

A.T.E.I. ΚΡΗΤΗΣ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

**«ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ & ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ»**

**ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ
ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΔΑΡΙΒΙΑΝΑΚΗ**

**ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΕΣ
ΜΠΑΛΙΟΥ ΜΑΡΟΥΣΩ
ΝΙΚΟΛΙΔΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ
ΤΣΑΓΚΟΥΛΗ ΜΑΡΙΑ**

Ηράκλειο, Απρίλιος 2003

*Στις αξιολάτρευτες οικογένειες μας
που μας στήριξαν δυναμικά στην
πορεία που διαγράψαμε τα τελευταία
χρόνια, καθώς και στους αξιόλογους
καθηγητές μας που μας έδωσαν τα
εφόδια να φτάσουμε ως εδώ!!!*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ :ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ

	ΣΕΛΙΔΕΣ
1ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ- ΓΕΝΙΚΑ	
1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΩΝ.....	6
1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	16
1.3 ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΑΝΑΦΟΡΑ.....	19
2ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ	
2.1 ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΕΣ- ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	70
2.2 ΝΟΣΟΣ COOLEY- ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	73
3ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ- ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ	
3.1 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ.....	76
3.2 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ- ΔΟΜΗ& ΣΥΝΘΕΣΗ.....	84
3.3 Α- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....	93
3.4 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΜΙΝΟΡ ΚΑΙ ΜΑΥΟΡ.....	95
3.5 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ- ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ Β- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ.....	101
3.6 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ	104
4ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ- ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	
4.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΑ ΜΕΣΑ ΠΟΥ ΔΙΑΘΕΤΟΥΜΕ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	107
5ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ- ΠΡΟΛΗΨΗ & ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ I	
5.1 ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	124
5.2 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	128
5.3 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ – ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ- ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ- ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ.....	132
6ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ- ΠΡΟΛΗΨΗ & ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ II	
6.1 ΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΡΓΑΣΤΟΥΝ ΚΑΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΓΙΑ ΝΑ ΕΧΟΥΜΕ ΤΟ ΕΠΙΘΥΜΗΤΟ- ΑΡΕΣΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ.....	135
6.2 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ	137

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ : ΠΡΑΚΤΙΚΟ- ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ

1. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ	139
2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ	142

ΤΡΙΤΟ ΜΕΡΟΣ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	156
2. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	158

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΣΕΛΙΔΑ.....	160
-------------	-----

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ

1ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΓΕΝΙΚΑ

1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

1.3 ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΑΝΑΦΟΡΑ

1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

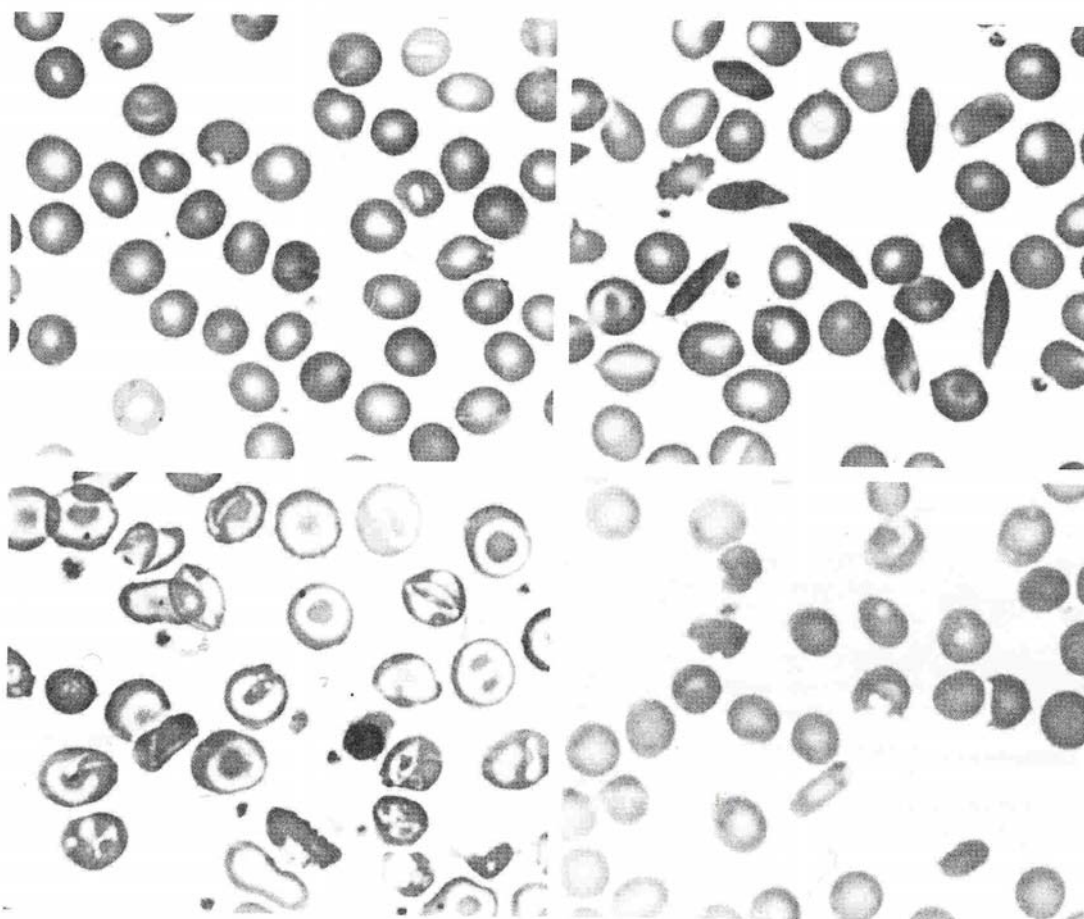
ΟΡΙΣΜΟΣ

Αναιμία είναι η ελάττωση της μάζας των ερυθροκυττάρων ή της αιμοσφαιρίνης του αίματος σε επίπεδα χαμηλότερα από εκείνα που καλύπτουν τις φυσιολογικές ανάγκες που καθορίζουν οι απαιτήσεις των ιστών σε οξυγόνο. Τα συμβατικά φυσιολογικά όρια των συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης αντιπροσωπεύουν τις τιμές που ελήφθησαν από το 95% των φυσιολογικών ατόμων ενός υγιούς πληθυσμού, εάν δεχθούμε ότι ο πληθυσμός αυτός έχει φυσιολογική κατανομή.

ΠΙΝΑΚΑΣ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

	ΑΝΔΡΩΝ	ΓΥΝΑΙΚΩΝ
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (g/dl)	13,5-17,5	11,5-15,5
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ (%)	40-52	36-48
ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ (×10 εις την 12/L)	4,5-6,5	3,9-5,6
ΜΕΣΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΑΝΑ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ (MHC) (pg)	27-34	27-34
ΜΕΣΟΣ ΟΓΚΟΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ (MCV) (fl)	80-95	80-95
ΜΕΣΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΑΝΑ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ (MCHC) (g/dl)	30-35	30-35
ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΑ (×10εις την 9/L)	4-11	4-11
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ (×10εις την 12/L)	150-450	150-450
ΔΙΚΤΥΟΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ (%)	0,5-1,5	0,5-1,5

Αυτές παρουσιάζουν διαφορές ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες ,σε βρέφη και σε παιδιά που αναπτύσσονται, καθώς και σε διάφορες μεταβολικές καταστάσεις. Η αναιμία δεν είναι, η ίδια, πάθηση, αλλά εκδήλωση πολλών παθολογικών καταστάσεων, των οποίων αποτελεί κλινική έκφραση. Κατά συνέπεια, η ανάλυση κάθε αναιμίας θα πρέπει να ακολουθεί ένα λογικό τρίπτυχο, δηλαδή: 1.να αναζητεί τους μηχανισμούς με τους οποίους προκαλείται η αναιμία, π.χ. αιμορραγία, απουσία παραγωγής ερυθροκυττάρων ή υπέρμετρη καταστροφή τους, 2. να αναγνωρίζει τις παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν την αναιμία και 3. να αξιολογεί μορφολογικά το παρασκεύασμα του περιφερικού αίματος



Εικ. Μικροφωτογραφίες παρασκευασμάτων περιφερικού αίματος. Επάνω αριστερά: σφαιροκύτταρα: αποστρογγυλωμένα, πυκνοχρωματικά ερυθροκύτταρα χωρίς κεντρική ωχρότητα, από ασθενή με κληρονομική σφαιροκυττάρωση. Επάνω δεξιά:δρεπανοκύτταρα τυπικά της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Κάτω αριστερά: στοχοκύτταρα τυπικά της θαλασαιμίας. Κάτω δεξιά: σχιστοκύτταρα(τμήματα ερυθροκυττάρων)τυπικά της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας.

Τα στοιχεία που καθορίζουν τα φυσιολογικά όρια της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και του αριθμού των ερυθροκυττάρων είναι η ηλικία, το φύλο και το υψόμετρο διαβίωσης του ατόμου. Τα νεογνά παρουσιάζουν υψηλές τιμές, οι οποίες σύντομα ελαττώνονται εξαιτίας της γρήγορης σωματικής αύξησης που συνοδεύει τη βρεφική ηλικία. Πριν από την εφηβεία, εξάλλου, οι τιμές των παραπάνω είναι ίδιες και στα δύο φύλα αλλά, με την είσοδο στην εφηβεία οι ορμόνες του ανδρικού φύλου προκαλούν αύξηση της ερυθροποίησης με αποτέλεσμα στην ώριμη ηλικία οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη των ανδρών να είναι 4g/dl και κατά 5-7%, αντίστοιχα υψηλότερες από τις τιμές των γυναικών. Οι υγιείς ηλικιωμένοι, τέλος, φυσιολογικά δεν παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη λόγω, όμως, της μεγαλύτερης συχνότητας χρόνιων παθήσεων στις μεγάλες ηλικίες, οι αντίστοιχοι πληθυσμοί είναι δυνατόν να παρουσιάσουν κάποια ελάττωση των τιμών αυτών. Τα άτομα που ζουν σε υψόμετρο μεγαλύτερο από τα 1200 μέτρα από την επιφάνεια της θάλασσας παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές αιματοκρίτη, οι οποίες φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν τη φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού τους στην ελάττωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης που συνεπάγεται η χαμηλότερη μερική πίεση οξυγόνου στον ατμοσφαιρικό αέρα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Τα σημεία και συμπτώματα της αναιμίας ποικίλουν ανάλογα με την ταχύτητα της εγκατάστασης και την ανάπτυξη ή μη της καρδιαγγειακής πάθησης

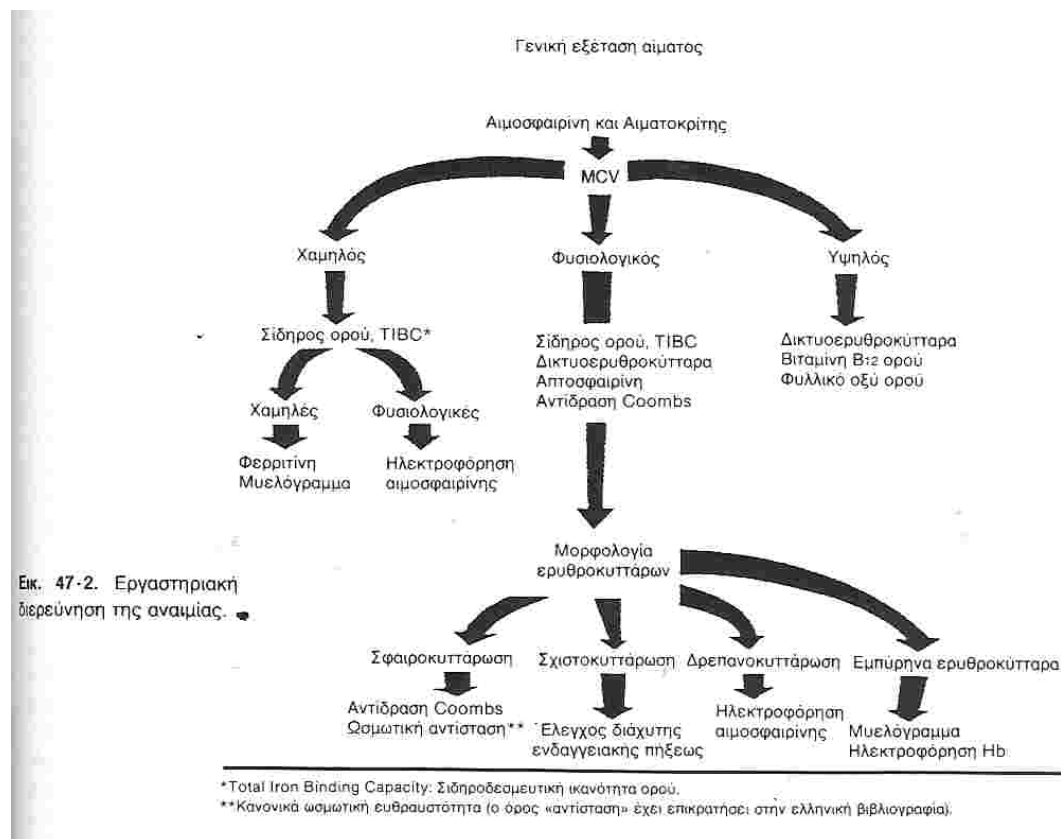
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

<i>Από το ιστορικό</i>
1. Οικογενειακό ιστορικό: αναιμίας, σπληνομεγαλίας, ίκτερου, σπληνεκτομής
2. Απόρριψη του ασθενούς σαν αιμοδότη.
3. Εύκολη κόπωση.
4. Ωχρότητα, ίκτερος.
5. Απώλεια αίματος ή τάση για αιμορραγίες.
6. Υποσιτισμός, δυσαπορρόφηση, αλκοολισμός.
7. Χρόνιες παθήσεις.
8. Μετάγγιση ή θεραπεία με σίδηρο
9. Πολλές κυήσεις, μηνορραγία.
<i>Από την κλινική άσκηση</i>
1. Δέρμα και βλεννογόνοι : ωχρότητα, ίκτερος, πορφύρα, λεία ή ερυθρή γλώσσα, συγγειλίτιδα, κοιλωνυχία, τελαγγειεκτασία.
2. Αδενοπάθεια.
3. Ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία.
4. Ταχυκαρδία, μεγαλοκαρδία, φυσήματα.
5. Ευαισθησία των οστών κατά την ψηλάφηση.
6. Νευροπάθεια.
7. Ταχυκαρδία, καρδιομεγαλία, φυσήματα.

Έτσι, η γρήγορη απώλεια αίματος, ιδιαίτερα όταν συνεπάγεται γρήγορη ελάττωση του όγκου του πλάσματος, ή η έντονη αιμόλυση, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε αντιρροπιστικές καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, όπως ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, αγγειοσύσπαση του δέρματος και των άκρων, δύσπνοια κατά την προσπάθεια και αδυναμία. Αντίθετα, οι αναιμίες που αναπτύσσονται με αργό ρυθμό, όπως είναι εκείνες που οφείλονται σε έλλειψη θρεπτικών παραγόντων, επιτρέπουν τη βαθμιαία αύξηση του όγκου του πλάσματος και την αντιρρόπηση της κατάστασης με βαθμιαία αύξηση του

κατά λεπτόν όγκου αίματος. Ο ασθενής μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικός, αναφέροντας μόνο ελαφρά δύσπνοια κατά την προσπάθεια ή, αν πάσχει από στεφανιαία νόσο, επίταση της στηθάγχης. Σε περισσότερο προχωρημένες αναιμίες, διαφόρων τύπων, είναι δυνατό να παρατηρηθούν ωχρότητα του δέρματος και των βλεννογόνων, ίκτερος, συγχειλίτιδα (ραγάδες των γωνιών του στόματος), ερυθρή και λεία γλώσσα, και κοιλωνυχία. Ο βαθμός, εξάλλου, της αναιμίας, στον οποίο παρατηρούνται καρδιαγγειακές διαταραχές ,ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με την πάθηση, την ηλικία , το επίπεδο της δραστηριότητας και την καρτερία του ασθενούς. Για παράδειγμα, οι διανοητικές διαταραχές που θα παρουσιάσει ένα ηλικιωμένο άτομο το οποίο διάγει καθιστική ζωή, μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό κλινικό στοιχείο αναιμίας, ενώ η ελαττωμένη δραστηριότητα είναι δυνατό να συγκαλύψει την αδυναμία του για σωματική άσκηση.

Εικ. Εργαστηριακή διερεύνηση της αναιμίας



Η αξιολόγηση της αναιμίας επιτυγχάνεται καλύτερα αν τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συνεκτιμηθούν κατά τρόπο συστηματικό. Το πρώτο βέβαια ερώτημα είναι αν ο ασθενής έχει πράγματι αναιμία. Η αύξηση του όγκου του πλάσματος, η φόρτιση του οργανισμού με υγρά και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι δυνατό να προκαλέσουν «αναιμία από αραίωση», η οποία εξαφανίζεται όταν αποκατασταθεί το ισοζύγιο υγρών. Αν υπάρχει αναιμία, το επόμενο ερώτημα είναι αν πρόκειται για επίκτητη ή κληρονομική. Ιδιαίτερη σημασία, από την άποψη αυτή, έχει το οικογενειακό ιστορικό, ειδικά στην περίπτωση των αιμολυτικών αναιμιών, των οποίων ενδείξεις μπορούν να αποτελέσουν ο ίκτερος, η σπληνομεγαλία ή η χολολιθίαση, που έχουν παρατηρηθεί σε μέλη της οικογένειας του ασθενούς. Σημασία επίσης έχει η εθνικότητα του ατόμου, γιατί οι λαοί της Μεσογείου, της Αφρικής και της Άπω Ανατολής παρουσιάζουν μεγάλη συχνότητα αιμοσφαιρινοπαθειών. Το απόμακροχρόνου αναφερόμενο ιστορικό αναιμίας, σε σχέση με την πρόσφατη έναρξη, αποτελεί ουσιώδες διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο. Το τρίτο ερώτημα είναι αν ο ασθενής παρουσιάζει απώλεια αίματος. Τα συχνότερα αίτια της αναιμίας είναι η απώλεια αίματος και η έλλειψη σιδήρου. Ενώ, όμως, η σιδηροπενία των παιδιών και των εγκύων γυναικών μπορεί να οφείλεται σε ελαττωμένη πρόσληψη σιδήρου, στους ενήλικες το βασικότερο αίτιο της είναι η απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό ή από το γεννητικό σύστημα. Ένα τέταρτο στοιχείο, που πρέπει να ερευνηθεί, είναι η παρουσία ενδείξεων κακής διατροφής ή δυσαπορροφησης. Μία συχνή, για παράδειγμα μορφή υποσιτισμού στους αστικούς πληθυσμούς της Δύσης είναι η έλλειψη φιλικού οξέος, στην οποία παρουσιάζουν ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι που ζουν μόνοι τους και οι αλκοολικοί. Το πέμπτο ερώτημα αφορά την παρουσία, ή όχι, ενδείξεων αιμόλυσης. Οι κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες είναι συχνές σε ορισμένους πληθυσμούς, ενώ οι επίκτητες είναι σπάνιες και παρατηρούνται στα πλαίσια αυτοάνοσων παθήσεων και αντιδράσεων σε φάρμακα. Έκτο, είναι η ύπαρξη ενδείξεων επαφής με τοξικές ουσίες ή λήψης φαρμάκων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν καταστολή του μυελού και αναιμία. Και τέλος, η παρουσία χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων, νεφρικής ανεπάρκειας ή καρκίνου, που

συνοδεύονται από δευτεροπαθή αναιμία, τη λεγόμενη «αναιμία των χρόνιων παθήσεων».

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η εργαστηριακή εκτίμηση της αναιμίας αρχίζει με το αιμοδιάγραμμα, δηλαδή με τη γενική εξέταση αίματος (προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, του αριθμού και του τύπου των λευκοκυττάρων, των αιμοπεταλίων και των ερυθροκυττάρων δεικτών και εξέταση της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων). Επιπλέον στην αρχική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνονται μέτρηση των δικτυοερυθροκυττάρων, αναζήτηση της παρουσίας αίματος στα κόπρανα και γενική εξέταση ούρων. Οι αυτόματες συσκευές μέτρησης προσδιορίζουν κατ' ευθείαν τον αριθμό και το μέγεθος (όγκο) των ερυθροκυττάρων και-με χημική μέθοδο-την αιμοσφαιρίνη, και από τις τιμές αυτές εξαγουν τον αιματοκρίτη. Η εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε σταγόνα τριχοειδικού αίματος από το δάκτυλο του ασθενούς. Οι συσκευές, εξάλλου, αυτόματου προσδιορισμού του τύπου των λευκοκυττάρων παρέχουν τις απόλυτες τιμές κάθε είδους λευκοκυττάρων, τις οποίες μετρούν σε μεγάλους αριθμούς λευκοκυττάρων από μόνιμα παρασκευάσματα ή από εναιωρήματα αίματος. Παρόλο αυτά, η μικροσκοπική εξέταση βαμμένου παρασκευάσματος εξακολουθεί να αποτελεί σπουδαία μέθοδο, διότι επιτρέπει την εκτίμηση της μορφολογίας των έμορφων στοιχείων του αίματος, η οποία έχει ιδιαίτερη σημασία για την αξιολόγηση των παθολογικών μορφών, π.χ. στη λευχαιμία. Ένα πλεονέκτημα της αυτόματης μέτρησης είναι ότι παρέχει και τη σταθερή απόκλιση της μεταβλητής που προσδιορίζεται π.χ. του ερυθροκυτταρικού όγκου, από την οποία μπορούν να αντληθούν πληροφορίες για την ετεροενέργεια του κυτταρικού πληθυσμού, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις.

Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες δίνουν πληροφορίες σχετικές με το μέσο όγκο του ερυθροκυττάρου (MCV) τη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο (MCH) και τη μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά

ερυθροκύτταρο (MCHC). Ο πιο χρήσιμος είναι ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρου, διότι επιτρέπει τη διάκριση της μικροκυτταρικής αναιμίας ($MCV < 80 \mu m$) από την ορθοκυτταρική ($MCV 80-100$) και τη μακροκυτταρική ($MCV > 100 \mu m$) – μορφολογικές κατηγορίες που συμφωνούν με αρκετούς συχνούς τύπους αναιμίας. Μικροκυττάρωση παρατηρείται κυρίως στη σιδηροπενία, στο στίγμα της θαλασσαιμίας και Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ η οξεία απώλεια αίματος συνοδεύεται από ορθοκυτταρική αναιμία. Η μακροκυττάρωση χαρακτηρίζει αναιμίες από έλλειψη παραγόντων της θρέψης, όπως είναι η έλλειψη φιλικού οξέος ή βιταμίνης B12. ελαφρά μακροκυττάρωση ($MCV 100-110$) είναι επίσης δυνατό να παρατηρηθεί σε αιμολυτικές αναιμίες, που συνοδεύονται από αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων, και στις επίμονες αναιμίες των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Η MCH είναι γενικά χαμηλή στο στίγμα της θαλασσαιμίας, στη θαλασσαιμία και στη σιδηροπενία, ενώ η MCHC μπορεί να βρεθεί υψηλή στις σφαιροκυτταρικές αιμολυτικές αναιμίες.

Από τη μικροσκοπική εξέταση περιφερικού αίματος αντλούνται πληροφορίες για κάθε είδος, οι οποίες δεν είναι δυνατό να εξασφαλισθούν εύκολα από τις μέσες τιμές που δίνει η αυτόματη μέτρηση. Η μορφολογία και η ετερογένεια των ερυθροκυττάρων μπορεί να έχει διαγνωστική σημασία. Για παράδειγμα, τα μικροκύτταρα της σιδηροπενίας παρουσιάζουν σχετική ομοιογένεια, ενώ στη μείζονα θαλασσαιμία παρατηρείται πολύ μεγαλύτερη ετερογένεια μεγάλου μεγέθους και σχήματος των ερυθροκυττάρων. Γενικά, τα ερυθροκύτταρα όσο περισσότερο αποκλίνουν από το ιδανικό σχήμα (αμφίκοιλο δισκοειδές) και μέγεθος (διάμετρο $8 \mu m$) τόσο μικρότερο χρόνο ζωής έχουν. Η μικροσκοπική εξέταση παρέχει εξάλλου τη δυνατότητα γρήγορης διαπίστωσης της παρουσίας δρεπανοκυττάρων, ερυθροκυτταρικών εγκλείστων, π.χ. σωματίων Howell-Jolly (πυρηνικών υπολειμμάτων) ή βασεόφιλης στίξης (υπολειμμάτων RNA), ερυθροκυττάρων με παράσιτα (όπως στην ελονοσία), μικροσφαιροκυτταρικών και σχιστοκυττάρων (π.χ. σε περιπτώσεις μικροαγγειοπαθητικής αναιμίας ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης).

Η άμεση εξέταση της μορφολογίας των λευκοκυττάρων αποκαλύπτει την παρουσία βλαστών, υπερκατάτμησης του πυρήνα των πολυμορφοπυρήνων,

άτυπων λεμφοκυττάρων, τοξικής κοκκίωσης και άλλων ανωμαλιών της μορφολογίας τους, τις οποίες δεν είναι, γενικά, δυνατό να διαπιστώσει το μηχάνημα της αυτόματης μέτρησης. Στην περίπτωση, τέλος, των αιμοπεταλίων οι συγκολλήσεις τους- σε σχέση με τη γνήσια θρομβοπενία- και η παρουσία πολύ μεγάλων ή μικρών αιμοπεταλίων προσθέτουν κλινικά χρήσιμες πληροφορίες στον απλό αριθμό που παρέχει η συσκευή.

Η μέτρηση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της έρευνας της αναιμίας, γιατί η ελάττωση του αριθμού τους είναι δυνατό να υποδηλώνει ανεπάρκεια ή κατάληψη του μυελού των οστών και αύξηση, λοίμωξη ή λευχαιμία. Η υποψία παγκυτταροπενίας ή διήθησης του μυελού πρέπει να οδηγεί στη διενέργεια μυελογράμματος.

Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων αντιστοιχεί στην εκατοστιαία αναλογία (μέσα στον ερυθροκυτταρικό πληθυσμό της κυκλοφορίας) των ερυθροκυττάρων που έχουν απελευθερωθεί πρόσφατα από το μυελό. Τα κύτταρα αυτά είναι μεγαλύτερα από τα ώριμα ερυθροκύτταρα και περιέχουν ίχνη ενδοπλασματικού δικτύου, που υποδηλώνουν την ικανότητα τους να συνθέτουν, ακόμα, αιμοσφαιρίνη. Μετά από παραμονή αυτών των κυττάρων στην κυκλοφορία για 1-2 μέρες τα υπολείμματα RNA που μπορούν να χρωματιστούν με κυανό του μεθυλενίου- εξαφανίζονται. Εφόσον ο φυσιολογικός χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων είναι 120 ημέρες, η φυσιολογική αναλογία δικτυοερυθροκυττάρων είναι περίπου 1% του συνόλου τους. Η αναιμία συνεπάγεται φαινομενική αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, διότι μειώνει τον παρανομαστή του κλάσματος, ε τον οποίο υπολογίζεται το ποσοστό των δικτυοερυθροκυττάρων ($\Delta\text{EK} / 1000$ ερυθροκύτταρα) κατά συνέπεια, ο αριθμός που προκύπτει από τη μέτρηση θα πρέπει να διορθώνεται ως προς τον «φυσιολογικό» αιματοκρίτη 45% (Διορθωμένος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων = $\Delta\text{EK} \times \text{Ht}$ ασθενούς /45). Είναι, όμως, δυνατό να απαιτηθούν και επιπλέον διορθώσεις σε περιπτώσεις βαριάς αναιμίας, οπότε τα δικτυοερυθροκύτταρα κυκλοφορούν για παραπάνω από 24 ώρες. Η αύξηση του (διορθωμένου) αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων

είναι ένδειξη αύξησης της ερυθροποιητικής δραστηριότητας, η οποία μπορεί να αντιπροσωπεύει μια φυσιολογική αντίδραση σε αιμορραγία, την

αναπλήρωση κάποιου παράγοντα της αιμοποίησης, π.χ του σιδήρου, του φυλλικού οξέος ή της βιταμίνης B12, ή την αντίδραση σε αιμόλυση. Πολύ μικροί αριθμοί ή απουσία ΔΕΚ παρατηρούνται μετά από μετάγγιση ή σε απλαστικές καταστάσεις.

Η απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα αποτελεί τόσο συχνή αιτία αναιμίας ώστε η αρχική διερεύνηση κάθε περίπτωσης αναιμίας πρέπει να περιλαμβάνει την αναζήτηση της παρουσίας αίματος σε 1-3 δείγματα κοπράνων – κατά προτίμηση όχι διαδοχικών κενώσεων, διότι πολλές φορές η αιμορραγία είναι διαλείπουσα. Χρήσιμο είναι, επίσης, να εξετάζονται για ερυθροκύτταρα ή αιμοσφαιρίνη και τα ούρα, παρά το γεγονός ότι η απώλεια αίματος από το ουροποιητικό είναι λιγότερο συχνή.

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι αναιμίες ανάλογα με το αίτιο που τις προκαλεί , ταξινομούνται σε:

A. Αναιμίες που οφείλονται σε πλημμελή ερυθροποίηση

1. Από ένδεια παράγοντα απαραίτητου για ερυθροποίηση
 - α. Ένδεια σιδήρου (Fe)
 - β. Ένδεια βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος
 - γ. Ένδεια βιταμίνης C
2. Από πλημμελή σύνθεση αίμης (σπάνιες)
 - α. Πρωτοπαθείς σιδηροβλαστικές αναιμίες.

1. Πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής μορφή

- α. Συγγενής (σπάνια)
- β. Επίκτητη

2. Δευτεροπαθής μορφή

- α. Αποτέλεσμα τοξικών ουσιών, όπως οινόπνευμα, αντιφυματικά φάρμακα
- β. Μυελουπερπλαστικό σύνδρομο, λευχαιμίες, κακοήθεις νεοπλάσματα

β. ερυθροποιητική πορφυρία

1. Συγγενής ερυθροποιητική πορφυρία
2. Ερυθροποιητική κοπροπορφυρία

3. Από πλημμελή σύνθεση σφαιρίνης

α. Θαλασσαιμίες

β. Αναιμίες από παθολογικές αιμοσφαιρίνες.

4. Μυελική ανεπάρκεια

α. Απλαστική αναιμία

1. Συγγενείς

Αναιμία τύπου Fanconi

Οικογενής απλαστική αναιμία

Σύνδρομο Shwachman- Diamond

2. Επίκτητη

α. Ιδιοπαθής

β. Δευτεροπαθής

- Φάρμακα
- Χημικά τοξικά αίτια
- Ακτινοβολία
- Λοιμώδη αίτια
- Ιογενής ηπατίτιδα
- Απλαστική αναιμία επί κύησης
- Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

β. Διήθηση μυελού από λευχαιμικά κύτταρα, κύτταρα κακοήθους λεμφώματος, καρκινικά κύτταρα κλπ.

γ. τοξική δράση στο μυελό, όπως στην ουραιμία

B . Αναιμίες που οφείλονται σε αυξημένες απώλειες

1. Αιμορραγία

2. Αυξημένη καταστροφή (αιμολυτικές αναιμίες)

1. Αιμολυτικές αναιμίες από ενδοερυθροκυτταρικά αίτια

- α. Διαταραχές της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου
- β. Ενζυμικές διαταραχές
- γ. Αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκυτταρική αναιμία, θαλασσαιμία)

2. Αιμολυτικές αναιμίες από εξωερυθροκυτταρικά αίτια

- α. Ανοσοαιμολυτικές αναιμίες
- β. Τραυματικές και μικροαγγειοπαθητικές
- γ. λοιμώδεις παράγοντες
- δ. Χημικές ουσίες, φάρμακα και δηλητήρια
- ε. φυσικοί παράγοντες στ. Υπερσπληνισμός

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Σύμφωνα με αυτή οι αναιμίες διαιρούνται ως εξής:

A. Ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική, κατά την οποία ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η περιεχόμενη αιμοσφαιρίνη ελαττώνονται. MCHC και MCV είναι φυσιολογικά και τα δύο.

B. Ορθόχρωμη και μακροκυτταρική, κατά την οποία η ελάττωση του αριθμού των ερυθρών είναι μεγαλύτερη της ελάττωσης της αιμοσφαιρίνης. Η MCHC είναι φυσιολογική, ο δε MCV είναι ελαττωμένα και τα δύο.

Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι αναιμίες που συνδέονται από οξεία απώλεια αίματος, όπως οι σφαιροκυτταρικές αιμολυτικές αναιμίες κα.

Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες, όπως και οι αναιμίες με έντονη αναγέννηση, λόγω της παρουσίας δικτυοερυθροκυττάρων σε μεγάλο αριθμό.

Στην Τρίτη κατηγορία ανήκουν οι σιδηροπενικές αναιμίες, οι θαλασσαιμίες, οι σιδηροβλαστικές κα.

1.3 ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΑΝΑΦΟΡΑ

ΑΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Οι πρωτοπαθείς διαταραχές της λειτουργίας του μυελού των οστών αποτελούν σπάνια αιτία αναιμίας, με εξαίρεση τις περιπτώσεις που οφείλονται στην επίδραση φαρμάκων ή τοξικών ουσιών. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν την απλαστική αναιμία, την αμιγή ερυθροκυτταρική απλασία, την εκτόπιση του μυελού από ινώδη ιστό ή νεόπλασμα (μυελόφθιση και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και ορισμένες δευτεροπαθείς αναιμίες του καρκίνου.

Η απλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται από περιφερική παγκυτταροπενία και σημαντική ελάττωση της αιμοποιητικής δραστηριότητας του μυελού των οστών, χωρίς αλλοίωση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ή εκτόπιση των κυττάρων του από άλλους κυτταρικούς τύπους. Η διαταραχή θεωρείται βαριά όταν ο διορθωμένος αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων είναι μικρότερος από 1%, τα αιμοπετάλια λιγότερα από 20.000/ mm³, τα ουδετερόφιλα λιγότερα από 500/ mm³ και η κυτταροβρίθεια του μυελού μικρότερη από το 25% του συνολικού μυελού των οστών. Οι απλαστικές αναιμίες, ή η τάση για ανάπτυξη απλαστικής αναιμίας, μπορούν να είναι κληρονομικές (όπως η αναιμία του Fanconi) ή να αναπτυχθούν μετά από ιογενή λοίμωξη ή ως αντίδραση σε φάρμακα. Μερικά φάρμακα, όπως κυτταροστατικά που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία του καρκίνου, στα πλαίσια της κυτταροτοξικής τους επίδρασης προκαλούν υποπλασία του μυελού των οστών, η οποία όμως εξαρτάται από τη δόση τους και συνήθως είναι αναστρέψιμη. Τα φάρμακα που επηρεάζουν ορισμένες φάσεις του κυτταρικού κύκλου επιδρώντας στα μητρικά κύτταρα που διαιρούνται γρήγορα-τέτοια φάρμακα είναι η κυτοσινο-αραβινοσιδη και η μεθοτρεξάτη- έχουν την τάση να αφήνουν ανέπαφα τα περισσότερα άωρα, πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα του μυελού, ο οποίος επανέρχεται στη φυσιολογική του κατάσταση αμέσως μετά τη διακοπή τους. Άλλα φάρμακα

προκαλούν ιδιοσυγκρασιακή μυελική υποπλασία, που δεν έχει σχέση με τη δόση και τείνει να είναι δυσκολότερα ανατάξιμη. Η χλωραμφαινικόλη, η οποία προκαλεί επίσης και δόσοεξαρτώμενη καταστολή της ερυθροποίησης, και η φαινυλοβουταζόνη, αποτελούν παράδειγμα φαρμάκων που προκαλούν ιδιοσυγκρασιακή μυελική απλασία σε 1:24.000- 1:40.000 των ατόμων στα οποία χορηγούνται. Υποστηρίζεται ότι στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει κάποια κληρονομική ευαισθησία των αρχέγονων κυττάρων., διότι τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε οικογένειες και διδύμους. Αντίθετα, η απλαστική αναιμία που παρατηρείται στην προξυσμική νυκτερινή αθιμοσφαιρινουρία είναι πιθανόν ότι αντιπροσωπεύει κάποιο επίκτητο γενετικό ελάττωμα της προσήλωσης στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη των συνδεδεμένων με φωσφοϊνόσιτόλη πρωτεϊνών της. Μακροχρόνια μυελική απλασία μπορούν να προκαλέσουν και οι διάφοροι τοξικοί παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως οι διαλύτες π.χ. το βενζόλιο, και εντομοκτόνα. Απλαστική αναιμία είναι δυνατό να παρατηρηθεί επίσης μετά από ακτινοβολία του μυελού των οστών και βαριάς μορφής μυελική απλασία μετά από λοιμώξεις με ιούς, ιδιαίτερα ηπατίτιδας, του Epstein-Barr και παρβοϊούς B19. τέλος, σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει απλαστική αναιμία στο παρελθόν παρατηρείται με μεγαλύτερη συχνότητα οξεία λευχαιμία, ενώ και η προλευχαιμία μπορεί να εκδηλωθεί ως υποπλασία του μυελού των οστών.

Η αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία, που προκαλεί βαριά αναιμία με εξαφάνιση των δικτυοερυθροκυττάρων, αλλά με φυσιολογικούς αριθμούς λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, χαρακτηρίζεται από εκλεκτική ουσία των μητρικών κυττάρων της ερυθράς σειράς από το μυελό . η αναιμία αυτή συνδυάζεται με καταστάσεις ανοσοεπάρκειας, π.χ. με την παρουσία θυμώματος.

Στην πρόκληση της απλαστικής αναιμίας υποστηρίζεται ότι μετέχουν δύο μηχανισμοί: η ανοσολογικής αιτιολογίας καταστολή της αιμοποίησης και η βλάβη των μητρικών κυττάρων του μυελού. Σε μερικές περιπτώσεις έχουν βρεθεί κατασταλτικά κύτταρα Τα και ανοσοσφαιρίνες που αναστέλλουν την ερυθροποιητίνη ή προκαλούν αποκλεισμό της διαφοροποίησης των μητρικών κυττάρων του αίματος in vitro. Σε ορισμένες από αυτές τις

περιπτώσεις, ιδιαίτερα αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει οδηγήσει σε υποχώρηση της αναιμίας. Σε άλλες, πάντως, δεν είναι δυνατόν να αποδειχθεί η παρουσία ανασταλτικών ανοσολογικών μηχανισμών και οι ασθενείς αντιδρούν καλά στη μεταμόσχευση του μυελού, με την οποία υποτίθεται ότι ο μυελός εποικίζεται με νέα μητρικά κύτταρα. Πρόσφατες ενδείξεις που προέρχονται από μελέτες σε υποδειγματικά συστήματα συνδέουν την ανεπάρκεια του μυελού με ελάττωμα των αρχέγονων κυττάρων του ή της παραγωγής από το μυελικό υπόστρωμα του παράγοντα αύξησης των αρχέγονων κυττάρων (διασυνδετικού μορίου c-kit). Η έγκαιρη (πριν ο ασθενής αλληλοανοσοποιηθεί με τις μεταγίσεις που ετοιμάζονται ως θεραπεία υποστήριξης) μεταμόσχευση μυελού των οστών συμβατού ως προς το σύστημα των αντιγόνων HLA αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις νεαρών ασθενών. Όταν η μεταμόσχευση μυελού είναι δυνατή, χρησιμοποιούνται ανδρογόνα σε συνδυασμό με μεταγίσεις ως θεραπεία υποστήριξης. Πρόσφατες, εξάλλου, μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη είναι αποτελεσματική στο 40-50% των περιπτώσεων. Με τη διάθεση της αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης στο εμπόριο η θεραπεία αυτή μπορεί σήμερα να αποτελέσει μια εφικτή πρώτη φάση της αντιμετώπισης της απλαστικής αναιμίας, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχουν δυνατότητες μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Η δοκιμαστική χρησιμοποίηση παραγόντων αύξησης του μυελού, όπως ερυθροποιητίνης και CSF, δεν διορθώνει αποτελεσματικά την απλαστική αναιμία, αλλά μπορεί να έχει αξία ως θεραπεία υποστήριξης.

Η διήθηση του μυελού από λοιμώδεις επεξεργασίες (π.χ. από φυματίωση) νεοπλάσματα ή ινώδη ιστό, μπορεί να προκαλέσει υποπλαστική αναιμία, που χαρακτηρίζεται από, ορθοκυττάρωση, χαμηλό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων και παρουσία εμπύρηνων ερυθροκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Η μορφή αυτή αναιμίας ονομάζεται μυελοφθισική αναιμία. Υποπλαστική, ορθοκυτταρική αναιμία μπορούν να προκαλέσουν και τα νεοπλάσματα, χωρίς να διηθηθούν άμεσα στο μυελό. Στις περιπτώσεις αυτές πρόκειται για ελάττωση της ανταπόκρισης του μυελού στην επίδραση της

ερυθροποιητίνης και η αναιμία αντιπροσωπεύει μία μορφή αναιμίας των χρόνιων παθήσεων

ΥΠΟΧΡΩΜΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Η ανεπαρκής ή ελαττωματική σύνθεση αιμοσφαιρίνης έχει ως αποτέλεσμα την κυκλοφορία στο περιφερικό αίμα ερυθροκυττάρων με χαμηλή περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη, την ελάττωση της αιμοσφαιρίνης του αίματος και πολλές φορές την ελάττωση του όγκου του ερυθροκυττάρου (μικροκυττάρωση). Υπόχρωμη αναιμία μπορεί να προκαλέσει οποιαδήποτε διαταραχή της βιοχημικής σύνθεσης της αίμης ή της σφαιρίνης, το συχνότερο όμως αίτια της σε ολόκληρο τον κόσμο είναι η έλλειψη σιδήρου εξαιτίας απώλειας αίματος (σε οποιαδήποτε ηλικία) ή ανεπαρκούς πρόσληψης (κυρίως σε παιδιά και έγκυες γυναίκες). Άλλα σημαντικά αίτια υπόχρωμης αναιμίας είναι η ανεπαρκής χρησιμοποίηση του σιδήρου, όπως στην περίπτωση της αναιμίας των χρόνιων παθήσεων, η ελλιπής σύνθεση αίμης ή πορφυρίνης, όπως συμβαίνει στις πορφυρίες ή στη μολυβδίαση, και ελαττωματική σύνθεση σφαιρίνης, όπως στα θαλασσαιμικά σύνδρομα. Στην περίπτωση των θαλασσαιμιών η διαταραχή της σύνθεσης σφαιρίνης οδηγεί σε δευτεροπαθή διαταραχή της παραγωγής αίμης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αιμολυτικής κατάστασης.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΧΡΩΜΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

A Έλλειψη σιδήρου ή αδυναμία χρησιμοποίησης του στην σύνθεση της αίμης.
1. Σιδηροπενία από:
α. Απώλεια αίματος
β. Διαιτητική έλλειψη σε περίοδο μεγάλων απαιτήσεων (παιδική ηλικία, κύηση)
γ. Ελάττωση της απορρόφησης από το έντερο (μετά από γαστρεκτομή, σε παθήσεις του λεπτού εντέρου ή στη γαιοφαγία)
2. Ελάττωση της κινητοποίησης του σιδήρου από τα σωματικά αποθέματα σε:
α. Χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις
B. Κακοήθη νεοπλάσματα
3. Σιδηροβλατική αναιμία: ανεπαρκής ενσωμάωση του σιδήρου στην πρωτοπορφυρίνη
4. Μολυβδίαση (όπως και στο 3)
B. Σύνθεση ελαττωματικής σφαιρίνης (της Hb)
1. α-θαλασσαιμία
2. β-θαλασσαιμία

Τα ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη σιδηροπενική αναιμία αντικατοπτρίζουν την εξάντληση των σωματικών αποθεμάτων σιδήρου: ο μυελός δεν περιέχει σίδηρο, οι συγκεντρώσεις σιδήρου και φερριτίνης στο πλάσμα είναι χαμηλές, ο κορεσμός της τρανσφερρίνης επίσης χαμηλός (< 15%) και ο σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού αυξημένη, ενώ στο παρασκεύασμα του περιφερικού αίματος παρατηρούνται υποχρωμία και μικροκυττάρωση, και τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι ελαττωμένα.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Μολονότι ο σίδηρος βρίσκεται στον οργανισμό σε ποσότητες μεγαλύτερες από τα άλλα μέταλλα, δεν παύει να αποτελεί ιχνοστοιχείο του οποίου η συνολική ποσότητα είναι μόλις 3-4 g. Τα $\frac{2}{3}$ του συνολικού σιδήρου του σώματος βρίσκονται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων, το $\frac{1}{4}$ περίπου στα σωματικά αποθέματα και σε μικρές ποσότητες στη μυοσφαιρίνη, σε ένζυμα και στο πλάσμα. Ο σίδηρος του σώματος ρυθμίζεται και διατηρείται με αυστηρό έλεγχο: η μέση ημερήσια απορρόφηση σιδήρου από την τροφή είναι 1-2 mg και το ισοζύγιο του διατηρείται με αποτελεσματική επαναχρησιμοποίηση του σιδήρου της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων, που απομακρύνει από την κυκλοφορία το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, και του σιδήρου των ενζυμων, εκτός από μία μικρή ποσότητα που χάνεται με τον ιδρώτα και με τα κύτταρα του δέρματος και του εντερικού βλεννογόνου, που αποπίπτουν. Ο στοιχειακός σίδηρος είναι εξαιρετικά τοξικός και αδιάλυτος στο νερό, αλλά μέσα στον οργανισμό ο σίδηρος βρίσκεται σχεδόν πλήρως συνδεδεμένος με πρωτεϊνικούς φορείς.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΑΝΑΚΥΚΛΩΣΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟ ΜΕΣΟ ΕΝΗΛΙΚΑ			Ημερήσια Ανακύκλωση
	Άνδρα (gm)	Γυναίκα (gm)	% του συνολικού	
Στην αιμοσφαιρίνη	2,4	1,7	65	20mg
Στη φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη	1,0	0.3	31	
Στη μυοσφαιρίνη	0,15	0,12	3,5	
Στα ένζυμα που περιέχουν αίμη	0,02	0,015	0,5	
Στη σιδηρο-τρανσφερρίνη	0,004	0,003	0,1	
Συνολικές ημερήσιες απαιτήσεις	0,001	0,002*		
* Οι απαιτήσεις των γυναικών σε σίδηρο κατά την εμμηνορρυσία και την κύηση είναι διπλάσιες έως τριπλάσιες των απαιτήσεων του ενήλικα άνδρα λόγω της απώλειας αίματος και των απαιτήσεων του εμβρύου, αντίστοιχα. 1ml αίματος περιέχει περίπου 0,5 mg σιδήρου.				

Ο σίδηρος της τροφής, αφού απελευθερωθεί από τα συστατικά της με την επίδραση του γαστρικού υγρού, απορροφάται ως δισθενής σίδηρος, ενώ ο σίδηρος της αίμης απορροφάται κατευθείαν ως αιμίνη (Fe³⁺- αίμη). Η άριστη περιοχή απορρόφησης του σιδήρου είναι το δωδεκαδάχτυλο, ενώ στο λεπτό έντερο είναι μικρότερη. Η διακίνηση του σιδήρου από τον αυλό του εντέρου προς το αίμα πραγματοποιείται με ενεργειακή μεταφορά του Fe²⁺ διαμέσου των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου, η οποία ρυθμίζεται ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε σίδηρο, που αν είναι μεγάλη εναποθηκεύεται σ' αυτά ως φερριτίνη. Η μέση δίαιτα του ανθρώπου περιέχει 10-30 mg σιδήρου την ημέρα, από τα οποία απορροφάται ποσοστό μόνο 5-10%. Η σιδηροπενικές

καταστάσεις η απορρόφηση αυξάνεται στα 20-30%. Πολλές συνηθισμένες τροφές και άλλες ύλες, που περιέχουν ουσίες οι οποίες δεσμεύουν το

σίδηρο(σιδηροδεσμευτικές), παρεμποδίζουν την απορρόφηση του. Τέτοιες ουσίες είναι τα άλατα του φυτικού οξέος, που περιέχονται στα δημητριακά και στα λαχανικά, η καζεΐνη του γάλακτος, ο άργιλλος και η τετρακυκλίνη. Η γαιοφαγία η αμυλοφαγία παιδιών ή νεαρών γυναικών, πολλές από τις οποίες είναι ήδη σιδηροπενικές, μπορεί να προκαλέσει βαριά σιδηροπενία

Ο σίδηρος αφού απορροφηθεί, μεταφέρεται για εναποθήκευση στο μυελό των οστών συνδεδεμένος στην τρασφερρίνη, μια πρωτεΐνη του πλάσματος της οποία ένα μόριο μεταφέρει δυο μόρια σιδήρου. Η τρασφερρίνη με το σίδηρο(τρισθενή, που επανοξειδώνεται από την κυανοπλασμίνη). Προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα του δικτιοενδοθυλιακού συστήματος όπου εναποθηκεύεται ως φερριτίνη, και από τις αναπτυσσόμενες ερυθροβλάστες, μέσα στις οποίες ο σίδηρος απελευθερώνεται και ενσωματώνεται στην πρωτοπορφυρίνη. Επειδή καθημερινώς απαιτούνται για τις ανάγκες της ερυθροποίησης 25mg σιδήρου και από το έντερο απορροφούνται μόνο 1-2 mg, το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου που χρησιμοποιείται στην παραγωγή νέων ερυθροκυττάρων προέρχεται από την ανακύκλωση του σιδήρου της αιμοσφαιρίνης των γηρασμένων ερυθροκυττάρων που καταστρέφονται από το δικτυοενδοθυλιακό σύστημα. Η συγκέντρωση τρασφερίνης στο πλάσμα (που μετρείται ως σιδηροδεσμευτική ικανότητα,ΤΙΒC), που παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στη διάρκεια της ημέρας, ελαττώνεται στις φλεγμονώδεις παθήσεις και στις λοιμώξεις και αυξάνεται στη σιδηροπενία.

Η απόδοση του σιδήρου στα αναπτυσσόμενα ερυθροκύτταρα πραγματοποιείται με τη σύνδεση της τρασφερρίνης σε ένα ειδικό κυτταρικό υποδοχέα. Η φάση αυτή ακολουθείται από μικροπινοκύττωση του συμπλέγματος τρασφερρίνης- σιδήρου, εισαγωγή του στο κύτταρο και έγκλεισή του σε οξικά κενοτόπια (κυστίδια), απελευθέρωση του σιδήρου και επάνοδο του συμπλέγματος από τρασφερρίνης-υποδοχέα στην επιφάνεια του κυττάρου, από όπου η απότρανφερρίνη

απελευθερώνεται. Μέσα στο κύτταρο ο σίδηρος εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και ενσωματώνεται στην πρωτοπορφυρίνη από την οποία θα σχηματισθεί η αίμη, αυτή συνδέεται μέσα στο κυτταρόπλασμα με μία σφαιρίνη και σχηματίζει την αιμοσφαιρίνη. Η πρόσληψη σιδήρου από τις ορθοβλάστες και τα δικτυοερυθροκύτταρα ρυθμίζεται από τις ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις ελεύθερης αίμης.

Ο σίδηρος εναποθηκεύεται ως φερριτίνη ή ως αιμοσιδηρίνη. Το μόριο της φερριτίνης αποτελείται από ένα σφαιρικό πρωτεϊνικό καψίδιο μονάδων αποφερριτίνης οι οποίες περιβάλλουν ένα κεντρικό πυρήνα φωσφορικού σιδήρου (Fe^{***}), κάθε μόριο φερριτίνης μπορεί να περιέχει μέχρι 4000 μόρια σιδήρου. Συσσωρεύσεις φερριτίνης μπορούν να παρατηρηθούν σε βαμμένα παρασκευάσματα μυελού των οστών με τη μορφή λαμπρών κυανοπράσινων κοκκίων σιδηροκυανιούχου σιδήρου. Οι συγκεντρώσεις της φερριτίνης στον ορό αντικατοπτρίζουν, γενικά, τα σωματικά αποθέματα σιδήρου, τα φυσιολογικά όριά τους είναι 12-325 ng/ml, ενώ στους άνδρες και 55 ng/ml στις γυναίκες. Στη σιδηροπενία η φερριτίνη είναι λιγότερη από 10 ng/ml, ενώ σε κατάσταση υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο μπορεί να φθάσει τις αρκετές χιλιάδες ng/ml.στις λοιμώξεις η συγκέντρωση φερριτίνης έχει την τάση να ελαττώνεται, ενώ στις ηπατοπάθειες ή στην ηπατίτιδα αυξάνεται. Η αιμοσιδηρίνη είναι αδιάλυτο στο νερό, εν μέρει αφυδατωμένο, παράγωγο της φερριτίνης, ο σίδηρος της αιμοσιδηρίνης δεν είναι τόσο εύκολα διαθέσιμος για ερυθροποίηση όσο ο σίδηρος της φερριτίνης. Σαν περιοχές εναποθήκευσης φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης, που προέρχονται από φαγωκυτταρωμένα γηρασμένα ερυθρά, χρησιμεύουν επίσης τα ιστικά μακροφάγα, των οποίων ο σίδηρος διατίθεται εύκολα για ερυθροποίηση μετά από αιμορραγία, όχι όμως και για παραγωγή αιμοσφαιρίνης σε περιπτώσεις λοίμωξης, φλεγμονής ή κακοήθους νεοπλασίας.

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑ

Η σιδηροπενική αναιμία δεν είναι πάθηση, αλλά σημείο υποκειμενικής πάθησης. Το κυριότερο αίτιο της στους ενήλικες είναι η απώλεια αίματος, ενώ σε παιδιά και σε εγκύους γυναίκες ευθύνεται συχνότερα η διαιτητική έλλειψη σιδήρου. Σιδηροπενία μπορεί επίσης να προκαλέσει η δυσαπορρόφηση, πχ μετά από γαστρεκτομή ή στην κοιλιοκάκη των ενηλίκων. Σπανιότερα αίτια αποτελούν το σύνδρομο Plummer- Vinson και η γαιοφαγία.

Ο σίδηρος που περιέχει η συνηθισμένη διαίτα της Δυτικής κοινωνίας αρκεί για να καλύπτονται οι φυσιολογικές απώλειες του ενήλικα άντρα, μπορεί όμως να μην είναι αρκετός για τις γυναίκες, των οποίων οι ημερήσιες ανάγκες είναι διπλάσιες από των ανδρών εξαιτίας της εμμηνορρυσίας. Κίνδυνο σιδηροπενίας διατρέχουν επίσης και οι γυναίκες που είχαν πολλές κυήσεις, διότι κάθε έμβryo απαιτεί περίπου 400mg σιδήρου. Το υδροχλωρικό οξύ του γαστρικού υγρού διευκολύνει την απορρόφηση του σιδήρου, ανάγοντας τον τρισθενή σίδηρο της τροφής σε απορροφήσιμο δισθενή' έτσι η γαστρεκτομή δεν συνεπάγεται μόνο εξάλειψη της πηγής του οξέος αλλά, αυξάνοντας και το χρόνο διέλευσης της τροφής το έντερο, μειώνει και την απορρόφηση σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο (έτσι εξηγείται, άλλωστε, και η μικρότερη αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων βραδείας απελευθέρωσης του σιδήρου).

Η γαστρεντερική αιμορραγία αποτελεί το συχνότερο αίτιο σιδηροπενίας στους άνδρες και το δεύτερο κατά σειρά (μετά από τις γυναικολογικής αιτιολογίας αιμορραγίες) στις γυναίκες. Στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες το κυριότερο αίτιο σιδηροπενίας είναι η αγκυλοστομίαση. Σιδηροπενία, εξάλλου, μπορούν να προκαλέσουν τα καλοήθη και κακοήθη νεοπλασμάτα του γαστρεντερικού σωλήνα. Γι αυτό και στις περιπτώσεις σιδηροπενίας σε άτομα μεγαλύτερα από 40 ετών με γαστρεντερική απώλεια αίματος πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο καρκινώματος του παχέος εντέρου. Άλλα συχνά αίτια γαστρεντερικής αιμορραγίας είναι το πεπτικό έλκος, η διαφραγματοκήλη, η χρήση ασπιρίνης, η εκκολπωματίτιδα και οι αιμορροΐδες.

Σιδηροπενία, τέλος, μπορούν να προκαλέσουν η αιματοουρία και η συχνή αιμοδοσία, η οποία είναι δυνατόν, ακόμα και στους άνδρες αιμοδότες, να οδηγήσει σε εξάντληση των σωματικών αποθεμάτων σιδήρου.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Αν η σιδηροπενία εγκατασταθεί βαθμιαία, μπορεί να συνοδεύεται από ελάχιστες κλινικές εκδηλώσεις. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι αίσθημα κόπωσης, ελάττωση της αντοχής στην προσπάθεια, ευερεθιστότητα και ζάλη, δηλαδή τα κοινά συμπτώματα όλων των αναιμιών. Στη βαριά σιδηροπενία είναι δυνατό να παρατηρηθούν κοιλωνυχία, ωχρότητα και συγγειλίτιδα. Τέλος, στο 10% περίπου των περιπτώσεων αναφέρεται η παρουσία σπληνομεγαλίας.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα εργαστηριακά ευρήματα διαβαθμίζονται από τις ορθοκυτταρικής αναιμίας, στις ελαφρές περιπτώσεις, ως της μικροκυτταρικής και υποχρωμης, στις βαριές. Στο αιματολογικό παρασκεύασμα παρατηρούνται αύξησης της κεντρικής ωχρότητας των ερυθροκυττάρων, ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση. Σε περιπτώσεις χρόνιας ή ενεργού αιμορραγίας μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των αιμοπεταλίων. Ο σίδηρος του ορού ελαττώνεται ήδη από τα πρώτα στάδια της σιδηροπενίας και η τρανσφερρίνη (ή η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού) αυξάνεται σε τιμές μεγαλύτερες από 350μg/dl, ενώ ο κορεσμός της τρανσφερρίνης βρίσκεται μικρότερος από το 15%. Επίσης παρατηρούνται χαμηλές συγκεντρώσεις φερριτίνης στο πλάσμα (κάτω των 10ng/ml) και αύξηση της πρωτοπορφυρίνης των ερυθροκυττάρων, ενώ ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων είναι συνήθως φυσιολογικός. Το μυελόγραμμα παρουσιάζει χαρακτηριστική υπερπλασία της ερυθροειδούς σειράς με μικρές, πτωχές σε αιμοσφαιρίνη, ορθοβλάστες και απουσία αποθεμάτων σιδήρου.

Οι αλλοιώσεις των εργαστηριακών παραμέτρων εμφανίζονται με συγκεκριμένη σειρά καθώς αναπτύσσεται η σιδηροπενική αναιμία. Στην αρχή εξαντλούνται τα αποθέματα σιδήρου και ελαττώνεται η φερριτίνη του ορού. Ακολουθούν αύξηση της σιδηροδεσμευτικής ικανότητας του ορού και ελάττωση του σιδήρου του πλάσματος, του κορεσμού της τρανφερίνης και της αιμοσφαιρίνης. Από άποψη μορφολογίας των ερυθροκυττάρων στην αρχή παρατηρούνται ορθοχρωμία και ορθοκυττάρωση με ελάττωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, τελικά όμως εμφανίζονται μικροκυττάρωση και υποχρωμία.

ΣΤΑΔΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (gm/dl)	ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	ΣΙΔΗΡΟΣ ΟΡΟΥ (μg/dl)	ΜΥΕΛΟΓΡΑΜΜΑ	ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΟΡΟΥ (ng/ml)
13+(υγιούς)	Ορθοχρωμία, ορθοκυττάρωση	50-150	Σίδηρος 2+	40-340 (άνδρες) 14-150 (γυναίκες)
10-12	Ορθοχρωμία, ορθοκυττάρωση	Ελαττωμένος	Απουσία σιδήρου, υπερπλασία της ερυθράς σειράς	<12
8-10	Υποχρωμία, ορθοκυττάρωση	Πολύ Ελαττωμένος	Απουσία σιδήρου, υπερπλασία της ερυθράς σειράς	<12
<8	Υποχρωμία , μικροκυττάρωση	Πολύ Ελαττωμένος	Απουσία σιδήρου, υπερπλασία της ερυθράς σειράς	<12

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Επειδή η σιδηροπενία είναι εκδήλωση κάποιας πάθησης, εκείνο που θα πρέπει να αναζητηθεί, όταν διαπιστώνεται, είναι η αιτιολογία της. Η έλλειψη σιδήρου τεκμηριώνεται εύκολα με τις εργαστηριακές εξετάσεις (ελάττωση του σιδήρου του ορού, αύξηση της τρανσφερρίνης –ή, εναλλακτικά, ελάττωση της φερριτίνης του ορού- και απουσία σιδήρου από το μυελό). Η γενική εξέταση των ούρων και η αναζήτηση αίματος στα κόπρανα αποτελούν μέρος της αρχικής διερεύνησης. Οι ηλικιωμένοι, ειδικότερα, ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε σειρά εξετάσεων των κοπράνων για αίμα και , αν απαιτείται, σε κατάλληλες ακτινολογικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις, και οι γυναίκες, εκτός από την προσεκτική καταγραφή του γυναικολογικού ιστορικού τους, και σε γυναικολογική εξέταση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχοι της θεραπείας είναι η εξάλειψη του αιτίου της απώλειας σιδήρου, η ανάταξη της αναιμίας και η αναπλήρωση των σωματικών αποθεμάτων σιδήρου. Τα απλά άλατα σιδήρου, όπως ο θειικός ή ο γλυκονικός σίδηρος, είναι αποτελεσματικά για το σκοπό αυτό. Αντίθετα, τα σκευάσματα βραδείας απελευθέρωσης ή τα εντερικά δισκία σιδήρου δεν συνιστώνται , διότι παρακάμπτουν το δωδεκαδάκτυλο και , έτσι, ελαττώνεται η απορρόφηση του σιδήρου που περιέχουν. Όλα τα άλατα του σιδήρου, πάντως, στις δόσεις που χορηγούνται είναι ερεθιστικά για το γαστρεντερικό σωλήνα και μπορούν να προκαλέσουν διάρροια, δυσκοιλιότητα ή επιγαστρική δυσφορία. Κατά συνέπεια, είναι προτιμότερο να χορηγούνται σε ίσες διαιρεμένες δόσεις με βαθμιαία αύξηση ως την πλήρη ημερήσια δόση των 200mg στοιχειακού σιδήρου (περίπου 3 δισκίων, 325 mg ,θειικού σιδήρου), η οποία εξασφαλίζει τη άριστη ανταπόκριση της αναιμίας. Ο σίδηρος απορροφάται καλύτερα όταν ο στόμαχος είναι κενός, αλλά κάτω από αυτές τις συνθήκες παρατηρείται συχνότερα γαστρικός ερεθισμός.

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα μπορούν να μειωθούν, εφόσον ο ασθενής συνεργάζεται σωστά, με την χορήγηση των σκευασμάτων σιδήρου μετά τα γεύματα, διότι και με αυτές τις συνθήκες η απορρόφηση του σιδήρου είναι ικανοποιητική. η ταυτόχρονη χορήγηση ασκορβικού οξέος αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου κατά 20-30% (αυξάνοντας, βέβαια, κάπως και το κόστος της θεραπείας). Επειδή η απορρόφηση είναι περιορισμένη, ακόμα και στις περιπτώσεις σιδηροπενίας, η θεραπεία πρέπει να είναι ανελλιπής και διάρκειας 6-12 μηνών, στο τέλος των οποίων θα έχουν αναπληρωθεί τα αποθέματα σωματικού σιδήρου.

Η υποκειμενική βελτίωση της καταβολής και της ατονίας μπορεί να γίνει αισθητή μέσα σε λίγες μέρες, ενώ η αιματολογική ανταπόκριση αρχίζει να διακρίνεται σε 2 βδομάδες περίπου, οπότε μπορεί να παρατηρηθεί μικρή αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων που ακολουθείται από αύξηση της αιμοσφαιρίνης περίπου κατά 1 g ανά 2 βδομάδες. Η «απουσία ανταπόκρισης» στη σιδηροθεραπεία είναι συχνά σημείο κακής συνεργασίας του ασθενούς ή συνεχούς απώλειας αίματος. Άλλοτε η ελλιπής ανταπόκριση οφείλεται στην παρεμβολή κάποιας πάθησης, σε δυσαπορρόφηση ή σε αναποτελεσματικότητα του σκευάσματος (πχ σκεύασμα βραδείας απελευθέρωσης).

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν την από του στόματος λήψη, έχουν δυσαπορρόφηση, δεν συνεργάζονται σωστά ή παρουσιάζουν γρήγορη και χρόνια απώλεια αίματος, όπως, για παράδειγμα, συμβαίνει στην κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία (νόσο των Osler-Weber-Rendu), στην οποία μερικές φορές η συχνότητα ή η ταχύτητα της αιμορραγίας υπερβαίνει τη δυνατότητα κάλυψης των αναγκών με χορήγηση σιδήρου από το στόμα. Το σκεύασμα εκλογής, για την αντιμετώπιση τέτοιων καταστάσεων, είναι το σύμπλεγμα δεξτράνης- σιδήρου (πχ Imferon), που περιέχει 50mg σιδήρου ανά ml και μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια. Επειδή μερικές φορές παρατηρείται υπερευαισθησία στη δεξτράνη, πριν αρχίσει η θεραπεία πρέπει

να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο αφυλακτικής αντίδρασης με παρακολούθηση του ασθενούς μετά από δοκιμαστική χορήγηση 0,5ml του σκευάσματος, η συνολική αναπλήρωσης υπολογίζεται από την αιμοσφαιρίνη του ασθενούς με την βοήθεια του τύπου

απαιτούμενα mg Imferon=[15- Hb(g/dl)] × σωματικό βάρος (kg) × 3.

Η συνολική ποσότητα χορηγείται σε διαιρεμένες δόσεις των 5 ml την μέρα ενδομυϊκά (2,5 ml σε κάθε γλουτό με εναλλαγή θέσεων σε σχήμα Z), ώστε να εξασφαλίζονται περίπου 250mg σιδηρου την μέρα, ή εφάπαξ ενδοφλεβίως με έγχυση σε ρυθμό μέχρι 1 ml/min.

ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Μεγαλοβλαστικές είναι οι αναιμίες που οφείλονται σε ελάττωση της σύνθεσης που οφείλονται σε ελάττωση της σύνθεσης DNA, η οποία οδηγεί σε επιβράδυνση της διαίρεσης όλων των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται γρήγορα- του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα, των βλεννογόνων και του αιμοποιητικού ιστού- και σε κυτταρικό γιγαντισμό. Επειδή ο γρήγορος πολλαπλασιασμός είναι φαινόμενο όλων των κυτταρικών σειρών του αιμοποιητικού ιστού, οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες συνήθως δεν εκδηλώνονται μόνο με μακροκυτταρική αναιμία αλλά και με παγκυτταροπενία. Η ενδομυελική, εξάλλου, απώλεια μεγάλου αριθμού αναπτυσσόμενων κυττάρων εξαιτίας της ασύγχρονης σύνθεσης DNA, οδηγεί σε ανεπαρκή (αποτελεσματική) ερυθροποίηση, προκαλώντας έτσι αιμόλυση.

ΑΙΤΙΑ

Το κυριότερο αίτιο των μεγαλοβλαστικών αναιμιών είναι η έλλειψη φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12 , η οποία μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη τους με τις τροφές, πάθηση του στομάχου ή του λεπτού εντέρου, κύηση, αλκοολισμό, αντικαρκινική χημειοθεραπεία ή, σπανιότερα, κληρονομικές διαταραχές της σύνθεσης του DNA.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία των μεγαλοβλαστικών αναιμιών σχετίζεται με τους αλληλένδετους ρόλους του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12 στην σύνθεση του DNA. Το φυλλικό οξύ (στην αναχθείσα μορφή του 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού οξέος) αποτελεί το φορέα των τμημάτων με 1 άτομο άνθρακα με τα οποία από τη δεσοξουριδίνη παράγεται δεσοξυθυμιδίνη- η χαρακτηριστική πυριμιδίνη του DNA. Η μεθυλίωση της δεσοξουριδίνη, είναι απαραίτητη η αναγέννηση του 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού οξέος. Συμπαράγων της αντίδρασης με την οποία αναγεννάται το τετραϋδροφυλλικό οξύ από το 5-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικό (μια από τις κυριότερες μορφές του φυλλικού οξέος στον πργανισμό, που δεν μπορεί να αποδώσει τη μεθυλική ομάδα του στη δεσοξουριδίνη) είναι η βιταμίνη B12. επιπλέον, η βιταμίνη B12 αποτελεί το συνένζυμο στην αντίδραση μετατροπής του μεθυλομηλονυλικπύ συνενζύμου A σε ηλεκτρυλο-CoA ' η αντίδραση αυτή είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό της μεερίνης στο νευρικό σύστημα. Έτσι, η έλλειψη βιταμίνης B12 συνεπάγεται την ανάπτυξη μεγαλοβλαστικής αναιμίας και νευρολογικών διαταραχών, ενώ η έλλειψη φυλλικού οξέος προκαλεί μόνο μεγαλοβλαστική αναιμία. Κατά την έλλειψη φυλλικού οξέος η ανεπαρκής παραγωγή θυμιδιλίων οδηγεί σε ενσωμάτωση ουριδυλίων στο DNA του αναπτυσσόμενου αιμοποιητικού κυττάρου. Τα ουριδύλια αυτά, ωστόσο, απορρίπτονται από το μόριο με ενζυμική παρέμβαση, με αποτέλεσμα τη διάσπαση του DNA, την

αναστολή του φυσιολογικού ρυθμού της σύνθεσης του και την επιβράνδυση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Οι διαταραχές αυτές δεν επηρεάζουν, πάντως, τη σύνθεση RNA και πρωτεΐνης, που μπορεί να προχωρήσει κανονικά.

Η ανεπαρκής αιμοποίηση, την οποία συνεπάγεται η ελάττωση της σύνθεσης DNA εξαιτίας έλλειψης βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, οδηγεί σε πρόωμη ενδομυελική νέκρωση πολλών από αυτά τα ανώμαλα κύτταρα και σε ελάττωση του χρόνου ζωής των κυττάρων και του περιφερικού αίματος. Η ενδομυελική και εξωμυελική αιμόλυση, που προκαλείται, έχει εξωμυελική αιμόλυση, που προκαλείται, έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση αιμολυτικής κατάστασης με λευκοπενία και θρομβοπενία.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η έλλειψη της βιταμίνης B12 ή του φυλλικού οξέος μπορεί να έχει διαφορετικά αποτελέσματα σε διάφορους ιστούς, αλλά η μεγαλοβλαστική αναιμία, την οποία προκαλεί, εκδηλώνεται με τα ίδια σημεία και συμπτώματα. Έτσι, παρατηρούνται αργή ανάπτυξη έντονης μακροκυτταρικής αναιμίας με μεγάλα, ωσειδή, ορθόχρωμα ερυθροκύτταρα, σημαντικού βαθμού ανισοκυττάρωση και συχνή παρουσία υπολειμμάτων ερυθροκυτταρικών πυρήνων, μεγάλη ελάττωση των δικτυοερυθροκυττάρων, λευκοπενία με υπερκατάτμηση του πυρήνα των πολυμορφοπυρήνων και θρομβοπενία με μεγάλα αιμοπετάλια. Παρατηρείτε επίσης αύξηση της χολερυθρίνης του ορού. Ο μυελός των οστών περιέχει μεγάλο αριθμό κυττάρων και μεγαλοβλάστες που παρουσιάζουν « πυρηνοπλάσματικό διχασμό», δηλαδή φυσιολογική ωρίμανση του κυτταροπλάσματος και άωρο, λεπτοχρωματικό και μεγάλο, πυρήνα. Η συμπύκνωση του πυρήνα των κυττάρων της ερυθράς σειράς παρουσιάζει καθυστέρηση. Μεγαλοβλάστωμα παρουσιάζει και η μυελική σειρά, με γιγάντιε μορφές ραμβοπυρήνων και υπερκατάτμηση των πυρήνων των πολυμορφωπύρηνων λευκοκυττάρων. Παρατηρούνται επίσης και αύξηση των μιτώσεων και ελάττωση του αριθμού των μεγακαρυοκυττάρων ,

τα οποία είναι μεγάλα και παρουσιάζουν λιγότερες κυτταροπλασματικές περισφίξεις από τα φυσιολογικά. Ο σίδηρος τέλος, του μυελού είναι τυπικά αυξημένος (εξαιτίας της ενδομυελικής αιμόλυσης). Γιγαντισμό παρουσιάζουν επίσης τα επιθηλιακά κύτταρα των βλεννογόνων του στόματος, του εντέρου, του στομάχου και του κόλπου. Επιπλέον, οι βλεννογόνοι του στομάχου και του εντέρου έχουν τάση να ατροφούν γεγονός που επιτείνει την δυσασπορρόφηση του φυλλικού οξέος.

Στην έλλειψη βιταμίνης B12 είναι δυνατό να παρατηρηθούν νευρολογικές διαταραχές, αν και η παρουσία τους δεν συμβαδίζει απόλυτα με τις αιματολογικές αλλοιώσεις. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν βαριές νευρολογικές εκδηλώσεις με ελαφρά αναιμία και αντιστρόφως. Από μορφολογική άποψη οι νευρολογικές διαταραχές συνίστανται στην αρχή σε εξαφάνιση της μυελίνης, πρώτα των μεγάλων ινών των περιφερικών νεύρων και αργότερα των οπισθίων και των πλάγιων δεματίων του νωτιαίου μυελού και, μερικές φορές, του εγκεφάλου, ενώ σε όψιμα στάδια μπορούν να παρατηρηθούν ανεπανόρθωτες βλάβες των νευρικών κυττάρων. Τυπικά, τα πρώτα συμπτώματα είναι περιφερικές παραισθησίες των άκρων με νευροπάθεια τύπου « γαντιού-περικνημίδας» και ελάττωση της αισθητικότητας θέσης και δονήσεων, σε συνδυασμό με αύξηση των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών, ανάλογα με το αν η μέγιστη μεταβολική αλλοίωση προσβάλλει τα κεντρικά ή τα περιφερικά νευρικά στοιχεία. Αργότερα είναι δυνατό να αναπτυχθούν τυπική σπαστική αταξία, κινητική αδυναμία και παραπάρεση. Σε βαριές περιπτώσεις είναι δυνατό να παρατηρηθούν και ψυχικές διαταραχές, όπως άνοια (η λεγόμενη «μεγαλοβλαστική παραφροσύνη»). Στη κακοήθη αναιμία, στην οποία η έλλειψη βιταμίνης B12 οφείλεται σε ατροφία των καλυπτηρίων κυττάρων του στομάχου, που συνεπάγεται απώλεια του ενδογενούς παράγοντα, δηλαδή της αναγκαίας πρωτεΐνης για την σύνδεση της βιταμίνης και την απορρόφηση της από τον ειλέο, παρατηρούνται συχνά αυτοάνοσα φαινόμενα, όπως λευκή, πρόωρη λεύκανση των τριχών, παρουσία αυτοαντισωμάτων και διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις.

**ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β12 ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

	ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ	ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β12
Πηγή	Φυλλώδη λαχανικά, ζύμες, ήπαρ	Ζωικά προϊόντα
Πρόσληψη με τις τροφές	500-1000μg	7-30μg
Επίδραση του βρασμού	Καταστρέφεται	Δεν αλλοιώνεται
Ελάχιστες ημερήσιες ανάγκες	100-200μg	1-2μg
Σωματικά αποθέματα	10-20mg(4 μηνών)	2-3mg(2-4 ετών)
Απορρόφηση	Από το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου με ενεργητική μεταφορά	Από τον τελικό ειλεό με φορέα (ενδογενή παράγοντα)
Φυσιολογικές μορφές	Αναχθείσες πολυπολυγλουταμινικές ενώσεις	Μεθυλοκοβαλαμίνη, αδενосуλοκοβαλαμίνη
Συγκέντρωση στον ορό	3-15ng/ml	200-900pg/ml
Λειτουργία	Μεταφορά τμημάτων με ένα άτομο άνθρακα κατά την σύνθεση θυμιδίνης	Αναγέννηση αναχθέντος φυλλικού οξέος από το 5-μεθυλο-τερραυδρο-Φυλλικό οξύ. Σχηματισμός ηλεκτρυλο-CoA στο ΚΝΣ

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ: Το πτερουλογλουταμινικό οξύ περιέχεται στα φυλλώδη φυτά, στο ήπαρ και στις ζύμες, και υπάρχει ως οικογένεια ενώσεων που αποτελούνται από έναν πτερούλικό δακτύλιο, π-αμινοβενζικό οξύ και μία ή περισσότερες γλουταμινικές ρίζες συνδεδεμένες στο μόριο με γ-γλουταμυλικό δεσμό. Το φυλλικό οξύ των τροφών περιέχει πολλές γλουταμινικές ρίζες, ενώ το φαρμακευτικό είναι πτεροϋλομονογλουταμινικό οξύ. Οι ημερήσιες ανάγκες σε φυλλικό οξύ είναι 50-200 μg, αλλά αυξάνονται στην περίοδο ανάπτυξης του σώματος, στην κύηση και στις αιμολυτικές αναιμίες. Τα σωματικά αποθέματα φυλλικού οξέος (στο ήπαρ) ανέρχονται σε 5-20 mg και επαρκούν μόνο για διάστημα εβδομάδων μέχρι και 3-4 μηνών. Για να απορροφηθεί-με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς- το φυλλικό οξύ της τροφής πρέπει πρώτα να διασπασθούν, μέσα στον αυλό του εντέρου, οι πολυγλουταμινικές ενώσεις του σε μονογλουταμινικές, με τη δράση συζευκτικών ενζύμων των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου. Η απορρόφηση πραγματοποιείται κυρίως στην ανώτερη μοίρα του λεπτού εντέρου. Ορισμένα φάρμακα, όπως η φαινυτοΐνη και από τα του στόματος αντισυλληπτικά, και ορισμένες ενδογενείς παθήσεις του λεπτού εντέρου ή σύνδρομα δυσαπορρόφησης μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση του φυλλικού οξέος, εμποδίζοντας τη δράση των συζευκτικών ενζύμων. Επίσης το φυλλικό οξύ είναι ευαίσθητο στη θερμότητα και καταστρέφεται με το βρασμό ή την παρατεταμένη θέρμανση των τροφών. Μετά την απορρόφηση του το φυλλικό οξύ μετατρέπεται κυρίως σε 5-μεθαλο-τετραϋδροφυλλικό οξύ, που αποτελεί την κύρια μορφή μεταφοράς και εναποθήκευσης του. Ο ρυθμός απορρόφησης του εξαρτάται από τα ιστικά αποθέματα φυλλικού οξέος και από την ακαιρεότητα του εντερικού βλεννογόνου.

Εξαιτίας των σχετικά μικρών αποθεμάτων του φυλλικού οξέος στον οργανισμό, η έλλειψη του από τη διατροφή αποτελεί συχνό αίτιο μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Έτσι, η δίαιτα που περιέχει νωπά λαχανικά ή περιορίζεται κυρίως στο οινόπνευμα, οδηγεί πολλές φορές σε έλλειψη φυλλικού οξέος, όπως και η διατροφή ηλικιωμένων με «τσάι και φρυγανιές». Στον αλκοολισμό η έλλειψη φυλλικού οξέος είναι αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης διαφόρων παραγόντων: της κακής διατροφής, της

τοξικής επίδρασης του οιοπνεύματος στον εντερικό βλεννογόνο και της ανασταλτικής επίδρασης του στη χρησιμοποίηση του φυλλικού οξέος από το μυελό των οστών. Οι απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ είναι μεγαλύτερες στη διάρκεια της κύησης, της γαλουχίας και της γρήγορης ανάπτυξης του σώματος κατά την παιδική ηλικία, στις χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, π.χ. δρεπανοκυτταρική, στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, στη θαλασσαιμία, κατά την αιμοκάθαρση, στην ψωρίαση και στην αποφολιδωτική δερματίτιδα. Η κύηση αυξάνει τις ανάγκες σε φυλλικό οξύ στο πενταπλάσιο έως δεκαπλάσιο. Ο υπέρμετρος πολλαπλασιασμός στο έντερο, όπως στο σύνδρομο της τυφλής έλικας, προκαλεί τις περισσότερες φορές έλλειψη βιταμίνης B 12. Η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της βιταμίνης B 12 του ορού, ενώ στην έλλειψη βιταμίνης B 12 μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του φυλλικού οξέος του ορού εξαιτίας της ελαττωμένης χρησιμοποίησής του, ενώ το φυλλικό οξύ των ερυθροκυττάρων μπορεί να είναι χαμηλό.

Το φυλλικό οξύ ανάγεται από το ένζυμο διυδροφυλλική αναγωγή (ρεδοουκτάση) σε μορφές που μπορούν να μεταφέρουν τμήματα μορίων με ένα άτομα άνθρακα. Οι ουσίες, συνεπώς, που αναστέλλουν την αναγωγή του υδροφυλλικού οξέος αναστέλλουν και τη σύνθεση του DNA, τέτοια ανασταλτική ουσία είναι η αμινοπτερίνη, ο πρώτος αντιμεταβολίτης που χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία στη χημειοθεραπεία της λευχαιμίας. Την διυδροφυλλική αναγωγή αναστέλλουν επίσης τα ανθελονοσιακά φάρμακα, όπως η πυριμεθαμίνη. Για αυτό το λόγο, κατά την αντιμετώπιση της ελονοσίας με πυριμεθαμίνη, των μικροβιακών λοιμώξεων με τριμεθοπρίμη ή των νεοπλασιών με μεθοτρεξάτη, παρατηρούνται μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις. Οι τοξικές αυτές επιδράσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν με τη χορήγηση φυλλινικού οξέος, το οποίο φθάνει στο μυελό ως τελείως αναχθέν φυλλικό οξύ, παρακάμπτοντας την ανάγκη της παρουσίας διυδροφυλλικής αναγωγής.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β 12: Στη φύση βιταμίνη B12 συνθέτουν μόνο μικροοργανισμοί, ενώ ο άνθρωπος την προμηθεύεται από τις ζωικές τροφές. Η βιταμίνη αυτή αποτελείται από μία ομάδα κοβαλαμίνων με κεντρικό δακτύλιο που μοιάζει με της πορφυρίνης και έχει χημική δομή παρόμοια με της αίμης, αλλά, αντί για σίδηρο, περιέχει ένα κεντρικό μόριο κοβαλτίου

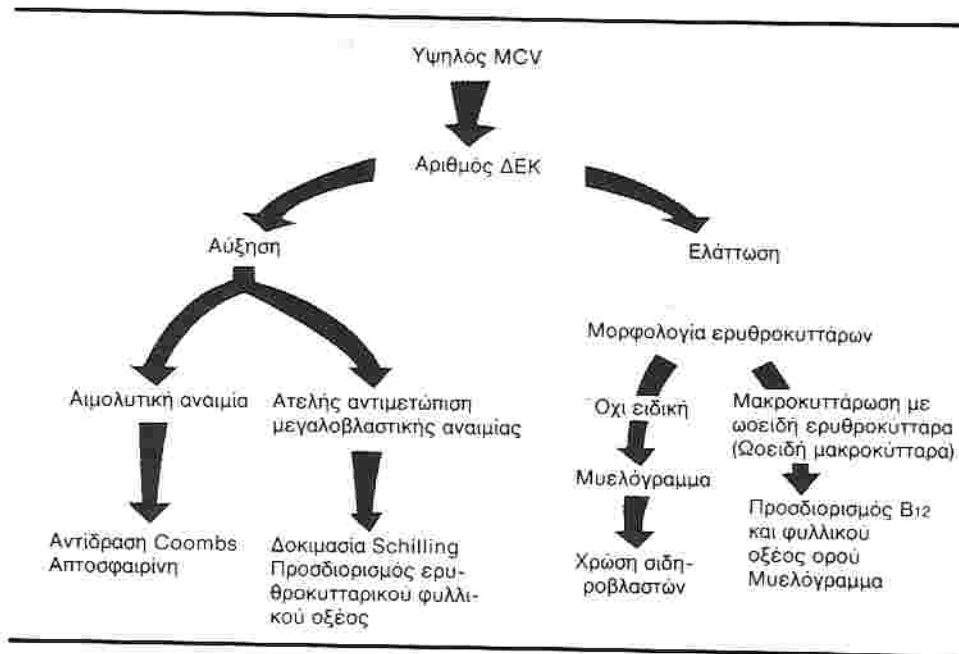
συνδεδεμένο με νουκλεοτίδιο. Η συνηθισμένη δίαιτα περιέχει βιταμίνη B 12 σε ποσότητες πολύ μεγαλύτερες από τις ημερήσιες απαιτήσεις (5-30μg έναντι απαιτήσεων 1 μg), με εξαίρεση την απόλυτα φυτική διατροφή. Η κύρια θέση εναποθήκευσης της βιταμίνης B 12 στον οργανισμό είναι το ήπαρ, το οποίο φυσιολογικά περιέχει 3-5 mg- ποσότητα που αντιπροσωπεύει αποθέματα αρκετά για μερικά χρόνια. Τα πολύ μεγαλύτερα σωματικά αποθέματα βιταμίνης B 12, σε σύγκριση με του φυλλικού οξέος, εξηγούν γιατί κατά τον υποσιτισμό ή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα η έλλειψη βιταμίνης B 12 επέρχεται με ρυθμό πολύ πιο αργό από την έλλειψη φυλλικού οξέος. Στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, υπό την επίδραση της πεψίνης, η βιταμίνη B12 απελευθερώνεται από τα πρωτεϊνικά συμπλέγματα, με τη μορφή των οποίων βρίσκεται στις τροφές, και συνδέεται με τις πρωτεΐνες, τους παράγοντες R, που υπάρχουν στο σίελο και στο γαστρικό υγρό. Όλα αυτά τα συμπλέγματα σταθεροποιούν τη βιταμίνη κατά τη διέλευση της από το έντερο. Στο λεπτό έντερο, υπό την επίδραση των παγκρεατικών πρωτεασών και του αλκαλικού pH η, η βιταμίνη B 12 απελευθερώνεται από τις πρωτεΐνες R και συνδέεται κατά προτίμηση με τον ενδογενή παράγοντα (γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα καλυπτήρια κύτταρα του στομάχου) σχηματίζοντας συμπλέγματα. Στην τελική μοίρα του ειλεού, ειδικοί υποδοχείς επιτρέπουν την προσήλωση των συμπλεγμάτων αυτών στα κύτταρα του βλεννογόνου από τα οποία απορροφάται η βιταμίνη (χωρίς τον ενδογενή παράγοντα). Αντίθετα, τα συμπλέγματα των πρωτεϊνών R-βιταμίνης B 12 δεν απορροφώνται. Στο πλάσμα η βιταμίνη B 12 σχηματίζει συμπλέγματα με διάφορων τύπων πρωτεΐνες μεταφοράς, τις λεγόμενες τρανσκοβαλαμίνη II (TC II) μεταφέρει τη βιταμίνη στα αιμοποιητικά ή σε άλλα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, όπου το σύμπλεγμα B 12-TC II συνδέεται σε μεγάλης απληστίας υποδοχείς της TC II και η βιταμίνη ενδοκυτταρώνεται.

Ωστόσο, η λευκοκυτταρική TC I και η TC III εμφανίζουν έντονη τάση σύνδεσης με τη βιταμίνη B 12, παίζοντας πιθανώς έτσι σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της απώλειας της. Η φυσιολογικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης B 12 στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ 175 και 725 pg/ml. Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ποσότητας αντιπροσωπεύει βιταμίνη B 12 συνδεδεμένη με TC I. Στις μυελουπερπλαστικές παθήσεις στις οποίες η παραγωγή

κοκκιοκυττάρων είναι μεγάλη, οι συγκεντρώσεις TC III και βιταμίνης B 12 στον ορό παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση. Οι μικρές ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη B 12 οφείλονται και στην εντεροηπατική κυκλοφορία της, που εξασφαλίζει την ανακύκλωση της. Μετά από μερική γαστρεκτομή, που μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ενδογενούς παράγοντα, ο μηχανισμός ανακύκλωσης διακόπτεται και οι ημερήσιες απαιτήσεις σε βιταμίνη B 12 αυξάνονται σε 5-10 µg. Το αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής είναι ότι μετά από γαστρεκτομή η κλινική έλλειψη βιταμίνης B 12 εμφανίζεται νωρίτερα σε σύγκριση με τις καταστάσεις έλλειψης της από την τροφή. Μετά από ολική γαστρεκτομή η έλλειψη βιταμίνης B 12 είναι αναπόφευκτη, ενώ μετά από μερική γαστρεκτομή ο χρόνος της εγκατάστασης της και η συχνότητα της εξαρτώνται από την έκταση της επέμβασης, διότι το πυλωρικό άντρο παράγει, φυσιολογικά, μεγάλες ποσότητες ενδογενούς παράγοντα.

Οι διάφορες μορφές της βιταμίνης B 12 συμμετέχουν σε διαφορετικές χημικές αντιδράσεις. Η μεθυλοκοβαλαμίνη αποτελεί το βασικό στοιχείο για την αναγέννηση του βιολογικά δραστικού φυλλικού οξέος. Η αδενουλοκοβαλαμίνη συμμετέχει στον ισομερισμό του μεθυλομαλονυλικού συνενζύμου A σε ηλεκτριλο-συνένζυμο A. Η φαρμακευτική βιταμίνη B 12 είναι κυανοκοβαλαμίνη, στην ένωση αυτή η σύνδεση της κυανικής ρίζας στο μόριο της βιταμίνης B 12 ενδέχεται να αντιπροσωπεύει κάποιον φυσικό αντιτοξικό μηχανισμό.

Διάγνωση : Η διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας συνήθως γίνεται από το επίχρισμα αίματος και από τον MCV και επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση μεγαλοβλαστικών αλλοιώσεων στο μυελό και χαμηλών τιμών φυλλικού οξέος, βιταμίνης B 12 ή και των δύο, στο πλάσμα. Αν όμως συνυπάρχει σιδηροπενία είναι δυνατό να παρατηρηθεί αυξημένο MCV. Το φυλλικό οξύ του πλάσματος ελαττώνεται γρήγορα (σε επίπεδα κάτω των 3mg/ml), μέσα σε ημέρες έως βδομάδες από την διαιτητική στέρηση του, ενώ



το φυλλικό οξύ των ερυθροκυττάρων αντικατοπτρίζει καλύτερα την κατάσταση των σωματικών αποθεμάτων. Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης B 12 ελαττώνονται μόνο όταν εξαντληθούν τα αποθέματα της στον οργανισμό. Στο παρελθόν η μέτρηση και των 2 βιταμινών (B 12 και φυλλικού οξέος) γινόταν με βιολογικές μεθόδους που χρησιμοποιούσαν μικροοργανισμούς (οι οποίοι για την ανάπτυξή τους έχουν ανάγκη αυτών των βιταμινών) και προσδιόριζαν, έτσι, την βιολογική δραστηριότητα τους. Οι μέθοδοι αυτές έχουν εκτοπιστεί από τις σύγχρονες ευαίσθητες ραδιοανοσολογικές μεθόδους, που χρησιμοποιούν ουσίες οι οποίες συνδέουν τη βιταμίνη B12, αλλά δίνουν μερικές φορές ψευδώς υψηλές τιμές βιταμίνης B 12 πλάσματος, διότι μερικές από τις μεθόδους αυτές μετρούν και βιολογικά αδρανή συμπλέγματα πρωτεϊνών R- βιταμίνης, των οποίων η δράση είναι άγνωστη. Τις πραγματικές τιμές της βιταμίνης B 12 του πλάσματος προσδιορίζουν μόνο οι μέθοδοι που χρησιμοποιούν ως πρωτεΐνη σύνδεσης τον ενδογενή παράγοντα.

Η επιβεβαίωση της έλλειψης φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B 12 επιβάλλει την αναζήτηση του αιτίου της. Την περίπτωση του φυλλικού οξέος το αίτιο συνήθως αποκαλύπτεται με την προσεκτική λήψη του ιστορικού της διατροφής του ασθενούς και με την αναζήτηση της ενδεχόμενης δυσαπορρόφησης. Η έλλειψη βιταμίνης B 12 παρατηρείται συχνότερα ως αποτέλεσμα κακοήθους αναιμίας, μερικής γαστρεκτομής ή νόσου του λεπτού

εντέρου. Η κακοήθης αναιμία οφείλεται σε δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B 12 εξαιτίας ελλιπούς έκκρισης ενδογενούς παράγοντα, η οποία είναι αποτέλεσμα ατροφικής γαστρίτιδας. Η πάθηση αυτή συνοδεύεται από πολλά αυτοάνοσα φαινόμενα, στα οποία περιλαμβάνονται η παρουσία αντισωμάτων προς τα καλυπτήρια κύτταρα του στομάχου και προς τον ενδογενή παράγοντα. Τα αντισώματα αυτά εμποδίζουν την απορρόφηση συμπλεγμάτων βιταμίνης B 12-ενδογενούς παράγοντα από τον ειλεό. Η ανεύρεση αντισωμάτων προς τον ενδογενή παράγοντα στον ορό του ασθενούς θεωρείται διαγνωστική για την κακοήθη αναιμία, ενώ η παρουσία αντισωμάτων προς τα καλυπτήρια κύτταρα του στομάχου είναι συχνότερο φαινόμενο, το οποίο δεν είναι ειδικό και παρατηρείται σε περιπτώσεις παθήσεων του στομάχου σε ηλικιωμένα άτομα. Η ελάττωση της απορρόφησης της βιταμίνης B 12 μετά από χορήγηση της από το στόμα, που παρατηρείται σε διάφορους τύπους έλλειψης της, χρησιμεύει ως βάση της δοκιμασίας Schilling μεταξύ κακοήθους αναιμίας, υπέρμετρης ανάπτυξης μικροβίων στο έντερο και άλλων συνδρόμων δυσαπορρόφησης. Η δοκιμασία Schilling έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να εκτελεσθεί και μετά την έναρξη της θεραπείας, διότι προσδιορίζει την απορρόφηση της βιταμίνης B 12 ανεξάρτητα από την εφαρμογή θεραπείας.

Η διαπίστωση της έλλειψης βιταμίνης B 12 ως αιτίου μεγαλοβλαστικής αναιμίας μπορεί να γίνει και με την εφαρμογή δοκιμαστικής θεραπείας. Η καθημερινή ενδομυϊκή χορήγηση 1-5 μg βιταμίνης B 12 θα οδηγήσει μέσα σε 3-4 μέρες σε δικτυοερυθροκυττάρωση, η οποία θα φθάσει στη μέγιστη τιμή της μέσα σε 10 μέρες. Η συνέχιση της θεραπείας θα διορθώσει την αναιμία μέσα σε 1 μήνα. Η χορήγηση, εξάλλου, 200 μg φυλλικού οξέος την ημέρα σε ασθενή που υποβάλλεται σε δίαιτα χωρίς φυλλικό οξύ, σε περίπτωση έλλειψης φυλλικού οξέος θα οδηγήσει σε δικτυοερυθροκυττάρωση, η οποία όμως δεν θα παρατηρηθεί αν η αναιμία του οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης B 12 αν χορηγηθούν μεγαλύτερες δόσεις φυλλικού οξέος, θα παρατηρηθεί δικτυοερυθροκυτταρική αντίδραση, ακόμα και στην περίπτωση έλλειψης βιταμίνης B12 χωρίς όμως πλήρη διόρθωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας και με ενδεχόμενη πρόκληση ή, αν υπάρχουν ήδη, επιδείνωση των νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου.

Η ανταπόκριση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας στην ειδική θεραπεία είναι άμεση και η πορεία την οποία μπορεί να ακολουθεί μπορεί να προβλεφθεί. Τα συμπτώματα βελτιώνονται μέσα σε 48 ώρες και η μορφολογία των κυττάρων του μυελού των οστών επανέρχεται στο φυσιολογικό σε 24-48 ώρες. Επίσης μέσα σε 48 ώρες μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση του καλίου του ορού, που αντιπροσωπεύει την επάνοδο του στο εσωτερικό των κυττάρων. Μέσα σε 3-4μέρες παρατηρείται δικτυοερυθροκυττάρωση, που μπορεί να υπερβεί το 25%, ενώ η λευκοπενία και η θρομβοπενία υποχωρούν μέσα σε 10 μέρες, η υπερκατάτμηση των πυρήνων των πολυμορφοπυρήνων και τα γιγάντια ραβδοπύρηνα (του μυελού) εξαφανίζονται μέσα σε 1 βδομάδα περίπου, ενώ μέσα σε 1-3βδομάδες εξαφανίζονται και οι ενδείξεις της ανεπαρκούς ερυθροποίησης, δηλαδή η αύξηση της χολερυθρίνης και της γαλακτικής αφυδρογονάσης(LDL). Η αναιμία διορθώνεται (αν υπάρχουν αποθέματα σιδήρου επαρκή) μέσα σε 1-2 μήνες, αλλά η βελτίωση των νευρολογικών διαταραχών εξελίσσεται με αργότερο ρυθμό και μπορεί να απαιτήσει και 6-12 μήνες, οι μακροχρόνιες, ωστόσο, νευρολογικές διαταραχές, και ιδιαίτερα η δυσλειτουργία των μακρών δερματίων, μπορεί να είναι ανεπανόρθωτες.

ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Περίπου 5% των μεγαλοβλαστικών αναιμιών οφείλονται σε κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού των πυριμιδινών, π.χ. σε οροτική οξουρία, σε απουσία των υποδοχέων του συμπλέγματος ενδογενούς παράγοντα βιταμίνης Β 12 από το βλεννογόνο του ειλεού και σε προλευχαιμικές ή οικογενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες. Τέλος, μεγαλοβλαστική αναιμία είναι δυνατό να προκαλέσουν οι αντιμεταβολίτες που εμποδίζουν τη σύνθεση του DNA, π.χ. εκείνοι που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία του καρκίνου, ή μακροχρόνια χορήγηση τριμεθοπρίμης στη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοεπάρκειας του ανθρώπου (HIV).

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Κατά την διαδρομή διαφόρων λοιμώξεων και νεοπλασματικών, καρδιαγγειακών ή ανοσολογικών παθήσεων ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων μπορεί να ελαττωθεί. Στις περισσότερες από αυτές τις καταστάσεις η αιμόλυση είναι αποτέλεσμα κάποιας εξωερυθροκυτταρικής διαταραχής, π.χ. αιμοδυναμικής μεταβολής, κυκλοφορίας αντισωμάτων προς τα αντιγόνα των ερυθροκυττάρων ή επίδρασης τοξικών ουσιών. Σε σπάνιες περιπτώσεις η αιμόλυση μπορεί να οφείλεται σε αλλοιώσεις της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης (όπως π.χ. στην παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία). Για να διευκολυνθεί η μελέτη τους, οι επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες διαιρούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: σε αναιμίες με θετική αντίδραση Coombs και σε αναιμίες με αρνητική αντίδραση Coombs

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΜΕΣΩ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Οι αιμολυτικές αναιμίες που προκαλούνται από αντισώματα αντιπροσωπεύουν μία μεγάλη ποικιλία καταστάσεων, στις οποίες διάφορα αντισώματα προς τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα (ή νέα αντιγόνα) επικαλύπτουν το ερυθροκύτταρο και ευθύνονται άμεσα ή έμμεσα για την αιμόλυση, που επακολουθεί. Τα αντισώματα που παράγονται μετά από μετάγγιση ή ευαισθητοποίηση προς ξένα ερυθροκύτταρα, π.χ. στη διάρκεια της κύησης, ονομάζονται αλλοαντισώματα. Εκείνα των οποίων η παραγωγή δεν οφείλεται σε ευαισθητοποίηση, αλλά αντιπροσωπεύει διαταραχές των μηχανισμών ανοσίας του ατόμου, ονομάζονται αυτοάνοσα. Η παρουσία αντισωμάτων στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων μπορεί να μεταβάλει τη συμπεριφορά τους, μειώνοντας την ευκαμψία τους αυξάνοντας την ευαισθησία τους στην φαγοκυττάρωση από μακροφάγα του σπλήνα ή του ήπατος, τα οποία φαγοκυτταρώνουν-με υποδοχείς των Fc τμημάτων των αντισωμάτων ή του πληρώματος-τμήματα των ερυθροκυττάρων επικαλυμμένα από αντίσωμα ή αποσυμπλήρωμα. Τα ερυθροκύτταρα που έχουν χάσει ένα μέρος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης τους αποκαθιστούν την βλάβη αλλά αποκτούν σχήμα περισσότερο

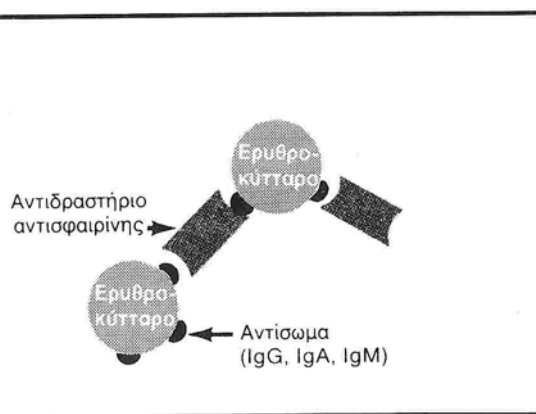
σφαιρικό(σφαιροκυττάρωση), γεγονός που συνεπάγεται την ελάττωση της ευκαμψίας και της διάρκειας ζωής τους .

Οι αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες χαρακτηρίζονται από την παρουσία αντισωμάτων προς τα αντιγόνα των ερυθροκυττάρων του ίδιου του ασθενούς. Σε αντίθεση προς τα αλλοαντισώματα που παράγονται μετά από μετάγγιση όχι απόλυτα συμβατών ερυθροκυττάρων, τα αυτοαντισώματα είναι δυνατόν να παραχθούν αυτόματα, κατά την αντίδραση προς φάρμακα που δρουν ως απτίνες, ή, στο 40% των περιπτώσεων στα πλαίσια συστηματικών παθήσεων. Οι παθήσεις που οφείλονται στη διαταραχή της ανοσίας, όπως π.χ. οι αυτοάνοσες παθήσεις του συνδετικού ιστού, οι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία και τα λεμφώματα, συνοδεύονται συχνά από αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Η συχνότητα της παρουσίας αντισωμάτων αυξάνεται με την ηλικία, πρακτικά όμως μόνο σε μικρή αναλογία περιπτώσεων προκαλείται αιμολυτική αναιμία. Η ανάπτυξη ή όχι αιμόλυσης εξαρτάται από την πυκνότητα με την οποία το αντίσωμα επικαλύπτει την μεμβράνη του ερυθροκυττάρου, από την ικανότητα του αντισώματος να συνδέει το συμπλήρωμα στην μεμβράνη, από το θερμικό εύρος δράσης του αντισώματος και από την τάση των επικαλυμμένων από αντίσωμα ερυθροκυττάρων να φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα του σπλήνα. Οι αυτοάνοσες αιμολυτικές διακρίνονται σε δύο ομάδες: σε εκείνες που οφείλονται σε αντισώματα που δρουν σε θερμό περιβάλλον («θερμά αντισώματα») και σε εκείνες που προκαλούνται από «ψυχρά» αντισώματα.

Οι αιμολυτικές αναιμίες από θερμά αντισώματα προκαλούνται από IgG αντισώματα τα οποία στη θερμοκρασία του σώματος προσκολλούνται στα ερυθροκύτταρα και μπορούν αν συνδέσουν το συμπλήρωμα. Εκείνα που έχουν κλινική σημασία τείνουν να ανήκουν στις υποκατηγορίες IgG 1 και IgG 3. Η αυτοάνοση αιμολυτική ανομία μπορεί να συνοδεύει αυτοάνοσες νόσους του συνδετικού ιστού, λεμφώματα, τη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, τερατώματα των ωοθηκών, την ελκώδη κολίτιδα ή αντιδράσεις σε φάρμακα. Ωστόσο, οι μισές σχεδόν περιπτώσεις αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας είναι ιδιοπαθείς, αν και η αιμολυτική ανομία μπορεί αν αποτελεί το προμήνυμα μεταγενέστερων συστηματικών παθήσεων και να ακολουθεί πολύ

	ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΣΤΟ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ	ΑΡΙΣΤΗ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ
Θερμού τύπου		
Ιδιοπαθής	IgG ή IgG+C (συμπλήρωμα)	37° C
Δευτεροπαθής σε: συστηματικό ερυθηματώδη λύκο άλλες «αυτοάνοσες» παθήσεις λέμφωμα χρόνια λεμφογενή λευχαιμία φάρμακα	Σπάνια IgA ή IgM	
Ψυχρού τύπου	IgM (μόνο εν ψυχρώ) αντι-I ή αντι-i	4° C
Ιδιοπαθής	C3b ή C3d	4° C ή 37° C
Δευτεροπαθής σε: Λοιμώξεις από μυκόπλασμα της πνευμονίας Λοιμώδη μονοπυρήνωση Λέμφωμα (διάχυτο ιστιοκυτταρικό)		
Της παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας από ψύχος	IgG(αντι-P)	4° C-σύνδεση αντισώματος 37° C-λύση από το συμπλήρωμα

μεταβλητή πορεία. Η κλινική εικόνα σχετίζεται με το ρυθμό της αιμόλυσης και, έτσι, το κλινικό φάσμα της πάθησης εκτείνεται από τον ελαφρό ασυμπτωματικό ίκτερο με σπληνομεγαλία-όταν η ταχύτητα της αιμόλυσης είναι μικρή και η παραγωγή ερυθροκυττάρων από το μυελό αντισταθμίζει την ελάττωση που προκύπτει από τη μείωση του χρόνου ζωής τους- ως τη βαριά και με καρδιαγγειακά συμπτώματα αναιμία(όταν η αιμόλυση είναι γρήγορη). Η παρουσία του αυτοαντισώματος στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων ανιχνεύεται με τη χρησιμοποίηση ορού (αντίδραση Coombs), αν το αντίσωμα υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες, μπορεί να ανιχνευτεί και στον ορό του ασθενούς (έμμεση αντίδραση Coombs).



Εικ. Αντίδραση Coombs ή αντισφαιρίνης. Η παρουσία αντισώματος στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων ανιχνεύεται με την βοήθεια αβντισώματος προς τις ανοσοσφαιρίνες του ανθρώπου. Στις θετικές αντιδράσεις (παρουσία αντισώματος) τα ερυθροκύτταρα συγκολλιόνται. Με συμπληρωματικό ορό Coombs μπορεί επίσης να ανιχνευθεί η παρουσία συμπληρώματος (C3) στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων. Η ευρέως φάσματος οροί Coombs, που ανιχνεύουν τόσο την ανοσοσφαιρίνη (αυτοαντίσωμα) όσο και το συμπλήρωμα, χρησιμοποιούνται σε αδρές διαγνωστικές εξετάσεις.

Με ειδικούς συμπληρωματικούς ορούς ή με ευρέως φάσματος ορό Coombs, που εκτός από την αντιαιμοσφαιρίνη περιέχει και αντισυμπληρωματικά αντισώματα για ερευνητικούς σκοπούς, μπορούν επίσης

να ανιχνευθούν στην C3b ή C3d, που αποτελούν τα βιολογικά αδρανή προϊόντα της διάσπασης του τρίτου συστατικού του συμπληρώματος (C3). Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία είναι δυνατό να συνοδεύεται από αυτοάνοση θρομβοπενία (σύνδρομο Evans). Όπως και στις άλλες αιμολυτικές αναιμίες, παρατηρούνται επίσης αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, ελάττωση της απτοαιμοσφαιρίνης του ορού και διαφόρων μεγεθών σφαιροκύτταρα στο περιφερικό αίμα, σε αντίθεση προς τα περισσότερο ομοιόμορφα σφαιροκύτταρα της κληρονομικής σφαιροκυττάρωσης. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αύξηση της χολερυθρίνης του ορού, η οποία στη μεγαλύτερη αναλογία της είναι άμεση (συνδεδεμένη) όταν, όμως, η ολική χολερυθρίνη υπερβαίνει τα 4mg/dl, μπορεί να παρατηρηθεί και αύξηση του έμμεσου κλάσματος.

Η θεραπεία αποβλέπει στη μείωση του ρυθμού της αιμόλυσης. Η πρώτη προσπάθεια γίνεται με χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα (1-2mg/kg πρεδνιζολόνης, ή ισοδύναμου σκευάσματος, την ημέρα), με βαθμιαία μείωση των δόσεων μετά την επάνοδο του αιματοκρίτη στα φυσιολογικά επίπεδα. Τα στεροειδή μειώνουν τη σύνδεσή του αντισώματος στα μακροφάγα περιορίζοντας, έτσι, το ρυθμό καταστροφής των ερυθροκυττάρων, ενώ μειώνουν επίσης με βραδύτερο ρυθμό και σε μικρότερο βαθμό την παραγωγή αυτοαντισώματος. Η σπληνεκτομή μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις στις οποίες η βελτίωση παρατηρείται μόνο όσο διαρκεί η χορήγηση στεροειδών (εξάρτηση από τα στεροειδή) ή σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Με την σπληνεκτομή, εξάλλου, απομακρύνεται από τον οργανισμό και μια σημαντική εστία παραγωγής αντισωμάτων. Σε επίμονες περιπτώσεις εφαρμόζεται ανοσοκατασταλτική αγωγή με αζαθειοπρίνη ή κυκλοφωσφαμίδη. Οι μεταγγίσεις πρέπει να αποφεύγονται, αν είναι δυνατό, διότι τα μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα καταστρέφουν εξίσου γρήγορα με του ασθενούς. Συχνά απαιτείται και συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος, του οποίου τα σωματικά αποθέματα εξαντλούνται εξαιτίας της γρήγορης καταστροφής και αναπλήρωσης των ερυθροκυττάρων αυξάνοντας τις ανάγκες σε φυλλικό οξύ.

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία από ψυχρά αντισώματα έχει σύνθετη αιτιολογία. Ενώ πολλά από τα φυσικά αντισώματα αντιδρούν με τα ερυθροκύτταρα σε ψυχρό περιβάλλον, ορισμένα αντισώματα τύπου IgM με μεγάλο θερμικό εύρος αντίδρασης μπορούν να προκαλέσουν αυτοάνοση αιμόλυση. Με τον όρο θερμικό εύρος εννοούνται οι θερμοκρασίες στις οποίες τα αντισώματα αυτά προσκολλώνται στα ερυθροκύτταρα. Οι ψυχροσυγκολλητίνες που προκαλούν αιμολυτική αναιμία έχουν μεγάλο θερμικό εύρος, δηλαδή έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται στα ερυθροκύτταρα σε διάφορες θερμοκρασίες από τη θερμοκρασία των 4° C ως τις λίγο χαμηλότερες από τη θερμοκρασία του σώματος, δηλαδή σε θερμοκρασίες που μπορούν να παρατηρηθούν στη μύτη, στα αυτιά, ή στα άκρα, κατά την έκθεση του ατόμου στο ψύχος. Στη διάρκεια της λοιμώδους μονοπυρήνωσης, της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό, της πνευμονίας από μυκόπλασμα ή διαφόρων πρωτοζωικών λοιμώξεων, είναι δυνατό να παραχθούν παροδικά πολυκλωνικά IgM ψυχρά αντισώματα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν σημαντικού βαθμού αιμόλυση, διατηρούνται στον ορό για διάστημα ημερών ή εβδομάδων και εξαφανίζονται αυτόματα μετά από ανάρρωση του ασθενούς από τη λοίμωξη. Εξάλλου ένα «ιδιοπαθές σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών», που χαρακτηρίζεται από μονοκλωνικά IgM αντισώματα, είναι δυνατό να προηγηθεί της ανάπτυξης λεμφωμάτων ή της μακροσφαιριναιμίας του Waldenstrom, ή να υπάρχει για χρόνια χωρίς ο ασθενής να παρουσιάζει κάποια κακοήγη νεοπλασία.

Αντίθετα προς τα μονοκλωνικά IgM ψυχρά αντισώματα, που εμφανίζονται για σύντομο χρονικό διάστημα μετά από λοιμώξεις, τα μονοκλωνικά μπορούν να επιμένουν για χρόνια. Τα αντισώματα αυτά παρουσιάζουν ειδικότητα προς το ερυθροκυτταρικό σύστημα αντιγόνων I-i(τις γλυκοπρωτεΐνες που αποτελούν τις πρόδρομες ουσίες των αντιγόνων ABO). Τα IgM αντισώματα, που συνδέονται κατ' ευθείαν με τα ερυθροκύτταρα στο ψυχρό περιβάλλον, συνδέουν και το συμπλήρωμα στην επιφάνεια του ερυθροκυττάρου, όταν όμως βρεθούν σε θερμότερο περιβάλλον, αποσπώνται από τα ερυθροκύτταρα, στη μεμβράνη των οποίων παραμένει προσκολλημένη μόνο το ενεργοποιημένο συμπλήρωμα. Η σύνδεση του C3b

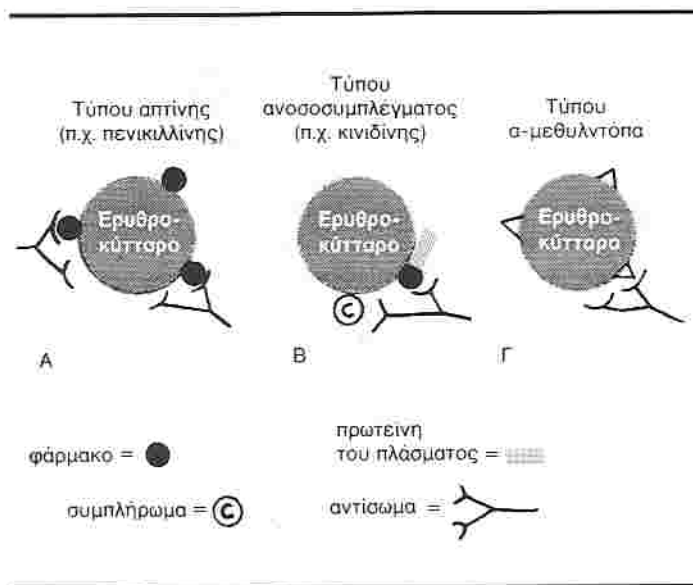
στην ερυθροκυτταρική επιφάνεια οδηγεί σε απομάκρυνση των επικαλυμμένων ερυθροκυττάρων από τα μακροφάγα του σπλήνα, εξάλλου το C3 που συνδέεται στη μεμβράνη του ερυθροκυττάρου μετατρέπεται σε αδρανές C3d, το οποίο εμποδίζει την παραπέρα σύνδεση ή ενεργοποίηση του C3, περιορίζοντας την ταχύτητα της αιμόλυσης.

Εκτός από τη χρόνια αιμολυτική αναιμία, ο ασθενής με πάθηση που οφείλεται σε ψυχροσυγκολλητίνες είναι δυνατό να παρουσιάσει πόνο και κυάνωση των δαχτύλων των χεριών και των ποδιών (ακροκυάνωση) κατά την έκθεση τους στο ψύχος, του οποίου η αποφυγή αποτελεί τη βάση της θεραπείας. Στις σπάνιες περιπτώσεις βαριάς αιμόλυσης είναι δυνατό να χρειασθούν πλασμαφαίρεση (με θερμαινόμενες συσκευές) ή χημειοθεραπεία.

Η παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία σε ψύχος είναι σπάνια μορφή αιμόλυσης από αντίσωμα που αντιδρά σε ψυχρό περιβάλλον, οφείλεται σε πολυκλωνικά IgG αντίσωμα προς το αντιγόνο P των ερυθροκυττάρων, με τα οποία αντιδρά σε ψυχρό περιβάλλον και συνδέει το συμπλήρωμα, κατά την αναθέρμανση του αίματος ενεργοποιείται η σειρά των αντιδράσεων του συμπληρώματος και προκαλείται έντονη ενδαγγειακή αιμόλυση. Ο τύπος αυτός της αιμοσφαιρινουρίας παρατηρείται σπάνια στη σύφιλη ή μετά από ιογενείς λοιμώξεις. Από θεραπευτική άποψη το σπουδαιότερο μέτρο είναι η προφύλαξη από το ψύχος, διότι η αιμόλυση περιορίζεται χωρίς θεραπεία.

Η φαρμακογενής (φαρμακευτική) αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία είναι σχετικά συχνή διαταραχή και μπορεί να προκληθεί με 3 διαφορετικούς μηχανισμούς αιμόλυσης.

1. Τύπου απτίνης. Τα φάρμακα που δρουν ως απτίνες συνδέονται στη μεμβράνη του ερυθροκυττάρου, σχηματίζοντας νέα αντιγόνα, εναντίον των οποίων παράγονται αντισώματα, που προκαλούν αιμόλυση-κυρίως εξωαγγειακή- με θετική αντίδραση Coombs. Για να προκληθεί αιμόλυση είναι απαραίτητη η παρουσία των υπεύθυνων φαρμάκων, τα οποία πολλές φορές είναι πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες.



Εικ. Μηχανισμοί της φαρμακογενούς αιμόλυσης. Α, το φάρμακο συνδέεται στην μεμβράνη του ερυθροκυττάρου ως απτίνη. Τα αντισώματα προς το συμππλεγμα φαρμάκου- μεμβράνης μπορούν να προκαλέσουν την λύση του ερυθροκυττάρου, αλλά μόνο όταν υπάρχει το συνδεδεμένο φάρμακο. Β, το φάρμακο συνδέεται σε μία πρωτεΐνη του πλάσματος ή σε αντίσωμα και το σύμπλεγμα που σχηματίζεται προσκολλάται στην μεμβράνη του ερυθροκυττάρου. Τα αντισώματα προκαλούν σύνδεση του συμπληρώματος με αποτέλεσμα την αιμόλυση. Γ. μετά από μακροχρόνια θεραπεία το φάρμακο φαίνεται ότι επέρχεται κάποια αλλοίωση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, συχνά με ειδικότητα Rh, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων που συνδέονται στην αλλοιωμένη μεμβράνη, δίνοντας θετική την αντίδραση Coombs, αλλά σπάνια προκαλώντας αιμόλυση.

2. Τύπου απτίνης. Τα φάρμακα που δρουν ως απτίνες συνδέονται στη μεμβράνη του ερυθροκυττάρου, σχηματίζοντας νέα αντιγόνα, εναντίον των οποίων παράγονται αντισώματα, που προκαλούν αιμόλυση- κυρίως εξωαγγειακή- με θετική αντίδραση Coombs. Για να προκληθεί αιμόλυση είναι απαραίτητη η παρουσία των υπεύθυνων φαρμάκων, τα οποία πολλές φορές είναι πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες.

3. Τύπου «αθώου παρατηρητή». Τα φάρμακα που συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων τα οποία σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα που κυκλοφορούν στο αίμα και ενεργοποιούν το συμπλήρωμα. Τα ερυθροκύτταρα επικαλύπτονται μόνο από το συμπλήρωμα (χωρίς να συμμετέχουν στην αντίδραση-σαν «αθώοι παρατηρητές») και είναι δυνατό να υποστούν ενδαγγειακή ή εξωαγγειακή αιμόλυση, της οποίας η έκλυση εξαρτάται από το ρυθμό ενεργοποίησης και αδρανοποίησης του συμπληρώματος. Ο μηχανισμός αυτός αντιπροσωπεύει τον πιο συχνό τρόπο με τον οποίο δρουν τα περισσότερα φάρμακα που προκαλούν αυτοάνοση αιμόλυση, όπως οι σουλφοναμίδες, οι φαινοθειαζίνες, η κινίνη και η ισονιαζίδα.
4. Τύπου α-μεθυλντόπα. Στο 15% των περιπτώσεων χρόνιας χορήγησης α-μεθυλοντόπα παρατηρούνται θετική άμεση αντίδραση Coombs και IgG στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων αιμόλυση, ωστόσο, προκαλείται μόνο στο 1δέκατο αυτών των περιπτώσεων. Τα αυτοαντισώματα παρουσιάζουν ειδικότητα Rhesus, γεγονός που υποδηλώνει ότι το φάρμακο μπορεί, με κάποιον τρόπο, να τροποποιεί το σύστημα αντιγόνων Rh του ερυθροκυττάρου. Η αντίδραση Coombs μπορεί να παραμείνει θετική για μήνες μετά από τη διακοπή του φαρμάκου. Τον ίδιο τύπο αυτοάνοσου φαινομένου μπορούν επίσης να προκαλέσουν η λεβοντόπα και το(αντιφλεγμονώδες) μεφαιναμικό οξύ

Υπερσπληνισμός είναι η παγίδευση και καταστροφή κυττάρων του αίματος και ιδιαίτερα ερυθροκυττάρων, στο διογκωμένο σπλήνα εξαιτίας διαταραχής της λειτουργίας του. Ενώ, υπό φυσιολογικές συνθήκες, στους ελικοειδείς σπληνικούς κόλπους, όπου η οξυγόνωση είναι ανεπαρκής, παγιδεύονται γηρασμένα ερυθροκύτταρα, όταν ο σπλήνας διογκώνεται μπορεί να παγιδεύσει, και να απομακρύνει από την κυκλοφορία, ερυθροκύτταρα που διατηρούν τη ζωτικότητα τους. Ο υπερσπληνισμός προκαλεί μάλλον παγκυτταροπενία παρά αναιμία, φαίνεται όμως ότι τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια απλώς παγιδεύονται χωρίς να καταστρέφονται σε τόσο μεγάλη

έκταση. Ο υπερσπληνισμός χαρακτηρίζεται από την εικόνα «άδειο περιφερικό αίμα και γεμάτος μυελός», που τον διακρίνει από τις παγκυτταροπενίες που οφείλονται σε ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Η κατάσταση αυτή μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε αιτιολογίας χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, σε χρόνιες λοιμώξεις, σε χρόνιες λευχαιμίες και μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, σε λιποειδώσεις, σε λεμφώματα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα(σύνδρομο Felty).

Η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία είναι επίκτητη αιμολυτική διαταραχή, που οφείλεται στη μεγάλη ευαισθησία ενός υποπληθυσμού ερυθροκυττάρων σε βλάβες τις οποίες προκαλεί το συμπλήρωμα. Είναι εξαιρετικά σπάνια πάθηση, θεωρείται ως διαταραχή των μητρικών κυττάρων και καταλήγει σε μυελική απλασία ή λευχαιμία. Ευαίσθητα στις λυτικές επιδράσεις του συμπληρώματος δεν είναι μόνο τα ερυθροκύτταρα, αλλά και τα κοκκιοκύτταρα και αιμοπετάλια, τα οποία, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά, συνδέουν μεγαλύτερες ποσότητες C3b. Η ευαισθησία των ερυθροκυττάρων στη λυτική δράση του συμπληρώματος οφείλεται πιθανώς στην αδυναμία τους αν διευκολύνουν την αδρανοποίηση του από τον αποστολέα του C3b που περιέχεται στο πλάσμα. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας είναι παγκυτταροπενία, ενδαγγειακή αιμόλυση, οσφυαλγία, τάση για φλεβοθρομβώσεις και σιδηροπενία, που οφείλεται στη υποτροπιάζουσα αιμοσφαιρινουρία εξαιτίας της ενδαγγειακής αιμόλυσης. Ο μυελός των οστών μπορεί να παρουσιάζει ελάττωση της κυτταροβρίθειας του και η αντίδραση Coombs είναι αρνητική. Η αιμόλυση μπορεί να διαπιστωθεί με ανάμιξη των ερυθροκυττάρων σε οξιμισμένο ορό(οπότε ενεργοποιείται η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος) ή με υπότονο διάλυμα (δοκιμασία σακχάρου-νερού). Στη παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία παρατηρούνται επίσης ελάττωση της αλκαλικής φωσφατάσης των λευκοκυττάρων και ελάττωση της ακετυλοχολυνεστεράσης των ερυθροκυττάρων.

ΧΗΜΙΚΑ, ΤΟΞΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Διάφορες ανόργανες ή σύνθετες οργανικές τοξικές ουσίες, όπως τα δηλητήρια των φιδιών και τα βαρέα μέταλλα, μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική αναιμία. Το αρσενικό και ο χαλκός προκαλούν αιμόλυση δεσμεύοντας τις σουλφυδρυλικές ομάδες της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης αιμόλυση από χαλκό παρατηρείται στη νόσο του Wilson και σε ασθενής που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Στην τελευταία περίπτωση αιμόλυση μπορούν επίσης να προκαλέσουν η χλωραμίνη-που παράγεται κατά τη χλωρίωση του νερού των υδραγωγείων των πόλεων-και σε θειικά άλατα του αργιλίου(στυπτηρίες), αν ως υγρό κάθαρσης χρησιμοποιείται το νερό της βρύσης. Αιμόλυση μπορεί να προκαλέσει και η αμφοτερικίνη, ενώ τα δηλητήρια των φιδιών επιδρούν άμεσα στα ερυθροκύτταρα με τις λυσιλεκιθινάσες που περιέχουν. Οι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση παρουσιάζουν ακανθοκυτταρική αναιμία(με ερυθροκύτταρα σχήματος πτερνιστήρα): η αιμολυτική αυτή διαταραχή οφείλεται στην υπέρμετρη απορρόφηση χοληστερίνης από τις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων λόγω της παρουσία στο αίμα ανωμάλων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, οι οποίες περιέχουν περισσότερη χοληστερίνη από τα φωσφολιπίδια. Τα ακανθοκύτταρα σχήματος πτερνιστήρα αποτελούν τυπικό εύρημα στην κίρρωση.

Αιμολυτική αναιμία προκαλεί συχνά και η ελονοσία. Η διαταραχή του μεταβολισμού των παρασιτούμενων ερυθροκυττάρων συνεπάγεται αλλοίωση της διαπερατότητας και της ευλυγισίας των μεμβρανών τους, ενώ είναι δυνατό να σχηματιστούν και νεοαντιγόνα που δίνουν θετική την αντίδραση Coombs. Εξάλλου, τα παρασιτούμενα ερυθροκύτταρα έχουν την τάση να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των αγγείων, συμβάλλοντας ενδεχομένως στην ανάπτυξη τοπικών θρομβώσεων. Αιμολυτική αναιμία εξαιτίας του παρασιτισμού των ερυθροκυττάρων παρατηρείται επίσης και στην ιστοπλάσμωση και στη βαρτονέλλωση.

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΑΙΜΟΛΥΣΗ

Οι ισχυρές μηχανικές πιέσεις, στις οποίες είναι δυνατό να υποβληθούν τα ερυθροκύτταρα είτε μέσα στην κυκλοφορία είτε στη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας, μπορούν να προκαλέσουν αιμόλυση από κερματισμό των ερυθροκυττάρων. Έτσι, κατά τη διέλευση τους από προσθετικές καρδιακές βαλβίδες ή από φυσικές βαλβίδες που παρουσιάζουν ανωμαλίες και από σημεία εκτροπής της φυσιολογικής ροής του αίματος ή από χορδές ινώδους τα ερυθροκύτταρα υποβάλλονται σε δυνάμεις που μπορούν να προκαλέσουν τον κατακερματισμό τους. Σήμερα, πάντως, η χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση εξαιτίας δυσλειτουργίας τεχνητής καρδιακής βαλβίδας είναι σχετικά σπάνια, διότι έχει περιορισθεί η χρησιμοποίηση σφαιρικών βαλβίδων. Η εμφάνιση της όμως σημαίνει ότι η βαλβίδα δυσλειτουργεί. Η ενδαγγειακή αιμόλυση αυτού του τύπου παρατηρείται συνήθως κατά τη δυσλειτουργία της αορτικής βαλβίδας, λόγω ανάπτυξης μεγαλύτερων δυνάμεων, που συνεπάγονται μεγαλύτερες πιέσεις της αορτής, αλλά παρόμοια σύνδρομα έχουν παρατηρηθεί και σε διαταραχές της μιτροειδούς βαλβίδας. Τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση στο επίχρισμα του αίματος παρατηρούνται τμήματα ερυθροκυττάρων (σχιστοκύτταρα), μικροσφαιροκύτταρα και πολυχρωματοφιλία (ένδειξη αύξησης των δικτυοερυθροκυττάρων). Από βιοχημική άποψη παρατηρούνται ελάττωση της απτοσφαιρίνης του πλάσματος και ενδεχομένως αύξηση της χολερυθρίνης και της γαλακτικής αφυδρογονάσης. Στη χρόνια μηχανική αιμόλυση είναι επίσης δυνατόν να παρατηρηθούν, λόγω της ενδαγγειακής καταστροφής των ερυθροκυττάρων και, άρα, της απώλειας σιδήρου στα ούρα, αιμοσιδηρινουρία και σιδηροπενία, για την αντιμετώπιση των οποίων πρέπει να χορηγείται σίδηρος. Παρόμοια κατάσταση οξείας μορφής, μπορεί να προκαλέσει και η εξωσωματική κυκλοφορία, π.χ. στη διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων παρατηρείται επίσης στα εκτεταμένα βαριά εγκαύματα και στη θερμοπληξία. Τέλος, ενδαγγειακή αιμόλυση αλλά

χωρίς κατακερματισμό των ερυθροκυττάρων, παρατηρείται μερικές φορές μετά από παρατεταμένη πορεία ή σε μαραθωνοδρόμους (αιμοσφαιρινουρία πορείας).

Οι μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες οφείλονται στον κατακερματισμό των φυσιολογικών ερυθροκυττάρων, όταν περνούν ανάμεσα στις ταινίες του ινώδους που σχηματίζονται κατά μερική απόφραξη μικρών αγγείων από θρόμβους. Οξεία αίτια μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας είναι διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο, η κακοήθης υπέρταση, η απόρριψη νεφρικών μοσχευμάτων και η τοξική δράση της μιτομυκίνης C. Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία προκαλούν επίσης ορισμένες αγγειακές δυσπλασίες, όπως τα γιγάντια αιματώματα (σύνδρομο των Kasabach-Merritt), στο οποίο η αργή ροή του αίματος μέσα από τα δυσπλαστικά αγγεία ενδαγγειακής πήξης. Σε όλες αυτές τις καταστάσεις ο τοπικός κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων μέσα στους μικροθρόμβους έχει ως αποτέλεσμα την αιμόλυση τους, η οποία συνήθως συνοδεύεται από θρομβοπενία εξαιτίας της ταυτόχρονης ενδαγγειακής πήξης. Αντίθετα, οι σχιστοκυτταρικές (από κατακερματισμό των ερυθροκυττάρων) αιμολυτικές αναιμίες, που οφείλονται σε διαταραχές μεγάλων αγγείων, δεν συνοδεύονται, γενικά, από θρομβοπενία.

Το σύνδρομο Trousseau είναι χρόνια ενδαγγειακή πήξη, που παρατηρείται σε περιπτώσεις σπλαχνικού καρκίνου και συνοδεύεται από σχιστοκυττάρωση, θρομβοπενία και φυσιολογικές ή ελαττωμένες (ανάλογα με το ρυθμό κατανάλωσης και σύνθεσης τους) συγκεντρώσεις των παραγόντων της πήξης.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η αιμοσφαιρίνη, η κυριότερη πρωτεΐνη του ερυθροκυττάρου, συνδέει αμφίδρομα το οξυγόνο και καθορίζει την ικανότητα του ερυθροκυττάρου να μεταφέρει οξυγόνο μέσα στους ιστούς. Μέσα στα ερυθροκύτταρα η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται σε διάλυμα 5mM. Το μόριό της αποτελείται από 4

αλύσους σφαιρίνης, από τις οποίες οι 2 είναι απόλυτα όμοιες αλυσοί α-σφαιρίνης και οι άλλες δύο άλλης κατηγορίας-στον ενήλικο κυρίως αλυσοί β-σφαιρίνης και σε μικρή αναλογία δ-σφαιρίνης, ενώ στο έμβρυο το κυριότερο, μετά την α-σφαιρίνη, πολυπεπτιδίο είναι γ-σφαιρίνη. Η παραγωγή των αλύσεων α κωδικοποιείται από δύο γονίδια του χρωμοσώματος 16, ενώ τα γονίδια που κωδικοποιούν τη παραγωγή των άλλων σφαιρινών της αιμοσφαιρίνης βρίσκονται όλα στο χρωμόσωμα 11.

Κάθε πολυπεπτιδική υπομονάδα της αιμοσφαιρίνης συγκρατεί, σε έναν υδρόφοβο θύλακο, μίας ομάδας αίμης της οποίας ο δισθενής σίδηρος συνδέεται με το δακτύλιο της πορφυρίνης και με μία ιστιδίνη της αλύσου της σφαιρίνης, προστατευμένος-μέσα στο υδρόφοβο περιβάλλον- από την οξειδωση ακόμα και όταν η αιμοσφαιρίνη συνδέει το οξυγόνο. Κάθε ομάδα αίμης συνδέει το οξυγόνο με το κεντρικό της άτομο σιδήρου. Η δομή του τετραμερούς μορίου της αιμοσφαιρίνης μεταβάλλεται κατά τη σύνδεση του οξυγόνου με τέτοιο τρόπο, ώστε με τις αλληλεπιδράσεις των σφαιρινικών αλύσεων να μεταβάλλεται η σειρά με την οποία απελευθερώνεται το οξυγόνο από τις 4 ομάδες της αίμης- γεγονός το οποίο οφείλεται το σιγμοειδές σχήμα της καμπύλης κορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Η αλληλεπιδράσεις αυτές διευκολύνουν την πρόσληψη του οξυγόνου στους πνεύμονες και την απελευθέρωση του στους ιστούς, το δε περισσότερο απότομο τμήμα της καμπύλης κορεσμού αντιστοιχεί στην περιοχή των τάσεων οξυγόνου που περικλείεται μεταξύ των τιμών που επικρατούν στους πνεύμονες και εκείνες που επικρατούν στους ιστούς. Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει ισορροπία α και β αλύσεων και η περίσσια κάθε τύπου στο ερυθροκύτταρο είναι μικρή. Η σφαιρινικές αλυσοί που περισσεύουν είναι ασταθείς και τείνουν να κατακρημνίζονται στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη(σχηματίζοντας σωμάτια του Heinz), μειώνοντας το χρόνο ζωής του ερυθροκυττάρου.

Κατά τη μετάβαση των ερυθροκυττάρων από το περιβάλλον της αρτηριακής τάσης οξυγόνου (P_{aO_2} : 100 mm Hg)στο περιβάλλον της ιστικής (P_{O_2} : mm Hg)ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ελαττώνεται από 100% σε 75%, ενώ η ικανότητα αποδέσμευσης του οξυγόνου είναι πολύ μεγαλύτερη. Την απελευθέρωση του οξυγόνου διευκολύνουν η σύνδεση με

την αιμοσφαιρίνη του μορίου του 2,3-διφωσφογλυκαιρινικού οξέος (2,3DPG, ενός ενδιάμεσου προϊόντος της γλυκόλυσης), το όξινο pH και η σύνδεση του διοξειδίου του άνθρακα και οι μορφολογικές μεταβολές του μορίου της ίδιας. Αλλαγές στη δομή της πολυπεπτιδικής αλύσου της αιμοσφαιρίνης ή της ίδιας της αίμης μπορούν να επηρεάσουν τη συγγένεια του οξυγόνου προς την αιμοσφαιρίνη.

Οι μεταλλάξεις της σειράς των βάσεων του DNA, που ελέγχει τη σύνθεση της σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης, μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα είτε την παραγωγή παθολογικών αιμοσφαιρινών (που κλινικά εκφράζονται ως αιμοσφαιρινοπάθειες) είτε την ελάττωση του ρυθμού της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης (θαλασσαιμίες).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΠΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

ΤΥΠΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ	ΚΛΙΝΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ
<i>A. Ελάττωση της διαλυτότητας της αιμοσφαιρίνης</i>	
1. Κρυστάλλωση της αιμοσφαιρίνης Hb, S,C,D,E	Αιμολυτική αναιμία με απόφραξη μικρών αγγείων
2. Ασταθής αιμοσφαιρίνη	Αιμολυτική αναιμία
<i>B. Διαταραχή της μεταφοράς οξυγόνου</i>	
1. Αύξηση της τάσης σύνδεσης με το οξυγόνο	Πολυερυθραιμία
2. Ελάττωση της τάσης σύνδεσης με το οξυγόνο	Ορθόχρωμη «αναιμία»
<i>Γ. Οξειδωση της αίμης Hb M</i>	
	Κυάνωση Μεθαιμοσφαιριναιμία

Ο όρος αιμοσφαιρινοπάθεια σημαίνει παθολογική κατάσταση εξαιτίας αλλοίωσης της δομής και της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης, ενώ ο όρος θαλασσαιμία αναφέρεται σε μεταλλάξεις που συνεπάγονται ελάττωση της

σύνθεσης ενός τύπου σφαιρίνης. Δοθέντος ότι η ασφαιρινική αλυσίδα περιέχει 241 αμινοξέα και η β 246 και, ακόμη, ότι οι απλές μεταλλάξεις προκαλούν αντικατάσταση ενός αμινοξέος της αλυσού με αποτέλεσμα την ανώμαλη λειτουργία του μορίου της αιμοσφαιρίνης, είναι φανερό ότι ο αριθμός των πιθανών παραλλαγών της αιμοσφαιρίνης(των μεταλλαγμένων μορίων που μπορούν αν υπάρξουν) είναι πολύ μεγάλος. Ωστόσο, λειτουργικές αλλοιώσεις της αιμοσφαιρίνης, ου συνεπάγονται την διαταραχή της μεταφοράς του οξυγόνου ή αναιμία, μπορούν να προκαλέσουν μόνο ορισμένοι τύποι μεταλλάξεων με λειτουργική σημασία αποτελούν οι αντικαταστάσεις αμινοξέων της επιφάνειας του μορίου της αιμοσφαιρίνης που μεταβάλλουν τη διαλυτότητα της (π.χ. Hb S), ή μη πολικών αμινοξέων του εσωτερικού μορίου, που συνεπάγονται την παραγωγή ασταθούς αιμοσφαιρίνης (π.χ. Hb Köln), η αντικατάσταση της ιστιδίνης, που συνδέει το σίδηρο, με άλλο αμινοξύ, η οποία συνεπάγεται την οξύδωση του σιδήρου της αίμης (π.χ. παραγωγή Hb M), και η αντικατάσταση αμινοξέων στα σημεία σύναψης των αλύσεων α και β, που έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μορίων της αίμης και, έτσι, τη μεταβολή της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο (π.χ. Hb Kansas ή Chesapeake). Οι μεταλλάξεις που προκαλούν τα θαλασσαιμικά σύνδρομα περιλαμβάνουν απαλείψεις αμινοξέων ή κωδικών στοιχείων διακοπής και μεταλλάξεις που αλλοιώνουν το σκελετό της αλυσού και συνεπάγονται, έτσι, την παραγωγή αλληλουχιών που δεν κωδικοποιούν σφαιρινικές αλυσούς (αλληλουχιών «χωρίς νόημα») όλες αυτές οι διαταραχές έχουν την τάση να μεταβάλλουν τη σύνθεση της σφαιρίνης και να μειώνουν το ρυθμό παραγωγής της φυσιολογικής σφαιρίνης-δηλαδή της διαδικασίας που ρυθμίζει τη σύνθεση της αίμης-οδηγώντας, έτσι, στην ανάπτυξη αιμολυτικής αναιμίας. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη φυσιολογική σειρά έμφασης του συνόλου των γονιδίων που κωδικοποιούν την παραγωγή των αλύσεων β μπορούν να οδηγήσουν σε κληρονομική παραμονή της σύνθεσης Hb F και μετά τη γέννηση.

ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΔΟΜΙΚΕΣ Ή ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: Η σημαντικότερη διαταραχή της συνεπάγεται την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης με παθολογική λειτουργία είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η μετάλλαξη, που την προκαλεί, συνίσταται σε αλλαγή μιας βάσης του μορίου υάλινης- στην 6^η θέση της αλύσου β της αιμοσφαιρίνης-από το γλουταμινικό οξύ. Το μόριο αιμοσφαιρίνης, που προκύπτει, είναι αδιάλυτο κάτω από συνθήκες ελαττωμένης οξυγόνωσης, με αποτέλεσμα τον πολυμερισμό της Hb S μέσα στα ερυθροκύτταρα, εξαιτίας του οποίου προκαλούνται παραμόρφωση του ερυθροκυττάρου, αλλοιώσεις της μεμβράνης του, αφυδάτωση, ελάττωση της ευκαμψίας του και ελάττωση του χρόνου ζωής του στην κυκλοφορία. Η αλλαγή αυτής της συμπεριφοράς των ερυθροκυττάρων οδηγεί σε αποφράξεις των μικρών αγγείων, που προοδευτικά προκαλούν έμφρακτα σε ζωτικά όργανα, κρίσεις οστικών πόνων, σπληνικά αυτοέμφρακτα σε ζωτικά όργανα, νεφρικές βλάβες και μείωση του χρόνου ζωής του ασθενούς. Το γονίδιο της αιμοσφαιρίνης S (sickle=δρεπάνι) βρίσκεται σε 10% των αμερικανών μαύρων και σε αναλογία μέχρι 25% στους πληθυσμούς της Δυτικής Αφρικής. Στις δρεπανοκυτταρικές νόσους περιλαμβάνεται η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (S-β-θαλασσαιμία), η αιμοσφαιρινοπάθεια SC και άλλες μικτές αιμοσφαιρινοπάθειες. Οι ετεροζυγωτές (στίγμα S, Hb SA) προστατεύονται από τη λοίμωξη με πλασμώδιο του κακοήθους τριταίου (*falciparum*). Στον ετεροζυγώτη η αιμοσφαιρίνη είναι συνήθως κατά 60% A και κατά 40% S, και οι δύο τύποι σφαιρίνης βρίσκονται στο ίδιο κύτταρο αλλά όχι και στο ίδιο μόριο της αιμοσφαιρίνης. Στον ομοζυγώτη (άτομο με δρεπανοκυτταρική αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθεια SS) η αιμοσφαιρίνη αποτελείται κατά 90% και πλέον από Hb S και από μικρές ποσότητες Hb F ή Hb A2. Όταν η δρεπανοκυτταρική αναιμία συνυπάρχει με στίγμα θαλασσαιμίας ή παραμονή Hb F, έχει την τάση να παρουσιάζει λιγότερο βαριά κλινική πορεία, στην πρώτη περίπτωση διότι ελαττώνεται ο ρυθμός σύνθεσης αλύσεων βs σε σχέση με το ρυθμό σύνθεσης των άλλων τύπων σφαιρινών, και στη δεύτερη διότι η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη δεν κατακρημνίζεται, εμποδίζοντας έτσι τον πολυμερισμό αιμοσφαιρίνης S.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Γονότυπος	Κλινική κατάσταση	%	%	%	%	%	Άλλα ευρήματα
		Hb	Hb	Hb	Hb	Hb	
		A	S	A2	F	C	
SA	Ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (στίγμα S)	55- 60	40 -45	2 -3	-	-	Ασυμπτωματική
SS	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	0	85 -95	2 -3	5 - 15	-	Κλινικά βαριά αναιμία με ετερογενή κατανομή της Hb F
S - β ^o - θαλασσαιμία	Δρεπανοκυτταρική -β- θαλασσαιμία (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)	0	70 -80	3 -5	10- 20	-	Μέτριας βαρύτητας αναιμία. Σπληνομεγαλία στο 50% των ασθενών. Υποχρωμία, μικροκυττάρωση.
S - β ⁺ - θαλασσαιμία	Δρεπανοκυτταρική -β- θαλασσαιμία (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)	10 -20	60 -75	3 - 5	10 -20	-	Ετερογενής κατανομή της Hb F
SC	Αιμοσφαιρινοπάθειες SC	0	45- 50	-	-	45- 50	Μέτριας βαρύτητας αναιμία. Σπληνομεγαλία, στοχοκυττάρωση
S-HPFH*	Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κληρονομική παραμονή Hb F	0	70 -80	1 -2	20 -30	-	Ασυμπτωματική ομοιόμορφη κατανομή της Hb F

*Hereditary Persistence of Hemoglobin F

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία(αιμοσφαιρινοπάθεια SS)εκδηλώνεται ήδη από τη βρεφική ηλικία, όταν αρχίσουν να ελαττώνονται οι συγκεντρώσεις της Hb F στα ερυθροκύτταρα. Τα κυριότερα συμπτώματα και σημεία είναι οι κρίσεις πόνων, εξοίδηση των άκρων και διόγκωση του σπλήνα (σε βρέφη και στα παιδιά) οστικά και πνευμονικά έμφρακτα και εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια.Είναι, πάντως, δυνατό να προσβληθεί οποιοδήποτε όργανο, έτσι η ενδοηπατική κατακρήμνιση της Hb S («δρεπάνωση») μπορεί να προκαλέσει σημαντική διόγκωση και δυσλειτουργία του ήπατος με υπερχολυθριναιμία, η ενδονεφρική δρεπάνωση, νέκρωση των νεφρικών θηλών με αιματουρία και απώλεια της ικανότητας συμπύκνωσης των ούρων (συνήθως από την ηλικία των 5 ετών) η κατακρήμνιση της Hb S μέσα στα δερματικά αγγεία, νεκρωτική εξέλκωση του δέρματος, συνήθως των σφυρών και των ποδιών, η δρεπάνωση μέσα στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, σχηματισμό νέων αγγείων και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και την ενδοοστική δρεπάνωση, άσηπτες νεκρώσεις και προδιάθεση για οστεομυελίτιδα, επίσης παρατηρείται διαταραχή της αύξησης του σώματος με τυπική αύξηση του μήκους των άκρων και δημιουργία ασθενικού σωματικού τύπου. Η χρόνια, εξάλλου, αιμόλυση αυξάνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης (με πολλούς χολερυθρινικούς χολολίθους) και χολοκυστίτιδας, την τάση προς έλλειψη του φυλλικού οξέος, την ελάττωση των ανοσοποιητικών λειτουργιών- η οποία οφείλεται εν μέρει σε ελάττωση της παραγωγής IgM-και την επιρρέπεια του ασθενούς σε λοιμώξεις. Τέλος, παρατηρούνται συχνά μυοκαρδιοπάθεια και καθυστέρηση της εφηβείας.

Τα τυπικά εργαστηριακά ευρήματα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι η ελάττωση της αιμοσφαιρίνης, που κυμαίνεται από 6 έως 8 g/dl, και του αιματοκρίτη, που βρίσκεται από 18 μέχρι 24%, και ο φυσιολογικός MCV. Τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια βρίσκονται από φυσιολογικά μέχρι αυξημένα. Τα δυκτιοερυθροκύτταρα παρουσιάζουν μονίμως αύξηση-συχνά υπερβαίνουν το 20%-και πολλές φορές το περιφερικό αίμα περιέχει εμπύρνηνα ερυθροκύτταρα. Στα επιχρίσματα περιφερικού αίματος παρατηρούνται (σε διάφορες αναλογίες στο βαμμένο και σε μεγάλους αριθμούς στο νωπό υπό

συνθήκες ελάττωσης οξυγόνου) ερυθροκύτταρα με σχήμα δρεπανοειδές (δρεπαμοκύτταρα) ή φύλλου πρίνου, καθώς και με διάφορες άλλες παραμορφώσεις. Κατά την ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης διαπιστώνεται ότι το 90-95% είναι Hb S. Παρατηρούνται επίσης αύξηση της χολερυθρίνης, κυρίως της άμεσης, ελάττωση της απποαιμοσφαιρίνης και αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) του ορού. Ένας απλός τρόπος αδρής αναζήτησης της Hb S είναι η «δοκιμασία της δρεπάνωσης»,

Κατά την οποία το δείγμα αίματος του ασθενούς αναμιγνύεται με διάλυμα μεταδιθειώδους νατρίου, που αφαιρεί το οξυγόνο από τα ερυθροκύτταρα, προκαλώντας έτσι δρεπάνωση ευδιάκριτη στο μικροσκόπιο, για ομαδικές αδρές διαγνωστικές εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες μέθοδοι (π.χ. του Sickledex), στις οποίες επίσης στηρίζονται στην κατακρήμνιση της Hb S αλλά εκτελούνται ευκολότερα διότι δεν απαιτούν μικροσκόπιο. Σήμερα υπάρχουν αντιδραστήρια από μονοκλωνικά αντισώματα έναντι συγκεκριμένων αιμοσφαιρινών, που επιτρέπουν τη γρήγορη εξέταση μικρών δειγμάτων αίματος. Η παρουσία, πάντως, της αιμοσφαιρινοπάθειας πρέπει να επιβεβαιώνεται με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης.

Τα άλλα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, που αποτελούν συνδυασμούς αιμοσφαιρινοπάθειας S και στίγματος θαλασσαιμίας ή μικτές αιμοσφαιρινοπάθειες (SC, SD), παρουσιάζουν συνήθως αλαφρότερη κλινική πορεία από την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (αιμοσφαιρινοπάθεια SS), προκαλούν λιγότερο βαριά αναιμία και είναι δυνατό να εκδηλωθούν μάλλον με σπληνομεγαλία παρά με αφηλάφητο σπλήνα. Παρόλα αυτά, στην αιμοσφαιρινοπάθεια SC η νοσηρότητα κατά την κύηση και η συχνότητα των οφθαλμικών επιπλοκών μπορούν να είναι μεγαλύτερες από εκείνες που παρατηρούνται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η αιμοσφαιρίνη C, που επίσης οφείλεται σε αντικατάσταση β6(στ5η θέση 6 της αλύσου β) πολυμερίζεται μέσα στα ερυθροκύτταρα όπως και η S, αλλά η αναιμία και οι αγγειακές αποφράξεις που παρατηρούνται στην ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια C είναι ελαφρότερες από τις αντίστοιχες εκδηλώσεις της αιμοσφαιρινοπάθειας SS. Στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (S-στίγμα β θαλασσαιμίας)

παρατηρούνται μικροκυττάρωση και υποχρωμία, ποσοστό Hb S μικρότερο από 80%, αύξηση και ετερογενής κατανομή της Hb F και ενδεχομένως κάποια ποσότητα Hb A. σε περιπτώσεις παραμονής εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hb F) κατανομή της μεταξύ των ερυθροκυττάρων είναι μάλλον ομοιογενής, σ' αντίθεση προς την ετερογένεια που παρατηρείται στο στίγμα β-θαλασσαιμίας.

Η θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι, στο μεγαλύτερο μέρος της, συμπτωματική και υποστηρικτική. Για την αιμολυτική αναιμία απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος. Η συχνότητα των λοιμώξεων αντικατοπτρίζει την απουσία σπληνικής λειτουργίας, την ανεπαρκή σύνθεση ανοσοσφαιρίνης M(IgM) και διαταραχές της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων, καθώς και τα ιστικά έμφρακτα. Η επιθετική και γρήγορη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να αποδεχτεί σωτήρια. Η μεγαλοκαρδία και η μυοκαρδιοπάθεια-ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας- που απαιτούν προσεχτικό έλεγχο των υγρών που χορηγούνται κατά την ενδοφλέβια θεραπεία. Οι επώδυνες κρίσεις αντιμετωπίζονται με χορήγηση οξυγόνου, χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως και από του στόματος, διόρθωση της οξέωσης, αναλγητικά και εξάλειψη των εκλυτικών αιτιών, π.χ. της αφυδάτωσης, του πυρετού και των λοιμώξεων. Η ίδια η δρεπανοκυτταρική κρίση δεν προκαλεί πυρετό, τον οποίο όμως προκαλούν οι λοιμώξεις και τα ιστικά έμφρακτα. Επειδή οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων και επειδή συχνά έχουν υποσπληνισμό λόγω σπληνικού εμφράκτου, πρέπει να υποβάλλονται όλοι σε αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό. Η μετάγγιση αίματος δεν ωφελεί στην οξεία δρεπανοκυτταρική κρίση, σε περιπτώσεις όμως ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο υποτροπών εγκεφαλικού εμφράκτου δοκιμάζεται η εφαρμογή προγραμμαμάτων μετάγγισης (κατά προτίμηση αφαιμαξομετάγγισης, για να αποφεύγεται η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο). Η αφαιμαξομετάγγιση πριν από την εκτέλεση χειρουργικής επέμβασης φαίνεται ότι βοηθά στην πρόληψη μετεγχειρουργικών κρίσεων και, ίσως, στην επούλωση των χειρουργικών τραυμάτων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν, κατά τις επεμβάσεις, η καλή οξυγόνωση του ασθενούς και η πρόληψη της υποθερμίας, για να αποφευχθεί η ενδοεγχειρητική δρεπάνωση και η ανάπτυξη ιστικών εμφράκτων. Μεταγγίσεις, αν και όχι ως τακτική

θεραπεία, γίνονται και στα τελευταία στάδια της κύησης γυναικών με δρεπανοκυτταρική αναιμία, με σκοπό την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας του πλακούντα ή της ανάπτυξης εμφράκτου του πλακούντα εξαιτίας δρεπάνωσης των ερυθροκυττάρων.

Προσφάτως έχει αρχίσει η κλινική δομική μεθόδων θεραπείας που αποσκοπούν στην αύξηση της παραγωγής της αιμοσφαιρίνης F, οι μέθοδοι αυτές συνίστανται στη χορήγηση 5-αζακυτιδίνης ή υδροξυουρίας, που δεν ενδέχεται να αίρουν την καταστολή του γονιδίου παραγωγής της Hb F ή να προκαλούν διαφοροποίηση περισσότερο αρχέγονων ερυθρών κυττάρων στα οποία το γονίδιο αυτό είναι ενεργό. Δοθέντος ότι η παρουσία αιμοσφαιρίνης F και τη δρεπάνωση, βελτιώνοντας, έτσι, την επιβίωση των ερυθροκυττάρων, η πρόκληση παραγωγής Hb F είναι πολύ επιθυμητή. Επειδή ωστόσο, τα φάρμακα αυτά είναι κυτταροτοξικά (και η 5-αζακυτιδίνη ενδεχομένως καρκινογόνος) και η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει καταστολή του μυελού των οστών με ανεπιθύμητες μακροπρόθεσμες συνέπειες., η χρησιμοποίηση τους θεωρείται προς το παρόν πειραματική, αν και η υδροξυουρία δοκιμάζεται σε πολλά ερευνητικά κέντρα. Επίσης δοκιμάζεται, με κάποια επιτυχία, η μεταμόσχευση μυελού των οστών, ιδιαίτερα σε παιδιά με βαριά αγγειοπάθεια.

Η γενετική καθοδήγηση των ετεροζυγωτών με Hb S δεν έχει μεγάλη επιτυχία από άποψη μείωσης της αναπαραγωγικής δραστηριότητας εκείνων που διερευνούν τη γέννηση παιδιών με αιμοσφαιρινοπάθεια SS. Σήμερα, ωστόσο, είναι δυνατή η προγεννητική διάγνωση με μεθόδους οι οποίες στηρίζονται στην εμφάνιση πολυμορφισμού μετά από δρ4άση περιοριστικών ενζύμων σε δείγματα αίματος που προέρχονται από αμνιοκέντηση ή από βιοψία χοριακής λάχνης.

ΑΣΤΑΘΕΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Οι παθήσεις που οφείλονται σε ασταθείς αιμοσφαιρίνες αποτελούν μία ποικιλία διαταραχών, στις οποίες η αιμοσφαιρίνη-συνήθως μεταλλαγμένη που κληρονομείται με επικρατητικό αυτοσωματικό γονίδιο-είναι ασταθής είτε λόγω

ελαττωματικής σύνδεσης της αιμοσφαιρίνης είτε αλλοίωσης των δυνάμεων που συγκρατούν το τετραμερές της σφαιρίνης. Το αποτέλεσμα είναι η ενδοκυττάρια κατακρήμνιση της αλλοδομημένης αιμοσφαιρίνης με τη μορφή των σωματίων του Heinz, τα οποία συνδέονται στη μεμβράνη του ερυθροκυττάρου. Τα ερυθροκύτταρα αυτά παρουσιάζουν «ουλές», που προέρχονται από την απόσπαση των εγκλείστων από σπληνικά ή ηπατικά μακροφάγα, εξαιτίας των οποίων ο χρόνος ζωής τους είναι ελαττωμένος, ή παγιδεύονται και καταστρέφονται στο δικτυοενδοθλιακό σύστημα. Η επαφή των ερυθροκυττάρων που περιέχουν ασταθή αιμοσφαιρίνη με οξειδωτικές ουσίες επίττεινε την αιμόλυση και μπορεί να προκαλέσει οξύ ίκτερο.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΜΕΝΗ ΑΠΛΗΣΤΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΟΞΥΓΟΝΟ

Η μερική πίεση οξυγόνου στην οποία η αιμοσφαιρίνη παρουσιάζει κορεσμό 50%(P50)αποτελεί χρήσιμο μέτρο προσδιορισμού της λειτουργικής συγγένειας για το οξυγόνο. Η φυσιολογική P50 είναι περίπου 25 mmHg. Αν και έχουν βρεθεί περισσότερες από 80 μεταλλάξεις, που προκαλούν αλλοίωση της απληστίας της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο, λίγες μόνο από αυτές έχουν κλινική σημασία. Η πλήρης οξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες συμβαίνει στην κατάσταση R (relaxe=χαλάρησης), που σημαίνει μεγάλη απληστία σε οξυγόνο, ενώ η κατάσταση που προκύπτει μετά από την απόσπαση του οξυγόνου ονομάζεται T (tension=τάσης) και συνοδεύεται από ελάτωση της απληστίας της για οξυγόνο. Οι μεταλλάξεις που επικρατούν στο χώρο μεταξύ των αλύσεων α_1 και β_2 μεταβάλλουν την ισορροπία R-Tκαι, έτσι, αλλοιώνουν την απληστία του μορίου της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο. Οι αιμοσφαιρίνες που παρουσιάζουν μεγάλη απληστία εκδηλώνονται κλινικά με ερυθροκυττάρωση και, μερικές φορές, με τάση για θρομβώσεις οι αιμοσφαιρίνες, αντίθετα, που παρουσιάζουν μικρή απληστία για το οξυγόνο συνοδεύονται από φαινομενική αναιμία (με χαμηλό αιματοκρίτη), η οποία στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύει τη λειτουργική αντίδραση του μυελού των οστών στην αυξημένη απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από ασυμπτωματική κυάνωση.

ΜΕΘΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ

Η μεθαιμοσφαιριναιμία αντιπροσωπεύει την οξειδωση του σιδήρου της αίμης, που συνεπάγεται αδυναμία μεταφοράς οξυγόνου, και μπορεί να προκληθεί από έλλειψη ενζύμων (π.χ. της αναγωγάσης της NADH-μεθαιμοσφαιρίνης), παθολογικές αιμοσφαιρίνες στις οποίες έχουν γίνει αντικαταστάσεις στο θύλακο που περικλείει την αίμη (αιμοσφαιρινοπάθειες M) ή από επαφή των ερυθροκυττάρων με οξειδωτικά φάρμακα. Κλινικά η μεθαιμοσφαιρινοπάθεια εκδηλώνεται με κυάνωση χωρίς υποξαιμία. Το αίμα του ασθενούς είναι καστανέρυθρο και κατά την ανακίνηση του στον αέρα δεν αποκτά ζωηρό χρώμα. Οι αναγωγικές ουσίες κυανό του μεθυλενίου και ασκουρβικό οξύ μπορούν να βελτιώσουν την κυάνωση της μεθαιμοσφαιριναιμίας που οφείλεται σε έλλειψη ενζύμου ή στην επίδραση οξειδωτικών φαρμάκων, αλλά δεν έχουν αποτέλεσμα όταν χορηγηθούν σε ασθενή με αιμοσφαιρινοπάθεια M. Μεθαιμοσφαιριναιμία σε υγιή άτομα προκαλούν οι νιτρώδεις ενώσεις (που είναι ιδιαίτερα τοξικές σε βρέφη), η πριμακίνη, η δαψόνη, οι χρωστικές της ανιλίνης και η σουλφανιλαμίδα

2ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ

2.1 ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΕΣ- ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

2.2 ΝΟΣΟΙ COOLEY

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

2.1 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ- ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ Ή ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Πρόκειται για αιμολυτικές αναιμίες που οφείλονται σε ανεπαρκή παραγωγή μιας ή περισσότερων αιμοσφαιρινικών αλυσίδων , και φέρονται με το όνομα *θαλασσαιμίες ή θαλασσαναιμίες* . Η διαταραχή είναι γενετικά καθορισμένη και μεταβιβάζεται στους κατιόντες ως υπολειπόμενος σωματικός χαρακτήρας .Θαλασσαιμικά σύνδρομα είναι κατ'εξοχήν συχνά σε μεσογειακούς πληθυσμούς και κυρίως Έλληνες , Ιταλούς , Σαρδηνίους και Μαλτέζους , ως και σε περιοχές της Μέσης Ανατολής , Ινδίας και Νοτιοανατολικής Ασίας .

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι θαλασσαιμιών , οι α και οι β , που ορίζονται από το ποια από τις δύο αλυσίδες α και β υπολείπεται στην παραγωγή της. Η β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται , είτε από πλήρη έλλειψη β-αλυσίδων (β0-θαλασσαιμία) , είτε από παραγωγή άλλοτε άλλων β-αλυσίδων (β+-θαλασσαιμία) .Σε μερικές περιπτώσεις , η έλλειψη ή μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων συνδυάζεται με έλλειψη ή μειωμένη παραγωγή και δ-αλυσίδων (β+δ+-β+δ0-, β0δ0-θαλασσαιμία). Τέλος, σ'άλλες περιπτώσεις δεν παράγονται ακέραιες ούτε β- ούτε δ-αλυσίδες , αλλά αλυσίδες –υβρίδια που έχουν COOH-τελικό τμήμα β- και NH2-τελικό τμήμα δ-αλυσίδων (Hb α2β/δ) (αιμοσφαιρινοπάθεια Lepore) . Εξ'άλλου , οι α-θαλασσαιμίες χαρακτηρίζονται , είτε από πλήρη έλλειψη αλυσίδων-α (α0-θαλασσαιμία) , είτε από παραγωγή μικρών μόνο αλυσίδων-α (α+-θαλασσαιμία) .

Εκτός των α- και β-θαλασσαιμιών , υπάρχουν ακόμη δύο αιμοσφαιρινικές διαταραχές , η δ0-θαλασσαιμία με μηδενική παραγωγή δ-αλυσίδων , και η κληρονομική παραμονή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH=Hereditary Persistence OF Hemoglobin), κατά την οποία διατηρείται Hb F στους ενήλικες. Η τελευταία αυτή διαταραχή οφείλεται είτε σε έλλειψη β- και δ-γόνων , είτε σε διαταραχή στη μετάπτωση της Hb F σε Hb A.

Η έλλειψη ή μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων στις β-θαλασσαιμίες έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής γ- και δ-αλυσίδων , που όμως δεν φθάνει για να αναπληρωθεί το έλλειμμα σε β-αλυσίδες. Εξ'άλλου , οι α-αλυσίδες που πλεονάζουν σχηματίζουν τετραμερή μόρια α₄ και κατακερματίζονται στο πρωτόπλασμα του ερυθροβλάστη δίνοντας γέννηση σε ποικίλου μεγέθους κυτταροπλασματικά έγκλειστα .Επίσης , η έλλειψη ή μειωμένη παραγωγή α-αλυσίδων στην α-θαλασσαιμία έχει σαν αποτέλεσμα την περίσσεια , από τη μια την εμβρυϊκή ζωή γ-αλυσίδων που σχηματίζουν τετραμερή μόρια γ₄ (Hb Bart's), από την άλλη την μετεμβρυϊκή ζωή β-αλυσίδων που και αυτά σχηματίζουν τετραμερή β₄ μόρια (Hb F) και κατακερματίζονται στο πρωτόπλασμα δίνοντας γένεση σε κυτταροπλασματικά έγκλειστα .

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Περιγραφές παλαιότερων Ελλήνων και Ιταλών γιατρών δεν αφήνουν καμία αμφιβολία , ότι αναφέρονται σ'αυτή τη νόσο . Η συμβολή του Α.Αραβαντινού στη μελέτη της νόσου υπήρξε πολύ σημαντική .

Ο Cooley μετά από τον Lee (1925) σε άρθρο μας σελίδας περιέγραψε περιπτώσεις <<σπληνομεγαλίας σε παιδιά με αναιμία και ιδιότυπες οστικές αλλοιώσεις>> και διαχώρισαν αυτή την αναιμία από την ακαθόριστη και συγκεχυμένη κατά την εποχή εκείνη ομάδα των ψευδολευχαιμικών αναιμιών των Jaksch-Hayem-Luzet. Στην περιγραφή του ο Cooley ανακάλυψε την βαριά , προοδευτική ερυθροβλαστική αναιμία , την εμφάνιση της νόσου σε άτομα Ιταλικής και Ελληνικής καταγωγής ,τον οικογενή χαρακτήρα, καθώς και τις αλλοιώσεις των οστών.

Στην Ελλάδα τη νόσο την περιέγραψαν οι Μάκκας και Σπηλιόπουλος (1933), Μητρόπουλος (1933), Ζερβός (1933),Σπυρόπουλος (1933), Καμινοπέτρος (1935),Χωρέμης και Σπηλιώπουλος (1936 ,1938 ,1939) , Μαλάμος και Δεληγιάννης (1940)κ.α.

Αργότερα η νόσος μελετήθηκε εντατικά στην Ελλάδα από τις σχολές Α.Γούτα, Κ.Χωρέμη, Β.Μαλάμου, και Φ.Φέσσα.Οι εργασίες των ερευνών αυτών τράβηξαν , λόγω της μεγάλης τους σπουδαιότητας , το διεθνές ενδιαφέρον . Κατά την τελευταία 15δεκαετία ειδικότερα , οι εργασίες του Φ.Φέσσα και των συνεργατών του συντέλεσαν σημαντικά στην αύξηση των γνώσεων γύρω από την νόσο.

Η νόσος περιγράφηκε σε άτομα κυρίως ιταλικής και ελληνικής προέλευσης , Τούρκοι και Σύριοι , καθώς και άτομα γειτονικών γεωγραφικών περιοχών . Μεμονωμένες περιπτώσεις βρέθηκαν σε Ινδούς , Νέγρους ,Κινέζους , όπως και σε κατοίκους της νοτιοανατολικής Ασίας.

Σ'αυτές τις περιοχές το στίγμα εμφανίζεται αρκετά συχνά. Έτσι λοιπόν στις περιοχές της Β.Ιταλίας η συχνότητα του στίγματος κυμαίνεται μεταξύ 10 και 18% (Luisetto και οι συνεργάτες του , 1959). Στην Ελλάδα σύμφωνα με τις στατιστικές , 7,5% του πληθυσμού παρουσιάζουν το στίγμα (Μάλαμος , Φέσσας, Σταματογιαννόπουλος , 1959 , 1962 , Γούπτας , 1960).

2.2 ΝΟΣΟΣ COOLEY -ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ- ΓΕΝΙΚΑ

Η νόσος COOLEY συναντάται σ'όλο τον κόσμο και κυρίως στις Μεσογειακές χώρες , γι' αυτό και η ονομασία Μεσογειακή αναιμία.

Εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία, από την βαρύτερη, που θίγει κυρίως τα παιδιά, μέχρι την ελαφρότερη μορφή, με ή χωρίς αναιμία.

Η νόσος μεταδίδεται κληρονομικώς κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα .Οι ποικίλες μορφές της κληρονομικής αυτής αναιμίας έχουν ως βασική διαταραχή την μείωση του ρυθμού της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης χωρίς καμιά εκδηλωμένη ανωμαλία της.

Ως γνωστόν, η αιμοσφαιρίνη είναι χρωμοπρωτεΐνη η οποία περιλαμβάνει 4 μονάδες αίματος και 1 μονάδα σφαιρίνης. Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη του ενηλίκου, κατά την ηλεκτροφόρηση σε αλκαλικό περιβάλλον, διαχωρίζεται σε τρία ανισομερή κλάσματα. Σ'ένα κύριο κλάσμα, το οποίο λέγεται αιμοσφαιρίνη A, και σε δύο μικρότερα τα οποία περιλαμβάνουν την αιμοσφαιρίνη A2 (που είναι βραδύτερη σε κινητικότητα από την αιμοσφαιρίνη A) και την αιμοσφαιρίνη A3(σε μικρότερη αναλογία και ταχύτερη σε κινητικότητα από την αιμοσφαιρίνη A).

Η σφαιρίνη, η οποία , περιλαμβάνεται στο μόριο της αιμοσφαιρίνης , όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελείται από δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων α και β. Έτσι ,η αιμοσφαιρίνη A εκφράζεται με το σύμβολο $\alpha_2 \beta_2$. Το κλάσμα της αιμοσφαιρίνης A2 αποτελείται από ένα ζεύγος αλυσίδων α, παρόμοια με την αιμοσφαιρίνη A, και ένα ζεύγος αλυσίδων δ.

Η πολυπεπτιδική σύνθεση της αιμοσφαιρίνης F διαφέρει από την αιμοσφαιρίνη A , ως προς το δεύτερο ζεύγος των πολυπεπτιδικών αλυσίδων , το οποίο αποτελείται από δύο αλυσίδες γ. Έτσι, η αιμοσφαιρίνη F χαρακτηρίζεται ως $\alpha_2 \gamma_2$ (σχήμα 6).

Η αιμοσφαιρίνη του εμβρύου F διαφέρει από την αιμοσφαιρίνη A, καθότι είναι πιο ανθεκτική (από την αιμοσφαιρίνη A) στην μετουσίωση μέσω της αλκάλωσης . Η ιδιότητα αυτή επιτρέπει τον εύκολο διαχωρισμό της από την αιμοσφαιρίνη A.

Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα αποτελείται από 141 –146 αμινοξέα. Η σειρά των αμινοξέων διαφέρει εκ πρώτης όψης από αλυσίδα σε αλυσίδα, η συγκριτική μελέτη τους όμως, αποκαλύπτει τομείς με όμοια διάταξη, γεγονός το οποίο υποδηλώνει την εξελεγκτική τους διαμόρφωση.

Ο χρόνος εμφάνισης κάθε πολυπεπτιδικής αλυσίδας και οι διακυμάνσεις καθεμίας, τόσο κατά την εμβρυϊκή ηλικία όσο και μετά τον τοκετό, φαίνονται στο παραπάνω σχήμα 7, όπου σημειώνεται και μια πέμπτη πολυπεπτιδική αλυσίδα, η λεγόμενη αλυσίδα ε, της οποίας η διάρκεια επιβίωσης δεν ξεπερνά τις 12 πρώτες ημέρες της εμβρυϊκής περιόδου.

Σ'όλους τους τύπους που προαναφέρθηκαν υπάρχει σταθερά ένα ζεύγος α αλυσίδων, το οποίο και καθορίζει το είδος της σχηματιζόμενης αιμοσφαιρίνης. Έτσι, κατά την πρώιμη ηλικία συντίθενται οι α και ε αλυσίδες (πρώιμος εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη α₂ ε₂) αρκετά όμως νωρίς οι ε αντικαθιστούν βαθμιαία πλήρως την αιμοσφαιρίνη F. αλυσίδες αντικαθιστούνται από τις γ, συνθέτοντας έτσι την αιμοσφαιρίνη F(α₂ γ₂). Από τον έκτο εμβρυϊκό μήνα περίπου η σύνθεση των γ αλυσίδων αρχίζει να αναστέλλεται, έτσι αντί γι'αυτές παράγονται β και δ αλυσίδες. Μ'αυτό τον τρόπο σχηματίζονται οι αιμοσφαιρίνες A(α₂ β₂) και A₂(α₂ δ₂), οι οποίες αντικαθιστούν βαθμιαία και πλήρως την αιμοσφαιρίνη F.

Μετά τον τοκετό η β αλυσίδα αντικαθιστά αμέσως την γ αλυσίδα, στην σύνθεση της με την α αλυσίδα. Έτσι, εξηγείται η ταχεία μείωση μέχρι εξαφάνιση της αιμοσφαιρίνης F μετά τον 6^ο μήνα και η σχεδόν πλήρης αντικατάσταση από την αιμοσφαιρίνη A.

Στην νόσο Cooley η βασική διαταραχή, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, συνίσταται στην μείωση του βαθμού σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης. Η μείωση αυτή αφορά πιο συχνά την β αλυσίδα και πιο σπάνια την α και την δ. Έτσι, διακρίνουμε δύο κύριες μορφές της αναιμίας Cooley: την β Μεσογειακή αναιμία και την α Μεσογειακή αναιμία

3ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ

3.1 ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΕΣ

3.2 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ- ΔΟΜΗ & ΣΥΝΘΕΣΗ

3.3 Α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

3.4 ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ MINOR & MAYOR

3.5 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ-ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ

3.6 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ & ΚΥΗΣΗ

3.1 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ-ΓΕΝΙΚΑ

Α ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η μορφή αυτή της Μεσογειακής αναιμίας διακρίνεται από την β Μεσογειακή αναιμία , καθότι η μείωση της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης αφορά την σύνθεση της α αλυσίδας . Ομοίως , σ'αυτή την μορφή της Μεσογειακής αναιμίας διακρίνουμε την ομόζυγο μορφή και τις ετερόζυγες .Η συχνότητα είναι περίπου 0,5 % .

Η ομόζυγη μορφή της α Μεσογειακής αναιμίας είναι βαρύτερη , γ'αυτό τα παιδιά δύο γονέων φορέων α Μεσογειακής αναιμίας πεθαίνουν πολύ γρήγορα (εμβρυοπλακούντιος ύδρωψ) .

Η εξέταση της αιμοσφαιρίνης των ομοζυγωτικών μορφών της νόσου δείχνει την παρουσία μεγάλης ποσότητας (πάνω από 80 %) αιμοσφαιρίνης BART και σε κάποιες περιπτώσεις , μικρές ποσότητες Hb H. Αιμοσφαιρίνη F δεν ανευρίσκεται .

Η παρουσία μεγάλης ποσότητας Hb BART είναι η αιτία του ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου , καθότι η αιμοσφαιρίνη αυτή εμφανίζει ανώμαλο μηχανισμό μεταφοράς του οξυγόνου .

Οι ετεροζυγωτές α Μεσογειακής αναιμίας δεν εμφανίζουν ελαφρές αιματολογικές μεταβολές χωρίς διαταραχή του ποσού Hb A2 και Hb F και ως εκ τούτου η διάγνωση του τύπου της α Μεσογειακής αναιμίας γίνεται αρκετά δύσκολη .

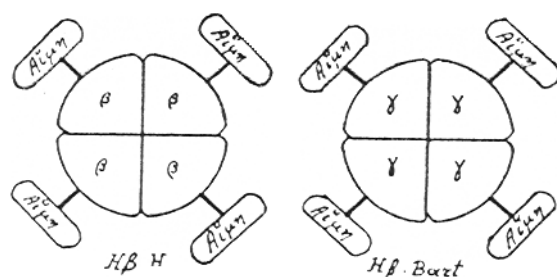
Για καλύτερη κατανόηση του διαγνωστικού προβλήματος σ'αυτό τον τύπο της α Μεσογειακής αναιμίας θάναφερθούν παρακάτω λίγα λόγια σχετικά με την μοριακή σύνθεση και τον τρόπο παραγωγής των διαφόρων κλασμάτων της αιμοσφαιρίνης του εμβρύου κατά την ενδομήτριο ζωή κι αυτή μετά τον τοκετό .

Θεωρείται ότι οι γόνοι , οι οποίοι ελέγχουν τις τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες α , β , γ είναι ανεξάρτητοι . Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα , η οποία ελέγχεται από τον αντίστοιχο γόνο , σπάει στα δύο , στη συνέχεια αυτά τα δύο πολυπεπτίδια ενώνονται με τα άλλα διμερή πολυπεπτίδια των άλλων αλυσίδων . Ο συνδυασμός διμερών πολυπεπτιδίων διαφορετικής προέλευσης ακολουθεί ορισμένους κανόνες .

Αμέσως μετά τον τοκετό , οι συνδυασμοί των $\alpha_2 \gamma_2$ πολυπεπτιδικών αλυσίδων αντικαθίστανται αμέσως από τους συνδυασμούς $\alpha_2 \beta_2$, καθότι η αλυσίδα β καταλαμβάνει τη θέση των γ αλυσίδων .

Κατά την εμβρυϊκή ηλικία , η παραγωγή των γ , β , α αλυσίδων είναι εντατική , πλην όμως η παραγωγή των α αλυσίδων δεν επαρκεί πάντοτε για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού .

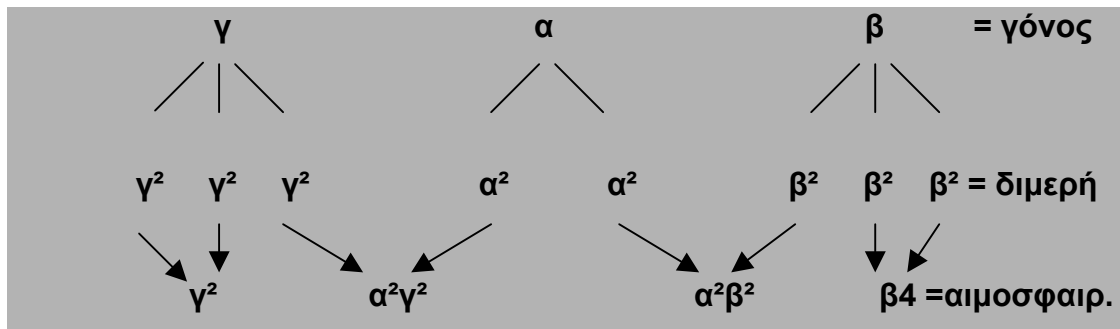
Έτσι , εννιά διμερή γ_2 πολυπεπτίδια παραμένουν ελεύθερα , τα οποία συνδυασμένα μεταξύ τους δίνουν ώθηση για την γέννηση τετραμερών γ_4 (Hb BART) . Το ίδιο ισχύει αν και πιο σπάνια , και για τα διμερή β_2 , τα οποία συνδυάζονται μεταξύ τους , δίνοντας την ώθηση στα τετραμερή β_4 (Hb H)



Εικ. Σχηματική παράσταση της συνθέσεως του μορίου της HbH και της Hb BART

Επίσης , αμέσως μετά τον τοκετό η παραγωγή των γ αλυσίδων μειώνονται ταχύτατα έτσι που , η παραγωγή των α αλυσίδων επαρκεί τόσο για την κάλυψη των αναγκών σε γ όσο και σε β αλυσίδες . Έτσι , εξηγείται η γρήγορη εξαφάνιση των κλασμάτων γ_4 και β_4 , κατά τις πρώτες ημέρες της νεογνικής ηλικίας .

Καθεμιά διαταραχή στον ρυθμό της σύνθεσης των α αλυσίδων θα έχει ως αποτέλεσμα την παραμονή ελεύθερων διμερών αλυσίδων γ και β , όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα .



Με συνέπεια , η διάγνωση στα νεογνά των ετεροζυγωτικών μορφών της α Μεσογειακής αναιμίας τυχαίνει να'ναι πλέον πιο εύκολη καθώς στα άτομα αυτά ανευρίσκεται το ποσό Hb BART σε αναλογία μεγαλύτερη των 10 – 15 % καθώς και το ποσό της Hb H . Επιπλέον , τα κλάσματα αυτά δεν εξαφανίζονται αμέσως όπως συμβαίνει στα φυσιολογικά νεογνά, αντιθέτως , παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα . Η ανεύρεση ενός τέτοιου υψηλού ποσοστού Hb BART και Hb H σε ικανοποιητικό χρονικό διάστημα από τον τοκετό , συνηγορούν υπέρ της ετερόζυγης μορφής α Μεσογειακής αναιμίας .

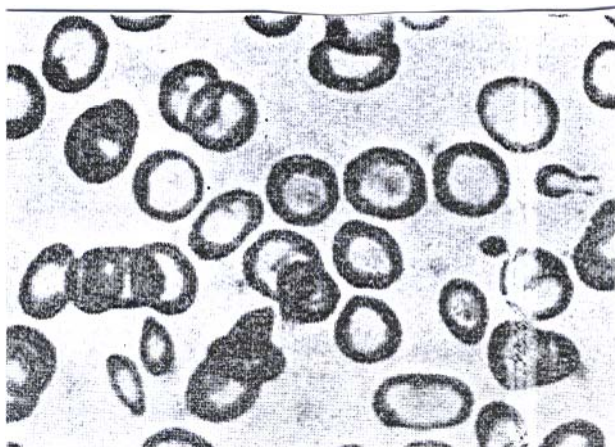
Κάποιες φορές , τα κλάσματα αυτά ανευρίσκονται στους ενήλικες σε μικρές ποσότητες . Η διαπίστωση τους επιτρέπει την διάγνωση των ενηλίκων ετεροζυγωτών της α Μεσογειακής αναιμίας .

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ Η

Η αιμολυτική αυτή αναιμία εμφανίζεται συνήθως υπό μορφή αναιμίας Cooley μέτριου βαθμού .

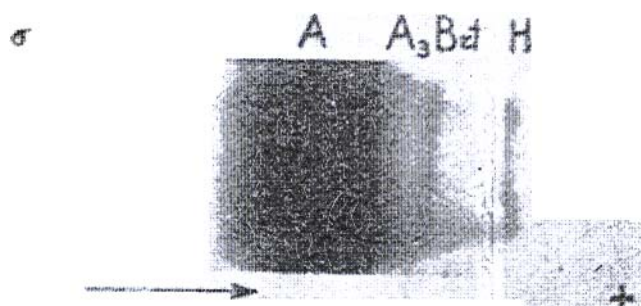
Χαρακτηριστικά γνωρίσματα της αναιμίας αυτής είναι :

A) ερυθροκύτταρα έντονα υπόχρωμα , λεπτά στην υφή (λεπτοκύτταρα) , που δίνουν την εντύπωση μακροκυττάρων , ενώ στην πραγματικότητα είναι μικροκύτταρα

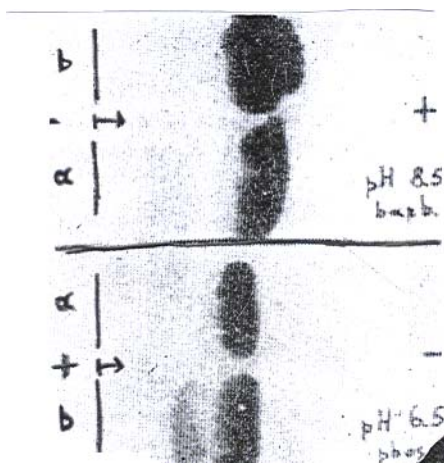


εικ. Ερυθροκύτταρα αιμολυτικής αναιμίας τύπου Η

B) παρουσία αιμοσφαιρικών κλασμάτων ταχείας κινητικότητας κατά την ηλεκτροφόρηση επί χάρτου Ηb Η και Ηb BART

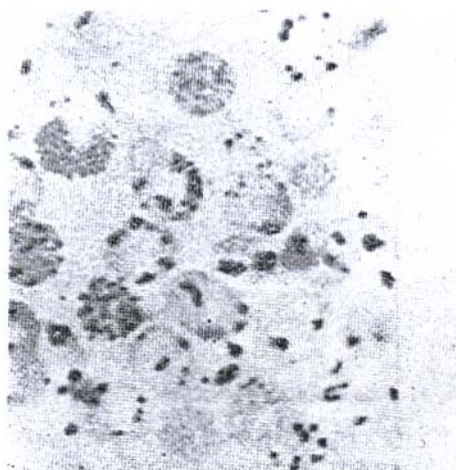


εικ. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης αιμολυτικής αναιμίας τύπου Η. Διακρίνονται τρία κύρια πλάσματα από τα οποία τα δύο (Ηb BART και ΗbH) έχουν ταχύτερη κινητικότητα από την ΗbA.



Εικ. ταινίες ηλεκτροφόρησης αιμοσφαιρίνης
 Άνω: βαρβιτουρικό διάλυμα pH 8,6
 Κάτω: Φωσφορικό διάλυμα pH 6,5
 α= Hb A
 β= Hb A μετά κλάσματος της Hb H

Γ) εμφάνιση ενδοερυθροκυτταρικών εγκλείστων με την επώαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με το κυανό του κρεζυλίου επί δύο ώρες στην θερμοκρασία των 37° C . Τα εγκλείστα αυτά είναι αρκετά χαρακτηριστικά της νόσου , σε αναλογία που εξαρτάται από το ποσό της Hb H . Η συσχέτιση ενδοερυθροκυτταρικών εγκλείστων και Hb H έχει αποδειχθεί πλήρως



Εικ. 10 ερυθροκυτταρα έγκλειστα στις αναιμίες τύπου II (έμβιος χρώσης με κυανό του κρεζυλίου)

Δ) το ποσό της Hb A₂ και Hb F ανευρίσκονται στα φυσιολογικά όρια .

Η αιμολυτική αναιμία τύπου Η δεν αντιπροσωπεύει την ομόζυγη μορφή της α Μεσογειακής αναιμίας , καθώς , όπως είδαμε , η μορφή αυτή δεν επιτρέπει την επιβίωση των νεογνών .Θεωρείται ότι η αιμολυτική αυτή αναιμία είναι αποτέλεσμα συνδυασμού ενός γόνου α Μεσογειακής αναιμίας και ενός άλλου διαφορετικού τύπου α Μεσογειακής αναιμίας , χωρίς αιματολογικά ευρήματα , μη προσδιοριζόμενα (με τις μέχρι τότε χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές μεθόδους)

Η σπληνεκτομή τυχαίνει αρκετά ευεργετική , καθώς , όπως και στην μικροσφαιροκυτταρική αναιμία τύπου MINKOWSKI – CHAUFFARD , η αναιμία υποχωρεί πλήρως , παρά την παραμονή των αιματολογικών ευρημάτων της νόσου .

ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Στην Ιταλία , Ελλάδα , αλλά και Αφρική , Λίβανο κ.λ. παρατηρείται μορφή συγγενούς αιμολυτικής αναιμίας , η οποία μοιάζει κλινικά με την δρεπανοκυτταρική αναιμία από άποψη επώδυνων και αναιμικών κρίσεων , αλλά η οποία παρουσιάζει τα παρακάτω αιματολογικά χαρακτηριστικά , τα οποία πείθουν ότι πρόκειται για συνδυασμό γονυλλίου S και θαλασσαιμικού γονυλίου :

- I. Έχοντας υπόψη το οικογενειακό ιστορικό , ο ένας γονιός έχει δρεπανοκυτταρικό γονύλλιο και ο άλλος θαλασσαιμικό .
- II. Υπάρχουν οι θαλασσαιμικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων , οι οποίες λείπουν κατά την ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία .
- III. Η δοκιμασία δρεπανώσεως έχει θετικό αποτέλεσμα .
- IV. Με την ηλεκτροφόρηση , σε αντίθεση με την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία κατά την οποία υπάρχει κατά κύριο λόγο

HbS και κάποιο ποσοστό HbF. Υπάρχει HbS κάπου 70%, ελάχιστη ή μέτρια ποσότητα HbF και αυξημένη σαφώς HbA₂ χαρακτηριστική του θαλασσαναιμικού γονυλλίου. Ως προς την HbA, εάν το θαλασσαναιμικό γονύλλιο είναι β⁺ τότε αυτή υπάρχει σε ποσότητα 10 – 25 %, εάν όμως το θαλασσαναιμικό γονύλλιο είναι β⁰, τότε η HbA λείπει τελείως, οπότε η διάκριση από την δρεπανοκυτταρική αναιμία γίνεται δύσκολα και θα στηριχθεί στις θαλασσαναιμικές μορφολογικές αλλοιώσεις και την αυξημένη HbA₂.

Η σπληνομεγαλία είναι σταθερό εύρημα. Η νόσος διατρέχει γενικά πιο ήπια από την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Έτσι η πορεία της νόσου ποικίλει από βαριά αναιμία που απαιτεί μεταγγίσεις και παρομοιάζεται με την δρεπανοκυτταρική αναιμία μέχρι ήπια χρόνια αιμολυτική αναιμία κάποιες φορές ασυμπτωματική. Η ήπια διαδρομή συνδέεται κατά κανόνα με το υψηλό ποσοστό της HbF.

Καταστάσεις συνδυασμού ερυθροκυτταρικών θαλασσαναιμικών μορφολογικών αλλοιώσεων και αιμοσφαιρινικών που στερούνται δ – και β-αλυσίδων, φέρονται ως βδ – θαλασσαιμία. Σ' αυτές υπάγονται :

Η F θαλασσαιμία. Αυτή στην ετερόζυγη μορφή εκδηλώνεται με την εμφάνιση φυσιολογικής ποσότητας (όχι αυξημένης) Hb A₂ και με μεγάλη αύξηση της Hb F (5-15%), Wolff, 1961, Zuelzer με τους συνεργάτες του 1961). Το δ γονύλλιο του υγιούς χρωμοσώματος εξασφαλίζει την σύνθεση της δ αλυσίδας, γι' αυτό και η Hb A₂ είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Οι Brancati και Baglioni (1966) περιέγραψαν περίπτωση ομόζυγης δβ-θαλασσαναιμίας. Το άτομο είχε ηπατοσπληνομεγαλία, αξιόλογη αναιμία, παρουσία ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα και πλήρη έλλειψη Hb A και Hb A₂, της συνολικής ποσότητας της αιμοσφαιρίνης, που είναι η HbF. Αργότερα περιγράφηκαν ανάλογες περιπτώσεις ομόζυγης μορφής.

Αιμοσφαιρινοπάθειες Lepore και Πύλος. Για την πρώτη έγινε ήδη λόγος. Το 1958 οι Gerald Diamond περιέγραψαν ποικιλία Hb σε συνδυασμό με ερυθροκυτταρικές μεταβολές. Η αιμοσφαιρίνη αυτή αποτελεί τα 10% της όλης ποσότητας, εξελίσσεται ως HbS απ' την οποία όμως διακρίνεται εξαιτίας της απουσίας των άλλων ιδιοτήτων ονομάστηκε από τους ερευνητές Lepore από

το όνομα του ασθενούς . Ανάλογη αιμοσφαιρίνη περιέγραψαν ο Φέσσας μαζί με τους συνεργάτες του (1962) στην οποία δόθηκε το όνομα Πύλος. Στην ετερόζυγη μορφή οι εκδηλώσεις είναι ανάλογες προς τις εκδηλώσεις της F θαλασσαιμίας , δηλαδή μορφολογικές θαλασσαναιμικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων και η Hb A καθώς και η Hb A2 βρίσκονται σε χαμηλή ή φυσιολογική τιμή όπως και η Hb Lepore. Η τιμή της HbF βρίσκεται μεταξύ 1,5 και 18%.

Οι ομόζυγοι έχουν κλινική εικόνα μείζονος θαλασσαναιμίας , παρουσιάζουν πλήρη έλλειψη της Hb A και Hb A2 , έχοντας μόνο HbF και Hb Lepore.Όπως ήδη έχει ειπωθεί , η Hb Lepore προέρχεται από την συγχώνευση των δύο αλυσίδων, β και δ.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΑ C / ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ (Hb a2b- C/b – th)

Είναι μία μέσης βαρύτητας αιμολυτική αναιμία με σπληνομεγαλία. Εάν ο γόνος της β-θαλασσαιμίας είναι β₀ , δεν υπάρχει καθόλου Hb A ,αλλά Hb C με αύξηση των Hb A2 και F. Εάν ο γόνος της θαλασσαιμίας είναι β⁺ είναι προφανές ότι θα υπάρχει κάποιο ποσό Hb A που θα κάνει την νόσο με πιο ήπιες εκδηλώσεις.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΑ E / ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ (Hb a2b – E/b-th)

Την συναντούμε κυρίως στη νότιο-ανατολική Ασία. Εάν ο γόνος της θαλασσαιμίας είναι β₀, η ηλεκτροφόρηση θα δίνει HbE χωρίς Hb A,και αύξηση των Hb A2 και HbF,ενώ εάν ο γόνος της θαλασσαιμίας είναι β⁺, η αιμοσφαιρίνη θα είναι κυρίως HbE αλλά με την παρουσία μικρών ποσών Hb A

.Οι Hb A2 και F θα είναι κι εδώ αυξημένες. Από κλινική άποψη, η νόσος εκδηλώνεται με την εικόνα της ομόζυγης β-θαλασσαιμίας.

3.2 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ- ΔΟΜΗ & ΣΥΝΘΕΣΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΜΟΜΕΤΡΙΑΣ

Η ιστορία της αιμοσφαιρινομετρίας είναι τόσο ενδιαφέρουσα ώστε αξίζει να την ανακαλέσουμε στη μνήμη μας . Πράγματι, λίγοι προσδιορισμοί στην Κλινική Χημεία δημιούργησαν τόσα προβλήματα , όσα ο προσδιορισμός της αιμοσφαιρίνης .

Το χάος το οποίο επικράτησε στην αιμοσφαιρινομετρία αποδίδεται σε δύο αίτια : α) Κατά περίεργο τρόπο, από τους πρώτους κιάλας προσδιορισμούς επικράτησε αμέσως η συνήθεια της έκφρασης της τιμής της αιμοσφαιρίνης επί τις εκατό του φυσιολογικού και όχι σε απόλυτες μονάδες, όπως για παράδειγμα, γραμμάρια κατά 100 ml αίματος.

Το πόσο η έκφραση επί τοις εκατό της φυσιολογικής τιμής είναι ανακριβής, γίνεται εύκολα αντιληπτό. Σταθερές φυσιολογικές τιμές ισχύουν χωρίς καμία διάκριση και για τα δύο φύλα, για κάθε ηλικία και σε κάθε είδους κλιματικές και βαρομετρικές συνθήκες όπου δεν είναι δυνατόν να υπάρχουν, όντας γνωστό, ότι οι ανώτεροι παράγοντες εξασκούν πολύ σημαντική επίδραση στο ποσό της αιμοσφαιρίνης.

Το αποτέλεσμα ήταν, ότι τα 100% του φυσιολογικού, διέφεραν από την μια μέθοδο στην άλλη. Παράδειγμα : Στην Μεγάλη Βρετανία , υπήρξε αρκετά δημοφιλής η τεχνική του Haldane, κατά την οποία η αιμοσφαιρίνη προσδιοριζόταν ως ανθρακυλαιμοσφαιρίνη. Παίρνοντας αίμα από διάφορους ανθρώπους, οι οποίοι θεωρούνταν φυσιολογικοί , ο Haldane καθόρισε το 100% αυτής της κλίμακας. Στην Γερμανία ο Sahli (1895) εισήγαγε την μέθοδο του προσδιορισμού της αιμοσφαιρίνης ως όξινου αιματίνης (με την προσθήκη HCL) . Παίρνοντας αίμα από τους υγιείς βοηθούς του ο Sahli καθόρισε το 100% της κλίμακας του .

Οι δύο κλίμακες , όμως δεν συμφωνούν καθόλου, το 100% της κλίμακας Haldane αντιστοιχεί προς 86% του Sahli. Φαίνεται ότι οι ρωμαίοι νεαροί βοηθοί του Sahli είχαν υπερβολικά υψηλές τιμές αιμοσφαιρίνης. Έτσι,

από δύο διαφορετικές αιμοσφαιρινομετρίες οι τιμές που πάρθηκαν παρουσιάζουν αξιόλογη ασυμφωνία.

Στην δυσκολία απόκτησης διαλύματος αιμοσφαιρίνης γνωστής και σταθερής περιεκτικότητας , εκφραζόμενης σε γραμμάρια η οποία θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως πρότυπο.

Εφόσον η αιμοσφαιρίνη έχει χρώμα, είναι εύλογο ότι οι μέθοδοι προσδιορισμού της με την ημερήσια πρακτική στην Κλινική, ήταν χρωματομετρικοί. Αλλά είναι ευνόητο ότι για κάθε χρωματομετρική μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού μιας ουσίας , είναι απαραίτητη η ύπαρξη της ουσίας αυτής σε τελείως καθαρή κατάσταση , που να μπορεί να ζυγιστεί με ακρίβεια και από την οποία είναι δυνατή η παρασκευή ενός πρότυπου διαλύματος , γνωστής περιεκτικότητας για την βαθμολόγηση (calibration) του οργάνου. Αλλά παρουσιάζονταν σημαντικές δυσχέρειες σχετικά με την αιμοσφαιρίνη .

Κρυσταλλική αιμοσφαιρίνη παρασκευάζεται με ευχέρεια, αλλά οι κρύσταλλοι της δεν περιέχουν σταθερή ποσότητα νερού , συνεπώς το βάρος της κρυσταλλικής αυτής αιμοσφαιρίνης δεν αντιπροσωπεύει αποκλειστικά βάρος αιμοσφαιρίνης. Επί πλέον, υπό την μορφή αυτή η αιμοσφαιρίνη δεν διατηρείται.

Υπάρχουν όμως δύο μέθοδοι μέσω των οποίων προσδιορίζεται με ακρίβεια το ποσό της αιμοσφαιρίνης σε γραμμάρια μέσα σε διάλυμα και έτσι λαμβάνεται <<πρότυπο>> γνωστής πλέον περιεκτικότητας σε αιμοσφαιρίνη . Με το πρότυπο αυτό μπορούμε να βαθμολογήσουμε το αιμοσφαιρινόμετρο , το οποίο έτσι βαθμολογημένο μπορεί εύκολα με απλή σύγκριση της έντασης του χρώματος , να δίνει το ποσό της αιμοσφαιρίνης στην κλινική πράξη.

Οι δύο αυτές μέθοδοι είναι : 1) Προσδιορισμός του σιδήρου της αιμοσφαιρίνης . Η αιμοσφαιρίνη , ως γνωστό , περιέχει σίδηρο. Προσδιορίζοντας τον σίδηρο διαλύματος αιμοσφαιρίνης , μπορούμε να μετρήσουμε το ποσό της αιμοσφαιρίνης, δεδομένου ότι 0,34 g Fe αντιστοιχεί προς 100 g αιμοσφαιρίνης . 2) Προσδιορισμός οξυγόνου . Η αιμοσφαιρίνη ενώνεται με το οξυγόνο, 1g αιμοσφαιρίνης δεσμεύει 1,34 όγκους οξυγόνου (

συντελεστής HÜFNER, 1894). Έτσι, μετρώντας όγκους οξυγόνου προσδιορίζουμε την αντίστοιχη ποσότητα αιμοσφαιρίνης.

Ο Haldane για την βαθμολόγηση του αιμοσφαιρινόμετρου αυτού ακολούθησε την δεύτερη, μέθοδο. Έλαβε αίμα ατόμων θεωρουμένων φυσιολογικών, θεώρησε 100% την ένταση του χρώματος, την οποία έδωσε δείγμα αίματός τους κατά την μέθοδό του και στη συνέχεια με την συσκευή του (συσκευή Haldane) προσδιόρισε το οξυγόνο που περιείχε το αίμα. Βρήκε 18,5 ml οξυγόνου κατά 100 ml αίματος, το οποίο κατά τον συντελεστή HÜFNER αντιστοιχεί προς 13,8 g αιμοσφαιρίνης.

Όταν αργότερα, (1935) οι Price-Jones, Vaughan και Goddard στην Μεγάλη Βρετανία, θέλησαν να προσδιορίσουν σε γραμμάρια την αιμοσφαιρίνη φυσιολογικών ατόμων και κυρίως νέων ανδρών, βρήκαν μέση τιμή 107% κατά Haldane ή 14,7 g αιμοσφαιρίνης (εφόσον $100 = 13,8 \text{ g}$ κατά Haldane). Αυτό βέβαια ήταν μεγαλύτερο από το 100% του Haldane αντιπροσωπεύοντας την φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης νέων ατόμων, αλλά πάντως σημαντικά χαμηλότερη από τις τιμές, οι οποίες εκφρασμένες σε γραμμάρια, θεωρούνταν φυσιολογικές σε άλλες χώρες. Έτσι, ο Wintrobe (1946) είχε υπολογίσει σε 16,0 g / 100 ml την φυσιολογική τιμή της αιμοσφαιρίνης για τους άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ήταν δύσκολο να ερμηνευθεί η πολύ σημαντική αυτή διαφορά μεταξύ των δύο λαών, πολύ περισσότερο μάλλον αφού, παρά την διαφορά στην αιμοσφαιρίνη, δεν υπήρχε καμιά διαφορά μέσων τιμών αριθμών και όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων. Παρέμενε επομένως μυστήριο όπως έλεγε ο Macfarlane, σε ποιο μέρος τοποθετούσαν την περισσή αυτή τους αιμοσφαιρίνη οι Αμερικανοί.

Η ερμηνεία της ασυμφωνίας δεν άργησε να δοθεί. Η αρχική τεχνική του Haldane ήταν εσφαλμένη. Η συσκευή του δίνει χαμηλές τιμές όγκων οξυγόνου. Οι προσδιορισμοί όγκων οξυγόνου επαναλήφθηκαν με την νεοεισαχθείσα μανομετρική συσκευή του Van Slyke και βρέθηκε, ότι αίμα που δίνει 100% κατά Haldane, δεν δεσμεύει 18,5 όγκους οξυγόνου, αλλά 19,8. Έτσι, σε φυσιολογικούς άνδρες, το οξυγόνο που δεσμεύεται από το αίμα, κυμαίνεται από 19,8 ως 20,9 όγκους κατά 100 ml. Μέσες τιμές από διάφορους ερευνητές είναι 20,4 όγκοι οξυγόνου ανά 100 ml για τους άνδρες και 18,0 όγκοι για τις γυναίκες. Στην βάση της τροποποίησης, του Van Slyke, του συντελεστή

HÜFNER οι παραπάνω τιμές αντιστοιχούν σε τιμές αιμοσφαιρίνης : 15,0 g/dl αίματος για τους άνδρες και 13,2 g/dl για τις γυναίκες. Ο παραπάνω

αναφερόμενος συντελεστής HÜFNER των 1,34 είχε καθορισθεί σε αίμα βοδιού, αλλά σήμερα ο συντελεστής 1,36 του Van Slyke και των συνεργατών του έχει πλέον τύχει γενικής αποδοχής.

Ο Drabkin (Ηνωμ.Πολιτείες, 1951) έδωσε τις ακόλουθες μέσες φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης (για τον προσδιορισμό του Fe της αιμοσφαιρίνης).

Άνδρες	:	16.3 g , S.D.+/- 0.9
Γυναίκες	:	14,5 g , S.D.+/- 1.1

(Το αίμα παίρνονταν από το δάχτυλο 3 ώρες μετά το πρωινό ρόφημα , σε θερμοκρασία 25° C σε καθιστή θέση).

Έτσι η σφαιρινομετρία τέθηκε πλέον σε ακριβείς βάσεις. Το 1964 η Διεθνής Επιτροπή Σταθεροποίησης των τιμών στην Αιματολογία (ICSH) της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αιματολογίας προέβη σε συστάσεις με σκοπό την ομοιομορφία κατά τον της αιμοσφαιρίνης. Ως standard μέθοδος συνιστάται αυτή της κυανομεθαιμοσφαιρίνης . Σύμφωνα μ'αυτήν ο Fe της αιμοσφαιρίνης με σιδηροκυανιούχο άλας μετατρέπεται σε κυανομεθαιμοσφαιρίνη . Αιμοσφαιρίνη, ανθρακυλαιμοσφαιρίνη και μεθαιμοσφαιρίνη μετατρέπονται εύκολα σε κυανιοπαράγωγο. Πρότυπο διάλυμα παρασκευάζεται από την Επιτροπή υπό του Rijks Institut voor de Volksgezondheit, Utrecht, της Ολλανδίας. Δείγματα πρότυπου διαλύματος που συμφωνούν πλήρως προς τις υποδείξεις της Επιτροπής είναι διαθέσιμα στο εμπόριο. Συνιστάται στην χρήση φασματοφωτομέτρου ο προσδιορισμός με αραιώση 1:251 να γίνεται στο 540 nm, και στην χρήση φωτοηλεκτρικού χρωματομέτρου με κιτρινοπράσινο φίλτρο σε μήκος κύματος περίπου το 540.

Μ'αυτόν τον τρόπο δεν πετυχαίνεται μόνο ακρίβεια προσδιορισμού, αλλά εξασφαλίζεται και ομοφωνία αποτελεσμάτων . Ο προσδιορισμός εκτελούμενος με προσοχή από άτομο πεπειραμένο είναι λανθασμένος όταν υπερβαίνει τα 2%. Επιπλέον, τονίζεται ότι το όργανο πρέπει να ελέγχεται με το πρότυπο διάλυμα κάθε φορά.

Οι φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης έχουν σήμερα καθορισθεί διεθνώς για τους άνδρες 13,5 - 18 g/dl (16+/-2) , και για τις γυναίκες 11,5 - 16 g/dl

(14+/-2). Οι χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης στις γυναίκες αποδίδονται σε χρόνια ένδεια σιδήρου. Αν και η τιμή αιμοσφαιρίνης των γυναικών είναι

δυνατόν να αυξηθεί με την σιδηροθεραπεία, οι περισσότεροι αιματολόγοι πιστεύουν ότι πρόκειται για φυσιολογική διαφοράς.

Εμπειρικά, τιμές αιμοσφαιρίνης κατώτερες των 13,5 g/dl για τον άνδρα και των 11,5 g/dl για την γυναίκα θεωρούνται ότι υποδηλώνουν αναιμία.

Κάποια εργαστήρια εξακολουθούν να εκφράζουν την τιμή της αιμοσφαιρίνης επί τοις %. Αυτό έπρεπε να είχε εγκαταλειφθεί από καιρό.

Το ολικό ποσό αιμοσφαιρίνης φυσιολογικού ενήλικα υπολογίζεται 900g.

Φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης (Hb) του ανθρώπου**:

ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ	ΔΟΜΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ	ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΚΗ ΑΛΥΣΙΔΑ	ΤΕΤΡΑΜΕΡΗ ΜΟΡΙΑ ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (Hb)	ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟ 1 ^ο ΕΤΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ
16	α' α''	α	Κοινή αλυσίδα για όλες τις Hb	
11	β δ	β δ	α2β2=HbA α2δ2=HbA2	≈97.0% ≈2.5%
11	Gγ Aγ	Gγ Aγ	α2Gγ2 α2Aγ2 } Hbt**	Ίχνη <1%

*= πρωτοεμβρυικά γονίδια και αντίστοιχες αλυσίδες (Eκαι Z) δεν περιλήφθησαν

**= κύρια αιμοσφαιρίνη στην ενδομήτριο ζωή κατά την γέννηση 60-80%

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Η μελέτη της αιμοσφαιρίνης είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα όχι μόνο γιατί η ουσία αυτή επιτελεί μια πολύ σπουδαία λειτουργία , δηλαδή την μεταφορά του οξυγόνου, αλλά και για τον αριστοτεχνικό τρόπο κατά τον οποίο φέρνει εις πέρας αυτή την λειτουργία που της έχει εμπιστευθεί.

Η αιμοσφαιρίνη είναι η πρώτη πρωτεΐνη , της οποίας καθορίστηκε το μοριακό βάρος. Μπορεί να λεχθεί με βεβαιότητα, ότι γνωρίζουμε για τις

χημικές , βιολογικές , φυσικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης περισσότερο από κάθε άλλη πρωτεΐνη.

Η αιμοσφαιρίνη είναι αιμοπρωτεΐνη. Το μόριο της αποτελείται από την σφαιρίνη (λεύκωμα) και από την αίμη. Η αίμη αποτελείται από ένα τετραπυρρολικό δακτύλιο (πορφυρίνης) και σίδηρο.

Η αιμοσφαιρίνη περιέχει 4 μόρια αίμης. Καθένα από αυτά βρίσκεται μέσα σ'ένα θύλακο καθεμιάς από τις 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες . Στο μόριο της αίμης ο Fe είναι συνδεδεμένος με την ιστιδίνη. Η αιμοσφαιρίνη έχει μοριακό βάρος 64.458 ,φέρει και 4 άτομα σιδήρου , τα οποία έχουν περιεκτικότητα σε σίδηρο 0.34%.

Η κύρια ιδιότητα της αιμοσφαιρίνης είναι να *οξυγονούται* ,δηλαδή να σχηματίζει με μοριακή ένωση οξυγόνου , την οξυαιμοσφαιρίνη. Η αντίδραση αυτή είναι αμφίδρομη. Πρόκειται για οξυγόνωση και όχι για οξείδωση. Πράγματι, κατά την αντίδραση αυτή η αιμοσφαιρίνη ,κατά θαυμαστό τρόπο, παραμένει στην αρχική της μορφή (με σίδηρο δισθενή, Fe⁺⁺) μη οξειδούμενη προς μεθαιμοσφαιρίνη (με σίδηρο τρισθενή , Fe⁺⁺⁺), η οποία είναι αδρανής ως προς την οξυγόνωση.

Το ερυθροκύτταρο, σε σύγκριση με τα άλλα κύτταρα, παρουσιάζει αρκετά χαμηλή κατανάλωση οξυγόνου, συνδυάζεται δηλαδή, προς την χαμηλή περιεκτικότητά του σε κυτταρόχρωμα. Έτσι, το ερυθροκύτταρο αντιστέκεται εναντίον της οξείδωσης κατά τρόπο αρκετά αποτελεσματικό και η αιμοσφαιρίνη οξυγονούται και δεν οξειδώνεται.

ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Το 1957 οι Kendrew και Perutz έδειξαν ότι το μόριο της αιμοσφαιρίνης έχει ελλειψοειδές σχήμα, διαστάσεων 64X55X50Α, και το μόριο της αίμης δισκοειδές , διαστάσεων 14X17Α. Το 1957 εξ'άλλου συνέβηκε και δεύτερη σπουδαία ανακάλυψη . Ο Ingram αφού διέσπασε το μόριο της αιμοσφαιρίνης με θρυψίνη σε σειρά μικρών πεπτιδίων και διαχώρισε στη συνέχεια τα πεπτίδια αυτά με την ηλεκτροφόρηση και την χρωματογραφία, τελικά

αναλύοντας τα αμινοξέα των πεπτιδίων πέτυχε να καθορίσει όχι μόνο καθένα από τα αμινοξέα των πεπτιδιακών αλυσίδων , αλλά και την ακριβή θέση καθενός απ'αυτού στην αλυσίδα. Η μεγαλοφυής αυτή μέθοδος, η οποία έλαβε το όνομα «μέθοδος των δακτυλικών αποτυπωμάτων, fingerprints» των αμινοξέων αποτέλεσε την τεχνική , με την οποία καθορίσθηκε η σειρά των αμινοξέων πάρα πολλών πρωτεϊνών ανθρώπου και ζώων .

Διακρίνουμε τρεις δομές αιμοσφαιρίνης : την πρωτοταγή , την δευτεροταγή και τριτοταγή δομή.

Πρωτοταγής δομή. Από τις δύο αλυσίδες της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης του ενήλικα, η μεν α – αποτελείται από 141, η δε β- από 146 αμινοξέα. Και οι υπόλοιπες αλυσίδες γ και δ έχουν 146 αμινοξέα.

Δευτεροταγής δομή. Με ιδιοφυείς μεθόδους , στις οποίες χρησιμοποιήθηκε περίθλαση με ακτίνες Χ , εξακριβώθηκε ο τρόπος με τον οποίο αναδιπλώνεται κάθε αλυσίδα (coiling).

Τριτοταγής δομή. αυτή αναφέρεται στο τρισδιάστατο της αναδίπλωσης προς τις άλλες πολεπτιδικές αλυσίδες.



σχ. Δευτεροταγής δομή της β – αλυσίδας αιμοσφαιρίνης

Ενδιαφέρον είναι ότι η πρόσληψη και η απελευθέρωση οξυγόνου συνδέονται με σημαντικές μεταβολές στο χώρο του μορίου της αιμοσφαιρίνης, οι οποίες κατά τον Perutz ερμηνεύουν την σιγμοειδή καμπύλη. Η δεσμευτική ικανότητα μέσω του οξυγόνου, της δεσοξυαιμοσφαιρίνης είναι χαμηλή και απαιτείται ικανή αύξηση της τάσης του οξυγόνου για να προσληφθεί μόριο οξυγόνου στο πρώτο μόριο αίμης. Η οξυγόνωση της πρώτης αίμης προκαλεί μετακίνηση των αλυσίδων μέσα στην αιμοσφαιρίνη. Ολίσθηση κατά την

επαφή αλυσίδων α και β ελαττώνει το μέγεθος της κεντρικής κοιλότητας και έτσι καθιστά περισσότερα προσπιές τις άλλες αίμες έτσι ώστε προσλαμβάνονται 2 περαιτέρω μόρια οξυγόνου με μικρή μόνο αύξηση της πίεσης οξυγόνου. Η ενδομοριακή μεταβολή είναι τελικά υπεύθυνη για το γεγονός ότι η τελική ομάδα αίμης έχει χαμηλή ικανότητα πρόσληψης οξυγόνου για ' αυτό και απαιτείται αξιόλογη αύξηση της πίεσης του οξυγόνου για να οξυγονωθεί αυτή.

Η στροφή των 4 πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης προς άλλες κοντινές δίνει στο μόριο της αιμοσφαιρίνης σφαιρική πολυπλοκότερη τρισδιάστατη μορφή την οποία ο Dawkins (1978) παραβάλλει ως θάμνο με αγκάθια! Το γεγονός όμως ότι 6.000 εκατομμύρια εκατομμυρίων μόρια αιμοσφαιρίνης του ανθρώπινου σώματος έχουν τελείως απaráλλακτη δομή παρά την πολυπλοκότητα της, προκαλεί τον θαυμασμό,

Φυσιολογικά, η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται στο ερυθροκυτταρικό σε πολύ πυκνό διάλυμα, δηλαδή 340g. Κατά 1000ml. Κανένας άλλος ιστός δεν περιέχει λεύκωμα σε τόσο υψηλή πυκνότητα. Ώριμο φυσιολογικό ερυθροκύτταρο περιέχει περίπου 300.000 μόρια αιμοσφαιρίνης. Η πυκνότητα της αιμοσφαιρίνης αγγίζει τα όρια της διαλυτότητας της, συνεπώς μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη στο ερυθροκύτταρο, επιτυγχάνεται με την αύξηση ή όχι της πυκνότητας της αιμοσφαιρίνης αλλά του μεγέθους του ερυθροκυττάρου. Έτσι, ενώ το φυσιολογικό ερυθροκύτταρο έχει όγκο 90 fl (μm^3) και περιέχει 30 pg (μg) αιμοσφαιρίνης, στις μικροκυτταρικές αναιμίες ο όγκος του κυττάρου αυξάνει μέχρι 135 fl, μαζί με 46 pg περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (δηλαδή σημειώνεται αύξηση και την δυο τιμών κατά 50% του φυσιολογικού).

Το γεγονός ότι μέσα στο ερυθροκύτταρο η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται σε πρωτοφανή υψηλή πυκνότητα δεν είναι χωρίς καμία συνέπεια. Όπως έδειξαν οι αρκετά προσεκτικές κρυσταλλογραφικές μελέτες, τα μόρια της αιμοσφαιρίνης δεν είναι διεσπαρμένα εκεί και όπως τύχει μέσα στο ερυθροκύτταρο, όπως θα ήταν εάν επρόκειτο για το αραιό διάλυμα, αλλά είναι διατεταγμένα κατά κανονικό -όπως λέγεται- τρόπο. Αυτό είναι αναπόφευκτη συνέπεια του «συνωστισμού ο οποίος επικρατεί σ' αυτό»

Το σχήμα παρέχει την δευτεροταγή δομή της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης. Η αλυσίδα αυτή έχει 8 περιοχές (A-H)στις οποίες τα αμινοξέα βρίσκονται συμπαγώς προς άλλα τοποθετημένα γύρω από τον άξονα (α-έλικας). Το μόριο της αίμης βρίσκεται μέσα στην «κοιλότητα» της αλυσίδας , έχει δε απέναντι της ανά μία ιστιδινική ρίζα, με μία από τις οποίες είναι συνδεδεμένη. Η θέση αυτή της αίμης , βαθιά μέσα στην κοιλότητα του μορίου της αλυσίδας , προστατεύει πιθανότατα την αίμη από οξειδωτικές επεξεργασίες. Τέλος, όταν αντικαταστήσουμε την μια από τις δύο ιστιδινικές ρίζες με την τυροσινική, παράγονται παθολογικές αιμοσφαιρίνες , οι αιμοσφαιρίνες M.

3.3 Α- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Τα όσα αφορούν την α-θαλασσαιμία διευκρινίστηκαν αξιόλογα κατά τα τελευταία χρόνια. Υπάρχουν δύο α-Θαλασσαιμικά γονύλλια , το α-θαλασσαιμικό 1 και το α-θαλασσαιμικό 2 γονύλλιο.Το πρώτο οδηγεί σε πλήρη αναστολή της σύνθεσης της α αλυσίδας , ενώ το δεύτερο οδηγεί σε μερική αναστολή. Λόγω της μη σύνθεσης α-αλυσίδας , δημιουργείται περίσσεια β- και γ-αλυσίδας. Καθεμιά απ'αυτές πολυμερίζεται κάποιες φορές και σχηματίζει τετραμερή γ4 (Hb Bart's) και β4 (HbH) , για τα οποία θα αναφερθούμε παρακάτω.

Είναι δυνατόν να υπάρχει ποικιλία συνδυασμών.Από αυτούς τους συνδυασμούς , άλλοι δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις ,ενώ άλλοι προκαλούν, όπως δείχνει και ο πίνακας που ακολουθεί. Όπως φαίνεται στον πίνακα, δημιουργείται αιμοσφαιρινοπάθεια Η όταν το ένα γονύλλιο είναι α-θαλασσαιμικό 1, και το άλλο α-θαλασσαιμικό 2. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η προκαλεί κι άλλο συνδυασμό μεταξύ του α-θαλασσαιμικού 1 γονυλλίου και του γονυλλίου της αιμοσφαιρίνης Constant Spring. Πρόκειται για μια αιμοσφαιρίνη με ασυνήθιστες ποικιλίες της α αλυσίδας, η οποία συντίθεται σε μικρή ποσότητα, με αποτέλεσμα ελαττωμένη παραγωγή της α αλυσίδας στο σύνολο.

1. Χωρίς κλινικές εκδηλώσεις : α – θαλασσαιμικό στίγμα	Γονότυπο α-θαλ.1/φυσιολογικό α-θαλ.2/φυσιολογικό α-θαλ.2/α-θαλ.2 α-θαλ.1 ή 2/β-θαλασσαιμ.
2. Με κλινικές εκδηλώσεις : α. Μείζων α-θαλασσαιμία(Σύνδρομο εμβρυϊκού ύδρωπος,Hb Bart's) β. Ενδιάμεση α-θαλασσαιμία(νόσος HbH)	α-θαλ.1/α-θαλ.1 α-θαλ.1/α-θαλ.2 α-θαλ.1/γονότυπο Hb Constant Spring

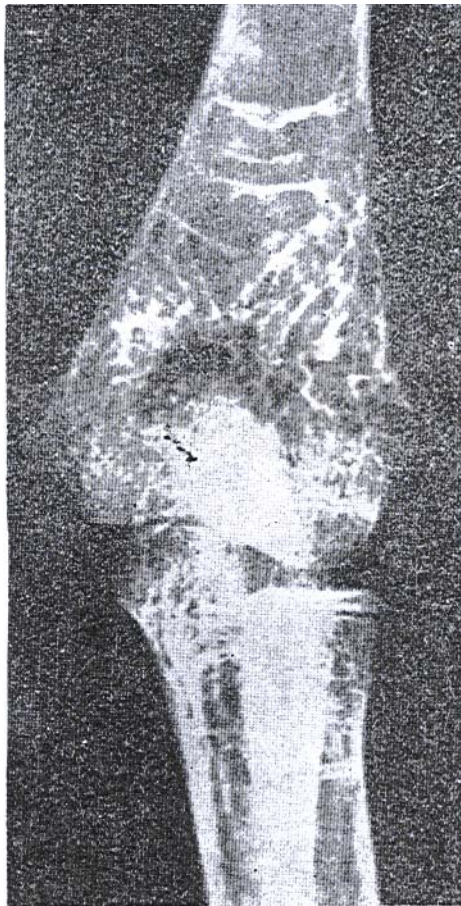
Η αιμοσφαιρίνη αυτή βρέθηκε σε οικογένεια πασχόντων από αιμοσφαιρινοπάθεια H σε Constant Spring της Jamaica, εξ'ού και το όνομα. Άτομα τα οποία παίρνουν από τον ένα γονιό το α-θαλασσαιμικό¹ γονύλλιο κι από τον άλλον το γονύλλιο της αιμοσφαιρίνης Constant Spring έχουν τυπική αιμοσφαιρινοπάθεια. Με άλλα λόγια το γονύλλιο της Hb Constant Spring εκφράζεται ως α-θαλασσαιμικό 2 γονύλλιο.

3.4 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ MINOR ΚΑΙ MAYOR

A. ΟΜΟΖΥΓΟΣ Ή ΜΕΙΖΩΝ Β- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ (Thalassaemia major ή αναιμία Cooley)

Η ομόζυγη β-θαλασσαναιμία λέγεται και νόσος του Cooley. Εμφανίζεται σε πολύ μικρή ηλικία , εκτός από κάποιες περιπτώσεις που μπορεί να εμφανιστούν και αργότερα (ήπιες μορφές). Η νόσος αποκαλύπτεται συνήθως λόγω της ωχρότητας του προσώπου , ως εκ της οποίας το παιδί υποβάλλεται σε εξέταση αίματος για να βρεθεί εκεί μία υπόχρωμη μη σιδηροπενική μικροκυτταρική αναιμία .Το εύρημα οδηγεί στην ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης , όπου διαπιστώνεται : (α) πλήρης έλλειψη Hb A εάν πρόκειται για βo-θαλασσαιμία , ή μικρή ή μεγαλύτερη ελάττωση αυτής εάν πρόκειται για β+- θαλασσαιμία. (β) Αύξηση της Hb F από 10% έως και 90%. Και , (γ) Αύξηση της Hb A2 από 5% έως 10%.

Από κλινική άποψη , η ομόζυγη β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από : (1) Αναιμία. (2) Υπίκτερο. (3) Διόγκωση του ήπατος. (4) Μεγάλη διόγκωση της σπλήνας. Τα διογκωμένα υποχόνδρια πιέζουν εκ των έσω τα κοιλιακά τοιχώματα και τις κατώτερες πλευρές και προκαλούν μια χαρακτηριστική προπέτεια στην άνω κοιλία με σύγχρονη κωνοειδή παραμόρφωση του θώρακος . (5) Μογγολοειδές προσωπίο με προπέτεια των μετωπιαίων ζυγωματικών οστών , και συχνά και των γνάθων . Στην ακτινογραφία σημειώνονται πάχυνση της διπλής και ψηκτροειδές κρανίο . (6) Εξωμυελική αιμοποίηση που συχνά δεν περιορίζεται μόνο στο ήπαρ και τον σπλήνα , αλλά επεκτείνεται και στην άμεση γειτονία των οστών , ιδιαίτερα των πλευρών και των σπονδύλων .Οι αλλοιώσεις αυτές είναι πιο εμφανείς στην περιοχή του αγκώνα , δίνοντας την εικόνα του μωσαϊκού.



εικ. Αλλοιώσεις στην περιοχή του αγκώνα επί της νόσου Cooley

Αιματολογικά – εργαστηριακά ευρήματα. .Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι αρκετά ελαττωμένος (2-3,000,000 κ.κ.χ.). Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη είναι επίσης ελαττωμένες (μικροκυτταρική υπόχρωμος αναιμία) Η μορφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι χαρακτηριστική :έντονη ανισοκυττάρωση και έντονη υποχρωμία . Τα ερυθρά αιμοσφαίρια εμφανίζονται κενά και πολλές φορές διαγράφεται μόνο η περιφέρεια και μία κεντρική μοίρα , αφήνοντας έτσι μεταξύ τους ένα κενό δακτύλιο .(στοχοκύτταρα). Συχνά ανευρίσκονται τμήματα κατεστραμμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (σχιζοκύτταρα) , ερυθρά με βασεόφιλο στίξη , επίσης σιδηροκύτταρα και αυξημένος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων (5-15%).

Η παρουσία των εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελεί σύνηθες εύρημα , ο αριθμός τους μπορεί να υπερβεί κατά πολύ τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα περισσότερα απ'αυτά είναι ώριμοι φυσιοβλάστες .

Η αντίσταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε υπότονα διαλύματα βρίσκεται αυξημένη.

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος (10-25,000 κ.κ.χ.).

Ο χρόνος επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων προσδιορίζεται κυρίως με την βοήθεια ραδιοισοτοπικών μεθόδων . Ο χρόνος αυτός βρίσκεται αρκετά περιορισμένος . Πράγματι , ο χρόνος υποδιπλασιασμού κυμαίνεται μεταξύ 7 και 22 ημερών , σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές των 26-28 ημερών.

Ο προσδιορισμός της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hb F) δείχνει σημαντική αύξηση του ποσού της αιμοσφαιρίνης αυτής , η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 και 70% . Περιπτώσεις όπου το ποσό της Hb F ανευρίσκεται κάτω του 10% και άνω του 90% , είναι σπάνιες .

Η κατανομή της Hb F μεταξύ των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ανισομερής , όπως αποδεικνύεται με την μέθοδο KLEIHAUER, εφόσον το ποσό της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης δεν υπερβαίνει τα 80% του ολικού ποσού της αιμοσφαιρίνης.

Το ποσό του κλάσματος της αιμοσφαιρίνης α_2 είναι συνήθως αυξημένο, εφ' όσον δεν έχει προηγηθεί μετάγγιση αίματος .

Επιπλοκές . Οι πάσχοντες από την αναιμία COOLEY εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις , οι οποίες συντελούν στη περαιτέρω επιδείνωση της αναιμίας τους .

Η αιμοχρωμάτωση (αιμοσιδήρωση) που παρατηρείται είναι αποτέλεσμα των πολλαπλών μεταγγίσεων. Η επιπλοκή αυτή προκαλεί στους πάσχοντες (οι οποίοι διανύουν την δεύτερη δεκαετία) διάφορα καρδιολογικά προβλήματα, όπως υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα , μυοκαρδίτιδα με αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια. Η προχωρημένη οστεοπόρωση ευνοεί τα κατάγματα και δυσκολεύει την οδοντοφυΐα.

Συχνές είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις υπό μορφή επίμονων ρινορραγιών , χωρίς εμφανή διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος.

Τέλος, όπως σε άλλες χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες , δεν είναι σπάνια η παρουσία χολολιθίαση ή η νεφρολιθίαση.

Πρόγνωση. Η πρόγνωση της αναιμίας COOLEY είναι πολύ βαριά . Η εξέλιξη δεν είναι καλή. Αν εξαιρέσουμε όμως όλα αυτά, με την χορήγηση αντιβιοτικών και με συχνές μεταγγίσεις (ώστε το ποσό της αιμοσφαιρίνης να διατηρείται σε 7-8 g) , κατορθώνεται σημαντική παράταση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών .

Η σπληνεκτομή που επιχειρείται κάποιες φορές δεν εμποδίζει τη δυσμενή εξέλιξη της νόσου, αλλά όμως επιτρέπει σε μερικές περιπτώσεις , την επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων με την άρση της επιπρόσθετης αιτίας (σπλήνας) καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων .

Στην πλειονότητα τους οι άρρωστοι δεν φθάνουν στην ηλικία των 25 ετών . Όσοι απ'αυτούς καταφέρουν και φθάσουν σε μεγαλύτερες ηλικίες , παθαίνουν αιμοχρωμάτωση , συνέπεια των πολλών μεταγγίσεων . Η εισαγωγή στην θεραπεία με δραστικές χημικές ενώσεις , παρέχει την δυνατότητα επιτυχούς θεραπευτικής επέμβασης στις περιπτώσεις αιμοχρωμάτωσης . Μεταξύ των χημικών ενώσεων , η δεσφερριοξαμίνη Β στερείται σε σημαντικό βαθμό των ανεπιθύμητων παρενεργειών σε σχέση με άλλες χημικές ουσίες ίδιας δράσης . Η δεσφερριοξαμίνη Β είναι φυσικό προϊόν κάποιου ακτινομύκητα . Καθώς εισάγεται παρεντερικά στον οργανισμό , δεσμεύει το σίδηρο , σχηματίζοντας μαζί του ευδιάλυτο και νεφροδιαβατό σύμπλεγμά , το οποίο διευκολύνει την αποβολή του σε μεγάλα ποσά .

Τελευταία, καταβάλλονται μεγάλες προσπάθειες για την πρόληψη της θαλασσαιμίας . Η πρόληψη μπορεί να επιτευχθεί , αφ'ενός μεν με την εξέταση των νεόνυμφων και την ενημέρωσή τους εάν και οι δύο τους είναι φορείς του παθολογικού γόνου (στίγματος) , κι αφ'ετέρου με την προγεννητική διάγνωση της νόσου και τη σύσταση για διακοπή της κύησης . Τα μέτρα αυτά εφαρμόζονται στην Ελλάδα από μερικά χρόνια και φαίνεται ότι έχουν πράγματι δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα .

B. ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ Ή ΕΛΑΣΣΩΝ Β- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ (Thalassaemia minor).

Λέγεται συχνά και « στίγμα β – μεσογειακής αναιμίας » .

Την μορφή αυτή εμφανίζουν ετεροζυγωτές ως προς τον γόνο της νόσου Colley . Η συχνότητα μεταξύ του Ελληνικού πληθυσμού είναι 8% περίπου .

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα άτομα αυτά συνήθως δεν εμφανίζουν αναιμία ή άλλα συμπτώματα. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις εμφανίζεται χρόνια αναιμία με σπληνομεγαλία και οστικές αλλοιώσεις , όπως στην ομόζυγη μορφή.

Κατά την κύηση , οι ετεροζυγωτές έγκυες , εμφανίζουν πολύ συχνά σημαντική πτώση του ποσού της αιμοσφαιρίνης.

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κατά την αιματολογική εξέταση διαπιστώνεται υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία με μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Χαρακτηριστική στην ετερόζυγη β Μεσογειακή αναιμία είναι η αύξηση της αντίστασης των ερυθροκυττάρων στην οσμωτική αιμόλυση .

Στην ετερόζυγη μορφή της β Μεσογειακής αναιμίας το ποσό του κλάσματος της αιμοσφαιρίνης A2 βρίσκεται αυξημένο. Η αύξηση αυτή είναι ενδεικτική της νόσου , καθότι συναντάται αποκλειστικά σε ετεροζυγωτές του γόνου της β Μεσογειακής αναιμίας με μία μόνο εξαίρεση , την αιμοσφαιρινοπάθεια ZURICH όπου το ποσό του κλάσματος A2 βρίσκεται επίσης πάνω από τις φυσιολογικές τιμές,(2,4 + 0,35).

Το ποσό της Hb F βρίσκεται συνήθως στα φυσιολογικά όρια 1 – 2 % , και ελαφρά αυξημένο σε περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων .

Κάποιες φορές , το ποσό της Hb A2 ανευρίσκεται φυσιολογικό , ενώ αντίθετα , το ποσό της Hb F ανευρίσκεται μεταξύ 5 – 30 %. Η μορφή αυτή θεωρείται ως παραλλαγή το γόνου της β Μεσογειακής αναιμίας (F Μεσογειακή αναιμία).

Επίσης , έχουν περιγραφεί περιπτώσεις , κατά τις οποίες το ποσό της Hb A2 και της Hb F είναι φυσιολογικό , ενώ είναι έκδηλες οι μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων .

ΑΠΟ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΠΟΨΗ

Οι παρακάτω τύποι εκδηλώνονται ως ελάσσων θαλασσαιμία :

- i. Ετερόζυγη β θ -θαλασσαιμία
- ii. Ετερόζυγη β $+$ -θαλασσαιμία
- iii. Ετερόζυγη δβ-θαλασσαιμία

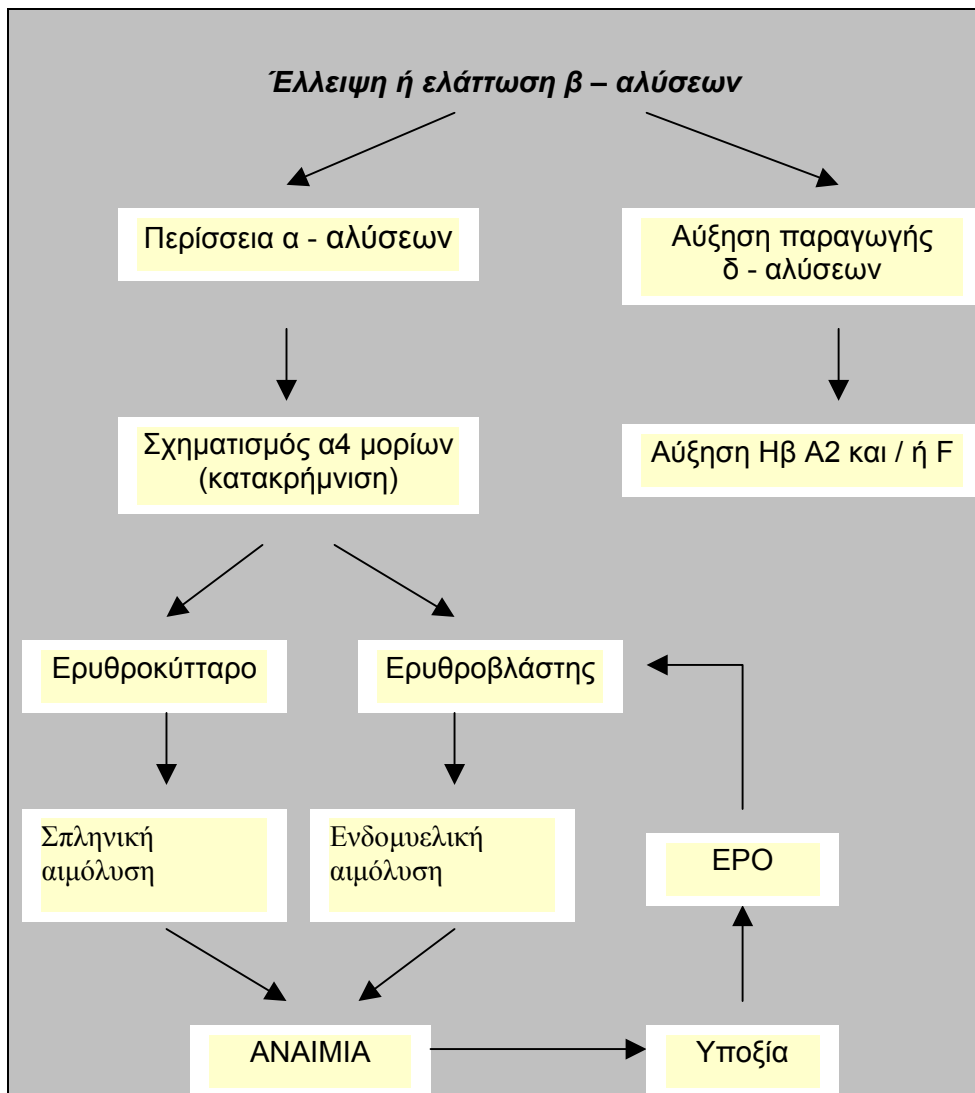
3.5 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ

Κατά την *in vitro* μελέτη της σύνθεσης των αλυσίδων της σφαιρίνης μετριέται ο ρυθμός της ενσωμάτωσης ραδιενεργών αμινοξέων στις αλυσίδες α-, β-, και γ-. σε πειράματα βραχείας διάρκειας κατά τα οποία χρησιμοποιούνται δικτυοερυθροκύτταρα ή μυελός ασθενών διαπιστώθηκε ότι στις διάφορες μορφές της β-θαλασσαιμίας ο ρυθμός σύνθεσης της α-αλυσίδας υπερέχει πολλαπλάσια του ρυθμού σύνθεσης των β- και γ-αλυσίδων μαζί. Έτσι, στα κύτταρα της ερυθρής σειράς αθροίζεται μια περίσσεια ελεύθερων α-αλυσίδων. Οι ελεύθερες αυτές α-αλυσίδες είναι δυνατόν να απομονωθούν με ηλεκτροφόρηση ή με διήθηση με τη στήλη Sephadex G100 ή DEAE χρωματογραφίας. Οι συσσωρευμένες α-αλυσίδες σχηματίζουν έγκλειστα, τα οποία πρώτοι ανακάλυψαν ο Φέσσας μαζί με τους συνεργάτες του. (1996).

Τα έγκλειστα αυτά, ευθύνονται σημαντικά για την παθογένεια της νόσου. Συγκεκριμένα, καθώς αθροίζονται μέσα στους ερυθροβλάστες διαταράσσουν αξιόλογα τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση τους, έτσι έχουμε την μη αποδοτική (*ineffective*) ερυθροποίηση στη μείζων θαλασσαιμία. Επί ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας οι Χαλεβελάκης, Clegg και Weatherall (1975) έδειξαν ανάλογη άνιση σύνθεση των δύο αλυσίδων, αλλά συγχρόνως και ταχεία πρωτεόλυση των ελεύθερων αλυσίδων.

Ακόμη, αποδείχτηκε ότι τα Θαλασσαναιμικά ερυθροκύτταρα παρουσιάζουν διάφορες μεταβολικές διαταραχές, όπως αύξηση της διαβατότητας της μεμβράνης στο K^+ και ελαττωμένη ικανότητα απαιτήσεως σε φυλλικό οξύ. Η ερυθροειδής ικανότητα αναγέννησης του ATP (Κnox-Macaulay και Weatherall, 1974). Όσο μεγαλύτερη είναι η ανισορροπία σύνθεσης των αλυσίδων, τόσο πιο έκδηλες είναι οι ανωμαλίες λειτουργίας της μεμβράνης.

Ερυθροκύτταρα με μεγαλύτερο αριθμό γ-αλυσίδων μας δείχνουν μικρότερη βλάβη της μεμβράνης και μεγαλύτερη επιβίωση. Φαίνεται ότι οι α-αλυσίδες που βρίσκονται σε περίσσεια ενώνονται με τις γ-αλυσίδες και δεν καθιζάνουν.



Από τα παραπάνω συνεπάγεται ότι κατά τη β-θαλασσαιμία η περίσσεια των α-αλυσίδων είναι υπεύθυνη και για την ανεπαρκή ερυθροποίηση και για την αιμόλυση. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός κατά τον οποίο οι α-αλυσίδες που καθιζάνουν προκαλούν την ανεπαρκή ερυθροποίηση. Πιθανώς δρουν μηχανικά και τραυματίζουν τα ερυθροκύτταρα, καθώς διέρχονται μέσω του μυελού και της σπλήνας. Επιπλέον, φαίνεται ότι τα έγκλειστα διαταράσσουν την ωρίμανση των κυττάρων της ερυθρής σειράς. Ο Wickramasinghe και οι συνεργάτες του (1973) έδειξαν ότι στο μυελό κατά την β-θαλασσαιμία

συμβαίνει διακοπή της εξέλιξης στη φάση G1 των πρόδρομων ερυθροκυττάρων με συνέπεια τον παθολογικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Έτσι ο έντονος συνδυασμός ανεπαρκούς ερυθροποίησης και επιμήκυνσης της ζωής προκαλεί βαριά αναιμία. Έτσι κι αλλιώς η μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα για οξυγόνο, την οποία έχουν τα ερυθροκύτταρα, λόγω της μεγάλης ποσότητας Hb F την οποία περιέχουν, επιφέρει ιστική ανοξία με αποτέλεσμα αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης. Αποτέλεσμα είναι η μεγάλη υπερτροφία του μυελού. Οι Φέσσας και Λουκόπουλος (1974) βρήκαν ότι η ολική μάζα του ερυθροειδούς ιστού υπετρέφεται μέχρι του 45πλάσιου.

Έτσι εξηγείται ο υπερμεταβολισμός, η απώλεια βάρους, η καθυστέρηση της ανάπτυξης, η υπερουρυχαιμία, ο πυρετός και οι αυξημένες απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ. Η ερυθροειδής υπερπλασία σε συνδυασμό με την άστοχη ερυθροποίηση προκαλεί αυξημένη απορρόφηση Fe. Η αυξημένη απορρόφηση Fe και οι μεταγγίσεις αίματος έχουν ως συνέπεια τη μεγάλη φόρτιση σε Fe, η οποία προκαλεί συνήθως το θάνατο του ασθενή.

Η παραμονή της θέσης της HbF δεν έχει ακόμη αρκετά ερμηνευθεί. O Weatherall με τους συνεργάτες (1976) δίνουν σ' αυτήν την εξής ερμηνεία: σε υπερτροφικό μυελό υπάρχει φυσιολογικός πληθυσμός F- κυττάρων, τα οποία όμως δεν καταστρέφονται επιλεκτικά.

Τα παραπάνω αποδεικνύουν πόσο πολύπλοκος είναι ο μηχανισμός της β-θαλασσαιμίας και πόσοι παράγοντες παρεμβαίνουν.

3.6 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Είναι αιμοσφαινοπάθεια που ανήκει στην ομάδα των κληρονομικών, αναιμιών και παρατηρείται συχνά στους λαούς της Μεσογείου. Οφείλεται σε πλημμελή σύνθεση της Hb και μάλιστα του μέλους της σφαιρίνης (Hb=αίμη + σφαιρίνη) λόγω μεταλλάξεως. Η πλημμέλεια αυτή κληρονομείται κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα, για αυτό και δεν εκδηλώνεται στους ετεροζυγωτές. Όταν όμως οι γόνιμοι 2 ετεροζυγωτών συμπέσουν, δηλαδή όταν οι γονείς έχουν στίγμα και οι δύο, το παιδί εκδηλώνει τη νόσο σε συχνότητα 50%. Στην Ελλάδα η συχνότητα του στίγματος φτάνει σε ορισμένες περιοχές μέχρι 20%. Οι έγκυες ετεροζυγωτές παρουσιάζουν μεγάλη αναιμία κυρίως στα όψιμα στάδια της κύησης που δεν ανατάσσεται με χορήγηση Fe.

Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γίνεται με ηλεκτροφόρηση της Hb οπότε το κλάσμα A2 εμφανίζεται αυξημένο (>3,5%).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η ηλεκτροφόρηση της Hb ανήκει στις υποχρεωτικές εξετάσεις του προγαμιαίου ελέγχου για την εντόπιση των φορέων του στίγματος. Σ' αυτόν γίνεται διαφώτιση για τους κινδύνους των απογόνων τους. Σε περίπτωση ομοζυγωτών γονέων γίνεται έλεγχος της εμβρυϊκής Hb, που παίρνεται με εμβρυοσκόπηση και παρακέντηση πλακουντιακού αγγείου την 16^η εβδομάδα της κύησης ή με βιοψία τροφοβλάστη (CUS) νωρίτερα. Αν το έμβρυο φέρει τη νόσο, συνίσταται διακοπή της κύησης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ Β- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας αυτής στις περιοχές της Αν. Μεσογείου επιβάλλει την ηλεκτροφόρηση της Hb σ' όλες τις έγκυες κατά την 1^η επίσκεψή τους στον Μαιευτήρα.

Στην περίπτωση που οι 2 γονείς φέρουν το στίγμα, η πιθανότητα το έμβρυο να πάσχει από ομόζυγη μορφή της νόσου είναι 25%, να είναι υγιείς είναι 25% και να φέρει το στίγμα 50%. Σε έγκυες όπου γίνεται η διάγνωση της ετερόζυγης μορφής με ηλεκτροφόρησης προτείνεται η έναρξη χορήγησης 5 mg φυλλικού οξέος ημερησίως. Επίσης οι ασθενείς με βεβαιωμένη ανεπάρκεια Fe, θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα φεριτίνης και να χορηγείται σιδηρούχα σκευάσματα από το στόμα. Όταν η θεραπεία της αναιμίας με Fe ή φυλλικό οξύ αποτυγχάνει, μπορεί να γίνει μετάγγιση αίματος για να έχουμε ικανοποιητικά επίπεδα Hb.

Επίσης, η θεραπεία στην εγκυμοσύνη, σε ασθενείς με μείζον ή ενδιάμεση μορφή θαλασσαιμίας, περιλαμβάνει τις συχνές μεταγγίσεις αίματος για να διατηρηθούν τα επίπεδα Hb πάνω από 10g/dl και επιβάλλεται η χορήγηση 510 mg φυλλικού οξέος ημερησίως ενώ υπάρχει αντένδειξη στη χορήγηση σιδηρούχων σκευασμάτων.

4ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

4.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ

ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΑ ΜΕΣΑ ΠΟΥ ΔΙΑΘΕΤΟΥΜΕ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

4.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΣΑ ΠΟΥ ΔΙΑΘΕΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

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

Έτσι στην 1^η περίπτωση όπου αναφερόμαστε σ' ένα νέο υγιές και με ελεύθερο ιστορικό άτομο, ο έλεγχος μπορεί να περιορισθεί σε μια σειρά από εξετάσεις που ανιχνεύουν συνήθως κληρονομούμενα νοσήματα ή έκθεση σε εμβρυοτοξικούς παράγοντες.

Αναφέρονται, η ύπαρξη φορέας για την β-μεσογειακή αναιμία («στίγματος» όπως κακώς είχε επικρατήσει παλαιότερα) η ομάδα αίματος και ο παράγοντας Rhesus.

Με την Γενετική Συμβουλευτική μπορεί να διενεργηθεί ένας αναλυτικός και σε βάθος έλεγχος του ατόμου ή του ζευγαριού που επιθυμεί ν' αποκτήσει παιδί και όπως προαναφέρθηκε πρέπει να γίνεται – ή επιβάλλεται να γίνεται πριν την εγκυμοσύνη.

Ζευγάρια ή άτομα που χρίζουν τέτοιου ελέγχου είναι: άτομα που είναι υγιείς φορείς γενετικού νοσήματος, που όμως η απόκτηση παιδιού με άλλο άτομο φορέα δημιουργεί τον κίνδυνο πλήρους εκδήλωσης της νόσου. Είναι για παράδειγμα γνωστό ότι οι ετεροζυγωτές (φορείς) της β-μεσογειακής αναιμίας δεν πάσχουν οι ίδιοι, αλλά γάμος μεταξύ φορέων δημιουργεί 25% κίνδυνο γέννησης παιδιού με μεσογειακή αναιμία. Παλαιότερα που οι φορείς δεν αναγνωρίζονταν (αφού δεν πάσχουν οι ίδιοι) γεννιόντουσαν 150 περίπου παιδιά κάθε χρόνο στην Ελλάδα με β-μεσογειακή αναιμία. Σήμερα με την

καθιέρωση του μαζικού (screening) ελέγχου του πληθυσμού την αναγνώριση των φορέων και τον προγεννητικό έλεγχο τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν γεννιούνται πια πάσχοντα παιδιά.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Στην μείζων β- μεσογειακή αναιμία, η γενική εξέταση αίματος δείχνει:

- Έντονη, μικροκυτταρική, υπόχρωμη αναιμία, με αυξημένα επίπεδα σιδήρου και μέτρια αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων (η αναιμία είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και της βράχυνσης του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών).

- Επίχρισμα περιφερικού αίματος: Μικροκυττάρωση, υποχρωμία, λεπτοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, ύπαρξη στοχοκυττάρων, βασεόφιλης στίξης και ανεύρεση κυκλοφορούντων συνήθως ώριμων ερυθροβλαστών (λόγω εξωμυελικής αιμοποίησης κυρίως στον σπλήνα).

Ύπαρξη σημείων αιμόλυσης: Αύξηση έμμεσης χολερυθρίνης, ελάττωση των αποσφαιρινών κλπ.

Φορέας β-μεσογειακής αναιμίας, η γενική εξέταση αίματος δείχνει:

- Αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων που είναι μικρότερα σε μέγεθος και έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη (MCV και MCH μικρότερα από το φυσιολογικό) (ο σίδηρος του ορού είναι φυσιολογικός ή αυξημένος).

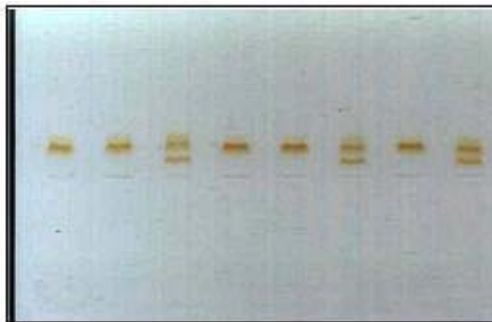
- Στο επίχρισμα του αίματος βρίσκεται υποχρωμία, μικροκυττάρωση ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση.

- Σπάνια βρίσκεται ήπια μικροκυτταρική αναιμία (συχνά συνυπάρχει σιδηροπενική αναιμία και η χορήγηση σιδήρου βελτιώνει αλλά όχι πλήρως την αναιμία).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΑΝΩ ΣΕ ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΕΣ ΠΛΑΚΕΣ

ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ Hb ΜΕ Ph 6.2

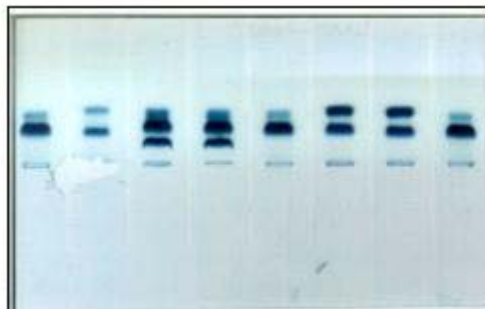
(ΠΡΙΝ ΤΟ ΧΡΩΜΑΤΙΣΜΟ)



Hb-Electrophoresis (in pH 6.2 before staining).

ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ Hb ΜΕ Ph 6.2

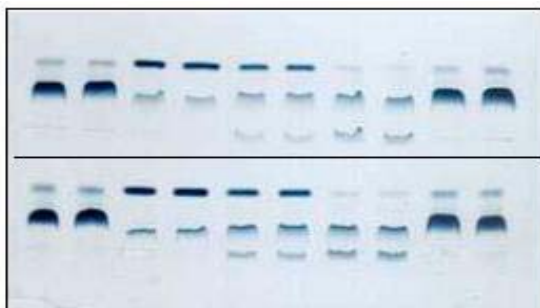
(ΜΕΤΑ ΤΟ ΧΡΩΜΑΤΙΣΜΟ)



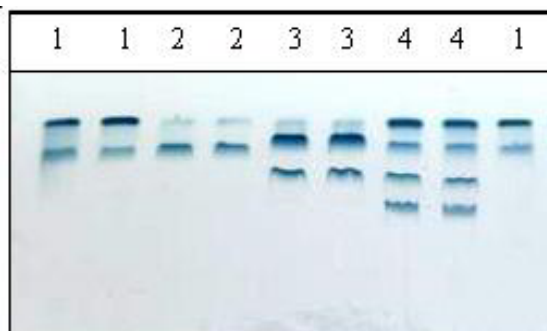
Hb-Electrophoresis (in pH 6.2 after staining).

ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ Hb ΜΕ Ph 6.2

(20 ΔΕΙΓΜΑΤΑ)



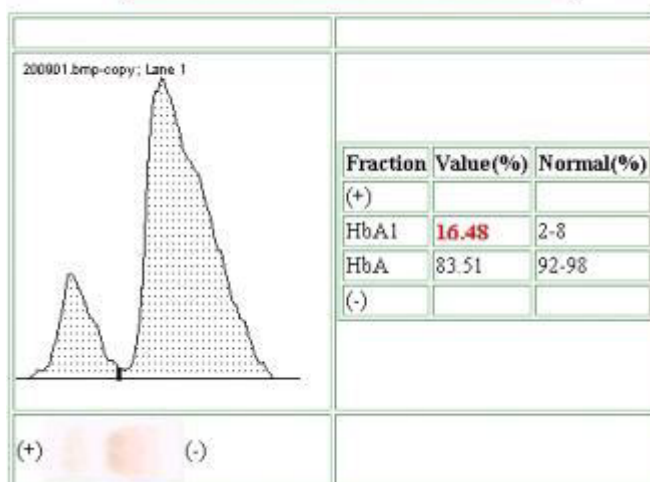
**Hb-Electrophoresis (in pH 6.2).
20 Samples**



1=HbAF 2=Normal 3=HbSA 4=HbCSAF

ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΤΗΣ HbA1

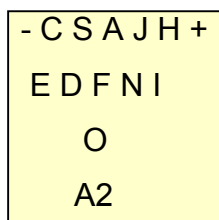
ELECTROPHOROGRAM OF HbA1



ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

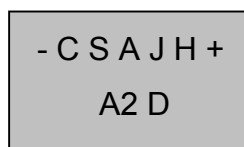
Η αιμοσφαιρίνη σαν πρωτεΐνη κινείται σε ένα ηλεκτρικό πεδίο προς μια κατεύθυνση και μια απόσταση ανάλογα με το ηλεκτρικό φορτίο του μορίου της (εξαρτάται από το ισοηλεκτρικό σημείο της πρωτεΐνης και το pH του διαλύματος). Σε αλκαλικό pH η αιμοσφαιρίνη έχει καθαρά αρνητικό φορτίο και κινείται προς το θετικό πόλο, ενώ σε όξινο διάλυμα έχει θετικό φορτίο και κινείται προς τον αρνητικό πόλο.

Η αρχική συνήθως ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης γίνεται σε πηκτή αμύλου σε αλκαλικό pH 8.6 και δίνει το ακόλουθο διάγραμμα.



Μερικές αιμοσφαιρίνες κινούνται μαζί και ιδιαίτερα η αιμοσφαιρίνες S και D καθώς και η αιμοσφαιρίνη C με την A2. Η αιμοσφαιρίνη F ξεχωρίζει από την αιμοσφαιρίνη A και κινείται αργότερα. Ηλεκτροφόρηση σε άμυλο αλλά σε pH 6.8 διαχωρίζει την αιμοσφαιρίνη H από την αιμοσφαιρίνη Bart's που κινούνται μαζί σε pH 8.6.

Ηλεκτροφόρηση σε οξική κυτταρίνη σε pH 8.9 είναι η καλύτερη μέθοδος για ποσοτικό προσδιορισμό των αιμοσφαιρινών παρά σαν μέθοδος screening και χρησιμοποιείται ιδιαίτερα για την ποσοτική μέτρηση της αιμοσφαιρίνης A2 (διάγνωση φορέων β-μεσογειακής αναιμίας) ενώ έχει το πλεονέκτημα ότι δίνει γρήγορα αποτελέσματα



Ηλεκτροφόρηση σε άγαρ σε όξινο pH 6.3 διαχωρίζει διάφορες ομάδες αιμοσφαιρινών που κινούνται όμοια με τις άλλες μεθόδους ηλεκτροφόρησης.

Διαφορίζεται έτσι με αυτόν τον τρόπο η αιμοσφαιρίνη S από την αιμοσφαιρίνη D, η αιμοσφαιρίνη C από την E και η αιμοσφαιρίνη E από την O. Επίσης διαφορίζεται η αιμοσφαιρίνη A από την F (χρήσιμη όταν η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι η F για να δείξει την ύπαρξη μικρής ποσότητας αιμοσφαιρίνης A όπως π.χ. σε νεογνά με β-μεσογειακή αναιμία).

Άμυλο pH 8.6

- C S A +
E D F
A2

Άγαρ pH 6.3

- F A S C +
D
E
A2

Όταν γίνει ηλεκτροφόρηση σε άμυλο, άγαρ και οξική κυτταρίνη μπορεί να γίνει διάκριση των συνήθων ποικιλιών αιμοσφαιρινών, ενώ για διάφορες σπανιότερες αιμοσφαιρίνες χρησιμοποιούνται άλλες τεχνικές:

1) Διαφορισμός των α από τις β -αλυσίδες: Αντίδραση της αιμοσφαιρίνης με *parachloromercuribenzoate* (οι SH ομάδες της αιμοσφαιρίνης διαφορίζονται σε α και β αλυσίδες). Ακολουθεί ηλεκτροφόρηση σε αλκαλικό pH όπου οι β αλυσίδες κινούνται ταχύτερα από τις αλυσίδες α .

2) Διάγνωση ασταθούς αιμοσφαιρίνης: Θέρμανση διαλύματος 1/25 αιμοσφαιρίνης στους 50 °C για 60 λεπτά. Η ασταθής αιμοσφαιρίνη καθιζάνει ταχύτατα και μεταβάλλει τη συγγένειά της προς το οξυγόνο (μέτρηση

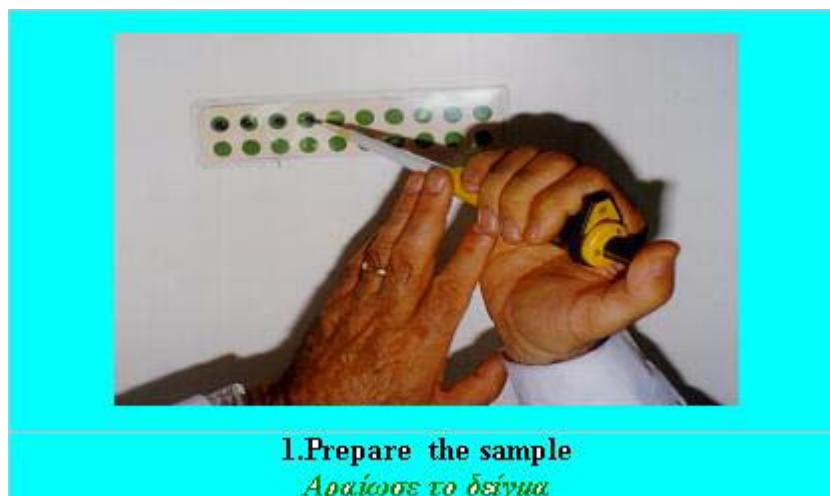
καμπύλης) (στο περιφερικό αίμα ευρήματα μη σφαιροκυτταρικής αιμολυτικής αναιμίας με υπόχρωμα ερυθρά, βασεόφιλη στίξη και σωματία Heinz επί

σπληνεκτομής).

3) Έλεγχος για αναζήτηση μιας παραλλαγής αιμοσφαιρίνης. Ανάλυση αποτυπωμάτων (fingerprints): Απόσπαση της αίμης από τη σφαιρίνη, διάσπαση της σφαιρίνης στα 26 πεπτίδια και διαχωρισμός τους με συνδυασμό ηλεκτροφόρησης και χρωματογραφίας. Σύγκριση με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A και ανίχνευση ενός παθολογικού πεπτιδίου. Με ηλεκτροφόρηση σε όξινο pH τα πεπτίδια κινούνται προς τον αρνητικό πόλο και διαχωρίζονται με βάση το ηλεκτρικό φορτίο τους και το μέγεθός τους. Ακολούθως η χρωματογραφία διαχωρίζει επιπλέον τα πεπτίδια με βάση τη διαλυτότητά τους στο διάλυμα. Τα πεπτίδια χρωματίζονται με νινυδρίνη (χρώση των N-τελικών αμινομάδων).

ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΒΗΜΑ ΠΡΟΣ ΒΗΜΑ

1ο ΒΗΜΑ



I. Prepare the sample
Αραιώσε το δείγμα

2^ο ΒΗΜΑ



3^ο ΒΗΜΑ



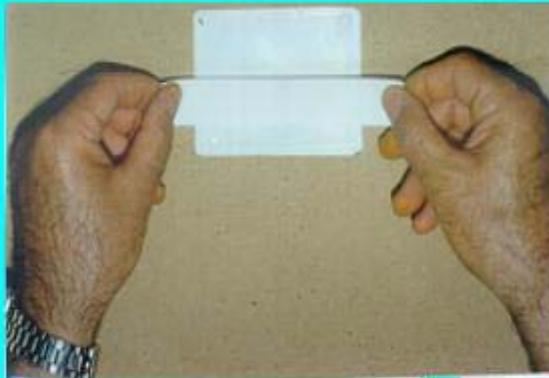
4ο ΒΗΜΑ



5ο ΒΗΜΑ



6ο ΒΗΜΑ



6. Blot the gel on the applications area

Στύπωσε το φιλμ στην περιοχή εναπόθεσης των δειγμάτων

7^ο ΒΗΜΑ



7. Apply the sample template and gently rub the finger across it

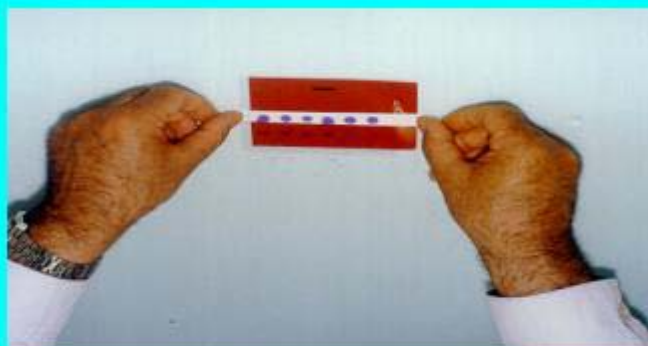
Εναπόθεσε το Template και ελαφρά πίεςέ το να κάνει καλή επαφή με το φιλμ

8^ο ΒΗΜΑ



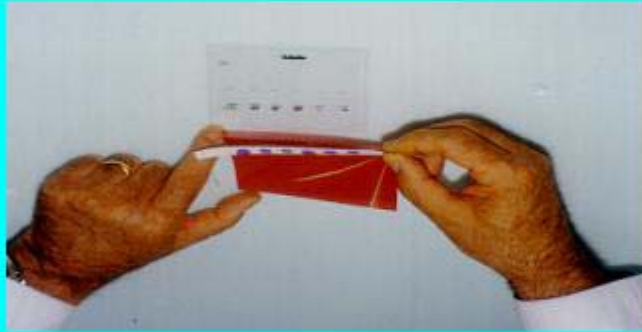
8. Apply the samples across each template slot
Βάλε από τα δείγματα στις αντίστοιχες θέσεις

9^ο ΒΗΜΑ



9. After 5' blot the samples and...
Μετά από 5' στύπωσε το πλεονάζον δείγμα και...

10^ο ΒΗΜΑ



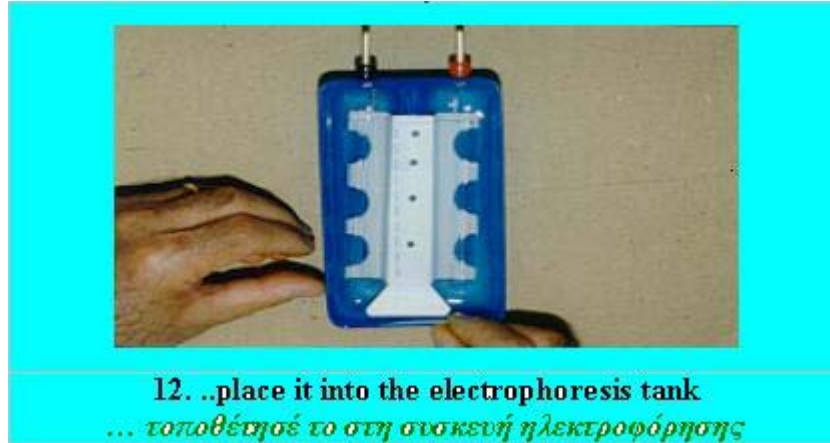
10discard both, blotter strip and sample template
...πέταξε το χαρτί και το Template

11^ο ΒΗΜΑ



11. Place the film onto the film bridge assembly and..
Τοποθέτησε το φιλμ στο σαμαράκι και..

12^ο ΒΗΜΑ



13^ο ΒΗΜΑ



ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Είναι η επέμβαση κατά την οποία αναρροφάται αμνιακό υγρό από την αμνιακή κοιλότητα μετά διακοιλιακή παρακέντηση. Εκτελείται κυρίως 15^η – 16^η εβδομάδα κυήσεως, ενώ τα τελευταία χρόνια η επέμβαση αυτή εκτελείται και στο 1^ο τρίμηνο μεταξύ 13^η – 14^η εβδομάδας.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ο χρωμοσωματικός έλεγχος του εμβρύου αποτελεί την κυριότερη ένδειξη. Κύτταρα που αποφολιδώνονται στο αμνιακό υγρό από το δέρμα, το γαστρεντερικό, το ουροποιητικό και το αναπνευστικό σύστημα του εμβρύου και από το άμνιο, καλλιεργούνται σε κατάλληλο καλλιεργητικό υλικό για το χρωμοσωματικό έλεγχο του εμβρύου. Λόγω της βραδείας ανάπτυξης των κυττάρων, τα αποτελέσματα για το χρωμοσωματικό έλεγχο λαμβάνονται μετά από 10-17 ημέρες, ενώ το αμνιακό υγρό είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί για βιοχημικό ή ενζυματικό έλεγχο του εμβρύου.

ΤΕΧΝΙΚΗ

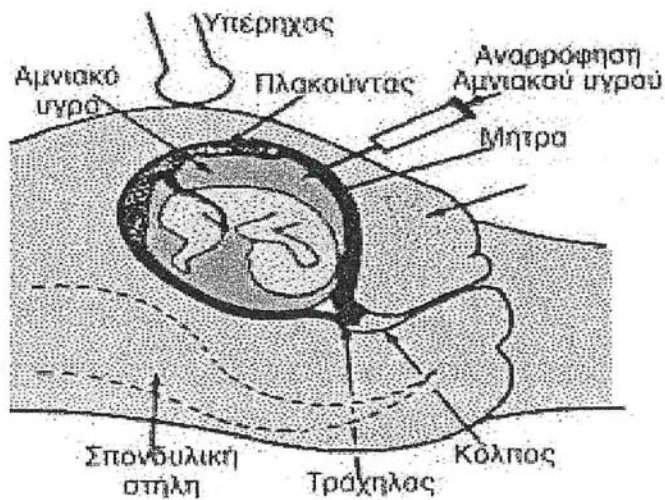
Η αμνιοπαρακέντηση γίνεται κάτω από άμεση υπερηχογραφική καθοδήγηση. Επιλέγεται το σημείο εισόδου της βελόνας παρακέντηση G10-22. Αναρροφώνται 20ml αμνιακού υγρού ή περισσότερα, αναλόγως της ένδειξης για την αμνιοπαρακέντηση, και στη συνέχεια αφαιρείται η βελόνα.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Αντενδείξεις για την αμνιοπαρακέντηση δεν υπάρχουν. Απαιτείται ενημέρωση για τους πιθανούς κινδύνους, ιδίως σε περιπτώσεις που προϋπάρχει κολπική αιμόρροια, ινομυωματώδης μήτρα, ολιγάμνιο, συστολές του μυομητρίου και διαταραχές πήκτικότητας της μητέρας.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Συστολές μήτρας
- Χοριοαμνιονίτιδα
- Διαρροή αμνιακού υγρού
- Αυτόματη έκτρωση



Εικ. Αμνιοπαρακέντηση είναι ο έλεγχος του αμνιακού υγρού που περιβάλλει το μωρό, είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στα χέρια της μαιευτήρα – γυναικολόγου για να εκτιμήσει ότι ένα μωρό είναι υγιές. Λαμβάνει χώρα μεταξύ 16^{ης} και 18^{ης} εβδομάδας της εγκυμοσύνης. Μια λεπτή βελόνα εισέρχεται διαμέσου του κοιλιακού τοιχώματος της μητέρας και της μήτρας στο σάκο που περιβάλλει το μωρό. Έπειτα αναρροφείται ένα πολύ μικρό ποσό του υγρού και στέλνεται στο εργαστήριο. Εκεί πλέον με διάφορες μεθόδους, κύτταρα που βρίσκονται στο υγρό καλλιεργούνται, αναπαράγονται και έτσι είναι δυνατή η μελέτη των χρωμοσωμάτων (καρυότυπος), είτε ανάλυση διαφόρων ενζύμων των κυττάρων όπου κρίνεται απαραίτητο. Γυναίκες που είναι περίπου 34 ετών στον τοκετό ή ζευγάρια που έχουν οικογενειακό ιστορικό κάποιου γενετικού νοσήματος είναι υποψήφια για αμνιοπαρακέντηση.

ΛΗΨΗ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Διακοιλιακή ή διακολπική λήψη τροφοβλαστικού ιστού υπό άμεση υπερηχογραφική καθοδήγηση, με τη χρήση διαφόρων καθετήρων ή βελόνων.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι κυριότερες ενδείξεις της λήψης τροφοβλαστικού ιστού είναι ο χρωμοσωματικός έλεγχος του εμβρύου.

ΤΕΧΝΙΚΗ

Η διακοιλιακή λήψη της τροφοβλάστης γίνεται υπό άμεσο υπερηχογραφικό έλεγχο.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η φλεγμονή τραχήλου, η στένωση τραχηλικού στομίου, οι προηγούμενες αποτυχημένες προσπάθειες, και η κολπική αιμόρροια αποτελούν αντενδείξεις για την διακολπική λήψη τροφοβλαστικού ιστού. Ενώ απόλυτες αντενδείξεις για την διακοιλιακή λήψη αποτελούν τα ινομυώματα της μήτρας, οι συμφύσεις του εντέρου με το πρόσθιο τοίχωμα της μήτρας και οι περιπτώσεις εκείνες που ο πλακούντας είναι στο οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας και η μήτρα έχει οπίσθιο κλίση και κάμψη

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Κολπική αιμορραγία λόγω τραυματισμού στο σημείο λήψης, αιμάτωμα στο τροφοβλάστη, διαφυγή αμνιακού υγρού και τέλος αυτόματης έκτρωση. Ως περιγεννητικές επιπλοκές αναφέρονται ο πρόωρος τοκετός, η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και η γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους.

5ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΠΡΟΛΗΨΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ I

5.1 ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

5.2 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

5.3 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ- ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ- ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ- ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ
ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ

5.1 ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας γίνεται με συχνές μεταγγίσεις. Ο άρρωστος είναι υποχρεωμένος να μεταγγίζεται μια φορά κάθε 3-4 εβδομάδες για να διατηρεί ικανοποιητικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Οι συχνές μεταγγίσεις αφήνουν στον οργανισμό μεγάλες ποσότητες Fe, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να τις αποβάλλει. Ο Fe εναποτίθεται στα διάφορα όργανα του σώματος και προκαλεί προβλήματα στη λειτουργία τους. Έτσι λοιπόν, οι άρρωστοι είναι υποχρεωμένοι να κάνουν αποσιδήρωση: μια ειδική συσκευή είναι συνδεδεμένη με το σώμα του ατόμου, η οποία αφήνει σιγά σιγά ένα φάρμακο στον οργανισμό, το οποίο δεσμεύει το Fe και το αποβάλλει από το σώμα.

ΤΟ ΧΑΠΙ ΤΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Η συχνή μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών σε ασθενείς με ομόζυγο β-θαλασαιμία (μεσογειακή αναιμία) μειώνει τις επιπλοκές από την αναιμία και δίνει την δυνατότητα επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς. Δυστυχώς η αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων σαν θεραπευτική προσέγγιση περιορίζεται από τις επιπλοκές της υπερφόρτωσης με σίδηρο. Η δυνατότητα του ανθρώπινου σώματος να απεκκρίνει τον σίδηρο είναι περιορισμένη. Κάθε 250 ml συμπυκνωμένων ερυθρών προσθέτει περίπου 250 mg σιδήρου στο σώμα. Οι επιπλοκές της υπερφόρτωσης με σίδηρο είναι εμφανείς σε σχεδόν

όλα τα όργανα και τους ιστούς. Περισσότερο απασχολούν όμως η κίρρωση του ήπατος, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, η καρδιακή κάμψη, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλειτουργία της υπόφυσης. Οι επιπλοκές αυτές είναι όμοιες με αυτές που παρουσιάζονται στην συγγενή αιμοχρωμάτωση και περιορίζουν τόσο την ποιότητα όσο και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.

Υπάρχει μια σαφής συσχέτιση μεταξύ του "φορτίου" σε σίδηρο και της βλάβης στους ιστούς. Γενικά θεωρείται ότι η συγκέντρωση της φερριτίνης στον ορό είναι μια καλή ένδειξη για το συνολικό "φορτίο" του σιδήρου. Ανεκτά επίπεδα φερριτίνης ορού θεωρούνται τα μικρότερα από 2500 mg/dl. Πιο ευαίσθητος δείκτης είναι η συγκέντρωση του σιδήρου ανα γραμμάριο ηπατικού ιστού. Κίρρωση επισυμβαίνει σε κάθε ασθενή με συγκέντρωση σιδήρου μεγαλύτερη από 400 mol ανα γραμμάριο ηπατικού ιστού. Καρδιακή κάμψη και σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να συμβεί με επίπεδα σιδήρου πάνω από 268 mol/gr ιστού. Έτσι θεωρείται σημαντικό να κρατάμε τον σίδηρο κάτω από το κατώφλι αυτό σε όλους τους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς. Η απομάκρυνση του σιδήρου καθυστερεί την καταστροφή των οργάνων και βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης στους ασθενείς με συγγενή αιμοχρωμάτωση και μεσογειακή αναιμία. Οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία έχουν λιγότερες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό και αναπτύσσουν δυσκολότερα ηπατικά προβλήματα και σακχαρώδη διαβήτη.

Η Δεσφεριοξαμίνη (Desferal) είναι το μόνο φάρμακο που έχει αποδειχθεί επαρκές για την πρόληψη της υπερφόρτωσης με σίδηρο. Το φάρμακο που κυκλοφορεί για περισσότερο από 20 χρόνια, αυξάνει την απέκκριση του σιδήρου μέσω του ουροποιητικού συστήματος. Το πρόβλημα με το φάρμακο είναι ότι δεν μπορεί να δοθεί από το στόμα, και χορηγείται είτε ενδοφλέβια είτε με συνεχή υποδόρια έγχυση.

Η ποσότητα της δεσφεριοξαμίνης που πρέπει να δοθεί για την απομάκρυνση του σιδήρου των μεταγγίσεων είναι 25-50 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους. Έτσι χρειάζονται περίπου 12 ώρες συνεχούς υποδόριας έγχυσης 4 με 6 φορές την εβδομάδα για να επιτευχθεί μια επαρκής αποσιδήρωση. Η χορήγηση γίνεται με ειδικές αντλίες που είναι άβολες με αποτέλεσμα η συμμόρφωση των ασθενών με την θεραπεία να είναι μικρή. Η δεσφεριοξαμίνη επίσης έχει και αυτή τις παρενέργειές της: πτώση της ακοής, νευροτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, τοξικότητα στους πνεύμονες, καθυστέρηση της ανάπτυξης, δερματικές αντιδράσεις. Το κόστος της θεραπείας από την άλλη μεριά είναι ένας παράγοντας που την κάνει απρόσιτη σε παιδιά του τρίτου κόσμου.

Το μόνο φάρμακο που έχει την ικανότητα να χορηγείται από το στόμα είναι η δεφεριπρόνη (1,2 - dimethyl - 3 - hydroxy - pyridin - 4 - one). Το φάρμακο έχει εγκριθεί στην Ινδία για την θεραπεία της υπερφόρτωσης με σίδηρο. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Αν και δόσεις 75mg/kg σωματικού βάρους έχει δειχθεί ότι προκαλούν αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου, τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας δεν φαίνεται να είναι ενθαρρυντικά. Μερικές μελέτες δείχνουν μείωση της φερριτίνης ορού, ενώ άλλες αναφέρουν αύξηση. Το φάρμακο μπορεί να έχει και αυτό σοβαρές παρενέργειες όπως ουδετεροπενία, ακοκκιοκυττάρωση, αρθροπάθειες, γαστρεντερικές διαταραχές και ανεπάρκεια ψευδαργύρου. Δεν έχει όμως ακόμα αναφερθεί ηπατοτοξικότητα. Σε τρεις προοπτικές μελέτες η δεφεριπρόνη έχει δώσει αντιφατικά αποτελέσματα. Μία από αυτές κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς έχουν ανεπίτρεπτα υψηλές συγκεντρώσεις σιδήρου (μεγαλύτερη από 268 mol/gr ηπατικού ιστού). Η δεύτερη ανέφερε μείωση των ηπατικών συγκεντρώσεων σιδήρου μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με την δεφεριπρόνη. Η τρίτη κατέληξε ότι σε μακρά χρονικά διαστήματα η δεσφεριοξαμίνη υπερέχει της δεφεριπρόνης γιατί κρατάει σταθερά τα επίπεδα σιδήρου ενώ με την δεφεριπρόνη βαίνουν αυξανόμενα.

Υπάρχει κατά συνέπεια πολύ δρόμος ακόμα για την πρακτική εφαρμογή του χαπτιού για την αποσιδήρωση. Πρώτα πρέπει να αποκλειστεί η υπόνοια ότι το φάρμακο είναι ηπατοτοξικό, και ταυτόχρονα να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά του σε μακρόχρονη χορήγηση σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς.

ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

Αν ο άρρωστος, για να διατηρεί ικανοποιητικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, υποχρεώνεται σε πολύ συχνές μεταγγίσεις (πιο συχνά από μία κάθε 20 ημέρες), τότε αφαιρείται η σπλήνα του αρρώστου και το διάστημα ανάμεσα σε 2 μεταγγίσεις αυξάνεται.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ

Οι άρρωστοι με Μεσογειακή αναιμία, έχουν τη δυνατότητα να υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού, οπότε και λύνεται οριστικά το πρόβλημά τους. Η μεταμόσχευση όμως μυελού έχει πολλούς κινδύνους, μπορεί να επιφέρει ακόμη και το θάνατο του ατόμου και γι αυτό δεν είναι εύκολο ν' αποφασίσει κανείς τέτοιο εγχείρημα. Επίσης τέτοιου είδους επεμβάσεις γίνονται μόνο σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα.

5.2 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Εφόσον, η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι ικανοποιητική, η αποφυγή γάμου δύο συζύγων φορέων β- μεσογειακής αναιμίας, είναι ενδεδειγμένη. Σήμερα, ο ακριβής προσδιορισμός των φορέων είναι δυνατός και απλός με τις διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις. Η ελληνική πολιτεία έχει θέσει ως σκοπό της να υπάρξει για όλο τον πληθυσμό σε ηλικία τεκνογονίας την δυνατότητα να εξετάζεται, ώστε να γνωρίζει και να εκτιμά τους κινδύνους ενός γάμου μεταξύ ετεροζυγωτών (ήδη λειτουργούν αρκετές μονάδες διάγνωσης και γενετικών συμβουλών). Η γενικότερη όμως διαφώτιση του πληθυσμού είναι έργο των σχολείων, των εκπαιδευτικών ιδρυμάτων και των υπηρεσιών υγείας. Παράλληλα έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι που επιτρέπουν την διάγνωση των ομοζυγωτών γύρω από την 18^η ως 20^η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής. Έτσι, είναι δυνατή η σχετικά έγκαιρη εκλεκτική διακοπή της κύησης σε έμβρυα που προβλέπεται ότι θα έχουν βαριά αναιμία. Έτσι με αυτή την μεθοδολογία δίνεται η δυνατότητα να αποκτηθούν παιδιά είτε υγιή είτε απλοί ετεροζυγωτές. Ήδη η μέθοδος έχει εφαρμοστεί επιτυχώς σε σημαντική κλίμακα στον ελληνικό πληθυσμό, όμως δεν στερείται μειονεκτημάτων. σε εξέλιξη βρίσκονται βελτιώσεις και προσπελάσεις για να κερδίσει σε αξιοπιστία, ασφάλεια και εγκαιρότητα εφαρμογής.

Τα τελευταία χρόνια η ευρύτερη διαφώτιση και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού στο θέμα των κληρονομικών αναιμιών έχει οδηγήσει σε αύξηση της εξέτασης νέων ζευγαριών, με συνέπεια την αύξηση των προσερχόμενων για προγεννητική εξέταση, τόσο στην χώρα μας όσο και αλλού

Στην χώρα μας το σύνολο των μέτρων αυτών έχει οδηγήσει ήδη σε αισθητή μείωση της γέννησης πασχόντων.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

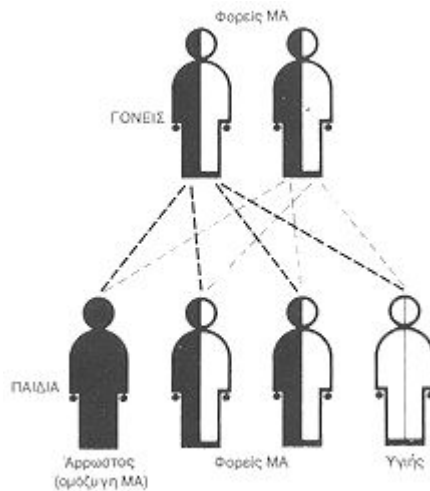
Υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα πάνω από 3.000 άτομα πάσχουν από μεσογειακή αναιμία. Όλοι οι ασθενείς έχουν ανάγκη από τακτική ιατρική παρακολούθηση σ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η πνευματική τους ανάπτυξη είναι φυσιολογική ωστόσο, όμως τα προβλήματα υγείας τους, καθώς και τα ευνόητα ψυχολογικά και οικογενειακά προβλήματα που αυτά προκαλούν είναι υπαρκτά.

Ο έγκαιρος έλεγχος σβήνει τη μεσογειακή αναιμία.

Τείνει να εξαφανιστεί από την Ελλάδα η μεσογειακή αναιμία χάρη στον προγεννητικό έλεγχο. Τα περιστατικά της πάθησης είναι σήμερα λιγότερα από 10 ετησίως, ενώ πριν από μια εικοσαετία έφταναν τα 160 το χρόνο. Την ίδια στιγμή, η πρόοδος της επιστήμης έχει αυξήσει το μέσο όρο ζωής των ατόμων που πάσχουν από μεσογειακή αναιμία τα 25-30 έτη στα 55-60.

ΠΩΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΕΙΤΑΙ Η ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Αυτή η ασθένεια κληρονομείται μ'ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο. Εάν κάποιος κληρονομήσει ένα ελαττωματικό γονίδιο της ασθένειας λέμε ότι έχει το στίγμα για τη μεσογειακή αναιμία, το οποίο δεν είναι ποτέ σοβαρό. Εάν κληρονομήσει δυο ελαττωματικά γονίδια - ένα από κάθε γονιό - τότε λέμε ότι φέρει τη νόσο και η κατάστασή του είναι πολύ σοβαρή. Εάν δύο άνθρωποι που έχουν το στίγμα αποκτήσουν απογόνους τότε το κάθε παιδί έχει 1 στις 4 πιθανότητες να πάσχει από Β μεσογειακή αναιμία. Η πιθανότητα αυτή 25% δεν ακολουθεί καμιά σειρά και ισχύει για κάθε εγκυμοσύνη ξεχωριστά, άσχετα αν το ζευγάρι έχει ήδη αποκτήσει και άλλο παιδί με μεσογειακή αναιμία.



Η ΜΟΝΗ ΛΥΣΗ ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΟΛΗΨΗ...

Δυστυχώς, η Μεσογειακή Αναιμία δεν θεραπεύεται κι ούτε υπάρχει τρόπος για την εξάλειψη της κληρονομικής ανωμαλίας. Ωστόσο, η πρόληψη της νόσου είναι δυνατή και βασίζεται στην αναγνώριση των φορέων με ειδικό αιματολογικό έλεγχο. Ο αιματολογικός έλεγχος γίνεται δωρεάν στις αρμόδιες Μονάδες Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας που βρίσκονται σε όλες σχεδόν τις πόλεις της Ελλάδας

Η εξέταση είναι απολύτως αναγκαία στα άτομα των οποίων οι οικογένειες έχουν ή είχαν πρόβλημα παιδιών με Μεσογειακή Αναιμία ή με παρόμοιες καταστάσεις, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία κα. Τα ζευγάρια, στα οποία και οι δύο γονείς είναι φορείς της νόσου και κατά συνέπεια έχουν κίνδυνο να γεννήσουν άρρωστο παιδί, πρέπει να συμβουλευούνται εγκαίρως τα ειδικά κέντρα. Η επιστήμη, σήμερα τους δίνει τη δυνατότητα να αποφύγουν τον κίνδυνο αυτό, με την προγενετική εξέταση που γίνεται στη 10-12η εβδομάδα της κύησης

ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΡΟΛΗΦΘΕΙ Η ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η μεσογειακή αναιμία δεν θεραπεύεται κι ούτε υπάρχει τρόπος για την εξάλειψη της κληρονομικής ανωμαλίας. Οι γονείς των πασχόντων από μεσογειακή αναιμία είναι γερά άτομα, τελείως ανυποψίαστα για τον κίνδυνο που διατρέχουν. Ίσως και εμείς να είμαστε φορείς της μεσογειακής αναιμίας και να έχουμε τον σοβαρό κίνδυνο να αποκτήσουμε παιδιά με τη βαρεία αυτή μορφή αναιμίας.

Για να αποφύγουμε το τραγικό ενδεχόμενο να γίνουμε γονείς παιδιών με μεσογειακή αναιμία, πρέπει να κάνουμε αιματολογικό έλεγχο για το στίγμα. Η εξέταση αυτή γίνεται δωρεάν σε ειδικά κέντρα πρόληψης της μεσογειακής

5.3 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ- ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ- ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ-ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ

Αναμφισβήτητος είναι ο ρόλος και η επίδραση των θαλασσαιμιών στην κοινωνική, οικονομική, οικογενειακή και ψυχολογική ζωή του πάσχοντος ατόμου. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες της κοινωνιολογίας και της ψυχολογίας έχει βρεθεί ο σημαντικός αντίκτυπος της παρουσίας θαλασσαιμιών στην ψυχική σφαίρα και στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ατόμου που φέρει την αιμοσφαιρινοπάθεια.

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Το άτομο με αιμοσφαιρινοπάθεια (χαμηλής ή υψηλής σοβαρότητας) δέχεται διάφορες ψυχικές πιέσεις! Οι συχνές μεταγγίσεις είναι “ψυχοφθόρες” γι’αυτό. Αρχίζει και χάνει την αυτοεκτίμησή του, τον αυτοσεβασμό του. Νιώθει ανήμπορο και ανίσχυρο σαν άτομο. Επίσης, εμφανίζει παραξενιές και απρόσμενες συμπεριφορές, καθώς και απότομες ψυχολογικές μεταπτώσεις (πχ μια στιγμή γελάει και είναι χαρούμενος και την άλλη νευριάζει και ρίχνει ευθύνες στους άλλους.

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ / ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Το πάσχον άτομο πιστεύει πως αποτελεί «μιάσμα» για την κοινωνία, ότι υστερεί από τους υπόλοιπους, κλείνεται στον εαυτό του και περιορίζει τις κοινωνικές του επαφές. Δεν έχει διάθεση για τίποτα, ούτε για την εργασία του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την “αδράνεια” του ατόμου ως προς την επαγγελματική του σταδιοδρομία.

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Το οικογενειακό του περιβάλλον δέχεται πάντοτε άμεσα όλες τις επιπτώσεις της ψυχικής διάθεσης του ατόμου. Πολλές φορές, το άτομο εμφανίζει αδικαιολόγητα συμπεριφορές επιθετικές και εχθρικές.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Μεγάλο επίσης είναι το οικονομικό κόστος για τα άτομα αυτά. Αφού, η φαρμακευτική και η συντηρητική θεραπευτική τους αγωγή είναι απαραίτητη να ακολουθείται για μεγάλο χρονικό διάστημα ή δια βίου. Τα χρήματα λοιπόν που καταναλίσκονται είναι πολλά. Μερικές φορές είναι δύσκολη η μετακίνηση τους στα διάφορα νοσηλευτικά κέντρα για τις μεταγγίσεις τους (διότι κατοικούν μακριά από αυτά) και χρειάζεται να ξοδεύουν χρήματα για την μεταφορά τους.

6ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΠΡΟΛΗΨΗ- ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ II

6.1 ΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΡΓΑΣΤΟΥΝ
ΚΑΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΓΙΑ ΝΑ ΕΧΟΥΜΕ
ΤΟ ΕΠΙΘΥΜΗΤΟ- ΑΡΕΣΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

6.2 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

6.1 ΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΡΓΑΣΤΟΥΝ ΚΑΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΓΙΑ ΝΑ ΕΧΟΥΜΕ ΤΟ ΕΠΙΘΥΜΗΤΟ - ΑΡΕΣΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Για να επιτύχουμε το αρεστό και επιθυμητό αποτέλεσμα στον τομέα της πρόληψης και της αντιμετώπισης του προβλήματος, είναι απαραίτητη η συμβολή και η συνεργασία διαφόρων φορέων υγείας και κοινωνικής πρόνοιας.

Πρωταρχικό ρόλο παίζει το οικογενειακό περιβάλλον μέσα στο οποίο θ' αναπτυχθούν τα παιδιά με μεσογειακή αναιμία ή αυτά που φέρουν το στίγμα της β-θαλασσαιμίας . το οικογενειακό περιβάλλον πρέπει να χαρακτηρίζεται από υπευθυνότητα, να είναι πληροφορημένο γύρω από την πρόληψη, αντιμετώπιση και φροντίδα της υπάρχουσας κατάστασης . Οι γονείς πρέπει να είναι σε θέση να εκτιμούν την παρούσα κατάσταση ως έχει, να ενημερώνονται συχνά (από ομάδες οικογενειακού προγραμματισμού, internet, ενημερωτικά φυλλάδια και Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης) καθώς επίσης και να έχουν σχέση συνεργασίας-κατανόησης με τον εκάστοτε γιατρό. Επιπλέον, οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνουν τα παιδιά τους για τις επιπλοκές της αρρώστιας τους, χωρίς να τους προκαλούν τρόμο, για να είναι σε θέση να της αντιμετωπίζουν πιο αποτελεσματικά. Ιδιαίτερα αν και οι ίδιοι οι γονείς είναι φορείς, τότε όντας ενημερωμένοι θα μεριμνούν για την πληροφόρηση και την ενημέρωση των παιδιών τους γύρω από το θέμα των θαλασσαιμικών συνδρόμων. Είναι οι καταλληλότεροι να ευαισθητοποιήσουν τα παιδιά τους.

Σημαντικός επίσης, είναι και η συμβουλή του κράτους και ειδικότερα των υπηρεσιών υγείας, στην πληροφόρηση των νέων ζευγαριών σχετικά με τις θαλασσαιμίες. Εάν γίνει παράλειψη από τους γονείς και τον κρατικό φορέα είναι πρόβλημα το ζευγάρι να είναι υπεύθυνο, πληροφορημένο , ευαισθητοποιημένο και να αναζητά πληροφορίες για την γέννηση υγιών

παιδιών. Θα πρέπει να γνωρίζει ποιες εξετάσεις εργαστηριακές πρέπει να γίνουν ώστε να προλαμβάνονται κληρονομικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης.

Τέλος οι υπάλληλοι υγείας και πρόνοιας (νοσηλευτές, κοινωνικοί λειτουργοί κ.α.) με την κατάλληλη εκπαίδευση και της γνώσεις τους οφείλουν να συμμετέχουν στην αγωγή υγείας (με ενημερωτικά φυλλάδια, κατάλληλα διαμορφωμένα ερωτηματολόγια κ.α.) των νέων ζευγαριών αλλά και των οικογενειών που έχουν άτομα με μεσογειακή αναιμία ή σίγμα β-θαλασσαιμίας.

6.2 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Όπως, αναφέρθηκε και στο προηγούμενο υποκεφάλαιο το νοσηλευτικό προσωπικό έχει χρέος να συμβάλλει θετικά στην αντιμετώπιση προβλήματος. Είναι τα άτομα, τα οποία έρχονται σε άμεση και μεγαλύτερη επαφή με τους πάσχοντες, και η επαφή αυτή τους δίνει το δικαίωμα να αναπτύσσουν δράση συμβουλευτική. (προς τους ασθενείς)

Έχοντας λοιπόν κερδίσει, την εμπιστοσύνη και την εμπάθεια των νοσούντων , πρέπει να σχεδιάσουν με κάθε λεπτομέρεια την αντιμετώπιση του προβλήματος του κάθε αρρώστου. Οι νοσηλευτές είναι εκείνοι που θα φροντίσουν να ευαισθητοποιήσουν τους αρρώστους και τους γενικά ενδιαφερόμενους σχετικά με τις θαλασσαιμίες.

Με την αγωγή υγείας, το νοσηλευτικό προσωπικό (ιδιαίτερα με το νοσηλευτή της κοινότητας) θα αναφερθεί στην πρόληψη αλλά και στην άμεση αντιμετώπιση του προβλήματος. Επίσης, θα πρέπει να συζητούν με τους νοσούντες να απαντούν σε όποιες τυχόν απορίες έχουν, να τους ενημερώνουν σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες- συνέπειες της θεραπευτικής αγωγής (την κατάλληλη φροντίδα, κατά και μετά την θεραπεία) να τους ενθαρρύνουν θετικά και να τους στηρίζουν ψυχολογικά για να συνεχίσουν καλύτερα την θεραπεία.

Τέλος, οι πάσχοντες από θαλασσαιμικά σύνδρομα είναι απαραίτητο να μάθουν να ζουν φυσιολογικά με το πρόβλημα τους χωρίς αυτό να στέκεται εμπόδιο στην περαιτέρω κοινωνική τους ζωή και συμπεριφορά. Σε αυτό μπορούν να συμβάλλουν αποτελεσματικά οι νοσηλευτές με την κατάλληλη εκπαίδευση, δεξιότητα και εμπειρία.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ:

ΠΡΑΚΤΙΚΟ- ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ

1. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ

1.ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

1. ΦΥΛΟ: ΑΡΡΕΝ
 ΘΗΛΥ
2. ΗΛΙΚΙΑ: 18-25
 26-35
 36 και άνω
3. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: ΕΓΓΑΜΟΣ
 ΑΓΑΜΟΣ
4. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:.....
5. ΘΡΗΣΚΕΙΑ:.....
6. ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ;
ΝΑΙ ΟΧΙ ΛΙΓΑ ΠΡΑΓΜΑΤΑ
7. ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΣΑ ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΔΗ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ;
.....
.....
.....
8. ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΝΩΜΗ ΣΑΣ Η ΑΝΑΙΜΙΑ ΕΙΝΑΙ ΝΟΣΟΣ;
ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ
9. Η ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ;
ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ

10. ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΝΩΜΗ ΣΑΣ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ:

- ΗΛΙΚΙΑ
- ΦΥΛΟ
- ΔΙΑΤΡΟΦΗ
- ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
- ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ
- ΚΑΠΝΙΣΜΑ
- ΑΛΚΟΟΛ, ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ
- ΚΑΠΟΙΟΣ ΑΛΛΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

11. ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ «ΣΤΙΓΜΑ»;

ΝΑΙ ΟΧΙ

12. ΤΟ ΣΤΙΓΜΑ ΕΙΝΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ;

ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ

13. ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ;

ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ

14. ΤΟ ΣΤΙΓΜΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΠΙΦΕΡΕΙ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ;

ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ

15. ΖΕΥΓΑΡΙ ΜΕ ΣΤΙΓΜΑ ΕΠΙΘΥΜΕΙ ΝΑ ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΕΙ. ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΝΕΙ ΚΑΠΟΙΕΣ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ; ΑΝ ΝΑΙ, ΚΑΤΑΓΡΑΨΤΕ ΤΙΣ.

.....
.....
.....
.....

16. ΖΕΥΓΑΡΙ ΜΕ ΣΤΙΓΜΑ ΠΟΥ Η ΓΥΝΑΙΚΑ ΚΥΟΦΟΡΕΙ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΝΕΙ ΤΙΣ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΓΝΩΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ, ΘΑ ΣΥΝΕΧΙΣΕΙ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ;

ΝΑΙ ΓΙΑΤΙ;

.....

.....

ΟΧΙ ΓΙΑΤΙ;.....

.....

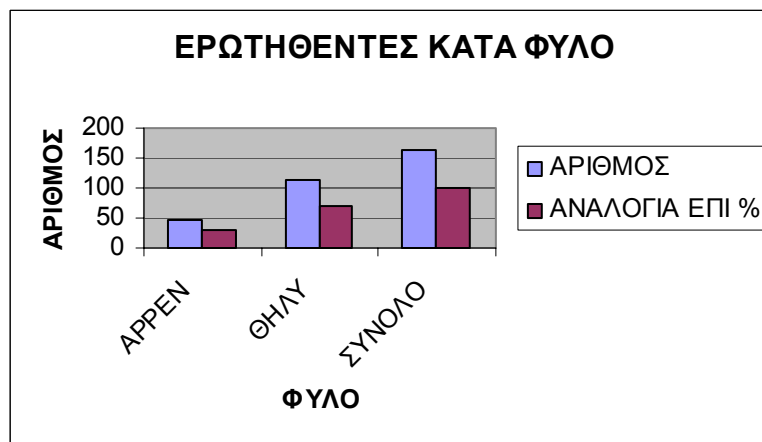
.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ!

2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ

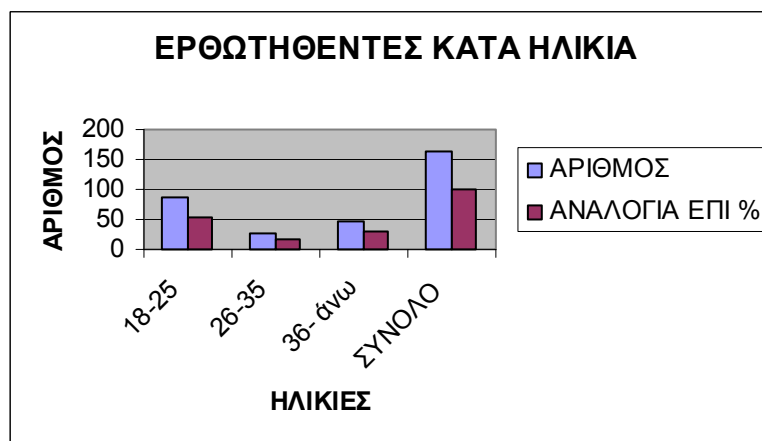
1.ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΦΥΛΟ

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
Άρρεν	48	29,6 %
Θήλυ	114	70,4%
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0%



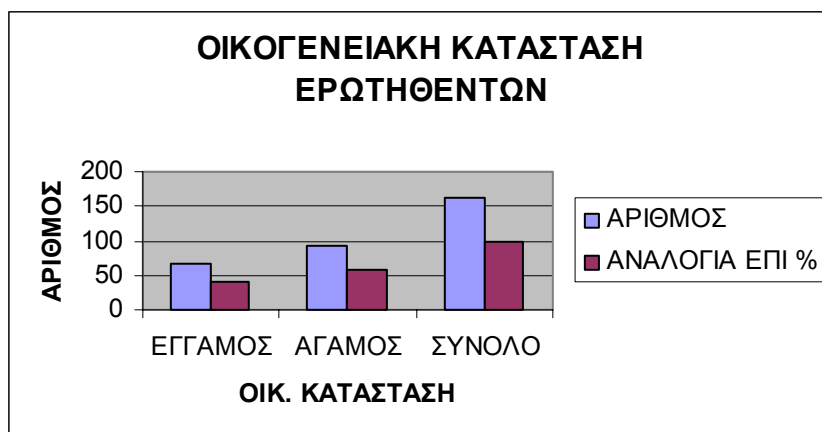
2. ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΗΛΙΚΙΑ

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
18-25	88	54,3
26-35	26	16,0
36- άνω	48	29,6
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



3. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ

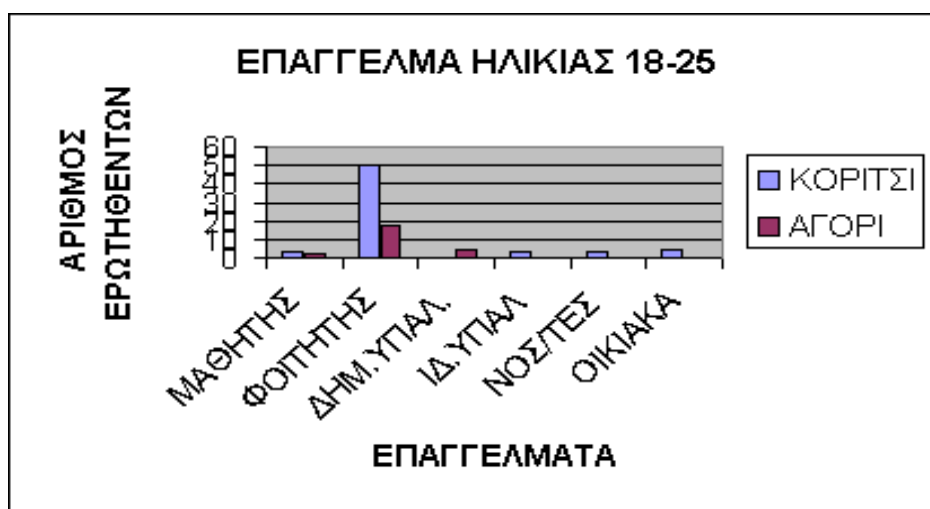
	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΕΓΓΑΜΟΣ	68	42,0
ΑΓΑΜΟΣ	94	58,0
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



4.ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ

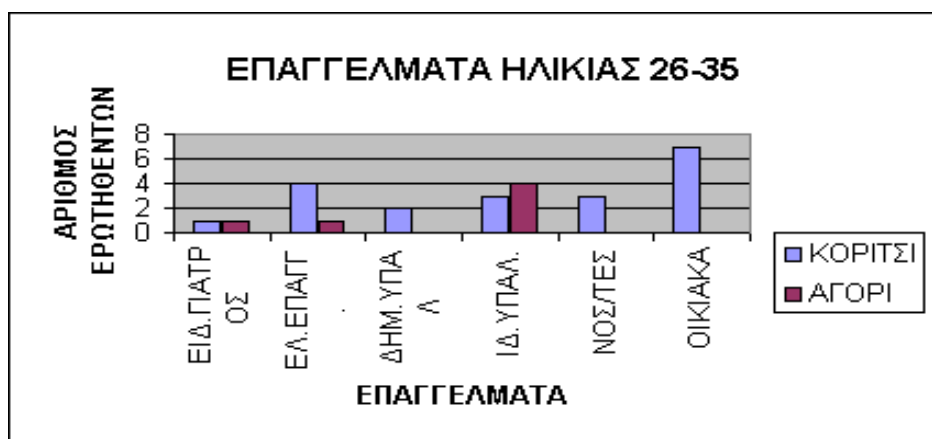
ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 18-25

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	ΜΑΘΗΤΗΣ	ΦΟΙΤΗΤΗΣ	ΔΗΜ.ΥΠΑΛ.	ΙΔ.ΥΠΑΛ	ΝΟΣ/ΤΕΣ	ΟΙΚΙΑΚΑ
ΚΟΡΙΤΣΙ	3	50	0	3	3	4
ΑΓΟΡΙ	2	18	4	0	0	0



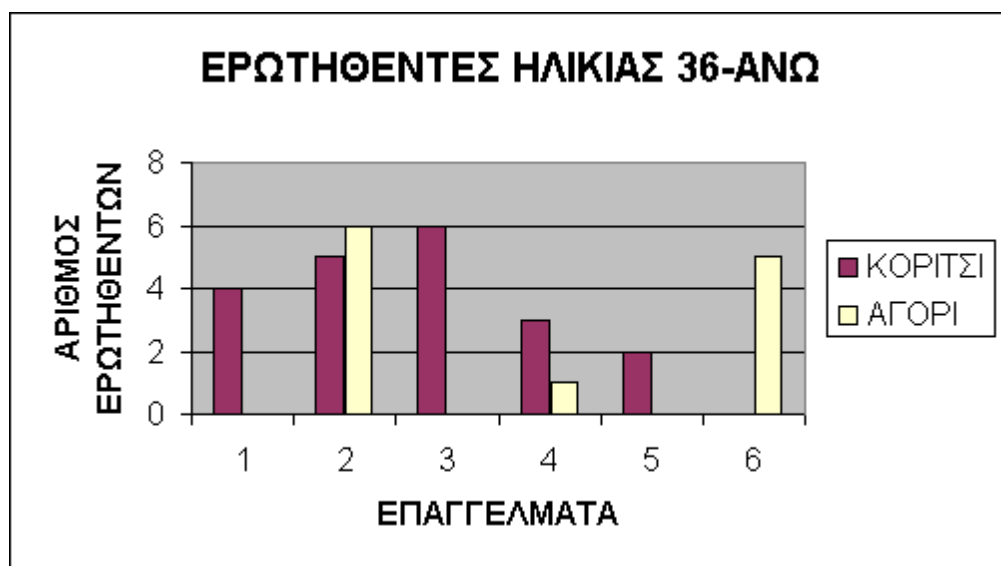
ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 26-35

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	ΕΙΔ.ΓΙΑΤΡΟΣ	ΕΛ.ΕΠΑΓΓ.	ΔΗΜ.ΥΠΑΛ	ΙΔ.ΥΠΑΛ.	ΝΟΣ/ΤΕΣ	ΟΙΚΙΑΚΑ
ΚΟΡΙΤΣΙ	1	4	2	3	3	7
ΑΓΟΡΙ	1	1	0	4	0	0



ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 36-ΑΝΩ

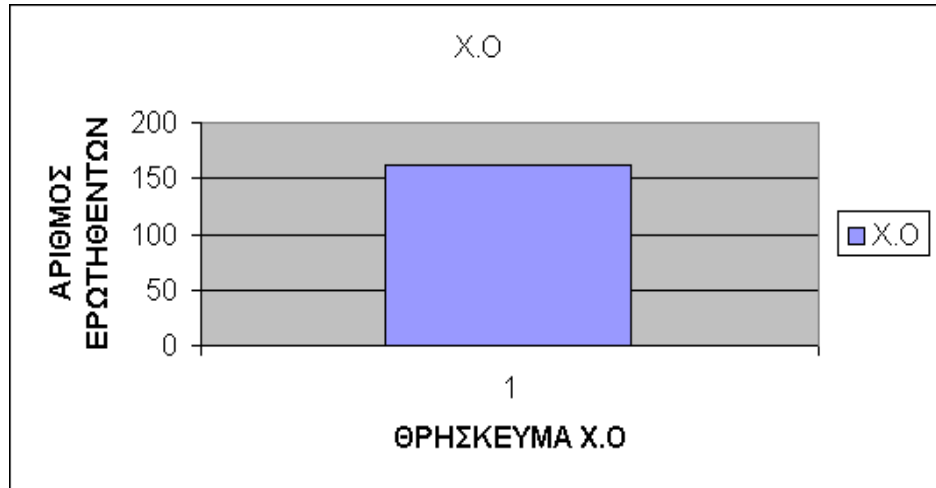
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	ΝΟΣ/ΤΕΣ	ΔΗΜ.ΥΠΑΛ.	ΙΔ.ΥΠΑΛ.	ΣΥΝΤΑΞΙΟΥΧΟΣ	ΟΙΚΙΑΚΑ	ΕΛ.ΕΠΑΓΓ.
ΚΟΡΙΤΣΙ	4	5	6	3	2	0
ΑΓΟΡΙ	0	6	0	1	0	5



1=ΝΟΣ/ΤΕΣ, 2=ΔΗΜ.ΥΠΑΛ., 3=ΙΔ.ΥΠΑΛ, 4=ΣΥΝΤΑΞΙΟΥΧΟΣ
5=ΟΙΚΙΑΚΑ, 6=ΕΛ.ΕΠΑΓ.

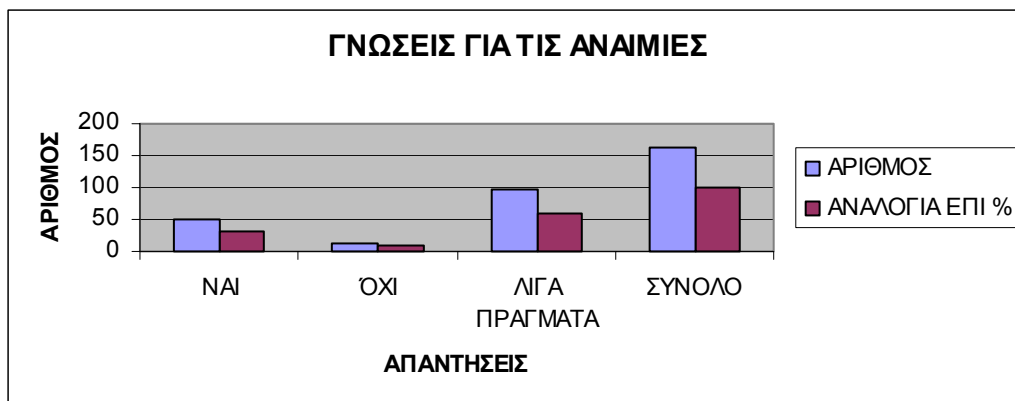
5. ΘΡΗΣΚΕΙΑ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ

X.O
162



6. ΓΝΩΣΕΙΣ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

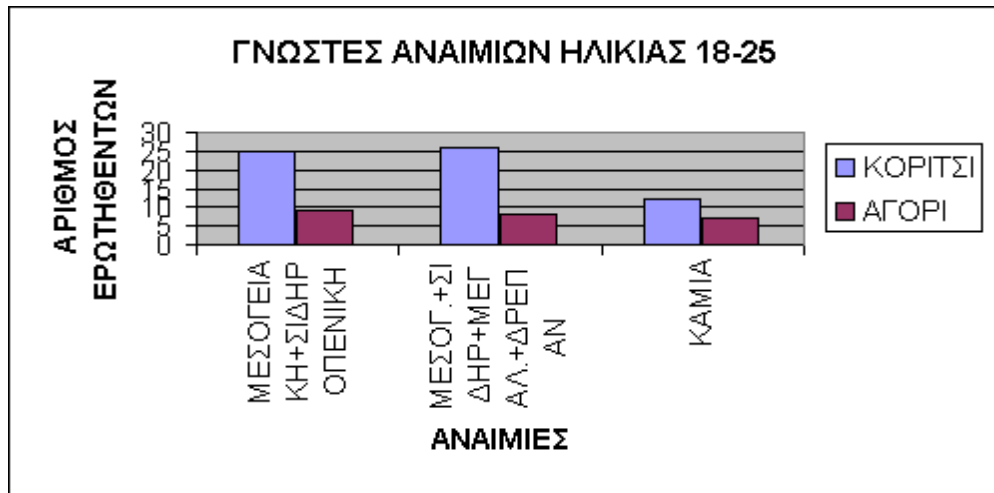
	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΝΑΙ	51	31,5
ΟΧΙ	13	8,0
ΛΙΓΑ ΠΡΑΓΜΑΤΑ	98	60,5
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



7. ΓΝΩΣΕΙΣ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΕΙΔΗ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

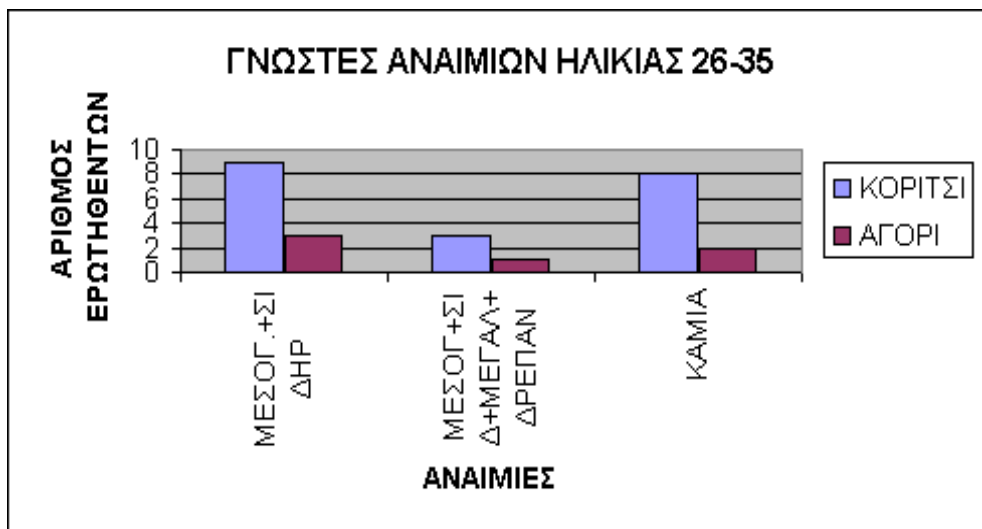
ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 18-25

ΑΝΑΙΜΙΕΣ	ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ+ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ	ΜΕΣΟΓ.+ΣΙΔΗΡ+ΜΕΓΑΛ.+ΔΡΕΠΑΝ	ΚΑΜΙΑ
ΚΟΡΙΤΣΙ	25	26	12
ΑΓΟΡΙ	9	8	7



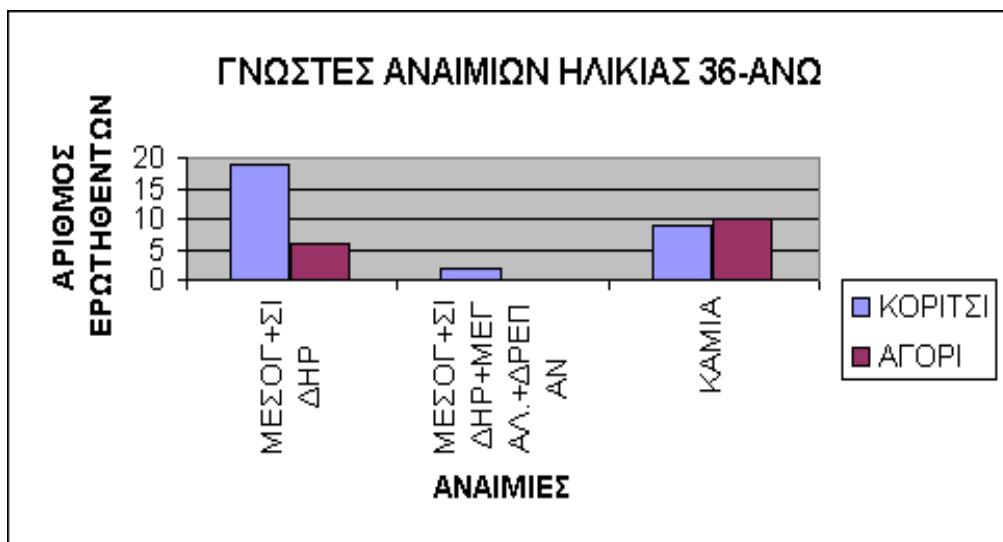
ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 26-35

ΑΝΑΙΜΙΕΣ	ΜΕΣΟΓ.+ΣΙΔΗΡ	ΜΕΣΟΓ+ΣΙΔ+ΜΕΓΑΛ+ΔΡΕΠΑΝ	ΚΑΜΙΑ
ΚΟΡΙΤΣΙ	9	3	8
ΑΓΟΡΙ	3	1	2



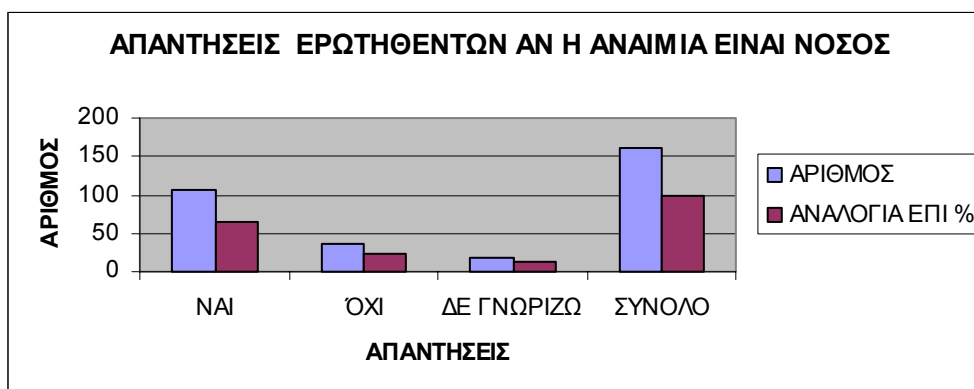
ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 36-ΑΝΩ

ΑΝΑΙΜΙΕΣ	ΜΕΣΟΓ+ΣΙΔΗΡ	ΜΕΣΟΓ+ΣΙΔΗΡ+ΜΕΓΑΛ.+ΔΡΕΠΑΝ	ΚΑΜΙΑ
ΚΟΡΙΤΣΙ	19	2	9
ΑΓΟΡΙ	6	0	10



8. Η ΑΝΑΙΜΙΑ ΕΙΝΑΙ ΝΟΣΟΣ;

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΝΑΙ	106	65,4
ΟΧΙ	37	22,8
ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ	19	11,7
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



9. ΑΝΑΙΜΙΑ- ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΝΑΙ	140	86,4
ΟΧΙ	6	3,7
ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ	16	9,9
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



10. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

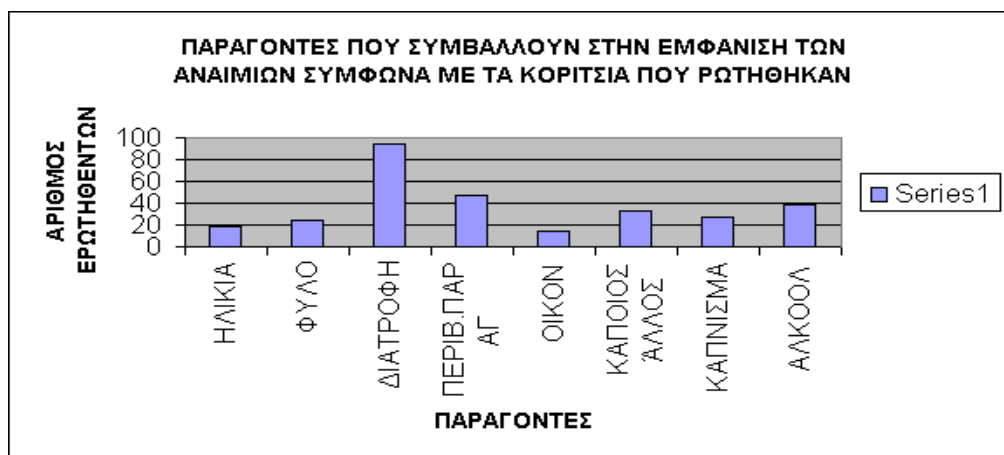
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΑΡΡΕΝΩΝ

ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΠΕΡΙΒΑΛ.	ΟΙΚΟΝ.	ΑΛΛΟΣ ΠΑΡΑΓ.	ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΑΛΚΟΟΛ
7	14	31	25	2	16	8	18



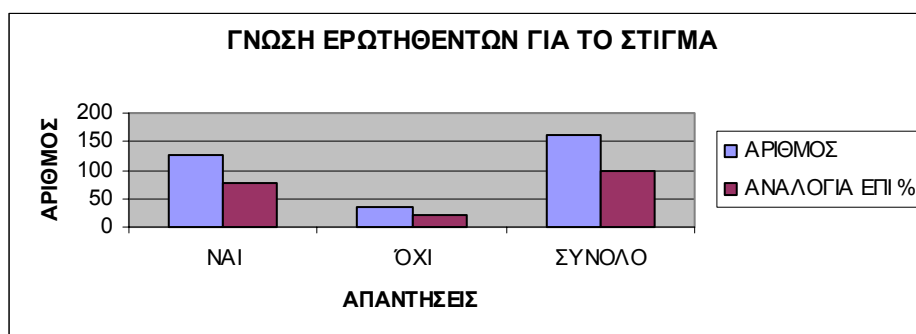
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΘΗΛΕΩΝ

ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΠΕΡΙΒΑΛ	ΟΙΚΟΝ.	ΑΛΛΟΣ ΠΑΡΑΓ.	ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΑΛΚΟΟΛ
18	24	95	47	15	33	27	38



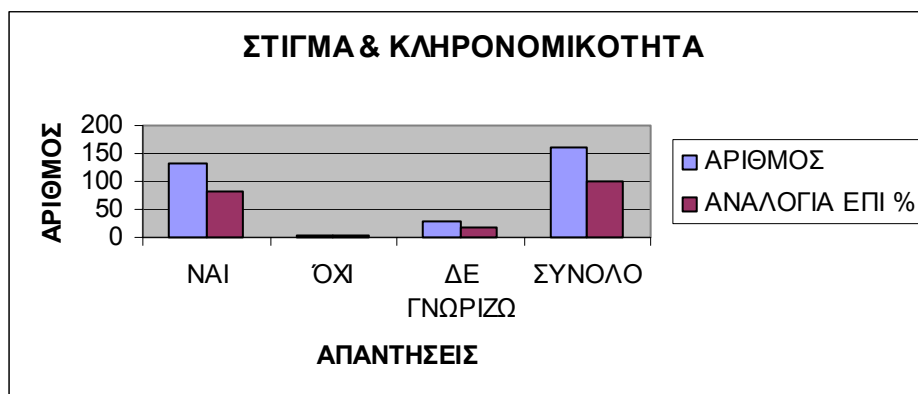
11. ΓΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΤΙΓΜΑ

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΝΑΙ	126	77,8
ΟΧΙ	36	22,2
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



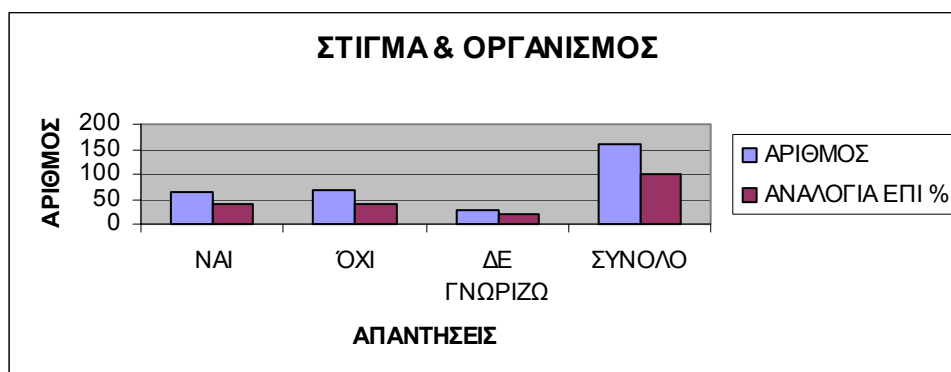
12. ΣΤΙΓΜΑ- ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΝΑΙ	132	81,5
ΟΧΙ	3	1,9
ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ	27	16,7
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



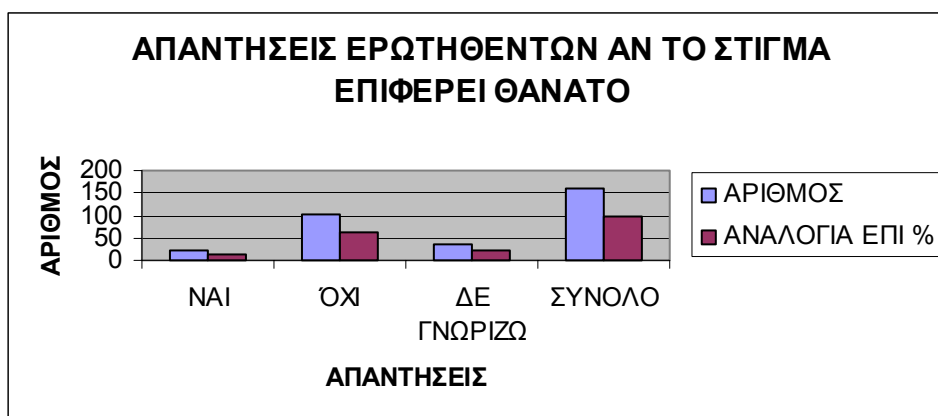
13. ΣΤΙΓΜΑ- ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΑΤΟΜΟΥ

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΝΑΙ	65	40,1
ΟΧΙ	67	41,4
ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ	30	18,5
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



14. ΣΤΙΓΜΑ- ΘΑΝΑΤΟΣ

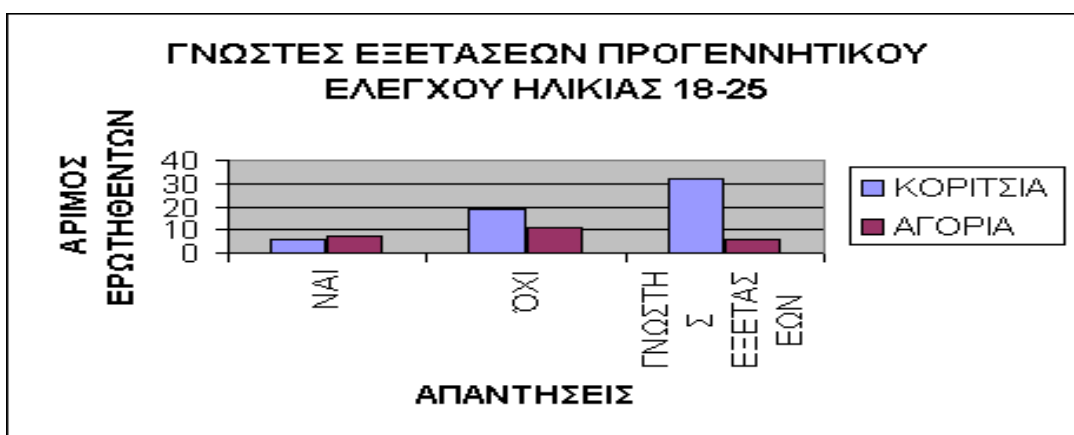
	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΠΙ %
ΝΑΙ	24	14,8
ΟΧΙ	102	63,0
ΔΕ ΓΝΩΡΙΖΩ	36	22,2
ΣΥΝΟΛΟ	162	100,0



15. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ ΜΕ ΣΤΙΓΜΑ

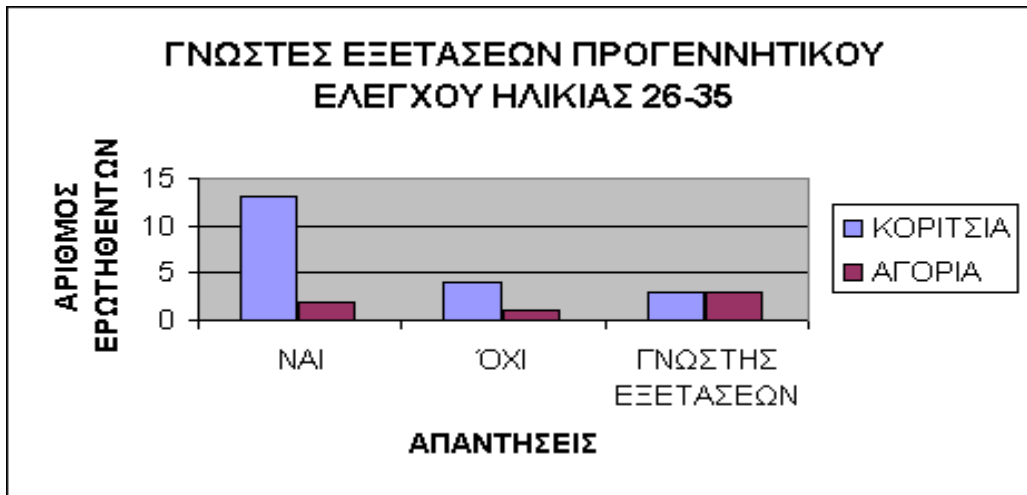
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 18-25

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΓΝΩΣΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ
ΑΡΡΕΝ	7	11	6
ΘΗΛΥ	6	19	32



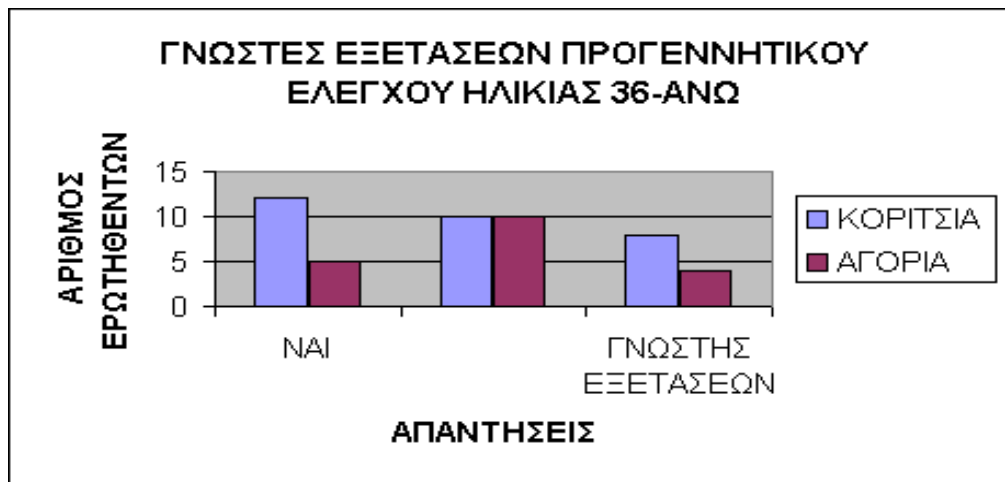
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 26-35

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΓΝΩΣΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ
ΑΡΡΕΝ	2	1	3
ΘΗΛΥ	13	4	3



ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 36-ανω

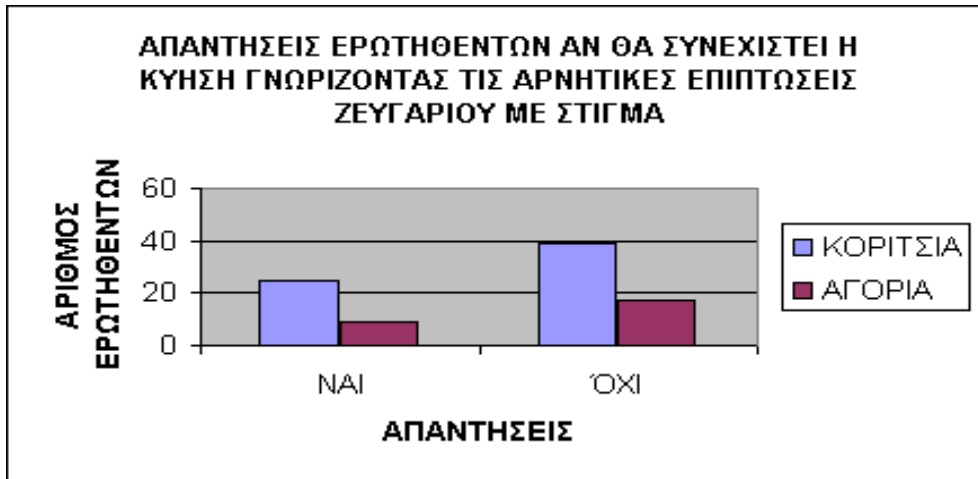
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΓΝΩΣΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ
ΑΡΡΕΝ	5	10	4
ΘΗΛΥ	12	10	8



16. ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ ΜΕ ΣΤΙΓΜΑ

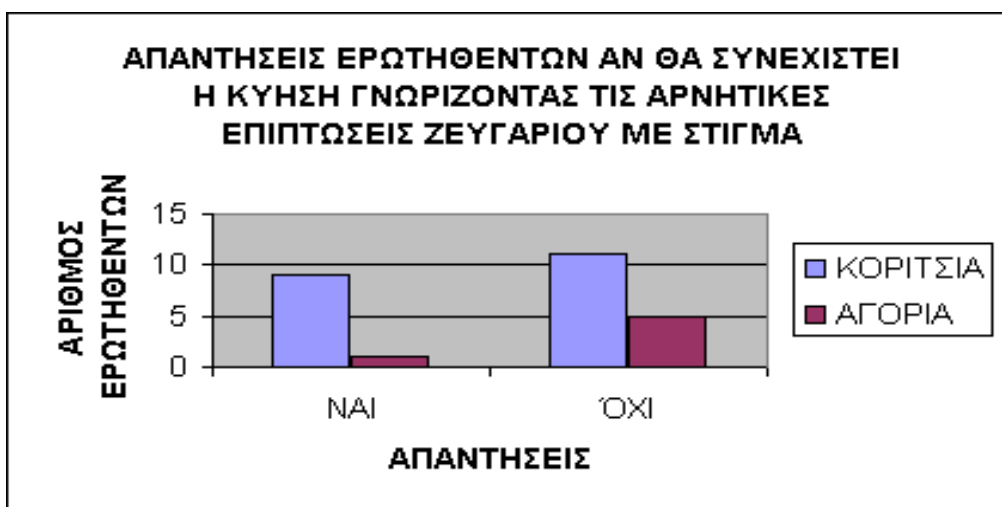
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 18-25

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΡΡΕΝ	9	39
ΘΗΛΥ	25	17



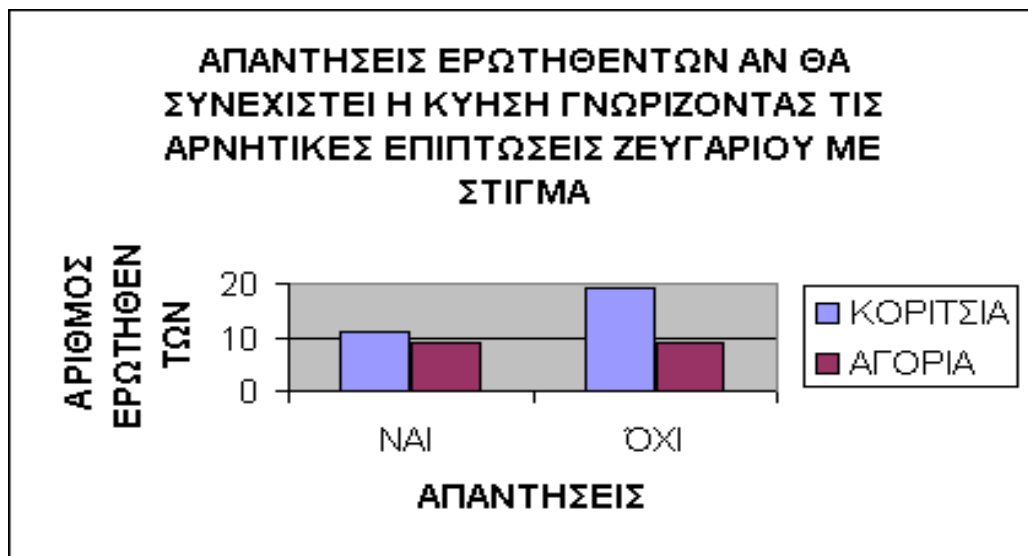
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 26-35

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΡΡΕΝ	1	5
ΘΗΛΥ	9	11



ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 36- άνω

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΡΡΕΝ	9	9
ΘΗΛΥ	11	19



ΤΡΙΤΟ ΜΕΡΟΣ:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

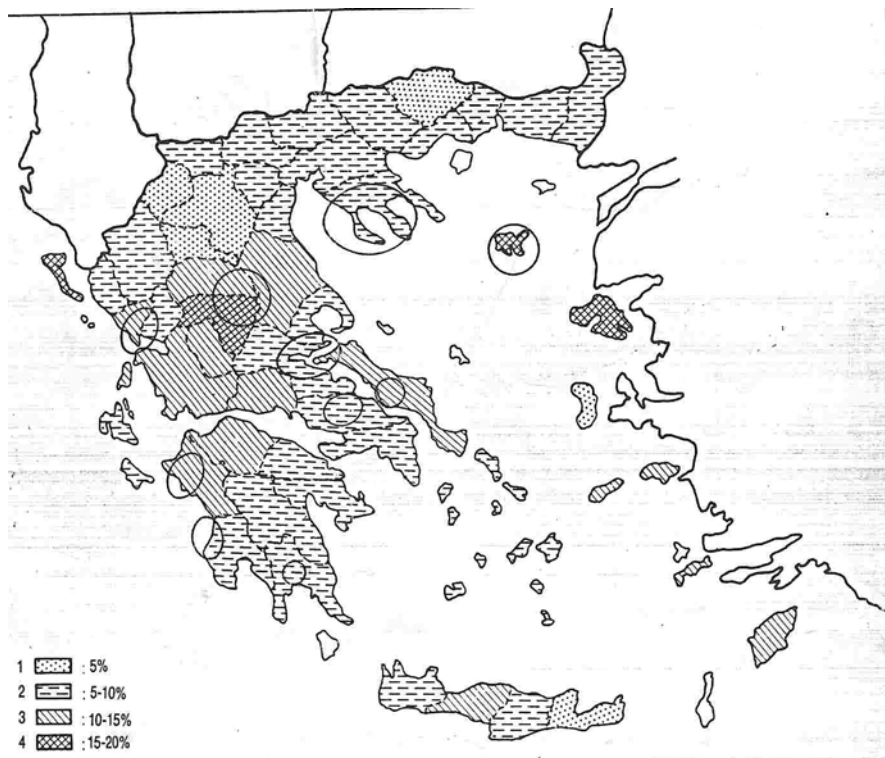
1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

2. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με την μελέτη που πραγματοποιήσαμε πάνω στην μεσογειακή αναιμία, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η πρόληψη είναι πολύ σημαντική σε μια τέτοια ασθένεια. Επίσης η εκπαίδευση για προγεννητικό έλεγχο από μικρή ηλικία αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στην εμφάνιση των θαλασσαιμιών. Σήμερα με την βοήθεια του οικογενειακού προγραμματισμού και της αγωγής υγείας, έχουν μειωθεί θεαματικά τα ποσοστά κυήσεων και αργότερα γεννήσεων παιδιών με θαλασσαιμικά σύνδρομα. Δεν παύει όμως να υπάρχει ένας μικρός αριθμός ατόμων που χρήζει ανάλογης αντιμετώπισης.

Στην Ελλάδα πάνω από 3000 άτομα πάσχουν από μεσογειακή αναιμία. Η συχνότητα των φορέων της μεσογειακής αναιμίας είναι κατά μέσο όρο 8%, που σημαίνει ότι ένας στους δώδεκα στο περιβάλλον μας πρέπει να είναι φορέας της νόσου Cooley. Συγκεκριμένα στην Κρήτη το ποσοστό ανέρχεται στο 8,2%. Σε αντίθεση με άλλα γεωγραφικά διαμερίσματα όπως η Θεσσαλία, Μυτιλήνη, Δωδεκάνησα όπου οι συχνότητες είναι πιο μεγάλες. Επίσης σε σύγκριση με άλλες χώρες, όπως Σικελία, Σαρδηνία, Νότια Ιταλία, Αλβανία, Νότια Γιουγκοσλαβία, Μικρά Ασία, στις χώρες της Μέσης Ανατολής, Ινδονησία, Φιλιππίνες, Νότια Κίνα όπου το ποσοστό είναι πάρα πολύ υψηλό.



Αναλυτικότερα, στην Κρήτη(κατά νομούς), σύμφωνα με την έρευνα που ακολουθήσαμε, οδηγηθήκαμε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Στους νομούς Ηρακλείου και Λασιθίου, πάσχουν από Μεσογειακή αναιμία 65 άτομα, από τα οποία το μικρότερο είναι 13 χρόνων και το μεγαλύτερο 62! Δηλαδή, ένα μικρό ποσοστό 0,017% του πληθυσμού πάσχει από ομόζυγη β θαλασσαιμία. Ενώ, γύρω στο 8,5% το γενικού πληθυσμού των 2 αυτών νομών είναι φορείς της ετερόζυγης β θαλασσαιμίας.
- Στο νομό Χανίων 33 άτομα εμφανίζουν το σύνδρομο ομόζυγης β θαλασσαιμίας, από τα οποία το μικρότερο είναι στην ηλικία των 7 ετών και το μεγαλύτερο 45 ετών! Συνεπώς, μόλις το 0.022% του πληθυσμού πάσχει από τη νόσο Cooley και επισκέπτεται το νοσοκομείο Χανίων για μεταγγίσεις. Ενώ, περίπου το 8% του νομού είναι φορείς της αναιμίας.
- Στο νομό του Ρεθύμνου, πάσχουν μόλις 7 άτομα, ηλικίας 45 και άνω.

Εν κατακλείδι, το συνολικό ποσοστό του πληθυσμού της Κρήτης (601.159 κάτοικοι, σύμφωνα με την απογραφή 2001) που πάσχει από Μεσογειακή Αναιμία, ανέρχεται στο ποσοστό 0,018%.

Από την έρευνα που πραγματοποιήσαμε και με οδηγό μας τα παραπάνω συμπεράσματα διαπιστώνουμε ότι τόσο το ποσοστό των φορέων όσο και το ποσοστό των πασχόντων δεν είναι άξιο αναφοράς! Περίπου τα τελευταία 13 χρόνια δεν έχει εμφανιστεί κάποιο καινούργιο περιστατικό στα πλαίσια της Κρήτης! Αυτό μας γεμίζει ελπίδες για το μέλλον του νησιού και ίσως μετά από συλλογική προσπάθεια των αρμόδιων φορέων, καταφέρουμε να αναφερόμαστε σε ένα ποσοστό που θα αγγίζει το μηδέν...

« Πιστεύουμε και ευχόμαστε ότι δεν θα αργήσει αυτή η μέρα»

2. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Να συνεχιστεί να δίδεται έμφαση στην αγωγή υγείας με κεντρική ιδέα την πρόληψη των κυήσεων με προδιάθεση εμφάνισης νόσου Cooley καθώς και στον οικογενειακό προγραμματισμό για την αντιμετώπιση της ασθένειας.

Είναι αναγκαίο να στελεχωθούν επαρκώς οι κατάλληλες υγειονομικές μονάδες οι οποίες όντας προσβάσιμες από το πληθυσμό, θα στοχεύουν στην ενημέρωση και εκπαίδευση των νέων ζευγαριών σχετικά με το "στίγμα" και την μεσογειακή αναιμία. Απαραίτητη κρίνεται επίσης και η εκπαίδευση σχετικά με την αντιμετώπιση και ψυχολογική υποστήριξη των νοσούντων ατόμων. Οι νοσηλεύτες Αγωγής Υγείας θα πρέπει να δώσουν μεγαλύτερη έμφαση στην ύπαιθρο, να πηγαίνουν κοντά στην αγρότισσα, στα Κέντρα Υγείας απομακρυσμένων χωριών, και να μεταφέρουν τις γνώσεις τους.

Πέρα από τους εξωπεριβαλλοντικούς παράγοντες, η οικογένεια καλείται να συμβάλλει θετικά στον τομέα της πρόληψης – αντιμετώπισης. Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς θα πρέπει να γνωρίζουν πως η πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με την αναιμία είναι 25%, με στίγμα 50% και να είναι υγιές 25%, καθώς επίσης όταν το ζευγάρι είναι ομοζυγώτες, ότι δεν υπάρχει πιθανότητα να αποκτήσουν υγιές παιδί.

Σημαντικό ρόλο οφείλουν να παίξουν τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, κυρίως η τηλεόραση, τα οποία ασκούν σημαντική επιρροή σε μεγάλη μερίδα ατόμων του κοινωνικού συνόλου. Ως χαρακτηριστικό παράδειγμα αναφέρονται οι ενημερωτικές – διδακτικές εκπομπές (ντοκιμαντέρ) γύρω από την εμφάνιση της αναιμίας, τα προληπτικά μέτρα, τις πιο ευπαθείς ομάδες ατόμων, την αντιμετώπιση, τα ειδικά κέντρα ενημέρωσης, καθώς και την ορθή στάση της κοινωνίας απέναντι στους **ομοζυγώτες** και **ετεροζυγώτες** και όχι στους **"αναιμικούς"** και σ' αυτούς που έχουν **"το στίγμα"**! Οι χαρακτηρισμοί αυτοί μας προσβάλλουν όλους. Ακόμη κάποια ενημερωτικά έντυπα (prospectus) ίσως αποφέρουν κάποιο ουσιαστικό αποτέλεσμα.

Είναι απαραίτητο ακόμη, κάθε νεαρό ζευγάρι να πηγαίνει στη Μονάδα Πρόληψης Μεσογειακής αναιμίας που λειτουργεί στα Κρατικά Νοσοκομεία της περιοχής τους και να προβαίνουν στον αναγκαίο προγραμματικό έλεγχο

αναγνώρισης ετεροζυγωτών και διάγνωσης ομοζυγωτών. Οι Μονάδες Πρόληψης και Νοσηλείας της μεσογειακής αναιμίας στη χώρα μας λειτουργούν σε αρκετά νοσοκομεία. Καλό θα ήταν λοιπόν, οι ενδιαφερόμενοι να τις επισκέπτονται και να μην νιώθουν αναστολές. Είναι κρίμα, με την σημερινή αλματώδη εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης και τεχνολογίας να γεννιούνται παιδιά με Μεσογειακή Αναιμία, από άγνοια ή ελλιπή ενημέρωση των γονιών .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Γιάννης Χρ. Μελέτης. Από το Αιματολογικό Εύρημα στη διάγνωση, 5η Έκδοση, Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2000.

Γιάννης Χρ. Μελέτης. CD ROM Άτλας Αιματολογίας, Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα 1998..

Γιάννης Χρ. Μελέτης, CD ROM Αιματολογία-Διαγνωστική Προσέγγιση, Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα 1998.

Γιάννης Χρ. Μελέτης. Άτλας Αιματολογίας, Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα 2000.

Αιματολογία ΚΔ Γαρδίκια, εκδόσεις Επιστημονικές, Γρηγόριος Κ.Παρισσιανος.

Εμμανουήλ Ι.Αγγελάκης, Σημειώσεις Μαιευτικής-Γυναικολογίας

“Επιστήμη και Υγεία” (site Internet).

Εγκυκλοπαίδεια «ΠΑΠΥΡΟΣ LAROUSSE» Μπριτάννικα, 8^{ος} τόμος

«Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική» Νοσηλευτικές διαδικασίες, Άννα Σαχίνη- Καρδάση , Μαρία Πάνου, 2^{ος} τόμος, Αθήνα 2000

Wintrobe's Clinical Hematology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.

Stamatoyanopoulos G. Human hemoglobin switching. Science, 252, 383, 1991.

