

ΑΝΑΣΚΟΠΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ιωάννης Κουτελέκος¹, Νικόλαος Χαλιάσος²

1. Καθηγητής Εφαρμογών, Νοσηλευτικής Α, ΤΕΙ, Αθήνας
2. Αναπληρωτής καθηγητής Παιδιατρικής-Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη

Η θαλασσαιμία ή νόσος του Cooley αποτελεί κληρονομούμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απουσία ή μειωμένη σύνθεση του ενός εκ των δυο τύπων αλύσων αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η εισαγωγή νέων φαρμάκων ικανών να μειώσουν τη συσσώρευση του σιδήρου στα διάφορα όργανα λόγω των συχνών μεταγγίσεων, όπως στο καρδιά, στο ήπαρ και στο πάγκρεας έχουν αυξήσει σημαντικά τα ποσοστά και το προσδόκιμο της επιβίωσης. Παρά τις πρωτοποριακές αυτές θεραπευτικές μεθόδους για την αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας, ο φόβος για τη νόσο και τις πιθανές επιπλοκές των ιατρικών παρεμβάσεων επηρεάζουν σημαντικά τη συνολική ποιότητα ζωής.

Λέξεις-κλειδιά: μεσογειακή αναιμία, θεραπεία, αιμοσφαιρίνη

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας: Κουτελέκος Ιωάννης, E-mail: jkoutelekos@yahoo.gr

REVIEW ARTICLE

THALASSAEMIA

John Koutelekos¹, Nikolaos Haliasos²

1. Laboratory collaborator, Nursing Department A, TEI, Athens, Greece
2. Associate Professor of Pediatrics-Hematology, Medical School, University of Ioannina

Abstract

Thalassaemia or Cooley's anaemia is an inherited disorder characterised by absent or decreased production of one of the normal globin chains of haemoglobin in the red blood cells. The introduction of new drugs capable of reducing the accumulation of iron in body organs due to frequent blood transfusions, particularly the heart, liver and pancreas, has dramatically improved

survival rates and the life expectancy. Despite these innovative therapeutic strategies the treatment of thalassaemia, the fear for the disease itself and for the possible complications of invasive medical procedures still affect the quality of life of the entire family.

Keywords: Thalassaemia, treatment, haemoglobin

Corresponding author: John Koutelekos E-mail: jkoutelekos@yahoo.gr

Μεσογειακή Αναιμία

Η Μεσογειακή Αναιμία συγκαταλέγεται ανάμεσα στις πιο κοινές κληρονομικές παθήσεις του αίματος, σε παγκόσμιο επίπεδο. Υπολογίζεται, ότι 240 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο είναι ετερόζυγα για β-μεσογειακή αναιμία και περίπου 200.000 πληγείσες ομοζυγώτες, ετησίως.¹

Σύμφωνα με εκτιμήσεις, περίπου το 1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού (80 έως 90 εκατομμύρια άτομα) είναι φορείς της β-μεσογειακής αναιμίας, με περίπου 60.000 συμπτωματικά βρέφη να γεννώνται σε ετήσια βάση. Η συνολική ετήσια επίπτωση των συμπτωματικών ατόμων υπολογίζεται σε 1 στους 100.000 σε όλο τον κόσμο και 1 στα 10.000 άτομα στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Επίσης, εκτιμάται ότι, η μεσογειακή αναιμία θα λάβει ανησυχητικές διαστάσεις καθώς αναμένονται περίπου 900.000 γεννήσεις ατόμων με κλινικά σημαντική νόσο στα επόμενα 20 χρόνια.²

Η συχνότητα εμφάνισης της μεσογειακής αναιμίας είναι αυξημένη στις χώρες της Μεσογείου, στη Μέση Ανατολή, στην Νότια και Ανατολική Ασία, στον Νότιο Ειρηνικό και στην Νότια Κίνα με ποσοστό φορέων που κυμαίνεται από 2-25%.² Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης φορέων αναφέρεται στην Κύπρο (14%), στη Σαρδηνία (10,3%) και στη Νοτιοανατολική Ασία.³

Δεδομένου ότι, παρατηρείται αδυναμία διάθεσης αξιόπιστων δεδομένων ή εθνικών καταγραφικών καταλόγων σε πολλές περιοχές του κόσμου, κυρίως στις αναπτυσσόμενες, η πραγματική διάσταση της νόσου σε πολλούς πληθυσμούς δεν είναι ακριβής. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας, μόνο περίπου 200.000 ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία είναι εν ζωή και καταγεγραμμένοι ότι λαμβάνουν τακτική θεραπεία σε όλο τον κόσμο υποδηλώνοντας ότι όσα παιδιά νοσούν ή έχουν γεννηθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες πεθαίνουν χωρίς διάγνωση ή λάθος διάγνωση, λαμβάνοντας λάθος θεραπεία ή μη λαμβάνοντας θεραπεία.³⁻⁶

Η θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας στοχεύει στην αντιμετώπιση των βασικών συμπτωμάτων και επιπλοκών της νόσου (αναιμία, έντονες οστικές αλλοιώσεις, αναστολή της ανάπτυξης, υπερσπληνισμός) και της θεραπείας, με κυριότερη επιπλοκή την αιμοσιδήρωση.^{1,7} Παρά την πρόοδο της θεραπείας και την επακόλουθη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών, οι επιπλοκές αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Ειδικότερα, οι καρδιολογικές επιπλοκές αποτελούν την αιτία θανάτου στους μισούς ασθενείς με μεσογειακή αναιμία ενώ αντισώματα του ιού της ηπατίτιδας C έχουν βρεθεί στο 85%

πολυμεταγγιζόμενων ασθενών στην Ιταλία, 23% στο Ηνωμένο Βασίλειο, 35% στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 34% στη Γαλλία και 21% στην Ινδία.⁸

Συνεπώς, η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ατόμων αποτελεί βαρύ φορτίο για το Εθνικό Σύστημα Υγείας κάθε χώρας καθώς η νόσος συνεπάγεται άμεσο κόστος, όπως έξοδα νοσηλείας, συχνές εισαγωγές σε νοσοκομεία και έμμεσο κόστος, όπως απουσίες από την εργασία, απώλεια του βαθμού παραγωγικότητας, κ.ά.^{1,2} Ο προγεννητικός έλεγχος είναι δυνατόν να μειώσει σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης της νόσου, ωστόσο η ανεπαρκής πληροφόρηση σχετικά με την πρόληψη, την νόσο αυτή καθεαυτή και τα σχετιζόμενα ψυχοκοινωνικά και πολιτιστικά ζητήματα αποτελούν τους κύριους παράγοντες που καθιστούν τη νόσο μη ελεγχόμενη, παγκοσμίως.⁹⁻¹²

Ωστόσο, οι πρώτες αναφορές της μεσογειακής αναιμίας εμφανίζονται το 1928 από τον Cooley, ο οποίος περιέγραψε την κλινική μορφή της νόσου σε ομάδα παιδιών με εκδηλώσεις όπως, σοβαρή αναιμία, σκελετικές ανωμαλίες, παραμορφώσεις προσώπου, σπληνομεγαλία και αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων. Περίπου 10 χρόνια αργότερα ο Καμινόπετρος υποστήριξε, ότι η νόσος μεταβιβάζεται κληρονομικά, ως υπολειπόμενο γονίδιο, σύμφωνα με τους νόμους του Mendel. Η νόσος ονομάστηκε Μεσογειακή Αναιμία ή Θαλασσαιμία ύστερα από παρατηρήσεις των Whipple και Bradferd το 1942 ότι εμφανιζόταν κυρίως σε μεσογειακούς λαούς (Ιταλούς, Έλληνες).^{1,13,14}

Από τότε έως σήμερα, η μεσογειακή αναιμία που παλαιότερα οδηγούσε σε

πρώιμο θάνατο έχει μετατραπεί σε μια χρόνια μορφή που προσελκύει ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον των επαγγελματιών υγείας όσον αφορά την ολοκληρωμένη και σύγχρονη φροντίδα των πασχόντων, παγκοσμίως ανεξαρτήτως αναπτυξιακού σταδίου των ατόμων.^{1,9} Η 8η Μαΐου έχει καθιερωθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και την Παγκόσμια Οργάνωση Θαλασσαιμίας ως Παγκόσμια Ημέρα Μεσογειακής Αναιμίας.²

Μεσογειακή Αναιμία

Ο όρος μεσογειακή αναιμία αναφέρεται σε μια ομάδα γενετικών νοσημάτων του αίματος που χαρακτηρίζονται από μειωμένη σύνθεση του ενός από τους δυο τύπους πολυπεπτιδικών αλύσων (α ή β) οι οποίες σχηματίζουν το κανονικό μόριο της αιμοσφαιρίνης ενήλικου (HbA, $\alpha_2\beta_2$) με αποτέλεσμα την μείωση της πλήρωσης των ερυθρών κυττάρων με αιμοσφαιρίνη και αναιμία. Ανάλογα με τα γονίδια που παραβλάπτονται και το αντίστοιχο αποτέλεσμα στην παραγωγή αλύσων σφαιρίνης, τα σύνδρομα αυτά διακρίνονται σε : α-μεσογειακή αναιμία και β-μεσογειακή αναιμία. Υπάρχουν και σπανιότερες μορφές οι γ-, δ-, δβ-θαλασσαιμίες. Η β-Μεσογειακή Αναιμία ή νόσος του Cooley ή β-θαλασσαιμία είναι συχνότερη και έχει βαρύτερη κλινική εικόνα. Εμφανίζεται ως ετερόζυγη ή ως ομόζυγη μείζων β-μεσογειακή αναιμία.^{2,14-17}

A- Μεσογειακή Αναιμία

Η α-μεσογειακή αναιμία είναι κληρονομική πάθηση που χαρακτηρίζεται από περιορισμό ή καταστολή παραγωγής των αλύσων της α-σφαιρίνης. Τα γονίδια της

ανθρώπινης α-σφαιρίνης εντοπίζονται και αντιγράφονται στο τελομερικό άκρο του μικρού σκέλους του χρωμοσώματος 16. Η α-θαλασσαιμία οφείλεται στην απώλεια ενός μεγάλου τμήματος DNA που περιλαμβάνει ένα ή και δυο γονίδια α-σφαιρίνης.^{2,14-17}

Όταν υπάρχει διαγραφή ενός μόνο γονιδίου α-σφαιρίνης το άτομο είναι σιωπηλός φορέας, μια κατάσταση ιδιαίτερα συχνή παγκοσμίως. Έλλειψη ή βλάβη τριών α-γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα την αιμοσφαιρινοπάθεια, μια κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από μέτρια αιμολυτική αναιμία και σπληνομεγαλία. Άλλη ενδιαφέρουσα δομική παραλλαγή αποτελεί η αιμοσφαιρινοπάθεια Hb Constant Spring η οποία οφείλεται σε επιμήκυνση των α-σφαιρινικών αλυσών με συνέπεια μη αποτελεσματική σύνθεση αιμοσφαιρίνης. Η μετάλλαξη αυτή αρχικά παρατηρήθηκε στην Ασία. Συνύπαρξη αιμοσφαιρίνης Hb Constant Spring και έλλειψης δυο α-γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα αιμοσφαιρινοπάθεια H με βαριές κλινικές εκδηλώσεις.^{2,14-17}

Ο εμβρυικός ύδρωπας αιμοσφαιρίνης Barte είναι η βαρύτερη κλινική εκδήλωση της α-θαλασσαιμίας. Οφείλεται στην έλλειψη και των 4 α-γονιδίων σφαιρίνης και είναι ασύμβατη με τη ζωή. Η απουσία και των δυο γονιδίων α-σφαιρίνης πάνω στο ίδιο χρωμόσωμα είναι συνήθης στην Νοτιοανατολική Ασία, σπάνια στην περιοχή της Μεσογείου και πολύ σπάνια στην Αφρική.^{2,14-17}

B- Μεσογειακή αναιμία

Η β-μεσογειακή αναιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή και έχει την βαρύτερη κλινική εικόνα. Εμφανίζεται είτε σε ομόζυγη μορφή, με το όνομα μείζων β-μεσογειακή

αναιμία ή αναιμία Cooley είτε σε ετερόζυγη μορφή με το όνομα μεσογειακό στίγμα.^{2,14-17}

Στην ομόζυγη μορφή οι πάσχοντες κληρονομούν και από τους δύο γονείς τα υπεύθυνα για την διαταραχή γονίδια και υπάρχει διαταραχή της σύνθεσης των β αλυσίδων με αποτέλεσμα την ελάττωση του συνολικού ποσού της αιμοσφαιρίνης που περιέχεται στο ερυθροκύτταρο και επομένως την δημιουργία βαριάς υποχρωμίας. Εξαιτίας της μειωμένης παραγωγής των β αλυσίδων επέρχεται, κατά κανόνα σχεδόν, αύξηση της παραγωγής των γ ή δ αλυσίδων, με αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοτήτων των F και A αιμοσφαιρινών που περιέχονται στα ερυθροκύτταρα.^{2,14-17}

Η περίσσεια των α-αλυσίδων οδηγεί στην ατελή πλήρωση των ερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη με υπόχρωμα και μικροκυτταρικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Επίσης, υπάρχει μη αποτελεσματική ερυθροποίηση καθώς τα αθροίσματα των ελεύθερων α-αλυσίδων προκαλούν οξειδωτική καταστροφή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και των ανώριμων ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών. Ωστόσο, λίγοι προερυθροβλάστες ωριμάζουν στο μυελό των οστών και μεταφέρονται ως ώριμα ερυθροκύτταρα στο αίμα, τα οποία φέρουν έγκλειστα σωματίδια και αποβάλλονται πρώιμα από το σύστημα μακροφάγων μονοκυττάρων στο σπλήνα, ήπαρ και μυελό των οστών, προκαλώντας αιμόλυση. Συνήθως, βαριά αναιμία χαρακτηρίζει τους ομοζυγώτες της β μεσογειακής αναιμίας, η σοβαρότητα της οποίας δεν καθορίζεται μόνο από το βαθμό ανεπάρκειας των β αλυσίδων αλλά και από την ικανότητα του πάσχοντα να αντισταθμίσει αυτή την ανεπάρκεια.^{2,14-17}

Οι κλινικές εκδηλώσεις που συνδέονται με την β-μεσογειακή αναιμία περιλαμβάνουν:^{2,14-17}

- ο Αναιμία, που εμφανίζεται από τους πρώτους μήνες της ζωής
- ο Καθυστέρηση της ανάπτυξης του παιδιού, αισθητή στην ηλικία των 9-10 χρόνων
- ο Χολολιθίαση. Αύξηση του ουρικού οξέος και πιθανόν αρθρίτιδα
- ο Ηπατομεγαλία
- ο Αύξημένη προδιάθεση στις λοιμώξεις
- ο Υπερσπληνισμός
- ο Τυπικό μογγολοειδές προσωπείο
- ο Απουσία ή καθυστέρηση εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
- ο Σακχαρώδη διαβήτη
- ο Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Το Στίγμα της β-Θαλασσαιμίας οφείλεται στην ύπαρξη μιας μόνο μετάλλαξης στον ένα γόνο των β-αλυσίδων. Χαρακτηρίζεται από μικροκυττάρωση και υποχρωμία, ήπια αναιμία όπου τα άτομα είναι ασυμπτωματικά.

Θεραπεία

Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της αναιμίας με συστηματικές μεταγγίσεις, την εξασφάλιση φυσιολογικής ανάπτυξης και την προφύλαξη από την αιμοσιδήρωση των οργάνων. Η αξιολόγηση της κλινικής βαρύτητας της μεσογειακής αναιμίας αποτελεί προϋπόθεση για την απόφαση έναρξης της θεραπείας.¹⁸⁻²²

Πριν την δεκαετία του 60, οι μεταγγίσεις χορηγούνταν επί επιπέδων αιμοσφαιρίνης Hb 5-6 g/dL με στόχο τη διατήρηση των

πασχόντων στη ζωή, οι οποίοι απείχαν από κάθε φυσιολογική δραστηριότητα και κατέληγαν στη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους από λοιμώξεις ή καρδιακή ανεπάρκεια. Από τις αρχές της δεκαετίας του '60, όπου η κοινωνική ένταξη αποτελούσε τον κύριο στόχο της θεραπείας τέθηκαν σε εφαρμογή διάφορα σχήματα μεταγγίσεων.¹⁸⁻²²

Η αξιολόγηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (Hb) πριν από τη μετάγγιση αποτελούν ικανοποιητικούς δείκτες για την αποτελεσματική καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης. Με επίπεδα Hb 9-10 g/dL, πριν από κάθε μετάγγιση, επιτυγχάνεται σημαντική καταπίεση καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, ελάττωση της συμπτωματολογίας συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της ανάπτυξης και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Οι μεταγγίσεις με μικρό όγκο αίματος κάθε 2 - 3 εβδομάδες αποτελούν το πλέον αποδοτικό σχήμα. 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.²¹

Όλοι οι μεταγγιζόμενοι πρέπει να είναι εμβολιασμένοι έναντι της ηπατίτιδας Β. Επίσης, πρέπει να προηγείται προμεταγγισιακός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας με μεταγγίσεις που θα περιλαμβάνει όχι μόνο προσδιορισμό της ομάδας αίματος ως προς το σύστημα ABO και Rh, αλλά και πλήρη φαινότυπο για άλλα κλινικά σημαντικά συστήματα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων.¹⁸⁻²²

Οι επανειλημμένες μεταγγίσεις σχετίζονται με επιπλοκές, οι σημαντικότερες των οποίων είναι οι αντιδράσεις, οι μεταδιδόμενες λοιμώξεις ενώ παράλληλα αυξάνουν προοδευτικά το φορτίο σιδήρου του οργανισμού με αποτέλεσμα τη δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση και την εκδήλωση επιπλοκών από την καρδιά, τους ενδοκρινείς αδένες και το ήπαρ. Ο ακριβής υπολογισμός του φορτίου σιδήρου έχει ουσιαστική σημασία για την εκτίμηση των κλινικών επιπτώσεων, την ανάγκη έναρξης αποσιδήρωσης, το σχεδιασμό, την παρακολούθηση και την αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος.¹⁸⁻²²

Με τον όρο «αποσιδήρωση» ορίζεται η διαδικασία απομάκρυνσης του πλεονάζοντος σιδήρου. Από το 1962, με την εισαγωγή της παρεντερικής χορήγησης δεσφεριροξαμίνης, η επιβίωση βελτιώθηκε σημαντικά αλλά η καρδιομυοπάθεια παρέμεινε η συχνότερη και σημαντικότερη αιτία θανάτου. Τόσο η εμφάνιση καρδιολογικών επιπλοκών όσο και η αναγκαιότητα της καθημερινής παρεντερικής χορήγησης σχετίζονται με τη φτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία.¹⁸⁻²²

Οι νέες θεραπευτικές μέθοδοι δια στόματος χορήγησης φαρμάκων και συγκεκριμένα η εισαγωγή της δεφεριπρόνης και της δεφερασιρόξης έχουν συμβάλει ουσιαστικά στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών. Η χορήγηση κάθε ηλικιακού φαρμάκου μεμονωμένα ή σε συνδυασμό σχετίζεται με αποτελεσματικότερη μείωση του ολικού φορτίου σιδήρου του οργανισμού. Περίπου το 25% των ατόμων με θαλασσαιμία στην Ευρώπη και το 50% στην Ινδία λαμβάνουν δια στόματος δεφεριπρόνη. Η δεφεριπρόνη έχει χρησιμοποιηθεί σε

περισσότερους από 7500 ασθενείς ηλικίας 2 έως 85 χρόνων σε περισσότερες από 50 χώρες, σε ορισμένες περιπτώσεις καθημερινά για περισσότερο από 14 έτη. Αρχικά, υπήρξαν ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες της δεπεριφρόνης που ευθύνονταν για την καθυστερημένη αποδοχή και άδεια του φαρμάκου το οποίο περιορίζεται στη χρήση ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία.²³⁻²⁷

Οι νεότερες και καλύτερες μέθοδοι εκτίμησης του ολικού φορτίου σιδήρου του οργανισμού και της σιδήρωσης οργάνων αποτέλεσαν σημαντικό σταθμό στη θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας. Για παράδειγμα, οι μαγνητικές τομογραφίες, επιτρέπουν την προσαρμογή της αποσιδήρωσης στις ανάγκες του κάθε ασθενούς.²⁷⁻²⁹

Η σπληνεκτομή αποτελεί το τρίτο σκέλος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της μεσογειακής αναιμίας μετά 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 του ικανότητα.

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.²⁷⁻²⁹

Η μεταμόσχευση αποτελεί 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 μεταμόσχευση 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 έχουν μεταμοσχευθεί σε πολλές χώρες και οι εξελίξεις έχουν οδηγήσει σε πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. 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 μεταμόσχευση.^{21,27-29}

Η Γονιδιακή Θεραπεία αποτελεί θεραπευτική προσέγγιση με την οποία η νόσος αντιμετωπίζεται στο γενετικό επίπεδο. Το ιδεώδες σχήμα περιλαμβάνει διόρθωση της γενετικής βλάβης σε αυτόλογα αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς τα οποία όταν επαναχορηγηθούν, θα μπορούν να τον θεραπεύσουν, χωρίς να πρέπει να αντιμετωπισθούν προβλήματα όπως η μη ικανοποιητική έκφραση του διαγονιδίου, ή η μη διαθεσιμότητα συμβατού δότη ή οι ανοσολογικές επιπλοκές που προκύπτουν από την αλλογενή μεταμόσχευση. Η επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας έγκειται στον προσεγμένο σχεδιασμό αποτελεσματικών και λειτουργικών φορέων μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η μεταφορά

και ένθεση του διαγονιδίου στο γενετικό υλικό του κυττάρου-στόχου, τα οποία στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας είναι τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα.²⁹

Η μεσογειακή αναιμία στην Ελλάδα - αναδρομή

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός των φορέων Μεσογειακής Αναιμίας (ετερόζυγη ή ελάσσονα Θαλασσαιμία) είναι 70 ανά 1.000 άτομα γενικού πληθυσμού ενώ ο επιπολασμός των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία είναι 4.000 σε πληθυσμό 11 εκατομμυρίων. Η νεογνική νοσηρότητα στην Ελλάδα της ομόζυγης μορφής της Μεσογειακής εκτιμάται σε 120-130 ανά 100.000 γεννήσεις, ετησίως. Η ετερόζυγη Μεσογειακή αναιμία έχει επιπολασμό 74 ασθενείς ανά 1.000 κατοίκους (7,4%). Η γεωγραφική κατανομή των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία ποικίλει με συχνότητα εμφάνισης που ανέρχεται έως και 15% στις περιοχές της Θεσσαλίας, της Δυτικής Πελοποννήσου και Δυτικής Ηπείρου εν αντιθέσει με την Μακεδονία, όπου η συχνότητα είναι μειωμένη.³⁰

Η ανεπαρκής ή ελλιπής θεραπεία στην περίοδο αμέσως μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο είχε ως συνέπεια την αύξηση της θνησιμότητας των νεογέννητων με συγγενείς αιμοσφαιρινοπάθειες. Αργότερα, στα μέσα του εικοστού αιώνα, η πρόοδος στον τομέα της υγείας, η καταπολέμηση των λοιμώξεων με την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών, η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης, η μείωση του αριθμού των υποσιτιζόμενων νεογνών και οι μεταγίσεις, μείωσαν τη θνητότητα των νεογέννητων με Μεσογειακή Αναιμία. Ωστόσο, τα άτομα αυτά αξιολογούσαν φτωχή κακή ποιότητα ζωής.³⁰

Ο προγεννητικός έλεγχος των φορέων της Μεσογειακής Αναιμίας ξεκίνησε και περιοχές της Μεσογείου, όπως στη Σαρδινία, το Τορίνο, το Μιλάνο και την Κύπρο, όπου ο επιπολασμός της νόσου δικαιολογούσε την ανάγκη ταυτοποίησης του πληθυσμού (massive screening). Ένα από τα πρώτα εθνικά προγράμματα για τη πρόληψη της νόσου και τη διαμόρφωση πολιτικής για τη αντιμετώπιση της Θαλασσαιμίας αναπτύχθηκε στη Κύπρο σε συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Το σχέδιο είχε δύο κύριους σκοπούς :

- ο Τη πλήρη αντιμετώπιση πασχόντων που ήδη τύγχαναν παρακολούθησης σε ειδικά ιατρεία
- ο Το πρόγραμμα πρόληψης νέων γεννήσεων, που περιλάμβανε τρεις άξονες: α. την πληροφόρηση του πληθυσμού, β. την πληθυσμιακή έρευνα για ανίχνευση φορέων και γ. την προσφορά γενετικής συμβουλευτικής προς τους φορείς.

Το σχέδιο αυτό είχε ως πρότυπο τα προγράμματα των Silvestroni & Biancoπου ξεκίνησαν από τη δεκαετία του 1950 ενώ το 1976 προστέθηκε και η επιλογή της προγεννητικής διάγνωσης.¹⁰ Με βάση αυτές τις δραστηριότητες υιοθετήθηκαν σχεδόν ταυτόχρονα εθνικά προγράμματα στην Ιταλία, στην Κύπρο και στην Ελλάδα, τα οποία κυρίως μετά την εισαγωγή της προγεννητικής διάγνωσης είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση των γεννήσεων κατά 90-98%.³⁰

Η Ελλάδα είναι μία από τις χώρες που έχει δημιουργήσει ένα εθνικό πρόγραμμα ανίχνευσης φορέων από τις αρχές της δεκαετίας '70, το οποίο αποτελείτο από

ειδικές μονάδες που ανήκουν στις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας της χώρας, σε εθελοντική βάση και χωρίς κόστος. Πράγματι, η πρόληψη είχε σημαντική απήχηση και σχεδόν εκμηδένισε τον αριθμό γεννήσεων παιδιών με τη νόσο - μόλις πέντε κάθε έτος- τα οποία θα ήταν περίπου 120 κάθε χρόνο εάν δεν εφαρμοζόταν αυτό το σύστημα πρόληψης.³⁰

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η επιτυχής αυτή πορεία ήταν συνδυασμός πολλών παραγόντων και προσπαθειών. Για παράδειγμα η ευαισθητοποίηση των γονέων, της οικογένειας και της κοινωνίας λόγω των οστικών παραμορφώσεων, των συνεχών εκκλήσεων για αίμα με στόχο την παράταση μιας φτωχής ποιότητας ζωής και ο στιγματισμός ώθησαν προς την κατεύθυνση λήψης μέτρων, με σκοπό την πρόληψη και την ταυτοποίηση των φορέων Μεσογειακής Αναιμίας. Σημαντικό ρόλο διαδραμάτισαν τα μέσα μαζικής ενημέρωσης στην ευαισθητοποίηση του πληθυσμού, εξίσου σημαντικά ήταν οι ενημερωτικές αφίσες και τα φυλλάδια τα οποία έπρεπε να είναι διαθέσιμα και να ανανεώνονται με νέες πληροφορίες. Αρχικά, διεξήχθησαν αναδρομικές μελέτες στα τμήματα, όπου νοσηλεύονταν ή μεταγγίζονταν οι ασθενείς. Αργότερα, επιστήμονες μεταξύ των οποίων οι Δρ Φαίδων Φέσσας και Σπύρος Δοξιάδης, υποστήριξαν και εφάρμοσαν τον προγεννητικό έλεγχο για το παθογόνο γονίδιο της Μεσογειακής Αναιμίας όλων των υποψήφιων γονέων.³⁰

Ένα σημαντικό θέμα ήταν η επιλογή του πληθυσμού-στόχου για τον έλεγχο ταυτοποίησης για τη Μεσογειακή Αναιμία με τους μαθητές των Λυκείων και το στρατό ως πρώτη επιλογή. Σύντομα, η ιδέα εγκαταλείφτηκε, λόγου του κινδύνου

παρερμηνείας των αποτελεσμάτων και της άρνησης αιμοληψίας. Τα άτομα που επιθυμούσαν να παντρευτούν και να τεκνοποιήσουν αποτέλεσαν τελικά τον πληθυσμό-στόχο του ελέγχου ταυτοποίησης της Μεσογειακής Αναιμίας.³⁰

Σημαντικό σταθμό για την πρόληψη της νόσου αποτέλεσε ο προγεννητικός έλεγχος που άρχισε να διεξάγεται το 1975 από τον Άρη Αντσακλή, ένα γυναικολόγο, που εκπαιδεύτηκε στις τεχνικές της εμβρυοσκόπησης στο Λονδίνο. Η ομόζυγη μορφή της θαλασσαιμίας στα έμβρυα διαπιστωνόταν μετά από λήψη μικρής ποσότητας αίματος του εμβρύου δια μέσω του ενδοσκοπίου στην 18-19^η εβδομάδα κύησης. Ο σκοπός ήταν να μετρήσουν τις νεοσχηματιζόμενες β-αλυσίδες, που έπρεπε εμπειρικά να ξεπερνούν ένα κατώφλι. Αυτό ήταν παρακινδυνευμένο, διότι στην Ελλάδα τα περισσότερα έμβρυα με μείζονα β-Θαλασσαιμία είναι β+/+β, και κατά συνέπεια, εύκολα συγχέονται με την ετερόζυγη β-Θαλασσαιμία που είναι β+/β^A. Παρ' όλα αυτά, τα λάθη ήταν σπάνια και το ποσοστό των θετικών διαγνώσεων ήταν 25%, όπως αναμενόταν. Η πρώτη περίπτωση διάγνωσης της νόσου σε προγεννητικό έλεγχο καταγράφεται το 1980. Σήμερα, η εξέταση γίνεται σε εμβρυικό DNA, μετά από τη λήψη χοριοτικών λαχνών στη 8-10^η εβδομάδα κύησης.³⁰

Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου για την ανίχνευση του παθογόνου γονιδίου είναι επίσης ύψιστης σημασίας και πρέπει να είναι απλή και χαμηλού κόστους και να επιτρέπει ποιοτικό έλεγχο και αξιολόγηση του αποτελέσματος. Οι εργαστηριακές εξετάσεις δείχνουν αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στη Μεσογειακή αναιμία

δυσανάλογα αυξημένος σε σχέση με την τιμή της αιμοσφαιρίνης. Το μέσο βάρος της αιμοσφαιρίνης κάθε ερυθρού (MCH) είναι μειωμένο (φ.τ. 29 pg) και η HbA₂ (α₂δ₂) είναι αυξημένη άνω του 3% (3,5-6,5%). Η αύξηση της HbA₂ και το μειωμένο βάρος της αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό αιμοσφαίριο είναι οι κύριες εξετάσεις για την ανίχνευση του στίγματος της β-Μεσογειακής Αναιμίας μέσω της ηλεκτροφόρησης της αιμοσφαιρίνης. Συχνά ανευρίσκεται σιδηροπενία, η οποία αποκρύπτει την ύπαρξη του στίγματος, λόγω μειωμένης η φυσιολογικής παραγωγής αιμοσφαιρίνης A₂ που οφείλεται στην έλλειψη σιδήρου. Δείγματα με αμφίβολα αποτελέσματα επανεξετάζονται σε μοριακό επίπεδο στην Κεντρική Μονάδα αναφοράς στην Αθήνα.³⁰

Οι γονότυποι των φορέων στην Ελλάδα παρουσιάζουν αρκετές διαφοροποιήσεις. Δυο είδη μεταλλάξεων του γονιδίου είναι πιο συχνά εμφανιζόμενα στην Ελλάδα: ο γονότυπος IVS1-nt 110, το κωδικόνιο CD39 και ο γονότυπος IVS1-nt 6.³⁰

Η υπηρεσία διάγνωσης παρέχεται μόνο στην Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας στο Λαϊκό Νοσοκομείο στην Αθήνα, εξυπηρετώντας 500-600 περιστατικά ετησίως, που αντιπροσωπεύει την εκτιμώμενη συνολική ζήτηση διότι τα άτομα πρέπει να μεταβούν στην Αθήνα για να υποβληθούν σε αυτή την εξέταση. Αυτό είναι ένα μειονέκτημα, το οποίο αντισταθμίζεται πρώτον, από το γεγονός ότι η εξέταση παρέχει ακριβή αποτελέσματα και δεύτερον, από το ότι η Ελλάδα είναι σχετικά μικρή σε έκταση χώρα. Σύμφωνα με τα ετήσια στατιστικά στοιχεία, κατά τα τελευταία 35 χρόνια, περίπου 12.000 γονείς που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου

απόκτησαν ένα υγιές παιδί, ενώ 4.000 ομοζυγωτικά έμβρυα δε γεννήθηκαν (Κέντρο Μεσογειακής Αναιμίας Αθηνών, αδημοσίευτα στοιχεία). Αναμφίβολα, τα στοιχεία είναι δυσάρεστα, ωστόσο οι επιστήμονες ευελπιστούν στην ανάπτυξη νεότερων μεθόδων θεραπείας, όπως η γονιδιακή θεραπεία ή οι προεμφυτευτικές τεχνικές.³⁰

Οι ανύπαντροι φορείς (ετερόζυγη μορφή) της Θαλασσαιμίας, που δεν έχουν αποφασίσει να αποκτήσουν παιδιά, ενημερώνονται μέσω επιστολής ότι δε θα έχουν προβλήματα φέροντας στο DNA τους ένα μόνο παθολογικό γονίδιο. Σε περίπτωση που και ο άνδρας και η γυναίκα σε μια οικογένεια είναι φορείς του υπεύθυνου για τη διαταραχή γονιδίου και θέλουν να αποκτήσουν παιδιά, καλούνται σε προσωπική συζήτηση με ένα κοινωνικό λειτουργό ή έναν επαγγελματία υγείας. Οι επιλογές που έχουν οι φορείς είναι να μην κάνουν παιδιά, να επιλέξουν έναν άλλο σύντροφο που δεν είναι φορέας ή να προχωρήσουν σε προγεννητικό έλεγχο. Η απόφαση εξαρτάται από την εκάστοτε κυρίαρχη ηθική, νομική, κοινωνική ιδεολογία, καθώς και τον κατάλληλο εργαστηριακό εξοπλισμό και την υλικοτεχνική υποδομή για τις απαιτούμενες εξετάσεις. Οι μητέρες χρειάζονται ψυχολογική στήριξη για να αντιμετωπίσουν τα αισθήματα ενοχής για το φορέα-παιδί τους, να ενισχύσουν την απόφασή τους όταν ο σύζυγος διατηρεί επιφυλάξεις, να ξεπεράσουν το φόβο της αμνιοπαρακέντησης και να αντιμετωπίσουν το ενδεχόμενο επιλεκτικής διακοπής της κύησης, σε περίπτωση ομοζυγωτίας.^{30,31}

Το Ελληνικό Υπουργείο Υγείας υποστηρίζει το πρόγραμμα ενημέρωσης και ανίχνευσης των φορέων (ετεροζύγων) Μεσογειακής

Αναιμίας. Έχει οργανώσει μια μονάδα ενημέρωσης του ιατρικού προσωπικού στην Αθήνα, διανέμει φυλλάδια στα γραφεία έκδοσης αδειών γάμου των Εκκλησιών και ένα εθελοντικό δίκτυο δωρεάν ανίχνευσης των φορέων αναπτύσσεται σε όλη τη χώρα. Σήμερα, το δίκτυο αυτό περιλαμβάνει 15 μονάδες ανίχνευσης των φορέων σε περιφερειακά Νοσοκομεία, σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση της νόσου.³⁰

Παρόμοια προγράμματα βρίσκονται σε εξέλιξη σε διάφορες χώρες του κόσμου. Το ενδιαφέρον του ελληνικού προγράμματος είναι ότι ξεκίνησε ως μια προοπτική μελέτη σε εθνικό επίπεδο, επιχορηγούμενη από την κυβέρνηση. Με την αποτελεσματική πρόληψη, παρατηρείται σημαντική μείωση της επίπτωσης της νόσου. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η Μεσογειακή Αναιμία απασχολεί το Εθνικό Σύστημα Υγείας κάθε χώρας αφού το κόστος των μεταγγίσεων αίματος και των θεραπειών αποσιδήρωσης είναι υψηλό. Στις χώρες, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, το κόστος της φαρμακευτικής κάλυψης και της νοσηλευτικής φροντίδας, που σχετίζεται με τη θεραπεία, είναι μεγάλο. Υπό τις παρούσες συνθήκες, το ελάχιστο κόστος θεραπείας ενός παιδιού με Νόσο Cooley (ομόζυγη ή μείζονα Θαλασσαιμία) είναι 20.000 Δολάρια ετησίως. Σε αυτό το ποσό υπολογίζονται το κόστος επεξεργασίας του αίματος και το κόστος παραγωγής και χρήσης ειδικών παραγόντων. Το κόστος αυξάνεται αν συνυπολογιστούν τα έξοδα της λειτουργίας του τμήματος μεταγγίσεων, οι μισθοί του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, το κόστος της θεραπείας των σοβαρών επιπλοκών.³⁰

Παρότι, κατά τις τελευταίες δεκαετίες

τόσο στην Ελλάδα όσο και σε διεθνές επίπεδο σημειώθηκαν σημαντικές πρόοδοι στη διάγνωση και την εισαγωγή νέων θεραπευτικών μεθόδων, η μεσογειακή αναιμία παραμένει ένα πολύπλοκο πρόβλημα υγείας καθώς συνεπάγεται ποικίλα σωματικά προβλήματα και ανάγκες τα οποία επιφέρουν δραματικές αλλαγές στη καθημερινή ζωή των πασχόντων και του υποστηρικτικού τους περιβάλλοντος. Δεδομένων αυτών των αλλαγών, τα άτομα βιώνουν σύνθετα προβλήματα από τη ψυχική σφαίρα όπως άγχος και κατάθλιψη τα οποία είναι δυνατόν να επηρεάσουν ακόμα και τη βιολογική πορεία της νόσου ή να αποτελέσουν το βαθύτερο αίτιο για

μερική ή πλήρη παραίτηση από τη θεραπεία.³²

Συμπεράσματα

Η αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας απαιτεί ενθάρρυνση των επαγγελματιών υγείας για την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση και ευαισθητοποίηση της κοινής γνώμης σχετικά με τα προβλήματα των ατόμων με μεσογειακή αναιμία καθώς είναι ευρέως αποδεκτό, ότι η ενημέρωση μπορεί αφενός να διαμορφώσει και να αλλάξει αρνητικές στάσεις απέναντι στη νόσο αφετέρου να συμβάλλει σημαντικά στην διεξαγωγή προγεννητικού ελέγχου.

Βιβλιογραφία

1. Cao A, Saba L, Galanello R, Rosatelli M. Molecular diagnosis and carrier screening for B-thalassemia. *J Am Med Assoc.* 2007;278:1273–1277.
2. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Taher A. Επιμέλεια : Συντακτική Ομάδα του Ελληνικού Περιοδικού για την Θαλασσαιμία και τη Δρεπανοκυτταρική νόσο. Εκδ., Πλέτσας Κ, Κάρδαρη Ζ, ΟΕ, Αθήνα, 2010.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 11.
4. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet. Med.* 2010;12(2):61–76.
5. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(11):1135–1146.
6. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:18–24.
7. Chattopadhyay S. Rakter dosh-corrupting blood: the challenges of preventing thalassemia in Bengal, India. *Soc Sc Med.* 2006;63:2661–2673.
8. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40–7.
9. Khorasani G, Kosaryan M, Vahidshahi K, Shakeri S, Nasehi MM. Results of the national program for prevention of beta-thalassemia major in the Iranian Province of Mazandaran. *Haemoglobin.* 2008;32(3):263–71.
10. Li D, Liao C, Li J, Xie X, Huang Y, Zhong H, Wei J. Prenatal diagnosis of β -thalassemia in Southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:81–85.
11. Zahed L, Bou-Dames J. Acceptance of first-trimester prenatal diagnosis for the haemoglobinopathies in Lebanon. *Prenat Diagn.* 1997;17(5):423–428.
12. Armeli C, Robbins SJ, Eunpu D. Comparing knowledge of beta-thalassemia in samples of Italians, Italian-Americans, and Non-Italian-Americans. *J Genet Couns.* 2005;14(5):365–376.
13. Cooley TB, Lee P. Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Tr Am Pediatr Soc.* 1925;37:19.
14. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:18–24.
15. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:14–34.
16. Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician.* 2009;80(4):339–44.
17. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(11):1135–1146.
18. Agarwal MB. Advances in management of

- thalassemia. *Indian J Pediatr.* 2009;76(2):177-84.
19. Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, Wood J, Coates T. Treating thalassemia major-related iron overload: the role of deferiprone. *J Blood Med.* 2012;3:119-29.
20. Καράγιωργα-Λαγανά Μ, Βερδούκας Β. Αποσιδήρωση στη Μείζονα Μεσογειακή Αναιμία. *Haema.* 2011;2(3):297-303
21. Λαδής Β, Γραφάκος Σ. Θεραπευτική αντιμετώπιση της Μεσογειακής Αναιμίας (I) Μεταγγίσεις - Σπληνεκτομή - Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων. *Haema.* 2011;2(3): 304-312.
22. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010;148(3):466-475.
23. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:445-450.
24. Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiprone in iron overload in Thalassaemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug Saf.* 2003;26(8):553-84.
25. Neufeld EJ. Oral chelators deferiasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood.* 2006;107(9):3436-41.
26. Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatr.* 2007;219(3):158-65.
27. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10(1):42.
28. Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalasseмииs. *Annu Rev Med.* 2005;56:157-71.
29. Γεωργομανώλη Μ, Δρακοπούλου Ε, Παπανικολάου Ε, Ανάγνου Ν. Γονιδιακή Θεραπεία: Τρέχουσες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις στη β-Θαλασσαιμία. *Haema.* 2011; 2(3): 341-358.
30. Loukopoulos D. Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years. *Indian J Med Res.* 2011; 134(4): 572-576.
31. Cousens NE, Gaff CL, Metkalf SA, Delatycki MB. Carrier screening for beta-thalassemia: a review of international practice. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1077-83.
32. Κουτελέκος Ι. Παράγοντες που σχετίζονται με ψυχιατρικές διαταραχές ατόμων με μεσογειακή αναιμία. *Το Βήμα του Ασκληπιού.* 2013;12(2):167-174.