

Ενδιάμεση β-Μεσογειακή Αναιμία

Αντώνης Καττάμης¹, Μαρίνα Οικονόμου², Αλεξάνδρα Σταμουλακάτου³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία αποτελεί μια κλινικά οριζόμενη κατάσταση, που καλύπτει το χώρο μεταξύ των ασθενών με ετεροζυγωτία και των μεταγγισοεξαρτώμενων ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Τόσο κλινικά όσο και γονοτυπικά, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν έντονη ετερογένεια. Η EMA οφείλεται σε ποικιλία συνδυασμών μοριακών βλαβών ή/και πολυμορφισμών που οδηγούν σε μετρίου/σοβαρού βαθμού διαταραχή της ισορροπίας παραγωγής των α- και β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης Α. Οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου περιλαμβάνουν την μη αποδοτική ερυθροποίηση, την περιφερική αιμόλυση και τη σταδιακή υπερφόρτωση με σίδηρο, λόγω υπέρμετρης απορρόφησης σιδήρου από το έντερο. Το αιματολογικό προφίλ της νόσου χαρακτηρίζεται από υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία με χαρακτηριστικές όμως διαταραχές στους αιματολογικούς δείκτες, ανάλογα με τη γονιδιακή της βάση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει στη βελτίωση της αναιμίας και στην πρόληψη και αντιμετώπιση των μακροχρόνιων επιπλοκών, που οφείλονται στη χρόνια αναιμία, την ερυθροποιητική υπερπλασία και την υπερφόρτωση με σίδηρο. Οι μεταγγίσεις στους ασθενείς αυτούς πρέπει να δίνονται μόνο επί ενδείξεων. Η σπληνεκτομή δύναται να βελτιώσει την κλινική εικόνα, αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων και πνευμονικής υπέρτασης.

Haema 2011; 2(3): 253-253 Copyright EAE

Εισαγωγή

Αρκετά χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή της ΜΑ από τον Cooley, ο Sturgeon περιέγραψε ένα μικρό αριθμό ασθενών με κλινικά χαρακτηριστικά πολύ ήπια για να χαρακτηρίσουν ασθενείς με μείζονα ΜΑ, αλλά και αρκετά σοβαρά για να χαρακτηρίσουν φορείς της νόσου¹. Πρότεινε, τότε, τον όρο «ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία» για να περιγράψει τους ασθενείς αυτούς.

Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία (EMA) είναι ένας κλινικός ορισμός που καθορίζει την ενδιάμεσης βαρύτητας μορφή της μεσογειακής αναιμίας (ΜΑ), που παρουσιάζει έναν ευρύ κλινικό φάσμα το οποίο κινείται ανάμεσα στην ασυμπτωματική φορεία και τη μεταγγισοεξαρτώμενη μείζονα ΜΑ². Η σημαντική κλινική ετερογένεια της EMA είναι αποτέλεσμα αντίστοιχης μοριακής ετερογένειας, αλλά και παρουσίας επιπρόσθετων ρυθμι-

στικών παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της μοριακής και παθοφυσιολογικής βάσης των ενδιάμεσων μορφών της μεσογειακής αναιμίας³⁻⁴.

Γονότυπος - Φαινότυπος

Αν και ο όρος EMA παραμένει έως και σήμερα, ουσιαστικά, κλινικός, τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις πάνω στην μοριακή βάση της νόσου έχουν προχωρήσει σημαντικά. Είναι γνωστό, ότι για να μπορέσει να λειτουργήσει η αιμοσφαιρίνη σωστά θα πρέπει ο αριθμός των α-αλυσίδων να είναι ίσος με τον αριθμό των β-αλυσίδων. Ανάλογα με το ποια αλυσίδα υπολείπεται καθορίζεται και ο τύπος της ΜΑ σε α- και β-. Το μέγεθος της καταστολής ποικίλει από ασθενή σε ασθενή, καθορίζει τον κλινικό φαινότυπο και έχει γονοτυπική βάση. Η φυσική ιστορία της EMA εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανισορροπία παραγωγής μεταξύ των α- και β- αλυσίδων. Έτσι, σε καταστάσεις που θα έπρεπε να εκδηλώνονται ως μείζονα ΜΑ, οποιοσδήποτε παράγοντας σχετίζεται με μείωση αυτής της ανισότητας, οδηγεί σε εκδήλωση ηπιότερης κλινικής εικόνας. Κατ' αντίστοιχία, παράγοντες οι οποίοι επιδεινώνουν την ανισορροπία μπορούν να μετατρέψουν μία συνήθως ασυμπτωματική κατάσταση ετεροζυγωτίας

¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

³Αιματολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα
Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Αντώνης Καττάμης, MD, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Γουδί 11527, Αθήνα, e-mail: ankatt@med.uoa.gr

σε κλινικά σημαντική EMA.

Οι περισσότεροι ασθενείς με β-EMA είναι ομοζυγώτες ή διπλοί ετεροζυγώτες μεταλλάξεων του β-γονιδίου, δηλαδή, φέρουν βλάβη και στα δύο β-γονίδια που ευθύνονται για την παραγωγή των β-αλυσίδων⁵. Τα ήπια κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με β-EMA σχετίζονται με έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους μηχανισμούς⁵⁻¹⁰.

1. Κληρονόμηση μίας, τουλάχιστον, σιωπηλής ή ήπιας μετάλλαξης.

Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε ήπια μόνο μείωση στη σύνθεση των β-αλυσέων και συνοδεύονται από μη τυπικό φαινότυπο σε ετερόζυγη κατάσταση. Σ' αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται μεταλλάξεις «σιωπηρού τύπου» οι οποίες χαρακτηρίζονται από φυσιολογικές τιμές HbA₂ και HbF και αιματολογικών δεικτών. Όλες οι μεταλλάξεις που αφορούν τη «σιωπηρού» τύπου β-Μεσογειακή αναιμία εκδηλώνονται φαινοτυπικά μόνον όταν κληρονομούνται συγχρόνως με μία βαριά β-μετάλλαξη και η πλειοψηφία αυτών των ασθενών παρουσιάζει μία ήπια μη εξαρτώμενη από μεταγίσεις ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, με σπάνιες εξαιρέσεις. Οι ήπιες β⁺ μεταλλάξεις +1480 G>C και -101C>T αποτελούν κοινά αίτια «σιωπηρού» τύπου β-Μεσογειακής αναιμίας. Χαρακτηριστικά, σε 12 ασθενείς διπλοί ετεροζυγώτες β⁺ +1480 G>C και μιας 2^{ns} μετάλλαξης στο β-γονίδιο, μέσης ηλικίας 7,4 ετών, είχαν μέση Hb 9 g/dl, MCV 65.2 fl, HbF 11.2% και HbA₂ 5,6%. Αντίστοιχα, 25 ασθενείς διπλοί ετεροζυγώτες β⁺ -101 C>T και μιας 2^{ns} μετάλλαξης στο β-γονίδιο, είχαν μέση Hb 9,6 g/dl, MCV 62,4 fl, HbF 13,9% και HbA₂ 6,4%¹¹⁻¹³.

2. Συν-κληρονόμηση ομόζυγης β-MA και παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή γ-αλυσίδων (HPFH, πολυμορφισμός XmnI): Στις περιπτώσεις αυτές, οι παραγόμενες γ-αλυσίδες βοηθούν στην «εξουδετέρωση» του μεγάλου αριθμού των ελεύθερων α-αλυσίδων.
3. Συν-κληρονόμηση ομόζυγης β- MA με κάποια μορφή α-MA: Στην περίπτωση αυτή, υπάρχει καταστολή της παραγωγής α-αλυσίδων και περιορισμός της ανισότητας μεταξύ των α- και β- αλυσίδων.
4. Παρουσία διπλής ετεροζυγωτίας β-MA και δβ-MA ή ομοζυγωτίας δβ-MA.
5. Διπλή ετεροζυγωτία για β ή δβ θαλασαιμία και δομικές παραλλαγές της β-αλυσίδας όπως αιμοσφαιρίνη E.¹¹

Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρείται βλάβη σε ένα μόνον από τα δύο β-γονίδια⁴. Η εκδήλωση EMA σε ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη μόνο στο ένα β-γονίδιο μπορεί να σχετίζεται με έναν από τους ακόλουθους μηχανισμούς¹²⁻¹⁹:

1. Συν-κληρονόμηση ετεροζυγωτίας β-MA και τριπλα-

σιασμένου ή τετραπλασιασμένου α-γονιδίου.

Σε ετεροζυγώτες β-MA, η συνύπαρξη τριπλασιασμένου α-γονιδίου¹⁰ και επομένως η αύξηση της περισείας των α-αλυσίδων που ήδη υπάρχει, επιβαρύνει τις αιματολογικές παραμέτρους που συνήθως χαρακτηρίζουν τους απλούς φορείς της νόσου. Πολύ περισσότερο, ο συνδυασμός ετερόζυγης β-MA και ομοζύγου τριπλασιασμένου α-γονιδίου έχει σαν αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερη ανισορροπία των αλυσίδων σφαιρίνης που συγκρίνεται με αυτήν που παρατηρείται σε πάσχοντες από β-MA. Τέτοιοι ασθενείς έχουν κλινικές εκδηλώσεις και αιματολογικούς δείκτες συμβατά με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, χωρίς την ανάγκη συστηματικών μεταγίσεων. Τα αιματολογικά χαρακτηριστικά 17 ασθενών με αυτό τον γονότυπο έδειξαν μέση Hb 9,95 g/dl, MCV 63,4 fl, και HbF 4,9%¹⁴⁻¹⁶.

2. Κληρονόμηση μορφών β-MA που μεταδίδονται με τον κυρίαρχο σωματικό χαρακτήρα
3. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε ασταθείς β-αλυσίδες γίνονται εμφανείς κλινικά ακόμη και σε ετερόζυγο μορφή με εικόνα EMA με βαριά δυσερυθροποιητική αναιμία και σπληνομεγαλία.

Αντίστοιχα, η μη έκφραση 3 από τα 4 α-γονίδια οδηγεί κατά κανόνα σε α-EMA. Ο κλινικός φαινότυπος εξαρτάται από το συνδυασμό των μεταλλάξεων στα α-γονίδια, που μπορεί να οδηγεί σε πλήρη ή μερική απώλεια παραγωγής α-αλυσίδας από τα αντίστοιχα γονίδια (αιμοσφαιρινοπάθεια H) ή παραγωγή μεταλλαγμένης ασταθούς αλυσίδας (π.χ. Αιμοσφαιρίνη Αγρίνιο).²⁰⁻²³

Οι γονότυποι που σχετίζονται με την εκδήλωση EMA ποικίλλουν στους διάφορους πληθυσμούς, ενώ νέες γενετικές μεταβολές στα σχετιζόμενα γονίδια, αλλά και νέοι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί αποκαλύπτονται διαρκώς²⁴⁻²⁵. Επιπρόσθετοι γενετικοί παράγοντες, ανεξάρτητοι των μεταλλάξεων που αφορούν στην παραγωγή των σφαιρινικών αλυσίδων, μπορεί να επιδράσουν στον κλινικό φαινότυπο της νόσου. Τέτοιοι παράγοντες είναι πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό, με το μεταβολισμό του σιδήρου αλλά και με το μεταβολισμό της χολερυθρίνης²⁶.

Λόγω, λοιπόν, της αλληλεπίδρασης πολλαπλών γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση του κλινικού φαινότυπου, η διάγνωση της EMA παραμένει, βασικά, κλινική - με κύριο στοιχείο της διάγνωσης τη μη εξάρτηση του ασθενούς από μεταγίσεις²⁷. Ως αποτέλεσμα της φαινοτυπικής ετερογένειας, ποικίλλει και η ηλικία διάγνωσης της νόσου. Σε ασθενείς με ήπια εικόνα η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει αρκετά, αφού η νόσος παραμένει ασυμπτωματική κατά την παιδική ηλικία, με εμφάνιση μόνον ήπιας αναιμίας^{27,28}. Αντίθετα, σε ασθενείς με σοβαρό φαινότυπο η διάγνωση τίθεται συνήθως σε ηλικία 2-6 ετών και, παρά το ότι αυτοί επιβιώνουν χωρίς την εφαρμογή τακτικών μεταγίσεων, παρατηρούνται σκελετικές

διαταραχές και καθυστέρηση της σωματικής αύξησης²⁹.

Για τον ακριβή καθορισμό της βαρύτητας του κλινικού φαινοτύπου, πολλοί μελετητές χρησιμοποιούν κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια, όπως είναι η ηλικία διάγνωσης, ο βαθμός της αναιμίας, ο επηρεασμός της σωματικής αύξησης, η μυελική υπερπλασία, η σπληνομεγαλία και οι ανάγκες σε μεταγγίσεις^{5,30} (Πίνακας 1). Η υιοθέτηση μιας κοινής ταξινόμησης θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη για τη δημιουργία συγκεκριμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, καθώς μέχρι στιγμής η αντιμετώπιση των ασθενών εξατομικεύεται, με κίνδυνο συχνά υπερ- ή υπο-θεραπείας, ανάλογα με τις συνήθειες κατά τόπους πρακτικές.

Πίνακας 1. Κριτήρια για τον κλινικό χαρακτηρισμό των ασθενών με EMA¹⁷

	Βαρύς τύπος	Ήπιος τύπος
Ηλικία διάγνωσης	2-6	6-12
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	6-8*	8-10
Διαταραχή ανάπτυξης	+ μέχρι ++	0 μέχρι +
Οστικές αλλοιώσεις	+ μέχρι +++	0 μέχρι ++
Σπληνομεγαλία	+ μέχρι +++	+ μέχρι ++
Μεταγγίσεις	Σποραδικά	Καμία

Βαθμός βαρύτητας 0=κφ, +=ήπια, ++=ενδιάμεση, +++=βαριά
*Hb>8g/dl μέχρι ηλικίας 6 ετών

Παθοφυσιολογία των κλινικών εκδηλώσεων

Τρεις είναι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της EMA: η μη αποδοτική ερυθροποίηση, η χρόνια αιμολυτική αναιμία και η υπερφόρτωση με σίδηρο^{6,29}. Ο βαθμός της μη αποδοτικής ερυθροποίησης αποτελεί τον πλέον καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη της αναιμίας, ενώ η περιφερική αιμόλυση των ώριμων ερυθροκυττάρων επιδρά δευτερευόντως³¹. Η αναιμία είναι άλλοτε άλλου βαθμού και μπορεί να επιδεινωθεί σε ειδικές καταστάσεις και κυρίως στη φάση λοιμώξεων και έντονου σωματικού στρες. Ακόμα αποτέλεσμα της μη αποδοτικής αιμοποίησης είναι η υπερπλασία του μυελού των οστών και η εμφάνιση εξωμυελικών θέσεων αιμοποίησης^{2,32,33}. Η μυελική υπερπλασία οδηγεί σε χαρακτηριστικές σκελετικές ανωμαλίες του κρανίου και του προσώπου, καθώς και σε λέπτυνση του οστικού φλοιού με εκδήλωση παθολογικών καταγμάτων.

Αν και η περιφερική αιμόλυση δεν επηρεάζει σημαντικά το βαθμό της αναιμίας, ωστόσο, έχει συσχετιστεί με σοβαρές επιπλοκές της νόσου όπως είναι η πνευμονική υπέρταση και η εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Αναλυτικότερα, τα κατεστραμμένα ερυθρά που προκύπτουν από τη διαδικασία της αιμόλυσης, η παρουσία

ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακών κυττάρων και μονοκυττάρων και η συνυπάρχουσα δυσλειτουργία του μηχανισμού της πήξης, δημιουργούν, τελικά, μία κατάσταση υπερπηκτικότητας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή³⁴⁻³⁷. Τέλος, η αιμόλυση σχετίζεται με διαταραχή της ομοιοστατικής ρύθμισης του νιτρικού οξειδίου, γεγονός που έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση πνευμονικής υπέρτασης³⁸. Η περιφερική αιμόλυση συμβάλλει και στην ανάπτυξη σημαντικής σπληνομεγαλίας.

Σε αντίθεση με τη μείζονα β-MA στην οποία η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι βασικό επακόλουθο των μεταγγίσεων, στην EMA η αιμοσιδήρωση είναι, κυρίως, αποτέλεσμα αυξημένης εντερικής απορρόφησης σιδήρου³⁹. Στους πολυμεταγγιζόμενους θαλασσαιμικούς ασθενείς ο σίδηρος συσσωρεύεται αρχικά στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα και ακολούθως στα παρεγχυματικά κύτταρα. Η εναπόθεση σιδήρου στα δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση φερριτίνης και απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία. Στην EMA, αντίθετα, ο συνδυασμός μη αποδοτικής ερυθροποίησης και χρόνιας αναιμίας/υποξίας οδηγεί σε καταστολή της επιδίνης, σε αύξηση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου και σε αυξημένη απελευθέρωση ανακυκλούμενου σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Αυτό συνεπάγεται ελάττωση του μακροφαγοκυτταρικού σιδήρου, σχετικά χαμηλά επίπεδα φερριτίνης και επιλεκτική αιμοσιδήρωση των παρεγχυματικών κυττάρων^{40,41}. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με EMA σε σχέση με μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με MA και παρόμοια επίπεδα φερριτίνης, παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερη υπερφόρτωση με σίδηρο στο ήπαρ. Αντίστροφα, σπανιότατα εμφανίζουν φόρτωση στην καρδιά.⁴² Οι ασθενείς, λοιπόν, με EMA μπορεί να παρουσιάσουν ποικίλες επιπλοκές ως αποτέλεσμα αιμοσιδήρωσης, έστω και αν αυτή επιτελείται με βραδύτερο ρυθμό σε σχέση με αυτόν που παρατηρείται στους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν κυρίως τους ενδοκρινείς αδένες (υποθυρεοειδισμό, υποπαραθυρεοειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, υπογοναδισμό, κ.λπ.) και το ήπαρ (σταδιακή ίνωση ως και κίρρωση). Οι επιπλοκές αυτές είναι κατά κανόνα συσσωρευτικές και η συχνότητα τους αυξάνει με την ηλικία⁴³.

Εργαστηριακή διερεύνηση

Στις δομικές αιμοσφαιρινοπάθειες, οι δείκτες των ερυθρών είναι σημαντικοί για τη διάγνωση των αιμοσφαιρινοπαθειών⁴⁴. Αυτοί οι δείκτες περιλαμβάνουν την αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό των ερυθρών και την κατανομή των ερυθρών. Είναι γνωστό ότι, οι θαλασσαιμίες ανήκουν στις υπόχρωμες μικροκυτταρικές αναιμίες. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) είναι το κλειδί και ένας από τους σημαντικότερους δείκτες της διάγνωσης. Οι θαλασσαι-

κτροφορητικές τεχνικές σε συνδυασμό με HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

Οι ασθενείς με EMA πρέπει να ελέγχονται συστηματικά για υπερφόρτωση σιδήρου. Οι κυριότεροι βιοδείκτες που αφορούν το μεταβολισμό του σιδήρου στην Ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία είναι επηρεασμένοι σε πολλούς ασθενείς. Ενδεικτικά, όπως περιγράφηκε πρόσφατα σε ομάδα ασθενών, που παρακολουθούνται στο Νοσοκομείο Παιδών 'Η Αγία Σοφία', οι μέσες τιμές της φερριτίνης ($439 \pm 517 \mu\text{g/L}$), των επιπέδων του μη-δεσμευμένου-με-τρανσφερρίνη σιδήρου (NTBI) ($1,92 \pm 2 \mu\text{mol/L}$) και των επιπέδων του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερρίνης (sTfR) ($11,4 \pm 3,4 \text{ mg/L}$) ήταν σημαντικά υψηλότερες των μαρτύρων ($117 \pm 51 \mu\text{g/L}$), ($1,23 \pm 0,2 \text{ mg/L}$) και ($0,12 \pm 0,02 \mu\text{mol/L}$), αντίστοιχα⁴⁵. Σε περίπτωση ενδείξεων υπερφόρτωσης σιδήρου, δηλαδή επί αυξημένων ή οριακών επιπέδων φερριτίνης ή/και αυξημένο κορεσμό τρανσφερρίνης, θα πρέπει να εκτιμάται η εναπόθεση του σιδήρου τουλάχιστον στο ήπαρ με ειδικές τεχνικές μαγνητικής απεικόνισης⁶.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των ασθενών με EMA πρέπει να εξατομικεύεται, μια και οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική κλινική ετερογένεια. Η αντιμετώπιση έχει δύο παράλληλους στόχους: την βελτίωση των παθογενετικών μηχανισμών, που θα οδηγήσει και σε πρόληψη μακροχρόνιων προβλημάτων και την αντιμετώπιση των επιπλοκών. Ριζική θεραπεία με σκοπό την ίαση μπορεί να γίνει μόνο μέσω μεταμόσχευσης αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων. Δεδομένου όμως της τοξικότητας της επέμβασης, η θεραπεία αυτή πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα και επισφαλή πρόγνωση και μόνο με απόλυτα συμβατό συγγενή δότη. Μεταμοσχεύσεις από εναλλακτικούς δότες αποτελούν άκρα πειραματικές μέθοδοι με αδικαιολόγητα υψηλή τοξικότητα.

Αντιμετώπιση της αναιμίας

Η αναιμία αποτελεί το πρωταρχική αιτία της νόσου. Η αντιμετώπιση της οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και μπορεί να αποτρέψει τις επιπλοκές της νόσου.

Μεταγγίσεις

Η χρόνια αντιμετώπιση της αναιμίας αποτελεί μια θεραπευτική πρόκληση^{6,33}. Πολλαπλοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προτού αποφασιστεί ο τρόπος αντιμετώπισης της. Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με το βαθμό της αναιμίας, την διαχρονική της εξέλιξη, τις επιπλοκές που έχει επιφέρει, καθώς και την ηλικία

του ασθενούς και τον τρόπο ζωής του. Ενδεδειχμένη ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν το βαθμό αναιμίας και υποξίας, όπως το ποσοστό της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, ο ακριβής γονότυπος, η συνύπαρξη πολυμορφισμών που επάγουν την έκφραση των γονιδίων των γ-αλύσεων (κυρίως ο πολυμορφισμός XmnI), οι δείκτες ερυθροποίησης μπορούν να συμβάλλουν σε καλύτερη πρόβλεψη της πορείας του ασθενούς και αντίστοιχη εξατομικευση της θεραπείας του.

Ο βασικός τρόπος αντιμετώπισης της αναιμίας είναι οι μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών. Πριν ξεκινήσουν οι μεταγγίσεις είναι απαραίτητα να γίνει εκτενής φαινοτυπικός χαρακτηρισμός των ερυθροκυττάρων, δεδομένου ότι τα ποσοστά αλλοανοσοποίησης στους ασθενείς αυτούς είναι ιδιαίτερα υψηλότερα σε σχέση με ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία⁴⁶. Οι μεταγγίσεις χορηγούνται επί συγκεκριμένων ενδείξεων και πρέπει να γίνονται με φειδώ. Κατά κανόνα, στην EMA μεταγγίσεις απαιτούνται σε απότομη πτώση αιμοσφαιρίνης, όπως κατά τη διάρκεια λοιμώξεων, για χειρουργικές επεμβάσεις και σε εγκυμοσύνη. Τακτικές μεταγγίσεις είναι απαραίτητες για παιδιά με καθυστέρηση ανάπτυξης ή σοβαρές οστικές αλλοιώσεις ή για την αντιμετώπιση επιπλοκών, όπως κλινικά σημαντικές εξωμυελικές εστίες και πνευμονική υπέρταση. Το χρονικό διάστημα των τακτικών μεταγγίσεων ποικίλλει ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο. Είναι γεγονός ότι η βελτίωση της θεραπείας αποσιδήρωσης έχει κάνει τις ενδείξεις για μεταγγίσεις λιγότερο αυστηρές. Ενδεικτικό αυτού είναι ότι για αρκετούς ασθενείς με οριακό φαινότυπο μεταξύ μείζονας και ενδιάμεσης μεσογειακής αναιμίας, υπάρχει η τάση για έναρξη συστηματικών μεταγγίσεων σε αντίθεση με ότι συνέβαινε παλαιότερα⁴⁷. Η τάση αυτή υποστηρίζεται και από νεώτερα δεδομένα από εκτενείς μελέτες που δείχνουν ότι ασθενείς με EMA που έχουν λάβει μεταγγίσεις έχουν λιγότερα προβλήματα από αυτούς που δεν έχουν λάβει.⁴³

Σπληνεκτομή

Ο σπλήνας υπερπλάσσεται στους ασθενείς με EMA λόγω εξωμυελικής αιμοποίησης και διέγερσης του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος λόγω της χρόνιας αιμόλυσης. Ενδείξεις σπληνεκτομής αποτελούν η υπέρμετρη διόγκωση του σπλήνα που κινδυνεύει να ραγεί ή που δίνει συμπτώματα πόνου ή δυσπεπτικά ενοχλήματα, κλινική εικόνα υπερσπληνισμού με λευκοπενία και θρομβοπενία και η προϊούσα αύξηση αναγκών σε μεταγγίσεις. Μετά τη σπληνεκτομή, υπάρχει βελτίωση της αναιμίας για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα. Δεδομένου όμως, ότι η σπληνεκτομή έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών, όπως θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική υπέρταση, πρέπει να γίνεται μετά από σοβαρό προβληματισμό και εξάντληση άλλων εναλλακτικών τρόπων θεραπείας^{34,43}. Προ της σπληνεκτομής πρέπει να γίνονται

οι απαραίτητοι εμβολιασμοί συμπεριλαμβανομένων και των νεωτέρων συζευγμένων εμβολίων έναντι του πνευμονιόκοκκου, μηνιγγιτιδοκόκκου και αιμόφιλου της γρίπης τύπου Β. Αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη και έγκαιρη αντιμετώπιση των λοιμώξεων πρέπει να συνιστάται στους σληνεκτομηθέντες ασθενείς⁴⁸.

Φαρμακευτική Βελτίωση της Αναιμίας

Θεωρητικά η αποκατάσταση της ανισοροπίας παραγωγής α- προς μη-α αλυσίδων της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης μπορεί να γίνει με αύξηση της παραγωγής της γ-αλυσίδας. Αρκετές φαρμακευτικές ουσίες επάγουν την έκφραση του γ-γονιδίου και μερικές από αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες ή στην κλινική πράξη με μερική αποτελεσματικότητα^{6,33}.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ουσία είναι η υδροξυκαρβαμίδη (Υδροξουρία). Η υδροξυκαρβαμίδη αποτελεί φάρμακο επιλογής για την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν είτε μικρές σειρές ασθενών, είτε μεγαλύτερες σειρές ασθενών προερχόμενες όμως από χώρες όπου η αντιμετώπιση των ασθενών δεν είναι ιδανική, όπου και η χρήση της αποτελεί μια αναγκαία εναλλακτική των μεταγγίσεων^{49,50}. Η χορήγηση της υδροξυκαρβαμίδης σχετίζεται με αύξηση της ενδοερυθροκυτταρικής αιμοσφαιρίνης, του μέσου όγκου των ερυθροκυττάρων. Η αιμοσφαιρίνη δεν παρουσιάζει ενιαία αύξηση σε όλους τους ασθενείς. Η αύξηση αυτή σχετίζεται με πολλούς παράγοντες, όπως ο γονότυπος των ασθενών, η ύπαρξη του πολυμορφισμού XmnI, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων (π.χ. καρνιτίνη) κ.ά.⁵¹⁻⁵³. Η χρήση της υδροξυκαρβαμίδης έχει σχετισθεί με βελτίωση της γενικής ευεξίας των ασθενών, σταθεροποίηση των εξωμυελικών εστιών και μείωση της θρομβοφιλικής κατάστασης των ασθενών αυτών⁵⁴⁻⁵⁵. Σε μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου φαίνεται να υπάρχει μια σχετική απώλεια της αρχικής ευεργετικής δράσης⁵⁶. Η υδροξυκαρβαμίδη έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στην αντιμετώπιση κλινικά-σημαντικών εξωμυελικών εστιών⁵⁷⁻⁵⁹.

Αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης επιτυγχάνει και η χρήση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Οι ουσίες αυτές παρεμποδίζουν την απακετυλάση των ιστονών αυξάνοντας την αποδοτικότητα της μετάφρασης του RNA της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό, οι δοκιμές με τα παράγωγα αυτά είναι μικρές και βραχείας διάρκειας, με μικρή και μη ομοιόμορφη βελτίωση της αναιμίας σε μέρος των ασθενών που συμμετείχαν⁶⁰⁻⁶³. Επιπλέον η μακροχρόνια χορήγηση υπονομεύεται από την ανάγκη για είτε διαρκή ενδοφλέβια χορήγηση, ή για χρήση μεγάλου αριθμού χαπιών ημερησίως.

Άλλες ουσίες, που έχουν ερευνηθεί αλλά σε μικρότερες σειρές είναι 5-αζακυτιδίνη και η θαλιδομίδη⁶⁴⁻⁶⁵. Για την περαιτέρω ενεργοποίηση της ερυθροποίησης έχουν χρησιμοποιηθεί και αυξητικοί παράγοντες ερυθροποίησης, κυρίως ερυθροποιητίνη και δαρβοποετίνη

. Τα αποτελέσματα των δοκιμών είναι δοσοεξαρτώμενα αλλά ανομοιογενή. Καλύτερα φαίνεται να απαντούν οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα EPO και υψηλότερη Hb. Επιπλέον, οι δόσεις που χρησιμοποιούνται είναι ιδιαίτερα υψηλές, που καθιστά το κόστος συχνά απαγορευτικό για ευρεία χρήση.⁶⁶⁻⁶⁷

Αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν υπερφόρτωση σιδήρου κυρίως ως συνέπεια της αυξημένης γαστρεντερικής απορρόφησης σιδήρου που επάγεται από την έντονη ερυθροποίηση και από τις περιστασιακές μεταγγίσεις αίματος, που μπορεί να χρειασθούν^{6,33,68}. Η υπερφόρτωση σιδήρου συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών που έχουν σχέση με την υπερφόρτωση σιδήρου. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν κυρίως βλάβη του ήπατος και ενδοκρινική δυσλειτουργία. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται τακτικά σε μεταγγίσεις, οι επιπλοκές εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία (2^η-4^η δεκαετία) και η καρδιακή σιδήρωση και δυσλειτουργία εμφανίζεται σε μικρότερο ποσοστό.

Είναι εύλογο ότι η αιμοσιδήρωση δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί με αιμαφαιρέσεις, όπως σε ασθενείς με συγγενή αιμοχρωμάτωση, λόγω της αναιμίας. Συνεπώς, η θεραπεία με χηλικούς παράγοντες δέσμευσης του σιδήρου αποτελεί τη μόνη μέθοδο για να μειωθεί ή να διατηρηθεί σταθερό το φορτίο σιδήρου στον οργανισμό αυτών των ασθενών. Και οι 3 παράγοντες αποσιδήρωσης, που είναι σήμερα διαθέσιμοι, δηλαδή δεφεροξαμίνη, δεφεριπρόνη (Ferriprox) και δεφερασιρόξη (Exjade) έχουν χρησιμοποιηθεί, όχι όμως συστηματικά, καθώς οι μελέτες αυτές αφορούν κυρίως αναφορές περιπτώσεων ή μικρές μη τυχαιοποιημένες δοκιμές. Σε μία μελέτη 6 μηνών, χρήση δεφεροξαμίνης σε 10 ασθενείς οδήγησε σε μείωση των επιπέδων φερριτίνης⁶⁹. Η χρήση της δεφεριπρόνης βελτίωσε τα επίπεδα της φερριτίνης ορού και του ηπατικού σιδήρου, καθώς και κάποιες αιματολογικές παραμέτρους και παραμέτρους μεταβολισμού του σιδήρου, όπως την αιμοσφαιρίνη, την ερυθροποιητίνη και τον σταθμό σίδηρο πλάσματος (LPI), ο οποίος είναι συστατικό του μη συνδεδεμένου με τρανσφερρίνη σιδήρου (NTBI) που αντανακλά την παρουσία δυνητικά τοξικού σιδήρου στο πλάσμα⁷⁰. Αντίστοιχα, η χρήση δεφερασιρόξης βελτίωσε σημαντικά τα επίπεδα φερριτίνης και τη συγκέντρωση του σιδήρου ήπατος μετά από 1 ή 2 χρόνια θεραπείας σε 2 μικρές ομάδες ασθενών^{71,72}. Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης II, στη χρήση δεφερασιρόξης αναμένεται να ολοκληρωθεί σύντομα (Αριθμός EUDRACT 2007-007000-15) και θα αποτελέσει την πρώτη συστηματική μελέτη αποσιδήρωσης στους ασθενείς με EMA⁷³.

Συμπληρωματική Αγωγή

Αντιοξειδωτικά και συμπληρώματα βιταμινών

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει διαταραχές στην ισορροπία οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών παραμέτρων που φαίνεται να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της νόσου προκαλώντας ιστική βλάβη και επάγοντες διεργασίες από τη ανάπτυξη ινώδους ιστού και την υπερπηκτικότητα⁴⁵. Αν και σε θεωρητικό επίπεδο η χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών αναμένεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από κλινικές μελέτες που να το επιβεβαιώνουν. Οι μελέτες αυτές έχουν χρησιμοποιήσει αντιοξειδωτικές ουσίες όπως βιταμίνη E, N-acetylcysteine και πολλές άλλες ουσίες φυτικής προέλευσης ή ουσίες που βοηθούν στο μεταβολισμό των λιπιδίων (π.χ. καρνιτίνη). Οι μελέτες αυτές έχουν κατά κανόνα μικρό αριθμό ασθενών, την μη ύπαρξη ομάδας έλεγχου με placebo, την αδυναμία καθορισμού αντικειμενικών δεικτών μέτρησης της αποτελεσματικότητας και συχνά την αδυναμία χορήγησης δόσεων αρκετά υψηλών που να προκαλούν θετικό αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου, δεν είναι επαρκή τα στοιχεία για να γίνουν γενικευμένες συστάσεις³³.

Σε αντίθεση, σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη έλλειψη βιταμινών ή ιχνοστοιχείων είναι επιβεβλημένη η χορήγηση των αντίστοιχων συμπληρωμάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται η συχνή ανάγκη χορήγησης ψευδαργύρου ή βιταμίνης D. Καθημερινή χορήγηση τουλάχιστον 1 mg

φυλλικού οξέος είναι συνηθισμένη πρακτική για τους ασθενείς αυτούς με σκοπό την κάλυψη των αναγκών που προκαλούνται από τον έντονη ερυθροποιητική δράση^{33,74}.

Αντιθρομβωτική Αγωγή

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με EMA παρουσιάζουν διαταραχή των παραγόντων πήξης και αυξημένη υπερπηκτικότητα. Τα ποσοστά εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδίως σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς, είναι σημαντικά υψηλότερα από το γενικό πληθυσμό^{34,35}. Για το λόγο αυτό, συνιστάται αποφυγή προθρομβωτικών παραγόντων και αντιπηκτική αγωγή όταν οι ασθενείς βρεθούν σε καταστάσεις που ευοδώνουν τις θρομβώσεις (μακροχρόνια ακινησία, εγκυμοσύνη, κ.λπ.). Η χρόνια χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη, ιδίως σε ασθενείς με σπληνεκτομή και θρομβοκυτάρωση, είναι συνήθης πρακτική, που όμως στηρίζεται περισσότερο σε θεωρητικό επίπεδο παρά σε τυχαιοποιημένες μελέτες⁴³.

Επίλογος

Η EMA αποτελεί μια ετερογενή ομάδα αιμοσφαιρινοπαθειών, τόσο κλινικά όσο και γενετικά. Ο ακριβής καθορισμός του γονοτύπου και μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αποτελούν απαραίτητα συστατικά της αντιμετώπισης των ασθενών αυτών και πρέπει πάντα να εξατομικεύεται.

Thalassemia Intermedia (TI)

by Antonis Kattamis¹, Marina Oikonomou², Alexandra Stamoulakatou³

¹First Department of Pediatrics, Athens University, St. Sophia's Children's Hospital, Athens,

²First Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki,

³Hematology Laboratory, St. Sophia's Children's Hospital, Athens

ABSTRACT: Thalassemia Intermedia (TI) is a clinical condition, covering the space between the carriers and the transfusion-dependent patients with Thalassemia. Both clinically and genotypically, these patients have marked heterogeneity. TI is caused by a variety of combinations of molecular defects or/and polymorphisms, which result into moderate/severe disturbance of the balance of production of alpha-and beta-chains of hemoglobin A. The basic pathogenetic mechanisms of the disease include the inefficient erythropoiesis, peripheral hemolysis and progressive iron overload due to excessive iron absorption from the gut. The hematological profile of the disease is characterized by hypochromic, microcytic anemia with characteristic abnormalities in the hematological indicator, which are dependent on the genetic basis. The treatment aims at the improvement of the anemia and in preventing and addressing the long-term complications, due to chronic anemia, increased erythropoiesis and iron overload. The transfusions in these patients must be given only when indicated. Splenectomy may improve the clinical picture, but is associated with increased risk of pulmonary hypertension and thromboembolic events.

Βιβλιογραφία

1. Sturgeon P, Itano H, Bergren W. Genetic and biochemical studies of intermediate types of Cooley's anaemia. *Br J Haematol.* 1955; 1:264-277.
2. Camaschella C, Cappellini MD. Thalassemia intermedia. *Haematologica.* 1995; 80:58-68.
3. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 37:12-20.
4. Weatherall D. Thalassemia: The long road from bedside to genome. *Nat Rev Gene.* 2004; 5:625-31.
5. Galanello R, Cao A. Relationship between genotype and phenotype. *Thalassemia intermedia. Ann NY Acad Sci.* 1998; 850:325-333.
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2011; 152:512-523.
7. Camaschella C, Mazza U, Roetto A, et al. Genetic interactions in thalassemia intermedia: analysis of beta-mutations, alpha-genotype, gamma-promoters and beta-LCR hypersensitive sites 2 and 4 in Italian patients. *Am J Hematol.* 1995; 48:82-87.
8. Καναβάκης Ε. Παθογένεια και μοριακή διαταραχή της ενδιάμεσης β-μεσογειακής αναιμίας. *Haema.* 1999; S:88-91.
9. Ratip S, Petrou M, Old J, Wonke B, Porter J, Modell B. Relationship between the severity of beta-thalassemia syndromes and the number of alleviating mutations. *Eur J Haematol.* 1997; 58:14-21.
10. Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Lafionatis S, et al. A rare example that coinheritance of a severe form of beta-thalassemia and alpha-thalassemia interact in a "synergistic manner" to balance the phenotype of classic thalassaemic syndromes. *Blood Cells Mol Dis.* 2004; 32:319-324.
11. Adams JG 3rd, Coleman MB. Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. *Semin Hematol.* 1990; 27:229-238.
12. Maragoudaki E, Kanavakis E, Traeger-Synodinos J et al. Molecular, haematological and clinical studies of the -101 C --> T substitution of the beta-globin gene promoter in 25 beta-thalassaemia intermedia patients and 45 heterozygotes. *Br J Haematol.* 1999; 107:699-706.
13. Μαραγκουδάκη Ελένη. Μελέτη της γενετικής διαταραχής στους σιωπηρούς φορείς β-Μεσογειακής αναιμίας στον ελληνικό πληθυσμό. Διδακτορική διατριβή Πανεπιστημίου Αθηνών, 2002.
14. Traeger-Synodinos J, Kanavakis E, Vrettou C, et al. The triplicated alpha-globin gene locus in beta-thalassemia heterozygotes: clinical, haematological, biosynthetic and molecular studies. *Br J Haematol.* 1996; 95:467-471.
15. Sollaino M, Paglietti M, Perseu L, Giagu N, Loi D, Galanello R. Association of α globin gene quadruplication and heterozygous β thalassemia in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica.* 2009; 94:1445-1448.
16. Camaschella C, Kattamis AC, Petroni D, et al. Different hematological phenotypes caused by the interaction of triplicated alpha-globin genes and heterozygous beta-thalassemia. *Am J Hematol.* 1997; 55:83-88.
17. Badens C, Mattei M, Imbert A, et al. A novel mechanism for thalassemia intermedia. *Lancet.* 2002; 359:132-133.
18. Maragoudaki E, Vrettou C, Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Metaxotou-Mavrommati A, Kattamis C. Molecular, haematological and clinical studies of a silent beta-gene C-->G mutation at 6 bp 3' to the termination codon (+1480 C-->G) in twelve Greek families. *Br J Haematol.* 1998; 103:45-51.
19. Efremov G. Dominantly inherited beta-thalassemia. *Hemoglobin.* 2007; 31:193-207.
20. Wajcman H, Traeger-Synodinos J, Papatotiriou I, et al. Unstable and thalassaemic alpha chain hemoglobin variants: a cause of HbH disease and thalassemia intermedia. *Hemoglobin.* 2008; 32:327-349.
21. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med.* 2011; 364:710-718.
22. Traeger-Synodinos J, Douna V, Papatotiriou I, et al. Variable and often severe phenotypic expression in patients with the α -thalassaemic variant Hb Agrinio [α 29(B10)Leu \rightarrow Pro (α 2)]. *Hemoglobin.* 2010; 34:430-438.
23. Traeger-Synodinos J, Papatotiriou I, Metaxotou-Mavrommati A, Vrettou C, Stamoulakatou A, Kanavakis E. Distinct phenotypic expression associated with a new hyperunstable alpha globin variant (Hb heraklion, alpha1cd37(C2)Pro>0): comparison to other alpha-thalassaemic hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis.* 2000; 26:276-284.
24. Verma I, Kleanthous M, Saxena R, et al. Multicenter study of the molecular basis of thalassemia intermedia in different ethnic populations. *Hemoglobin.* 2007; 31:439-452.
25. Thein S. Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Haematologica.* 2005; 90:649-660.
26. Ho P, Hall G, Luo L, Weatherall D, Thein S. Beta-thalassemia intermedia: is it possible consistently to predict phenotype from genotype? *Br J Haematol.* 1998; 100:70-78.
27. Borgna-Pignatti C, Marsella M, Zanforlin N. The natural history of thalassemia intermedia. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1202:214-220.
28. Rassi F, Cappellini MD, Inati A, Taher A. Beta-thalassemia intermedia: an overview. *Pediatr Ann.* 2008; 37:322-328.
29. Cappellini MD, Musallam K, Taher A. Insight onto the pathophysiology and clinical complications of thalassemia intermedia. *Hemoglobin.* 2009; 33(S1):145-159.
30. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, et al. A scoring system for the classification -of beta-thalassemia/HbE disease severity. *Am J Hematol.* 2008; 83:482-484.
31. Olivieri N. The beta-thalassaemias. *N Engl J Med.* 1999; 341:99-109.
32. Cappellini MD, Cerino M, Marrelli S, et al. Thalassemia intermedia: clinical aspects and management. *Haematologica.* 2001; 86:194-196.
33. Borgna-Pignatti, C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2007; 138: 291-304.
34. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran.

- Thromb Haemost. 2006; 6:488-491.
35. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of haemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:74-78.
 36. Taher A, Musallam K, Inati A. The hypercoagulable state in thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2009; 33(S1):160-169.
 37. Ataga K, Cappellini MD, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol*. 2007; 139:3-13.
 38. Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassaemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica*. 2007; 92:658-665.
 39. Origa R, Galanello R, Ganz T, et al. Liver iron concentration and urinary hepcidin in β -thalassaemia. *Haematologica*. 2007; 92:583-588.
 40. Taher A, Hershko C, Cappellini MD. Iron overload in thalassemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol*. 2009; 147:634-640.
 41. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, et al. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49:329-332.
 42. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 MRI with serum ferritin in 46 patients with thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2008; 93:1584-1586.
 43. Taher A, Khaled MM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010; 115:1886-1892.
 44. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin Chem*. 2000; 46(8 Pt 2):1284-1290.
 45. Kattamis C, Lazaropoulou C, Delaporta P, et al. Disturbances of Biomarkers of Iron and Oxidant-Antioxidant Homeostasis in Patients with beta-Thalassemia Intermedia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011; Suppl 2: 256-262.
 46. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sanguinis*. 1990; 58:50-55.
 47. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion*. 2007; 47:792-800.
 48. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd Revised Edition: Thalassemia International Federation; 2008.
 49. Kattamis A. Treatment of Thalassemia With Hydroxyurea: An Indispensable Alternative Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29:729-730.
 50. Atweh GF, Loukopoulos D. Pharmacological induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease and beta-thalassemia. *Semin Hematol*. 2001; 38:367-373.
 51. Singer ST, Kuypers FA, Olivieri NF et al. Fetal haemoglobin augmentation in E/ β (0) thalassaemia: clinical and haematological outcome. *Br J Haematol*. 2005; 131:378-388.
 52. Panigrahi I, Dixit A, Arora S et al. Do alpha deletions influence hydroxyurea response in thalassemia intermedia? *Hematology*. 2005; 10:61-63.
 53. Karimi M, Mohammadi F, Behmanesh F, et al. Effect of combination therapy of hydroxyurea with l-carnitine and magnesium chloride on hematologic parameters and cardiac function of patients with beta-thalassemia intermedia. *Eur J Haematol*. 2010; 84:52-58.
 54. Meo A, Cassinerio E, Castelli R, Bignamini D, Perego L, Cappellini MD. Effect of hydroxyurea on extramedullary haematopoiesis in thalassaemia intermedia: case reports and literature review. *Int J Lab Hematol*. 2008; 30:425-431.
 55. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta-thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol*. 2007; 139:3-13.
 56. Rigano P, Pecoraro A, Calzolari R, et al. Desensitization to hydroxycarbamide following long-term treatment of thalassaemia intermedia as observed in vivo and in primary erythroid cultures from treated patients. *Br J Haematol*. 2010; 151:509-515.
 57. Cario H, Wegener M, Debatin KM, Kohne E. Treatment with hydroxyurea in thalassemia intermedia with paravertebral pseudotumors of extramedullary hematopoiesis. *Ann Hematol*. 2002; 81:478-482.
 58. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J*. 2010; 19:871-878.
 59. Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 1998; 101:416-419.
 60. Weinberg RS, Ji X, Sutton M, et al. Butyrate increases the efficiency of translation of gamma globin mRNA. *Blood*. 2005; 1105:1807-1809.
 61. Domenica Cappellini M, Graziadei G, Ciceri L, et al. Oral isobutyramide therapy in patients with thalassemia intermedia: results of a phase II open study. *Blood Cells Mol Dis*. 2000; 26:105-111.
 62. Dover GJ. Hemoglobin switching protocols in thalassemia. Experience with sodium phenylbutyrate and hydroxyurea. *Ann NY Acad Sci*. 1998; 850:80-86.
 63. Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, et al. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Engl J Med*. 1993; 328:81-86.
 64. Masera N, Tavecchia L, Capra M, et al. Optimal response to thalidomide in a patient with thalassaemia major resistant to conventional therapy. *Blood Transfus*. 2010; 8:63-65.
 65. Aguilar-Lopez, L.B, Delgado-Lamas, J.L, Rubio-Jurado, B, Perea, F.J. & Ibarra, B. Thalidomide therapy in a patient with thalassemia major. *Blood Cells Mol Dis*. 2008; 41:136-137.
 66. Bourantas, K, Economou, G. & Georgiou, J. Administration of high doses of recombinant human erythropoietin to patients with beta-thalassemia intermedia: a preliminary trial. *Eur J Haematol*. 1997; 58:22-25

67. Singer ST, Vichinsky EP, Sweeters N, Rachmilewitz E. Darbepoetin alfa for the treatment of anaemia in alpha- or beta-thalassaemia intermedia syndromes. *Br J Haematol.* 2011; 154: 281-284.
68. Pippard, M.J, Callender, S.T, Warner, G.T. & Weatherall, D.J. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet.* 1979; 2:819-821
69. Cossu P, Toccafondi C, Vardeu F, et al. Iron overload and desferrioxamine chelation therapy in beta-thalassaemia intermedia. *Eur J Pediatr.* 1981; 13:267-271.
70. Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in beta-thalassaemia/haemoglobin E patients in Thailand. *Br J Haematol.* 2003; 122:305-310.
71. Voskaridou, E, Plata, E, Douskou, M, Papadakis, M, Delaki, E.E, Christoulas, D. & Terpos, E. Treatment with deferasirox (Exjade) effectively decreases iron burden in patients with thalassaemia intermedia: results of a pilot study. *Br J Haematol.* 2010;148: 332-334.
72. Ladis V, Berdousi H, Gotsis E, Kattamis A. Deferasirox administration for the treatment of non-transfusional iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2010; 151:504-508.
73. Porter J, Cappelini,DM, Kattamis A, et al. Relationships between plasma non-transferrin-bound iron and markers of iron overload, anaemia and ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes (abstract). *Haematologica* 2011. Suppl. EHA abstract book
74. Kattamis C, Kattamis A. Management of thalasseмии: growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination. *Semin Hematol.* 1995; 32:269-279.