



«Θαλασσαιμία: Η σημασία πρόληψης και ενημέρωσης στο σχολικό πλαίσιο»

Παρασκευή, 3 Μαρτίου 2023

«Τι είναι η Θαλασσαιμία»

Δρ. Σωτηρούλα Χρίστου
Κλινική Θαλασσαιμίας Λευκωσίας
NAM III



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Εισαγωγή

Thalassaemia was defined as a clinical entity in 1925 when Dr. Thomas B. Cooley presented a paper at the annual meeting of the American Paediatric Society describing five young children with **severe anaemia, splenomegaly, and peculiar bone abnormalities.**

Cooley TB et al. Trans Amer Pediatr Soc 37:29, 1925.



European
Reference
Network

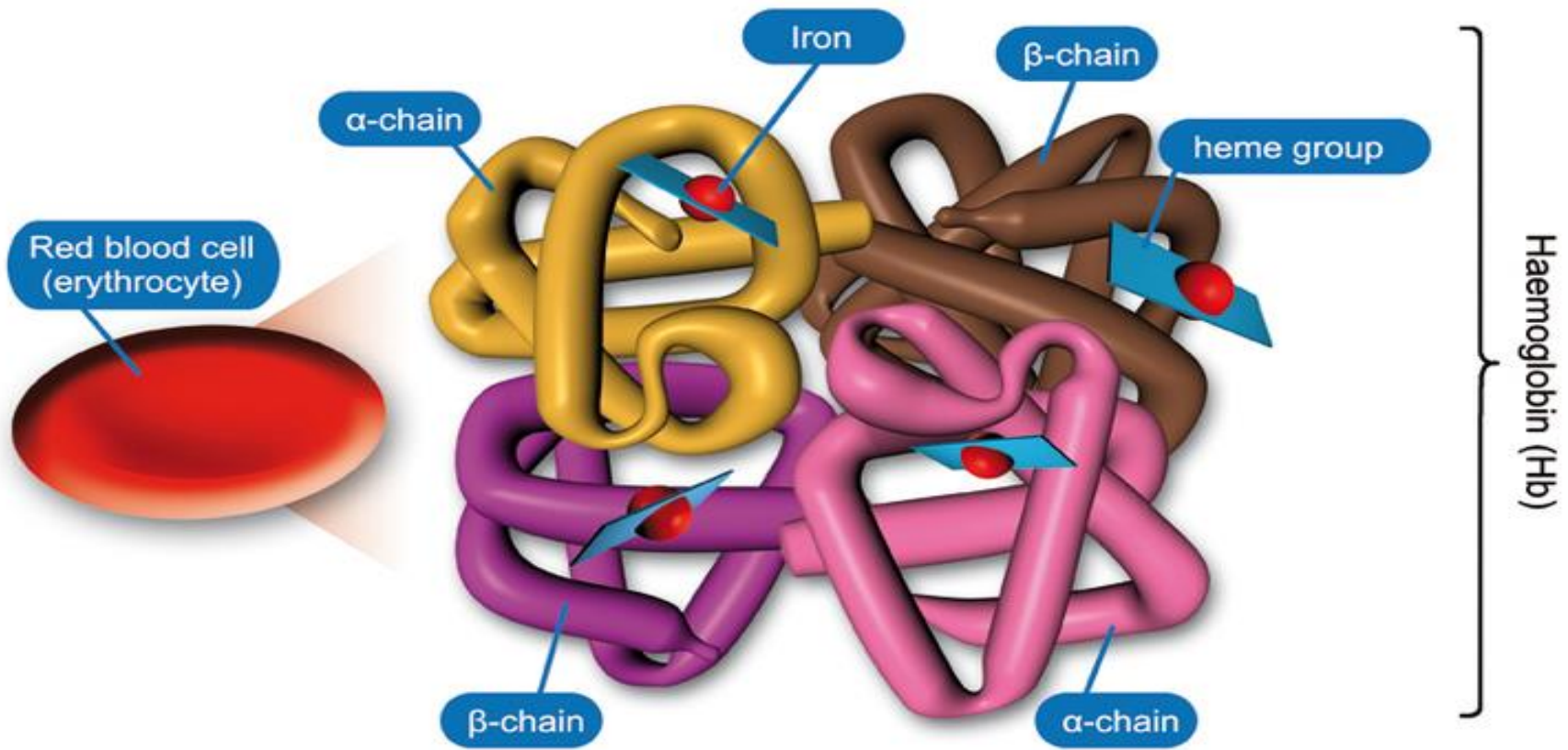
Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Δομή Αιμοσφαιρίνης

Structure of haemoglobin



Each erythrocyte (RBC) contains ~270 million haemoglobin molecules

Αιμοσφαιρίνη

- Το μέσο ερυθρό αιμοσφαίριο περιέχει 350 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης, καθένα από τα οποία μπορεί να μεταφέρει 4 μόρια οξυγόνου.
- Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης εξαρτάται από τα γονίδια του οργανισμού . Στην περίπτωση που κάποια γονίδια είναι παθολογικά, η δομή ή η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης δεν είναι η σωστή με αποτέλεσμα η παροχή οξυγόνου προς τους ιστούς να είναι μικρότερη, μια κατάσταση που ονομάζεται **αναιμία**



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Είναι κληρονομικές διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης, που οφείλονται σε **γονιδιακά αίτια**. Αποτελούν μία από τις συχνότερες γενετικές διαταραχές του ανθρώπου.

Διαιρούνται σε δύο κατηγορίες:

- I. Αυτές που οδηγούν σε **ποσοτική διαταραχή** της αιμοσφαιρίνης (Θαλασσαιμίες)
- II. Αυτές που οδηγούν σε **ποιοτική διαταραχή** της δομής της αιμοσφαιρίνης (Αιμοσφαιρινοπάθειες)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

I. Θαλασσαιμίες

Μία από τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης παράγεται σε χαμηλότερο ποσοστό

- α-θαλασσαιμίες
- β-θαλασσαιμίες
- Κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης HbF

II. Αιμοσφαιρινοπάθειες

Παραγωγή ανώμαλης αιμοσφαιρίνης

- HbS είναι η πιο συχνή ανώμαλη Hb
 - HbC
 - HbD
 - HbE
 - HbO
- } σπανιότερα



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ - ΟΡΙΣΜΟΣ

- Οι θαλασσαιμίες αποτελούν ετερογενή ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε γονιδιακές βλάβες, η οποία μπορεί να είναι έλλειψη σε γονίδιο ή μετάλλαξη των πεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης, οι οποίες οδηγούν σε ελάττωση μέχρι πλήρη αναστολή της παραγωγής μιας ή περισσότερων από πεπτιδικές αλυσίδους της αιμοσφαιρίνης. Αυτό μπορεί να προκαλέσει την σύνθεση μη φυσιολογικών μορίων αιμοσφαιρίνης και επομένως να προκληθεί αναιμία, το χαρακτηριστικότερο γνώρισμα της νόσου
- Χαρακτηρίζονται από **ποσοτική** και όχι ποιοτική διαταραχή **στη σύνθεση** μίας ή περισσότερων αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης.
- Είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων που οδηγούν σε επιλεκτική **ανεπάρκεια σύνθεσης** των **α- ή β-αλυσών**.
- Κληρονομούνται με τον σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Χωρίζεται σε διάφορες υποομάδες ανάλογα με τα είδη των αλυσίδων που δεν παράγονται :

α-Μεσογειακή Αναιμία

β-Μεσογειακή Αναιμία (πιο σοβαρή)

β^ο: δεν παράγονται β-αλυσίδες

β⁺: ελαττωμένη παραγωγή β-αλυσίδων

δ : δεν παράγονται δ-αλυσίδες

γ : δεν παράγονται γ-αλυσίδες



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ

Σε ότι αφορά την παθοφυσιολογία των θαλασσαιμιών υπάρχουν τρεις σημαντικές διαφορές μεταξύ α- και β-θαλασσαιμίας:

1. στους περισσότερους τύπους β-θαλασσαιμίας η διαταραχή είναι μία σημειακή μετάλλαξη, ενώ στην α-θαλασσαιμία είναι η απώλεια ολόκληρων τμημάτων γενετικού υλικού (υπάρχουν βέβαια εξαιρέσεις)

2. η έναρξη των συμπτωμάτων στην α-θαλασσαιμία γίνεται από τη στιγμή της γέννησης, αφού διαταράσσονται η HbA και η HbF. Στη β-θαλασσαιμία τα συμπτώματα εμφανίζονται 6 μήνες μετά τη γέννηση διότι τότε η παραγωγή των β-αλυσίδων φτάνει στο μέγιστο

3. η αιτία της αναιμίας στη β-θαλασσαιμία είναι κυρίως η μη αποδοτική ερυθροποίηση, ενώ στην α-θαλασσαιμία η περιφερική αιμόλυση.



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Παθοφυσιολογία της α-Θαλασσαιμίας

- Ανεπαρκής παραγωγή Hb
- Βλάβη των κυττάρων της ερυθράς σειράς
- Οι πλεονάζουσες β αλυσίδες σχηματίζουν τετραμερή μόρια (β4), τα οποία είναι μεν ασταθή και καθιζάνουν στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά είναι σχετικά σταθερότερα από τα τετραμερή α4, τα οποία σχηματίζονται στη β-θαλασσαιμία. Αποτέλεσμα αυτής της διαφοράς είναι το γεγονός ότι η καθίζηση των τετραμερών και η βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης επέρχεται αργότερα στην α-θαλασσαιμία και αφορά περισσότερο τα κυκλοφορούντα ερυθρά, τα οποία καταστρέφονται τελικά πρώιμα στο σπλήνα. Η α-θαλασσαιμία, λοιπόν, εκδηλώνεται ως ένα **χρόνιο αιμολυτικό νόσημα**.



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Κλινική εικόνα και εργαστηριακή διάγνωση

- **Ήπιοι α-θαλασαιμικοί φαινότυποι**
Ασυμπτωματικοί φορείς) (-α/αα, αα/---, α/-α)
- **Αιμοσφαιρινοπάθεια Η** (---/-α)
Αναιμία, ίκτερος, ηπατοσπληνομεγαλία
ΗΛ/Ηb: ΗbH (β4) 2-40% + A, A2, F
- **Εμβρυϊκός ύδρωψ**(---/---)
Ενδομήτριος θάνατος ή θάνατος αμέσως μετά
την γέννηση. ΗΛ/Ηb: ΗbBarts (γ4) + ΗbH
(β4)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασαιμίας

β-Θαλασσαιμία

Η β-μεσογειακή αναιμία είναι μια νόσος με αυξημένη συχνότητα στη Μεσόγειο.

Χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη ή παντελή έλλειψη σύνθεσης αιμοσφαιρίνης Α λόγω αδυναμίας σύνθεσης των β- αλυσίδων της

- Υπάρχει εξαιρετικά **μεγάλη ποικιλία μορφών**, ανάλογα με το αν υπάρχει ομοζυγωτική ή ετεροζυγωτική κατάσταση και αν υπάρχει πλήρης ή μερική αδυναμία παραγωγής αλυσίδων



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Επιδημιολογία

- Ιδιαίτερα συχνή στους λαούς της Μεσογείου, Άραβες και Ασιάτες. Στην Κύπρο 16%, στην Ασία 3-8%.
- Στην Ελλάδα >8% του πληθυσμού είναι φορέας κάποιου θαλασσαιμικού νοσήματος
- Στην Ελλάδα ~ 3,500 άτομα πάσχουν από ΜΑ



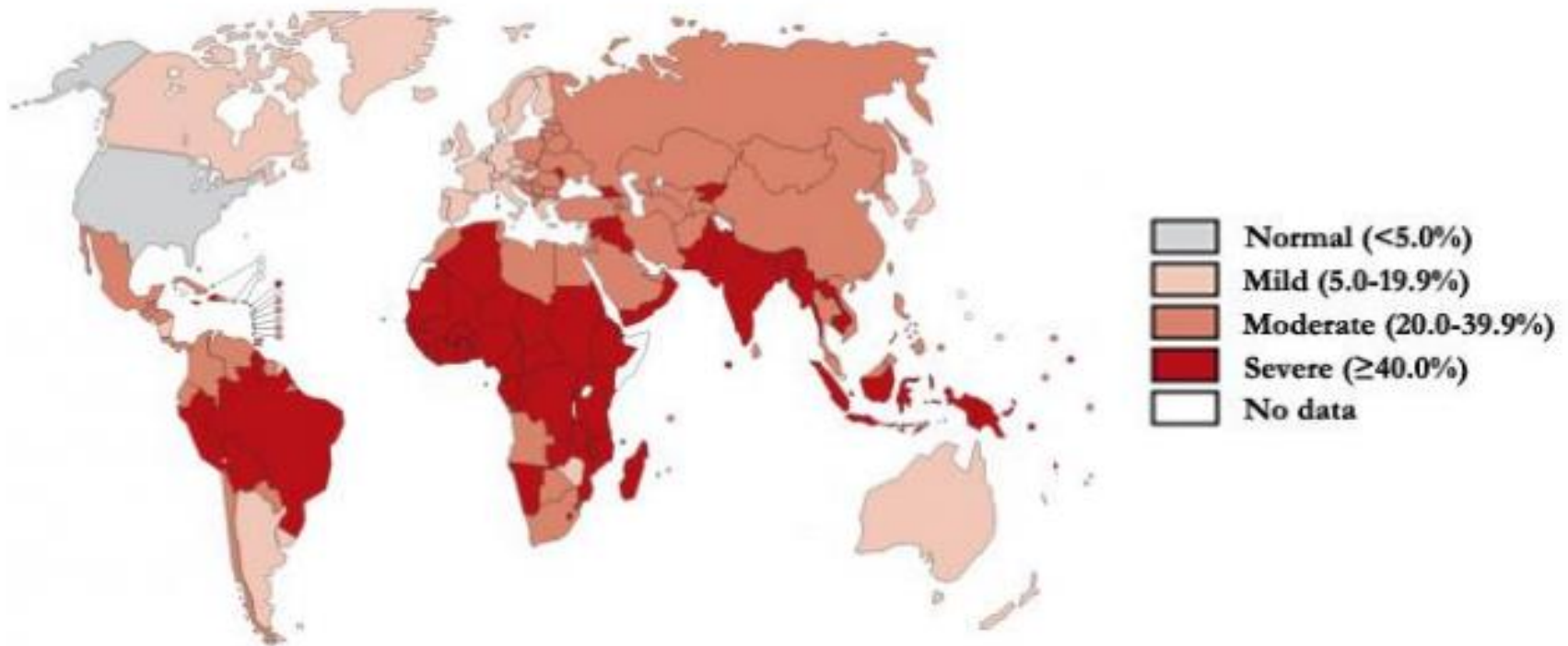
European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Επιδημιολογία β-Θαλασσαιμίας



Εικόνα 1.3 Συχνότητα εμφάνισης αναιμίας σε παγκόσμιο επίπεδο (Πηγή: World Health Organization, 2015)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Επιδημιολογία της Θαλασσαιμίας στην Κύπρο

- ❖ **1:7 (15%)** κατοίκους είναι φορέας της β-Μεσογειακής αναιμίας
- ❖ **1:158** νεογέννητα αναμένεται να πάσχει από β-ομόζυγο μεσογειακή αναιμία
- ❖ **1:1000** άτομα του πληθυσμού πάσχουν από β-ομόζυγο μεσογειακή αναιμία
- ❖ **20-25%** του πληθυσμού είναι φορέας της α-θαλασσαιμίας
- ❖ **1:500 (0,2%)** είναι φορέας της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΜΟΡΦΕΣ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Μείζων
Θαλασσαιμία
(ή v.Cooley)

Γονότυπος:
 β^0/β^0 ή β^+/β^+
ή β^0/β^+

Ενδιάμεση β-
Θαλασσαιμία
(ετερόζυγη
με β^{++})

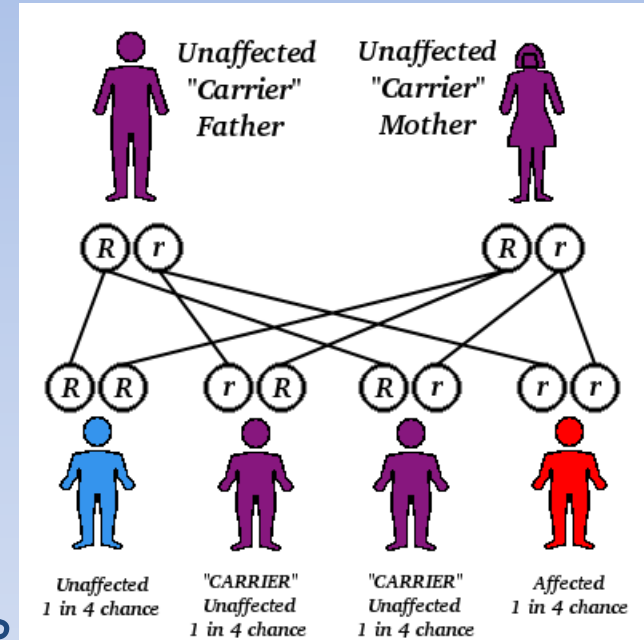
Γονότυπος:
 β^{++}/β^0 ή β^{++}/β^+
ή β^+/β^+

Ελάσσον
(ετερόζυγη
με β^N) β-
Θαλασσαιμία
(ή «στίγμα»)

Γονότυπος:
 β^{++}/β^N ή
 β^+/β^N ή
 β^0/β^N

Έλασσον ή Ετέροζυγη β-Θαλασσαιμία

- Ετεροζυγωτία φυσιολογικής και παθολογικής β
- Γονότυπος: β^{++}/β^N ή β^{+}/β^N ή β^0/β^N
- Φορείς της νόσου :
 - Ελλάδα 7,5%
 - Κύπρος, Σαρδηνία 15-17%
 - Μαύρη φυλή 0,5-1%



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Κλινική Εικόνα

- Ασυμπτωματικά άτομα
- Εύκολα αναπτύσσου αναιμία μετά από σιδηροπενία (κύηση) ή λοίμωξη

I. Ασθενείς με γονίδιο ελαφράς ετερόζυγης (β^+) Μεσ.Αν.

ασυμπτωματικοί, με ελαφρά μικροκυττάρωση

II. Ασθενείς με γονίδιο ετερόζυγης β^0 Μεσ.Αν.
μπορεί να έχουν :

- ήπια αναιμία
- δικτυοερυθροκυττάρωση
- σπληνομεγαλία



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Εργαστηριακά ευρήματα ετερόζυγου β-ΜΑ

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες
MCV, MCH, MCHC Μειωμένοι (RDW: κ.φ.)

Επίχρισμα περιφερικού αίματος Υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη

Επίπεδα Hb Συνήθως φυσιολογικά Hb >10gr/d

RBC (αριθμός ερυθρών) Αυξημένος

Μυελός Ήπια ερυθροβλαστική αντίδραση

Ηλεκτροφόρηση Hb Αυξημένη HbA2 (3,5%-5,5%)
HbF κ.φ. ή αυξημένη (σε β/β^ο)

Λόγος α/β αλυσίδων Αυξημένος (υπεροχή των α-αλύσεων)



Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΤΕΡΟΖΥΓΗΣ Β-ΜΕΣ.ΑΝ.

- ✓ Διάγνωση
- ✓ Οικογενειακός προγραμματισμός
- ✓ Όχι άσκοπη χορήγηση σιδήρου
- ✓ Συνιστάται δια βίου χορήγηση 0,5mg /die



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Κληρονομικότητα

Η νόσος της Μεσογειακής Αναιμίας κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, δηλαδή για να γεννηθεί ένα παιδί πάσχων, πρέπει να είναι και οι δύο γονείς "φορείς" της νόσου, με πιθανότητα γέννησης πάσχοντος ένα στα τέσσερα



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

β-Θαλασσαιμίες

- ❖ Οι β-ΜΑ αποτελούν μια ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε ελαττωμένη σύνθεση της β αλυσίδας, λόγω **μεταλλάξεων του β γονιδίου** (στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11).
- ❖ Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα η περίσσεια των α-αλυσίδων να σχηματίζει τετραμερή με σφαιρίνες δ ή γ, σχηματίζοντας αντίστοιχα τις αιμοσφαιρίνες Α2 και F.
- ❖ Η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται από τη φύση της μετάλλαξης (Μείζον ή Ενδιάμεσος μορφή)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Μοριακή παθολογία

- ❖ Οι περισσότεροι τύποι β-θαλασσαιμίας οφείλονται σε **εστιακή μετάλλαξη** και αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό που τη διαχωρίζει σαφώς από την α-θαλασσαιμία, όπου συνήθως προκαλείται από έλλειψη γενετικού υλικού
- ❖ Έχουν περιγραφεί περισσότερες από **300 μεταλλάξεις** που αφορούν το γονίδιο της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Γενετικές Διαταραχές

Οι γενετικές διαταραχές παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Έχουν καταγραφεί περίπου 300 μεταλλάξεις στο β γονίδιο (11 οι συχνότερες)

Οι μεταλλάξεις, οι οποίες μειώνουν τη σύνθεση των β αλυσίδων αιμοσφαιρίνης είναι γνωστές ως μεταλλάξεις β^+ (βήτα συν) MA

Οι μεταλλάξεις, οι οποίες καταργούν τη σύνθεση τους ως μεταλλάξεις β^0 (βήτα μηδέν) MA

Οι μεταλλάξεις που επιτρέπουν σε σημαντικό βαθμό τη σύνθεση των β-αλυσίδων είναι γνωστές ως μεταλλάξεις β^{++} .



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Ελληνική
Θαιμολογίας

Παθοφυσιολογία β-Θαλασσαιμίας (μη αποδοτική ερυθροποίηση)

- ❖ Στην β-Θαλασσαιμία η μη αποδοτική ερυθροποίηση, αποτελεί το βασικό παθογενετικό μηχανισμό
- ❖ Η ερυθροποίηση είναι μη αποδοτική σε ποσοστό 90% ενώ και αυτό το 10% των ερυθρών που παράγεται έπειτα από φυσική επιλογή (είναι τα καλύτερα δυνατά ερυθρά που μπορούν να παραχθούν) είναι παθολογικά και έχουν σύντομο χρόνο επιβίωσης λόγω καταστροφής τους στον σπλήνα.



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Παθοφυσιολογία β-θαλασσαιμίας

- ❖ Η πλήρης ή πολύ ελαττωμένη σύνθεση β αλυσίδων έχει σαν αποτέλεσμα την **περίσσεια των α αλυσίδων**
- ❖ Η άθροιση των α αλυσίδων γίνεται στο στάδιο του πρώιμου πολυχρωματόφιλου ερυθροβλάστη. Η περίσσεια των α αλυσίδων **συνδέεται με την πυρηνική μεμβράνη όπως και με την κυτταρική μεμβράνη**
- ❖ Αποτέλεσμα είναι η δημιουργία **ενδοπυρηνικών εγκλείστων** τα οποία θα επιφέρουν βλάβη του πυρήνα του κυττάρου
- ❖ Έτσι γίνεται **ενδομυελική καταστροφή του ερυθροβλάστη ή επιβράδυνση της ωρίμανσής του ή εμφάνιση στην κυκλοφορία**



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Παθοφυσιολογία των κλινικών εκδηλώσεων στη β-Μεσ.Αν.

- Η έλλειψη ή η μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων συνοδεύεται από υπερπαραγωγή γ-αλυσίδων και δ-αλυσίδων
- Οι α-αλυσίδες που περισσεύουν σχηματίζουν τετραμερή (α₄) που κατακρημνίζονται και προκαλούν:
 - ✓ πρόωρο θάνατο των ερυθροβλαστών εντός του μυελού (ενδομυελική καταστροφή)
 - ✓ πρόωρη φαγοκυττάρωση των ερυθροκυττάρων στο σπλήνα (εξαγγειακή αιμόλυση).



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Excess free globin chains

Chain precipitates

Cell membrane damage

Reb blood cells

Bone marrow

Hemolysis

Ineffective erythropoiesis

Anaemia

Erythropoietin increased

Iron absorption increased

Blood transfusion

Bone marrow expansion

Iron loading

Skeletal changes

Hypermetabolic state

Cardiac death

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

- Μυελοειδές αρχέγονο κύτταρο CFU-GEMM
- Δεσμευμένα προγονικά κύτταρα ερυθράς σειράς

BFU-E (burst-forming unit-erythroid)

CFU-E (colony-forming unit-erythroid)

Προερυθροβλάστη

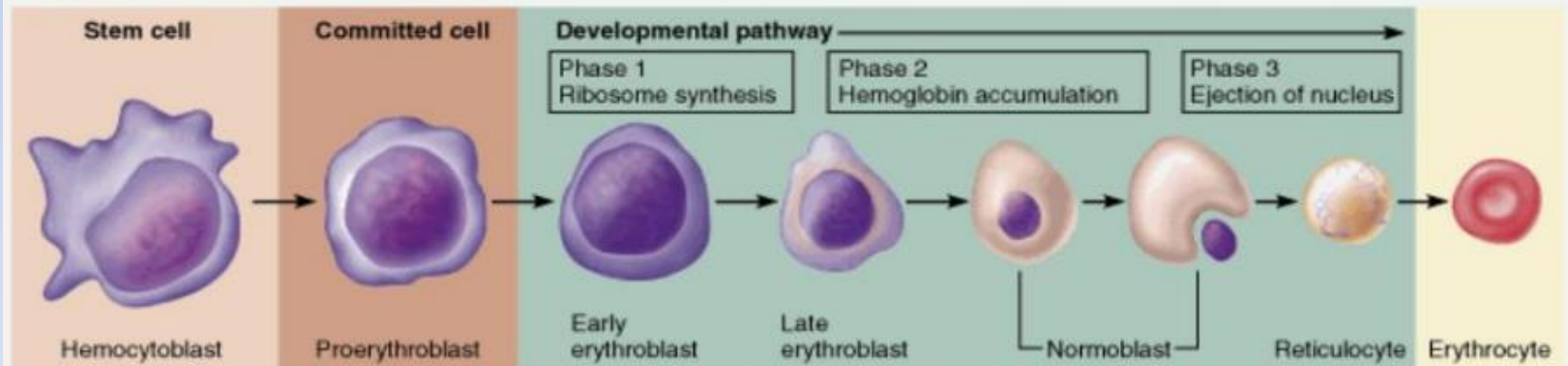
Βασεόφιλη ερυθροβλάστη

Πολυχρωματόφιλη ερυθροβλάστη

Ορθόχρωμη ερυθροβλάστη

ΔΕΚ

Ερυθροκύτταρα



Επιπτώσεις στο Φαινότυπο

- \uparrow RBC (αύξηση αριθμού ερυθρών)
- \downarrow MCV (μείωση μέσου όγκου ερυθρών)
- \downarrow MCH (\downarrow μέσης ποσότητας Hb ανά ερυθροκύτταρο)
- \uparrow (Hb A₂) συνήθως μεταξύ 4-6%.

Παρ' όλα αυτά υπάρχουν εξαιρέσεις με φυσιολογικό ή διαφορετικό φαινότυπο

Εργαστηριακά Ευρήματα

ΜΥΕΛΟΣ ΟΣΤΩΝ

- Υπερπλασία ερυθρής σειράς με βασεόφιλη στίξη
- Αύξηση σιδήρου στο μυελό (χρώση μυελού)

ΚΛΑΣΜΑΤΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (Με ηλεκτροφόρηση ή HPLC)

- Αιμοσφαιρίνη A: Απούσα ή μειωμένη
- Αιμοσφαιρίνη F: Αυξημένη
- Αιμοσφαιρίνη A2: Αυξημένη

ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Αύξηση χολερυθρίνης και LDH



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Εργαστηριακά Ευρήματα

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

- Σοβαρή Υπόχρωμη Μικροκυτταρική Αναιμία
- Μεγάλη πτώση Hb, MCV, MCH, MCHC
- Αυξημένα Δικτυοερυθροκύτταρα στο αίμα
- Οι αναλυτές καταγράφουν τα ερυθρά ως αιμοπετάλια (πλασματική αύξηση αιμοπεταλίων)
- Λευκά και αιμοπετάλια ελαφρώς αυξημένα

ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

- Ποικιλοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη
- Παρουσία ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Κλινική εικόνα β-Μ.Α.

Μετά τον 3ο-6ο μήνα το παιδί εμφανίζει :

- Έντονη ωχρότητα (λόγω της βαριάς αναιμίας, η οποία συνήθως διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια κάποιας λοίμωξης)
- Λεμονοειδή απόχρωση , ίκτερο (λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και της αιμόλυσης)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Φαινότυπος β-Θαλασσαιμίας

Α. Η μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και η ελαττωμένη επιβίωση των ερυθροκυττάρων οδηγούν σε:

- Χρόνια Αιμολυτική Αναιμία
- Ίκτερο
- Συνεχή εμφάνιση Χολολιθίασης
- Η Αναιμία → Χρόνια Ιστική Υποξία → Υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη του παιδιού
- Αυξημένα επίπεδα σιδήρου και κίνδυνος εναπόθεσή του σε καρδιά και ήπαρ (διόγκωση ήπατος)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Φαινότυπος β-Θαλασσαιμίας

Β. Η αυξημένη ενδομυελική ερυθροποίηση οδηγεί σε παραμόρφωση των οστών, ιδιαίτερα κρανίου-προσώπου
Χαρακτηριστικό πρόσωπο (προεξέχουν τα ζυγωματικά και χάλκινο χρώμα)

Γ. Η εξωμυελική ερυθροποίηση συνεπάγεται

- Ηπατομεγαλία
- Υπερσπληνισμό → Αναιμία(επιδείνωση της αναιμίας)
→ Θρομβοπενία
→ Λευκοπενία (ευαισθησία σε λοιμώξεις)

Δ. Οι πολλές μεταγγίσεις οδηγούν σε πολλές επιπλοκές:
Αιμοσιδήρωση με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας κλπ.



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Κλινική εικόνα β-Μ.Α.



Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της θαλασσαιμίας περιλαμβάνουν:

- Κούραση
- Αδυναμία
- Κρύα χέρια και πόδια
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Κακή διατροφή
- Χλωμή εμφάνιση
- Κίτρινο αποχρωματισμό του δέρματος (ίκτερος)
- Παραμορφώσεις των οστών του προσώπου
- Αργή ανάπτυξη
- Κοιλιακό πρήξιμο
- Σκούρα ούρα



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Επιπλοκές

Α. Οφείλονται στην **Αναιμία**

Χρόνια Αιμόλυση

Χολολιθίαση

Ευπάθεια σε λοιμώξεις

Θρομβωτικά Επεισόδια

Οστεοπενία, Οστεοπόρωση

Νεφρική δυσλειτουργία



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Υπερσιδήρωση από τις Μεταγγίσεις αίματος

- Οι μεταγγίσεις ωφελούν τα άτομα με θαλασσαιμία, όμως επιβαρύνουν τον οργανισμό με υπερβολική ποσότητα σιδήρου, κάτι που είναι βλαβερό για πολλά ζωτικά όργανα (καρδιά, συκώτι, ενδοκρινείς αδένες).
- Η υπερφόρτωση σιδήρου ή αιμοσιδήρωση, είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία μπορεί να αναπτυχθεί μετά από 10 μόλις μεταγγίσεις αίματος. Ο οργανισμός δεν διαθέτει έναν εγγενή μηχανισμό απομάκρυνσης της περίσσειας σιδήρου η οποία σπάνια προκαλεί ορατά συμπτώματα μέχρι να συμβεί κάποια σοβαρή βλάβη (παλαιότερα το συχνότερο αίτιο θανάτου όσων έπασχαν από μεσογειακή αναιμία ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια).
- Οι ασθενείς με αιμοσιδήρωση χρειάζονται θεραπεία για την απομάκρυνση του σιδήρου με χηλικούς παράγοντες. Σήμερα είναι εφικτή η πλήρης αποσιδήρωση του οργανισμού των ασθενών και αυτό τους επιτρέπει να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή (υπάρχουν χάπια που έχουν θεαματικά αποτελέσματα).



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Υπερσιδήρωση από τις Μεταγγίσεις αίματος



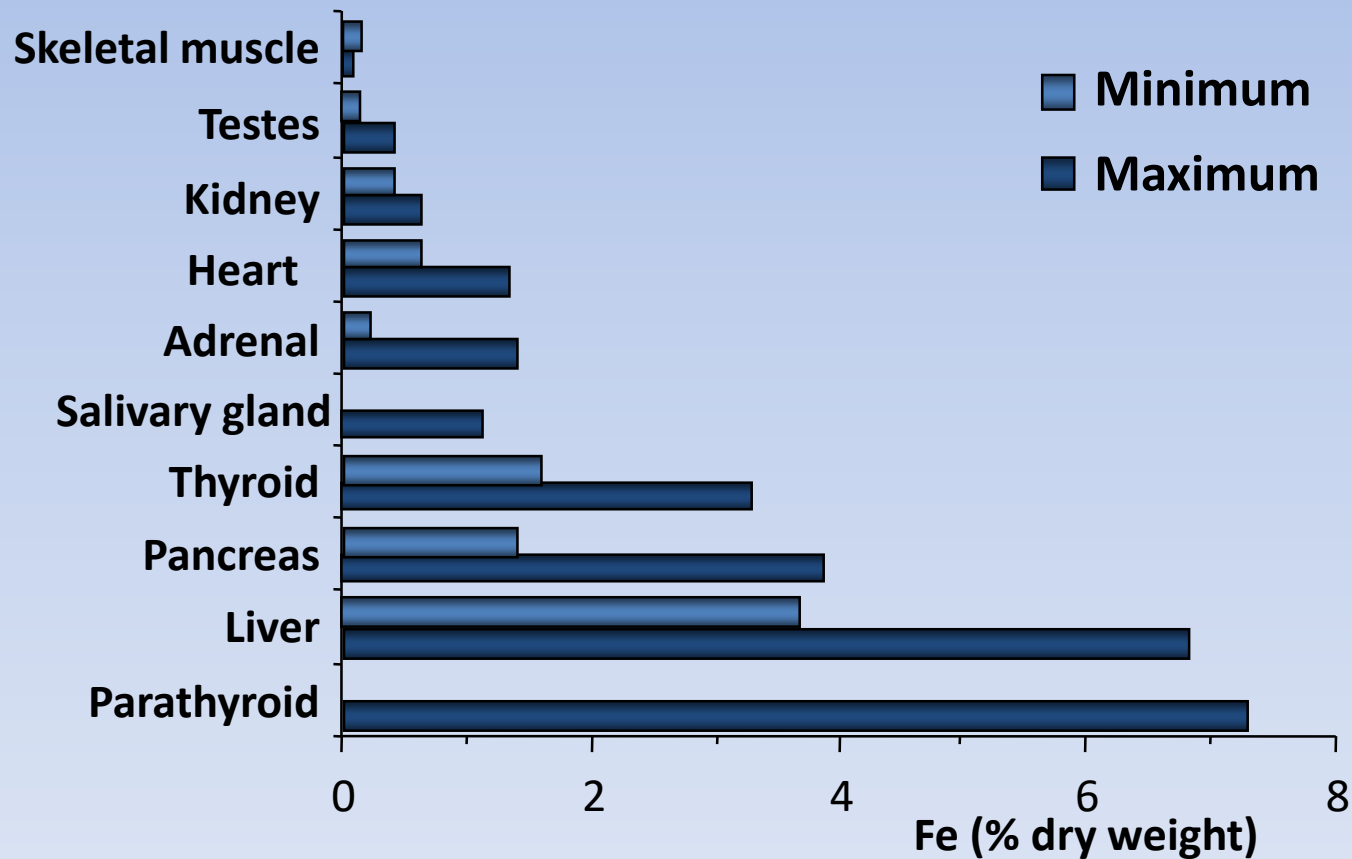
200–250 mg iron:
Whole blood: 0.47 mg iron/mL 'Pure'
red cells: 1.16 mg iron/mL

Porter JB. *Br J Haematol* 2001;115:239–252

- 1 μονάδα αίματος περιέχει 200 mg iron
- Ένα άτομο με θαλασσαιμία που είναι περίπου 60 kg λαμβάνει 45 μονάδες αίματος τον χρόνο
- Ετήσια πρόσληψη σιδήρου
9 g σιδήρου/ έτος
 - 0.4 mg iron/kg body wt/day
- Επιπλέον 4 mg/day απορροφούνται από το Γ.Σ.
 - Up to 1.5 g iron/year

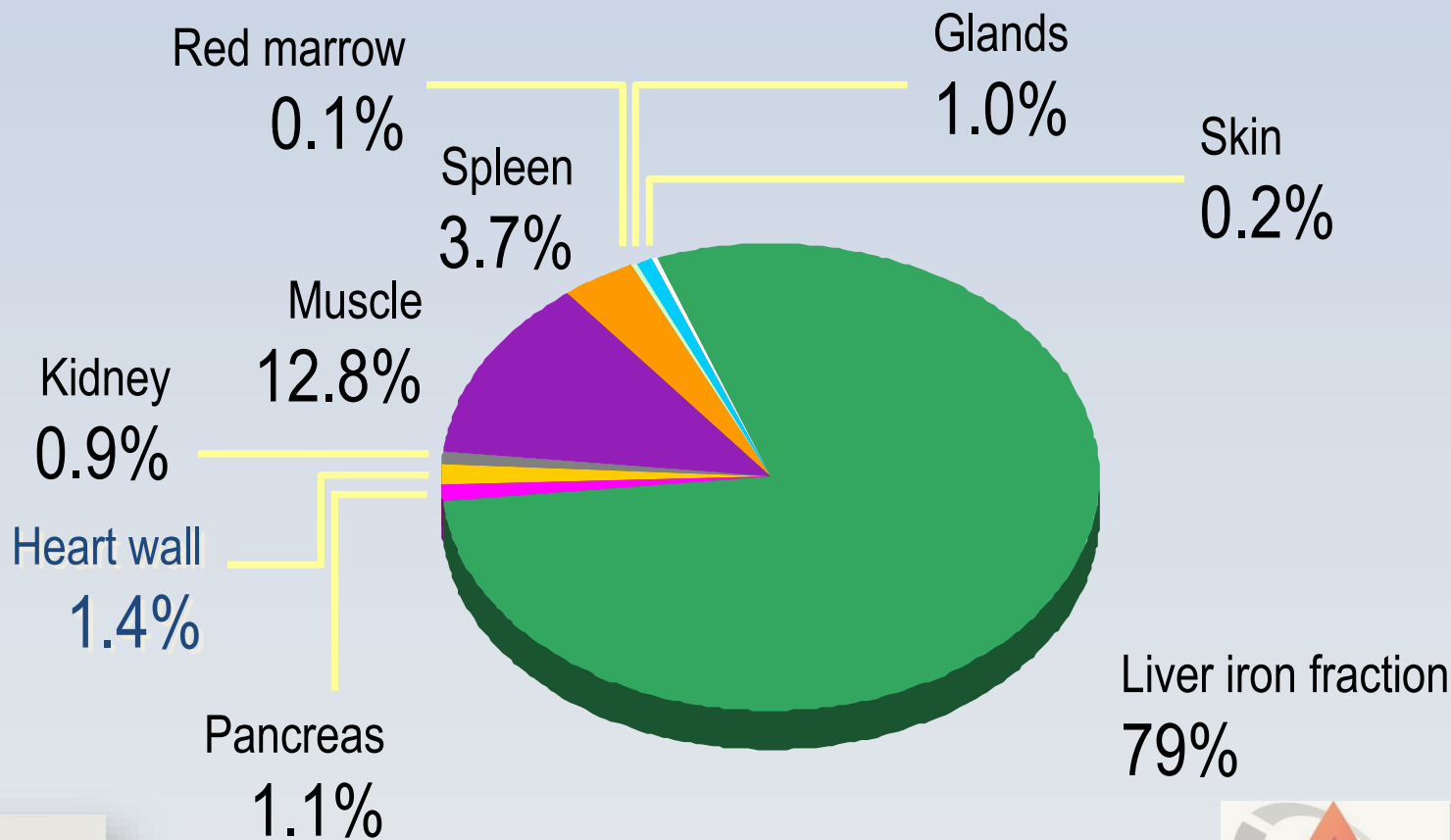
ΣΥΝΟΛΟ 10,5 g σιδήρου/ έτος

Distribution of body iron at post-mortem in pre-chelation era



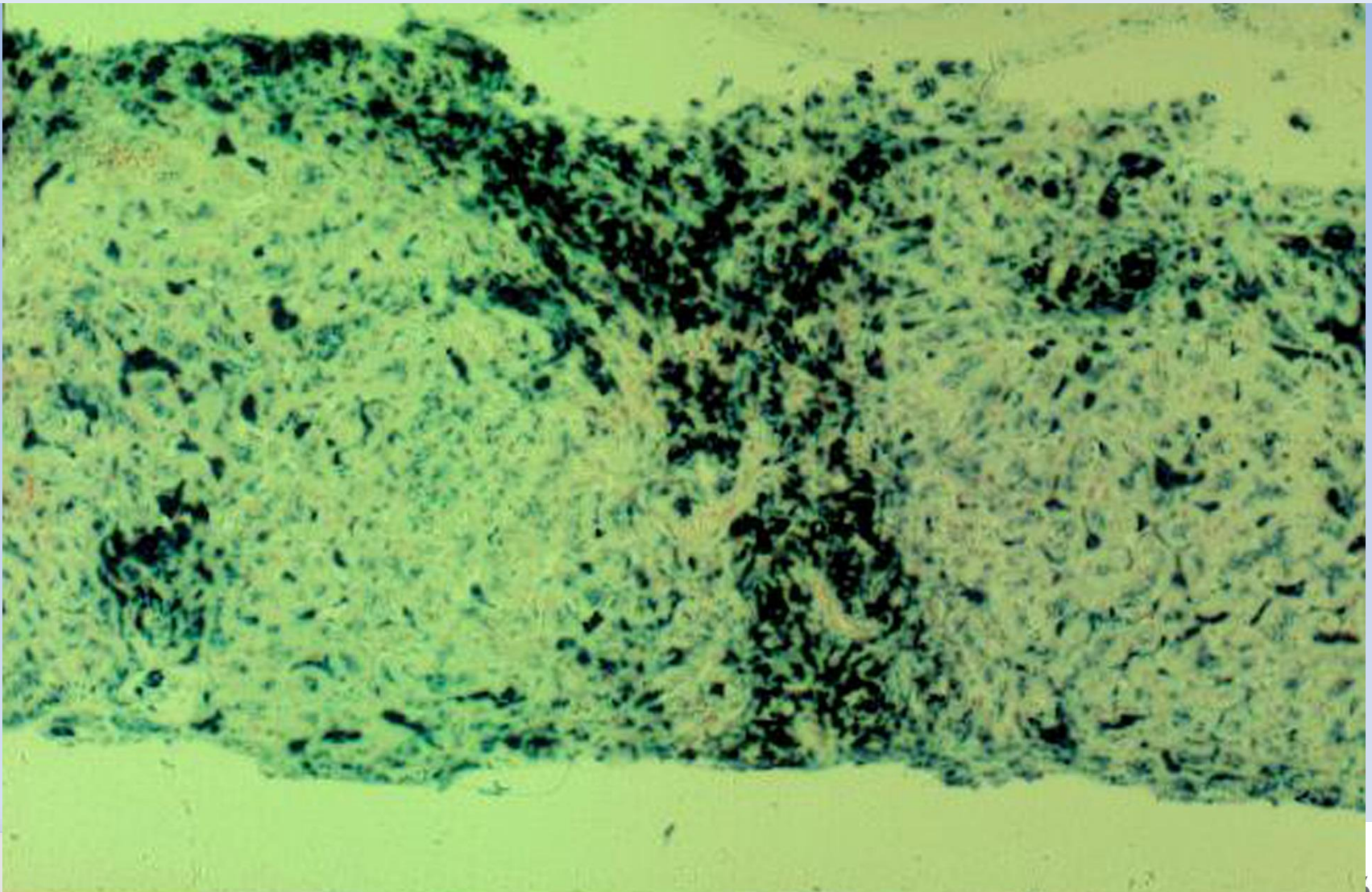
Adapted from Modell B, Mathews R. Birth Defects Orig Artic Ser. 1976;12:13-29.

Distribution of Iron Stores in Transfusion-Dependent Thalassaemia Patients

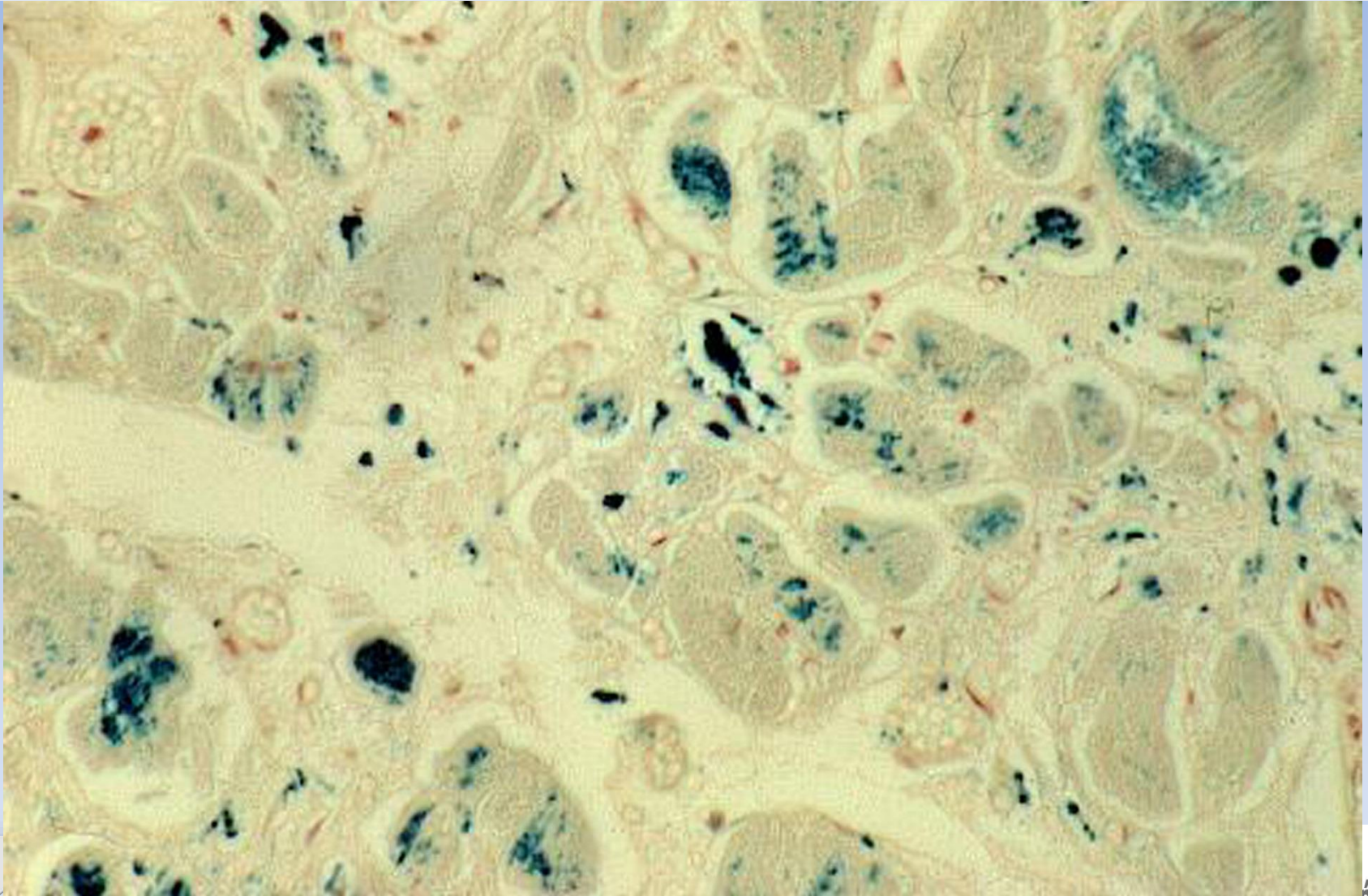


Autoptic data; from B. Modell, 1976

LIVER BIOPSY IRON



Cardiac IRON



Επιπλοκές β-Μ.Α.

Β. Οφείλονται στην υπερφόρτιση των ιστών με σίδηρο

- Υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη
- Ενδοκρινολογικές επιπλοκές
- Διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης
- Καρδιολογικές επιπλοκές
- Ηπατική ίνωση, κίρρωση



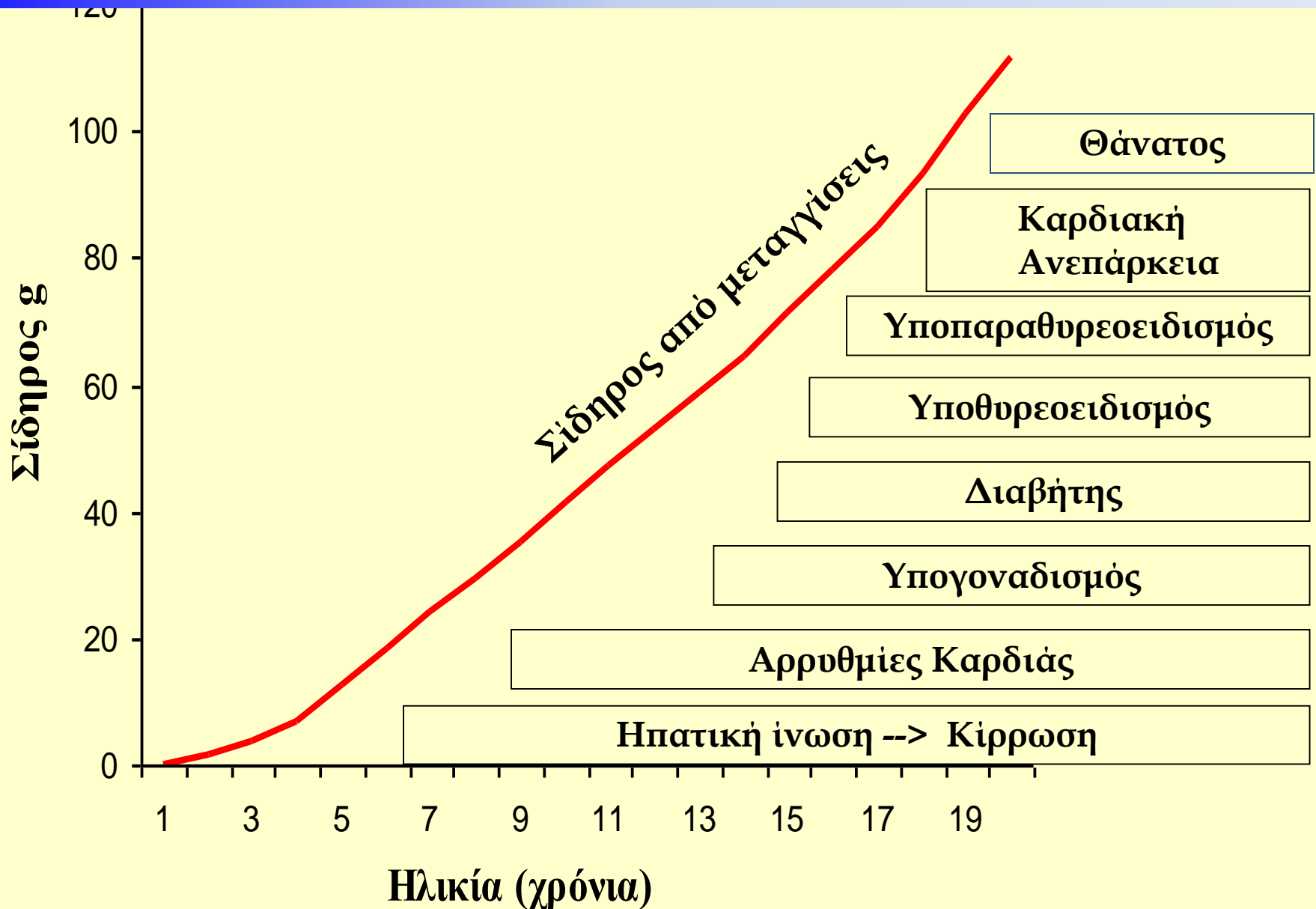
European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Επιπλοκές της Αιμοσιδήρωσης από μεταγγίσεις σε άτομα με Μεσογειακή Αναιμία χωρίς αποσιδήρωση



Διατομεακή Μελέτη σε 342 ασθενείς του Αρχείου του Δικτύου Κλινικών Ερευνών Μεσογειακής Αναιμίας με ανάδοχο τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH)*

Προσαρμοσμένα από Cunningham *et al* Blood online Feb. 26, 2004 DOI 10.1182

| Ομάδα ανάλογα με την ηλικία | 16-24 yr (n=93) | 25+ yrs (n=129) |
|---|--------------------|--------------------|
| Υπογοναδισμός (με ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής) | 41% | 62% |
| Σακχαρώδης Διαβήτης | 9% | 21% |
| Διαταραχές Θυρεοειδούς | 8% | 17% |
| Υποπαραθυρεοειδισμός | 1% | 9% |
| Καρδιακές Διαταραχές (με ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής) | 5% | 23% (30/128) |



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Σημαντικές Επιπλοκές των ατόμων με Μ.Α στην Κλινική Θαλασσαιμία Λευκωσίας (Ασθενείς=289)

| | No of patients (m/f) | Male % | Female | p-value (Chi-square test) | % of patients |
|---------------------------|----------------------|--------|--------|---------------------------|---------------|
| Hypothyroidism | 33 (16/17) | 11,5 | 11,2 | 1 | 11 |
| Hypoparathyroidism | 3 (1/2) | 0,72 | 1,3 | 1 | 1 |
| Hypogonadism | 81 (29/52) | 23,2 | 37,9 | 0.014 | 30 |
| Diabetes | 45 (19/26) | 13,7 | 17,2 | 0.519 | 15.5 |
| Heart failure/arrhythmias | 44 (19/25) | 13,7 | 16,5 | 0.621 | 15.2 |
| Osteoporosis | 97 (52/45) | 41,6 | 32,8 | 0.2 | 41,8 |
| Chronic hepatitis C | 4 (3/1) | 0,7 | 1,98 | 0.552 | 1,3 |
| Chronic hepatitis B | 1 (1/0) | 0,7 | 0 | 0.964 | 0.34 |
| Cirrhosis | 7 (6/1) | 4,3 | 0,6 | 0.0984 | 2,4 |
| Thrombosis | 7 (4/3) | 2,9 | 2 | 0.904 | 5.9 |

Θεραπεία β-Μ.Α.

- Μεταγγίσεις αίματος
- Αποσιδήρωση (με φάρμακα)
- Παρακολούθηση (εργαστηριακός, κλινικός, ακτινολογικός έλεγχος)
- Αντιμετώπιση των επιπλοκών (καρδιολογικών, ενδοκρινολογικών, ηπατικών, λοιμώξεων, θρομβώσεων κ.α.)
- Ψυχολογική Υποστήριξη
- Συμπτωματική Αγωγή
- Σπληνεκτομή (ενδεχομένως)
- Μεταμόσχευση του μυελού των οστών (μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)
- Γονιδιακή Θεραπεία (αντικατάσταση παθολογικού γονιδίου - Διαφαίνεται πραγματοποιήσιμη στο μέλλον)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Θεραπεία β-Μ.Α.

- Στην μεσογειακή αναιμία, οι ασθενείς παράγουν μικρά, ευαίσθητα ερυθρά αιμοσφαίρια που καταστρέφονται εύκολα τα οποία αδυνατούν να μεταφέρουν επαρκώς το οξυγόνο. Η επιβίωση του ασθενούς εξαρτάται απολύτως από την εξωγενή λήψη αίματος με μετάγγιση
- Οι μεταγγίσεις συνήθως ξεκινούν με τη διάγνωση της νόσου. Η θεραπεία αυτή δεν είναι εύκολη στην εφαρμογή της γιατί απαιτεί συχνές προσελεύσεις στο νοσοκομείο για 3-4 ώρες κάθε 15-20 ημέρες. Προτιμάται φρέσκο αίμα, ηλικίας κάτω των 7 ημερών γιατί έχει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης και καλύτερη οξυγόνωση. Με αυτό τον τρόπο, η αιμοσφαιρίνη του ασθενούς να διατηρείται σε ικανοποιητικό επίπεδο (>10 g/dl).



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ



- Σκοπός η καταστολή της ενδογενούς ερυθροποίησης
- Διατήρηση της αιμοσφαιρίνης πριν την μετάγγιση $> 10 \text{ g/dl}$
- Leucodepleted red blood cells , prestorage filtered, screened for Hep B, Hep C, HIV1+2, Syphilis (CMV for specific patients)
- Screening for:
 - allo/auto antibodies,
 - ABO group , Rh fenotype and Kell matched units
 - compatibility testing
- Antigen negative units for allo-antibody positive patients



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)

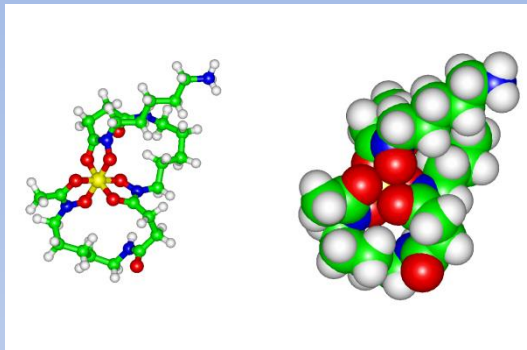


Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Ανάγκες σε Αίμα στην Κλινική Θαλασσαιμίας Λευκωσίας (Κ.Θ.Λ.) 2010-2012

| Μήνας/Έτος 2010 | Αρ. Μονάδων Αίματος χρησιμοποιήθηκαν στην Κ.Θ.Λ. % αναλογία | Συνολικός Αρ. Μονάδων Αίματος χρησιμοποιήθηκαν στην Επ. Λευκωσίας | Μήνας/Έτος 2011 | Αρ. Μονάδων Αίματος χρησιμοποιήθηκαν στην Κ.Θ.Λ. % αναλογία | Συνολικός Αρ. Μονάδων Αίματος χρησιμοποιήθηκαν στην Επ. Λευκωσίας | Μήνας/Έτος 2012 | Αρ. Μονάδων Αίματος χρησιμοποιήθηκαν στην Κ.Θ.Λ. % αναλογία | Συνολικός Αρ. Μονάδων Αίματος χρησιμοποιήθηκαν στην Επ. Λευκωσίας |
|------------------|---|---|------------------|---|---|------------------|---|---|
| Ιανουάριος 2010 | 620 (32,6%) | 1897 | Ιανουάριος 2011 | 742 (37,1%) | 1997 | Ιανουάριος 2012 | 811 (40,6) | 1997 |
| Φεβρουάριος 2010 | 659 (33,1%) | 1990 | Φεβρουάριος 2011 | 714 (33,1%) | 2156 | Φεβρουάριος 2012 | 759 (36,8) | 2061 |
| Μάρτιος 2010 | 888 (34,9%) | 2542 | Μάρτιος 2011 | 880 (36,6%) | 2402 | Μάρτιος 2012 | 818 (41,7) | 1959 |
| Απρίλιος 2010 | 700 (32,4%) | 2155 | Απρίλιος 2011 | 744 (35,9%) | 2069 | Απρίλιος 2012 | 796 (36,4) | 2186 |
| Μάιος 2010 | 717 (34,9%) | 2051 | Μάιος 2011 | 821 (34,2 %) | 2401 | Μάιος 2012 | 918 (38,8) | 2365 |
| Ιούνιος 2010 | 768 (36,1%) | 2122 | Ιούνιος 2011 | 827 (37,1%) | 2225 | Ιούνιος 2012 | 785 (40,2) | 1949 |
| Ιούλιος 2010 | 782 (36,3%) | 2154 | Ιούλιος 2011 | 782 (34,9%) | 2239 | Ιούλιος 2012 | 884 (43,7) | 2020 |
| Αύγουστος 2010 | 797 (39,7%) | 2007 | Αύγουστος 2011 | 851 (40,5%) | 2099 | Αύγουστος 2012 | 920 (46,6) | 1974 |
| Σεπτέμβριος 2010 | 783 (35,2%) | 2224 | Σεπτέμβριος 2011 | 847 (38,8) | 2182 | Σεπτέμβριος 2012 | 783 (37,5) | 2086 |
| Οκτώβριος 2010 | 717 (37,3%) | 1921 | Οκτώβριος 2011 | 727 (39,1) | 1858 | Οκτώβριος 2012 | 829 (35,1) | 2360 |
| Νοέμβριος 2010 | 801 (34,6%) | 2313 | Νοέμβριος 2011 | 816 (38,8) | 2102 | Νοέμβριος 2012 | 881 (40,2) | 2187 |
| Δεκέμβριος 2010 | 827 (38,4%) | 2150 | Δεκέμβριος 2011 | 794 (41,6) | 1908 | Δεκέμβριος 2012 | 777 (43) | 1804 |
| Σύνολο | 9059 35,4% | 25526 | Σύνολο | 9545 37,2% | 25638 | Σύνολο | 9961 39,9% | 24948 |

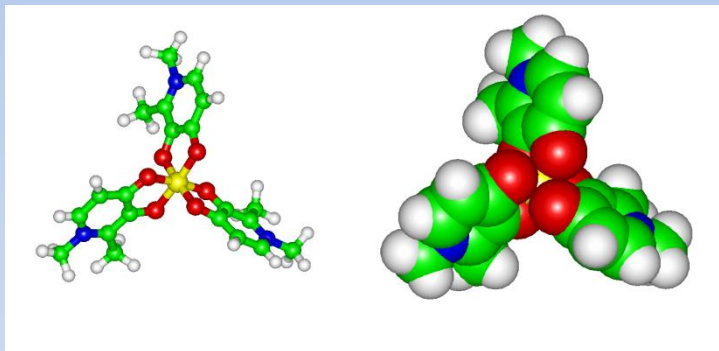
Θεραπεία Αποσιδήρωσης στην β-Μ.Α.



Deferoxamine

Hexadentate

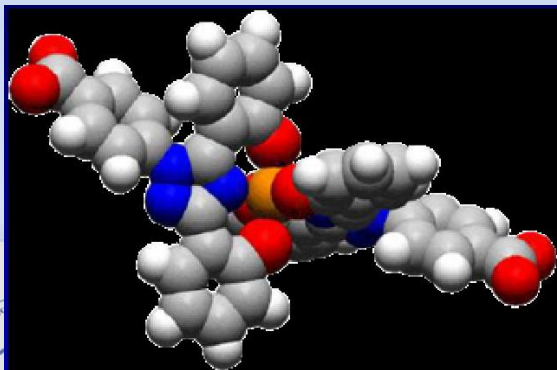
1:1 complex



Deferiprone

Bidentate

3:1 complex



Deferasirox

Tridentate

2:1 complex

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)

Deferoxamine



Ferriprox





atological Diseases
(ERIN EuroBloodNet)

Network



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Exjade



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Comparison of chelators

| Property | DFO | Deferiprone | Deferasirox/Exjade |
|------------------------|--|--|--|
| Usual dose (mg/kg/day) | 25–60 | 75 | 20–40 |
| Route | sc, iv (8–12 hours, 5 days/week) | Oral 3 times daily | Oral Once daily |
| Half-life | 20–30 minutes | 3–4 hours | 12–16 hours |
| Excretion | Urinary, fecal | Urinary | Fecal |
| Adverse effects | Local reactions, ophthalmologic, auditory, growth retardation, allergic | Gastrointestinal disturbances, agranulocytosis/ neutropenia, arthralgia | Gastrointestinal disturbances, rash, mild non-progressive creatinine increase, ophthalmologic, auditory |
| Status | Licensed | Licensed outside US/Canada | Approved |

ΡΙΖΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

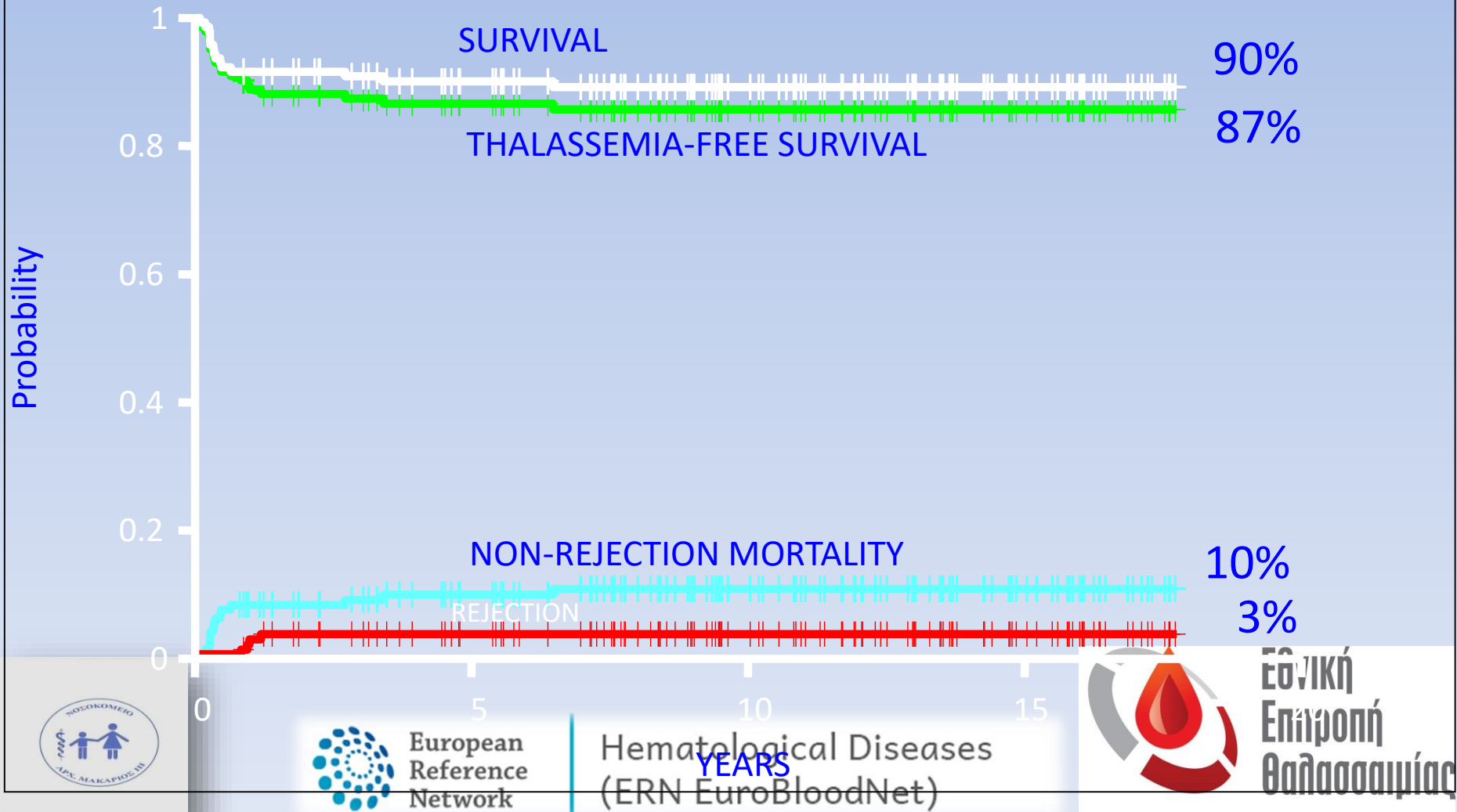
1. Μεταμόσχευση μυελού των οστών
2. Γονιδιακή Θεραπεία

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ

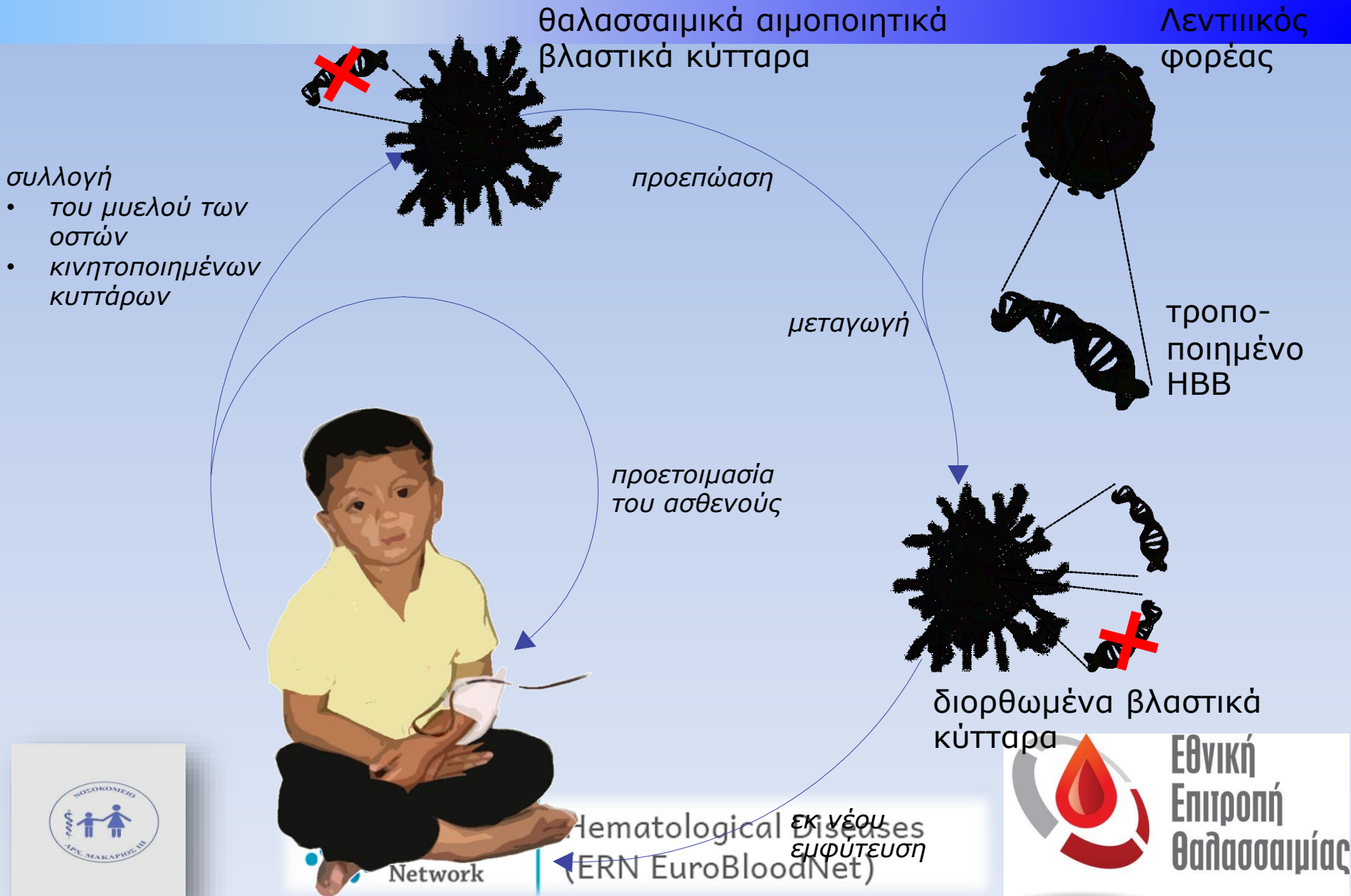
- Πολύ καλά αποτελέσματα σε προ-εφηβική ηλικία -θεραπεία εκλογής
- Όχι τόσο καλά αποτελέσματα σε εφήβους και ενήλικες
- Συσχέτιση με τη γενική κατάσταση
- Ηθικά προβλήματα (ιδίως στην ενδιάμεση μορφή)

146 CLASS 1 - PROTOCOL 6

median age : 4 years (1-16)



Κλινική Προσέγγιση



Η Θαλασσαιμία στην Κύπρο



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)

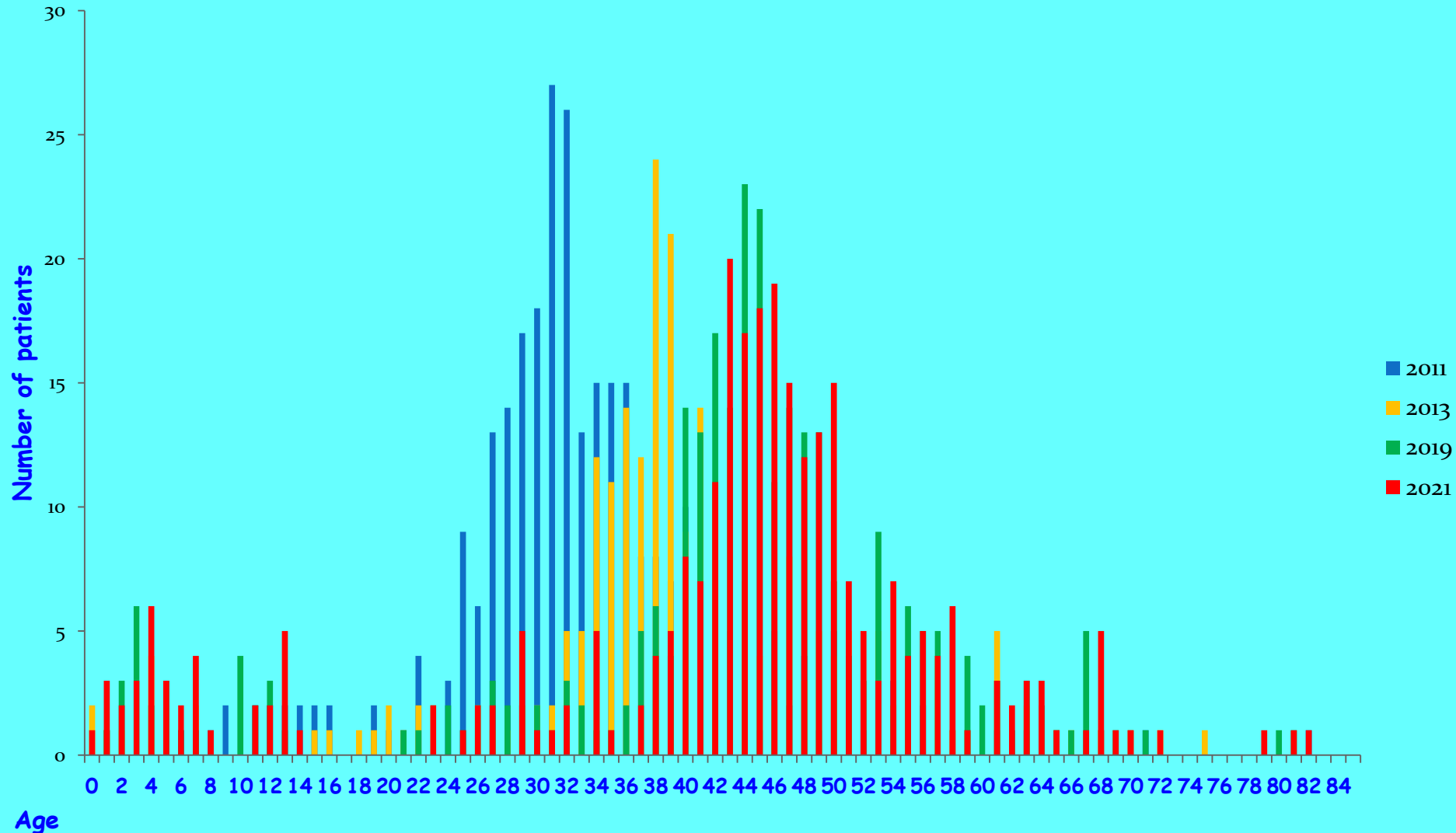


Ελληνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Πληθυσμός Ατόμων με Αιμοσφαιρινοπάθειες στην Κύπρο

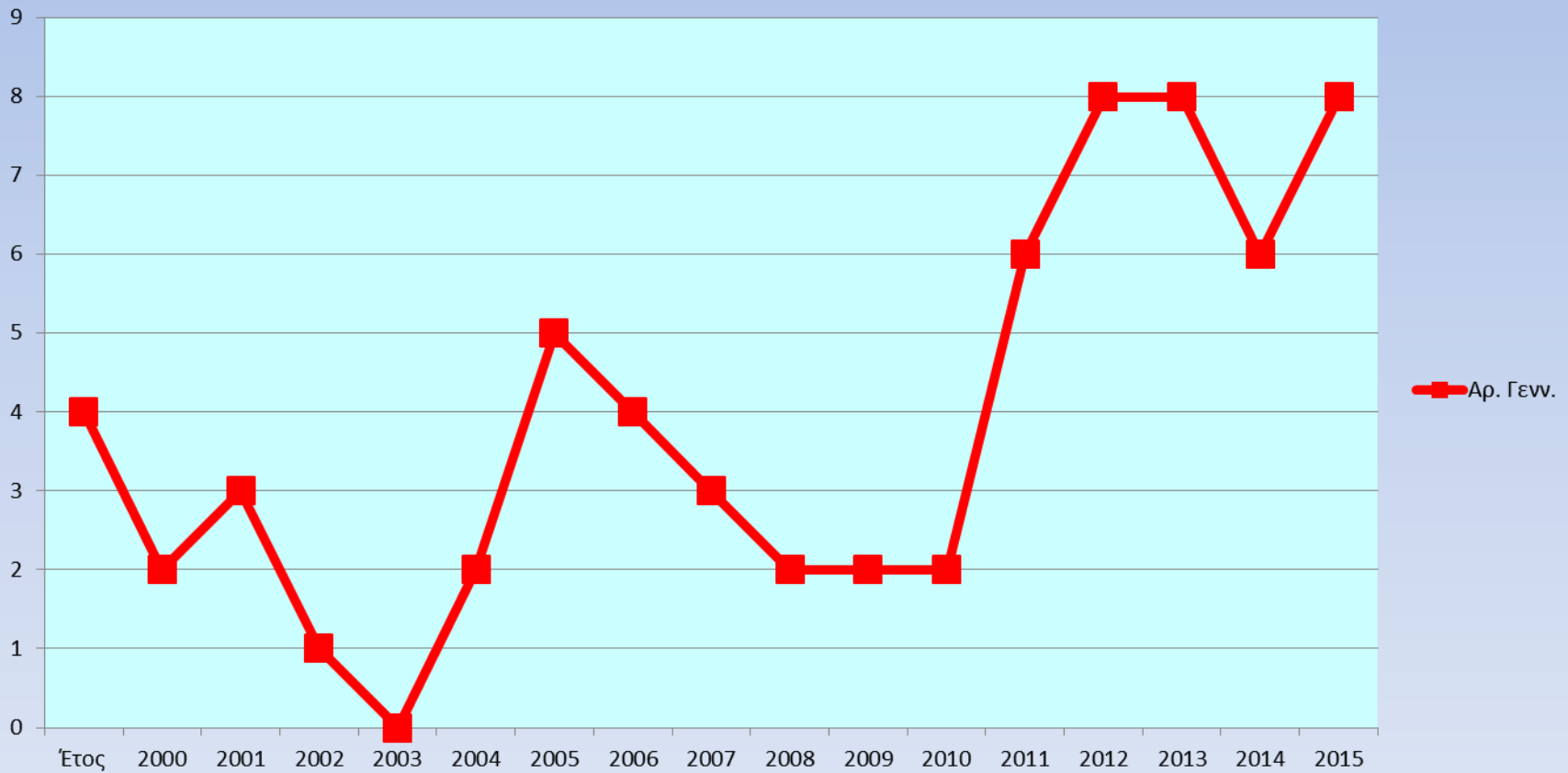
| Κλινική | Λευκωσίας | Λεμεσού | Λάρνακας | Πάφου | Σύνολο |
|---|------------|------------|------------|-----------|-------------|
| β-Θαλασσαιμία | 282 | 175 | 135 | 43 | 635 |
| β-Θαλ. Μείζον | 242 | 167 | 127 | 40 | 576 |
| β-Θαλ. Ενδιάμεσος | 40 | 8 | 8 | 3 | 59 |
| α-Θαλασσαιμία | 301 | 104 | 114 | 25 | 544 |
| Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα | 32 | 12 | 6 | 8 | 58 |
| Συγγενής Σφαιροκυττάρωση/ Ελλειποκυττάρωση | 19 | 5 | 2 | 0 | 26 |
| Μεταμοσχευμένοι | 14 | 7 | 17 | 1 | 39 |
| Άλλες Αναιμίες | 0 | 7 | 0 | 0 | 7 |
| Σύνολο | 648 | 310 | 274 | 77 | 1309 |

Nicosia Thalassaemia Clinic's patients- Age Distribution in different time



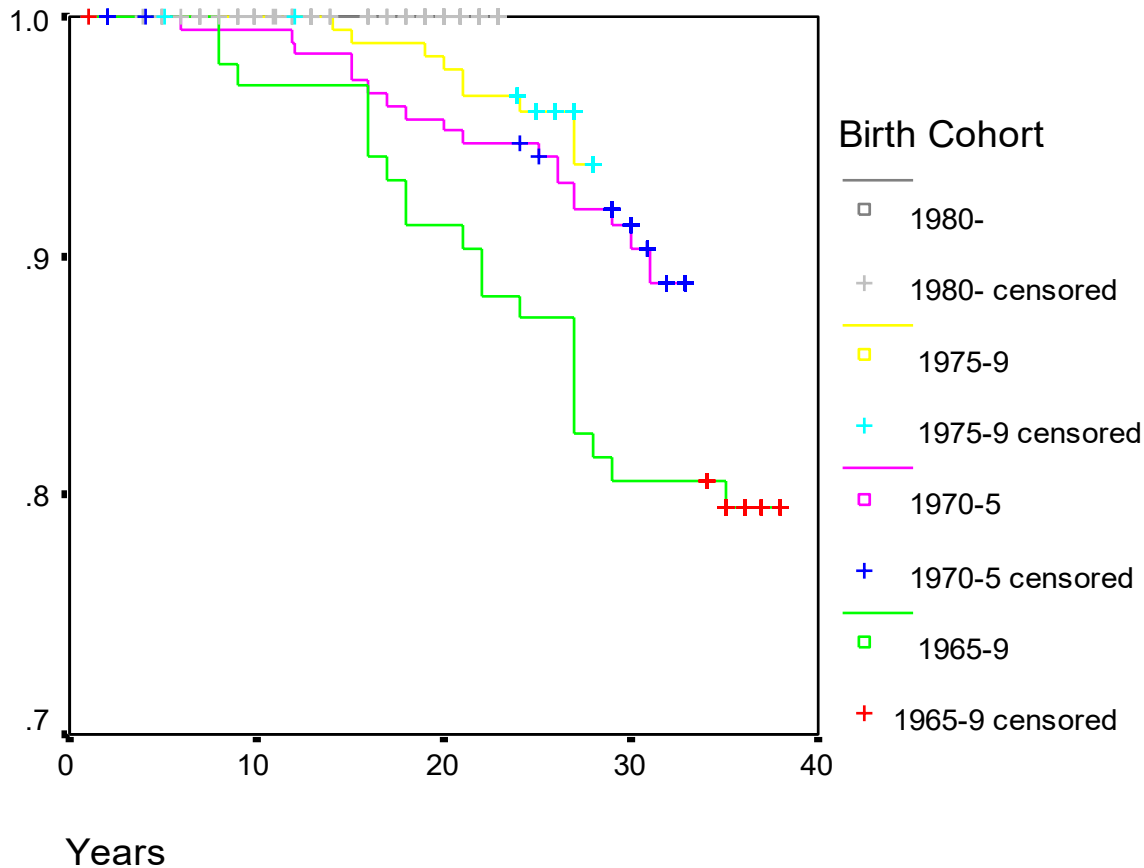
ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Αρ. Γενν.



Cyprus thalassaemics: Thalassaemia-related mortality

Survival Functions



1965-9 n=104
1970-4 n=192
1975-9 n=184
1980- n=92

Logrank 13.3
P=0.004



Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Δεδομένα για οικογενειακή κατάσταση ατόμων με Μ.Α.

Κλινική Θαλασσαιμίας Λευκωσίας

| Male | | | | | Female | | | | Total | | Total | |
|--------|---------|----------|---------|-------------|---------|----------|---------|-------------|---------|----------|---------|-------------|
| | Married | Divorced | Parents | Not Fertile | Married | Divorced | Parents | Not Fertile | Married | Divorced | Parents | Not Fertile |
| Number | 54 | 24 | 68 | 10 | 77 | 21 | 84 | 14 | 131 | 45 | 152 | 24 |
| % | 69.3 | 30.7 | 87.2 | 12.8 | 78.6 | 21.4 | 85.7 | 14.3 | 74.4 | 25.6 | 86.3 | 13.7 |
| Total | 78 | | 78 | | 98 | | 98 | | 176 | | 176 | |



European
Reference
Network

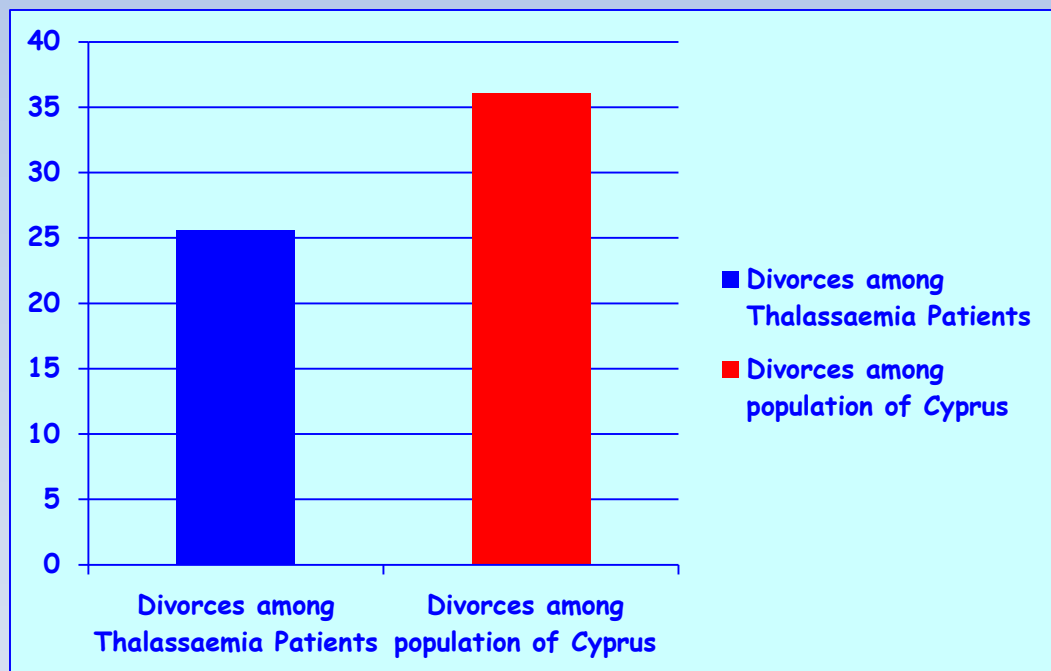
Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ
ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Comparison of Divorces between Thalassaemia patients and population of Cyprus

| Divorces among Thalassaemia Patients | Divorces among Cyprus population |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| 25.6 | 36.1 |

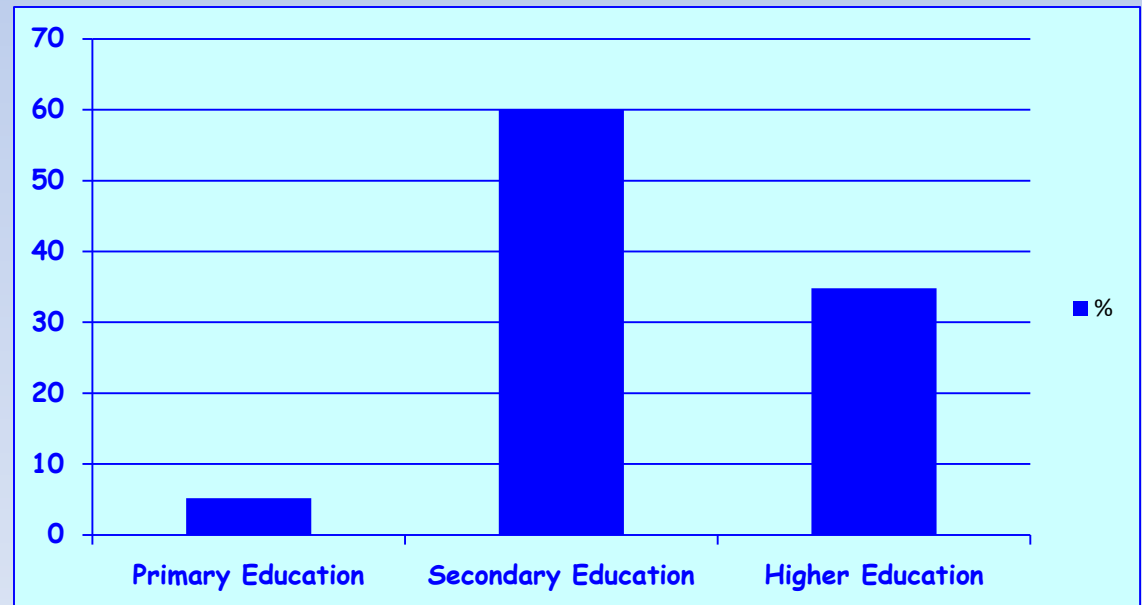


Pregnancies of women with thalassaemia in Cyprus

| Clinic | Number of Women | Number of Pregnancies | Number of born Children | Twins | Triplets |
|--------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|-----------|----------|
| Nicosia | 99 | 157 | 177 | 19 | 0 |
| Limassol | 42 | 56 | 60 | 3 | 1 |
| Larnaca | 37 | 57 | 68 | 5 | 1 |
| Pafos | 20 | 21 | 23 | 2 | 0 |
| Total | 198 | 291 | 328 | 29 | 2 |

Μορφωτικό Επίπεδο ατόμων με Μ.Α.

| Educational Level | Primary Education | Secondary Education | Higher Education | Total |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------|
| % | 5.2 | 60 | 34.8 | 100 |



Μορφωτικό Επίπεδο ατόμων με Μ.Α.

| Educational Level | Primary Education | | Secondary Education | | Higher Education | | Total |
|-------------------|-------------------|--------|---------------------|--------|------------------|--------|-------|
| | Male | Female | Male | Female | Male | Female | |
| Number | 7 | 6 | 64 | 85 | 48 | 38 | 248 |
| | 13 | | 149 | | 86 | | |
| % | 5.8 | 4.6 | 53.7 | 65.9 | 40.5 | 29.5 | |
| % | 5.2 | | 60 | | 34.8 | | 100 |



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Ιδιαιτερότητες ατόμων με Μ.Α.

- Αδυναμία, Κόπωση, ιδίως πριν την μετάγγιση
- Ευαισθησία κατά την διάρκεια της υποδόριας αποσιδήρωσης
- Ευπάθεια στις λοιμώξεις
- Ευαισθησία με το μυοσκελετικό σύστημα (φυσική αγωγή)
- Έλλειψη συγκέντρωσης (ειδικά τα άτομα με Δ.Α.)



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Ιδιαιτερότητες ατόμων με Μ.Α.

- **Ψυχολογική κατάσταση**

(στιγματισμός, αίσθημα κατωτερότητας, άγχος θεραπείας και θανάτου)

- **Συχνές απουσίες από το σχολείο**

Λόγω ασθενειών είτε για επισκέψεις στο νοσοκομείο για θεραπεία



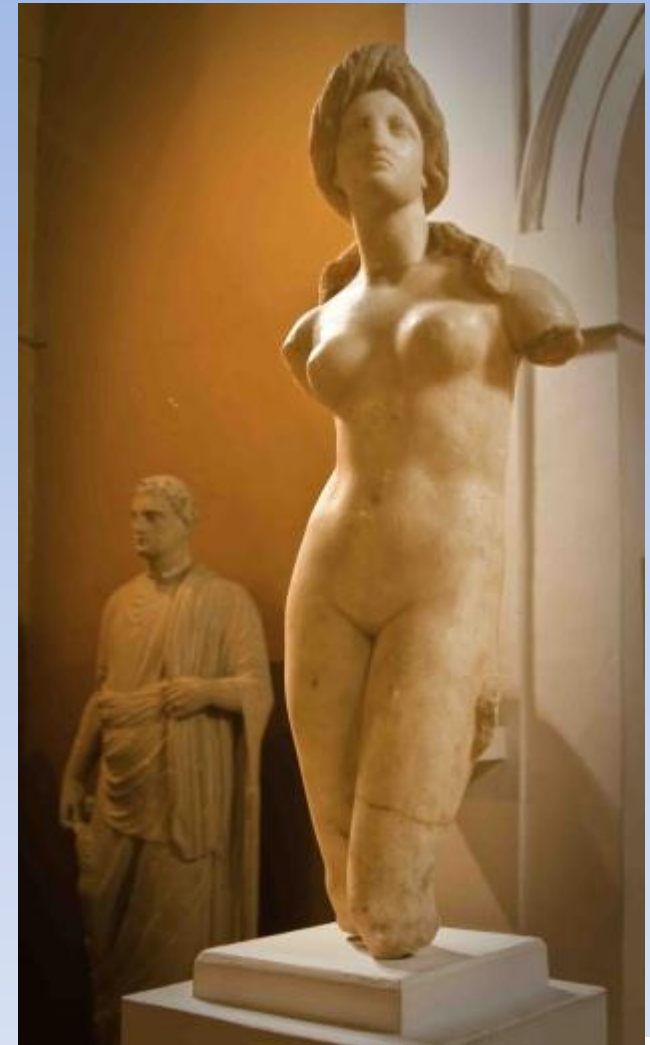
European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας

Ευχαριστώ για την προσοχή σας



European
Reference
Network

Hematological Diseases
(ERN EuroBloodNet)



Εθνική
Επιτροπή
Θαλασσαιμίας