

ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑΣ ΜΕ ΤΟ ΟΞΥΓΟΝΟ

Π.Φλεβάρη, Ε.Ντελάκη, Β.Κορμηνάκα

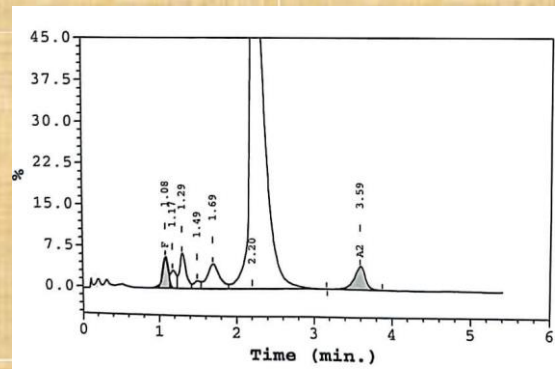
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Αιματολογικών (Αιμοσφαιρινοπαθειών) & Σπάνιων Μεταβολικών (v.Gaucher) Νοσημάτων, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ

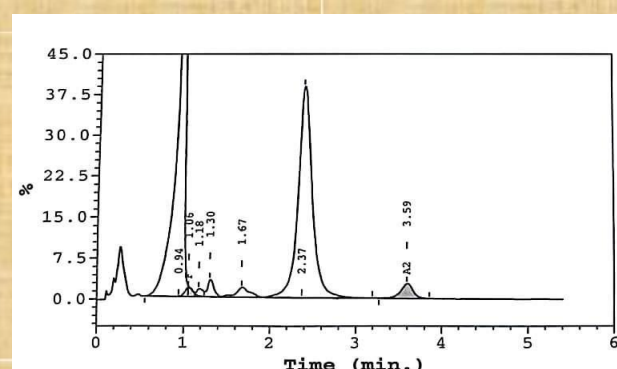
Η ανίχνευση σπάνιων παραλλαγών αιμοσφαιρίνης (Hb) αποτελεί διαγνωστική πρόκληση. Οι αιμοσφαιρίνες υψηλής συγγένειας με οξυγόνο (O₂) προκαλούν ετερογενή αυτοσωμικά κυρίαρχα γενετικά νοσήματα με ερυθραιμία/ερυθροκυττάρωση. Παρουσιάζουμε περιστατικά αιμοσφαιρινοπαθειών Crete, Hiroshima και Köln με επιγραμματική βιβλιογραφική ανασκόπηση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

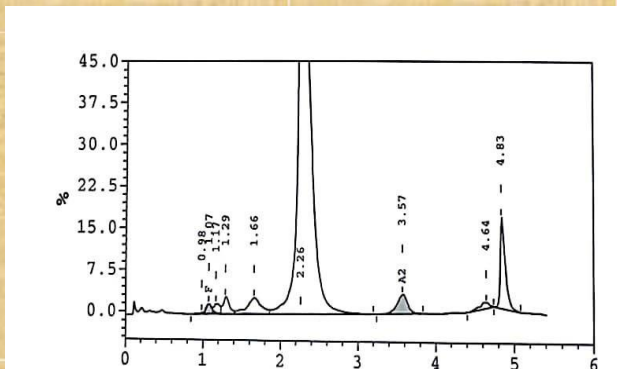
Έξι περιστατικά Καυκάσιας φυλής. Η διάγνωσή τους ετέθη με ηλεκτροφόρηση Hb (υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης HPLC) και μοριακή ανάλυση.



Hb Crete



Hb Hiroshima



Hb Köln

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιστατικά Αιμοσφαιρινοπαθειών αυξημένης συγγένειας με O₂

	Τιμές αναφοράς	1. Ετεροζυγωτία HbCrete (θήλυ-81ετών)	2. Σύνθετη ετεροζυγωτία HbCrete/βthal (θήλυ-50ετών)	3. Σύνθετη ετεροζυγωτία HbCrete/δβthal (θήλυ-14ετών)	4. Σύνθετη ετεροζυγωτία HbCrete /δβthal (άρρεν-12ετών)	5. Ετεροζυγωτία HbHiroshima (θήλυ-24ετών)	6. Ετεροζυγωτία HbKöln (άρρεν-70ετών)
Hct(%)	36.0-45.0θήλυ/ 42.0-52.5άρρεν	49.6	45.4	39.4	41.6	46.3	51.7
Hb(gr/dL)	12-15.5θήλυ/ 4-17άρρεν	16.2	15.0	13.1	13.8	16.0	15.2
RBC(M/μl)	4.50-6.30	6.84	7.23	5.64	6.48	5.18	5.64
MCV(fl)	81.0-99.0	72.5	62.8	69.9	64.2	89.4	91.7
MCH(pg)	27.5-32.0	23.7	20.7	23.2	21.3	30.9	27.0
RDW-CV(%)	10.9-15.7	15.5	16.7	20.4	22.3	11.9	17.3
Hb A(%)		81.6	59.3	63.4	65.1	44.3	80.2
Hb A2(%)	2.3-3.1	3.8	4.3	2.5	2.6	2.6	3.3
Hb F(%)	<2.0	3.7	5.1	29.2	27.1	1.3	0.9
X κλάσμα		όχι	όχι	όχι	όχι	47.3	7.3
Μορφολογία RBC		παθολογική	παθολογική	παθολογική	παθολογική	κατά φύση	παθολογική
LDH(U/L)	135-214	207	218	225	376	189	545
Ολική/εμ. χολερυθρίνη (mg/dl)	0.3-1.2/ <0.7	(-)	0.94/0.65	1.12/0.71	2.03/1.46	0.41/0.17	3.87/2.62
Γονότυπος		CD129G>C/normal	CD129G>C/IVSI-n6	CD129G>C/δβSic	CD129G>C/δβSic	CD146His>Asp/normal	CD295G>A/normal
Φαινότυπος		HbCrete/normal	HbCrete/β ⁺ thal	HbCrete/δβ ⁺ thal	HbCrete/δβ ⁺ thal	HbHiroshima/normal	HbKöln/normal
Σπληνομεγαλία		όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	ναι
Θρόμβωση		όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι

Hct: αιματοκρίτης, RBC: ερυθρά αιμοσφαίρια, MCV: μέσος όγκος ερυθρών, MCH: μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

•Αναφέρονται 89 αιμοσφαιρίνες υψηλής συγγένειας με O₂. Πολλές δεν ανιχνεύονται στην HPLC καθώς μπορεί να εκκλύονται στη θέση της HbA. Η διάγνωση τίθεται μοριακά. Τα 2/3 δεν εμφανίζουν ερυθροκυττάρωση λόγω ήπια/μέτρια αυξημένης συγγένειας με O₂, μοριακής αστάθειας/αιμόλυσης ή μειωμένης έκφρασης μεταλλαγμένου γονιδίου (παραλλαγές α-αλυσίδας και HbCrete). Συχνότερα αναφέρεται ετεροζυγωτία. Η ομόζυγωτία έχει βαρύτερη κλινική εικόνα. Η υψηλή συγγένεια με O₂ αποδεικνύεται με λειτουργική μελέτη αιμοσφαιρίνης, επιφέρει ιστική υποξία, ενισχύει την παραγωγή ερυθροποιητίνης/ερυθροποίηση προκαλώντας ερυθροκυττάρωση, αυξημένη γλοιότητα αίματος, θρόμβωση ή αιμόλυση. Συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της ερυθροκυττάρωσης.

•Η HbCrete είναι ηλεκτροφορητικά ουδέτερη, ασταθής, υψηλής συγγένειας με O₂, δεν προκαλεί ειδικά συμπτώματα, αλλά αναφέρονται ερυθροκυττάρωση/ερυθραιμία και σπληνομεγαλία σε ετεροζυγωτία και σύνθετη ετεροζυγωτία με β ή δβ-thal. Η κλινική εικόνα εξαρτάται και από το ποσοστό HbF ειδικά σε HbCrete/βthal ή HbCrete/δβthal, επακόλουθο του βαθμού λειτουργικής αναιμίας (περιστατικά 1-4, πίνακας).

•Η HbHiroshima, εκκλύεται νωρίτερα της HbA (HPLC) σε ποσοστό 50% (ετεροζυγώτες), εμφανίζει 4πλάσια συγγένεια με O₂ και ερυθροκυττάρωση. Λόγω σπανιότητας υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα (περιστατικό 5, πίνακας).

•Η HbKöln, συχνότερη ασταθής Hb στο δυτικό κόσμο, προκαλεί αιμόλυση, δικτυοερυθροκυττάρωση, υποξία, ήπια/καθόλου αναιμία και σπληνομεγαλία. Όταν η υποξία υπερέχει της αιμόλυσης, κυριαρχεί η ερυθραιμία (περιστατικό 6, πίνακας). Παρατηρούνται και de novo μεταλλάξεις. Το ποσοστό της είναι <25% (HPLC). Η ομοζυγωτία είναι ασύμβατη με τη ζωή.

➤Οι περισσότερες αιμοσφαιρινοπάθειες αυξημένης συγγένειας με O₂ δε χρήζουν θεραπείας. Συστήνεται αφαίμαξη στη συμπτωματική ερυθροκυττάρωση, χαμηλή δόση ασπιρίνης σε αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο και έλεγχος/γενετική συμβουλή συγγενών α-βαθμού. Η ενημέρωση βοηθά στην αποφυγή ακατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπειών. Στις καταγεγραμμένες κυήσεις δεν παρατηρήθηκε αυξημένη νοσηρότητα/θνητότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wajcman H, Galactéros F. Hemoglobins with high oxygen affinity leading to erythrocytosis. New variants and new concepts. Hemoglobin. 2005;29(2):91-106.
- Maniatis A et al. Hemoglobin Crete (beta 129 ala leads to pro): a new high-affinity variant interacting with beta o -and delta beta o -thalassemia. Blood. 1979 Jul;54(1):54-63.
- Hamilton HB et al. Hemoglobin Hiroshima (beta-143 histidine--aspartic acid): a newly identified fast moving beta chain variant associated with increased oxygen affinity and compensatory erythremia. J Clin Invest. 1969 Mar;48(3):525-35.
- Ranney HM et al. Unstable hemoglobins and thalassemia: some properties of Hb Köln. Ann N Y Acad Sci. 1974;232(0):293-6.

Β.Κομνηνάκα¹, Π.Φλεβάρη¹, Γ.Καρκαλέτσης², Θ.Καρκαλέτση³, Θ.Ανδρουτσάκος⁴, Κ. Λακιωτάκη⁵, Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος⁶, Ε. Ντελάκη¹, Ε.Τέρπος⁶

¹Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Αιματολογικών (Αιμοσφαιρινοπαθειών) & Σπάνιων Μεταβολικών (ν.Gaucher) Νοσημάτων, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

²Ιατρική Σχολή Otto von Guericke University Magdeburg (OVGU), Μαγδεμβούργο, Γερμανία

³Ιατρική Σχολή, Charité – Berlin University of Medicine, Βερολίνο, Γερμανία

⁴Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

⁵Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

⁶Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ

Τα κύτταρα τύπου Gaucher είναι μακροφάγα του μυελού των οστών (ιστιοκύτταρα) και διακρίνονται δύσκολα από τα κύτταρα Gaucher. Περιγράφονται σε διάφορα νοσήματα, αλλά υπάρχουν περιορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την παρουσία τους στην ενδιάμεση θαλασσαιμία (ΕΘ). Σκοπός μας να παραθέσουμε την εμπειρία μας και να εμπλουτίσουμε τη γνώση στο πεδίο αυτό.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Περιγράφουμε δύο ασθενείς με ΕΘ και κύτταρα τύπου Gaucher σε βιοψίες αιμοποιητικού ιστού:

• ασθενής που διαγνώστηκε με ΕΘ στα πλαίσια διερεύνησης

κυττάρων τύπου Gaucher σε οστεομυελική βιοψία και

• ασθενής με ΕΘ, πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) και κύτταρα τύπου Gaucher σε βιοψίες μυελού οστών και σπλήνα.

Τα κλινικοεργαστηριακά στοιχεία συλλέχθηκαν από τα αρχεία του κέντρου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

✓ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 1

Η διερεύνηση γυναίκας 56 ετών με οστικές αλλοιώσεις, σπληνομεγαλία, υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία και κύτταρα τύπου Gaucher στην οστεομυελική βιοψία οδήγησε σε διαγνωστικό δίλημμα.

Ο διαγνωστικός έλεγχος: δραστηριότητα β-γλυκοσιδάσης, χιτοτρισιδάση, Lyso GL-1, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, ανοσοσφαιρίνες, ανοσοκαθήλωση ορού/ούρων, ποσοστό πλασματοκυττάρων οστεομυελικής βιοψίας, bcr-abl, JAKV617F, ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, μοριακός/απεικονιστικός έλεγχος απέκλεισε λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα και αιματολογικές κακοήθειες.

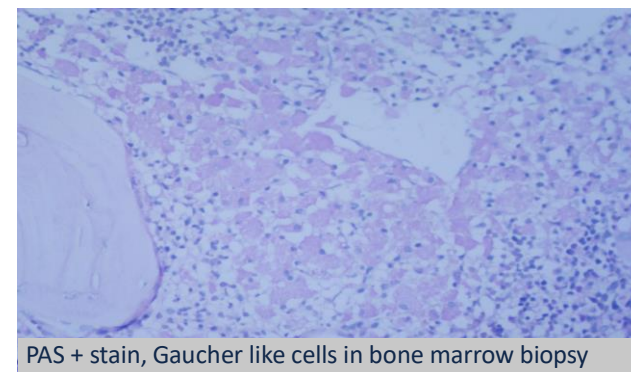
Η διάγνωση που επιβεβαιώθηκε ήταν Ενδιάμεση Θαλασσαιμία.

✓ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 2

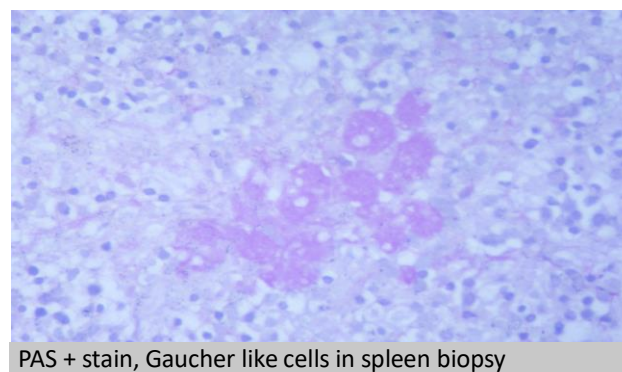
Άνδρας 69 ετών με ΕΘ, μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου σημασίας (MGUS), οστικές αλλοιώσεις και ανεύρεση κύτταρων τύπου Gaucher στο μυελό των οστών και τον σπλήνα ήταν υπό διερεύνηση για πιθανή συνύπαρξη λυσοσωμικού αθροιστικού νοσήματος, ιδιαίτερα της νόσου Gaucher (GD).

Ο διαγνωστικός έλεγχος επιβεβαίωσε ετεροζυγωτία της GD: δραστηριότητα β-γλυκοσιδάσης, χιτοτρισιδάση.

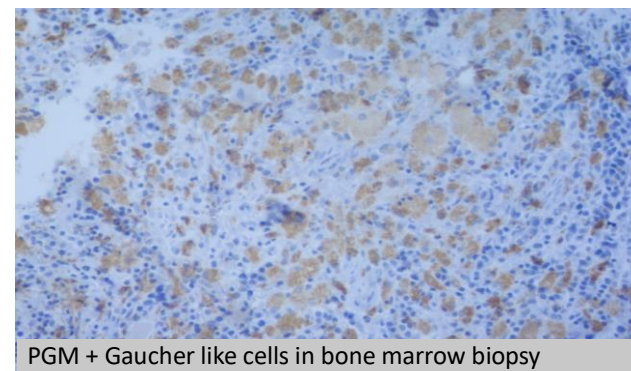
Στον ασθενή η MGUS εξελίχθηκε σε ΠΜ για το οποίο έλαβε θεραπεία.



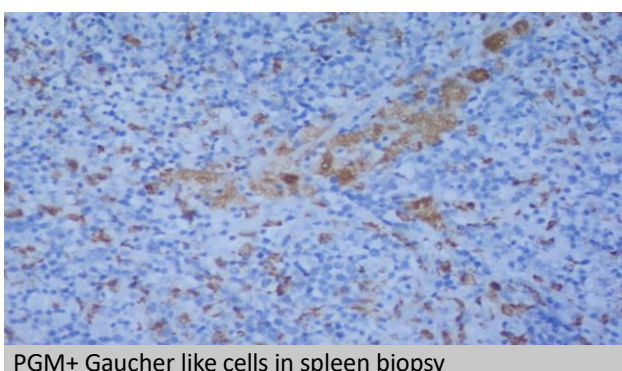
PAS + stain, Gaucher like cells in bone marrow biopsy



PAS + stain, Gaucher like cells in spleen biopsy



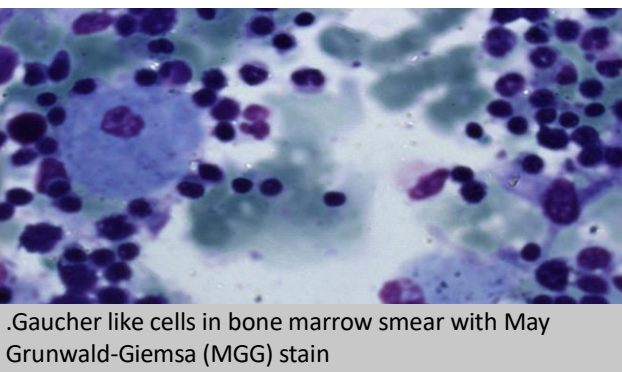
PGM + Gaucher like cells in bone marrow biopsy



PGM+ Gaucher like cells in spleen biopsy



Gaucher cells in bone marrow smear with May Grunwald-Giemsa (MGG) stain



Gaucher like cells in bone marrow smear with May Grunwald-Giemsa (MGG) stain

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

• Τα κύτταρα τύπου Gaucher είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν από τα πραγματικά κύτταρα Gaucher, που είναι το σήμα κατατεθέν της υποψίας της GD. Τα κύτταρα αυτά απαντώνται συνήθως στο λεμφο-αιμοποιητικό σύστημα.

• Έχουν περιγραφεί σε μυελουπερπλαστικές διαταραχές, αιματολογικές κακοήθειες, λοιμώδη νοσήματα, αιμοσφαιρινοπάθειες και άλλες αιμολυτικές αναιμίες.

➤ Η παρουσία κυττάρων τύπου Gaucher σε ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, ενώ υπάρχουν περιορισμένες αναφορές σε περιπτώσεις με ενδιάμεση θαλασσαιμία. Η ταυτοποίηση αυτών των κυττάρων στη θαλασσαιμία πιθανώς αντανακλά το υψηλό κυτταρικό turnover.

• Οι οστικές επιπλοκές στη GD και την ΕΘ δεν έχουν ακόμη εξηγηθεί πλήρως στη βιβλιογραφία. Στη GD η συσσώρευση των κυττάρων Gaucher στο μυελό των οστών θεωρείται ότι προκαλεί επέκταση του ερυθρού μυελού γεγονός που επηρεάζει την αγγείωση του οστικού φλοιού, ενώ η συσσώρευση του γλυκοσερεβροσιδίου προκαλεί ενεργοποίηση μακροφάγων και αλλαγές στην έκφραση κυτοκινών. Οι διαδικασίες αυτές θεωρείται ότι συμβάλουν στις σκελετικές εκδηλώσεις της νόσου.

• Στη θαλασσαιμία, η αιτιολογία των οστικών διαταραχών θεωρείται πολυπαραγοντική: επέκταση μυελού των οστών, υπερφόρτωση σιδήρου, ενδοκρinoπάθειες και κυτοκίνες.

➤ Εγείρεται το ερώτημα εάν τα κύτταρα τύπου Gaucher διαδραματίζουν παθογενετικό ρόλο στις οστικές βλάβες στη θαλασσαιμία, θεωρώντας τα ως ενεργοποιημένα μακροφάγα που επιφέρουν αλλαγές στην έκφραση κυτοκινών όπως εμπλέκονται τα κύτταρα Gaucher στις οστικές επιπλοκές της GD.

• Οι αιματολογικές κακοήθειες περιγράφονται στη GD, με το ΠΜ τη συχνότερη.

➤ Η 2^η περίπτωση εγείρει το ερώτημα εάν η ετεροζυγωτία GD θα διαδραμάτιζε παθογενετικό ρόλο στην αύξηση του κινδύνου κακοήθειας.

❖ Δεδομένης της σπανιότητας και ομοιότητας των κυττάρων τύπου Gaucher και των κυττάρων Gaucher, θα θέλαμε να τονίσουμε ότι η παρουσία τους στο μυελό των οστών δεν πρέπει να παραβλέπεται και απαιτεί εκτεταμένη διαγνωστική διερεύνηση, καθώς μπορεί να αποκρύπτει μια υποκείμενη παθολογία, ακόμη και κακοήθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beutler E. Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991;325(19):1354-1360
2. Zaino CE et al. Gaucher's cells in thalassemia. Blood. 1971;38:457-462.
3. Gajendra S, Sachdev R. Pseudo-Gaucher Cells in Thalassemia Intermedia. Int J Surg Pathol. 2015;23(5):370-371.
4. Gaudio A, et al. Pathogenesis of Thalassemia Major-associated Osteoporosis: A Review with Insights from Clinical Experience. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(2):110-117.

ΣΠΑΝΙΑ CAP +41 to +44 [HBB:C.11_-8DEIAAAS]/ NI ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΗΝ 5'UTR ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΗΣ β ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ. Θεοδωρίδου¹, Ε.Ε. Ντελάκη², Ε. Υφαντή², Ε. Βλαχάκη³, Χ. Μπουτάρη¹, Γ. Μάντζου¹, Χ. Καρυπίδου¹, Μ. Δημοπούλου² ¹Μονάδα

Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας, Ν.Υ.Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

²Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Αιμοσφαιρινοπαθειών, Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών³Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής νόσου Ενηλίκων, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Σκοπός της μελέτης: Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν τις πιο εκτενώς μελετημένες γενετικές παθήσεις με ποικίλη φαινοτυπική έκφραση. Σπάνιες μεταλλάξεις, οι οποίες είναι σιωπηλές, αναγνωρίζονται με μοριακό έλεγχο. Μία από τις «σιωπηλές» β μεταλλάξεις μεταξύ του 5' και 3' άκρου της μη μεταφρασμένης αλληλουχίας της του γονιδίου HBB έχει άπαξ αναφερθεί στη βιβλιογραφία στην Κίνα χωρίς όμως διαθέσιμα αιματολογικά δεδομένα. Έκτοτε, δεν υπάρχουν διαθέσιμες αναφορές για αυτήν τη σπάνια μετάλλαξη είτε σε ετερόζυγο κατάσταση είτε σε ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία. Αναφέρουμε την περίπτωση ενός 36χρονου άντρα από τη Βόρεια Ελλάδα που διαγνώσθηκε ως ετεροζυγώτης της 5'UTR; +41 to +44 [HBB: c.-11-8delAAAC]/NI μετάλλαξης.

Υλικό και Μέθοδος: Ο εξεταζόμενος παραπέμφθηκε για διερεύνηση αιμοσφαιρινοπάθειας μαζί με τη σύζυγό του στη Μονάδα Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας και υποβλήθηκε στον εργαστηριακό έλεγχο που περιλαμβάνει

- αιματολογική ανάλυση, &βιοχημική μελέτη αιμοσφαιρίνης με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) ή/ και τριχοειδική ηλεκτροφόρηση,
- μελέτη επιχρίσματος περιφερικού αίματος &ωσμωτική αντίσταση ερυθρών και
- γενετικό έλεγχο, όταν απαιτείται.

Αποτελέσματα: Τα αιματολογικά δεδομένα του εξεταζόμενου ήταν ως εξής: επίπεδα Hb 15.2 g/dL, αριθμός ερυθροκυττάρων (RBC) 5.00x10⁶/mL, μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV) 92.1 fL, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) 30.5pg, με τιμή φερριτίνης 24 ng/mL, αρνητικό τεστ δρεπάνωσης. Το επίχρισμα περιφερικού αίματος έδειξε ανισοκυττάρωση και η HPLC (Biorad- Variant) έδειξε HbA2 3.4% και HbF 0.5%. Ο έλεγχος της συζύγου του ασθενούς ανέδειξε τιμή Hb 11.0 g/dL, RBC 5.58x10⁶/mL, MCV 64.0 fL, MCH 19.7pg, με τιμή φερριτίνης 33 ng/mL, HbA2 4.9% και HbF 1.5%. Περαιτέρω γενετικός έλεγχος διενεργήθηκε μετά από ενήμερη συγκατάθεση του ζευγαριού και αποκαλύφθηκε 5'UTR; +41 to +44 (-AAAC) μετάλλαξη σε ετερόζυγο μορφή στον άντρα. Ο γενετικός έλεγχος της συζύγου του έδειξε τριπλασιασμένο α γονίδιο και IVSI-110 G>A/NI. Από την πρώτη αναφορά στην Κίνα, δεν υπήρξαν αναφορές για αυτή τη σπάνια μετάλλαξη είτε σε ετεροζυγώτια είτε σε ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία. Αρκετές άλλες μεταλλάξεις που εμπλέκουν αυτήν την περιοχή που μεταγράφεται αλλά δεν μεταφράζεται έχουν περιγραφεί με διάφορους φαινοτύπους, είτε πλήρως σιωπηλές είτε παρόμοιες με άλλες μορφές της β θαλασσαιμίας με λιγότερο ανώμαλους δείκτες και οριακά αυξημένα επίπεδα HbA2.

Συμπεράσματα: Η μετάλλαξη +41 to +44 (-AAAC) που αναγνωρίστηκε σε αυτήν την περιοχή θεωρείται «σιωπηλή» με ενδείξεις απουσίας επίδρασης στον μεταφραστικό ανταγωνισμό ή μια σχετική μείωση στην παραγωγή του mRNA. Ο αιματολογικός φαινότυπος του ετερόζυγου φορέα της μετάλλαξης ήταν φυσιολογικός με μόνη ένδειξη την ήπια αύξηση της HbA2. Είναι γνωστό ότι η συνκληρονόμηση του τριπλασιασμένου α γονιδίου με μεταλλάξεις β θαλασσαιμίας ίσως μετατρέπουν την ασυμπτωματική φορεία β θαλασσαιμίας σε πιο σοβαρή μορφή. Η γενετική συμβουλευτική για τον συνδυασμό της IVSI-110 και +41 to +44 (-AAAC) μετάλλαξης με την συνκληρονόμηση του τριπλασιασμένου α γονιδίου έγινε στο ζευγάρι περιγράφοντας τις περιορισμένες αναφορές και τη σιωπηλή έκφραση της 5'UTR; +41 to +44 (-AAAC) μετάλλαξης. Ωστόσο, αλληλεπίδραση σιωπηλών μεταλλάξεων με άλλες μορφές θαλασσαιμίας ίσως οδηγήσουν σε πιο σοβαρής μορφής φαινότυπο.

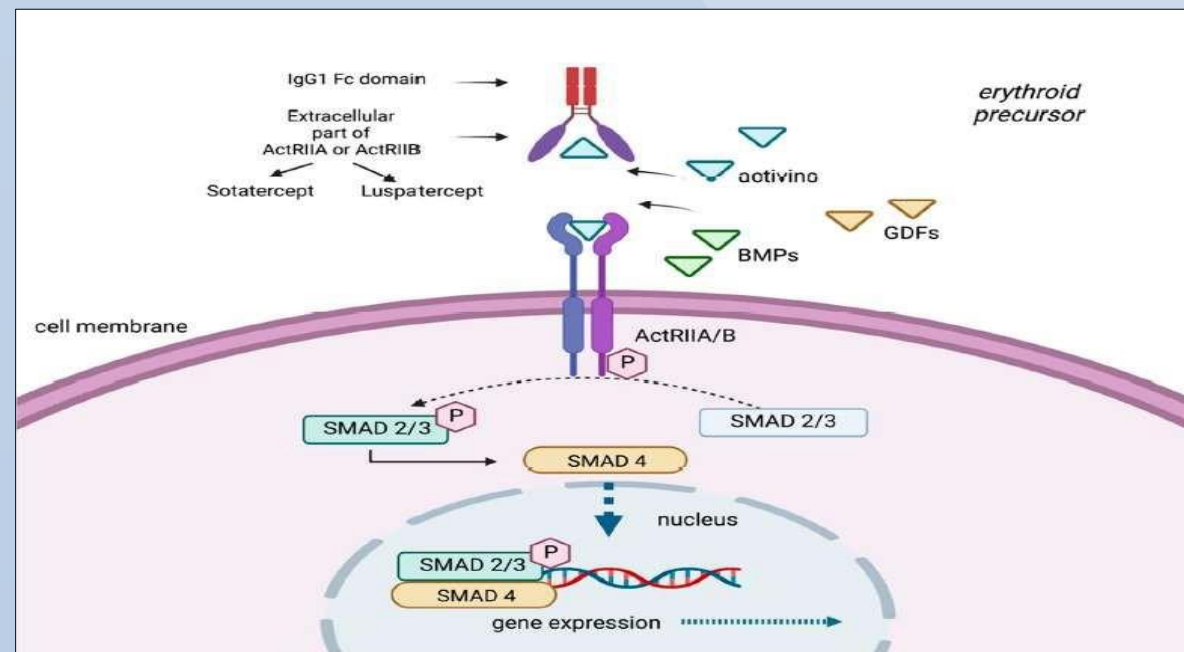
ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΡΙΩΝ ΕΤΩΝ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ LUSPATERCEPT ΓΙΑ Β ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΣΕ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ

Ε. Τσόλας, Η. Τάσση, Κ. Παπαθανασίου, Α. Βάσσου, Δ. Γουγυπούλου, Λ. Κυριαζοπούλου, Σ. Χαραλαμπίδου, Α.-Ε. Κουμπής, Ε. Αποστολίδου, Β. Γεωργούλης, Δ. Λεονάρδος, Ε. Χατζημιχαήλ, Ε. Καψάλη

Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΣΚΟΠΟΣ

Η καταγραφή των δεδομένων από τη χορήγηση του luspatercept σε μια Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας την τελευταία τριετία



Hatzimichael, E., et al, Diseases, 2022

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αναδρομική καταγραφή στοιχείων ασθενών με μείζονα και ενδιάμεση θαλασσαιμία που έλαβαν το φάρμακο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- ❖ Πρόκειται για 11 ασθενείς (6 γυναίκες, 5 άνδρες) με διάμεση ηλικία 43,7 έτη (34-57) με μείζονα θαλασσαιμία στο 82% και ενδιάμεση στο 18%.
- ❖ Από το ατομικό ιστορικό καταγράφονται συχνότερες μεταλλάξεις IVS-I-110 G>A, Cd39 C>T και γονότυπος β^0/β^0 στο 27%, σπληνεκτομή στο 54,5%, κολπική μαρμαρυγή ή θρομβοεμβολικό επεισόδιο στο 27%, οστεοπόρωση στο 72%, λευκοματουρία στο 18%, υποθυρεοειδισμός στο 18%, εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης στο 54,5%.
- ❖ Ένα έτος πριν τη χορήγηση luspatercept η διάμεση τιμή μονάδων ερυθρών ήταν 48,5 (19-106), η διάμεση τιμή αιμοσφαιρίνης 9,8 g/dL, η διάμεση τιμή φερριτίνης 1105 $\mu\text{g/l}$ (101-2202).
- ❖ Μόνο τρεις ασθενείς (27%) βρίσκονται υπό αγωγή με διάμεση διάρκεια χορήγησης 16 μήνες (6-24). Η δόση του φαρμάκου αυξήθηκε στους 2 από τους τρεις ασθενείς σε 1,25mg/Kg λόγω μη ανταπόκρισης ή απώλειας στην ανταπόκριση.
- ❖ Το ποσοστό μείωσης των μεταγίσεων μονάδων ερυθρών για τους παραπάνω ασθενείς έφθασε στο 40%.
- ❖ Για τους οκτώ ασθενείς που διέκοψαν, το διάμεσο χρονικό διάστημα χορήγησης ήταν 9,62 μήνες (1-21 μήνες) και ο αριθμός των δόσεων 14,38 (2-30).
- ❖ Για τους πέντε ασθενείς ο λόγος διακοπής ήταν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες (με σειρά μειούμενης συχνότητας): οστικά άλγη, αύξηση της LDH, έντονη κόπωση, εμφάνιση νέων εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης. Σε δύο ασθενείς η διακοπή έγινε λόγω μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και ένας ασθενής διέκοψε κατόπιν προσωπικής του επιθυμίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χορήγηση luspatercept μπορεί να μειώσει τον αριθμό και τη συχνότητα των μεταγίσεων σε ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία, κυρίως σε όσους εμφανίζουν την ενδιάμεση μορφή.
- Παρόλα αυτά μόνο 11 ασθενείς έλαβαν το φάρμακο και σε διάστημα τριών ετών συνεχίζουν μόνο τρεις, με κύρια αιτία διακοπής τις ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η μείωση των μεταγιζόμενων μονάδων συνδυάζεται με τη μείωση σε φόρτιση με σίδηρο και αποφυγή κινδύνων της μετάγγισης (π.χ. αλλοανοσοποίηση, αλλεργικές αντιδράσεις), άρα οι ασθενείς μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμο όφελος.
- Στην καθημερινή κλινική πράξη οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λάβουν το φάρμακο, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη, αλλά και να καταγράφονται συστηματικά και οι ανεπιθύμητες ενέργειες.



Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ



Ε Σδόγκος¹, Δ Καλέα², Σ Γρηγοριάδης¹, Α Σπαχίου¹, Α Γεωργακόπουλος¹, Ι Βογιατζής¹

¹Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Βέροιας,

²Προϊσταμένη Αιματολογικής Κλινικής και ΜΜΜΟ Νοσοκομείου «Γ Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή

Η Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα, με επηρεασμένη ποιότητα ζωής. Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (Mean Platelet Volume -MPV) είναι ένας δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.

Σκοπός

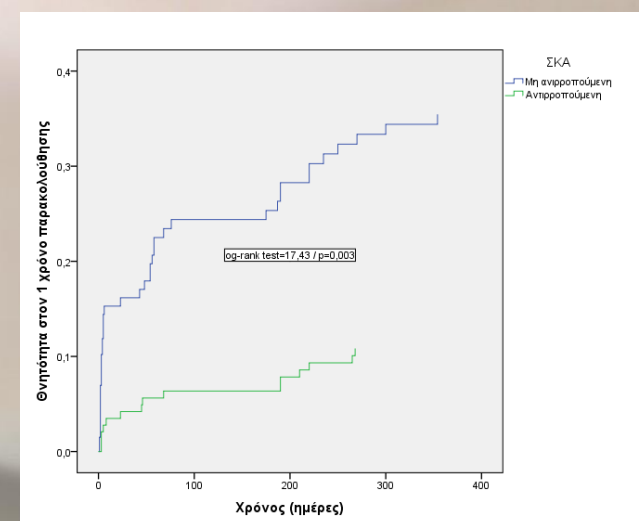
της εργασίας είναι να εκτιμηθεί εάν υπάρχει διαφορά στον MPV σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και να υπολογιστεί η προγνωστική τιμή του MPV σε μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Υλικό και Μέθοδοι

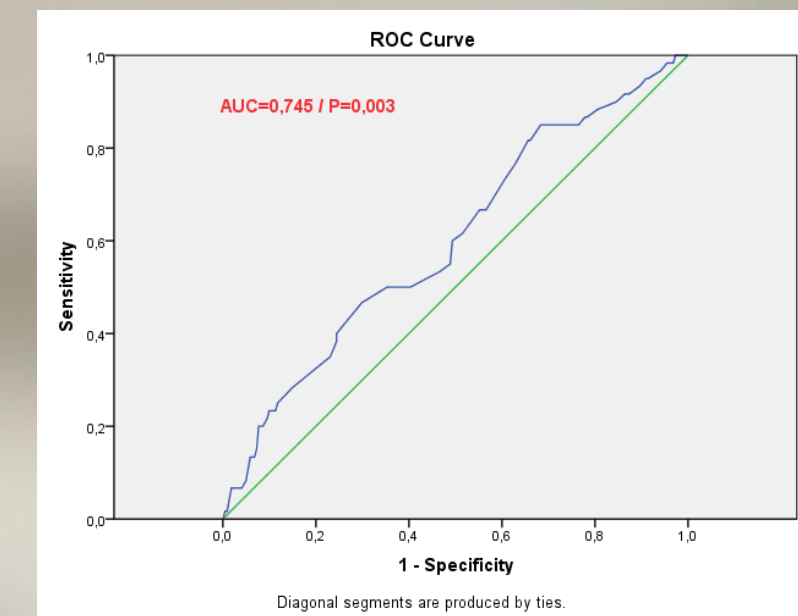
Μελετήθηκαν 281 διαδοχικοί ασθενείς (182 άνδρες – 99 γυναίκες, μέσης ηλικίας 64,71+11,87 χρόνων) που νοσηλεύθηκαν στην Καρδιολογική κλινική με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Από αυτούς οι 120 ασθενείς (Ομάδα Α, 85 άνδρες – 35 γυναίκες, μέσης ηλικίας 63,24+12,21 χρόνων) είχαν ΣΚΑ μη αντιρροπούμενη και οι υπόλοιποι 161 ασθενείς (Ομάδα Β, 97 άνδρες – 64 γυναίκες, μέσης ηλικίας 65,81+11,52 χρόνων) νοσηλεύτηκαν με καρδιακή ανεπάρκεια αντιρροπούμενη. Εκτιμήθηκαν διάφοροι παράγοντες κλινικοί, αιματολογικοί και βιοχημικοί και οι ασθενείς παρακολούθησαν για ένα χρόνο.

Αποτελέσματα

- Ο MPV ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα Α συγκριτικά με την ομάδα Β (11,78+1,12 vs 10,23+1,78 – p=0,03).
- 55 ασθενείς πέθαναν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Εικόνα 1).
- Η θνησιμότητα συσχετίστηκε με την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την πίεση πνευμονικής αρτηρίας, την κρεατινίνη και ουρία και τον MPV. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ο MPV καθορίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνητότητα (OR=1,58 – 95% ΔΕ=1,034 – 2,354, p=0.038).
- Η ROC ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα MPV στην εισαγωγή ήταν ένας προγνωστικός παράγοντας θνητότητας - περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη θνητότητα στο νοσοκομείο ήταν 0,756 (95% ΔΕ 0,636 - 0,789, p=0,003) και για τους 12 μήνες παρακολούθησης ήταν 0,815 (95% ΔΕ 0,74 έως 0,877, p<0,001, αντίστοιχα (Εικόνα 2).



Εικόνα 1: Θνητότητα των ασθενών



Εικόνα 2: ROC καμπύλες που δείχνουν ότι τιμές MPV> 12,5 δείχνουν κίνδυνο θανάτου με ευαισθησία 83,4% και ειδικότητα 75%

Συμπέρασμα

Ο MPV είναι αυξημένος σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ΣΚΑ. Επίσης, ο MPV είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας στο νοσοκομείο και σε 12 μήνες παρακολούθησης.