

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Δελαπόρτα Πολυξένη

Παιδιάτρος, PhD

Επικ. Ιατρός Επιμελήτρια Β', Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική
Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

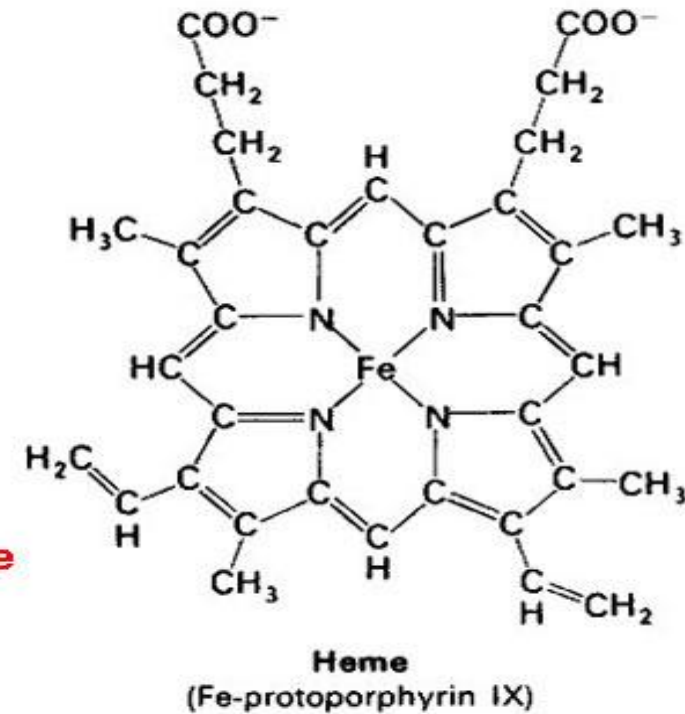
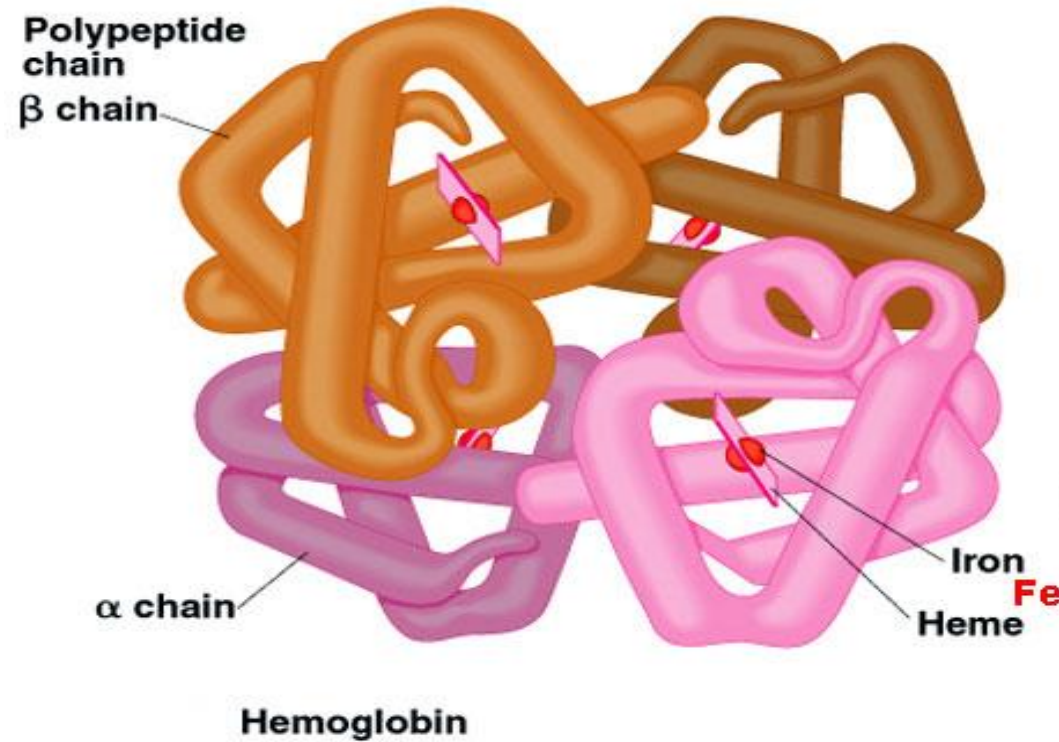
Μόριο αιμοσφαιρίνης - αίμης

❖ Τετραμερές μόριο

- 2 α και 2 β αλυσίδες

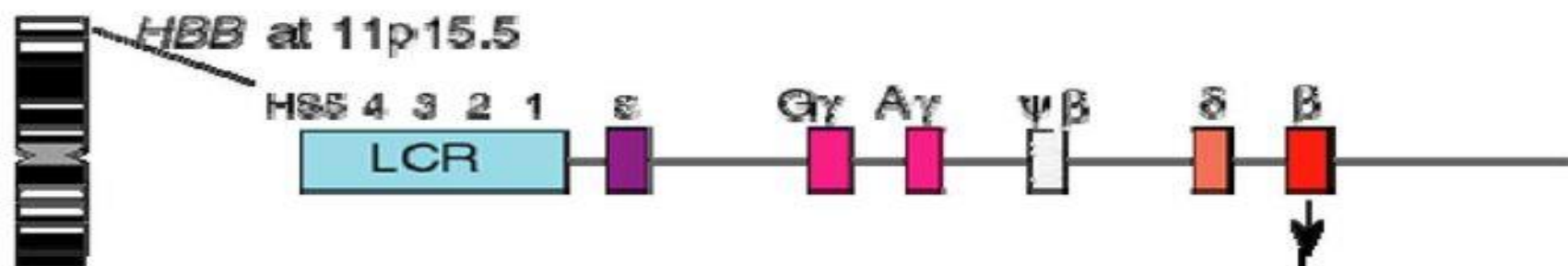
❖ Αίμη

- 1 ανά άλυσσο
- Με ένα άτομο σιδήρου
- Μεταφέρει Οξυγόνο

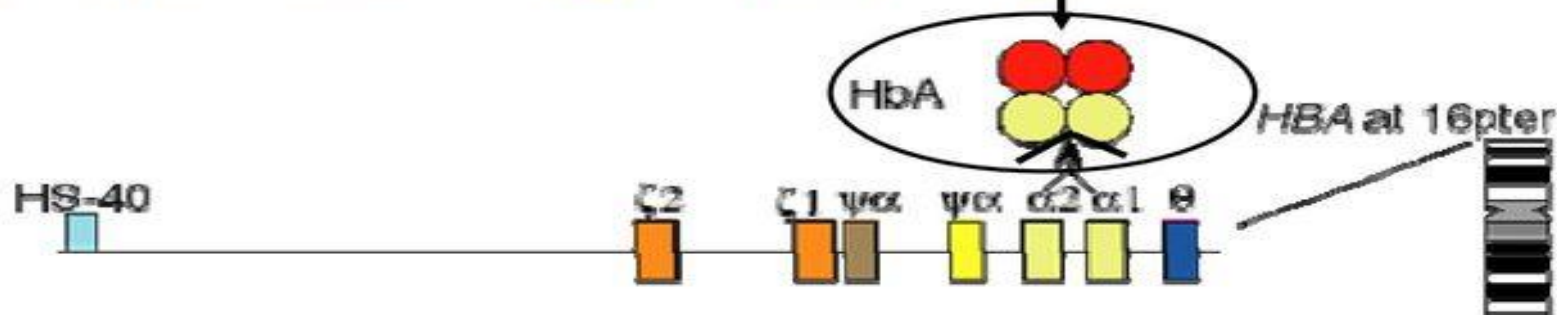


Δύο γονιδιακοί τόποι ευθύνονται για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο:

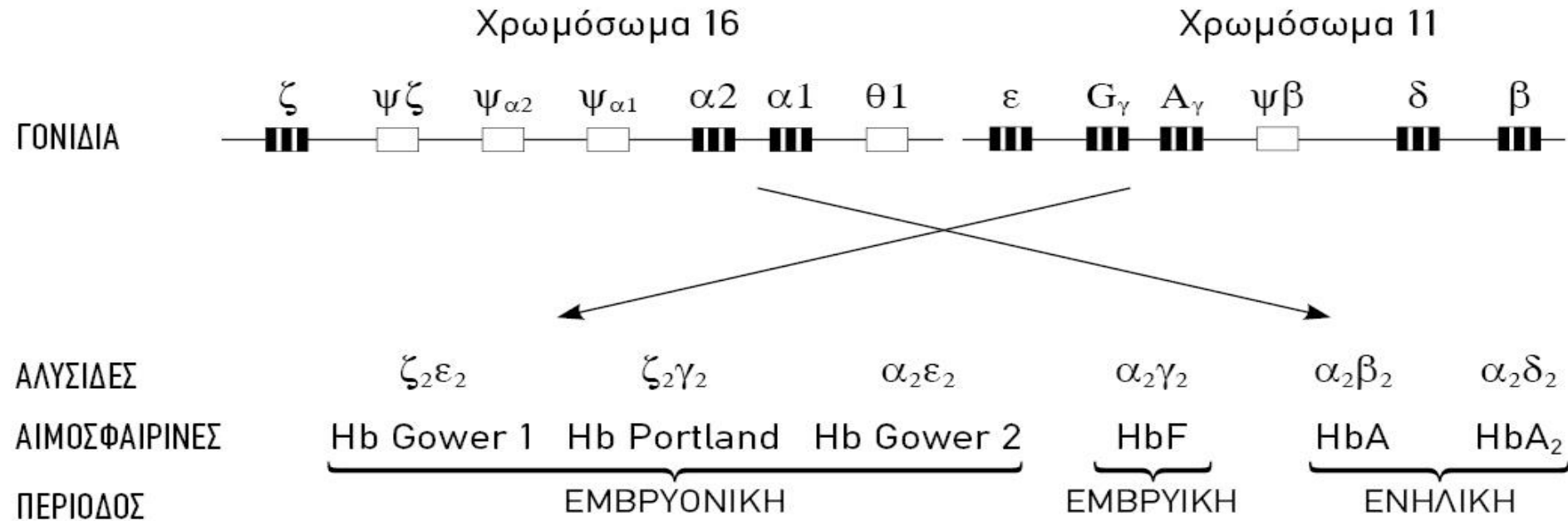
Το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης β



Το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης α



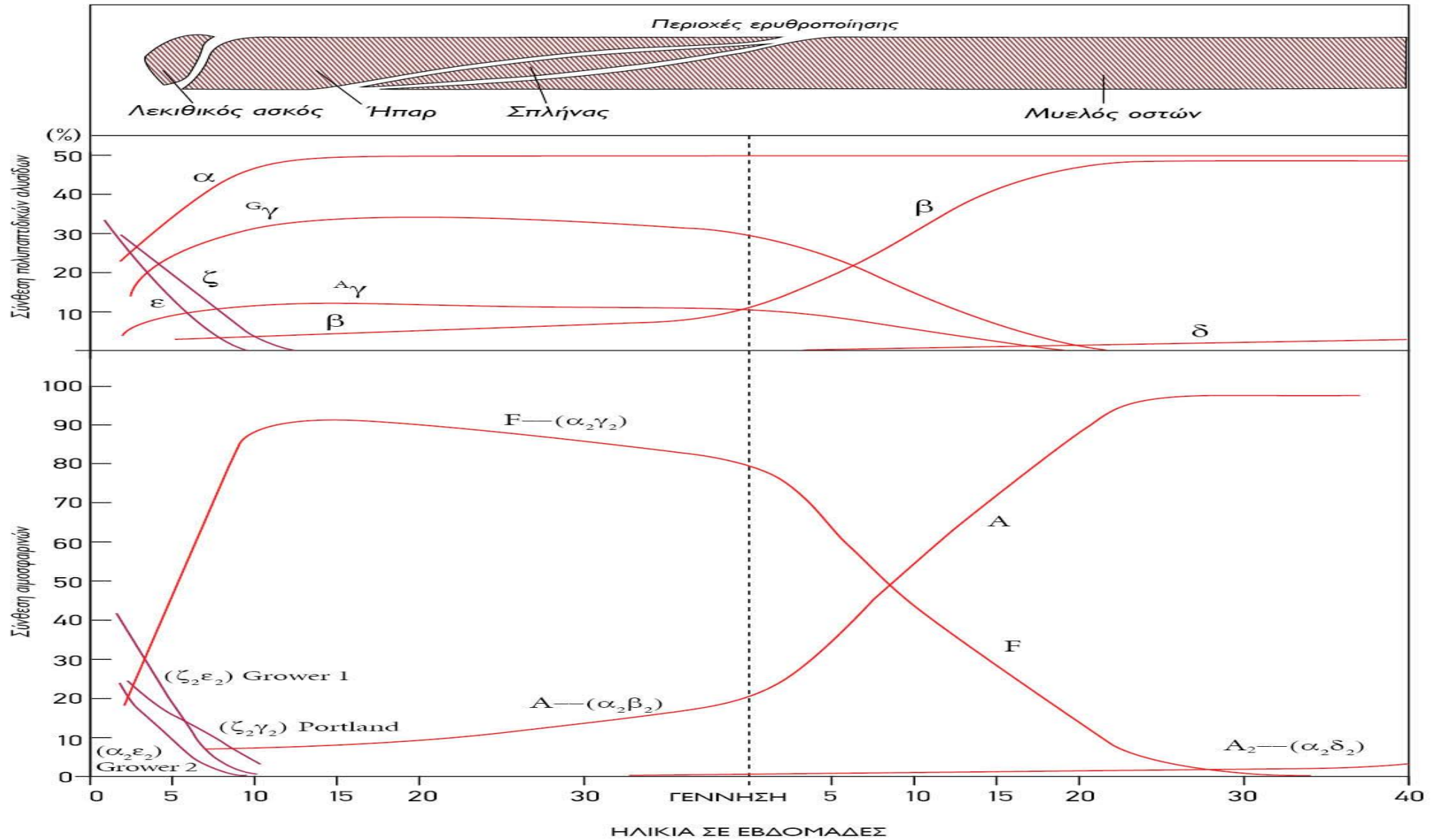
Χρωσωματική εντόπιση των γονιδίων και δομή των αιμοσφαιρινών



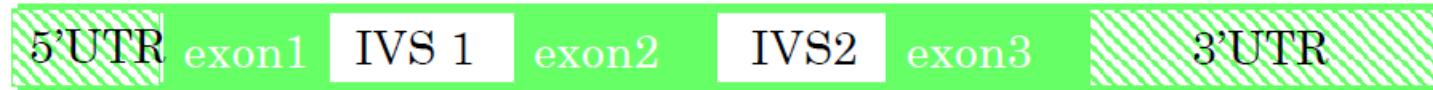
Πρωτεϊνική δομή φυσιολογικών αιμοσφαιρινών

Είδος Hb	Ζεύγη πρωτεϊνικών Αλυσίδων
<u>Ενηλίκου</u>	
A 97%	$\alpha_2 \beta_2$
F <2%	$\alpha_2 \gamma_2$
A_2 <2-3.5%	$\alpha_2 \delta_2$
<u>Εμβρυονική</u>	
Gower 1	$\zeta_2 \epsilon_2$
Portland	$\zeta_2 \gamma_2$
Gower 2	$\alpha_2 \epsilon_2$

Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ



Δομή γονιδίων αλύσεων β αιμοσφαιρίνης

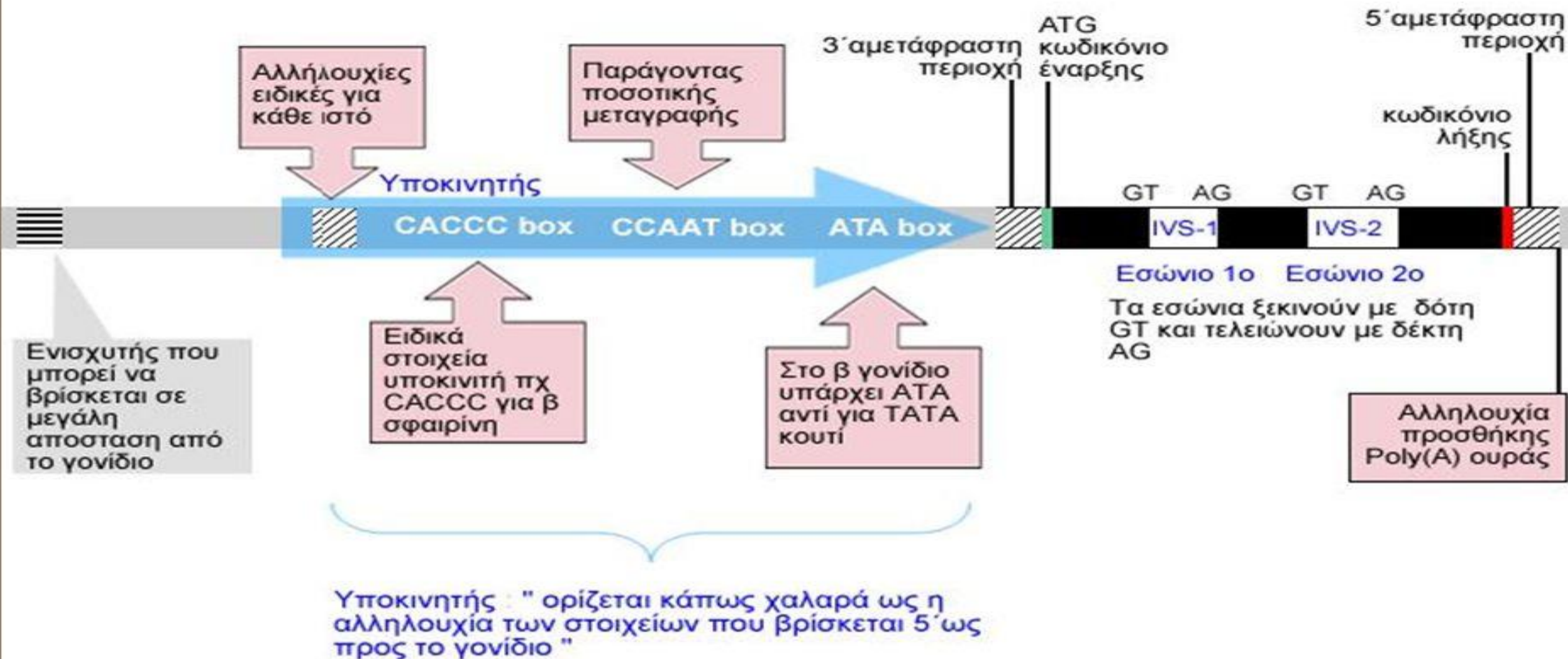


1.5kb long

3 exons

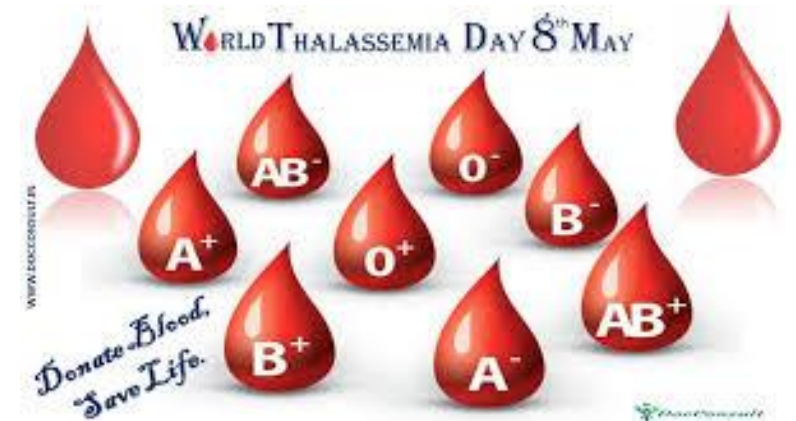
2 introns

Δομή γονιδίου β σφαιρίνης

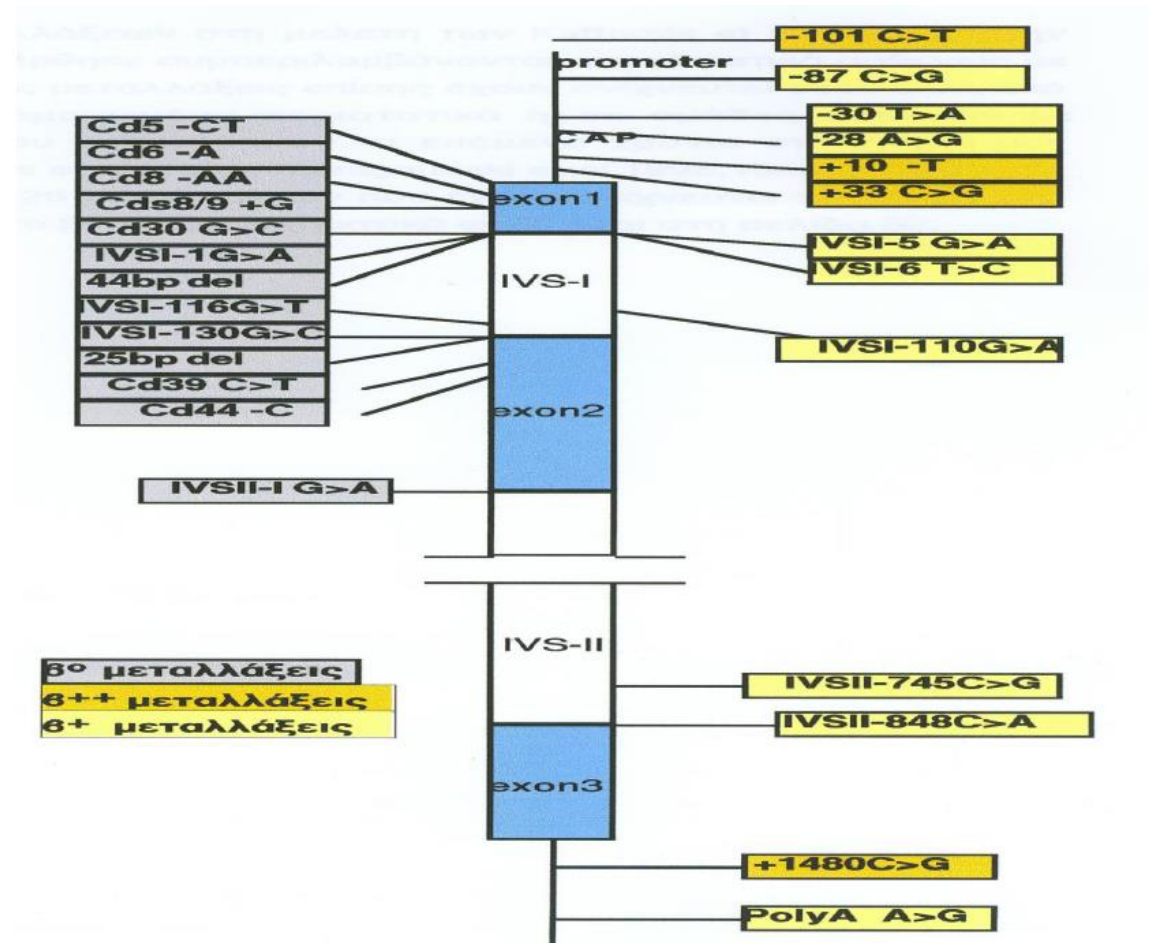


Μεσογειακά Σύνδρομα

- Ευρύ φάσμα διαταραχών
- Χαρακτηρίζονται από μειωμένη σύνθεση μιας ή περισσότερων αλυσίδων αιμοσφαιρίνης
- Σχηματίζουν το μόριο της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών κυττάρων



>400 μεταλλάξεις



Μηχανισμοί δράσης των μεταλλάξεων β-Θαλασσαιμίας - οι πιο συχνές στο Ελλαδικό χώρο

Αλλαγή βάσης A>T
cd6. Δομική αλλαγή,
αιμοσφαιρίνη HbS

Έλλειψη βάσης (-A) cd6
Μετατόπιση πλαισίου
ανάγνωσης - β⁰

Αλλαγή βάσης
Δημιουργία **νέας** θέσης
συναρμογής εξωνίων
Βαριά β⁺ IVSI-110 (42%)

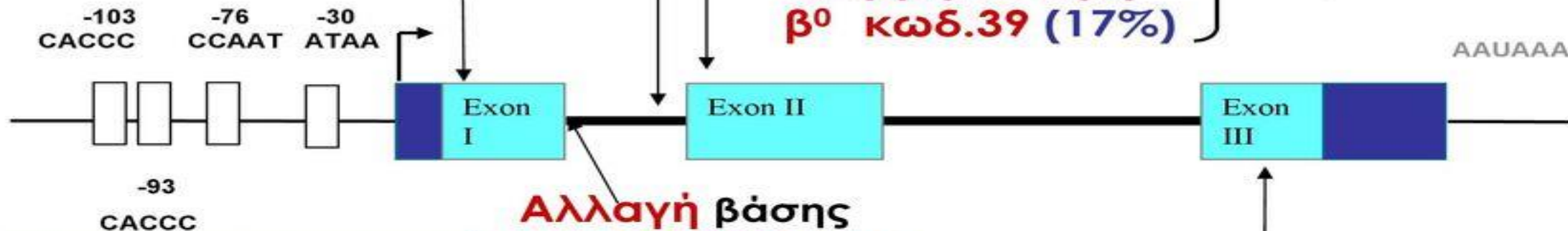
1^η σε συχνότητα
στην Ελλάδα

Αλλαγή βάσης
Κωδικόνιο stop
ανερμηνεύσιμη
β⁰ κωδ.39 (17%)

2^η σε συχνότητα
στην Ελλάδα

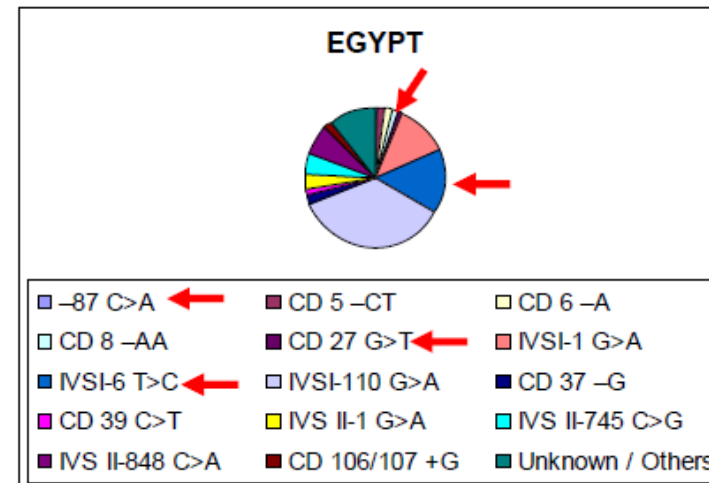
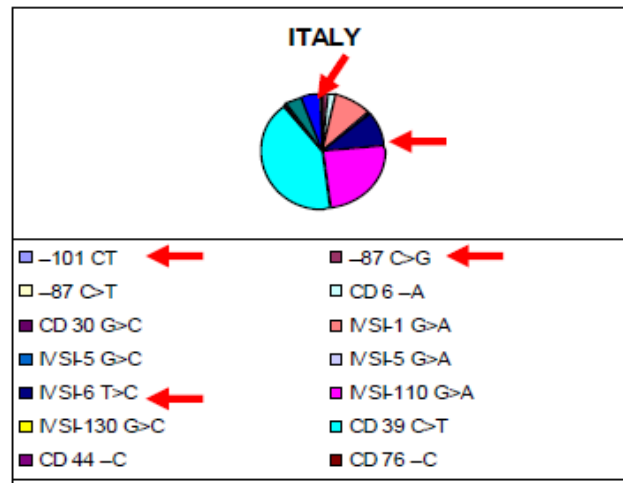
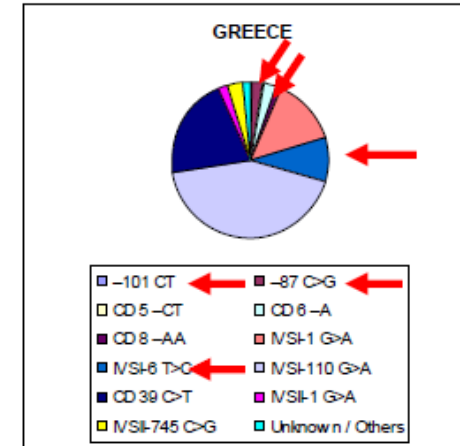
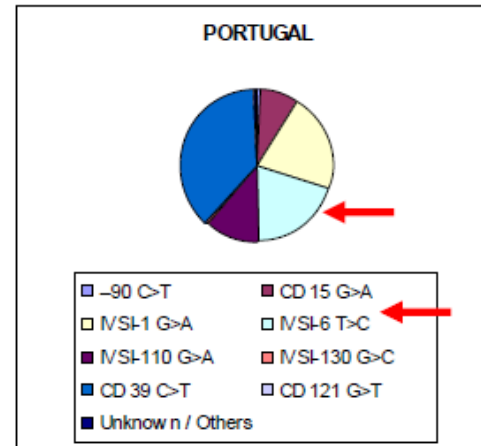
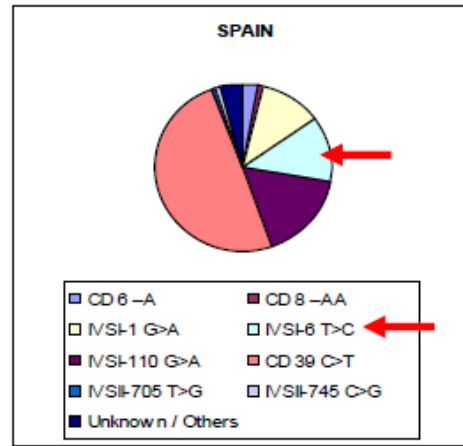
Αλλαγή βάσης
παρεμπόδιση της
συναρμογής εξωνίων
β⁰ (13%), β⁺ (11%)

Αλλαγή βάσης
Κωδικόνιο stop ανερμηνεύσιμη
ασταθής πρωτεΐνη
Επικρατής κληρονομικότητα



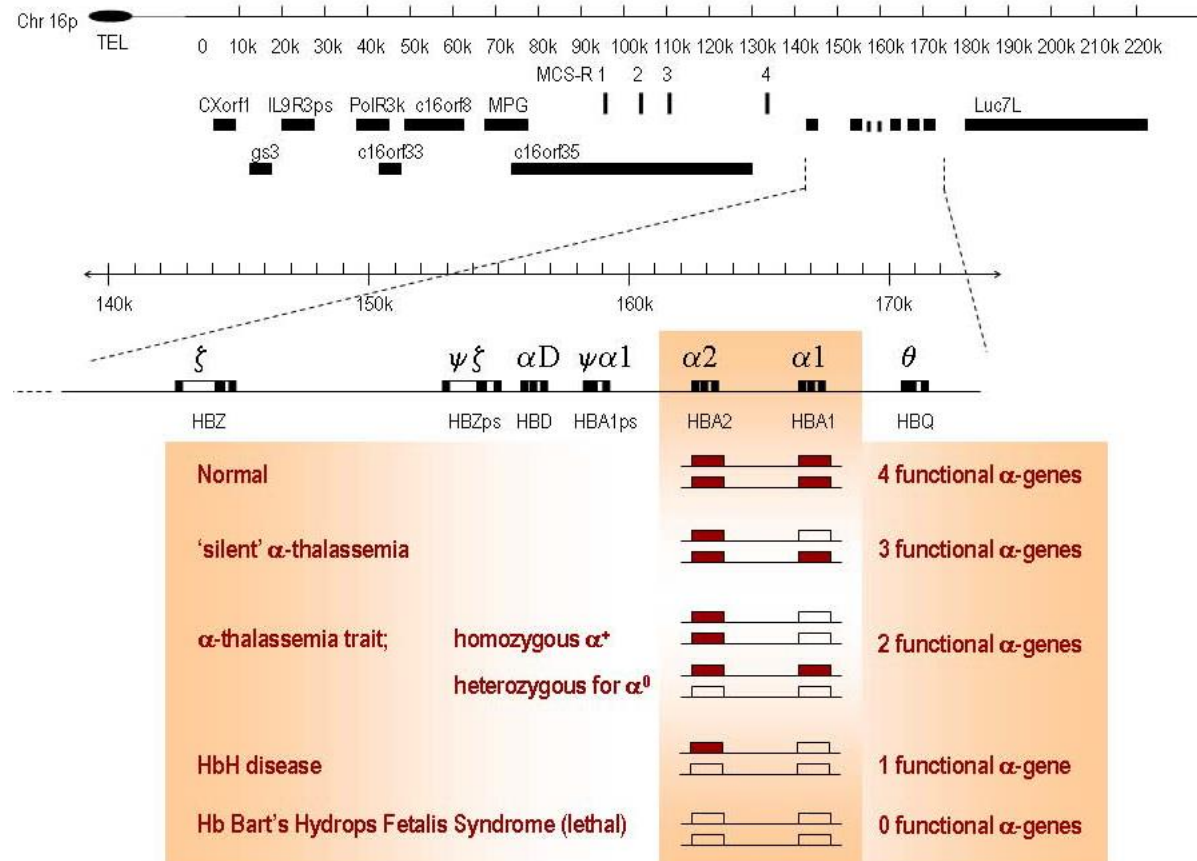
Υποκινητής :
Αλλαγή βάσης: β⁰ ή β⁺

HBB gene mutations population-specific

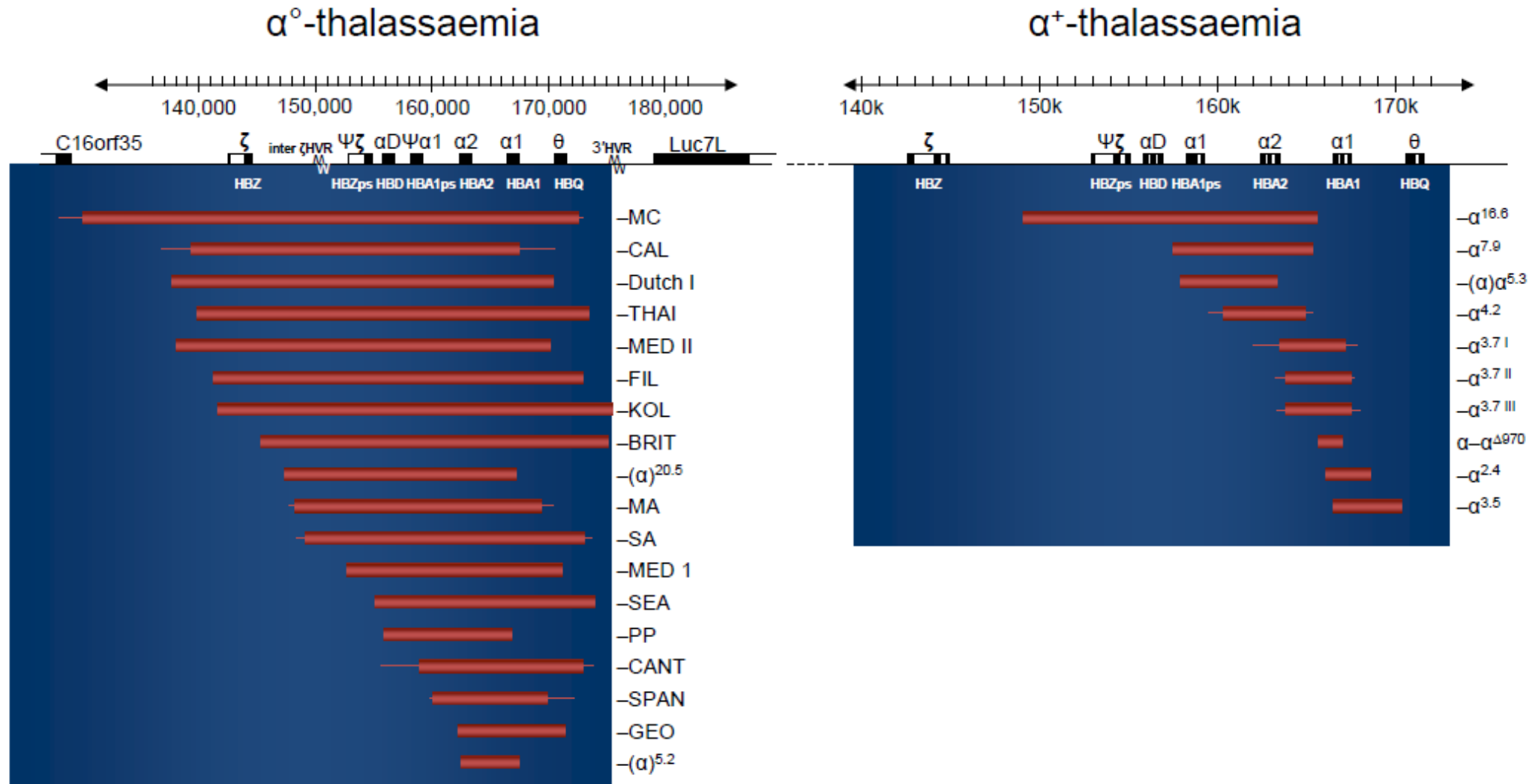


←
Mild mutations

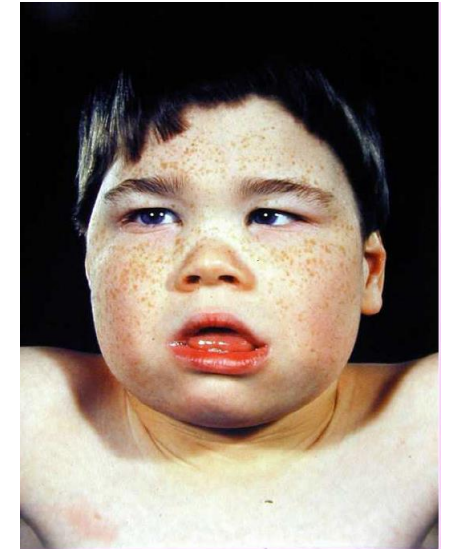
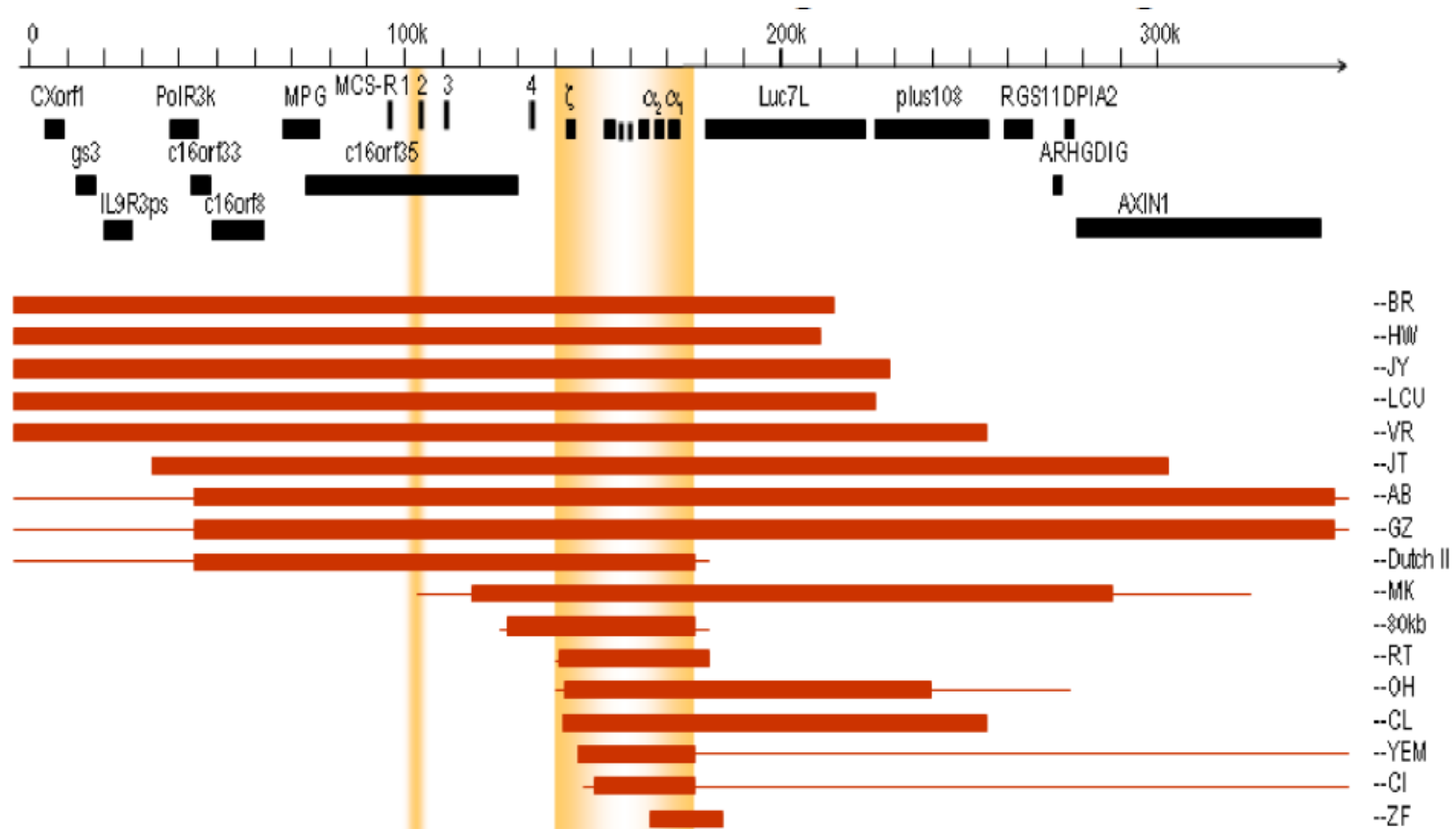
The structure of the α -globin gene cluster on chromosome 16



DELETIONS GIVING RISE TO ALPHA-THALASSEMIA

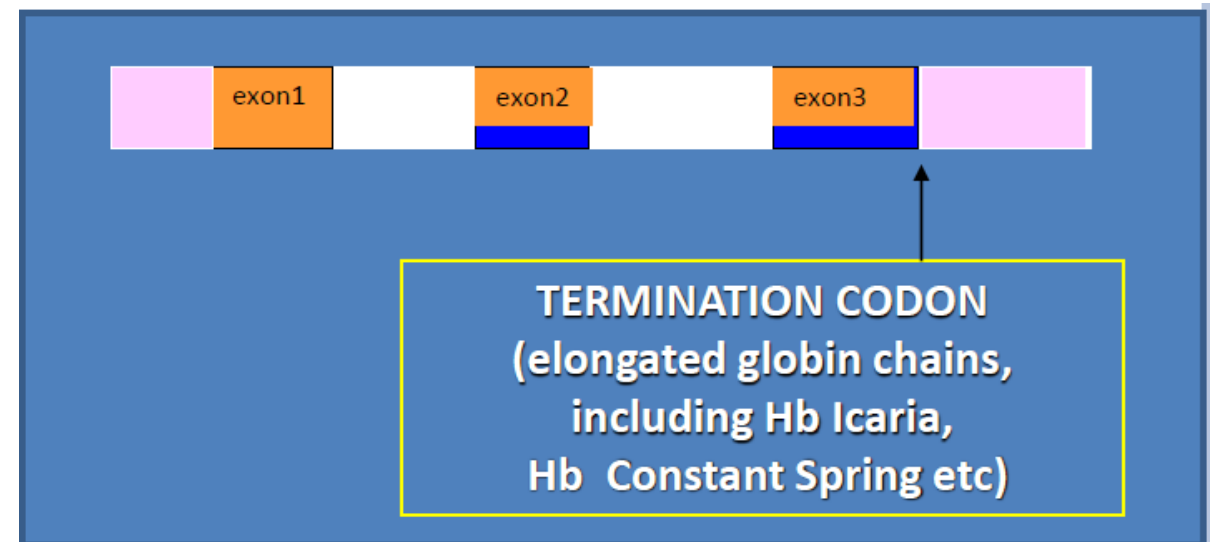


Rare deletions removing both *HBA* genes



Σε ασθενείς με μεγάλα ελλείματα > 1Mb (μονοσωμία για ένα μεγάλο τμήμα 16p13,3) η α θαλασσαιμία σχετίζεται με αναπτυξιακές ανωμαλίες και διανοητική καθυστέρηση - γνωστό ως ATR-16 σύνδρομο

- Termination codon mutations of the HBA2, such as Hb Constant Spring, Hb Icaria, Hb Seal Rock, Hb Pakséand Hb KoyaDora, alter the stop codon at position 142 into a coding sequence, which results in an elongated α -chain and a highly unstable hemoglobin variant expressed at low level.
- Pathophysiological mechanism: the transcription of an unstable mRNA with a shortened life span, unstable Hb variant precipitates

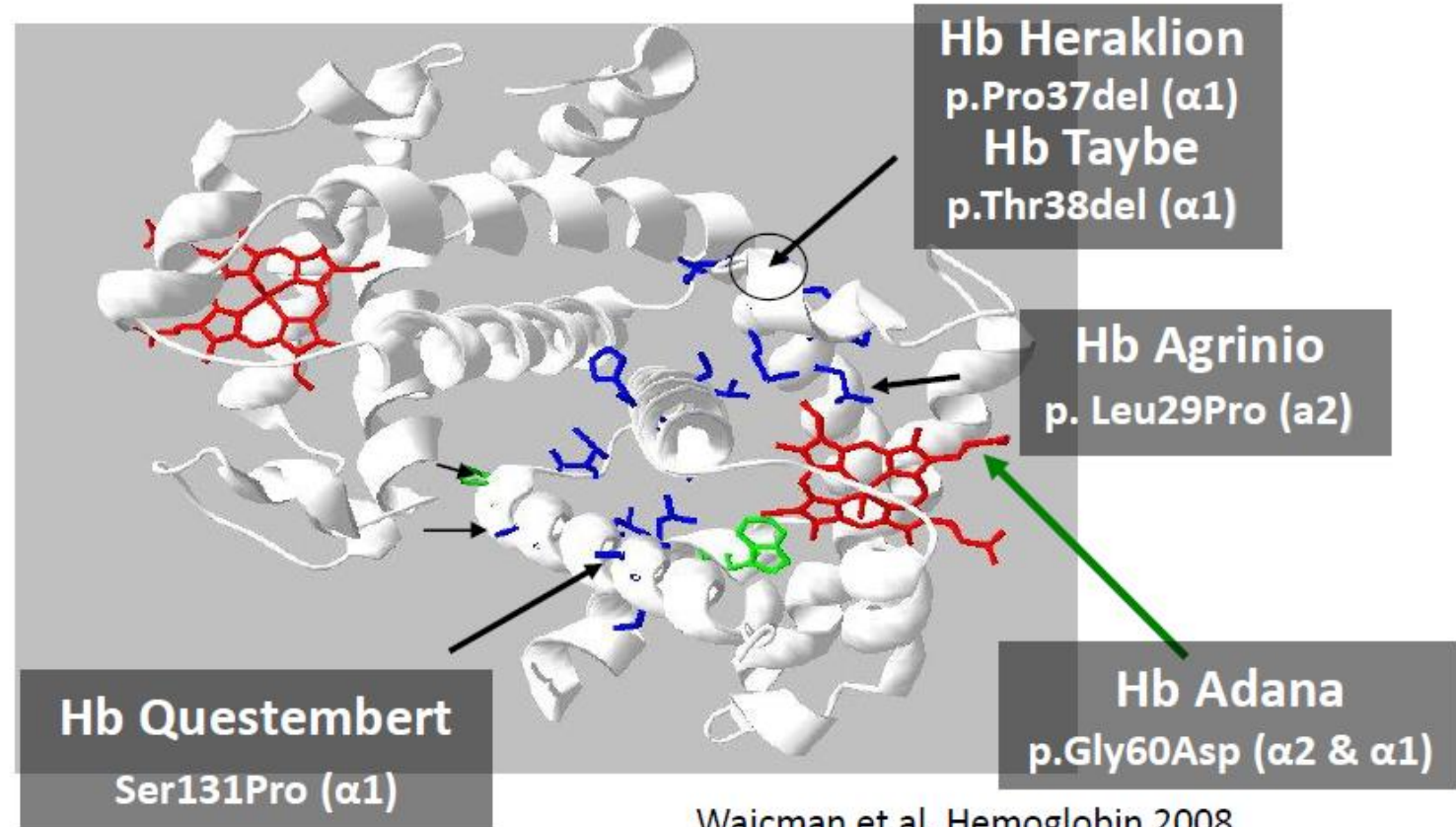


α -thalassaemia haemoglobinopathies involving hyperunstable α -globin variant alleles

Inhibit correct formation of Hb tetramer when in $\alpha 1\beta 1$ contact

and/or

Affect interaction of variant α -globin chain with AHSP



Such unstable proteins may precipitate causing insoluble inclusion and damage the red cell membrane.

Traeger-Synodinos et al, 1999; Traeger-Synodinos et al, 2000; Oron-Karni et al, 2000; Stamoulakatou et al, 2004; Douna et al, 2008; Traeger-Synodinos et al, 2010

Μοριακές Βλάβες

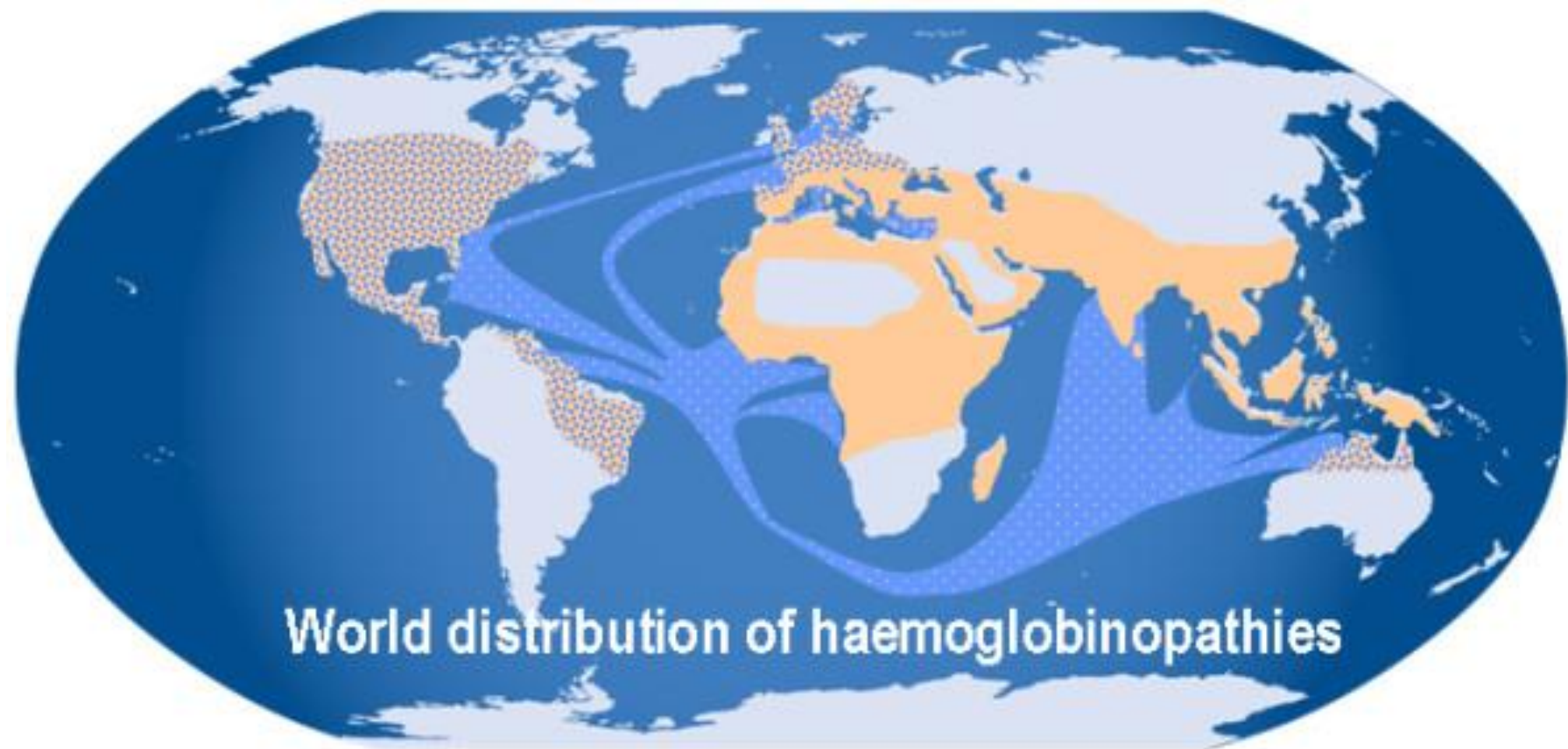
	Σημειακές μεταλ. ελλειμμα	
α-Thalassemia	++	+++
β- Thalassemia	++++	+
βδ- Thalassemia	++++	+

Επιδημιολογία Αιμοσφαιρινοπαθειών

- 7% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς διαφόρων αιμοσφαιρινοπαθειών (~270.000.000)
- 1,5 % φορείς β-θαλασσαιμίας (~ 80-90.000.000)
- **330.000 νέες περιπτώσεις πασχόντων/έτος**
 - 280.000 : Δρεπανοκυτταρική νόσος
 - 42.500 : β-θαλασσαιμία
 - 13.500 : α-θαλασσαιμία
- 90% Ασία, Ινδία, Μέση Ανατολή, Αφρική

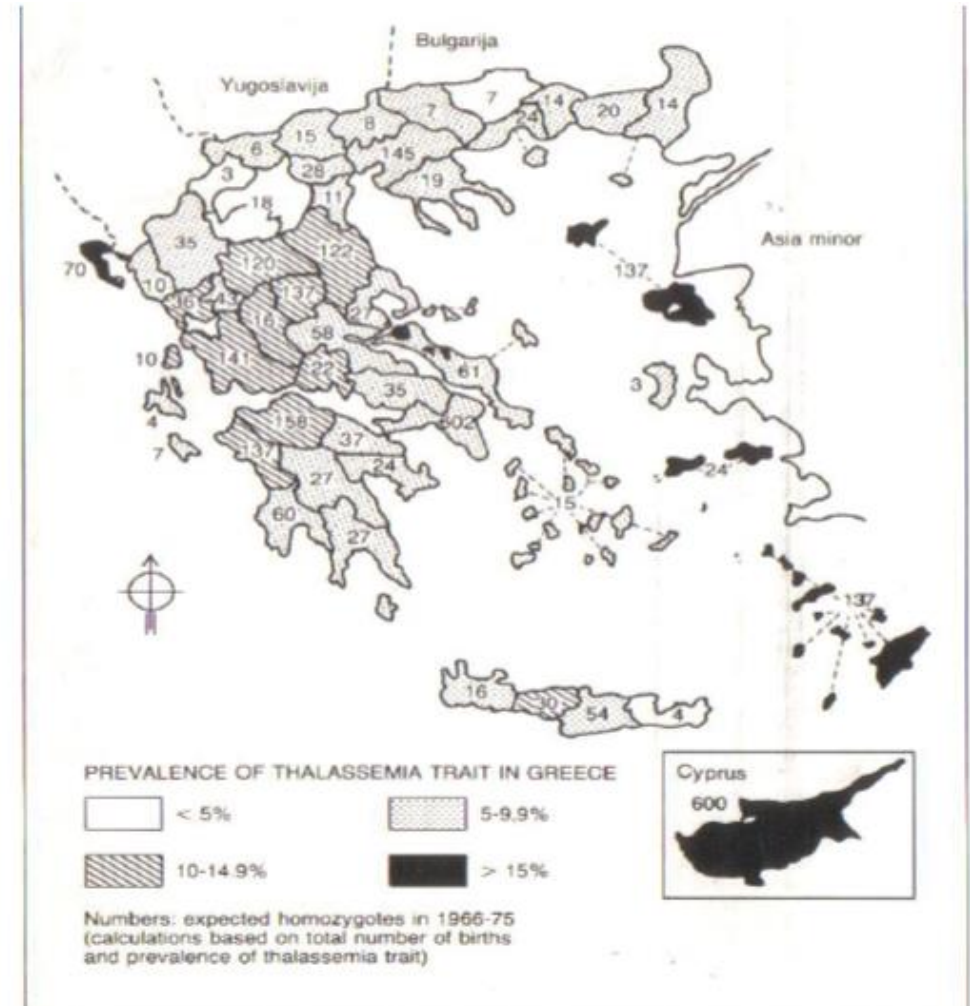
WHO Κατά προσέγγιση υπολογισμοί (2008)

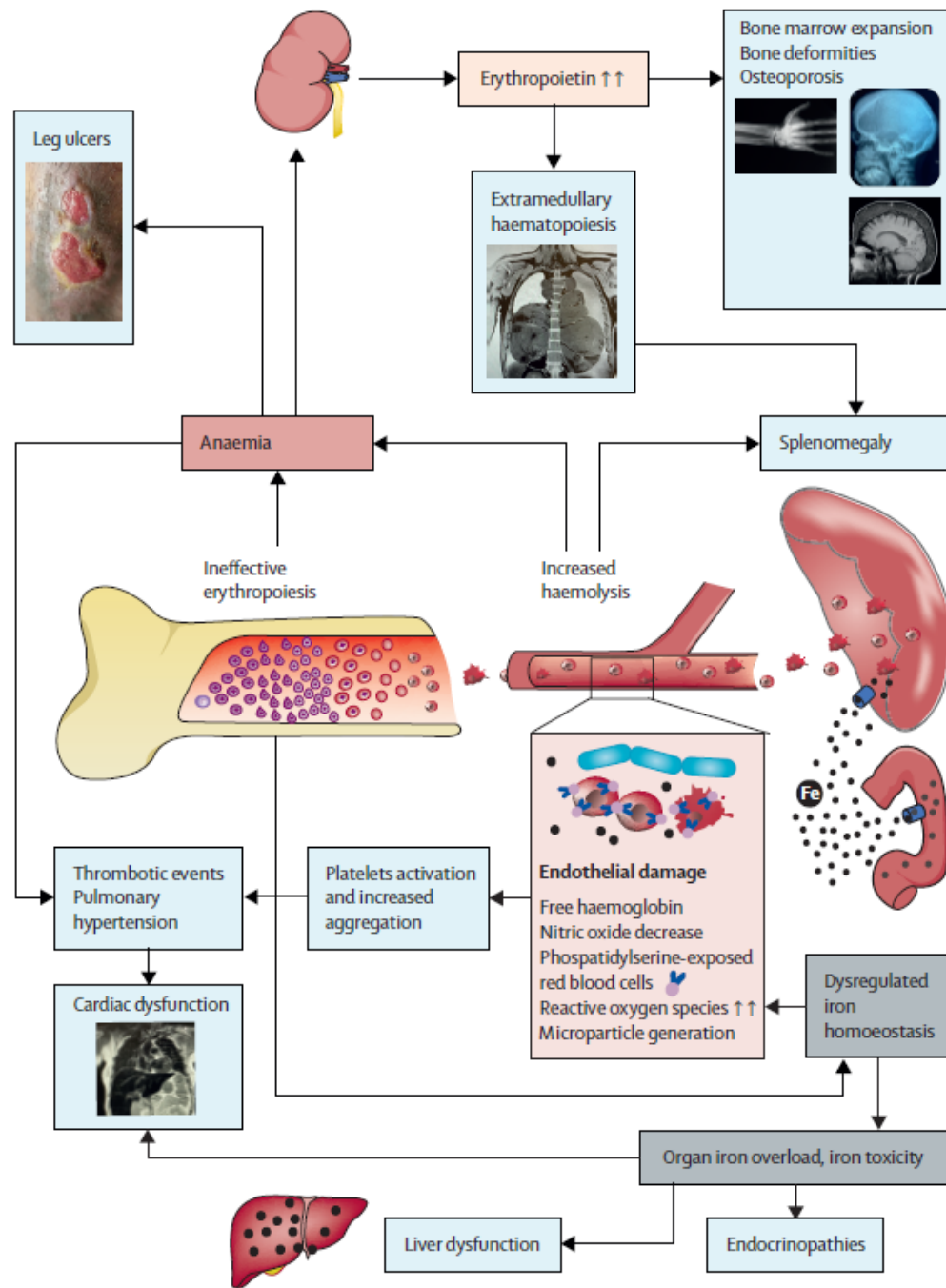




Incidence of thalassemia trait in the Greek population

- ✓ β -thalassaemia trait 7.4%
- ✓ α -thalassaemia trait 8.5%
(α^+ : 7.1%, α^0 : 1.4%)
- ✓ HbS trait ~ 1%
- ✓ Births of homozygotes during 1966–75:
2,850

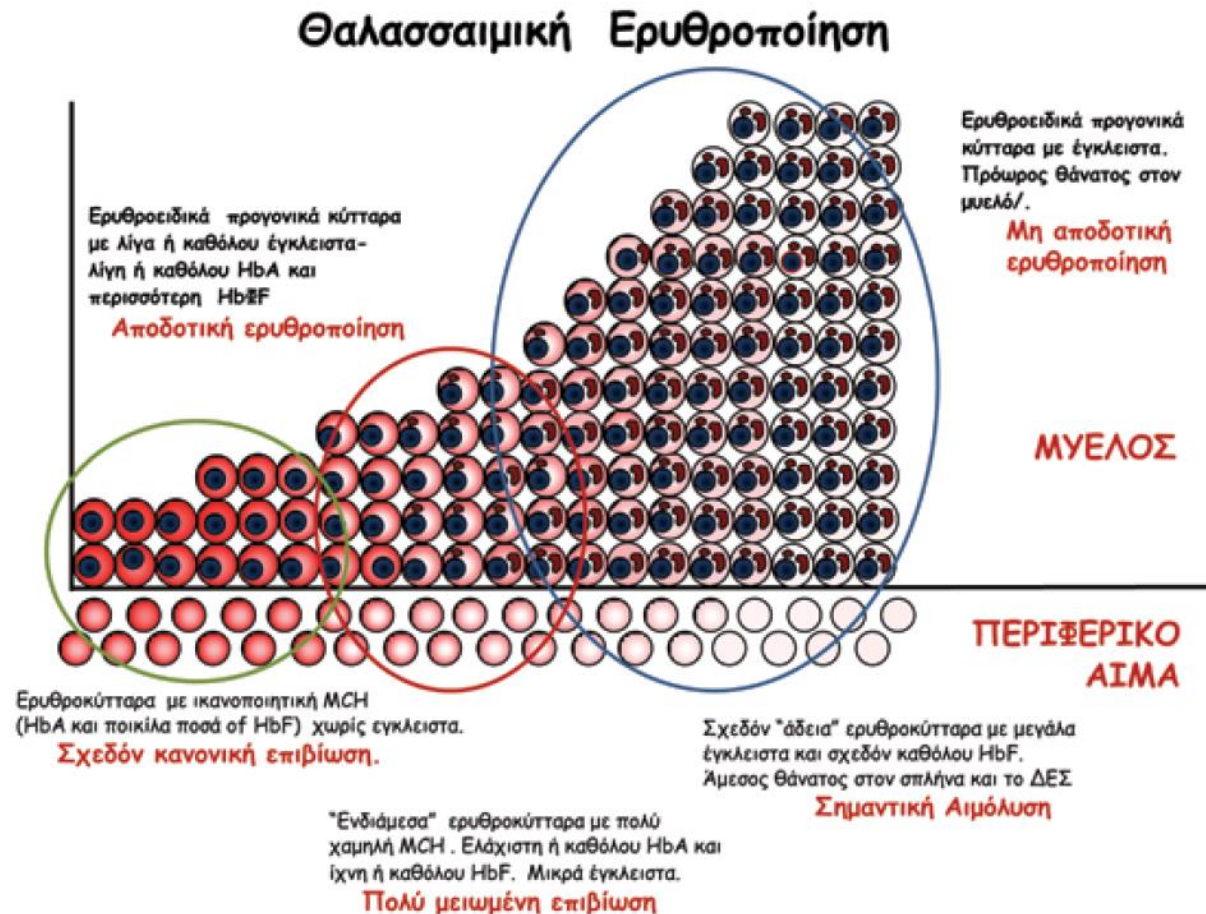




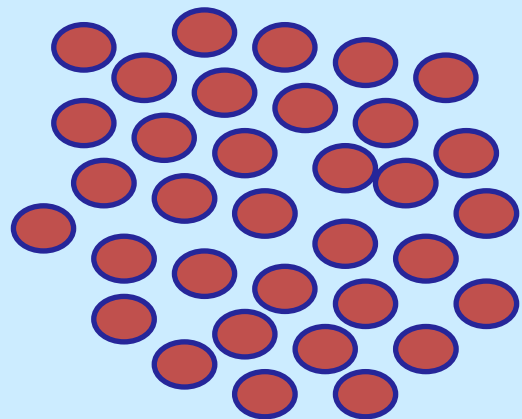
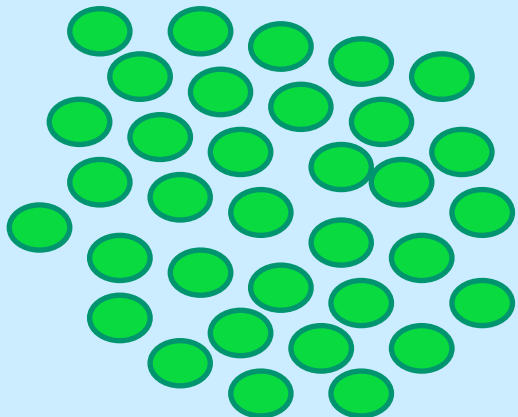
Pathogenetic mechanisms of clinical manifestations

1. Globin chain imbalance leads to free-chain precipitation, cytoskeleton alterations, intramedullary apoptosis, and intravascular and extravascular haemolysis
2. Suppressed hepcidin production leads to iron overload
3. Endothelial damage and a permissive microenvironment lead to platelet aggregation

Σχηματική παράσταση της θαλασαιμικής ερυθροποίησης

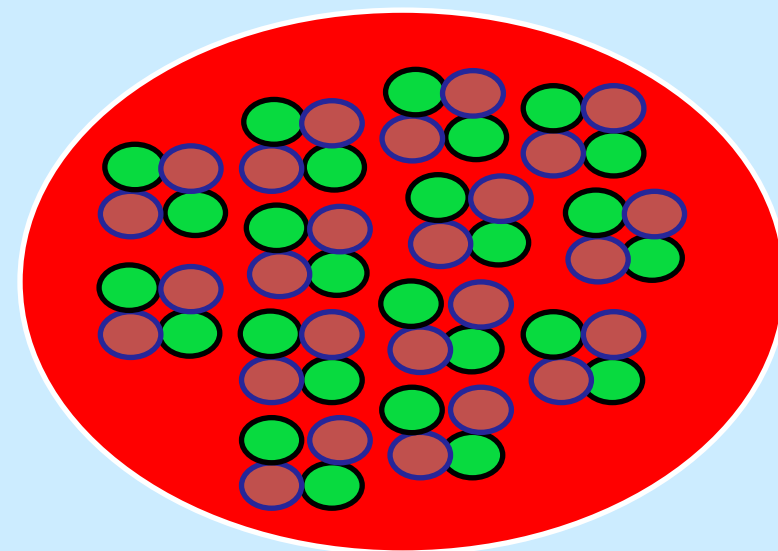
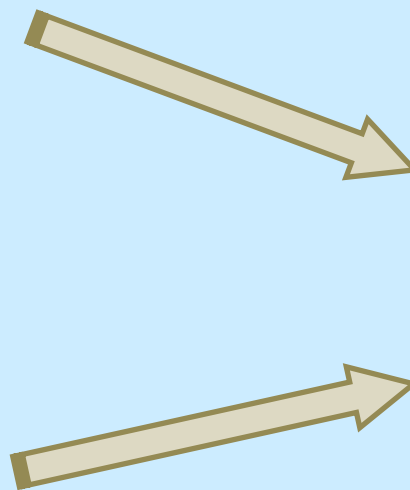


600×10^6 α -άλυσσοι



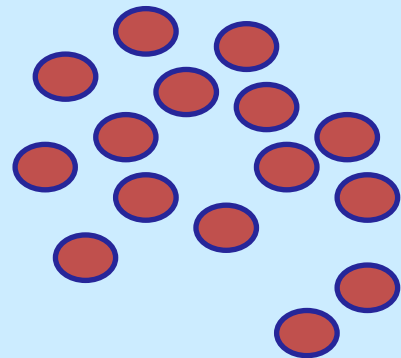
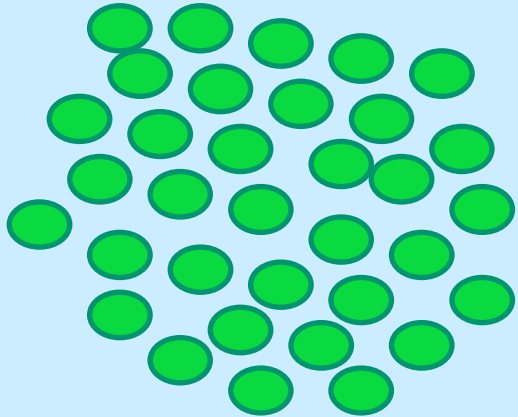
600×10^6 β -άλυσσοι

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ
ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ**



Τετραμερή μόρια HbA : $\alpha_2 \beta_2$

600×10^6 α -άλυσσοι

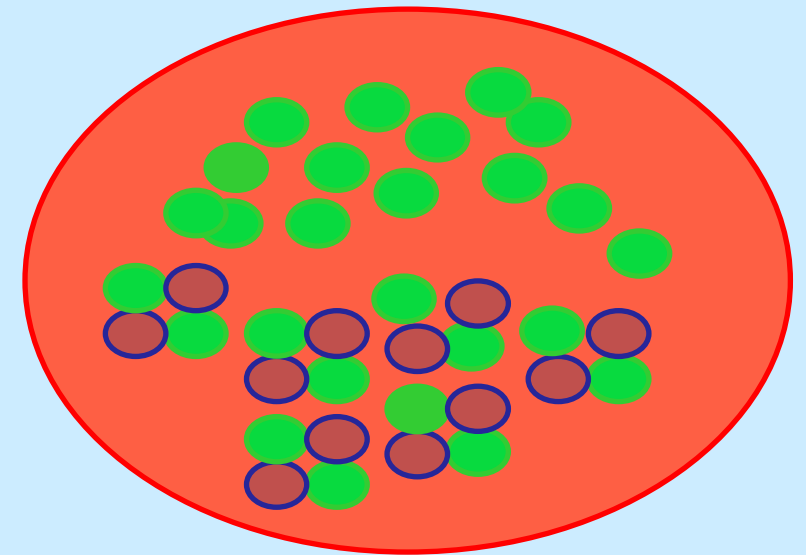
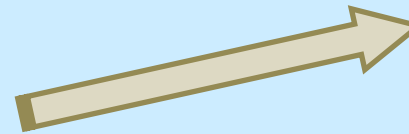
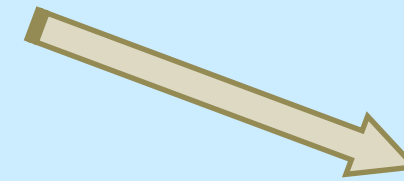


$300+ \times 10^6$ β -άλυσσοι

Το ήμισυ της αναμενόμενης ποσότητας

ΕΤΕΡΟΖΥΓΟΣ β -ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

- Μείωση παραγωγής β -αλύσων

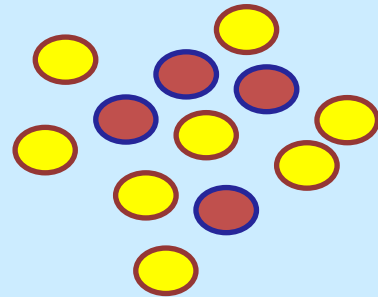
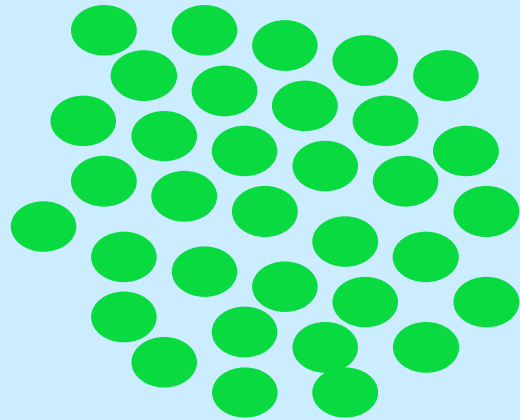


$150+ \times 10^6$ τετραμερή μόρια HbA

Μικρή περίσσεια ελεύθερων α -αλύσων που γρήγορα υφίστανται πρωτεόλυση

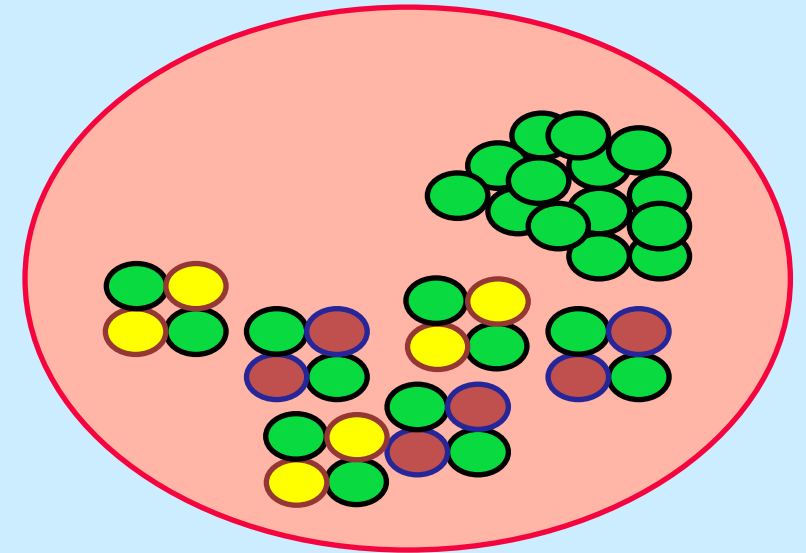
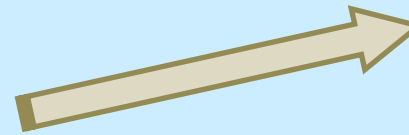
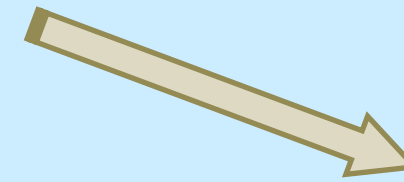
ΟΜΟΖΥΓΟΣ β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

600×10^6 α-άλυσοι



Πολύ λίγες ή καθόλου β-άλυσοι
Κυμαινόμενος αριθμός γ-άλυσων

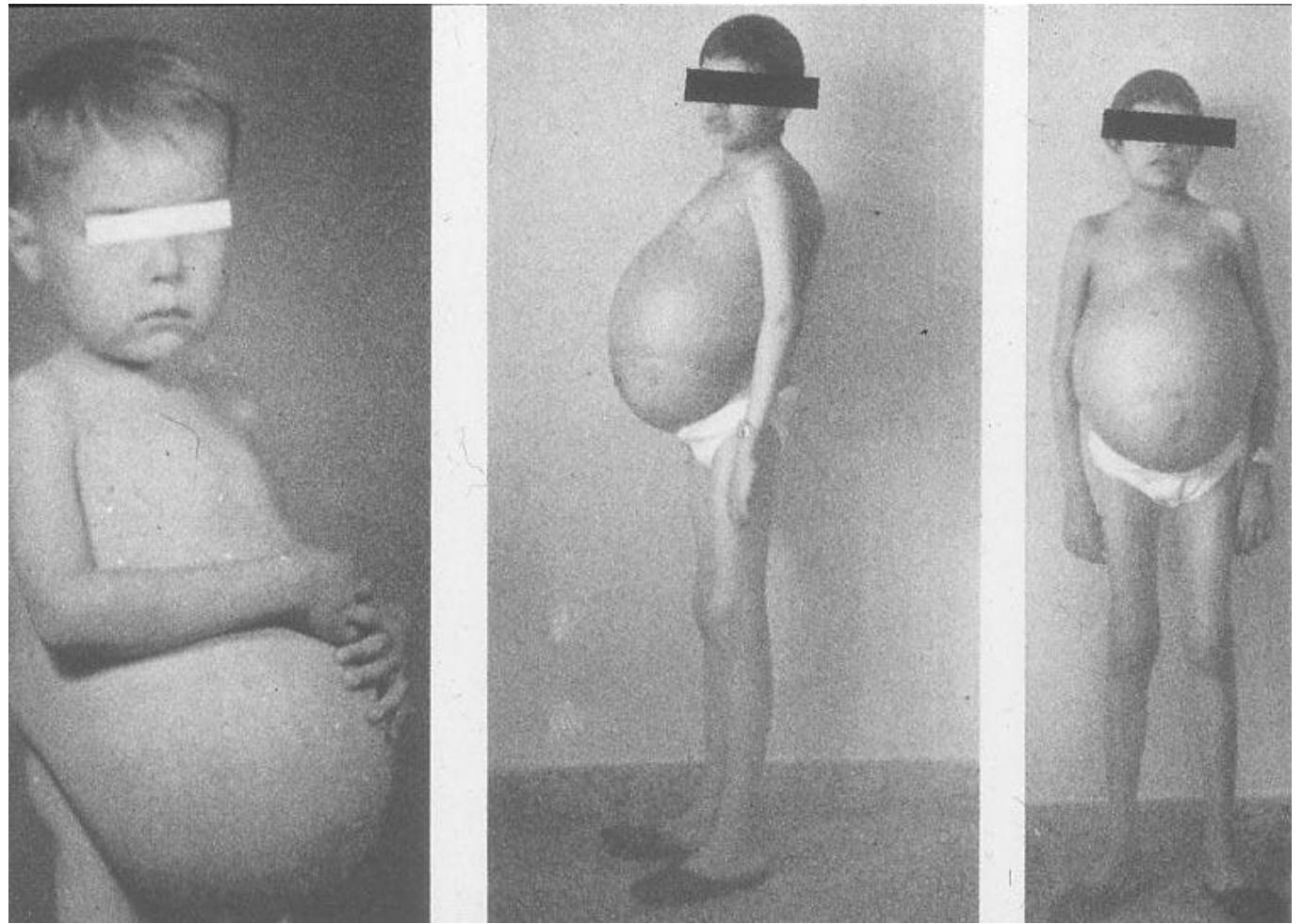
- Σημαντική μείωση ή απουσία β-αλύσων.
- Περίσσεια ελεύθερων α-αλύσων που σχηματίζουν ενδοκυτταρικά ιζήματα.
- Ενεργοποίηση γ-γονιδίων και παραγωγή HbF



Ερυθροκύτταρα:

- με καθόλου ή σχεδόν καθόλου HbA
- με κυμαινόμενη ποσότητα HbF
- και πολλά έγκλειστα σωματίδια τα οποία προκαλούν αιμόλυση

- Σοβαρή Αναιμία
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Οστικές δυσμορφίες
- Υπέρχωση δέρματος
- Λευκοκυττάρωση-ερυθροκυττάρωση



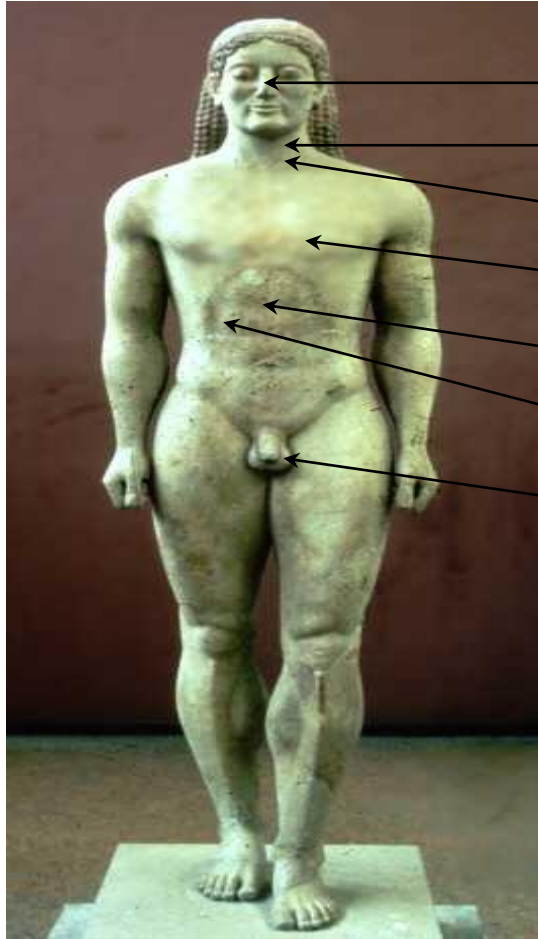
Cooley B and Lee P: American Pediatric Society, 1925

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ β-ΜΑ

- Αναιμία
 1. Αδυναμία σύνθεσης β-αλύσων
 2. Μη αποδοτική ερυθροποίηση [Μυελός]
 3. Αιμόλυση [Περιφέρεια]
- Οστικές παραμορφώσεις: Αναιμία – Ιστική ανοξία –
Ερυθροποιητίνη – Υπερπλασία ΜΟ
- Διόγκωση ήπατος-σπληνός: Εξωμυελική ερυθροποίηση
- Αιμοσιδήρωση οργάνων: Αύξηση απορρόφησης Fe, Μεταγγίσεις
- Καθυστέρηση σωματικής αύξησης

* Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων σχετίζεται με τη γενετική βλάβη

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΙΜΟΣΙΑΔΡΩΣΗΣ



pituitary gland (hypogonadotropic hypogonadism)

thyroid gland (hypothyroidism)

parathyroid gland (hypoparathyroidism)





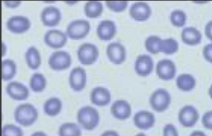

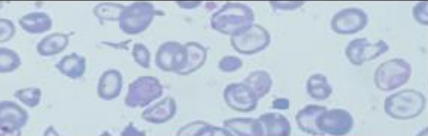
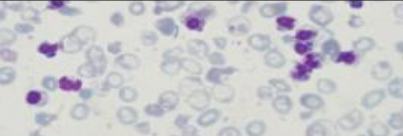
heart (cardiomyopathy)

pancreas (diabetes)

liver (cirrhosis, carcinoma)

gonads (hypogonadism)

Thalassaemia classification

Globin chain balance								
Genotypes	β -thalassaemia	$\beta/\beta^{\text{silent}}$	β/β^+ , β/β^0 , β/β^E	Combination of $\beta^{\text{Thal}}/\beta$ with α -gene multiplication $\beta^{\text{silent}}/\beta^{\text{silent}}$, $\beta^{\text{silent}}/\beta^+$, $\beta^{\text{silent}}/\beta^0$, β^+/ β^+ , β^+/ β^0 , β^E/β^+ , β^E/β^0 , Combination of $\beta^{\text{Thal}}/\beta^{\text{Thal}}$ with either α -thalassaemia or increased fetal haemoglobin production	β^+/ β^+ , β^+/ β^0 , β^E/β^+ , β^E/β^0 , β^0/β^0 ($\beta^{\text{silent}}/\beta^{\text{silent}}$, $\beta^{\text{silent}}/\beta^+$, $\beta^{\text{silent}}/\beta^0$ with α -globin gene multiplication)			
	α -thalassaemia	$-\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/-\alpha$, $--/\alpha\alpha$	$--/-\alpha$, $-\alpha/\alpha^{\text{ND}}\alpha$, $\alpha^{\text{ND}}\alpha/\alpha^{\text{ND}}\alpha$, $--/\alpha^{\text{ND}}\alpha$	$--/-\alpha$, $\alpha^{\text{ND}}\alpha/\alpha^{\text{ND}}\alpha$, $--/\alpha^{\text{ND}}\alpha$, $--/--$			
Haematological indexes								
Clinical phenotype		Normal		Mild	Moderate	Severe		
Transfusion requirements		Non-transfusion-dependent thalassaemia			Transfusion-dependent thalassaemia			
		None		Rare	Sporadic	Occasional	Intermittently regular	Regular
Thalassaemia		Minor		Intermedia		Major		

DIAGNOSTIC CRITERIA

	CLINICAL FEATURES	LABORATORY FEATURES
THALASSEMIA MAJOR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia ▪ Hepatosplenomegaly ▪ Growth failure 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb : < 7 g/dL ▪ HbF : > 90% ▪ HbA2: normal or high ▪ HbA : usually absent
THALASSEMIA INTERMEDIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Milder anemia ▪ Thalassemia facies ▪ Hepatosplenomegaly 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb : < 8-10 g/dL ▪ HbF : > 10% ▪ HbA2: 4-9%, if > 10% suggests HbE ▪ HbA : 5-90%
β THALASSEMIA TRAIT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal to mild anemia ▪ No organomegaly 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb : < 10 g/dL ▪ MCH : < 27 pg ▪ HbF : > 2.5-5% ▪ HbA2: 4-9%, if >20% suggests HbE trait ▪ HbA : > 90%

Επιπλοκές

Table 1

The difference in complications between transfusion-dependent thalassemia and non-transfusion-dependent thalassemia

Complications	TDT	NTDT	Management
Cardiac dysfunction	+++	+	Iron chelation + standard care
Arrhythmias	+	++	Standard care
Viral hepatitis	+++	+	HBV vaccination, antiviral therapy
Hepatic fibrosis, cirrhosis, and cancer	++	+++	Standard care
Growth retardation Sexual development	++	+	Transfusion + chelation + hormones
Glucose intolerance/diabetes	++	+	Standard care
Bone disease	++	+++	Standard care + specific therapy
Extramedullary hematopoietic masses	+	+++	Hypertransfusion, HU, radiation
Thrombosis	+	+++	Anticoagulation, transfusion
Pulmonary hypertension	+	+++	Standard care, sildenafil, bosentan
Leg ulcers	+	++	Topic measures, HU

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HU, hydroxyurea.

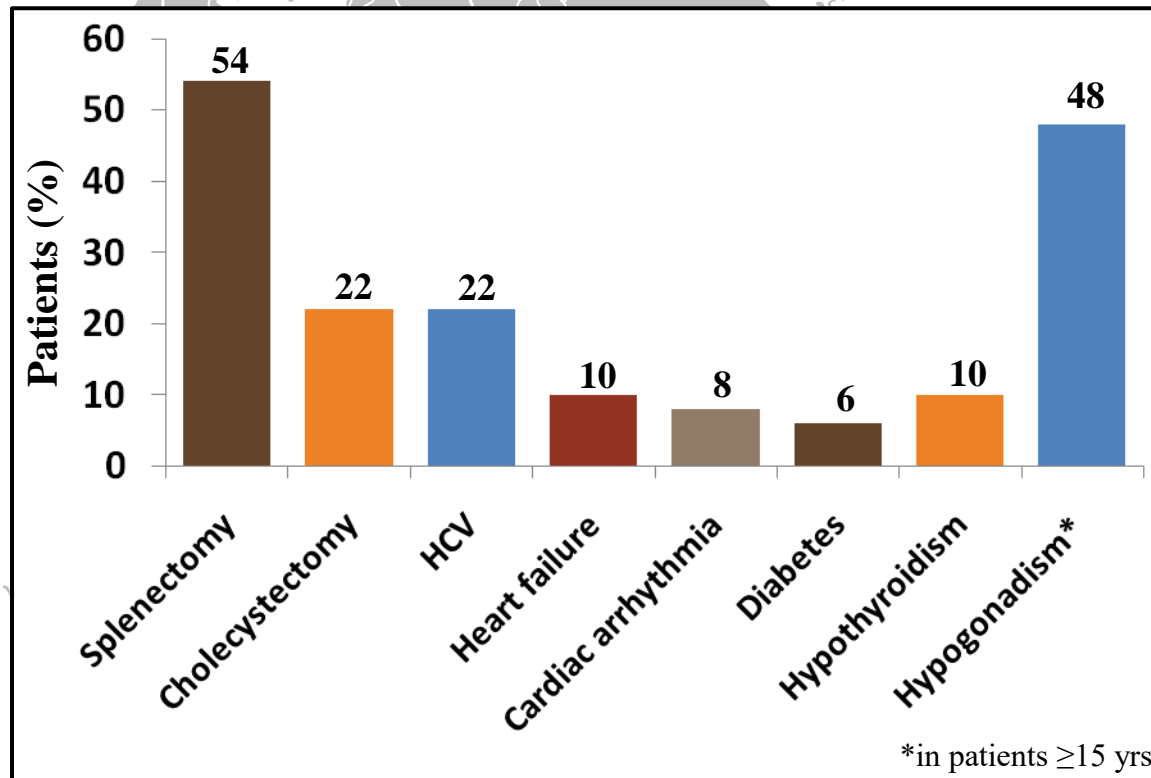
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

		Επιπολασμός	
Καρδιακές επιπλοκές	υπερκουλιακή αρρυθμία κολπική μαρμαρυγή, αρ. δυσλειτουργία κοιλίας	10%-39%	Koohi F et al. <i>Ann Hematol.</i> 2019
Ενδοκρινολογικές	διαβήτης διαταραχή γλυκόζη νηστείας/ Αντίσταση στην ινσουλίνη άλλες ενδοκρινικές διαταραχές Κεντρικός υποθυρεοειδισμός ενήλικες/ παιδιά 4.8%/0.5%	6.5% 17.2% /12.5% 43.9% 4.8%/0.5%	He LN et al, <i>Biomed Res Int.</i> 2019 De Sanctis V et. al <i>Acta Biomed.</i> 2019
Αγγειακά	ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (0,5%), παροδικά ισχαιμικά (0,23%) και σιωπηλά εγκεφαλικά εμφράγματα (0,4%).	1.13%	Haghpanah S et al. <i>Blood Coagul Fibrinolysis.</i> 2012
Νεφρικές διαταραχές	Σωληναριακή δυσλειτουργία (TDT)	60%	Ahmadzadeh A, et al. <i>Saudi J Kidney Dis Transpl.</i> 2011
Νευροψυχιατρικές	Ασθενείς ηλικίας >65 χρόνια είχαν 2,24 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν άνοια (95% CI, 1.17-4.29)		Chen Yg et al <i>Eur J Intern Med.</i> 2015
Ανοσοποίηση	Η αλλοανοσοποίηση ερυθροκυττάρων έναντι αντιγόνων του Rh (52,4%) και Kell (25,6%). TDT/NTDT (15,5% / 12,8%)	11.4% (95% CI, 9,3% -13,9%)	Franchini M et al. <i>Blood Transfus.</i> 2019
Μυοσκελετικό	αρθροπάθεια που σχετίζεται με δεφεριπρόνη ασηπτική νέκρωση κεφαλής μηριαίου 14,5%, οστεοπόρωση /οστεοπενία, με συμβάντα 66% και 16,1%,	16-30% 14% 66% /16,1%,	Noureldine MHA,et al. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2018
Ρευματολογικά	Ρευματοειδή αρθρίτιδα (Amer College of Rheumatology)	4/90	Pliakou Xi et al. <i>Rheumatol Int.</i> 2012
Οφθαλμολογικά	ψευδοξανθώματα, ξηροφθαλμία, καταρράκτης , εκφύλιση ωχράς κηλίδας, διαταραχές οπτικών πεδίων TDT/NTDT 68.5% /19.4%	41-85%	Liaska Aet al. <i>BMC Ophthalmol.</i> 2016

Complications of thalassemia: prevalence

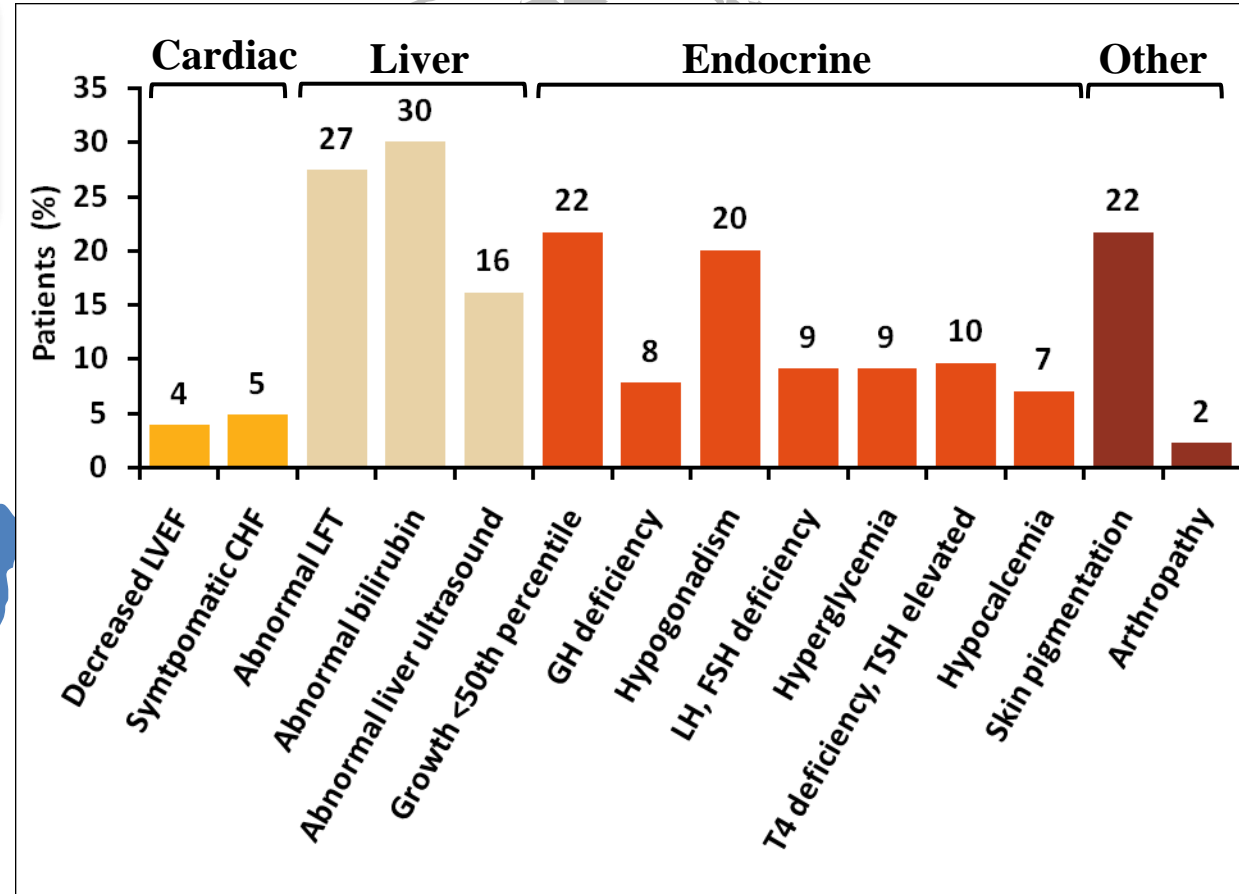


France:
215 non-transplanted patients
studied between 2005–2008



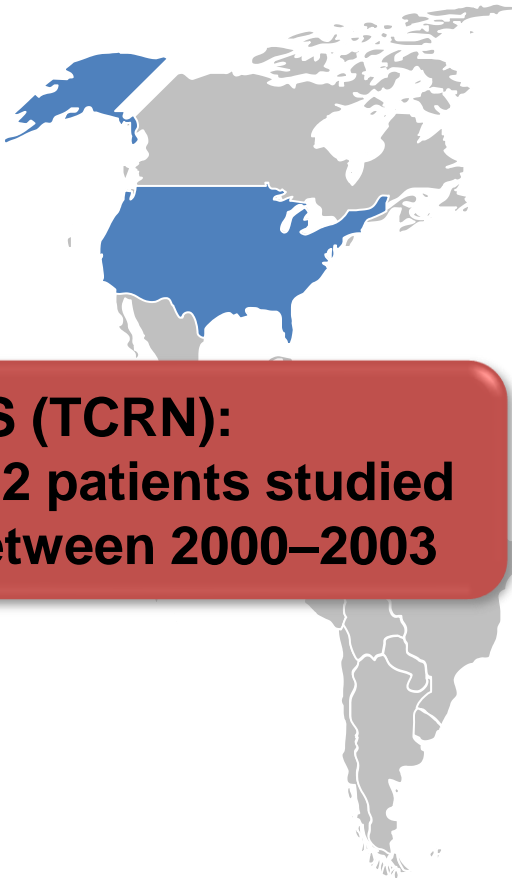
Complications of thalassemia: prevalence

**Latin America:
230 patients
examined between
2006–2008**

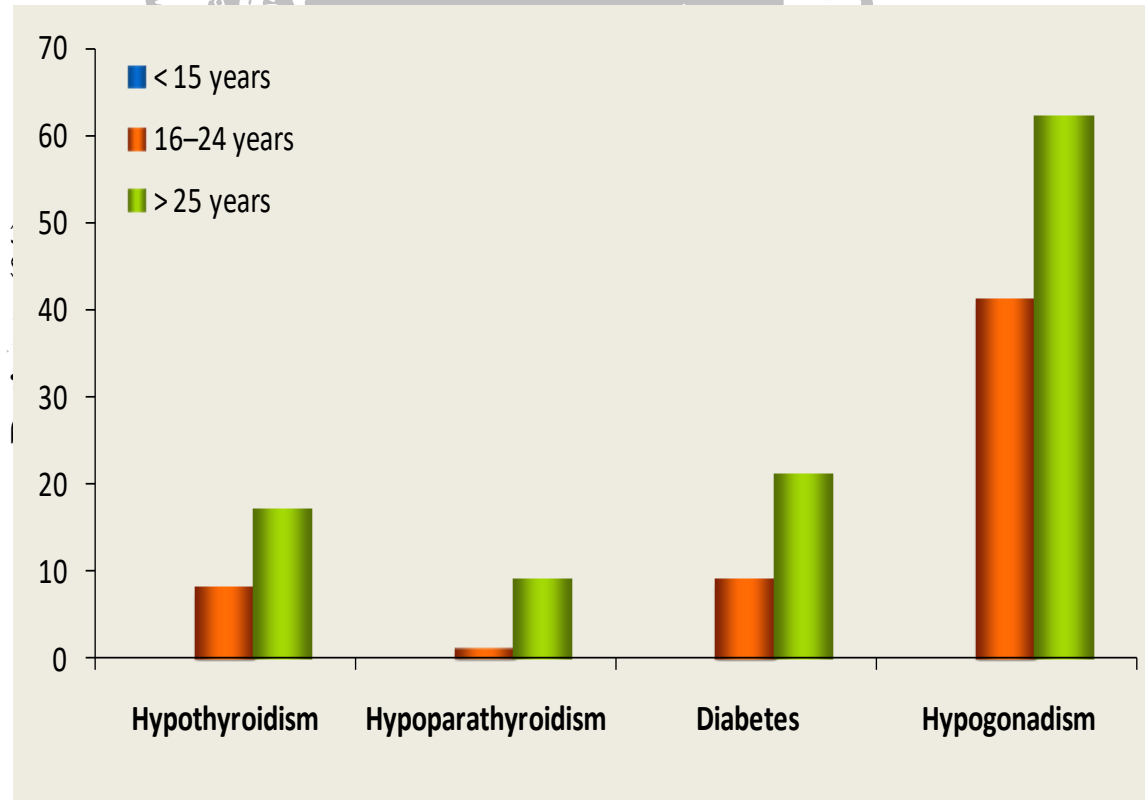


LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; LVEF, left ventricular ejection fraction; CHF, congestive heart failure; GH, growth hormone; LFT, liver function tests

Complications of thalassemia: prevalence

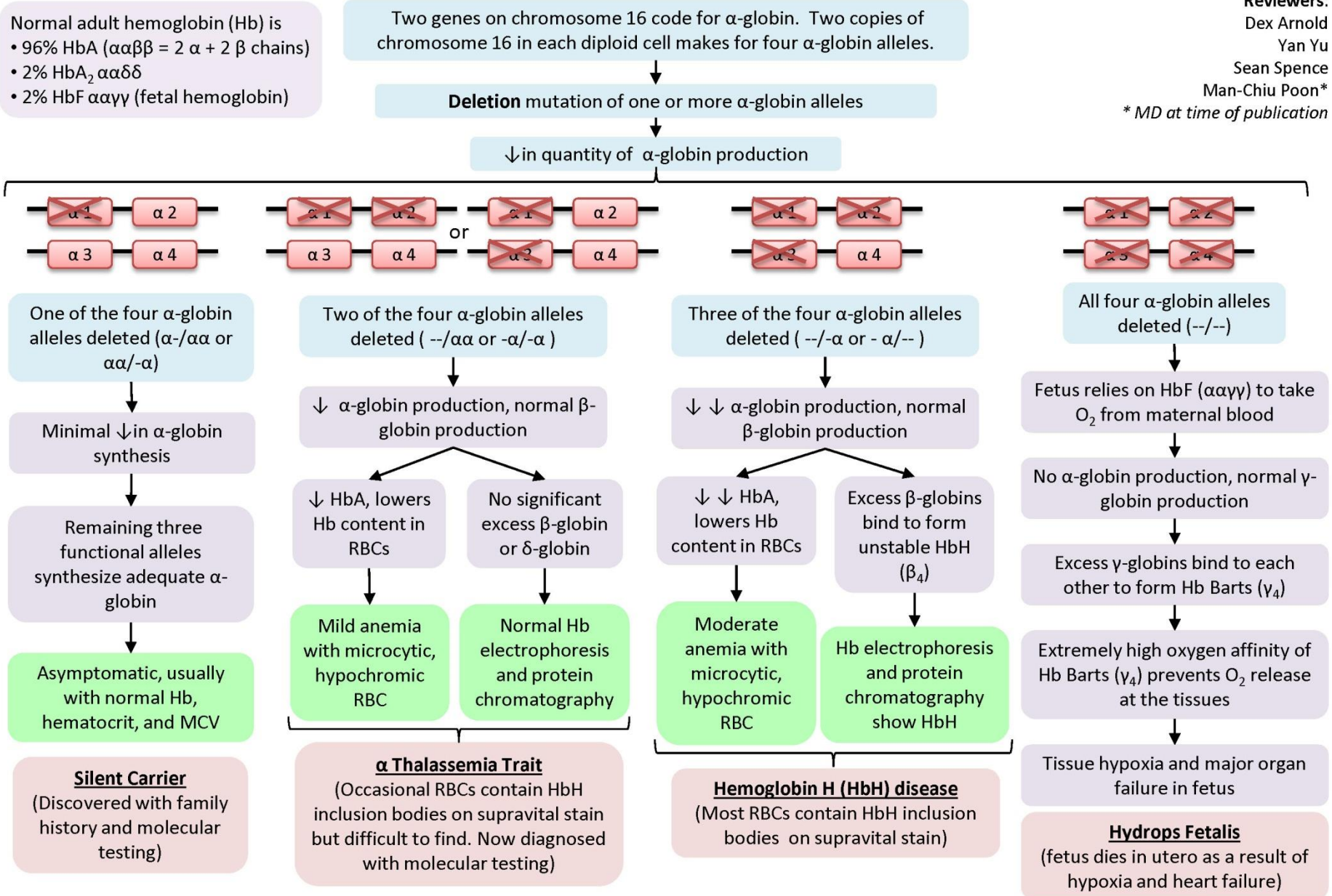


**US (TCRN):
342 patients studied
between 2000–2003**

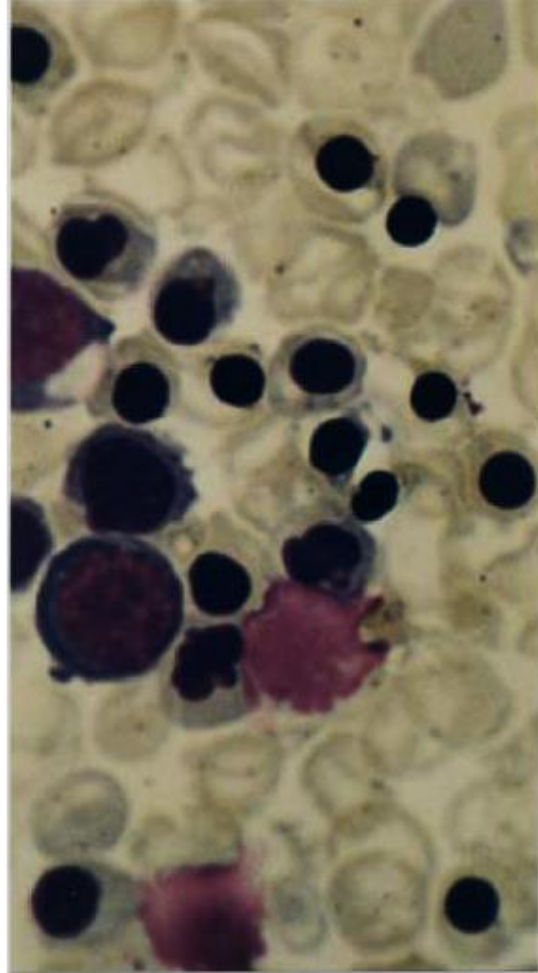


Alpha Thalassemia: Pathogenesis and clinical presentations

Author:
Yang (Steven) Liu
Reviewers:
Dex Arnold
Yan Yu
Sean Spence
Man-Chiu Poon*
* MD at time of publication



HEMOGLOBIN BART HYDROPS FETALIS SYNDROME

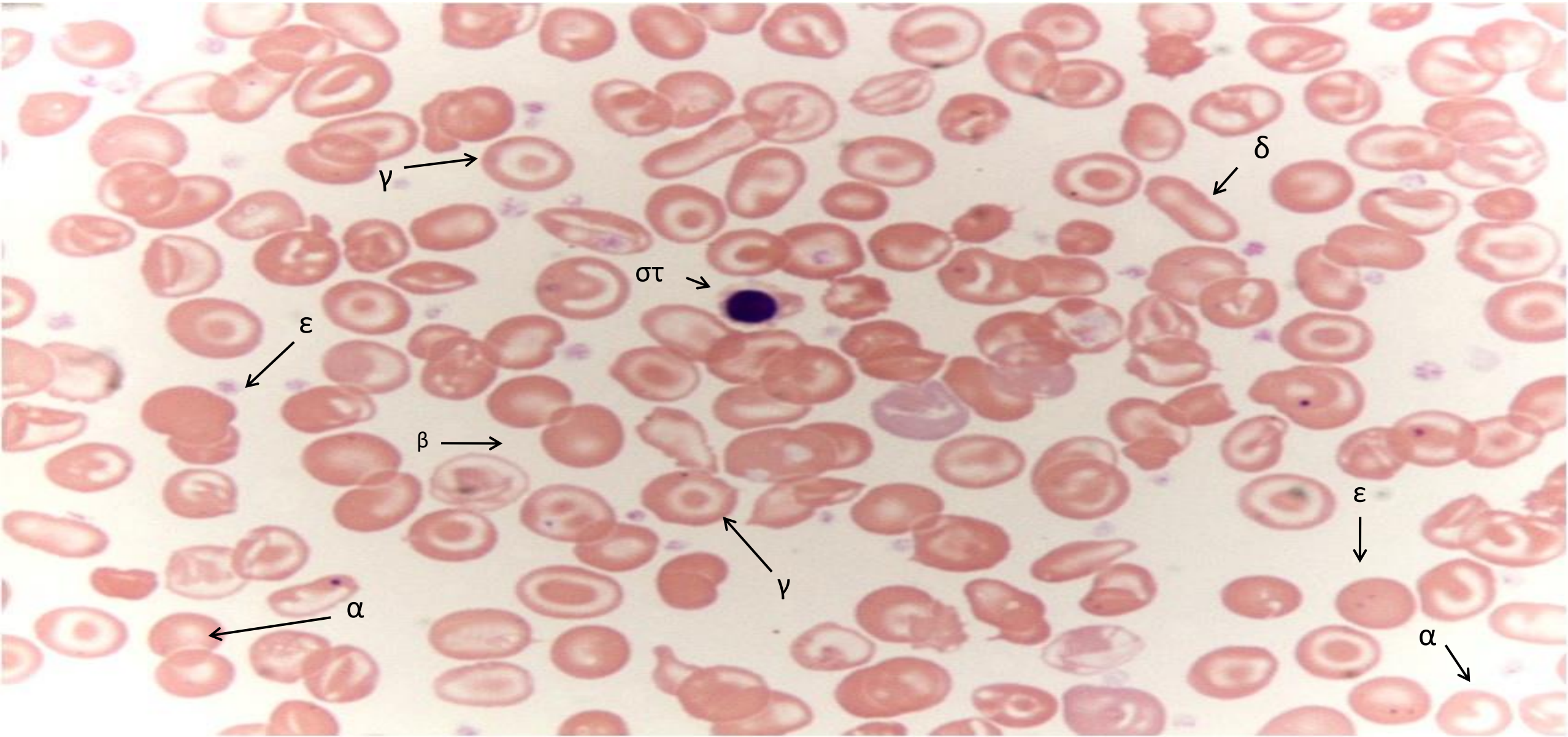


Διάγνωση

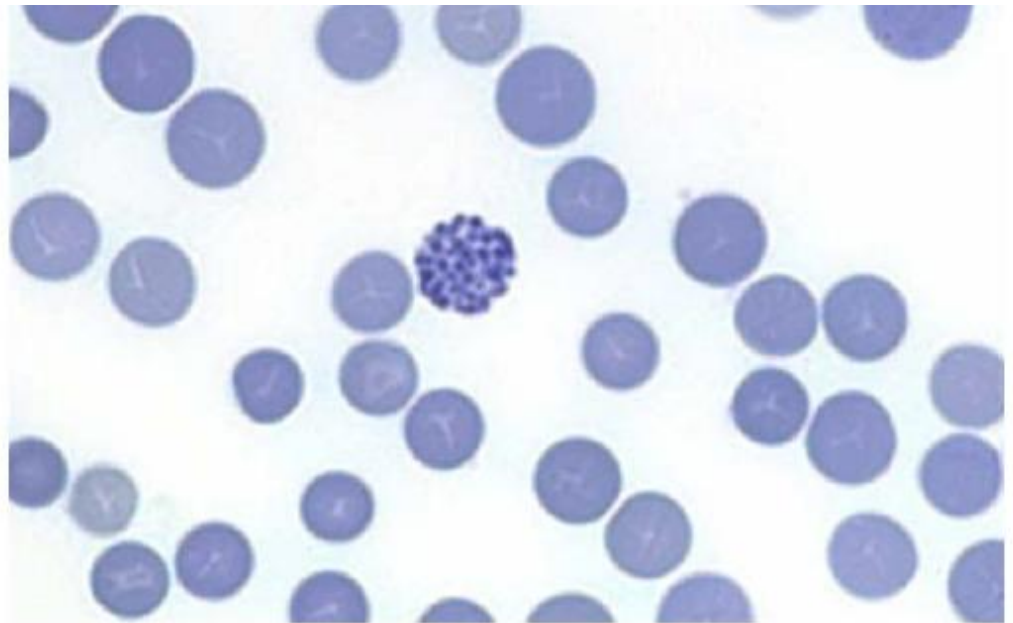
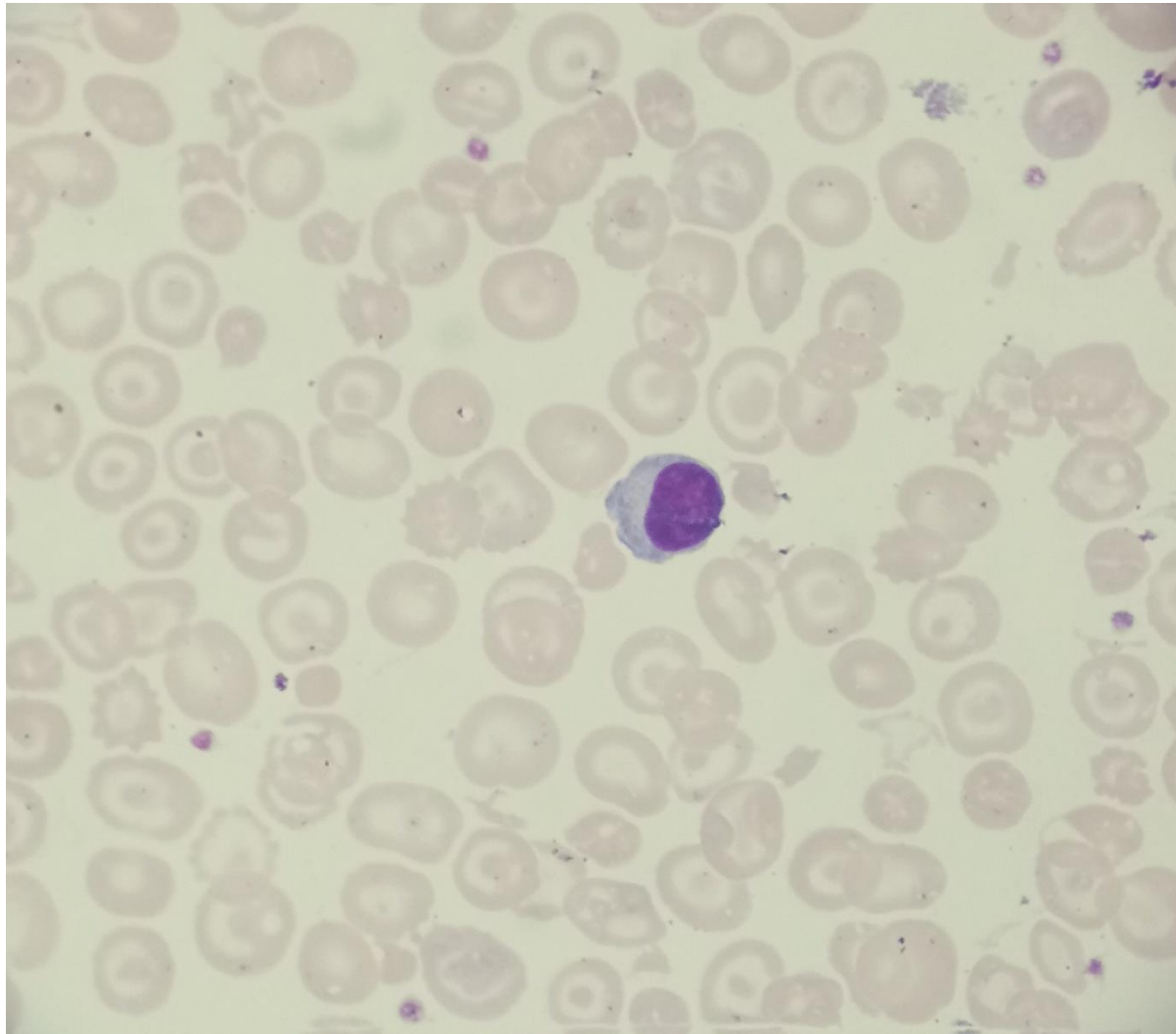
- Γενική Αίματος,
- ΔΕΚ
- Μορφολογία Μικροκυτταρική/ υπόχρωμη/ έντονες αλλοιώσεις
- Φερριτίνη
- Ηλεκτροφόρηση
- Έγκλειστα
- Βιοσύνθεση
- Έλεγχος γονέων
- Γονότυπος



Μορφολογία ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ομόζυγη β-θαλασσαιμία
(α) μικροκυτταρικά ερυθρά, (β) νορμόχρωμα ερυθρά, (γ) στοχοκύτταρα, (δ) ελλειπτοκύτταρα, (ε) σφαιροκύτταρα, (στ) ερυθροβλάστη.

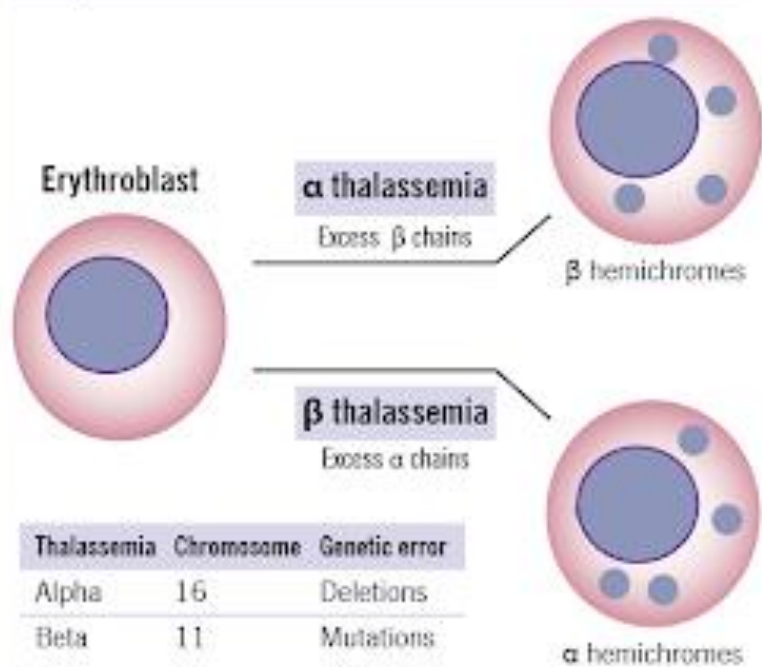


Αιμοσφαιρινοπάθεια Η



An inclusion body positive cell seen in Brilliant Cresyl Blue stained red cells of a α^0 -thalassaemia carrier

Alpha and beta thalassemias



Inclusion body

In HbH disease (a type of α thalassemia), excess β chains precipitate as hemoglobin H (β_4) inclusion bodies in the cell. In β thalassemia major, excess α chains can also precipitate as inclusion bodies.

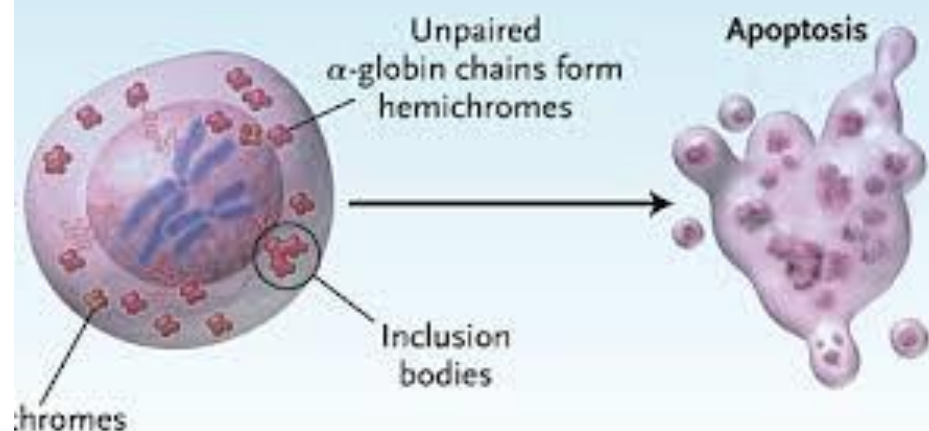
Heinz body

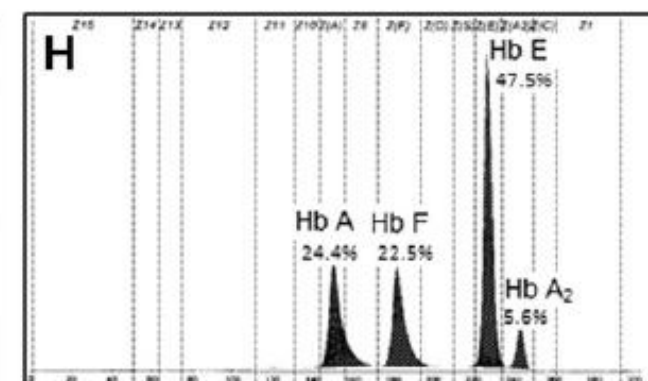
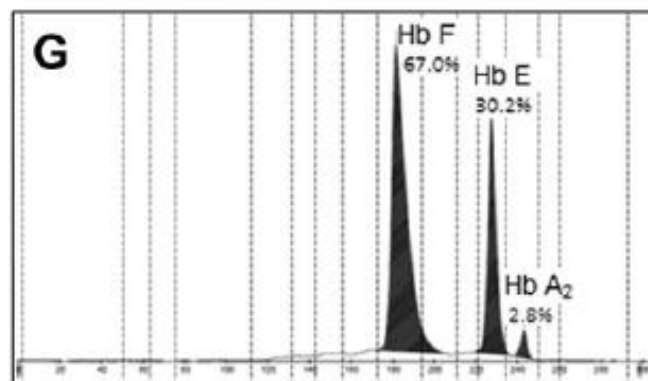
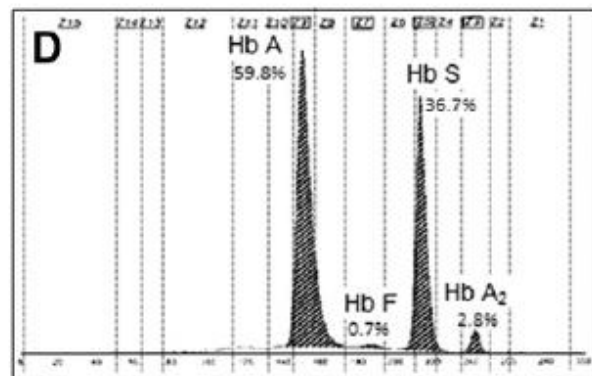
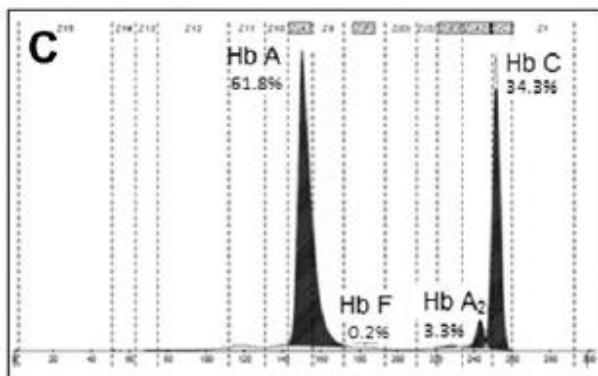
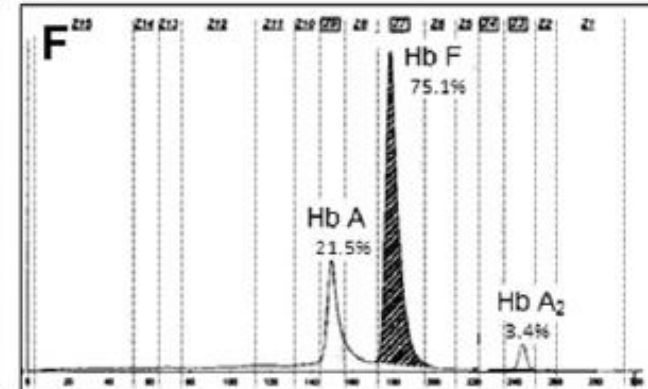
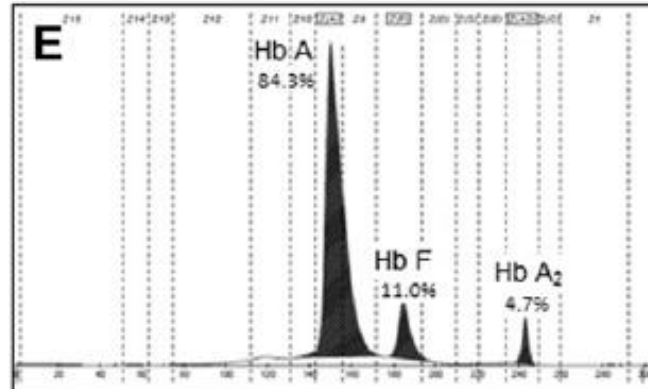
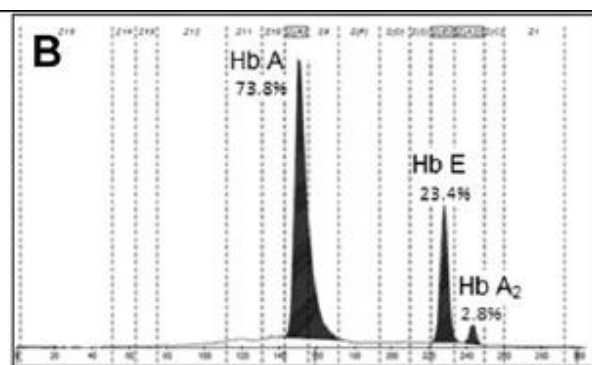
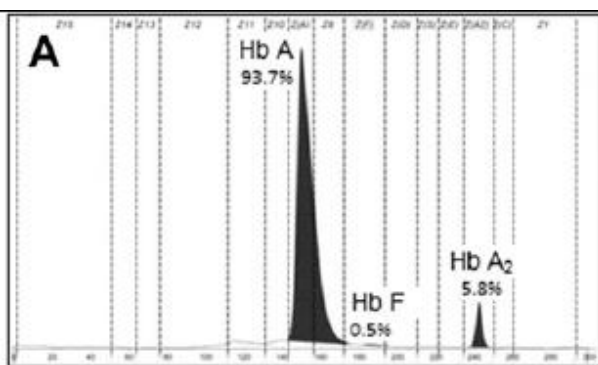
A type of inclusion body containing denatured hemoglobin. Classically associated with G6PD deficiency, these can be found in the thalassemias as well. Heinz bodies are typically larger than the inclusion bodies mentioned above. When a functional spleen is present, Heinz bodies lead to bite cells.

Howell-Jolly body

A type of inclusion body containing DNA. Like Heinz bodies, they are usually removed by splenic macrophages. Howell-Jolly bodies can be seen when red cells fail to fully mature or when a functional spleen is absent.

Because α chains dissociate into monomers more readily than β chains, the β chains form hemichromes at a faster rate; therefore making β thalassemia clinically more severe.

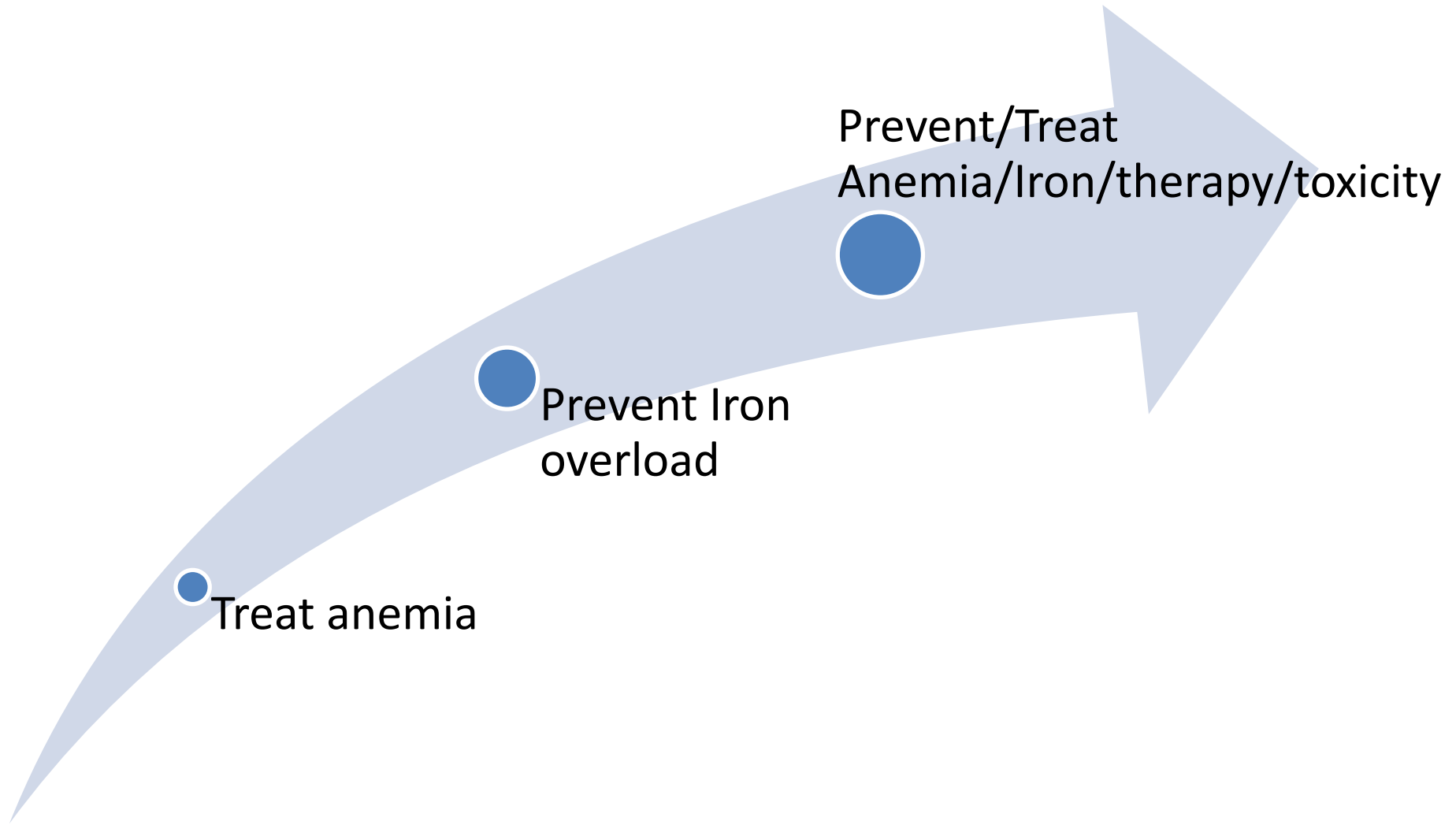




TDT OR NO-TDT???

Disease	Transfusion requirements
β -Thalassaemia major	Lifelong, regular transfusions from infancy
β -Thalassaemia intermedia	Occasional → regular transfusions depending on severity of condition No requirement in some patients
β -Thalassaemia minor	No requirement

Early recognition of NTDT is essential to prevent placing children on life-long transfusion therapy



GROWTH PATTERN IN THALASSEMIA

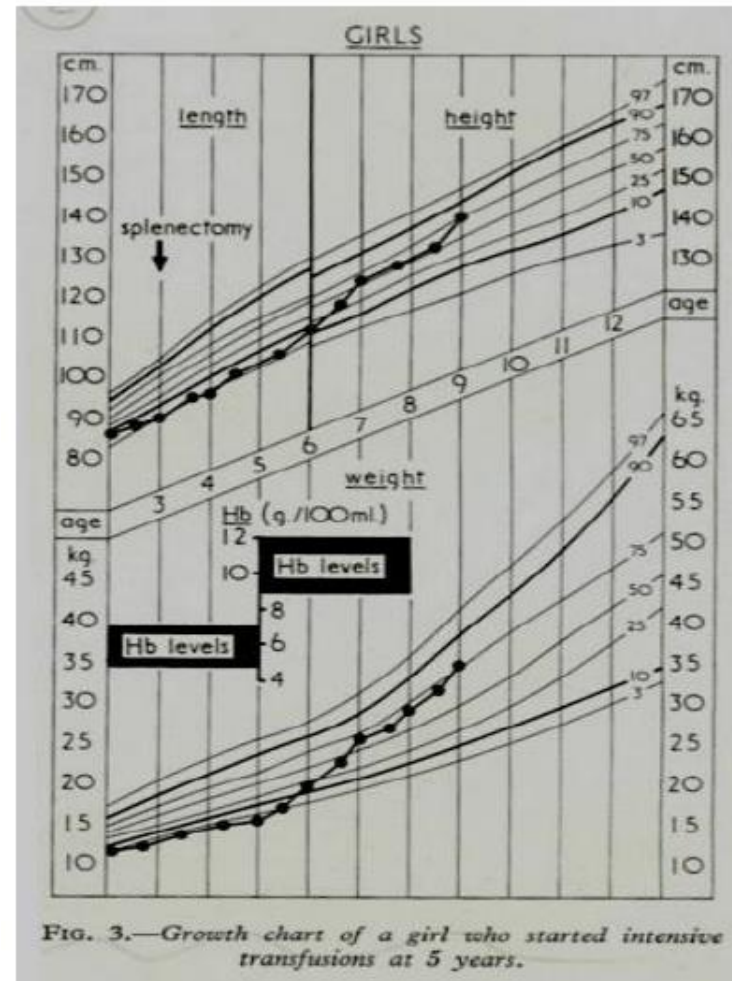
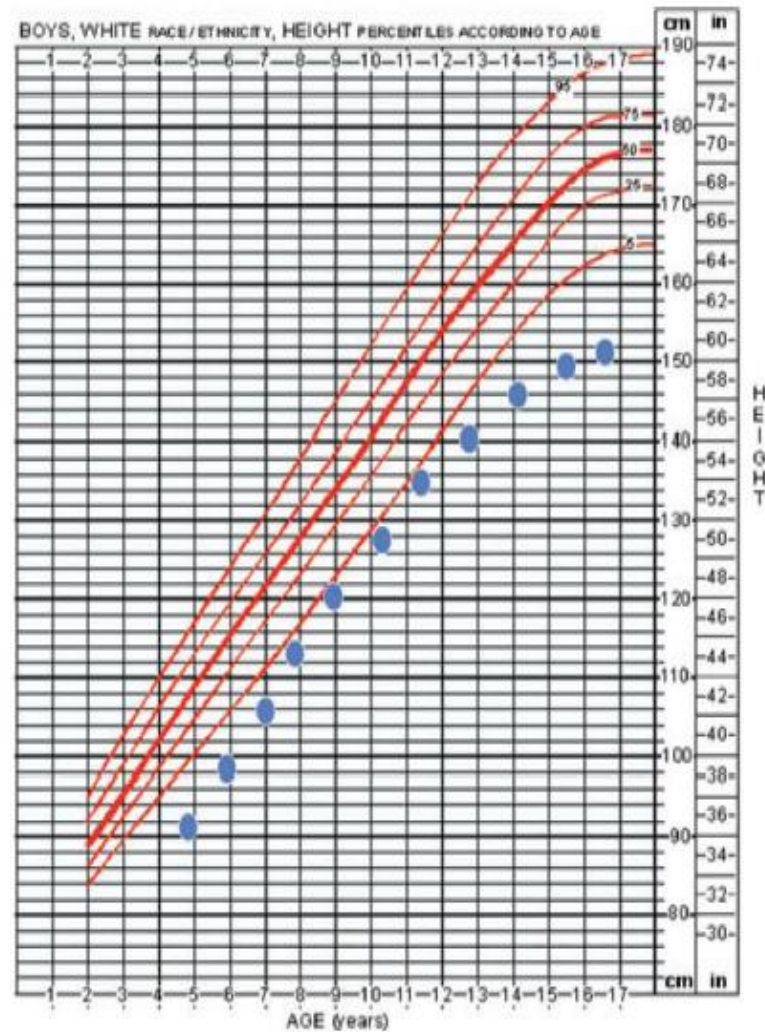
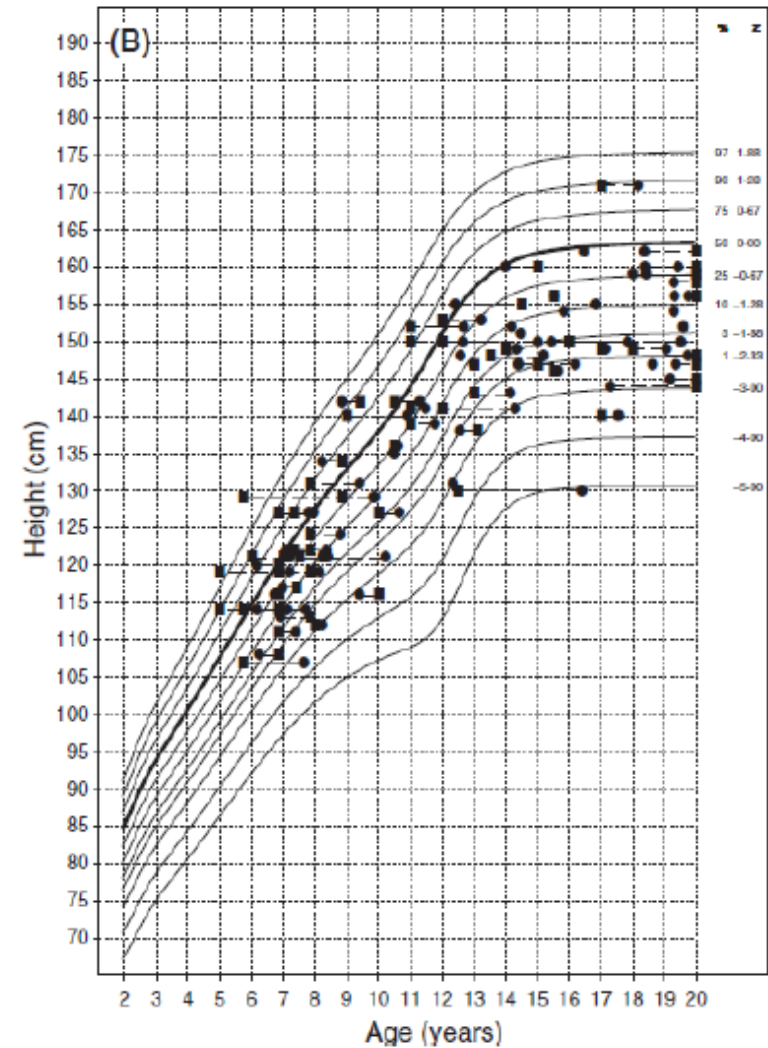
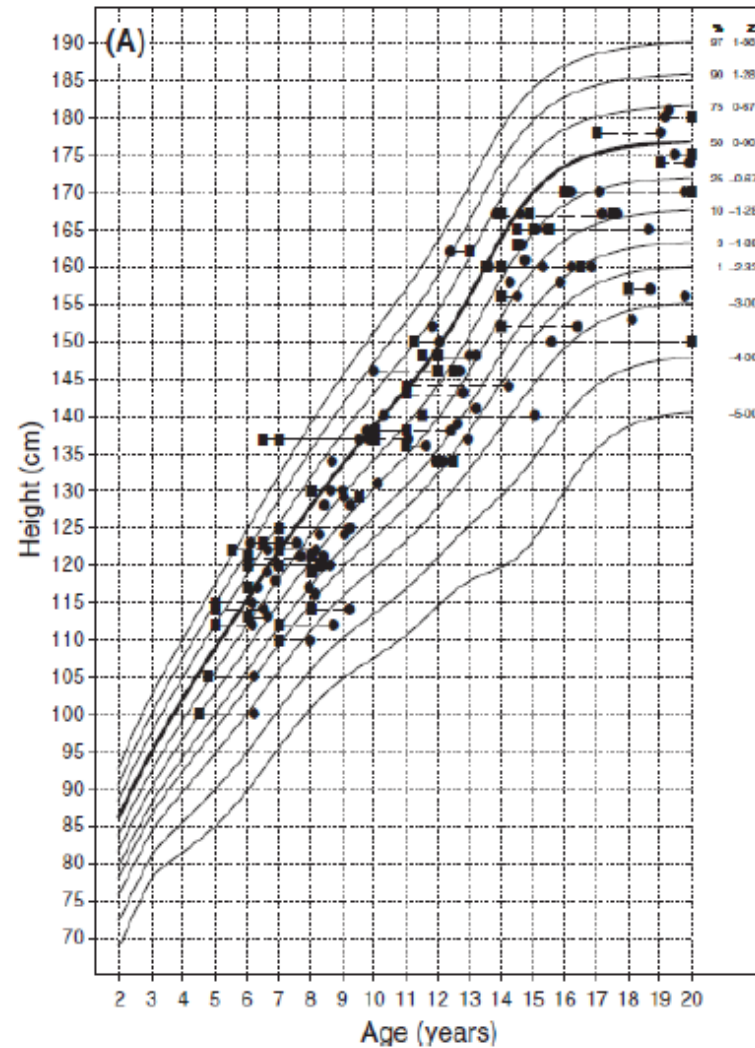


FIG. 3.—Growth chart of a girl who started intensive transfusions at 5 years.

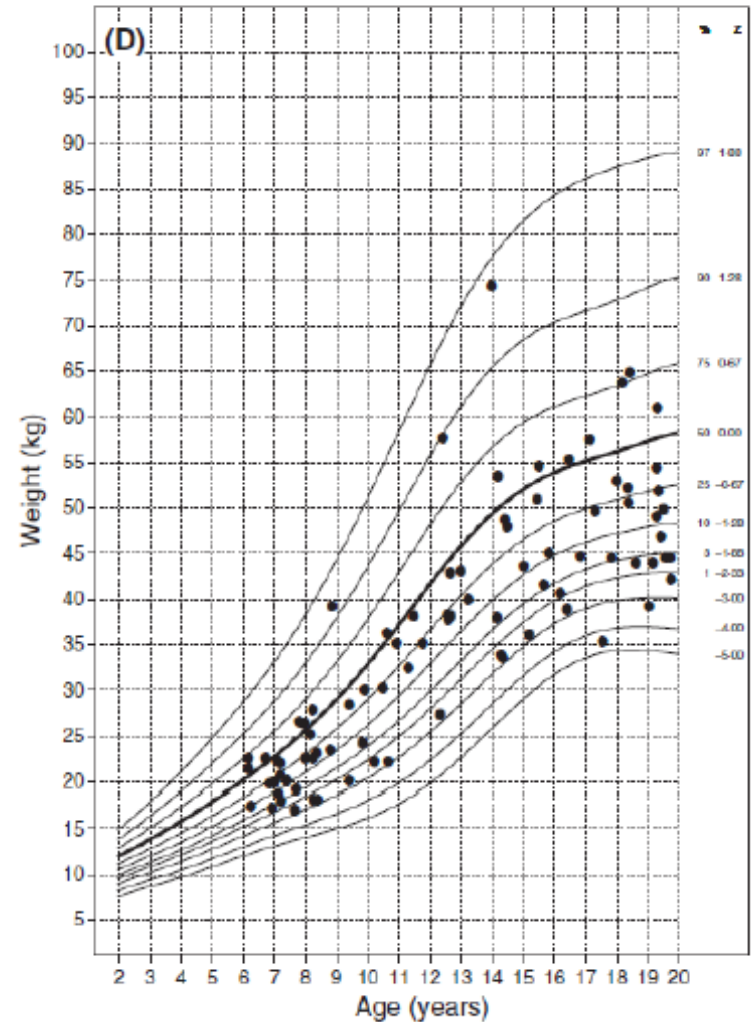
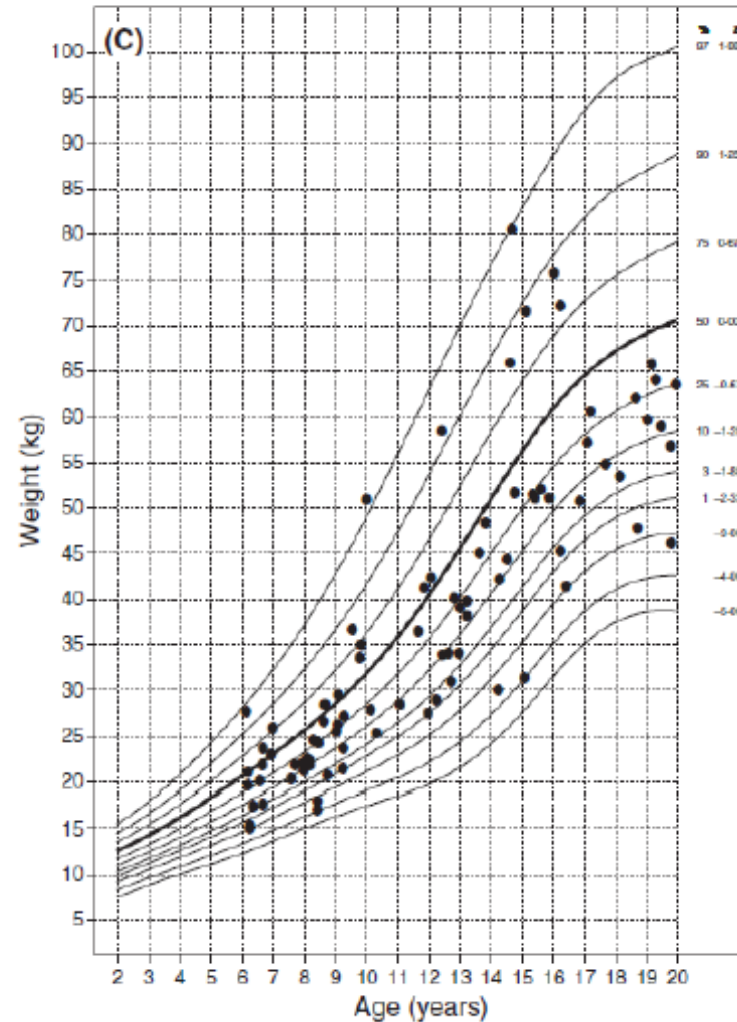
Φυσιολογική Ανάπτυξη

Plots of height, bone age and weight of study participants. A. Stature of male participants vs. calendar age (●) and bone age (■). B: Stature of female participants vs. calendar age (●) and bone age (■). Individuals are connected by dashed lines. C: Weight of male participants vs. calendar age. D: Weight of female participants vs. calendar age.

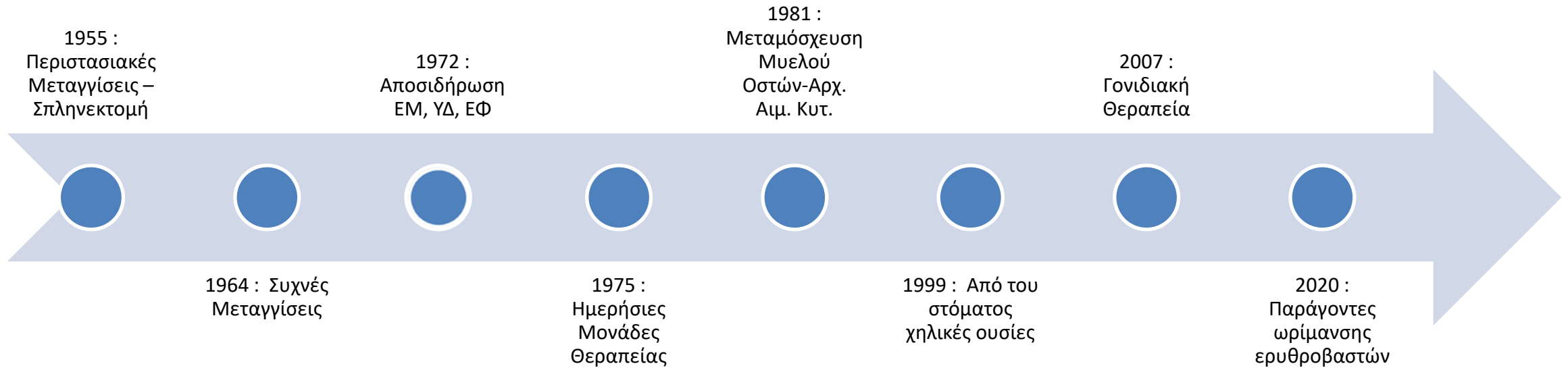


Φυσιολογική Ανάπτυξη

Plots of height, bone age and weight of study participants. A. Stature of male participants vs. calendar age (●) and bone age (■). B: Stature of female participants vs. calendar age (●) and bone age (■). Individuals are connected by dashed lines. C: Weight of male participants vs. calendar age. D: Weight of female participants vs. calendar age.



Σταθμοί στην εξέλιξη και θεραπεία της Θαλασσαιμίας



Υποστηρικτική αντιμετώπιση

➤ Μεταγγίσεις

- επίπεδα αιμοσφαιρίνης προ (9-10 gr/dl), μετά <14 gr/dl
- RBC: 10-15 ml/kg b.w. (5ml/kg ↑Hb: 1gr)
- τεχνικές λευκαφαίρεσης (φυγοκέντρωση, πλύσιμο, φίλτρα)
- ανίχνευση ιών (HBV, HCV, HIV, HTLV-I)

➤ Αποσιδήρωση

- χηλικές ουσίες: Desferioxamine IM (1972), Sub IV (1975)
Deferiprone p.os (1999)
Deferasirox p.os (2002)

➤ Θεραπεία επιπλοκών

- καρδιολογικά, ορμονικά, οστεοπόρωση, υπερσπληνισμός, ειδικές λοιμώξεις (*Y. enterocolitica*)

➤ Ψυχολογική υποστήριξη

Ποιόν θα μεταγγίσω?

- Confirmed genetic diagnosis of thalassaemia major¹
- Laboratory criteria¹
 - Hb < 7 g/dL on 2 occasions, > 2 weeks apart (excluding all other contributory causes such as infections)

OR

- Laboratory and clinical criteria, including¹
Hb > 7g/dL with
 - facial changes
 - poor growth
 - fractures
 - extramedullary haemopoiesis

Πότε θα ξεκινήσω μεταγγίσεις??

Age at first transfusion (years)	Alloimmunization rate (%)
< 1	7.7 ¹
> 1	27.9 ¹
< 3	20.9 ²
> 3	47.5 ²

- ✓ Έναρξη συστηματικών μεταγγίσεων για μείζων θαλασσαιμία < 2 χρόνια
- ✓ Ο κίνδυνος αλλοανοσοποίησης αυξάνεται όσο καθυστερεί η έναρξη των μεταγγίσεων

1. Machail-Merianou V, et al. Vox Sang. 1987;52:95-8. 2. Spanos T, et al. Vox Sang. 1990;58:50-5.3. Cappellini MD, et al. Guidelines for the management of

Μεταγγίσεις σε TDT ασθενείς

Συχνότητα Μεταγγίσεων

- Κάθε 3-5 εβδομάδες

Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης προ της μετάγγισης

- > 9 -10.5 g/dL
- >11-12 g/dL για ασθενείς με καρδιακές παθήσεις ή άλλες ιατρικές παθήσεις καθώς και για εκείνους που δεν επιτυγχάνουν επαρκή καταστολή του μυελού των οστών σε χαμηλότερο επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση

- > 14 - 15 g/dL
- Παρακολουθείτε περιστασιακά έτσι ώστε να επιτρέψει την εκτίμηση του ρυθμού πτώσης της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των μεταγγίσεων

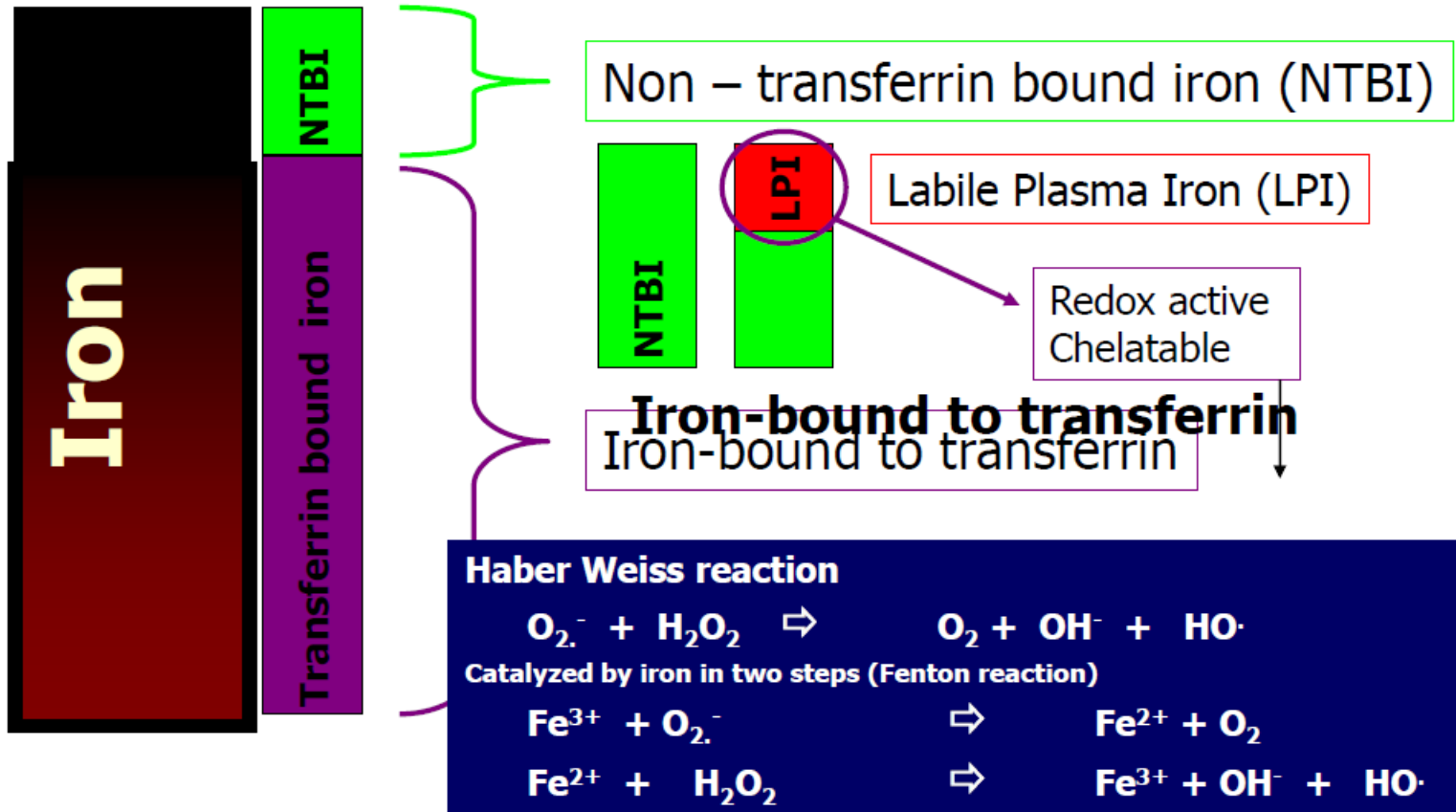
Transfusion therapy results in iron overload



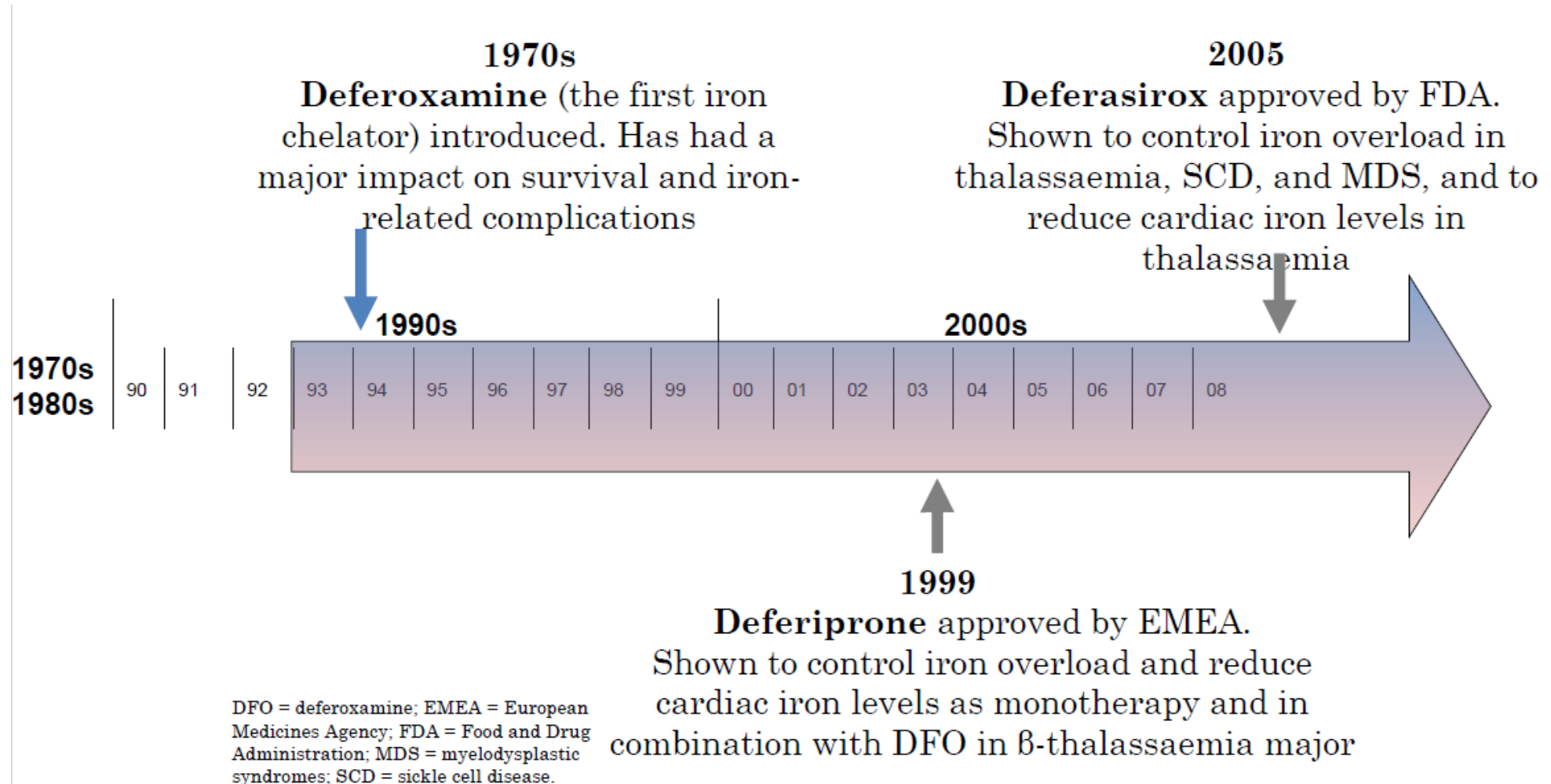
200–250 mg iron:
Whole blood: 0.47 mg iron/mL
'Pure' red cells: 1.16 mg iron/mL

- 1 blood unit contains 200 mg iron
- A 60 kg patient with thalassemia receiving 45 units of blood annually has transfusional iron intake of 9 g iron/year
 - 0.4 mg iron/kg body wt/day
- In addition, up to 4 mg/day may be absorbed from the gut
 - Up to 1.5 g iron/year
- Overload can occur after 10–20 transfusions

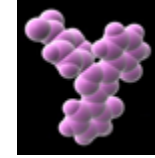
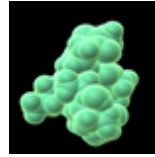
Iron overload is an inevitable consequence of multiple blood transfusions



Ιστορική εξέλιξη χηλικών ενώσεων



Available Chelators



Property	DFO	Deferiprone	Deferasirox
Iron binding	1:1	3:1	2:1
Route	s.c., i.v. over 8–12 hours, 5 days/week)	Oral 3 times daily	Oral Once daily
Half-life	20–30 minutes	3–4 hours	8–16 hours
Excretion	Urinary, faecal	Urinary	Faecal
Usual dose (mg/kg/day)	25–60	75–100	20–40
Main adverse effects in PI	Local reactions, ophthalmologic, auditory, growth retardation, allergic	Gastrointestinal disturbances, agranulocytosis/ neutropenia, arthralgia, elevated liver enzymes	Gastrointestinal disturbances, rash, rise in creatinine, renal dysfunction , elevated liver enzymes, ophthalmologic, auditory

P-SP420-THAL-01

- Νέα τριαδική Χηλική ένωση σιδήρου
- Κατηγορία: δεσφερριθειοκίνη
- Στοιχειομετρία 2:1 SP-420:Fe (III)
- Ισχυρή χηλική δράση σιδήρου 26-29 % (ήπαρ νεφρούς πάγκρεας καρδιά) σε προκλινικά μοντέλα (αρουραίους, πιθήκους)
- Μικρότερη αύξηση του KIM- 1 σε σχέση με το DFX
- Χορήγηση του SP-420 σε δοσολογία 3 φορές την εβδομάδα (Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή)
- Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα: ~11-17 ώρες

Εργαστηριακή διερεύνηση αιμοσιδήρωσης

- **Φερριτίνη ορού**
- Σίδηρος ορού, Κορεσμός Τρανσφερίνης
- Δείκτες ελεύθερου σιδήρου (LPI, LIP)
- **Ηπατικός σίδηρος (LIC)**
 - Βιοψία
 - SQUID
 - MRI (T_2 , R_2 , T_2^* , SIR)
- **Καρδιακός σίδηρος**
 - MRI (T_2 , T_2^*), SIR (T_2)

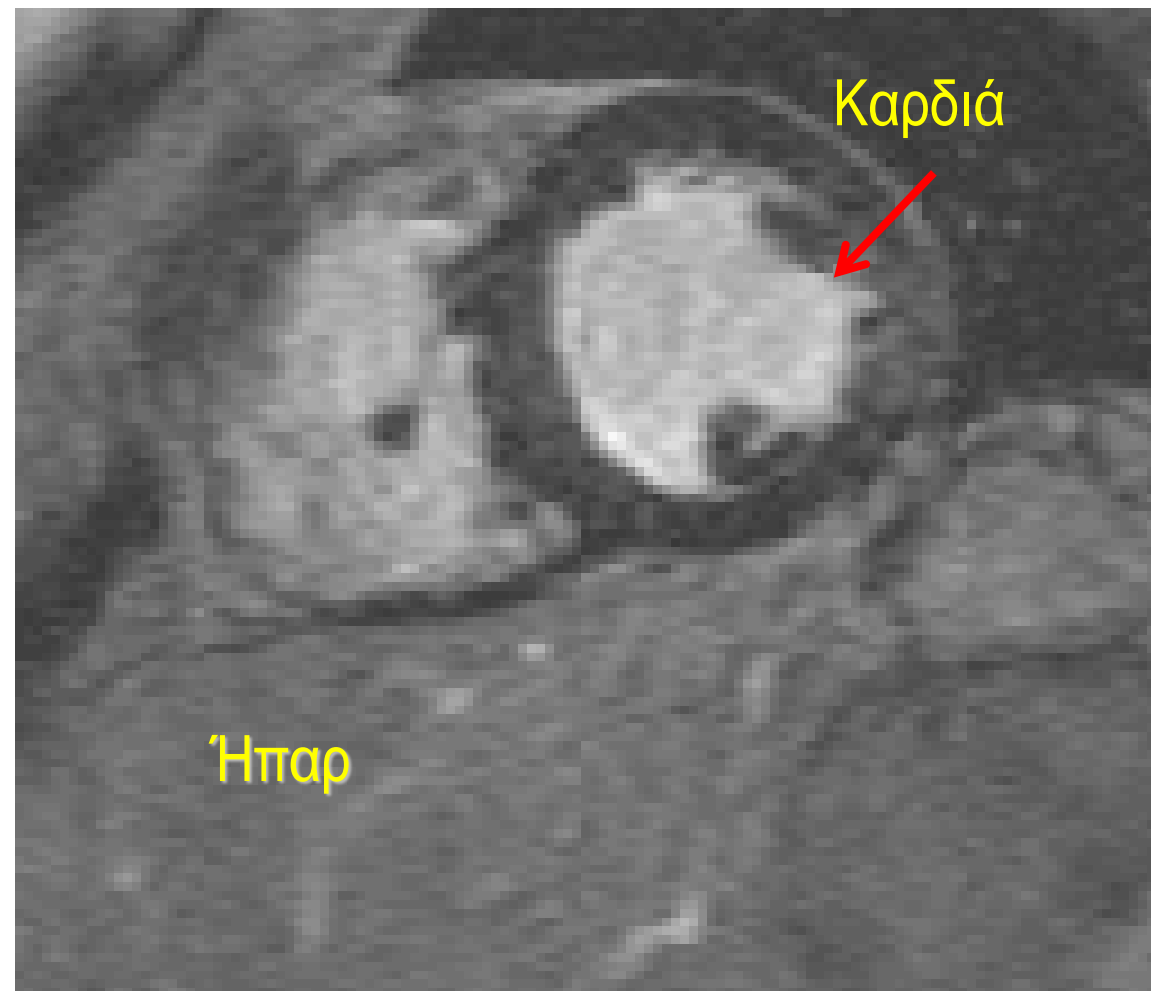
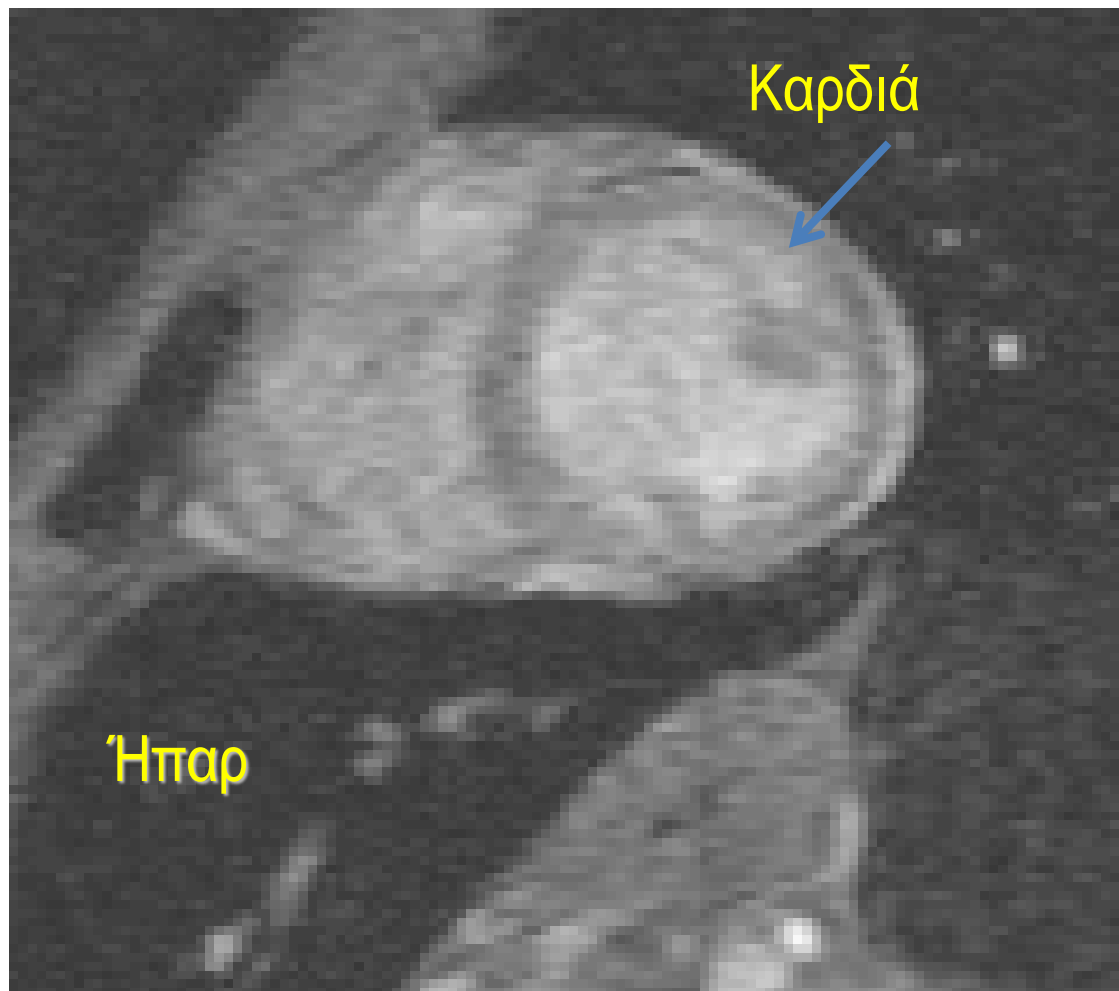
MRI: Magnetic Resonance Imaging

SIR: Signal Intensity Ratio

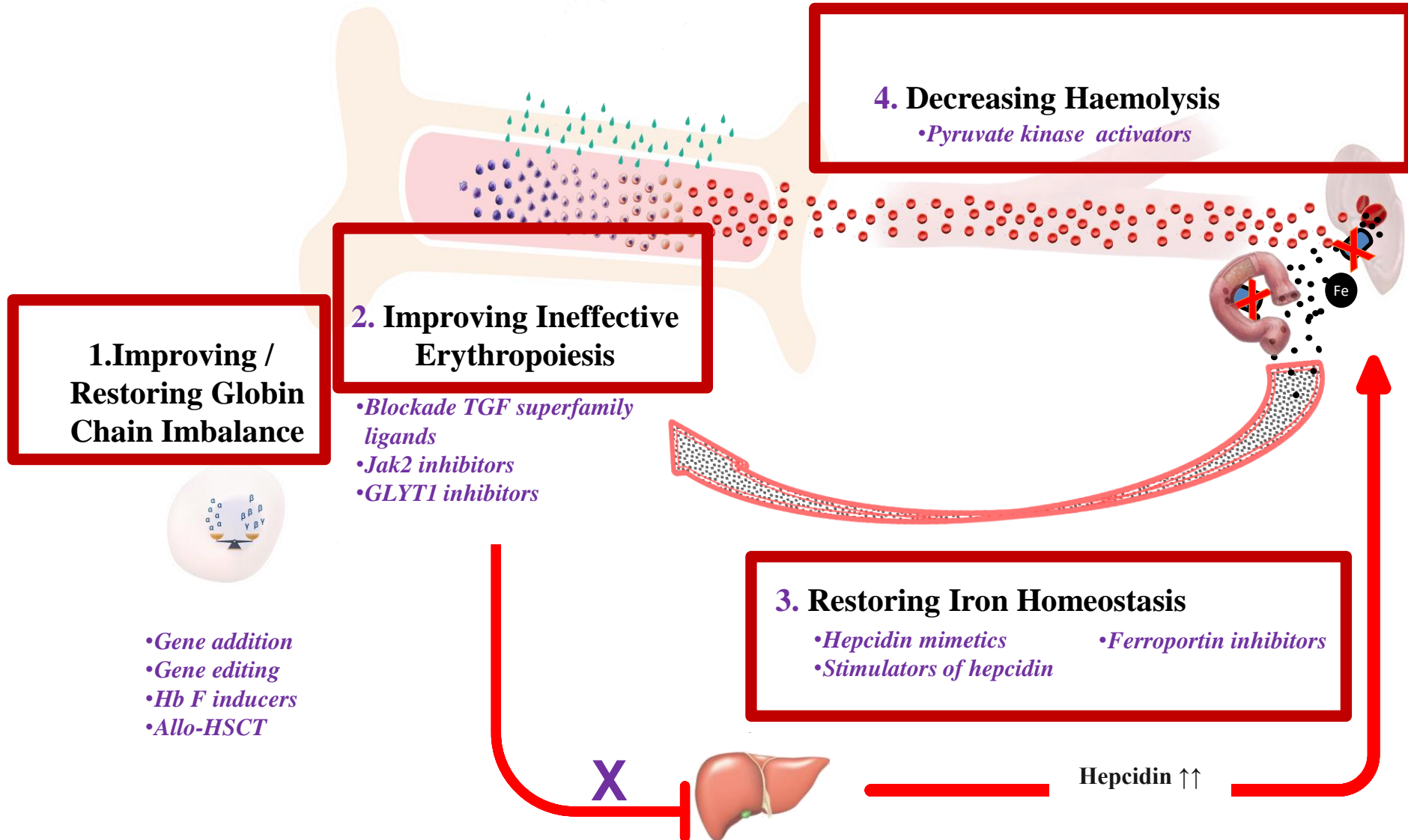
SQUID: Super Conducting Quantum Interface Device

Parameter	Normal	Iron-overloaded state		
		Mild	Moderate	Severe
LIC, mg Fe/g dw	<1.2	3–7	>7	>15
Serum ferritin, ng/mL	<300	>100 to <2500		>2500
Transferrin saturation, %	20–50	>50		
Myocardial T_2^* , ms	>20	8–20	<8	
Alanine aminotransferase, U/L	<50	>50		
LPI, μM	0–0.4	>0.4		

Απουσία συσχέτισης της συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ και την καρδιά



Θεραπευτικοί στόχοι



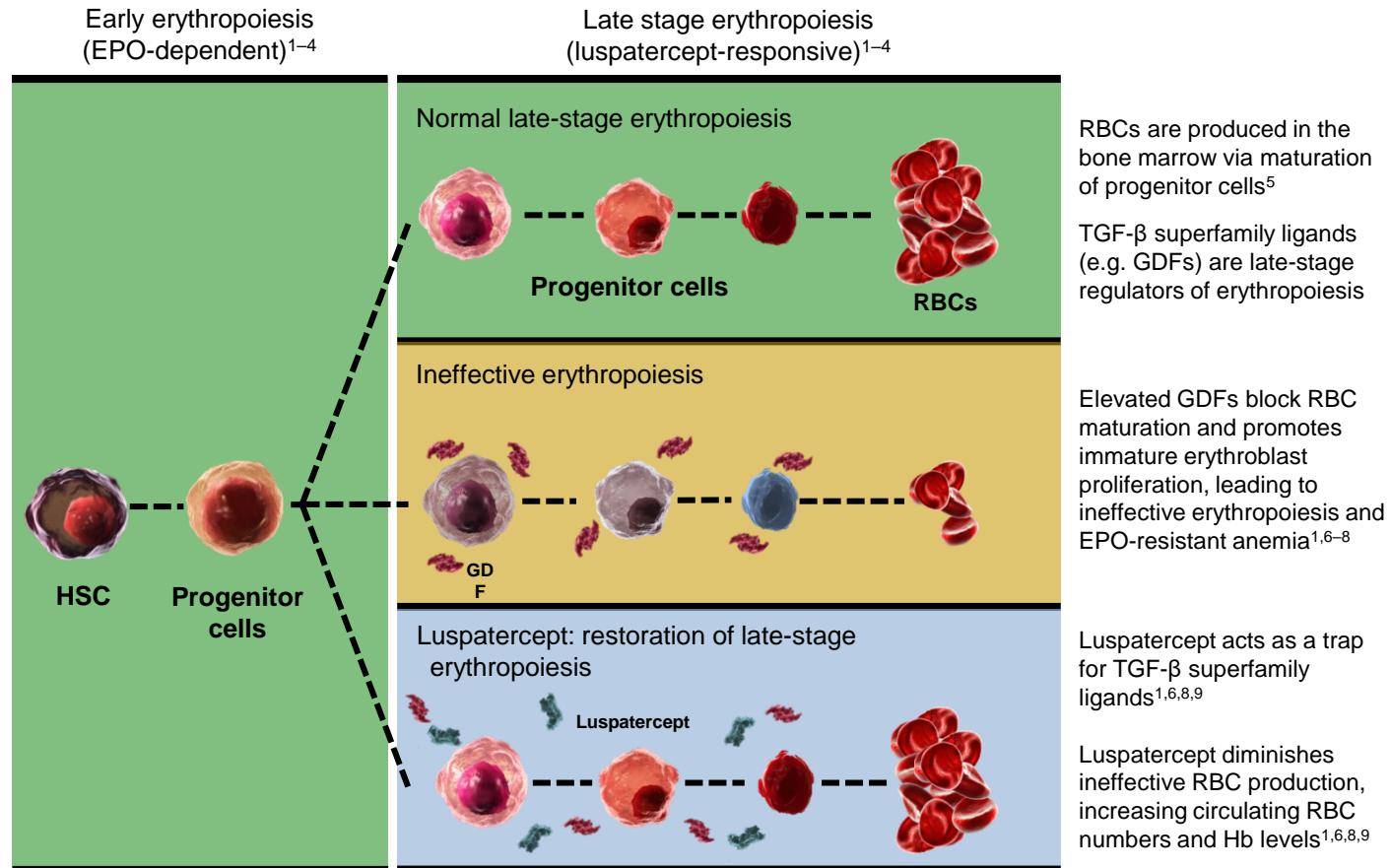
Luspatercept

- Έγκριση για τη θεραπεία της αναιμίας σε ενήλικες ασθενείς με β-TDT
- (FDA Νοέμβριο 2019, EMA Ιούνιο 2020)
- Χορηγείται υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες
- Δόση 1-1.25 mg/kg



Παράγοντες βελτίωσης αναιμίας

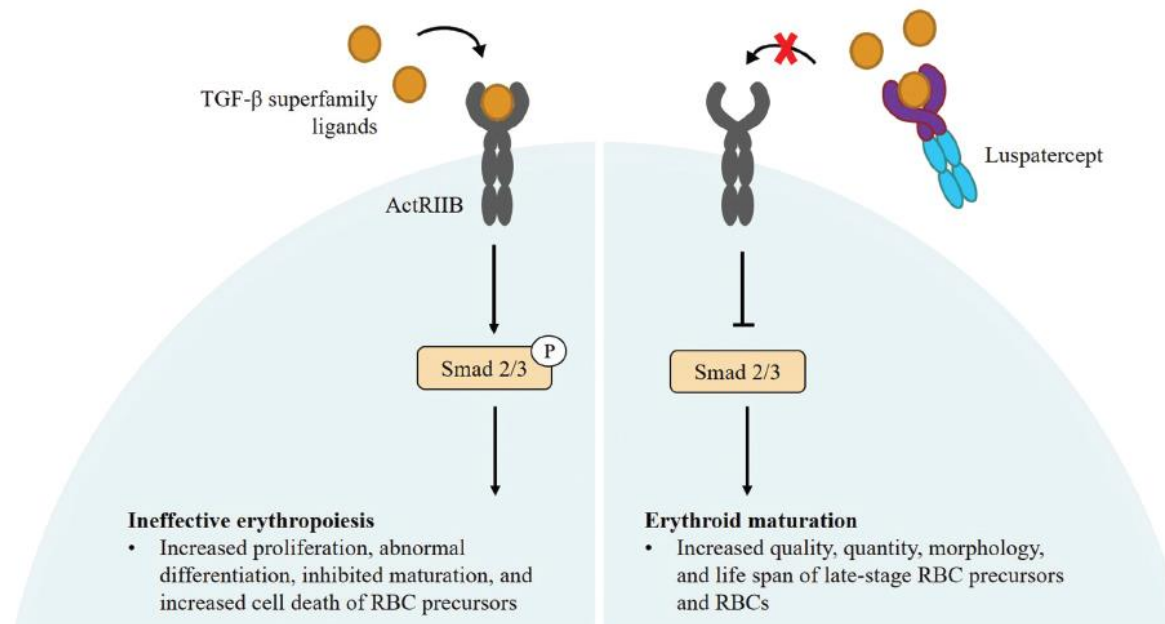
-Παράγοντας διαφοροποίησης ερυθροκυττάρων



1. Suragani et al. Nat Med. 2014;20:408-14. 2. Tsiftoglou et al. IUMBMB Life. 2009;61:800-30. 3. Singh et al. Adv Regen Med. 2014;2014:426520. 4. Zermati et al. Exp Hematol. 2000;28:885-94. 5. http://www.mds-foundation.org/wp-content/uploads/2014/06/Blood-Marrow-Booklet_English_ebook_5.02.2014.pdf. 6. Suragani et al. Blood. 2014;123:3864-72. 7. Zhou et al. Blood. 2008;112:3434-43. 8. Attie et al. Am J Hematol. 2014;89:766-70. 9. Sako et al. J Biol Chem. 2010;285:21037-48.

Luspatercept

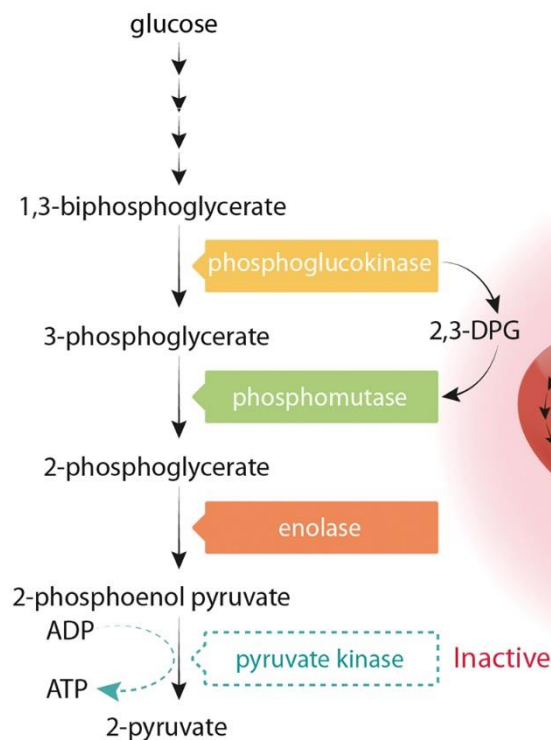
- **ACE-536:** ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες σύντηξης
 - τροποποιημένη μορφή της εξωκυττάριας περιοχής του ανθρώπινου ActRIIB συνδεδεμένη με την περιοχή Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1
- Τα μόρια TGF- β μέσω της δέσμευσής τους από τον υποδοχέα ακτιβίνης IIB (ActRIIB), εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των τελικών μορφών των πρόδρομων ερυθροκυττάρων (SMAD2/3) που είναι ανεξάρτητες από την παραγωγή ερυθροποιητίνης.



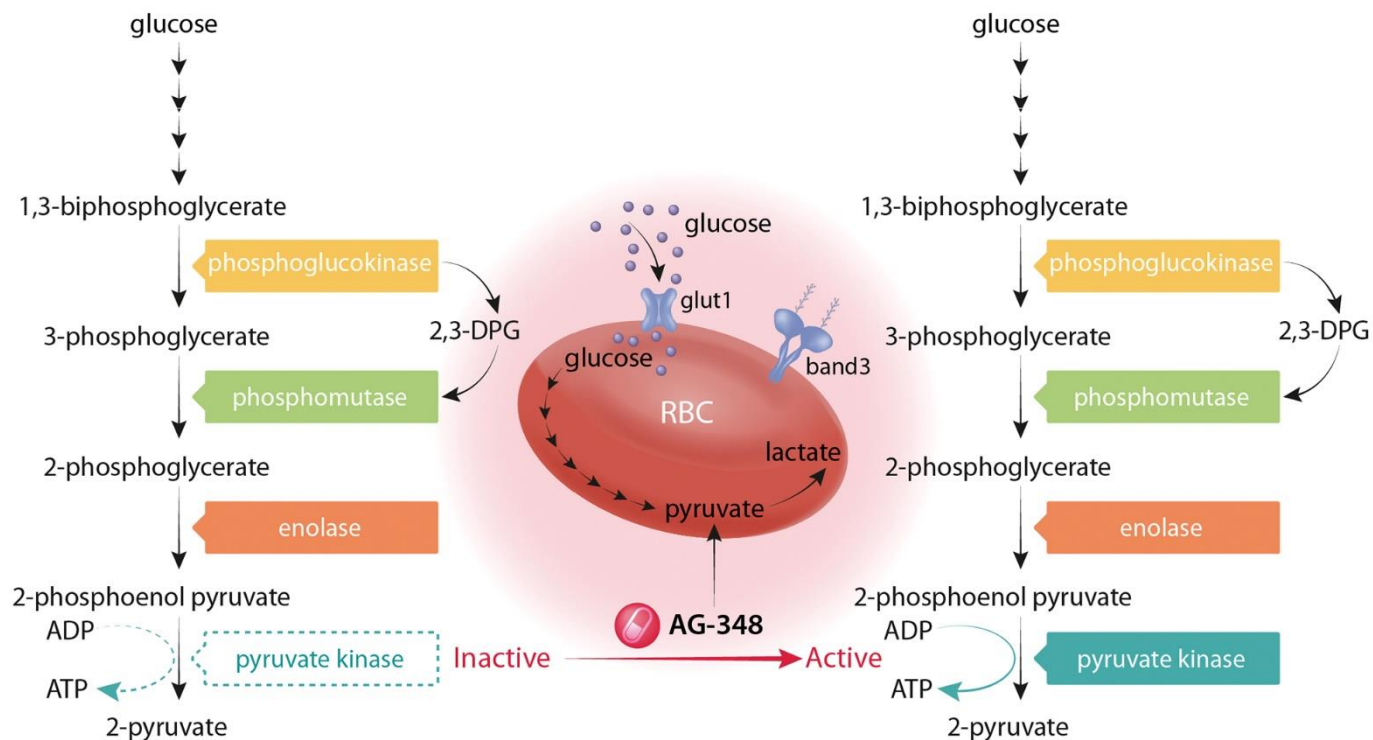
Ενεργοποιητές Πυρουβικής Κινάσης

- Το ένζυμο πυρουβική κινάση (PK) : παίζει σημαντικό ρόλο στο τελευταίο στάδιο της γλυκόλυσης στα RBC (παραγωγή ενέργειας)
- Η από του στόματος λήψη σε υγιή άτομα, ενός μορίου ενεργοποιητή της PK γνωστός ως AG-348 (mitarivat) αυξάνει το ATP και αποτελεσματικό και ασφαλές σε ασθενείς με ανεπάρκεια PK

Pyruvate kinase deficiency

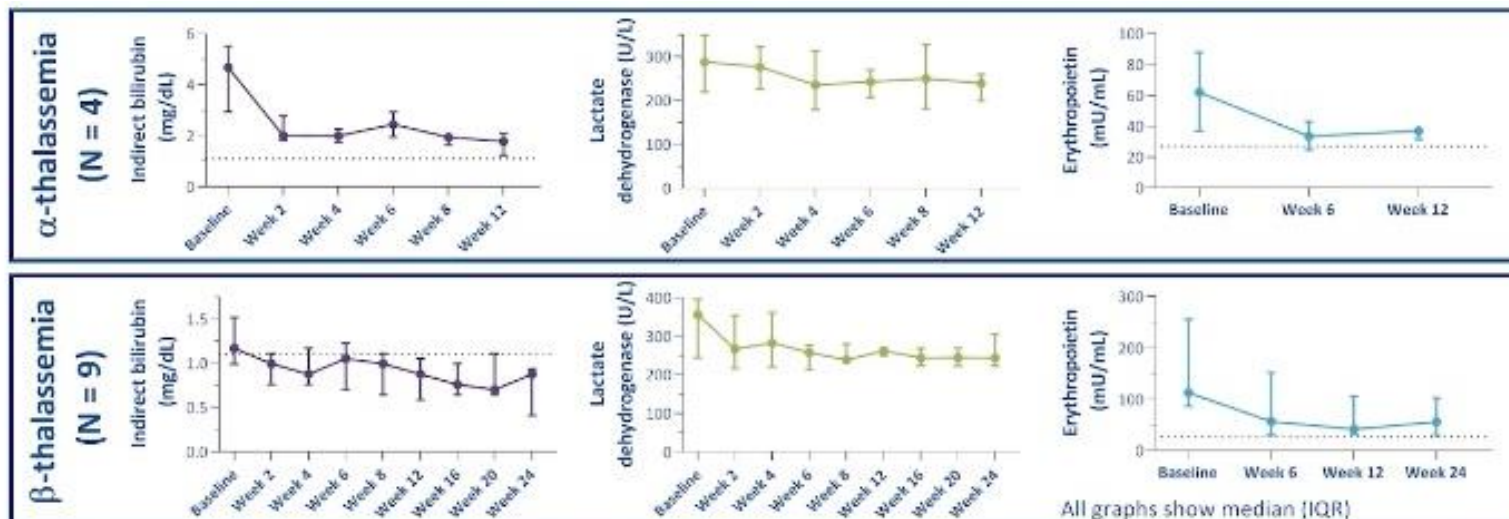
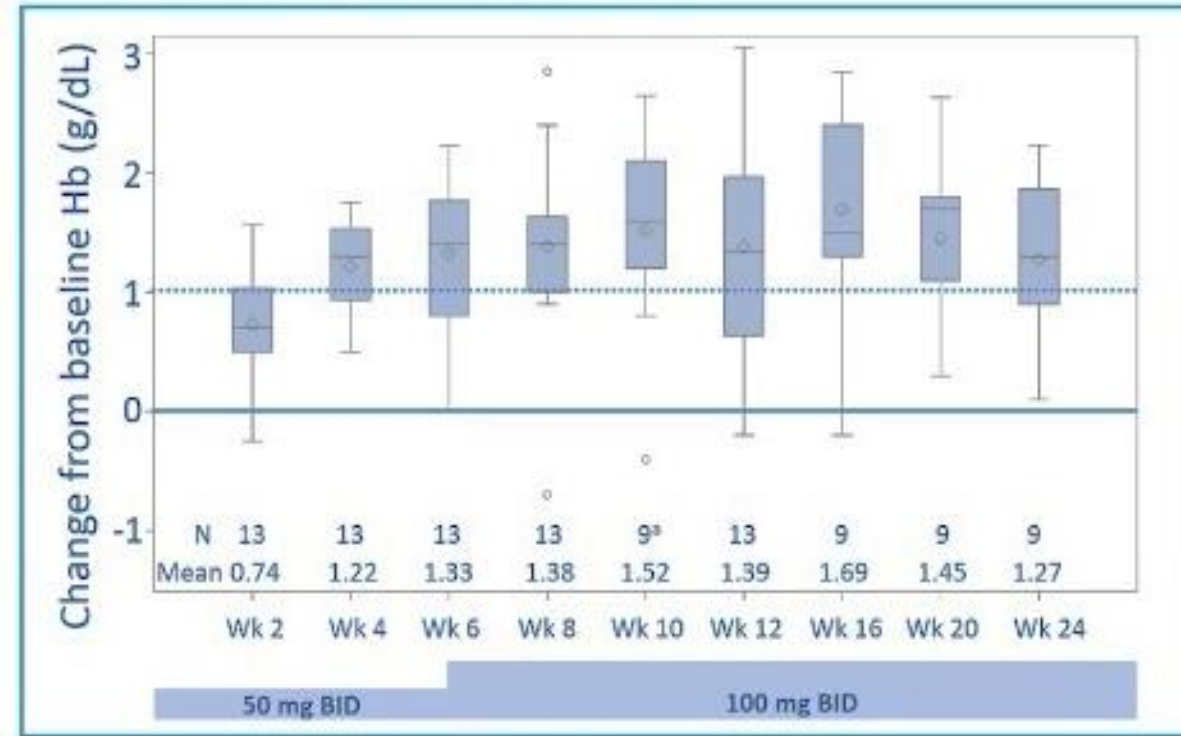


Normal RBC metabolism



Mitapivat in Thalassemia

- Mitapivat (AG-348): pos μικρός αλοστερικός ενεργοποιητής της πυρουβικής κινάσης
- Επίμυες με β-TDT: Αύξησε τα επίπεδα ATP, μείωσε την αναποτελεσματική ερυθροποίηση, τα RBC και δείκτες ερυθρών και αιμοσιδήρωση
- Θεραπεία NTDT ασθενών:
 - Αύξησε την αιμοσφαιρίνη
 - Μείωσε χολερυθρίνη, LDH, ερυθροποιητίνης



Ενίσχυση δράσης εψιδίνης

- **LJPC-401** συνθετική εψιδίνη SC χορήγησης

- μελέτη σε ασθενείς με MA με καρδιακή σιδήρωση

- **PTG-300 – Hepcidin Mimetic**

- Πεπτίδιο που μοιάζει δομικά με τη φυσική εψιδίνη
 - Μιμείται την επίδραση της εψιδίνης στο μεταβολισμό του σιδήρου
 - Το PTG-300 επάγει την ενδοκύττωση και την πρωτεόλυση της φερροπορτίνης
 - Μελέτες TDT/ NTDT

- **Αναστολείς της Tmprss6 (Ionis-TMPRSS6-LRx)**

- (ανιχνεύει την έλλειψη σιδήρου και μπλοκάρει τη μεταγραφή της εψιδίνης, μέσω της διάσπασης της hemojuvelin-HJV)

- **Αναστολείς φερροπορτίνης (VIT-2763)**

Βελτίωση της μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης και της υπερφόρτωσης με σίδηρο

- Μείωση του σιδήρου στους νορμοβλάστες
 - Μείωση σύνθεση αίμης και hemichromes
 - Ελάτωση ROS και απόπτωσης

Παράγοντες βελτίωσης αναιμίας -Υδροξυουρία

- NTDT μπορεί να οφληθούν από την επανεργοποίηση της έκφρασης της γ-σφαιρίνης με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή HbF
- Μελέτες παρατήρησεις → μερικά οφέλη TDT και NTDT

Θεραπευτική αντιμετώπιση

➤ Αλλογενής Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων

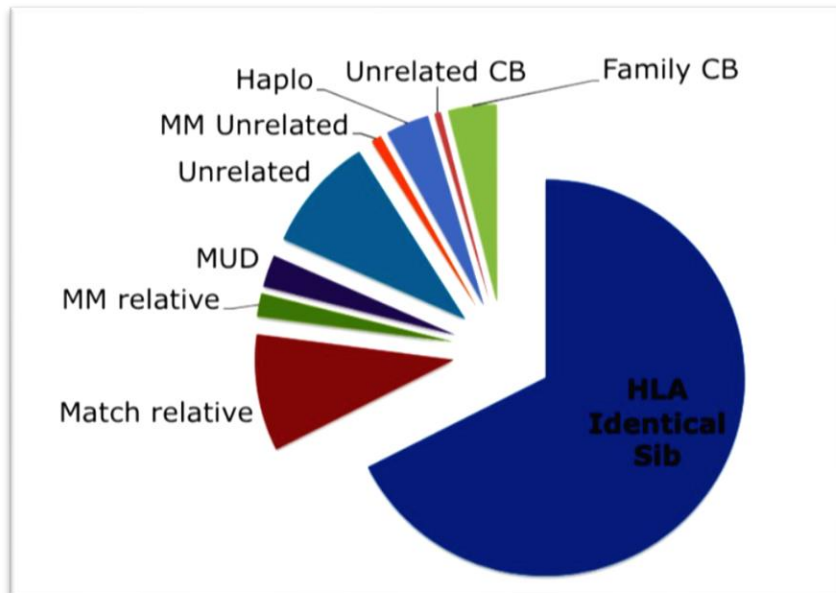
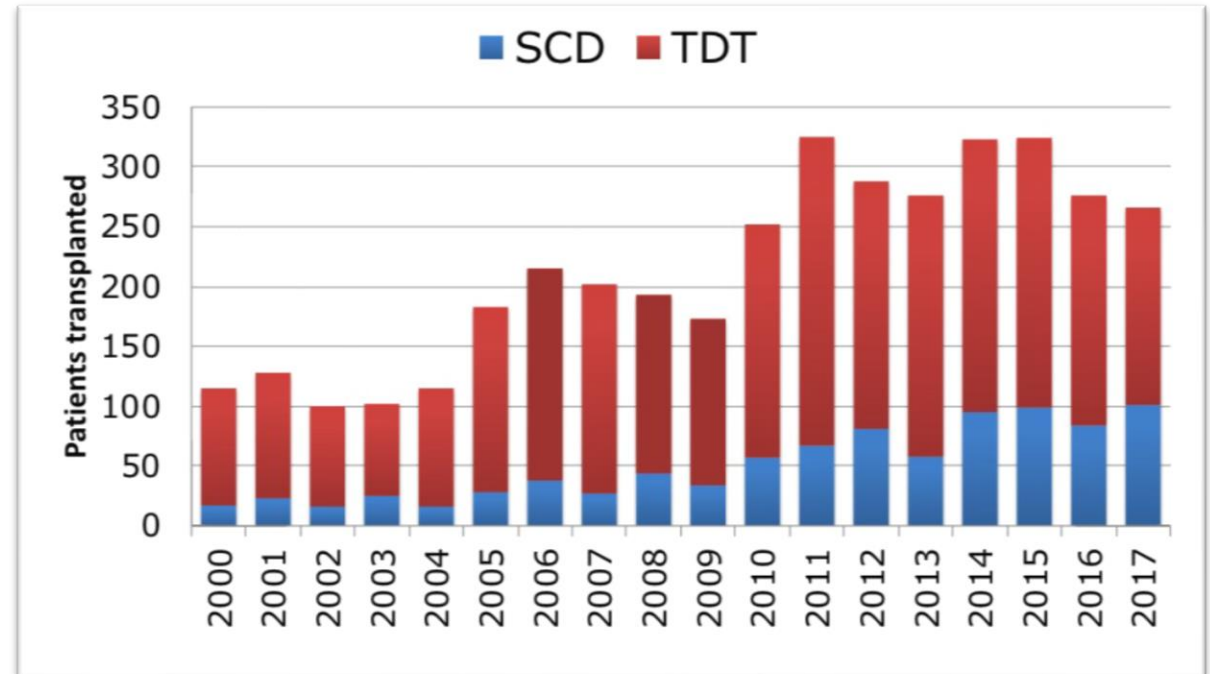
- συγγενικός ιστοσυμβατός δότης (~20%)
- διεύρυνση δοτών (μη συγγενείς δότες)
- νέες πηγές αιμοποιητικών κυττάρων
- ασφαλέστερα πρωτόκολλα προετοιμασίας

➤ Γονιδιακή Θεραπεία

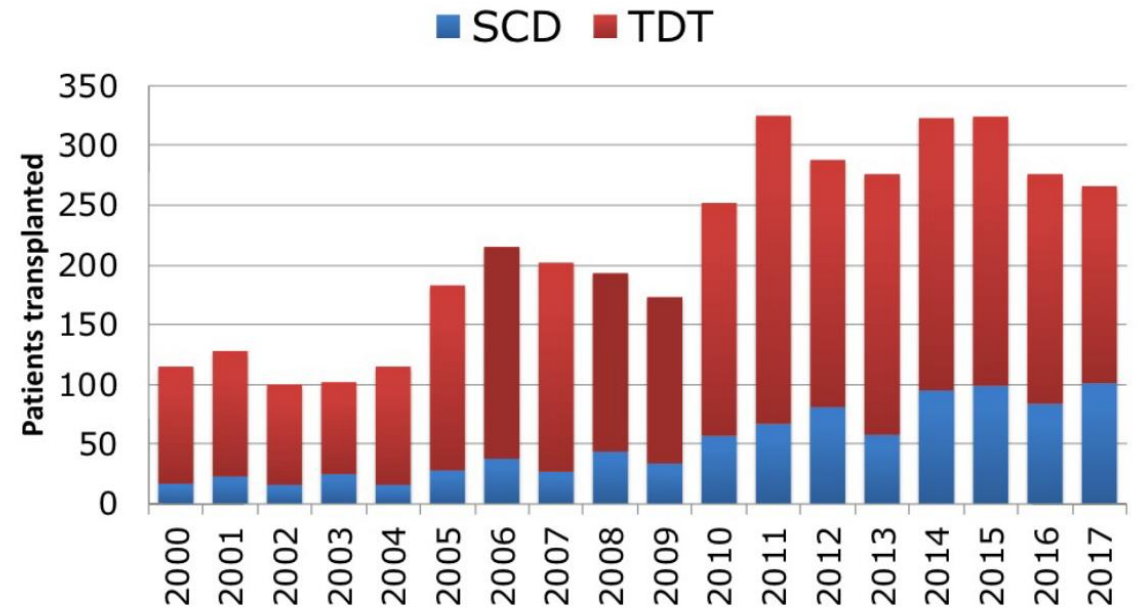
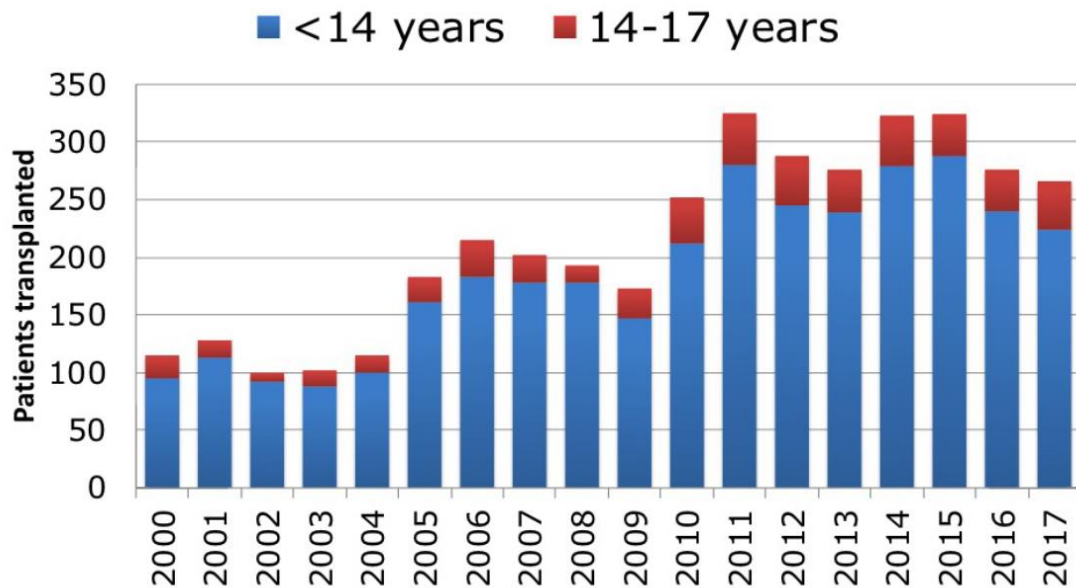
- Λεντιϊκοί μεταφορείς (προσθήκη γονιδίου β- ή γ-σφαιρίνης)
- Επιδιόρθωση μετάλλαξης Genome editing (CRISPR/Cas9)

EBMT – results in 3856 patients

TDT	# 2936
SCD	# 920
Years	2000-2017
Male/Female	2064/1750
Median age	7.2 years (range 0.48- 17.9)
Median Follow up	23.8 months (range 0.63-264)

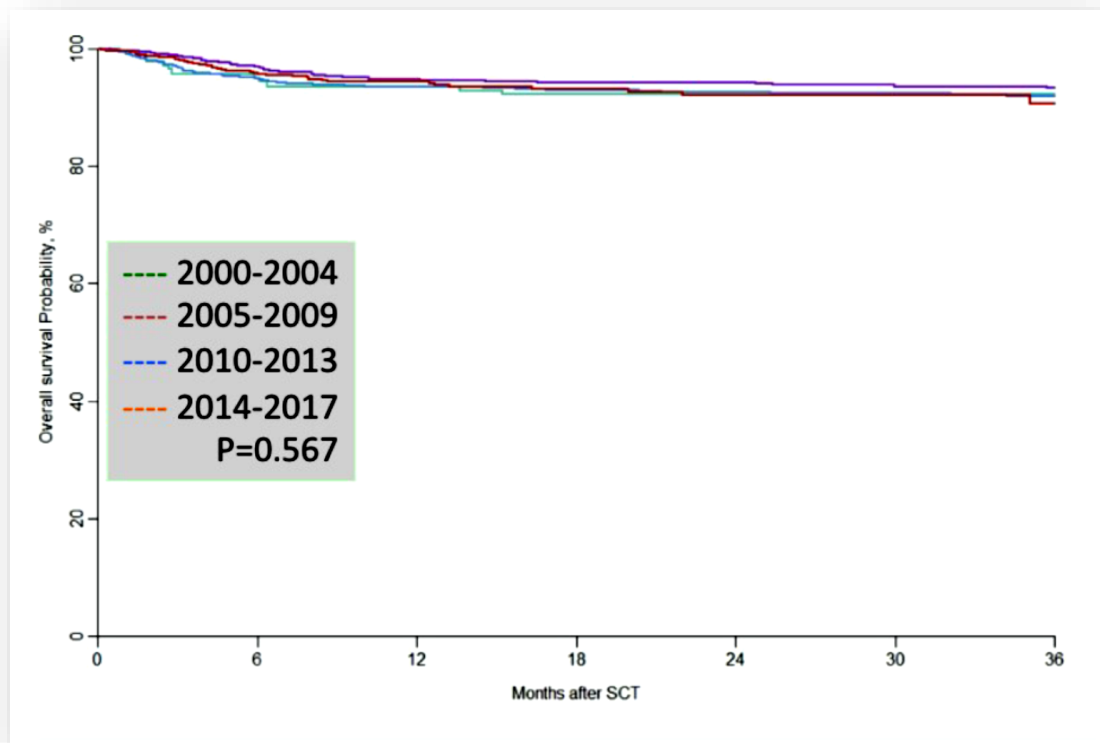


EBMT – results in 3856 patients

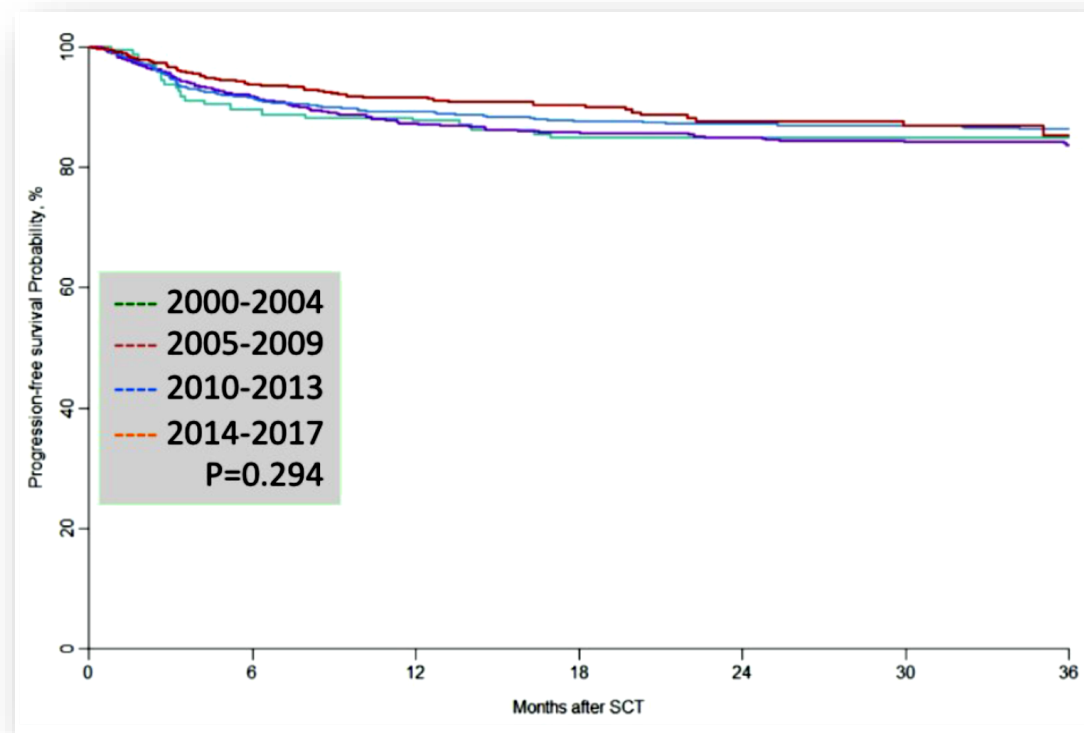


EBMT – αποτελέσματα σε 3856 ασθενείς με TDT/SCD

Overall Survival



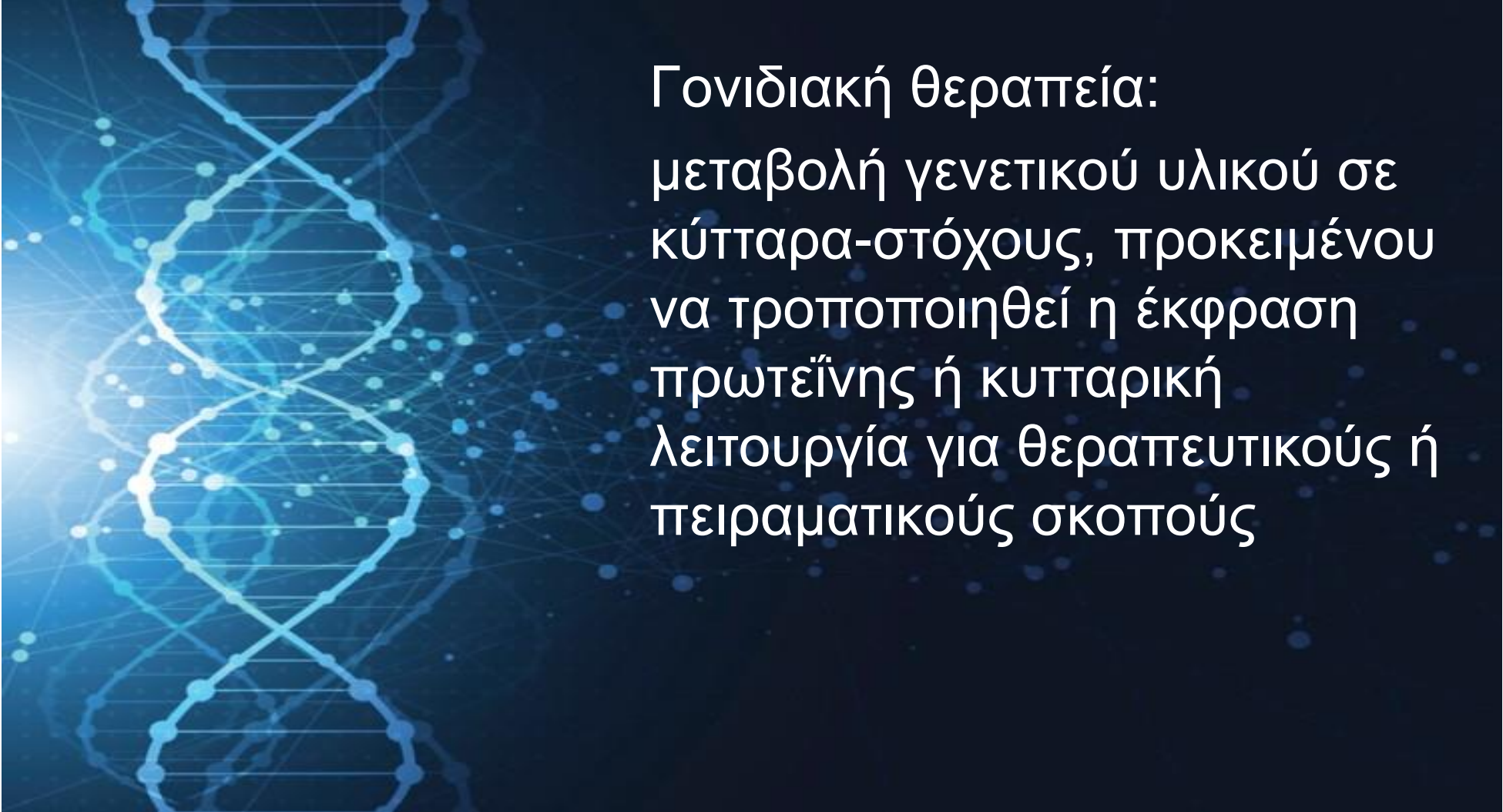
Event Free Survival



		Age <14 years	Age ≥14 years	
TDT	OS	91% (90-93)	83% (79-87)	P<0.001
	EFS	85% (83-86)	77% (72-82)	P<0.001

		Age <14yo	Age ≥14 years	
SCD	OS	95% (93-97)	90% (85-95)	p=0.001
	EFS	93% (90-95)	90% (84-96)	P=0.064

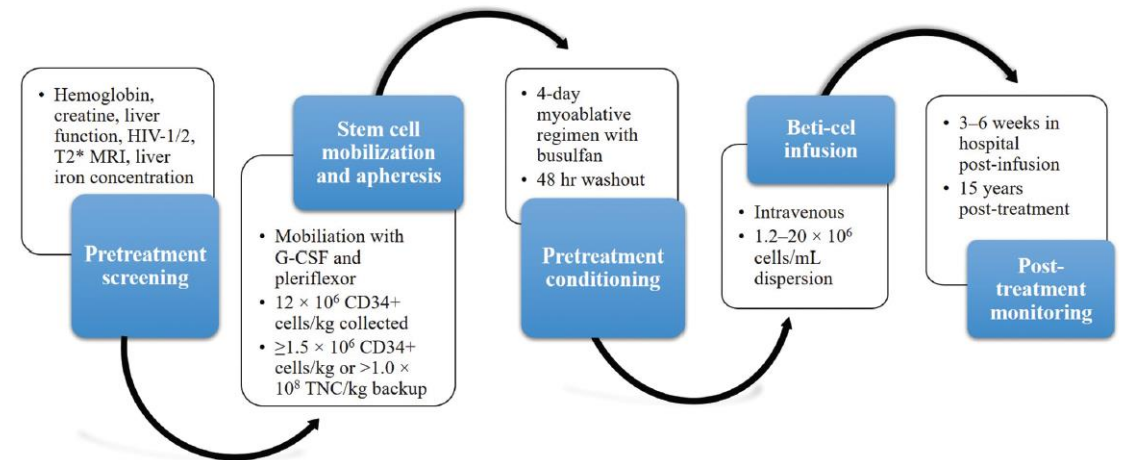
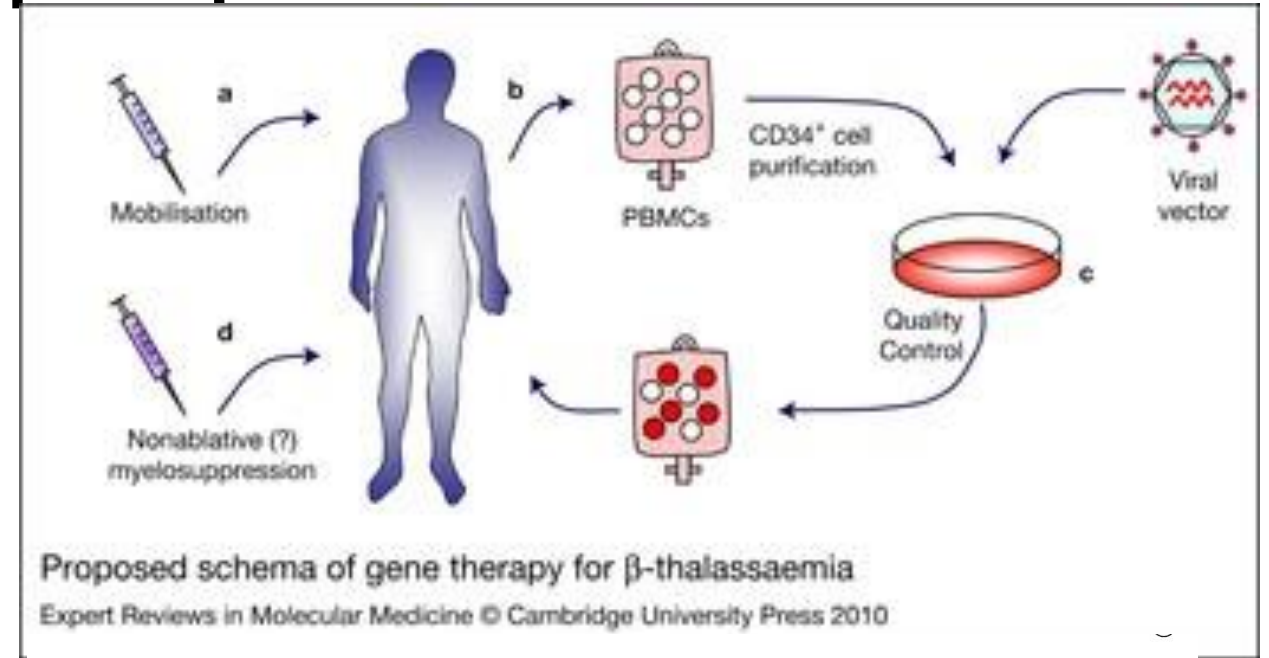
ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ



Γονιδιακή θεραπεία:
μεταβολή γενετικού υλικού σε
κύτταρα-στόχους, προκειμένου
να τροποποιηθεί η έκφραση
πρωτεΐνης ή κυτταρική
λειτουργία για θεραπευτικούς ή
πειραματικούς σκοπούς

Γονιδιακή Θεραπεία

- Χρησιμοποιεί HSCs, που συλλέγονται μετά από κινητοποίηση με αυξητικούς παράγοντες
- Εξ vivo προσθήκη ή επεξεργασία γονιδίου
- Αυτόλογη μεταμόσχευση των τροποποιημένων HSCs μετά από μυελοφανιστική προετοιμασία
- Για τη προσθήκη γονιδίου χρησιμοποιούν έναν λεντιϊκό φορέα, που περιέχει ένα λειτουργικό γονίδιο β-σφαιρίνης και βασικά ρυθμιστικά στοιχεία, για τη διαμόλυνση των HSCs



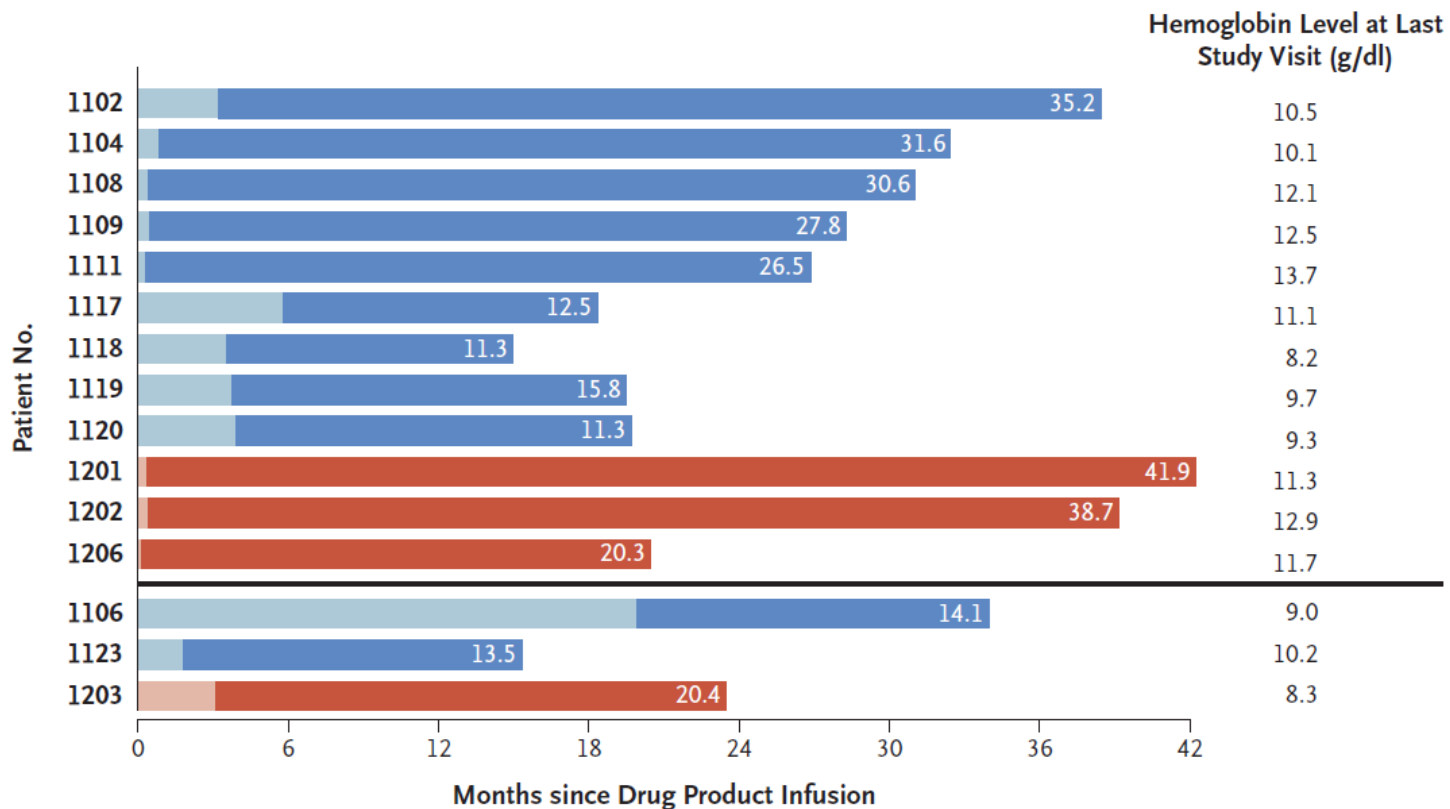
Γονιδιακή Θεραπεία

- Δεν υφίσταται το πρόβλημα της διαθεσιμότητας δότη
- Σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο λοίμωξης, απόρριψης μοσχεύματος και GVHD
- Ανάγκη για μυελοτοξική προετοιμασία
- Επεξεργασία σε κεντρικά εργαστήρια
- Βαθμός της φαινοτυπικής διόρθωσης μπορεί να είναι ελλιπής και δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα

Agent	Clinical trials ^a	Design	n ^b , population, age	Key efficacy measures
Gene insertion (curative intent)				
Betibeglogene autotemcel (LentiGlobin BB305)	<ul style="list-style-type: none"> ● HGB-204 ● NCT01745120 ● Completed^c 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 1/2 ● Open-label 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 19 ● TDT ● 12-35 years 	<ul style="list-style-type: none"> ● HbAT87Q ≥2 g/dl^d ● Transfusion independence^d ● Transfusion requirement ● Hb
	<ul style="list-style-type: none"> ● HGB-205 ● NCT02151526 ● Completed^c 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 1/2 ● Open-label 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 7 ● TDT or severe SCD with no HLA-matched donor ● 5-35 years 	<ul style="list-style-type: none"> ● Transfusion independence ● Hb, HbAT87Q ● Transfusion requirement
	<ul style="list-style-type: none"> ● HGB-207, Northstar-2 ● NCT02906202 ● Active, not recruiting^c 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 3 ● Open-label 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 23 ● TDT with non-β⁰β⁰, no HLA-matched donor ● ≤50 years 	<ul style="list-style-type: none"> ● Transfusion independence^d ● Transfusion requirement
	<ul style="list-style-type: none"> ● HGB-212, Northstar-3 ● NCT03207009 ● Active, not recruiting^c 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 3 ● Open-label 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 18 ● TDT with β⁰β⁰, no HLA-matched donor ● ≤50 years 	<ul style="list-style-type: none"> ● Transfusion independence^d/reduction ● Transfusion requirement
	<ul style="list-style-type: none"> ● LTF-303 ● NCT02633943 ● Enrollment by invitation^c 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prospective long-term follow up 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 94 ● TDT or SCD enrolled in phase 1-3 studies 	<ul style="list-style-type: none"> ● Transfusion requirement^d ● HbAT87Q^d ● LIC^d, MIC^d
GLOBE	<ul style="list-style-type: none"> ● TIGET- BTHAL ● NCT02453477 ● Active, not recruiting^c 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 1/2 ● Open-label 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 10 ● TDT ● 3-64 years 	<ul style="list-style-type: none"> ● Transfusion requirement^d ● Transfusion independence ● Hb ● HR-QoL
TNS9.3.55	<ul style="list-style-type: none"> ● NCT01639690 ● Active, not recruiting^c 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 1 ● Open-label 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 10 ● TDT with no HLA-matched donor ● ≥18 years 	<ul style="list-style-type: none"> ● Transfusion requirement

Γονιδιακή Θεραπεία

A Patients Who Stopped Transfusions



Στις μελέτες φάσης 1,2 του LentiGlobin, με διάμεση παρακολούθηση 26 μηνών:

- 15 από τους 22 (68%) διέκοψαν μεταγγίσεις
- ✓ Γονότυπο non β0/β0: 12 από 13 σταμάτησαν μεταγγίσεις
- ✓ Γονότυπο β0/β0 ή ομοζυγότες IVS1-110: 3 από 9 σταμάτησαν μεταγγίσεις.

Table 2. Summary of Outcomes in the 22 Study Patients.*

Patient No.	Genotype	Last Study Visit <i>mo after infusion</i>	HbA ^{T87Q} at Last Visit <i>g/dl</i>	Total Hemoglobin at Last Visit <i>g/dl</i>	Still Receiving Transfusions	Time since Last Transfusion† <i>mo</i>
1102	β ^E /β ⁰	36	5.4	10.5	No	35.2
1103	β ⁰ /β ⁰	24	8.7	9.8	Yes	NA
1104	β ^E /β ⁰	30	4.8	10.1	No	31.6
1106	β ⁰ /β ⁰	30	8.2	9.0	No	14.1
1107	β ⁰ /β ⁰	30	4.1	8.6	Yes	NA
1108	β ⁰ /β ⁺	24	9.6	12.1	No	30.6
1109	β ⁰ /β ^X	24	5.7	12.5	No	27.8
1110	β ⁰ /β ⁰	24	4.3	8.8	Yes	NA
1111	β ^E /β ⁰	24	8.0	13.7	No	26.5
1113	β ⁰ /β ⁰	21	2.6	11.3	Yes	NA
1115	β ⁰ /β ⁰	18	7.2	9.0	Yes	NA
1117	β ^E /β ⁰	15	6.3	11.1	No	12.5
1118	β ^E /β ⁰	12	3.4	8.2	No	11.3
1119	β ⁺ /β ⁺	18	5.6	9.7	No	15.8
1120	β ^E /β ⁰	18	3.6	9.3	No	15.8
1121	β ⁺ /β ⁺	15	1.1	10.6	Yes	NA
1122	β ⁰ /β ⁰	15	0.4	10.3	Yes	NA
1123	β ⁰ /β ⁰	12	6.8	10.2	No	13.5
1201	β ^E /β ⁰	36	8.2	11.3	No	41.9
1202	β ^E /β ⁰	36	10.0	12.9	No	38.7
1203	β ⁺ /β ⁺	21	6.6	8.3	No	20.4
1206	β ^E /β ⁰	18	8.4	11.7	No	20.3

Γονιδιακή Θεραπεία

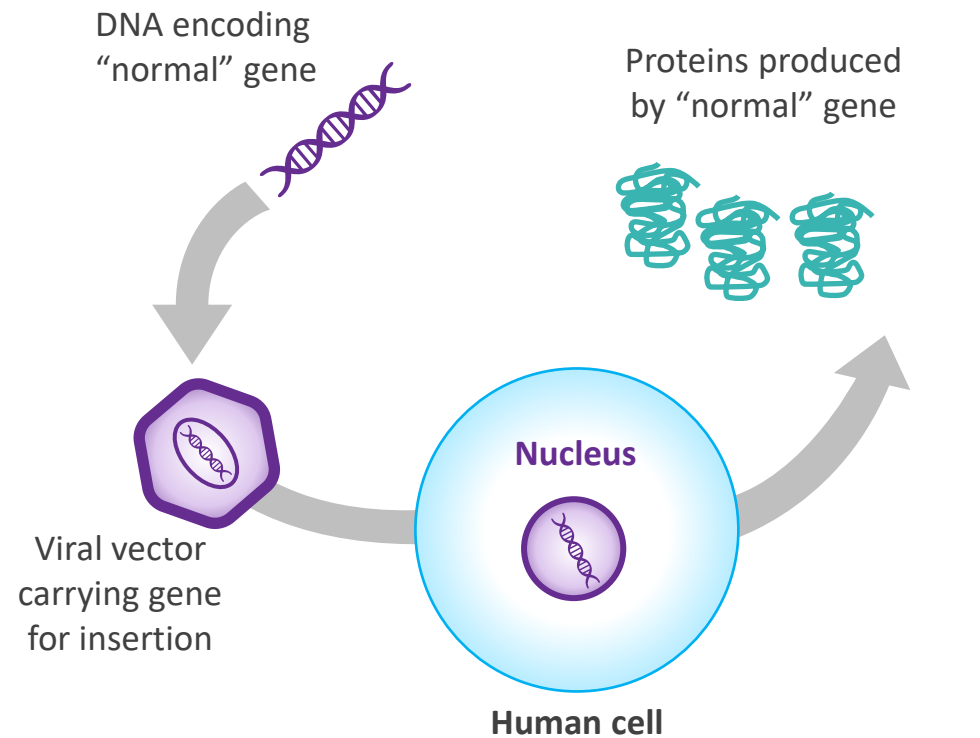
- Οι λεντιϊοί ενσωματώνονται σε όλο το γονιδίωμα και υπάρχει πιθανός κίνδυνος μεταλλαξογένεσης μέσω της αδρανοποίησης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου ή της ενεργοποίησης ενός ογκογονιδίου
- Περιπτώσεις ΟΜΛ και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου στη μελέτη γονιδιακής θεραπείας σε δρεπανοκυτταρική αναιμία (LentiGlobin)
 - επιπλοκή της νόσου
 - συσχέτιση με το θεραπευτικό σχήμα προετοιμασίας

Principles of Gene Therapy and Gene Editing

Gene therapy involves adding an extra copy of a healthy gene into a cell to functionally replace the faulty gene



Gene editing alters the gene expression by disrupting, deleting, or correcting the faulty gene



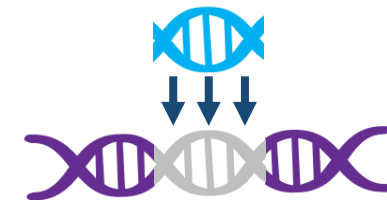
To be effective, the additional gene ideally needs to be expressed over the entire lifetime of the patient



Disrupt



Delete

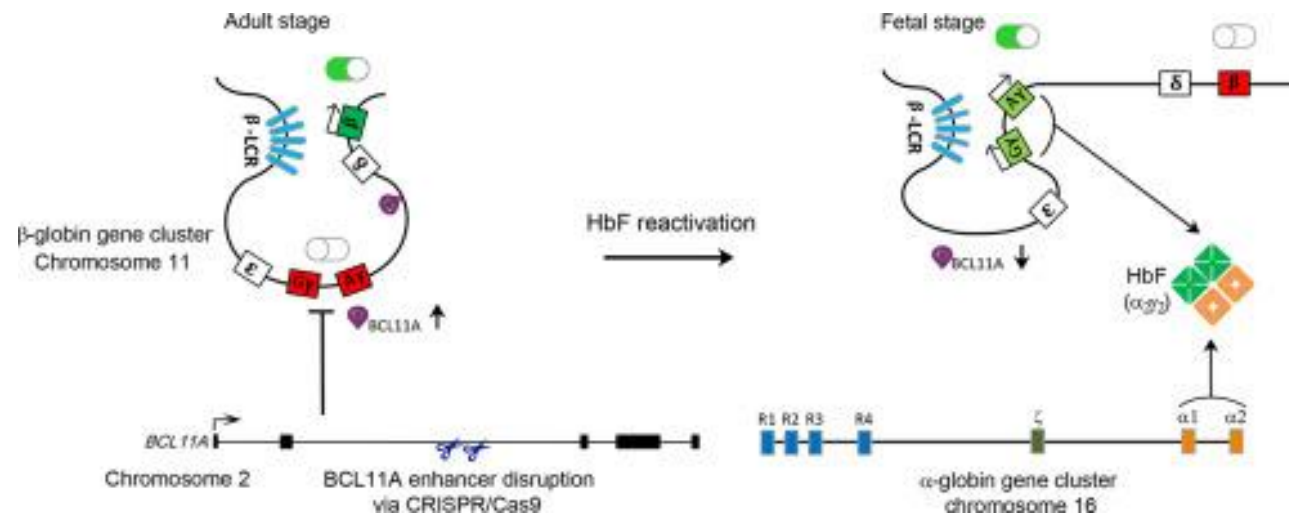


Correct or insert

Gene editing results in a permanent change to the transformed cells

Γονιδιακή τροποποίηση

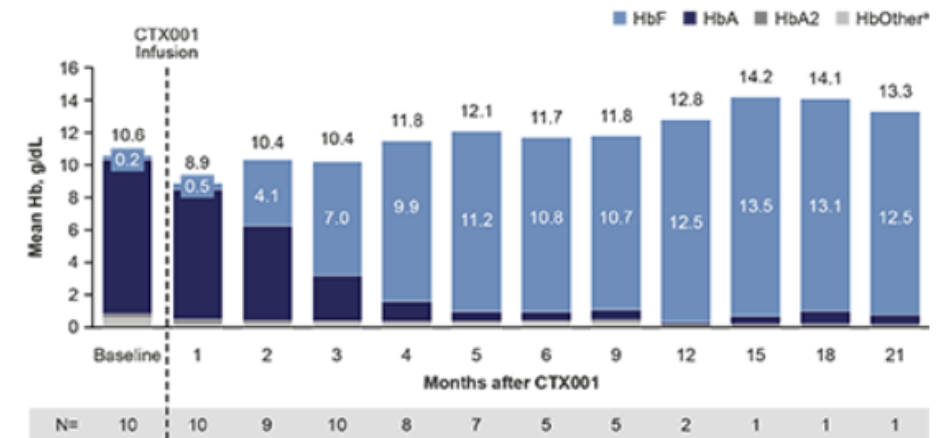
- Ex vivo αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης σε HSCs
- Στοχεύουν το γονίδιο BCL11a: κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα, που καταστέλλει την παραγωγή του γονιδίου της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF)
- Κατάργηση της περιοχής ενισχυτή του BCL11a, οδηγεί σε μειωμένη έκφραση του BCL11a γονιδίου και επανεργοποίηση του γονιδίου που παράγει HbF



Γονιδιακή τροποποίηση

- Κυτταρικό προϊόν CTX001: αποτελείται από αυτόλογα CD34+ HSCs τροποποιημένα με την τεχνική (CRISPR)-Cas9
- 10 ασθενείς (ηλικίας 18-32 ετών) με TDT παρέμειναν ελεύθεροι μεταγγίσεων με ταυτόχρονη αύξηση της Hb και της HbF.
- Τοξικότητα ανάλογη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας
- Αξιολόγηση της ασφάλειας της μεθόδου
 - ✓ αστάθεια του γονιδιώματος
 - ✓ εκτεταμένη αναδιάταξη των χρωμοσωμάτων
 - ✓ ενεργοποίηση της οδού p53

Figure. Mean Hb fractionation and total Hb in patients with TDT (N=10)



Hb, hemoglobin; HbA, adult hemoglobin; HbF, fetal hemoglobin; TDT, transfusion-dependent β -thalassaemia
Mean HbF (g/dL) is indicated within the light blue bars and mean total Hb (g/dL) is shown above each bar
Number of patients (N) with data available at each time point is noted
*Hb adducts and other variants

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

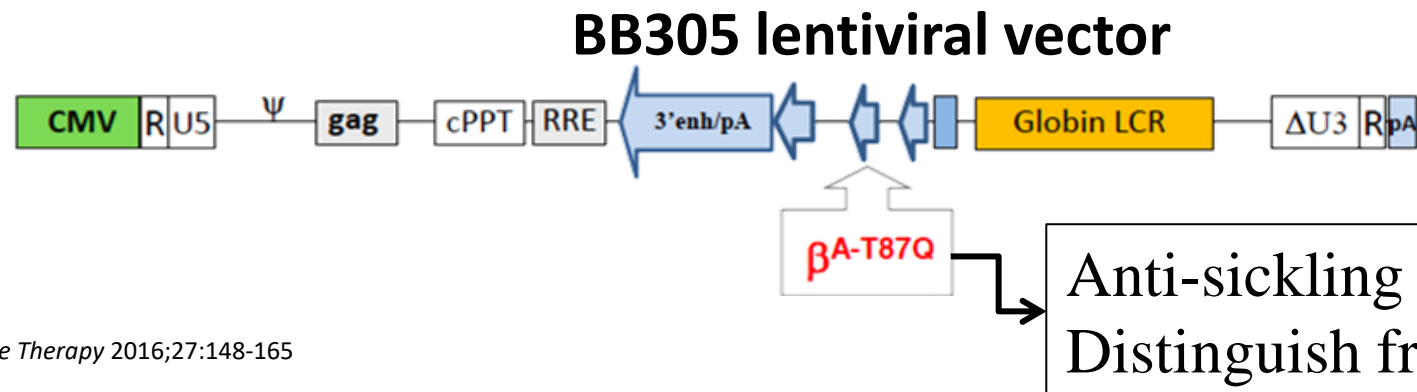
ESTABLISHED IN 1812

APRIL 19, 2018

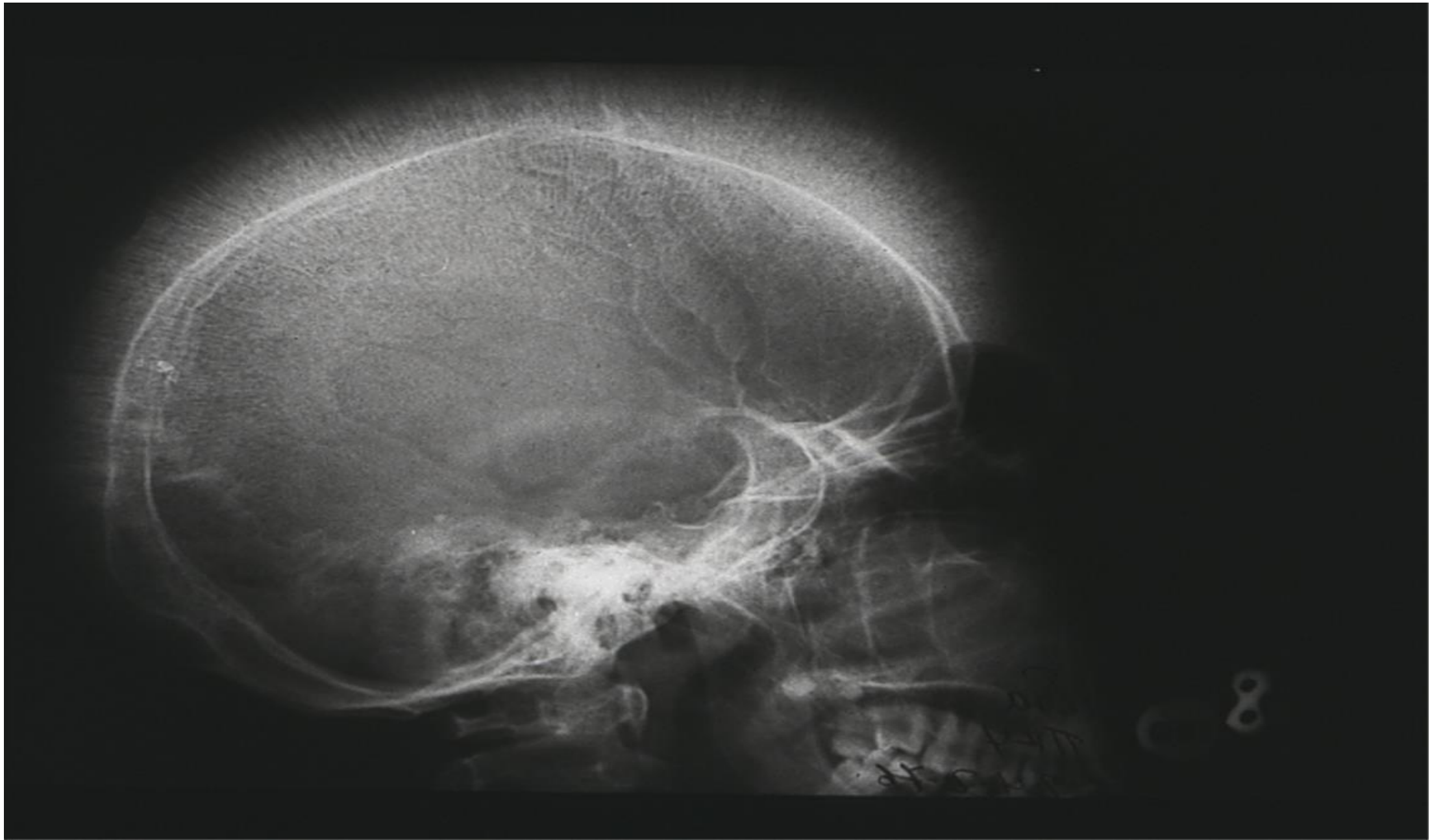
VOL. 378 NO. 16

Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia

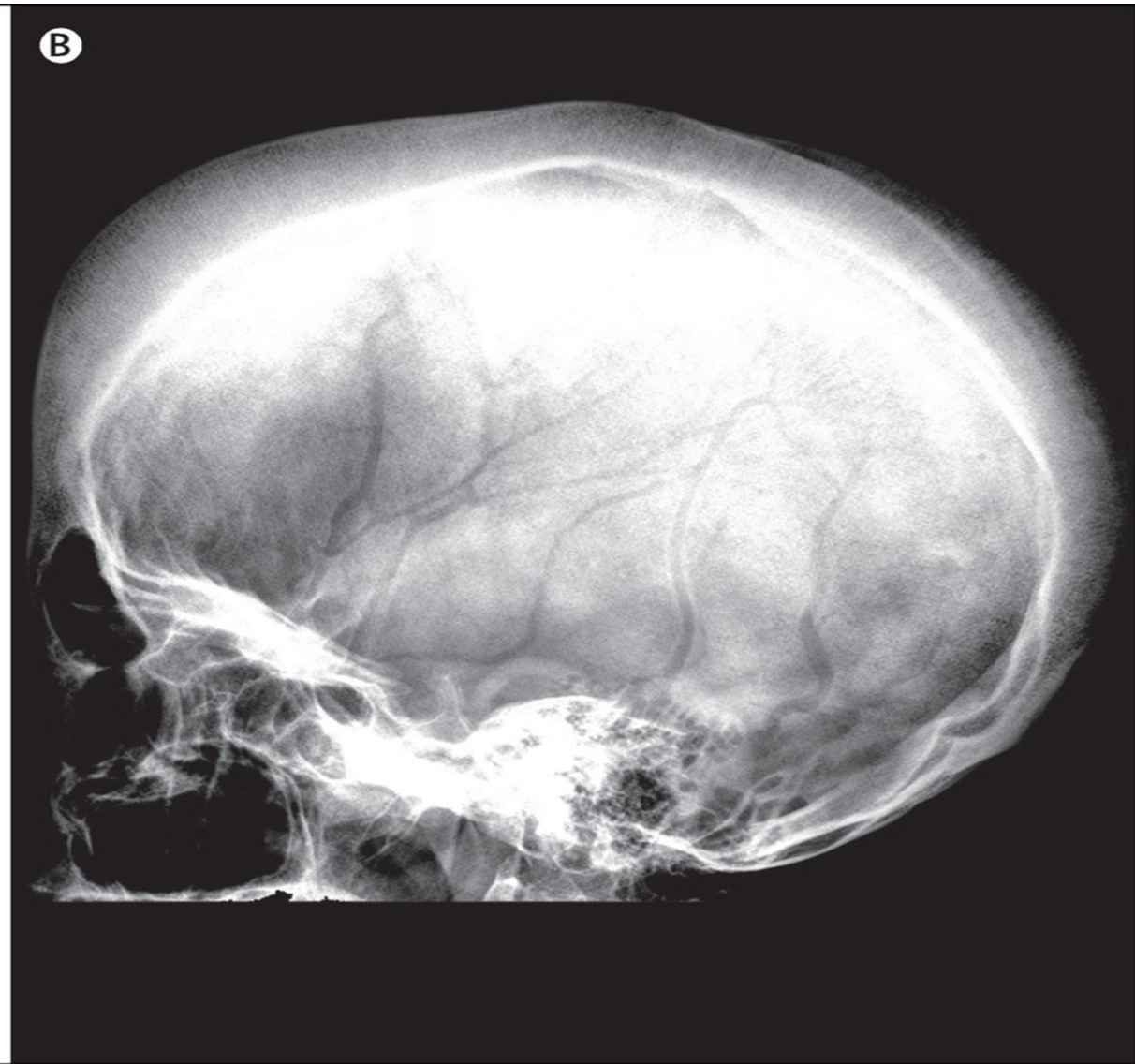
A.A. Thompson, M.C. Walters, J. Kwiatkowski, J.E.J. Rasko, J.-A. Ribeil, S. Hongeng, E. Magrin, G.J. Schiller, E. Payen, M. Semeraro, D. Moshous, F. Lefrere, H. Puy, P. Bourget, A. Magnani, L. Caccavelli, J.-S. Diana, F. Suarez, F. Monpoux, V. Brousse, C. Poirot, C. Brouzes, J.-F. Meritet, C. Pondarré, Y. Beuzard, S. Chrétien, T. Lefebvre, D.T. Teachey, U. Anurathapan, P.J. Ho, C. von Kalle, M. Kletzel, E. Vichinsky, S. Soni, G. Veres, O. Negre, R.W. Ross, D. Davidson, A. Petrusich, L. Sandler, M. Asmal, O. Hermine, M. De Montalembert, S. Hacein-Bey-Abina, S. Blanche, P. Leboulch, and M. Cavazzana

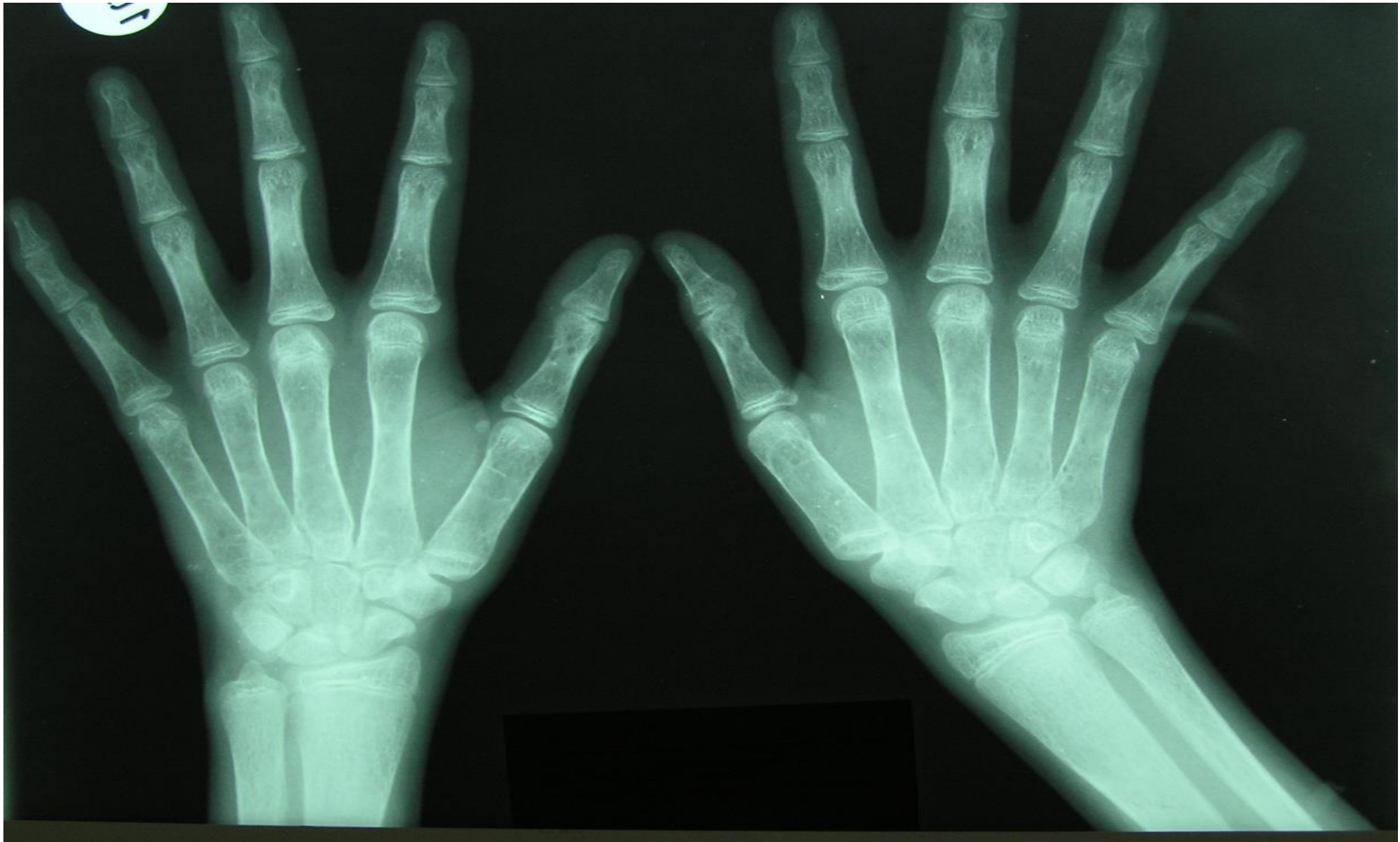




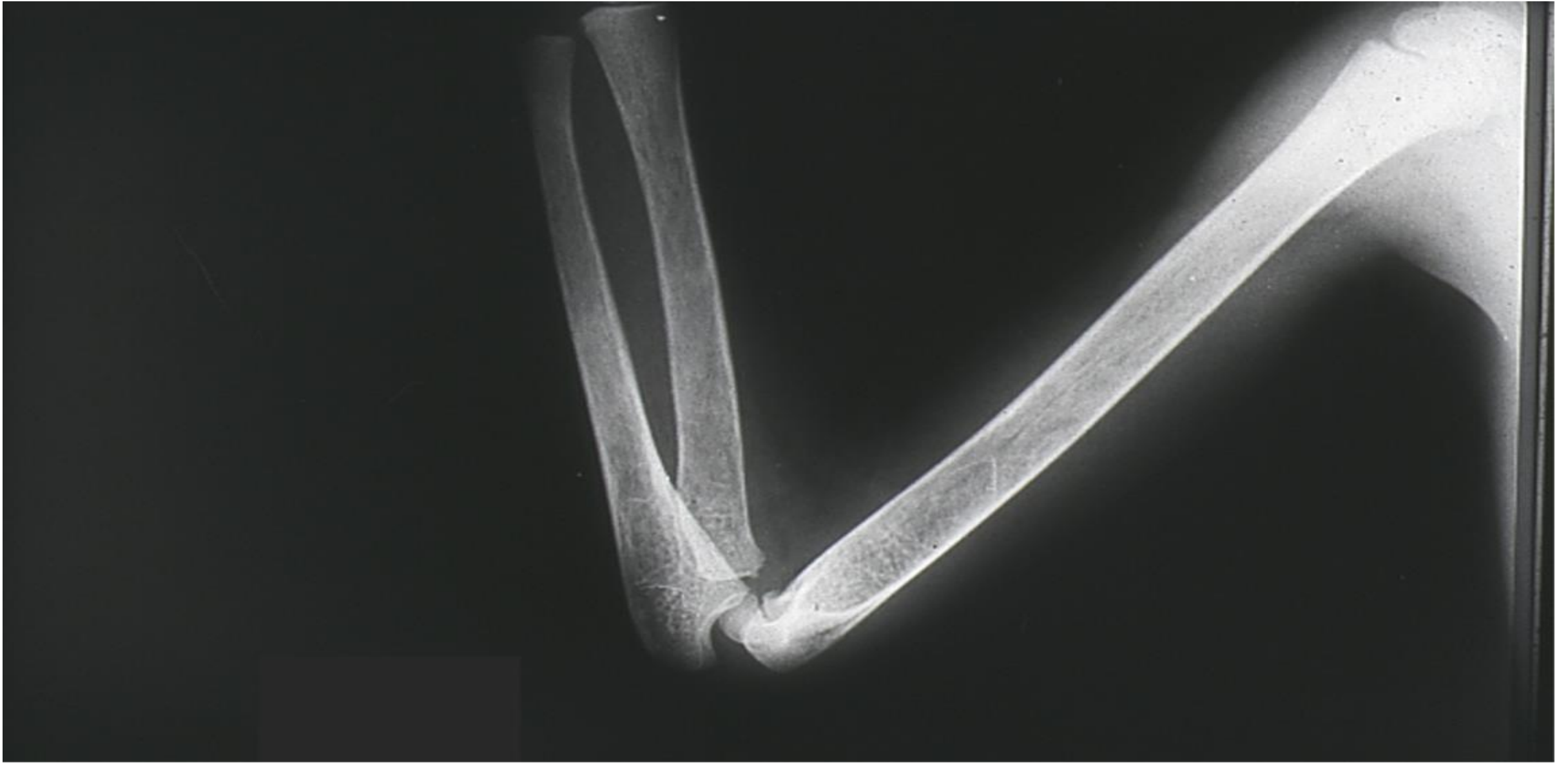


Thalassemia Unit, 1st Dept of Pediatrics, University of Athens.

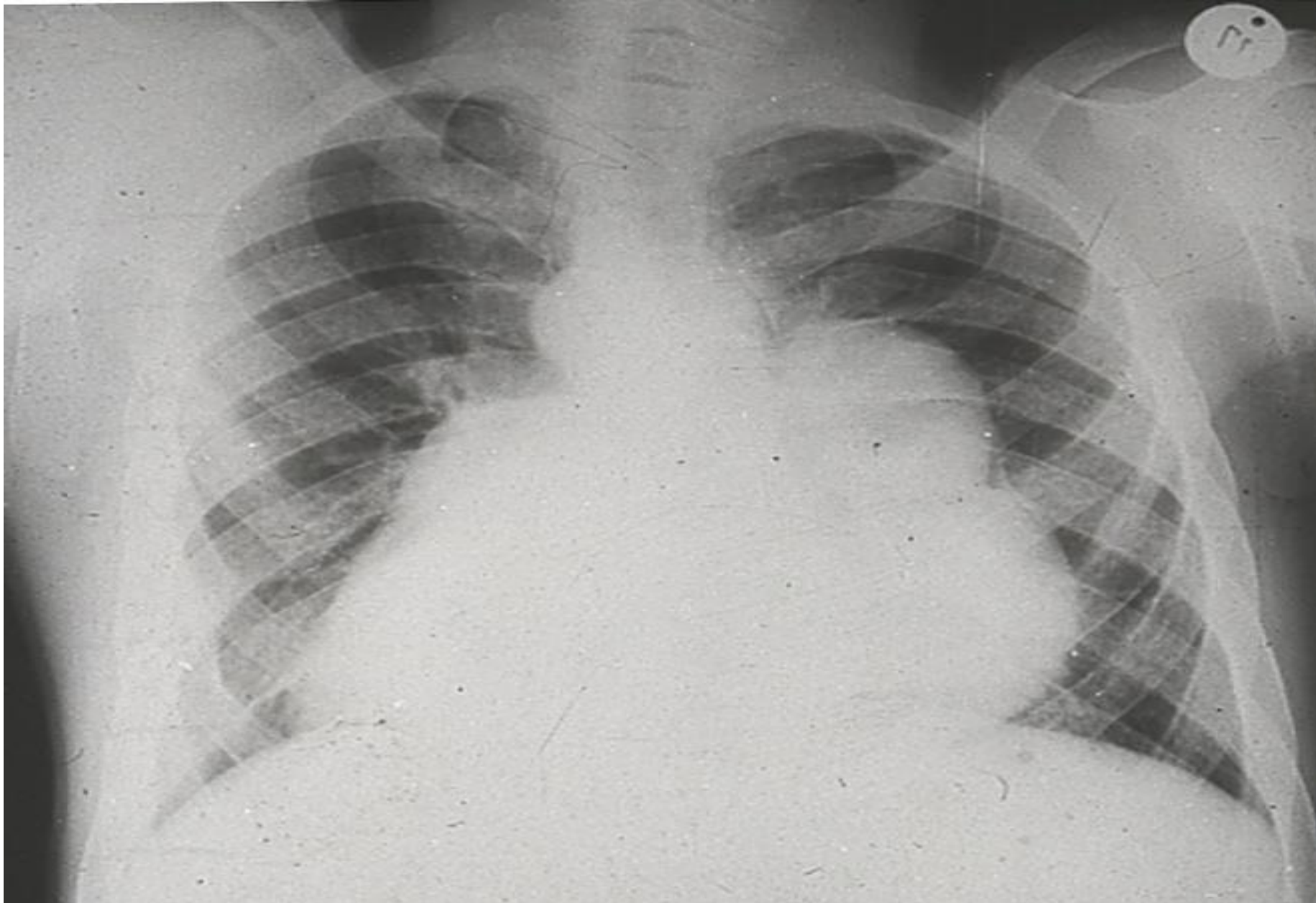




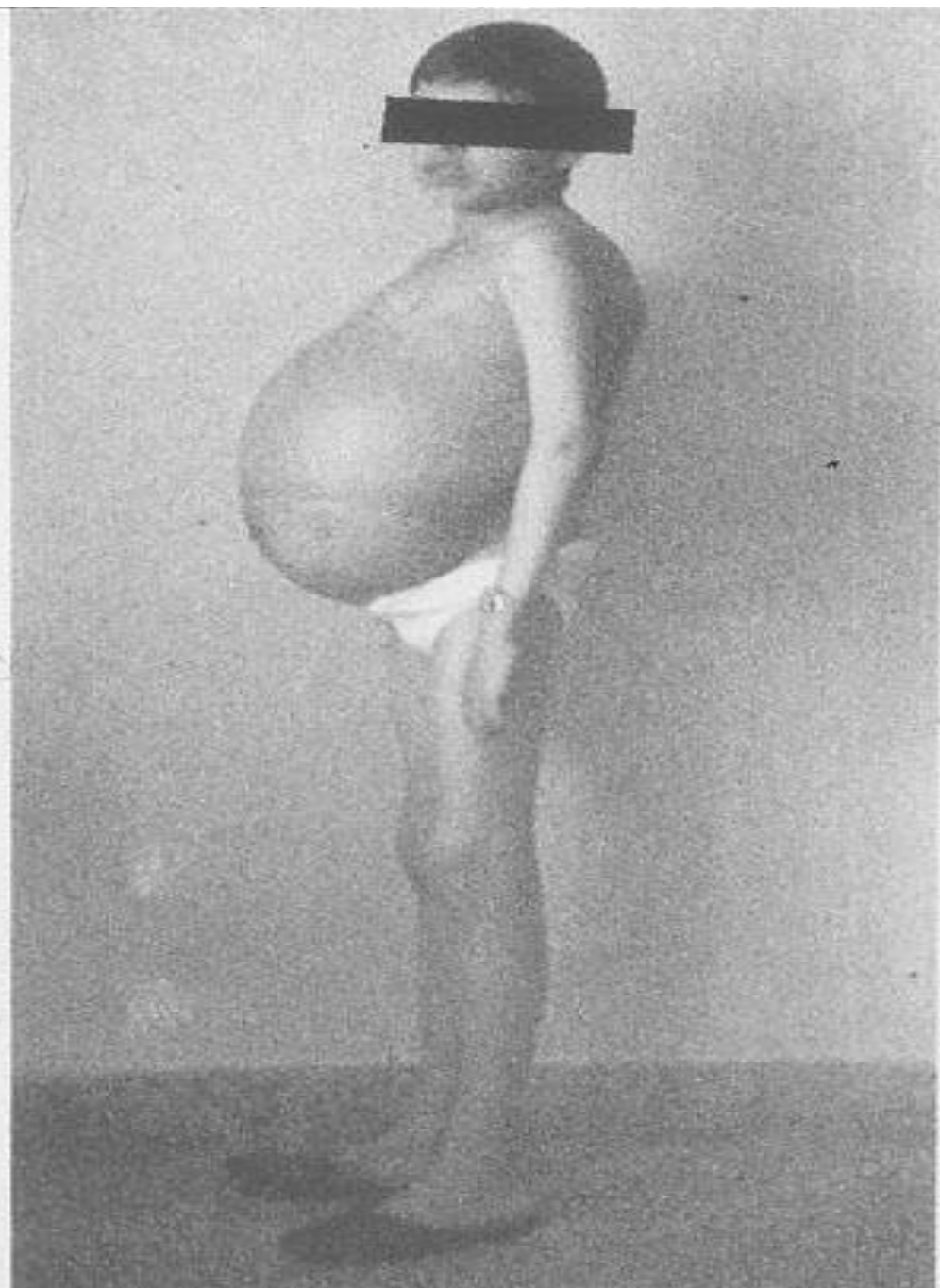
Thalassemia Unit, 1st Dept of Pediatrics, University of Athens.



Thalassemia Unit, 1st Dept of Pediatrics, University of Athens.

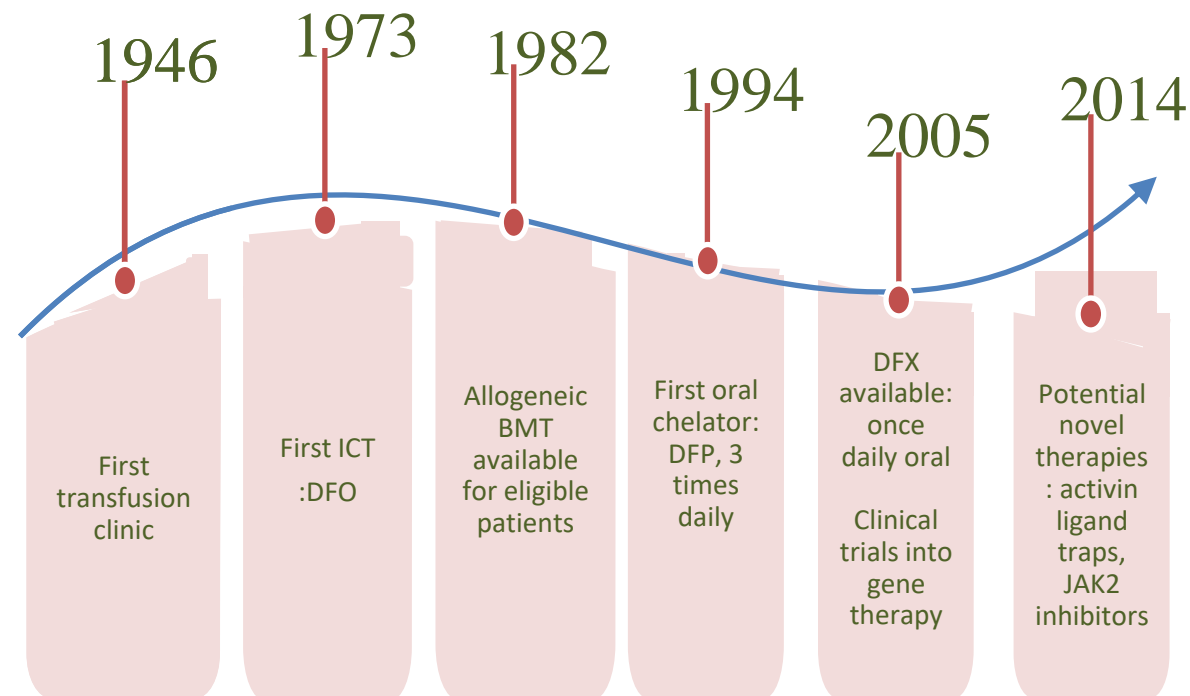
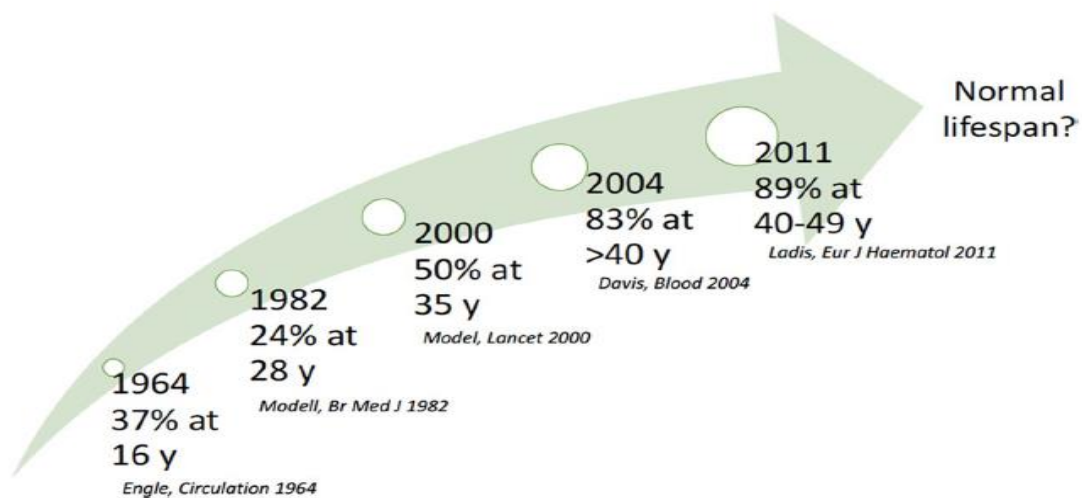


Thalassemia Unit, 1st Dept of Pediatrics, University of Athens.

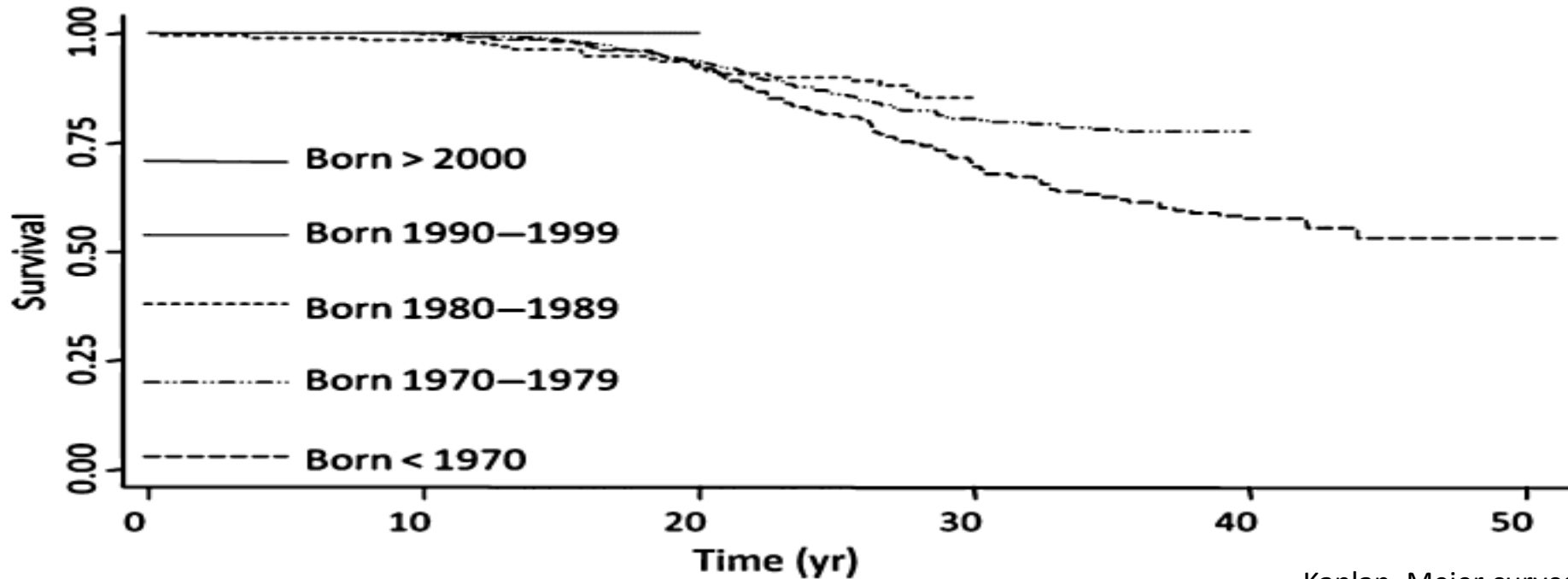




Εξέλιξη επιβίωσης

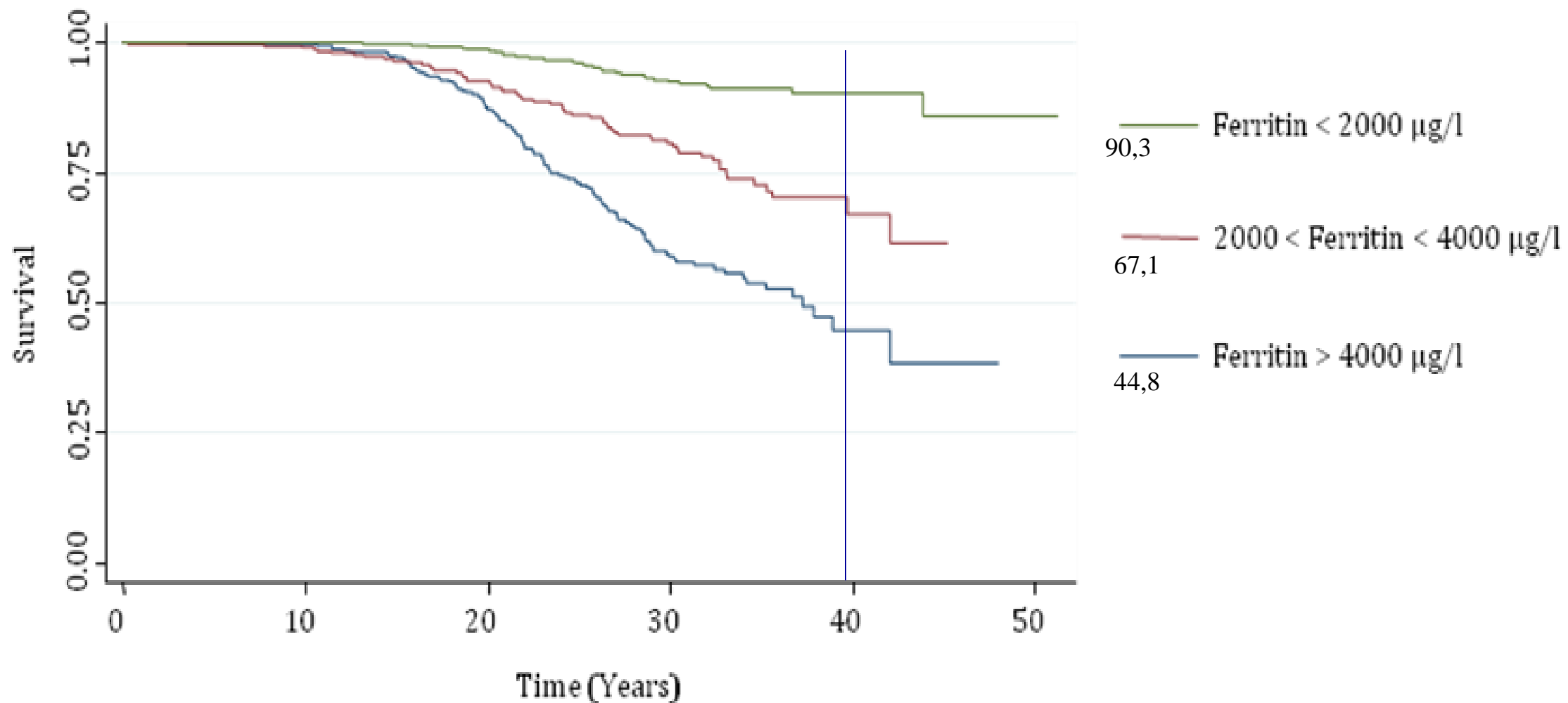


Ελληνικά δεδομένα Επιβίωσης



- ✓ 1044 ασθενείς
- ✓ Median time observation 28.4 yrs
- ✓ 65% των ασθενών αναμένεται να επιβιώσουν μέχρι την ηλικία των 50 ετών

Προσδόκιμο επιβίωσης ανάλογα με τον βαθμό αιμοσιδήρωσης

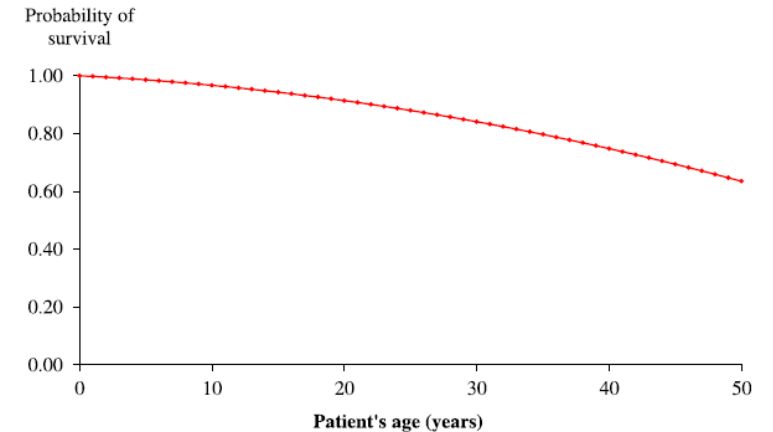


Healthcare costs and outcomes of managing β -thalassemia major over 50 years in the United Kingdom

Diana Weidlich,¹ Panos Kefalas,² and Julian F. Guest^{1,3}

✓ 63% των ασθενών αναμένεται να επιβιώσουν μέχρι την ηλικία των 50 ετών

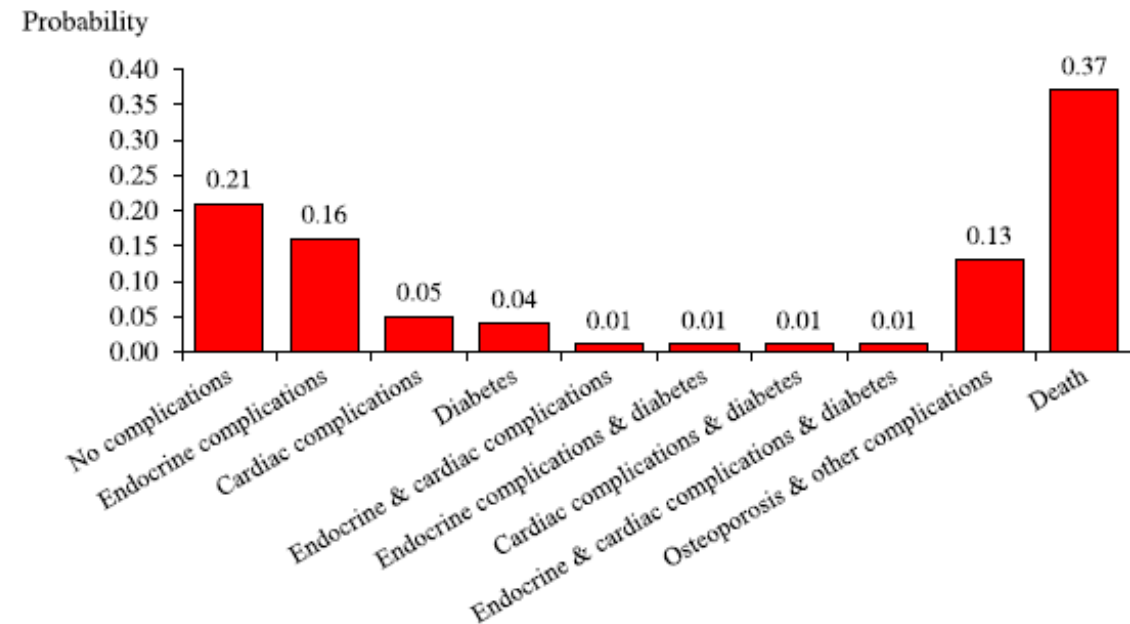
✓ 21 % αναμένεται να είναι χωρίς



Ε

TABLE 4. Management of complications due to iron overload

Complication	Management of the condition	Ty
Hypogonadism	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonal therapy 	
Hypothyroidism	<ul style="list-style-type: none"> • Management by an endocrinologist • Oral replacement of thyroxine 	
Hypoparathyroidism	<ul style="list-style-type: none"> • Management by an endocrinologist • Hormonal therapy 	
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Management by an endocrinologist • Diet • Oral hypoglycemic drugs • Insulin 	
Cardiac complications	<ul style="list-style-type: none"> • Management by an endocrinologist • Varies 	
Osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> • Management by a cardiologist • Prophylactic vitamin D and calcium tablets • Bisphosphonate therapy • Management by a rheumatologist 	



Ελληνικό Μητρώο Καταγραφής Αιμοσφαιρινοπαθειών

Annals of Hematology
<https://doi.org/10.1007/s00277-018-3493-4>

ORIGINAL ARTICLE



National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality

Ersi Voskaridou¹ · Antonis Kattamis² · Christina Fragodimitri³ · Alexandra Kourakli⁴ · Panagiota Chalkia⁵ · Michael Diamantidis⁶ · Efthymia Vlachaki⁷ · Marouso Drosou⁸ · Stilianos Lafioniatis⁹ · Konstantinos Maragkos¹⁰ · Fotini Petropoulou¹¹ · Eftihios Eftihiadis¹² · Marina Economou⁷ · Evangelos Klironomos¹³ · Freideriki Koutsouka¹⁴ · Konstantina Nestora¹⁵ · Ioanna Tzoumari¹⁶ · Ourania Papageorgiou¹⁷ · Artemis Basileiadi¹⁸ · Ioannis Lafiatis¹⁹ · Efthymia Dimitriadou²⁰ · Anastasia Kalpaka²¹ · Chrysoula Kalkana²² · Georgios Xanthopoulos²³ · Ioannis Adamopoulos²⁴ · Panagiotis Kaiafas²⁵ · Aikaterini Mpitzioni²⁶ · Anastasia Goula²⁷ · Ioannis Kontonis²⁸ · Chrisoula Alepi²⁹ · Athanasios Anastasiadis³⁰ · Margarita Papadopoulou³¹ · Polixeni Maili³² · Dionisia Dionisopoulou³³ · Antigoni Tsirka³⁴ · Alexandros Makis³⁵ · Stavroula Kostaridou³⁶ · Marianna Politou³⁷ · Ioannis Papassotiriou³⁸ · on behalf of the Greek Haemoglobinopathies Study Group

Received: 12 May 2018 / Accepted: 31 August 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Ελληνικό Μητρώο Καταγραφής Αιμοσφαιρινοπαθειών

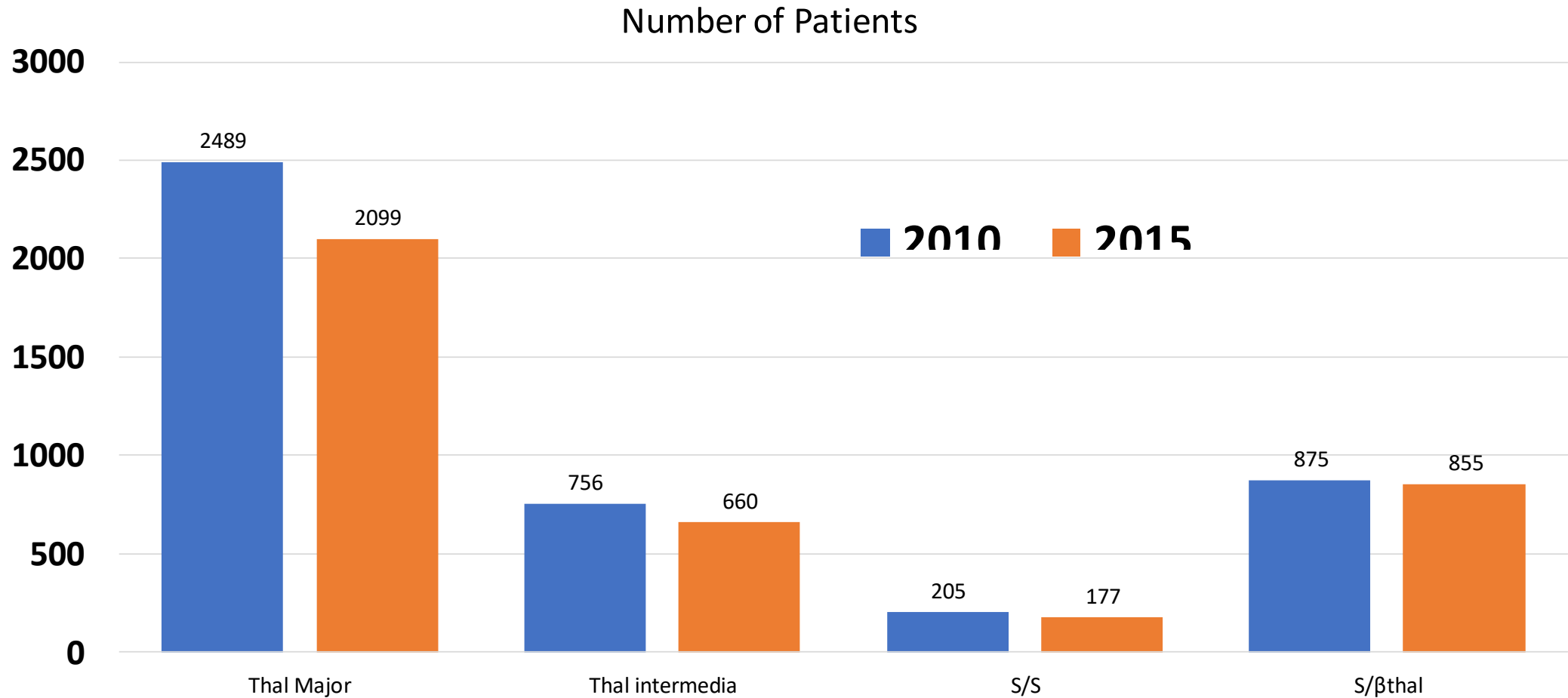
	Male			Female			Total		
	2000– 2010	2010– 2015	%	2000– 2010	2010– 2015	%	2000– 2010	2010– 2015	%
TM	1179	967	– 18	1301	1132	– 13	2485	2099	– 16
TI	326	293	– 10	427	366	– 14	756	660	– 13
HH	87	109	25	91	104	14	178	213	20
SCA	76	67	– 12	129	107	– 17	205	177	– 14
S/β-thal	381	366	– 4	490	483	– 1	875	855	– 2

Patients with missing data on sex or disease subtype are not included

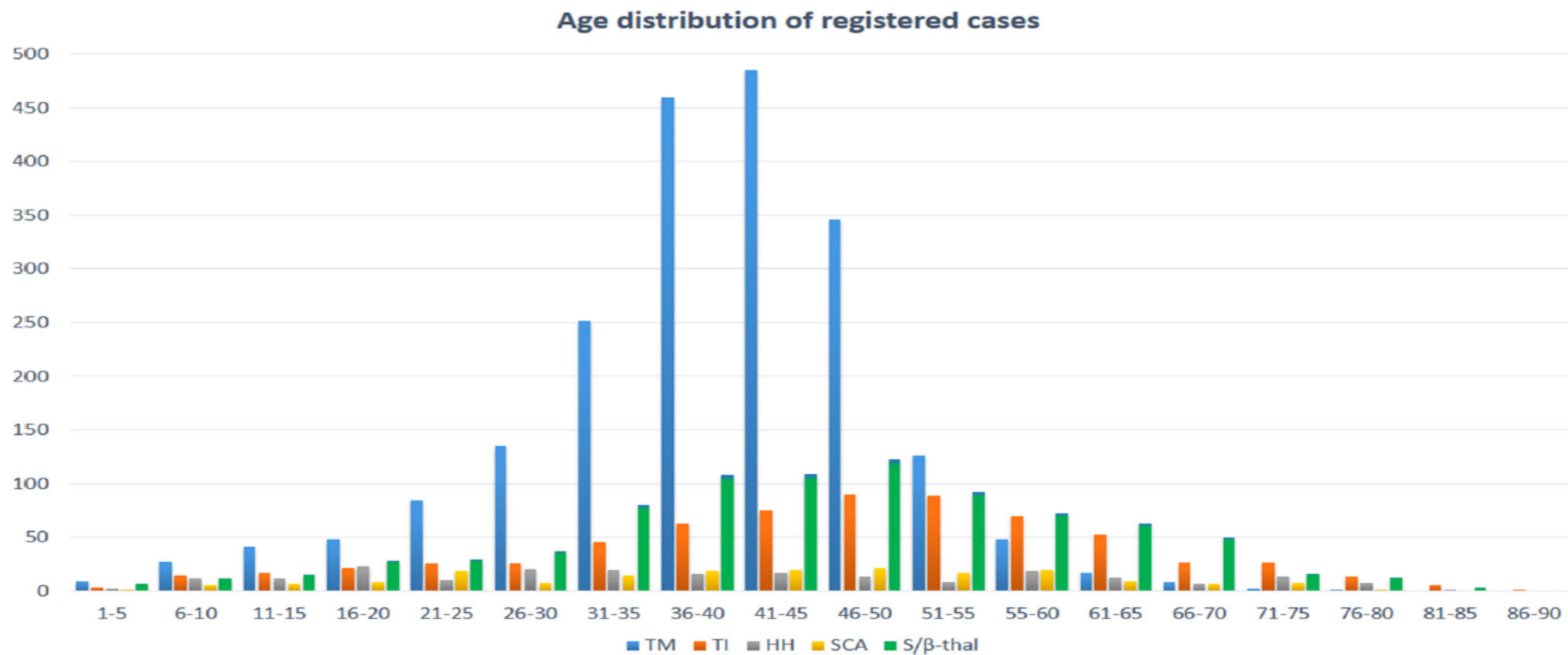
TM thalassemia major, TI thalassemia intermedia, HH hemoglobinopathy “H”, SCA sickle cell anemia, S/β-thal double heterozygous HbS and β-thal

- ✓ 4.506 ασθενείς
- ✓ 43 κέντρα
θεραπείας
- ✓ πρόγραμμα
πρόληψης από 1974
- ✓ 150 έως 200
γεννήσεις
αναμένονταν κάθε
χρόνο
- ✓ 2000-2015: 319
γεννήσεις

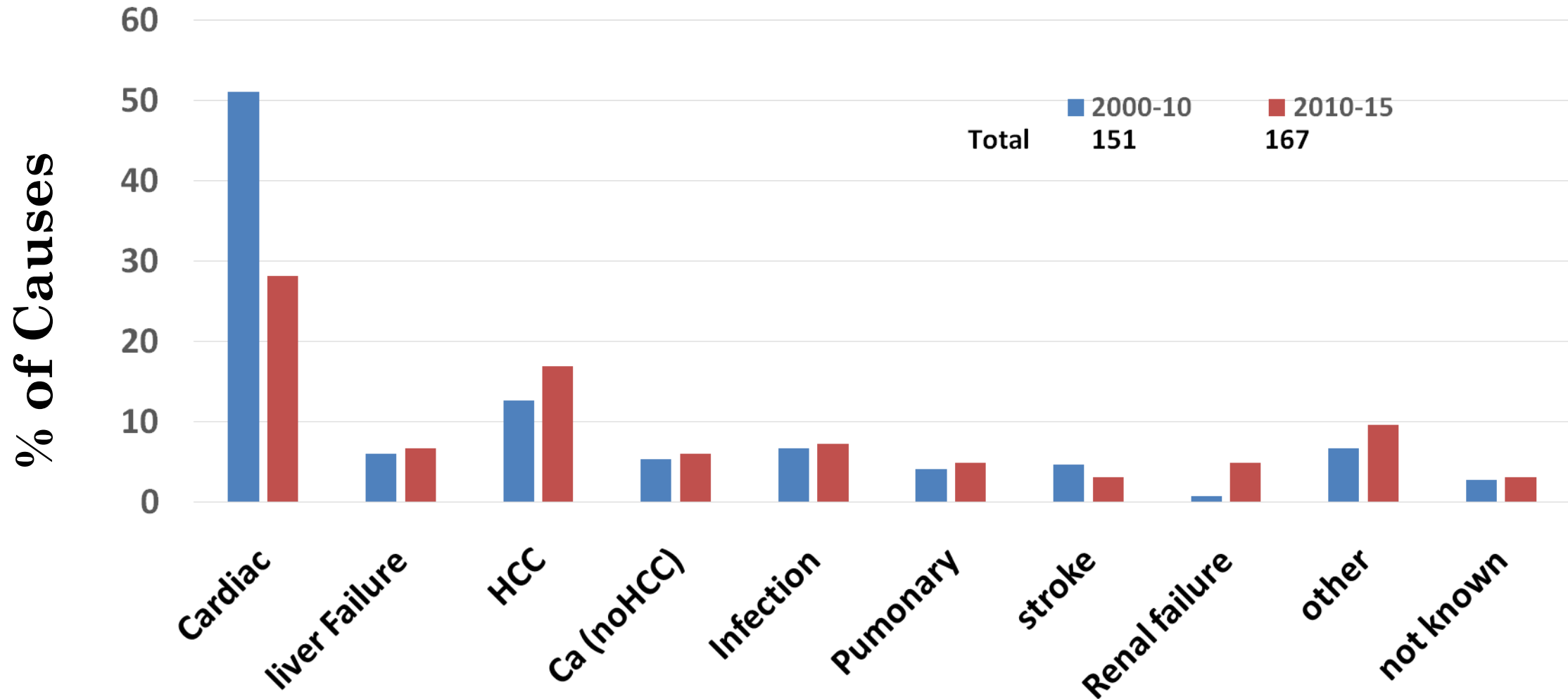
Ελληνικό Μητρώο Καταγραφής Αιμοσφαιρινοπαθειών



Ελληνικό Μητρώο Καταγραφής Αιμοσφαιρινοπαθειών



Ελληνικό Μητρώο Καταγραφής Αιμοσφαιρινοπαθειών-Αίτια Θανάτων



Επιμύθιο...

- Θαλασσαιμία: Μια χρόνια νόσος με ανάγκη συνεχούς ιατρικής φροντίδας και θεραπείας
- Οι νεώτερες γενεές θαλασσαιμικών καλύτερο αναμενόμενο προσδόκιμο EFS
- Ελλάδα: Όχι πια παιδιατρικό νόσημα.
- Συντηρητική Θεραπεία: Παράγοντες βελτίωσης αναιμίας / αποτελεσματική αποσιδήρωση
- Θεραπείες ίασης
- Προκλήσεις Παραμένουν ...