

## Δρεπανοκυτταρική νόσος - Νεότερα δεδομένα

Αικατερίνη Μεγαλακάκη<sup>1</sup>, Μαρία Σταμούλη<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) είναι μια από τις συχνότερες αιμοσφαιρινοπάθειες σε παγκόσμια κλίμακα και η πρώτη κληρονομική νόσος που μελετήθηκε σε μοριακό επίπεδο. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία της αιμοσφαιρίνης S η οποία σε συνθήκες υποξίας μετουσιώνεται και προκαλεί σοβαρές διαταραχές της παραμορφωσιμότητας των ερυθρών και τελικά τη μη αναστρέψιμη μετατροπή τους σε δρεπανοκύτταρα. Είναι μια πολυοργανική νόσος που χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, αγγειοπάθεια λόγω απόφραξης από τα παθολογικά ερυθροκύτταρα και ευπάθεια σε λοιμώξεις. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι στην παθοφυσιολογία της νόσου εκτός από τη δρεπάνωση των ερυθρών και την επακόλουθη μηχανική απόφραξη των αγγείων σημαντικό ρόλο παίζουν η αφυδάτωση των ερυθρών, η παθολογική προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο, η φλεγμονώδης αντίδραση και διαταραχές του μεταβολισμού του οξειδίου του αζώτου. Η διάγνωση γίνεται με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, ενώ για τον προγεννητικό έλεγχο υπάρχουν εξελιγμένες διαγνωστικές τεχνικές. Η νόσος έχει σημαντική ετερογένεια και σήμερα ερευνάται το ενδεχόμενο η ετερογένεια της νόσου να οφείλεται σε γενετικούς πολυμορφισμούς. Η κλινική εικόνα ποικίλλει και εξαρτάται από την παρουσία αιμοσφαιρίνης F ή α-θαλασαιμίας. Η νόσος εκδηλώνεται από τη βρεφική ηλικία με αιμολυτική αναιμία, απλαστικές και επώδυνες κρίσεις και αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα που βαθμιαία οδηγούν σε ανεπάρκεια οργάνων. Οι εκδηλώσεις της ΔΝ αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση. Τα τελευταία χρόνια απεδείχθη ότι η υδροξυκαρβαμίδη αυξάνει το ποσοστό της HbF, η οποία προστατεύει τα ερυθροκύτταρα από το σχηματισμό πολυμερών της HbS και βελτιώνει τη φυσική πορεία της νόσου. Παράλληλα, με τη διεύρυνση των γνώσεων σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου πλειάδα άλλων παραγόντων έχουν καταστεί υποψήφιοι θεραπευτικοί παράγοντες. Προς το παρόν η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, υπό προϋποθέσεις και για ορισμένους ασθενείς, είναι η μόνη ριζική θεραπεία ενώ εντατικές προσπάθειες γίνονται για εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας στο μέλλον. Πάντως με την έγκαιρη διάγνωση, την επιμόρφωση των ασθενών και του περιβάλλοντός τους, τους εμβολιασμούς και την προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης ο μέσος όρος και η ποιότητα ζωής των πασχόντων έχει αυξηθεί σημαντικά.

Haema 2013; 4(1): 78-89 Copyright EAE

---

Η ιστορία της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ) αποτελεί παράδειγμα στενής συνεργασίας έρευνας και κλινικής: το 1910 περιγράφηκε η πρώτη περίπτωση ασθενούς με τις τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και συσχετίστηκε με το φαινόμενο της δρεπάνωσης, το 1915 αναγνωρίστηκε η γενετική βάση της νόσου, αργότερα ένας φοιτητής Ιατρικής ανακάλυψε τη σχέση ανάμεσα στη δρεπάνωση και την χαμηλή τάση οξυγόνου, το 1949 εφαρμόστηκε η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης και άνοιξε ο δρόμος για τη διάκριση ανάμεσα στις αιμοσφαιρινοπάθειες, ενώ στα

τέλη της δεκαετίας του 1950 ανακαλύφθηκε η βλάβη της αλυσίδας της β-σφαιρίνης. Από το 1977 γνωρίζουμε ότι η μοριακή βάση της νόσου είναι μια σημειακή μετάλλαξη (GAG →GTG) του εξονίου 1 του γονιδίου της σφαιρίνης που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στη θέση 6 του πολυπεπτιδίου της σφαιρίνης<sup>1</sup>.

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΔΝ κληρονομείται με σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα περιλαμβάνουν την ομόζυγο μορφή (HbSS), την ετεροζυγωτία HbSA (στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας), τη μικροδρε-

<sup>1</sup>Αιματολογική Κλινική ΕΑΝΠ «Μεταξά»

<sup>2</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Αικατερίνη Μεγαλακάκη, Αιμ/κή Κλινική Νοσοκομείο «Μεταξά», Μπότσαρη 51, Πειραιάς, e-mail: mega\_kat@yahoo.gr

πανοκυτταρική αναιμία, δηλαδή συνύπαρξη ετεροζυγωτίας HbS με ετεροζυγωτία θαλασσαιμίας (HbS  $\beta^0$ -thal ή HbS- $\beta^+$  thal) καθώς και τη συνύπαρξη ετεροζυγωτία αιμοσφαιρίνης S και C\* (HbSC), αιμοσφαιρίνης HbE (HbSE) και πιο σπάνιες παραλλαγές αιμοσφαιρίνης, όπως οι HbSD-Punjab, HbSO-Arab κ.ά.

Από το 1950 έχει γίνει αντιληπτό ότι οι ετεροζυγώτες της νόσου επιδεικνύουν μεγαλύτερη αντοχή έναντι του πλασμοδίου της ελονοσίας, ειδικά του *Pl. Falciparum*. Έτσι, σε περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία υπάρχει υψηλό ποσοστό ατόμων με ΔN, καθώς αυτοί έχουν πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι ατόμων με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη. Η ΔN έχει υψηλό επιπολασμό στην τροπική Αφρική (υποσαχάρια Αφρική και Ισημερινός), καθώς και στη Μέση Ανατολή, τη Μεσόγειο και τις Ινδίες. Σήμερα υπολογίζεται ότι περί τα 100.000.000 άτομα φέρουν το γονίδιο της HbS. Ειδικά στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 100.000 Αфро-Αμερικανοί έχουν τη νόσο, ενώ 1:12 Αфро-Αμερικανούς είναι ετεροζυγώτες<sup>2</sup>. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι οι φορείς της HbS είναι το 0,53% του πληθυσμού, στην Αλβανία 3%, στην Τουρκία 0,44%, ενώ, στη Σκωτία, Σκανδιναβία και τις άλλες βόρειες χώρες, αντιθέτως το ποσοστό είναι 0,01-0,03%<sup>3</sup>. Ωστόσο, λόγω των μεγάλων μετακινήσεων των πληθυσμών που παρατηρούνται κατά τις τελευταίες δεκαετίες αναμένεται ότι τα ποσοστά αυτά θα μεταβληθούν και η ΔN θα απασχολεί στο μέλλον όλο και περισσότερο τις υπηρεσίες υγείας<sup>4</sup>.

Η HbC έχει υψηλό επιπολασμό στη Δυτική Αφρική, ενώ η HbE, που πιθανόν να είναι εξ ίσου συχνή αν όχι και συχνότερη από την HbS, απαντά κυρίως στην Ινδονησία, Μπούρμα, Ταϊλάνδη, Μαλαισία κ.α. αλλά όχι στην Κίνα. Τόσο η HbC όσο και η HbE φαίνεται ότι προσφέρουν κάποια προστασία έναντι της ελονοσίας.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η παθοφυσιολογία της ΔN έχει αποδειχθεί εξαιρετικά πολύπλοκη. Σήμερα αναγνωρίζονται δυο αλληλοεπικαλυπτόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί: η αιμόλυση και οι διαταραχές της ροής του αίματος με τη συνακόλουθη απόφραξη των αγγείων.

Το θεμελιώδες συμβάν είναι η παρουσία της αιμοσφαιρίνης S που ευθύνεται για το σχηματισμό άκαμπτων ερυθρών αιμοσφαιρίων, των δρεπανοκυττάρων, αλλά κατ' ουδένα τρόπο δεν αρκεί για να εξηγήσει τον πλούτο των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Υπό συνθήκες υποξίας μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια τα μόρια της αναχθείσας HbS καθιζάνουν και μετά από κάποιο όριο σχηματίζουν πολυμερή. Αρχικά εάν οξυγονωθεί η HbS η διαδικασία αυτή είναι αναστρέψιμη. Αργότερα όμως παρουσιάζεται σοβαρή βλάβη της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και μόνη παραμόρφωση του ερυθροκυττάρου με επακόλου-

θο πλήρη μετατροπή των αιμοδυναμικών ιδιοτήτων του<sup>5</sup>.

Η ταχύτητα και η έκταση του πολυμερισμού εξαρτώνται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης HbS, τον κορεσμό του αίματος σε οξυγόνο, το pH, τη θερμοκρασία, τα επίπεδα του 2,3 διφωσφογλυκερικού οξέος (2,3-DPG) και την παρουσία άλλων αιμοσφαιρινών πλην της HbS. Ειδικά, η παρουσία της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης F (HbF) αποτελεί ισχυρό ανασταλτή του πολυμερισμού της αναχθείσας HbS διότι τα τετραμερή της HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) ή τα υβριδικά τετραμερή  $\alpha_2\gamma\beta^s$  δεν είναι δυνατόν να ενσωματωθούν μέσα στα πολυμερή της HbS. Το υψηλότερο ποσοστό HbF είναι ο λόγος που τα άτομα Αραβικής και Ινδικής καταγωγής ή από τη Σενεγάλη έχουν ηπιότερη κλινική εικόνα<sup>6</sup>.

Τα δρεπανοκύτταρα έχουν μειωμένη ικανότητα να διατηρούν το ενδοκυττάριο κάλιο, αφυδατώνονται λόγω απωλείας καλίου και ύδατος με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και να ευνοείται η δρεπάνωση. Η δημιουργία δρεπανοκυττάρων οδηγεί σε αιμόλυση και παράλληλα παρεμπόδιση της αιματικής ροής στη μικροκυκλοφορία με αποτέλεσμα ιστική υποξία και νέκρωση, που εκδηλώνονται με πόνο και βλάβη των προσβεβλημένων οργάνων.

Τα φαινόμενα αυτά ευνοούνται όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός δρεπανοκυττάρων σε συνθήκες αργής διέλευσης στη μικροκυκλοφορία υπό ταχεία μείωση του οξυγόνου (deoxygenation)<sup>7</sup>.

Ωστόσο η μεγάλη κλινική ετερογένεια ανάμεσα στους πάσχοντες αλλά και στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές χρονικές περιόδους υποδηλώνει ότι υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί συμβάλλοντες στην παθολογία της νόσου. Σήμερα θεωρείται ότι η ΔN είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση στην οποία κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και στην οποία συμμετέχουν τα πολυμορφοπύρρηνα και μονοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, το οξειδωτικό stress, οι μηχανισμοί της πήξης, μόρια προσκόλλησης και συσχετιζόμενες με την αιμόλυση, διαταραχές του μεταβολισμού του οξειδίου του αζώτου (nitric oxide-NO), της αργινίνης, της απολιποπρωτεΐνης A-1 και άλλων μορίων<sup>8</sup>. Παράλληλα η πολυπλοκότητα της δομής του αγγειακού δικτύου και της αγγειακής κοίτης στα διάφορα όργανα και η παρουσία άλλων γονιδίων πέρα από το γονίδιο της  $\beta$ -σφαιρίνης συμβάλλουν στη φαινοτυπική ετερογένεια της ΔN.

Αντίθετα από τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια τα ερυθροκύτταρα με HbS, ιδίως δε τα νεαρά δικτυοερυθροκύτταρα, έχουν την τάση να προσκολλώνται στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο των μετατριχοειδικών φλεβιδίων με την παρέμβαση και των λευκών αιμοσφαιρίων. Στη ΔN συχνά παρατηρείται επίμονη λευκοκυττάρωση, ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων και αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ο tumor necrosis factor (TNF), οι ιντερλευκί-

νες κλπ. Τα μόρια που συμμετέχουν στη διαδικασία προσκόλλησης των κυττάρων του αίματος στο ενδοθήλιο είναι οι ιντεγκρίνες, η θρομβοσπονδίνη, η P-σελεκτίνη, τα αντιγόνα της ομάδας αίματος Lutheran, το VCAM-1 και άλλα<sup>8</sup>. Καθώς τα λευκοκύτταρα, λόγω του μεγέθους τους, προκαλούν μεγαλύτερη μείωση της διαμέτρου των αγγείων από τα ερυθρά, η ουδετεροφιλία και τα αυξημένα επίπεδα των εμπλεκόμενων στη διαδικασία της προσκόλλησης μορίων αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες στην ΔΝ και συσχετίζονται με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις. Ευλόγως το ερώτημα που τίθεται είναι εάν η φλεγμονή προκαλείται από την παθολογική προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό ενδοθήλιο ή μήπως η φλεγμονή αφ' εαυτής πυροδοτεί την προσκόλληση. Επίσης, τα άτομα με ΔΝ έχουν αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα που αλληλεπιδρά με τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το αποτέλεσμα είναι αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ινωδόλυση και τελικά προδιάθεση για θρομβώσεις. Στη ΔΝ τα αγγεία παρουσιάζουν ιστολογικές βλάβες παρόμοιες με της αθηρωματικής νόσου, δηλαδή υπερπλασία της έσω στιβάδας των μεγάλων αγγείων και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν αυξημένα λιπίδια και τα λοιπά χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών.

Στη ΔΝ, αλλά και σε άλλες αιμολυτικές καταστάσεις η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος αντιδρά και καταστρέφει το NO, ένα διαλυτό αέριο με αγγειοδιασταλτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες που συντίθεται στο ενδοθήλιο. Η αιμόλυση επίσης διαταράσσει τον μεταβολισμό της αργινίνης, της προλίνης και πλήθους άλλων ουσιών που συσχετίζονται με τις εκδηλώσεις της ΔΝ και οι οποίες φαίνεται ότι θα αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο κατά την επόμενη δεκαετία<sup>9</sup>.

Η μεγάλη ετερογένεια που παρατηρείται στον φαινότυπο της ΔΝ πιθανότατα οφείλεται σε ποικίλους πολυμορφισμούς γονιδίων που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη αντίδραση, στην κυτταρική αλληλεπίδραση και τη βιολογία του NO. Πρόσφατα άρχισαν να διαφαίνονται συσχετίσεις ανάμεσα σε πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (single-nucleotide polymorphisms - SNPs) και υποφαινότυπους της ΔΝ που ερμηνεύουν εν μέρει τις διαφορές της κλινικής συμπεριφοράς των πασχόντων<sup>10</sup>.

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η ΔΝ παρουσιάζει τεράστια ανομοιογένεια της κλινικής εικόνας που συσχετίζεται με τον απλότυπο και το είδος της γονιδιακής βλάβης. Οι ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική (HbSS) και μικροδρεπανοκυτταρική HbS/β<sup>0</sup> έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα από αυτούς με μικροδρεπανοκυτταρική HbS/β<sup>+</sup> ή με μικτή HbSC. Επί πλέον

όσοι έχουν κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH) ή έχουν απάλειψη ενός ή δυο γονιδίων της α-αλυσίδας έχουν πολύ ηπιότερη εικόνα. Πάντως υπάρχουν δυσερμήνευτες διαφορές τόσο μέσα στην ίδια ομάδα πασχόντων όσο και στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές χρονικές στιγμές<sup>11</sup>.

Γενικά οι πάσχοντες ανέχονται καλώς την αναιμία και περνούν περιόδους σταθερότητας, οι οποίες όμως διακόπτονται από «κρίσεις» επώδυνες αγγειοαποφρακτικές, απλαστικές, αιμολυτικές και σπληνικού εγκλωβισμού (splenic sequestration). Ο βαθμός της αναιμίας και οι εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, το γονότυπο του δρεπανοκυττάρου και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι ασθενείς με βαρύτερη αναιμία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αγγειακών συμβαμάτων και νεφρικής βλάβης, ενώ οι ασθενείς με ηπιότερη αναιμία εμφανίζουν συχνότερα επώδυνες κρίσεις και οξύ θωρακικό σύνδρομο. Η προσβολή των διαφόρων οργάνων μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, σιωπηλή ή θορυβώδης, συνεχής ή κατά ώσεις και οδηγεί σταδιακά σε μείωση της λειτουργικότητας. Τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα είναι το καρδιαγγειακό σύστημα, οι πνεύμονες, το νευρικό σύστημα, οι νεφροί και το μυοσκελετικό. Παρακάτω αναφέρονται οι κύριες επιπλοκές της ΔΝ και η επί μέρους αντιμετώπισή τους.

## Α. Κρίσεις

### Επώδυνες κρίσεις

Είναι η σημαντικότερη εκδήλωση της ΔΝ καθώς επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και οδηγούν προοδευτικά σε ανεπάρκεια οργάνων. Μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος αλλά συχνότερα προσβάλλουν το θώρακα, την οσφυ και τα άκρα, ενώ οι σπλαχνικές κρίσεις μιμούνται οξεία κοιλία. Οφείλονται σε αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα από την αλληλεπίδραση δρεπανοκυττάρων, ουδετεροφύλων, ενδοθηλίου και παραγόντων του πλάσματος. Σύμφωνα με μελέτες σε πειραματόζωα, οι αποφράξεις αφορούν κυρίως τα τριχοειδή αγγεία και τα μετατριχοειδικά φλεβίδια. Χαρακτηρίζονται από έντονο πόνο που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό. Στα μικρά παιδιά προσβάλλονται συνήθως τα οστά και εμφανίζονται ως δακτυλίτιδα ή σύνδρομο χεριού-ποδιού. Σημαντικό ρόλο στη πρόληψη των επώδυνων κρίσεων έχουν η υδροξυκαρβαμίδα (υδροξυουρία), η επαρκής ενυδάτωση και η αποφυγή έκθεσης στο κρύο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των επώδυνων κρίσεων είναι κατά βάση συμπτωματική και περιλαμβάνει<sup>12</sup>:

- αποτελεσματική αναλγησία, που επιτυγχάνεται με συνδυασμό τραμαδόλης, μεπεριδίνης, παρακεταμόλης, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και οπιούχων. Για τη μεπεριδίνη εκφράζονται επιφυλάξεις λόγω νευρολογικών επιπλοκών<sup>13</sup>

- ενυδάτωση: η IV χορήγηση υγρών δεν πρέπει να είναι >1.5 x όγκο διατήρησης ισοζυγίου· ο ορός N/S 0.9% αντενδείκνυται και το κατάλληλο διάλυμα για χορήγηση είναι D/W 5% σε 0,45% N/S (1 L D/W 5% + 3 amp NaCl)
- αναπνευστική φυσιοθεραπεία –incentive spirometry- η οποία έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει αποτελεσματικά το οξύ θωρακικό σύνδρομο· η εφαρμογή της προϋποθέτει επαρκή αναλγητική αγωγή
- αφαιμαξομεταγγίσεις που εφαρμόζονται σε περιπτώσεις σοβαρών επώδυνων κρίσεων και επιπλέον θεωρείται ότι προλαμβάνουν την εμφάνιση οξέος θωρακικού συνδρόμου (στόχος είναι επίπεδα αιμοσφαιρίνης ανάλογα με εκείνα πριν από την κρίση και ποσοστό HbS <30-40%)
- οξυγονοθεραπεία μόνο εάν συνυπάρχει υποξαιμία

### Απλαστικές κρίσεις

Χαρακτηρίζονται από παροδική (ολική ή μερική) καταστολή της ερυθροποίησης που διαπιστώνεται από μείωση της αιμοσφαιρίνης (>20% σε σχέση με τη συνήθη για τον ασθενή τιμή) και των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ<50000/mm<sup>3</sup> ή δυσανάλογα χαμηλά σε σχέση με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης) ή των ερυθροβλαστών σε επίκρισμα μυελού. Πιθανόν σχετίζονται με το σημαντικά μικρότερο χρόνο ζωής του δρεπανοκυττάρου σε σχέση με το φυσιολογικό ερυθροκύτταρο, γεγονός που καθιστά τους ασθενείς με ΔΝ ιδιαίτερα ευαίσθητους σε παράγοντες που προσωρινά καταστέλλουν την ερυθροποίηση. Το 70-100% των περιπτώσεων οφείλεται σε λοίμωξη από παρβοϊό Β19. Η απλασία είναι αποτέλεσμα της άμεσης κυτταροτοξικής δράσης του ιού στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς, αν και είναι δυνατό να επηρεαστούν και οι υπόλοιπες αιμοποιητικές σειρές.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει:

- μεταγγίσεις σε περίπτωση συμπτωματικής αναιμίας
- χορήγηση γ-σφαιρίνης
- ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στη αποφυγή επαφής με εγκύους καθώς λοίμωξη με παρβοϊό στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ενδέχεται να προκαλέσει εμβρυϊκό ύδρωπα και θάνατο του εμβρύου

### Έξαρση της αιμόλυσης (αιμολυτικές κρίσεις)

Χαρακτηρίζονται από μεγάλη πτώση της αιμοσφαιρίνης (>20% σε σχέση με τη συνήθη για τον ασθενή τιμή), λόγω αυξημένης καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, χωρίς ενδείξεις σπληνικού εγκλωβισμού και με την παρουσία δεικτών αιμόλυσης, όπως αύξηση ΔΕΚ >25%, αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και έμμεσης χοληρυθρίνης. Μπορεί να εμφανισθούν κατά την αποδρομή μιας αγγειοαποφρακτικής κρίσης ή ως απομακρυσμένη αιμολυτική αντίδραση μετά από μετάγγιση.

### Σπληνικός εγκλωβισμός

Πρόκειται για ταχεία ενδοσπληνική παγίδευση κυτταρικών στοιχείων του αίματος, γεγονός που προκαλεί απότομη πτώση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (συνχά με συνυπάρχουσα θρομβοπενία και υποογκαιμία). Παρατηρείται αύξηση των ΔΕΚ και του μεγέθους του σπληνός (>2cm). Το πρώτο επεισόδιο σπληνικού εγκλωβισμού συνηθέστερα εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας από 3 μηνών έως και 5 ετών. Οι κρίσεις πολλές φορές σχετίζονται με ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη και συχνά υποτροπιάζουν.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση δεδομένου ότι ο θάνατος μπορεί να επέλθει εντός λίγων ωρών. Βασίζεται κυρίως στην αποκατάσταση της υποογκαιμίας με μεταγγίσεις αίματος. Μετά την έναρξη των μεταγγίσεων τα ερυθρά απεγκλωβίζονται και η σπληνομεγαλία υποχωρεί. Η αιμοσφαιρίνη αυξάνεται συχνά σε επίπεδα που υπερβαίνουν αυτά που αναμένονται από τις χορηγούμενες μεταγγίσεις<sup>14</sup>.

Η περαιτέρω θεραπευτική αγωγή καθορίζεται από τον αριθμό και τη βαρύτητα των επεισοδίων. Συνιστώνται κατά περίπτωση: απλή παρακολούθηση, χρόνια μεταγγισιοθεραπεία και σπληνεκτομή. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ιστορικό σπληνικού εγκλωβισμού απειλητικού για τη ζωή θα πρέπει να κάνουν σπληνεκτομή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το επεισόδιο ή να υποβάλλονται σε χρόνια μεταγγισιοθεραπεία. Ασθενείς μικρότεροι των δύο ετών θα πρέπει να μπαίνουν σε πρόγραμμα μεταγγισιοθεραπείας με στόχο η HbS να μην υπερβαίνει το 30% μέχρι το παιδί να φθάσει τα 2 έτη και να επανεκτιμηθεί η αναγκαιότητα σπληνεκτομής.

### Β. Άλλες εκδηλώσεις

#### Οξύ θωρακικό σύνδρομο και επιπλοκές από το αναπνευστικό

Ως οξύ θωρακικό σύνδρομο ορίζεται η ύπαρξη πυρετού και συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σε συνδυασμό με νέες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς με ΔΝ. Είναι η συχνότερη αιτία θανάτου και η δεύτερη συχνότερη αιτία νοσηλείας ενηλίκων με ΔΝ, καθώς και η συχνότερη επιπλοκή των χειρουργικών επεμβάσεων και της αναισθησίας στους ασθενείς αυτούς. Ο κίνδυνος εμφάνισής του είναι μεγαλύτερος στο γονότυπο β<sup>s</sup>/β<sup>s</sup> και σχετικά μικρός στο γονότυπο β<sup>s</sup>/β<sup>+</sup>. Στα παιδιά το σύνδρομο είναι συχνότερο αλλά με μικρότερη θνητότητα (<2%) σε σχέση με τους ενηλίκους (4-9%). Επιπλέον, στα παιδιά κυρίως, το σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα το χειμώνα, πιθανόν λόγω της αυξημένης συχνότητας των λοιμώξεων αναπνευστικού κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου<sup>15-18</sup>.

Τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία. Αναφέρεται, ότι σχεδόν στο 50% των περιπτώσεων το

σύνδρομο δεν αναγνωρίζεται εξ αρχής και οι ασθενείς εισάγονται με διάγνωση διαφορετική αυτής του οξέος θωρακικού συνδρόμου (72% χαρακτηρίζονται ως επώδυνη αγγειαποφρακτική κρίση) ενώ τα ακτινολογικά και κλινικά σημεία του συνδρόμου εμφανίζονται κατά τις πρώτες τρεις ημέρες νοσηλείας. Στους νοσηλευόμενους ασθενείς πρέπει να γίνεται εξέταση των αερίων αρτηριακού αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα για την έγκαιρη διαπίστωση τυχόν επιδεινούμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του οξέος θωρακικού συνδρόμου συνίσταται σε<sup>12</sup>:

- οξυγονοθεραπεία/αναπνευστική φυσιοθεραπεία - incentive spirometry
- ευρέως φάσματος αντιβιοτικά (με κάλυψη και έναντι άτυπων μικροοργανισμών)
- ενυδάτωση σύμφωνα με τις οδηγίες που ισχύουν για τις επώδυνες κρίσεις
- αναλγητική αγωγή όπως περιγράφηκε παραπάνω σκοπός της είναι η πρόληψη του υποαρισμού λόγω θωρακικού πόνου αλλά και η αποφυγή της αναπνευστικής καταστολής λόγω υπερβολικών δόσεων αναλγητικών
- βρογχοδιασταλτικά κατά περίπτωση
- αφαιμαξομεταγγίσεις: θα πρέπει να δίδονται στις πρώτες ενδείξεις υποξαιμίας ( $pO_2 < 70$  mmHg,  $satO_2 < 92-95\%$  στον αέρα) σε ασθενείς με χρόνια υποξαιμία γίνεται έναρξη αφαιμαξομεταγγίσεων όταν η πτώση του  $pO_2$  υπερβαίνει το 10% σε σχέση με τα συνήθη επίπεδα
- πρόσφατη μελέτη ανέδειξε πνευμονική εμβολή σε 17% των ασθενών με οξύ θωρακικό σύνδρομο, εύρημα που θέτει το ερώτημα της αξίας της αντιπηκτικής αγωγής στο σύνδρομο αυτό.

Αν και το οξύ θωρακικό σύνδρομο συνήθως αποδράμει με την παραπάνω θεραπευτική αγωγή, είναι δυνατό σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσει σε μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και σοβαρή υποξία. Ασθενείς με αυτού του τύπου τη σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια πρέπει να υποστηρίζονται σε ΜΕΘ.

Οι πάσχοντες από ΔΝ εμφανίζουν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό χρόνιες βλάβες του αναπνευστικού, όπως άσθμα, περιοριστική και χρόνια αποφρακτική νόσο. Τα τελευταία χρόνια το άσθμα αναγνωρίζεται ως προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση επώδυνων κρίσεων, οξέος θωρακικού συνδρόμου και πνευμονικής υπέρτασης<sup>19</sup>.

Περίπου το 30% των ασθενών με ΔΝ εμφανίζουν TRV (tricuspid regurgitation velocity)  $> 2.5$  m/s. Από αυτούς στο 25% επιβεβαιώνεται, μετά από καθετηριασμό, πνευμονική υπέρταση, μια σοβαρή επιπλοκή που συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Άραξ και εγκατασταθεί ο μέσος χρόνος επιβίωσης είναι περί τους 25 μήνες<sup>20</sup>. Έχει προταθεί να γίνεται τακτικός ηχοκαρδιογραφικός έλεγχος όλων των ενηλίκων ασθενών με ΔΝ έτσι ώστε να εντοπίζονται όσοι χρήζουν παρακολούθησης και θεραπείας.

## Λειτουργική ασπληνία

Η «αυτόματη σπληνεκτομή» οφείλεται σε επανειλημμένες θρομβώσεις του σπληνός και έχει ως αποτέλεσμα παντελή ή μερική κατάργηση της λειτουργικότητας του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων του σπληνός και επομένως επιρρέπεια σε λοιμώξεις. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία σωματίων Howell-Jolly στο επίχρισμα περιφερικού αίματος και απουσία πρόσληψης ραδιοφάρμακων στο σπινθηρογράφημα ήπατος-σπληνός ακόμα και όταν το όργανο ψηλαφάται. Η κατάσταση μπορεί να αποφευχθεί με εντατικές μεταγγίσεις κατά την πρώτη παιδική ηλικία. Μια μάλλον ασυνήθης επιπλοκή της ΔΝ είναι η ενδοσπληνική αιμορραγία.

## Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις αποτελούν μείζονα αιτία θανάτου, καθώς οι ασθενείς με ΔΝ (ιδιαίτερα τα βρέφη και τα μικρά παιδιά) είναι επιρρεπείς σε αυτές<sup>21</sup>. Αυτό αποδίδεται στη μειωμένη λειτουργικότητα του σπληνός, σε διαταραχές της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και πιθανώς σε ανεπάρκεια ψευδαργύρου<sup>22</sup>. Η επιδημιολογία διαφέρει ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή. Στο Δυτικό κόσμο τα συχνότερα και απειλητικότερα μικρόβια είναι ο πνευμονόκοκκος, ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας και ο μηνιγγιτιδόκοκκος.

## Streptococcus pneumoniae

Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της πνευμονοκοκκικής σηψαιμίας είναι 10 ανά 100 παιδιά/έτη σε παιδιά  $< 3$  ετών. Τα εμβόλια, παρότι ενδείκνυνται, δεν προφυλάσσουν επαρκώς τα παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας. Επομένως η προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης είναι απαραίτητη. Παιδιά άνω των 5 ετών δεν κρίνεται απαραίτητο να λαμβάνουν προφυλακτικά πενικιλίνη εφόσον είναι εμβολιασμένα. Ορισμένοι γιατροί προτείνουν τη χορήγηση πενικιλίνης σε περίπτωση πυρετού και μέχρι η κατάσταση του παιδιού να εκτιμηθεί από γιατρό (πρέπει να τονισθεί ότι θερμοκρασία  $> 38.5^\circ\text{C}$  είναι επείγουσα κατάσταση που απαιτεί πάντα ιατρική εκτίμηση)<sup>12</sup>.

## Hemophilus Influenzae και Neisseria Meningitidis

Ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας είναι συχνό παθογόνο τόσο σε παιδιά με ΔΝ, όσο και σε φυσιολογικά παιδιά. Ο εμβολιασμός έχει σημαντικά μειώσει τη νοσηρότητα. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος, αν και προσβάλλει άτομα με μειωμένη λειτουργικότητα του σπληνός, εντούτοις δεν φαίνεται να προσβάλλει συχνά ασθενείς με ΔΝ.

Το αναπνευστικό προσβάλλεται επίσης από άτυπους μικροοργανισμούς όπως τα *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydia pneumoniae*. Ιογενείς λοιμώξεις (γρίπη, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός) μπορεί να προκαλέσουν ση-

μαντική νοσηρότητα και γι' αυτό κρίνεται απαραίτητος ο ετήσιος εμβολιασμός των ασθενών για γρίπη.

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού προκαλούνται συνήθως από gram(-) μικρόβια (συνηθέστερα *Escherichia Coli*), ενώ τα οστά και αρθρώσεις προσβάλλονται από σαλμονέλα ή σταφυλόκοκκο.

## Νευρολογικές επιπλοκές

### Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (strokes)

Υπολογίζεται ότι το 4% του συνόλου των ασθενών με ΔΝ εμφανίζουν ισχαιμικά ή αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) τα οποία αποτελούν μείζονα εκδήλωση της ΔΝ<sup>23</sup>. Οι πληθυσμοί που πλήττονται περισσότερο είναι τα παιδιά και οι μεγαλύτεροι ενήλικες. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται ο γονότυπος HbSS, η χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης και υπέρταση. Τα αιμορραγικά ΑΕΕ έχουν βαρύτερη εικόνα και πτωχότερη πρόγνωση από τις θρομβώσεις. Παλαιότερα τα παιδιά με ΔΝ εμφάνιζαν τη μεγαλύτερη επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σχέση με οποιοδήποτε άλλο παιδιατρικό πληθυσμό. Η χρήση του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (transcranial Doppler-TCD) έχει βοηθήσει στον εντοπισμό των παιδιών με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων. Τα παιδιά αυτά μπαίνουν σε πρόγραμμα τακτικών αφαιμαξομεταγγίσεων με σκοπό την ελάττωση του ποσοστού της HbS. Σε μεγάλα κέντρα που η στρατηγική αυτή έχει εφαρμοσθεί εδώ και πολλά χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων έχει υποδεκαπλασιασθεί. Καθώς η χρόνια μεταγγισιοθεραπεία ενέχει τους γνωστούς κινδύνους της αλλοανοσοποίησης, της αιμοσιδήρωσης και των λοιμώξεων, αναζητούνται εναλλακτικοί τρόποι για την αντιμετώπιση του προβλήματος.

Στα πλαίσια αυτά έχει δοκιμασθεί η υδροξυκαρβαμίδα, η οποία όμως, όπως φαίνεται από μελέτες, υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη χρόνια αφαιμαξομεταγγισιοθεραπεία σε ότι αφορά την πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Επίσης, στις περιπτώσεις, που παρά τις μεταγγίσεις, το TCD δείχνει παθολογική ταχύτητα ροής, ιδιαίτερα όταν τα ευρήματα δε βελτιώνονται με τις αφαιμαξομεταγγίσεις, πρέπει να εξετάζεται σοβαρά η δυνατότητα αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων<sup>24</sup>. Η μεταμόσχευση προλαμβάνει την επαν εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά θα ήταν προτιμότερο να εφαρμόζεται πριν την εμφάνιση του επεισοδίου, γιατί τότε μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας, κατά τη διάρκεια της απλασίας που συνοδεύει τη μεταμόσχευση.

Παρά τα μέτρα πρόληψης αυτής της επιπλοκής, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια εξακολουθούν να συμβαίνουν τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικους ασθενείς με ΔΝ και συνιστάται να αντιμετωπίζονται ως εξής<sup>12</sup>:

- CT εγκεφάλου για τον αποκλεισμό εγκεφαλικής αιμορραγίας και στη συνέχεια, όπου είναι δυνατό, MRI εγκεφάλου
- οξυγονοθεραπεία έτσι ώστε να διατηρείται ο κορεσμός  $O_2 > 95\%$
- αφαιμαξομεταγγίσεις
- σε περίπτωση εμπύρετου: λήψη καλλιεργειών αίματος και χορήγηση αντιπυρετικών και αντιβιοτικών ευρέως φάσματος.

### Νοητικές διαταραχές

Τα παιδιά που έχουν υποστεί αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε πολύ νεαρή ηλικία συχνά εμφανίζουν άλλοτε άλλο βαθμού έκπτωση των νοητικών λειτουργιών τους. Ωστόσο, φαίνεται ότι η πιο συχνή νευρολογική νόσος στα παιδιά είναι τα σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, όπου παρατηρούνται βλάβες στην MRI χωρίς ιστορικό ΑΕΕ, σπασμών ή άλλων νευρολογικών διαταραχών<sup>25</sup>. Τα παιδιά αυτά συχνά παρουσιάζουν μαθησιακές δυσκολίες και ίσως διαταραχές συμπεριφοράς. Τα παιδιά και οι έφηβοι που παρουσιάζουν συχνές επώδυνες κρίσεις ή άλλες εκδηλώσεις που δυσχεραίνουν την καθημερινότητά τους ωφελούνται από την παρακολούθηση από ομάδα υποστήριξης με συμμετοχή παιδοψυχολόγων.

Σιωπηλά έμφρακτα εμφανίζονται και σε ενήλικους και είναι υπεύθυνα για έκπτωση των ανώτερων λειτουργιών. Επίσης, νοητικές διαταραχές που εμφανίζονται σε ασθενείς χωρίς νευρολογική σημειολογία και χωρίς ανιχνεύσιμες βλάβες, με τις συνήθεις απεικονιστικές μεθόδους, οφείλονται πιθανόν σε εγκεφαλική υποξία.

### Οφθαλμολογικές επιπλοκές

Η κυριότερη οφθαλμική επιπλοκή της ΔΝ είναι η υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια (proliferative sickle retinopathy). Η ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, λόγω των μικροεμφράκτων, προκαλεί την παραγωγή ουσιών που προάγουν την αγγειογένεση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση νεοαγγειακών σχηματισμών. Η παρουσία τους μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή/και αιμορραγία<sup>26</sup>.

Στα πρώιμα στάδια η υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια δε γίνεται αντιληπτή παρά μόνο μετά από οφθαλμολογική εξέταση που περιλαμβάνει μέτρηση της οπτικής οξύτητας, βυθοσκόπηση και φλουροαγγειογραφία. Γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς με ΔΝ πρέπει σε ετήσια βάση να εξετάζονται από οφθαλμίατρο, με σκοπό να αντιμετωπισθεί έγκαιρα η παρουσία νεοαγγείωσης και να αποτραπεί η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και η αιμορραγία. Αυτό μπορεί να γίνει με την εφαρμογή φωτοπηξίας με laser. Επίσης, η χορήγηση υδροξυκαρβαμίδης δρα προστατευτικά και σε αυτήν την περίπτωση.

Κάθε ασθενής με ΔΝ που διαπιστώνει διαταραχές

όρασης πρέπει επειγόντως να εξετάζεται από οφθαλμίατρο. Το ίδιο ισχύει για ασθενείς αλλά και ετεροζυγώτες ΔΝ με οφθαλμικό ή περιοφθαλμικό τραυματισμό, λόγω του κινδύνου για εμφάνιση υφαίματος.

### Νεφρολογικές επιπλοκές/Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια

Οι βλάβες του ουροποιητικού αποτελούν την πιο συχνή χρόνια επιπλοκή της ΔΝ. Στη μυελώδη μοίρα του νεφρού παρατηρείται υποξία, χαμηλό pH και υπέρπυκνο περιβάλλον, συνθήκες που ευνοούν τη δρεπάνωση των ερυθρών με αποτέλεσμα την απόφραξη των μικρών αγγείων. Υπερδιήθηση, δηλαδή αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) >140 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> έχει διαπιστωθεί σε 71% των ασθενών και αποτελεί την πρώτη ένδειξη νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΔΝ, ενώ μικροαλβουμινουρία σε 37% των ασθενών. Κλινικά, αυτό εκδηλώνεται με υποσθενουρία από τον πρώτο χρόνο της ζωής, ενούρηση και νυκτουρία. Στη συνέχεια εμφανίζεται μικροαλβουμινουρία και τελικά πρωτεϊνουρία/ νεφρωσικό σύνδρομο και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στο ένα τέταρτο των ενηλίκων. Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου και ίσως η υδροξυκαρβαμίδα είναι δυνατό, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, να επιβραδύνουν την εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου<sup>12,27-28</sup>. Η παρατηρούμενη αιματοουρία συνήθως οφείλεται σε νέκρωση των νεφρικών θηλών.

Νεφρολογικές βλάβες εμφανίζουν και τα άτομα με στίγμα ΔΝ (HbAS), κυρίως μειωμένη συμπτωτική ικανότητα, αιματοουρία και αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων.

### Πριαπισμός

Χρήζει άμεσης αντιμετώπισης λόγω του μεγάλου κινδύνου δευτεροπαθούς ανικανότητας. Η πρόληψη επικεντρώνεται στη αποφυγή της υπεργλοιότητας, με θεραπευτικές αφαιμάξεις σε περίπτωση ανόδου του αιματοκρίτη<sup>14,29</sup>.

### Δερματολογικές επιπλοκές/άτονα έλκη

Τα άτομα έλκη συχνά επουλώνονται με αργούς ρυθμούς και υποτροπιάζουν. Εκτός από την τοπική θεραπεία, μπορεί -για περιορισμένο χρονικό διάστημα- να γίνουν αφαιμαξομεταγγίσεις, ώστε να επιταχυνθεί η επούλωση. Τα άτομα έλκη των ποδιών δεν αποτελούν αντένδειξη για θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα και επίσης η υδροξυκαρβαμίδα δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισής τους. Σε πρόσφατη μελέτη η εφαρμογή βουτυρικής αργινίνης φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα.

### Άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου

Φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αγωγή με υδροξυκαρβαμίδα. Προληπτικός

έλεγχος (screening) με MRI επιτρέπει μια πιο συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση ούτως ώστε να επιβραδυνθεί ή και να αποτραπεί η αρθροπλαστική ισχίου.

### Γ. Επιπλοκές σχετιζόμενες με μετάγγιση

Αυτές είναι η ευαισθητοποίηση σε αντιγόνα ερυθρών αιμοσφαιρίων και η αιμοσιδήρωση που οφείλεται στις πολλαπλές μεταγγίσεις και διαπιστώνεται με βιοψία ή MRI ήπατος. Αντιμετωπίζεται με σκευάσματα αποσιδήρωσης.

### ΤΟ ΣΤΙΓΜΑ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

300. 000 άτομα παγκοσμίως, μεταξύ των οποίων και το 8% των Αφρο-Αμερικανών είναι φορείς/ετεροζυγώτες της ΔΑ. Ένας φορέας έχει περί το 60% HbA και 40% HbS. Το στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας θεωρείται ασυμπτωματική κατάσταση και τα άτομα έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής, αν και τόσο σε εργαστηριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο υπάρχει κάποια επιβάρυνση της υγείας κυρίως σε ό,τι αφορά τη μικροκυκλοφορία. Οι ετεροζυγώτες συχνά παρουσιάζουν διαταραχή της συγκέντρωσης των ούρων και υποσθενουρία λόγω μικροσκοπικών εμφράκτων στη μυελώδη μοίρα του νεφρού. Ενίοτε, τα άτομα εμφανίζουν μακροσκοπική αιματοουρία και επί πλέον οι γυναίκες, ειδικά στην εγκυμοσύνη, εμφανίζουν συχνά λοιμώξεις του ουροποιητικού<sup>30</sup>.

Ενίοτε παρατηρείται σπληνικό έμφρακτο το οποίο συμβαίνει συνήθως σε μεγάλο υψόμετρο και μπορεί να εκδηλωθεί με ήπιο άλγος στο αριστερό υποχόνδριο που υφίσταται αυτομάτως, ενώ σπανίως μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη σπληνός.

Επίσης στους ετεροζυγώτες HbAS καταγράφεται αυξημένος αριθμός αιφνιδίων θανάτων κατά τη διάρκεια έντονης σωματικής άσκησης που αποδίδεται σε ραβδομύλυση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και καρδιακές αρρυθμίες, φαινόμενα πυροδοτούμενα από δρεπάνωση και απόφραξη των αγγείων<sup>31</sup>.

### ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS β<sup>0</sup>-thal και HbS β<sup>+</sup> thal) έχει ιδιαίτερη σπουδαιότητα για την Ελλάδα καθ' όσον φαίνεται από τα στατιστικά στοιχεία της τελευταίας δεκαετίας ότι είναι πολύ πιο συχνή στον Ελλαδικό χώρο από την ομοζυγωτία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας<sup>32</sup>. Στο γονότυπο HbS β<sup>+</sup> thal η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από το ποσοστό της HbA, η οποία κυμαίνεται από 3-25%. Ο γονότυπος HbS β<sup>0</sup>-thal έχει παρόμοια βαρύτητα και κλινική εικόνα με τη ΔΝ. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος παρατηρείται υποχρωμία και μι-

κροκυττάρωση καθώς και ικανός αριθμός στοχοκυττάρων και δρεπανοκυττάρων.

Τα άτομα με HbS και αιμοσφαιρινοπάθεια α (-α/αα ή -α/-α) έχουν λιγότερο βαριά αναιμία, αλλά η κλινική τους εικόνα είναι παρόμοια με την κλασική ΔΝ.

Τα άτομα με HbSC έχουν υψηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης και ηπιότερες αγγειοαποφρακτικές επιπλοκές, αλλά παρουσιάζουν σε υψηλό ποσοστό υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια από τη 2<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μικροκύτταρα με αυξημένη MCHC, παρατηρούνται δε αρκετά στοχοκύτταρα και ενδοερυθροκυτταρικοί κρύσταλλοι και σπάνια δρεπανοκύτταρα.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η αναιμία συνήθως είναι ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική με επίπεδα αιμοσφαιρίνης περί τα 8 (εύρος 5-11) g/dL. Η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC) είναι φυσιολογική παρά τη σποραδική παρουσία πυκνών δρεπανοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Συχνά παρατηρείται ήπια ουδετεροφιλία και θρομβοκυττάρωση, πιθανότατα λόγω της υποβόσκουσας φλεγμονώδους κατάστασης. Τα επίπεδα ερυθροποιητίνης είναι χαμηλότερα από τα αναλογούντα προς το βαθμό της αναιμίας. Λόγω της συνεχούς αιμόλυσης σημειώνεται αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της έμμεσης χολερυθρίνης και μείωση των αιποσφαιρινών του ορού, ενώ στο μυελό των οστών παρατηρείται αντιρροπιστική υπερπλασία της ερυθράς σειράς. Η ΤΚΕ είναι πάντοτε χαμηλή.

Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος παρατηρούνται ποικιλοκυττάρωση, ολίγα στοχοκύτταρα και ενίοτε δρεπανοκύτταρα ή κύτταρα δίκην λέμβου. Λόγω της λειτουργικής ασπληνίας παρατηρούνται επίσης σωματίδια Howell-Jolly. Στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία υπάρχει εκσεσημασμένη μικροκυττάρωση και υποχρωμία ενώ στη διπλή ετεροζυγωτία HbSC έντονη στοχοκυττάρωση.

Η HbS ανιχνεύεται με την ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης ή την υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (high performance liquid chromatography-HPLC). Οι ασθενείς με ομοζυγωτία HbSS και οι διπλοί ετεροζυγώτες HbSC ή HbS β<sup>0</sup> στερούνται HbA, ενώ οι έχοντες διπλή ετεροζυγωτία HbS β<sup>+</sup> εμφανίζουν δυσχέρειες στη διάγνωση λόγω της παρουσίας της HbA. Στα νεογνά χρησιμοποιείται ηλεκτροφόρηση ή χρωματογραφία, αλλά καθώς τα αποτελέσματα συχνά είναι αμφίβολα ο έλεγχος επαναλαμβάνεται μετά από 2μήνες. Για τον προγεννητικό έλεγχο χρησιμοποιείται η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR).

Οι παλαιότερες και απλούστερες μέθοδοι διάγνωσης, δηλαδή η δοκιμασία δρεπάνωσης και η δοκιμασία διαλυτότητας της αιμοσφαιρίνης δε θεωρούνται αξιόπιστες μέθοδοι<sup>33</sup>.

## Προ- και περιγεννητικός έλεγχος

Με τις σύγχρονες διαγνωστικές μεθόδους υπάρχει δυνατότητα έγκαιρης προγεννητικής ανίχνευσης της νόσου. Στην Ελλάδα υπάρχουν ειδικά κέντρα προγεννητικού ελέγχου, όπου θα πρέπει να κατευθύνονται οι ενδιαφερόμενοι<sup>34</sup>.

Όσον αφορά στην περιγεννητική διάγνωση, στην Ελλάδα δεν έχει καθιερωθεί ο μαζικός έλεγχος ρουτίνας των νεογνών (screening) για τη ΔΝ<sup>31</sup>. Πάντως νεογνά γονέων με ΔΝ και ατόμων που ανήκουν σε πληθυσμιακές ομάδες με υψηλό επιπολασμό της ΔΝ πρέπει να εξετάζονται, για να διαπιστωθεί εάν πάσχουν από τη νόσο. Σε κάθε περίπτωση το βρέφος επανεξετάζεται σε ηλικία 1-2 μηνών και οι γονείς ενημερώνονται αναλόγως.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Λόγω της ποικιλίας των παθολογικών καταστάσεων που συσχετίζονται με τη ΔΝ οι πάσχοντες θα πρέπει να παρακολουθούνται από υπηρεσίες υγείας με εμπειρία στο χειρισμό της νόσου παράλληλα με εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.

Στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης της νόσου περιλαμβάνονται καλή ενυδάτωση – ή αποφυγή αφυδάτωσης- ανάλογα με την κλινική εικόνα συχνές μεταγγίσεις για διατήρηση ικανοποιητικής τιμής αιμοσφαιρίνης έως 12g/dL και χαμηλού ποσοστού HbS, πρόληψη, καθώς και έγκαιρη και στοχευμένη καταπολέμηση των λοιμώξεων, αναλγησία και αντιφλεγμονώδης θεραπεία για τις επώδυνες κρίσεις<sup>35</sup>. Ωστόσο, η μείζων πρόοδος είναι η ένταξη της υδροξυκαρβαμίδης (υδροξυουρία) στη θεραπεία των ασθενών με ΔΝ.

## Προαγωγή σύνθεσης εμβρυϊκής σφαιρίνης -Υδροξυκαρβαμίδη

Είναι γνωστό ότι αυξημένα επίπεδα της HbF μειώνουν τη βαρύτητα των εκδηλώσεων της ΔΝ. Αυτό συμβαίνει επειδή η παρουσία της HbF καθυστερεί ή και αποτρέπει τον πολυμερισμό της HbS καθώς τα τετραμερή α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> ή τα α<sub>2</sub>γβ<sup>s</sup> δεν ενσωματώνονται μέσα στα πολυμερή. Η παρατήρηση ότι άτομα που αναπλάθουν από μυελική απλασία έχουν αυξημένα επίπεδα HbF έδωσε την ώθηση για να βρεθούν παράγοντες προς αυτή την κατεύθυνση. Δοκιμάστηκαν αρκετά μυελοκατασταλτικά φάρμακα και τελικά καθιερώθηκε η υδροξυουρία, η οποία έκτοτε χορηγείται κυρίως για την ιδιότητά της να αυξάνει τα επίπεδα της HbF.

Η εμπειρία των τελευταίων 25 ετών απέδειξε ότι η υδροξυκαρβαμίδη μειώνει τα επεισόδια επώδυνων κρίσεων και θωρακικών συνδρόμων, αυξάνει τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και το MCV και μειώνει το αριθμό των ουδετεροφίλων, των ΔΕΚ και της LDH με αποτέλε-



σμα λιγότερες μεταγγίσεις και λιγότερες νοσηλείες<sup>36,37</sup>. Το φάρμακο χορηγείται σε άτομα με βαριά κλινική εικόνα, παιδιά άνω των 5 ετών, χωρίς εμφανή τοξικότητα τουλάχιστον όσον αφορά στο ρυθμό ανάπτυξης, και σε ενήλικους. Πρόσφατα ανακοινώθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης σε βρέφη και νήπια ηλικίας 9-18 μηνών<sup>38</sup>. Γενικά στη δόση που χρησιμοποιείται- κλιμακωτά 20-35 mg/kg ημερησίως – αποδείχθηκε ελάχιστα τοξικό, πλην της γνωστής μυελοτοξικότητας και των δερματολογικών προβλημάτων. Τα άτομα έλκη δεν αποτελούν αντένδειξη για την υδροξουρία. Τα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να τη διακόπτουν πριν την προγραμματισμένη τεκνοποίηση. Τέλος, πολλαπλές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν σαφή συσχέτιση με δευτεροπαθή ανάπτυξη οξείας λευχαιμίας. Πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι η υδροξουρία φαίνεται ότι έχει πολλαπλή ευεργετική δράση στη ΔΝ, γιατί υπάρχουν ενδείξεις ότι δρα στο ενδοθήλιο των αγγείων αναστέλλοντας την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, στο οξειδωτικό stress, στην υπερπηκτικότητα, ενώ παράλληλα αυξάνει τα επίπεδα του οξειδίου του αζώτου και τροποποιεί την έκφραση πολλών γονιδίων των ερυθρών αιμοσφαιρίων<sup>39-43</sup>.

Εκτός από την υδροξουρία υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που, μέσω διαφόρων μηχανισμών, αυξάνουν το ποσοστό της HbF. Μεταξύ αυτών είναι ο υπομεθυλιωτικός παράγοντας decitabine, ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί σε άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στην υδροξουρία. Η χορήγησή του σε σειρά ενηλίκων ασθενών μείωσε τα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια και αύξησε την τιμή της αιμοσφαιρίνης καθώς και τον αριθμό των αιμοπεταλίων<sup>44</sup>.

Το βουτυρικό και άλλα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου αναστέλλουν την αποακετυλίωση των ιστονών (HDAC) και προάγει τη σύνθεση της γ αλυσίδας. Στα πλαίσια κλινικών δοκιμών η χορήγησή του κατά ώσεις 6 ημερών ανά μήνα είχε ευνοϊκά αποτελέσματα. Παρόμοια δράση έχουν επιδείξει και άλλοι HDAC αναστολείς.

Τέλος, ο ανοσομετατρεπτικός παράγοντας πομαλιδομίδη ευνοεί την ερυθροποίηση, την παραγωγή F κυττάρων και τη σύνθεση HbF σε CD34+ κύτταρα, φαίνεται δε να συνεργεί με την υδροξουρία.

### Άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες

Η αποσαφήνιση ικανού μέρους της παθοφυσιολογίας της ΔΝ έχει καταστήσει αρκετά μόρια και μηχανισμούς ελκυστικούς θεραπευτικούς στόχους.

Η αφυδάτωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων παίζει πρωταρχικό ρόλο στο φαινόμενο της δρεπάνωσης. Για να αποτραπεί αυτό μελετάται σε πειραματικό επίπεδο το μόριο senicapoc το οποίο αναστέλλει την πρωτεΐνη Gárdos, η οποία βρίσκεται στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη, όπως και σε πολλά άλλα κύτταρα. Αυτή η ειδική πρωτεΐνη, η Gárdos channel, συσχετίζεται με την αυξημένη ανταλλαγή

ιόντων, ειδικά K, Ca, Cl και την απώλεια K και ύδατος. Προς την ίδια κατεύθυνση, της παρεμπόδισης της αφυδάτωσης του ερυθροκυττάρου, σε άλλες μελέτες δοκιμάζεται η συστηματική χορήγηση μαγνησίου.

Το οξείδιο του αζώτου αποτελεί θύμα της ενδοαγγειακής αιμόλυσης που είναι βασικός παράγων της παθογένεσης των επιπλοκών της ΔΝ. Για να αναπληρωθούν οι απώλειες και να αποκατασταθούν οι πολύπλοκες βιοχημικές μεταβολές έχουν δοκιμασθεί αρκετές μέθοδοι και παράγοντες εμπλεκόμενοι στο μεταβολισμό του NO. Η εισπνοή NO φάνηκε να έχει ευεργετική επίδραση στον πόνο των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Η αργινίνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση με αμφίβολα αποτελέσματα. Με αρκετές επιφυλάξεις λόγω της υποτιθέμενης πιθανότητας εμφάνισης πριαπισμού χορηγήθηκε sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, χωρίς να καταδειχθεί αποτελεσματικότητα. Παραδόξως, φάνηκε ότι παρόμοιοι με το sildenafil παράγοντες έχουν μάλλον ευεργετική επίδραση σε ασθενείς που εμφανίζουν πριαπισμό. Άλλο μόριο που σχετίζεται με το NO και δοκιμάζεται σε ασθενείς με ΔΝ είναι η τετραϋδροβι-οπτερίνη, η οποία φαίνεται να βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Παράγοντες που δοκιμάζονται για την αντιφλεγμονώδη δράση τους είναι οι στατίνες, η σουλφασαλαζίνη και τα κορτικοστεροειδή, τα οποία προσφέρουν μεν ανακούφιση από τον πόνο, αλλά με τη διακοπή τους παρατηρείται υποτροπή.

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και ορισμένοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες φαίνεται ότι καθιστούν τις επώδυνες κρίσεις ηπιότερες.

Τέλος, την προσοχή των ερευνητών στη Νιγηρία έχουν τραβήξει σκευάσματα από βότανα, τα οποία υποτίθεται ότι αναστέλλουν την δρεπάνωση και έχουν ευεργετική επίδραση στις επώδυνες κρίσεις<sup>45</sup>.

### Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι προς το παρόν ο μόνος τρόπος ριζικής θεραπείας της ΔΝ και όταν εφαρμόζεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις έχει πολύ καλά αποτελέσματα. Ένδειξη έχουν άτομα ηλικίας κάτω των 16 ετών με αρχόμενη βλάβη οργάνου όπως ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, οι νεφροί και οι οφθαλμοί ή άτομα με υψηλές ανάγκες σε μεταγγίσεις. Καταλληλότεροι δότες θεωρούνται οι συγγενείς συμβατοί δότες, αλλά μοσχεύματα από άλλες πηγές έχουν χρησιμοποιηθεί με εξ ίσου καλά αποτελέσματα<sup>46-49</sup>. Ωστόσο, λόγω της σχετικά υψηλής θνησιμότητας και των άπτε-ρων επιπλοκών της μεταμόσχευσης γίνεται προσεκτική επιλογή των υποψηφίων.

## Γονιδιακή θεραπεία

Θεωρητικά η εισαγωγή ενός γονιδίου που θα περιορίζε την HbS στο 70-80% θα είχε πολύ καλά κλινικά αποτελέσματα. Προς το παρόν η γονιδιακή θεραπεία είναι στα σπάργανα καθώς έχουν γίνει ικανοποιητικές προσπάθειες σε μοντέλα ποντικών, αλλά η εφαρμογή στον άνθρωπο έχει ακόμα αρκετές –και συχνά απροσδόκητες– δυσχέρειες. Πάντως αναφέρεται ένας ασθενής με θαλασσαιμία στον οποίον εφαρμόστηκε γονιδιακή θεραπεία με επιτυχία<sup>50,51</sup>.

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Την τελευταία δεκαετία το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών έχει επιμηκυνθεί, καθώς μειώθηκε σημαντικά η παιδική θνησιμότητα μετά από την ευρεία εφαρμογή των εμβολιασμών εναντίον του πνευμονιοκόκκου και άλλων μικροβίων και την προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης. Ο μέσος όρος ζωής των ομοζυγωτών κυμαίνεται σε 42-48 έτη και στην Ελλάδα τα κύρια αίτια θανάτου είναι η ηπατική ανεπάρκεια, οι αναπνευστικές επιπλοκές και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια<sup>32</sup>.

---

## Sickle cell disease - New insights

by Ekaterini Megalaki<sup>1</sup>, Maria Stamouli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Metaxa Hospital, Piraeus, Greece, <sup>2</sup>2nd Department of Internal Medicine Propaedeutic, Attikon University Hospital, Haidari, Greece

**ABSTRACT:** Sickle cell disease (SCD) is one of the most frequent hemoglobinopathies worldwide and the first inherited disorder to be studied at the molecular level. SCD is characterized by the presence of hemoglobin S (HbS). HbS tends to polymerize and deform red blood cells into an irreversible sickle shape. SCD affects multiple organs. Its primary manifestations are hemolysis, vasoocclusion and susceptibility to infection. As has been demonstrated in recent years, pathophysiology of the disease, in addition to sickling of red blood cells and vascular occlusion, also includes red cell dehydration, chronic nitric oxide depletion, inflammation and endothelial dysfunction. Diagnosis is established by hemoglobin electrophoresis. Prenatal diagnosis is available through direct detection of the mutation responsible for SCD. SCD has long been known to have a remarkably variable clinical course. Its heterogeneity could be attributed to genetic polymorphisms, a hypothesis that is currently under investigation. The complications of SCD involve many organs and appear very early in life. Hemolytic anemia, aplastic episodes, painful crises and vasoocclusive phenomena gradually lead to organ dysfunction which is often severe. Hydroxycarbamide is known to increase HbF percentage and protects red blood cells from HbS polymerization. It has been demonstrated in many studies that hydroxycarbamide improves the clinical course of the disease. At the same time, new knowledge concerning the pathophysiology of SCD has given way to many new agents that are currently under investigation for therapeutic use. For the moment allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (though not available or appropriate for all patients) is the only curative approach while gene therapy is still the object of intensive research. Early diagnosis and counseling of both the patient and its family, including immunizations and prophylaxis with penicillin, have significantly improved life expectancy as well as quality of life.

## Βιβλιογραφία

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-2031
2. Serjeant GR in Disorders of Hemoglobin, Geographic heterogeneity of sickle cell disease, eds Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel R (Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom), 2001; pp 895-905.
3. Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;67:39-70.
4. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull WHO*. 2001;79:1-15.
5. Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH, Kato GJ, Noonan AS, Steinberg MH. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol*. 2012;87:340-346.
6. Steinberg MH, Adewoye AH. Modifier genes and sickle cell anemia. *Curr Opin Hematol*. 2006;13(3):131-136.
7. Buchanan G, Vichinsky E, Krishnamurti L, Shenoy S. Severe sickle cell disease--pathophysiology and therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1 Suppl):S64-67.
8. Καναβάκη Ι, Ρόμπος Ι, Παπασωτηρίου Ι. Ο ρόλος του

- ενδοθελίου στις αιμοσφαιρινοπάθειες: το παράδειγμα της δρεπανοκυτταρικής νόσου και της ενδιάμεσης μεσογειακής αναιμίας. *Haema*. 2011; 2(3):262-271.
9. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 2013;21,121,8, 1276-1284.
  10. Nolan VG, Adewoye A, Baldwin C, et al. Sick cell Leg Ulcers: Associations with Haemolysis and SNPs in Klotho, TEK and Genes of the TGF- $\beta$ /BMP Pathway. *Br J Haematol*. 2006; 133:570-578.
  11. Ballas SK. Defining the phenotypes of sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2011;35:511-519.
  12. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 02-2117. Revised June 2002.
  13. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sick cell pain: a critical reappraisal. *Blood* 2012;1, 120, 18, 3647-3656.
  14. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, et al. Beyond the Definitions of the Phenotypic Complications of Sick Cell Disease: An Update on Management. *The Scientific World Journal*. 2012; Volume 2012, Article ID 949535, pages 55.
  15. Λειβαδιώτου Μ, Ζάκα Μ, Πραγκασιτή Δ, Δεναξιά Α, Ανθή Α, Φαρμάκης Μ. Οξύ θωρακικό σύνδρομο. Πνεύμων 2005; 18:105-110.
  16. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1154-1165.
  17. Khoury RA, Musallam KM, Mroueh S, Abboud MR. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2011;35:625-635.
  18. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, et al. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2006;108:2923-2927.
  19. Newaskar M, Hardy KA, Morris CR. Asthma in sickle cell disease. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1138-1152.
  20. Gibbs JSR. Cardiovascular complications of sickle cell disease. *Hem Educ*. 2010;4:142-48.
  21. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Inf Dis*. 2010;1:e2-e12.
  22. Prasad AS. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. *Adv Nutr*. 2013;4:176-190.
  23. Strouse JJ, Lanzkron S, Urrutia V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol* 2011;4(6):597-606.
  24. DeBaun MR. Secondary prevention of overt stroke in sickle cell disease: therapeutic strategies and efficacy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:427.
  25. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinsty RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood*. 2012;119:4587-4596.
  26. Fadugbagbe AO, Gurgel RQ, Mendonça CQ, Cipolotti R, dos Santos AM, Cuevas LE. Ocular manifestations in sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr*. 2010;30:19-26.
  27. Sharpe CC, Thein SL. Sick cell nephropathy-a practical approach. *Br J Haematol* 2011;155:287-297.
  28. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Shulkin BL, Hankins JS, Ware RE. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2013 Feb;88:116-9. doi: 10.1002/ajh.23365. Epub 2012 Dec 17.
  29. Kato GJ. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. *J Sex Med* 2012; 9:70-78.
  30. Key NS, Derebail VK. Sick cell trait: novel clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:418-422.
  31. Thogmartin JR, Wilson CI, Palma NA, Ignacio SS, Shuman MJ, Flannagan LM. Sick cell trait-associated deaths: a case series with a review of the literature. *J Forensic Sci*. 2011;56:1352-1360.
  32. Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, et al, on behalf of the Greek Hemoglobinopathies Study Group. A national registry of hemoglobinopathies in Greece: deducted demographics, trends in mortality and affected deaths. *Ann Hematol*. 2012;91:1451-1458.
  33. Beutler E (ed). *Disorders of Hemoglobin Structure: Sick cell anemia and related abnormalities*. 2003;McGraw-Hill, New York.
  34. Βρεττού Χ, Traeger-Συνοδινού J, Καναβάκης Ε. Σύγχρονη προσέγγιση στον προγεννητικό έλεγχο. *Haema* 2011; 2:319-329.
  35. Bartolucci P, Galacteros F. Clinical management of adult sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2012;19:149-155.
  36. Kattamis A, Lagona E, Orfanou I, et al. Clinical response and adverse events in young patients with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2004;21:335-342.
  37. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 2009:62-69.
  38. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, et al. Wang, for the BABY HUG Investigators. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012;120:4304-4310.
  39. Liu YH, Wu WC, Lu YL, Lai YJ, Hou WC. Antioxidant and amine oxidase inhibitory activities of hydroxyurea. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74:1256-1260.
  40. Vankayala SL, Hargis JC, Woodcock HL. Unlocking the binding and reaction mechanism of hydroxyurea substrates as biological nitric oxide donors. *Chem Inf Model*. 2012;52:1288-1297.
  41. Flanagan JM, Steward S, Howard TA, et al. Hydroxycarbamide alters erythroid gene expression in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2012;157:240-248.
  42. Almeida CB, Scheiermann C, Jang JE, et al. Hydroxyurea and a cGMP-amplifying agent have immediate benefits on acute vaso-occlusive events in sickle cell disease mice. *Blood*. 2012; 120:2879-2888.
  43. Colella MP, De Paula EV, Conran N, et al. Hydroxyurea is associated with reductions in hypercoagulability markers in sickle cell anemia. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1967-1670.

44. Attaga KI. Novel therapies in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2009:54-61.
45. Oniyangi O, Cohall DH. Phytomedicines (medicines derived from plants) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*.2013; Jan 31, 1, CD004448
46. Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:273-279.
47. MM Hsieh, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood*. 2011; 118:1197-1207.
48. Matthes-Martin S, Lawitschka A, Fritsch G, et al. Stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2013 Feb 1. doi: 10.1111/ejh.12082. [Epub ahead of print]
49. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, et al. Long Term Outcome and Evaluation of Organ Function in Pediatric Patients Undergoing Haploidentical and Matched Related Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Feb 14. pii: S1083-8791(13)00082-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.02.010. [Epub ahead of print]
50. Dong A, Rivella S, Breda L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res*. 2013.
51. Payen E, Leboulch P. Advances in stem cell transplantation and gene therapy in the  $\beta$ -hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:276-283.