



# ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΚΟΜΝΗΝΑΚΑ ΒΕΡΟΝΙΚΗ



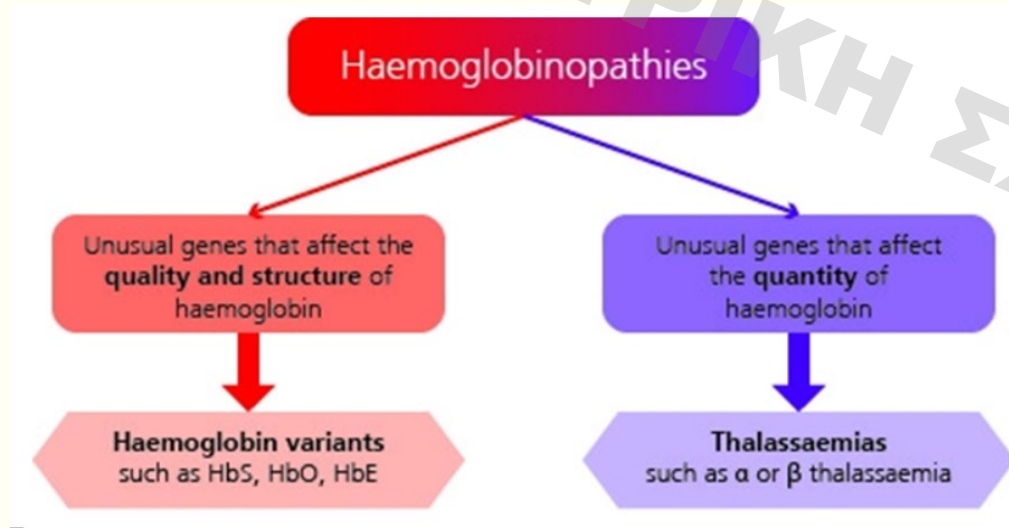
# Περιεχόμενο

---

- Ορισμός Αιμοσφαιρινοπαθειών
- Αιμοποίηση - Αιμοσφαιρίνη (μοριακή –βιολογική βάση)
- Επιδημιολογία Αιμοσφαιρινοπαθειών
- Δρεπανοκυτταρική νόσος
- Θαλασσαιμία

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

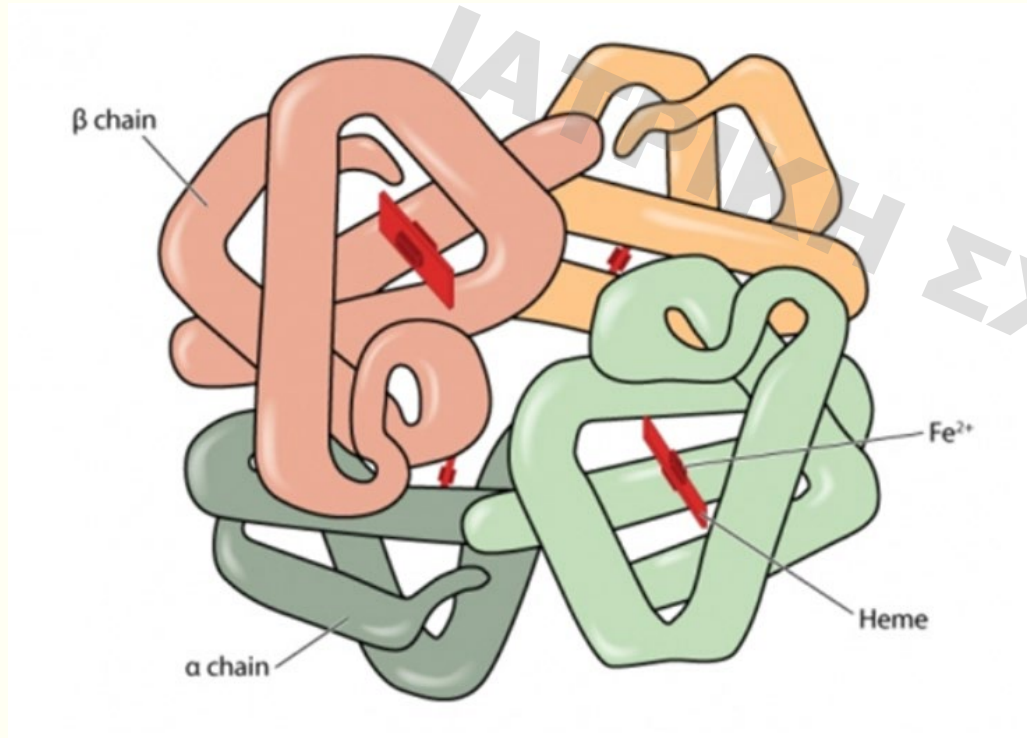
# Ορισμοί



- Η “αιμοσφαιρινοπάθεια” είναι ο ιατρικός όρος για μια ομάδα κληρονομικών διαταραχών του αίματος και ασθενειών που επηρεάζουν κυρίως τα ερυθρά αιμοσφαίρια
- Είναι διαταραχές ενός γονιδίου και, στις περισσότερες περιπτώσεις, κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
- Υπάρχουν δύο κύριες ομάδες:
- Οι “ανώμαλες” δομικά παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης (**ποιοτική διαταραχή**) που προκαλούνται από μεταλλάξεις στα γονίδια της αιμοσφαιρίνης
- ( κύριες παραλλαγές της δομικής αιμοσφαιρίνης είναι τα HbS , HbE και HbC κ.α)
- Οι θαλασσαιμίες : οι οποίες προκαλούνται από την υποπαραγωγή κατά τα άλλα φυσιολογικών μορίων αιμοσφαιρίνης (**ποσοτική διαταραχή**)
- (κύριοι τύποι θαλασσαιμίας είναι η άλφα-θαλασσαιμία και η βήτα θαλασσαιμία )

# Φυσιολογική αιμοσφαιρίνη (HbA)

---

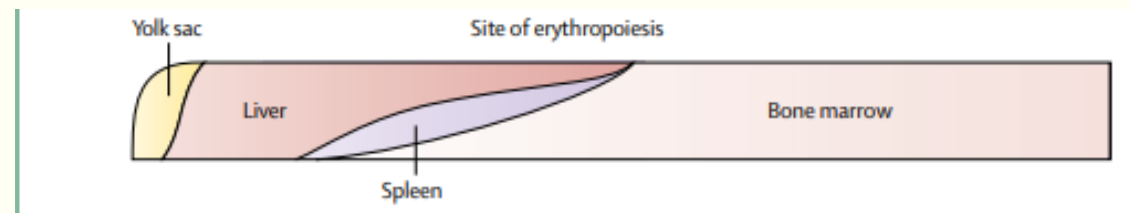


- Η αιμοσφαιρίνη ( Hb ) είναι η ουσία εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρει οξυγόνο σε όλο το σώμα
- Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη αποτελείται από διαφορετικές αλυσίδες σφαιρίνης (πολυπεπτιδίου) με μόρια αίμης που περιέχουν σίδηρο
- Οι αλυσίδες σφαιρίνης συνδυάζονται για να παράγουν διαφορετικούς τύπους αιμοσφαιρίνης
- Η δομή κάθε αλυσίδας σφαιρίνης στην αιμοσφαιρίνη καθορίζεται γενετικά
- Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη ονομάζεται αιμοσφαιρίνη A και αποτελείται από:
  - 2 αλυσίδες άλφα (α) σφαιρίνης
  - 2 αλυσίδες βήτα (β) σφαιρίνης

# Θέσεις Αιμοποίησης

Θέσεις Αιμοποίησης	
έμβρυο	0-2 μηνών (λεκιθικός σάκος) 2-7 μηνών (ήπαρ-σπλήνας) 5-9 μηνών (μυελός των οστών)
Βρέφος	Μυελός των οστών (όλα σχεδόν τα οστά)
Ενήλικας	Σπόνδυλοι, πλευρές, στέρνο, κρανίο, ιερό οστό και πύελος, ανώτερο τμήμα μηριαίου

- Κατά τις πρώτες εβδομάδες της κύησης ο λεκιθικός σάκος αποτελεί την κύρια θέση αιμοποίησης
- Από την 6<sup>η</sup> εβδομάδα μέχρι και τον 6<sup>ο</sup>-7<sup>ο</sup> μήνα της εμβρυικής ζωής το ήπαρ και ο σπλήνας αποτελούν τα κύρια αιμοποιητικά όργανα έως και 2 εβδομάδες μετά τη γέννηση
- Ο μυελός των οστών αποτελεί περιοχή αιμοποίησης μετά τον 6<sup>ο</sup> με 7<sup>ο</sup> μήνα της εμβρυικής ζωής



# Οργάνωση των γονιδίων αιμοσφαιρίνης

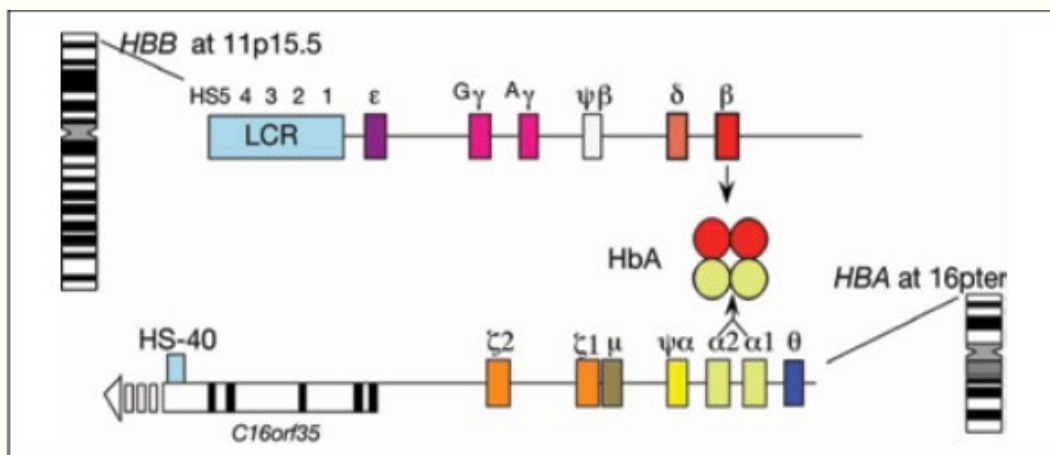
- Τα γονίδια των αλυσίδων αιμοσφαιρίνης συναντώνται στα γονιδιακά συμπλέγματα με τη σειρά της οντολογικής τους έκφρασης

- Στο σύμπλεγμα των α αλυσίδων η σειρά των γονιδίων είναι:

5' ζ2-ψζ1-μ- ψα- α2- α1- θ 3'

- Στο σύμπλεγμα των β αλυσίδων είναι:

5' ε - Gγ - Aγ - ψβ - δ - β 3'



Η οργάνωση των συμπλεγμάτων των α και β γονιδίων αιμοσφαιρίνης (<http://globin.cse.psu.edu/hbvar/menu.html>)

- Τα γονίδια των αλυσίδων αιμοσφαιρίνης εντοπίζονται σε δυο γονιδιακά συγκροτήματα (συμπλέγματα)

- Το **σύμπλεγμα των α γονιδίων αιμοσφαιρίνης**, βρίσκεται στο **βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16**

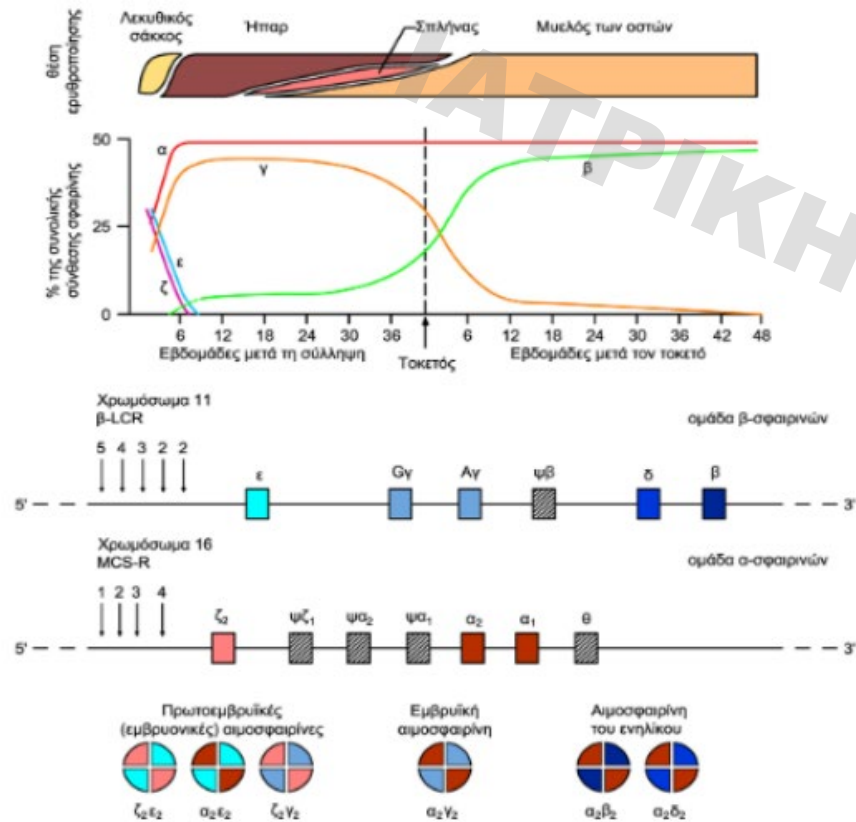
- Περιέχει: ένα εμβρυονικό γονίδιο ζ αλυσίδας (HBZ ή ζ2), δύο γονίδια α αλυσίδας (HBA2, HBA1, ή α2, α1), τρία ψευδογονίδια (HBZps, HBD, HBA1PS ή ψζ1, ψα2, ψα1) και το γονίδιο θ αλυσίδας του οποίου η λειτουργικότητα δεν είναι γνωστή.

- Τα γονίδια α1 και α2 (HBA1 και HBA2) είναι σχεδόν όμοια, παρουσιάζουν υψηλή ομολογία (98.5%), το γονίδιο **α2** παράγει από μόνο του δύο με τρεις φορές περισσότερη α αλυσίδα αιμοσφαιρίνης από το α1

- Το γονίδιο της β αλυσίδας αιμοσφαιρίνης (HBB) βρίσκεται στο σύμπλεγμα των β γονιδίων **στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11** μαζί με το εμβρυονικό γονίδιο της ε αλυσίδας (HBE), τα δύο εμβρυϊκά γονίδια των γ αλυσίδων (HBG2 και HBG1 ή Gγ και Aγ), το γονίδιο της δ αλυσίδας (HBD) που εκφράζεται περιορισμένα στην ενήλικη ζωή και ένα ψευδογονίδιο



# Σύνθεση αιμοσφαιρινικών αλυσίδων / Δομική βιολογία αιμοσφαιρίνης



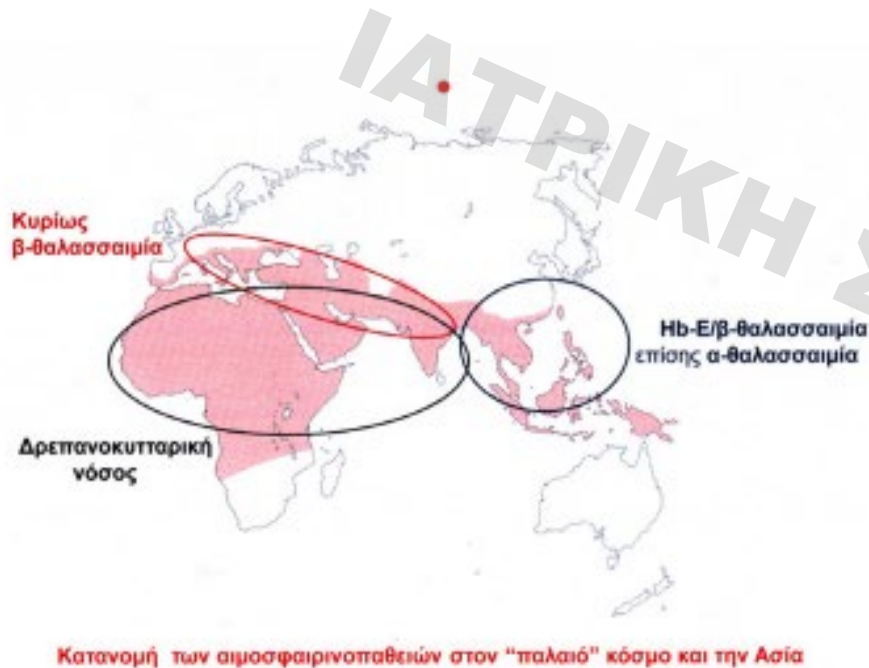
**χρωμόσωμα 16** : ομάδα α-γονιδίων (κωδικοποίηση α σφαιρινών)

**χρωμόσωμα 11** : ομάδα β-γονιδίων (κωδικοποίηση β σφαιρινών)

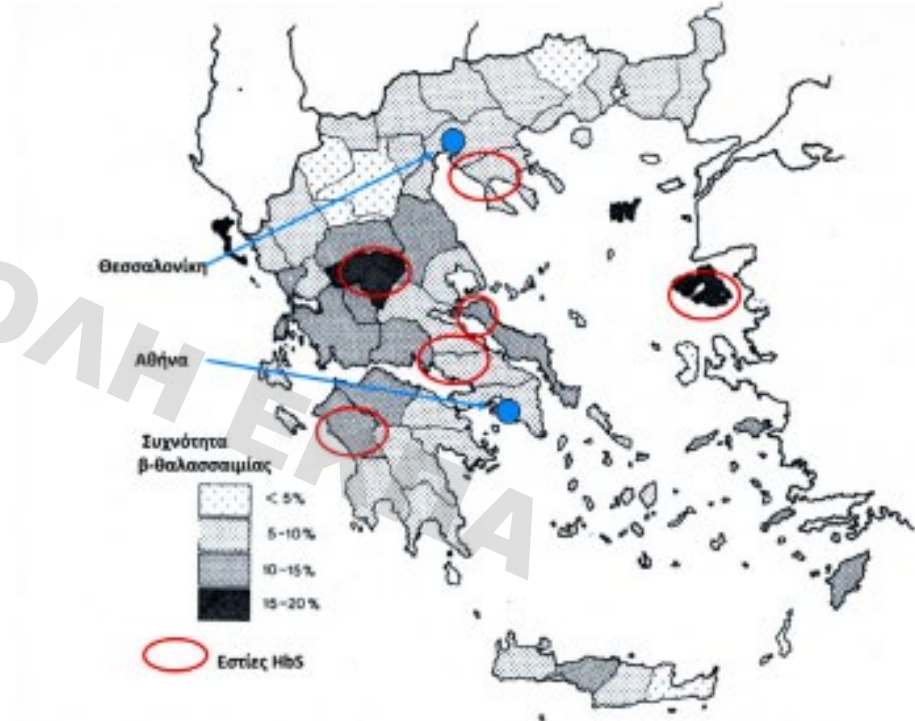
- Εμβρυονικές αιμοσφαιρίνες: ανιχνεύονται από την 3η έως τη 10η εβδομάδα της κύησης
- Hb Gower 1: ζ2ε2
- Hb Gower 2: α2ε2
- Hb Portland 1: ζ2γ2
- Hb Portland 2: ζ2β2
- Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F (HbF:α2γ2): αποτελεί τον κύριο μεταφορέα οξυγόνου κατά την διάρκεια της κύησης
- Αιμοσφαιρίνη ενήλικου A (HbA:α2β2): αντικαθιστά την HbF σύντομα μετά την γέννηση
- Αιμοσφαιρίνη A2 (HbA2:α2δ2): μικρό ποσοστό αιμοσφαιρίνης κατά την ενήλικη ζωή
- **(97-98% HbA, 2-3% HbA2 και ελάχιστη HbF)**

# Κατανομή Αιμοσφαιρινοπαθειών (I)

A



B



A. Κατανομή των αιμοσφαιρινοπαθειών στον "παλαιό" κόσμο

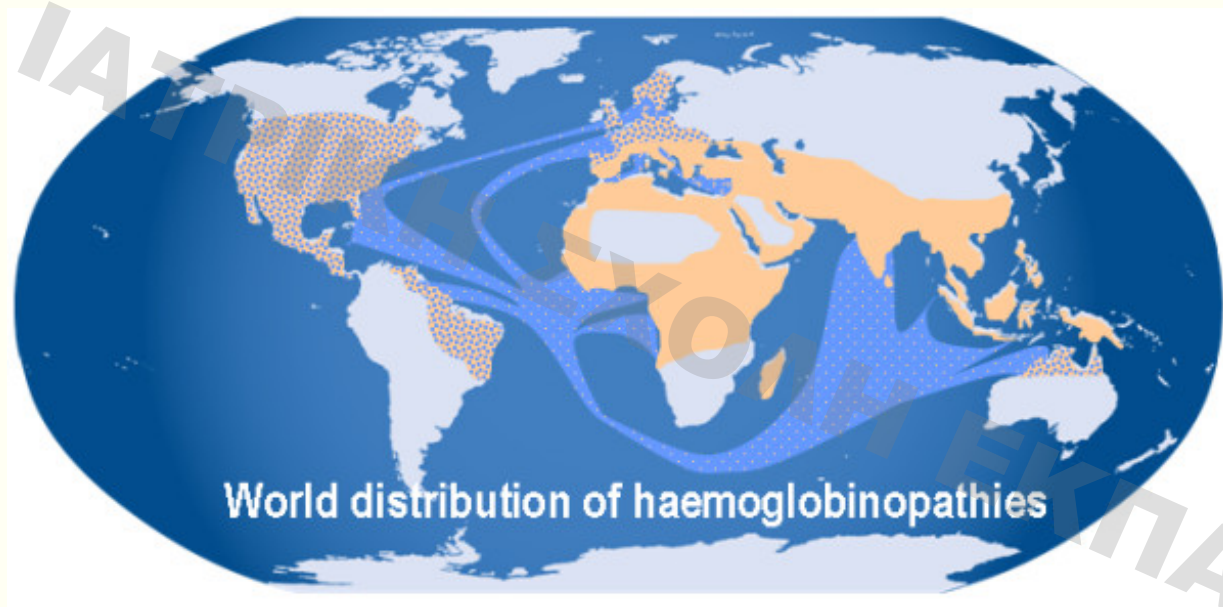
B. Κατανομή των δύο κύριων αιμοσφαιρινοπαθειών (θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία) στην Ελλάδα

Κληρονομικές Παθήσεις της Αιμοσφαιρίνης,  
Δ. Λουκόπουλος



## Κατανομή Αιμοσφαιρινοπαθειών (II)

---



- Οι αιμοσφαιρινοπάθειες σήμερα έχουν ευρεία και παγκόσμια κατανομή κυρίως λόγω της συνεχούς μετανάστευσης των ανωτέρω πληθυσμών στο Δυτικό Κόσμο



# ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

## Δρεπανοκυτταρική Νόσος – Περιεχόμενο

---

- Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Ιστορική αναδρομή
- Παθοφυσιολογία
- Κλινική εικόνα
- Διάγνωση
- Θεραπεία

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

## Δρεπανοκυτταρική νόσος (I)

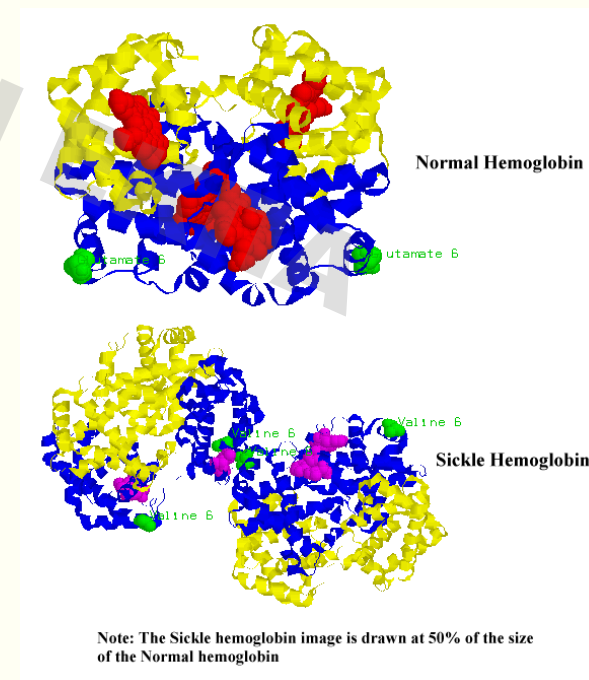
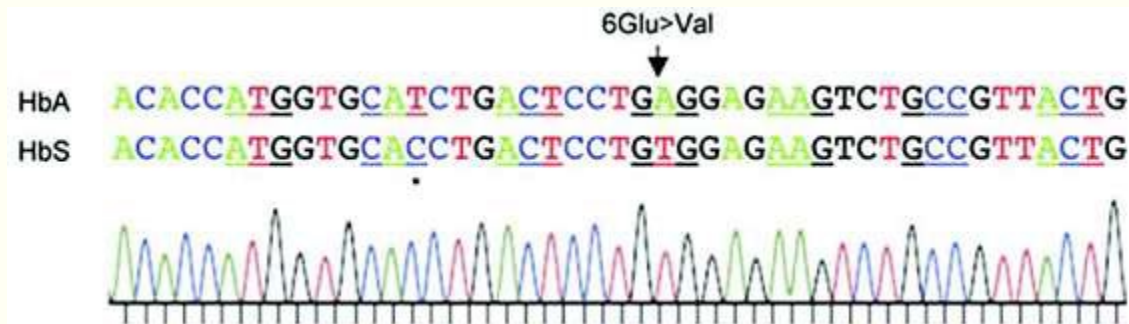
---

- Η **δρεπανοκυτταρική νόσος** αποτελεί σύνολο κληρονομικών αιματολογικών συνδρόμων, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι η παρουσία **αιμοσφαιρίνης S (HbS)** στα ερυθροκύτταρα

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

## Δρεπανοκυτταρική νόσος (II)

- Η **αιμοσφαιρίνη S** προκύπτει από την αντικατάσταση ενός αμινοξέος στην έκτη θέση της β- αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης (GTG στη θέση του GAG), η οποία οδηγεί στην αντικατάσταση του **γλουταμινικού οξέος** από **βαλίνη**



## Δρεπανοκυτταρική νόσος (III)

---

- **Ομόζυγος μορφή** – HbS/HbS
- **Διπλοί ετεροζυγώτες** – HbS/β-MA, HbS/HbC  
HbS/HbD, HbSOArab, HbS/δβ-MA κ.ά.

### ➔ WHO

- Η πιο συχνή γενετικά διαδεδομένη διαταραχή παγκοσμίως
- 310.000 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο με SCD, κυρίως στη υπο-σαχάρια Αφρική
- Αναμενόμενη επίπτωση της SCD 1 σε 625 γεννήσεις
- Περίπου 25-30 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από SCD, με περίπου 100.000 να διαμένουν στις USA
- >12.000 άτομα με ΔN , 100-200 κυήσεις σε γυναίκες με ΔN κάθε χρόνο ,300 νεογνά με ΔN ετησίως (Ηνωμένο Βασίλειο)



# Δρεπανοκυτταρική νόσος (IV)

---

- Κληρονομείται με τον σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα



# Ιστορική Αναδρομή Δρεπανοκυτταρικής νόσου

**1910 James Herrick**  
πρώτη περιγραφή  
ασθενούς με τυπικές  
εκδηλώσεις της νόσου

**1917 Emmel**  
Αναγνώριση  
γενετικής βάσης της  
νόσου

**1927 Hahn και  
Gillespie**  
έλλειψη οξυγόνου  
προδιαθέτει για  
δρεπάνωση -  
κατάσταση που  
μπορεί να  
αναστραφεί με  
επανάκθεση στο  
οξυγόνο

**1949 Pauling, Itano  
και συν**  
Ανακάλυψη της  
βλάβης στη β-  
σφαιρίνη-  
παθολογική  
αιμοσφαιρίνη  
(ονομασθηκε HbS)

**1956 Vernon  
Ingram**  
αντικατάσταση ενός  
αμινοξέος στο μόριο  
της αιμοσφαιρίνης

**Max Perutz & Janet  
Watson**  
Αποκάλυψη της  
δομής της  
αιμοσφαιρίνης  
& εδραίωση της  
ευεργετικής δράσης  
της HbF



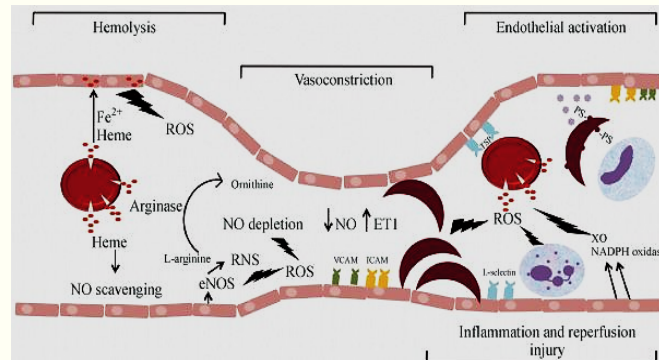
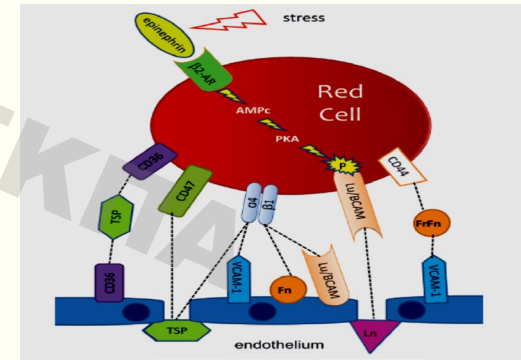
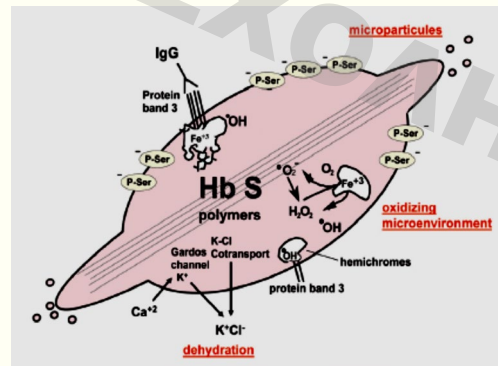
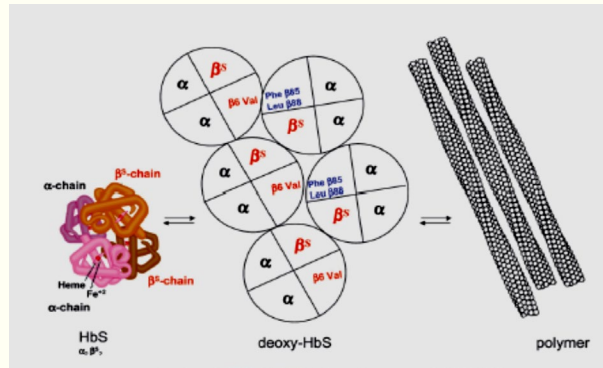
## PECULIAR ELONGATED AND SICKLE-SHAPED RED BLOOD CORPUSCLES IN A CASE OF SEVERE ANEMIA

JAMES B. HERRICK, M.D.  
CHICAGO

This case is reported because of the unusual blood findings, no duplicate of which I have ever seen described. Whether the blood picture represents merely a freakish poikilocytosis or is dependent on some peculiar physical or chemical condition of the blood, or is characteristic of some particular disease, I cannot at present answer. I report some details that may seem non-essential, thinking that if a similar blood condition is found in some other case a comparison of clinical conditions may help in solving the problem.

# Δρεπανοκυτταρική νόσος-Παθοφυσιολογία

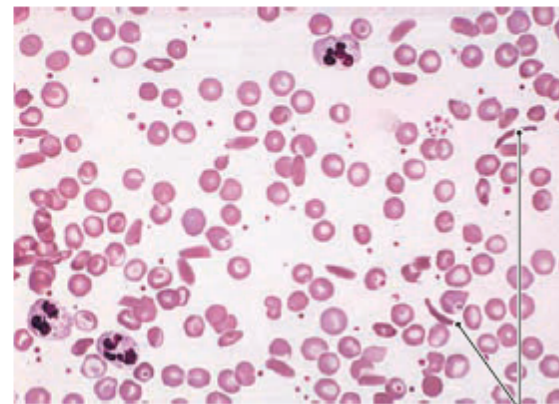
- σημειακή μετάλλαξη στο 6<sup>ο</sup> κωδικόνιο του γονιδίου β-σφαιρίνης → GTG σε GAG → αντικατάσταση γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στη β-αλυσίδα → HbS
- Πολυμερισμός αποξυγονωμένης HbS → δυσκαμψία και ευθραυστότητα δρεπανοκυττάρων αγγειοαποφρακτικά επεισόδια και αιμόλυση
- Αυξημένη προσκόλληση δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο, ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα, μικροσωματίδια, διαταραχές πήξης, οξειδωτικό stress, φλεγμονή και διαταραχές μεταβολισμού NO συμμετέχουν στην απόφραξη



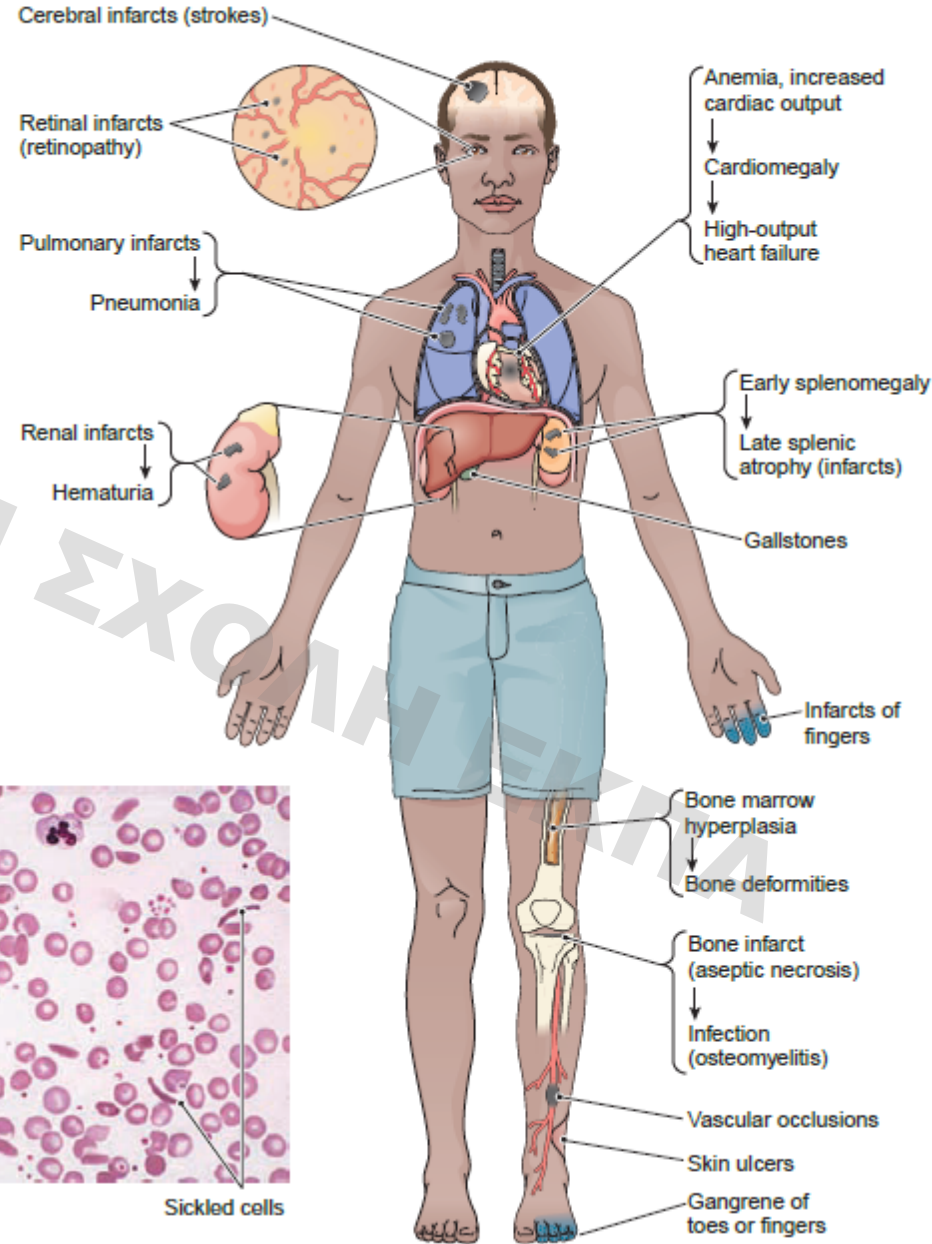
## Common complications of SCD

SCD causes complications due to impaired tissue perfusion from vascular occlusions and anemia. End-organ damage and death may result. Common complications of SCD include:

- stroke
- hypertension
- ischemic cardiomyopathy
- pulmonary hypertension
- chronic kidney disease
- liver and gallbladder disease
- splenic disorders (which increase infection risk)
- skeletal abnormalities and joint damage
- retinopathies
- lower extremity chronic venous disease (secondary to venous hypertension and/or deep vein thrombosis)
- acral erythema (hand-foot syndrome)
- priapism
- delayed growth and delayed puberty.



Sickled cells



# Κλινικές εκδηλώσεις δρεπανοκυτταρικής νόσου (I)

---

## ➔ Κρίσεις

- **Επώδυνη κρίση**

(οιαδήποτε όργανο: θώρακα-οσφύ -άκρα-σπλαχνικές κρίσεις ➔ μιμούνται οξεία κοιλία)

- **Αιμολυτική κρίση** (Αναιμία, ίκτερος, Χολολιθίαση )

- **Απλαστική κρίση** (70-100% των περιπτώσεων λοίμωξη από ιό Parvo 19)

## ➔ Άλλες εκδηλώσεις

- Οξύ θωρακικό σύνδρομο

(πυρετός –συμπτώματα αναπνευστικού συστήματος -πνευμονικά διηθήματα-ARDS)

- Σπληνικός εγκλωβισμός

- Λειτουργική ασπληνία

- Λομώξεις

(πνευμονιόκοκκος- αιμόφιλος της ινφλουέντζας-μηνιγγιτιδόκοκκος

Mycoplasma pneumoniae-Chlamydia pneumoniae-γρίπη-αναπνευστικός συγκυτιακός ιός-Escherichia Coli-σαλμονέλα-σταφυλόκοκκος)

## Κλινικές εκδηλώσεις δρεπανοκυτταρικής νόσου(II)

---

### ➡ Νευρολογικές επιπλοκές

- Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (strokes)
- Νοητικές διαταραχές

### ➡ Οφθαλμολογικές επιπλοκές

(υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια)

### ➡ Νεφρολογικές επιπλοκές/Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια

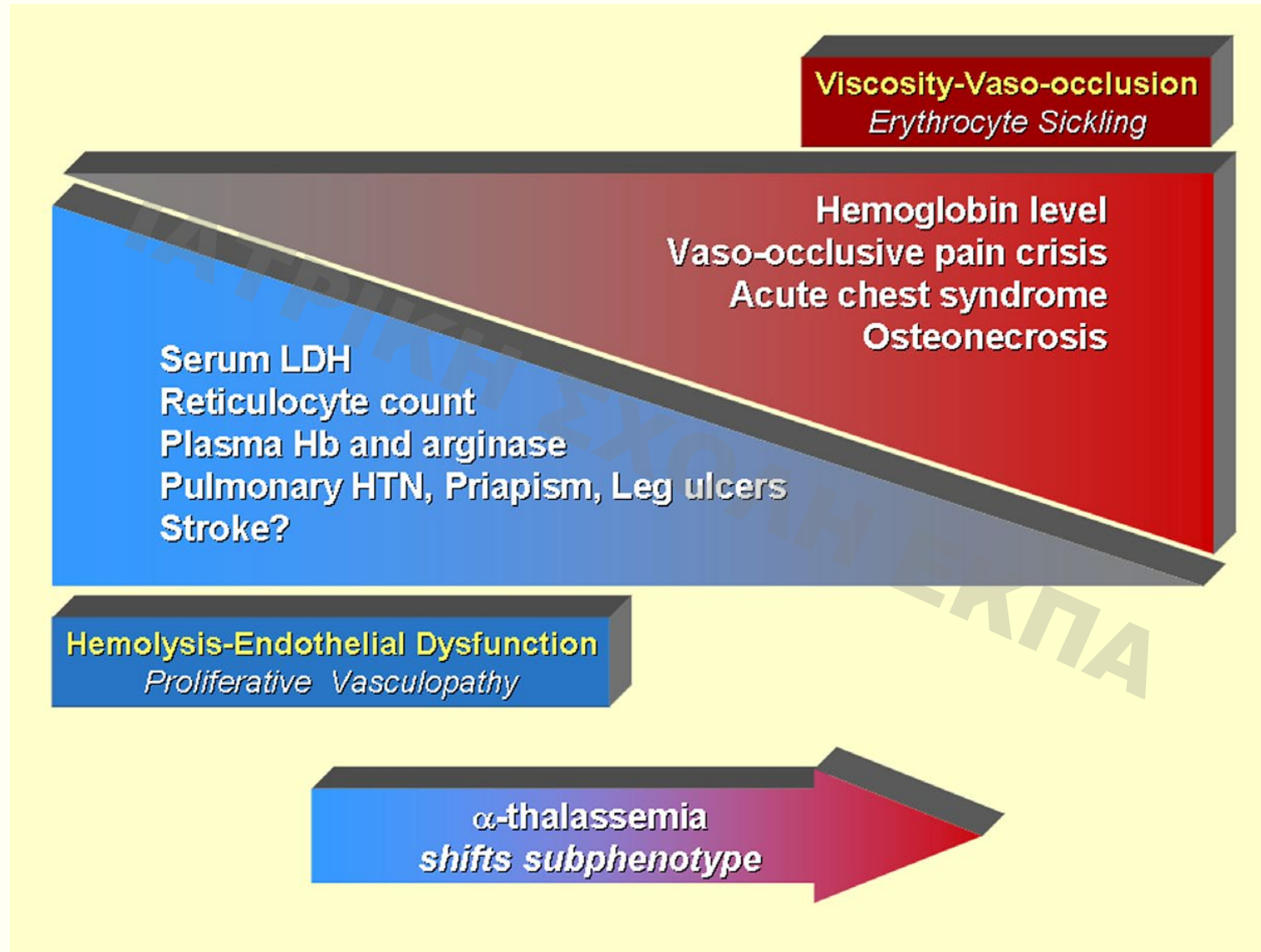
### ➡ Πριαπισμός

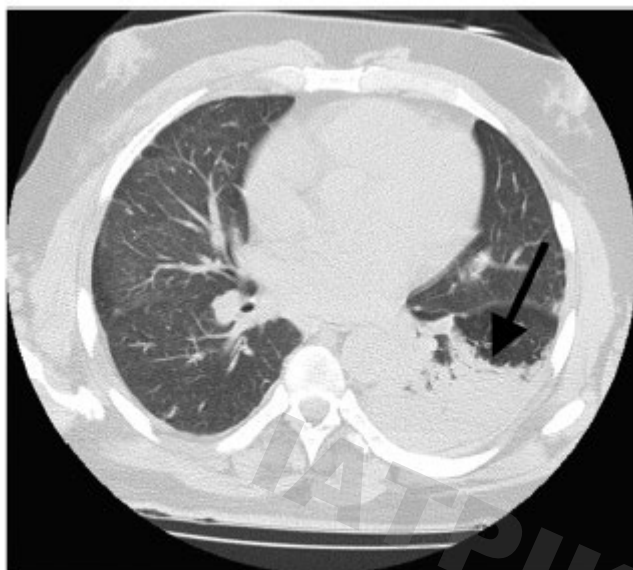
### ➡ Δερματολογικές επιπλοκές/άτονα έλκη

### ➡ Άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου

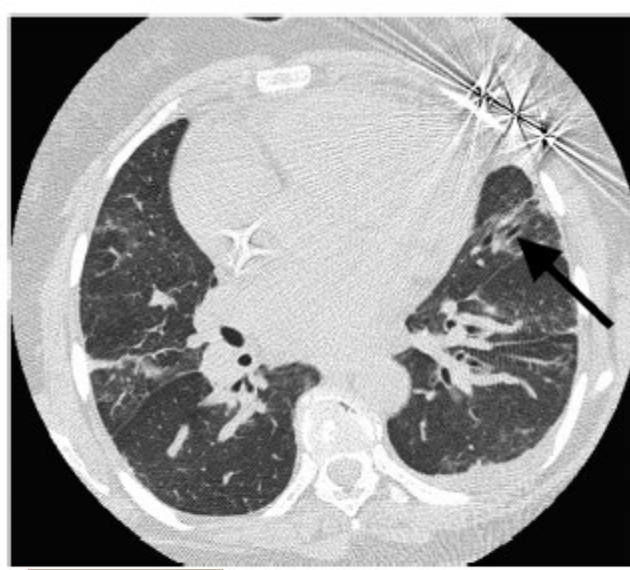


# Model of overlapping sub phenotypes of sickle cell disease

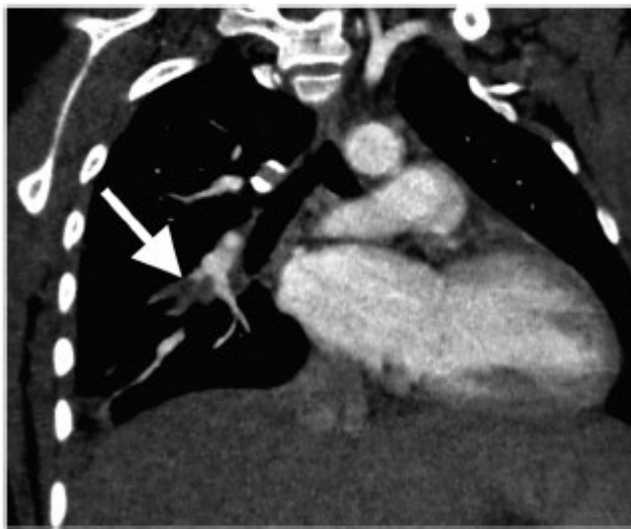




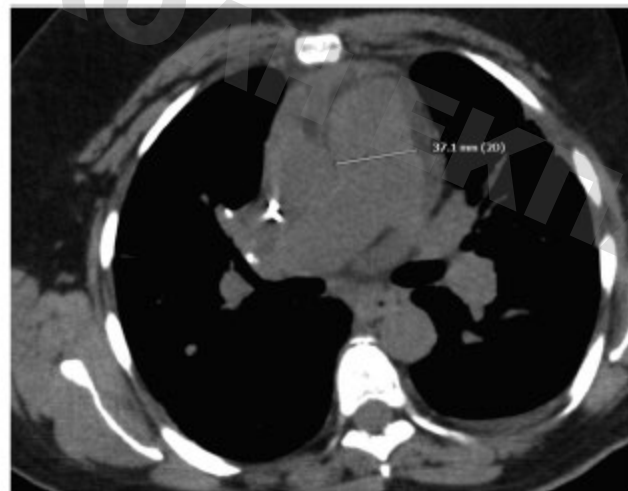
**Fig. 1. Acute Chest Syndrome.** Non-contrast CT of the chest axial images shows consolidation in the left lower lung (arrow) involving greater than one segment in a patient with acute shortness of breath and history of sickle cell disease indicating acute chest syndrome.



**Fig. 2. Chronic Lung Disease.** Non-contrast CT of the chest axial images in a patient with sickle cell disease shows chronic lung disease with reticulations, septal thickening, and areas of architectural distortion, which include bronchiectasis (arrow). The heart size is enlarged, and infusion catheter tip is seen in the upper right atrium.

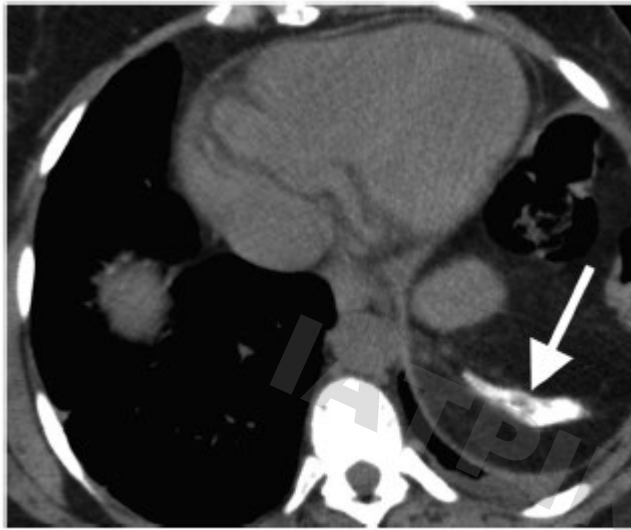


**Fig. 3. Acute Pulmonary Thromboembolism.** Oblique coronal image from CT angiogram of the chest shows branching low-attenuation acute thromboembolism seen in the right lower lung lobar and segmental pulmonary arteries in a child with sickle cell disease presenting with chest pain and shortness of breath.



**Fig. 4. Pulmonary Hypertension.** Non-contrast CT of the chest axial image in the same patient as Fig. 2, who has cardiomegaly and chronic lung disease, shows enlarged pulmonary artery.

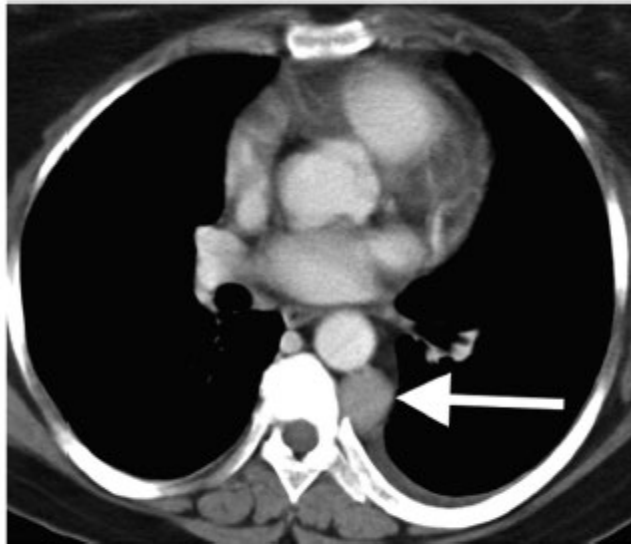
Απεικονιστικά  
ευρήματα από  
πνεύμονες (I)



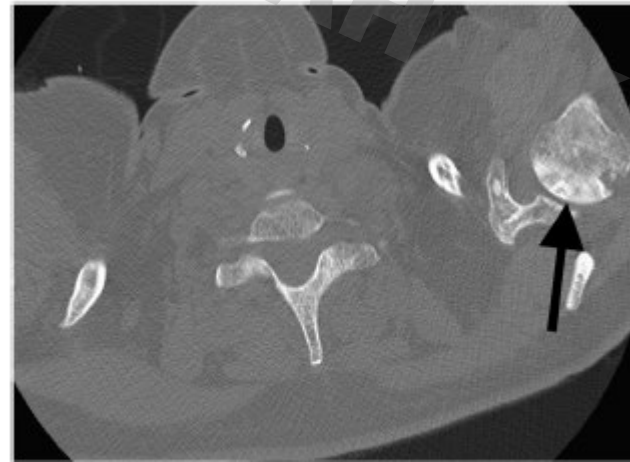
**Fig. 6. Autoinfarction of the Spleen.** Axial image from a non-contrast CT of the chest shows a calcified atrophic spleen indicating autoinfarction (arrow).



**Fig. 9. Bone Infarcts.** Parasagittal image from CT of the chest, in bone algorithm, shows H-shaped vertebral bodies which are indicated by endplate depressions (arrows) secondary to bone infarction of the central endplates. There is also infarction of the sternum (dashed arrow).



**Fig. 11. Extramedullary Hematopoiesis.** Axial image from CT of the chest with contrast shows a smooth and well-circumscribed paraspinal mass (arrow). There was no destruction of the vertebral body or ribs and additional round and lobulated masses were present along the thoracic spine in this patient with sickle cell disease.



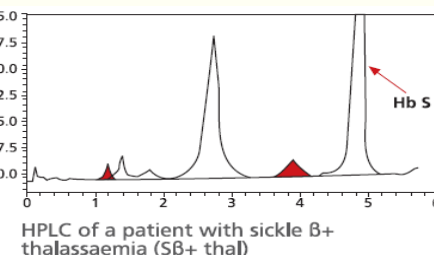
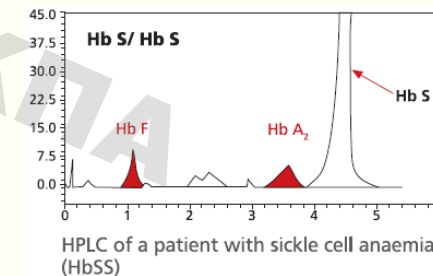
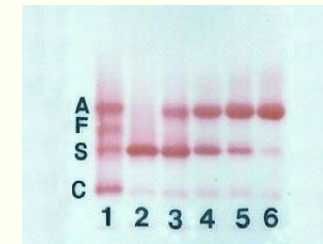
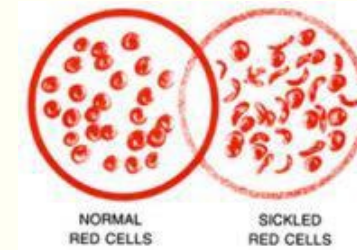
**Fig. 10. Osteonecrosis.** Axial CT of the chest image, in bone window, shows osteonecrosis of the left humeral head indicating advanced stage (arrow).

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (II)

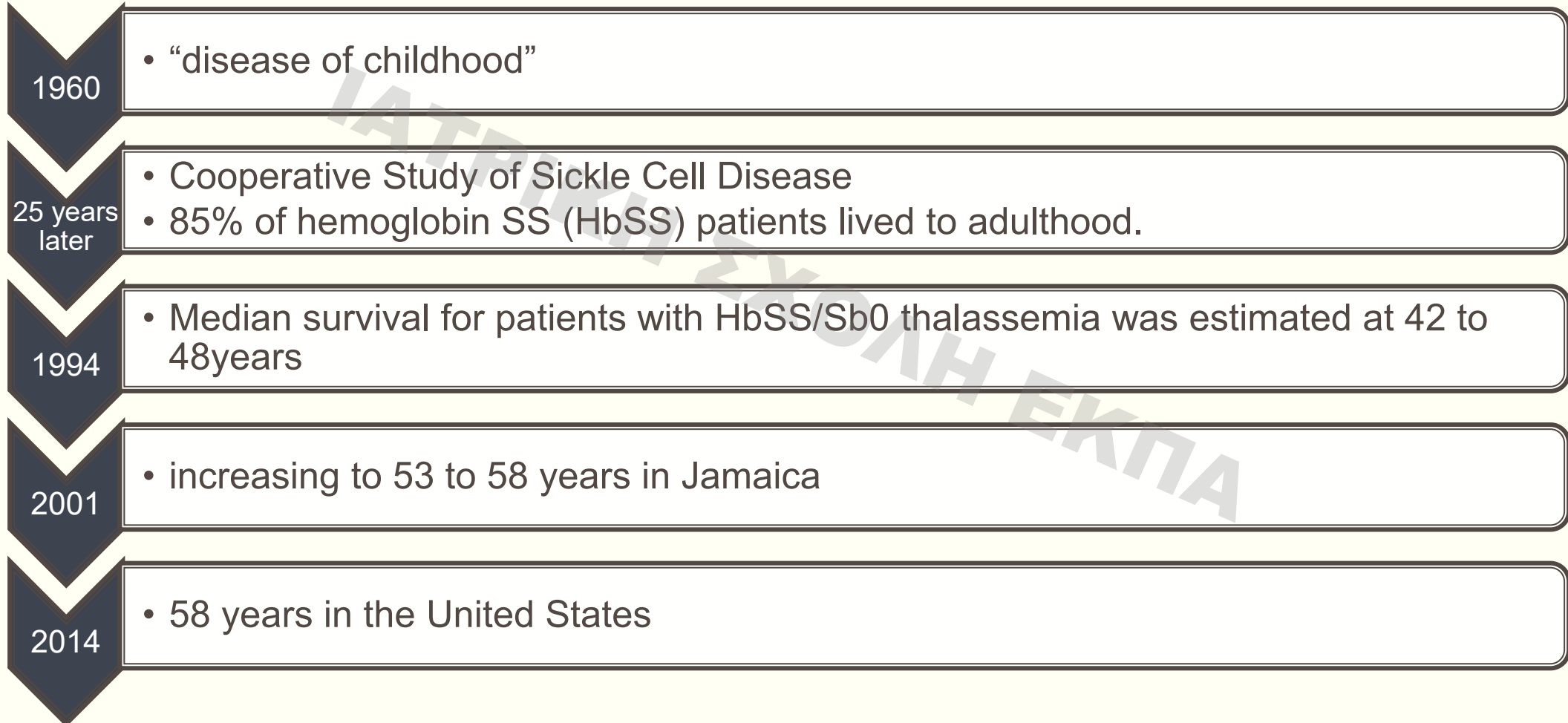


# Διάγνωση

- Μορφολογία ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Test δρεπάνωσης
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
- (standard alkaline gel, isoelectric focusing, capillary electrophoresis, or high performance liquid chromatography)
- Μοριακός έλεγχος



# Επιβίωση ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (Survival in SCD)



# Health Care Maintenance: Υποστήριξη-Φροντίδα Υγείας

---

## ➔ Προφύλαξη από Λοιμώξεις

- Χορήγηση πενικιλίνης δύο φορές ημερησίως από ηλικία 2 μηνών
- Εμβολιασμός

(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Neisseria meningitidis HBV, influenzae, Covid-19)

## ➔ Προφύλαξη ΑΕΕ

- Ενδοκράνιο Υπερηχογράφημα (Transcranial Doppler Ultrasonography) ετησίως από 2-16 ετών
- Τακτικές μεταγγίσεις/αφαιμαξομεταγγίσεις επί παθολογικών TCD αποτελεσμάτων

## ➔ Εκπαίδευση και ψυχολογική υποστήριξη ασθενών-οικογενειακού περιβάλλοντος

## ➔ Ετήσιο check up

## ➔ Θεραπεία επιπλοκών Δρεπανοκυτταρικής Νόσου



# Εμβολιασμός

---

- **Εμβολιασμός** — Η ανοσοποίηση αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της πρόληψης των λοιμώξεων στη ΔΚΝ
- Τα παιδιά με ΔΚΝ θα πρέπει να λαμβάνουν όλα τα τακτικά συνιστώμενα παιδικά εμβόλια, συμπεριλαμβανομένων αυτών κατά:
  - ✓ του *Streptococcus pneumoniae* , της *Neisseria meningitidis* , του *Haemophilus influenzae* τύπου Β, της *εποχικής γρίπης*, και του *ιού της ηπατίτιδας Β*
- Τα άτομα με ΔΚΝ έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από COVID-19 και συνιστάται *ο εμβολιασμός κατά του COVID-19* (συμπεριλαμβανομένων των αναμνηστικών δόσεων).
- Θα πρέπει επίσης να παρέχεται *ετήσιος εμβολιασμός κατά της εποχικής γρίπης*

# Θεραπευτική προσπέλαση Δρεπανοκυτταρικής νόσου

---

## Συμπτωματική θεραπευτική Προσπέλαση

- Αναλγητικά
- (Παρακεταμόλη, Αντιφλεγμονώδη, Οπιούχα)
- Ενυδάτωση, Αλκάλωση, Αντιβιοτικά, Αντιπηκτικά, Αντισταμοπεταλιακά
- Οξυγόνο , Υπερβαρικό οξυγόνο

- Υδροξουρία, L-glutamine, Crizanlizumab, voxelotor

- Μεταγγίσεις αίματος, Αφαιμαξομεταγγίσεις

## Ριζική θεραπευτική Προσπέλαση

- Μεταμόσχευση μυελού
- Γονιδιακή θεραπεία
- Γονιδιακή επεξεργασία

# Η Σημασία της Εμβρυικής Αιμοσφαιρίνης (Hb F)

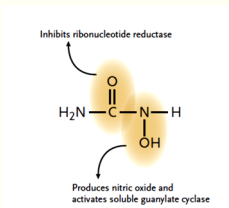
---

- Πολλές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν το σημαντικό όφελος του ρόλου της HbF στη τροποποίηση της παθοφυσιολογίας της νόσου.
- Η HbF
  - ➔ παρεμβαίνει στο πολυμερισμό της HbS - προλαβαίνει τη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων, αναγνωρίζεται ως ο
  - ➔ μεγαλύτερος προγνωστικός παράγοντας για αρκετές κλινικές επιπλοκές, όπως είναι
    - - επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις,
    - - οξύ θωρακικό σύνδρομο και
    - - θνητότητα

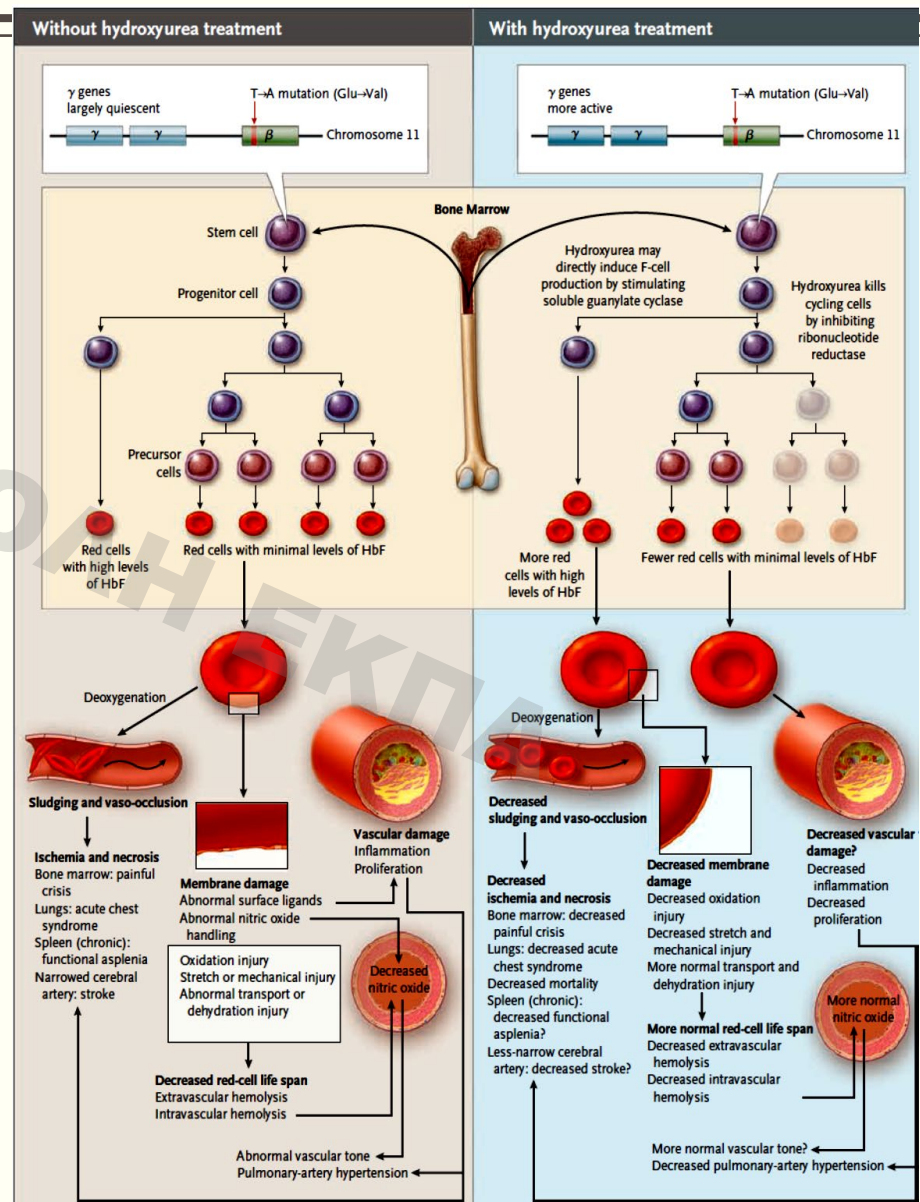
(Platt et al. NEJM 1991)

(Steinberg et al JAMA 2003)

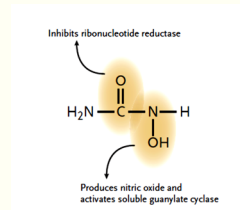
# Υδροξουρία (I)



- Αναστέλλει το ένζυμο αναγωγή της ριβονουκλεοτίδης και συνεπώς τη φάση G1/S του κυτταρικού κύκλου
- Η υδροξουρία αλλάζει την κινητική του πολλαπλασιασμού της ερυθράς σειράς, ευνοώντας τα κύτταρα F να παράγονται από προγονικά κύτταρα
- Παράγει NO
- Διεγείρει άμεσα παραγωγή HbF
- Μειώνει λευκοκύτταρα, ΔΕΚ, αιμοπετάλια και μειώνει προσκόλληση ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο



## Υδροξουρία (II)

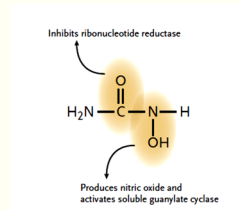


- Χορηγείται από το στόμα, έχει καλό και ασφαλές προφίλ και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και για πολλά χρόνια στα μυελουπερπλαστικά νοσήματα

- ▶ Μειώνει τις επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις,
- ▶ τα επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου και την
- ▶ ανάγκη για επείγουσα μετάγγιση αίματος

- Το 1998 πήρε νέα ένδειξη από το FDA (Food and Drug Administration) για τη θεραπεία των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων της ΔΑ, σε ασθενείς ηλικίας >18 ετών και με 3 αγγειοαποφρακτικές κρίσεις τουλάχιστον ετησίως
- Το 2007, πήρε την ένδειξη και για την Ευρώπη
- Θεραπευτική ένδειξη : πρόληψη υποτροπιάζουσών οδυνηρών αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που περιλαμβάνουν οξύ θωρακικό σύνδρομο σε ενήλικες ασθενείς, σε εφήβους και σε παιδιά άνω των 2 ετών, που πάσχουν από συμπτωματικό δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο

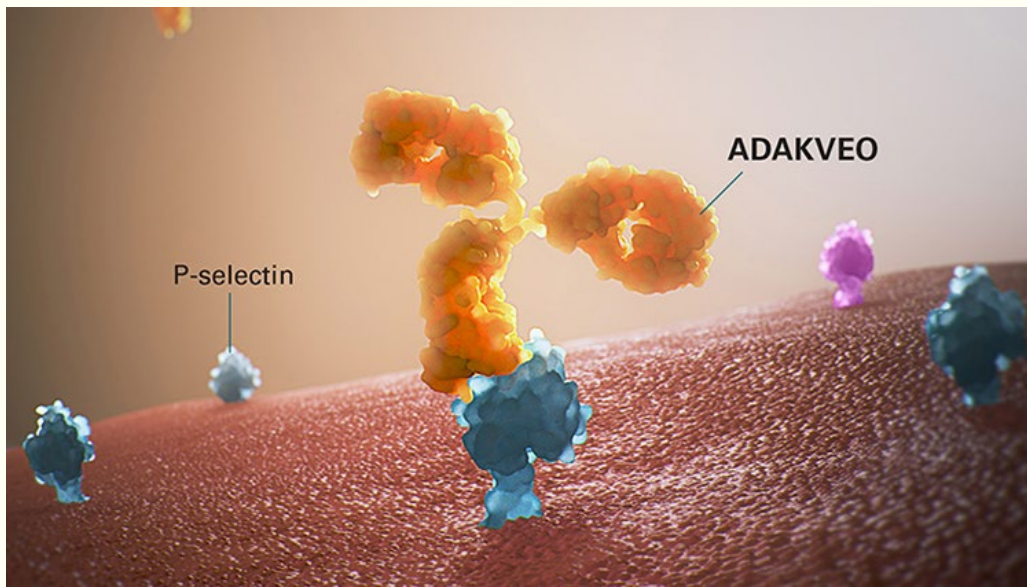
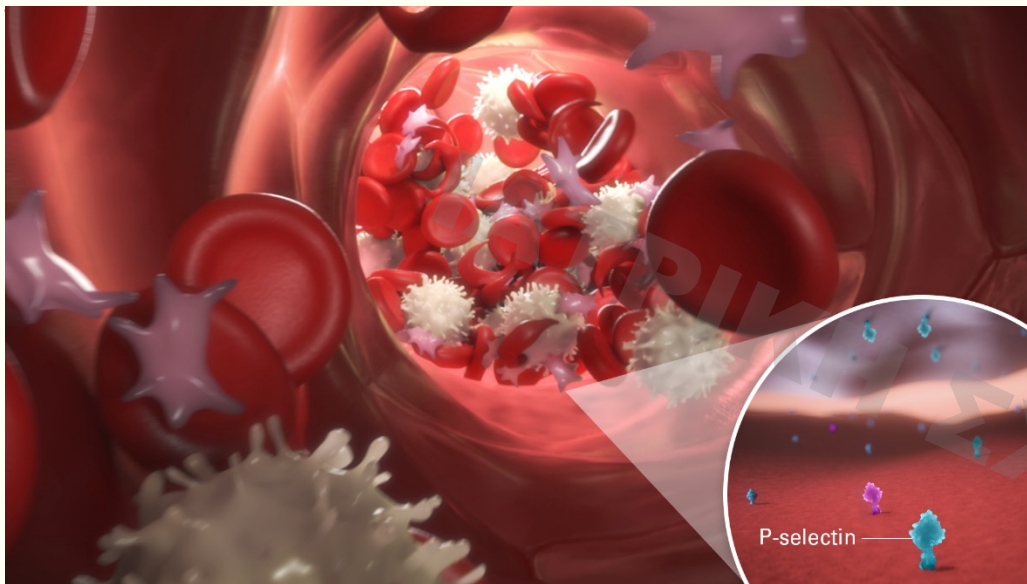
## Υδροξουρία (III)



- Χορηγείται μία φορά ημερησίως με δόση έναρξης 15 mg/ kg ΒΣ/ημέρα
- Ενδείξεις: 3 ή περισσότερες επώδυνες κρίσεις ή επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου κατά το προηγούμενο έτος
- Η μεγαλύτερη ανταπόκριση στην HbF παρατηρείται στο 6-μηνο θεραπείας
- Ήδη από το 2ο μήνα ο ασθενής αισθάνεται καλύτερα
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: μυελοτοξικότητα, μελάγχρωση δέρματος, έλκη κάτω άκρων



# ADAKVEO® (crizanlizumab-tmca)



- Η P-selectin διαδραματίζει βασικό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του αίματος, που μπορούν να οδηγήσουν σε αγγειοαπόφραξη στη ΔΚΝ
- Το ADAKVEO® (crizanlizumab-tmca) είναι ένα στοχευμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το P-selectin στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων
- Η σύνδεση του ADAKVEO με το P-selectin εμποδίζει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και λευκών αιμοσφαιρίων
- Το Adakveo ενδείκνυται για την πρόληψη των επαναλαμβανόμενων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOCs) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο ηλικίας 16 ετών και άνω(FDA,EMA)
- Μπορεί να χορηγηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία στην υδροξυουρία (HU) ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς για τους οποίους η HU είναι ακατάλληλη ή ανεπαρκής
- Δοσολογία: 5 mg/kg IV κατά την εβδομάδα 0, την εβδομάδα 2 και κάθε 4 εβδομάδες εφεξής

# Μετάγγιση Αίματος

---

- Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων στη ΔΚΝ δεν αποτελούν σταθερή θεραπεία και χορηγούνται όταν είναι απαραίτητες και αναγκαίες



## Μέθοδοι μεταγγίσεων ερυθροκυττάρων

---

- Απλή μετάγγιση (Α-Μ)
- Αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ)
  - Manual: πλήρη & μερική
  - Αυτοματοποιημένη με ειδική συσκευή (Ερυθροκυτταφαίρεση)



- **Άμεσες/επείγουσες-θεραπευτικές μεταγγίσεις**  
Σταθεροποίηση ή αναστολή επιπλοκών
- **Χρόνιες ή προφυλακτικές μεταγγίσεις**  
Πρόληψη μελλοντικών επιπλοκών

# Στόχος μεταγγίσεων-αφαιμαξομεταγγίσεων στη δρεπανοκυτταρική νόσο

---

- **Απλών Μεταγγίσεων**

- ✓ Βελτίωση ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου
- ✓ Αποκατάσταση όγκου αίματος κατά τη διάρκεια απλαστικής κρίσης ή σπληνικού εγκλωβισμού

- **Αφαιμαξομεταγγίσεων**

- ✓ Αφαίρεση δρεπανοκυττάρων και αντικατάσταση με φυσιολογικά ερυθροκύτταρα

## Στόχος μετάγγισης / αφαιμαξομετάγγισης αίματος

---

- Hb  $\leq$  10-11 g / dl,
- Αποφυγή υπεργλοιότητας του αίματος

- Hb S < 30%

Μετάγγιση 5-10cc/kg συμπυκνωμένων RBC κάθε 2-4 εβδομάδες

## Ενδείξεις απλής /άμεσης μετάγγισης αίματος

---

- Στόχος : η βελτίωση της αναιμίας και της μεταφοράς του O<sub>2</sub> στους ιστούς

- Βαριά Αναιμία (Hb :5-6 g/dl)
- Απλασία ερυθράς σειράς /Απλαστική Κρίση
- Επεισόδιο σπληνικού εγκλωβισμού
- Επεισόδιο ηπατικού εγκλωβισμού
- Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο
- Οξεία Πολυοργανική Ανεπάρκεια



# Ενδείξεις αφαιμαξομετάγγισης αίματος

---

- Άμεση μείωση ποσοστού Hb S χωρίς↑ γλοιότητας
- ή χρόνια-προφυλακτική

- ΑΕΕ (οξύ , πρόληψη επανάληψης)
- Πρόληψη ΑΕΕ σε παθολογικό TCD
- ΟΘΣ (επαναλαμβανόμενα επεισόδια)
- Σηψαιμία
- Πολυοργανική βλάβη (οξεία ή προοδευτική)
- Εγκυμοσύνη με επιπλοκές
- Προεγχειρητικά (Hb >10 mg/d)
- Επεισόδιο σπληνικού εγκλωβισμού σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών (μετατόπιση σπληνεκτομής σε > 5 ετών)
- ΧΠΥ / ΣΚΑ

# Αμφιλεγόμενες ενδείξεις μετάγγισης /αφαιμαξομετάγγισης

---

---

- Συχνές επώδυνες κρίσεις
- Επεισόδια πριαπισμού?
- Έλκη κάτω άκρων?

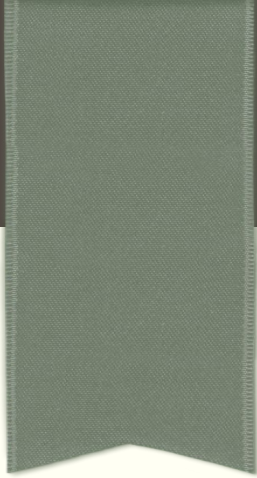
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

---

---

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να μεταγγίζονται με :

- Λευκαφαιρεμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (προ-αποθήκευσης)
- Φαινοτυπημένα ερυθρά αιμοσφαίρια ως προς
- ✓ **ABO, Rh (Cc,Dd, Ee), K και κάθε αντιγόνο για το οποίο υπάρχει κλινικά σημαντικό αλλοαντίσωμα**
- Αίμα αρνητικό για αιμοσφαιρίνη S



ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

# Περιεχόμενα

---

- Εισαγωγή
- Κληρονομικότητα
- Διάγνωση
- Κατάταξη θαλασσαιμικών συνδρόμων
- Παθοφυσιολογία
- Κλινική εικόνα
- Θεραπεία

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

# Εισαγωγή

---

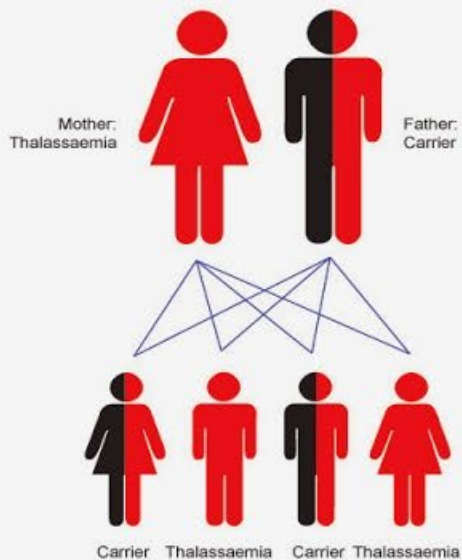
- Η θαλασσαιμία αποτελεί το πιο κοινό μονογονιδιακό νόσημα με 270 εκατομμύρια φορείς παγκοσμίως
- Ο όρος θαλασσαιμία αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από μείωση ή και πλήρη αναστολή σύνθεσης των φυσιολογικών αλυσίδων σφαιρίνης
- Σύμφωνα με την αλυσίδα της οποίας η σύνθεση υπολείπεται, οι θαλασσαιμίες καλούνται α-, β-, γ-, δ-, δβ-, ή εγδβ θαλασσαιμίες
- Από κλινική άποψη, οι πιο ενδιαφέρουσες μορφές είναι οι :
  - ✓ α-θαλασσαιμία
  - ✓ β-θαλασσαιμία
- που προκύπτουν από τη μείωση ή πλήρη αναστολή σύνθεσης ενός από τους δύο τύπους των πολυπεπτιδικών αλυσίδων (α ή β) που συνθέτουν το μόριο της **αιμοσφαιρίνης του ενήλικα (HbA α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>)**
- Οι περισσότερες θαλασσαιμίες κληρονομούνται ως υπολειπόμενοι αυτοσωματικοί χαρακτήρες
- Η θαλασσαιμία είναι συχνή σε περιοχές με διαδεδομένη ελονοσία καθώς τα θαλασσαιμικά ερυθροκύτταρα παρέχουν ανοσία έναντι του παρασίτου



# Κληρονομικότητα – Θαλασσαιμία

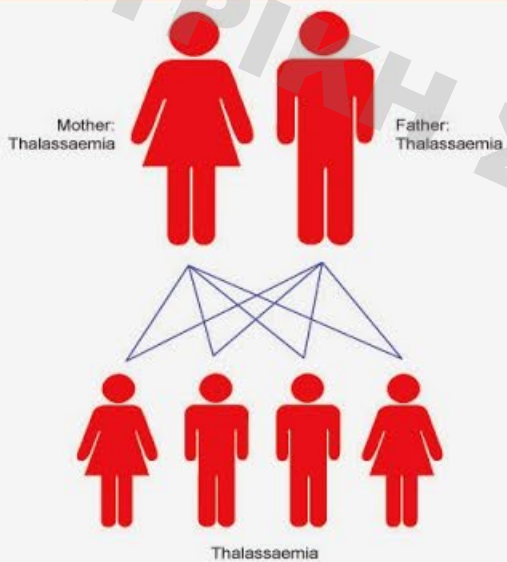
## When one parent is a patient and another a carrier

- Risk for child to:**
- Have thalassaemia: 50%
  - Become a carrier: 50%



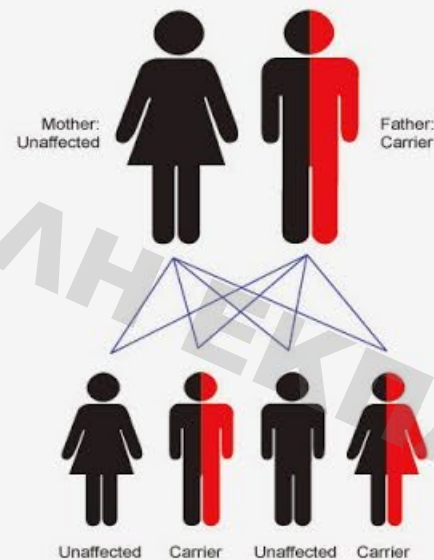
## When both parents are patients

- Risk for child to:**
- Have thalassaemia: 100%
  - Become a carrier: 0%



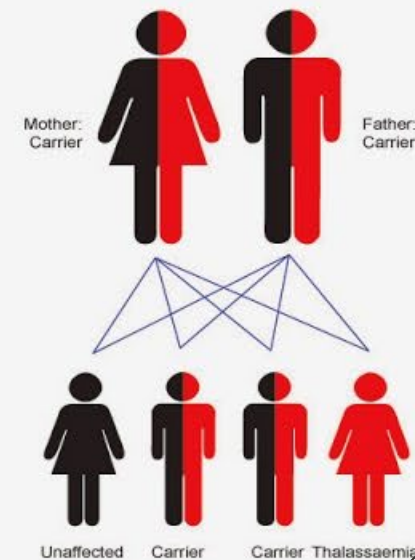
## When one parent is a carrier

- Risk for child to:**
- Have thalassaemia: 0%
  - Become a carrier: 50%



## When both parents are a carrier

- Risk for child to:**
- Have thalassaemia: 25%
  - Become a carrier: 50%



■ Without thalassaemia trait

■ With thalassaemia trait

# Διάγνωση Θαλασσαιμιών

---

- Γενική εξέταση αίματος
  - (αξιολόγηση ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV,MCH)/ ενδεικτική υποχρωμία μικροκυττάρωση)
  - Επίχρισμα περιφερικού αίματος
  - Υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC)  
(έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την παραδοσιακή ηλεκτροφόρηση, επειδή ποσοτικοποιεί αξιόπιστα τα κλάσματα της αιμοσφαιρίνης A2, F, S)
  - Μοριακός έλεγχος (Ταυτοποίηση συγκεκριμένων μεταλλάξεων θαλασσαιμίας)
- \* Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες ποικίλουν ευρέως και μπορεί να αποκλίνουν από τις τυπικές τιμές, αν συνυπάρχει σιδηροπενία ή σύνθετη ετεροζυγωτία άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών

# Β-Θαλασσαιμία

Table 1. Genotype-phenotype associations in  $\beta$ - and  $\alpha$ -thalassemia.

Phenotype	Genotype	Clinical severity
<b><math>\beta</math>-thalassemia</b>		
Silent carrier	• silent $\beta/\beta$	• Asymptomatic • No hematologic abnormalities
Trait/minor	• $\beta^0/\beta$ , $\beta^+/ \beta$ , or mild $\beta^+/\beta$	• Borderline asymptomatic anemia • Microcytosis and hypochromia
Intermedia*	• $\beta^0/\text{mild } \beta^+$ , $\beta^+/\text{mild } \beta^+$ , or mild $\beta^+/\text{mild } \beta^+$ • $\beta^0/\text{silent } \beta$ , $\beta^+/\text{silent } \beta$ , mild $\beta^+/\text{silent } \beta$ , or silent $\beta/\text{silent } \beta$ • $\beta^0/\beta^0$ , $\beta^+/\beta^+$ , or $\beta^0/\beta^+$ <b>and</b> deletion or non-deletion $\alpha$ -thalassemia • $\beta^0/\beta^0$ , $\beta^+/\beta^+$ , or $\beta^0/\beta^+$ <b>and</b> increased capacity for $\gamma$ -chain synthesis • Deletion forms of $\delta\beta$ -thalassemia and HPFH • $\beta^0/\beta$ or $\beta^+/\beta$ <b>and</b> $\alpha\alpha\alpha$ or $\alpha\alpha\alpha\alpha$ duplications • Dominant $\beta$ -thalassemia (inclusion body)	• Late presentation • Mild-moderate anemia • Transfusion-independent • Clinical severity is variable and ranges between minor to major
Major	• $\beta^0/\beta^0$ , $\beta^+/\beta^+$ , or $\beta^0/\beta^+$	• Early presentation • Moderate-severe • May require occasional or frequent transfusions

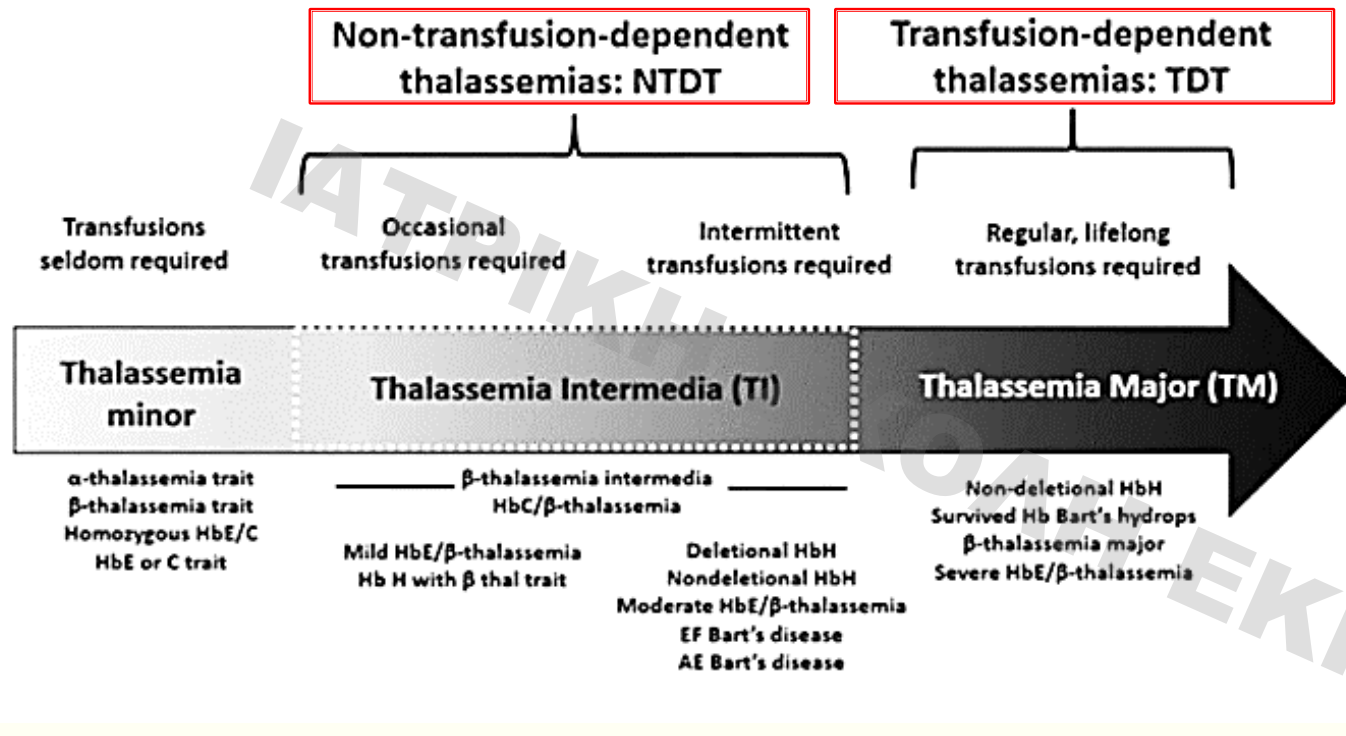
- β-θαλασσαιμία κατηγοριοποιείται ως
  - ελάσσονα, ενδιάμεση, μείζονα
- με βάση την ανισορροπία των  $\alpha/\beta$  αλύσεων, τη σοβαρότητα της αναιμίας και την κλινική εικόνα
  - > 200 μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-σφαιρίνης
  - σιωπηλές μεταλλάξεις (σιωπηλή β)
  - ήπιες μεταλλάξεις ( $\beta^+$ )
  - σοβαρές μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα πλήρη απουσία σύνθεσης αλυσίδας β σφαιρίνης ( $\beta^0$ )

# Α-Θαλασσαιμία

## Genotype-phenotype associations in β- and α-thalassemia.

Phenotype	Genotype	Clinical severity
<b>α-thalassemia</b>		
Silent carrier	• $-\alpha/\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatic</li> <li>• No hematologic abnormalities</li> </ul>
Trait/minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>-\alpha/-\alpha</math></li> <li>• <math>-\alpha/\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Borderline asymptomatic anemia</li> <li>• Microcytosis and hypochromia</li> </ul>
Deletional hemoglobin H disease*	• $-\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild-moderate anemia</li> <li>• Transfusion-independent</li> <li>• Clinical severity is variable and ranges between minor to major</li> </ul>
Non-deletional hemoglobin H disease*	• $-\alpha^s\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate-severe anemia</li> <li>• May require occasional or frequent transfusions</li> </ul>
Major (hemoglobin Bart's hydrops fetalis)	• $-/-$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Most develop hydrops fetalis syndrome and die <i>in utero</i> during pregnancy, or shortly after birth</li> <li>• Survivors are transfusion-dependent</li> </ul>

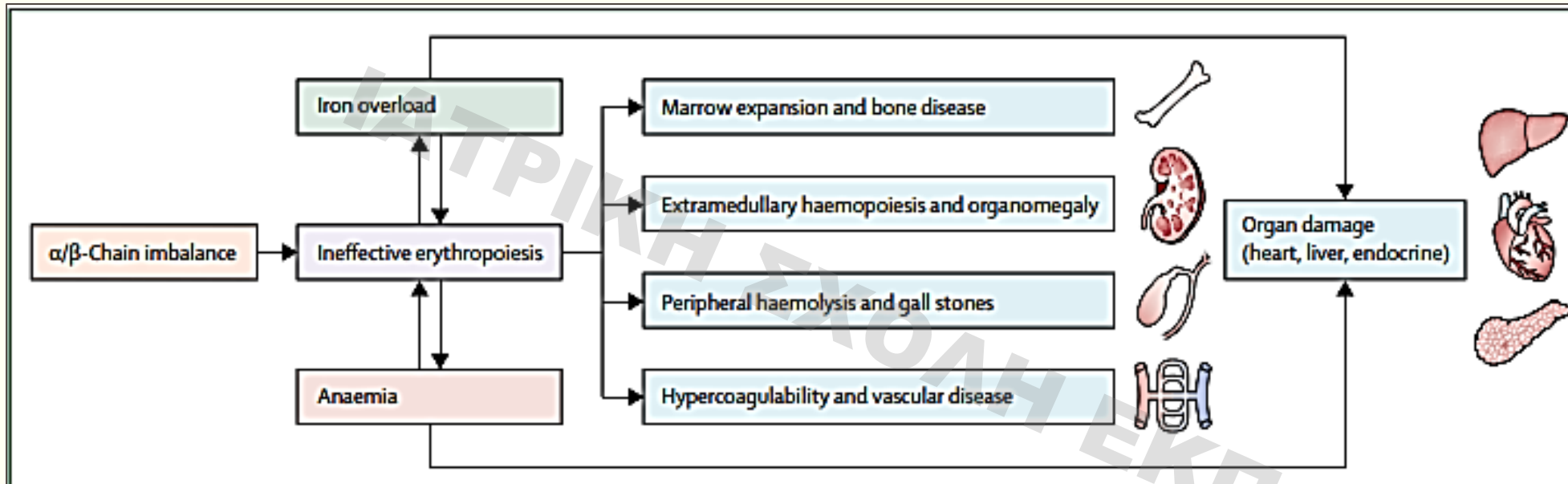
# Φαινοτυπική Κατάταξη των Θαλασσαιμικών Συνδρομών βασισμένη στην Κλινική Βαρύτητα και την Ανάγκη Μετάγγισης



- Με βάση την κλινική σοβαρότητα και την ανάγκη για μετάγγιση διακρίνονται σε:
- ✓ **Μη μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (NTDT):** ενδιάμεση  $\beta$ -θαλασσαιμία, αιμοσφαιρινοπάθεια H και ήπιες έως μέτριες μορφές E/ $\beta$ -θαλασσαιμία
- ✓ **Μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (TDT) :** μείζονα  $\beta$  θαλασσαιμία και σοβαρές μορφές E/ $\beta$ -θαλασσαιμία

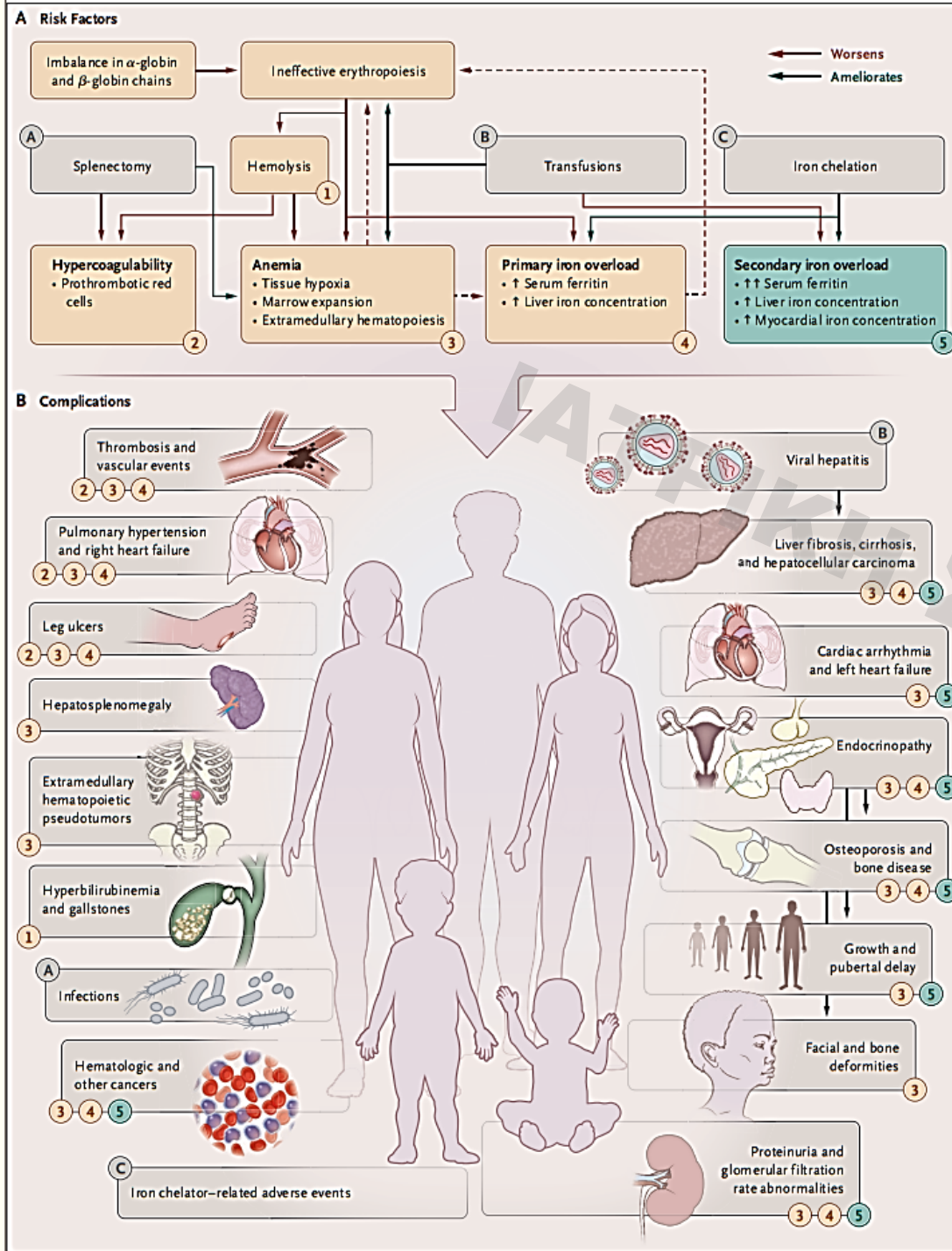


# Παθοφυσιολογία Θαλασσαιμικών Συνδρόμων



- Μη αποδοτική ερυθροποίηση
- Χρόνια αιμολυτική αναιμία
- Υπερφόρτωση σιδήρου

# Κλινική εικόνα Θαλασσαιμίας



- Θρόμβωση
- Καρδιακή νόσο
- Πνευμονική υπέρταση
- Άτονα έλκη
- Εξωμυελική αιμοποίηση
- Ενδοκρinoπάθειες
- Οστική νόσο
- Ηπατική νόσος
- Καθυστέρηση στην ανάπτυξη
- Νεφρική νόσος



# Διαχείριση Θαλασσαιμίας

---

- Κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης τόσο για ασθενείς με TDT όσο και με NTDT, είναι διαθέσιμες (ως μέρος των προσπαθειών της Διεθνούς Ομοσπονδίας Θαλασσαιμίας (TIF) αλλά και αρκετές εθνικές) για τη βελτίωση αυτών των ασθενών

## ▪ TDT

- Μετάγγιση αίματος
- Θεραπεία Αποσιδήρωσης
- Σπληνεκτομή
- Διαχείριση συγκεκριμένων νοσηροτήτων
- Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Νέες θεραπείες

## ▪ NTDT

- Μετάγγιση αίματος
- Σπληνεκτομή
- Υδροξουρία
- Θεραπεία Αποσιδήρωσης
- Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Νέες θεραπείες
- Βελτίωση της δυσλειτουργίας του σιδήρου
- Διόρθωση στην ανισορροπία των α/β αλυσίδων
- Βελτίωση της μη αποδοτικής ερυθροποίησης

# Μετάγγιση Αίματος : Απαραίτητη, Σωτήρια Θεραπεία στη Θαλασσαιμία

Οι μεταγγίσεις αίματος συμβάλουν :

- Διαχείριση της αναιμίας
- Έλεγχο της μη αποδοτικής ερυθροποίησης
- Βελτίωση της μεταφοράς οξυγόνου
- Έλεγχο ουσιαστικά όλων των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της θαλασσαιμίας

Και επιτρέπουν στους ασθενείς να έχουν καλή ποιότητα ζωής (QoL)

- Οι πρόοδοι στη μετάγγιση και τη θεραπεία αποσιδήρωσης συσχετίστηκαν με βελτιώσεις στην επιβίωση σε μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης που αξιολογούσαν διαφορετικές κοόρτες ασθενών με μείζονα β-θαλασσαιμία
- Οι πρακτικές ελέγχου, προετοιμασίας και χορήγησης προϊόντων αίματος έχουν βελτιωθεί σε μεγάλο βαθμό τις τελευταίες 3 δεκαετίες

🔍 αν και η πρόσβαση σε αίμα για θεραπεία μετάγγισης παραμένει πρόκληση σε χώρες με φτωχούς πόρους

🗣️ και επιβαρύνει σημαντικά τη δημόσια υγεία



# Οδηγίες για τη Μετάγγιση Αίματος στη Θαλασσαιμία(I)

- Τα επίπεδα Hb πάνω από 12 g/dl για τις ενήλικες γυναίκες και 13 g/ dl για τους ενήλικες άνδρες θεωρούνται φυσιολογικά
- Οι γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για τις μεταγγίσεις συνιστούν την **έναρξη μεταγγίσεων με ουδό Hb 6–10 g/dl**, ανάλογα με την παρουσία και τη σοβαρότητα της συν-νοσηρότητας
- Ωστόσο, αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες εστιάζουν κυρίως στη **διόρθωση της αναιμίας παρά στην καταστολή της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης** και μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμες σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία
- Διατίθενται κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της β-θαλασσαιμίας, συμπεριλαμβανομένων διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών από τη Διεθνή Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας (TIF) και αρκετές εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες
- Η απόφαση για έναρξη μεταγγίσεων αίματος θα πρέπει να βασίζεται στην :
  - παρουσία αναιμίας ή/και
  - κλινικών συμπτωμάτων, όπως :
  - καθυστέρηση στην ανάπτυξη (που αναγνωρίζεται ως μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και καθυστερημένα αναπτυξιακά ορόσημα),
  - μειωμένη ποιότητα ζωής
  - συν-νοσηρότητες όπως δυσλειτουργία οργάνων και εξωμυελική αιμοποίηση

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες του TIF, του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ συνιστούν την έναρξη μεταγγίσεων αίματος
  - με όριο Hb 7 g/dl (μετρημένο δύο φορές με διαφορά περίπου 2 εβδομάδων, εξαιρουμένων άλλων αιτιών για την αναιμία) ή
  - την παρουσία κλινικών επιπλοκών ανεξάρτητα από το επίπεδο Hb

## Οδηγίες για τη Μετάγγιση Αίματος στη Θαλασσαιμία (II)

---

### Σε ασθενείς με TDT

- τα επίπεδα Hb πριν από τη μετάγγιση πρέπει να είναι 9-10,5 g/dl και
- τα επίπεδα Hb μετά τη μετάγγιση δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 14-15 g/gl

Αυτή η στρατηγική έχει αποδειχθεί ότι διευκολύνει :

- τα φυσιολογικά επίπεδα ανάπτυξης και δραστηριότητας
- ενώ ελαχιστοποιεί την υπερφόρτωση σιδήρου

Για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία ή επιδείνωση/συμπτωματική εξωμυελική αιμοποίηση συνιστώνται

- **υψηλότερα επίπεδα Hb πριν από τη μετάγγιση 10–12 g/dl ή 11–12 g/dl**

Ο προσδιορισμός του όγκου μετάγγισης (mL) σε παιδιατρικούς ασθενείς γίνεται γενικά με τον υπολογισμό (Μετάγγιση Davies 2007):

- **(Επιθυμητή Hb – Πραγματική Hb) x Βάρος Σώματος x 3/Αιματοκρίτης μεταγγιζόμενων μονάδων = ml προς μετάγγιση**
- Οι ενήλικες ασθενείς με TDT λαμβάνουν συνήθως 2-4 μονάδες αίματος δότη κάθε 3-4 εβδομάδες, αλλά μπορεί να είναι συνετό να χρησιμοποιηθούν οι παιδιατρικοί υπολογισμοί σε πολύ μικρόσωμους ενήλικες (δηλαδή, λιγότερο από 40 kg ΒΣ)

# Μετάγγιση Αίματος (NTDT) (I)

---

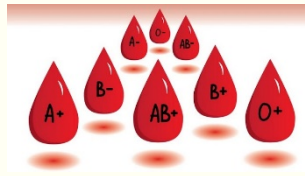
- **Ασθενείς με NTDT**
  - οι δείκτες για το πότε είναι απαραίτητη η μετάγγιση αίματος δεν είναι τόσο καλά τεκμηριωμένοι
  - αν και έχει εντοπιστεί αυξημένη νοσηρότητα σε ασθενείς με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία που έχουν συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης μικρότερες από 10 g/dl
- Οι μεταγγίσεις χορηγούνται σποραδικά
- σε ασθενείς όταν είναι υπό οξύ στρες ή αντιμετωπίζουν πτώση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης όπως κατά τη διάρκεια λοιμώξεων, κύησης ή χειρουργικής επέμβασης
- Μερικοί ασθενείς διατηρούνται σε ένα τακτικό πρόγραμμα μετάγγισης μετά από αυτά τα περιστατικά - μια πρακτική που σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να μην ενδείκνυται κλινικά
- Οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης μεμονωμένα δεν θα πρέπει να αποτελούν ένδειξη για δια βίου, τακτικές μεταγγίσεις σε ασθενείς με NTDT
- δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς μπορούν να προσαρμοστούν στη χρόνια αναιμία τους χωρίς σημαντικό στρες στο μυελό των οστών

## Μετάγγιση Αίματος (NTDT) (II)

---

- Ο ρόλος της τακτικής μετάγγισης αίματος για μια περίοδο μηνών ή ετών έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με NTDT
- έχουν προκύψει δεδομένα από μελέτες παρατήρησης που αναφέρουν **βελτιωμένες μεταβλητές ανάπτυξης στα παιδιά** και
- **χαμηλότερο ποσοστό νοσηρότητας σε ενήλικες** που υποβάλλονται σε τακτική μετάγγιση από ό,τι σε αυτούς που δεν μεταγγίζονται τακτικά, ειδικά σε ασθενείς με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία, συμπεριλαμβανομένων:
  - ↳ ελκών στα πόδια
  - ↳ θρομβωτικών επεισοδίων
  - ↳ πνευμονικής υπέρτασης
  - ↳ σιωπηλά εγκεφαλικά επεισόδια
  - ↳ εξωμυελικές μάζες
- Συλλογικά, αυτά τα δεδομένα μπορεί να εξηγήσουν τη διαφορετική κλινική εικόνα και το αυξημένο ποσοστό τέτοιων νοσηρότητων σε ασθενείς με NTDT από ό,τι σε εκείνους με TDT

# Αλλοανοσοποίηση



- Η ανάπτυξη αντισωμάτων στα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελεί σημαντική απειλή για τη μακροπρόθεσμη επιτυχία της θεραπείας μετάγγισης
- εμφανίζεται στο 10-20% των μεταγγισιο-εξαρτώμενων ασθενών με β-θαλασσαιμία
- Η ειδικότητα του αντισώματος και ο κίνδυνος αλλοανοσοποίησης επηρεάζεται από την ανισότητα στα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων μεταξύ διαφορετικών εθνοτικών ομάδων
- Τα πιο κοινά αλλοαντισώματα είναι anti-E, anti-C και anti-Kell, ενώ το 5–10% των ασθενών αναπτύσσει αλλοαντισώματα έναντι άλλων αντιγόνων RBC(anti-Jk b , anti-Jk a , anti-c, anti-S, και anti-fy )
- Για να μειωθεί ο κίνδυνος αλλοανοσοποίησης, οι διεθνείς και εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ότι οι ασθενείς να λαμβάνουν αίμα συμβατό ως προς τα αντιγόνα:
- **ABO, Rh (C, c, D, E, e) και Kell (λευκαφαιρεμένα ερυθρά αιμοσφαίρια)**
- Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αλλοαντισώματα θα πρέπει να λαμβάνουν μονάδες αίματος με φαινοτυπική αντιστοίχιση:
- **(Rh, K, Jk, Fy και MNS)**
- Η αλλοανοσοποίηση εμφανίζεται πιο συχνά: σε ασθενείς που ξεκινούν μεταγγίσεις αίματος μετά την ηλικία των 3 ετών και σε αυτούς που λαμβάνουν σποραδικές μεταγγίσεις
- Υψηλότερα ποσοστά αλλοανοσοποίησης έχουν επίσης παρατηρηθεί σε γυναίκες ασθενείς, σε ασθενείς με ΒΤΙ (λόγω μεγαλύτερης ηλικίας κατά την έναρξη των μεταγγίσεων), σε ασθενείς με σπληνεκτομή και σε ασθενείς Rh(D) αρνητικούς



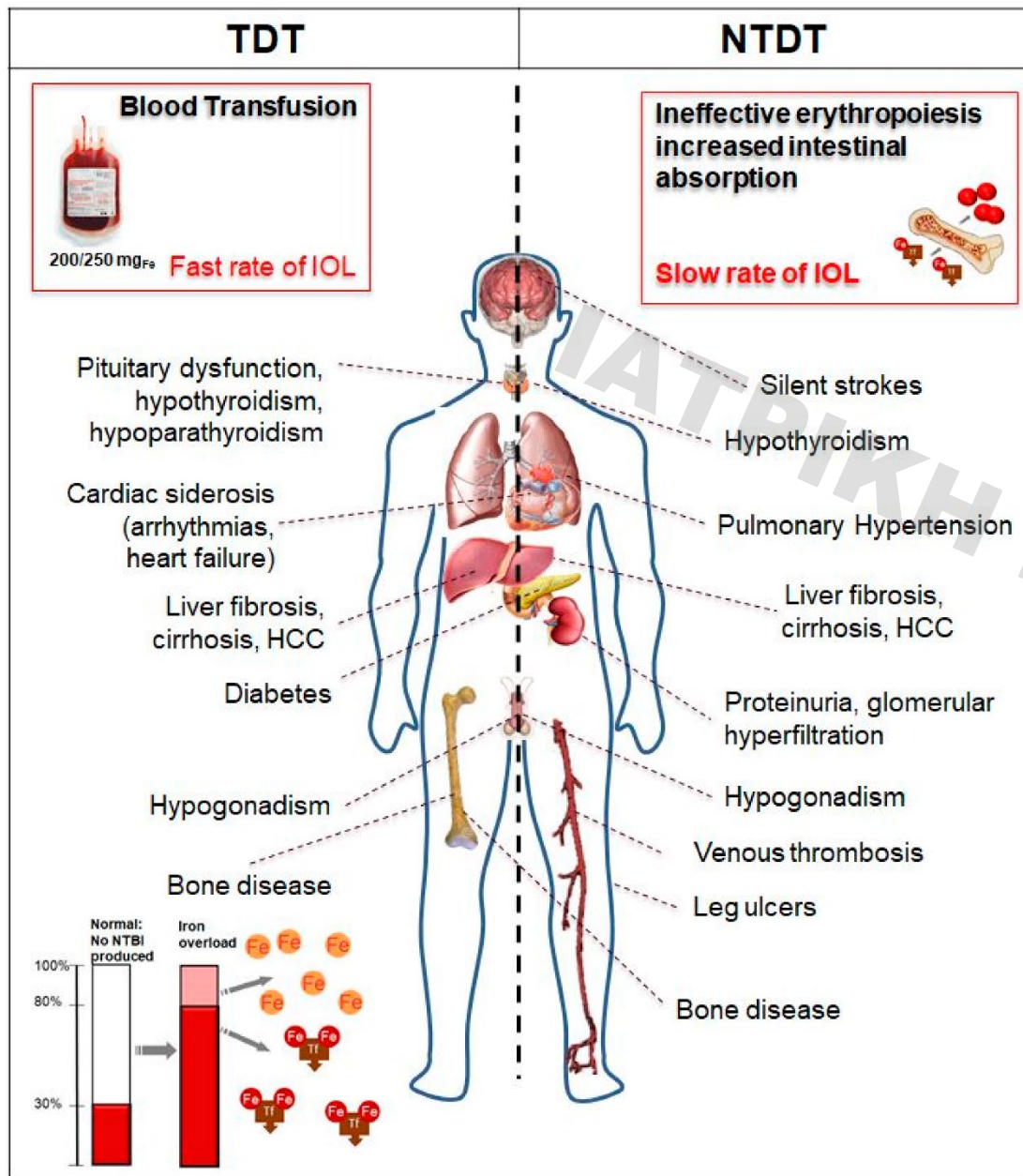
# Αποσιδήρωση

---



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

- Θεραπεία μετάγγισης δεν γίνεται χωρίς παρενέργειες
- Η μεγαλύτερη πρόκληση με την τακτική μετάγγιση αίματος είναι η δευτεροπαθής υπερφόρτωση σιδήρου



## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

### TDT Υψηλή πρόσληψη σιδήρου από την μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων

- Ασταθής κυτταρικός σίδηρος (LCI), απελευθερώνεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (μετά τη φαγοκυττάρωση των μεταγγισμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων) και συνδέεται με την τρανσφερίνη πλάσματος (δύο μόρια  $Fe^{3+}$ )
- Όταν ξεπεραστεί η δεσμευτική ικανότητα της τρανσφερίνης (κορεσμός τρανσφερίνης 60–80%), ο μη δεσμευμένος με τρανσφερίνη σίδηρος (NTBI) συσσωρεύεται σε : ηπατοκύτταρα, μυοκαρδιακά κύτταρα, κύτταρα υπόφυσης και παγκρέατος
- Ο ασταθής σίδηρος πλάσματος (LPI), μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα μέσω διαύλων ασβεστίου
- ROS παράγονται από NTBI/LPI και LCI συμβάλλουν σε οξειδωτικές βλάβες, κυτταρική δυσλειτουργία, απόπτωση, ίνωση και νέκρωση στα όργανα-στόχους
- Κάθε μονάδα μεταγγισμένων συσκευασμένων RBCs (PRBCs) περιέχει 200–250 mg σιδήρου
- 4800–12.000 mg σιδήρου ετησίως (2–4 PRBCs/μήνα) εισάγονται σε ένα συνηθισμένο σχήμα μετάγγισης για έναν ασθενή TDT
- 400–700 mg σιδήρου απορροφάται από τη διατροφή

### NTDT Αυξημένη εντερική απορρόφηση σιδήρου λόγω χρόνιας αναιμίας

- IOL μέσω διαδικασίας συσσώρευσης σιδήρου, με την πάροδο της ηλικίας, ακόμη και απουσίας τακτικών μεταγγίσεων RBC
- Δευτερογενής καταστολή της επιδίνης και αυξημένη εντερική απορρόφηση οδηγούν σε ηπατοκυτταρική υπερφόρτωση σιδήρου και σχετικά χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης ορού σε σύγκριση με ασθενείς με TDT
- NTDT η συσσώρευση σιδήρου εμφανίζεται κατά προτίμηση στο ήπαρ παρά στο μυοκάρδιο

# Θαλασσαιμία - Υπερφόρτωση Σιδήρου

---

- Είτε η υπερφόρτωση σιδήρου προκύπτει από αυξημένη εντερική απορρόφηση - όπως σε ασθενείς με NTDT - είτε είναι δευτερογενής σε τακτικές μεταγγίσεις, μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και επομένως απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση
- Σε ασθενείς με TDT, η συσσώρευση σιδήρου στους ιστούς είναι εμφανής σε παιδιά ηλικίας 2-6 ετών
- αθροιστική φόρτιση σιδήρου που οδηγεί σε τοξικές επιδράσεις οργάνων και δυσλειτουργία (πχ καρδιά, ήπαρ ή ενδοκρινείς αδένες)
- Η μυοκαρδιοπάθεια είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με TDT αν και πρόσφατα μεγάλες μελέτες κοόρτης έχουν επισημάνει υψηλή θνησιμότητα από ηπατικά αίτια σε ασθενείς με TDT
- Σε ασθενείς με NTDT η υπερφόρτωση σιδήρου είναι μια αθροιστική διαδικασία με την πάροδο της ηλικίας και οι ανησυχίες για δευτερογενείς νοσηρότητες ξεκινούν μετά την ηλικία των 10-15 ετών
- Αν και η καρδιακή υπερφόρτωση σιδήρου συνήθως απουσιάζει σε ασθενείς με NTDT έχει παρατηρηθεί
- **συσχέτιση μεταξύ υπερφόρτωσης σιδήρου και ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία και η εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος αναφέρεται όλο και περισσότερο**
- Η υπερφόρτωση σιδήρου σε ασθενείς με NTDT αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης, πνευμονικής υπέρτασης, σιωπηλού εγκεφαλικού επεισοδίου, υποθυρεοειδισμού, υπογοναδισμού, οστεοπόρωσης και νεφρικής νόσου, όπως είναι εμφανές από μελέτες σε ασθενείς με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία

# Διάγνωση και Παρακολούθηση Υπερφόρτωσης Σιδήρου σε Ασθενείς με TDT & NTDT (I)

---

- Μέθοδοι διάγνωσης και παρακολούθησης υπερφόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με TDT και NTDT
- Φερριτίνη ορού (ευρέως διαθέσιμη)
- Η τιμή της φερριτίνης ορού χρησιμοποιείται συνήθως για να υποδείξει την ανάγκη έναρξης ή τροποποίησης της θεραπείας αποσιδήρωσης
- Η αξιολόγηση των τιμών φερριτίνης ορού μπορεί να είναι ένας καλός δείκτης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας αποσιδήρωσης και οι διαθέσιμες οδηγίες συνιστούν μέτρηση των συγκεντρώσεων **φερριτίνης ορού κάθε 3 μήνες**
- Σε ασθενείς με TDT: η διατήρηση συγκεντρώσεων **φερριτίνης < 1000 ng/ml** σχετίζεται με χαμηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα και αυτό το όριο χρησιμοποιείται συνήθως για να υποδείξει την ανάγκη έναρξης **θεραπείας αποσιδήρωσης**
- **Τιμές φερριτίνης ορού σταθερά > 2500 ng/ml** σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών και ενδοκρινικών παθήσεων και, ως εκ τούτου, χρησιμοποιούνται συνήθως για να επισημάνουν την ανάγκη για **τροποποίηση / βελτιστοποίηση της δόσης ή αλλαγή της θεραπείας αποσιδήρωσης**
- Η συσχέτιση υψηλής τιμής φερριτίνης ορού με ηπατική αιμοσιδήρωση είναι συνήθως σαφής

## Διάγνωση και Παρακολούθηση Υπερφόρτωσης Σιδήρου σε Ασθενείς με TDT & NTDT (II)

---

- Μεμονωμένες μετρήσεις φερριτίνης ορού μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές της κατάστασης ενός ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη την **υψηλή μεταβλητότητά της** : **σε φλεγμονή, λοίμωξη, ανεπάρκεια βιταμίνης C, ηπατική δυσλειτουργία και σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου με τιμές υψηλότερες από 4000 ng/ml**
- Αυτή η υψηλή μεταβλητότητα προτείνει ότι, όταν είναι διαθέσιμη και οικονομικά προσιτή, θα πρέπει να συνιστάται η χρήση απεικόνισης για την αξιολόγηση της αιμοσιδήρωσης οργάνων
- Σε ασθενείς με NTDT (αρκετές αναφορές περιπτώσεων) έχει επιβεβαιωθεί ότι **οι συγκεντρώσεις φερριτίνης στον ορό είναι συνήθως χαμηλότερες από ό,τι σε ασθενείς με TDT** με ίδια συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ
- Σε ασθενείς με NTDT (ασθενείς με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία), συγκεντρώσεις φερριτίνης **> 800 ng/ml** σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και συγκεντρώσεις **< 300 ng/ml** σχετίζονται με απουσία κινδύνου νοσηρότητας
- Αυτά τα όρια χρησιμοποιούνται επομένως για να υποδείξουν την ανάγκη έναρξης ή διακοπής χηλικών παραγόντων

# Διάγνωση και Παρακολούθηση Υπερφόρτωσης Σιδήρου σε Ασθενείς με TDT & NTDT (III)

---

- Η μέτρηση της **συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ** έχει γίνει κοινή πρακτική από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, λαμβάνοντας υπόψη την **ισχυρή συσχέτιση με τα συνολικά αποθέματα σιδήρου στο σώμα**
- Οι αρχικές αναφορές βασίστηκαν κυρίως στη χρήση **βιοψίας ήπατος**
- Η χρήση μιας υπεραγώγιμης κβαντικής συσκευής παρεμβολής (**SQUID**) εξακολουθεί να εφαρμόζεται, αλλά η τεχνολογία είναι διαθέσιμη μόνο σε λίγα κέντρα παγκοσμίως.
- Η εισαγωγή της **μαγνητικής τομογραφίας** για τη μη επεμβατική αξιολόγηση της συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ, και αργότερα της συγκέντρωσης σιδήρου στο μυοκάρδιο, θεωρείται μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στη φροντίδα της θαλασσαιμίας την τελευταία δεκαετία
- Για τη μέτρηση του φορτίου σιδήρου στο ήπαρ, **χρησιμοποιούνται και οι δύο τεχνικές R2 και T2\***, καθώς έχουν **επικυρωθεί έναντι μετρήσεων σιδήρου με βιοψία ήπατος**
- δίνουν μέτρηση συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ σε mg σιδήρου ανά g ξηρού βάρους ήπατος
- Είναι επίσης εξίσου αποτελεσματικές **στην αξιολόγηση της χρόνιας ανταπόκρισης στη θεραπεία αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες**



# Διάγνωση και Παρακολούθηση Υπερφόρτωσης Σιδήρου σε Ασθενείς με TDT & NTDT (IV)

---

- **Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (T2\*)** χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του καρδιακού φορτίου σιδήρου (τιμές σε ms), με πρόσφατη επικύρωση έναντι της συγκεντρώσεως σιδήρου του μυοκαρδίου σε mg σιδήρου ανά g βάρους ξηρού ιστού καρδιάς από μετά θάνατο βιοψίες καρδιάς
- Ορισμένες συγκεντρώσεις σιδήρου στο ήπαρ και καρδιακές τιμές T2\* έχουν συνδεθεί με νοσηρότητα σε ασθενείς με θαλασσαιμία
- Σε ασθενείς με TDT: συγκεντρώσεις σιδήρου στο ήπαρ > 7 mg/g συνήθως υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και χαμηλότερες συγκεντρώσεις στόχου χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιπλοκών που σχετίζονται με το φορτίο σιδήρου
- Συγκεντρώσεις σιδήρου στο ήπαρ > 15 mg/g σχετίζονται με προοδευτική ηπατική ίνωση και καρδιακή θνησιμότητα.
- Τιμές T2\*καρδιάς < 20 ms είναι ενδεικτικές μείωσης κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και σχετίζονται με αρρυθμίες, ενώ τιμές < 10 ms σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια και θνησιμότητα
- Αυτοί οι ουδοί χρησιμοποιούνται συνήθως για τον **προσδιορισμό του προφίλ υπερφόρτωσης σιδήρου ενός ασθενούς, για την αξιολόγηση της ανταπόκρισής του στη θεραπεία αποσιδήρωσης σε κλινικές μελέτες και για την προσαρμογή του τύπου και της δόσης του χηλικού παράγοντα στην πρακτική ρουτίνας**



# Διάγνωση και Παρακολούθηση Υπερφόρτωσης Σιδήρου σε Ασθενείς με TDT & NTDT (V)

---

---

- Σε ασθενείς με NTDT (ενδιάμεση β-θαλασσαιμία) :
- τιμές συγκέντρωσης **σιδήρου στο ήπαρ (LIC) > 5 mg/g** σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα
- σύσταση έναρξης χηλικού παράγοντα σε ασθενείς που παρουσιάζουν:
  - **συγκεντρώσεις σιδήρου στο ήπαρ > 5 mg/g**
- **Οι ασθενείς με α-θαλασσαιμία** τείνουν να εμφανίζουν βραδύτερα υπερφόρτωση σιδήρου από τους ασθενείς με άλλες μορφές NTDT και συνήθως λαμβάνονται υπόψη πρότυπα αποσίδηρωσης χαμηλότερης έντασης.
- Οι περισσότερες διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν **αξιολόγηση κάθε 6, 12 ή 24 μήνες** ανάλογα με τη σοβαρότητα της υπερφόρτωσης σιδήρου και τις ανάγκες προσαρμογής του χηλικού παράγοντα

# Χηλικοί Παράγοντες (I)

---

- Τρεις χηλικοί παράγοντες είναι επί του παρόντος διαθέσιμοι για τη θεραπεία της υπερφόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με θαλασσαιμία:
  1. **δεφεροξαμίνη** (σε υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση)
  2. **δεφεριπρόνη** (από του στόματος σε μορφή δισκίου ή διαλύματος)
  3. **deferasirox** (από του στόματος σε διασπειρόμενα δισκία και πρόσφατα, σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
- Δεδομένα από πολλές μεγάλες, τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν : **την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της από του στόματος θεραπεία αποσιδήρωσης στην απομάκρυνση του σιδήρου από το ήπαρ και την καρδιά**, η οποία αντιπροσωπεύει σημαντική πρόοδο στη διαχείριση του ασθενή λόγω της μεγαλύτερης ευκολίας σε σύγκριση με την παρεντερική δεφεροξαμίνη
- Ωστόσο, η παρεντερική δεφεροξαμίνη παραμένει η θεραπεία εκλογής **σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιοπάθεια** και μπορεί να είναι η μόνη οικονομικά προσιτή επιλογή σε χώρες με φτωχούς πόρους
- Η διασφάλιση της συμμόρφωσης στη θεραπεία είναι απαραίτητη
- Η συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης συσχετίζεται τόσο με την αποτελεσματική διαχείριση όσο και με την επιβίωση των ασθενών, όπως είναι εμφανές από αρκετές μελέτες

## Χηλικοί Παράγοντες (II)

Χαρακτηριστικά και στοιχεία χηλικών παραγόντων για τη διαχείριση της υπερφόρτωσης σιδήρου στη θαλασσαιμία (I)			
	ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ
Τρόπος χορήγησης	Υποδόρια ή ενδοφλέβια	Από του στόματος	Από του στόματος
Συχνότητα	8–12 ώρες, 5–7 ημέρες την εβδομάδα	3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα
Χρόνος ημίσειας ζωής φαρμάκου	20-30 min	3-4 h	12-6 h
Λιποδιαλυτότητα	Χαμηλή	Ενδιάμεση	Υψηλή
Οδός απέκκρισης σιδήρου	Ούρα και κόπρανα	Ούρα	Κόπρανα
Συνιστώμενη δόση	40-100 mg/kgr την ημέρα	75-100 mg/kgr την ημέρα	TDT: 20–40 mg/kg την ημέρα NTDT: 5–20 mg/kg την ημέρα
Ένδειξη κατευθυντήριων οδηγιών TIF	>2 ετών: πρώτης γραμμής	2–6 ετών: δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα	2–6 ετών: πρώτης γραμμής (ΗΠΑ), δεύτερης γραμμής (ΕΕ).
TDT		>6 ετών: δεύτερη γραμμή	>6 ετών: πρώτης γραμμής
NTDT	Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία	Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία	>10 ετών: πρώτης γραμμής

# Χηλικοί Παράγοντες (III)

## Χαρακτηριστικά και στοιχεία χηλικών παραγόντων για τη διαχείριση της υπερφόρτωσης σιδήρου στη θαλασσαιμία (II)

	ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ
<b>Κλινικά δεδομένα</b>			
<b>TDT</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Μείωση της συγκέντρωσης φερριτίνης ορού και σιδήρου στο ήπαρ</li><li>• βελτίωση του καρδιακού T2*</li><li>• βελτίωση της καρδιακής δυσλειτουργίας (με συνεχή έγχυση)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Βελτίωση του καρδιακού T2* σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δεφεροξαμίνη (υψηλότερες δόσεις από ό,τι συνήθως χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη)</li><li>• Βελτίωση στην καρδιακή δυσλειτουργία σε συνδυασμό με δεφεροξαμίνη</li><li>• Βελτίωση της ενδοκρινολογικής δυσλειτουργίας σε συνδυασμό με δεφεροξαμίνη ή deferasirox</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Μείωση της συγκέντρωσης φερριτίνης ορού και σιδήρου στο ήπαρ μετά από έως και 5 χρόνια και του καρδιακού T2* μετά από έως και 3 χρόνια θεραπείας, ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου</li><li>• Δεν είναι κατώτερη από τη δεφεροξαμίνη για τη βελτίωση του καρδιακού T2*</li><li>• Βελτίωση στην ηπατική ίνωση και φλεγμονή, σταθεροποίηση της καρδιακής λειτουργίας, σταθεροποίηση της ενδοκρινολογικής λειτουργίας</li></ul>
<b>NTDT</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Τα δεδομένα περιορίζονται σε σειρές περιπτώσεων και μικρές μελέτες</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Τα δεδομένα περιορίζονται σε σειρές περιπτώσεων και μικρές μελέτες</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σημαντική μείωση της συγκέντρωσης φερριτίνης ορού και σιδήρου στο ήπαρ μετά από έως και 2 χρόνια θεραπείας</li></ul>
<b>Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	Οφθαλμολογικά και ακουστικά προβλήματα, καθυστέρηση στην σωματική ανάπτυξη, τοπικές αντιδράσεις, αλλεργία	ακοκκιοκυτταραιμία ή ουδετεροπενία, Γαστρεντερικά συμπτώματα, αρθραλγία	Γαστρεντερικά συμπτώματα, αυξημένη κρεατινίνη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα
<b>Κύηση</b>	Αντενδείκνυται (αλλά έχει χρησιμοποιηθεί στο τρίτο τρίμηνο)	Αντενδείκνυται	Αντενδείκνυται

# Συνδυαστική Θεραπεία Αποσιδήρωσης

1. Για να αυξηθεί η συνολική έκθεση σε χηλικούς παράγοντες όταν η μονοθεραπεία σε εγκεκριμένες δόσεις είναι ανεπαρκής
2. Όταν η δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα περιορίζει τη μονοθεραπεία
3. Όταν ο ταυτόχρονος συνδυασμός έχει τη δυνατότητα να αυξήσει συνεργατικά τα ποσοστά κυτταρικής αφαίρεσης σιδήρου
4. Όταν η συμμόρφωση με τη μονοθεραπεία στην απαιτούμενη συχνότητα είναι ανεπαρκής

## Δεσφερριοξαμίνη (Δεφεροξαμίνη) + Δεφεριπρόνη

- Καθώς το αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου επιτυγχάνεται μόνο στο 1/3 περίπου των ασθενών που λαμβάνουν 75 mg/kg δεφεριπρόνης, μπορεί να προστεθεί δεσφερριοξαμίνη για τη βελτίωση της απέκκρισης σιδήρου
- Η συνδυαστική θεραπεία δεσφερριοξαμίνης/δεφεριπρόνης έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια με στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα

## Δεσφερριοξαμίνη + Δεφερασιρόξη

- Οι συνδυασμοί deferasirox και desferrioxamine είναι επίσης αποτελεσματικοί και καλά ανεκτοί
- Οι Aydinok *et al* . εμφάνισαν μείωση της φερριτίνης κατά 44% και 52% στο LIC, με αύξηση του καρδιακού T2\* κατά 33% σε μια προοπτική μελέτη 60 ασθενών με σοβαρή ηπατική και καρδιακή υπερφόρτωση σιδήρου

## Δεφεριπρόνη + Δεφερασιρόξη

- Αυτός είναι ένας εξαιρετικά ελκυστικός συνδυασμός και παρόλο που η εμπειρία είναι σχετικά περιορισμένη, τουλάχιστον μία τυχαιοποιημένη μελέτη δείχνει ότι είναι αποτελεσματικός βελτιώνοντας ιδιαίτερα τον καρδιακό T2\*

## Επαγωγείς Hb F (Υδροξουρία)

---

- **Υδροξουρία**  $\Rightarrow$  επάγει την παραγωγή των  $\gamma$ -σφαιρίνων  $\Rightarrow$  δέσμευση με περίσσεια  $\alpha$ -αλυσίδων παραγωγή HbF, μείωση ανισορροπίας  $\alpha / \beta$  αλύσεων  $\Rightarrow$  **βελτίωση μη αποδοτικής ερυθροποίησης**
- Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης που περιλαμβάνουν και την μελέτη OPTIMAL CARE υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με υδροξουρία **σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα:**
  - Εξωμυελικής αιμοποίησης
  - Οστεοπόρωσης
  - Υποθυρεοειδισμού
  - Πνευμονικής Υπέρτασης
- ✓ Ακόμη δεν υπάρχουν άμεσες προοπτικές μελέτες (Direct prospective evidence) και **δεν έχει συστηματικά καθιερωθεί το κλινικό πλεονέκτημα της θεραπείας με υδροξουρία**
- ✓ Αρκετές μη τυχαιοποιημένες και αναδρομικές μελέτες (non-randomized and retrospective studies) έχουν αξιολογήσει τους επαγωγείς της HbF **στη NTDT και θεωρούν ότι είναι ασφαλείς και κλινικά αποτελεσματικοί**
- ✓ **Αύξηση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 1 g / dL σε 6 μήνες θεραπείας θεωρείται επαρκής απόκριση**
- ✓ **Περιοδική αξιολόγηση ασθενών για διατήρηση οφέλους έναντι ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως εξανθήματα, αλωπεκία, γαστρεντερικές διαταραχές και μυελοτοξικότητα**

# Σπληνεκτομή

- **Σπληνεκτομή: εναλλακτική ή συμπληρωματική θεραπεία στην μετάγγιση**
- έχει πλέον καταστεί σχεδόν απαρχαιωμένη σε ασθενείς με TDT, ειδικά στο πλαίσιο της βελτιωμένη πρόσβαση και ασφάλεια στις μεταγγίσεις αίματος όσον αφορά τις αιματογενείς λοιμώξεις
- εξακολουθεί να χρησιμοποιείται πιο συχνά σε ασθενείς με NTDT, επειδή μπορεί να είναι αρκετή για τη βελτίωση της ήπιας έως μέτριας αναιμίας και την αποφυγή της ανάγκης για μεταγγίσεις.
- Ωστόσο, δεδομένα για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη σπληνεκτομή συνεχίζουν να συσσωρεύονται στον πληθυσμό των ασθενών με θαλασσαιμία, παράλληλα με τον γνωστό κίνδυνο μόλυνσης και σήψης
- προάγει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας στη θαλασσαιμία λόγω της μειωμένης ικανότητας σάρωσης των προπηκτικών ερυθρών αιμοσφαιρίων και των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων
- Μελέτες παρατήρησης έχουν αποδείξει περαιτέρω ότι οι NTDT ασθενείς με σπληνεκτομή διατρέχουν 4-5 φορές αυξημένο κίνδυνο:
- φλεβικής θρόμβωσης
- πνευμονικής υπέρτασης
- Άτονων ελκών
- Σιωπηλών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων
- από τους ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή
- Ενδείξεις σπληνεκτομής:

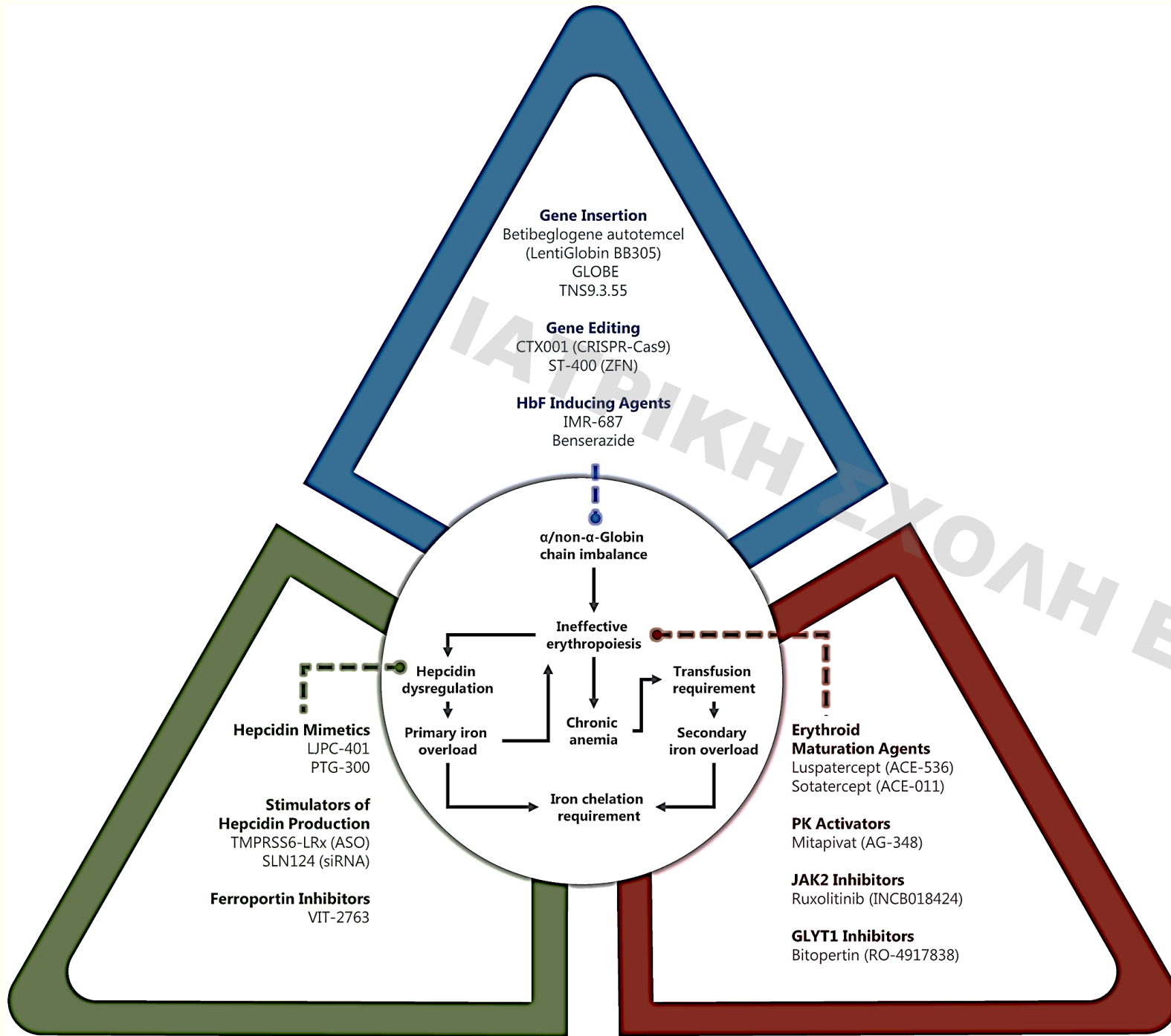
**Επιδείνωση αναιμίας που οδηγεί σε καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης**

**Αδυναμία μετάγγισης αίματος και αποσιδήρωσης**

**Κλινικά συμπτωματική σπληνομεγαλία και υπερσπληνισμός**

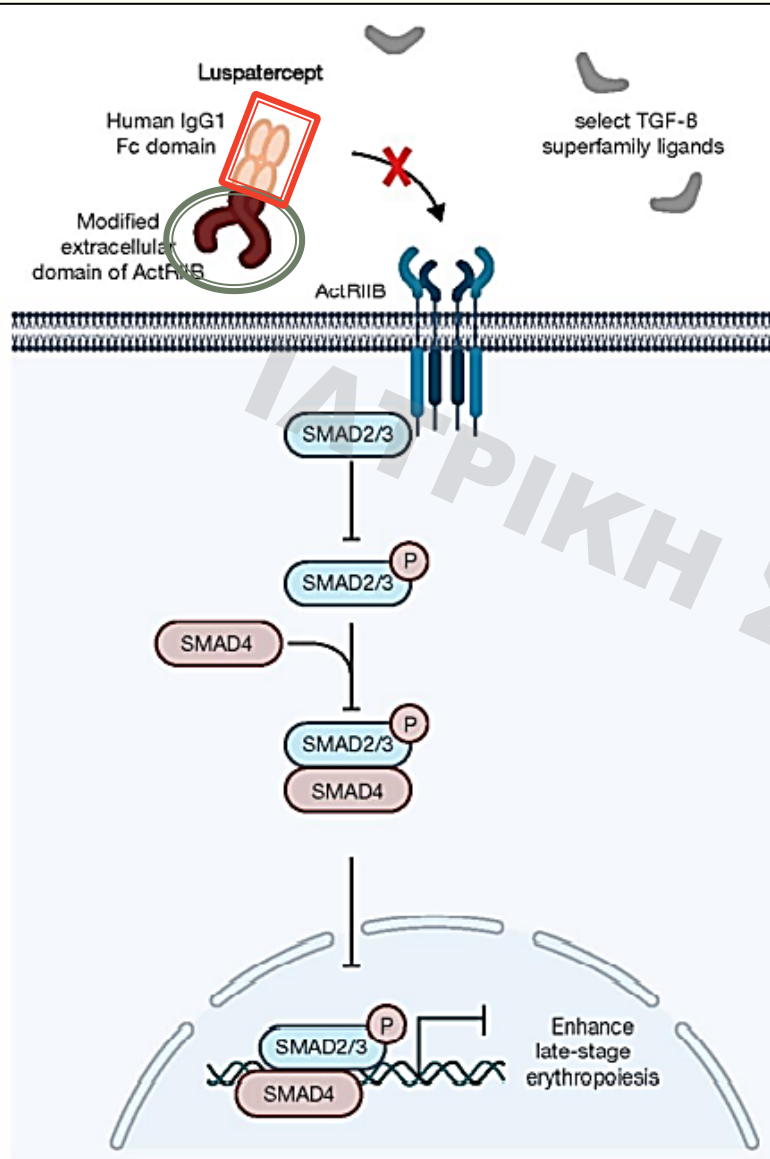


## Νέες Θεραπείες clinical trials in $\beta$ -thalassemia



- **Διόρθωση της ανισορροπίας των  $\alpha/\beta$  σφαιρινών**
  1. Προσεγγίσεις με θεραπευτική δυνατότητα
    - Gene insertion
    - Gene editing
  2. Επαγωγείς της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης
- **Στόχευση στη μη αποδοτική ερυθροποίηση και στη παθολογία των ερυθροκυττάρων**
  1. Παράγοντες ωρίμανσης ερυθροειδών
  2. Ενεργοποιητές της Pyruvate kinase
  3. Αναστολείς της Janus kinase 2
  4. Αναστολείς του Glycine transporter 1
- **Στόχευση στην απορρύθμιση του σιδήρου**
  1. Μιμητές της επιδίνης
  2. Διεγέρτες παραγωγής επιδίνης
  3. Αναστολείς Ferroportin

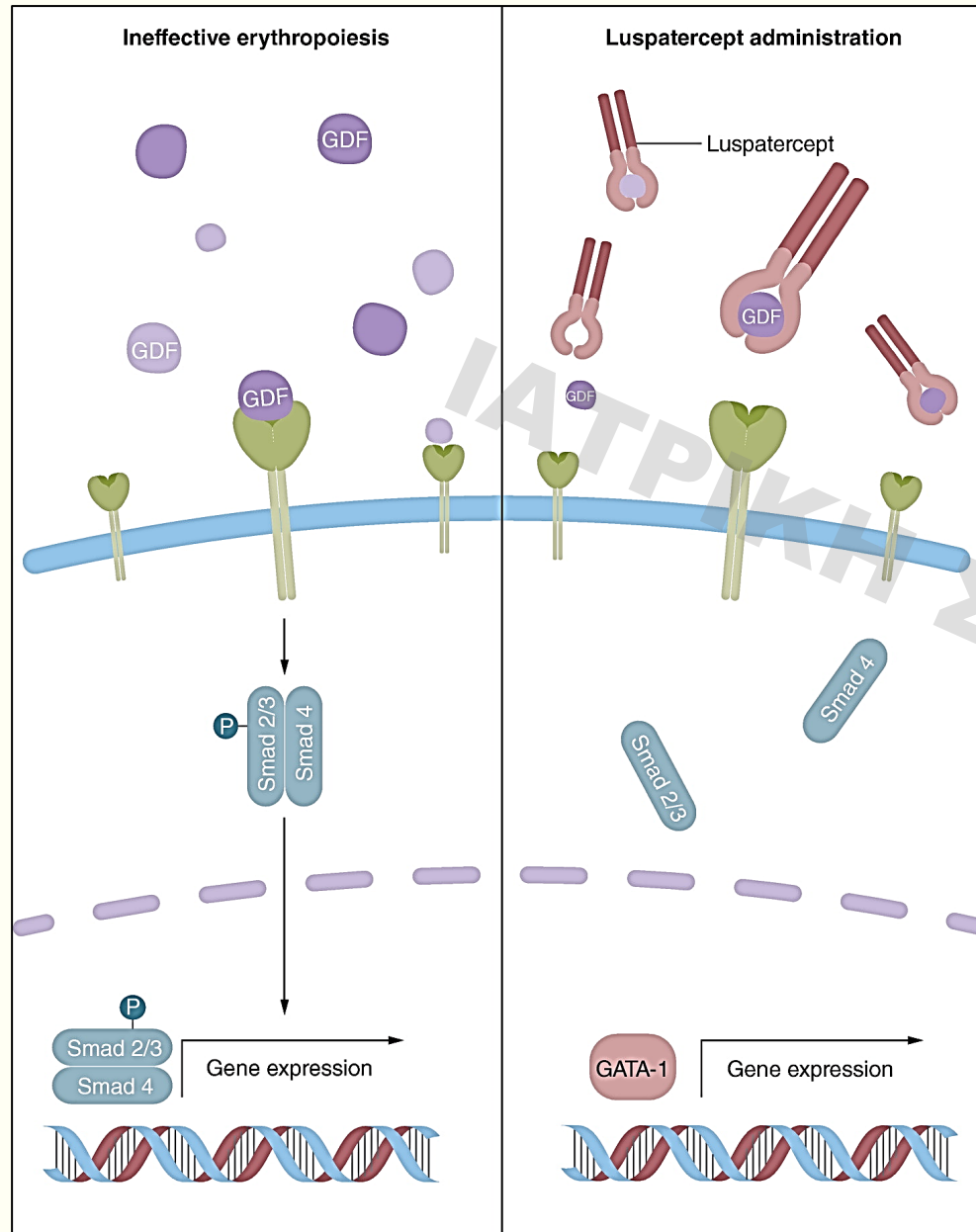
## Μηχανισμός δράσης του LUSPATERCEPT



### Luspatercept (Bristol Myers Squibb)

- παράγοντας ωρίμανσης ερυθροειδών (erythroid)
- ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από την εξωκυτταρική περιοχή του ανθρώπινου υποδοχέα ακτιβίνης τύπου IIB (ActRIIB), τροποποιημένη με μια απλή υποκατάσταση αμινοξέος (L79D) παράλληλα με N- και C-τερματικές περικοπές, συνδεδεμένη με την (Fc) περιοχή της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης (Ig) G
- υποδοχέας ActRIIB είναι μέλος της υπερικογένειας των υποδοχέων (TGF-β)
- μέλη της υπερικογένειας TGF-β (GDF11, GDF8 και ακτιβίνη B) πιστεύεται ότι δρουν ως ρυθμιστές της ερυθροποίησης στο τελικό της στάδιο μέσω ενεργοποίησης μεταγραφικών μεσολαβητών όπως το Smad2/3


## LUSPATERCEPT (ACE-536)



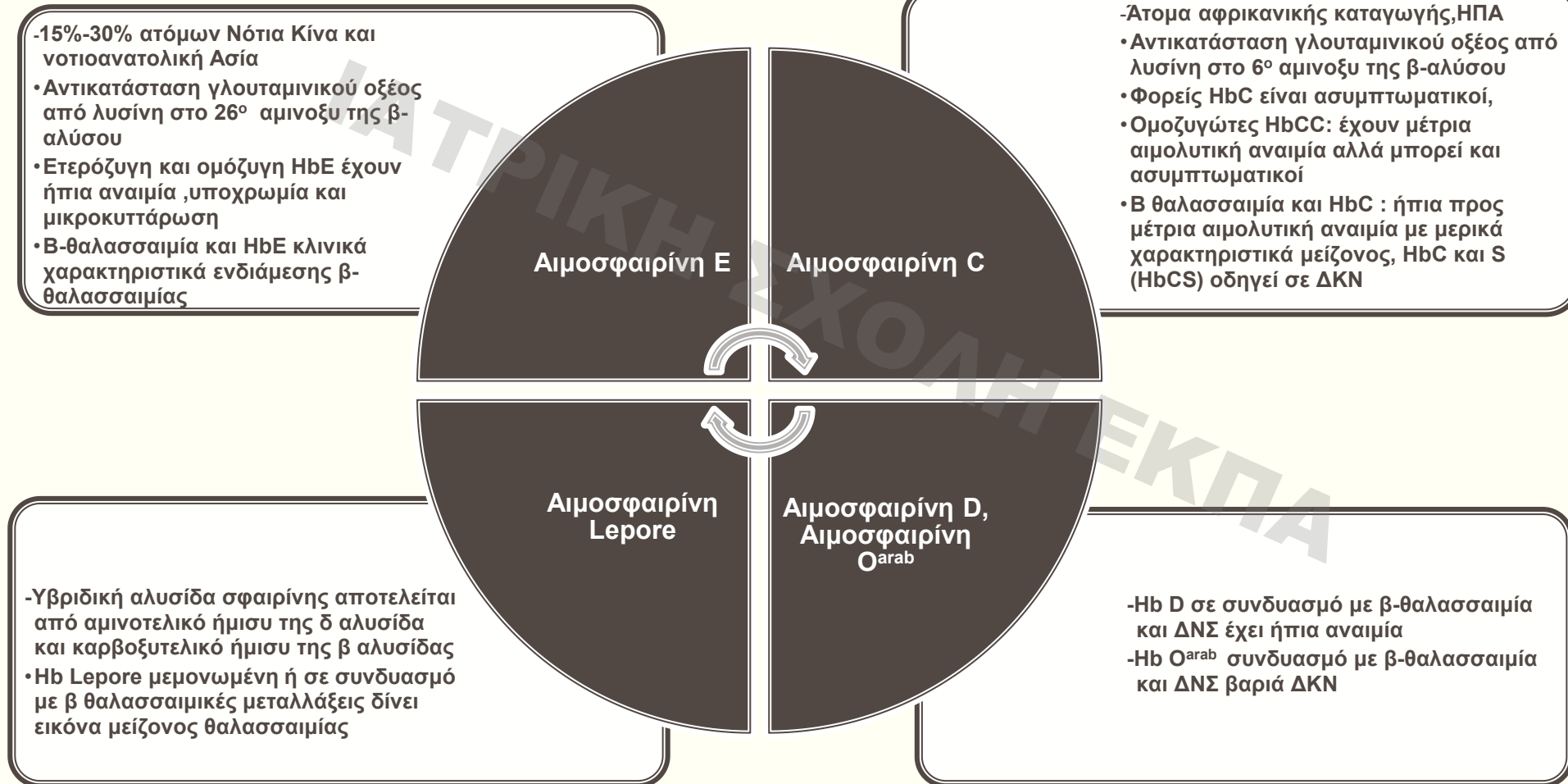
- Το Luspatercept δρα ως επιλεκτικός συνδέτης-παγίδα και δεσμεύει κατά προτίμηση συνδέτες της υπεροικογένειας TGF- $\beta$ , όπως GDF11, GDF8 και ακτιβίνη B, in vivo
- Η προκύπτουσα ισχυρή αναστολή της σηματοδότησης του TGF- $\beta$  μέσω του Smad2/3 έχει αποδειχθεί ότι προάγει τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των προδρόμων ερυθροειδών στο τελευταίο στάδιο ωρίμανσης των ερυθροβλαστών

# Έγκριση LUSPATERCEPT

---

- Το Luspatercept είναι θεραπεία εγκεκριμένη από τον FDA (2019) και τον EMA(2020)
-  για τη θεραπεία της αναιμίας σε ενήλικες με β-θαλασσαιμία που χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις
- Οι μελέτες που περιλαμβάνουν το Luspatercept για τη θεραπεία της β-θαλασσαιμίας συνεχίζονται με
  1. Μελέτη Φάσης II που διερευνά το Luspatercept σε ενήλικες με NTD β-θαλασσαιμία και
  2. Μελέτη Φάσης IIa που αξιολογεί το Luspatercept σε παιδιατρικούς ασθενείς που χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις αίματος

# Άλλες Αιμοσφαιρινοπάθειες (E,C,Lepore,D,O<sup>arab</sup>)



---

---

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ !



Ανθισμένη Αμυγδαλιά /Βίνσεντ βαν Γκογκ