



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΠΑΛΑΤΑΝΙΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
«ΕΤΕΡΟΖΥΓΟΣ Β- ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΑ»**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΥΑ Ν. ΚΑΣΣΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ**

Αθήνα, 2013

Στην Οικογένεια μου

Ευχαριστίες

Στο σημείο, μετά το τέλος της διπλωματικής αυτής εργασίας στα πλαίσια του master στα «**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ**» δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ και να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο του master Καθηγητή Κον Λυρίτη που είχε την πρωτοβουλία να αναπτύξει αυτό το τόσο ενδιαφέρον πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών και να δώσει σε ιατρούς που έχουν το ανάλογο ενδιαφέρον την δυνατότητα να ενημερωθούν και να εξειδικευτούν σε αυτόν τον τομέα.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Κα Εύα Κασσή, Επίκουρη Καθηγήτρια της Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής Αθήνας, για το αμέριστο ενδιαφέρον, τις συμβουλές και υποδείξεις σε όλα τα στάδια ανάπτυξης αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την σύζυγο μου και τους γονείς μου για την υλική και ηθική στήριξη που μου παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια, αλλά και για τις θυσίες που έκαναν για να φτάσω ως εδώ πετυχαίνοντας τους στόχους μου.

Περιεχόμενα

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	11
1.1. Αιμοσφαιρίνη, αιμοσφαιρινοπάθειες.....	11
1.2. Το γονίδιο της β-σφαιρίνης –δομή, λειτουργία, έκφραση	15
1.3. Μοριακή βάση της β-μεσογειακής αναιμίας.....	19
1.3.1 Μη-ελλειπτικές μεταλλάξεις β-MA.....	20
1.3.2 Μεταλλάξεις ελλειπτικού τύπου	21
1.4. Συσχέτιση γονότυπου με φαινότυπο στη β-MA	22
1.4.1 Ομόζυγος β-μεσογειακή αναιμία	22
1.4.2.Ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία	24
1.5. Κλινική ταξινόμηση β θαλασσαιμίας (β-MA).....	27
1.5.1. Ενδιάμεση β-MA	30
1.5.2. Παθοφυσιολογία της ενδιάμεσης β-MA.....	33
1.5.3.Μη αποδοτική ερυθροποίηση στην ενδιάμεσης β-MA.....	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	40
2.1. Οστεοπόρωση	40
2.1.1.Μέθοδοι μέτρησης οστικής πυκνότητας.....	40
2.1.2 Τρόποι έκφρασης των αποτελεσμάτων μέτρησης της οστικής πυκνότητας.....	44
2.2. Εκτίμηση οστικής αναδιαμόρφωσης	46
2.2.1.Δείκτες οστικής παραγωγής	47
2.2.2. Δείκτες οστικής απορρόφησης	47
2.2.3. Ιστομορφομετρία.....	49
2.3. Παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης και παράγοντες κινδύνου	50
2.3.1 Ανεπάρκεια ορμονών φύλου.....	50
2.3.2.Επίδραση Φυλής και γενετικών παραγόντων	51
2.3.3.Η σωματική δραστηριότητα και η δύναμη των μυών	52
2.3.4.Διατροφή.....	52
2.3.5.Κορτικοστεροειδή.....	53
2.4. Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης-θεραπεία.....	53
2.4.1 Άσκηση.....	54

2.4.2 Ασβέστιο	55
2.4.3. Βιταμίνη D και μεταβολίτες της.....	56
2.4.4. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.....	57
2.4.5.Καλσιτονίνη.....	57
2.4.6. Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων(Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMS)	58
2.4.7 Διφωσφονικά	59
2.4.8.Παραθορμόνη και ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη	61
2.4.9.Δενοσουμάμπη (Denosumab)	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	63
3.1. Παθοφυσιολογία των οστικών αλλοιώσεων στην β-ΜΑ.....	63
3.2. Οστικές παραμορφώσεις και νόσος των οστών και των αρθρώσεων στη ενδιάμεσο μεσογειακή αναιμία.	67
3.2.1. Ασβεστοποίηση των μεσοσπονδύλιων δίσκων	68
3.2.2. Πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων	69
3.2.3. Πόνος οστών	70
3.2.4.Οστεοπόρωση	71
3.3. Ελάχισσα β-ΜΑ και οστά.....	84
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	86
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	88
SUMMURY	90
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	92

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 . Δομή της αιμοσφαιρίνης Hb A(α2β2). Το χρονοδιάγραμμα της φυσιολογικής εναλλαγής της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης κατά την ανάπτυξη του ανθρώπου.	12
Εικόνα 2 Δημιουργία εγκλείστων σε ερυθροβλάστες με αποτέλεσμα τελικό την απόπτωση των κυττάρων.....	13
Εικόνα 3. Η οργάνωση των συμπλεγμάτων α και β γονιδίων σφαιρίνης.....	15
Εικόνα 4.Α. Το σύμπλεγμα του β γονιδίου και οι γειτονικές του περιοχές στο χρωμόσωμα 11p.	17
Εικόνα 5.Μεταβολισμός σιδήρου σε μη εξαρτώμενους από μετάγγιση ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ.....	35
Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση της φυσιολογικής και μη αποδοτικής ερυθροποίησης..	39
Εικόνα 11. Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία φυσιολογικού (Α) και οστεοπορωτικού οστού (Β). Τυπική συσκευή DEXA και δείγματα DEXA σάρωσης ισχύων ατόμων ηλικίας 65 και 74 ετών.....	43
Εικόνα 12.Τομή οστού που χρωματίστηκε με τρίχρωμη χρώση Goldner	50
Εικόνα 13. Α. Μεγεθυμένη προβολή του δεξιού ημιθωρακίου αποκαλύπτει υποφλοιώδεις διαυγάσεις στις πλευρές παράλληλες προς τους όρια των πλευρών (βέλη), δημιουργώντας εικόνα «πλευράς μέσα σε πλευρά». Β. Εικόνα κρανίου όπου φαίνεται πάχυνση και διαπλάτυνση του θόλου του κρανίου λόγω της υπερπλασίας του μυελού στην διπλόη. Παρατηρούνται οι δοκίδες που διατάσσονται κάθετα προς την έσω πλάκα και μοιάζουν με «σηκωμένες τρίχες».	65
Εικόνα 14. Πλευρική ακτινογραφία θώρακα που αναδεικνύει ασβεστοποίηση μεσοσπονδύλιων δίσκων της σπονδυλικής στήλης (IDC)	69
Εικόνα 15. Προσθοπίσθια και πλάγια ακτινογραφία του δεξιού ώμου που αναδεικνύει ραιβότητα της κεφαλής του βραχιονίου λόγω πρόωρης σύγκλεισης της εγγύς επίφυσης του βραχιονίου.	70
Εικόνα 16. Μάζα εξωμυελικής ερυθροποίησης στον οπίσθιο μεσοθωράκιο χώρου ασθενούς με ενδιάμεσο β-ΜΑ.	78

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Ήπιες και σιωπηλές γονιδιακές μεταλλάξεις της β σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης που προκαλούν β-ΜΑ	23
Πίνακας 2. Ετερόζυγος β-ΜΑ: φαινοτυπικές διαφορές.....	27
Πίνακας 3. Μοριακή βάση ενδιάμεσης μορφής β θαλασσαιμίας.....	33
Πίνακας 4. Κατάταξη της οστεοπόρωσης βάσει της οστικής πυκνότητας(WHO)	46
Πίνακας 5. Δείκτες οστικής παραγωγής και οστικής απορρόφησης στο αίμα και στα ούρα..	48

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θαλασσαιμία ή μεσογειακή αναιμία (ΜΑ) αποτελεί μια οικογένεια αιματολογικών διαταραχών που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Προκαλούνται από διαταραχή στη σύνθεση του ενός ή του άλλου τύπου αλυσίδων που απαρτίζουν το τετραμερές μόριο της αιμοσφαιρίνης ($\alpha_2\beta_2$). Ειδικά, στην β -ΜΑ προκαλείται από ανεπαρκή ή ακόμη και απουσία παραγωγής της αλυσίδας της β -σφαιρίνης με αποτέλεσμα την περίσσεια της α -σφαιρίνης. Η σοβαρότητα της αναιμίας σχετίζεται με το βαθμό της ανισορροπίας που δημιουργείται μεταξύ των α/β αλυσίδων σφαιρίνης.

Πάνω από 200 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν συσχετιστεί με την β -ΜΑ, και αυτές οι μεταλλάξεις επηρεάζουν διαφορετικά επίπεδα της ρύθμισης και έκφρασης του γονιδίου της β σφαιρίνης. Η πλειοψηφία των διαταραχών σε μοριακό επίπεδο είναι σημειακές μεταλλάξεις που αφορούν ένα ή έναν περιορισμένο αριθμό νουκλεοτιδίων σε λειτουργικά σημαντικές περιοχές του γονιδίου της β -σφαιρίνης και σπανιότερα είναι μεγάλα ελλείμματα του γονιδίου της β -σφαιρίνης.

Στην ομόζυγη μορφή της νόσου η διαταραχή της σύνθεσης αφορά και τα δύο β γονίδια, ενώ στην ετερόζυγη της κατάσταση η διαταραχή αφορά στην σύνθεση του ενός μόνο β γονιδίου. Το μέγεθος της καταστολής του β γονιδίου ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και οδηγεί σε ανισορροπία του λόγου α/β αλυσίδων σφαιρίνης, και αυτό καθορίζει τον κλινικό φαινότυπο ο οποίος έχει γονοτυπική βάση. Βασικές κλινικές μορφές της β -ΜΑ είναι: η μείζων β -ΜΑ (μεταγγιζοεξαρτώμενη μορφή), η ενδιάμεση β -ΜΑ και η ασυμπτωματική μορφή του φορέως β -ΜΑ. Υπάρχουν βέβαια καταστάσεις που θα έπρεπε να εκδηλώνονται ως μείζονα β -ΜΑ όμως η παρουσία οποιουδήποτε παράγοντα σχετίζεται με τη μείωση της ανισορροπίας των α/β αλυσίδων, οδηγεί σε εκδήλωση ηπιότερης κλινικής εικόνας. Κατ' αντιστοιχία, παράγοντες οι οποίοι επιδεινώνουν την ανισορροπία μπορούν να μετατρέψουν μία συνήθως ασυμπτωματική κατάσταση ετεροζυγωτίας σε κλινικά σημαντική ενδιάμεση β -ΜΑ. Η ενδιάμεση β -ΜΑ αναφέρεται σε ομάδα ασθενών με κλινική βαρύτητα ανάμεσα στον ήπιο φαινότυπο της β -ΜΑ φορέα και τη βαριά εικόνα της μείζονος μορφής της νόσου. Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική. Έτσι, κάποιοι ασθενείς με γονότυπο ενδιάμεσου β -ΜΑ έχουν βαριά κλινική εικόνα και απαιτούν συχνές μεταγγίσεις και αντιμετώπιση όμοια με την μείζονα β -ΜΑ, ενώ άλλοι

συμπεριφέρονται ως φορείς β-MA, με ήπια ή ασυμπτωματική πορεία. Η ποικιλομορφία αυτή πιθανόν να σχετίζεται με την παρουσία ή όχι τροποποιητικών γονιδίων. Κατά κανόνα, οι ασθενείς με μείζονα β-MA απαιτούν τακτικές μεταγγίσεις, ενώ η ενδιάμεση β-MA απαιτεί σποραδικές μεταγγίσεις, αν όχι και καθόλου.

Επειδή δεν υπάρχει φυσιολογικός μηχανισμός για την απέκκριση σιδήρου, η θεραπεία με μετάγγιση οδηγεί σε προοδευτική υπερφόρτωση σιδήρου και τελικά πολλαπλές ενδοκρινολογικές, καθώς και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ή / και καρδιακές επιπλοκές. Η θεραπεία της αποσιδήρωσης με δεσφεριοξαμίνη (DFO), που εισήχθη στα μέσα της δεκαετίας του 1960, έχει αλλάξει την πορεία της νόσου λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου, μειώνοντας την περίσσεια σιδήρου και παρατείνοντας σε σημαντικό βαθμό την επιβίωση.

Ιστορικά, η μείζων β-MA σχετίστηκε με σημαντικές αλλαγές των οστών, και συγκεκριμένα, παραμορφώσεις του προσώπου και των άκρων που αποδίδονται σε επέκταση του μυελού των οστών και λέπτυνση του φλοιού που προκαλείται από την μαζική αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Η εισαγωγή της τακτικής μετάγγισης από τα μέσα της δεκαετίας 1960 για να διατηρήσουν σχεδόν φυσιολογικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση ή την πρόληψη των παραμορφώσεων των οστών. Ως εκ τούτου, η παρόλα αυτά ανίχνευση της χαμηλής οστικής μάζας σε πολλούς τακτικά μεταγγιζόμενους και με καλή αποσιδήρωση ασθενείς με μείζονα β-MA ήταν αρκετά απρόσμενη. Τα τελευταία χρόνια ενισχύθηκε σοβαρά η άποψη ότι η πορεία της νόσου των οστών στους ενήλικες ασθενείς με μείζονα ή ενδιάμεση β-MA, που συνήθως υποφέρουν από μακροχρόνιο πόνο στα οστά και χαμηλή οστική μάζα, εξαρτάται πολύ από το θεραπευτικό σχήμα μεταγγίσεων/αποσιδήρωσης. Η αιτιολογία της ασθένειας των οστών στην β-MA είναι ελάχιστα κατανοητή. Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που εξετάζουν την επίδραση των διαφόρων συνθηκών που σχετίζονται με την παθογένεια της νόσου των οστών, συμπεριλαμβανομένων της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, της υπερφόρτωσης σιδήρου, της θεραπείας αποσιδήρωσης, της συγκέντρωσης της βιταμίνης D, της επιρροής των ενδοκρινολογικών, όπως υπογοναδισμός και ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, και ο ίδιος ο γονότυπος της θαλασσαιμίας. Τα αποτελέσματα των μελετών συχνά είναι αντιφατικά, είτε λόγω μικρού μεγέθους δείγματος είτε λόγω του θεραπευτικού σχήματος που ακολουθείτο για την αντιμετώπιση των ποικίλων επιπλοκών της νόσου.

Στη μελέτη αυτή γίνεται ανασκόπηση των όσων είναι γνωστά για τις ετερόζυγες μορφές β-MA και την επίδραση που έχουν στα οστά. Η εργασία διαιρείται σε δύο μέρη: γενικό και ειδικό μέρος.

Στο γενικό μέρος, Κεφάλαιο 1^ο και 2^ο, παρουσιάζονται οι αιμοσφαιρινοπάθειες, και ιδιαίτερα η β-MA όπου δίνεται έμφαση στη μοριακή διερεύνηση της β-MAς δηλαδή παρουσιάζεται η σύνδεση γονότυπου με τις διάφορες φαινοτυπικές εκφράσεις της. Γίνεται ιδιαίτερη παρουσίαση των ομόζυγων και ετερόζυγων μορφών β-MA. Γίνεται συνοπτική παρουσίαση της οστεοπόρωσης, των μεθόδων μέτρησης της οστικής πυκνότητας και συνοπτική παρουσίαση των τρόπων αντιμετώπισης της.

Στο ειδικό μέρος, Κεφάλαιο 3^ο, γίνεται ανάλυση της παθοφυσιολογίας των οστικών αλλοιώσεων στην β-MA με εστίαση στις οστικές διαταραχές και δίνεται έμφαση στα όσα είναι γνωστά για την ενδιάμεση β-MA, την κύρια ομάδα της ετερόζυγης β-MA με προβλήματα στον οστικό μεταβολισμό. Συζητούνται οι παράγοντες που επηρεάζουν την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με β-MA και ειδικά την ενδιάμεση β-MA, γενετικών, επίκτητων, της υπερφόρτωσης σιδήρου και της θεραπείας της με δεσφεριοξαμίνη, της επέκτασης του μυελού των οστών, αλλά και του ρόλου των αλλαγών της οστικής αναδιαμόρφωσης αλλά και διάφορων άλλων παραγόντων που παρατηρούνται σ' αυτές τις μορφές MA. Γίνεται ακόμη ανασκόπηση των όσων έχουν δημοσιευθεί για τις επιπτώσεις στα οστά σε φορείς β-MA και της πιθανότητας να αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

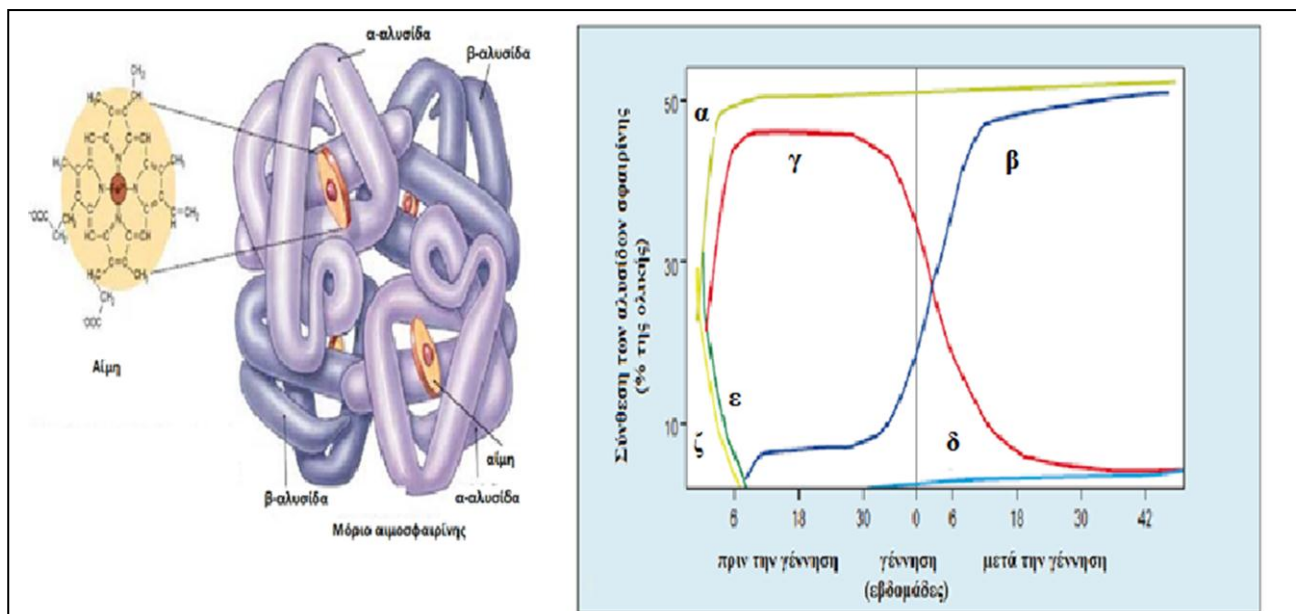
1.1. Αιμοσφαιρίνη, αιμοσφαιρινοπάθειες

Η ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη (Hb) αποτελείται από δύο ζεύγη όμοιων πολυπεπτιδικών “αλυσίδων” (από 140 περίπου αμινοξέων), σε κάθε μία από τις οποίες προσαρτάται ένα μόριο αίμης. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης προέρχονται από μια κοινή προγονική μορφή (με έναρξη διαφοροποίησης περίπου πριν από 400 εκατομμύρια χρόνια), εμφανίζουν σχετική ομοιότητα (“ομολογία”) και χαρακτηρίζονται με μικρά γράμματα του ελληνικού αλφαβήτου. Οι αιμοσφαιρίνες είναι τετραμερή μόρια που αποτελούνται τα 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Οι δύο προέρχονται από τα γονίδια του συμπλέγματος των α αλυσίδων αιμοσφαιρίνης (α, ζ ή θ) και οι άλλες δύο από τα γονίδια των β γονιδίων αιμοσφαιρίνης (β, δ, Γγ, Αγ ή ε). Κάθε αλυσίδα έχει τη δική της προσθετική ομάδα αίμης, η οποία συνδέεται αναστρέψιμα με το μόριο του οξυγόνου (O₂), εκπληρώνοντας έτσι την κύρια λειτουργία της Hb, η οποία είναι να μεταφέρει O₂ από τους πνεύμονες στους περιφερικούς ιστούς. ^{1, 23, 4.}

Η σύνθεση του κάθε μορίου των σφαιρινών που συμμετέχουν στο σχηματισμό της αιμοσφαιρίνης ελέγχεται από διακριτά γονίδια, τα οποία διατάσσονται σε δύο συστάδες ή συμπλέγματα γονιδίων (gene clusters): τα γονίδια που κωδικοποιούν τις α και ζ αλυσίδες (α σύμπλεγμα) βρίσκονται στην τελομερική περιοχή του μικρού βραχίονα του χρωμοσώματος 16 (16p 13.3), ενώ τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες β, δ, γ και ε (β σύμπλεγμα) βρίσκονται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 11. (15,5 11β).

Νωρίς στην εμβρυϊκή ζωή η σύνθεση της σφαιρίνης ζ (τύπου α-εμβρυϊκής σφαιρίνης), αντικαθίσταται από την α-σφαιρίνη η οποία παράγεται στη συνέχεια. Ταυτοχρόνως, η σύνθεση της εμβρυϊκής σφαιρίνης ε (τύπου β-σφαιρίνη), μεταστρέφεται σε σύνθεση γ-σφαιρίνης. Οι α και γ σφαιρίνες συνδυάζονται για να σχηματίσουν την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (α₂γ₂), την κύρια δηλαδή σφαιρίνη κατά το υπόλοιπο της ζωής του εμβρύου και σε όλη την πρώιμη μετά τη γέννηση ζωή. Κατά την διάρκεια της οντογένεσης παράγονται διάφορες παραλλαγές της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hb), οι πρωτοεμβρυϊκές (embryonic) αιμοσφαιρίνες όπως οι παραλλαγές Gower I (ζ₂ε₂), Gower II (α₂ε₂) και Portland I (ζ₂γ₂) που στη συνέχεια υποκαθίστανται από την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη ή Hb F (α₂γ₂), η οποία στη συνέχεια κατά την ενήλικη ζωή

παραχωρεί τη θέση της στην Hb A ($\alpha_2\beta_2$) και A2 ($A_2\delta_2$). Έξι μήνες μετά τη γέννηση, κυριαρχεί η Hb A που υπάρχει σε ποσοστό 95% της ολικής κυτταρικής Hb, ενώ τα επίπεδα της Hb A2 είναι περίπου 2-3%, και τα επίπεδα Hb F είναι 0-2% .⁵



Εικόνα 1 . Δομή της αιμοσφαιρίνης Hb A($\alpha_2\beta_2$). Το χρονοδιάγραμμα της φυσιολογικής εναλλαγής της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης κατά την ανάπτυξη του ανθρώπου.

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι το αποτέλεσμα γονιδιακών μεταλλάξεων που επηρεάζουν τα γονίδια της σφαιρίνης και μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες ομάδες:

A) **διαρθρωτικές αιμοσφαιρινοπάθειες** με αλλαγές στο γονίδιο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανώμαλων παραλλαγών της Hb, και

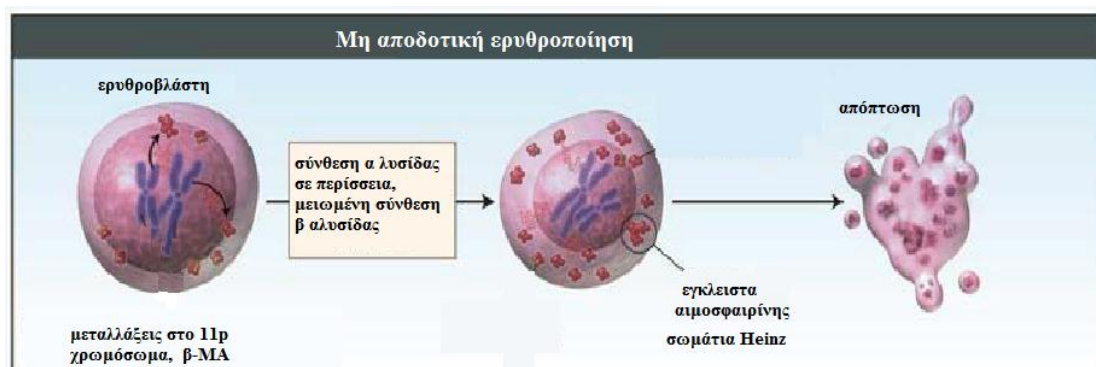
B) **θαλασαιμίες, με μεταβολές σύνθεσης** που περιλαμβάνουν καταστάσεις, όπου αναστέλλεται, πλήρως ή μερικώς, η σύνθεση του ενός ή του άλλου τύπου αλυσίδων που απαρτίζουν, μαζί με τις συμπληρωματικές τους, το τετραμερές μόριο της αιμοσφαιρίνης ($\alpha_2\beta_2$).

Συχνά οι δύο φαινότυποι μπορεί να συμβούν σε συνδυασμό .

Οι διαρθρωτικές αιμοσφαιρινοπάθειες γενικά προκαλούνται από απλές υποκαταστάσεις, μικρές εισαγωγές ή εξαλείψεις βάσεων που επηρεάζουν κωδικοποιητικές περιοχές των γονιδίων και οδηγούν σε αλλαγή αμινοξέων σε κάποια από τις σφαιρίνες που συμμετέχουν στην σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Ξεχωριστή

θέση στις διαρθρωτικές αιμοσφαιρινοπάθειες κατέχει η δρεπανοκυτταρική αναιμία που οφείλεται στην παρουσία της αιμοσφαιρίνης S ($\alpha_2\beta_2S_2$), μία παραλλαγή που επηρεάζει τη θέση 6 της β -αλυσίδας, υποκαθιστώντας το γλουταμικό οξύ με το αμινοξύ βαλίνη ($\beta_6 \text{Glu} \rightarrow \text{Val}$).

Η Μεσογειακή Αναιμία ή θαλασσαιμία όπως τείνει να επιβληθεί διεθνώς ως ονομασία, είναι το αποτέλεσμα της μείωσης, ή της απουσίας σύνθεσης, της μιας ή περισσότερων από τους τύπους των μορίων σφαιρίνης που συμμετέχουν στην σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Το αποτέλεσμα αυτής της δυσλειτουργίας είναι η συσσώρευση του άλλου τύπου σφαιρίνης, η σύνθεση της οποίας έμεινε ανεπηρέαστη. Οι αλυσίδες που δεν συνδέονται για να σχηματίσουν αιμοσφαιρίνη βρίσκονται σε περίσσεια, είναι ασταθείς σαν μόρια, σχηματίζουν ίζημα και οδηγούν σε αλλαγές την μεμβράνη του ερυθροκυττάρου και πρόιμη καταστροφή του (Εικόνα 2). Επιπλέον, η ελλιπής παραγωγή αιμοσφαιρίνης που παρατηρείται στα ερυθροκύτταρα οδηγεί σε υποχρωμία και μικροκυττάρωση, χαρακτηριστικές ανωμαλίες αυτής της μορφής αναιμίας ⁶.



Εικόνα 2 Δημιουργία εγκλείστων σε ερυθροβλάστες με αποτέλεσμα τελικό την απόπτωση των κυττάρων Προσαρμογή από: Rund & Rachmilewitz, *N Engl J Med*, 2005,15;353(11):1135-46.

Η μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται ως **ετερόζυγη ή ομόζυγη**, όταν η βλάβη εντοπίζεται στο ένα ή και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια στην περίπτωση των αλυσίδων της ομάδας β , ή στο ένα ή περισσότερα γονίδια της ομάδας α . Επίσης κατατάσσεται σε α , β , γ , δ , $\delta\beta$ ή $\gamma\delta\beta$, ανάλογα με τον τύπο της αλυσίδας της οποίας η παραγωγή επηρεάζεται. Οι πιο κοινές μορφές είναι οι α και β MA, και ενώ οι α -MA ως επί το πλείστον προκαλείται από ελλείψεις που απομακρύνουν τα α -γονίδια, ενώ οι β -MA είναι συνήθως το αποτέλεσμα υποκαταστάσεων βάσεων στα εσόνια, εξόνια και τον υποκινητή του β γονιδίου ^{7 8}, και λιγότερο συχνά μεγαλύτερων ελλείψεων.

Οι θαλασσαιμίες ανήκουν στην ομάδα γενετικών πολυμορφισμών που επιλέγονται θετικά από την ελονοσία^{9, 10}. Επειδή αλλοιώνουν τη δομή και τη λειτουργία των ερυθροκυττάρων, προσδίδουν αυξημένη αντοχή στους ετεροζυγώτες όσον αφορά στην προσβολή από το *Plasmodium falciparum* με αποτέλεσμα την αυξημένη επιβίωση των ετεροζυγωτών και ιδιαίτερα των παιδιών, στις περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία.

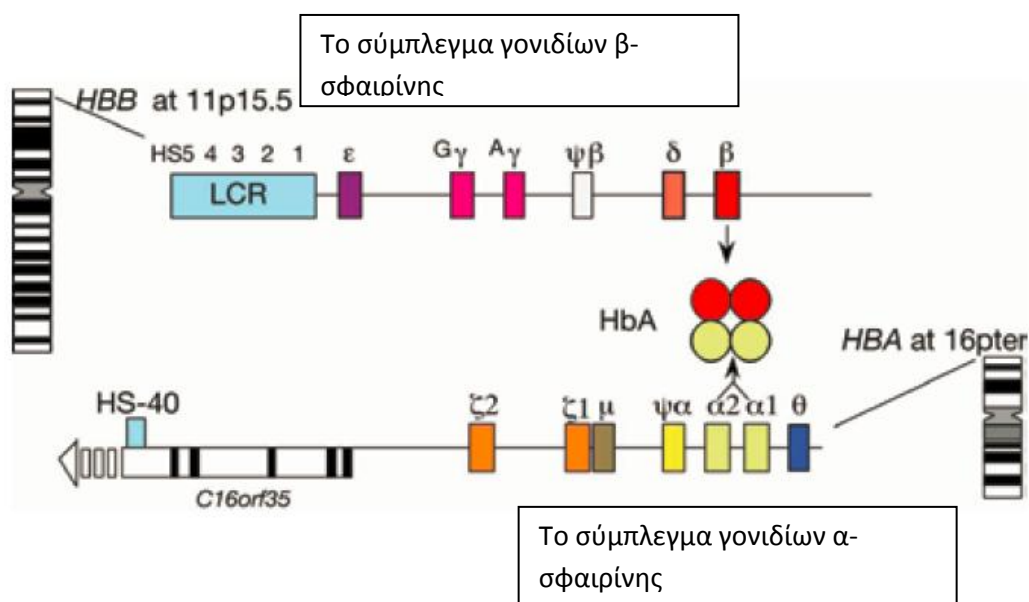
Οι θαλασσαιμίες αποτελούν τις συχνότερες μονογονιδιακές διαταραχές στον κόσμο. Σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται ότι υπάρχουν 270 εκατομμύρια φορείς MA, εκ των οποίων τα 80 εκατομμύρια είναι φορείς της β-MA. Αρχαιολογικές μαρτυρίες στην περιοχή της Μεσογείου δείχνουν ότι η ασθένεια ήταν παρούσα ήδη από τη νεολιθική περίοδο¹¹. Είναι πλέον γνωστό ότι περισσότερες από 200 μεταλλάξεις που επηρεάζουν το γονίδιο της β σφαιρίνης καταλήγουν σε φαινότυπο β MA. Οι πιο κοινές μορφές είναι αυτές που επικρατούν στις τροπικές και υπο-τροπικές περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία, όπου μερικές μεταλλάξεις έχουν φθάσει σε υψηλές συχνότητες γονιδίων λόγω της προστασίας κατά της ελονοσίας που παρέχουν¹². Έτσι υψηλός είναι ο επιπολασμός της νόσου σε πληθυσμούς της περιοχής της Μεσογείου, της Μέσης Ανατολής, της Υπερκαυκασίας, της Κεντρικής Ασίας, της Ινδίας, και της Άπω Ανατολής. Είναι συχνή επίσης σε πληθυσμούς αφρικανικής καταγωγής. Τα υψηλότερα ποσοστά αναφέρονται στην Κύπρο (14%), Σαρδηνία (12%), και τη Νότιο-Ανατολή Ασία. Ωστόσο, λόγω της μετανάστευσης του πληθυσμού και, σε περιορισμένο βαθμό λόγω δουλεμπορίου, η β-MA είναι συχνή στην Βόρεια Ευρώπη, Βόρεια και Νότια Αμερική, την Καραϊβική, και την Αυστραλία.

Σε αυτές τις χώρες στις οποίες είναι διαδεδομένη η β-MA, ένας περιορισμένος αριθμός αλληλόμορφων (4 έως 5) αντιπροσωπεύει το 90% ή και περισσότερο των β MA έτσι ώστε να παρέχεται η δυνατότητα μίας εστιασμένης μοριακής διαγνωστικής προσέγγισης της νόσου¹³. Η επιδημιολογία της νόσου, ωστόσο, αλλάζει λόγω της μείωσης του συνόλου των γεννήσεων, της εφαρμογής προγραμμάτων πρόληψης και των μετακινήσεων πληθυσμών. Η β-MA έχει εξελιχθεί σε ένα σημαντικό μέρος της κλινικής πρακτικής στη Βόρεια Ευρώπη, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και την Αυστραλία, λόγω της πρόσφατης μετανάστευσης πληθυσμών, σε αυτές τις περιοχές μάλιστα μπορεί να συναντήσει κανείς ένα πολύ ευρύτερο φάσμα μεταλλάξεων της β-MA. Επιπλέον, με τη βελτίωση της παρεχόμενης κλινικής φροντίδας, την αύξηση της επιβίωσης των προσβεβλημένων ατόμων, αρχίζουν να εμφανίζονται με ολοένα

μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκές όπως η χρόνια ηπατική νόσο, θρόμβωση και πνευμονική υπέρταση σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.

1.2. Το γονίδιο της β-σφαιρίνης –δομή, λειτουργία, έκφραση

Το σύμπλεγμα των α γονιδίων αιμοσφαιρίνης περιέχει ένα εμβρυονικό γονίδιο ζ αλυσίδας (ζ2), δύο γονίδια α αλυσίδας (α2, α1), τρία ψευδογονίδια (ψζ1, ψα2, ψα1) και το γονίδιο θ αλυσίδας του οποίου η λειτουργικότητα δεν είναι γνωστή. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το ψευδογονίδιο ψα2 παράγει ένα μετάγραφο το οποίο έχει μετονομαστεί σε μ-αλυσίδα, χωρίς όμως να έχει ανιχνευτεί πρωτεϊνικό παράγωγο. Το γονίδιο της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης βρίσκεται μαζί με το εμβρυονικό γονίδιο της ε αλυσίδας τα δύο εμβρυϊκά γονίδια των γ αλυσίδων (Gγ και Aγ), το γονίδιο της δ αλυσίδας που εκφράζεται περιορισμένα στην ενήλικη ζωή και ένα ψευδογονίδιο το ψβ στο σύμπλεγμα των β αλυσίδων. Τα γονίδια των αλυσίδων αιμοσφαιρίνης συναντώνται σε γονιδιακά συμπλέγματα με τη σειρά της οντολογικής τους έκφρασης. Στο σύμπλεγμα των α αλυσίδων η σειρά των γονιδίων είναι 5' ζ2-ψζ1-μ- ψα- α2- α1- θ 3' και στο σύμπλεγμα των β αλυσίδων είναι 5' ε - Gγ - Aγ - ψβ - δ - β 3'(Εικόνα 3).

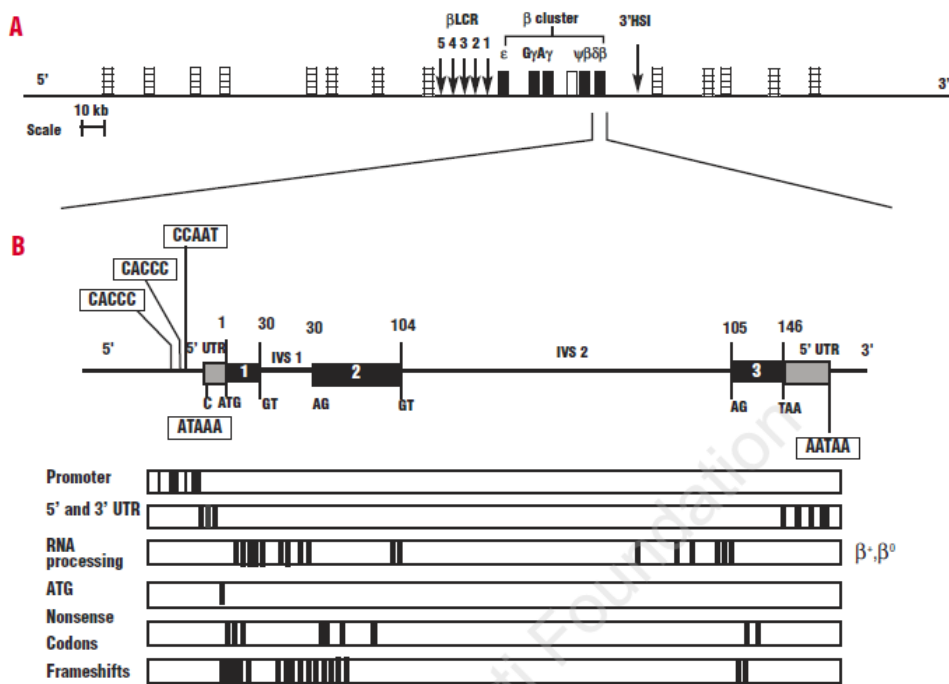


Εικόνα 3. Η οργάνωση των συμπλεγμάτων α και β γονιδίων σφαιρίνης. Προσαρμογή από: A Cao, R Galanello Beta-thalassemia, *Genetics in Medicine* 2010; 12(2), 61-76

Η έκφραση των γονιδίων και στα δύο συμπλέγματα εξαρτάται από την παρουσία ρυθμιστικών περιοχών που βρίσκονται σε θέση *cis*. Στο σύμπλεγμα των α γονιδίων, η ρυθμιστική περιοχή είναι γνωστή ως HS-40 που είναι υπερευαίσθητη θέση (hypersensitive site, HS) για την DNάση I (ειδικό ένζυμο των ερυθρών) και εντοπίζεται 40kb προς το 5' άκρο του εμβρυονικού γονιδίου της ζ αλυσίδας.

Η βασική ρυθμιστική περιοχή (locus control region, LCR) στο σύμπλεγμα των β γονιδίων περιλαμβάνει 5 υπερευαίσθητες θέσεις στην DNάση I (με ονόματα HS1-5) που εντοπίζονται μεταξύ 6 και 20 Kb προς το 5' άκρο του γονιδίου της ε αλυσίδας. Το LCR παίζει κριτικό ρόλο στην έκφραση του β -γονιδίου διατηρώντας την χρωματίνη σε ανοικτή κατάσταση και δρώντας σαν ισχυρός ενισχυτής της μεταγραφής του β γονιδίου. Μια ακόμα ρυθμιστική περιοχή με υπερευαίσθητη θέση (HS) εντοπίζεται περίπου 20 Kb προς το 3' άκρο του γονιδίου της β αλυσίδας. Έτσι οι θέσεις HS καθορίζουν τα όρια του γονιδιακού συμπλέγματος το οποίο είναι ενσωματωμένο σε μια συστοιχία 1000 γονιδίων οσφρητικών υποδοχέων ORG που κατανέμονται στο γονιδίωμα και εκφράζονται στο οσφρητικό επιθήλιο (Εικόνα 4)Εικόνα 4.

Σε ένα φυσιολογικό άτομο υπάρχουν 2 α γονίδια στο κάθε απλοειδές γονιδίωμα άρα ο γονότυπος του ανθρώπου είναι $\alpha\alpha/\alpha\alpha$. Στους φυσιολογικούς ενήλικες η σύνθεση των τεσσάρων α γονιδίων σφαιρίνης είναι σχεδόν ίση με τη σύνθεση των δύο β γονιδίων ώστε σε τελικό στάδιο να βρίσκονται σε ίδια αναλογία οι συμπληρωματικές α/β αλυσίδες ώστε να συντίθεται η αιμοσφαιρίνη, να γεμίζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και να διατηρούν σταθερή ποσότητα της αιμοσφαιρίνης (MCH) και σταθερό ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV). Περισσότερες από 1000 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στα α και β γονίδια οι οποίες επηρεάζουν τόσο τη δομή όσο τη σύνθεση των αλυσίδων σφαιρίνης¹⁴. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων εντοπίζεται στα ίδια τα γονίδια ή ακόμη και στις γειτονικές τους περιοχές. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις ρυθμιστικές αλληλουχίες της έκφρασης των γονιδίων μέσα στο σύμπλεγμα. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η σύνθεση των γονιδίων της αιμοσφαιρίνης μπορεί να επηρεάζεται και από μεταλλάξεις σε άλλες περιοχές του γονιδιώματος οι οποίες είτε εμπλέκονται στον ειδικό για τα ερυθρά μηχανισμό ρύθμισης της έκφρασης των γονιδίων είτε στο μηχανισμό ρύθμισης της έκφρασης των γονιδίων γενικά (trans-acting factors).



Εικόνα 4.A. Το σύμπλεγμα του β γονιδίου και οι γειτονικές του περιοχές στο χρωμόσωμα 11p. Με κάθετα βέλη συμβολίζονται οι υπερευαίσθητες θέσεις (HS). Τα διαγραμμισμένα κουτιά αντιπροσωπεύουν τα γονίδια των σφαιρικών υποδοχέων. **B.** Δομή γονιδίου σφαιρίνης β με 3 εξόνια 3 (γκρίζα κουτιά) και 2 εσόνια (IVS1 και IVS2). Υποδεικνύονται και οι θέσεις των συντηρημένων αλληλουχιών. Προσαρμογή από : Thein SL. Genetic modifiers of β -thalassemia *Haematologica* 2005; 90:649-660.

Όλα τα λειτουργικά ανθρώπινα γονίδια τα υπεύθυνα για την σύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης έχουν παρόμοια βασική δομή. Η γενική δομή της β σφαιρίνης είναι η τυπική δομή που ισχύει για όλες τις σφαιρίνες.¹⁵ Η γονιδιακή περιοχή η υπεύθυνη για την κωδικοποίηση των 146 γονιδίων αποτελείται από 1600 νουκλεοτίδια περίπου, και έχει 3 εξόνια (1,2,3) που διαχωρίζονται από 2 εσόνια ή ενδιάμεσες ακολουθίες (IVS). Το εξόνιο 2 κωδικοποιεί τις περιοχές των αλυσίδων της β σφαιρίνης που συμμετέχουν στη σύνδεση της με την προσθετική ομάδα της αίμης, ή στην σύνδεση μεταξύ α/β αλυσίδων σφαιρίνης, ενώ τα 1 και 3 εξόνια κωδικοποιούν όλες τις άλλες περιοχές που δεν σχετίζονται με την αίμη. Ακόμη στο εξόνιο 3 υπάρχουν όλα τα αμινοξέα που περιλαμβάνονται στην αλληλεπίδραση των μορίων σφαιρίνης και είναι υπεύθυνα για το φαινόμενο Bohr, αλλά και για την σύνδεση με το 2,3 διφωσφογλυκερικό οξύ¹⁴.

Οι συντηρημένες αλληλουχίες, οι οποίες είναι πολύ σημαντικές στη λειτουργικότητα των γονιδίων, βρίσκονται σε συγκεκριμένες θέσεις στα γονίδια σφαιρίνης. Οι συντηρημένες αλληλουχίες του β συμπλέγματος και βρίσκονται στην περιοχή του

υποκινητή από την 5' θέση, στη θέση σύνδεσης εξονίου-ιντρονίου, καθώς και στη μη μεταφραζόμενη περιοχή από τη θέση 3' (3'-UTR) στο τέλος των αλληλουχιών mRNA. Τρεις θέσεις που λειτουργούν ρυθμιστικά στην έκφραση των γονιδίων και βρίσκονται στην περιοχή του υποκινητή 200-300bp πριν από τη «θέση κάλυψης» (CAP site) είναι οι: «TATA box» (περίπου 30bp), «CCAAT box» (μεταξύ 70-90bp), με τις CACCC ή/και CCGCCC ακόμα μακρύτερα (Εικόνα 4).

Ενώ οι CCAAT και TATA ακολουθίες βρίσκονται σε πολλούς ευκαρυωτικούς υποκινητές, η CACCC αλληλουχία βρίσκεται κυρίως σε υποκινητές ερυθροειδοειδικούς και η δέσμευση του ερυθροειδικού παράγοντα (EKLF) στην ακολουθία CACCC φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας για την κανονική έκφραση της β σφαιρίνης των ενηλίκων⁵.

Η 5' μη μεταφραζόμενη περιοχή (5'UTR) του mRNA, των γονιδίων σφαιρίνης εντοπίζεται στα νουκλεοτίδια μεταξύ της θέσης κάλυψης και του κωδικονίου έναρξης (ATG) και περιλαμβάνει δύο συντηρημένες αλληλουχίες που υποστηρίζουν την αντιγραφή του γονιδίου τις CTTCTG και την CACCATG που τελειώνει με το νουκλεοτίδιο έναρξης. Η 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή (3' UTR), εντοπίζεται μεταξύ του κωδικονίου τερματισμού (TAA) και της πολύ A ουράς (poly (A) tail). Περιέχει την υψηλά συντηρημένη αλληλουχία βάσεων AATAAA που βρίσκεται 20 νουκλεοτίδια πριν την πολύ (A) ουρά, η οποία κατά τη μεταγραφή της σηματοδοτεί την έναρξη της αποκοπής του 3' άκρου του πρωτογενούς μεταγράφου και την προσθήκη της πολυ-(A) επέκτασης, προσφέροντας σταθεροποίηση στο μόριο του mRNA. Έχουν εντοπισθεί και έχουν περιγραφεί αρκετές μεταλλάξεις που επηρεάζουν την AATAAA αλληλουχία καθώς και άλλες αλληλουχίες στην 3' UTR, προκαλώντας β-MA⁵.

Άλλες αλληλουχίες επίσης που βρίσκονται στην περιοχή 3' UTR φαίνεται ότι συμμετέχουν στο σχηματισμό του πρώιμου mRNA, όπως η αλληλουχία των πολυπυριμιδινών αμέσως μετά το κωδικόνιο τερματισμού. Τέλος η σωστή αποκοπή και επανασυγκόλληση του mRNA καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία συγκεκριμένων δινουκλεοτιδίων στις θέσεις εξονίου/ιντρονίου (GT στο 5' άκρο και AG στο 3' άκρο του κάθε ιντρονίου) αλλά και από την αλληλουχία των γειτονικών βάσεων. Έχουν εντοπισθεί και έχουν περιγραφεί αρκετές μεταλλάξεις που επηρεάζουν την AATAAA αλληλουχία καθώς και άλλες αλληλουχίες στην 3' UTR, προκαλώντας β-MA.

Τα τύπου β γονίδια υποβάλλονται σε δύο μεταστροφές (Switches) (εμβρυϊονική →εμβρυική →ενηλίκων). Στους 6 μήνες μετά τη γέννηση, η Hb F αποτελεί λιγότερο από 5% της συνολικής αιμοσφαιρίνης και συνεχίζει να μειώνεται μέχρι να φτάσει το επίπεδο του ενήλικα <1% στα 2 χρόνια της ηλικίας του ατόμου. Σ' αυτό το στάδιο γίνονται κλινικά φανερές οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν το β γονίδιο. Η εξειδικευμένη έκφραση των μεμονωμένων γονιδίων σφαιρίνης ελέγχεται από τις άμεσες φυσικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υπεύθυνων υποκινητών της σφαιρίνης και της β LCR, με τη βοήθεια της δέσμευση ειδικών για ιστούς αλλά και γενικών μεταγραφικών παραγόντων. Η άποψη αυτή στηρίζεται σε δύο μηχανισμούς, των μηχανισμών σίγησης και ανταγωνισμού γονιδίων, και διαμεσολαβείται από διαφορετικούς παράγοντες μεταγραφής στην έμβρυονική, εμβρυική και ενήλικη ζωή. Ενώ τα ε και γ γονίδια σφαιρίνης σιγούν αυτόνομα στο κατάλληλο αναπτυξιακό στάδιο, η έκφραση του β γονιδίου σφαιρίνης του ενήλικα εξαρτάται από την έλλειψη ανταγωνισμού από το γ γονίδιο για τις LCR αλληλουχίες. Αυτό υποστηρίζεται από την προς τα κάτω ρύθμιση του cis β γονιδίου όταν η έκφραση του γ γονιδίου αυξάνεται από σημειακές μεταλλάξεις στον υποκινητή του από την μη-ελλειπτική κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH). Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τον β υποκινητή, οι οποίοι αφαιρούν τον ανταγωνισμό για την β LCR επίσης, τείνουν να συνδέονται με ποικίλες αυξήσεις στην έκφραση των γ και δ γονιδίων¹⁶, που μπορούν να επηρεάζουν την φαινοτυπική έκφραση διαφόρων γονοτύπων.

1.3. Μοριακή βάση της β-μεσογειακής αναιμίας.

Υπάρχουν δύο κύριες ποικιλίες της β -MA: β⁰ -MA στην οποία δεν παράγεται καθόλου β σφαιρίνη και η β⁺ - MA στην οποία παράγεται περιορισμένη ποσότητα β σφαιρίνης, λιγότερη όμως από το κανονικό. Μια ηπιότερη μορφή είναι η β⁺⁺ -MA, που χαρακτηρίζεται από μικρότερο έλλειμμα στην παραγωγή της β αλυσίδας. Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι από τις πάνω από 200 μεταλλάξεις που έχει βρεθεί μέχρι σήμερα ότι επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων της β σφαιρίνης, οι 40 μεταλλάξεις αντιπροσωπεύουν το 90% (ίσως και περισσότερο) των μεταλλάξεων της β-MA που παρατηρούνται παγκοσμίως¹⁷. Σε αντίθεση με την α-MA η πλειοψηφία των μεταλλάξεων της β-MA είναι μη-ελλειπτικές, οφείλονται δηλαδή σε απλή σημειακή υποκατάσταση νουκλεοτιδικής βάσης, ή σε ελλείψεις ή ενθέσεις λίγων νουκλεοτιδίων.

1.3.1 Μη-ελλειπτικές μεταλλάξεις β-MA

Στις σημειακές μεταλλάξεις περιλαμβάνονται αυτές που αφορούν σημαντικές ακολουθίες που ελέγχουν τα διάφορα στάδια της έκφρασης του γονιδίου της β σφαιρίνης. Περίπου οι μισές από αυτές τις μεταλλάξεις αδρανοποιούν τελείως το β γονίδιο και προκαλούν β⁰-MA. Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται στην εισαγωγή κωδικωνίου πρόωρης λήξης λόγω μετάθεση πλαισίου ή μετάλλαξης άνευ νοήματος (frameshift or nonsense mutations). Παρουσία μετάθεση πλαισίου ή άνευ νοήματος μετάλλαξης που οδηγούν σε πρόωμη λήξη ενωρίς στο γονιδιακό σύμπλεγμα [στα εξώνια 1 και 2, (Εικόνα 4)] σχετίζονται με την παραγωγή ελάχιστων ποσοστών μεταλλαγμένου β mRNA. Στους ετεροζυγώτες αυτής της μορφής δεν παράγεται καθόλου β αλυσίδα από το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο έτσι ώστε να παράγεται μόνο το μισό της φυσιολογικής ποσότητας β σφαιρίνης, οδηγώντας σε ένα τυπικό ασυμπτωματικό φαινότυπο. Αντίθετα, μεταλλάξεις οι οποίες οδηγούν σε λήξη αργότερα στο β γονιδιακό σύμπλεγμα στο εξώνιο 3 (Εικόνα 4), επιτρέπουν την παράταση της μετάφρασης με αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγαλύτερου μήκους και μεγάλης ποσότητας παθολογικής β-σφαιρίνης. Οι ετεροζυγώτες τέτοιων μεταλλάξεων έχουν βαρύτερη φαινοτυπική εικόνα σε σχέση με τους απλούς φορείς β-MA, έχουν μειωμένη σύνθεση β σφαιρίνης και αποτελούν μια μορφή β- MA που κληρονομείται με ένα επικρατητικό τρόπο 'dominantly inherited'¹⁸. Τέλος υπάρχουν κάποιες μεταλλάξεις στο κωδικόνιο έναρξης (ATG) που επηρεάζουν την έναρξη της μεταγραφής του RNA και έχουν σαν αποτέλεσμα μια τύπου β⁰ MA.

Έχουν βρεθεί περισσότερες από 50 διαφορετικές μεταλλάξεις οι οποίες επιδρούν σε διάφορα στάδια της επεξεργασίας του RNA: όπως μεταλλάξεις στις θέσεις κοπής και επανασυγκόλλησης (μάτισμα), μεταλλάξεις μέσα στις συντηρημένες περιοχές στα άκρα των εσονίων, καθώς και εκείνων που ενεργοποιούν εναλλακτικές θέσεις ματίσματος του RNA μέσα στα εξώνια ή τα εσόνια. Οι μεταλλάξεις αυτές της β – MA ανταγωνίζονται, στην πράξη τις φυσιολογικές θέσεις ματίσματος κατά τη διαδικασία της επεξεργασίας του πρώιμου RNA.

Οι μεταλλάξεις στις συντηρημένες περιοχές στα άκρα των εσονίων μειώνουν την αποτελεσματικότητα του ματίσματος, σε διαφορετικό βαθμό η κάθε μια οδηγώντας στην διαφορετικού βαθμού παραγωγή β αλυσίδων και δημιουργώντας φαινότυπο β+ με κλινική εικόνα που κυμαίνεται από ήπια έως βαριά μορφή β-MA.

Έχει βρεθεί ότι:

- οι περισσότερες μεταλλάξεις που ενεργοποιούν εναλλακτικές θέσεις ματίσματος μέσα στα εσόνια ευθύνονται για βαριές μεταλλάξεις β⁺-MA.
- οι μεταλλάξεις που ενεργοποιούν εναλλακτικές θέσεις ματίσματος σε εξόνια συνήθως προκαλούν πιο ήπιο φαινότυπο β⁺ ή β⁺⁺,
- αυτές που κωδικοποιούν την αλλαγή ενός αμινοξέος (παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις), προκαλούν την παραγωγή μιας παθολογικής β αλυσίδας.
- οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν την επεξεργασία του RNA και εντοπίζονται στην πολύ A ουρά του γονιδίου (AATAAA) ή στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου δημιουργούν αλληλόμορφα με φαινότυπο β⁺ MA. Κάποια από αυτά συνοδεύονται με φυσιολογικό φαινότυπο σε ετερόζυγη κατάσταση όπως η αντικατάσταση μιας βάσης στο έκτο νουκλεοτίδιο μετά το κωδικόνιο τερματισμού (+1480G>C).

1.3.2 Μεταλλάξεις ελλειπτικού τύπου

Οι μεταλλάξεις β-MA που οφείλονται σε **ελλείψεις** στο σύμπλεγμα των β γονιδίων αιμοσφαιρίνης είναι λιγότερο συχνές. Έχουν παρατηρηθεί 17 ελλείψεις που επηρεάζουν το σύμπλεγμα του β γονιδίου και προκαλούν β-MA.

Τρεις διαγραφές, που περιγράφονται στις οικογένειες με προέλευση Ολλανδία, Αγγλία και Ισπανία, είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος επειδή αφαιρούν σημαντικές περιοχές του 5' άκρου του γονιδίου του β συμπλέγματος, αλλά αφήνει το ίδιο το β γονίδιο άθικτο οδηγεί σε φαινότυπο β-MA. Αυτές οι ελλείψεις οδηγούν σε σιωπή του γονιδίου της β σφαιρίνης, επειδή αφαιρούν το σύνολο ή μεγάλο τμήμα των ρυθμιστικών αλληλουχιών στη δομή LCR του συμπλέγματος. Έχει βρεθεί μάλιστα ότι έλλειψη των 3 HS (2-4) απενεργοποιεί τελείως το γονίδιο β, ενώ έλλειψη της HS1 στο 3' άκρο του γονιδιακού συμπλέγματος δεν επηρεάζει την δραστηριότητα του β γονιδίου.

Υπάρχουν ελλείψεις που αφαιρούν μέρος ή ολόκληρο το β γονίδιο, των οποίων το μέγεθος ποικίλει από 290 bp έως και περισσότερο από 60 Kb. Από τις ελλείψεις αυτές ένα κομμάτι 619 bp στο 3' άκρο του β γονιδίου είναι κοινό για όλες τις μορφές και εντοπίζεται κυρίως σε περιορισμένους πληθυσμούς στο Πακιστάν και στον Sind πληθυσμό της Ινδίας, αποτελώντας περίπου το 20% των αλληλόμορφων της β -MA.

Ελλείψεις που αφαιρούν ένα μέρος του υποκινητή του β γονιδίου που περιέχει τις αλληλουχίες CACCC, CCAAT και TATA συχνά συνοδεύονται με ασυνήθιστα

αυξημένα επίπεδα Hb A₂, στους ετεροζυγώτες. Ο μηχανισμός που προκαλεί την αύξηση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με την αφαίρεση του υποκινητή με την οποία καταργείται ο ανταγωνισμός του β γονιδίου στην αλληλεπίδραση με την περιοχή LCR η οποία αλληλεπιδρά με τα γ και δ γονίδια που βρίσκονται σε θέση cis και κατά συνέπεια ενισχύεται η έκφραση των γονιδίων αυτών. Ο μηχανισμός αυτός προφανώς εξηγεί την αύξηση των επιπέδων της HbF που συνήθως παρατηρείται στις ελλείψεις αυτής της ομάδας αλλά και στις μεταλλάξεις β θαλασσαιμίας στην περιοχή του υποκινητή του β γονιδίου. Αν και η αύξηση της Hb F ποικίλει στους ετεροζυγώτες, είναι συχνά ικανή να αντισταθμίσει την ολοκληρωτική έλλειψη της β αλυσίδας στους ομοζυγώτες.

Η έκφραση του β γονιδίου μπορεί επίσης να κατασταλεί από ελλείψεις στο σύμπλεγμα των β γονιδίων αιμοσφαιρίνης όπως τα εγδβ⁰ MA. Οι ελλείψεις αυτές διακρίνονται σε δυο ομάδες. Στη μια ομάδα ανήκουν ελλείψεις που αφαιρούν ολόκληρο ή το μεγαλύτερο μέρος του συμπλέγματος των β γονιδίων μαζί με το β γονίδιο, ενώ στην άλλη οι ελλείψεις αφαιρούν περιοχή προς το 5' άκρο του συμπλέγματος αφήνοντας ανέπαφο το β γονίδιο. Η καταστολή της έκφρασης στις περιπτώσεις αυτές οφείλεται στην απουσία της LCR περιοχής. Οι ετεροζυγώτες για εγδβ⁰ θαλασσαιμίας παρουσιάζουν σοβαρότερη αναιμία με μεγαλύτερου βαθμού μικροκυττάρωση και υποχρωμία από αυτή των απλών ετεροζυγωτών β θαλασσαιμίας και επί πλέον έχουν φυσιολογικά επίπεδα Hb A₂.

Οι γενετικές διαταραχές που ευθύνονται για τη β-MA, στον Ελληνικό χώρο, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Από μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με β-MA και σε μεγάλο αριθμό ετεροζυγωτών έχουν καταγραφεί περίπου 35 σημειακές μεταλλάξεις που εντοπίζονται στο β γονίδιο της σφαιρίνης, οι 11 εξ αυτών μάλιστα καλύπτουν περίπου το 98% των παθολογικών αλληλόμορφων.

1.4. Συσχέτιση γονότυπου με φαινότυπο στη β-MA

1.4.1 Ομόζυγος β-μεσογειακή αναιμία

Η β-MA χαρακτηρίζεται ως **ετερόζυγη** όταν η βλάβη εντοπίζεται στο ένα από τα δύο αλληλόμορφα γονίδια των αλυσίδων της ομάδας β και ως **ομόζυγη** όταν η βλάβη εντοπίζεται και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια. Η κατάσταση ομοζυγωτίας ή συνδυαστικής ετεροζυγωτίας συνηθέστερα έχει ως αποτέλεσμα τον κλινικό φαινότυπο της μεταγγιζοεξαρτώμενης μορφής της μείζονος β-MA. Ωστόσο, ένα

αξιοσημείωτο ποσοστό των ομοζυγωτών αναπτύσσουν πιο ήπιες μορφές θαλασσαιμίας, που ονομάζεται ενδιάμεση β-MA, η κλινική σοβαρότητα τους βρίσκεται ανάμεσα στη μορφή της μείζονος β- MA και αυτής του απλού φορέα β- MA .

Πίνακας 1. Ήπιες και σιωπηλές γονιδιακές μεταλλάξεις της β σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης που προκαλούν β-MA¹⁹		
Τύπος ή θέση μετάλλαξης	Ήπια β⁺ μετάλλαξη	σιωπηλή μετάλλαξη
Μεταγραφικές μεταλλάξεις	-90 C>T	
στο εγγύτερο CACC	-88 C>T	
	-88 C>A	
	-87 C>T	
	-87 C>G	
	-87 C>A	
	-86 C>T	
	-86 C>G	
	-88 C>A	
TATA box	-31 A>G	
	-30 T>A	
	-29 A>G	
5' UTR	+22 G>A	
	+10-T	
	+10-T	+1' A>C
Εναλλακτικό μάτισμα	cd19 A>C (Hb Malay)	cd27 G>T (Hb Knossos)
	cd24 T>A	
Consensus μάτισμα	IVS1-6 T>C	
Εσόνιο		IVS2-844 >C
3' UTR		+6 C>
πολυ-A θέση	AACAAA	AATAAG
	AATGAA	
Ήπια β0- μετάθεση πλαισίου	cd6-AA	
	cd8-AA	

Για να κατανοήσουμε την κλινικο-μοριακή σχέση, θα πρέπει να θυμόμαστε ότι ο καθοριστικός παθοφυσιολογικός παράγοντας της σοβαρότητας των συνδρόμων β- MA είναι ο βαθμός ανισορροπίας μεταξύ α/μη α αλυσίδων σφαιρίνης. Επομένως, κάθε παράγοντας που μπορεί να μειώσει αυτή την ανισορροπία μπορεί να προκαλεί βελτιωτική επίδραση στην κλινική εικόνα.

Ο κλινικά σημαντικός μηχανισμός που οδηγεί στην ενδιάμεση β-MA είναι η συν- κληρονόμηση ομοζυγωτίας ή συνδυασμένης ετεροζυγωτίας ήπιων αλληλόμορφων β- MA, δηλαδή μιας τύπου β-MA διαταραχή που σχετίζεται με μια υπολειπόμενη παραγωγή β-αλυσίδων από τις προβληματικές θέσεις της β σφαιρίνης (Πίνακας 1).

Αντίθετα, η συνδυαστική ετεροζυγωτία για μια ήπια και μια σοβαρή βλάβη οδηγεί σε ένα φάσμα φαινοτύπων που κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά μορφή.

Συνεπώς, από κλινική άποψη, από την ταυτόχρονη παρουσία μιας ήπιας β-MA και μιας σοβαρής μετάλλαξης β-MA δεν μπορούμε να προβλέψουμε την εξέλιξη ήπιας κλινικής εικόνας. Οι πιο ήπιες μορφές μετάλλαξης β-MA είναι οι σιωπηλές μεταλλάξεις (Πίνακας 1), που εμφανίζουν φυσιολογική αιματολογική εικόνα και μπορεί να προσδιοριστούν αποκλειστικά από μία ελαφρά ανισορροπία α/μη α αλυσίδων σφαιρίνης. Έτσι ομοζυγωτία σιωπηλών αλληλόμορφων παράγει μια πολύ ήπια μορφή ενδιάμεσης β-MA. Ομοίως ήπια β-MA προκύπτει επίσης από την κληρονόμηση β-σιωπηλής μετάλλαξης/ήπια β-μετάλλαξη ή β-σιωπηλής μετάλλαξης /σοβαρή β-μετάλλαξης. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι, όπως ακόμη και η ομόζυγη β⁰ ή σοβαρή β⁺-μεσογειακή αναιμία μπορεί να εκφράζεται ως μια εξασθενημένη μορφή κλινικά λόγω συν-κληρονόμησης βελτιωτικών τροποποιητικών γενετικών παραγόντων.

Ο δεύτερος μηχανισμός που οδηγεί σε ήπια β- MA είναι η συν-κληρονόμηση της ομόζυγης β-MA και ενός καθοριστή α-MA που με τη μείωση της παραγωγής της α αλυσίδα, μειώνει την ανισορροπία α/μη α αλυσίδας. Μια απλή διαγραφή στο γονίδιο της α σφαιρίνης είναι αρκετή για να βελτιώσει τον κλινικό φαινότυπο των ομόζυγων β⁺-MA, ενώ στην περίπτωση της β⁰-MA είναι απαραίτητη η διαγραφή να γίνει και στα δύο γονίδια της α σφαιρίνης ή η παρουσία μιας απενεργοποιητικής μετάλλαξης του μεγάλου γονιδίου της α- σφαιρίνης¹⁹.

Ο τρίτος μηχανισμός είναι η συν-κληρονόμηση ενός γενετικού προσδιοριστή που είναι σε θέση να διατηρήσει μία συνεχή παραγωγή των γ αλυσίδων σφαιρίνης στην ενήλικη ζωή, μειώνοντας έτσι τον βαθμό ανισορροπίας α/μη α αλυσίδων. Πχ η συν-μετάδοση μιας μη ελλειπτικής μορφής κληρονομικής παραμονής της HbF (HPFH), που προκαλείται από σημειακές μεταλλάξεις στο επίπεδο του υποκινητή G-γ ή A-γ¹⁹.

1.4.2. Ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία

Από κλινική άποψη, η ετερόζυγη β-MA της μορφής , είναι τελείως ασυμπτωματική και χαρακτηρίζεται αιματολογικά από υψηλή συγκέντρωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, μικροκυττάρωση, υποχρωμία, αυξημένα επίπεδα HbA₂, και ανισόρροπη σύνθεση α/μη α αλυσίδων σφαιρίνης. Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες περιβαλλοντικοί ή γενετικοί μπορεί να τροποποιήσουν αυτόν τον φαινότυπο, οδηγώντας είτε στην ενδιάμεση β-MA, παρά την παρουσία ενός μόνο απλού γονιδίου β σφαιρίνης προσβεβλημένου, ή σε αιματολογικά άτυπη μορφή φορέα (Πίνακας 2).

Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί δύο μηχανισμοί οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν την κλινική και αιματολογική σοβαρότητα των ετεροζυγωτών της β-MA. Ο πρώτος σχετίζεται με την συν-κληρονόμηση ετερόζυγης μετάλλαξης β-MA και μιας τριπλής ή τετραπλής διάταξης του γονιδίου της α σφαιρίνης, το οποίο αυξάνει το μέγεθος της ανισορροπίας σύνθεσης α/μη α σφαιρίνης, προκαλώντας μία περίσσεια ασυναρμολόγητων α αλυσίδων, και έτσι οδηγεί σε πρόωρη καταστροφή των προ-ερυθροβλαστών. Φορείς της ετερόζυγης β-MA που είναι ετερόζυγοι ή ομόζυγοι για τριπλή διάταξη του γονιδίου της α σφαιρίνης μπορεί να αναπτύξουν ένα κλινικό φαινότυπο ενδιάμεσης σοβαρότητας. Ομοίως, φαινότυπος της ενδιάμεσης β-MA έχει επίσης παρατηρηθεί σε φορείς β-MA που έχουν κληρονομήσει ένα χρωμόσωμα που περιέχει διάταξη τετραπλού γονιδίου α σφαιρίνης . Ωστόσο κανονικοί άνθρωποι και όχι με ετεροζυγωτία β-MA που φέρουν τριπλή ή τετραπλή διάταξη του γονιδίου α-σφαιρίνης έχουν έναν μάλλον φυσιολογικό φαινότυπο, διότι η μικρή περίσσεια των άλφα αλυσίδων που συντίθενται μπορεί να εξαλειφθούν με πρωτεόλυση.

Ο άλλος μηχανισμός αύξησης της σοβαρότητας των ετεροζυγωτών β-MA εξαρτάται από την παρουσία μιας μετάλλαξης στο γονίδιο της β σφαιρίνης, η οποία προκαλεί μια ακραία αστάθεια της αλυσίδας της β σφαιρίνης^{20, 21}. Οι ετεροζυγώτες αυτής της μορφής επηρεάζονται πιο σοβαρά από άλλες μορφές ετερόζυγου β-MA, γιατί εκτός από την παραγωγή περίσσειας α- αλυσίδων, αυτά συνθέτουν εξαιρετικά ασταθείς β αλυσίδες που προσδένονται με το μόριο της αίμης και καθιζάνουν ως ίζημα στις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων του αίματος πριν από τη συναρμολόγηση τους με τις α αλυσίδες. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή των έγκλειστων που αποτελούνται από α και β ασταθείς αλυσίδες. Η β-MA που προκύπτει από υπερ-ασταθείς β αλυσίδες μεταδίδεται με κυρίαρχο τρόπο ή μπορεί να προκύψει από de novo μετάλλαξη.

Μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπερασταθείς β αλυσίδες περιλαμβάνουν μη νοηματικές μεταλλάξεις, μικρές διαγραφές που οδηγούν σε απώλεια ενός ολόκληρου κωδικονίου και μεταθέσεις πλαισίου. Οι περισσότερες μεταλλάξεις στα κωδικόνια τερματισμού που οδηγούν σε επικρατή β-MA βρίσκονται στο εξώνιο 3, ενώ εκείνα που παράγουν τυπικά υπολειπόμενα κληρονομούμενες μορφές βρίσκονται στα εξόνια 1 ή 2. Στην περίπτωση μεταλλάξεων στα εξόνια 1 ή 2, πολύ λίγο mRNA της β σφαιρίνης βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των πρόδρομων ερυθροκυττάρων του αίματος, ενώ στην περίπτωση των μεταλλάξεων στο εξώνιο 3 παρατηρείται μια σημαντική ποσότητα του ανώμαλου κυτταροπλασματικού mRNA. Αυτό οδηγεί στη σύνθεση των προϊόντων περιτυλιγμένων β αλυσίδων που είναι ασταθή και ως εκ οι μεταλλάξεις αυτές δρουν με κυρίαρχο-αρνητικό τρόπο, προκαλώντας πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων²¹. Αυτή η διαφορά οφείλεται στο γεγονός ότι οι μεταλλάξεις κωδικονίων πρόωρου τερματισμού που βρίσκονται στα εξόνια 1 ή 2 ενεργοποιούν τη διαδικασία διάσπασης του mRNA, μη-νοηματικής μετάλλαξης, αποκλείοντας τη συσσώρευση του mRNA που κωδικοποιεί τα ασταθή πεπτίδια. Η διάγνωση της επικρατούσας β-MA είναι δύσκολη, διότι οι ασταθείς αλυσίδες β σφαιρίνης δεν ανιχνεύονται εύκολα στο περιφερικό αίμα, ούτε και μέσω της ακριβούς ηλεκτροφόρησης ή χρωματογραφίας. Η υποψία τέτοιας κατάστασης θα πρέπει να προκύπτει από την παρουσία συνδρόμου β-MA ενδιάμεσου σοβαρότητας που προκύπτουν de novo ή μεταφέρονται με επικρατή τρόπο.

Συνδυασμένη ετεροζυγωτία β-MA με κάποιες διαρθρωτικές παραλλαγές της βήτα αλυσίδα μπορεί να προκαλέσουν ενδιάμεση β-MA, ως αποτέλεσμα της ανισορροπίας των αλυσίδων σφαιρίνης σε συνδυασμό με τα τροποποιημένα διαρθρωτικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά της σφαιρίνης με τη σημειακή μετάλλαξη.

Τέλος, ο πιθανός ρόλος, εάν υπάρχει, της σταθεροποιητικής πρωτεΐνης της α-Hβ (AHSP) σαν ένας παράγοντας διαμόρφωσης του φαινοτύπου δεν έχει ακόμη ξεκαθαρίσει. Η AHSP σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλοκο με την ελεύθερη α αλυσίδα και την προστατεύουν από το να δημιουργήσουν ίζημα²².

Πίνακας 2.Ετερόζυγος β-MA: φαινοτυπικές διαφορές¹⁹

Φαινότυπος	Γονότυπος
Φυσιολογικοί κυτταρικοί δείκτες	Αλληλεπίδραση β- με α- MA
Φυσιολογικά επίπεδα HbA ₂	Συν-κληρονόμηση β- με δ –MA Κάποιες ήπιες β-MA μεταλλάξεις Συν-κληρονόμηση γ, δ, β- MA
Φυσιολογικοί δείκτες ερυθροκυττάρων	Σιωπηλές Μεταλλάξεις β-MA Τριπλό ή τετραπλό γονίδιο α-σφαιρίνης
Σοβαρή ετερόζυγη β-MA	Υπερασταθής αιμοσφαιρίνη Συν-κληρονόμηση ετερόζυγης β-MA και τριπλό ή τετραπλό γονίδιο α σφαιρίνης

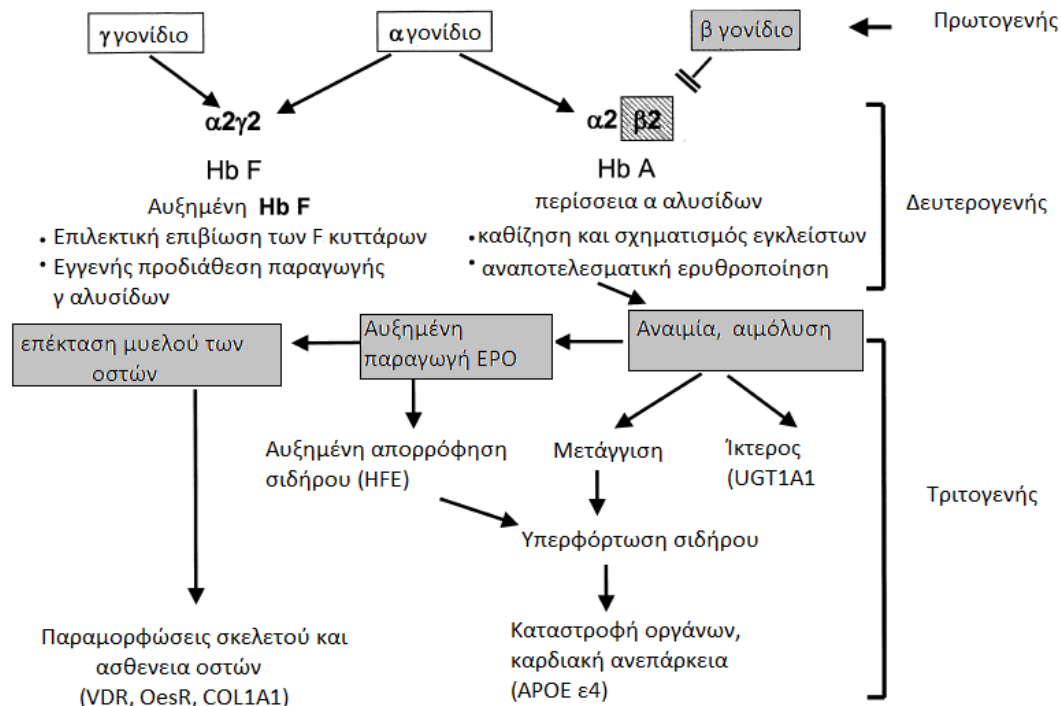
1.5. Κλινική ταξινόμηση β θαλασσαιμίας (β-MA)

Η παθοφυσιολογία της β-MA σχετίζεται με ποσοτικά ανεπαρκή παραγωγή λειτουργικών αλυσίδων β σφαιρίνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια μη ισορροπημένη παραγωγή αλυσίδων σφαιρίνης και περίσσεια των α αλυσίδων σφαιρίνης²³.

Η μη αποδοτική ή αναποτελεσματική ερυθροποίηση, είναι το χαρακτηριστικό της β-MA και είναι αποτέλεσμα των πολλών βλαβερών επιδράσεων της περίσσειας των αλυσίδων α-σφαιρίνης. Αυτή η σχετική περίσσεια παρεμβαίνει στα περισσότερα στάδια της φυσιολογικής ωρίμανσης των πρόδρομων ερυθροκυττάρων. Έχει αποδειχθεί παρεμβολή τόσο στον ενδομυελικό θάνατο των προδρόμων ερυθροκυττάρων μέσω καταστολής στην G1 φάση του κυτταρικού κύκλου αλλά και στην επιτάχυνση της ενδομυελικής απόπτωσης των ώριμων ερυθροβλαστών²⁴. Μελέτες των συνεπειών της συσσώρευσης της περίσσειας αλυσίδων α-σφαιρίνης και των προϊόντων διάσπασης στη κυτταρική μεμβράνη έδειξε ανωμαλίες στην αναλογία της σπεκτρίνης στη ζώνη 3 και στη λειτουργία της ζώνης 4,1^{24, 25, 26}. Ακόμη η παρουσία της περίσσειας σιδήρου στις κυτταρικές μεμβράνες μπορεί να επιδεινώσει το φορτίο των μεμβρανών έτσι το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί στην κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων ως ένα πιθανό θεραπευτικό στόχο στη β-MA. Πειράματα σε μοντέλο ποντικού έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη κυτταρική

ακαμψία και μειωμένη σταθερότητα της μεμβράνης που συνδέεται με αλυσίδες α-σφαιρίνης και τα φαινόμενα βελτιώνονται κατά τη διάρκεια της έκθεσης τους σε παράγοντες που δεσμεύουν τον σίδηρο^{27 28}. Περαιτέρω κατανόηση αυτών των διαδικασιών μπορεί να οδηγήσει σε μελλοντικές θεραπείες της β MA.

Η περίσσεια των α αλυσίδων συσσωρεύεται στα πρόδρομα ερυθροκύτταρα δημιουργώντας έγκλειστα που με τη σειρά τους δημιουργούν μηχανική βλάβη και πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών και μη αποδοτική (αναποτελεσματική) ερυθροποίηση. Τα ερυθροκύτταρα που επιβιώνουν και φτάνουν στην περιφερική κυκλοφορία καταστρέφονται πρόωρα στον σπλήνα, ο οποίος υπερπλάσσεται, οδηγώντας τελικά σε υπερσπληνισμό. Το αποτέλεσμα είναι αναιμία που προκύπτει από ένα συνδυασμό μη αποδοτικής ερυθροποίησης, περιφερικής αιμόλυσης και μια συνολικής μείωσης της σύνθεσης αιμοσφαιρίνης. Άμεσο αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι η αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, η οποία οδηγεί σε έντονο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο μυελό των οστών και επέκταση του μυελού των οστών (10 έως 30 φορές) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη και παραμόρφωση του σκελετού. Οι δευτερογενείς επιπλοκές της ασθένειας των οστών, η σπληνομεγαλία, οι βλάβες του ενδοκρινικού συστήματος και της καρδιάς μπορεί να σχετίζονται μερικώς με τη σοβαρότητα της αναιμίας και την υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο (λόγω αυξημένης απορρόφησης από το γαστρεντερικό σύστημα και τις μεταγίσεις αίματος). Παράγοντες που μειώνουν το μέγεθος της περίσσειας της α αλυσίδας και τον βαθμό της ανισορροπίας των αλυσίδων σφαιρίνης στις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων παρέχουν βελτιωτική επίδραση στον φαινότυπο της β-MA. Στο πρωτογενές επίπεδο, αυτό σχετίζεται άμεσα με τη φύση της ίδιας της μετάλλαξης της β-MA. Σε δευτερογενές επίπεδο, η σοβαρότητα της ανισορροπίας των αλυσίδων σφαιρίνης επηρεάζεται από άλλες δύο θέσεις: των γονιδίων α και γ σφαιρίνης. Πρόσφατα, έχει γίνει φανερό ότι αυτές οι επιπλοκές της β θαλασσαιμίας μπορεί επίσης να τροποποιηθούν γενετικά κάτω από την επίδραση άλλων παραγόντων ή θέσεων που τροποποιούν τις επιπλοκές της νόσου (τριτογενείς τροποποιητές) όπως πχ θέσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη ίκτερου και δημιουργία χολόλιθων (UGTA1), υπερφόρτωση σιδήρου (HFE) και ασθένεια των οστών (VDR, OesR, COL1A1)⁵.



Σχήμα 4. Παθοφυσιολογία της β-ΜΑ. Οι παράγοντες που τροποποιούν τον φαινότυπο της β-ΜΑ δρουν σε τρία επίπεδα: (1) πρωτογενές επίπεδο - που γενικά αναφέρονται στη φύση των μεταλλάξεων που επηρεάζουν το ίδιο το γονίδιο της β σφαιρίνης, (2) δευτερογενές επίπεδο - που επηρεάζει την διαταραχή της ισορροπίας α/β αλυσίδων σφαιρίνης (3) τριτογενές επίπεδο – περιλαμβάνει θέσεις που τροποποιούν τις επιπλοκές της νόσου με διάφορους άλλους τρόπους. Προσαρμογή από: Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of β-thalassaemia. Br J Haematol 2004;124:264-74.

Οι κλινικές μορφές της β-ΜΑ παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα από την μεταγγιζοεξαρτώμενη κατάσταση της μείζονος β-ΜΑ έως την ασυμπτωματική κατάσταση του φορέα β-ΜΑ (στίγματος) (σιωπηλή μορφή β-ΜΑ β^{++}/β^N ασυμπτωματική τελείως με μικρή ανισορροπία α/β αλυσίδων χωρίς αιματολογικές διαταραχές και ελάσσονα β-ΜΑ της μορφής β^+/β^N , β^0/β^N , με υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία). Η πλέον σοβαρή μορφή στο άκρο του φάσματος χαρακτηρίζεται από την πλήρη απουσία σύνθεσης β σφαιρίνης που προκύπτει από την κληρονόμηση δύο β θαλασσαιμικών αλληλόμορφων (ομόζυγη κατάσταση) ή και από συνδυασμένη ετερόζυγη κατάσταση β-ΜΑ (μορφές β^0/β^0 , β^0/β^+ , β^+/β^+). Ο συνδυασμός αυτού του γονότυπου οδηγεί συνήθως στη **μείζονα μορφή της β θαλασσαιμίας** και στην χειρότερη εκδήλωση της η ασθένεια εκδηλώνεται μέσα στους 6 πρώτους μήνες ζωής, και αν οι ασθενείς δεν αντιμετωπιστούν με τακτικές μεταγγίσεις αίματος, πεθαίνουν μέσα στα πρώτα 2 έτη ζωής. Αντίθετα, υπάρχουν περιπτώσεις όπου πολλοί ασθενείς έχουν κληρονομήσει

δύο αλληλόμορφα β θαλασσαιμίας και παρουσιάζουν μια πιο ήπια ασθένεια, που κυμαίνεται μέσα σε ένα φάσμα μειούμενης σοβαρότητας από μια κατάσταση που είναι ελαφρώς λιγότερο σοβαρή από αυτήν την μεταγγιζοεξαρτώμενη β-MA σε μια κατάσταση που είναι σχεδόν ασυμπτωματική και συχνά εκλαμβάνεται ως ελάσσονα β-MA (μορφές β^+/β^0 , β^+/β^+ , β^{++}/β^+ , β^{++}/β^{++}). Αυτή η ποικιλόμορφη συλλογή φαινοτύπων μεταξύ των δύο ακραίων κλινικών μορφών από αυτή της μείζονος β-MA και της ελάσσονος (στίγματος) β-MA αποτελούν την κλινική μορφή της **ενδιάμεσης β-MA** (Πίνακας 3).

Μολονότι ο καθορισμός των δύο ακραίων μορφών του φάσματος της κλινικής εκδήλωσης της β-MA είναι εύκολη, ο καθορισμός της σοβαρότητας της ενδιάμεση μορφής μπορεί να είναι προβληματική. Δια τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται κριτήρια όπως η ηλικία του ασθενούς, το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης κατά την εμφάνιση της νόσου, το ιστορικό μεταγγίσεων και οι απαιτήσεις διαλείπουσας μετάγγισης αίματος. Όλα αυτά παρουσιάζουν εγγενείς περιορισμούς και είναι άκρως υποκειμενικά, έτσι ο καθορισμός της μορφής εξαρτάται από τον κλινικό ιατρό.

1.5.1. Ενδιάμεση β-MA

Αν και ο όρος ενδιάμεση β-MA δεν υποδηλώνει καμιά μοριακή αναφορά και η διάγνωση της νόσου παραμένει σε μεγάλο βαθμό κλινική, οι Galanello και Cao ήδη από το 1998 παρουσίασαν μια συσχέτιση γονότυπου/φαινότυπου²⁹. Οι περισσότεροι ασθενείς της ενδιάμεσης β-MA είναι ομοζυγώτες ή συνδυαστικοί ετεροζυγώτες για την β-MA (Πίνακας 3), πράγμα που σημαίνει ότι συχνά επηρεάζονται και οι δύο θέσεις για τις αλυσίδες της β-σφαιρίνης, η ασθένεια έχει ένα υπολειπόμενο γενετικό πρότυπο. Λιγότερο συχνά επηρεάζεται μόνο η μία θέση για την αλυσίδα της β-σφαιρίνης ενώ η άλλη είναι εντελώς φυσιολογική έτσι, σε αυτές τις περιπτώσεις, η ενδιάμεση β-MA κληρονομείται με επικρατή χαρακτήρα³⁰.

Είναι γνωστό, ότι για να μπορέσει να λειτουργήσει η αιμοσφαιρίνη σωστά θα πρέπει ο αριθμός των α-αλυσίδων να είναι ίσος με τον αριθμό των β-αλυσίδων. Η κλινική εικόνα της ενδιάμεση β-MA εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανισορροπία στην παραγωγή μεταξύ των α- και β-αλυσίδων. Έτσι, σε περιπτώσεις που βάσει γονότυπου που αφορούσε αυστηρά τα γονίδια α και β σφαιρινών θα έπρεπε να εκδηλωνόταν ως μείζονα β-MA, η παρουσία οποιοσδήποτε παράγοντα που θα προκαλούσε μείωση αυτής της ανισότητας μεταξύ α και β αλυσίδων, οδηγεί σε

εκδήλωση ηπιότερης κλινικής εικόνας. Αντίστοιχα, οποιοσδήποτε παράγοντας που θα οδηγούσε σε επιδείνωση αυτής της ανισορροπία είναι ικανός να μετατρέψει μία συνήθως ασυμπτωματική κατάσταση ετεροζυγωτίας σε κλινικά σημαντική ενδιάμεση β-MA. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι δεδομένης της γενετικής βάσης η φαινοτυπική ποικιλομορφία εξηγείται καλύτερα από την άποψη της παρουσίας πρωτογενών, δευτερογενών, ή και τριτογενών γενετικών τροποποιητών³¹.

Τα ήπια κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενδιάμεση β-MA σχετίζονται με έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους μηχανισμούς.

1. Κληρονόμηση μίας, τουλάχιστον, σιωπηλής ή ήπιας μετάλλαξης, (Πίνακας 1).

Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε ήπια μόνο μείωση στη σύνθεση των β-αλυσέων και συνοδεύονται από μη τυπικό φαινότυπο σε ετερόζυγη κατάσταση.

Σ' αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται μεταλλάξεις «σιωπηρού τύπου» οι οποίες χαρακτηρίζονται από φυσιολογικές τιμές HbA2 και HbF και αιματολογικών δεικτών. Όλες οι μεταλλάξεις που αφορούν τη «σιωπηλού» τύπου β-Μεσογειακή αναιμία εκδηλώνονται φαινοτυπικά μόνον όταν κληρονομούνται συγχρόνως με μία βαριά β-μετάλλαξη και η πλειοψηφία αυτών των ασθενών παρουσιάζει μία ήπια μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, με σπάνιες εξαιρέσεις. Οι ήπιες β⁺ μεταλλάξεις +1480 G>C και -101C>T αποτελούν κοινά αίτια «σιωπηρού» τύπου β-Μεσογειακής αναιμίας.

2. Συν-κληρονόμηση ομόζυγης β-MA και παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή γ-αλυσίδων (HPFH, πολυμορφισμός XmnI): Στις περιπτώσεις αυτές, οι παραγόμενες γ-αλυσίδες βοηθούν στην «εξουδετέρωση» του μεγάλου αριθμού των ελεύθερων α-αλυσίδων.

3. Συν-κληρονόμηση ομόζυγης β-MA με κάποια μορφή α-MA: Στην περίπτωση αυτή, υπάρχει καταστολή της παραγωγής α-αλυσίδων και περιορισμός της ανισότητας μεταξύ των α- και β- αλυσίδων.

4. Παρουσία διπλής ετεροζυγωτίας β-MA και δβ-MA ή ομοζυγωτίας δβ-MA.

5. Διπλή ετεροζυγωτία για β ή δβ θαλασσαιμία και δομικές παραλλαγές της β-αλυσίδας όπως αιμοσφαιρίνη E [με δομική αλλαγή της αιμοσφαιρίνης λόγω μιας απλής υποκατάστασης Hb E (b26Glu →Lys)]³².

Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρείται βλάβη σε ένα μόνον από τα δύο β-γονίδια. Η εκδήλωση ενδιάμεσης β-MA σε ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη μόνο στο ένα β-γονίδιο μπορεί να σχετίζεται με έναν από τους ακόλουθους μηχανισμούς:

1. Συν-κληρονόμηση ετεροζυγωτίας β-MA και τριπλασιασμένου ή τετραπλασιασμένου α-γονιδίου.

Σε ετεροζυγώτες β-MA, η συνύπαρξη τριπλασιασμένου α-γονιδίου και επομένως η αύξηση της περισσειας των α-αλυσίδων που ήδη υπάρχει, επιβαρύνει τις αιματολογικές παραμέτρους που συνήθως χαρακτηρίζουν τους απλούς φορείς της νόσου. Πολύ περισσότερο, ο συνδυασμός ετερόζυγης β-MA και ομοζύγου τριπλασιασμένου α-γονιδίου έχει σαν αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερη ανισορροπία των αλυσίδων σφαιρίνης που συγκρίνεται με αυτήν που παρατηρείται σε πάσχοντες από β-MA. Τέτοιοι ασθενείς έχουν κλινικές εκδηλώσεις και αιματολογικούς δείκτες συμβατά με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, χωρίς την ανάγκη συστηματικών μεταγίσεων.

2. Κληρονόμηση μορφών β-MA που μεταδίδονται με τον κυρίαρχο χαρακτήρα (Πίνακας 3). Μεταλλάξεις που οδηγούν σε ασταθείς β-αλυσίδες γίνονται εμφανείς κλινικά ακόμη και σε ετερόζυγη μορφή με εικόνα ενδιάμεσης β-MA με βαριά δυσερυθροποιητική αναιμία και σπληνομεγαλία.

Σε αντίθεση με τα κοινά αλληλόμορφα η β-MA που είναι διαδεδομένη σε περιοχές που πλήττονται από ελονοσία κληρονομείται συνήθως ως υπολειπόμενο κατά Mendel γονίδιο, ορισμένες μορφές β-MA κληρονομούνται ως επικρατή, εφόσον η κληρονόμηση ενός απλού αλληλόμορφου β-MA έχει σαν αποτελέσματα και κλινικά ανιχνεύσιμη νόσο. Οι ετεροζυγώτες έχουν μια ενδιάμεση β-MA με φαινότυπο μέτρια αναιμία, σπληνομεγαλία και εικόνα αίματος θαλασσαιμικού. Εκτός από τα συνήθη χαρακτηριστικά των ετερόζυγων της β-MA, όπως αυξημένα επίπεδα HbA2 και το ανισορροπία σύνθεσης α/β αλυσίδων σφαιρίνης, παρατηρούνται μεγάλα έγκλειστα παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στην μείζονα β-MA στις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων και για αυτό αρχικά ονομαζόταν MA εγκλείστων. Περισσότερα από 30 αλληλόμορφα έχουν ανιχνευθεί ότι κληρονομούνται ως επικρατή στην β-MA. Που περιλαμβάνουν ένα φάσμα μοριακών αλλοιώσεων από παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις, σε κατακερματισμένη β παραλλαγή που προκύπτουν από ανευνοήματος μεταλλάξεις με συνηθέστερη την μορφή των ασταθών β-αλυσίδων.

Οι γονότυποι που σχετίζονται με την εκδήλωση ενδιάμεσης β-MA ποικίλλουν στους διάφορους πληθυσμούς, ενώ νέες γενετικές μεταβολές στα σχετιζόμενα γονίδια, αλλά και νέοι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί αποκαλύπτονται διαρκώς.

Πίνακας 3. Μοριακή βάση ενδιάμεσης μορφής β θαλασσαιμίας

Ομόζυγος ή συνδυασμένη ετερόζυγη κατάσταση β θαλασσαιμίας

Κληρονόμηση αλληλόμορφων ήπιας β θαλασσαιμίας (Πίνακας 1)
Συν-κληρονόμηση α θαλασσαιμίας
Β-ΜΑ με αυξημένη παραγωγή γ σφαιρίνης Αυξημένη απόκριση HbF
Πολυμορφισμός στη θέση -158^G γ (Xmn1^G γ πολυμορφισμός)
Μεταλλάξεις του υποκινητή του γονιδίου της γ σφαιρίνης
HPFH trans-acting γενετικοί τροποποιητές
X-συνδεδεμένη, 6q-συνδεδεμένη

Ετερόζυγη κατάσταση β θαλασσαιμίας

Συν-κληρονόμηση έξτρα γονιδίου α σφαιρίνης
(aaa/aa, aaa/aaa, aaaa/aa)
Επικρατής κληρονομούμενη β θαλασσαιμία
(υπερ-ασταθής ποικιλία αλυσίδας β σφαιρίνης)

Συνδυασμένοι ετεροζυγώτες β θαλασσαιμίας και πολυμορφισμός β σφαιρίνης (δομική αλλαγή της β σφαιρίνης)

Πχ. Hb E/β θαλασσαιμία

Συνδυασμένοι ετεροζυγώτες β θαλασσαιμίας και HPFH ή δβ θαλασσαιμία

1.5.2. Παθοφυσιολογία της ενδιάμεσης β-ΜΑ.

Τρεις είναι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της ενδιάμεσης β-ΜΑ: η μη αποδοτική ερυθροποίηση, η χρόνια αιμολυτική αναιμία και η υπερφόρτωση με σίδηρο. Καθοριστικό ρόλο βέβαια για την ανάπτυξη της αναιμίας παίζει η μη αποδοτική ερυθροποίηση ερυθροποίηση, ενώ η περιφερική αιμόλυση των ώριμων ερυθροκυττάρων και η μείωση αιμοσφαιρίνης παίζει δευτερεύοντα ρόλο. Η αναιμία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ είναι άλλοτε άλλου βαθμού μπορεί μάλιστα να επιδεινωθεί κάτω από ειδικές συνθήκες όπως στη φάση λοιμώξεων ή έντονου σωματικού στρες.

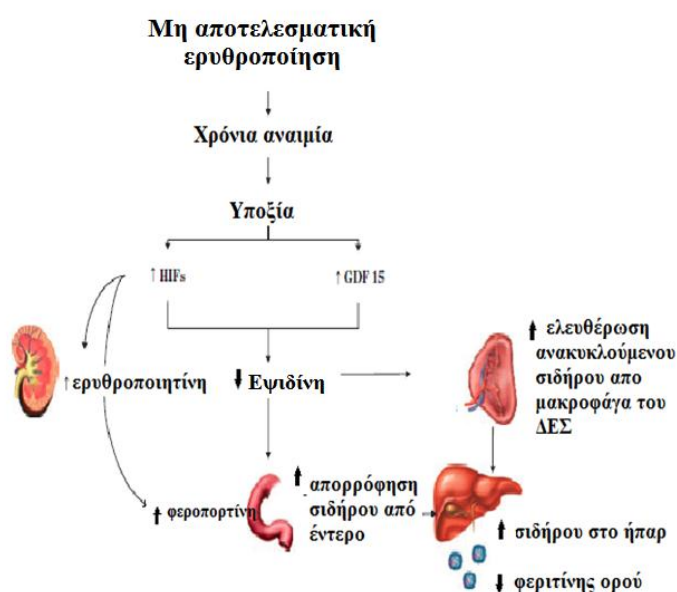
Η σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων εξαρτάται πρωτίστως από την υποκείμενη μοριακή διαταραχή. Οι επιπλέον α-αλυσίδες είναι εξαιρετικά ασταθείς και δημιουργούν ίζημα μέσα στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς στον μυελό των οστών, προκαλώντας βλάβη της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και κυτταρικό θάνατο με αποτέλεσμα μη αποδοτική ερυθροποίηση³³. Οι ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ, λόγω μη αποδοτικής ερυθροποίησης, εμφανίζουν υπερπλασία του μυελού των οστών καθώς και εμφάνιση εξωμυελικών θέσεων ερυθροποίησης. Η μυελική υπερπλασία οδηγεί σε χαρακτηριστικές σκελετικές ανωμαλίες του κρανίου και του

προσώπου, καθώς και λέπτυνση του οστικού φλοιού με εκδήλωση παθολογικών καταγμάτων^{34, 35}.

Η αιμόλυση που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς συνδέεται με την ανάπτυξη υπερπηκτικότητας και πνευμονικής υπέρτασης. Τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια που κυκλοφορούν εκθέτουν αρνητικά φορτισμένα κατάλοιπα φωσφατιδυλο-σερίνης μέσω «Flip-Flop» φαινόμενου³⁶. Τα ανωτέρω μαζί με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκύτταρων καθώς και με την δυσλειτουργία του συστήματος πήξεως έχουν συσχετιστεί με θρομβοεμβολικά επεισόδια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική σπληνεκτομή²⁰. Επιπλέον, η αιμόλυση παίζει ένα ρόλο και στην διαταραχή στην ομοιόσταση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) η οποία συσχετίζεται με την πνευμονική υπέρταση και πιθανώς και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια³⁷.

Σε αντίθεση με τους ασθενείς με μείζονα β-MA, στους οποίους η υπερφόρτωση σιδήρου είναι κυρίως αποτέλεσμα των μεταγγίσεων, σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA η υπερφόρτωση σιδήρου οφείλεται κυρίως σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το έντερο. Η χρόνια αναιμία και η μη αποδοτική ερυθροποίηση, χαρακτηριστικά της ενδιάμεσης β-MA συνδέονται με μειωμένη έκφραση της εψιδίνης (hepcidin), ενός πεπτιδίου του ήπατος που παίζει κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση του σιδήρου στον οργανισμό. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ενδιάμεση β-MA, χαρακτηρίζονται με σημαντικά αυξημένα επίπεδα του παράγοντα αύξησης και διαφοροποίησης 15 (GDF15), που εκκρίνεται από τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς, με αποτέλεσμα την αναστολή παραγωγής της εψιδίνης³⁸. Επιπλέον, άλλες μελέτες δείχνουν ότι οι μεταγραφικοί παράγοντες που επάγονται από την υποξία (HIFs) ρυθμίζουν την ομοιόσταση του σιδήρου, συντονίζοντας την καταστολή της παραγωγής εψιδίνης και αυξάνοντας την έκφραση ερυθροποιητίνης και φερροπορτίνης. Κάτω από κανονικές συνθήκες, οι HIFs συμβάλλουν στην ερυθροποίηση κινητοποιώντας τον σίδηρο και υποστηρίζοντας την παραγωγή ερυθροκυττάρων σε απόκριση στην αναιμία/υποξία^{39, 40}. Ωστόσο, ο ίδιος μηχανισμός μπορεί να συνεισφέρει στην υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο ως ανταπόκριση στην χρόνια αναιμία της ενδιάμεσης β-MA. Ο συνδυασμός μη αποδοτικής ερυθροποίησης (που οδηγεί σε αύξηση της GDF15) και χρόνιας αναιμίας / υποξίας (μεταβάλλοντας την έκφραση των HIFs) καταλήγει σε καταστολή της

επιδίνης και οδηγεί σε αύξηση της απορρόφηση του σιδήρου και της απελευθέρωσης ανακυκλωμένου σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Αυτό οδηγεί σε εξάντληση του σιδήρου των μακροφάγων, και σε σχετικά χαμηλά επίπεδα φερριτίνης ορού. Η κατάσταση στην ενδιάμεση β-MA είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς με κληρονομικά σύνδρομα αιμοχρωμάτωσης, που χαρακτηρίζονται από μειωμένη παραγωγή επιδίνης. Αντίθετα, στους μεταγγιζόμενους ασθενείς μείζονος β-MA ο σίδηρος κατά προτίμηση διανέμεται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, διεγείροντας την σύνθεση της φερριτίνης και την απελευθέρωση της στην κυκλοφορία και οδηγεί με τον τρόπο αυτό σε υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού ⁴¹.



Εικόνα 5.Μεταβολισμός σιδήρου σε μη εξαρτώμενους από μετάγγιση ασθενείς με ενδιάμεση β-MA.

Η αναιμία, η υπερφόρτωση σιδήρου στο σώμα, αλλά και η θεραπεία αποσιδήρωσης μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία σε ενδοκρινολογικές διαταραχές (π.χ., σακχαρώδης διαβήτης, υπογοναδισμός, υποθυρεοειδισμός, ο υποπαραθυρεοειδισμός, υποϋποφυσισμό, ή και νόσο του Addison), καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια, και σπληνομεγαλία. Η τελευταία μπορεί να επιδεινώσει την αναιμία και περιστασιακά να προκαλεί θρομβοπενία και ουδετεροπενία, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο λοιμώξεων και αιμοστατικών διαταραχών ^{42, 43, 44, 45}. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η κύρια αιτία του θανάτου σε ασθενείς με μείζονα β-MA ^{20, 46}.

Οι μεταγγίσεις αίματος τροποποιούν την παραγωγή εψιδίνης μεταβάλλοντας και τους τρεις παράγοντες που ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας: (i) με τη διόρθωση της αναιμίας, η θεραπεία μετάγγισης θα καταστείλει την μη αποδοτική ερυθροποίηση και τη συνακόλουθη αύξηση του GDF15. (ii) με τη διόρθωση της αναιμίας, οι μεταγγίσεις αίματος αποτρέπουν την υποξία που ευθύνεται για την αύξηση της παραγωγής HIF και την οφειλόμενη στην υποξία καταστολή της εψιδίνης και (iii) η αύξηση του σιδήρου σώματος και ο κορεσμός τρανσφερίνης θα διεγείρει την παραγωγή εψιδίνης.

Το συνολικό αποτέλεσμα θα είναι μια σχετική αύξηση της παραγωγής εψιδίνης σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς μείζονος β-ΜΑς, αντισταθμίζοντας τις κατασταλτικές επιδράσεις της αναιμίας στην εψιδίνη και την αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Τα ανωτέρω μπορεί να εξηγήσουν τις διαφορές στην ομοιόσταση σιδήρου που παρατηρούνται στους ασθενείς μείζονος β-ΜΑς σε σύγκριση με μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση μορφή. Έτσι, αν και ο ρυθμός φόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ είναι βραδύτερη από εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς με μείζονα β-ΜΑ, οι με ενδιάμεσο μορφή ασθενείς αναπόφευκτα θα υποφέρουν από υπερφόρτωση σιδήρου η οποία με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει έναν αριθμό με σοβαρές επιπλοκές όπως καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοκρινικές ανωμαλίες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και υπογοναδισμό.

1.5.3. Μη αποδοτική ερυθροποίηση στην ενδιάμεσης β-ΜΑ

1.5.3.1. Αντιμετώπιση ενδιάμεσης β-ΜΑ με μεταγγίσεις

Επειδή η επιβίωση και η ποιότητα ζωής είναι καλύτερη σε ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ από ό, τι σε ασθενείς με μείζονα β-ΜΑ, η τακτική μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ γενικά πιστεύεται ότι δεν προσθέτει κανένα όφελος στους ασθενείς που αναπτύσσονται φτάνοντας και στο τρίτο έτος της ζωής απουσία μεταγγίσεων. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να απαιτούν μόνο περιστασιακά μεταγγίσεις όταν το άγχος οδηγεί σε μεγαλύτερη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ανεπαρκή παραγωγή τους.

Εντούτοις, μερικοί ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ μπορεί να παράγουν κάποια Hb αλλά μόνον με τη δαπάνη σημαντικά αυξημένης φυσιολογικής προσπάθειας, δηλαδή αυξάνοντας σημαντικά τη μη αποδοτική ερυθροποίηση, με αποτέλεσμα να σημειώνονται σημαντική οστικές αλλαγές και ηπατοσπληνομεγαλία. Σε αυτούς τους

ασθενείς, η τακτική μετάγγιση θα οδηγήσει σε καταστολή της ενδογενούς ερυθροποίησης, με βελτίωση της αύξησης και της ανάπτυξης και λιγότερες φυσικές αλλαγές. Το αίτημα είναι να βρεθούν δείκτες που να βοηθούν τους κλινικούς ιατρούς να αξιολογούν και να παρακολουθούν την αποτελεσματικότητα της ερυθροποίησης σε κάθε ασθενή με μεσογειακή αναιμία, που θα επιτρέπει και την εξατομικευμένη θεραπευτική αγωγή με μετάγγιση.

Τυπική θεραπεία για ενδιάμεση β-MA είναι οι μεταγγίσεις παρόλο που υπάρχει έλλειψη σαφών κατευθυντήριων γραμμών και λιγότερο τυποποιημένη διαχείριση αυτών των ασθενών (σε σύγκριση με τη θεραπεία της μείζονος β-MA). Υπάρχουν πολλοί λόγοι για αυτό, κυρίως η σημαντική φαινοτυπική μεταβλητότητα των ασθενών με ενδιάμεση β-MA και η έλλειψη αντικειμενικών κλινικών κριτηρίων που να βοηθούν στην εντόπιση σαφών ενδείξεων για ασθενείς ώστε να μειωθεί η ανάπτυξη εξωμυελικών μαζών και για τη θεραπεία έλκους των άκρων.

Η τακτική παρακολούθηση της παρουσίας εξωμυελικής αιμοποίησης και το μέγεθος του σπληνός είναι πρωταρχικής σημασίας για την απόφαση του κατά πόσον ένα ασθενής χρειάζεται μετάγγιση, επειδή η σπληνομεγαλία μπορεί να είναι η πρωταρχική αιτία της επιδείνωσης αναιμίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, σπληνεκτομή αποκαθιστά ισορροπία και επιτρέπει στους ασθενείς με ενδιάμεση β-MA να παραμείνουν ανεξάρτητη από μεταγγίσεις. Παρά το γεγονός ότι σταθερά χαμηλές συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης βρίσκονται συνήθως σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA, καταστάσεις στρες, όπως σοβαρές λοιμώξεις ή χειρουργική επέμβαση, μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρή, συχνά συμπτωματική αναιμία που απαιτεί περιστασιακή μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με ενδιάμεση β-MA δεν έχουν λάβει πολλές μεταγγίσεις, λίγοι απαιτούν θεραπεία αποσιδήρωσης. Αν και ο βαθμός υπερφορτίσεως σιδήρου δεν είναι συνήθως σοβαρός, απαιτείται παρακολούθηση της επιβάρυνσης του σιδήρου λόγω μεταβλητότητας του βαθμού της αυξημένης εντερικής απορρόφησης σιδήρου μέσω απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού για να καθορίσει ποιοι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία αποσιδήρωσης.

1.5.3.2.Σημαντικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην ερυθροποίηση

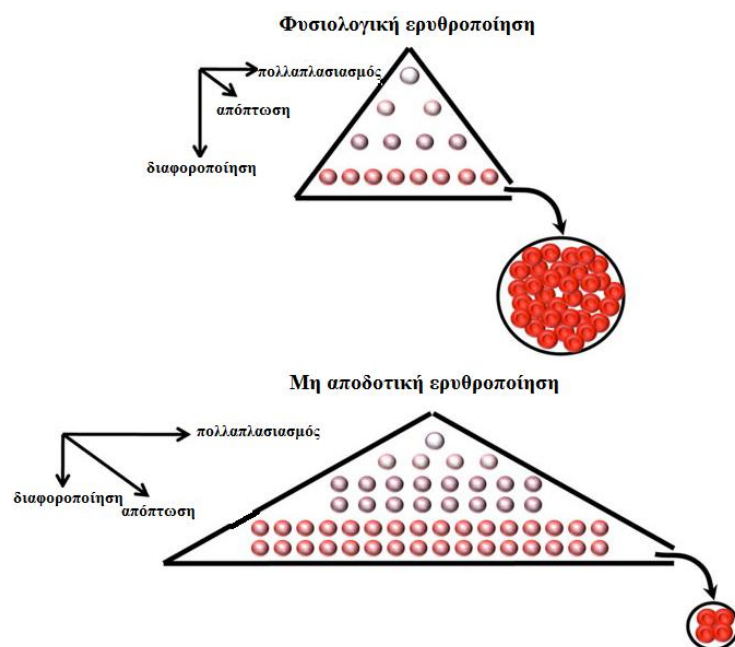
Σε φυσιολογικές καταστάσεις ερυθροποίησης εμφανίζεται στο μυελό των οστών, όπου οι προδρόμες μορφές των ερυθροκυττάρων διαφοροποιούνται για να παράγουν δικτυοερυθροκύτταρα και ώριμη ερυθρά αιμοσφαίρια. Η ερυθροποιητίνη (EPO) είναι ο κύριος ρυθμιστής της ανάπτυξη ερυθρών και κυρίως διαμεσολαβείται από παράγοντες που επάγονται από υποξία που συνδέονται με τον υποκινητή της EPO στο στοιχείο που αποκρίνεται στην υποξία, αυξάνοντας έτσι την μεταγραφή της ⁴⁷. Η EPO σηματοδοτεί μέσω του υποδοχέα της (EPOR) στα ανώριμα ερυθροειδή κύτταρα, και το διμερές σύμπλοκο EPO/EPOR επάγει τη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της κινάσης της τυροσίνης JAK2⁴⁸. Με τη σειρά της, η φωσφορυλιωμένη μορφή της JAK2 ενεργοποιεί την STAT5, η οποία τροποποιεί την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των πρόδρομων ερυθροειδών. Η Ερυθροποίηση απαιτεί τη συντονισμένη βιοσύνθεση της αίμης και αλυσίδων σφαιρίνης για να παραχθεί τελικά αιμοσφαιρίνη κατά τη διάρκεια της διαδικασίας διαφοροποίησης.

1.5.3.3.Διαφορά μεταξύ της αποδοτικής και μη αποδοτικής ερυθροποίησης

Σε σταθερή κατάσταση, ο μυελός των οστών διατηρεί ένα σταθερό αριθμό εμπύρηνων πρόδρομων ερυθροειδών κυττάρων που απαιτούνται για να παράγουν αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια χωρίς πυρήνα και να ανταποκριθούν στη ζήτηση οξυγόνου από τους ιστούς. Η απώλεια αίματος και η αιμόλυση διεγείρει την ενεργοποίηση της ερυθροποίησης, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής EPO, ερυθροποίησης, και προσωρινή αύξηση της παραγωγής δικτυοερυθροκυττάρων για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε περιπτώσεις μη αποδοτικής ερυθροποίησης, τα πρόδρομα ερυθροειδή κύτταρα πολλαπλασιάζονται σε μεγαλύτερους αριθμούς, αλλά ένα πολύ μεγάλο ποσοστό τους αποτυγχάνει να ωριμάσει. Παρά τον αυξημένο αριθμό των προγονικών ερυθροειδών κυττάρων, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός των ερυθροκυττάρων παράγεται, πολύ μικρότερος από τον αριθμό των ερυθροειδών προγόνων που θα δημιουργούντο κάτω από κανονικές συνθήκες αποδοτικής ερυθροποίησης (**Εικόνα 6**).

Στην β-θαλασσαιμία, η μη αποδοτική ερυθροποίηση χαρακτηρίζεται από την επέκταση, περιορισμένη διαφοροποίηση, και πρόωρο θάνατο των πρόδρομων ερυθροειδών κυττάρων, μία διεργασία που πιθανώς μεσολαβείται από παράγοντες

που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο, τη πρόσληψη σιδήρου, και τη σύνθεση αίμης. Η Αναιμία έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα EPO, που οδηγεί σε επέκταση ερυθροειδών στο μυελό των οστών, προάγοντας την μεταφορά και τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων ερυθροειδών κυττάρων στο σπλήνα και το ήπαρ, και επάγοντας την εξωμυελική αιμοποίηση. Η ανισορροπία στην παραγωγή των α και β αλυσίδων σφαιρίνης οδηγεί σε μία περίσσεια της αίμης και της α σφαιρίνης στοιχεία που συσσωρεύονται ως hemichromes. Αυτά είναι τοξικά συσσωματώματα αδρανών υλικών που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες και προκαλούν κυτταρικό θάνατο⁴⁹. Τα Hemichromes επίσης καθιζάνουν στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων προκαλώντας αλλαγές στη δομή της μεμβράνης, λιπιδική υπεροξειδωση, και έκθεση των ανιονικών φωσφολιπιδίων που μαζί θα οδηγήσουν σε πρόωρη απομάκρυνση των ερυθροκυττάρων από την κυκλοφορία⁵⁰.



Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση της φυσιολογικής και μη αποδοτικής ερυθροποίησης. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι ερυθροβλάστες παράγουν ερυθρά αιμοσφαίρια μέσω ομοιοστατική ισορροπίας μεταξύ πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και κυτταρικού θανάτου. Στη μη αποδοτική ερυθροποίηση ο σχηματισμός hemichromes οδηγεί σε απόπτωση και κυτταρικό θάνατο πολλών πρόδρομων ερυθροειδών, διεγείρεται η παραγωγή EPO και αυξάνεται η παραγωγή πρόδρομων ερυθροειδών. Οι πρόδρομες μορφές ερυθροκυττάρων αυξάνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μειώνοντας ταυτόχρονα την κυτταρική διαφοροποίηση. Αυτό, οδηγεί α) σε μια καθαρή αύξηση του αριθμού των πρόδρομων κυττάρων των ερυθροειδών παρά τα υψηλότερα ποσοστά απόπτωσης και β) προαγωγή μετανάστευσης πρόδρομων ερυθροειδών και της εξωμυελικής ερυθροποίησης Προσαρμογή από: Yelena Ginzburg and Stefano Rivella b-thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. Blood;2011 118: 4321-4330

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1. Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια συστηματική πολυπαραγοντική ασθένεια που σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστικού ιστού, που οδηγεί σε αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και αυξημένου κινδύνου οστικών καταγμάτων. Χαρακτηρίζεται από παράλληλη ελάττωση αλάτων και της θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού λόγω διαταραχής της ισορροπίας στην οστική αναδιαμόρφωση όπου μια σχετική αύξηση στην οστική απορρόφηση δεν συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση του σχηματισμού οστού.

Η πρόκληση καταγμάτων είναι ευκολότερη σε άτομα με οστεοπόρωση και σε προχωρημένη οστεοπόρωση τα κατάγματα γίνονται χωρίς να ασκηθεί στα οστά αξιόλογη δύναμη (αυτόματα κατάγματα).

Τυπικές θέσεις για οστεοπορωτικά κατάγματα είναι τα σπονδυλικά σώματα, το άνω αντιβράχιο και το εγγύς μηριαίο οστό. Η οστική μάζα του σκελετού είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ της ποσότητας του οστού που αποκτήθηκε κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της επακόλουθης απώλειας οστού. Η απόκτηση οστικών μετάλλων είναι μια σταδιακή διεργασία στην πρώιμη παιδική ηλικία και επιταχύνεται δραματικά κατά την εφηβεία μέχρι τη περίοδο της σεξουαλικής ωριμότητας. Από την ηλικία των 30 χρόνων, ένα 1% του οστικής μάζας περίπου χάνεται ετησίως και στα δύο φύλα. Φυσιολογικά, από την ηλικία των 9 ετών το σύνολο του περιεχομένου των οστών σε ανόργανα άλατα είναι περίπου 900 g. Αυτό υπερδιπλασιάζεται από την ηλικία των 21 ετών και πλησιάζει τα 2200 g σε αυτή την ηλικία⁵¹. Μεταξύ της ηλικίας 20 και 30 ετών η οστική μάζα φτάνει στην κορυφαία της τιμή (κορυφαία οστική μάζα), τη μέγιστη ποσότητα οστικής μάζας που επιτυγχάνεται κατά την ωριμότητα του σκελετού. Είναι γνωστό ότι γενετικοί καθώς και διατροφικοί παράγοντες όπως το ασβέστιο αλλά και η άσκηση, ιδίως κατά τη νεαρή ηλικία, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία υψηλής κορυφαίας οστικής μάζας. Όσο μεγαλύτερη είναι η κορυφαία οστική μάζα, τόσο μεγαλύτερο απόθεμα υπάρχει για το υπόλοιπο της ζωής ενός ατόμου.

2.1 1. Μέθοδοι μέτρησης οστικής πυκνότητας

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD). Οι μέθοδοι μέτρησης οστικής πυκνότητας διακρίνονται σε δύο βασικές ομάδες: μέθοδοι που χρησιμοποιούν γ ακτινοβολία ή σωλήνες X-ακτίνων και μεθόδους που χρησιμοποιούν μη ιονίζουσα πηγή ενέργειας όπως η μαγνητική τομογραφία ή οι υπέρηχοι.

Οι μέθοδοι στηρίζονται στη χρησιμοποίηση φωτονίων με μία ή δύο ενεργειακές δέσμες που εκπέμπονται από ραδιενεργές πηγές και στηρίζονται στην ευθέως ανάλογη σχέση που υπάρχει μεταξύ της περιεκτικότητας του οστού σε άλατα και της απορροφούμενης ενέργειας από τη δέσμη φωτονίων που προσπίπτει σ' αυτό.

Η απορρόφηση φωτονίων μίας δέσμης (SPA) αντικατέστησε την πολυχρωματική δέσμη των ακτίνων X της απλής ακτινογραφίας από μία λεπτή γραμμική μονοχρωματική δέσμη φωτονίων από ραδιενεργό ισότοπο I-125. Η εξασθένηση της δέσμης φωτονίων από το οστό ανιχνεύεται από κρύσταλλο ιωδιούχου νατρίου. Είναι κατάλληλο για τα οστά του αντιβράχιο και της φτέρνας. Η μέθοδος εξαρτάται από την ποσότητα του λίπους στο υπό εξέταση τμήμα του σώματος, για τον λόγο αυτό η ακρίβεια (accuracy) της μεθόδου είναι 9% και η πιστότητα (precision) της 1-2% , αλλά απαιτείται μεγάλος χρόνος μέτρησης⁵².

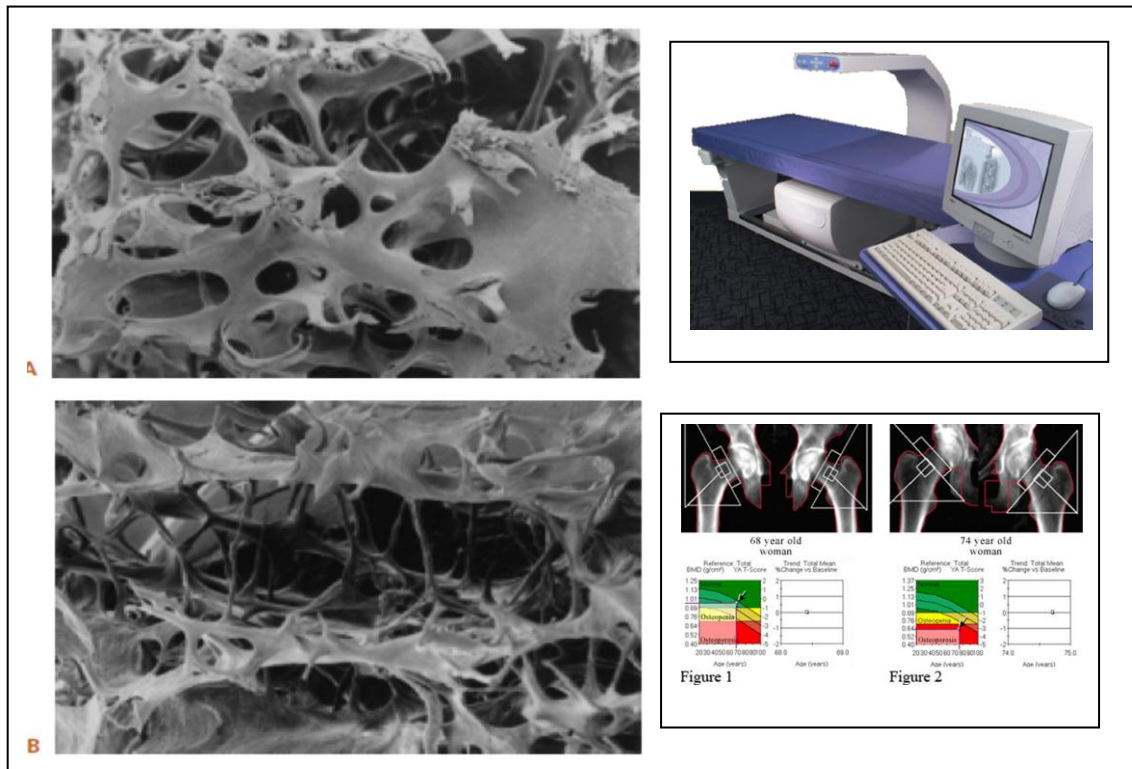
Η απορρόφηση φωτονίων δύο δεσμών (DPA) χρησιμοποιεί ένα ραδιοϊσότοπο που εκπέμπει φωτόνια σε δύο διαφορετικά ενεργειακά επίπεδα (34,44 και 100 keV) όπου η μία δέσμη ενέργειας απορροφάται κυρίως από τους μαλακούς ιστούς και η άλλη από το οστό, διορθώνοντας το λάθος μέτρησης που προέρχεται από το λίπος και τους άλλους μαλακούς ιστούς που περιβάλλουν το οστό. Σαν πηγή φωτονίων χρησιμοποιείται το Gd-153 (με χρόνο ημιζωής 242 ημέρες). Η δόση ακτινοβολίας που δέχεται απ' ευθείας το οστό που ακτινοβολείται είναι 5-15 mrad. Η μέθοδος αυτή εκτιμά στο σύνολο το συμπαγές και σπογγώδες οστό αλλά δεν μας δίνει πληροφορίες για το οργανικό συστατικό των οστών. Η μέθοδος αυτή είναι κατάλληλη για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου οστού. Η ακρίβεια της μεθόδου είναι 10% για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 8-9% κατά για τον αυχένα του μηριαίου οστού και πιστότητα 2-4%, και σαν μέθοδος απαιτεί μεγάλο χρόνο μέτρησης⁵³.

Η απλής ενέργειας μέτρηση της απορρόφησης ακτίνων-X (SXA) είναι παρόμοια με την SPA αλλά γρηγορότερη και με μια ακρίβεια 9%⁵².

Η διπλής ενέργειας μέτρησης απορρόφησης ακτίνων-X (DEXA) αποτελεί μια πρόσφατη προσέγγιση μέτρησης του περιεχομένου των οστών σε άλατα. Χρησιμοποιεί σωλήνα ακτίνων X αντί για πηγή ραδιοϊσοτόπου ώστε να μπορεί να μετρήσει την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης με υψηλότερη ανάλυση και μεγαλύτερη ταχύτητα απ' ότι η DPA χρησιμοποιώντας ταχύτητα 0,1 mm/sec. Η υπολογιζόμενη δόση ακτινοβολίας είναι 60 μέχρι 120 mrad για κάθε εξέταση. Είναι κατάλληλη για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας σε ανόργανα άλατα των οστών, της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του μηρού, του αντιβραχίου, της φτέρνας και όλου του σώματος. Στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, οι μετρήσεις λαμβάνονται συνήθως από τους σπονδύλους L1-L4 και κάθε σπόνδυλος αξιολογείται ξεχωριστά.

Η μέθοδος DEXA είναι μια πολύ βελτιωμένη μέθοδος πυκνομετρίας που υπερτερεί έναντι των άλλων τεχνικών, διότι προσδίδει αυξημένη ακρίβεια, μειωμένο χρόνο εξέτασης, μειωμένο κόστος και μεγαλύτερη ευαισθησία και πιστότητα στην ανίχνευση μικρών αλλαγών στο περιεχόμενο ενός οστού σε άλατα (1% για τη οσφυϊκή μοίρα και 1,5% για τον αυχένα του μηριαίου) (Εικόνα 7). Υστερεί των άλλων μεθόδων διότι δεν μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για το οργανικό τμήμα (κολλαγόνο τύπου I) των οστών⁵².

Η ποσοτική αξονική τομογραφία (QCT) χρησιμοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια σε συνδυασμό με τη χρησιμοποίηση πηγής I-125 ή με συνήθη αξονικό τομογράφο παράλληλα με ειδικό πρόγραμμα που υπολογίζει με τη χρησιμοποίηση πολλαπλών τομών τον όγκο και την περιεκτικότητα του σπονδύλου σε άλατα (σε σύγκριση με τον συνήθη αξονικό τομογράφο) και τη χρησιμοποίηση πηγής με δύο ενέργειες να πετύχει την μέτρηση της οστικής μάζας ιδιαίτερα της σπονδυλικής στήλης με σκοπό τη αποφυγή λαθών στις μετρήσεις λόγω της παρουσίας μαλακών ιστών και ενδοοστικού λίπους.



Εικόνα 7. Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία φυσιολογικού (Α) και οστεοπορωτικού οστού (Β). Τυπική συσκευή DEXA και δείγματα DEXA σάρωσης ισχύων ατόμων ηλικίας 65 και 74 ετών.

Η QCT προσδιορίζει την οστική πυκνότητα των οστών σε μέταλλα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο μηριαίο οστό, και έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να μετρήσει την φλοιώδη και δοκιδώδη περιοχή του σκελετού ξεχωριστά, με ακρίβεια της τάξεως του 10-20% και πιστότητα 1,5 -4%. Η δόση ακτινοβολίας, ωστόσο, είναι υψηλή⁵².

Το υπερηχογράφημα μετρά την οστική πυκνότητα στη φτέρνα. Αυτή η τεχνική μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ελαστικότητα των οστών και την οστική μάζα. Η ακρίβεια αυτής της μεθόδου είναι 20% και η πιστότητα 2-4%⁵².

Η αντοχή των οστών συνήθως μετρείται με την μέθοδο προσδιορισμού DEXA, μέσω προσδιορισμού της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του αυχένα του μηριαίου και του αντιβραχίου και συνιστάται ως μία από τις πιο αξιόπιστες μη επεμβατικές τεχνικές για τη εκτίμηση της οστικής μάζας⁵⁴.

2.1.2 Τρόποι έκφρασης των αποτελεσμάτων μέτρησης της οστικής πυκνότητας

Η φυλή, το φύλο, την ηλικία, όλα επηρεάζουν την οστική μάζα. Η οστική μάζα αυξάνει κατά την εφηβεία όπου ο σχηματισμός των οστών υπερβαίνει την οστική απορρόφηση. Όταν η ανάπτυξη των οστών τελειώσει, η οστική μάζα τείνει να μείνει σταθερή και στη συνέχεια αρχίζει να μειώνεται περίπου κατά την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Σε ένα άτομο ηλικίας 80 ετών η οστική μάζα μπορεί να μειωθεί κατά το ήμισυ. Επιπλέον, οι φυσιολογικές τιμές διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του οστού που εξετάζεται αλλά και από το είδος της τεχνικής που θα χρησιμοποιηθεί. Επιπλέον, οι συνήθως προβλεπόμενες τιμές, πρέπει να ερμηνευθούν μέσα σε ένα εύρος των πιθανών τιμών έτσι ώστε να μην υπάρχει σαφές όριο μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών. Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς θα πρέπει να καθορίζονται ανάλογα για την τεχνική με την οποία γίνεται ο προσδιορισμός.

Τα αποτελέσματα με DEXA βρίσκονται κοντά στην πραγματική τιμή της οστικής πυκνότητας με 1 - 2% ακρίβεια και έτσι θεωρείται ο «χρυσός κανόνας» για την μέτρηση οστικής πυκνότητας.

Ωστόσο, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας ενός περιφερικού οστού μπορεί να είναι παραπλανητική σχετικά με την πραγματική έκταση της οστεοπόρωσης δεδομένου ότι η απώλεια οστού τείνει να μην είναι ομοιόμορφη σε όλο το σώμα στα πρώτα στάδια της εμμηνόπαυσης, και δεν είναι ομοιόμορφη μέχρι την ηλικία 70. Η σύσταση είναι ότι μέχρι την ηλικία των 65 η οστική πυκνότητα να μετράται στην σπονδυλική στήλη. Μετά από αυτή την ηλικία, οποιοδήποτε από τα οστά που συνήθως γίνεται έλεγχος δίνει επαρκώς ακριβή εκτίμηση οστικής πυκνότητας. Μία άλλη πιθανή πηγή σφάλματος είναι η παρουσία εκφυλιστικών οστεοαρθρικών αλλαγών στη σπονδυλική στήλη, η οποία θα μπορούσε να δώσει αποτέλεσμα μεγαλύτερα από τα πραγματικά σε περίπτωση μέτρησης BMD των σπονδυλικών σωμάτων.

Τα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας εκφράζονται με ποικίλους τρόπους:

- Σαν **απόλυτη τιμή οστικής πυκνότητας** αλλά θα μπορούσε να είναι αξιοποιήσιμα μόνο με την έννοια του τι είναι φυσιολογικό από την σύγκριση με μια μέτρηση στην ίδια θέση σε ένα άτομο με τα ίδια ακριβώς χαρακτηριστικά.
- Σαν **τιμές σταθερής απόκλισης (SD –score)** Τα αποτελέσματα που εκφράζονται σαν τιμές σταθερής απόκλισης συγκρίνουν τα αποτελέσματα του ατόμου με ένα εύρος τιμών αναφοράς που αφορά άτομα ίδιου φύλου και εθνικότητας. Όταν η σύγκριση γίνεται σε πληθυσμό ίδιας ηλικίας αναφέρεται σαν **z-score**. Όταν η σύγκριση γίνεται σε πληθυσμό υγείων νέων ατόμων αναφέρεται σαν **T-score**.
- Σαν **ποσοστό** : Τα αποτελέσματα εκφράζονται πάλι σε σχέση με το κατάλληλο εύρος αναφοράς από πληθυσμό. Συνήθως χρησιμοποιούνται για την εξήγηση των αποτελεσμάτων σε έναν ασθενή επειδή οι περισσότεροι είναι πιο εξοικειωμένοι στην έννοια του ποσοστού. Τα αποτελέσματα όμως είναι παραπλανητικά. Για να προσδιορίσουμε ένα ποσοστό η μέση τιμή αναφοράς του πληθυσμού χρησιμοποιείται στον παρονομαστή και έτσι καθώς η μέση BMD ελαττώνεται με την ηλικία το εύρος των τιμών που δημιουργούν το φυσιολογικό εύρος αυξάνεται με την ηλικία.
- Σαν **εκατοστημόρια**. Η έκφραση των αποτελεσμάτων γίνεται πάλι σαν τιμή εκατοστημόριου, αποφεύγει την δυσκολία με την χρήση ποσοστών και γίνεται εύκολα κατανοητή σε μερικούς ασθενείς αλλά επειδή δεν είναι άμεσα εφαρμόσιμο για τις μετρήσεις BMD δεν χρησιμοποιείται στην πρακτική.

Το T-score είναι σημαντικό για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων πυκνομετρίας και είναι ο αριθμός των τυπικών αποκλίσεων (SD) πάνω ή κάτω από το μέσο όρο που αναμένεται για ένα κανονικό νεαρό ενήλικα, που με τη σειρά του βασίζεται σε τιμές κορυφαίας πυκνότητας στην ηλικία 20, προσαρμοσμένη για το φύλο και φυλή . Για κάθε SD κάτω από το φυσιολογικό, ο κίνδυνος κατάγματος περίπου διπλασιάζεται, π.χ., ένα SD του -1,0 διπλασιάζει τον κίνδυνο, -2,0 SD έχει 4 φορές τον κίνδυνο, -3,0 SD θα ενέχουν κίνδυνο 8 φορές υψηλότερο από το κανονικό και ούτω καθεξής. Με άλλα λόγια, κάθε SD κάτω από το κανονικό αντιπροσωπεύει μια απώλεια περίπου 10 - 12% της οστικής πυκνότητας των οστών. Οι κανόνες βαθμολόγησης που

δημιουργήθηκαν από τον κατασκευαστή υπάρχουν στο λογισμικό του υπολογιστή που ερμηνεύει τα αποτελέσματα για κάθε συγκεκριμένο τύπο του μηχανήματος και υπολογίζεται προσωπικά από τον ακτινολόγο.

Το Z-score είναι ένα αποτέλεσμα που βασίζεται στον αριθμό των SD πάνω ή κάτω από το μέσο όρο που αναμένεται για την ηλικία του ασθενούς. Υψηλά αρνητικά αποτελέσματα, $-1,5$ ή περισσότερο, υποδεικνύουν οστεοπόρωση δευτερεύουσα σε κάποια άλλη διεργασία, εκτός από την κανονική με την γήρανση, όπως η απώλεια οστικής μάζας από μεταβολική ασθένεια (π.χ. υποπαραθυρεοειδισμό) ή χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών φαρμάκων.

Πίνακας 4. Κατάταξη της οστεοπόρωσης βάσει της οστικής πυκνότητας(WHO)Error! Bookmark not defined. .

- Φυσιολογική, $-1 < T\text{-score}$
- Οστεοπενία, $-2,5 < T\text{-score} \leq -1$
- Οστεοπόρωση, $T\text{-score} \leq -2,5$
- Σοβαρή οστεοπόρωση, $T\text{-score} \leq -2,5$ και ένα τουλάχιστον οστεοπορωτικό κάταγμα

Ο ορισμός αυτός αναφέρεται σε ενήλικες γυναίκες και όχι σε παιδιά, εφήβους, άνδρες Παρ' όλα αυτά οι διάφορες ερευνητικές ομάδες χρησιμοποίησαν για τον καθορισμό οστεοπενίας και οστεοπόρωσης στους θαλασσαιμικούς πληθυσμούς χ τα όρια που έθεσε η WHO.

2.2. Εκτίμηση οστικής αναδιαμόρφωσης

Ο οστικός μεταβολισμός μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια είτε στο σύνολο του σκελετού με τη μέτρηση των βιοχημικών δεικτών (Πίνακας 5), είτε τοπικά στο φλοιώδες και δοκιδώδες τμήμα συγκεκριμένων οστών ξεχωριστά με ιστομορφομετρία οστών. Ο μεταβολισμός των οστών χαρακτηρίζεται από δύο αντίθετες δραστηριότητες συζευγμένες στο χρόνο και στο χώρο στο επίπεδο μιας βασικής πολυκυττάριας μονάδας: την απορρόφηση οστού και τον σχηματισμό οστού.

Η απορρόφηση του οστού περιλαμβάνει την διάλυση των οστικών μετάλλων και τον καταβολισμό των συστατικών της θεμέλιας ουσίας των οστών από τους οστεοκλάστες, οδηγεί στο σχηματισμό μιας κοιλότητας απορρόφησης και την απελευθέρωση των καταβολικών προϊόντων της θεμέλιας ουσίας των οστών.

Κατά τη διάρκεια του σχηματισμού των οστών, οι οστεοβλάστες συνθέτουν την θεμέλια ουσία των οστών, και γεμίζει την κοιλότητα απορρόφησης και οδηγεί σε ταχεία πρωτογενή επιμετάλλωση που ακολουθείται από τη βραδεία μακροπρόθεσμη δευτεροβάθμια επιμετάλλωση.

2.2.1. Δείκτες οστικής παραγωγής

Ο σχηματισμός οστού μπορεί να εκτιμηθεί από ειδικούς βιοχημικούς δείκτες όπως: η **οστεοκαλτσίνη (OC)**, η ειδική για τα οστά **αλκαλική φωσφατάση (BAP)** καθώς και τα **N-τελικά και C-τελικά προ-πεπτίδια του προ-κολλαγόνου τύπου I (P1NP, P1CP)**, τα οποία ακολούθως διασπώνται κατά τη διάρκεια του εξωκυττάριου μεταβολισμού του προ-κολλαγόνου και απελευθερώνονται στο αίμα, ενώ το κεντρικό τμήμα του μορίου ενσωματώνεται στην θεμέλια ουσία του οστού. Τα μόρια P1NP και P1CP δεν είναι ειδικά των οστών, αλλά λόγω του υψηλότερου μεταβολισμού των οστών σε σχέση με άλλους ιστούς που περιέχουν κολλαγόνου τύπου I ώστε το περισσότερο P1NP και P1CP του ορού προέρχεται από τα οστά. Η BAP είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια των οστεοβλαστών, και πιθανότατα εμπλέκεται στην ρύθμιση της επιμετάλλωσης του οστεοειδούς. Η OC είναι μια βιταμίνη K-εξαρτώμενη πρωτεΐνη που συντίθεται από τους οστεοβλάστες και οδοντοβλάστες. Περιέχει τρία κατάλοιπα γαμμακαρβοξυ-γλουταμικού οξέος αλλά η λειτουργία της δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια. Η οστεοκαλτσίνη εκφράζεται αποκλειστικά στους ιστούς που υφίστανται επιμετάλλωση και λόγω της ειδικής της έκφρασης από τους οστεοβλάστες χρησιμοποιείται σήμερα ως διαγνωστικός δείκτης της οστικής παραγωγής⁵⁵.

2.2.2. Δείκτες οστικής απορρόφησης

Οι πιο χρήσιμοι δείκτες οστικής απορρόφησης είναι προϊόντα αποικοδόμησης που παράγονται από την ενζυμική υδρόλυση του κολλαγόνου τύπου I, ιδιαίτερα πεπτίδια που σχετίζονται με τις περιοχές διασταυρούμενων συνδέσεων με πυριδινολίνη (PYD). Το τύπου I Κολλαγόνου αντιπροσωπεύει πάνω από το 90% της πρωτεΐνης των οστών, και είναι φυσικό ότι πολλοί δείκτες οστού προέρχονται από θραύσματα που απελευθερώνονται από το κολλαγόνο.

Η απορρόφηση οστού μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορους βιοχημικούς σημειωτές, όπως: τα N-τελικά και C-τελικά διασταυρούμενα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I (NTX-I και CTX-I), τα C - διασταυρούμενα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου

τύπου I που παράγονται από μεταλλοπρωτεϊνάση (MMP-CTX, ICTP), το ελικοειδές πεπτίδιο 620-633, η δεοξυπυριδινολίνη (DPD), οι γλυκοσίδες υδροξυλυσίνης (HLys), η υδροξυπρολίνη (HPro), ή ισομορφή 5β της ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ όξινης φωσφατάσης (TRACP5b). Τα NTX-I, CTX-I, ICTP και το ελικοειδές πεπτίδιο 620-633 είναι μίγματα προϊόντων του καταβολισμού του κολλαγόνου τύπου I που περιέχει ειδικές αλληλουχίες αμινοξέων, που είναι αντιγονικοί επίτοποι⁵⁵. Αυτά στη συνέχεια, καταβολίζονται σε μικρότερα μόρια, όπως η DPD, και HLys, HPro. Ο καταβολισμός των πεπτιδίων αυτών εν μέρει συμβαίνει στα σωληναρικά κύτταρα των νεφρών. Η TRACP5b είναι ένα ένζυμο που περιέχει σίδηρο, συντίθεται από τους οστεοκλάστες και μπορεί να λειτουργήσει ως φωσφατάση σε όξινο pH, εντούτοις, η βιολογική της λειτουργία είναι άγνωστη .

Πίνακας 5. Δείκτες οστικής παραγωγής και οστικής απορρόφησης στο αίμα και στα ούρα

Δείκτες οστικής παραγωγής	Δείκτες οστικής απορρόφησης
Αίμα	Αίμα
Αλκαλική Φωσφατάση	N- τελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (NTX-1)
Οστικό κλάσμα Αλκαλικής Φωσφατάσης	C – τελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (CTX-I)
N- τελικό προ-πεπτίδιο του Προ-κολλαγόνου τύπου I (PINP)	ή ισομορφή 5β της ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση (TRACP5b)
C - τελικό προ-πεπτίδιο του Προ-κολλαγόνου τύπου I (PICP)	Ουσία που συνδέεται με τον υποδοχέα που ενεργοποιεί τον παράγοντα κΒ (RANKL)
Οστεοκαλτσίνη	τα C - διασταυρούμενα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I που παράγονται από μεταλλοπρωτεϊνάση (MMP-CTX, ICTP)
Οστεοπροτεγερίνη	το ελικοειδές πεπτίδιο 620-633, η δεοξυπυριδινολίνη (DPD), οι γλυκοσίδες υδροξυλυσίνης (HLys), η υδροξυπρολίνη (HPro),
	Ούρα
	Ασβέστιο / Κρεατινίνη
	Υδροξυπρολίνη / Κρεατινίνη
	Πυριδινολίνη / Κρεατινίνη
	Δεοξυπυριδινολίνη / Κρεατινίνη
	N- τελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (NTX) / Κρεατινίνη
	C – τελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (CTX-I)

Ο προσδιορισμός στα ούρα των ενώσεων πυριδινίου (PYD και DPD) που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης του εξωκυττάριου ινδικού κολλαγόνου και απελευθερώνονται μετά τον καταβολισμό του ώριμου κολλαγόνου,

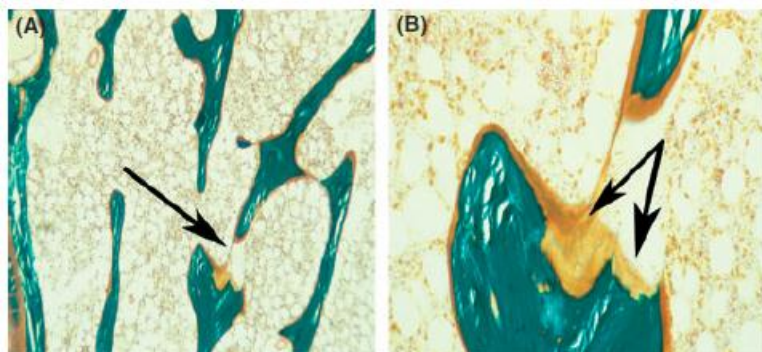
χρησιμοποιούνται ως δείκτες οστικής απορρόφησης. Τα προσδιοριζόμενα PYD και DPD δεν επηρεάζονται από την αποικοδόμηση του νεοσυντιθέμενου κολλαγόνου και είναι ανεξάρτητα από τις διαιτητικές πηγές και προέρχονται κυρίως από τα οστά. Υπάρχουν στα ούρα ως ελεύθερα τμήματα (40%) ή ως δεσμευμένα πεπτίδια (60%)⁵⁵.

2.2.3. Ιστομορφομετρία

Η βιοψία των οστών στη διάγνωση της οστεοπόρωσης παραμένει υψηλής διαγνωστικής αξίας και ενισχύεται όταν τονίζονται οι δυναμικές πλευρές του οστικού μεταβολισμού. Στη μέθοδο αυτή για τον λόγο αυτό γίνεται πριν την εκτέλεση της βιοψίας οστού διπλή σήμανση των οστών με ενώσεις τετρακυκλίνης για τον προσδιορισμό του επιπέδου οστικού μεταβολισμού, το ρυθμό σχηματισμού οστών, και των προβλημάτων επιμετάλλωσης. Οι ενώσεις τετρακυκλίνης συνδέονται δημιουργώντας χηλικές ενώσεις με το ασβέστιο στις επιφάνειες των οστών, και αποτίθενται εντός του οστού στις θέσεις ενεργού επιμετάλλωσης. Οι «θέσεις εναποθέσεις χηλικών ενώσεων τετρακυκλίνης ασβεστίου» μπορεί στη συνέχεια να γίνουν ορατές με μικροσκόπιο φθορισμού κατά τη διάρκεια της ιστομορφομετρικής αξιολόγησης⁵⁶. Έτσι η διπλή σήμανση με τετρακυκλίνη γίνεται ορατή με φθορισμό και μπορεί να δείξει την ποσότητα του νέου οστού που σχηματίζεται κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ των δυο σημάνσεων. Η ένταση του σήματος θα εξαρτηθεί από τη συγκέντρωση του φαρμάκου και την δοσολογία (Εικόνα 8).

Παρατίθεται το πρωτόκολλο Stanmore, που περιλαμβάνει χορήγηση 250 mg οξυτετρακυκλίνης τρεις φορές την ημέρα για τρεις ημέρες ακολουθούμενες από μη φαρμακευτική αγωγή για 12 ημέρες⁵⁷. Στη συνέχεια ακολουθείται από ένα δεύτερο σχήμα χορήγησης οξυτετρακυκλίνης όμοιας διάρκειας τριών ημερών. Τρεις ημέρες αργότερα, λαμβάνεται βιοψία οστού τουλάχιστον 5-mm διαμέτρου από την επιθυμητή θέση. Ο πυρήνας του οστού μονιμοποιείται με 70% αιθανόλη. Οι τομές χρωματίζονται με αιματοξυλίνη και ηωσίνη ή με την μέθοδο αργύρου του von Kossa, που χρωματίζουν το φωσφορικό ασβέστιο μαύρο και το οστεοειδές κόκκινο ή μοβ. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τριπλή χρώση Goldner που χρωματίζει το οστό πράσινο και το οστεοειδές πορτοκαλί. Η τετρακυκλίνη γίνεται ορατή με φθορίζουσα μικροσκοπία. Οι ιστομορφομετρικές μετρήσεις περιλαμβάνουν μετρήσεις του όγκου του δοκιδώδους οστού, τον όγκο του οστεοειδούς, την επιφάνεια του οστεοειδούς (δείκτες σχηματισμού) και την επιφάνεια απορρόφησης (οστική απορρόφηση). Η

επιφάνεια σύνθεσης και απορρόφησης οστού αποτελούν δυναμικά στοιχεία της μέτρησης. Η ασθένεια θεωρείται ότι παρουσιάζει υψηλό μεταβολισμό, αν υπάρχει ενεργός σχηματισμός οστού από τους οστεοβλάστες, αλλά υπερσκελίζεται ποσοτικά από την οστεοκλαστική απορρόφηση. Αντίθετα σε χαμηλό μεταβολισμό η πλειονότητα των επιφανειών των οστών είναι αδρανής, αλλά το επίπεδο της απορρόφησης συνεχίζει να υπερβαίνει ακόμα το πολύ χαμηλό επίπεδο της οστεοβλαστικής δραστηριότητας⁵⁸.



Εικόνα 8. Τομή οστού που χρωματίστηκε με τρίχρωμη χρώση Goldner . (A) Δείχνει λεπτές οστικές δοκίδες με οστεοπορωτική επιμετάλλωση. Τοπικά διακρίνεται διάσπαση της συνέχειας των δοκίδων λόγω απορρόφησης. Στη μεγαλύτερη μεγέθυνση δίπλα (B) φαίνεται με τα βέλη μ μια περιοχή με αυξημένης κοίλανση του πράσινου επιμεταλλωμένου οστού (μαύρα βέλη) και μια εστία του οστεοειδούς που καλύπτει την επιφάνεια απορρόφησης και μια στενή σύνδεση οστεοειδούς που γεφυρώνει το κενό μεταξύ των δοκίδων (Προσαρμογή από : Chatterjee Ratna, Shah Farrukh T, Davis Bernard A, Byers Margaret, Sooranna Dev, Bajoria Rekha, Pringle Jean, Porter John B Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in b-thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome,2012; British Journal of Haematology.)

2.3. Παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης και παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος κατάγματος σχετίζεται άμεσα με την οστική πυκνότητα. Η οστική πυκνότητα σε οποιαδήποτε ηλικία είναι το αποτέλεσμα της μέγιστης μάζας των οστών που επιτυγχάνεται και της επακόλουθης απώλειας οστού λόγω διαφόρων παραγόντων (μετά - εμμηνοπαυσιακή και σχετιζόμενη με την ηλικία). Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που συμμετέχουν στην απώλεια οστικής μάζας και θεωρούνται σημαντικοί στην παθογένεση της οστεοπόρωσης .

2.3.1 Ανεπάρκεια ορμονών φύλου

Αφότου ο Albright παρατήρησε για πρώτη φορά ότι η πλειοψηφία των γυναικών με οστεοπόρωση ήταν μετά-εμμηνοπαυσιακές, έχει αναγνωρισθεί ότι η ανεπάρκεια των ορμονών φύλου, κατόπιν φυσικής ή απότομης μετά από χειρουργείο εγκατάσταση εμμηνόπαυσης, προκαλεί απώλεια οστικής μάζας. Η αποκατάσταση των οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση προλαμβάνει την απώλεια οστών και τα κατάγματα. Στους άνδρες, επίσης η ανεπάρκεια τεστοστερόνης σχετίζεται με την απώλεια οστού και μπορεί να αντιστραφεί με την αποκατάσταση τεστοστερόνης. Η Εμμηνοπαυσιακή κατάσταση είναι ίσως ο σημαντικότερος όλων παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση. Οι γυναίκες με πρώιμο εμφάνιση εμμηνόπαυση (όταν η εμμηνόπαυση επέρχεται πριν από την ηλικία των 45 ετών) ή οι γυναίκες που έχουν υποστεί αμφίπλευρη ωθηκεκτομή έχουν χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε όλες τις θέσεις του σκελετού και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Όσο νωρίτερα επέρχεται η εμμηνόπαυση, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων.

2.3.2.Επίδραση Φυλής και γενετικών παραγόντων

Έχει αποδειχθεί ότι η οστική πυκνότητα επηρεάζεται και από φυλετικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, οι μαύροι, είτε της Αφρικής είτε των ΗΠΑ, φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα από ό,τι οι λευκοί της ίδιας ηλικίας και εμφανίζουν λιγότερα κατάγματα. Οι άνθρωποι ασιατικής προέλευσης συχνά έχουν μικρότερη οστική πυκνότητα και συχνά υψηλότερα ποσοστά καταγμάτων από αυτούς της λευκής φυλής. Ομοίως, έχει αποδειχθεί από οικογενειακές μελέτες και μελέτες σε δίδυμα ότι η οστική πυκνότητα επηρεάζεται έντονα από γενετικούς παράγοντες. Ένα οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης κατάγματος μετά την ηλικία των 50 ετών θα πρέπει να θεωρούνται ως ενδεικτικά.

Ταυτοποίηση των μορίων που είναι απαραίτητα για σχηματισμό οστικών κυττάρων ή αυτών που προκαλούν κληρονομικές διαταραχές της λειτουργίας των οστεοκλαστών οδήγησαν σε μια καλύτερη μοριακή κατανόηση της κοινής οστεοπόρωσης των οστών. Η BMD ποικίλλει φυσικά εντός του πληθυσμού, και η κορυφαία οστική μάζα και ο ρυθμός οστικής απώλειας καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ πολλαπλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι κοινοί γενετικοί παράγοντες που συνδέονται με την BMD αφορούν συστατικά αρκετών από τα σηματοδοτικά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που ενεργοποιούνται

από RANKL, Wnt-LRP, TGF-β και BMPs, καθώς και κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών ικρίωματα, μέσω GTPase ενεργοποιούμενων πρωτεϊνών (GAPs) και ενδοσωμικών μεταφορέων. Επιπλέον, έχουν εντοπισθεί γενετικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τους υποδοχείς ορμονών του πυρήνα, για παράδειγμα, ο υποδοχέας της βιταμίνης D και ο υποδοχέας των οιστρογόνου^{59,60}.

Ωστόσο, η συμβολή των επιμέρους γενετικών πολυμορφισμών που έχουν εντοπιστεί έως σήμερα είναι τυπικά μικρή στη συνολική διακύμανση της BMD και της απώλειας οστικής μάζας⁶⁰. Συνεπώς, ο σημαντικός παράγοντας στον καθορισμό του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων θα είναι η συνδυαστική τους επίπτωση. Επιπλέον, στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί οι λειτουργικοί πολυμορφισμοί αυτών των γονιδίων, εμποδίζοντας έτσι την ακριβή εκτίμηση του πραγματικού κινδύνου ή μια εύλογη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του συνδυασμού τους σε μοριακό ή κυτταρικό επίπεδο. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για τοποειδικές επιδράσεις των γενετικών πολυμορφισμών μέσω αλληλεπιδράσεων με το τοπικό περιβάλλον - για παράδειγμα, κάτω από διαφορετικές συνθήκες φόρτωσης⁶¹.

2.3.3. Η σωματική δραστηριότητα και η δύναμη των μυών

Τα οστά ανταποκρίνονται στην σωματική καταπόνηση. Αλλαγές στις δυνάμεις που ασκούνται στα οστά τα επηρεάζουν. Για παράδειγμα, έλλειψη βαρύτητας και παρατεταμένη ακινητοποίηση προκαλούν απώλεια οστού σε σημαντικό βαθμό. Από την άλλη πλευρά, οι αθλητές τείνουν να έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα, αν και αυτή η επίδραση της άθλησης συχνά σχετίζεται με το αθλούμενα μέρη. Για παράδειγμα, οι τενίστες έχουν αυξημένη οστική πυκνότητα στο κυρίαρχο αλλά όχι στο μη-κυρίαρχο χέρι και οι αρσιβαρίστες έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα του μηριαίου σε σχέση με άλλους αθλητές. Αυτό είναι σύμφωνο με μια τοπική επίδραση της άσκησης στα οστά. Η μη συμμετοχή σε καθημερινή αερόβια άσκηση, βάρη, ή και ασκήσεις αντίστασης αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης, και εμφάνισης καταγμάτων οστών⁶².

2.3.4. Διατροφή

Αν και η πλειονότητα του ασβεστίου του σώματος είναι αποθηκευμένο στο σκελετό, υπήρξε διαμάχη σχετικά με το ρόλο της πρόσληψης με τη διαίτα ασβεστίου στην

αιτιολογία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Ωστόσο, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη σημασία της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας στους ενήλικες. Επιπλέον, μία ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου περίπου 800mg/day σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 1200mg/day σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι αναγκαία για να αποφευχθούν αποτελέσματα αρνητικού ισοζυγίου στο ασβέστιο. Και άλλοι διατροφικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν ένα ρόλο στην ομοιοστάση των οστών. Πρόσληψη νατρίου μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στα οστά και στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Ακόμη υπερφόρτωση σε νάτριο οδηγεί σε αυξημένη νεφρική απέκκριση ασβεστίου, η οποία οδηγεί στην πρόταση ότι η μείωση διαιτητικής πρόσληψης νατρίου μειώνει την σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια οστικής μάζας. Επίσης έρευνα σε μεγάλο δείγμα έδειξε ότι, ο καφές όταν πίνεται με μέτρο και σε συνδυασμό με μια υγιεινή διατροφή και επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ενός ατόμου για οστεοπόρωση⁶³. Αντίθετα η υπερβολική πρόσληψη καφεΐνης έχει συνδεθεί με απώλεια οστού.

2.3.5.Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία φλεγμονωδών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της αρθρίτιδας και του άσθματος. Τα κορτικοστεροειδή επηρεάζουν δυσμενώς το μεταβολισμό του ασβεστίου με ποικίλους τρόπους. Το πιο σημαντικό αποτέλεσμα είναι ότι αναστέλλουν άμεσα τον οστεοβλαστικό σχηματισμό των οστών. Επίσης μειώνουν την απορρόφηση ασβεστίου στο έντερο και αυξάνουν την ουρική απέκκριση ασβεστίου, οδηγώντας σε δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό και αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα με αναστολή του OPG. Οι μηχανισμοί αυτοί προκαλούν ταχεία απώλεια οστού όταν χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις και για παρατεταμένες χρονικές περιόδους.

2.4. Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης-θεραπεία

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει θεραπεία να μπορεί να αναστρέψει πλήρως εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Η πρόιμη παρέμβαση μπορεί να προλάβει την οστεοπόρωση στους περισσότερους ανθρώπους. Για τους ασθενείς με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, η ιατρική παρέμβαση μπορεί να σταματήσει την εξέλιξη του. Οι ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κίνδυνου για οστεοπόρωση

(συμπεριλαμβανομένων των παιδιών και των εφήβων) θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικά μέτρα, όπως η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D, και άσκηση. Συνιστάται η αποφυγή καπνού και η υπερβολική χρήση αλκοόλ.

Προστατευτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται και από ασθενείς που πρέπει να λάβουν τα γλυκοκορτικοειδή για άλλες παθήσεις. Αυτά περιλαμβάνουν τη χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης, διακοπή του φαρμάκου το συντομότερο δυνατόν, και συμπλήρωση της θεραπείας με ασβέστιο και βιταμίνη D.

Θεραπεία θα πρέπει να αρχίζουν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι άνδρες ηλικίας 50 ετών και άνω που παρουσιάζουν τα ακόλουθα:

- Οστική μάζα (BMD): μεγαλύτερη από τις $-2,5$ σταθερές αποκλίσεις (Standard Deviations) των νεαρών ενηλίκων (T-score)
- Ύπαρξη 2 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου οστεοπόρωσης και οστεοπενία (BMD: -1 έως $-2,5$) (T-score)
- πολύ πρόωμη εμμηνόπαυση και οστεοπενία
- Εγκατεστημένη οστεοπόρωση που επιβεβαιώνεται με την ύπαρξη ενός τουλάχιστον οστεοπορωτικού κατάγματος
- Ταχεία οστική απώλεια που αναγνωρίζεται με τους βιοχημικούς δείκτες και οστεοπενία και
- Εμπειρική εκτίμηση της οστικής μάζας με απώλεια άνω των 20%.

2.4.1 Άσκηση

Η ευεργετική επίπτωση κάθε μορφής άσκησης του μυοσκελετικού συστήματος στους νέους ανθρώπους έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες. Οι αθλητές και αθλήτριες έχουν μεγαλύτερη κορυφαία οστική πυκνότητα και ειδικά οι αθλήτριες του Tennis παρουσιάζουν μεγαλύτερη οστική μάζα στο επικρατούν άνω άκρο σε σχέση με το άλλο. Επίσης γυναίκες που παίζουν ποδόσφαιρο έχουν μεγαλύτερη κατά 15% οστική μάζα στο επικρατούν σε σχέση με το άλλο σκέλος. Ανάλογα είναι και τα ευρήματα στις χορεύτριες μπαλέτου σε σύγκριση κάτω και άνω άκρων. Η μεγαλύτερη άμεση οστική ανταπόκριση στην άσκηση γίνεται στα πρώτα χρόνια ζωής, πριν την εμμηνарχή ενώ ότι η αύξηση της οστικής μάζας σε ασκούμενες κυρίες είναι μόνο της τάξεως 1 έως 3%. Όμως οι συνολικές επιπτώσεις στην άσκηση είναι θεαματική διότι:

α) Μειώνεται ή και αντιστρέφεται έστω και λίγο η νομοτελειακή απώλεια της οστικής μάζας που παρατηρείται με την ηλικία.

β) Παρατηρείται ευεργετική επίπτωση στην οστική ποιότητα (γεωμετρία και μικροαρχιτεκτονική των οστών) και επομένως στην οστική αντοχή πιθανόν μέσω επίδρασης των μηχανοϋποδοχέων των μυών.

γ) η άσκηση ακόμη βοηθά στην ενδυνάμωση των μυών και στην κινητικότητα των αρθρώσεων, βελτιώνει την ισορροπία και τον έλεγχο του σώματος.

Όλα τα ανωτέρω έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των πτώσεων και των καταγμάτων.

Βάσει των αποτελεσμάτων της Cochrane Database of Systematic Reviews μελέτης η άσκηση μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της οστικής απώλειας και καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο δε πιο αποτελεσματικός τύπος άσκησης για την BMD του αυχένα του μηριαίου βρέθηκε να είναι ασκήσεις ενδυνάμωσης των κάτω άκρων, τα δε προγράμματα συνδυαστικής άσκησης ήταν πιο αποτελεσματικό για την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης⁶⁴. Φαίνεται ότι ο καταλληλότερος και ασφαλέστερος τρόπος άσκησης είναι ασκήσεις φόρτισης όπως το βάδισμα, το ελαφρό τροχάδην, το ποδήλατο ή και τα βαράκια κατά περίπτωση⁶⁴. Η κολύμβηση παρ' όλη την γενικότερη αξία της δεν δίνει τα αποτελέσματα των παραπάνω τρόπων άσκησης.

Η σωστή θεραπεία για την οστεοπόρωση περιλαμβάνει 3-5 συνεδρίες την εβδομάδα με άσκηση, όπως το περπάτημα ή τζόκινγκ, όπου κάθε συνεδρία διαρκεί 45-60 λεπτά. Ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγούνται και σε ένα πρόγραμμα άσκησης και στο σπίτι που περιλαμβάνει τα απαραίτητα στοιχεία για τη βελτίωση της στάσης του σώματος και η συνολική φυσική κατάσταση.

2.4.2 Ασβέστιο

Το ασβέστιο είναι το βασικό συστατικό των οστών και ένα απαραίτητο συμπλήρωμα διατροφής σε περιόδους που υπάρχει ή απαιτείται οστικός σχηματισμός όπως η παιδική ηλικία, η εγκυμοσύνη και κυρίως η οστεοπόρωση.

Η βασική δράση του ασβεστίου στο οστό είναι αντικαταβολική μέσω της καταστολής της ενδογενούς παραθορμόνης η οποία δρα διεγερτικά στην οστική ανακατασκευή και σε συνεχή χορήγηση προκαλεί οστική απώλεια. Η δράση του ασβεστίου στην οστική πυκνότητα σε παιδιά και ενήλικες είναι ευεργετική αυξάνοντας την κορυφαία

οστική πυκνότητα ιδιαίτερα στον περιφερικό σκελετό. Από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν βρέθηκαν ισχυρές ενδείξεις ότι η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος, παρ' όλο που υπάρχουν κάποιες ενθαρρυντικές ενδείξεις για μείωση των καταγμάτων σε ιδρυματικούς ασθενείς και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D.

Οι παρενέργειες από τη λήψη ασβεστίου αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό και ποικίλλουν ανάμεσα στα διάφορα σκευάσματα και την περιεκτικότητά τους και την σύσταση του ασβεστίου. Το ασβέστιο δεν συνιστάται ως αυτόνομη θεραπεία της οστεοπόρωσης αλλά δίνεται πάντα ως επικουρική-συμπληρωματική θεραπεία παράλληλα με την οποιαδήποτε κύρια θεραπεία.

2.4.3. Βιταμίνη D και μεταβολίτες της

Η βιταμίνη D αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ένα βασικό στοιχείο για τη συνολική υγεία των οστών και τη λειτουργία των μυών. Παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην υγεία των οστών, την απορρόφηση του ασβεστίου, την ισορροπία (οδηγώντας σε μείωση του κινδύνου των πτώσεων), και των μυών απόδοση⁶⁵.

Οι γνωστότερες μορφές βιταμίνης D που κυκλοφορούν είναι οι ενεργοί μεταβολίτες της, χοληκαλσιφερόλη (D3) και εργοκαλσιφερόλη (D2). Αυτοί οι μεταβολίτες προωθούν την ενεργή απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου από το μικρό έντερο, αυξάνοντας το ασβέστιο του ορού και τα επίπεδα φωσφορικών επαρκώς ώστε να επιτρέπουν την επιμετάλλωση των οστών. Οι κυριότερες πηγές βιταμίνης D είναι το γάλα και τα λιπαρά ψάρια, και απαραίτητη για την παραγωγή της χοληκαλσιφερόλης που γίνεται στο δέρμα είναι η ηλιακή ακτινοβολία.

Αρκετές μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη συνδυασμού ασβεστίου και βιταμίνης D μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καταγμάτων. Μια μεταανάλυση έδειξε ότι η πρόληψη των μη σπονδυλικών καταγμάτων με βιταμίνη D είναι δοσοεξαρτώμενη και ότι με μια μεγαλύτερη δόση μειώνονται τα κατάγματα κατά τουλάχιστον 20% σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω⁶⁶. Μια άλλη μεταανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D από μόνη της δεν είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των καταγμάτων, αν και, όταν χορηγείται μαζί με ασβέστιο, τα κατάγματα ισχίου και τα συνολικά κατάγματα (και πιθανώς τα σπονδυλικά κατάγματα) ελαττώθηκαν⁶⁷.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση πρόσφατων μελετών ότι ένα μεγάλο ποσοστό ηλικιωμένων με κάταγμα του ισχίου εμφανίζουν ανεπάρκεια της βιταμίνης D και

ασφαλώς ένα ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα οστεοπόρωσης. Τα ποσοστά αυτά ανεπάρκειας της βιταμίνης D κυμαίνονται από 30 έως 70% και περιέργως και η χώρα μας με την μεγάλη ηλιοφάνεια έχει μεγάλα ποσοστά πληθυσμού με ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Η χορήγηση λοιπόν βιταμίνης D πριν και ταυτόχρονα με οποιαδήποτε αντιοστεοπορωτική αγωγή είναι απαραίτητη. Οι δόσεις που συνιστώνται είναι 800-1.200 IU ημερησίως. Σήμερα υπάρχουν σκευάσματα που περιέχουν τις απαραίτητες ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D.

Αντενδείξεις χορήγησης τους θα μπορούσαν να θεωρηθούν η υπερασβεστιουρία και η νεφρολιθίαση.

2.4.4. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) κάποτε εθεωρείτο μια θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στις γυναίκες. Μολονότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης HRT δεν συνιστάται σήμερα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί, διότι πολλοί ασθενείς με οστεοπόρωση σε μια τυπική πρακτική τη χρησιμοποιούν ακόμα για τον έλεγχο των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Τα δεδομένα από την Πρωτοβουλία για την Υγεία των Γυναικών (Women's Health Initiative) επιβεβαίωσε ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να μειώσει τα κατάγματα, ωστόσο τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν απογοητευτικά σε σχέση με τις βλαβερές συνέπειες που σχετίζονται με συνδυασμένη οιστρογόνων και προγεστερόνης (π.χ., οι κίνδυνοι για καρκίνο του μαστού, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) ή και θεραπείας μόνο οιστρογόνων (π.χ., κίνδυνοι εγκεφαλικών επεισοδίων και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων)⁶⁸.

2.4.5.Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι ένα φυσικό πολυπεπίδιο 32 αμινοξέων που παράγεται από τα παραθυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς (κύτταρα C). Αυξάνει την νεφρική απέκκριση του ασβεστίου και εμποδίζει την οστική απορρόφηση με την άμεση δράση της τους οστεοκλάστες μέσω των υποδοχέων που διαθέτει σε αυτούς. Είναι ένα από τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για την οστεοπόρωση στην δεκαετία του '80, λόγω της αντι-οστεοκλαστικής της δράσης και της αδρανοποίησης των οστεοκλαστών για κάποιο χρονικό διάστημα. Η δράση της είναι δοσοεξαρτώμενη και

παροδική και είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν υπάρχει αυξημένος ρυθμός οστικής εναλλαγής. Από τις διάφορες μορφές της καλσιτονίνη τελικά επικράτησε η καλσιτονίνη σολομού ως πλέον αποτελεσματική και η μορφή που συνήθως χρησιμοποιείται είναι εκείνη του ρινικού ψεκασμού, παρότι υπάρχει και υποδόρια μορφή που όμως σπάνια χρησιμοποιείται..

Τα αποτελέσματα από μια ενιαία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή δείχνουν ότι η καλσιτονίνη μπορεί να μειώσει τα οστεοπορωτικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης κατά περίπου 30%. Στα πρώτα 2 έτη θεραπείας, η καλσιτονίνη έχει βρεθεί ότι αυξάνει την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης κατά περίπου 2%. Η καλσιτονίνη έχει επίσης και αναλγητική ιδιότητα που την καθιστά ιδανική για τη θεραπεία οξέων σπονδυλικών καταγμάτων.

Η καλσιτονίνη είναι μια θεραπεία επιλογής για τους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν άλλες διαθέσιμες θεραπείες οστεοπόρωσης. Συχνές παρενέργειες της ρινικώς χορηγούμενης καλσιτονίνης είναι ρινική δυσφορία, ρινίτιδα, ερεθισμός του ρινικού βλεννογόνου, και περιστασιακή επίσταξη. Ναυτία, τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, εφίδρωση, και έξαψη είναι παρενέργειες σε περίπτωση παρεντερικής χρήσης.

2.4.6. Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων(Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMS)

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs), όπως ο τίτλος τους φανερώνει αλληλεπιδρούν με ορισμένους οιστρογονικούς υποδοχείς αλλά με διαφορετικό τρόπο από ότι τα οιστρογόνα ευνοώντας την έκφραση διαφορετικών γονιδίων, με αποτέλεσμα τον συνδυασμό συναγωνιστικών και ανταγωνιστικών επιδράσεων ταυτόχρονα, ανάλογα με το είδος του ιστού Παρέχουν τα ευεργετικά αποτελέσματα του οιστρογόνου χωρίς τις δυνητικά δυσμενείς επιπτώσεις .

Στα οστά ασκούν οιστρογονική δράση μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων α (ERα) και β (ERβ) που εκφράζονται τόσο στους οστεοκλάστες όσο και στους οστεοβλάστες. Από αυτές τις ουσίες, γνωστότερες και σε χρήση είναι η ταμοξιφένη και κυρίως η ραλοξιφένη. Η ταμοξιφένη εδώ και αρκετά χρόνια χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής κατά 30% παρ' όλο που λόγω της υπερπλασίας του ενδομητρίου ενέχει τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της μήτρας.

Η ραλοξιφένη (Evista) ενδείκνυται για τη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η συνήθης δόση είναι 60 mg ημερησίως και χορηγείται από το στόμα. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ασβέστιο και βιταμίνη D. Είναι το πρώτο SERM που μελετήθηκε για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, μειώνοντας ταυτόχρονα την οστική απορρόφηση μέσω δράσεων επί των υποδοχέων οιστρογόνου. Έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την απώλεια της οστικής μάζας, και τα δεδομένα σε γυναίκες με οστεοπόρωση έχουν αποδείξει ότι η ραλοξιφένη προκαλεί μία 35% μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων. Έχει επίσης δειχθεί ότι μειώνει την επικράτηση διηθητικού καρκίνου του μαστού.

Η ραλοξιφένη είναι από τα πιο χρήσιμα φάρμακα σε νεότερες γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές χωρίς σοβαρή οστεοπόρωση. Έχει όμως αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης και τις εξάψεις. Σε μελέτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που είχαν καθημερινή θεραπεία με ραλοξιφένη, αυξήθηκε η BMD, μειώθηκε η συγκέντρωση της συνολικής χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης στον ορό, και το ενδομήτριο δεν διεγέρθηκε. Σε μεγάλη κλινική μελέτη βρέθηκε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η από κάθε αιτία θνησιμότητα ήταν 10% χαμηλότερη σε μεγάλες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν ραλοξιφένη. Η κύρια μείωση ήταν σε θανάτους από καρδιαγγειακή αιτιολογία και από καρκίνο⁶⁹.

2.4.7 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την οστεοπόρωση. Είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος όπου το άτομο του οξυγόνου έχει αντικατασταθεί από άτομο άνθρακα (PO-P → P-C-P). λόγω διαφορετικού συμπληρώματος στις πλάγιες αλυσίδες έχουμε την δημιουργία διφωσφονικών με διαφορετικές βιοχημικές και βιολογικές ιδιότητες. Μέχρι σήμερα είναι γνωστά η ετιδρονάτη, η κλοδρονάτη, η τιλουτρονάτη, η παμιδρονάτη, η ολπαδρονάτη, η αλενδρονάτη, η ριζενδρονάτη, η ιβανδρονάτη και η ζολενδρονάτη. Τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα στις μεταβολικές παθήσεις των οστών είναι τα τέσσερα τελευταία.

Η κύρια δράση των διφωσφονικών είναι η αντι-οστεοκλαστική δράση όπου άμεσα ή έμμεσα προάγουν την απόπτωσή των οστεοκλαστών. Η ισχύς της αντιοστεοκλαστικής δράσης τους εξαρτάται από την προσθετική ομάδα R2. Η

προσθήκη αμινοομάδων στην R2 δίνει ισχυρή συγγένεια με τον υδροξυαπατίτη και ισχυρή βιολογική δράση. Τα αμινοδιφωσφονικά δεσμευόμενα από τον υδροξυαπατίτη συγκεντρώνονται στην επιφάνεια των οστών, έρχονται σε επαφή με τους οστεοκλάστες, αναστέλλουν την δράση τους και παραμένουν αποθηκευμένα εκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα έχοντας την δυνατότητα επανενεργοποίησής τους όταν αυτό απαιτηθεί. Έτσι σε κάποιο βαθμό εξηγείται η μακροχρόνια δράση τους ακόμη και μετά την διακοπή της χορήγησης τους καθώς και η διακεκομμένη εβδομαδιαία, μηνιαία ή ακόμη και ετήσια χορήγησή τους.

Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας με διφωσφονικά περιλαμβάνουν οισοφαγίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, φλεγμονή του οφθαλμού, και υπασβεστιαϊμία. Μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του οισοφάγου, οστεονέκρωση της γνάθου, κάταγμα μηριαίου, και κολπική μαρμαρυγή⁷⁰.

Η αλενδρονάτη (Fosamax) έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στους άνδρες, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και σε ασθενείς με οστεοπόρωση που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή. Άλλα διφωσφονικά από το στόματος είναι η ριζεδρονάτη (Actonel) ή ρισεδρονάτη βραδείας αποδέσμευσης (Atelvia) που δίνεται καθημερινά, εβδομαδιαία ή μηνιαία. Η ριζεδρονάτη μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα κατά 41% και τα μη σπονδυλικά κατάγματα κατά 39% μέσα σε 3 χρόνια θεραπείας. Η ιβανδρονάτη (Boniva) έχει δέκα φορές ισχυρότερη αντιοστεοκλαστική δράση από την αλενδρονάτη, ανήκει στην ίδια γενεά των αμινοδιφωσφονικών και σχεδιάστηκε αποκλειστικά για διακεκομμένη χορήγηση. Είναι ένα άλλο διφωσφονικό που μπορεί να χορηγείται από το στόμα μία φορά το μήνα ή ως ενδοφλέβια μορφή που δίνεται κάθε 3 μήνες, όμως δεν έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε μη σπονδυλικά κατάγματα.

Το Ζολεδρονικό οξύ (Reclast) είναι το πλέον ισχυρό διφωσφονικό από τα διαθέσιμα. Αυξάνει την οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη κατά 4.3 με 5.1% και του ισχίου κατά 3.1 έως 3.5%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Χορήγηση του για πάνω από 3 χρόνια, μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης κατά 70%, των καταγμάτων ισχίου κατά 41%, και των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 25%. Το ζολεδρονικό οξύ χορηγείται μία φορά ετησίως με ενδοφλέβια έγχυση για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στους άνδρες, σε

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και σε ασθενείς με οστεοπόρωση που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή⁷¹. Μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή μελέτη πρότεινε ότι μια φορά- ετησίως 5-mg δόση του ζολεδρονικού οξέος IV αυξάνει την οστική μάζα στους άνδρες εντός 90 ημερών από την χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος και παρόμοιες αυξήσεις σημειώθηκαν στις γυναίκες⁷².

Η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος αντενδείκνυται σε περιπτώσεις με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με ενδείξεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Άλλοι κίνδυνοι για νεφρική ανεπάρκεια περιλαμβάνουν συγχώρηση του ζολεδρονικού οξέος με νεφροτοξικά φάρμακα ή διουρητικά, σοβαρή αφυδάτωση πριν ή μετά τη χορήγηση, ή σε προχωρημένη ηλικία⁷³.

Σήμερα τα διφωσφονικά λόγω της ισχυρής αντιοστεοκλαστικής τους δράσης και τις θετικές τους δράσεις στον οστικό μεταβολισμό θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για την οστεοπόρωση. Επιπλέον κάποια διφωσφονικά έχουν άδεια για θεραπεία της μεταστατικής νόσου και κάποια μελετώνται για την πρόληψη του μυελώματος και των οστικών μεταστάσεων του καρκίνου του μαστού.

2.4.8. Παραθορμόνη και ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη

Η παραθορμόνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη με 84 αμινοξέα που εκκρίνεται από τα παραθυρεοειδικά κύτταρα ανάλογα με τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Η ενδογενής συνεχής δράση της παραθορμόνης είναι καταβολική στα οστά με γνωστό μηχανισμό από παλαιά. Με την διέγερση των οστεοκλαστών δημιουργείται υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία, ελάττωση της οστικής ποσότητας και αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων.

Η παρατήρηση όμως ότι η διακεκομμένη χορήγησή της PTH έχει ακριβώς τα αντίθετα αποτελέσματα με την διέγερση των οστεοβλαστών και το θετικό ισοζύγιο οστού έφερε την παραθορμόνη στο οπλοστάσιο εναντίον της οστεοπόρωσης. Η παραθορμόνη μειώνει τον κίνδυνο για νέο σπονδυλικό κάταγμα κατά 58% και αυξάνει την οστική μάζα στη σπονδυλική στήλη κατά 7,2%. Δεν υπάρχουν σοβαρά δεδομένα ακόμη για τα μη σπονδυλικά κατάγματα.

Η τεριπαρατίδη είναι ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη και περιλαμβάνει τα πρώτα 34 ενεργά αμινοξέα αυτής (PTH – 1-34). Η τεριπαρατίδη είναι το πρώτο κύριο οστεοπαραγωγικό-οστεοβλαστικό φάρμακο που σηματοδοτεί την αλλαγή φιλοσοφίας

από τους αντιαπορροφητικούς-αντιοστεοκλαστικούς παράγοντες στους οστεοπαραγωγικούς. Μελέτες που έγιναν κατέδειξαν ότι η τεριπαρατίδη μειώνει τα νέα οστεοπορωτικά κατάγματα έως και 67% και αυξάνει την οστική μάζα κατά 9,7%, δημιουργώντας παράλληλα καλής ποιότητας και ισχυρό οστό με βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής των δοκίδων και των διασταυρούμενων δεσμών τους και της γεωμετρίας του οστού. Σημαντικό πλεονέκτημα της τεριπαρατίδης είναι η αναλγησία που προσφέρει και η ανακούφιση από την οστεοπορωτική ραχιαλγία που παρόλο που δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη ο μηχανισμός της, δεν αμφισβητείται η ύπαρξή της.

Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της τεριπαρατίδης είναι ζάλη, πονοκέφαλος, μυϊκές κράμπες και υπερασβεστιαμία, σε ένα ποσοστό 8-18% των ασθενών, που συνήθως χάνονται μετά τις πρώτες ημέρες.

Στις αντενδείξεις χορήγησης της τεριπαρατίδης θα πρέπει να αναφερθεί η νόσος Paget, η προηγηθείσα ακτινοθεραπεία, η συνύπαρξη κακοήθειας, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η νεφρική ανεπάρκεια και η χορήγηση στα παιδιά.

2.4.9. Δενοσουμάμπη (Denosumab)

Η δενοσουμάμπη (Prolia) είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τον παράγοντα RANKL η οποία είναι ένας μεσολαβητής κλειδί της απορροφητικής φάσης της οστικής ανακατασκευής⁷⁴. Η δενοσουμάμπη λοιπόν μπλοκάροντας τον RANKL μειώνει την οστική απορρόφηση αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Η δενοσουμάμπη σύμφωνα με τις υπάρχουσες πολυκεντρικές μελέτες, μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου, ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και στη θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με ορμονικό αποκλεισμό σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη, όπου και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων.

Σε μελέτη όπου συμμετείχαν 7868 γυναίκες ηλικίας 60-90 ετών η δενοσουμάμπη μείωσε κατά 68% τα νέα σπονδυλικά κατάγματα, κατά 40% τα κατάγματα ισχίου και κατά 20% τα μη σπονδυλικά κατάγματα. Στο διάστημα των 3 ετών χορήγησης αύξησε την BMD κατά 9,2% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά 6% στο ολικό ισχίο, έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η διακοπή χορήγησης της δενοσουμάμπης για διάστημα 18 μηνών, επαναφέρει τα επίπεδα της οστικής πυκνότητας (BMD) στα πριν τη θεραπεία, γεγονός που φανερώνει πως απαιτείται

συνεχής χορήγηση για τη διατήρηση της δράσης του φαρμάκου. Ως φάρμακο από την μέχρι τώρα κλινική πράξη φαίνεται ότι είναι πολύ καλά ανεκτό, χωρίς ουσιαστικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επειδή η υπερδραστηριότητα του RANKL είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην απώλεια των οστών σε ασθενείς με αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως η ελκώδης κολίτιδα, το denosumab μπορεί να γίνει θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς αυτούς ⁷⁵.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1. Παθοφυσιολογία των οστικών αλλοιώσεων στην β-ΜΑ.

Η ιδιόμορφη μογγολοειδής εμφάνιση, η προκαλούμενη από μεγέθυνση των οστών του κρανίου και του προσώπου, σε συνδυασμό με τον αποχρωματισμό του δέρματος, την αναιμία, την σπληνομεγαλία και τη διόγκωση ήπατος- « Peculiar mongoloid appearance, caused by enlargement of the cranial and facial bones, combined with skin discoloration, anaemia, splenomegaly and some enlargement of the liver» – ήταν η πρώτη περιγραφή της θαλασσαιμίας από τους Cooley & Lee το 1925⁷⁶.

Η παρουσία αναιμίας και η προσπάθεια του οργανισμού να αντιροπήσει την μη αποδοτική ερυθροποίηση έχει σαν αποτέλεσμα την επέκταση του μυελού των οστών σε σημαντικό βαθμό, περίπου 30-40 φορές μεγαλύτερη από το φυσιολογικό. Η επέκταση αυτή του μυελού των οστών προκαλεί μηχανική διακοπή στο σχηματισμό του οστού, οδηγώντας σε λέπτυνση του φλοιού των οστών, και έως και σήμερα θεωρείται σαν κύρια αιτία της παραμόρφωσης και της ευθραυστότητας του οστών σε ασθενείς με θαλασσαιμία ⁷⁷.

Σε μη μεταγγιζόμενους ή σε ατελώς μεταγγιζόμενους ασθενείς παρατηρούνται οστικές αλλοιώσεις στα οστά του κρανίου της σπονδυλικής στήλης αλλά και των άκρων. Στο **κρανίο**, η διπλόη και η έσω πλάκα παχύνονται. Η έξω πλάκα λεπτόνεται ή εξαφανίζεται τελείως και, σε προχωρημένα στάδια της νόσου, οι δοκίδες διατάσσονται κάθετα προς την έσω πλάκα και μοιάζουν με «σηκωμένες τρίχες» "hair-on-end", για τη στήριξη της λεπτής έξω κάψας ⁷⁸, (Εικόνα 9). Επίσης, χαρακτηριστική είναι η υπέρμετρη ανάπτυξη των άνω γνάθων, και η υπέρμετρη υπερπλασία του μυελού διαταράσσει ή εξαφανίζει τελείως τις παραρρινίες κοιλότητες, ιδίως τα ιγμόρεια άντρα και το σφηνοειδή κόλπο και παράλληλα διαταραχή της οδοντοφυΐας,

κακή σύγκλειση των οδόντων, οφθαλμικός υπερτελορισμός και το χαρακτηριστικό «προσωπείο τρωκτικού» (rodent facies)⁷⁹.

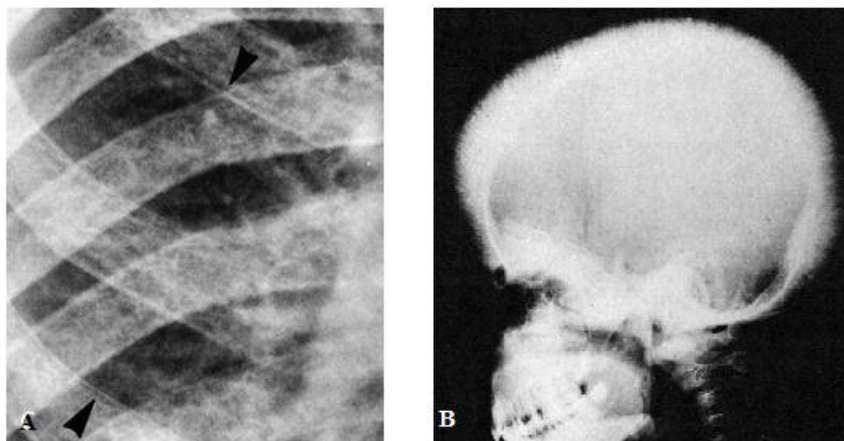
Ο αναπτυσσόμενος σκελετός παρουσιάζει βαριά καθυστέρηση της οστικής ωρίμασης, με αποτέλεσμα νανισμό και παιδισμό. Η πρόωμη σύγκλειση των επιφύσεων των μακρών οστών είναι σχετικά συχνό εύρημα και στα σημεία αυτά δημιουργείται συνήθως οστεοσκλήρυνση. Στα άκρα εμφανίζεται αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη μείωση του μήκους του ανώτερου τμήματος του βραχίονα αποτέλεσμα πρόωρης σύγκλεισης της επιφυσιακής γραμμής. Η βράχυνση είναι πιο έντονη στον βραχίονα από ότι στον μηρό, με περιορισμό της απαγωγής και της ανύψωσης του βραχίονα σε πλήρη έκταση, ενώ στο μηριαίο οστό υπάρχει συχνά ασυμφωνία μήκους⁸⁰.

Παράλληλα με την αυξανόμενη παρουσία οστεοπόρωσης των βραχέων και μακρών οστών των άκρων, παρατηρείται απώλεια του φυσιολογικού περιγράμματος τους. Τα βραχέα αυλοειδή οστά των άκρων παρουσιάζουν αμφίκυρτη μορφολογία αντί της φυσιολογικής αμφίκοιλου εμφάνισης με συχνή την παρουσία εντοπισμένων πολλαπλών διαυγάσεων, που οφείλονται σε αθροίσεις υπερπλαστικού μυελού. Οι Middlemiss και Cockshott παρατήρησαν επίσης την ύπαρξη εξωμυελικού αιματοποιητικού ιστού που μπορεί να αναπτυχθεί κάτω από το περίοστεο, αλλά πέρα από το φλοιό, δημιουργώντας ανάγλυφο περίγραμμα κατά μήκος των εξωτερικών επιφανειών του φλοιού⁸¹, ⁸². Αυτό το εύρημα φαίνεται καλύτερα στα μικρά σωληνοειδή οστά των άνω και κάτω άκρων, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθεί στα απομακρυσμένα άκρα κερκίδας, ωλένης, κνήμης και περόνης αλλά και στην περιοχή της άρθρωσης στο γόνατο. Μπορεί να είναι ένα σημαντικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό σε περιπτώσεις αδιάγνωστης MA σε συνδυασμό με ετερόζυγη β-MA. Παρατηρήθηκε επίσης λέπτυνση των μακρών οστών με δοκίδωση και τμηματική εξάλειψη των επιφυσιακών γραμμών στα βραχίονια και μηριαία οστά. Στην σπονδυλική στήλη παρατηρούνται παραμορφώσεις, σκολίωση, κύφωση, κατάρρευση σπονδυλικής στήλης και συμπίεση νωτιαίου μυελού, σοβαρού βαθμού οστεοπόρωση και εξωμυελική αιμοποίηση, με την μορφή παρασπονδυλικών μαζών μαλακών μορίων⁸³.

Η εξωμυελική αιμοποίηση μπορεί να παράγει περίεργες ακτινολογικές εικόνες. Οι συχνότερες περιοχές εξωμυελική αιμοποίηση είναι η σπλήνα, το ήπαρ, ο θώρακας. Λιγότερο συχνές περιοχές είναι παρασπονδυλικές μάζες και ενδοκρανιακές. Καθώς οι πλευρές περιέχουν αιμοποιητικό μυελό σε όλες τις ηλικίες, υπερδραστηροποίηση μυελού έχει σαν αποτέλεσμα οστεοπόρωση των πλευρών, εντοπισμένες διαυγάσεις,

διαβρώσεις φλοιού, και παραμορφώσεις της μορφής «πλευράς μέσα στην πλευρά»⁸⁴, (Εικόνα 9).

Βολβώδης διεύρυνση των οπίσθιων τμημάτων των πλευρών θεωρείται από μερικούς χαρακτηριστικό, ίσως παθognωμικό εύρημα, επειδή παρατηρείται και σε ελαφρές μορφές της νόσου.



Εικόνα 9. Α. Μεγεθυμένη προβολή του δεξιού ημιθωρακίου αποκαλύπτει υποφλοιώδεις διαυγάσεις στις πλευρές παράλληλες προς τους όρια των πλευρών (βέλη), δημιουργώντας εικόνα «πλευράς μέσα σε πλευρά». Β. Εικόνα κρανίου όπου φαίνεται πάχυνση και διαπλάτυνση του θόλου του κρανίου λόγω της υπερπλασίας του μυελού στην διπλόη. Παρατηρούνται οι δοκίδες που διατάσσονται κάθετα προς την έσω πλάκα και μοιάζουν με «σηκωμένες τρίχες».

Στον θώρακα, η μυελική υπερπλασία διευρύνει τις πλευρές, λεπτύνει τους φλοιούς, εξασθενεί ή και εξαλείφει τη δοκιδώδη υφή τους με συχνό εύρημα τη δημιουργία σκιάς μαλακών μορίων, που περιβάλλει τα πρόσθια τμήματα των πλευρών. Ακόμη στο οπίσθιο μεσοθωράκιο οι εξωμυελικές εστίες εμφανίζονται με την μορφή πολλαπλών μαλακών καλά περιγεγραμμένων παρασπονδυλικών μαζών έναντι των σπονδύλων. Αυτές οι μάζες ιστού συνήθως είναι συνεχόμενες και μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο χωρίς να προκαλούν οστική διάβρωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, επεκτείνονται, μέσω των μεσοσπονδύλιων τμημάτων και προκαλούν συμπίεση του νωτιαίου μυελού και παραπληγία. Η εξωμυελική αιμοποίηση μπορεί περιστασιακά να εμφανισθεί σαν μονήρης μάζα εντός του θώρακα.

Η θεραπεία αποσιδήρωσης με δεσφερριόξαμίνη αναστέλλει τη σύνθεση του DNA, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και το σχηματισμό του κολλαγόνου, και μπορεί επίσης να προκαλέσει ανεπάρκεια ψευδαργύρου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν

δυσανάλογα υψηλές δόσεις δεσφερριοξαμίνης, ιδιαίτερα όταν η επιβάρυνση του σιδήρου είναι χαμηλή, συχνά παραπονούνται για πόνο στα ισχία και το κάτω μέρος της πλάτης και έχουν δυσκολίες στη βάδιση, με μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης⁸⁵. Οι μετρήσεις σώματος είναι δυσανάλογες και οι ασθενείς έχουν έναν κοντό κορμό με διαφορά μεταξύ του άνω και κάτω τμήματος του σώματος.

Ακτινολογικά οι αλλαγές περιλαμβάνουν πλατυσπονδύλωση με αλλαγές στα άκρα του τύπου ψευδοραχίτιδας. Μείωση της δόσης δεσφερριοξαμίνης μπορεί να αποτρέψει την πρόοδο της βλάβης των οστών, αλλά δεν βελτιώνεται η ταχύτητα αύξησης του ύψους.

Καθώς η θεραπεία με προγράμματα μετάγγισης και αποσιδήρωσης έχει σημαντικά παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με β-MA, η **οστεοπενία και οστεοπόρωση** αποτελούν ιδιαίτερες αιτίες νοσηρότητας σε νεαρούς πλέον ενήλικες και των δύο φύλων με μείζονα ή ενδιάμεσου τύπου β-MA⁸⁶. Οι μεταγγιζοεξαρτώμενοι ενήλικες ασθενείς με μείζονα ή ενδιάμεσου τύπου β-MA υποφέρουν από μακροχρόνιο πόνο στα οστά αλλά και χαμηλή οστική μάζα^{87, 88}. Η παρουσία της χαμηλής οστικής μάζας, των καταγμάτων οστών, του οστικού πόνου (γνωστά ως νόσος των οστών) σε ασθενείς με διάφορα θαλασσαιμικά σύνδρομα παραμένει ασαφής, η δε αιτιολογία της ασθένειας των οστών στην β-MA αποτελεί θέμα συνεχούς διερεύνησης.

Οι σκελετικές και άλλες συστηματικές μεταβολές που συζητήθηκαν παραπάνω, μπορεί να εμφανισθούν σε μικρότερο βαθμό όμως στην ετερόζυγη κατάσταση β-MA όπως και σε άλλες σχετικά μικρής βαρύτητας μορφές MA και παραλλαγών της. Για τον λόγο αυτό, φαίνεται αναγκαία η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για τις οστικές βλάβες των ασθενών με β-MA. Στα προηγούμενα κεφάλαια δόθηκε συνοπτική περιγραφή της δομής και λειτουργίας του οστίτη ιστού και ιδιαίτερα των μηχανισμών της αναδόμησης (bone remodeling) των οστών με σκοπό να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην νόσο των οστών των ασθενών με θαλασσαιμικά σύνδρομα. Στη συνέχεια θα δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ετερόζυγη β-MA, οι οποίοι όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, αποτελούν την μεγαλύτερη ομάδα των ασθενών με ετερόζυγη β-MA που παρουσιάζουν αποδεδειγμένα διαταραχές στα οστά. Ακόμη γίνεται ανασκόπηση των ερευνητικών εργασιών που διερευνούν τους παθογενετικούς μηχανισμούς τους υπεύθυνους αυτών των οστικών αλλοιώσεων, των διαφορών της ομάδας των ασθενών αυτών με τους ασθενείς με μείζονα β-MA.

Τελικά παρουσιάζεται συνοπτική ανασκόπηση των υπαρχόντων δημοσιεύσεων που αφορούν τους φορείς με ετερόζυγη β-MA με οστικές διαταραχές ακόμη και αυτών που ασχολούνται με παρουσίαση περιστατικού ή μικρού αριθμού ελεγχόμενων περιστατικών. Στόχος είναι να υπάρχει μια σφαιρική εικόνα ακόμη και παρατηρήσεις από μεμονωμένα περιστατικά ή μικρό δείγμα περιστατικών. Τέτοιες παρατηρήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε νέες έρευνες και υποθέσεις. Και τούτο έχει τη σημασία του στην όλη έρευνα για την β-MA διότι σύμφωνα με ανακοίνωση του Nature, ενίοτε σημαντικές παρατηρήσεις χάνονται στην «μετάφραση» λόγω μη ύπαρξης ικανοποιητικών μεθόδων ανάλυσης δεδομένων για την ανίχνευση πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων από την ανάλυση μικρών δειγμάτων⁸⁹.

3.2. Οστικές παραμορφώσεις και νόσος των οστών και των αρθρώσεων στη ενδιάμεσο μεσογειακή αναιμία.

Μερικοί ασθενείς με ενδιάμεση β-MA αναπτύσσουν παραμορφώσεις οστών παρόμοιες με αυτές που περιγράφηκαν ανωτέρω στην μείζονα MA. Παρατηρείται αυξημένη συχνότητα καταγμάτων μετά από μικρούς τραυματισμούς και ιδιαίτερα σε μεγαλύτερους ασθενείς αλλά έχουν περιγραφεί και πόνοι οστών και αρθρώσεων. Οι Gratwick et al το 1978 περιέγραψαν μια ιδιαίτερη μορφή « θαλασσαιμικής αρθροπάθειας» για ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση θαλασσαιμία με αμβλύ πόνο αστραγάλων χωρίς φλεγμονή που επιβαρύνεται με την φόρτιση και απομακρύνεται με την ανάπαυση. Ακτινολογικά παρατηρήθηκε διεύρυνση του χώρου του μυελού των οστών, λέπτυνση του φλοιού των οστών με αδρή δοκίδωση και παρουσία μικροκαταγμάτων⁹⁰. Η ιστολογική ανάλυση επιβεβαίωσε την παρουσία οστεομαλακίας καθώς και επιφάνειες με αυξημένη οστεοκλαστική και οστεοβλαστική δραστηριότητα και εναπόθεση σιδήρου στο μέτωπο επιμετάλλωσης. Ανάλογα ευρήματα παρουσιάστηκαν από άλλους ερευνητές για ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία και οστικό πόνο ή και εμφάνιση οστεοαρθροπάθειας άλλων αρθρώσεων όπως του ώμου⁹¹.

Παρότι τα περιστατικά που εμφανίζονται στην ενδιάμεση β-MA δεν είναι τόσο συχνά όσο στη μείζονα θαλασσαιμία μπορεί να είναι γίνονται ιδιαίτερα σοβαρά και μάλιστα σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς. Περιλαμβάνονται όχι μόνο οι σκελετικές αλλαγές που παρατηρούνται σε υπομεταγγιζόμενους ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία και αναπτύχθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, αλλά και επώδυνες μορφές οστεοαρθροπάθειας που οφείλονται σε λέπτυνση των οστών λόγω αύξησης του

χρόνου ζωής σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA. Άλλη δευτερογενής επιπλοκή της ενδιάμεσης β-MA είναι η ανάπτυξη μη τραυματικής προεξοχής της κοτύλης και έχει περιγραφεί σε ομάδα ασθενών στην Ελλάδα με ενδιάμεση β-MA. Η δυστροφία αυτή του πυελικού οστού μπορεί να οφείλεται σε μυελική υπερπλασία, υπερφόρτωση σιδήρου, ή διαταραγμένο μεταβολισμό ασβεστίου σε συνδυασμό με οστεομαλακία ⁹².

3.2.1. Ασβεστοποίηση των μεσοσπονδύλιων δίσκων

Η ασβεστοποίηση των μεσοσπονδύλιων δίσκων (IDC), φαινόμενο που συσχετίστηκε στο γενικό πληθυσμό με την αύξηση της ηλικίας, περιγράφηκε στην αιμοχρωμάτωση αλλά και σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά των ερευνητών η επικράτηση της ασβεστοποίησης των μεσοσπονδύλιων δίσκων σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA ήταν 23,33% γεγονός που δείχνει ότι η ασβεστοποίηση των μεσοσπονδυλίων δίσκων αποτελεί όχι τυχαίο αλλά άλλο ένα από τα ευρέως φάσματος κλινικά ευρήματα των ασθενών με ενδιάμεση θαλασσαιμία (**Error! Not a valid bookmark self-reference.**). Παθογενετικά, η παρουσία της ασβεστοποίησης των μεσοσπονδύλιων δίσκων δεν συσχετίστηκε ούτε με εξωμυελική αιμοποίηση, αλλά ούτε με δυσλειτουργία παραθυροειδούς ή τη θεραπεία αποσιδήρωσης. Προτείνονται ωστόσο ότι μπορεί να εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί που σχετίζονται με την υποκείμενη αιμοσφαιρινοπάθεια όπως: οστεοπόρωση της σπονδυλικής στήλης, η ελαττωμένη τάση του οξυγόνου που οδηγεί πιθανώς σε μείωση της σύνθεσης πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου, διευκολύνοντας έτσι την εκφύλιση του δίσκου σε συνδυασμό με την υπερβολική παραγωγή ελευθέρων ριζών που παρατηρείται σε χρόνιες καταστάσεις υπερφόρτωσης σιδήρου⁹³. Τελικά εκτός του πόνου στις αρθρώσεις οι ασθενείς με ενδιάμεση β-MA παρουσιάζουν γενικευμένο οστικό πόνο αγνώστου αιτιολογίας.



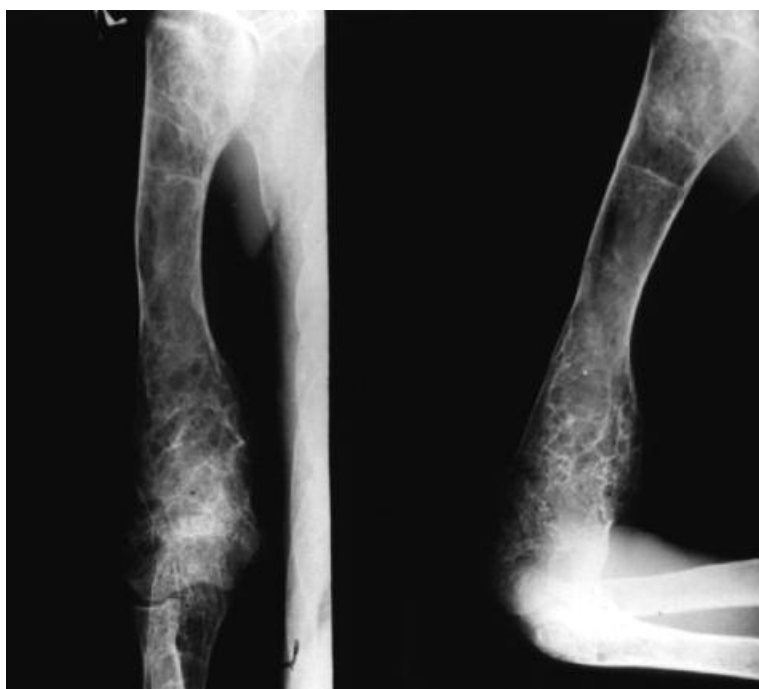
Εικόνα 10. Πλευρική ακτινογραφία θώρακα που αναδεικνύει ασβεστοποίηση μεσοσπονδύλιων δίσκων της σπονδυλικής στήλης (IDC) (μαύρα βέλη)⁶⁷.

3.2.2. Πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων

Η ανατομική γειννίαση της αυξητικής πλάκας των οστών με τα δραστικά κέντρα αιμοποίησης εντός του μυελού των οστών αλλά και οι αλληλεπιδράσεις των οστών, του χόνδρου και του αρθρικού υμένα με την πρόοδο της MA οδηγεί στην εμφάνιση διάφορων μυοσκελετικών προβλημάτων, όπως παθολογικά κατάγματα και θαλασσαιμική οστεοαρθροπάθεια αλλά και πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων^{94, 95}. Η συχνότητα εμφάνισης πρόωρης σύγκλισης των επιφύσεων στα μακρά οστά σε ασθενείς με β-MA μπορεί να φτάσει μέχρι 14%, με τις υψηλότερες συχνότητες να παρατηρείται σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία σε ηλικία μεγαλύτερη των δέκα ετών^{68,69}. Οι περιοχές προτίμησης εμφάνισης με σειρά αύξουσας συχνότητας είναι: το εγγύτερο άκρο του βραχιονίου οστού στο απομακρυσμένο άκρο του μηριαίου οστού, τα άπω και εγγύς άκρα κνήμης και περόνης⁹⁶. Η πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων μπορεί να περιλαμβάνει πολλαπλά μακρά οστά και μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη και εκδηλώνεται κλινικά με τη μορφή ελάττωσης του μήκους αλλά και παραμόρφωση του προσβεβλημένου οστού⁹⁵.

Ακτινολογικά, η πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων ανιχνεύεται ως περιοχή οστικής σκλήρυνσης της πλάκας ανάπτυξης των επιφύσεων σε ανώριμο σκελετό ή με τη μορφή παραμορφώσεων στα άκρα των μακρών οστών σε ώριμο σκελετό. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης πρόωρης σύγκλισης επιφύσεων παρατηρείται στους ασθενείς με ενδιάμεση β-MA (20%) σε σύγκριση με αυτούς με μείζονα β-MA

(3,6%). Οι ασθενείς με ενδιάμεση β-ΜΑ γίνονται μεταγγιζοεξαρτώμενοι προς το τέλος της πρώτης δεκαετίας της ζωής τους, σε αντίθεση με τους ασθενείς με μείζονα β-ΜΑ που γίνονται μεταγγιζοεξαρτώμενοι από το πρώτο έτος της ζωής τους. Έτσι ενώ η επιθετική ενδομυελική αιμοποίηση συνεχίζει στην ενδιάμεση β-ΜΑ μέχρι να γίνουν μεταγγιζοεξαρτώμενοι, αυτή η διαδικασία αιμοποίησης καταστέλλεται σε ασθενείς με μείζονα β-ΜΑ που αρχίζουν τακτικές μεταγγίσεις αίματος πολύ ενωρίς. Από παρατηρήσεις πολλών ερευνητικών ομάδων έχει βρεθεί ότι η αυξημένη ενδοοστική δραστηριότητα και υπερπλαστική ανάπτυξη του μυελού των οστών διαπερνά το φλοιό και πολλαπλασιάζεται υποπεριοστικά στο επίπεδο της πλάκας ανάπτυξης, οδηγώντας έτσι σε πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων (Εικόνα 11). Αντίθετα, οι έγκαιρες και τακτικές μεταγγίσεις αίματος σε μείζονα θαλασσαιμία μετριάζει την αναιμία με αποτέλεσμα ο μυελός των οστών να είναι λιγότερο επιθετικός, με αποτέλεσμα να μειώνεται η εμφάνιση της πρόωρης σύγκλισης των επιφύσεων και ο ετερότοπος σχηματισμός μυελού των οστών.



Εικόνα 11. Προσθοπίσθια και πλάγια ακτινογραφία του δεξιού ώμου που αναδεικνύει ραιβότητα της κεφαλής του βραχιονίου λόγω πρόωρης σύγκλισης της εγγύς επίφυσης του βραχιονίου. Φαίνεται σοβαρή οστεοπόρωση και η κυψελοειδής δοκιδώδης εμφάνιση του άπω βραχιονίου⁹⁴

3.2.3. Πόνος οστών

Πόνος των οστών και των αρθρώσεων είναι σχετικά συχνά χαρακτηριστικά των ασθενών με β-ΜΑ. Σε μια μελέτη 30% των ασθενών με β-ΜΑ βρέθηκαν να πάσχουν

από αρθραλγία ενώ το 25% ανέφερε πόνο χαμηλά στην πλάτη. Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν προηγούμενες συστηματικές μελέτες του πόνου στη θαλασσαιμία, οι πιθανές πηγές του πόνου δεν είναι εμφανής. Η αρθραλγία έχει κυρίως αποδοθεί σε υπερφόρτωση σιδήρου ή τη χρήση χηλικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται για την αποσιδήρωση και, ο πόνος στην πλάτη συνδέεται κυρίως με την οστεοπόρωση, τα συμπιεστικά κατάγματα, και την εκφύλιση των μεσοσπονδύλιων δίσκων⁹⁷.

Σε μια πρόσφατη μελέτη από το Κλινικό Δίκτυο Έρευνας Θαλασσαιμίας (TCRN) οι νεαροί ενήλικες με β-ΜΑ αναφέρουν πόνο συγκρίσιμο με αυτόν του γενικού πληθυσμού, ενώ οι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (άνω των 35 ετών) παρουσίασαν μεγαλύτερο πόνο. Βρέθηκε συσχέτιση του πόνου με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, δια τούτο γίνεται σύσταση να εξασφαλίζεται επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D. Επίσης παρατηρήθηκε τάση αύξησης του πόνου όσο χαμηλότερη ήταν η οστική πυκνότητα και σχέση με τη χρήση διφωσφονικών, υποδηλώνοντας πιθανή σχέση της παρουσίας πόνου σε ένα υποσύνολο ασθενών⁹⁸.

Η δεφεριπρόνη ήταν ο πρώτος από του στόματος ενεργός χηλικός παράγοντας σιδήρου που χορηγήθηκε για τη διαχείριση της υπερφόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με β-ΜΑ. Μεταξύ των ξεχωριστών παρενεργειών τους ήταν η αρθροπάθεια. Η συχνότητα της αρθροπάθειας ποικίλει σημαντικά μεταξύ των μελετών, από χαμηλό όπως 4.5% σε ένα έτος έως 15% μετά από τέσσερα χρόνια σε μια ευρωπαϊκή ομάδα ασθενών, και τόσο υψηλή όσο 33 έως 40% σε μια μελέτη ασθενών στην Ινδία⁹⁴. Δεν είναι ακόμη σαφές κατά πόσο οι διαφορές αυτές αντανακλούν περιβαλλοντικές ή γενετικές διαφορές, ή διαφορές οφειλόμενες σε υπερφόρτωση σιδήρου μεταξύ των πληθυσμών κατά την έναρξη της θεραπείας. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από ήπια μη-προοδευτική αρθροπάθεια, τυπικά στα γόνατα, ελεγχόμενη με μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα σε (σπανιότερα) σοβαρή διαβρωτική αρθροπάθεια που μπορεί να εξελιχθεί ακόμη και μετά διακοπή της θεραπείας. Οι υποθέσεις που αφορούν άλλες αρθρώσεις, όπως τους αστραγάλους, τους καρπούς, τους αγκώνες και, τα ισχία, έχουν επίσης περιγραφεί. Όπως αναμενόταν, ο πόνος επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα της ζωής, επηρεάζοντας αρνητικά τόσο τη φυσική λειτουργία αλλά και την ψυχική υγεία, με συχνές αναφορές αυξημένου άγχους και κατάθλιψης.

3.2.4. Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση έχει αναγνωριστεί ως ένα συχνό πρόβλημα της β-ΜΑς. Η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων σε ασθενείς με β-ΜΑ είναι επίσης αυξημένη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, και τα ποσοστά συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της οστεοπόρωσης. Ένας αριθμός μελετών εξετάζει την επίδραση των διαφόρων συνθηκών στην παθογένεια της νόσου. Η μη αποδοτική ερυθροποίηση που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή μεγάλου αριθμού ελαττωματικών πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς πιστεύεται ότι οδηγεί σε επέκταση του μυελού των οστών και λέπτυνση του φλοιού. Ωστόσο, η οστεοπόρωση εμφανίζεται συχνά παρά τις τακτικές μεταγγίσεις των ασθενών και την εξομάλυνση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης σε πρώιμα στάδια της ζωής τους. Επιπλέον, η υπερφόρτωση σιδήρου, η αποσιδήρωση, και η ενδοκρινική δυσλειτουργία δευτερογενής στην υπερφόρτωση σιδήρου έχουν όλα ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της ελάττωσης της οστικής μάζας⁹⁹.

3.2.4.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με β-ΜΑ – ενδιάμεση β-ΜΑ

3.2.4.1.1. Γενετικοί παράγοντες

Η παθογένεια της οστεοπόρωσης στη β-μεσογειακή αναιμία είναι περίπλοκη. Αρκετοί γενετικοί και επίκτητοι παράγοντες συνεργάζονται για την εμφάνιση της ασθένειας των οστών. Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της χαμηλής οστικής μάζας και των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Έχουν ενοχοποιηθεί ότι συμβάλλουν στην παθογένεια της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, αλλά και στην οστεοπόρωση των θαλασσαιμικών συνδρόμων. Ένα από τα πιο σημαντικά γονίδια υποψήφια για προδιάθεση στην οστεοπόρωση είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί την προ-αλφα-1 αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου I (collagen type I alpha 1, COL1A1), την σημαντικότερη πρωτεΐνη του οστού. Ο πολυμορφισμός που προκύπτει από την υποκατάσταση G με T στη 1^η βάση του ιντρονίου I στη θέση δέσμευσης του παράγοντα μεταγραφής Sp1 του γονιδίου COL1A1 είναι ένας υποθετικός δείκτης για την παρουσία χαμηλής οστικής μάζας και οστεοπορωτικών καταγμάτων¹⁰⁰.

Αυτός ο πολυμορφισμός αλλάζει την δέσμευση του Sp1 στην θέση αναγνώρισης του στο DNA και συνδέεται με διαταραχές στη μεταγραφή του COL1A1, την παραγωγή

της πρωτεΐνης κολλαγόνου, αλλά και με τις βιομηχανικές ιδιότητες των οστών . Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους τύπους κολλαγόνου Ia1 και Ia2 (COLIA 1 και COLIA 2, αντίστοιχα) έχει προταθεί ότι μπορεί να ενέχονται στη γενετική ρύθμιση της οστικής μάζας, διότι μεταλλάξεις που επηρεάζουν το σχήμα κωδικοποίησης αυτών των γονιδίων εμπλέκονται στην παθογένεια της ατελούς οστεογένεσης και της οστεοαρθρίτιδας ¹⁰¹. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός COLIA1 έχει συσχετισθεί με ελαττωμένη οστική μάζα σε μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, και προδιαθέτει τις γυναίκες για οστεοπορωτικά κατάγματα ⁶¹.

Ο Wonke και οι συνεργάτες του μελετώντας τον πολυμορφισμό Sp1 στη θέση του γονιδίου του κολλαγόνου τύπου I, α1, (COLIA 1) διαπίστωσε ότι περίπου 30% των ασθενών με μείζονα β-MA ήταν ετεροζυγώτες (Ss) και το 4% ήταν ομοζυγώτες (SS) για τον Sp1 πολυμορφισμό, με αναλογία γυναικών/άνδρες 2/1 ¹⁰². Συμπεραίνουν ότι οι άνδρες ασθενείς με μείζονα β-MA που φέρουν την μετάλλαξη Sp1 μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή οστεοπόρωση της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου συχνότερα από ό, τι οι ασθενείς που δεν φέρουν αυτή τη μετάλλαξη. Η ομάδα των Jensen και συνεργατών ισχυρίζονται ότι η οστεοπόρωση επηρεάζει τους άνδρες ασθενείς πιο συχνά και σοβαρά από ότι τις γυναίκες και ότι ο πολυμορφισμός Sp1 μπορεί να ευθύνεται για αυτά τα ευρήματα ¹⁰³. Έτσι φαίνεται ότι η μελέτη πολυμορφισμού του COLIA 1 μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των θαλασσαιμικών ασθενών οι οποίοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν οστεοπόρωση και παθολογικά κατάγματα ¹⁰⁴.

Και άλλοι γενετικοί παράγοντες, όπως ο πολυμορφισμός στο εξόνιο 2(FokI) και στο ιντρόνιο 8 (BsmI) του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) ή και η μετάλλαξη loss-of-function του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D, έχουν αναφερθεί ότι συσχετίζονται με τις οστικές βλάβες, την αλλαγή της οστικής πυκνότητας των ενήλικων ασθενών β-MAς αλλά και το χαμηλό ανάστημα των προ της εφηβείας και μετά την εφηβεία ασθενών β-MA ¹⁰⁵, ¹⁰⁶. Ακόμη ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β1 (TGF-β1) της θεμέλιας ουσίας των οστών προτείνεται επίσης ότι μπορεί να εμπλέκεται σαν μεσολαβητής της σύζευξης μεταξύ απορρόφησης και παραγωγής των οστών. Ειδικά η παραλλαγή της αλληλουχίας 713-8delC του TGF-β1 συσχετίστηκε με την παρουσία μιας σοβαρής μορφής οστεοπόρωσης και αυξημένου μεταβολισμού των οστών τόσο σε φυσιολογικές αλλά και οστεοπορωτικές γυναίκες. Μελετούνται ακόμη ο ρόλος στη οστική πυκνότητα της παρουσίας πολυμορφισμών

των γονιδίων που σχετίζονται με τον περιορισμό του μήκους του θραύσματος του υποδοχέα της καλσιτονίνης (CT), αλλά και με τους υποδοχείς οιστρογόνων και της θέσης του γονιδίου της ιντερλευκίνης -6 (IL-6)⁹⁷.

3.2.4.1.2. Επίκτητοι παράγοντες

Επιπλοκές του ενδοκρινικού συστήματος.

Ο υπογοναδισμός είναι μια καλά αναγνωρισμένη αιτία της οστεοπόρωσης και οστεοπενίας και χαρακτηρίζεται από υψηλό οστικό μεταβολισμό με ενισχυμένη τη φάση της οστικής απορρόφησης. Ειδικά δε για τους ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία, ο υπογοναδισμός συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης εφηβείας ή/και του δευτερεύοντος υπογοναδισμού αλλά και ο υποθυρεοειδισμός, ο υποπαραθυρεοειδισμός και ο σακχαρώδης διαβήτης, θεωρούνται από τα σημαντικά αίτια της οστεοπενίας/οστεοπόρωσης^{85,86}. Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός είναι η συχνότερη ενδοκρινολογική επιπλοκή σε ασθενείς με β-MA και παρουσιάζεται από το 42% των ασθενών.

Ασθενείς με ενδιάμεση β-MA εμφανίζουν ενδοκρινολογικά προβλήματα αν και σε μικρότερη συχνότητα σε σχέση με την μείζονα β-MA, η συχνότητα δε των προβλημάτων είναι εξαιρετικά μεταβλητή, και εξαρτάται από τη σοβαρότητα της αναιμίας και από την υπερφόρτωση σιδήρου. Σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA ο υπογοναδισμός είναι η πλέον συχνή ενδοκρινολογική επιπλοκή, που επηρεάζει τις γυναίκες (67%) περισσότερο από τους άνδρες (25%) ασθενείς και ακολουθεί ο διαβήτης(24%) και ο υποθυρεοειδισμός (5,7%)^{107, 108}. Η καθυστερημένη εφηβεία όπως και η παρουσία ακανόνιστης έμμηνου ρύσεως δεν είναι ασυνήθιστη στην ενδιάμεση β-MA. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία των ενδοκρινοπαθειών είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη των όψιμων επιπλοκών και την αύξηση της πιθανότητας επιτυχούς αναπαραγωγής.

Ο υπογοναδισμός βρέθηκε ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της οστεοπενίας-οστεοπόρωσης στην μείζονα β-MA, η δε συνεχής θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων στις γυναίκες ή ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης για τους άνδρες βελτίωσε σημαντικά τις παραμέτρους οστικής πυκνότητας¹⁰⁹. Εντούτοις άλλες ερευνητικές ομάδες έδειξαν ότι η διόρθωση του υπογοναδισμού δεν διόρθωνε υποχρεωτικά πλήρως την οστική μάζα, έτσι τα αποτελέσματα όσον αφορά την ωφέλεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης

στην οστεοπενία/οστεοπόρωση των β-θαλασσαιμικών ασθενών να είναι αντικρουόμενα^{110, 111}.

Στους παθογενετικούς μηχανισμούς των ενδοκρινικών επιπλοκών σε ασθενείς με μείζονα β-MA εμπλέκονται η εναπόθεση σιδήρου στα κύτταρα της υπόφυσης καθώς και η εναπόθεση σιδήρου στους όρχεις και τις ωοθήκες¹¹². Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη είναι γνωστό ότι επιδρούν στο μεταβολισμό των οστών περιορίζοντας την απορρόφηση και προάγοντας τον σχηματισμό των οστών. Η δράση τους πιθανά εστιάζεται στην αύξηση της έκφρασης των RANKL των οστεοβλαστών και στη μεταβολή του συστήματος RANK/RANKL/OPG προς όφελος των οστεοκλαστών διαταράσσοντας έτσι τον μηχανισμό οστικής αναδιαμόρφωσης.

Ο IGF-1 φαίνεται ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αναμόρφωση των οστών. Διεγείρει την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και αυξάνει τον περιοστικό, ενδοοστικό και δοκιδώδη σχηματισμό των οστών αλλά μπορεί επίσης να διεγείρει την ενεργοποίηση και το σχηματισμό των οστεοκλαστών. Έτσι, ο IGF-1 μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση τόσο του σχηματισμού αλλά και της απορρόφησης οστού και δια τούτο προτείνεται ως παράγοντας σύζευξης στον κύκλο οστικής-αναδιαμόρφωσης¹¹³. Χαμηλά επίπεδα των IGFs στον ορό συνδέονται με μείωση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών και του σχηματισμού της θεμέλιας ουσίας των οστών καθώς και με ενεργοποίηση των οστεοκλαστών¹¹⁴. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι ο άξονας GH-IGF είναι ελαττωματικός στην MA. Οι θαλασσαιμικοί ασθενείς έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορούσας IGF-1 και της αντίστοιχης δεσμευτικής πρωτεΐνης (IGFBP-III) από ό, τι τα φυσιολογικά άτομα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση οστού, μειωμένο σχηματισμό οστού, και τελικά απώλεια οστού, υποδεικνύοντας ότι οι IGF παίζουν σημαντικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό στην β-MA^{115, 116, 117}.

Αλλά και σε άλλη μελέτη, οι ασθενείς με ενδιάμεσο β-MA παρουσίαζαν παρόμοια επίπεδα IGF-1 και IGFBP-III ορού με ασθενείς με μείζονα β-MA. Μειωμένα επίπεδα των IGF-1 και IGFBP-III ορού βρέθηκε στο 75% των ασθενών που επιπλέον έδειξαν καλή συσχέτιση με την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, επιβεβαιώνοντας την πιθανή σχέση του IGF-1 με τον αυξημένο οστικό μεταβολισμό και στην ενδιάμεση β-MA¹¹⁸.

Η υπερφόρτωση σιδήρου και δεσφερριζαμίνη.

Μια συχνή επιπλοκή της β θαλασσαιμία είναι η βλάβη των οργάνων από την υπερφόρτωση σιδήρου αποτέλεσμα όχι μόνο των μεταγγίσεων αίματος αλλά και της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου. Οι ασθενείς που διατηρούνται σε τακτική θεραπευτική μετάγγιση σταδιακά αναπτύσσουν κλινικές εκδηλώσεις της υπερφόρτωσης σιδήρου όπως: υπογοναδισμός (35-55% των ασθενών), υποθυρεοειδισμός (9-11%), υποπαραθυρεοειδισμό (4%), διαβήτη (6 -10%), ηπατική ίνωση, και δυσλειτουργία της καρδιάς (33%)¹¹⁹. Η εναπόθεση σιδήρου στα οστά εξασθενίζει την ωρίμανση του οστεοειδούς και αναστέλλει την επιμετάλλωση του σε τοπικό επίπεδο, με αποτέλεσμα την εστιακή οστεομαλακία. Ο μηχανισμός με τον οποίο η εναπόθεση σιδήρου επηρεάζει τα οστά περιλαμβάνει την ενσωμάτωση του σιδήρου στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, η οποία, με τη σειρά της, επηρεάζει την περαιτέρω ανάπτυξη τους και μειώνει την ισχύ τάσεως στη μονάδα μεταβολισμού των οστών¹²⁰. Δεδομένου ότι το σώμα δεν έχει αποτελεσματικό μηχανισμό για την απομάκρυνση του σιδήρου, ο μόνος τρόπος για να απομακρυνθεί η περίσσεια του σιδήρου είναι η χρήση χηλικών ενώσεων που δεσμεύουν τον σίδηρο. Οι χηλικές ενώσεις επιτρέπουν την απέκκριση σιδήρου μέσω των ούρων και/ή κοπράνων. Αλλά και θεραπεία αποσιδήρωσης προκαλεί συχνά προβλήματα στην ανάπτυξη των οστών. Η ίδια η δεσφερριζαμίνη που χρησιμοποιείται για την αποσιδήρωση αναστέλλει τη σύνθεση του DNA των οστεοβλαστών, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την διαφοροποίηση των προδρόμων οστεοβλαστών και τον σχηματισμό κολλαγόνου, μολονότι ενισχύει την απόπτωση των οστεοβλαστών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν υπερβολικά υψηλές δόσεις δεσφερριζαμίνη¹²¹.

Το επικρατές σχήμα θεραπείας σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA σε γενικές γραμμές είναι η αποφυγή των πρόωρων μεταγγίσεων αίματος και θεραπείας αποσιδήρωσης. Θεραπεία με μεταγγίσεις ξεκινάει αργότερα στην πορεία της νόσου όταν αρχίζουν να εκδηλώνονται οι επιπλοκές. Κατά συνέπεια, σε αντίθεση με την μείζονα β-MA, ο ρόλος της θεραπείας με μεταγγίσεις στη αντιμετώπιση της ενδιάμεση β-MA έχει περιοριστεί. Στη μελέτη OPTIMAL CARE, ασθενείς με ενδιάμεση β-MA, οι οποίοι τοποθετήθηκαν σε σχήματα μετάγγισης (διαλείπουσα ή τακτική) υπέστησαν λιγότερες επιπλοκές, κυρίως επέκταση μυελού των οστών, πνευμονική υπέρταση, και

θρόμβωση. Οι επιπλοκές της ενδιάμεση β-MA σχετίζονται με την χρόνια αναιμία, την αναποτελεσματική ερυθροποίηση και την αιμόλυση, ενώ παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό υπερφόρτωση σιδήρου και τις επιπλοκές που σχετίζονται με αυτήν συμπεριλαμβανομένης της καρδιακή ανεπάρκεια και των ενδοκρινικών διαταραχών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, η οστεοπόρωση και υπογοναδισμός¹²².

Επέκταση του μυελού των Οστών

Η εξωμυελική ερυθροποίηση είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός όπου η δραστηριότητα του μυελού των οστών αυξάνει σε μια προσπάθεια να ξεπεραστεί η χρόνια αναιμία που χαρακτηρίζει την ενδιάμεση β-MA, που οδηγεί στο σχηματισμό ερυθροποιητικών μαζών που κυρίως επηρεάζουν τον σπλήνα, το ήπαρ και τους λεμφαδένες. Οι μάζες αυτές μπορούν να ανιχνευθούν με απεικονιστική μαγνητική τομογραφία και μπορούν να προκαλέσουν νευρολογικά προβλήματα, όπως η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, παραπληγία και σχηματισμό ενδοθωρακικών μαζών¹²³ (Εικόνα 12).

Η επέκταση του μυελού των οστών, η οποία είναι ένα τυπικό εύρημα σε ασθενείς με μείζονα β-MA ή και ενδιάμεση β-MA, έχει θεωρηθεί ως μια σημαντική αιτία καταστροφής των οστών. Προκαλεί μηχανική διάσπαση του σχηματισμού των οστών, οδηγώντας σε λέπτυνση φλοιού, αυξημένη παραμόρφωση και ευθραυστότητα των οστών.

Με την βοήθεια του υποδοχέα της τρανσφερίνης βρέθηκε αυξημένη δραστηριότητα του μυελού των οστών, ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων ή ακόμη και υποπλασία μυελού¹²⁴. Ωστόσο, δεν βρέθηκε καμία άμεση συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ορού της διαλυτής μορφή του υποδοχέα της τρανσφερίνης και της σοβαρότητας της οστεοπόρωσης.



Εικόνα 12. Μάζα εξωμυελικής ερυθροποίησης στον οπίσθιο μεσοθωράκιο χώρο ασθενούς με ενδιάμεσο β-ΜΑ.

Η παθογένεια των οστικών αλλοιώσεων και της οστεοπόρωσης στην μείζονα β-ΜΑ είναι πολύ περίπλοκη και διαφέρει από την παθογένεια των οστικών παραμορφώσεων που εμφανίζονται σε μη μεταγγιζόμενους ασθενείς ενδιάμεσης β-ΜΑ. Οι τελευταίοι αναπτύσσουν παραμόρφωση των οστών, που οφείλεται κυρίως σε επιταχυνόμενη ερυθροποίηση και προοδευτική επέκταση του μυελού των οστών.

Οστική αναδιαμόρφωση, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες

Όπως αναφέρονται και στις προηγούμενες ενότητες πολλοί είναι οι γενετικοί και επίκτητοι παράγοντες που εμπλέκονται στην καταστροφή των οστών στη μείζονα και ελάσσονα β-ΜΑ. Ωστόσο, παρά την λόγω θεραπείας ομαλοποίηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, την επαρκή ορμονική υποκατάσταση, και την αποτελεσματική αποσιδήρωση, οι ασθενείς συνεχίζουν να δείχνουν ένα μη ισορροπημένο οστικό μεταβολισμό με αυξημένη οστική απορρόφηση με αποτέλεσμα σοβαρά μειωμένη οστική πυκνότητα.

Οι ασθενείς με β-ΜΑ δεν έχουν απλά μειωμένη οστική πυκνότητα αλλά όπως υποδεικνύεται από αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών έχουν αυξημένο μεταβολισμό των οστών τους με επιταχυνόμενη τη φάση της οστικής απορρόφησης που οφείλεται σε ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των πρόδρομων οστεοκλαστών⁸². Αυτοί οι ερευνητές έχουν δείξει αυξημένη αναλογία του υποδοχέα RANKL/OPG, ένδειξη ασθένειας υψηλού οστικού μεταβολισμού. Η αυξημένη απορρόφηση των οστών στη

θαλασσαιμία οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στον υπογοναδισμό. Εντούτοις θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης στους ασθενείς με β-ΜΑ προσέφερε μόνο μερική αποκατάσταση της οστεοπόρωσης /οστεοπενίας.

Τα ανωτέρω είχαν σαν αποτέλεσμα οι διάφορες ερευνητικές ομάδες να προσπαθούν να προσεγγίσουν με διαφορετικό τρόπο την διερεύνηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην διαταραχή του οστικού μεταβολισμού των ασθενών με β-ΜΑ στην προσπάθεια τους να εξουδετερώσουν την πρωταρχική επίδραση του υπογοναδισμού. Η μέθοδος που επέλεξαν ήταν η είσοδος στο ερευνητικό πρωτόκολλο για την έρευνα θαλασσαιμικών ασθενών με ίδιο βαθμό υπογοναδισμού ή να προηγείται της μελέτης ορμονική υποκατάσταση και κατά το δυνατό αποκατάσταση των αποτελεσμάτων του υπογοναδισμού.

Άλλο πρόβλημα ήταν η παρακολούθηση των οστικών αλλαγών και της συμμετοχής του οστικού μεταβολισμού στην νόσο. Η οστική πυκνότητα όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος μπορεί να μετρηθεί με διαφορετικούς τρόπους και σε διαφορετικές θέσεις στον σκελετό. Για την καλύτερη σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων ερευνητικών ομάδων είναι χρήσιμο να δίνεται προσοχή και σε αυτή την λεπτομέρεια δεδομένων των διαφορετικών αποδόσεων διαφόρων τρόπων μέτρησης σε ακρίβεια και πιστότητα. Η BMD συνήθως προσδιορίζεται στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (Ο1-Ο4), τον αυχένα του μηριαίου ή και στον καρπό. Συνήθως η οστική πυκνότητα παρακολουθείται με την κλασσική προσέγγιση με διπλής ενέργειας μέτρηση απορρόφησης ακτίνων-Χ (DEXA) και η παρακολούθηση του οστικού μεταβολισμού γίνεται με την βοήθεια διαφόρων βιοχημικών δεικτών οι οποίοι αντανακλούν την οστική αναδιαμόρφωση στο σύνολο του σκελετού.

Αρκετοί ερευνητές χρησιμοποίησαν την μέθοδο της ιστομορφομετρίας με σκοπό να έχουν συγκεκριμένες πληροφορίες στην θέση της πρωτογενούς επιμετάλλωσης και οστικής ανακατασκευής στο ενδιάμεσο επίπεδο οργάνωσης των οστών, στοιχεία που δεν μπορεί να ελεγχθούν με τη χρήση μόνο των βιοχημικών δεικτών. Οι ιστομορφομετρικές μετρήσεις περιελάμβαναν μετρήσεις του όγκου του δοκιδώδους οστού, του όγκου του οστεοειδούς, της επιφανείας οστεοειδούς (δείκτης οστικού σχηματισμού) και της επιφάνειας απορρόφησης (οστική απορρόφηση). Ακόμη με την βοήθεια της ιστομορφομετρίας ήταν δυνατόν να χαρακτηριστεί αν η οστεοπόρωση είναι υψηλού μεταβολισμού ή όχι. Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται ως υψηλού

μεταβολισμού, όταν υπάρχει ενεργός σχηματισμός οστού από τους οστεοβλάστες, αλλά η επιφάνεια οστικού σχηματισμού ξεπερνιέται σε μέγεθος από την επιφάνεια οστεοκλαστικής απορρόφησης. Αντίθετα σε οστεοπόρωση χαμηλού οστικού μεταβολισμού, η πλειονότητα των επιφανειών των οστών ήταν αδρανής, αλλά το επίπεδο της απορρόφησης υπερέβαινε ακόμα και το πολύ χαμηλό επίπεδο οστεοβλαστικής δραστηριότητας.

Η αυξημένη οστική απορρόφηση που παρατηρείται σε ασθενείς με β-ΜΑ και οστεοπόρωση έχει οδηγήσει στην χρήση των διφωσφονικών για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Τα διφωσφονικά είναι ισχυροί αναστολείς της απορρόφησης των οστών μέσω οστεοκλαστών. Δρουν αναστέλλοντας την ανακύκλωση και ωρίμανση των οστεοκλαστών, εμποδίζοντας την ανάπτυξη των προδρόμων μονοκυττάρων σε οστεοκλάστες, επάγοντας την απόπτωση των οστεοκλαστών και διακόπτοντας την προσάρτηση τους στα οστά. Στη οστεοπόρωση της β-ΜΑς, έχουν χρησιμοποιηθεί σχεδόν όλες οι γενιές των διφωσφονικών σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η BMD και να βελτιωθεί η παθολογική αναδιαμόρφωση των οστών. Δια τούτο χρησιμοποιούνται τα διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα της οστεοπόρωσης για την παρακολούθηση της απόκρισης και της διαφοράς μεταξύ ασθενών μείζονος και ενδιάμεσου β-θαλασσαιμίας. Τυχόν διαφορετική απόκριση μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών θα έδειχνε στοιχεία του μηχανισμού της οστεοπόρωσης διότι δεδομένου του μηχανισμού δράσης των διφωσφονικών αναμένεται ασθενείς με οστεοπόρωση υψηλού μεταβολισμού να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία με διφωσφονικά από ασθενείς χαμηλού οστικού μεταβολισμού.

Μελετήθηκε έτσι η επίδραση του παμινδρονικού, β γενιάς διφωσφονικού, σε ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β-ΜΑ και παρόμοιο βαθμό οστεοπόρωσης. Οι επιδράσεις παρακολούθηθηκαν με μέτρηση οστικής πυκνότητας σε συνδυασμό με δείκτες λειτουργίας των οστεοκλαστών [διαλυτό υποδοχέα του (sRANKL), οστεοπροτεγερίνη (OPG)] και της οστικής ανακατασκευής [N-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου-I (NTX), την ισομορφή-5b της ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ όξινης φωσφατάσης (TRACP-5b), την οστική αλκαλική φωσφατάση (bALP), και την οστεοκαλτσίνη (OC)]. Τα επίπεδα των NTX, TRACP-5β, bALP και της OC ήταν σημαντικά υψηλότερα στους θαλασσαιμικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ενώ τα επίπεδα OPG ήταν σημαντικά χαμηλότερα και τα επίπεδα της sRANKL ποικίλα παραμένοντας εντός φυσιολογικών ορίων. Η χορήγηση του

παμινδρονικού ακολουθήθηκε από μια σαφή μείωση των NTX, TRACP-5β, OPG και της οστεοκαλτσίνης, καθώς και από τη σημαντική αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η οποία δεν έδειξε να αλλάζει με την χορήγηση διπλάσιας δόσης παμινδρονικού, αποτελέσματα που συνηγορούσε με το γεγονός ότι το παμινδρονικό αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και οστεοπόρωση¹²⁵.

Σε άλλη έρευνα η ίδια ομάδα μελέτησε ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β-MA και οστεοπόρωση και παρακολούθησε την πορεία της οστικής τους πυκνότητας και με παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας (DEXA) και των δεικτών οστικής απορρόφησης [C-τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου-I (CTX), TRACP-5β], οστικής παραγωγής [οστική αλκαλική φωσφατάση (bALP), οστεοκαλτσίνη (OC), C τελοπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου-I (CICP)], και διεγέρτες των οστεοκλαστών [sRANKL, οστεοπροτεγερίνη (OPG) και οστεοποντίνη] πριν και μετά την θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ. Το ζολεδρονικό οξύ είναι το πιο ισχυρό τρίτης γενιάς αμινοδιφωσφονικό και βρέθηκε πολύ αποτελεσματικό στην μεταεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Βρέθηκε ότι όλοι οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και οστεοπόρωση είχαν υψηλότερες τιμές των δεικτών CTX, bALP, και CICP σε σύγκριση με τις τιμές των υγιών μαρτύρων, δείχνοντας ότι έχουν αυξημένη αναδιαμόρφωση οστού οι ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β-MA και οστεοπόρωση. Η θεραπεία της οστεοπόρωσης των ασθενών επί 12 μήνες με ζολεδρονικό οξύ προκάλεσε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας (χορήγηση κάθε 3 μήνες μίας δόση ζολεδρονικού 4mg). Η αύξηση αυτή συνοδεύτηκε από δραματικές μειώσεις του πόνου των οστών και των δεικτών CTX, bALP, CICP, και OC τόσο της απορρόφησης αλλά και του σχηματισμού των οστών. Η ελάττωση του CTX μάλιστα ήταν πολύ μεγαλύτερη από την ελάττωση των δεικτών σχηματισμού υποδεικνύοντας ότι η ισορροπία της οστικής ανακατασκευής ήταν υπέρ του σχηματισμού των οστών οδηγώντας στην αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης¹²⁶.

Οι Chatterjee και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη δυναμική των οστών σε ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β-MA οι οποίοι ελάμβαναν ταυτόχρονη ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (για να εξουδετερώσουν τις επιπτώσεις υπογοναδισμού) και παμινδρονικό οξύ ως αντι-απορροφητικού των οστών για την θεραπεία οστεοπόρωσης. Στη μελέτη αυτή αξιολογείται η δυναμική των οστών για να

εντοπίζει την ακριβή παθογένεια της οστικής νόσου στην β-MA με παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας (DEXA), σε συνδυασμό με τη μέτρηση των δεικτών της σύνθεσης και απορρόφησης οστών τα τύπου 1 με σταυροειδείς δεσμούς καρβοξυτελικά προ-πεπτίδια (PICP) και τελοπεπτίδια (ICTP), αντιστοίχως, και ιστομορφομετρία κατόπιν βιοψίας της λαγόνιου ακρολοφίας πριν και μετά από θεραπεία με παμινδρονικό οξύ. Από τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώνεται ότι ο τύπος της νόσου των οστών σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA είναι διαφορετική από εκείνη των ασθενών με μείζονα β-MA. Με βάση τα αποτελέσματα οστικής πυκνότητας βρέθηκε ότι ασθενείς με μείζονα β-MA ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία από τους ασθενείς με ενδιάμεση β-MA, αυτό μπορεί να οφείλεται στην πιο έντονη επίδραση του παμινδρονικού στους ασθενείς με μείζονα β-MA επειδή έχουν αυξημένη απορρόφηση οστού. Βάσει των βιοχημικών δεικτών φαίνεται ότι παρόλο που οι αρχικές τιμές PICP και ICTP ήταν παρόμοιες, οι ασθενείς με μείζονα β-MA παρουσίασαν σημαντική μείωση των βιοχημικών δεικτών σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενδιάμεση β-MA¹²⁷.

Η μελέτη ιστομορφομετρίας έδειξε οστεοπενία με μειωμένο σχηματισμό οστεοειδούς, μειωμένη οστική πυκνότητα με ισόρροπο αναδιαμόρφωση των οστών, και ένα μεταβλητό βαθμό της εναπόθεσης σιδήρου στις περιοχές απορρόφηση οστού. Όλοι οι ασθενείς είχαν πριν τη θεραπεία οστεοπενία, με μειωμένο σχηματισμό οστεοειδούς και όγκου οστών (ιστομορφομετρίας) **με υψηλό μεταβολισμό** σε ασθενείς **με μείζονα β-MA** και **με χαμηλό μεταβολισμό** σε ασθενείς **με ενδιάμεση β-MA**. Οι ασθενείς με μείζονα β-MA ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με σημαντική βελτίωση του όγκου των οστών, ενώ οι ασθενείς με ενδιάμεση β-MA παρουσίασαν μικρή ανταπόκριση ή δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με παμινδρονικό οξύ. Τα δεδομένα ιστομορφομετρίας δείχνουν ότι οι ασθενείς με μείζονα β-MA έχουν μια ξεχωριστή παθολογία υψηλού οστικού μεταβολισμού σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενδιάμεση β-MA, οι οποίοι έχουν χαμηλό οστικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα τους συμφωνούν με αυτά των Τέρπου και Βοσκαρίδου (2008)¹²⁸. Οι τελευταίοι έδειξαν επίσης ότι οι ασθενείς με ενδιάμεση β-MA έχουν αυξημένη ερυθροποιητική δραστηριότητα με επέκταση του μυελού των οστών, αλλά ότι ανταποκρίνονται λιγότερο καλά και στο ζολενδρονικό οξύ σε σύγκριση με τους ασθενείς με μείζονα β-MA. Τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα τρανσφερίνης (sTfR) και της ερυθροποιητίνης (Epo) ορού βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA

και συνέχισαν να αυξάνονται με τη θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ παρά την βελτίωση της οστικής πυκνότητας. Επομένως η αύξηση της δραστηριότητας ερυθροποίησης στην ενδιάμεση β-MA συνεχίζεται ανεξάρτητα από τη βελτίωση της οστικής πυκνότητας που προκαλείται με την θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ, ενισχύοντας την υπάρχουσα άποψη ότι η αυξανόμενη ερυθροποίηση αποτελεί σημαντική αιτία της απώλειας οστών της ενδιάμεσης β-MA¹²⁸.

Για την διερεύνηση των οστικών αλλαγών στην MA αλλά και των υπεύθυνων μηχανισμών για την ανάπτυξη τους αναπτύχθηκαν μοντέλα πειραματόζωων με ασθένεια ανάλογη της μείζονος και ενδιάμεσης β-MA. Και οι δύο ομάδες πειραματόζωων εμφάνιζαν παρόμοιες δοκιδώδεις ανωμαλίες των οστών, που χαρακτηρίζονται από μία μείωση του αριθμού των δοκίδων και αυξημένη την απόσταση μεταξύ τους. Φλοιώδεις ανωμαλίες με λεπτότερος φλοιός των οστών και μεγαλύτερη αύξηση του συνόλου μυελού των οστών βρέθηκαν στο μοντέλο ενδιάμεσης β-MA σε σύγκριση με το μοντέλο μείζονος β-MA. Και τα δύο μοντέλα είχαν αλλαγές στις μηχανικές ιδιότητες των οστών υποδηλώνοντας αυξημένη ευθραυστότητα. Πειράματα ιστομορφομετρίας έδειξαν μειωμένο οστικό σχηματισμό και απορρόφηση και στα δύο μοντέλα με μειωμένη έκφραση καθεψίνης K και οστεοκαλτσίνης και μειωμένους δείκτες αντοχής. Τα μοντέλα αυτά θα μπορέσουν να βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης στους ομόζυγους και ετερόζυγους και ιδιαίτερα την ενδιάμεση β-MA¹²⁹.

Διάφορα

Τα διατροφικά ελλείμματα παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με β-MA και μπορούν να συμβάλουν σε ανωμαλίες των οστών. Ειδικότερα, ανεπάρκεια βιταμίνης C μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ενεργοποίηση των οστεοβλαστών και μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέθηκαν με μεταβολές στην ομοιόσταση του ασβεστίου/φωσφορικών, μειωμένη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, και αυξημένες τιμές οστικής απορρόφησης¹³⁰. Σύμφωνα όμως με την μελέτη OFELY δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων, την BMD, τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, μεταξύ γυναικών με 25-OH D επίπεδα κάτω ή άνω των 75, 50 ή 30 nmol / l και συμπέραναν ότι η συγκέντρωση βιταμίνης D δεν μπορεί να είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της υγείας των οστών¹³¹. Τέλος, τα μειωμένα επίπεδα σωματικής

δραστηριότητας, που οφείλονται σε επιπλοκές της νόσου και / ή υπερπροστασία, επηρεάζουν αρνητικά τον μεταβολισμό των οστών, οδηγώντας σε μειωμένο οστικό σχηματισμό και αυξημένη απορρόφηση⁹².

3.3. Ελάσσονα β-MA και οστά

Άτομα με ελάσσονα β-MA ή φορείς β-MAς (ετεροζυγώτες) είναι συνήθως ασυμπτωματικά με φυσιολογική διάρκεια ζωής, αλλά στο περιφερικό αίμα η εικόνα αποκαλύπτει μικρή αναιμία και μικροκύτωση. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές ερευνητικές εργασίες που διερευνούν την πιθανή συσχέτιση της κατάστασης φορέα β-MAς και νόσου των οστών.

Κλασικές ανωμαλίες των οστών και ορατές παραμορφώσεις δεν έχουν παρατηρηθεί στην ελάσσονα β-MA υπάρχουν όμως sporadικές εργασίες που αναφέρουν οστικές διαταραχές σε περιστατικά ασθενών ή σε περιορισμένο δείγμα ατόμων. Το 1991 η N.Greep και οι συν. ανακοίνωσαν περιστατικό μετεμμηνοπαυσιακής ασθενούς 53 ετών, φορέα β-MA, με σοβαρή μορφή οστεοπόρωσης. Μελέτησαν ακόμη ομάδα ένδεκα ασυμπτωματικών ατόμων με στίγμα β-MA χωρίς κανένα άλλο γνωστό παράγοντα κινδύνου οστεοπόρωσης στα οποία μέτρησαν την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου. Βρήκαν μειωμένη οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη και το ισχίο των ασθενών με θαλασσαιμία και πρότειναν ότι η ελάσσονα β-MA αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση¹³². Στη μελέτη βέβαια αυτή δεν υπήρχε ομάδα υγείων αντίστοιχης ηλικίας και άλλων χαρακτηριστικών για σύγκριση με την υπό μελέτη ομάδα. Αντίθετα αργότερα από μελέτη που έγινε σε ομάδα ασθενών με ελάσσονα β-MA (22 προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 21 άνδρες) όπου προσδιορίστηκαν η οστική πυκνότητα αλλά και βιοχημικοί δείκτες του μεταβολισμού των οστών (ασβέστιο, φωσφορικά ορού, αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλτσίνη, παραθορμόνη, και ο λόγος ασβεστίου/κρεατινίνης στα ούρα 3ωρου νηστείας) δεν επέτυχε να δείξει διαφορά με την ομάδα μαρτύρων, συμπεραίνοντας ότι ελάσσονα β-MA δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου οστεοπόρωσης¹³³.

Υπάρχουν και μελέτες μεμονωμένων περιστατικών όπου περιγράφονται οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου σε ελάσσονα β-MA¹³⁴, όπως περιστατικό με αμφοτερόπλευρα παθολογικά κατάγματα ισχίου σε ασθενή με στίγμα β-MA που υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη ολική αρθροπλαστική ισχίου¹³⁵. Λόγω του μεμονωμένου των περιστατικών δεν μπορούν να εκτιμηθούν αυτά τα αποτελέσματα παρά μόνο σαν

ενδείξεις για ανάγκη περαιτέρω σοβαρής έρευνας σε μεγάλο δείγμα για την διερεύνηση της πιθανότητας συσχέτισης της ελάσσοнос β-MA με οστεοπόρωση.

Το 1984 πραγματοποιήθηκε μια άλλη μελέτη σε 58 ασθενείς με στίγμα β-MA με ρευματοειδή αρθρίτιδα και έγινε σύγκριση με ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα χωρίς στίγμα β-MA. Βρήκανε μικρότερο αριθμό των συστηματικών επιπλοκών που παρατηρούνται συνήθως σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ιδιαίτερα ρευματοειδή οζίδια, σε ασθενείς με στίγμα β-MA, και υπήρχε ένας πιο σοβαρός βαθμός οστεοπόρωσης σε ασθενείς με στίγμα β-MA και ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα χωρίς στίγμα¹³⁶.

Ο Montecucco και οι συν. σε μελέτη τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα άτομα με στίγμα β-MA έχουν υψηλό επιπολασμό μιας πολυαρθρίτιδας που μοιάζει με την ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά όχι με άλλες φλεγμονώδεις ρευματικές ασθένειες, όπως η νόσο του συνδετικού ιστού και η οροαρνητική σπονδυλοαρθρίτιδα. Πρότειναν δε ότι η λεγόμενη αρθρίτιδα των φορέων β-MA δεν αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα, όπως πιστευόταν παλαιότερα, αλλά ότι μπορεί να θεωρηθεί ως μια ήπια μορφή της οροαρνητικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας¹³⁷. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και από την ομάδα των G. Castellino και συν. που συμπέραναν ότι οι φορείς β-MA έχουν μια υψηλότερη επικράτηση μιας ήπιας μορφής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες πιθανόν μεταβάλλουν την ευαισθησία του ατόμου και διευκολύνουν την ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ή θα μπορούσε να υπάρχει δευτερογενής παράγοντας ως προς βιολογία της β-MA που προδιαθέτει σε ασθένειες όπως ρευματοειδούς αρθρίτιδας¹³⁸.

Σύμφωνα με τις συστάσεις του συμποσίου του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institutes of Health -NIH) που αφορούσε την αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος σε κοινές πολύπλοκες ασθένειες, θα πρέπει να υπάρχει συνεχής ενημέρωση με δεδομένα και μελλοντικές υποθέσεις που αφορούν ένα θέμα και βασίζονται σε στατιστικά στοιχεία με μεγάλο μέγεθος δείγματος, αλλά επίσης να αξιολογεί και τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από μικρά δείγματα και να αξιολογεί επίσης την αλληλεπίδραση του γονότυπου με το περιβάλλον¹³⁹.

Χρειάζεται ποικιλία προσεγγίσεων για να γίνουν αντιληπτά όλα τα δεδομένα σε όλες τις δυνατές πτυχές, όπου κάθε μία από αυτές είναι πιθανόν να συμβάλουν στην αιτιολογία της νόσου. Ομιλητές επίσης συμφώνησαν ότι υπάρχει ανάγκη να αναπτυχθούν νέες στατιστικές μέθοδοι και εργαλεία μέτρησης για την εκτίμηση

πληροφοριών που μπορεί να χαθούν από την συμβατική μέθοδο όπου είναι απαραίτητο μεγάλο μέγεθος δείγματος για να επισημανθεί οποιαδήποτε σημαντική επίδραση.

Σύμφωνα ακόμη με εργασία που δημοσιεύεται στο Nature υπάρχει η πιθανότητα μοναδικά σε σημασία αποτελέσματα λόγω μικρού δείγματος να χάνονται στη μετάφραση, λόγω μη ύπαρξης ικανοποιητικών μεθόδων ανάλυσης δεδομένων για την ανίχνευση πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων¹⁴⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα φαινοτύπων στην ετερόζυγη κατάσταση της β-μεσογειακή αναιμίας, περιλαμβάνοντας στο ένα άκρο την ενδιάμεση β-MA με βαριά κλινική εικόνα όπως συμβαίνει στην με επικρατή τρόπο κληρονομούμενη β-MA ασταθών αλυσίδων έως την ασυμπτωματική κατάσταση της ελάσσονος β-MA (φορέας). Η σοβαρότητα της κλινικής μορφής σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της ανισορροπίας των α/β αλυσίδων και την περίσσεια α σφαιρίνης. Οι ασθενείς με ενδιάμεση β-MA συνήθως δεν είναι μεταγγιζοεξαρτώμενοι, αρχίζουν θεραπεία βάσει της κλινικής και εργαστηριακής τους εικόνας. Αυτός είναι και ο βασικός λόγος που οι παράγοντες οι υπεύθυνοι για τις κλινικές εκδηλώσεις της είναι κυρίως η αναποτελεσματική ερυθροποίηση, η χρόνια αιμολυτική αναιμία και η υπερφόρτωση σιδήρου, που είναι και οι βασικοί παράγοντες των κλασικών παραμορφώσεων του σκελετού. Η ελάττωση της οστικής πυκνότητας και οι ανωμαλίες στον οστικό μεταβολισμό (οστική σύνθεση και απορρόφηση) που παρατηρείται στους ασθενείς με β- MA χαρακτηρίζει και τους ασθενείς με ενδιάμεση β-MA. Έχουν εντοπισθεί αρκετοί γενετικοί και επίκτητοι παράγοντες που υπεισέρχονται στην παθογένεια της οστεοπόρωσης των ασθενών με ενδιάμεση β-MA η οποία μάλιστα βρέθηκε να είναι χαμηλού μεταβολισμού σε αντίθεση με την υψηλού βαθμού μεταβολισμού της μείζονος β-MA, με αποτέλεσμα μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με διφωσφονικά. Σποραδικές ανακοινώσεις υπάρχουν που διερευνάται η πιθανότητα η ελάσσονα β-MA να είναι παράγοντας κινδύνου οστεοπόρωσης που στηρίζονται όμως σε μικρό αριθμό περιστατικών ή μεμονωμένων περιπτώσεων. Δεδομένης της ετερογένειας της κατάστασης της ελάσσονος β-MA, παρατηρήσεις τέτοιες θα πρέπει να αξιολογούνται υπό το πρίσμα της γενετικής ετερογένειας της νόσου και των τυχόν

αλληλεπιδράσεων γονιδίων–περιβάλλοντος με τη βοήθεια νέων στατιστικών μεθόδων ειδικών για κληρονομικές ασθένειες .

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η β-θαλασσαιμία είναι μια κληρονομική αναιμία η οποία μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο που προκαλείται από τη μείωση ή απουσία σύνθεσης της β-σφαιρίνης. Υπάρχει ευρύ φάσμα φαινοτύπων στη β-MA όπου στο ένα άκρο του φάσματος είναι η ελάσσονα β-MA, μια κλινικά ασυμπτωματική με ήπια υποχρωμία και μικροκυττάρωση αναιμία και στο άλλο άκρο η μείζονα β-MA, με έντονη αναιμία ασθενών εξαρτώμενων από συνεχείς μεταγγίσεις και αποσιδήρωση από το πρώτο έτος της ζωής τους, και την ενδιάμεση β-MA που περιλαμβάνει ασθενείς μεταξύ των δύο αυτών άκρων. Η β-MA χαρακτηρίζεται ως ετερόζυγη όταν η βλάβη εντοπίζεται στο ένα από τα δύο αλληλόμορφα γονίδια των αλυσίδων της ομάδας β και ως ομόζυγη όταν η βλάβη εντοπίζεται και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια. Η ετερόζυγη μορφή συνήθως περιλαμβάνει ασθενείς με ενδιάμεση β-MA και ελάσσονα β-MA. Καθοριστικός παθοφυσιολογικός παράγοντας της κλινικής σοβαρότητας των συνδρόμων β-MA είναι ο βαθμός ανισορροπίας μεταξύ των α/μη α αλυσίδων σφαιρίνης. Οποιοσδήποτε παράγοντας μπορεί να μειώσει αυτή την ανισορροπία μπορεί να προκαλέσει βελτιωτική επίδραση της κλινικής εικόνας της β-MA και το αντίθετο.

Τρεις είναι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της ενδιάμεσης β-MA: η μη αποδοτική ερυθροποίηση, η χρόνια αιμολυτική αναιμία και η υπερφόρτωση με σίδηρο. Οι ασθενείς με ενδιάμεση β-MA, λόγω μη αποδοτικής ερυθροποίησης, εμφανίζουν υπερπλασία του μυελού των οστών καθώς και εμφάνιση εξωμυελικών θέσεων ερυθροποίησης. Η μυελική υπερπλασία οδηγεί στις χαρακτηριστικές σκελετικές ανωμαλίες όπως αυτές του κρανίου και του προσώπου, καθώς και λέπτυνση του οστικού φλοιού με εκδήλωση παθολογικών καταγμάτων. Η υπερφόρτωση σιδήρου, που σε ασθενείς με μείζονα β-MA είναι κυρίως αποτέλεσμα των μεταγγίσεων, σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA οφείλεται κυρίως σε αυξημένη από το έντερο απορρόφηση σιδήρου. Έτσι, αν και ο ρυθμός υπερφόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA (χωρίς ή με σποραδικές μεταγγίσεις) είναι βραδύτερη από εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς με μείζονα β-MA (τακτικά μεταγγιζόμενοι), οι πρώτοι αναπόφευκτα θα υποφέρουν από υπερφόρτωση σιδήρου η οποία προκαλεί έναν αριθμό από σοβαρές επιπλοκές όπως καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοκρινικές ανωμαλίες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και υπογοναδισμό. Οι

ενδοκρινικές διαταραχές συνδέονται με πολλές οστικές διαταραχές (από καθυστέρηση ανάπτυξης, σκελετικές δυσμορφίες έως και οστεοπόρωση). Άλλες αλλοιώσεις που εμφανίστηκαν ιδιαίτερα σε ενδιάμεση β-MA είναι η ασβεστοποίηση των μεσοσπονδύλιων δίσκων, η πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων (λόγω μη τακτικών μεταγίσεων και υπερπλασίας μυελού των οστών), πόνου αρθρώσεων υπό μορφή αρθραλγιών και γενικευμένου και μείωση της οστικής πυκνότητας -οστεοπόρωση. Βάσει των μέχρι σήμερα γνώσεων και ερευνητικών δεδομένων φαίνεται ότι οι ανωμαλίες στον οστικό μεταβολισμό (οστική σύνθεση και απορρόφηση) σε ασθενείς με β- MA είναι πολυπαραγοντικές. Έχουν εντοπισθεί να συμμετέχουν αρκετοί γενετικοί (πολυμορφισμό Sp1 του γονιδίου COLIA 1, ο πολυμορφισμός FokI, και BsmI του υποδοχέα της βιταμίνη D κα.) και επίκτητοι παράγοντες. Αφετέρου οι επίκτητοι παράγοντες, υπογοναδισμός, υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης (οφειλόμενα σε εναπόθεση σιδήρου) καθώς και η διαταραχή του άξονα GH/ IGF θεωρούνται από τα σημαντικά αλλά όχι αποκλειστικά αίτια της οστεοπενίας/οστεοπόρωσης στους ασθενείς με μείζονα β- MA αλλά και σε αυτούς με ενδιάμεση β-MA. Η επιταχυνόμενη ερυθροποίηση και η προοδευτική επέκταση του μυελού των οστών στους μη μεταγγιζόμενους ή σποραδικά μεταγγιζόμενους ασθενείς ενδιάμεσης β-MA φαίνεται να συμμετέχει σε σημαντικό βαθμό στην παθογένεια των οστικών αλλοιώσεων και της οστεοπόρωσης. Διερεύνηση δε των μηχανισμών οστικής αναδιαμόρφωσης και μεταβολισμού έδειξαν ότι η οστεοπόρωση σε ασθενείς με ενδιάμεση β-MA ήταν χαμηλού μεταβολισμού σε σύγκριση με αυτήν των ασθενών με μείζονα β-MA και για τον λόγο αυτό έδειχναν και φτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία με διφωσφονικά.

Άτομα με ελάχιστο β-MA (φορείς), ανήκουν στην ετερόζυγη μορφή είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές ερευνητικές εργασίες που διερευνούν την πιθανή συσχέτιση της ελάχιστου β-MAς και νόσου των οστών. Κλασικές ανωμαλίες των οστών και ορατές παραμορφώσεις δεν έχουν παρατηρηθεί υπάρχουν όμως μελέτες μικρών δειγμάτων όπου περιγράφονται αυξημένη ελάττωση της οστικής πυκνότητας ή ακόμη μεμονωμένα περιστατικά με οστεονέκρωση και σοβαρή οστεοπόρωση. Επιπλέον, αρκετοί ερευνητές ήδη από το 1975 συνέδεσαν την παρουσία μιας ήπιας μορφής ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή και πολυαρθρίτιδας με μορφή ήπιας οροαρνητικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας με την κατάσταση της ελάχιστου β-MA.

SUMMARY

b-thalassaemia (b-MA) is a common inherited autosomal recessive anemia caused by a decrease in or an absence of b-globin synthesis. There is a wide spectrum of phenotypes in b-MA where at one end of the spectrum is the minor b-MA, a clinically asymptomatic with mildly hypochromic and microcytic anemia and at the other the major b-MA, with profound anemia patients dependent on regular transfusions and chelation therapy from the first year of their life, and a condition intermediate between major and minor form (intermediate b-MA). The b-MA classified as heterozygous when the mutation is detected in one of the two gene alleles of the β cluster chains and as homozygous when the mutation is detected in both alleles. In the heterozygous state are usually included patients with intermediate or minor b-MA. The decisive pathophysiological factor for the clinical severity of b-MA syndromes is the extend of imbalance between the α / non- α globin chains. Any factor which reduce the degree of this imbalance have an ameliorating effect on the clinical phenotype of b-MA and vice versa.

Three are the main factors responsible for the clinical manifestations of the intermediate b-MA: ineffective erythropoiesis, chronic hemolytic anemia and iron overload. Patients with intermediate b-MA, such ineffective erythropoiesis exhibit bone marrow hyperplasia and extramedullary erythropoiesis. Bone marrow hyperplasia leads to characteristic skeletal abnormalities such as the skull and face, and cortical thinning of the bones with can result to pathological fractures. The iron overload, which is primarily the result of transfusions in patients with major b-MA, is mainly due to increased iron gut absorption in the intermediate b-MA patients. Thus, although the rate of iron overload is slower in intermediate b-MA patients(non-transfused or sporadically transfused) than that observed in major b-MA patients (regularly transfused), the first suffer from iron overload which causes a number of serious complications such as heart failure and endocrine disorders such as diabetes and hypogonadism etc. Endocrine disorders associated with several bone disorders (growth delay, skeletal deformities up to osteoporosis). Other changes occurring particularly in intermediate b-MA is the intervertebral discs calcification, premature epiphyseal closure (due to irregular blood transfusions and bone marrow hyperplasia), joint pain, arthralgia and generalized decrease in bone density (osteoporosis). Up-to-date knowledge and research showed that bone metabolism abnormalities (bone synthesis and resorption) in patients with b-MA are multifactorial. Several genetic

(Sp1 polymorphism of the gene COLIA 1, polymorphism FokI, and BsmI receptor of vitamin D u.) and acquired factors are implicated. On the other hand the acquired factors, hypogonadism, hypothyroidism, hypoparathyroidism and diabetes mellitus (due to iron overload) as well as axis GH / IGF dysfunction considered important but not the only causes of osteopenia / osteoporosis in the major as well intermediate b-MA patients. The accelerated hemopoiesis and progressive bone marrow expansion in the non-transfused or sporadically transfused patients of intermediate b-MA appears to be significantly involved in bone lesions and osteoporosis pathogenesis. The investigation of the bone remodeling and turnover mechanisms showed that osteoporosis in patients with intermediate b-thalassemia was a low turnover bone disease compared to that of patients with major beta-thalassemia and this is the reason and showed poor response to bisphosphonates treatment.

Individuals with b- thalassemia minor (trait), are also heterozygotes which are usually asymptomatic. However, many research projects investigate the possible association of the minor b-thalassaemia state and bone disease. The classical bone abnormalities and visible deformities of b-thalassaemia have not been observed the trait state, but there are studies of small samples or even isolated cases describing increased reduction of bone density or even isolated cases with severe osteoporosis and osteonecrosis. Moreover, since 1975 several researchers linked the presence of a mild rheumatoid arthritis or of polyarthritis in the mild form of seronegative rheumatoid arthritis to the minor b-thalassaemia state.

BIBLIOGRAFIA

1. Zago MA, Falcao RP, Pasquini R, editors. Hematologia: fundamentos e pratica. Sao Paulo: Atheneu; 2004.
2. Sonati MF & Costa FF. Hereditary hemoglobinopathies - Sonati MF & Costa FF. *Jornal de Pediatria* - Vol. 84, No. 4 (Suppl), 2008
3. Costa FF, Sonati MF. Hemoglobina: estrutura, sintese e transporte de oxigenio. In: Covas DT, Langhi Junior DM, Bordin JO, editors. Hemoterapia: fundamentos e pratica. Sao Paulo: Atheneu; 2007. p. 27-33.
4. Wenning MR, Sonati MF. Hemoglobinopatias hereditarias. In: Lopes AC, editor. Diagnostico e tratamento. Sao Paulo: Manole; 2007. p. 310-4.
5. Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of β -thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;124:264-74.
6. Catlin AJ. Thalassemia: the facts and the controversies. *Pediatr Nurs*. 2003;29:447-9.
7. Tefferi A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2004;11:58-64.
8. Shah A. Thalassemia syndromes. *Indian J Med Sci*. 2004;58:445-9.
9. Williams TN. Human red blood cell polymorphisms and malaria. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:388-94.
10. Williams TN. Red blood cell defects and malaria. *Mol Biochem Parasitol*. 2006;149:121-7.
11. Filon D, Faerman M, Smith P, Oppenheim A. Sequence analysis reveals a β -thalassaemia mutation in the DNA of skeletal remains from the archaeological sites of Akhziv, Israel. *Nat Gen* 1995; 9:365-8.
12. Weatherall DJ. Common genetic disorders of the red cell and the δ malaria hypothesis. *Ann Trop Med Parasitol* 1987;81:539-48
13. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. In: Rodgers GP, ed. *Baillière's Clinical Haematology*. London: Bailliere Tindall; 1998. p. 1-52.
14. <http://globin.cse.psu.edu/hbvar/menu.html>, <http://www.bx.psu.edu>.
15. Efstratiadis, A., Posakony, J.W., Maniatis, T., Lawn, R.M., O'Connell, C., Spritz, R.A., DeRiel, J.K., Forget, B.G., Weissman, S.M., Slightom, J.L., Blechl, A.E., Smithies, O., Baralle, F.E., Shoulders, C.C. & Proudfoot, N.J. (1980) The structure and evolution of the human beta-globin gene family. *Cell*, 21, 653-668.
16. Thein SL. Genetic modifiers of β -thalassaemia *Haematologica* 2005; 90:649-660.
17. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. In: Rodgers GP, ed. *Baillière's Clinical Haematology*. London: Bailliere Tindall; 1998. p. 1-52.
18. Thein SL. Molecular genetics of α -thalassaemia. In: McArthur JR, Lee SH, Wong JEL, Ong YW, eds. *Haematology 1996*. Education Programme of the 26th congress of the International Society of Haematology. Singapore: ICH, 1996:236-40.
19. Cao A., Galanello R. Beta-thalassaemia, *Genetics IN Medicine* • Volume 12, Number 2, February 2010

-
20. Murru S, Poddie D, Sciarratta GV, et al. A novel beta-globin structural mutant, Hb Brescia (beta 114 Leu-Pro), causing a severe beta-thalassemia intermedia phenotype. *Hum Mutat* 1992;1:124–128.
 21. Thein SL. Is it dominantly inherited beta thalassaemia or just a beta-chain variant that is highly unstable? *Br J Haematol* 1999;107:12–21.
 22. Kong Y, Zhou S, Kihm AJ, et al. Loss of alpha-hemoglobin-stabilizing protein impairs erythropoiesis and exacerbates beta-thalassemia. *J Clin Invest* 2004;114:1457–1466.
 23. Schrier, S.L. (2002) Pathophysiology of thalassemia. *Current Opinion in Hematology*, 9, 123–126.
 24. Wickramasinghe SN. The morphology and kinetics of erythropoiesis in homozygous *b*-thalassaemia. In: *Congenital disorders of erythropoiesis*. Amsterdam: Elsevier, 1976:221-37.
 25. Shinar E, Rachmilewitz EA. Haemoglobinopathies and red cell membrane function. *Baillieres Clin Haematol* 1993;6:357-69.
 26. Grinberg LN, Rachmilewitz EA. Oxidative stress in *b*-thalassemic red blood cells and potential use of antioxidants. In: Beuzard Y, Lubin B, Rosa J, eds. *Sickle cell disease and thalassaemia: new trends in therapy*. London: Colloque INSERM/John Libby Eurotext, 1995:519-24.
 27. Sorensen S, Rubin E, Polster H, Mohandas N, Schrier S. The role of membrane skeletal-associated alpha-globin in the pathophysiology of betathalassemia. *Blood* 1990;75:1333-6.
 28. Shalev O, Repka T, Goldfarb A, et al. Deferiprone (L1) chelates pathologic iron deposits from membranes of intact thallemic and sickle RBC both in vitro and in vivo. *Blood* 1995;86:2008-13.
 29. Galanello, R., Cao, A. (1998) Relationship between genotype and phenotype. *Thalassemia intermedia*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 850, 325–333.
 30. Weatherall, D.J., Clegg, J.B. (2001) *The Thalassaemia Syndromes*, 4th edn. Blackwell Science, Oxford.
 31. Weatherall DJ, Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet* 2001; 2:245–255
 32. Adams JG 3rd, Coleman MB. Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. *Semin Hematol*. 1990; 27:229-238
 33. Olivieri NF. The beta-thalassaemias. *N Engl J Med* 1999; 341:99-109.
 34. Cappellini MD, Cerino M, Marreli S, et al. *Thalassaemia intermedia*: clinical aspects and management. *Haematologica*. 2001; 86:194-196.
 35. Borgna-Pignatti, C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2007; 138: 291–304.
 36. Taher AT, Otrrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability *Blood Rev* 2008; 22:283-292.
 37. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta-thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol* 2007; 139:3-13.
 38. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, Moroney JW, Reed CH, Luban NL, Wang RH, Eling TE, Childs R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S, Miller JL. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007; 13:1096-1101.

-
39. Valore EV, Ganz T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40:132-138.
 40. Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. *Blood* 2008; 111:924-931.
 41. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, Nielsen P, Harmatz P, Vichinsky E. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:329-332.
 42. H. L. Muncie Jr. and J. S. Campbell, "Alpha and β thalassemia," *American Family Physician*, vol. 80, no. 4, pp. 339–344, 2009.
 43. R. Di Matteo, F. Liuzza, F. Pezzillo, L. Gerardino, and G. Maccauro, "Subtrochanteric femoral fracture in a 26 year old woman affected by β -thalassemia major due to minor trauma: analysis of bone modification causing the complication," *Clinica Terapeutica*, vol. 158, no. 5, pp. 425–429, 2007.
 44. D. Rund and E. Rachmilewitz, " β -thalassemia," *The New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 11, pp. 1135–1146, 2005.
 45. C. Borgna-Pignatti, M. D. Cappellini, P. De Stefano et al., "Survival and complications in thalassemia," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1054, pp. 40–47, 2005.
 46. C. Borgna-Pignatti, S. Rugolotto, P. De Stefano et al., "Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine," *Haematologica*, vol. 89, no. 10, pp. 1187–1193, 2004
 47. Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(13):5680-5684.
 48. Seubert N, Royer Y, Staerk J, et al. Active and inactive orientations of the transmembrane and cytosolic domains of the erythropoietin receptor dimer. *Mol Cell*. 2003;12(5):1239-1250.
 49. Cappellini MD, Tavazzi D, Duca L, et al. Metabolic indicators of oxidative stress correlate with haemichrome attachment to membrane, band 3 aggregation and erythrophagocytosis in betathalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 1999; 104(3):504-512.
 50. Kuypers FA, Yuan J, Lewis RA, et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood*. 1998;91(8):3044-3051.
 51. Bonjour, J.P., Theniutz, G., Buchs, B., Slosman, D. & Rizzoli, R. (1991) Critical years and stage of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 555–563.
 52. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (1997) Methods for bone density measurement. *Journal of Internal Medicine*, 241, (Suppl. 739), 12–22.
 53. Wonke, B. Annotation: bone disease in β -thalassaemia major. *Br. J. Haematol*. 103, 897–901 (1998). An up-to-date outline of the acquired and potential genetic factors that might modify osteoporosis in β -thalassaemia.
 54. Cefalu, C.A. (2004) Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Current Medical Research and Opinion*, 20, 341–349.

-
55. P. Szulc & P. D. Delmas Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis *Osteoporos Int* (2008) 19:1683–1704
 56. Hernandez J. D., Wesseling K., Pereira R., Gales B., Harrison R., Salusky I. B. Technical Approach to Iliac Crest Biopsy *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008 3(Supplement_3): S164–S169.
 57. Recker, R.R., Kimmel, D.B., Parfitt, A.M., Davies, K.M., Keshawarz, N. & Hinders, S. (1988) Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *Journal of Bone and Mineral Research*, 3, 133–144.
 58. Chatterjee Ratna, Shah Farrukh T, Davis Bernard A, Byers Margaret, Sooranna Dev, Bajoria Rekha, Pringle Jean, Porter John B Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in b-thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome, 2012; *British Journal of Haematology*. doi: 10.1111/bjh.12048
 59. Kiel, D. P., Demissie, S., Dupuis, J., Lunetta, K. L., Murabito, J. M. and Karasik, D. (2007). Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC. Med. Genet.* 8 Suppl. 1, S14.
 60. Rivadeneira, F., Styrkarsdottir, U., Estrada, K., Halldorsson, B. V., Hsu, Y. H., Richards, J. B., Zillikens, M. C., Kavvoura, F. K., Amin, N., Aulchenko, Y. S. et al. (2009). Twenty bone-mineral density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 41, 1199-1206
 61. Everts, V., de Vries, T. J. and Helfrich, M. H. (2009). Osteoclast heterogeneity: lessons from osteopetrosis and inflammatory conditions. *Biochim. Biophys. Acta* 1792, 757-765.
 62. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002(3):CD000333.
 63. Meyer HE, Pedersen JI, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(2):117-123.
 64. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 6 2011;CD000333
 65. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* Apr 28 2004;291(16):1999-2006
 66. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* Mar 23 2009;169(6):551-61.
 67. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 12 2010;340:b5463.
 68. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the

-
- Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. Jul 17 2002;288(3):321-33.
69. Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, et al. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med*. May 2010;123(5):469.e1-7.
 70. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:632-637.
 71. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. May 3 2007;356(18):1809-22.
 72. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg C, et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. Nov 2011;59(11):2084-90.
 73. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm>.
 74. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res*. 2006;21(2):283-91.
 75. Schwarz EM, Ritchlin CT. Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1:S7
 76. Cooley TB, Lee P.A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Transactions of the American Pediatric Society*. 1925;37:29–30.
 77. Pootrakul P, Hungsprenges S, Fucharoen S, Bayink D, Thompson E, English E, Lee M, Burnell J, Finch C 1981 Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. *N Engl J Med* 304:1470–1473.
 78. M Azam and N Bhatti, Hair-on-end appearance *Arch Dis Child*. 2006 ; 91(9): 735.
 79. The imaging of tropical diseases : with epidemiological, pathological, and clinical correlation / Philip E. S. Palmer, Maurice M. Reeder, Daniel H. Connor, Ian J. Dunn, S. P. Bohrer - 2nd rev. ed. - Berlin [etc.] : Springer, cop. 2001.
 80. Currarino, G. & Erlandson, M.E. (1964) Premature fusion of epiphyses in Cooley's anaemia. *Radiology*, 83, 656 664.
 81. Middlemiss JH: Sick cell anemia. *J Fac Radiol Lond* 9:16-24, 1958. Middlemiss JH, Raper AB: Skeletal changes in the haemoglobinopathies. *J Bone Joint Surg* 48B:693-702, 1966
 82. Cockshott WP, Weaver EJM: Primary tropical splenic abscess: a misnomer. *Brit J Surg* 49:665-669, 1962.
 83. Kaufmann, T., Coleman, M., Giardina, P., Nisce, L.X. (1991) The role of radiation therapy in the management of haematopoietic neurologic complications in thalassaemia. *Acta Haematologica*, 85, 156 159
 84. Lawson, J.P., Albow, R.C., Pearson, A. (1981) The ribs in thalassemia. *Pediatric Radiology*, 140, 663 672.

-
85. De Sanctis, V., Pinamonti, A., Di Palma, A., Sprocati, M., Atti, G., Gamberini, M.R. & Vullo, C. (1996) Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *European Journal of Pediatrics*, 155, 368–372.
 86. Vogiatzi MA, Macklin EA, Fung EB, et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res.* 2009;24(3):543–557.
 87. Origa R, Fiumana E, Gamberini MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A, Paglietti E, Galanello R, Borgna-Pignatti C 2005 Osteoporosis I b-thalassemia: Clinical and genetic aspects. *NY Acad Sci* 1054:451–456.
 88. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW 2000 Bone mineral metabolism in adults with b-thalassemia major and intermedia. *Br J Haematol* 111:902–907.
 89. T.A. Manolio, et al, “ Finding the missing heritability of complex diseases,” *Nature* ,461:747–753, 2009.
 90. Gratwick GM, Bullough PG, Bohne WH, Markenson AL, Peterson CM. Thalassaemic osteoarthropathy. *Ann Intern Med.* 1978 ; 88(4):494-501.
 91. Weatherall DJ, Clegg JB: *The Thalassaemia Syndromes*, 4th ed. Oxford, Blackwell Scientific, 2001.
 92. Korovessis PG, Milis ZT, Spastris PM, Urania P, Spyropoulos P. Acetabular protrusion in thalassemia. A report of four cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; (254):199-204.
 93. Aessopos A, Tsironi M, Polonifi K, Baltopoulos P, Vaiopoulos G. Intervertebral disc calcification in thalassemia intermedia. *Eur J Haematol.* 2008;80(2):164-7.
 94. Praveen L. Basanagoudar, Shivinder S. GILL, Mandeep S. Dhillon, Ram K. Marwaha Premature epiphyseal fusions in Beta Thalassaemia *Acta Orthop. Belg.*, 2010, 76, 114-119.
 95. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA. Premature fusion of the proximal humeral epiphysis in thalassemia. *Am J Radiol* 1983 ; 140 : 239-244
 96. Currarino C, Erlandson ME. Premature fusion of epiphysis in Cooley’s anemia. *Radiology* 1964 ; 83 : 656-664.
 97. E. Voskaridou, E. Terpos New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia *Br J Haematol*, 127 (2004), 127–139.
 98. Rachid Haidar, Khaled M. Musallam, Ali T. Taher, Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major, *Bone*, 2011 ;48(3):425-432.
 99. Vogiatzi MA, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Oliveri N, Kirby M, Kwiatkowski JL, Cunningham M, Holm I, Lane J, Schneider R, Fleisher M, Grady RW, Peterson C, Giardina PJ for the Thalassemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24(3):543–57.
 100. Guzeloglu-Kayisli O, Cetin Z, Keser I, Ozturk Z, Tuncer T. Relationship between Sp1 polymorphism, osteoporosis in b thalassemia major patients. *Pediatr Int* 2008; 50:474–476

-
101. Uitterlinden, A.G., H. Burger, C.M. van Duijn, *et al.* 2000. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 43: 1456–1464.
 102. Wonke, B. (1998) Bone disease in β -thalassaemia major. *British Journal of Haematology*, 103, 897–901.
 103. Jensen, C.E., Tuck, S.M., Agnew, J.E., Koneru, S., Morris, R.W., Yardumian, A., Prescott, E., Hoffbrand, A.V. & Wonke, B. (1998) High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *British Journal of Haematology*, 103, 911–915.
 104. Terpos E , Voskaridou E Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1202 (2010) 237–243.
 105. M. Ferrara, S. M. R. Matarese, M. Francese *et al.*, “Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous β thalassaemia,” *British Journal of Haematology*, vol. 117, no. 2, pp. 436–440, 2002.
 106. Morrison, N.A., Qi, J.C., Tokita, A., Kelly, P.J., Crofts, L., Nguyen, T.V., Sambrook, P.N. & Eisman, J.A. (1994) Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 367, 284–287.
 107. Papadimas, J., Goulis, D.G., Mandala, E., Georgiadis, G., Zournatzi, V., Tarlatzis, B.C. & Bontis, J.N. (2002) Beta-thalassemia and gonadal axis: a cross-sectional, clinical study in a Greek population. *Hormones (Athens)*, 1, 179–187.
 108. Borgna-Pignatt C Modern treatment of thalassaemia intermedia *British Journal of Haematology*, 138, 291–30
 109. Anapliotou, M.L., Kastanias, I.T., Psara, P., Evangelou, E.A., Liparaki, M. & Dimitriou, P. (1995) The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. *Clinical Endocrinology*, 42, 279–287.
 110. Chatterjee, R. & Bajoria, R. (2010) Critical appraisal of growth retardation and pubertal disturbances in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1202, 100–114.
 111. Carmina, E., Di Fede, G., Napoli, N., Renda, G., Vitale, G., Lo Pinto, C., Bruno, D., Malizia, R. & Rini, G.B. (2004) Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcified Tissue International*, 74, 68–71.
 112. R. Haidar, K. M. Musallam, and A. T. Taher, “Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major,” *Bone*, vol. 48, no. 3, pp. 425–432, 2011.
 113. Vassilios Perifanis, Timoleon Vyzantiadis, Konstantinos Tziomalos, Sofia Vakalopoulou, Vassilia Garipidou, Miranda Athanassiou-Metaxa, and Faidon Harsoulis Effect of zoledronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with beta-thalassaemia *Annals of Hematology* (2006) 86 :23
 114. Geusens, P.P. & S. Boonen. 2002. Osteoporosis and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Horm. Res.* 58(Suppl. 3): 49–55.
 115. Morabito, N., A. Gaudio, A. Lasco, *et al.* 2004. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassaemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. *J. Bone Miner. Res.* 19: 722–727.

-
116. Soliman, A.T., N. El Banna, M. Abdel Fattah, *et al.* 1998. Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 47: 541–548.
 117. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, *et al.* Osteoporosis and beta-thalassemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest* 2002;25(4):338-344
 118. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassemia major and intermedia. *Br J Hematol* 2000; 111: 902-907.
 119. Galanello R, Origa R . Beta-thalassemia Renzo Galanello* and Raffaella Origa Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:11
 120. Mahachoklertwattana, P., V. Srikulchayanonta, A. Chuansumrit, *et al.* 2003. Bone histomorphometry in children and adolescents with beta-thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3966–3972.
 121. DeSanctis, V., A. Pinamonti, A. DiPalma, *et al.* 1996. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur. J. Pediatr.* 155:368–372.
 122. Taher, A.T., Musallam, K.M., Karimi, M., El-Beshlawy, A., Belhoul, K., Daar, S., Saned, M.S., El-Chafic, A.H., Fasulo, M.R. & Cappellini, M.D. (2010c) Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*, 115, 1886–1892.
 123. Taher, A., Isma'eel, H. & Cappellini, M.D. (2006a) Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Molecules & Diseases*, 37, 12–20.
 124. Ma, E.S., K.K. Lam, A.Y. Chan, *et al.* 2003. Transferrin receptor-2 polymorphisms and iron overload in transfusion independent β -thalassemia intermedia. *Haematologica* 88: 345–346 [letter].
 125. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A, Loutradi A *et al* (2003) Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 123:730–737
 126. Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, Stoupa E, Spyropoulou E, Kiamouris C, Terpos E (2006) Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 91:1193–1202
 127. R. Chatterjee, FT. Shah, BA. Davis² M. Byers, D. Sooranna, R. Bajoria, J Pringle, JB. Porter Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in β -thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome *Br J Haematol* ;159,(4): 462–471, 2012
 128. Voskaridou, E., Christoulas, D., Christoulas, E. & Terpos, E. (2008) Continuous increase in erythropoietic activity despite the improvement in bone mineral density by zoledronic acid in patients with thalassemia intermedia-induced osteoporosis. *Acta Haematologica*, 119, 40–44.
 129. Vogiatzi MG, Tsay J, Verdalis K, Rivella S, Grady RW, Doty S, Giardina PJ, Boskey AL. Changes in bone microarchitecture and biomechanical properties in the th3 thalassemia mouse are associated with decreased bone

-
- turnover and occur during the period of bone accrual. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(6):484-94.
130. R. Haidar, K. M. Musallam, and A. T. Taher, "Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major," *Bone*, 48(3) 425–432, 2011.
 131. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone*. 2007 ; 40(3) : 716-22. Epub 2006 Nov 16.
 132. N. Greep, A.L. Anderson, J.C. Gallagher "Thalassemia minor: a risk factor for osteoporosis?" *Bone Miner*; 16(1),63-72,1992.
 133. Kalef-Ezra J, Challa A, Chaliasos N, Hatzikonstantinou I, Papaefstathiou I, Cholevas V, Glaros D, Lapatsanis P. Bone minerals in beta-thalassemia minor *Bone* 16(6):651-655, 1995.
 134. M. Madhar, M. Latifi, S. Aziz, B. Essadki, T. Fikry, [Aseptic osteonecrosis of the femoral head in thalassemia minor: a case report]. [Article in French]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.*;91(2):170-2. 2005.
 135. S. Timon, H.M. O'Flynn, D.E. Tate, T.P. Sculco, "Bilateral pathologic fractures in a patient with beta-thalassemia undergoing total hip arthroplasty," *Arthroplasty*,13(2),217-20,1998.
 136. Trotta F, Scaramelli M, Dovigo L *et al.* L'artrite reumatoide del beta-talassemico eterozigote. *Reumatismo*1984;36:225–9.
 137. Montecucco C, Caporali R, Rossi S, Epis O. Rheumatoid arthritis in beta-thalassaemia trait. *Br J Rheumatol*1999;38:1021–2.
 138. G. Castellino, M. Govoni , F. Trotta. Rheumatoid arthritis in β -thalassaemia trait, *Rheumatology* (2000) 39 (11):1286-1287.
 139. B. Eby et al, "Gene-environment interplay in common complex diseases: forging an integrative model—recommendations from an NIH workshop," *Genetic Epidemiology*, Volume 35, Issue 4, pages 217–225, May
 140. T.A. Manolio, et al, " Finding the missing heritability of complex diseases," *Nature* ,461:747–753, 2009.