Θεραπευτική αντιμετώπιση της Μεσογειακής Αναιμίας (Ι) Μεταγγίσεις - Σπληνεκτομή - Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

Βασίλης Λαδής,[1] Στέλιος Γραφάκος[2]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η θεραπευτική αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας (ΜΑ) εξακολουθεί να παραμένει συμπτωματική με στόχο την αντιμετώπιση της αναιμίας, την εξασφάλιση φυσιολογικής ανάπτυξης και την προφύλαξη από την αιμοσιδήρωση των οργάνων. Οι συστηματικές μεταγγίσεις και η εντατική αποσιδήρωση αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της συμβατικής θεραπείας της ΜΑ. Η σπληνεκτομή, η αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης και των παρενεργειών των μεταγγίσεων, καθώς και η ψυχολογική υποστήριξη αποτελούν πρόσθετες θεραπευτικές ενέργειας. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ), όπου υπάρχει ένδειξη, ισοδυναμεί με πλήρη κλινική ίαση, ενώ η γονιδιακή θεραπεία σηματοδοτεί την σύγχρονη αιτιολογική θεραπευτική πρόκληση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των μεταγγίσεων εξαρτάται τόσο από τον προμεταγγισιακό έλεγχο του αίματος, όσο και την επιλογή του κατάλληλου προϊόντος συμπυκνωμένων ερυθρών, με έμφαση τις απολευκοκυτταρωμένες μονάδες. Η απόφαση για σπληνεκτομή βασίζεται σε αυστηρά κριτήρια, που περιλαμβάνουν κυρίως την αύξηση της κατανάλωσης αίματος με αποτέλεσμα την δυσκολία ρύθμισης του ισοζυγίου σιδήρου. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την προφύλαξη από λοιμώξεις και θρομβοεμβολικά επεισόδια που αποτελούν σοβαρές επιπλοκές των σπληνεκτομηθέντων ασθενών. Η ΜΑΚ αποτελεί την μοναδική ριζική θεραπεία, αντικαθιστώντας την παθολογική αιμοποίηση του λήπτη με υγιές μόσχευμα προερχόμενο από ιστοσυμβατό δότη. Το σύνολο σχεδόν των ΜΑΚ σε πάσχοντες με ΜΑ πραγματοποιούνται με δότες ιστοσυμβατούς αδελφούς ενώ είναι περιορισμένος ο αριθμός των εναλλακτικών μεταμοσχεύσεων. Τα τελευταία χρόνια, τα αποτελέσματα των ΜΑΚ για την ΜΑ είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά κυρίως για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Στο σύνολο των ασθενών, η επιβίωση χωρίς νόσο ανέρχεται στο 85%, απόρριψη διαπιστώνεται σε 5- 10% και η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 5-15%. Η αποσιδήρωση των «πρώην θαλασσαιμικών» είναι αναγκαία μετά την ΜΑΚ. Καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται σε μικρά παιδιά πριν η υπερφόρτωση σιδήρου προκαλέσει βλάβες σε ζωτικά όργανα.

Haema 2011; 2(3): 304-312 Copyright ΕΑΕ

Εισαγωγή

Η θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας είναι συμπτωματική. Στοχεύει στην αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν από την παθογένεια της νόσου, καθώς και στην αποκατάσταση των παρενεργειών που προκύπτουν από την εφαρμογή των θεραπευτικών μέσων.

[1]Παιδίατρος, τ. Διευθυντής Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία, Αθήνα

[2]Παιδίατρος-Αιματολόγος, Διευθυντής Μονάδας Μεταμοσχεύσεων Αιμοποιητικών Κυττάρων, Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία, Αθήνα

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Βασίλης Λαδής, e-mail: thalas@paidon-agiasofia.gr

Η γενετικά καθορισμένη αδυναμία παραγωγής πολυπεπτιδικών αλύσων (β-αλύσων στην β-ΜΑ), έχει σαν αποτέλεσμα την αδυναμία παραγωγής επαρκών ποσοτήτων φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (Hb A), ενώ η περίσσεια των λοιπών αλύσων (α-αλύσων στην β-ΜΑ), οδηγούν σε πρόωρη καταστροφή των ερυθρών. Ο συνδυασμός αυτός της αδυναμίας πλήρωσης των ερυθρών με φυσιολογική Hb και της αιμόλυσης χαρακτηρίζεται ως μη αποδοτική ερυθροποίηση με κύριο χαρακτηριστικό τη βαριά αναιμία και την υποξία των ιστών. Αν η σοβαρή υποξία δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα με μεταγγίσεις, ένας φαύλος κύκλος ερυθροποίησης-αιμόλυσης μέσω ενεργοποίησης της παραγωγής ερυθροποιητίνης, συνεχίζεται. Αποτέλεσμα της

έντονης προσπάθειας ερυθροποίησης είναι η υπέρμετρη αύξηση της μάζας του ερυθροποιητικού ιστού, τόσο στον μυελό όσο και σε εξωμυελικές εστίες ερυθροποίησης, όπως είναι το ήπαρ και ο σπλήν. Εκτός από την αναιμία, η οποία χρονικά θα εκδηλωθεί ανάλογα με τον βαθμό ανεπάρκειας των β-αλύσων (β^0, β^+, β^{++}) η κλινική εικόνα θα συμπληρωθεί με διόγκωση του ήπατος και σπληνός και την εκδήλωση συμπτωμάτων υπερσπληνισμού. Με την πάροδο του χρόνου, στην συμπτωματολογία προστίθενται οστικές παραμορφώσεις και οστεοπόρωση, αύξηση του όγκου του πλάσματος και έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, καθώς και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο λόγω της υποξίας, αλλά κυρίως η ανάγκη διόρθωσης της αναιμίας με μεταγγίσεις, προσθέτουν στον οργανισμό μεγάλες ποσότητες σιδήρου που δρα τοξικά στα διάφορα όργανα με επιπρόσθετη συμπτωματολογία κυρίως από τους ενδοκρινείς αδένες και την καρδιά.[1,2]

Οι συστηματικές μεταγγίσεις και η εντατική αποσιδήρωση αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της συμβατικής θεραπείας της ΜΑ. Η σπληνεκτομή, η αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης των διαφόρων οργάνων, και των παρενεργειών των μεταγγίσεων, καθώς και η ψυχολογική υποστήριξη αποτελούν πρόσθετες θεραπευτικές ενέργειας. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, όπου υπάρχει ένδειξη, ισοδυναμεί με πλήρη κλινική ίαση, ενώ η γονιδιακή θεραπεία σηματοδοτεί την σύγχρονη αιτιολογική θεραπευτική πρόκληση.

Η απόφαση έναρξης θεραπείας της ΜΑ καθορίζεται βασικά από την κλινική της βαρύτητα που αποτυπώνεται αδρά με τον γνωστό κλινικό χαρακτηρισμό της σε α) Μείζονα, β) Ενδιάμεση και γ) Ελάσσονα. Η ελάσσων μορφή αφορά την ετερόζυγη κατάσταση της β-ΜΑ, η οποία δεν έχει ανάγκη θεραπείας. Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, έχει συσχετισθεί με συγκεκριμένους τύπους μεταλλάξεων, χωρίς αυτό πάντοτε να ισχύει σε κάθε περίπτωση. Ωστόσο είναι γνωστό ότι μεταξύ των Ελλήνων πασχόντων με β-ΜΑ που μεταγγίζονται, το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταλλάξεων που συνδυάζονται στον γονότυπο τους, κατά σειρά συχνότητας ανήκουν στους τύπους IVS1-110, CD 39, IVS1-1, FSC-6, IVS2-1.[3] Ασθενείς με μεταλλάξεις που προδιαθέτουν σε ήπιο κλινικό φαινότυπο και που εμφανίζουν χαρακτήρες ενδιάμεσης ΜΑ, θα πρέπει να εκτιμηθούν με διαφορετικά κριτήρια. (π.χ. IVS1-6, -87, -101, συνδυασμοί με α ή δβ-ΜΑ, ή παρουσία του απλότυπου Xmn1). Η ακριβής αιματολογική διάγνωση συγχρόνως με τον προσδιορισμό της μοριακής βλάβης, είναι αναγκαία τόσο για την πρόγνωση της κλινικής βαρύτητας, την ακριβέστερη γενετική καθοδήγηση και κυρίως για τον σχεδιασμό της θεραπευτικής παρέμβασης.[4]

Βασικές αρχές και στόχοι των μεταγγίσεων

Με στόχο την εξάλειψη της υποξίας, η θεραπεία με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων πρακτικά αποτελεί τον μόνο τρόπο αντιμετώπισης όλων των συμπτωμάτων της νόσου, αφού ο οργανισμός δεν μπορεί να συνθέσει επαρκείς ποσότητες φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Η διευρεύνηση της δυνατότητας παραγωγής ή όχι, επαρκούς ποσότητας φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης Α, αποτελεί σήμερα το σημαντικότερο κριτήριο επιλογής του χρόνου έναρξης και της συχνότητας θεραπείας με μεταγγίσεις. Η ακριβής διάγνωση, μας επιτρέπει την έγκαιρη και χωρίς επιβλαβείς καθυστερήσεις έναρξη θεραπείας με μεταγγίσεις, όταν πρόκειται για Μείζονα μορφή ΜΑ, ή την αποφυγή άσκοπων μεταγγίσεων, όταν πρόκειται για Ενδιάμεση μορφή. Ωστόσο η τελική απόφαση έναρξης θεραπείας με μεταγγίσεις πρέπει να γίνεται κυρίως με κλινικά κριτήρια με στόχο την διασφάλιση φυσιολογικής ανάπτυξης και αποδεκτής ποιότητας ζωής.[5]

Θεραπευτικά σχήματα μεταγγίσεων

Αρχικά, πριν από την δεκαετία του 60, οι μεταγγίσεις γινόντουσαν με επίπεδα Hb 5-6 g/dL και αποσκοπούσαν στη διατήρηση των πασχόντων στη ζωή. Ουσιαστικά οι πάσχοντες παρέμεναν μακριά από κάθε έννοια φυσιολογικής δραστηριότητας, με έντονες παραμορφώσεις και κατέληγαν στη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους από λοιμώξεις ή καρδιακή ανεπάρκεια.[6] Από τις αρχές της δεκαετίας του 60 έχουν προταθεί διάφορα θεραπευτικά σχήματα μεταγγίσεων που αποσκοπούν σε πλήρη δραστηριότητα και κοινωνική ένταξη.[7,8] Με επίπεδα Hb 9-10 g/dL, πριν από κάθε μετάγγιση, επιτυγχάνεται σημαντική καταπίεση καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, περιορισμό μέχρι εξάλειψη της γνωστής συμπτωματολογίας με κύριο χαρακτηριστικό τη βελτίωση της ανάπτυξης[9] και την εντυπωσιακή αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.[10,11] Η μεγαλύτερη εναπόθεση σιδήρου με τις συχνές μεταγγίσεις εξισορροπείται εν μέρει με τη μείωση της απορρόφησης του σιδήρου από το έντερο, λόγω εξάλειψης της υποξίας, αλλά κυρίως με την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας αποσιδήρωσης είναι δυνατή η επίτευξη ισοζυγίου σιδήρου. Επειδή με επίπεδα Hb 9-10 g/dL δεν επιτυγχάνεται πλήρης καταστολή της ενδογενούς ερυθροποίησης, όπως το διαπιστώνουμε από τον αυξημένο αριθμό των ερυθροβλαστών, από ορισμένα κέντρα στην δεκαετία του 80 προτάθηκαν μεταγγίσεις με ακόμα υψηλότερα επίπεδα Hb (14-15 g/dL), τις αποκαλούμενες υπερμεταγγίσεις.[12] Η πρακτική αυτή δεν υιοθετήθηκε γενικά, παρά μόνο για ειδικές περιπτώσεις, όπως σε πάσχοντες με σοβαρά καρδιολογικά προβλήματα.

Σε περιπτώσεις ομόζυγης β-ΜΑ, στα περισσότερα κέντρα, οι μεταγγίσεις αρχίζουν σε πολύ μικρή ηλικία, κάτω των 6 μηνών, ακόμα και με υψηλή Hb ~ 9 g/dL, εφόσον συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις συμβατές με μείζονα ΜΑ, ή μεταγγισιοεξαρτώμενη μορφή όπως ορίζεται σήμερα.

Το πλέον αποδοτικό σχήμα είναι εκείνο των συχνών μεταγγίσεων, κάθε 2 με 3 εβδομάδες, με μικρό όγκο αίματος. Τα ιδανικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης δεν είναι εύκολο να καθορισθούν με ακρίβεια, ωστόσο η θεραπεία θεωρείται ικανοποιητική, αν η Hb διατηρείται σε επίπεδα μεταξύ 9 - 14 g/dL (Ht 27-42%) για τους ενήλικες και μεταξύ 10 - 13 g/dL (Ht 30-39%) για τα παιδιά.[13] Υπογραμμίζεται ότι για την αποτελεσματική καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, μεγαλύτερη σημασία έχουν τα αρχικά επίπεδα της Hb πριν από τη μετάγγιση, παρά η μέση τιμή.[14]

Όγκος και διάρκεια μετάγγισης

Κατά τη διάρκεια της μετάγγισης επιβάλλεται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα για τα πρώτα 15 λεπτά, που είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σημαντικές αντιδράσεις, Ο ολικός όγκος του αίματος που θα μεταγγισθεί υπολογίζεται με τον τύπο:

Επιθυμητά επίπεδα Hb (g/dL) - πραγματικά επίπεδα Hb x βάρος σώματος (kg) x 3.

Συνήθως ο όγκος κυμαίνεται μεταξύ 10-15 mL/kg βάρους σώματος συμπυκνωμένων ερυθρών με Ht περίπου 75%. Υπολογίζεται ότι 3 ml συμπυκνωμένων ερυθρών ανά kg βάρους σώματος αυξάνει την Hb κατά 1 g/dL. Η διάρκεια μετάγγισης αυτής της ποσότητας συνήθως δεν ξεπερνάει τις 4 ώρες, με ρυθμό 4-5 ml/kg/h. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε αρρώστους που διατηρούν χαμηλή αιμοσφαιρίνη για μεγάλο χρονικό διάστημα ή έχουν καρδιολογικό πρόβλημα. Ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασης, μπορεί να χορηγηθούν διουρητικά πριν από τη μετάγγιση. Οι άρρωστοι αυτοί μεταγγίζονται σε συντομότερα χρονικά διαστήματα με μικρές ποσότητες και βραδύτερο ρυθμό (2 mL/kg/h). Σε πολύ βαριές περιπτώσεις συνιστάται η αφαιμαξομετάγγιση. Σε μεταγγίσεις με μεγάλη χρονική διάρκεια, συνιστάται να μη χρησιμοποιούνται οι συσκευές μετάγγισης περισσότερο από 6 ώρες και δεν επιτρέπεται η προσθήκη φαρμάκων στη μονάδα μετάγγισης. Η μετάγγιση πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα στο συνιστώμενο χρόνο για να μη μειωθεί η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια.[15]

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μετάγγισης

Παρά τα σημαντικά οφέλη, πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν μας ορισμένες επιπλοκές και κινδύνους που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις, οι σημαντικότερες των οποίων είναι οι αντιδράσεις των μεταγγίσεων, οι μεταδιδόμενες λοιμώξεις και κυρίως η αιμοσιδήρωση.

Επιπλοκές που σχετίζονται με τη μετάγγιση, μπορεί να εμφανιστούν κατά την διάρκεια της μετάγγισης και χαρακτηρίζονται ως άμεσες αντιδράσεις, όπως πυρετικές και αλλεργικές, οξείες αιμολυτικές, μικροβιακή επιμόλυνση, είτε με καθυστέρηση ωρών ή ημερών (24 ώρες - 7 ημέρες) και χαρακτηρίζονται ως απώτερες αντιδράσεις, όπως αλλοανοσοποίηση, μετάδοση νοσημάτων.[16]

Η αξιολόγηση κάθε αντίδρασης είναι απαραίτητη για την επιλογή του κατάλληλου προϊόντος αίματος και την πρόληψη των επιπλοκών. Η λεπτομερής καταγραφή ορισμένων παραμέτρων, όπως το βάρος σώματος, τα μεσοδιαστήματα των μεταγγίσεων, η Hb ή ο Hct πριν και μετά τη μετάγγιση, ο όγκος του μεταγγιζόμενου αίματος και ο Hct της φιάλης, είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των μεταγγίσεων, τον υπολογισμό της κατανάλωσης αίματος και του προσλαμβανόμενου σιδήρου, με σκοπό την προσαρμογή της θεραπείας αποσιδήρωσης.[17]

Όλοι οι μεταγγιζόμενοι πρέπει να είναι εμβολιασμένοι έναντι της ηπατίτιδας Β και πριν από την έναρξη της θεραπείας με μεταγγίσεις (προμεταγγισιακός έλεγχος) να προσδιορίζεται όχι μόνο η ομάδα αίματος ως προς το σύστημα ΑΒΟ και Rh, αλλά και ο πλήρης φαινότυπος για άλλα κλινικά σημαντικά συστήματα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων όπως το Kell, Duffy, Kidd, MNSs, P, Lutheran, Lewis. Μεταγγίσεις που γίνονται λαμβάνοντας υπόψη αυτούς τους φαινότυπους, ιδίως επί πολυμεταγγιζομένων πασχόντων, προλαμβάνουν σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη αντιερυθροκυτταρικών αντιγόνων.[18] Η μονάδα του αίματος ελέγχεται πάντοτε ως προς το σύστημα ΑΒΟ, Rh και Kell και επί ειδικών περιπτώσεων εφαρμόζονται εξειδικευμένοι έλεγχοι, όπως άμεση Coombs και ταυτοποίηση αντισωμάτων με panel 3 ή 11 ερυθρών. Υπενθυμίζεται ότι επί ελλείψεως ερυθρών της ίδιας ομάδας, ασθενείς ομάδας Α ή Β μπορούν να μεταγγισθούν με ερυθρά ομάδας Ο, όπως και ασθενείς ομάδας ΑΒ μπορούν να μεταγγισθούν με ερυθρά ομάδας Α ή Β ή Ο.

Οι μονάδες αίματος πρέπει να ελέγχονται τόσο με ανοσοαιματολογικές τεχνικές για σύφιλη, HBSAg, HCV Ab, Ag, HIV 1,2 Ab, HTLV I,II Ab, όσο και με μοριακές τεχνικές για την ανίχνευση γενετικού υλικού (DNA, RNA) για HBV, HCV, HIV1.2[15]

Είδος αίματος

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας προτιμάται πρόσφατο αίμα ηλικίας μικρότερης των 7 ημερών γιατί έχει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης, αν και ο μέγιστος χρόνος αποθήκευσης κάθε μονάδας μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη σύνθεση του αντιπηκτικού και των πρόσθετων συντηρητικών που χρησιμοποιούνται. Πρέπει να τονιστεί ότι η εποχιακή έλλειψη πρόσφατου αίματος δεν πρέπει να καθυστερεί τη μετάγγιση. Για την προφύλαξη σοβαρών πυρετικών και αλλεργικών αντιδράσεων στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς χρησιμοποιούνται

μονάδες ερυθρών μετά από ειδική επεξεργασία,[19] όπως:

Συμπυκνωμένα ερυθρά

Μία μονάδα ερυθροκυττάρων περιέχει όλα τα ερυθρά της αρχικής μονάδας ολικού αίματος που λαμβάνονται μετά από φυγοκέντρηση, ενώ διατηρείται το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων (~ 2,5-3,0 x10^9 κύτταρα). Ο όγκος αυτού του προϊόντος είναι 280 ±50 mL και ο Hct κυμαίνεται μεταξύ 0,65-0,75.

Ερυθρά λευκαφαιρεμένα

Προϊόν που παρασκευάζεται με απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους των λευκών και αιμοπεταλίων από παρασκεύασμα ερυθρών. Ο αριθμός των λευκών που περιέχει η μονάδα πρέπει να είναι μικρότερος από 1 x10^6 κύτταρα. Η λευκαφαίρεση επιτυγχάνεται με διάφορες τεχνικές, που περιλαμβάνουν τον συνδυασμό αφαίρεσης της στιβάδας των λευκών και τη διήθηση με εργαστηριακό φίλτρο. Συνιστάται η διήθηση να εφαρμόζεται πριν την αποθήκευση. Η χορήγηση έχει ένδειξη σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς και σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι των λευκοκυττάρων και εμφανίζουν έντονες πυρετικές αντιδράσεις. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική επιλογή αντί του αρνητικού για μεγαλοκυτταροϊό [CMV(-)] αίματος. Η λευκαφαίρεση αποτελεί πολύ καλό μέτρο αποφυγής μόλυνσης και από άλλους ενδοκυτταρικούς ιούς για τους οποίους δεν γίνεται προληπτικός εργαστηριακός έλεγχος (Epstein Barr, Parvo B19 κλπ) και από Yersinia enterocolitica.

Ερυθρά μετά από αφαίρεση της στιβάδας των λευκών (buffy coat removed)

Η μονάδα περιέχει μειωμένο αριθμό ερυθρών από αυτόν της αρχικής μονάδας ολικού αίματος. Η περιεκτικότητα σε λευκά είναι μικρότερη από 1,2 x10^9 κύτταρα. Ο όγκος αυτού του προϊόντος είναι 250 ±50 mL και ο Hct κυμαίνεται μεταξύ 0,65-0,75.

Ερυθρά σε θρεπτικό διάλυμα με πρόσθετες ουσίες (additive solution)

Η μονάδα περιέχει όλα τα ερυθρά της αρχικής μονάδας ολικού αίματος και διατηρείται το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων (~ 2,5-3,0 x10^9 κύτταρα). Ο Hct δεν υπερβαίνει το 0,70.

Ερυθρά μετά από αφαίρεση της στιβάδας των λευκών, σε θρεπτικό διάλυμα (additive solution, buffy coat removed)

Η μονάδα περιέχει μειωμένο αριθμό ερυθρών από αυτόν της αρχικής μονάδας ολικού αίματος. Η περιεκτικότητα σε λευκά είναι μικρότερη από 1,2 x10^9 κύτταρα και ο Hct δεν υπερβαίνει το 0,70.

Πλυμένα ερυθρά

Προϊόν που παρασκευάζεται από ολικό αίμα με φυγοκέντρηση και απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους του πλάσματος, των λευκών και των αιμοπεταλίων. Ακολουθεί πλύση των ερυθρών με φυσιολογικό ορό σε κλειστό κύκλωμα, όπου επιπλέον επιτυγχάνεται αφαίρεση της μεγαλύτερης δυνατής ποσότητας πρωτεϊνών του πλάσματος. Ο Hct μπορεί να καθορίζεται ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες (0,65-0,75). Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις και σε πάσχοντες με έλλειψη IgA ανοσοσφαιρίνης.

Νεοκύτταρα

Η μετάγγιση νεαρών ερυθροκυττάρων έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει την ετήσια μείωση της κατανάλωσης αίματος από 10 έως και 35%.[20] Το όφελος όμως αυτό δεν αντισταθμίζεται από την αύξηση του κόστους κατά 100% και κυρίως από τον κίνδυνο της έκθεσης των ασθενών σε μεγαλύτερο αριθμό δοτών, με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου από μεταδιδόμενες νόσους και ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων.

Κατεψυγμένα ερυθρά σπάνιων ομάδων

Χρησιμοποιούνται για ασθενείς με σπάνιο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο.

Ακτινοβολημένα ερυθρά

Με την ακτινοβόληση αδρανοποιούνται τα λεμφοκύτταρα του δότη, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (TA-GvHD) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ή για μονάδες που προέρχονται από συγγενείς πρώτου βαθμού.

CMV αρνητικές μονάδες

Χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς που θα υποβαλλόντουσαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σήμερα η δυνατότητα της πολύ υψηλού βαθμού λευκαφαίρεσης καθιστά τον κίνδυνο CMV λοίμωξης μηδαμινό.

Σπληνεκτομή

Αποτελεί το τρίτο σκέλος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΜΑ μετά από τις μεταγγίσεις και την αποσιδήρωση. Πάσχοντες που δεν υποβάλλονται σε συστηματικές μεταγγίσεις εμφανίζουν αυξημένη εξωμυελική ερυθροποιητική δραστηριότητα κυρίως στον σπλήνα, που οδηγεί σε προοδευτική αύξηση του μεγέθους του, με αποτέλεσμα την αυξημένη φαγοκυτταρική ικανότητα. Έτσι εκτός

από τον πρωτοπαθή αιμολυτικό μηχανισμό που οφείλεται στη μειονεκτικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προστίθεται και δεύτερος, εξωκυτταρικός, μηχανισμός που επιβαρύνει την αναιμία με την πρόωρη καταστροφή και των μεταγγιζόμενων φυσιολογικών ερυθρών, αλλά και των λευκών και των αιμοπεταλίων. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζει το σύνδρομο του υπερσπληνισμού, που οδηγεί σε αύξηση των αναγκών σε αίμα και επιβάρυνση της αιμοσιδήρωσης.

Ενδείξεις σπληνεκτομής

Οι ενδείξεις σπληνεκτομής κατά σειρά σπουδαιότητας βασίζονται στην:

- Αύξηση της ετήσιας κατανάλωσης συμπυκνωμένων ερυθρών >220-250 mL/kg
- Λευκοπενία ή και θρομβοπενία
- Αύξηση του φορτίου του σιδήρου παρά την εντατική αποσιδήρωση
- Συμπτωματολογία από την αύξηση του μεγέθους του σπληνός

Για την αξιολόγηση της αυξημένης κατανάλωσης αίματος θα πρέπει προηγουμένως να ελεγχθεί ότι δεν οφείλεται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς αιμόλυσης (άμεση Coombs, έμμεση χολερυθρίνη), ή σε μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών με χαμηλό Hct. Στις περιπτώσεις αλλοανοσοποίησης ή αυτοάνοσης αντίδρασης συνήθως η κατανάλωση αίματος αυξάνεται απότομα, ενώ επί υπερσπληνισμού η αύξηση είναι βραδεία και σταδιακή. Μελέτες του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων με ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές (Cr^{51}) είναι διαφωτιστικές για την εκτίμηση της υπερλειτουργίας του σπληνός, αλλά δεν συσχετίζονται πάντοτε με τις κλινικές ενδείξεις της σπληνεκτομής. Για το λόγο αυτό και σε συνδυασμό με την ταλαιπωρία του ασθενούς και την οικονομική επιβάρυνση, η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται πλέον ως κριτήριο σπληνεκτομής.[17]

Αποτελεσματικότητα σπληνεκτομής

Η θεραπεία σήμερα των συστηματικών μεταγγίσεων με στόχο την καταστολή της ενδογενούς ερυθροποίησης, προλαμβάνει δραστικά την εμφάνιση του υπερσπληνισμού. Κλινικές παρατηρήσεις, και ραδιοϊσοτοπικές μελέτες, αποδεικνύουν τη δραστική μείωση του όγκου του σπληνός μετά την έναρξη συστηματικών μεταγγίσεων, ιδιαίτερα σε πάσχοντες μικρής ηλικίας.[21,22] Η μετάθεση της μέσης ηλικίας σπληνεκτομής σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι επίσης ενδεικτική της καθυστέρησης ανάπτυξης υπερσπληνισμού με τη σύγχρονη θεραπεία. Στο σχήμα 1, απεικονίζεται η καταγραφή 263 σπληνεκτομηθέντων ασθενών της κλινικής μας ανά δεκαετία, όπου διαπιστώνουμε ότι η διάμεση τιμή της ηλικίας σπληνεκτομής κατά την περίοδο 1962-1971 ήταν 4,96 έτη (1,94-10,13) σε σχέση με την τελευταία δεκαετία 2002-2011 με διάμεση ηλικία 27,81 έτη (6,22-43,18). Η αποτελεσματικότητα της σπληνεκτομής, σε ότι αφορά την ελάττωση των αναγκών σε αίμα, ποικίλει σημαντικά ακόμα και μεταξύ πασχόντων με την ίδια γενετική μορφή της νόσου, με πλέον ικανοποιητικά αποτελέσματα στις φαινοτυπικές μορφές ΜΑ με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις.[17]

Κίνδυνοι σπληνεκτομής

Παρά την προσεκτική επιλογή των ασθενών που θα υποστούν σπληνεκτομή, εξακολουθούν να υπάρχουν επιφυλάξεις. Οι επιφυλάξεις αυτές σχετίζονται α) με τον αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε παιδιά κάτω των 5 ετών και β) με τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αύξησης της συχνότητας πνευμονικής υπέρτασης, κυρίως σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς.

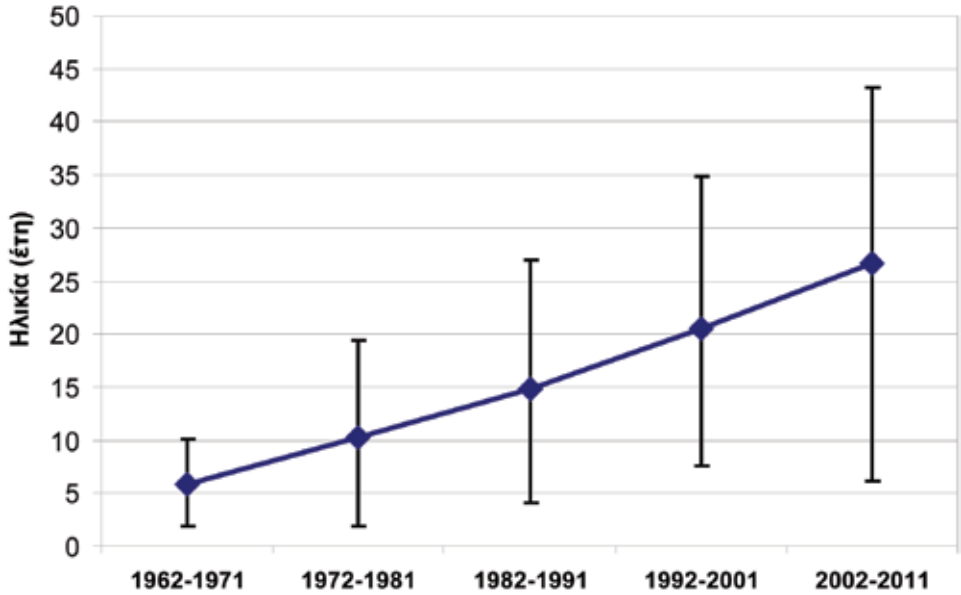
α) Λοιμώξεις

Τα πιο συχνά μικρόβια που ευθύνονται για σοβαρές λοιμώξεις είναι ο *Streptococcus pneumoniae,* ο *Haemophilus influezae* και η *Neisseria meningitidis.* Για την προφύλαξη από τις λοιμώξεις αυτές επιβάλλονται οι αντίστοιχοι εμβολιασμοί, κατά προτίμηση τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την σπληνεκτομή. Επαναληπτικές δόσεις εμβολίων ανά 3-5 χρόνια, ενδείκνυνται ανάλογα με την ηλικία και τον τύπο των διαθέσιμων εμβολίων.

Προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης ενδείκνυται για τουλάχιστον 2 χρόνια, μέχρι και εφ' όρου ζωής, εάν υπάρχει υποκείμενο ανοσολογικό έλλειμμα ή κακές υγειονομικές συνθήκες. Η συνήθης δόση είναι 1,5 εκατομμύρια IU την ημέρα από το στόμα. Σε άτομα με αλλεργία στην πενικιλίνη, εναλλακτικά χορηγείται ερυθρομυκίνη ή κοτριμοξαζόλη. Για παιδιά κάτω των 5 ετών προτιμάται η κάλυψη με Αμοξυκιλίνη σε δόση 250 mg την ημέρα λόγω αυξημένης συχνότητας λοιμώξεων από *Haemophilus.* Καθώς δεν υπάρχει δυνατότητα παθητικής ανοσοποίησης έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου ομάδας Β, και έχοντας υπ' όψη την εμφάνιση κεραυνοβόλου λοίμωξης και πάνω από 20 χρόνια μετά την σπληνεκτομή, επί εμπύρετων καταστάσεων, συνιστάται η άμεση λήψη ευρέως φάσματος αντιβιοτικών και η ταχύτατη επικοινωνία με τους θεράποντες ιατρούς.[23,24]

β) Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει διαπιστωθεί σε πάσχοντες με ΜΑ, κυρίως σε ασθενείς με ενδιάμεση μορφή χωρίς μεταγγίσεις (29%), σε σχέση με ασθενείς με μείζονα μορφή και συστηματικές μεταγγίσεις (2%). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν σπληνε-



Εικόνα 1. Διάμεση τιμή ηλικίας 263 πασχόντων με μείζονα Μεσογειακή Αναιμία κατά τη σπληνεκτομή.

κτομημένοι.[25] Απώτερο χαρακτηριστικό της θρομβοεβολικής αυτής τάσης, κυρίως στην ενδιάμεση ΜΑ, είναι η εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης σε ποσοστό 60% αρκετά χρόνια μετά τη σπληνεκτομή. Η πλειονότητα των πασχόντων που εμφάνισαν πνευμονική υπέρταση είναι ενήλικες, με μέση ηλικία 32 ετών.[26]

Η θρομβοκυττάρωση που παρατηρείται μετά τη σπληνεκτομή δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, καθώς τόσο στην μείζονα, όσο και στην ενδιάμεση ΜΑ η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι παρόμοια, ενώ διαφέρει σημαντικά η συχνότητα των επεισοδίων. Μεταξύ των παραγόντων που ενοχοποιούνται φαίνεται πως συμβάλει το παθολογικό ενδοθήλιο, απότοκο του οξειδωτικού *stress* καθώς και άλλοι παράγοντες *(prothrombin fragments 1+2, D-dimers, phosphatidylserine)* που ενισχύουν τους μηχανισμούς πήξης και σχετίζονται με τις διαταραχές των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης των ερυθρών.[25] Στους πάσχοντες με ενδιάμεση ΜΑ και σπληνεκτομή, τα παθολογικά ερυθρά δεν παγιδεύονται πλέον στον σπλήνα, παραμένουν για μακρύτερο χρονικό διάστημα στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης που αναφέρθηκαν. Στους πάσχοντες με μείζονα ΜΑ, που η πλειονότητα των ερυθρών που κυκλοφορούν είναι φυσιολογικά ερυθρά των αιμοδοτών, δεν υφίστανται αυτοί οι μηχανισμοί.

Συνιστάται ολιγοήμερη προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη πριν και μετά τη σπληνεκτομή, ιδιαίτερα στους πάσχοντες με ενδιάμεση ΜΑ, καθώς επίσης και κατά την διάρκεια καταστάσεων αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων όπως, η εγκυμοσύνη, χειρουργικές επεμβάσεις και παρατεταμένη ακινησία. Η χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Μικρές δόσεις ασπιρίνης, 100-250 mg την ημέρα, θεωρούνται χρήσιμες και δεν συνδέονται με σοβαρές παρενέργειες. Για τη μείωση των μετά την σπληνεκτομή κινδύνων, ιδίως για πάσχοντες κάτω των 4 ετών, έχουν προταθεί εναλλακτικές προσεγγίσεις, όπως μερική σπληνεκτομή.[27] Δεδομένης της παθοφυσιολογίας του υπερσπληνισμού, η λύση αυτή δεν έχει εφαρμογή στους πάσχοντες με ΜΑ.

Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

Η Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων αποτελεί σήμερα την μοναδική διαθέσιμη θεραπεία για την ριζική αντιμετώπιση της Μεσογειακής Αναιμίας. Το χορηγούμενο αλλογενετικό μόσχευμα, αντικαθιστά την μη αποδοτική ερυθροποίηση του λήπτη, διορθώνοντας την αιματολογική διαταραχή.

Η πρώτη ΜΑΚ για την ΜΑ πραγματοποιήθηκε στο Seattle το 1981 και τον επόμενο χρόνο, η ομάδα του Pesaro ξεκίνησε το πρωτοποριακό και επιτυχημένο πρόγραμμά της. Έκτοτε, περισσότεροι από 3.000 ασθενείς με ΜΑ έχουν μεταμοσχευθεί σε πολλές χώρες. Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στον τομέα των ΜΑΚ, έχουν οδηγήσει σε πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Λαμβάνοντας υπόψη τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των θαλασσαιμικών με την σύγχρονη συμβατική θεραπεία, ιδιαίτερη σημασία δίδεται στον περιορισμό των επιπλοκών και της θνητότητας που σχετίζονται με την ΜΑΚ. Οι επιπλοκές αυτές εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, τον βαθμό αιμοσιδήρωσης, την βλάβη ζωτικών ορ-

γάνων και την παρουσία ιογενούς ηπατίτιδας. Παιδιά με ΜΑ, υποψήφια για ΜΑΚ, κατατάσσονται σε 3 ομάδες κινδύνου με 3 κριτήρια: την τακτική ή μη θεραπεία αποσιδήρωσης, την ηπατομεγαλία και την ύπαρξη πυλαίας ίνωσης η οποία διαπιστώνεται με βιοψία.[28] Παιδιά με κανέναν επιβαρυντικό παράγοντα ταξινομούνται στην κατηγορία Ι, ενώ αυτά με έναν στην κατηγορία ΙΙ. Η πρόγνωση και για τις δύο αυτές ομάδες είναι πολύ καλή. Η επιβίωση με θεραπευμένη την ΜΑ είναι 85%, το ποσοστό απόρριψης 4% και η θνητότητα 12%. Αντίθετα η κατηγορία ΙΙΙ (δύο ή τρεις επιβαρυντικοί παράγοντες) έχει δυσμενέστερη πρόγνωση, η οποία όμως έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια και η επιβίωση χωρίς ΜΑ ανέρχεται στο 82%, η απόρριψη στο 7% και η θνητότητα στο 12%. Για το σύνολο 900 θαλασσαιμικών ασθενών που έχουν μεταμοσχευθεί από συμβατούς αδελφούς στο Pesaro από το 1981, η επιβίωση με θεραπευμένη την ΜΑ είναι 73%.[29]

Παρόμοια ποσοστά επιβίωσης παρουσιάζουν και άλλα κέντρα. Η μεγάλη πλειονότητα των πασχόντων με ΜΑ, που αντιμετωπίζονται με ΜΑΚ είναι παιδιά, όμως έχουν αντιμετωπισθεί και αρκετοί ενήλικες. Στους ασθενείς αυτούς, η βλάβη ζωτικών οργάνων που προκαλείται από την υπερφόρτωση σιδήρου, επιβαρύνει την πρόγνωση. Η ΜΑΚ είναι επιτυχής για τα 2/3 αυτών. Το ποσοστό απόρριψης είναι χαμηλό (8%), ενώ η θνητότητα είναι υψηλή (27%). Με τα δεδομένα αυτά, είναι δύσκολο να προταθεί ΜΑΚ σε θαλασσαιμικούς άνω των 16 ετών.

Στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του ΓΠΝΠ Αθηνών ¨Αγία Σοφία¨ έχουν πραγματοποιηθεί από το 1994 σε παιδιά με Αιμοσφαιρινοπάθειες 120 μεταμοσχεύσεις, εκ των οποίων τα 115 έπασχαν από ΜΑ, 4 από μικροδρεπανοκυτταρική και 1 από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Τα 107 παιδιά μεταμοσχεύθηκαν από ιστοσυμβατό αδελφό, ενώ 13 έλαβαν μόσχευμα από μη συγγενή εθελοντή δότη. Η επιβίωση με θεραπευμένη την ΜΑ ανέρχεται σε 93%, το ποσοστό απόρριψης είναι 10% και η θνητότητα 4%. Συγκεκριμένα, για την κατηγορία Ι (24% των ασθενών) η επιβίωση χωρίς ΜΑ είναι 100%, για την κατηγορία ΙΙ (42% των ασθενών) είναι 94% και για την κατηγορία ΙΙΙ (34% των ασθενών) είναι 87%. Δώδεκα παιδιά απέρριψαν το μόσχευμα και 8 από αυτά υποβλήθηκαν σε δεύτερη ΜΑΚ από τον ίδιο δότη, χωρίς να εμφανίσουν ιδιαίτερη τοξικότητα. Στα 7 παιδιά η δεύτερη ΜΑΚ ήταν επιτυχής, ενώ το ένα που απέρριψε και για δεύτερη φορά, επιβιώνει και είναι εξαρτημένο από μεταγγίσεις.

Το σχήμα προετοιμασίας για την μεταμόσχευση περιλαμβάνει την χορήγηση Βουσουλφάνης 14-16 mg/kg ΒΣ και Κυκλοφωσφαμίδης 150-200 mg/kg, ενώ αρκετά κέντρα (όπως το δικό μας) προσθέτουν και ATG. Η ομάδα του Pesaro, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου- κατηγορία ΙΙΙ και ενήλικες, για να μειώσει τον κίνδυνο απόρριψης στην πρώτη ομάδα και της θνητότητας στην δεύτερη, «προετοιμάζει» τους ασθενείς, πριν δοθεί το σχήμα προετοιμασίας που περιέχει μειωμένη δοσολογία Κυκλοφωσφαμίδης. Χορηγεί για 30 ημέρες Υδροξυουρία και Φλουνταραμπίνη, για την μείωση της υπερπλαστικής ερυθράς σειράς στον μυελό και την επίτευξη εντονότερης ανασοκαταστολής.

Στις ΜΑΚ, μικτή χίμαιρα ορίζεται η ταυτόχρονη παρουσία αιμοποιητικών κυττάρων προερχόμενων από τον δότη και τον λήπτη και είναι συνήθης στις μεταμοσχεύσεις για ΜΑ, μετά από μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας. Πρώιμη μικτή χίμαιρα έχει περιγραφεί στο 28% των μεταμοσχεύσεων σε πάσχοντες με ΜΑ και το 1/4 αυτών διατηρούσε μικτή χίμαιρα και πέραν των 2 ετών από τη ΜΑΚ.[30] Είναι ενδιαφέρον ότι παραμένουσα μικτή χίμαιρα, μέχρι και 20% κυττάρων του δότη, μπορεί να διατηρήσει φυσιολογικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στον λήπτη και να αποφεύγονται οι μεταγγίσεις αίματος. Από τους 110 θαλασσαιμικούς που έχουν μεταμοσχευθεί στη Μονάδα ΜΜΟ του ΓΠΝΠ Αθηνών «Αγία Σοφία» και έχουν απαλλαγεί από μεταγγίσεις, οι 15 διατηρούν μικτή χίμαιρα, για διάστημα μέχρι και 14 ετών μετά την ΜΑΚ.

Δεδομένης της δυσκολίας ανεύρεσης ιστοσυμβατού αδελφού δότη (μόνο το 30% των ασθενών μπορεί να βρει κατάλληλο δότη), χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί δότες, όπως μη συγγενείς εθελοντές, μη συγγενές ομφάλιο αίμα ή και ασύμβατοι συγγενείς. Σε εξειδικευμένα κέντρα, που πραγματοποιούνται μη συγγενικές ΜΑΚ σε πάσχοντες με ΜΑ, τα αποτελέσματα είναι σχετικά ικανοποιητικά. Αν και ο αριθμός των μεταμοσχευμένων είναι μικρός, φαίνεται ότι τα 2/3 αυτών ιώνται, όμως το ποσοστό θνητότητας είναι σημαντικό (20%). Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι με μεγάλη επιφύλαξη μπορεί να προταθεί μη συγγενική ΜΑΚ σε ασθενείς με ΜΑ, ακόμα και όταν ο δότης είναι συμβατός σε αλληλικό επίπεδο στα HLA αντιγόνα A, B, C και DRB1.[31] Το μη συγγενικό ομφάλιο αίμα μπορεί να θεωρηθεί πειραματική θεραπεία, η εμπειρία είναι περιορισμένη και το ποσοστό ίασης ανέρχεται σε 65%.[32] ΜΑΚ με ασύμβατους συγγενείς δότες (κυρίως απλοταυτόσημους γονείς) εφαρμόζεται ευρύτατα για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών αιματολογικών νοσημάτων, όμως δεν συνιστάται σε ασθενείς με ΜΑ.[33]

Μετά από επιτυχή μεταμόσχευση, οι πρώην θαλασσαιμικοί ασθενείς απαλλάσσονται από μεταγγίσεις, όμως συνεπεία των μεταγγίσεων που προηγήθηκαν, παραμένει σίδηρος στους ιστούς που προκαλεί τοξικές βλάβες. Οι παθολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ηπατική ίνωση, πολλαπλές ενδοκρινοπάθειες και μυοκαρδιοπάθεια. Η ανεπάρκεια των γονάδων είναι συχνή και επιδεινώνεται από το σχήμα προετοιμασίας για την ΜΑΚ. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την αντιμετώπιση των επιπλοκών και για την παρακολούθηση της αποσιδήρωσης. Ο σίδηρος απομακρύνεται με αφαιμάξεις, η έναρξη των οποίων γίνεται νωρίς, όταν

σταθεροποιηθεί η αιμοσφαιρίνη, συνήθως 6-8 μήνες μετά την ΜΑΚ. Ο όγκος των αφαιμάξεων είναι 6ml αίματος/kg ΒΣ, κάθε 3-4 εβδομάδες, μέχρι η φερριτίνη του ορού να μειωθεί σε <700 ng/ml και ο ηπατικός σίδηρος <5mg/gr ξηρού βάρους ήπατος.[34] Αποσιδήρωση μπορεί να γίνει και με την χορήγηση χηλικών ενώσεων. Επειδή οι παράγοντες αυτοί μπορεί να εξασκήσουν μυελοτοξική δράση, χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση.

Η οικονομία της υγείας λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για την θεραπεία ασθενών με χρόνια νοσήματα, ιδιαίτερα σε εποχές μεγάλης κοινωνικής και οικονομικής κρίσης. Η ΜΑΚ σε σχέση με το κόστος/όφελος αποτελεί μία πιο σωστή θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με ΜΑ, συγκρινόμενη με την συμβατική θεραπεία, η οποία είναι ακριβή και δεν είναι διαθέσιμη σε πολλές αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου. Το κόστος της ΜΑΚ ανέρχεται στις 50-100.000 ευρώ, ενώ η δια βίου αντιμετώπιση της ΜΑ με μεταγγίσεις, αποσιδήρωση, παρακολούθηση κ.α. υπερβαίνει το 1.000.000 ευρώ.[35]

Η σωστή παρακολούθηση, οι τακτικές μεταγγίσεις και η συστηματική αποσιδήρωση έχουν βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ΜΑ και έχουν μεταμορφώσει μία νόσο θεωρούμενη στο παρελθόν θανατηφόρα σε ένα χρόνιο νόσημα, συμβατό με μακρόχρονη επιβίωση και καλή ποιότητα ζωής. Σήμερα η μοναδική θεραπεία που αποδεδειγμένα επιφέρει την ίαση παραμένει η ΜΑΚ, με απαραίτητη προϋπόθεση την ύπαρξη ιστοσυμβατού δότη. Η τοξικότητα και η θνητότητα που οφείλεται στην ΜΑΚ είναι χαμηλή. Απόρριψη συμβαίνει στο 10% περίπου των μεταμοσχεύσεων, αλλά και στην περίπτωση αυτή, δεύτερη ΜΑΚ μπορεί να επιχειρηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Παραμένουσα μικτή χίμαιρα παρατηρείται σε αρκετούς ασθενείς και συνοδεύεται από φυσιολογική αιμοποίηση. Εφόσον αποφασισθεί ΜΑΚ, αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σε μικρή ηλικία, πριν υποστούν βλάβη από την αιμοσιδήρωση ζωτικά όργανα.

Management of Thalassaemia (I)
Transfusions- Splenectomy- Haematopoietic Stem Cell Transplantation

by Vasilis Ladis, Stelios Graphakos

Saint Sophia Children's Hospital, Athens.

ABSTRACT: Conventional therapy of Thalassaemia aims to maintain a "physiologic" haemoglobin level, to prevent iron accumulation and to establish normal development .Current therapeutic modalities include regular transfusions and intensive chelation, additionally with splenectomy, management of complications due to haemosidirosis and patients' psychological supportive care. Effectiveness and safety of blood transfusions depends on careful monitoring of red blood units and selection of leucocyte-poor blood products. Splenectomy is indicated when transfusion requirements are excessive and attention should be given to the prevention of infections and thrombotic episodes in splenectomised patients. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative approach for thalassaemic patients. The majority of the transplants have been performed from an HLA-matched sibling donor, although alternative donors have been used, but results are not satisfactory. Recent data indicate a probability of thalassaemia-free survival around 85%, rejection rate 10% and transplant relate mortality between 5-15%. Mixed chimerism is a common phenomenon post HSCT for thalassaemia and it is of interest that patients presented with persistent mixed chimerism, are still able to maintain a normal haemoglobin level avoiding transfusions. "Ex-thalassaemics" must have a regular follow-up and early institution of iron removal. Best results are achieved in patients transplanted from an identical sibling donor and when HSCT is performed at a young age, early in the course of the disease.

Βιβλιογραφία

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. Blackwell Scientific, Oxford. 2001.
2. Modell B, Berdoukas V. The Clinical Approach to Thalassaemia. Grune and Stratton, London. 1984.
3. Kattamis Ch, Hu H, Cheng G, et al. Molecular characterization of β-Thalassemia in 174 Greek patients with thalassaemia major. Br J Haematol. 1990; 74:342-346.
4. Kattamis Ch, Ladis V. Conventional Treatment of β-Thalassemia Syndromes: A Personal Experience. Int.J. Ped. Hem/Onc. 1997; 4(5):513-522.
5. Λαδής Β. Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας. Βασικές αρχές και αποτελεσματικότητα. Παιδιατρική. 2001; 64:285-289.
6. Model B, Khan M, Darlison M. Survival in beta thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet. 2000; 355:2051-2052.

7. Orsini A, Boyer G. La talassemia a Marsiglia; dati sulla frequenza ed osservazioni su alcuni aspetti clinici, terapeutici ed assistenziali. Il problema sociale della microcitemia e del morbo di Cooley. Rome,Italy, 1961.
8. Wolman I. Transfusion therapy in Cooley's Anemia: Growth and health as related to long range hemoglobin levels.Ann N Y Acad Sci. 1964; 119:736-747.
9. Kattamis Ch, Touliatos N, Chaidas S, et al. Growth of children with thalassemia and effect of different transfusion regimens. Arch Dis Child. 1970; 45:502-505.
10. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004; 89(10):1187-1193.
11. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V. et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. Eur J Haematol. 2011; 86:332-338.
12. Propper R, Button L, Nathan D. New aproaches to the transfusion management of thalassemia. Blood. 1980; 55:55-60.
13. Galanello R, Origa R. Management of thalassaemia. In: Beaumont C, Beuzard Y, Beris F, et al eds, Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron metabolism. ESH/CGRF. 2nd ed. Forum service editore Genoa. 2009; p.265.
14. Piomelli S. The Management of Patients With Cooley's Anemia: Transfusions and splenectomy. Seminars in Hematology. 1995; 32(4):262-268.
15. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd edition. Thalassaemia International Federation Publishing, Nicosia-Cyprus. 2008.
16. Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αίματος και παραγώγων. Έκδοση Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. Αθήνα 2010.
17. Καττάμης Χρ. Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναιμίας. Μονογραφία 2η έκδοση, Αθήνα 1989.
18. Spanos Th. Karageorga M, Ladis V, et al. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. Vox sng. 1990; 58:50.
19. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 10th edition. Strasbourg, Council of Europe Publishing, 2004.
20. Spanos Th, Ladis V, Palamidou F, et al. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. Vox Sang. 1996; 70:217.
21. Beard M, Necheles T, Allen D. Clinical experience with intensive transfusion therapy in Cooley's anemia. Ann N Y Acad Sci. 1969; 165:415.
22. O'Brien R, Pearson H, Spencer R. Transfusion-induced decrease in spleen size in thalassemia major: Documentation by radioisotopic scan. The Journal of Pediatrics. 1972; 81(1):105-107.
23. Lortan J. Management of asplenic patients. Br J Haematol. 1993; 84:566-569.
24. Ladis V. Infections and vaccinations related to iron overload and splenectomy. Abstract, The 8th Int. Conference on Thalassemia and the Hemoglobinopathies. Oct 18-20, 2001. Athens.
25. Cappellini M, Robbiolo L, Bottasso B, et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2000; 111:467-473.
26. Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertention in β-thalasemia. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054:342-349.
27. Idowu O, Hayes-Jordan A. Partial Splenectomy in Children Under 4 Years of Age with Hemoglobinopathy. J Ped Surg. 1998; 33(8):1251-1253.
28. Lucarelli G, Galiberti M, Polchi P, et al.Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. N Engl Med. 1990; 322:417-21.
29. Angelucci E, Baronchiani D. Allogeneic Stem cell transplantation for thalassemia major. Hematologia. 2008; 93(12):1780-4.
30. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000; 25(4):401-4.
31. La Nasa G, Argiolu F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. Ann NY Acad Sci. 2005; 1054:186-95.
32. Jaing T-H, Tan P, Rosenthal J, et al. Unrelated cord blood transplantation for thalassemia. Blood (ASH Annual meeting abstract) 2006; 108:554.
33. Gaziev D, Galimberti M, Lucavelli G, et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia : HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. Bone Marrow Transplant. 2000; 25:815-21.
34. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassaemia by bone marrow transplantation. Blood. 1997; 90:994-98.
35. Karnon J, Zeuner D, Brown J, et al. Lifetime treatment of beta-thalassaemia major. Clin Lab Haemat 1999; 21:377-85.