιογενών λοιμώξεων και το κόστος. Ωστόσο, η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά καιρούς μπορεί να είναι σωτήρια και σε άλλες περιπτώσεις απλώς χρήσιμη. Η αναιμία και μόνο δεν είναι επαρκής ένδειξη για μετάγγιση. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης ελαττώνονται με την πάροδο της ηλικίας. Με την εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας, η σοβαρή αναιμία μπορεί να καταστεί συμπτωματική. Τότε η μετάγγιση κρίνεται απαραίτητη.

Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι απαραίτητα για την αντιμετώπιση οξείας και σοβαρής αναιμίας, όπως αυτής που απαντάται σε απλαστική κρίση και σε κρίσεις σπληνικού εγκλωβισμού. Στις κρίσεις σπληνικού εγκλωβισμού, τα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα φαίνεται ότι αναστρέφουν τις βλάβες που προκαλεί η υποξία στο αγγεία του σπληνός. Επειδή οι κρίσεις σπληνικού εγκλωβισμού υποτροπιάζουν μετά την πρώτη υποτροπή συνιστάται σπληνεκτομή. Επανελημμένα επεισόδια αγγειακών εγκεφαλικών θρομβώσεων μπορούν να αποτραπούν προφυλακτική με μετάγγιση. Ο σκοπός είναι να μειωθεί το ποσοστό της HbS στο 20-30% της συνολικής αιμοσφαιρίνης.

Σοβαρά και ιδιαίτερα ανθεκτικά έλκη ποδιών μπορεί να ανταποκριθούν σε εντατικές μεταγγίσεις, όμως συχνά υποτροπιάζουν μόλις αυξηθεί το επίπεδο της HbS. Η σοβαρή ηπατοπάθεια της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας καθώς και το οξύ πνευμονικό σύνδρομο με υποξία έχουν επίσης αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με μεταγγίσεις. Η μείωση του επιπέδου της HbS επιτυγχάνεται ευκολότερα με αφαιμαξομετάγγιση και με τη χρήση συσκευής που διαχωρίζει τα κύτταρα ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική χορήγηση όγκου. Η διατήρηση της συγκέντρωσης της HbS σε ποσοστά 20-30% της ολικής αιμοσφαιρίνης μπορεί να επιτευχθεί με μετάγγιση 1-2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων κάθε 2 ή 4 εβδομάδες. Αλλοανοσοποίηση συμβαίνει περίπου στο ¼ των συχνά μεταγγιζόμενων ασθενών. Στους ασθενείς που έχουν αναπτύξει πολλαπλά αλλοαντισώματα η ανεύρεση συμβατού αίματος μπορεί να είναι δύσκολη. Το υψηλό ποσοστό αλλοανοσοποίησης οφείλεται στο γεγονός ότι ο αριθμός των αιμοδοτών από τη μαύρη φυλή είναι συγκριτικά μικρός. Έτσι τα άτομα της μαύρης φυλής λαμβάνουν αίμα από λευκούς αιμοδότες, με τους οποίους είναι γνωστό ότι έχουν αντιγονικές διαφορές. Για να μειωθεί ο κίνδυνος της ευαισθητοποίησης όταν είναι πιθανή η παρατεταμένη αγωγή με μεταγγίσεις πρέπει να καθορίζεται ο αντιγονικός φαινότυπος των ερυθρών αιμοσφαιρίων του δέκτη και να του χορηγείται το πιο συμβατό αίμα

που είναι διαθέσιμο. Μια άλλη λύση είναι η μετάγγιση "φυλετικώς συμβατού" αίματος, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα χορήγησης μονάδων που θα περιέχουν νέα αντιγόνα.

Η αντιμετώπιση της χολολιθίασης είναι αρκετά δύσκολη. Στην δρεπανοκυτταρική αναιμία πολλές αιτίες μπορούν να προκαλέσουν πόνο στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς καθιστώντας τη διάγνωση της χολοκυστίτιδας συχνά δύσκολη. Όταν η λιθίαση είναι ασυμπτωματική ή τα συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι διφορούμενα, είναι καλύτερα να μην γίνεται χολοκυστεκτομή. Η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και μπορεί λόγω της ελάχιστης νοσηρότητας της, να αλλάξει την εν γένει αντιμετώπιση της χολολιθίασης.

Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη χρήση φαρμάκων που δρουν επιλεκτικά στα διάφορα στάδια του κυτταρικού κύκλου, όπως η υδροξουρία η οποία αυξάνει το επίπεδο της HbF στους περισσότερους ασθενείς με HbSS. Τα παθολογικά χαρακτηριστικά των ερυθροκυττάρων της HbSS βελτιώνονται και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης μπορεί να αυξηθεί. Με προσεκτική παρακολούθηση, η τοξικότητα από τη χορήγηση υδροξουρίας ελαχιστοποιείται. Ο συνδυασμός υδροξουρίας με ερυθροποιητίνη και σίδηρο είναι πιο αποτελεσματικός από τη χορήγηση μόνο υδροξουρίας. Γίνονται προσπάθειες ώστε να βρεθεί η μικρότερη αναγκαία δόση υδροξουρίας δεδομένης της πιθανής καρκινογόνου δράσης του φαρμάκου, όταν χορηγείται για μακρό χρονικό διάστημα.

Η μεταμόσχευση του μυελού των οστών μελετάται ως μέσο οριστικής θεραπείας της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Όμως ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η αποδοχή από την πλευρά των γονέων είναι περιορισμένη. Οι σύγχρονες μελέτες εστιάζονται σε νέους ασθενείς με πολύ κακή πρόγνωση όπως σε άτομα που έχουν ήδη υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.⁷

H) Επιπλοκές και πρόγνωση

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι σοβαρή και θανατηφόρα μακροχρόνια ασθένεια. Οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν στη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας και ελάχιστοι επιζούν μέχρι την τρίτη δεκαετία. Ο θάνατος προέρχεται από τις λοιμώξεις, την καρδιακή ανεπάρκεια ή σαν αποτέλεσμα θρομβώσεως ή αιμορραγίας ζωτικών οργάνων. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι επίσης συχνή. Θανατηφόρες επιπλοκές παρουσιάζονται και στη διάρκεια της κύησης και τοκετού και ανέρχονται ως το 25% των περιπτώσεων.⁸

4. Αιμορροφιλία

Είναι συγγενής αιμορραγική πάθηση και μεταβιβάζεται με τον αυτοτελή φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομησης. Οφείλεται στην έλλειψη του παράγοντα VIII ο οποίος λέγεται και αντιαιμορροφιλική σφαιρίνη. Το γονίδιο που ρυθμίζει την παραγωγή του παράγοντα VIII βρίσκεται στο χρωματόσωμα X. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μεταβιβάζουν το παθολόγο γονίδιο οι γυναίκες αλλά να αρρωσταίνουν μόνο οι άνδρες. Αυτό συμβαίνει γιατί οι γυναίκες έχουν φυλετικό χρωματόσωμα του τύπου XX άρα κι αν ακόμα υπάρχει ένα παθολόγο γονίδιο το υγιές γονίδιο επικρατεί και έτσι γίνεται η παραγωγή του παράγοντα VIII. Αντίθετα σε έναν άνδρα το φυλετικό χρωματόσωμα είναι του τύπου XY. Έτσι αν το γονίδιο που βρίσκεται στο X χρωμόσωμα είναι παθολόγο δεν υπάρχει φυσιολογικό γονίδιο για να γίνει η παραγωγή του παράγοντα VIII. Στην σπάνια περίπτωση που μία γυναίκα θα έχει και τα δύο γονίδια παθολόγα το έμβρυο πεθαίνει και έτσι δεν γεννιέται ομόζυγη γυναίκα.

Στον όρο αιμορροφιλία λοιπόν περιλαμβάνονται όλες οι κληρονομικές διαταραχές που αφορούν την έλλειψη παραγόντων πήξης. Έτσι, διακρίνουμε την αιμορροφιλία A (έλλειψη του παράγοντα VIII), την αιμορροφιλία B (έλλειψη του παράγοντα IX) και την αιμορροφιλία C (έλλειψη του παράγοντα XI). Συχνότερη είναι η A και ακολουθούν η B και η C.

4.1 Ιστορικά και επιδημιολογικά στοιχεία

Η πρώτη γραπτή αναφορά στη νόσο ανάγεται στις εβραϊκές γραφές. Η πιο διάσημη φορέας αιμορροφιλίας είναι η βασίλισσα Βικτώρια και ο πιο γνωστός αιμορροφιλικός, ο εγγονός της Αλέξης, γιος του Τσάρου της Ρωσίας. Μέχρι και πριν 30 χρόνια, η αιμορροφιλία ήταν συνυφασμένη με αναπηρία, απόρροια των επαναλαμβανόμενων αιμορραγιών στις αρθρώσεις και το προσδόκιμο επιβίωσης των αιμορροφιλικών δεν ξεπερνούσε τα 20 χρόνια. Η εισαγωγή των συμπυκνωμένων παραγόντων, στην αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων, άλλαξε ριζικά την εικόνα του αιμορροφιλικού και αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης. Από τη δεκαετία του '80, οι αιμορροφιλικοί αντιμετωπίζονταν σε εξωτερική βάση, στο νοσοκομείο ή στο σπίτι (home treatment). Πλην όμως, οι κλασικοί παράγοντες προκάλεσαν πολλά δεινά: ηπατίτιδα A, B, C, AIDS κ.λπ.

Η ανά τον κόσμο συχνότητα της αιμορροφιλίας εκτιμάται μεταξύ 1:5.000 έως 1:10.000 άνδρες, ενώ η σχέση μεταξύ αιμορροφιλίας A και B είναι 4:1 και δεν φαίνεται να υπάρχουν διαφορές, εθνικές ή γεωγραφικές.

4.2 Η πήξη του αίματος

Η προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία επιτυγχάνεται μέσω του μηχανισμού της πήξης του αίματος, με την μεσολάβηση των παραγόντων πήξης. Η διαδικασία ρυθμίζεται με το σύστημα αναστολής της πήξης και το ινωδολυτικό σύστημα. Η ρύθμιση αυτή είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί η ροή του αίματος στα αγγεία και να περιοριστεί ο θρόμβος στο σημείο τραυματισμού.

Ο καταρράκτης της πήξης

Ο τελικός σκοπός της πήξης είναι να δημιουργηθεί θρόμβος στο σημείο τραυματισμού. Το κύριο συστατικό του θρόμβου είναι η ινική. Η ινική παράγεται από το ινωδογόνο (παράγοντας I) μέσω της ενζυματικής δράσης της θρομβίνης (ενεργοποιημένος παράγων II). Η διαδικασία αυτή ακολουθεί την αντίδραση των παραγόντων πήξης που προκαλείται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την ευαισθητοποίηση της επιφάνειας των λιπιδίων τους.

Στην πλειοψηφία των παραγόντων πήξης έχουν δοθεί λατινικοί αριθμοί, με τη σειρά που ανακαλύφθηκαν:

Παράγοντας I	Ινωδογόνο
Παράγοντας II	Προθρομβίνη
Παράγοντας III	Ιστική θρομβοπλασίνη
Παράγοντας IV	Ασβέστιο
Παράγοντας V	προκαλλικρεΐνη
Παράγοντας VII	Προκονβερτίνη
Παράγοντας VIII	Αντιαιμοροφιλικός παράγοντας A
Παράγοντας IX	Αντιαιμοροφιλικός παράγοντας B
Παράγοντας X	Παράγοντας Stewart
Παράγοντας XI	Αντιαιμοροφιλικός παράγοντας C
Παράγοντας XII	Παράγοντας Hageman
Παράγοντας XIII	Σταθεροποιητής του ινωδογόνου

Όλοι οι παράγοντες μπορούν να βρεθούν στο πλάσμα όπου και κυκλοφορούν σε προδρομική μορφή, η οποία είναι ανενεργός. Όταν ενεργοποιηθούν γίνονται ένζυμα του συστήματος πήξης. Η ενεργοποίηση περιλαμβάνει διάσπαση ενός ή δύο πεπτιδικών δεσμών. Τα ένζυμα αυτά γενικά ονομάζονται πρωτεάσες σερίνης, γιατί προκαλούν διάσπαση μιας πρωτεΐνης σε μια περιοχή με υπόλειμμα σερίνης.

Ο μηχανισμός της πήξης ακολουθεί δύο οδούς την ενδογενή και την εξωγενή. Οι δυο οδοί συνδέονται και χρησιμοποιούνται και οι δύο κατά τη διαδικασία της αιμόστασης.

Σκοπός της ενδογενούς οδού της πήξης είναι να δημιουργηθεί ένας θρόμβος στο σημείο τραυματισμού. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να υπάρχει θρομβίνη και αυτό επιτυγχάνεται σε τρεις διαδοχικές φάσεις:

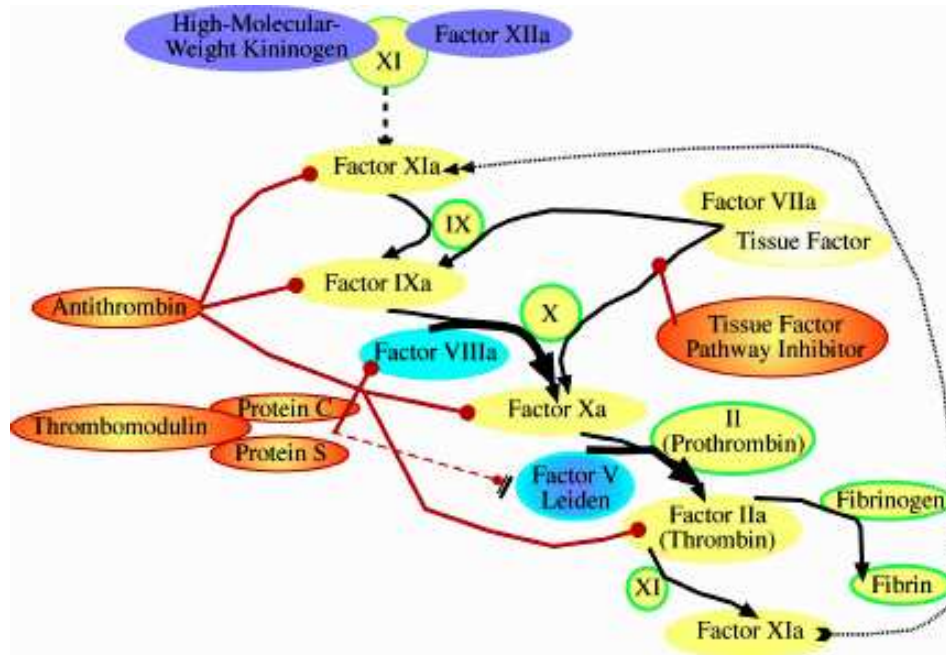
Η αρχική φάση επιτυγχάνεται με ένα σύστημα που ενεργοποιείται "μέσω επαφής". Ο παράγοντας XII, ο παράγοντας V και το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HMW kininogen) αλληλεπιδρούν για να ενεργοποιηθεί ο παράγοντας XII. Στη συνέχεια ενεργοποιείται ο παράγοντας XI και έτσι ολοκληρώνεται η φάση αυτή.

Ο τελικός στόχος της δεύτερης φάσης είναι να ενεργοποιηθεί ο παράγοντας X. Αρχικά, ο ενεργοποιημένος παράγοντας XI (XIa) ενεργοποιεί τον παράγοντα IX, παρουσία ασβεστίου. Στη συνέχεια, ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX επιστρατεύει τους συμπαραγόντες του (παράγοντας VIII, ασβέστιο και φωσφολιπίδια αιμοπεταλίων) και ο συνδυασμός των παραπάνω αποτελεί το σύμπλεγμα ενεργοποίησης του παράγοντα X. Έτσι το φωσφολιπίδιο που υπάρχει στη μεμβράνη του αιμοπεταλίου παρέχει την επιφάνεια της αντίδρασης και το ασβέστιο χρησιμοποιείται για να συνδέσει την επιφάνεια με τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX και τον παράγοντα VIII.

Κατά την τελευταία φάση θα παραχθεί θρομβίνη μέσω της προθρομβίνης. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος είναι απαραίτητος ο σχηματισμός του συμπλέγματος της προθρομβινάσης από τον ενεργοποιημένο παράγοντα X και τους συμπαραγόντες V, ασβέστιο και φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων. Η ενδογενής οδός της πήξης ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη C, μια πρωτεΐνη αναστολής της πήξης, η οποία απενεργοποιεί τους ενεργοποιημένους παράγοντες. Για να γίνει αυτό κατορθωτό, η ίδια η πρωτεΐνης C χρειάζεται να ενεργοποιηθεί από τη θρομβίνη. Διάφοροι συμπαραγόντες απαιτούνται για την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C αλλά και για την απενεργοποίηση των ενεργοποιημένων παραγόντων V και VIII (πρωτεΐνη S).

Σκοπός της εξωγενούς οδού είναι να παραχθεί θρομβίνη για τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική (θρόμβος). Η εξωγενής οδός περιλαμβάνει δυο φάσεις από τις οποίες η δεύτερη είναι ίδια με την τρίτη φάση της ενδογενούς οδού της πήξης.

Η πρώτη φάση πυροδοτείται από την ενεργοποίηση του παράγοντα VII από τη ιστική θρομβοπλαστίνη η οποία έχει δράση πρωτεάσης και βρίσκεται στην περιοχή του τραυματισμού. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII (VIIa) στη συνέχεια ενεργοποιεί τον παράγοντα X (αλλά και τον παράγοντα IX) παρουσία ασβεστίου και φωσφολιπιδίων⁶.



Εικόνα 8: Ο μηχανισμός πήξης του αίματος

4.3 Αιμορροφιλία Α

A) Ο παράγοντας πήξης VIII (FVIII)

Το γονίδιο του παράγοντα πήξης VIII, βρίσκεται σχεδόν στο άκρο του μακρού βραχίονα του X χρωμοσώματος. Η κύρια παραγωγή του FVIII in vivo φαίνεται ότι γίνεται στα κολποειδή κύτταρα του ήπατος χωρίς να αποκλείεται και η συμμετοχή των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ηπατοκυττάρων. Το μόριο του FVIII, λόγω της αστάθειας του κυκλοφορεί ως σύμπλεγμα με παράγοντα V. Willebrand. Η ενεργοποίηση του FVIII τον απελευθερώνει και του επιτρέπει να δράσει στο ενδογενές σύστημα του καταρράκτη της πήξης ως συμπάροντας του IX, προκαλώντας την ενεργοποίηση του παράγοντα X σε παράγοντα Xa.

B) Συχνότητα

Όπως προαναφέρθηκε η αιμορροφιλία Α προσβάλλει σχεδόν πάντα τους άνδρες. Οι γυναίκες είναι ετεροζυγώτες και μεταβιβάζουν τη νόσο και σπάνια είναι συμπτωματικές. Η αιμορροφιλία Α έχει συχνότητα 1:1.000 άνδρες και αποτελεί την πιο συχνή συγγενή διαταραχή της πήξης.

Γ) Αιτιολογία – Κλινική εικόνα

Η βιολογική διαταραχή της νόσου συνίσταται στην μείωση του παράγοντα VIII της πήξης. Και η κλινική συνδρομή είναι ανάλογη του βαθμού της έκπτωσης του παράγοντα αυτού. Έτσι σε ποσοστό του παράγοντα <2% (που παρατηρείται στο 50% των περιπτώσεων), οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι βαριές : αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις, τους μυς και τα εσωτερικά όργανα. Σε ποσοστό 2-10% (30% των περιπτώσεων), σπανιότερα αυτόματες αιμορραγίες, συνήθως μετά από τραυματισμό. Τέλος σε ποσοστό του παράγοντα 10-30%, αιμορραγία παρατηρείται μόνο μετά από τραυματισμό ή εγχείρηση.

Από τις εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν, οι πιο συχνές και σοβαρές για την δραστηριότητα του αρρώστου, είναι τα αίμαθρα, γιατί τον καθλώνουν για μακρό διάστημα πολλές φορές και μάλιστα στην νεαρά, την μαθητική συνήθως ηλικία και γιατί σε ένα ποσοστό περιπτώσεων καταλείπουν μονιμότερη δυσλειτουργία των αρθρώσεων.

Συχνές είναι και οι αιμορραγίες στους μυς. Από αυτές σημαντικότερη μπορεί να θεωρηθεί η αιμορραγία στην περιοχή του ψοΐτη μυός, γιατί πολλές φορές οδηγεί σε νευροπάθεια, από πίεση του νεύρου, με σχετικές κλινικές εκδηλώσεις πόνο, υπαισθησία κλπ.

Λιγότερο συχνή εκδήλωση είναι η αιματουρία, συνήθως ανώδυνη, αλλά πολύ ενοχλητική για τον άρρωστο.

Βαρύτερη για τις συνέπειες της είναι η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό, με πιο συνήθη αιτία το έλκος του δωδεκαδακτύλου.

Αιμορραγία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου στους αρρώστους αυτούς, παρατηρείται ευτυχώς σπανιότερα και συνήθως μετά από τοπική βία.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αιμορραγίες στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα. Η αιμορραγία της γλώσσας δύσκολα αντιμετωπίζεται λόγω της αναγκαστικής κινητικότητας του οργάνου, αλλά και της αυξημένης τοπικής ινωδόλυσης από τον σίελο, ενώ η αιμορραγία στον φάρυγγα, μπορεί επεκτεινόμενη μέσω των ιστών, να οδηγήσει σε απόφραξη της αεροφόρου οδού.

Η νόσος, όπως ήδη αναφέρθηκε, κληρονομείται από την μητέρα, φορέα της διαταραχής. Έτσι, όταν αυτό είναι γνωστό, οποιαδήποτε αιμορραγική εκδήλωση αμέσως μετά τον τοκετό εκτιμάται και αντιμετωπίζεται. Στο 1/3 όμως των περιπτώσεων, η ανωμαλία δε φαίνεται να σχετίζεται με κληρονομική επιβάρυνση. Θεωρείται δηλ. ως πρωτοεμφανιζόμενη. Στις περιπτώσεις αυτές δεν υπάρχει η ανάλογη ετοιμότητα κατά τον τοκετό, κι αυτό είναι λογικό. Θα πρέπει όμως να γνωρίζουμε την πιθανότητα σχετικών αιμορραγικών εκδηλώσεων, σε σποραδικές περιπτώσεις, από διαταραχή του μηχανισμού της πήξης και να προβαίνουμε στον αντίστοιχο έλεγχο.¹⁰

Δ) Εργαστηριακά ευρήματα

Οι ασθενείς, που πάσχουν από αιμορροφιλία Α εμφανίζουν παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), παθολογική δοκιμασία καταναλώσεως προθρομβίνης και παράταση του χρόνου πήξεως ολικού αίματος. Η οριστική, όμως, διάγνωση της νόσου στηρίζεται σε ειδικές δοκιμασίες ελέγχου του F VIII, που βασίζονται στην μελέτη τόσο της δραστηριότητας, όσο και της αντιγονικότητάς του. Η δραστηριότητα του F VIII είναι η ικανότητά του να συμβάλλει στην πήξη του πλάσματος, βρίσκεται δε ελαττωμένη στην Αιμορροφιλία Α σε βαθμό ανάλογο προς την βαρύτητα της νόσου. Το αντιγόνο του F VIII ελέγχεται με ανοσολογικές μεθόδους, συνηθέστερη των οποίων είναι η ανοσοηλεκτροφόρηση κατά Laurell. Στην κλασική Αιμορροφιλία Α το F VIII : Ag είναι φυσιολογικό.

Ε) Διαφορική διάγνωση

Όταν το κλινικό ή και το οικογενειακό ιστορικό είναι ασαφές και ευρίσκονται μειωμένα επίπεδα F VIII, η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει μεταξύ της αιμορροφιλίας Α, του επίκτητου ανασταλτή του F VIII και της νόσου vW. Ανασταλτές του F VIII έχουν αναφερθεί σε συσχετισμό με ανοσολογικές διαταραχές, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, η γενικευμένη καρκινώματωση, τα εκτεταμένα εγκαύματα, η τοξιναιμία της κύσεως, η ελκώδης κολίτιδα, καθώς και οι μονοκλωνικές ανοσοσφαιρινοπάθειες.¹¹

4.4 Αιμορροφιλία Β

Α) Ο παράγοντας ΙΧ

Παράγεται στο ήπαρ και το γονίδιο του εδράζεται επίσης στο μακρό βραχίονα του χρωμοσώματος Χ. Ενεργοποιείται μέσω της ενδογενούς οδού της πήξης από τον παράγοντα XI, ή απευθείας από την εξωγενή οδό μέσω συμπλέγματος ιστικού παράγοντα και ενεργοποιημένου FVII.

Β) Συχνότητα

Η αιμορροφιλία Β απαντά σε 1:25.000-30.000 γεννήσεις αρένων.

Γ) Αιτιολογία – Κλινική εικόνα

Η αιμορροφιλία Β είναι αποτέλεσμα της απουσίας ή της δυσλειτουργίας του μορίου του F IX. Ο F IX κωδικοποιείται από ένα γονίδιο 34 Kb, που βρίσκεται στα μακρά σκέλη του Χ χρωμοσώματος. Το προϊόν του γονιδίου είναι πολυπεπίδιο 461 αμινοξέων. Για τη διάκριση των ποικιλιών της αιμορροφιλίας Β έχουν χρησιμοποιηθεί ανοσολογικές τεχνικές. Ένας τρόπος ταξινόμησης των παραλλαγών αυτών έχει σαν βάση στοιχεία από τη βιολογική και αντιγονική δραστηριότητα του μορίου του F IX. Η ονοματολογία στηρίζεται στην ύπαρξη στο πλάσμα του ασθενούς ενός υλικού (αντιγόνου) που αντιδρά με ειδικό αντίσωμα έναντι του F IX. Αυτό το υλικό μπορεί να απουσιάζει (CRM), να είναι μειωμένο (CRMred) ή να βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα (CRM⁺).

Είναι κλινικά ταυτόσημη με την αιμορροφιλία Α. Οι φυσικές, ψυχολογικές και επαγγελματικές επιπτώσεις της νόσου, καθώς και οι παρενέργειες της θεραπείας υποκαταστάσεως είναι παρόμοιες με εκείνες της αιμορροφιλίας Α. Η ταξινόμησή της βασίζεται στην κλινική βαρύτητα και συσχετίζεται αδρά με το επίπεδο της πηκτικής δράσεως του F IX. Η βαριά μορφή της νόσου σχετίζεται με επίπεδα F IX < 1% του κανονικού, η μέση βαρύτητα με επίπεδα 2-10% και η ελαφρά μορφή με επίπεδα 10-20%.

Δ) Εργαστηριακά ευρήματα

Οι ίδιες δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της αιμορροφιλίας Α και Β. στις περισσότερες περιπτώσεις αιμορροφιλίας Β ο χρόνος προθρομβίνης (PT) είναι κανονικός και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) είναι παρατεταμένος. Πάντως για την καθοριστική διάγνωση της νόσου χρειάζεται μέθοδος καθορισμού της πηκτικής δραστηριότητας του F IX. Ο καθορισμός του αντιγόνου του F IX χρησιμεύει για περαιτέρω ταξινόμηση της διαταραχής. Ο προσδιορισμός του PT με θρομβοπλαστίνη από ανθρώπινο εγκέφαλο και με θρομβοπλαστίνη από βοείο εγκέφαλο παρέχει τη δυνατότητα διακρίσεως των ποικιλιών της αιμορροφιλίας Β. Η μεγάλη παράταση του PT με ιστική θρομβοπλαστίνη βοείου εγκεφάλου είναι το διακριτικό γνώρισμα της αιμορροφιλίας Bm, η οποία καλύπτει το 15% περίπου των περιπτώσεων αιμορροφιλίας Β. Το «m», είναι το αρχικό γράμμα του επιθέτου της πρώτης οικογένειας που περιγράφηκε με παρατεταμένο PT σε ιστικό παράγοντα βοείου εγκεφάλου. Σε όλες τις μορφές αιμορροφιλίας Β ο χρόνος ροής είναι φυσιολογικός.

Ε) Διαφορική διάγνωση

Η αιμορροφιλία Β πρέπει να διακρίνεται από την αιμορροφιλία Α. Και οι δύο είναι φυλοσύνδετες νόσοι, προκαλούν αιμορροφιλική αρθροπάθεια και παρουσιάζουν ταυτόσημες αιμορραγικές εκδηλώσεις. Ο μόνος τρόπος διαχωρισμού τους είναι ο προσδιορισμός των

ειδικών παραγόντων πήξεως στο πλάσμα. Η νόσος vW παρουσιάζει εύκολους μώλωπες και αιμορραγίες των βλεννογόνων, αλλά τα αίμαθρα είναι σπάνια. Επίσης η νόσος vW παρουσιάζει παρατεταμένο χρόνο ροής, ενώ στην αιμορροφιλία B ο χρόνος ροής είναι φυσιολογικός. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται επίσης από τις περιπτώσεις εμφάνισης αντισωμάτων σε παράγοντες πήξεως σε μη αιμορροφιλικούς ασθενείς και σε συνδυασμό με πολλαπλές ανοσολογικές διαταραχές. Πάντως τα περισσότερα επίκτητα αντισώματα σε μη αιμορροφιλικούς ασθενείς είναι αντισώματα αντι-VIII. Αντισώματα στον IX είναι εξαιρετικά σπάνια σε ασθενείς, που δεν πάσχουν από αιμορροφιλία B.¹¹

4.5 Αιμορροφιλία C

Οφείλεται σε ανεπάρκεια του παράγοντα XI και κληρονομείται με το σωματικό υπολειπόμενο ή ατελή επικρατούντα χαρακτήρα και εκδηλώνεται στους ομοζυγώτες. Οι συνηθισμένες κλινικές εκδηλώσεις της αιμορροφιλίας είναι ήπιες, ενώ σοβαρές αιμορραγίες και αίμαρθροι σπάνια συμβαίνουν. Εργαστηριακά ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, ο χρόνος κατανάλωσης προθρομβίνης και η δοκιμασία παραγωγής θρομβοπλαστίνης είναι παθολογικοί στις πιο βαριές περιπτώσεις και διορθώνονται προσθέτοντας ορό ή πλάσμα από φυσιολογικό άτομο.¹²

4.6 Θεραπεία

α. Οι γενικές αρχές, που εμφανίζονται στην θεραπεία των αιμορροφιλικών ασθενών, περιλαμβάνουν την αποφυγή λήψεως ασπιρίνης, μη στεροειδών αντι-φλεγμονωδών φαρμάκων, καθώς και άλλων φαρμάκων, που επεμβαίνουν στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Πρέπει επίσης να αποφεύγονται οι ενδομυϊκές ενέσεις. Η θεραπεία του αιμορραγικού επεισοδίου πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό γρηγορότερα, ώστε να αποφεύγονται οι επιπλοκές της αιμορραγίας. Οι τυχόν χειρουργικές επεμβάσεις σε αιμορροφιλικούς θα πρέπει να προγραμματίζονται για την αρχή της εβδομάδας, ώστε να αποφεύγονται οι τυχόν αιμορραγίες τα Σαββατοκύριακα.

β. Η βασική θεραπεία σε ασθενείς με αιμορροφιλία A είναι η θεραπεία υποκαταστάσεως του ελλείποντα παράγοντα VIII. Υπάρχουν διάφορα παράγωγα πλάσματος, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αύξηση του F VIII σε αιμοστατικά επίπεδα. Το πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα και το κρυοκαθίζημα μπορούν να υποκαταστήσουν τον F VIII. Ένα μειονέκτημα του πλάσματος είναι, ότι πρέπει να μεταγισθούν μεγάλοι όγκοι για να επιτευχθεί ακόμη και ελάχιστο θεραπευτικό επίπεδο F VIII. Επειδή, όμως, ακόμη και η χρήση του κρυοκαθιζήματος δεν είναι απαλλαγμένη μειονεκτημάτων, υπάρχουν διάφορα

εμπορικά συμπτυκνωμένα σκευάσματα του F VIII, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Για την αποφυγή μεταδόσεως ιογενών νοσημάτων, η αποστείρωση των συμπτυκνωμένων σκευασμάτων γίνεται με διάφορες μεθόδους, ώστε να αδρανοποιηθούν τυχόν υπάρχοντες ιοί, όπως ο HIV και οι ιοί της ηπατίτιδας. Τα σκευάσματα του F VIII, που παρασκευάζονται με τεχνικές, μονοκλωνικών αντισωμάτων, ή με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA (rFVIII), είναι υψηλής καθαριότητας και θεωρούνται ασφαλή ως προς τη μετάδοση ιογενών νοσημάτων. Ένα μεγάλο πλεονέκτημα των εμπορικών συμπτυκνωμένων σκευασμάτων είναι ότι μπορούν να χορηγηθούν μεγάλες δόσεις F VIII σε μικρό όγκο. Εξ άλλου υπάρχουν στο εμπόριο και σκευάσματα χοίρειου F VIII, που χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με αντισώματα έναντι του F VIII.

γ. DDAVP (1,8-Desamino-D-Arginine-Vasopressin, Desmopressin). Κατά τη διάρκεια του 1970, Ευρωπαίοι ερευνητές ανακάλυψαν ότι το DDAVP προκαλεί πρόσκαιρη αύξηση του F VIII τόσο σε υγιή άτομα, όσο και σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α ελαφράς ή μέσης βαρύτητας. Οι ασθενείς με αιμορροφιλία Α βαρείας μορφής δεν απαντούν στο DDAVP. Ο μηχανισμός, με τον οποίο το DDAVP προκαλεί αύξηση του F VIII είναι άγνωστος.

δ. Ισχυροί ανασταλτές της ενεργοποίησεως του πλασμινογόνου, όπως τα αντι-ινωδολυτικά EACA και το τρανεξαμικό οξύ, έχουν χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση της αιμοστάσεως στους αιμορροφιλικούς. Μπορούν να δοθούν ως συμπληρωματική θεραπεία για την αιμορραγία των βλεννογόνων και τη μηνορραγία, είναι δε ιδιαίτερα χρήσιμα ως συμπληρωματική θεραπεία σε οδοντιατρικές επεμβάσεις. Η αντι-ινωδολυτική θεραπεία αντενδείκνυται επί αιματουρίας.

ε. Θεραπεία μικρής ή μέσης βαρύτητας αιμορραγίας. Τα επιφανειακά κοψίματα και οι εκδορές αντιμετωπίζονται με τοπικά μέτρα, χωρίς να χρειασθεί θεραπεία υποκαταστάσεως. Η εφαρμογή απλής πίεσεως στο σημείο της αιμορραγίας επαρκεί πολλές φορές για τον έλεγχο της αιμορραγίας, αν και μικρή ροή αίματος μπορεί να συνεχίζεται κατά διαστήματα για μερικές ημέρες. Η θρομβίνη τοπικά μπορεί να βοηθήσει, αλλά οι καυτηριασμοί πρέπει να αποφεύγονται. Δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής του γιατρού, ότι κάθε αιμορραγία σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή μπορεί να εξελιχθεί σε μεγάλη.

στ. Για μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις ο F VIII πρέπει να ανέλθει σε κανονικά επίπεδα πριν από την επέμβαση και να διατηρηθεί στα επίπεδα αυτά για 7-10 μέρες. Επειδή κατά την επέμβαση ο F VIII, μπορεί να καταναλωθεί, γι' αυτό πολλές φορές χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις F>VIII, απ' ότι αρχικά είχε προβλεφθεί. Σήμερα είναι δυνατόν να γίνουν ακόμη και μεγάλες ορθοπεδικές επεμβάσεις, οι οποίες δυνατόν να χρειασθούν θεραπεία υποκαταστάσεως επί 4-6 εβδομάδες.

ζ. Κατ' οίκον θεραπεία. Η θεραπεία πολλών αιμορροφιλικών ασθενών μπορεί να γίνει και στο σπίτι. Οι ασθενείς αυτοί διδάσκονται να μεταγγίζουν μόνοι τους τον F VIII στις σωστές δόσεις και για ορισμένο χρονικό διάστημα. Ασθενείς, που λόγω ηλικίας δεν είναι ακόμη σε θέση να ασκήσουν μόνοι τους την θεραπευτική αγωγή, φροντίζονται από τους

γονείς τους ή άλλα άτομα εμπιστοσύνης. Η κατ' οίκον θεραπεία διδάσκεται στα Κέντρα Αιμορροφιλικών. Θεραπεία για προφυλακτικούς λόγους δεν πρέπει να εφαρμόζεται ευρέως, λόγω των περιορισμένων αποθεμάτων σε F>VIII, του κόστους της θεραπείας, αλλά κυρίως λόγω των παρενεργειών της θεραπείας υποκαταστάσεως.

η. Έχουν επιχειρηθεί μεταμοσχεύσεις ήπατος σε αιμορροφιλικούς ασθενείς με σκοπό τη «θεραπεία» της αιμορροφιλίας. Η διαδικασία όμως αυτή είναι ακόμη σε πολύ πρώιμο στάδιο αναπτύξεως.

Οι βασικές αρχές της θεραπείας της αιμορροφιλίας Β είναι και αυτές όπως και για την αιμορροφιλία Α. Η θεραπεία υποκαταστάσεως με F.F.P. είναι χρήσιμη και πρέπει να χρησιμοποιείται σε ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια. Τα συμπυκνωμένα σκευάσματα του F.IX, γνωστά και ως προθρομβινικό σύμπλεγμα, διατίθενται στο εμπόριο και περιέχουν προθρομβίνη F.VIII, F.X. και F.IX. Η δυνατότητα παρασκευής κεκαθαρμένων σκευασμάτων F.IX με την σύγχρονη τεχνολογία, υπόσχεται να ελαττώσει τις θρομβωτικές επιπλοκές που παρατηρούνται με τα σημερινά λιγότερο καθαρά σκευάσματα F.IX. Αναμένεται επίσης, ότι με την παστερίωση ή τη χρήση οργανικών διαλυτών και καθαριστικών ουσιών, τα προϊόντα F.IX δεν θα μεταδίδουν πλέον ιούς ή άλλους μολυσματικούς παράγοντες.

Όσο αναφορά την αιμορροφιλία C θεραπευτικά χορηγούνται 10-15ml/kg νωπό ή κατεψυγμένο πλάσμα κάθε 12-24 ώρες, όταν η αιμορραγία είναι μεγάλη.¹¹

A) Γονιδιακή θεραπεία

Η κλωνοποίηση των γονιδίων του παράγοντα VIII και του παράγοντα IX της πήξης και η έκφρασή τους σε κύτταρα των θηλαστικών εισήγαγαν επίσης και τη δυνατότητα γονιδιακής θεραπείας της αιμορροφιλίας Α και Β. Ακολούθως η εισαγωγή των παραπάνω φυσιολογικών γονιδίων στους αιμορροφιλικούς θα μπορούσε θεωρητικά να οδηγήσει σε φυσιολογική έκφρασή τους στο δέκτη και να παραγάγει φυσιολογικές ποσότητες παράγοντα VIII ή IX στην κυκλοφορία. Ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα των παραγόντων του αιμορροφιλικού η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να είναι μερική ή πλήρης.

Όμως το πλήρες μήκος του DNA του παράγοντα VIII είναι πολύ μεγάλο (8,8 κιλοβάσεις) και για το λόγο αυτό η ενσωμάτωσή του στους ρετροδούς ή στους αδενοδούς είναι δύσκολη ή αδύνατη. Η Kabi πρόσφατα παρήγαγε ένα cDNA του rFVIII SQ του οποίου το μήκος φθάνει τις 5,7 κιλοβάσεις. Με το μήκος αυτό είναι πολύ πιθανό να πραγματοποιηθεί η ενσωμάτωση και μεταφορά του γονιδίου του παράγοντα VIII στα ανθρώπινα κύτταρα. Η πιθανότητα αυτή υπόσχεται πολλά για την εξέλιξη της θεραπείας των αιμορροφιλικών στο άμεσο μέλλον.

4.7 Επιπλοκές

Η μετάδοση κάποιου λοιμώδους νοσήματος αποτελεί ένα σοβαρό κίνδυνο κατά την χορήγηση του παράγοντα αυτού, αφού πρόκειται για ανθρώπινο προϊόν. Και βέβαια στις αρχές της δεκαετίας και πριν αρχίσει η εφαρμογή του ειδικού ελέγχου για την μόλυνση του δότη από τον ιό του AIDS, ένα ικανό ποσοστό αρρώστου μολύνθηκε από τον ιό. Είναι ενδιαφέρον όμως ότι η εξέλιξη σε νόσο του AIDS στους μολυνθέντες είναι πολύ βραδύτερη και σε μικρότερο ποσοστό στους αρρώστους αυτούς από ότι π.χ. στους ομοφυλόφιλους, ενώ σπανίως παρουσιάζουν σάρκωμα Kaposi.

Τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται υποβάλλονται σε ειδική επεξεργασία, που καταστρέφει τον ευαίσθητο ιό του AIDS και έτσι θεωρούνται ασφαλή από τη σκοπιά αυτή. Το ίδιο μπορεί να λεχθεί και για την ηπατίτιδα Β, όχι όμως και για την ηπατίτιδα C, η οποία συνεχίζει να μολύνει τους αρρώστους λόγω της αυθεντικότητας του ιού. Ελπίζουμε ότι με την καθιέρωση της σχετικής εξέτασης στους αιμοδότες θα γίνει δυνατός ο περιορισμός του κινδύνου αυτού.

Μία άλλη σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με τον παράγοντα VIII, είναι η ανάπτυξη σε ένα ποσοστό αρρώστων, περίπου 5%, αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης αυτής. Είναι φανερό ότι η παρουσία των αντισωμάτων αυτών, γνωστών ως αναστολέων του παράγοντα VIII, επιβαρύνει πολύ την κατάσταση των αρρώστων, γιατί εξουδετερώνεται η χορηγούμενη πρωτεΐνη και περιορίζεται σημαντικά η δυνατότητα αύξησης των επιπέδων της, σε θεραπευτικά επίπεδα. Η έγχυση μεγάλων ποσοτήτων παράγοντα VIII και εφόσον είναι δυνατόν έγχυση ειδικού χοιρείου παράγοντα, αποτελούν τρόπους θεραπευτικής αντιμετώπισης του προβλήματος σε ειδικές περιπτώσεις.¹⁰

4.8 Πρόγνωση

Σήμερα, με τη γενικευμένη εφαρμογή της σύγχρονης θεραπείας υποκατάστασης (με παράγωγα του πλάσματος) έχει αλλάξει η πρόγνωση της νόσου κυρίως όμως άλλαξε η εξέλιξη και η πρόληψη των επιπλοκών της. Παλαιότερα ένας αιμορροφιλικός θα μπορούσε να πεθάνει και από μια εξαγωγή δοντιού, αν τύχαινε να βρίσκεται κάπως μακρύτερα από τα μεγάλα αστικά κέντρα (αυτό θα συνέβαινε σε όλο τον κόσμο). Σήμερα, όμως, οι αιμορροφιλικοί οργανώνουν εντελώς άφοβα αγώνες σκι πάνω στις Άλπεις. Το ίδιο ακίνδυνα μπορούν να υποστούν και την πιο βαριά χειρουργική επέμβαση. Είναι χαρακτηριστικό επίσης το γεγονός ότι ο πρωταθλητής του καράτε στο Ισραήλ είναι αιμορροφιλικός. Έτσι, η πρόγνωση έγινε σχεδόν καλή αλλά ταυτόχρονα άλλαξε και το επίπεδο ζωής.^{IV}

Με τη βελτίωση της θεραπείας τα αιμοφιλικά παιδιά επιζούν για πολύ χρόνο και αποφεύγουν τις αναπηρίες. Η θνητότητα της νόσου στα παιδιά είναι χαμηλή και ο θάνατος συνήθως προκαλείται από εγκεφαλική αιμορραγία. Οι πιο σοβαρές αναπηρίες της νόσου είναι

οι αρθροπάθειες που αναπτύσσονται απ' την κακή αντιμετώπιση του αίμαρθρου. Το 5-10% από τους ασθενείς με αιμορροφιλία Α γίνονται ανθεκτικοί στη θεραπεία με παράγοντα VIII, γιατί έχουν αναπτύξει αναστολείς ή αντισώματα που στρέφονται εναντίον του. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγούνται μαζικές δόσεις του παράγοντα VIII ή γίνονται αφαιμαξομεταγγίσεις με φρέσκο αίμα.¹²

4.9 Πρόληψη

Οι γυναίκες που έχουν οικογενειακό ιστορικό αιμορροφιλίας μπορούν να κάνουν εξετάσεις για να διαπιστωθεί αν έχουν το γονίδιο της αιμορροφιλίας και να ζητήσουν γενετική συμβουλή για να σταθμίσουν τον κίνδυνο να προσβληθεί το παιδί τους.

4.10 Άλλες γενετικές βλάβες που σχετίζονται με ελαττωμένα επίπεδα παράγοντα VIII

➤ Νόσος Willebrand (vWD)

Η vWD είναι μια εξαιρετικά κοινή κληρονομούμενη αιμορραγική νόσος με επίπτωση περίπου 1% σε αρκετούς πληθυσμούς. Κλινικά χαρακτηρίζεται από αιμορραγίες στο δέρμα και τους βλεννογόνους.

Ασθενείς με νόσο vWD έχουν επίσης μειωμένη την πηκτική δραστηριότητα του F.VIII. Η μετάγγιση φυσιολογικών αιμοπεταλίων σε ασθενείς με νόσο vWD δεν αύξησε τα επίπεδα του F.VIII, ούτε μείωσε το χρόνο ροής. Οι έρευνες έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν έλλειψη ενός παράγοντα του πλάσματος απαραίτητου για τον φυσιολογικό χρόνο ροής. Ο παράγοντας αυτός καθορίστηκε στη συνέχεια με ανοσολογικές μεθόδους ως ειδική πρωτεΐνη του πλάσματος.¹¹

5. Λευχαιμία

Λευχαιμία είναι η υπερβολική αύξηση παθολογικών λευκών αιμοσφαιρίων χωρίς καμία προφανή αιτία. Η λευχαιμία προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα που αποτελείται από διάφορα κύτταρα με διαφορετική μορφή και λειτουργία. Παράγονται στο μυελό των οστών, ο οποίος βρίσκεται σε όλα τα οστά ιδιαίτερα όμως στα μεγάλα (μηριαίο, κνήμη, λεκάνη, στέρνο κλπ). Αυτά τα διαφορετικά κύτταρα στις διάφορες μορφές εξέλιξης τους ομαδοποιούνται σε 3 κυρίως κατηγορίες (σειρές):

α. Ερυθρά σειρά που περιλαμβάνει κύτταρα που εξελίσσονται στα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια που είναι απαραίτητα για τη μεταφορά το οξυγόνο και θρεπτικών ουσιών σε όλους τους ιστούς του σώματος και την αποβολή αχρήστων προϊόντων, όπως το διοξείδιο του άνθρακα, δια μέσου των πνευμόνων.

β. Κοκκιάδης σειρά που περιλαμβάνει τα λευκά αιμοσφαίρια που είναι απαραίτητα για την άμυνα του οργανισμού και την αποτελεσματική καταπολέμηση των λοιμώξεων

γ. Μεγακαρυοκυτταρική σειρά που περιλαμβάνει κύτταρα που εξελίσσονται στα αιμοπετάλια που είναι κύτταρα που συμβάλλουν στην αποφυγή αιμορραγιών. Όταν το άτομο νοσήσει από λευχαιμία, στο μυελό των οστών παρατηρείται μία υπερπαραγωγή παθολογικών (στη μορφή και στη λειτουργία) λευκών αιμοσφαιρίων που δεν επιτελούν την φυσιολογική τους λειτουργία που είναι η αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Για αυτό και η λευχαιμία ονομάζεται και καρκίνος του αίματος.

Όταν τα λευχαιμικά αυτά κύτταρα “γεμίσουν” τον μυελό των οστών μειώνεται σημαντικά η παραγωγή των φυσιολογικών του κυττάρων δηλαδή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Όσο ο αριθμός των φυσιολογικών κυττάρων μειώνεται αρχίζουν τα συμπτώματα που είναι μεταξύ των άλλων εύκολη κόπωση και ωχρότητα (ελάττωση ερυθρών αιμοσφαιρίων δηλαδή αναιμία), πυρετός και λοιμώξεις (ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων) και αιμορραγικές εκδηλώσεις στο δέρμα ή στους βλεννογόνους (ελάττωση αιμοπεταλίων).^V

Υπάρχουν δύο ταξινομήσεις για τη λευχαιμία: μυελογενής και λεμφογενής, οι οποίες μπορεί να είναι είτε οξείες είτε χρόνιες. Οι όροι «μυελογενής» ή «λεμφογενής» δηλώνουν τον κυτταρικό τύπο που έχει γίνει προβληματικός. Έτσι υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι λευχαιμίας που είναι: η οξεία μυελογενής λευχαιμία, η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, η οξεία λεμφογενής λευχαιμία και η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία.^{VI}

5.1 Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Η χρόνια μυελογενής ή μυελική λευχαιμία (ΧΜΛ) είναι μια τυπική κλωνική νόσος που έχει την αφετηρία της σε ένα άωρο πολυδύναμο προγονικό κύτταρο, το οποίο ξέφυγε από τον έλεγχο των ρυθμιστικών μηχανισμών και άρχισε να πολλαπλασιάζεται υπέρμετρα και ανεξέλεγκτα.

A) Επιδημιολογία

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι σπάνια νόσος με συχνότητα εμφάνισης 1:100.000 κατοίκους το χρόνο ηλικίας άνω των 15 ετών. Είναι νόσος κατεξοχήν της μέσης ηλικίας με την πλειονότητα των περιπτώσεων να εμφανίζεται μεταξύ 30 και 60 χρόνων και με μέγιστη συχνότητα εμφάνισης περί τα 45 χρόνια. Είναι πάρα πολύ σπάνια κάτω από τα 20, ενώ στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 χρόνων εμφανίζεται ως μια άτυπη νεανική μορφή.

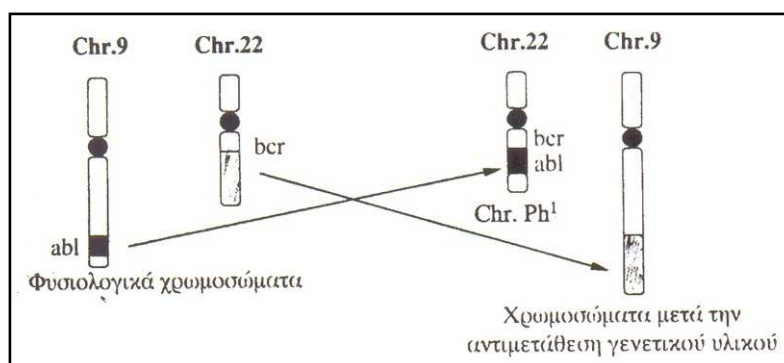
B) Αιτιολογία

Μερικές περιπτώσεις λευχαιμίας που εμφανίστηκαν μετά από έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία ή χημικές ουσίες, όπως το βενζένιο, έχουν χαρακτηρηες χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, ενώ άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες δεν έχουν ταυτοποιηθεί.

Γ) Παθογένεια

Η ΧΜΛ χαρακτηρίζεται από τον μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό της μυελικής σειράς. Το 1960 ταυτοποιήθηκε η χαρακτηριστική για τη νόσο χρωμοσωμική ανωμαλία, το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph1). Το χρωμόσωμα αυτό ανευρίσκεται πάνω από το 95% των περιπτώσεων της ΧΜΛ και εμφανίζεται στις προδρομικές μορφές των κοκκιοκυττάρων των ερυθρών και των αιμοπεταλίων γεγονός που αποδεικνύει ότι το παθολογικό κύτταρο είναι ένα αρχέγονο κύτταρο κοινό και για τις τρεις σειρές. Σε κάθε σχεδόν περίπτωση όλα τα κύτταρα έχουν το χρωμόσωμα Ph κατά το χρόνο της διάγνωσης αλλά και κατά την περίοδο της κλινικής ύφεσης της νόσου.¹⁰

Το Ph1 είναι το χρωμόσωμα 22 που προέκυψε αντιμετάθεση γενετικού υλικού μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 (και στο υπόλοιπο 5% βρέθηκε Ph1 αλλά μόνο με μετάθεση στο 22). Με την αντιμετάθεση σχηματίζεται ένα υβριδικό γονίδιο, το bcr-abl (από τη συνένωση του c-bcr του 9 που μεταφέρθηκε στο 22, και της περιοχής abl που είχε απομείνει στο 22), το οποίο κωδικοποιεί για τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης, p210, που είναι πολύ πιο δραστική από την πρωτεΐνη του φυσιολογικού γονιδίου c-bcr (Εικ. 8).¹³



Εικόνα 9: Σχηματική παράσταση της αντιμετάθεσης γενετικού υλικού μεταξύ των μακρών σκελών των χρωμοσωμάτων 9 και 22 και τη δημιουργία του χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας.

Δ) Κλινική εικόνα

Η αρχή της πάθησης είναι απατηλή και για μερικούς μήνες ο ασθενής αισθάνεται μόνο μια αδυναμία, αραιές ενοχλήσεις στην πέψη, ελαφριά εφίδρωση, αυτές οι αρχικές ενοχλήσεις οφείλονται στη βαθμιαία αύξηση του όγκου του σπλήνα και στην εγκατάσταση της αναιμίας, μόνο που οι δύο αυτοί παράγοντες προχωρούν αρκετά αργά. Ο ασθενής συμβουλευεται το γιατρό όταν αισθανθεί επίμονη αίσθηση "γεμάτου" υπογαστρίου ή όταν γίνονται πιο έντονα τα γενικά σημάδια των αναιμιών, κυρίως η αδυναμία και η χλομάδα.

Η τυχαία ανακάλυψη αυξημένου αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, με ανώριμα στοιχεία, μπορεί να προηγηθεί και κατά ένα ή δύο χρόνια από την κλινική εμφάνιση της πάθησης. Ένα βασικό και χαρακτηριστικό στοιχείο που αποκαλύπτει την πάθηση, αντιπροσωπεύεται από την σπληνομεγαλία, δηλαδή την αύξηση όγκου του σπλήνα. Ο σπλήνας, που συνήθως δεν μπορεί να ψηλαφιστεί γιατί καλύπτεται από τα πλευρά, φτάνει σε τεράστιες διαστάσεις (μερικές φορές φτάνει την οριζόντια γραμμή που περνά από τον ομφαλό), και από το κανονικό του βάρος των 140gr μπορεί να φτάσει τα 1200-1300 gr.

Μερικές φορές μπορεί να εκδηλωθεί έμφραγμα του σπλήνα, δηλαδή νέκρωση ενός τμήματος του, που προκαλεί πόνο και εμφάνιση πυρετού. Η ηπατομεγαλία, δηλαδή αύξηση όγκου του ήπατος, είναι ένα σπουδαίο σημάδι αλλά δεν είναι σταθερή και εμφανίζεται αργότερα. Μερικές φορές η εικόνα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας αντιπροσωπεύεται μόνο από αυτά τα στοιχεία, στα οποία μπορούν να προστεθούν άλλες λιγότερο συχνές εκδηλώσεις. Έτσι, οι λεμφαδένες συνήθως δεν αυξάνουν τον όγκο τους και αυτό είναι ένα σπουδαίο χαρακτηριστικό που τη διαφοροποιεί από τις λεμφατικές λευχαιμίες, στις οποίες υπάρχει μια καθαρή λεμφαδενική εξόγκωση. Εάν υπάρξει αύξηση, αυτό συνήθως συμβαίνει στην οξεία φάση.

Ξαφνικός πόνος των οστών παρουσιάζεται και οφείλεται στη διάχυτη οστεοπόρωση, λόγω της αραίωσης της εσωτερικής δομής του οστού ή λόγω των εστιών καταστροφής των οστών, που προκλήθηκαν από τη διείσδυση λευχαιμικών κυττάρων.

Μπορεί να εμφανιστούν αργά ή να λείπουν τελείως εκδηλώσεις αιμορραγίας. Αυτές οι αιμορραγίες, που οφείλονται στη διείσδυση λευχαιμικών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, είναι πολύ επίπονες. Σ' αυτές συνεισφέρει και η μείωση των αιμοπεταλίων και ένας ινολυτικός συντελεστής, γι' αυτό το αίμα δεν πήζει. Αυτές οι αιμορραγίες αντιπροσωπεύονται από επιστάξεις, υποδερμικές αιμορραγίες, μυϊκά αιματώματα, απώλεια αίματος από το γεννητικά όργανα στις γυναίκες (μητρορραγίες), απώλεια αίματος από τον πρωκτό, λόγω αιμορραγιών του πεπτικού σωλήνα (εντερορραγία), αιμορραγίες του αμφιβληστροειδή και του εγκεφάλου, που εμφανίζονται όμως πάντα σε προχωρημένη φάση της πάθησης.

Επίσης οι αλλοιώσεις του δέρματος είναι συχνές στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία οι οποίες αντιπροσωπεύονται κυρίως από δερματικούς σκληρούς όζους στη ράχη και στους βραχίονες, χρώματος ερυθρού. Οφείλονται στη λευχαιμική διάβρωση του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Μπορεί να υπάρξουν εκδηλώσεις κνησμού, πυοδερμίτιδας κ.τ.λ.

Τέλος εμφανίζεται πριαπισμός, δηλαδή επίπονη στύση του πέους και της κλειτορίδας που οφείλεται στη λευχαιμική διάβρωση και σε φαινόμενα θρόμβωσης και αμηνόρροια, δηλαδή έλλειψη της έμμηνης ρύσης στις γυναίκες.

E) Εργαστηριακά ευρήματα

Χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου είναι ο μεγάλος αριθμός των λευκών στο περιφερικό αίμα, τα οποία είναι κοκκιοκύτταρα όλων των σταδίων ωριμάνσεως. Τα κοκκιοκύτταρα αυτά στερούνται χαρακτηριστικά του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση. Τα αιμοπετάλια είναι συνήθως αυξημένα, με τιμές που φθάνουν μέχρι 1.000.000/μλ. Αντίθετα τα ερυθρά είναι ελαττωμένα και σταδιακά αναπτύσσεται αναιμία.

Ο μυελός των οστών είναι υπερπλαστικός και στα μυελικά επιχρίσματα διαπιστώνεται η επικράτηση της κοκκιώδους σειράς, σε όλα τα στάδια ωριμάνσεως, η αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων και η απόθεση και ελάττωση της ερυθράς σειράς. Με την πάροδο του χρόνου αναπτύσσεται ποικίλου βαθμού ίνωση.⁸

Στ) Διάγνωση

Όταν η πάθηση είναι ήδη εκδηλωμένη, η διάγνωση είναι εύκολη, αν υπάρχουν τα κύρια κλινικά πειστήρια (άτομα μέσης ηλικίας με έντονη σπληνομεγαλία) και αιματολογικά (πολύ αυξημένα λευκά). Η αναιμία γενικά είναι πολύ έντονη και ο μυελός παρουσιάζει κοκκιοβλαστική υπερπλασία. Πιο δύσκολη είναι η διάγνωση στην αρχική φάση της πάθησης, όταν η κλινική και αιματολογική εικόνα δεν είναι ακόμα καθαρή.

Αποφασιστικής σημασίας είναι η εξέταση ύπαρξης του χρωμοσώματος Philadelphia στα κύτταρα του μυελού ή στα κύτταρα του αίματος και η αρνητικότητα της αντίδρασης για τις αλκαλικές φωσφατάσες των λευκοκυττάρων.

Z) Πορεία της νόσου

Η χρόνια μυελική λευχαιμία είναι διαφασική νόσος, με μια χρόνια φάση που μεταπίπτει στην οξεία βλαστική κρίση. Μερικές φορές παρεμβάλλεται μια ενδιάμεση φάση (επιταχυνόμενη φάση). Επίσης μερικές φορές μπορεί ο ασθενής να διαγνωστεί στην οξεία βλαστική κρίση, χωρίς να είχε συμπτώματα στην χρόνια φάση.

Η χρόνια φάση διαρκεί από μήνες έως 10 χρόνια, με μέσο όρο 3-4 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης η θεραπεία μειώνει τα συμπτώματα, των αριθμό των λευκών και το μέγεθος του σπλήνα. Ο ασθενής ζει συνήθως μια φυσιολογική ζωή.

Η μετάπτωση στην οξεία βλαστική φάση μερικές φορές γίνεται βραδέως, οπότε παρεμβάλλεται η ενδιάμεση φάση. Κάποιες φορές επέρχεται με οξέα φαινόμενα, όπως αιμορραγίες, πυρετό και αύξηση των βλαστών. Κάθε ασθενής με χρόνια μυελογενή λευχαιμία μετά από κάποιο χρονικό διάστημα μεταπίπτει σε οξεία λευχαιμία.

H) Θεραπεία

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν γνώση σχετικά με την ασθένειά τους, αφ' ενός για να γνωρίζουν τον προσδοκώμενο χρόνο επιβίωσης, αφετέρου για να λάβουν αποφάσεις σχετικά με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, αν η ηλικία τους είναι κάτω των 55 ετών. Πριν τη χημειοθεραπεία ή αν γίνουν αρνητικοί στο χρωμόσωμα Ph, μπορεί να ληφθούν κύτταρα για αυτομεταμόσχευση. Επίσης πρέπει να λαμβάνεται σπέρμα, ώστε να χρησιμοποιηθεί σε επικείμενη στειρότητα.

Σε νέους ασθενείς με συμβατό στο σύστημα HLA δότη, η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών από συμβατό δότη (αδελφό ή αδελφή) είναι η μόνη αντιμετώπιση που μπορεί να προσφέρει οριστική ίαση. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να βρεθεί συμβατός δότης στα αρχικά στάδια και η μεταμόσχευση να γίνει κατά τη χρόνια φάση και μάλιστα τον πρώτο χρόνο της νόσου. Το 50%-60% των ασθενών που υπόκεινται σε μεταμόσχευση κατά τη χρόνια φάση εμφανίζουν μακροχρόνια ύφεση από τη νόσο. Αν η ύφεση διαρκέσει πάνω από 3 χρόνια, οι ασθενείς θεωρούνται θεραπευμένοι από τη νόσο. Το 20% των ασθενών πεθαίνουν κατά τη διεξαγωγή της μεταμόσχευσης ενώ το 5-10% εμφανίζει υποτροπή στα τρία πρώτα χρόνια. Η πρόγνωση της μεταμόσχευσης μυελού των οστών κατά την ενδιάμεση φάση είναι λιγότερο καλή, ενώ στη βλαστική φάση μικρό ποσοστό των ασθενών θεραπεύονται. Σε νέους ασθενείς χωρίς συμβατό δότη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα μεταμόσχευσης από μη συγγενή δότη, αλλά κυρίως η δυνατότητα για αυτομεταμόσχευση.

Δυστυχώς τα 2/3 των ασθενών με χρόνια μυελική λευχαιμία είναι προχωρημένης ηλικίας ή δεν υπάρχει συμβατός δότης και απομένει να αντιμετωπιστούν με χημειοθεραπεία. Ο στόχος των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στη χρόνια φάση είναι η μείωση του ρυθμού της μυελοποίησης και κατά συνέπεια ο έλεγχος της νόσου και των συμπτωμάτων. Ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας εκλογής είναι η υδροξυουρία λόγω της εύκολης χρήσης της και των περιορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με δόση 1.5-2 gr p.os την ημέρα. Τα λευκά υποχωρούν μέσα σε μία έως δυο εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίζεται και εξατομικεύεται με σκοπό να διατηρούνται τα λευκά πάνω από 5.000/μL. Απότομη διακοπή του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει ταχεία άνοδο των λευκών. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροξυουρίας είναι εξάνθημα, βλενογονίτιδες και διάρροιες και συνήθως είναι καλά ανεκτές. Αν η χορήγηση της υδροξυουρίας μειώσει υπερβολικά τον αριθμό των λευκών, είναι δυνατόν να προκληθούν λοιμώξεις. Η μπουσουλφάνη έχει χρησιμοποιηθεί πολύ στο παρελθόν, αλλά σήμερα αποτελεί φάρμακο δεύτερης εκλογής γιατί προδιαθέτει στην εμφάνιση οξείας λευχαιμίας. Επίσης έχει περιοριστεί η χρήση της και λόγω των σοβαρών και ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί, όπως στείρωση, αμηνόρροια, πνευμονική και οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, ίνωση και απλασία του μυελού, και υπέρχρωση του δέρματος. Η χορήγησή της περιορίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς που δεν ανέχονται την υδροξυουρία. Η δόση κυμαίνεται στα 2-6 mg την ημέρα.

Η χορήγηση της ιντερφερόνης-α έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια μυελική λευχαιμία, μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα των λευκών και των αιμοπεταλίων. Η ιντερφερόνη-α σε αντίθεση με τους άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες επηρεάζει μόνο τα παθολογικά κύτταρα. Η χορήγησή της προκαλεί πλήρη ύφεση της νόσου σε μεγάλο ποσοστό ασθενών και υποχώρηση των συμπτωμάτων και των κλινικών ευρημάτων της νόσου, όπως η ηπατοσπληνομεγαλία. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην ιντερφερόνη-α παρατηρείται σχετική μείωση των κυττάρων με θετικό το χρωμόσωμα Ph και αύξηση των φυσιολογικών κυττάρων. Επίσης ένα ποσοστό ασθενών αρνητικοποιεί πλήρως το χρωμόσωμα Ph πετυχαίνοντας πλήρη κυτταρογενετική ύφεση. Αντίθετα οι άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως η υδροξυουρία μπορούν να προκαλέσουν μικρή μόνο μείωση των κυττάρων με θετικό το χρωμόσωμα Ph. Με την ιντερφερόνη-α περίπου το 70% των ασθενών παρουσιάζει πλήρη αιματολογική ύφεση, ενώ στο 20% επιτυγχάνεται αρνητικοποίηση του χρωμοσώματος Ph. Χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια σε δόση 3 μέχρι 5×10^6 IU και μπορεί να αυξηθεί έως 10×10^6 IU την ημέρα και ρυθμίζεται έτσι ώστε ο αριθμός των λευκών να διατηρείται άνω των 5.000/μL. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη-α παρουσιάζουν γριπώδη σύνδρομο με μυαλγίες, πυρετό και κακουχία, η οποία μερικές φορές είναι τόσο έντονη που καθιστά αδύνατη τη χορήγησή της. Η ιντερφερόνη-α αντενδείκνυται σε ασθενείς με κατάθλιψη ή άλλη ψυχική νόσο και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε πάσχοντες από νόσο του ήπατος, της καρδιάς ή του θυρεοειδή αδένος.

Η θεραπεία στη βλαστική φάση είναι δύσκολη. Αν η εξέλιξη είναι σε οξεία μυελογενή λευχαιμία χορηγούνται χημειοθεραπευτικά, αλλά με φτωχά αποτελέσματα.

Θ) Πρόγνωση

Η μεγάλη ηλικία, ο υψηλός ή χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, η έντονη παρουσία βλαστών στην περιφέρεια, η σημαντική βασηοφιλία και ηωσινοφιλία καθώς και η παρουσία επιπρόσθετων χρωμοσωμιακών ανωμαλιών εκτός από το χρωμόσωμα Ph, σημαίνουν φτωχή πρόγνωση.

Ο κίνδυνος μετάπτωσης της χρόνιας φάσης στη βλαστική κρίση είναι 20% το χρόνο. Το 85% των θανάτων συμβαίνουν στη βλαστική κρίση. Συνολικά η μέση επιβίωση στη χρόνια μυελική λευχαιμία είναι 4-5 έτη, ενώ στην ενδιάμεση φάση 1-2 έτη και στη βλαστική κρίση μόνο 3-5 μήνες.⁶

6. Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία είναι μια διαταραχή της αιμοποίησης που χαρακτηρίζεται από σημαντική ελάττωση ή απουσία των κυττάρων της ερυθράς, της κοκκιοκυτταρικής και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς στο μυελό των οστών με συνέπεια την παγκυτταροπενία. Τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα στην απλαστική αναιμία είναι ανίκανα να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν για να δώσουν ώριμα αιμοσφαίρια και τις πρόδρομες μορφές τους. Η ανεπάρκεια αρχέγονων κυττάρων είναι αποτέλεσμα, τις περισσότερες φορές, ενός επίκτητου ενδογενούς ελαττώματος των αρχέγονων κυττάρων ή και ενός ανοσολογικού μηχανισμού. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί όπως η ανεπάρκεια αυξητικού παράγοντα και ελλείψεις του μικροπεριβάλλοντος, είναι σπάνιοι και όχι καλά τεκμηριωμένοι.

Η συνολική συχνότητα της απλαστικής αναιμίας στις δυτικές χώρες εκτιμάται στις 5-10 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ατόμων κατά έτος. Στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται περίπου 1000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι συνηθέστερη στους νεαρούς ενήλικες (15-30 ετών) και στους ηλικιωμένους ασθενείς (>60), με περίπου την ίδια συχνότητα για άνδρες και γυναίκες.

6.1 Αιτιολογία

Η απλαστική αναιμία οφείλεται σε βλάβη του αρχικού πολυδύναμου μητρικού κυττάρου. Μπορεί να είναι συγγενής (το παιδί γεννήθηκε με την αρρώστια) ή να την αποκτήσει ο άρρωστος κατά τη διάρκεια της ζωής του (επίκτητη). Η επίκτητη απλαστική αναιμία είναι αποτέλεσμα έκθεσης του παιδιού σε φάρμακα, χημικά ή ακτινοβολία.¹⁴

6.2 Συγγενής Απλαστική Αναιμία

Η συχνότερη μορφή συγγενούς απλαστικής αναιμίας είναι η αναιμία **Fanconi** η οποία περιγράφηκε το 1927 από τον Fanconi. Η αναιμία Fanconi κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από διαταραχές μορφομετρικές, δερματικές, σκελετικές και αιματολογικές.

A) Κλινική εικόνα

Οι αιματολογικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στα αγόρια στην ηλικία των 4-7 χρόνων και στα κορίτσια στην ηλικία των 6-10 χρόνων. Πολύ σπάνια η νόσος εμφανίζεται στη βρεφική ηλικία. Η ωχρότητα αποτελεί τη πρώτη εκδήλωση της νόσου και αργότερα

εμφανίζονται οι αιμορραγικές εκδηλώσεις λόγω θρομβοπενίας και οι βαριές λοιμώξεις λόγω ουδετεροπενίας. Χαρακτηριστικό σημείο της νόσου αποτελούν οι πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες, που είναι ακόμη περισσότερες ανάμεσα σε διδύμους.¹⁰

Χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας είναι το χαμηλό ύψος που οφείλεται σε έλλειψη παραγωγής αυξητικής ορμόνης. Συχνά υπάρχει μικροκεφαλία, μικροοφθαμία και μικροστομία. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει ευαισθησία του δέρματος στην ακτινοβολία, στους μύκητες και στα κυτταροστατικά, καθώς και καφεγαλακτόχρωμες κηλίδες. Συχνά υπάρχει απλασία κερκίδας, απουσία αντιβραχίου, απουσία αντίχειρα ή υποπλαστικός ή δυσπλαστικός αντίχειρας, πολυδακτυλία, συνδακτυλία ή συνένωση φαλαγγών του αντίχειρα. Από το ουροποιητικό μπορεί να παρατηρηθεί απουσία νεφρού, δυσπλασία της πυέλου και ανωμαλίες της ανατομίας του νεφρού που οδηγούν σε ουρολοιμώξεις και υδρονέφρωση. Επίσης παρατηρούνται στραβισμός, υπογοναδισμός και ατροφία σπληνός.

B) Εργαστηριακά ευρήματα

Οι αιματολογικές διαταραχές της αναιμίας Fanconi περιλαμβάνουν ανισοκυττάρωση, μακροκυττάρωση, στοχοκυττάρωση και εμπύρηννα ερυθρά αιμοσφαίρια στο περιφερικό αίμα. Μετά τη γέννηση η γενική αίματος είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική. Η πανκυτταροπενία εκδηλώνεται συνήθως σε 5-10 χρόνια ή και αργότερα στην εφηβική ηλικία. Η πορεία της πανκυτταροπενίας είναι ανεξέλεγκτη και συνήθως ο ασθενής καταλήγει σε μια 5ετία, συνήθως από λευχαιμία. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να οδηγούνται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Στο μυελό των οστών υπάρχει ελάττωση των πρόδρομων μορφών. Παρατηρείται αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hbf). Συχνά τα ανδρογόνα ανατρέπουν την κυτταροπενία. Η αναιμία Fanconi συχνά οδηγεί σε μυελογενή λευχαιμία, ηπάτωμα ή και καρκίνωμα του δέρματος. Οι ασθενείς με αναιμία Fanconi φέρουν, συνήθως χρωμοσωματικές ανωμαλίες.

Γ) Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου μπαίνει από το οικογενειακό ιστορικό, τις τυπικές συγγενείς ανωμαλίες σκελετού, νεφρών κτλ, τα χαρακτηριστικά αιματολογικά ευρήματα και τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες. Η διαφορική διάγνωση της νόσου γίνεται από την επίκτητη απλαστική αναιμία, τη συγγενή υποπλαστική αναιμία και τη θρομβοπενική πορφύρα, που συνοδεύεται από σκελετικές ανωμαλίες.

Δ) Πρόγνωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι κακή.

Ε) Θεραπεία

Η θεραπεία περιλαμβάνει:

1. Μεταγγίσεις αίματος για να διατηρηθεί ο Ht σε επίπεδο περίπου 30%.
2. Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.
3. Μεταγγίσεις λευκών αιμοσφαιρίων, όταν υπάρχει σηψαιμία από Gram (-) μικρόβια (απαιτούνται συνήθως 2-3 μονάδες λευκών αιμοσφαιρίων την ημέρα για 4-5 ημέρες) και χορήγηση αυξητικών παραγόντων.
4. Χορήγηση ανδρογόνων
5. Χορήγηση κορτικοστεροειδών
6. Χορήγηση αντιβιοτικών με ευρύ φάσμα, όταν υπάρχει λοίμωξη
7. Πρώιμη μεταμόσχευση μυελού HLA συμβατού, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα¹²

6.3 Επίκτητη Απλαστική Αναιμία

Φάρμακα

Πολλά από τα συνήθη αντινεοπλασματικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα προκαλούν καταστολή του μυελού των οστών και απλαστική αναιμία. Ο βαθμός της αναιμίας σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και η αναιμία υποχωρεί αν διακοπεί η θεραπεία. Τέτοια φάρμακα είναι η ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος, οι αλκυλιούντες παράγοντες, οι ανθρακυκλίνες, οι νιτροζουρίες και τα ανάλογα πουρινών και πυριμιδινών.

Η χλωραμφενικόλη είναι ένα αντιβιοτικό ευρέως φάσματος το οποίο ενοχοποιείται για πρόκληση απλαστικής αναιμίας. Η χλωραμφενικόλη δρα τοξικά στο μυελό των οστών με δύο τρόπους: α) συχνότερα προκαλεί καταστολή της ερυθράς σειράς ή και πανκυτταροπενία που εξαρτάται από τη δοσολογία του φαρμάκου και τη διάρκεια της θεραπείας. Παρατηρείται αναιμία, ελάττωση των δικτυοερυθροκυττάρων και αύξηση του σιδήρου στο πλάσμα. Στο μυελό των οστών παρατηρούνται κενοτόπια στο κυτταρόπλασμα των αρχέγονων κυττάρων της ερυθράς και της κοκκιοκυτταρικής σειράς. Παρόμοια μορφολογία παρατηρείται μετά από λήψη μεγάλης ποσότητας αλκοόλ. Με τη διακοπή της χλωραμφενικόλης συνήθως η κλινική εικόνα αποκαθίσταται. β) η πιο σοβαρή μορφή βλάβης του μυελού των οστών από τη χλωραμφενικόλη είναι η ιδιοσυγκρασιακή, μη δοσοεξαρτώμενη αντίδραση. Η συχνότητα εμφάνισης τέτοιας αντίδρασης είναι 1 σε 50.000 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο. Οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρή πανκυτταροπενία και συχνά μη αναστρέψιμη και θανατηφόρα

απλασία μυελού. Η ανάπτυξη αυτής της απλαστικής αναιμίας δεν σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου ή τη διάρκεια της χορήγησής του, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Η χλωραμφενικόλη δεν πρέπει να χορηγείται όταν μπορεί να αντικατασταθεί από άλλα φάρμακα, εκτός αν πρόκειται για περιστατικό τύφου όπου αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής.

Χημικές ουσίες

Η βενζίνη, τα παράγωγά της καθώς και άλλοι υδρογονάνθρακες μπορεί να προκαλέσουν διάφορες αιματολογικές διαταραχές (κυρίως οξεία λευχαιμία) μεταξύ των οποίων και απλαστική αναιμία η οποία μπορεί να οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση. Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Αυτή η απλασία μπορεί να είναι αναστρέψιμη, αν και ήπιες ανωμαλίες, όπως μακροκυττάρωση ενδέχεται να παραμείνουν.

Ακτινοβολία

Η οξεία έκθεση προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη παροδική καταστολή του μυελού, η οποία είναι αναστρέψιμη στις χαμηλές δόσεις αλλά είναι μόνιμη και επικίνδυνη για τη ζωή στις υψηλές δόσεις. Η χρόνια έκθεση σε χαμηλές δόσεις και σε τοπική ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει όψιμη μόνιμη μυελική ανεπάρκεια.

Λοιμώξεις

Η ηπατίτιδα Α είναι η πιο συχνή λοίμωξη που συνδέεται με εμφάνιση απλαστικής αναιμίας και λιγότερο η ηπατίτιδα Β. Το 5-10% των περιπτώσεων της απλαστικής αναιμίας εμφανίζονται σε έδαφος ηπατίτιδας. Συχνότερα εμφανίζεται σε νέους άνδρες 1-2 μήνες μετά την αποδρομή της οξείας ηπατίτιδας. Άλλοι ιοί που εμπλέκονται στην απλαστική αναιμία είναι ο ιός Epstein-Barr, ο παρβοϊός B19 και ο HIV.

Ανοσολογικά αίτια

Απλαστική αναιμία έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από ασύμβατη μετάγγιση, σε περιπτώσεις ηωσινοφιλικής περιτονίτιδας, σε συστηματικό ερυθματώδη λύκο, σε κρυοσφαιριναιμία. Απλαστική αναιμία έχει εμφανιστεί και κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης από ανοσοκαταστολή που έγινε για μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

Εγκυμοσύνη

Οι γυναίκες είναι δυνατόν να αναπτύξουν απλαστική αναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε μερικές περιπτώσεις η απλασία προέρχεται με το φυσιολογικό ή πρόωρο τερματισμό της κύησης, αλλά υπάρχει πιθανότητα να υποτροπιάσει σε επόμενη εγκυμοσύνη.

Τέλος το 30% περίπου των ασθενών που πάσχουν από παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία εμφανίζουν απλαστική αναιμία.

7. ΚΥΑΜΙΣΜΟΣ

Ο κυαμισμός οφείλεται σε έλλειψη του ενζύμου της αφυδρογονάσης της φωσφορικής -6- γλυκόζης (G6 P D) που προστατεύει τα ερυθρά αιμοσφαίρια από την αιμόλυση. Είναι η συχνότερη ενζυμοπάθεια των ερυθροκυττάρων, και μεταβιβάζεται με τον φυλοσύνδετο χαρακτήρα (οι γυναίκες είναι φορείς και οι άνδρες νοσούν). Υπολογίζεται ότι έχουν ανεπάρκεια G6PD πάνω από 200 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο και μέχρι το τέλος του 1989 είχαν περιγράψει πάνω από 400 παραλλαγές της. Η ενζυμοπάθεια αυτή ανακαλύφθηκε περίπου πριν από 40 χρόνια, ως αποτέλεσμα της έρευνας σχετικά με την αιμολυτική δράση ορισμένων φαρμάκων.⁶

7.1 Παθογένεια

Η G6PD παίζει βασικό ρόλο στην προστασία της Hb από την οξειδωση. Αυτό πετυχαίνεται με την αναγωγή του γλουταθείου (GSSG) από το NADPH. Αυτό παράγεται από το φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο δινουκλεοτίδιο (NADP) με τη δράση της G6PD πάνω στη φωσφορική -6- γλυκόζη. Όταν υπάρχει ανεπάρκεια της G6PD το αναχθέν γλουταθείο μέσα στα ερυθροκύτταρα ελαττώνεται. Διάφορα φάρμακα ή ουσίες που έχουν οξειδωτική δράση πάνω στην Hb, στα διάφορα ενδοκυττάρια ένζυμα και τις πρωτεΐνες τις κυτταρικής μεμβράνης, προκαλούν αιμόλυση στα άτομα, που εμφανίζουν ανεπάρκεια της G6PD.¹²

7.2 Μεταλλάξεις

Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 400 μεταλλάξεις του γονιδίου, οι περισσότερες από τις οποίες επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ενζύμου, αν και υπάρχει μικρός αριθμός μεταλλάξεων που δεν προκαλούν ανεπάρκεια.

Τα σημεία πάνω στο μόριο του DNA όπου συμβαίνουν μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν σε ανεπάρκεια του ενζύμου, δεν είναι τυχαία. Στις περιπτώσεις όπου η ανεπάρκεια της G6PD σχετίζεται με τη χρόνια αιμολυτική αναιμία, το 87% των μεταλλάξεων αφορά δυο περιοχές του πεπτιδίου, οι οποίες αντιστοιχούν μόνο στο 28% του συνολικού μεγέθους του. Η πρώτη περιοχή του πεπτιδίου είναι η θέση σύνδεσης με το NADP ή το NADPH και η δεύτερη περιοχή είναι η θέση σύνδεσης του ενζύμου με την 6 – φωσφορική γλυκόζη.

Η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων εξαρτάται όχι μόνο από τη θέση αλλά και από το είδος της μετάλλαξης. Γενικά αν και η βαρύτητα της ανεπάρκειας ποικίλει ανάλογα με τη μετάλλαξη πρέπει να τονιστεί ότι η πλήρης ανεπάρκεια του G6PD είναι ασύμβατη με τη ζωή.

α) Μεταλλάξεις που προκαλούν αιμολυτική αναιμία μόνο σε παρουσία οξειδωτικού stress. Πρόκειται για μεταλλάξεις με ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον, γιατί τα άτομα που πάσχουν από

αυτές, κινδυνεύουν να εκδηλώσουν αιμολυτική αναιμία μόνο κάτω από ορισμένες κλινικές καταστάσεις, όπως η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων, λοιμώξεις, νεογνική ηλικία.

Πριν γίνει η μελέτη των μεταλλάξεων σε επίπεδο DNA, οι διάφοροι τύποι ανεπάρκειας της G6PD χαρακτηριζόταν από του πληθυσμούς στους οποίους εμφανιζόταν σε μεγάλη συχνότητα. Ο φυσιολογικός τύπος του ενζύμου (Wild type) χαρακτηρίστηκε ως G6PD B. Σε Αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής το ένζυμο με ανεπάρκεια ονομάστηκε G6PD A- και χαρακτηριζόταν από το γεγονός ότι ήταν ταχύτερο κατά την ηλεκτροφόρηση, σε σχέση με το ένζυμο G6PD B. Στον ίδιο πληθυσμό βρίσκεται και το ένζυμο G6PD A+, το οποίο έχει υποστεί μετάλλαξη και παρουσιάζει τις ίδιες ηλεκτροφορητικές ιδιότητες με το G6PD A-. Αν και το ένζυμο G6PD A+ έχει υποστεί μετάλλαξη, είναι λειτουργικά φυσιολογικό και εντοπίζεται στο 20-40% του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες της Μεσογείου συναντάται ο παθολογικός τύπος G6PD Mediterranean, που έχει τις ίδιες ηλεκτροφορητικές ιδιότητες με το φυσιολογικό ένζυμο, αλλά προκαλεί βαρύτερης μορφής ανεπάρκεια σε σχέση με το G6PD A-.

β) Μεταλλάξεις που προκαλούν συγγενή μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία. Πρόκειται για μεταλλάξεις που προκαλούν ιδιαίτερα βαριά ανεπάρκεια του ενζύμου, οδηγώντας σε βράχυνση της ζωής των ερυθροκυττάρων ακόμη και σε απουσία οξειδωτικού stress. Εκδηλώνονται ως κληρονομική μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία, ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, με σπληνομεγαλία. Είναι ετερογενής ομάδα μεταλλάξεων, που εμφανίζονται σπάνια και σποραδικά, σε διάφορους πληθυσμούς. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν έχουν καμία σχέση με τους κοινούς τύπους, όπως ο τύπος G6PD A+ ή ο τύπος G6PD Mediterranean.

γ) Μεταλλάξεις που δεν προκαλούν ανεπάρκεια G6PD. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν έχουν κλινικό ενδιαφέρον, αφού δεν σχετίζονται με ανεπάρκεια του ενζύμου και με πρόκληση αιμολυτικής αναιμίας. Παρουσιάζουν όμως ιδιαίτερο ενδιαφέρον για μελέτες γενετικής κι για τη μελέτη των διαφόρων πληθυσμών.

Αυτές οι σιωπηλές μεταλλάξεις άλλοτε συνυπάρχουν με μεταλλάξεις που προκαλούν ανεπάρκεια της G6PD και άλλοτε όχι, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η διάκριση διαφορετικών απλότυπων που φέρουν την ίδια μετάλλαξη που προκαλεί την ανεπάρκεια G6PD. Για παράδειγμα ο απλότυπος που συναντάται σε Ευρωπαίους με G6PD Mediterranean είναι διαφορετικός από αυτόν που συναντάται σε ινδούς με G6PD Mediterranean. Πιθανολογείται ότι πρόκειται για μεταλλάξεις που συνέβησαν ανεξάρτητα, σε διαφορετικούς πληθυσμούς και είχαν το ίδιο αποτέλεσμα.

7.3 Επιδημιολογία των μεταλλάξεων σε διάφορους πληθυσμούς

Η συχνότητα της ανεπάρκειας της G6PD διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε διαφορετικές εθνότητες και πληθυσμούς. Στους Αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής η συχνότητα της ανεπάρκειας υπολογίζεται στο 10-11% του πληθυσμού. Αντίθετα στους Κούρδους εβραϊκής καταγωγής το παθολογικό ένζυμο G6PD Mediterranean εμφανίζεται σε συχνότητα που υπολογίζεται στο 70% του αντρικού πληθυσμού. Σε ότι αφορά τον Ελληνικό πληθυσμό, μια μελέτη του 1991 με δείγμα 1.286.000 νεογνά υπολόγισε τη συχνότητα της ανεπάρκειας G6PD στο 4.5%.

7.4 Κλινική εικόνα

Αιμολυτική αναιμία από φάρμακα

Η αιμολυτική δράση ορισμένων φαρμάκων, όπως ανθελονοσιακό πριμακίνη, είναι η πρώτη επίπτωση της ανεπάρκειας της G6PD που έγινε γνωστή. Η χορήγηση τέτοιων φαρμάκων ακολουθείται μετά από 1-2 μέρες από πτώση της αιμοσφαιρίνης. Στα αρχικά στάδια της αιμόλυσης, η μικροσκοπική εξέταση του αίματος θα αποκαλύψει διαταραχές των ερυθροκυττάρων και παρουσία των σωματίων Heinz. Όταν η αιμόλυση είναι βαριά προκαλείται αιμοσφαιρινουρία, που εκδηλώνεται με χρώση των ούρων και πόνο στην οσφύ.

Η βαρύτητα της αιμόλυσης σχετίζεται με τον τύπο της ανεπάρκειας της G6PD. Στον τύπο G6PD A- αιμολύονται μόνο τα γηρασμένα ερυθρά, και όχι τα νεώτερα κύτταρα, τα οποία διατηρούν σχεδόν φυσιολογική λειτουργικότητα του ενζύμου. Αντίθετα στο τύπο G6PD Mediterranean η αιμόλυση αφορά όλα τα ερυθροκύτταρα, είναι βαρύτερης μορφής και μπορεί να συνεχίζεται ακόμα και μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Η βαρύτητα της αιμόλυσης εξαρτάται ακόμη από την ικανότητα του κάθε ατόμου να μεταβολίζει το φάρμακο που προκαλεί αιμόλυση. Όταν αυτή είναι μικρή η αιμόλυση που προκαλείται είναι βαρύτερη.

Φάρμακα και χημικές ουσίες που πρέπει να αποφεύγονται από άτομα με ανεπάρκεια της G6PD	
Ακετανιλίδη	Νιριδαζόλη
Δοξουρουμπικίνη	Πριμακίνη
Φουραζολιδόνη	Σουλφομεθοξαζόλη
Μπλε του μεθυλενίου	Σουλφαπυριδίνη
Ναλιδιξικό οξύ	Τρινιτροτουλουόλη
Ναφθαλίνη	Σουλφαναμιδη
Νιτροφουραντοΐνη	Σουλφακεταμίδη

Φαβισμός

Ο φαβισμός είναι η εκδήλωση της αιμολυτικής αναιμίας, σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, μετά την κατανάλωση κουκιών. Έχει αναφερθεί, ότι είναι δυνατή η πρόκληση αιμόλυσης ακόμη και με την οσμή των κουκιών. Όλα τα άτομα που παρουσιάζουν φαβισμό πάσχουν από ανεπάρκεια G6PD, ενώ αντίθετα οι πάσχοντες από ανεπάρκεια της G6PD δεν παρουσιάζουν όλοι φαβισμό. Ενδέχεται, πέρα από την ανεπάρκεια της G6PD, να εμπλέκονται στην πρόκληση του φαβισμού και άλλοι παράγοντες, γενετικοί ή περιβαλλοντικοί. Ο φαβισμός εμφανίζεται, κατά κανόνα, σε σοβαρές μορφές ανεπάρκειας, όπως η G6PD Mediterranean, αν και σποραδικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φαβισμού σε άτομα με ανεπάρκεια τύπου G6PD A-. Η βαρύτητα της αιμόλυσης στο φαβισμό είναι ανάλογη αυτής που προκαλείται από φάρμακα. Εκδηλώνεται μετά από 24 ώρες από τη κατανάλωση κουκιών και η αιμοσφαιρινουρία μπορεί να διαρκέσει αρκετές μέρες.

Αιμολυτική αναιμία από λοιμώξεις.

Αν και αρχικά η πρόκληση αιμολυτικής αναιμίας είχε συνδεθεί με τη χορήγηση φαρμάκων, πιστεύεται πλέον ότι οι λοιμώξεις είναι η συχνότερη αιτία αιμόλυσης. Η αιμόλυση μπορεί να προκληθεί από πολλούς τύπους λοιμώξεων, χωρίς ο μηχανισμός της να είναι γνωστός με ακρίβεια. Έχουν ενοχοποιηθεί οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που παράγονται κατά τη φαγοκυττάρωση μικροβίων από τα μακροφάγα, άλλα αυτό δεν εξηγεί περιπτώσεις αιμόλυσης από λοιμώξεις, όπως οι ιογενείς ηπατίτιδες.

Αιμολυτική αναιμία από σακχαρώδη διαβήτη

Πιθανολογείται ότι επεισόδια κετοξέωσης ή υπογλυκαιμίας μπορεί να σχετίζονται με την πρόκληση αιμόλυσης σε άτομα με ανεπάρκεια της G6PD.

Νεογνικός ίκτερος

Ο νεογνικός ίκτερος και ιδιαίτερα ο πυρηνικός ίκτερος είναι μια από τις σοβαρότερες επιπτώσεις της ανεπάρκειας της G6PD. Εμφανίζεται κυρίως σε νεογνά που πάσχουν από τον τύπο G6PD Mediterranean και πιο σπάνια από τον τύπο G6PD A-. Έχει παρατηρηθεί ότι τα νεογνά με ανεπάρκεια G6PD που προσβάλλονται από νεογνικό ίκτερο δεν παρουσιάζουν αναιμία. Πιστεύεται ότι ο νεογνικός ίκτερος δεν οφείλεται σε μαζική αιμόλυση, αλλά στην ανεπάρκεια της G6PD των ηπατοκυττάρων, που έχει ως αποτέλεσμα ηπατική δυσλειτουργία.

7.5 Διάγνωση

Ποσοτικός προσδιορισμός της δραστηριότητας της G6PD στα ερυθροκύτταρα. Οι μέθοδοι αυτοί στηρίζονται στη μέτρηση της αναγωγής του NADP σε NADPH in vitro.

Μέθοδοι screening. Πρόκειται για μη ποσοτικές μεθόδους, που οδηγούν στην εντόπιση ομοζυγωτών, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αιμόλυση. Συχνότερα χρησιμοποιείται σήμερα η αντίχνευση της παραγωγής NADPH με φθορισμό.

Διάγνωση της ανεπάρκειας G6PD σε άτομα που παρουσιάζουν αιμόλυση. Σε άτομα με G6PD A-, μπορεί να υπάρξει διαγνωστικό πρόβλημα, επειδή με την αιμόλυση καταστρέφονται τα γηρασμένα ερυθρά και παραμένουν τα νεότερα που έχουν σχεδόν φυσιολογική δραστηριότητα του ενζύμου. Σε βαρύτερες μορφές ανεπάρκειας, όπως η G6PD Mediterranean δεν εμφανίζονται τέτοια διαγνωστικά προβλήματα γιατί και τα νεότερα ερυθρά παρουσιάζουν σημαντική ανεπάρκεια του ενζύμου. Η ασφαλέστερη μέθοδος για τη διάγνωση είναι η ανάλυση DNA, που λαμβάνεται από λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος.

7.6 Διάγνωση ετεροζυγωτών

Οι ετεροζυγώτες της ανεπάρκειας G6PD, χαρακτηρίζονται από την παρουσία στην περιφέρεια δυο πληθυσμών ερυθροκυττάρων, ενός με φυσιολογική λειτουργία του ενζύμου και ενός με ανεπάρκεια. Είναι όμως δυνατό σε μερικές γυναίκες ο πληθυσμός των φυσιολογικών ερυθρών να είναι κατά πολύ μεγαλύτερος του παθολογικού πληθυσμού και σε άλλες το αντίθετο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η χρήση των κοινών μεθόδων για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του ενζύμου, να δείξει σχεδόν φυσιολογική δραστηριότητα της G6PD στην πρώτη ομάδα και σοβαρή ανεπάρκεια στη δεύτερη. Κατά συνέπεια τέτοιες μέθοδοι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση ετεροζυγωτών. Η ασφαλέστερη μέθοδος για τη διάγνωση είναι και σε αυτή την περίπτωση, η μελέτη του DNA.

7.7 Θεραπεία

Όταν ένα άτομο με ανεπάρκεια G6PD παρουσιάσει αιμόλυση, είναι βασικό να εντοπιστεί και να αντιμετωπιστεί ο εκλυτικός παράγοντας (λοίμωξη, φάρμακο κτλ). Σε μερικούς ασθενείς με σοβαρή αιμόλυση, όπως σε περιπτώσεις φαβισμού, γίνονται υποστηρικτικές μεταγγίσεις ερυθρών. Επίσης πρέπει να γίνεται καλή ενυδάτωση του ασθενή ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, λόγω της αιμοσφαιρινουρίας.

Η σοβαρότερη επίπτωση της ανεπάρκειας της G6PD, είναι ίσως ο νεογνικός ίκτερος που πρέπει να αντιμετωπίζεται με φωτοθεραπεία, χορήγηση φαινοβαρβιτάλης, και αν η χολερυθρίνη ξεπεράσει τα 20mg/dL, πρέπει να γίνεται αφαιμαξομετάγγιση.⁶

8. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [Deep vein thrombosis (DVT)] είναι η ανάπτυξη θρόμβου (πήγμα αίματος) και φλεγμονής σε μια οποιαδήποτε φλέβα. Από την εντόπιση του θρόμβου εξαρτάται εάν θα είναι μια ενοχλητική πλην αθώα κατάσταση ή δυνητικά θα απειληθεί η ζωή του παθόντα από μια πνευμονική εμβολή. Αυτό συμβαίνει όταν αποσπαστεί ο θρόμβος και μετακινηθεί εντός της φλέβας προς την καρδιά και στη συνέχεια στους πνεύμονες. Πρόκειται για μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που εξακολουθεί να συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα.

Θεωρητικά ο θρόμβος μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε φλέβα. Στην πράξη όμως, η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά φλέβες των κάτω άκρων, πολύ λιγότερο των χεριών και σε ένα μικρό ποσοστό φλέβες εντός της κοιλιάς.^{VII}

8.1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Η θρομβοφλεβίτιδα αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ετήσια επίπτωσή της υπερβαίνει το 1⁰/₀₀ και αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία η νόσος είναι συχνότερη στις γυναίκες, ενώ στο σύνολο των περιπτώσεων παρατηρείται μια μικρή επικράτηση των ανδρών. Παρά την ευρεία χρήση αντιθρομβωτικής προφύλαξης, την τελευταία 20ετία, η συχνότητά της παρέμεινε αμετάβλητη. Η άμεση θνητότητα της πνευμονικής εμβολής κυμαίνεται περίπου στο 30% και υποτροπή της εν των βάθει φλεβικής θρόμβωσης παρουσιάζει τι 1/3 των ασθενών.^{VIII}

8.2 Ομάδες υψηλού κινδύνου

Οι παράγοντες που καθιστούν ορισμένους ανθρώπους πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη θρομβοφλεβίτιδας είναι:

- Η παρατεταμένη κατάκλιση, εξαιτίας π.χ. χειρουργικής επέμβασης, κατάγματος κλπ.
- Η παρατεταμένη ακινησία, όπως στο αεροπλάνο (σύνδρομο οικονομικής θέσης)
- Η εγκυμοσύνη, λόγω πίεσης που ασκείται στις φλέβες της κοιλιάς
- Η παχυσαρκία επίσης δυσχεραίνει την κυκλοφορία του αίματος
- Τα αντισυλληπτικά ή η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αφού τα οιστρογόνα αυξάνουν την πηκτικότητα του αίματος
- Το κάπνισμα
- Η ηλικία
- Ορισμένες κακοήθειες παθήσεις που αυξάνουν την πηκτικότητα του αίματος π.χ. καρκίνος του παγκρέατος
- Διάφορες πολυκυτταραιμίες

- Οι κίρσοι των κάτω άκρων
- Η ύπαρξη φλεβοκαθετήρα, είτε επειδή τραυματίστηκε η φλέβα, είτε επειδή επιμολύνθηκε ο καθετήρας, είτε γιατί το φάρμακο που εγχύθηκε ήταν ερεθιστικό
- Η κληρονομική επιβάρυνση
- Οι συγγενείς ή επίκτητες θρομβοφιλικές διαταραχές

8.3 Κλινική εικόνα

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση δεν έχει πάντοτε τόσο σαφή συμπτώματα. Τα πιο σημαντικά προέρχονται από τη θρόμβωση των φλεβών που βρίσκονται βαθιά μέσα στο πόδι και πάνω από το ύψος του γονάτου. Σε αυτή την περίπτωση το πόδι είναι επώδυνο, θερμό, αρχικά ερυθρό και αργότερα κυανωτικό, ενώ οι επιφανειακές φλέβες είναι διατεταμένες. Αν η θρόμβωση είναι κάτω από το ύψος του γονάτου, η ύπαρξη εναλλακτικών αγγείων για την αποχέτευση του αίματος καθιστά τα συμπτώματα πιο αμβλυγρά και ο ασθενής παραπονιέται για πόνο ή βάρος στην ορθοστασία ή το βάδισμα. Πάντως δεν είναι λίγες οι φορές που ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός.

8.4 Διάγνωση

Το υπερηχογράφημα αποτελεί το κυριότερο μέσο που χρησιμοποιείται σήμερα. Είναι γρήγορο, ανώδυνο και σχετικά φθινό. Παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα εφόσον ο ειδικός ιατρός είναι έμπειρος αλλά μειονεκτεί στην απεικόνιση θρομβώσεων χαμηλότερα από το γόνατο.

Η φλεβογραφία συνίσταται στην έγχυση ακτινοσκοπικού φαρμάκου στη φλέβα και τη λήψη ακτινογραφιών. Είναι η ακριβέστερη μέθοδος αλλά έχει αρκετά μειονεκτήματα, μεταξύ των οποίων και το γεγονός ότι το ίδιο το φάρμακο μπορεί να επιδεινώσει τη θρόμβωση.

Η μαγνητική τομογραφία χωρίς να είναι επεμβατική είναι πιθανώς εξίσου ακριβής με τη φλεβογραφία, τόσο στις θρομβώσεις του ποδιού όσο και της κοιλιάς. Ωστόσο είναι πολύ ακριβή εξέταση και ο τομογράφος δεν είναι πάντα διαθέσιμος. Επιπλέον δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς π.χ. αν φέρουν βηματοδότη.

Τέλος η πλυθησογραφία είναι μια παλαιότερη τεχνική που τείνει να εγκαταλειφθεί.

8.5 Θεραπεία

Ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων είναι η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων. Αρχικά χορηγείται ηπαρίνη ενδοφλεβίως για μερικές ημέρες και αργότερα βαρφαρίνη σε μορφή χαπιών για δυο έως έξι μήνες. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια θρομβώσεων απαιτούν αντιπηκτική αγωγή εφόρου ζωής.

Ο ασθενής νοσηλεύεται σε κανονικό θάλαμο κατακεκλιμένος και με ανυψωμένο το πάσχον μέλος αλλά επιτρέπεται να σηκώνεται. Οι νεότερες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν περιορίσει την νοσηλεία στο ελάχιστο σε ενδεδειγμένους ασθενείς.

Σε επιλεγμένες και κατά κανόνα σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοστεί πιο επιθετική θεραπεία με θρομβόλυση, αγγειοπλαστική ή χειρουργική επέμβαση. Σπάνια τοποθετείται ειδικό φίλτρο σε κεντρική φλέβα ώστε να συγκρατήσει τυχόν θρόμβο που θα αποσπαστεί.

Μόλις υποχωρήσει το οίδημα εφαρμόζονται ειδικές ελαστικές κάλτσες που περισφίγγουν βαθμιδωτά το πόδι ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη φλεβικής ανεπάρκειας.

8.6 Πρόληψη

Στην πράξη οι περισσότερες περιπτώσεις θρομβοφλεβίτιδας και πνευμονικής εμβολής συμβαίνουν στο χώρο του νοσοκομείου και συγκεκριμένα σε χειρουργημένους ασθενείς. Οι ιατροί το γνωρίζουν αυτό και λαμβάνουν τα μέτρα τους.

Σε οποιοδήποτε ασθενή πρόκειται να μείνει ακινητοποιημένος για μεγάλο χρονικό διάστημα και θεωρείται ότι διατρέχει αυξημένο κίνδυνο χορηγείται προληπτική αντιπηκτική αγωγή. Αυτό ισχύει κατά κύριο λόγο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες ορθοπεδικές επεμβάσεις (ολική αρθροπλαστική ισχύου), οι οποίοι διατρέχουν το μέγιστο κίνδυνο την δεύτερη έως πέμπτη ημέρα μετά το χειρουργείο.

Για τον ίδιο σκοπό πολλές φορές εφαρμόζονται οι ειδικές ελαστικές κάλτσες ενώ ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς μετά το χειρουργείο.

Στην καθημερινή ζωή ένας άνθρωπος μπορεί να προλάβει το περίφημο "σύνδρομο της οικονομικής θέσης" στο αεροπλάνο ή σε οποιοδήποτε πολύωρο ταξίδι αν σηκωθεί και βαδίσει λίγο κάθε μια ώρα. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι δυνατό, μπορεί να κάνει ασκήσεις σύσφιξης και χαλάρωσης των μυών των ποδιών. Χρήσιμη είναι και η λήψη πολλών υγρών.

Τέλος αν έχει αρκετούς επιβαρυντικούς παράγοντες και διατρέχει αυξημένο κίνδυνο, είναι ενδεδειγμένη η λήψη μιας ασπιρίνης πριν το ταξίδι.^{VII}

Επίλογος

Οι εντυπωσιακές εξελίξεις των τελευταίων χρόνων στη Γενετική και την Μοριακή Βιολογία, καθώς και η σημαντική βελτίωση των διαγνωστικών τεχνικών που ήδη χρησιμοποιούνται (π.χ. υπερηχογραφία), δημιουργούν νέες προϋποθέσεις και δυνατότητες για τον προγεννητικό έλεγχο, για τον έλεγχο δηλαδή της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου και την διάγνωση ή αποκλεισμό της παρουσίας συγγενών ανωμαλιών και γενετικών νοσημάτων.

Όλοι οι άνθρωποι που ευρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται, πάντα με την συναίνεσή τους βέβαια, σε διαδικασίες Γενετικής Συμβουλευτικής για τον κατά το δυνατόν πληρέστερο έλεγχο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να ποικίλει, από την απλή σύσταση για ορισμένες βασικές εξετάσεις μέχρι ένα πλήρη και αναλυτικό έλεγχο που υπαγορεύεται από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του εξεταζομένου ατόμου ή από την παρουσία υπογονιμότητας, ανεπιτυχών κυήσεων ή γέννησης παιδιού με διαμαρτίες ή χρωμοσωματικές ανωμαλίες.

Η πρόληψη είναι η πιο θετική και σίγουρη ενέργεια για να περιορίσουμε τη γέννηση ατόμων με γεννητικά νοσήματα, με απώτερο σκοπό να τα εξαλείψουμε. Η συστηματική ενημέρωση και διαφώτιση του κοινού που μπορεί να ξεκινήσει από τις μικρές ηλικίες μπορούν να περιορίσουν τις πιθανότητες εμφάνισης τέτοιων νοσημάτων.

Ωστόσο, η αποτελεσματική θεραπεία σε περίπτωση τέτοιων νοσημάτων προϋποθέτει την κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου της ασθένειας ώστε να εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία είτε με φαρμακευτική αγωγή είτε ακόμη, και με "γενετική διόρθωση" της βλάβης που επιτυγχάνεται με τη γονιδιακή θεραπεία. Παρά τα όποια προβλήματα, η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μια καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση που φέρει την προσδοκία αντιμετώπισης ασθενειών για τις οποίες δεν υπάρχει αποτελεσματική συμβατική θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Από βιβλία

1. Ανδρονίκη Σ. Παπουτσή. Στοιχεία βιολογίας και γενετικής, Θεσσαλονίκη 2002
2. Thompson & Thompson. Ιατρική γενετική, πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001
3. Μιχαήλ Ι. Αποστολάκη. Στοιχεία φυσιολογίας του ανθρώπου, τόμος Α, εκδοτικός οίκος αδελφών Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη 1991
4. Ηλίας Στοφορόπουλος. Αιματολογία – Αιμοδοσία, γραφικές τέχνες, Θεσσαλονίκη 2005
5. Bernardo A. Houssau. Φυσιολογία του ανθρώπου, Εκδόσεις Γρ. Παρισιανού, 1^{ος} τόμος, Αθήνα 1961
6. Κωνσταντίνος Α. Μπουραντάς. Μαθήματα αιματολογίας, Ιωάννινα 2000
7. Jay H. Stein. Παθολογία, 4^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1998
8. Ευστάθιος Ταπάζογλου. Ανοσολογική κατάσταση και δραστηριότητα των φυσικών κυττάρων φονέων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, Διδακτορική διατριβή, Θεσσαλονίκη 1986
9. Μαργαρίτα Παπαδοπούλου – Πιπερίδου. Ηπατικές διαταραχές και επιπλοκές σε έλληνες ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, Διδακτορική διατριβή, Θεσσαλονίκη 1997
10. Δημήτριος Ι. Βαλτής. Θέματα Παθολογίας, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1996
11. Ν. Ι. Βοργιά & Ν. Π. Λαουτάρη. Αιματολογία, 2^{ος} τόμος, Αθήνα 1995
12. Χρίστος Κάσιμος. Γενική παιδιατρική, 2^{ος} τόμος, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1998

13. Ελένη Βαγδατλή Τσικοπούλου. Αιματολογία ΙΙΙ, έκδοση Α΄, Θεσσαλονίκη 2005
14. Εσωτερική παθολογία, 14^η έκδοση, 1^{ος} τόμος, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιανός, Αθήνα 2000
15. Andreoli – Bennett – Carpenter – Plum. Βασική παθολογία, 4^η έκδοση, 1^{ος} τόμος, Ιατρικές Εκδόσεις "Λίτσας"

Πηγές από το διαδίκτυο

- I. [http://www.eibe \(European Initiative For Biotechnology Education\).org/](http://www.eibe(EuropeanInitiativeForBiotechnologyEducation).org/)
- II. <http://www.news.pathfinder.gr/>
- III. <http://www.thalassemia.gr/>
- IV. <http://www.med.auth.gr/>
- V. <http://www.antileukemia-zoe.org/>
- VI. <http://www.night-flights.pblogs.gr/>
- VII. <http://www.in.health.gr/>
- VIII. <http://www.latrotek.org/>