



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διαχείριση Δρεπανοκυτταρικής αναιμίας κατά την
πανδημία Covid-19**

POST GRADUATE THESIS

**Management of sickle cell disease during the
pandemic Covid-19**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Αριστέα Σκαναβή

Aristea Skanavi

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Management of sickle cell disease during the pandemic Covid-19

Aristea Skanavi

dml21026

aristeaskanavi@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Anastasios Kriebardis

RSECOND SUPERVISOR

Sotirios Fortis

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 10 Φεβρουαρίου 2024

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αριστέα Σκαναβή του Νικολάου, με αριθμό μητρώου 21026 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Αριστέα Σκαναβή

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τον καθηγητή Κριεμπάρδη Αναστάσιο για την πολύτιμη βοήθεια από την αρχή της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας, για την εύρεση θέματος και την υποστήριξη σε όλη την διάρκεια της συγγραφής, με στόχο την καλύτερη προσέγγιση του θέματος. Με τις υποδείξεις του κύριου Κριεμπάρδη, κατάφερα να ολοκληρώσω την διπλωματική εργασία, να αποδώσω και να παρουσιάσω όσο καλύτερα ήταν εφικτό το θέμα που ανέλαβα. Θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον κύριο Σωτήριο Φόρτη για τις συστάσεις και διορθώσεις ώστε να προκύψει ένα αξιόλογο αποτέλεσμα. Επίσης ευχαριστώ την οικογένεια μου καθώς σε όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού με στήριξε και με παρότρυνε να συνεχίσω την προσπάθεια.

Αφιερώσεις

Αφιερώνω την διπλωματική εργασία με θέμα: Διαχείριση της δρεπανοκυτταρική αναιμία κατά την πανδημία Covid-19 στα άτομα που με στήριξαν κατά την εκπόνηση της και στους ανθρώπους που παλεύουν καθημερινά με τόσο σοβαρές παθήσεις και μας επισημαίνουν, ότι παρά τις δυσκολίες πρέπει να συνεχίζουμε να προσπαθούμε κάθε στιγμή.

Περίληψη

Η γνώση της φυσιολογικής ομοιόστασης του ερυθρού αιμοσφαιρίου αποτελεί τη βάση για την κατανόηση παθολογικών καταστάσεων, όπως οι αναιμίες και οι αιμοσφαιρινοπάθειες. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από την παρουσία της HbS και η SCD SS είναι η πιο σοβαρή μορφή της νόσου. Το πιο συχνό σύμπτωμα στη νόσο SCD είναι ο πόνος και η εμφάνιση αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Η SCD είναι μια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η διαχείριση της δρεπανοκυτταρική αναιμίας εξαρτάται από την ιατρική υποδομή και θα χρειαστεί χρόνος για εμφανή πρόοδο στις χώρες υψηλού κινδύνου για SCD. Όμως η πρόληψη παραμένει σημαντική συνιστώσα για την διαχείριση του προβλήματος. Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου νεογνών έχουν αναπτυχθεί σε πολλές χώρες. Μέχρι πρόσφατα η HU ήταν η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία για SCD, ενώ οι μεταγγίσεις είχαν καλύτερα αποτελέσματα για τη μείωση των επώδυνων κρίσεων και του συνδρόμου ACS. Υπάρχουν νέες θεραπευτικές αγωγές, HSCT και εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας.

Η διαχείριση της SCD και των επιπλοκών της κατά τη περίοδο της πανδημίας Covid-19 είναι μια πρόκληση. Οι πάσχοντες με αιματολογικές διαταραχές βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας εξαιτίας της υποκείμενης νόσου. Παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, οι συννοσηρότητες, οι επώδυνες κρίσεις, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι ασθενείς με SCD αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη με Covid-19 και ανάπτυξη επιπλοκών που σχετίζονται με πνευμονία, ARDS, ACS και VOC. Οι έρευνες δείχνουν ευνοϊκή έκβαση σε παιδιά και ήπια έως σοβαρή νόσο σε ενήλικες. Επιπλέον τέθηκαν προκλήσεις σχετικά με τη διασφάλιση αποθεμάτων αίματος, τη δημιουργία μητρώων ασθενών με SCD για την ενημέρωση των ίδιων και του γενικού πληθυσμού και την ανάπτυξη της τηλεϊατρικής. Σχετικά με τη θεραπεία του Covid-19 σε ασθενείς με SCD βασίζεται στην εμπειρία διαχείρισης επιπλοκών που σχετίζονται με SCD. Πρέπει να τονιστεί και η αξία της πρόληψης με τον εμβολιασμό. Οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για SCD και Covid-19 πρέπει να εφαρμόζονται παράλληλα με τη κλασική θεραπεία για τη βελτίωση του αποτελέσματος. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα, αμφιλεγόμενα και ανεπαρκή για αυτό απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με τη σοβαρότητα της νόσου σε ασθενείς με SCD σε σχέση με το γενικό πληθυσμό αλλά και τους τρόπους διαχείρισης των ασθενών κατά τη διάρκεια της πανδημίας και σε ανάλογες μελλοντικές καταστάσεις.

Λέξεις κλειδιά: Δρεπανοκυτταρική νόσος, κορονοϊός, αναιμία, πνευμονία, διαχείριση αίματος, διαχείριση ασθενών με SCD

Abstract

The knowledge of normal red blood cell homeostasis is the basis for understanding pathological conditions, such as anemias and hemoglobinopathies. Sickle cell disease is characterized by the presence of HbS, and SCD SS is the most severe form of the disease. The most common symptom in SCD is pain and the occurrence of vaso-occlusive crisis. SCD is a hypercoagulable condition. The management of sickle cell disease depends on the medical infrastructure and it will take time for evident progress in countries at high risk for SCD. Even though prevention remains an important component for managing the problem, neonatal screening programmes have been developed in many countries. Until recently HU was the only effective treatment for SCD, while transfusions had better results in reducing painful attacks and ACS syndrome. There are new treatments, HSCT and gene therapy application.

Managing SCD and its complications during the Covid-19 pandemic is a challenge. Patients with haematological disorders are at increased risk of morbidity and mortality due to the underlying disease. Risk factors are age, comorbidities, painful crises, genetic and environmental factors. Patients with SCD are at increased risk for infection with Covid-19 and development of complications related to pneumonia, ARDS, ACS and VOC. Research shows a favorable outcome in children and mild to severe disease in adults. In addition, challenges were raised regarding the assurance of blood supplies, the creation of registry to collect data on Covid-19 cases among individuals with SCD, to inform themselves and the general population and the development of telehealth models. Regarding the treatment of Covid-19 in patients with SCD, it is based on experience of managing complications related to SCD. The value of prevention with vaccination must also be emphasized. The new therapeutic approaches for SCD and Covid-19 should be used alongside the classical therapy to improve the outcome. The data are limited, controversial and insufficient, so more studies are needed to confirm severity of the disease in patients with SCD compared to the general population and management methods of patients must be found during the pandemic and in similar future situations.

Key words: SCD, Covid-19, Anaimia, pneumonia, blood management, management of SCD

Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract	ix
Συνοτομογραφίες.....	xi
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	4
Υποκεφάλαιο 1.1 Ερυθρό αιμοσφαίριο και λειτουργία αιμοσφαιρίνης.....	4
Υποκεφάλαιο 1.2 Αναιμία και κατηγορίες αναιμιών.....	8
Υποκεφάλαιο 1.3 Αιμοσφαιρινοπάθειες	11
Κεφάλαιο 2. Δρεπανοκυτταρική νόσος (SCD).....	12
Υποκεφάλαιο 2.1 Ιστορική αναδρομή της δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας	12
Υποκεφάλαιο 2.2 Αιμοσφαιρίνη S.....	14
Υποκεφάλαιο 2.3 Γεωγραφική κατανομή της νόσου.....	15
Υποκεφάλαιο 2.4 Παθοφυσιολογία της SCD	18
Υποκεφάλαιο 2.5 Κλινική εικόνα της Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας	21
Υποκεφάλαιο 2.6 Διάγνωση και διαχείριση ασθενών με SCD.....	23
Υποκεφάλαιο 2.7 Διαθέσιμες θεραπείες για SCD. Πρόσφατες εξελίξεις.....	26
Κεφάλαιο 3. Διαχείριση της SCD κατά την πανδημία COVID-19	29
Υποκεφάλαιο 3.1 Ιστορική Αναδρομή της πανδημίας Covid-19.	29
Υποκεφάλαιο 3.2 Λοίμωξη Covid-19 σε ασθενείς με SCD: Έρευνες και κλινική εμπειρία.	33
Υποκεφάλαιο 3.3 Παρουσίαση πλάνων διαχείρισης της νόσου Covid-19 σε ασθενείς με SCD.....	41
Υποκεφάλαιο 3.4 Αιμοδοσία κατά την πανδημία Covid-19.	45
Υποκεφάλαιο 3.5 Θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη λοίμωξη από Covid-19 σε ασθενείς με SCD.	47
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση.....	50
Συμπέρασμα.....	53
Αναφορές.....	56
Περιεχόμενα Εικόνων.....	61
Πηγές Εικόνων.....	62

Συντομογραφίες

Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
Oxygen, O ₂	Οξυγόνο
Hematocrit, HCT	Αιματοκρίτης
Vaco-occulsive crisis, VOC	Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις
Acute chest syndrome, ACS	Οξύ θωρακικό σύνδρομο
Patient blood management, PBM	Διαχείριση αίματος ασθενών
Hemoglobin, Hb	Αιμοσφαιρίνη
2,3- Biphosphoglyceric Acid, 2,3- BPG	2,3 διφωσφογλυκερικό οξύ
Clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR-Cas9	Τεχνολογία επεξεργασίας γονιδίων, επιτρέπει στοχευμένες αλλαγές DNA
Transcription activator- like effector nucleases, TALEN	Δραστικές νουκλεάσες ενεργοποιητές μεταγραφής
Polymerase chain reaction, PCR	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
Deoxyribonucleic Acid, DNA	Δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ
Glomerular filtration rate, e- GFR	Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Food and Drug Administration, FDA	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ
Nitric oxide, NO	Μονοξείδιο του αζώτου
Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT	Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων
Magnetic resonance imaging, MRI	Μαγνητική τομογραφία
Graft- versus host disease, GVHD	Ασθένεια έναντι μοσχεύματος ξενιστή
Covid-19, Coronavirus disease	Κορονοϊός
Messenger Ribonucleic Acid, m-RNA	Αγγελιοφόρο Ριβονουκλεϊκό οξύ
Angiotensin- converting enzyme-2, ACE2	Μετατροπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης 2

r-RT- PCR	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμερά- σης σε πραγματικό χρόνο
Loop mediated isothermal amplifica- tion, LAMP	Ταχεία ισοθερμική αντίδραση ενί- σχυσης νουκλεϊκών οξέων
RT- PCR	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμερά- σης με αντίστροφη μεταγραφή
Acute respiratory distress syndrome, ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Centers of disease control and Pre- vention, CDC	Κέντρο ελέγχου και πρόληψης νο- σημάτων

Πρόλογος

Η αναιμία είναι η πιο συχνή αιματολογική διαταραχή και αποτελεί έκφραση ποικίλων παθολογικών καταστάσεων με αποτέλεσμα να επηρεάζει μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως (1). Η γνώση της φυσιολογικής ομοιόστασης του ερυθρού αιμοσφαιρίου αποτελεί τη βάση για την κατανόηση παθολογικών καταστάσεων όπως οι αναιμίες και οι λειτουργικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων (2). Το ερυθροκύτταρο είναι το «κλειδί» για όλους τους τύπους αναιμιών (3). Συμβάλλει στην ιστική ανταλλαγή αναπνευστικών αερίων, του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα, μέσω του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Αναιμία ορίζεται η ελάττωση της πυκνότητας της αιμοσφαιρίνης κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Σημαντική παράμετρος είναι ο αριθμός των ερυθροκυττάρων και ο HCT (2). Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική, εμφανίζεται συχνά ως εκδήλωση υποκείμενης νόσου και διακρίνεται στις εξής κατηγορίες: μείωση παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων, αύξηση καταστροφής ερυθρών αιμοσφαιρίων ή απώλεια ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω αιμορραγίας (1).

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν κληρονομικές διαταραχές, που σχετίζονται με την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και διακρίνονται σε ποσοτικές και ποιοτικές (2). Από τις β-αιμοσφαιρινοπάθειες, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και η β-θαλασσαιμία αντιπροσωπεύουν τις πιο κοινές μονογονιδιακές διαταραχές. Η παρατήρηση ότι η αύξηση έκφρασης της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF, αιμοσφαιρίνη F) βελτιώνει τις διαταραχές αυτές, έχουν οδηγήσει σε έρευνες για τους μηχανισμούς αλλαγής της αιμοσφαιρίνης. Οι β-αιμοσφαιρινοπάθειες μπορούν να αναγνωριστούν με προγεννητικό έλεγχο ή με αναλυτικές εξετάσεις (screening test) στα νεογνά, όμως τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου απουσιάζουν κατά τη γέννηση λόγω της επίδρασης της HbF. Η μελέτη της δομής, του σχηματισμού και της λειτουργίας του μορίου της αιμοσφαιρίνης είχε ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη περιπτώσεων γονιδιακής ρύθμισης. Αυτές οι μελέτες έχουν κινητοποιηθεί κυρίως από την ανάγκη για βελτίωση των θεραπειών των αιμοσφαιρινοπαθειών (4).

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από την παρουσία της αιμοσφαιρίνης S (HbS) (5, 6). Πρόκειται για μια δομική παραλλαγή της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (HbA) των ενηλίκων που οφείλεται σε μετάλλαξη στο HBB γονίδιο που οδηγεί σε αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στη θέση 6 της β-σφαιρίνης (β^5 αλλήλιο) του

μορίου της αιμοσφαιρίνης (2,6). Οι μορφές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι η ομόζυγη που κληρονομείται το β^s αλληλίο (β^s / β^s) και αναφέρεται ως sickle cell disease (SCD SS) ή sickle cell anemia (SCA), η διπλή ετεροζυγοτία του β^s με άλλη παθολογική αιμοσφαιρίνη (C, D, E κ.λπ.), με πιο κοινή την β^c (SCD SC) ή ετεροζυγοτία με β θαλασσαιμικό αλληλίο (β^{thal}) που ονομάζεται μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (SCD S/B thalassemia) και η ετερόζυγη μορφή δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (β/β^s) (2,3,5). Η SCD SS είναι η πιο σοβαρή μορφή από τις SCD (5). Στην ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία, τα άτομα συνήθως είναι ασυμπτωματικά, χωρίς αναιμία. Διάφοροι γονότυποι της νόσου έχουν και διαφορετική κλινική πορεία(3).

Η έκφραση της αιμοσφαιρίνης S προκαλεί αλλαγή στο σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, σχήμα δρεπάνου (7). Η κλινική εικόνα των ασθενών με SCD περιλαμβάνει επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, οξύ θωρακικό σύνδρομο, απλαστικές κρίσεις, παγίδευση ερυθρών στο σπλήνα, ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια κ.λπ. Η διαταραχή αυτή έχει ποικίλα συμπτώματα και επιπλοκές. Επομένως η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι σημαντικά για να μειωθούν τα ποσοστά θνησιμότητας (2,7).

Η διαχείριση της SCD και των επιπλοκών της κατά την περίοδο της πανδημίας COVID-19 είναι μια πρόκληση (8). Η εξάπλωση της λοίμωξης του σοβαρού αναπνευστικού συνδρόμου κορονοϊού (SARS-CoV-2) αποτελεί μια κρίση του συστήματος υγείας παγκοσμίως (9). Οι ασθενείς με χρόνιες ασθένειες βρέθηκαν σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Οι πάσχοντες από αιματολογικές διαταραχές αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο εξαιτίας της υποκείμενης νόσου, των θεραπειών τους και κατά την διάρκεια εγκλεισμού της κοινότητας αντιμετώπισαν καθυστερήσεις στη θεραπεία τους (8,10). Οι ασθενείς αυτοί αντιμετώπισαν αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικών επιπλοκών που σχετίζεται με πνευμονία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων (8).

Κατά την πανδημία τα συστήματα υγείας αντιμετώπισαν και το πρόβλημα της αιμοδοσίας. Η απαίτηση για παράγωγα αίματος μειώθηκε καθώς τα συστήματα υγείας έστρεψαν την προσοχή τους στους ασθενείς με COVID-19, τα προγραμματισμένα χειρουργεία αναβλήθηκαν όπως και τα μέχρι τότε περιστατικά άμεσης ανάγκης. Η προσέλευση δοτών αίματος και τα αποθέματα αίματος μειώθηκαν. Παράλληλα η ανάγκη για μεταγγίσεις σε κάποιες καταστάσεις αυξήθηκε, ενώ την ίδια ανάγκη είχαν οι πάσχοντες από αναιμίες και αιμοσφαιρινοπάθειες. Επομένως υπήρξε η ανάγκη αλλαγής των καθημερινών

πρακτικών μετάγγισης στα νοσοκομεία και στρατηγικές όπως η εισαγωγή αξιολόγησης της διαχείρισης του αίματος ασθενών (PBM) (11).

Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με SCD που διαγνώστηκαν με COVID-19 βρέθηκαν στα επείγοντα τμήματα των νοσοκομείων και νοσηλεύτηκαν σε μεγαλύτερα ποσοστά από το γενικό πληθυσμό με VOC και ACS (9). Τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι περιορισμένα και ανεπαρκή, ενώ σε μελέτες παρουσιάζονται μεμονωμένα περιστατικά. Ωστόσο η εμπειρία με τον ιό της γρίπης H1N1 δείχνει ότι οι ασθενείς που έχουν SCD παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών επιπλοκών όπως ACS (8). Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο με COVID-19 στους ασθενείς με SCD είναι οι εξής: ηλικία, συχνοί πόνοι, γονότυπος SCD, προ υπάρχουσα καταστροφή οργάνων (9). Η παθοφυσιολογία της νόσου SCD υποδεικνύει την ανάγκη για ομαδοποίηση των ασθενών από τη περίπτωση σοβαρού κινδύνου της ζωής μέχρι την περίπτωση σοβαρής λοίμωξης με COVID-19, καθώς και ανάλογη διαχείριση (12). Μελέτες έδειξαν αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς με SCD ενώ άλλες αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσο COVID-19 με αβεβαιότητα ανάγκης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ή αυξημένης θνητότητας (9).

Η εμπειρία της διαχείρισης ασθενών με SCD και COVID-19 είναι σε αρχικό στάδιο. Χρειάζονται πολυπλοκότερες έρευνες με περισσότερα δείγματα ασθενών, ώστε να προκύψουν καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς και τον γενικό πληθυσμό (8,9). Ωστόσο έχουν τεθεί σε εφαρμογή σχέδια για διεθνή μητρώα για την αξιολόγηση της κλινικής πορείας και των αποτελεσμάτων στο πληθυσμό ασθενών με SCD. Επιπλέον νέοι θεραπευτικοί στόχοι δημιουργούνται. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το σύνδρομο COVID-19 μπορεί να συνεχίσει να επηρεάζει ένα υψηλό ποσοστό ασθενών καθώς και να επανεμφανίζεται. Επομένως περισσότερες μελέτες για τη διαχείριση αυτών των ασθενών είναι επωφελής για τους ίδιους αλλά και τα συστήματα υγείας (13).

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Υποκεφάλαιο 1.1 Ερυθρό αιμοσφαίριο και λειτουργία αιμοσφαιρίνης.

Η αναιμία είναι μια διαταραχή του αίματος που προκαλείται από την ανεπάρκεια συγκέντρωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοσφαιρίνης. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε φάση της ζωής του ανθρώπου (14). Για την κατανόηση των παθολογικών καταστάσεων που αφορούν τις λειτουργικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης και την αναιμία είναι απαραίτητη η γνώση της φυσιολογικής ομοιόστασης του ερυθρού αιμοσφαιρίου (2). Το ερυθροκύτταρο είναι απύρνηνο κύτταρο με τη μορφή αμφίκυκλου δίσκου, με διάμετρο 7,2μm, πάχος περίπου 2μm και μέσο όγκο 90 fl (3). Προέρχεται από το σύνολο σύνθετων και διαδοχικών διεργασιών διαφοροποίησης και ωρίμανσης του στελεχιαίου αιμοποιητικού κυττάρου (2). Η δομή του είναι απλή και αποτελείται από την κυτταρική μεμβράνη και το κυτταρόπλασμα (3).

Το ερυθρό αιμοσφαίριο έχει υψηλή εξειδίκευση και κύρια λειτουργία την ιστική ανταλλαγή αναπνευστικών αερίων, οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της αιμοσφαιρίνης. Οι μηχανικές του ιδιότητες, όπως το να αντέχει σε πιέσεις αλλά και οι ιδιαιτερότητες του όπως το σχήμα, η αναλογία επιφάνειας προς όγκο, η μεγάλη παραφορψωσιμότητα, η μακρά διάρκεια ζωής του (120 ημέρες) είναι αναγκαίες για να μπορεί να διέρχεται διαμέσου των αγγείων και να διεκπεραιώνονται οι λειτουργίες του (2,3). Η αλλαγή στο σχήμα, στο μέγεθος ή η παρουσία σωματιδίων στα ερυθρά αιμοσφαίρια δίνει χρήσιμες πληροφορίες για τις αιματολογικές διαταραχές σε συνδυασμό πάντα με τις κλινικές παραμέτρους (14).



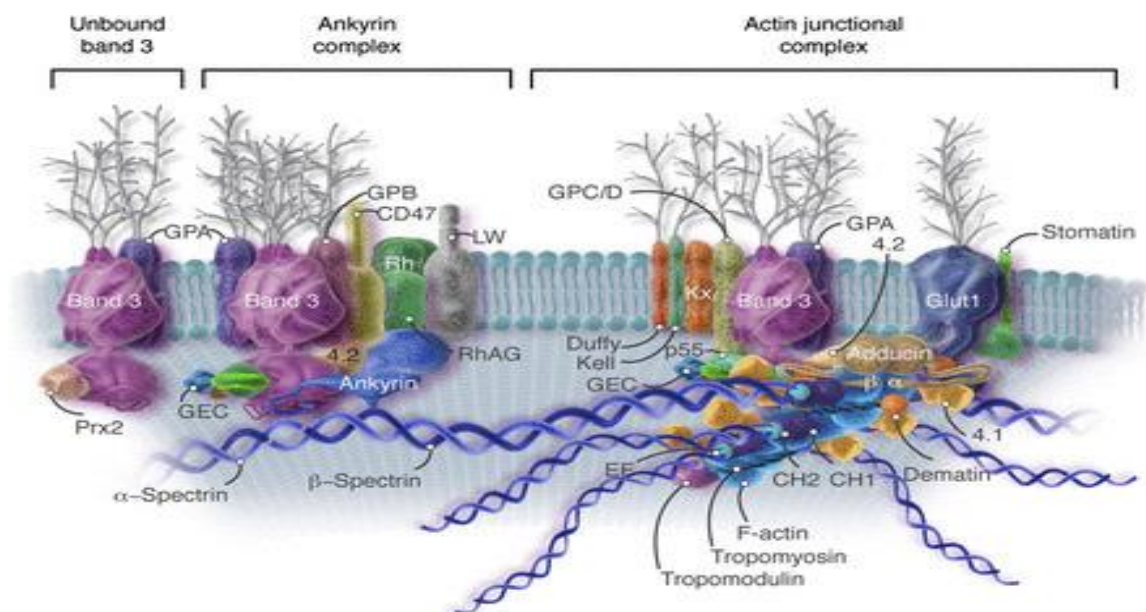
Εικόνα 1. Μικροσκοπική προβολή επιχρίσματος αίματος. Ερυθρό αιμοσφαίριο.

Η κυτταρική μεμβράνη του ερυθρού αιμοσφαιρίου δεν έχει μόνο στηρικτικό ρόλο για το κύτταρο αλλά είναι υπεύθυνη για τις λειτουργικές και μηχανικές του ιδιότητες και

την επιβίωση σε όλη τη διάρκεια ζωής του. Περιλαμβάνει την λιπιδιακή διπλοστιβάδα, εσωτερικές μεμβρανικές πρωτεΐνες και μεμβρανικό σκελετό. Αποτελείται από:

- Λιπίδια 40% (χοληστερόλη, λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια)
- Υδατάνθρακες 8-10%
- Πρωτεΐνες 50-52%
 - Διαμεμβρανικές: γλυκοφορίνες (A,B C, D,E), πρωτεΐνες 3 (band-3)
 - Ενδομεμβρανικές: ένζυμα (ATP-άση κ.α.)
 - Υπομεμβρανικές: σπεκτρίνη-ακτίνη, αγκυρίνη-αντουσίνη, τροπομυοσίνη, υδατοπορίνη- στοματίνη, πρωτεΐνες 2-1, πρωτεΐνες 4-1, πρωτεΐνες 4-2, πρωτεΐνες 4-5, πρωτεΐνες 4-9, πρωτεΐνες 8

Στις λειτουργίες της μεμβράνης συμπεριλαμβάνεται η διατήρηση του φυσιολογικού σχήματος και η αναστρέψιμη παραμόρφωση του ερυθροκυττάρου, τα οποία εξαρτώνται από τη λιπιδιακή σύσταση της, αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών, ενυδάτωση, ιοντική σύσταση, συγκέντρωση και διαλυτότητα αιμοσφαιρίνης. Άλλες λειτουργίες είναι η μεταφορά ουσιών, η αντιγονικότητα και η μεταβίβαση σήματος. Διαταραχή της αλληλεπίδρασης των συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης ή ελλείματα στα συστατικά της δομής της φέρει ως αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργίας και της δομικής ακεραιότητας της μεμβράνης με επακόλουθο την διαταραχή της λειτουργικότητας του ερυθρού αιμοσφαιρίου και την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων (2,3).



Εικόνα 2. Μοντέλο σκελετού ερυθροκυτταρικής μεμβράνης.

Οι βασικές αλληλεπιδράσεις στο σκελετό της μεμβράνης είναι οι κάθετες που συμβαίνουν ανάμεσα στο σκελετό και τη λιπιδική διπλοστιβάδα και οι οριζόντιες που συμβαίνουν ανάμεσα στα συστατικά της μεμβράνης. Στις συνδέσεις στο κάθετο άξονα σημαντικές είναι οι συνδέσεις ανάμεσα στις: πρωτεΐνες band-3, αγκυρίνη, σπεκτρίνη, πρωτεΐνη 4.2, ενώ στον οριζόντιο άξονα οι συνδέσεις ανάμεσα στις: α και β σπεκτρίνες, ανάμεσα στη β σπεκτρίνη με τη πρωτεΐνη 4.1 και ανάμεσα στη πρωτεΐνη 4.1 με την ακτίνη.

Η αιμοσφαιρίνη είναι το κύριο συστατικό του κυτταροπλάσματος του ερυθρού αιμοσφαιρίου και η βιοσύνθεση της έχει σημασία για την ερυθροποίηση (3). Από την ενεργοποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση της αιμοσφαιρίνης επηρεάζεται και η ερυθροποίηση. Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων και η κάθε μια συνδέεται με ένα μόριο αίμης. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες διακρίνονται σε α και σε μη α σφαιρίνες (β, γ, δ). Η πρωτοταγής δομή των αλυσίδων σχηματίζεται από τη σειρά των αμινοξέων και καθορίζει την χημική συμπεριφορά τους (2).

Η αίμη συμμετέχει στη ρύθμιση της ίδιας της της σύνθεσης αλλά και στη σύνθεση των σφαιρινών. Η βιοσύνθεση κάθε σφαιρίνης γίνεται στα ριβοσώματα των ερυθροβλαστών και των δικτυοερυθροκυττάρων, ακολουθεί τις αρχές της πρωτεϊνοσύνθεσης και κωδικοποιείται από γονίδια (3). Στον άνθρωπο από δυο ομάδες γονιδίων εξαρτάται η σύνθεση αιμοσφαιρινών: την α περιοχή (ζ γονίδιο, δυο α γονίδια τα α1 και α2) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16 και τη β περιοχή (ε, γ, δ, β) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 (2,4).

Οι φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες κατά την ανθρώπινη ανάπτυξη προκύπτουν από τις αλλαγές στην έκφραση γονιδίων των αιμοσφαιρινών, οι οποίες είναι: η εμβρυονική (1^ο εμβρυϊκό τρίμηνο) που αλλάζει στην εμβρυϊκή (κύρια αιμοσφαιρίνη στο έμβρυο) και με τη σειρά της η εμβρυϊκή που αλλάζει σε ενήλικη. Οι ε και ζ αλυσίδες παράγονται μόνο το πρώτο τρίμηνο της εμβρυϊκής ζωής και μετά δίνουν τη θέση τους στις β και α αντίστοιχα (2,3). Η κύρια αιμοσφαιρίνη της ενδομήτριας ζωής είναι η F αιμοσφαιρίνη, ενώ μετά τη γέννηση αποτελεί <1% της συνολικής αιμοσφαιρίνης του ατόμου. Η αιμοσφαιρίνη A είναι η επικρατούσα μορφή αιμοσφαιρίνης μετά τη γέννηση (2,14).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση αιμοσφαιρινών στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης.

Φάση ανάπτυξης	Αιμοσφαιρίνη	Σύνθεση σφαιρινών
Εμβρυονική	Gower-1	$\zeta_2\epsilon_2$
	Gower-2	$\alpha_2\epsilon_2$
	Portland	$\zeta_2\gamma_2$
Εμβρυϊκή	F	$\alpha_2\gamma_2$
Ενήλικη	A (>95%)	$\alpha_2\beta_2$
	A2 (<3,5%)	$\alpha_2\delta_2$
	F (<1%)	$\alpha_2\gamma_2$

Στη δευτεροταγή δομή της αιμοσφαιρίνης, στις α και οι β σφαιρίνες, το μεγαλύτερο μέρος της πολυπεπτιδικής αλυσίδας σχηματίζει α -έλικα, επιτρέποντας την αναδίπλωση των αλυσίδων στο επίπεδο και κάθε μόριο αίμης βρίσκεται στη σχηματιζόμενη κοιλότητα. Η αλληλουχία ελικοειδών και μη ελικοειδών τμημάτων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας συνιστά την τριτοταγή δομή της αιμοσφαιρίνης με την αναδίπλωση των αλυσίδων στο χώρο. Η τεταρτοταγής δομή είναι αποτέλεσμα σύνδεσης των τεσσάρων αλυσίδων, με την αναδίπλωση των υπομονάδων της που διατηρούνται στη θέση αυτή μέσω δεσμών αλάτων, δεσμών υδρογόνου και υδρόφοβων δεσμών ώστε να σχηματιστεί ένα τετραμερές μόριο αιμοσφαιρίνης. Η πολυπλοκότητα του ιδιαίτερου αυτού μορίου είναι σημαντική για επιτελεί τη βασική του λειτουργία, δηλαδή τη εύκολη σύνδεση με το O_2 στους πνεύμονες και την αποδέσμευσή του στους ιστούς (2,3).

Η σύνδεση της αιμοσφαιρίνης με το O_2 συνιστά το μόριο της οξυαιμοσφαιρίνης. Η δέσμευση και η αποδέσμευση O_2 εκφράζονται με τη καμπύλη κορεσμού αιμοσφαιρίνης, όπου η μία συντεταγμένη εκφράζει τον % κορεσμό της Hb (% οξυαιμοσφαιρίνη) και η άλλη συντεταγμένη την μερική πίεση οξυγόνου (PO_2) σε mmHg. Το σιγμοειδές σχήμα της καμπύλης εκφράζει την ικανότητα της Hb να δεσμεύει O_2 όταν αυξάνεται η χημική συγγένεια μεταξύ Hb και O_2 (πνεύμονες) και να το αποδεσμεύει όταν μειώνεται η χημική συγγένεια (ιστοί) (2,3). Η συγγένεια της Hb με το O_2 εξαρτάται και από κάποιους άλλους παράγοντες όπως: θερμοκρασία, pH και τη συγκέντρωση 2,3 BPG (2).

Η επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία επιτυγχάνεται με διάφορες μεταβολικές οδούς με σκοπό την πρόσληψη ενέργειας. Το ερυθρό αιμοσφαίριο πρέπει να διατηρήσει τη λειτουργικότητά του. Ακόμα το ερυθρό αιμοσφαίριο που έχει χάσει το σχήμα, αν επιβιώσει καθίσταται μη λειτουργικό καθώς η αιμοσφαιρίνη οξειδώνεται σε μεθαιμοσφαιρίνη (2). Η γήρανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι φυσιολογική

διαδικασία. Όμως υπάρχουν παθολογικές καταστάσεις κατά τις οποίες τα ερυθρά αιμοσφαίρια υφίστανται μορφολογικές αλλοιώσεις και χάνουν τη λειτουργικότητά τους (2,3).

Ωστόσο ο αριθμός των μορφολογικών αλλοιώσεων των ερυθροκυττάρων είναι μικρότερος από τον αριθμό των μοριακών βλαβών που σχετίζονται με την αναιμία (2). Η κλινική εκδήλωση εξαρτάται από τη παρουσία γονιδιακής βλάβης σε ομόζυγη ή ετερόζυγη κατάσταση, η διεισδυτικότητα και το είδος της μοριακής βλάβης. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις στα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν ως αποτέλεσμα την αιμόλυση, ευθραυστότητα, μειωμένη ικανότητα παραμόρφωσης και τελικά την παγίδευση και την απομάκρυνσή τους από το σπλήνα (2,3). Η μελέτη της δομής και της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη παραδειγμάτων γονιδιακής ρύθμισης και έχει κινητοποιήσει σταδιακά την έρευνα για τη βελτίωση των θεραπειών για τις αιμοσφαιρινοπάθειες (4).

Υποκεφάλαιο 1.2 Αναιμία και κατηγορίες αναιμιών

Η αναιμία είναι μια αιματολογική διαταραχή που οφείλεται στην ανεπάρκεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης (1,14). Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (ΠΟΥ) η αναιμία επηρεάζει 1,6 δισεκατομμύρια ανθρώπους που αποτελούν το 24,8 % του πληθυσμού και αποτελεί τη δεύτερη αιτία ασθενειών παγκοσμίως (14). Ορίζεται ως μείωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα <12 g/dl στις γυναίκες και <13,5 g/dl στους άνδρες, λαμβάνοντας υπ' όψη την ηλικία, το φύλο και την εγκυμοσύνη στις γυναίκες (1,2). Οι τύποι αναιμιών μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τα κλινικά (κληρονομικές, επίκτητες, χρόνιες, οξείες), αιτιοπαθογενετικά και μορφολογικά τους χαρακτηριστικά αλλά και με βάση την ερυθροποιητική ικανότητα του μυελού των οστών (3).


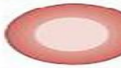

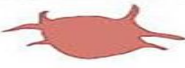
















Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να παρουσιάζεται ως εκδήλωση υποκείμενης νόσου, ενώ οφείλεται στις εξής πιθανές κατηγορίες αιτιών: μείωση παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων, αύξηση καταστροφής ερυθρών αιμοσφαιρίων ή απώλεια ερυθρών λόγω αιμορραγίας (1). Όταν πραγματοποιείται μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυτό έχει συνέπεια τη μείωση μεταφοράς οξυγόνου από το αίμα στους ιστούς και επομένως την υποξία στα κύτταρα των ιστών. Στη περίπτωση αυτή ενεργοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί όπως:

- η αύξηση της ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς

- μείωση συγγένειας με το οξυγόνο ώστε να απελευθερωθεί μεγαλύτερο ποσό οξυγόνου
- μείωση της κατανάλωσης του οξυγόνου μέσω αύξησης γλυκόλυσης και αύξησης κατανάλωσης γλυκόζης ώστε να παραχθεί ενέργεια
- ανακατανομή αιμάτωσης ιστών, με σκοπό την προστασία ευαίσθητων στην υποξία οργάνων, εγκεφάλου και μυοκαρδίου
- αύξηση καρδιακής παροχής
- αύξηση ρυθμού αναπνοής.

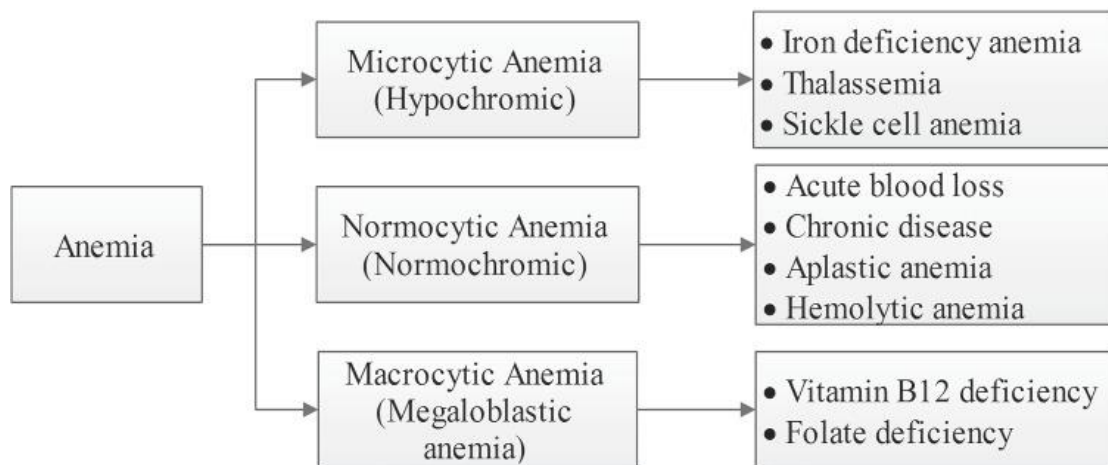
Το ιστορικό και η κλινική εξέταση συμβάλουν στη διάγνωση της αναιμίας (2). Η βαρύτητα της αναιμίας έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων (3). Στη περίπτωση ταχείας και ξαφνικής εμφάνισης αναιμίας λόγω απώλειας αίματος παρατηρείται ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και αίσθημα κόπωσης κ.α. Ενώ σε καταστάσεις χρόνιου νοσήματος η αναιμία είναι ήπια και παρατηρείται έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B12 κ.α. Άλλα κλινικά ευρήματα είναι η ωχρότητα του δέρματος, ευαισθησία στο ψύχος, εντερικές διαταραχές, ανορεξία, νυχτερινά μυϊκά άλγη κ.α. (3).

Η τελική διάγνωση γίνεται με βάση τις εργαστηριακές εξετάσεις που περιλαμβάνουν τη γενική αίματος, την μικροσκοπική παρατήρηση επιχρίσματος αίματος (2). Η παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (χρώμα, σχήμα, παρουσία σωματιδίων παρέχει σημαντικές πληροφορίες (14).

Size variation	Hemoglobin distribution	Shape variation	
Normal 	Hypochromia 1+ 	Target cell 	Acanthocyte 
Microcyte 	2+ 	Spherocyte 	Helmet cell (fragmented cell) 
Macrocyte 	3+ 	Ovalocyte 	Schistocyte (fragmented cell) 
Oval macrocyte 	4+ 	Stomatocyte 	Tear drop 
Hypochromic macrocyte 	Polychromasia (Reticulocyte) 	Sickle cell 	Burr cell 

Εικόνα 3. Φυσιολογικά και παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια.

Σημαντικές παράμετροι είναι ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο αιματοκρίτης, προσδιορισμός δικτυοερυθροκυττάρων, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η παρουσία παθολογικών κυττάρων και οι υπόλοιπες εργαστηριακές παράμετροι που απαρτίζουν την γενική αίματος (2,14). Η κατηγοριοποίηση της αναιμίας βασίζεται σε αυτές τις παραμέτρους όπως είναι οι εξής: MCV (μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, MCHC (μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης), MCH (μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης) και RDW (εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων). Με τον συνδυασμό αυτών των παραμέτρων γίνεται η κατηγοριοποίηση των αναιμιών σε μικροκυτταρική/υπόχρωμη, ορθοκυτταρική/ορθόχρωμη και μακροκυτταρική (14).



Εικόνα 4. Κατηγοριοποίηση αναιμίας.

Η μικροκυτταρική αναιμία ορίζεται ως η αναιμία όπου το MCV είναι <80 fl. Η πιο κοινή αιτία είναι η ανεπάρκεια σιδήρου (σιδηροπενική αναιμία), αλλά υπάρχουν και άλλες αιτίες όπως οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η αναιμία χρόνιας νόσου και η σιδηροβλαστική αναιμία (1).

Υποκεφάλαιο 1.3 Αιμοσφαιρινοπάθειες

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι κληρονομικές διαταραχές που προκύπτουν από ποιοτικά ή ποσοτικά ελαττώματα στη παραγωγή του γονιδίου της σφαιρίνης (4) Διακρίνονται σε ποσοτικές (μειωμένη παραγωγή σφαιρινικών αλυσίδων), όπως οι θαλασσαιμίες και σε ποιοτικές (παραγωγή παθολογικών σφαιρινικών αλυσίδων (2)). Η δρεπανοκυτταρική αναιμία (sickle cell anaemia, SCD) και η β-θαλασσαιμία είναι οι πιο διαδεδομένες β-αιμοσφαιρινοπάθειες παγκοσμίως (4). Οι αιμοσφαιρινοπάθειες δεν συνοδεύονται κατ' ανάγκη και με αναιμία (3). Οι θαλασσαιμίες οφείλονται σε ανεπάρκεια σύνθεσης των α ή των β σφαιρινικών αλυσίδων(2). Η δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από την παρουσία της παθολογικής S- αιμοσφαιρίνης (HbS) (2).

Οι περισσότερες αιμοσφαιρινοπάθειες κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα με συνέπεια την εμφάνιση ετεροζυγωτών που είναι ασυμπτωματικοί ή ομοζυγωτών που εκδηλώνουν βαριά μορφή της νόσου και εξαρτώνται από μεταγγίσεις αίματος (1,2). Η θαλασσαιμία σχετίζεται με το οικογενειακό ιστορικό, παρατηρείται κυρίως στις χώρες της Μεσογείου, Ινδίας, νοτιοανατολικής Ασίας και Κίνας. Στη θαλασσαιμία παρατηρείται μεγάλη ποικιλία φαινοτύπων με επίπτωση στην επιβίωση και τη ποιότητα ζωής των ασθενών (1). Η β-θαλασσαιμία προκαλείται από απουσία ή σοβαρά μειωμένη παραγωγή της αλυσίδας β-σφαιρίνης που οδηγεί σε αναιμία και αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Οι ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία εξαρτώνται από τακτικές μεταγγίσεις αίματος και αποσιδήρωση για την επιβίωση. Αν και αυτές οι ασθένειες αποτελούν επίκεντρο έρευνας για περισσότερο από έναν αιώνα, με σαφώς καθορισμένες μοριακές γενετικές βάσεις, οι στρατηγικές θεραπείας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την παθοφυσιολογία της νόσου. Ενώ η διαχείριση συμπτωμάτων και η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων φαίνεται να κυριαρχούν. Η υδροξυκαρβαμίδη (υδροξυουρία) είναι επί του παρόντος η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά διορθώνει εν μέρει τα αιματολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Επίσης η αλλογενής μεταμόσχευση στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε ίαση, αλλά απαιτείται η εύρεση συγγενή δότη, που δεν είναι πάντα εφικτό, ενώ υπάρχουν και κίνδυνοι απόρριψης μοσχεύματος. Η νοσηρότητα και η θνητότητα που σχετίζονται με τις επιπτώσεις της μεταμόσχευσης παραμένουν σημαντική πρόκληση.

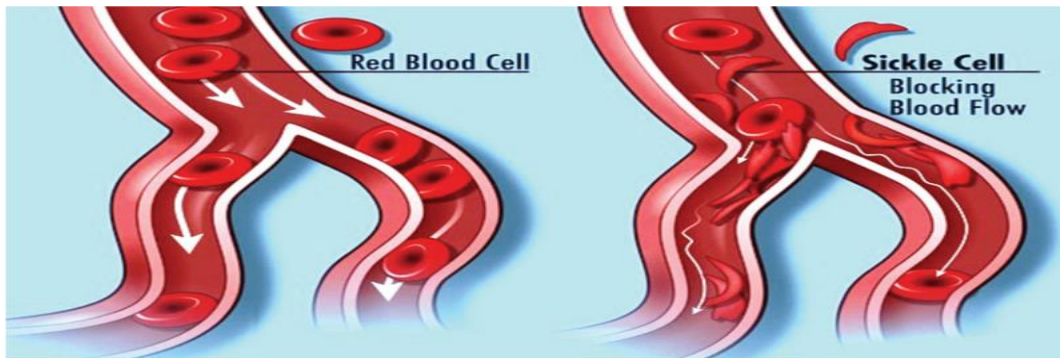
Οι β-αιμοσφαιρινοπάθειες μπορούν να αναγνωριστούν με προγεννητική διάγνωση ή προσυμπτωματικό έλεγχο νεογνών, αν και τα κλινικά χαρακτηριστικά δεν είναι

εμφανή λόγο της ευνοϊκής επίδρασης της HbF αιμοσφαιρίνης. Όταν μειώνονται τα επίπεδα της HbF τότε εκδηλώνονται οι κλινικές διαταραχές. Το υψηλό ποσοστό έκφρασης της HbF στην ενήλικη ζωή είναι μια κατάσταση που αναφέρεται ως κληρονομική επιμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH). Ακόμα και μέτρια αύξηση της HbF βελτιώνουν την βαρύτητα των β-αιμοσφαιρινοπαθειών. Γίνεται μακροχρόνια προσπάθεια ερευνών για να εντοπιστούν φαρμακολογικοί επαγωγείς της HbF σε ενήλικα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η χρήση της υδροξυκαρβαμίδης, έχει αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της HbF σε πολλούς ασθενείς. Ωστόσο ο μηχανισμός δράσης της παραμένει ασαφής στην επαγωγή της HbF, ενώ τα οφέλη της φαίνεται υπερβαίνουν στην περίπτωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Παράλληλα γίνονται όλο ένα και περισσότερες προσπάθειες γονιδιακής θεραπείας με μια σειρά υποσχόμενων αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών (2,4).

Κεφάλαιο 2. Δρεπανοκυτταρική νόσος (SCD)

Υποκεφάλαιο 2.1 Ιστορική αναδρομή της δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας

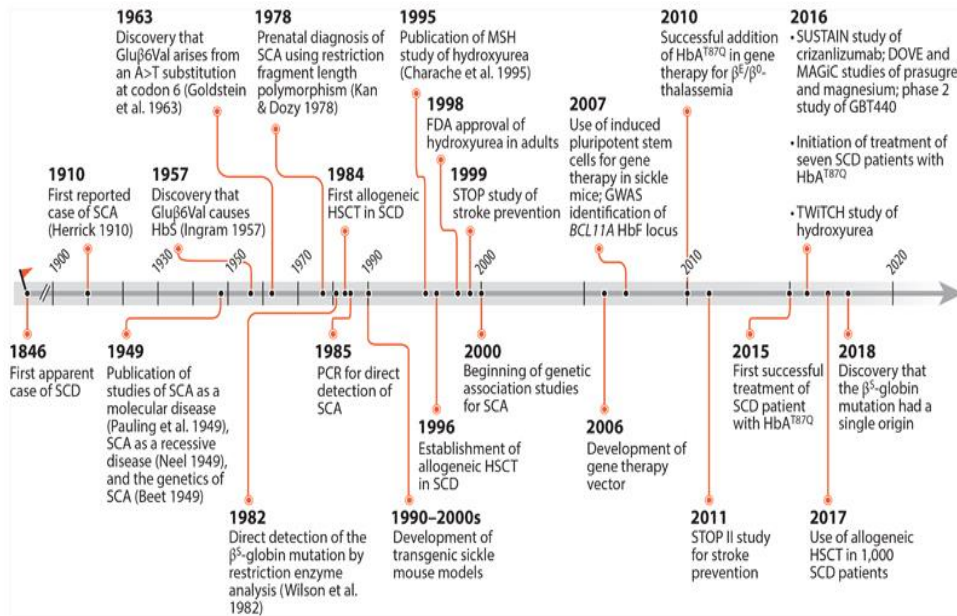
Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μια σοβαρή κληρονομική κατάσταση η οποία οφείλεται στην μετάλλαξη του γονιδίου της β-σφαιρίνης που οδηγεί σε αντικατάσταση του γλουταμικού οξέος από το αμινοξύ βαλίνη και συγκεκριμένα στη θέση 6 της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης (3,5,7). Το αποτέλεσμα αυτής της αντικατάστασης είναι η παραγωγή ενός παθολογικού μορίου β-σφαιρίνης, που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη S (HbS) (7). Η έκφραση της HbS προκαλεί αλλαγές στα ερυθρά αιμοσφαίρια που αποκτούν σχήμα δρεπάνου (δρεπανοκύτταρα) και γίνονται σκληρά, δύσκαμπτα με μικρή παραφορφοσιμότητα. Με τον τρόπο αυτό συσσωρεύονται και προσκολλώνται στα τοιχώματα των μικρών αγγείων, εμποδίζοντας τη ροή του αίματος και προκαλώντας προβλήματα υγείας σε παιδιά και ενήλικες όπως τη δρεπανοκυτταρική αναιμία (7).



Εικόνα 5. Φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια και δρεπανοκύτταρα.

Η SCD περιεγράφηκε για πρώτη φορά επίσημα στη δυτική βιβλιογραφία το 1910 από τον Αμερικανό ιατρό James Herrick, όταν ανέφερε μια περίπτωση αναιμίας, που σχετίστηκε με την παρουσία δρεπανοκυττάρων σε επίχρισμα περιφερικού αίματος ενός φοιτητή από τη Γρανάδα (5). Αργότερα το 1949 η SCA ανακοινώθηκε ως μοριακή ασθένεια, όταν οι Pauling και Itano απέδωσαν τη βάση του στη παρουσία μιας μη φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης HbS με την εξέλιξη των μοριακών διαγνωστικών μεθόδων και την καθιέρωση προγεννητικού ελέγχου (15). Το 1957, ο Ingram ανακάλυψε ότι η HbS προκλήθηκε από αντικατάσταση ενός αμινοξέος (γλουταμικού οξύ, θέση 6 της β-σφαιρίνης). Το 1963, οι Goldstein et al έδειξαν ότι η αλλαγή του αμινοξέος προέκυψε από την αλλαγή μιας μονής βάσης (A>T) στο κωδικόνιο 6 (rs334) (15).

Στις δεκαετίες του 1970 και του 1980 παρατηρήθηκε βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών που γεννήθηκαν εκείνο το διάστημα. Το 1970 δημιουργήθηκαν κέντρα SCD στην Αμερική. Το 1994 η μέση ηλικία θανάτου ασθενών είχε ανέλθει στα 48 και 42 έτη για γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα. Στα χρόνια που ακολούθησαν υπήρξε βελτίωση με την καθιέρωση προσυμπτωματικού ελέγχου στα νεογνά και με τη λήψη μέτρων (χρήση πενικιλίνης, εμβολίων για κοινές βακτηριακές παθήσεις, χρήση υδροξυκαρβαμίδης) (5). Πιο πρόσφατα οι μελέτες με SCA απέδειξαν δυνατότητα συσχέτισης με όλο το γονιδίωμα στην ανακάλυψη γονιδίων που μπορεί να έχουν κλινική ή θεραπευτική σημασία (15).

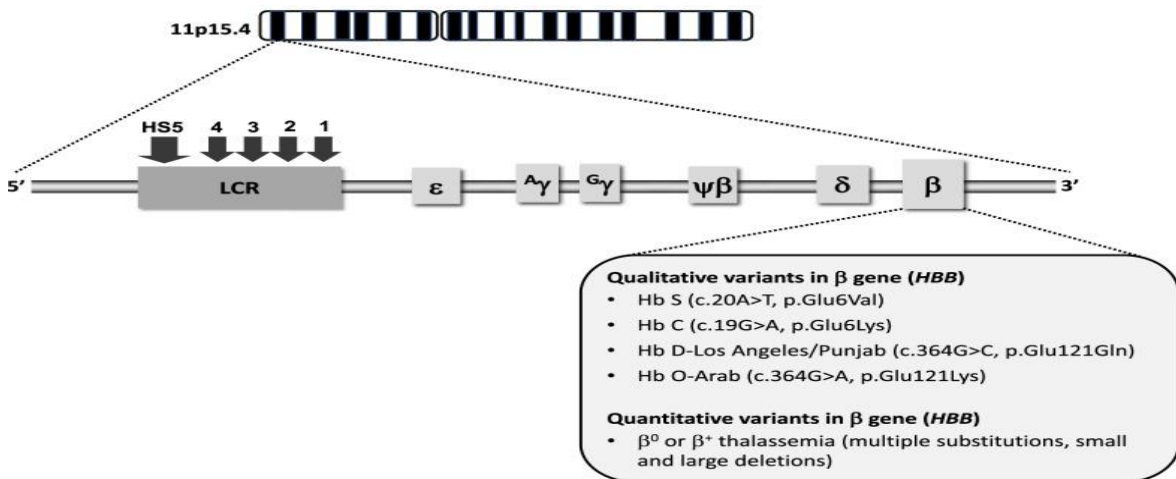


Εικόνα 6. Χρονική γραμμή ανακαλύψεων και σημαντικών γεγονότων στο SCA. Συντομογραφίες DOVE (determining effects of platelet inhibition on vaso-occlusive events), Gluβ6Val (αντικατάσταση γλουταμινικού οξέος με βαλίνη στη θέση 6 της αλυσίδας β-σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης), GWAS (μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος), HbA/F/S (αιμοσφαιρίνη A/F/S), MAGiC (Μαγνήσιο για παιδιά σε κρίση), MSH (πολυκεντρική μελέτη υδροξουρίας στη δρεπανοκυτταρική Αναιμία), STOP (δοκιμή πρόσληψης εγκεφαλικού στη δρεπανοκυτταρική αναιμία), SUSTAIN (μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της επίδρασης του SelG1 με ή χωρίς θεραπεία με υδροξουρία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με κρίσεις πόνου), TWITCH (διακρανιακό Doppler με μεταγ-γίσεις που μετατρέπονται σε υδροξουρία).

Υποκεφάλαιο 2.2 Αιμοσφαιρίνη S

Ο όρος SCD περιγράφει ένα κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από την παρουσία της HbS. Τα γενετικά αίτια της SCD περιλαμβάνουν ομοζυγωτία για τη μετάλλαξη rs334 (HbSS) και ετεροζυγωτία ένωσης μεταξύ rs334 και άλλων μεταλλάξεων που οδηγούν είτε σε παραλλαγές της β-σφαιρίνης είτε σε μειωμένα επίπεδα β-σφαιρίνης (15). Οι μορφές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι η ομόζυγη που κληρονομείται το β^s αλληλίο (β^s/β^s) και αναφέρεται ως sickle cell disease (SCD SS) ή sickle cell anemia (SCA), η διπλή ετεροζυγοτία του β^s με άλλη παθολογική αιμοσφαιρίνη (C, D, E κ.λπ.), με πιο κοινή την β^c (SCD SC) ή ετεροζυγοτία με β θαλασσαιμικό αλληλίο (β^{thal}) που ονομάζεται μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (SCD S/β thalassemia), ο συνδυασμός με γόνο κληρονομικής παραμονής εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (SCD S/ HbF) και η ετερόζυγη μορφή δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (β/β^s) (2,3,5). Η SCD SS είναι η πιο σοβαρή μορφή από τις SCD (5,6,16). Σε ασθενείς αφρικανικής καταγωγής η SCD SS (ή SCA) είναι η πιο κοινή αιτία SCD (65%-70%), ακολουθεί η

SCD SC (30%), ενώ η SCD S/β thal είναι υπεύθυνη για την ισορροπία στη κοινότητα (15). Η HbS διατηρεί την ικανότητα μεταφοράς O₂ από τους πνεύμονες στους ιστούς. Η διαφορά της από την αιμοσφαιρίνη A είναι ο βαθμός διαλυτότητας όταν αποχωριστεί το O₂. Η διαλυτότητα της HbS μειώνεται. Ανάλογα με το κορεσμό της Hb σε O₂ και τη πυκνότητα της HbS στο ερυθροκύτταρο αυξάνεται ή μειώνεται η διαλυτότητα της και αυξάνεται ή μειώνεται ο πολυμερισμός της Hb. Όταν το ερυθροκύτταρο που φέρει την HbS βρεθεί σε συνθήκες όπου η HbS έχει μειωμένη διαλυτότητα και αυξημένο πολυμερισμό προκαλεί διαταραχές στο ερυθροκύτταρο που λαμβάνει το χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε αιμόλυση, αγγειοαπόφραξη και εκδήλωση επεισοδίων πόνου και βλάβη τελικών οργάνων στους ασθενείς με SCD (3,6,17).



Εικόνα 7. Γενετική και μοριακή βάση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Το SCD προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της β σφαιρίνης, που βρίσκεται στον τόπο της β σφαιρίνης που βρίσκεται στο κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος 11.

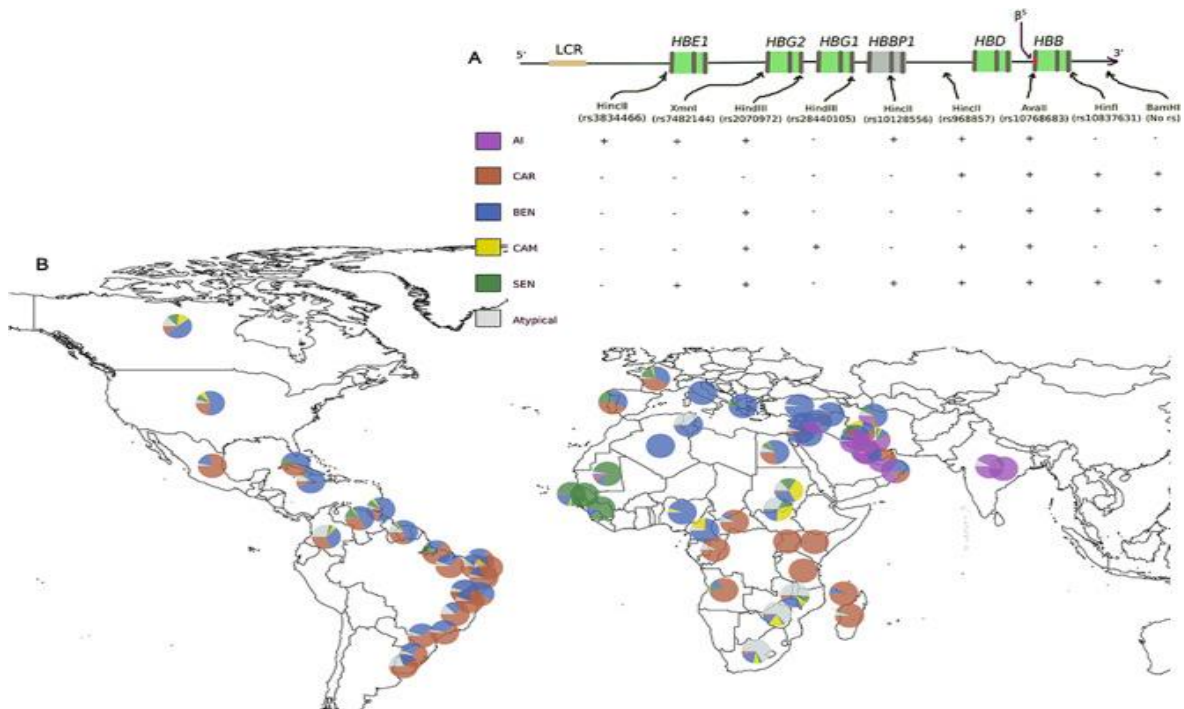
Υποκεφάλαιο 2.3 Γεωγραφική κατανομή της νόσου

Παγκοσμίως εκατομμύρια άνθρωποι επηρεάζονται από τη δρεπανοκυτταρική νόσο. Η SCD παρατηρείται στις περιοχές όπου η ελονοσία είναι ευρέως διαδεδομένη. Ο υψηλότερος επιπολασμός υφίσταται μεταξύ των Αφρικανών, Αφροαμερικανών, των πληθυσμών της Μεσογείου (Ιταλία, Ελλάδα, Σικελία), Μέσης Ανατολής, Ανατολικής Ινδίας, Καραϊβικής, κεντρικής και νότιας Αμερικής. Η μετανάστευση από τις χώρες με υψηλό επιπολασμό της νόσου, έχει αλλάξει την κατανομή του πληθυσμού και παιδιά με SCD γεννιούνται σε αναπτυσσόμενες χώρες της Ευρώπης και της βόρειας Αμερικής (5,7). Με βάση τα δεδομένα για

τις συχνότητες των φορέων και τα παγκόσμια ποσοστά γεννήσεων υπολογίστηκε ότι περίπου 312.000 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο με SCD SS, αριθμός που περιλαμβάνει 300 γεννήσεις στο Ηνωμένο Βασίλειο και 3000 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) (5).

Η ετερόζυγη κατάσταση της SCD φαίνεται αποτελεί πλεονέκτημα επιβίωσης σε περιβάλλοντα ενδημικά της ελονοσίας, οδηγώντας σύμφωνα με μελέτες ως και 86% μείωση του κινδύνου σοβαρής ελονοσίας. Αυτή η προστασία έχει αποτέλεσμα να επικρατεί το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό (Sickle cell trait, SCT), δηλαδή η παρουσία ετεροζυγών για SCD σε μεγάλο τμήμα του ιστορικά ενδημικού κόσμου της ελονοσίας, με συχνότητες φορέων 10-20% σε μέρη της υποσαχάριας Αφρικής, Ινδίας, Μέσης Ανατολής, Μεσογείου (15). Όμως οι ασθενείς με ομόζυγη μετάλλαξη έχουν χειρότερα αποτελέσματα και μπορεί να αναπτύξουν θανατηφόρες επιπλοκές της ελονοσίας (18). Το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό προστατεύει ένα άτομο από την ελονοσία είτε επιταχύνοντας τη δρεπάνωση έτσι ώστε τα παρασιτικά κύτταρα (*Plasmodium falciparum*) να απομακρυνθούν είτε εμποδίζοντας το παράσιτο να μεταβολιστεί ή να εισέλθει στο δρεπανοκύτταρο (7). Η μετανάστευση έχει αυξήσει τους φορείς της μετάλλαξης HbS σε περισσότερα από 2,6 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως από το 1940 (18). Η αντίσταση που παρέχει το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό έναντι της σοβαρής ελονοσίας έχει οδηγήσει σε υψηλές συχνότητες της δρεπανοκυτταρικής μετάλλαξης στα περισσότερα μέρη της Αφρικής. Η επικαλυπτόμενη κατανομή του δρεπανοκυτταρικού χαρακτηριστικού και των άλλων παραλλαγών που σχετίζονται με τη νόσο ελέγχονται ταυτόχρονα για την εξελικτική γενετική τους (19). Η SCD προέρχεται από τη Δυτική Αφρική που έχει και τον υψηλότερο επιπολασμό (7). Το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό βρίσκεται σε χαμηλές συχνότητες (<1%-2%) στο βόρειο και νότιο τμήμα της ηπείρου αλλά σε μεγάλες στο τμήμα της ισημερινής Αφρικής (20). Μέχρι πρόσφατα ήταν αποδεκτό ότι το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό προέκυψε από 5 μεταλλάξεις (4 στην Αφρική και 1 στην Ινδία και τη μέση Ανατολή (7)).

Μελέτη έδειξε ότι η μετάλλαξη του δρεπανοκυτταρικού χαρακτηριστικού προέκυψε πριν από 7.300 χρόνια στη δυτική Αφρική (7,19). Η μετάλλαξη έχει εμφανιστεί σε τρεις τουλάχιστον περιπτώσεις στην Αφρικανική ήπειρο, που αναφέρονται ως απλότυποι β-σφαιρίνης, που ονομάζονται από τις περιοχές όπου περιγράφηκαν για πρώτη φορά: Μπενίν, Σενεγάλη, Κεντροαφρικανική Δημοκρατία ή Bantu.

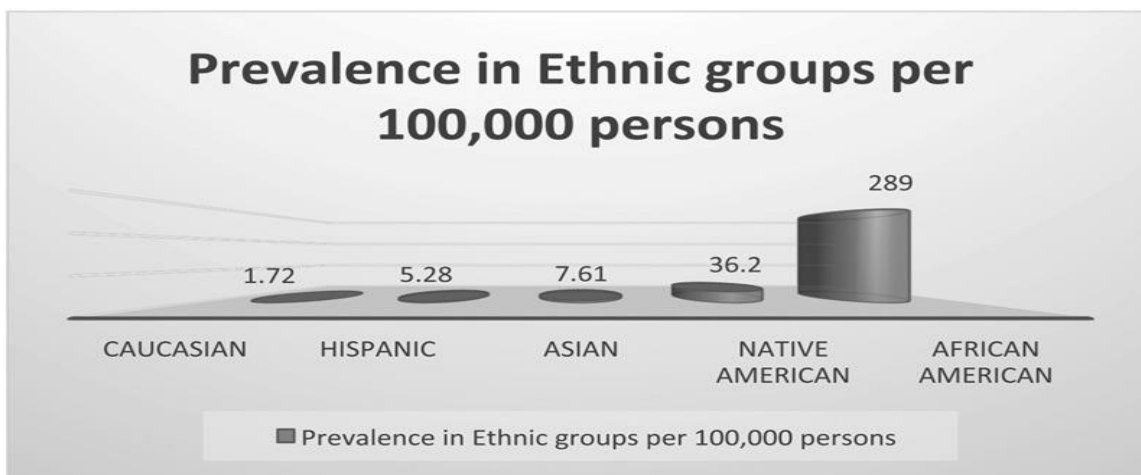


Εικόνα 8. Τα γονίδια που μοιάζουν με HBB ομαδοποιούν απλότυπους: (Α) Απλότυποι που ορίζονται από τη παρουσία (+) ή απουσία (-) συγκεκριμένων θέσεων περιορισμού που σχετίζονται με τη μετάλλαξη HbS, LCR = περιοχή ελέγχου θέσης. (β) Παγκόσμια κατανομή των HBB απλοτύπων. CAR= Κεντροαφρικανική Δημοκρατία, BEN= Μπενίν, CAM= Καμερούν, SEN= Σενεγάλη.

Το χαρακτηριστικό HbC πιθανόν είναι πρόσφατη μετάλλαξη με συχνότητες >20% στη κεντρική Γκάνα, και την Μπουρκίνα Φάσο και 2% στη Νιγηρία. Ενώ περιορισμένα δεδομένα για τον τύπο και την κατανομή των γονιδίων α και β θαλασσαιμίας στην αφρικανική ήπειρο έχουμε. Πιο ολοκληρωμένα δεδομένα προέρχονται από ΗΠΑ και τη Τζαμάικα. Σε μια μελέτη στη Τζαμάικα το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό βρέθηκε σε 10% και το χαρακτηριστικό HbC σε 3,6%. Ανάμεσα στους Τζαμαϊκανούς το χαρακτηριστικό της β-θαλασσαιμίας εμφανίζεται με ήπιες μεταλλάξεις.

Ακόμα το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό απαντάται στη Σαουδική Αραβία και την Ινδία, όπου παρατηρείται ανεξάρτητη μετάλλαξη της HbS που αναφέρεται ως ασιατικός απλότυπος (20). Η νόσος SCD SS και η δρεπανοκυτταρική β⁰-θαλασσαιμία είναι οι πιο σοβαρές κλινικά και αιματολογικά. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των κλινικών επιπλοκών ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών γονοτύπων. Η Αφρική έχει τα ¾ του υψηλότερου αριθμού κρουσμάτων δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Υπολογίζεται ότι 6 με 9 εκατομμύρια βρέφη γεννιούνται κάθε χρόνο με δρεπανοκυτταρική αναιμία στην Αφρική.

Ο επιπολασμός της νόσου στις ΗΠΑ είναι 1 στους 5.000 επηρεάζοντας κυρίως Αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής. Το SCD εμφανίζεται κυρίως στα άτομα της μαύρης φυλής περίπου 1 στις 500 γεννήσεις (7,16). Ο αναμενόμενος επιπολασμός της SCA στις ΗΠΑ είναι 1 στις 625 γεννήσεις. Η μέση ηλικία θανάτου είναι 58 και 53 έτη σε γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες η μέση ηλικία είναι στη πρώιμη παιδική ηλικία λόγω της ανεπαρκούς πρόσβασης στην ιατρική περίθαλψη (7).



Εικόνα 9. Επιπολασμός της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ διαφόρων εθνοτήτων.

Υποκεφάλαιο 2.4 Παθοφυσιολογία της SCD

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια γενετική ασθένεια που προκαλείται από μια μόνο μετάλλαξη στο γονίδιο της β-σφαιρίνης και την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης HbS. Υπό συνθήκες υποξίας, οξύτητας, κυτταρικής αφυδάτωσης, ο πολυμερισμός της HbS εντός των ερυθροκυττάρων οδηγεί στη παραμόρφωση του σχήματος τους, στο χαρακτηριστικό δρεπανοκύτταρο (5,21). Ο πολυμερισμός της HbS αλλάζει τόσο τη δομή όσο και τη λειτουργία των ερυθροκυττάρων, ξεκινώντας μια σειρά γεγονότων που επηρεάζουν ένα ευρύ φάσμα ιστών με εκτεταμένες κλινικές και παθολογικές καταστάσεις. Η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή (15).

Ο πολυμερισμός της HbS έχει αποτέλεσμα την αφυδάτωση από εισροή ασβεστίου, αυξάνοντας την συγκέντρωση ενδοκυτταρικής αιμοσφαιρίνης, επιδεινώνοντας τον πολυμερισμό και καταλήγοντας σε μη αναστρέψιμα παραμορφωμένα ερυθρά. Τα δρεπα-

νοκύτταρα είναι εύθραυστα και άκαμπτα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να γίνονται αναιμικοί με επαναλαμβανόμενες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. Τα δρεπανοκύτταρα δυσκολεύονται να διαπεράσουν το μικροαγγειακό σύστημα, προσκολλώνται στα τοιχώματα και οδηγούν σε τοπική υποξία των ιστών. Εκτός από τη μηχανική απόφραξη που προκαλούν, επειδή είναι εύθραυστα, προκαλούν συνεχή απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να εξαντλείται η βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), συμβάλλοντας στη παθολογία της νόσου (15).

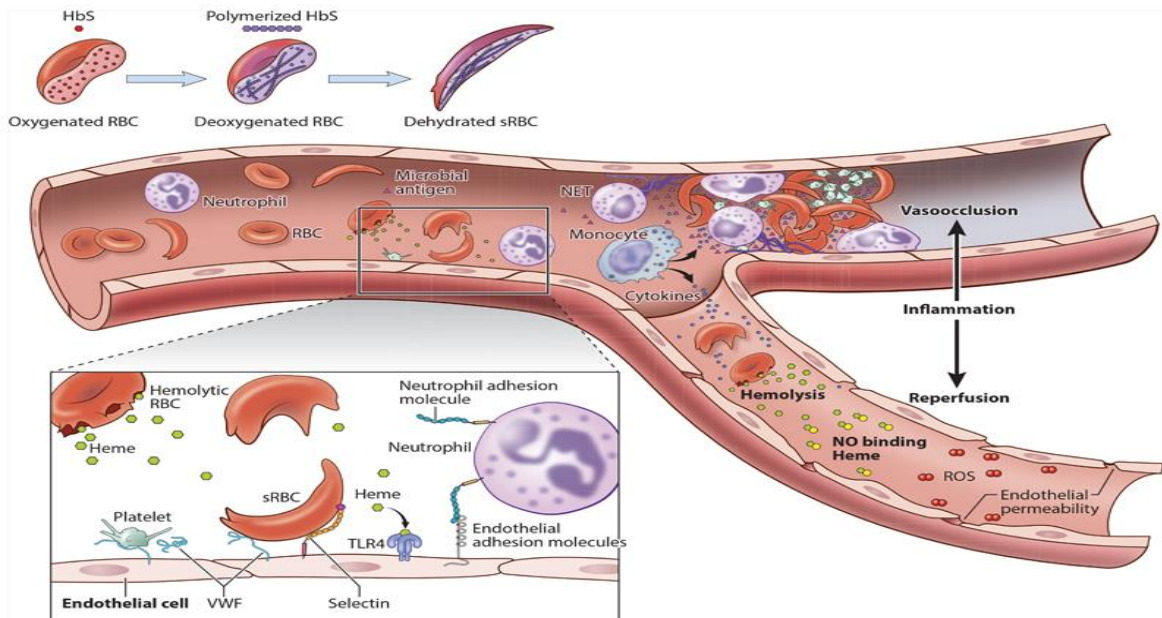
Στοιχεία δείχνουν ότι το SCD χαρακτηρίζεται από τη παρουσία χρόνιας φλεγμονής, οξειδωτικού στρες, που συμμετέχει στη χρόνια αγγειοπάθεια και στις χρόνιες επιπλοκές (21). Η συσσώρευση αιμοσφαιρίνης και αίμης στο πλάσμα ενισχύει και τη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Επίσης η αίμη και η αιμοσφαιρίνη αντιπροσωπεύουν μόρια που σχετίζονται με ερυθροκυτταρικό κίνδυνο (eDAMPs), τα οποία μπορεί να ενεργοποιήσουν την ενδοθηλιακή φλεγμονή μέσω της σηματοδότησης TLR-4 και να προάγουν την ανάπτυξη επιπλοκών, όπως οξύ θωρακικό σύνδρομο. Είναι πιθανό να διεγείρεται και το σύστημα ανοσοσυμπληρώματος καθώς και τα ουδετερόφιλα (21). Η ουδετεροφιλία είναι χαρακτηριστικό της SCD και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα ουδετερόφιλα έχουν κεντρικό ρόλο στην αγγειοαπόφραξη, μέσω αλληλεπιδράσεων με τα ερυθροκύτταρα και το ενδοθήλιο.

Σημαντικά στοιχεία περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων για την έκφραση μορίων κυτταροσυγκόλλησης όπως οι P και E-σελεκτίνες, το μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1). Οι ενδογενείς παράγοντες ενεργοποίησης των ιστών περιλαμβάνουν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυττάρων από μονοκύτταρα (TNF-α, IL-6, IL-1β και IL-3), ενώ οι εξωγενείς παράγοντες περιλαμβάνουν μικροβιακά αντιγόνα (15). Επίσης ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια και αυτή η ενεργοποίηση γίνεται πιο έντονη κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών κρίσεων (15,22). Τα αιμοπετάλια σχηματίζουν συσσωματώματα με τα ερυθροκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα (15).

Επιπρόσθετα μεγάλη ποσότητα μικροσωματιδίων (MPs) από διάφορες κυτταρικές προελεύσεις απελευθερώνονται στο πλάσμα των ασθενών με SCD και συμμετέχουν στη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες (21). Η SCA θεωρείται υπερπηκτική κατάσταση, όπως φαίνεται από τα αυξημένα ποσοστά θρομβωτικών επεισοδίων με αποτέλεσμα να

προτείνεται η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε περιπτώσεις κρίσεων πόνου. Οι ασθενείς με SCD είναι σε μια συνεχή κατάσταση αντιρροπούμενης αιμόλυσης. Η ελεύθερη αίμη οδηγεί στην ενεργοποίηση ουδετεροφίλων και το σχηματισμό «παγίδων» ουδετεροφίλων, που βλάπτουν το αγγειακό σύστημα. Το αποτέλεσμα αυτών των παρατηρήσεων είναι να υπάρχει πιθανότητα η διακύμανση του βαθμού αιμόλυσης μεταξύ των μεμονομένων ασθενών να μπορεί να συμβάλει στους μεταβλητούς φαινοτύπους της SCA (15). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονώδους κυτοκίνης προάγει την ενεργοποίηση οξειδάσης NADPH του ερυθρού αιμοσφαιρίου, αυξάνεται η παραγωγή ROS εντός των ερυθροκυττάρων, και λόγω της αύξησης του οξειδωτικού στρες προκαλείται βλάβη στη μεμβράνη των ερυθρών και μεταβάλλει περαιτέρω την παραμόρφωση των κυττάρων, τα οποία συσσωρεύονται (21).

Οι ρεολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων σχετίζονται με επιπλοκές της SCD. Η SCD χαρακτηρίζεται από ένα φαύλο κύκλο μεταξύ μη φυσιολογικής ρεολογικής πορείας των ερυθρών και της φλεγμονής, το οποίο ρυθμίζει την κλινική βαρύτητα των ασθενών (21,22).



Εικόνα 10. Παθοφυσιολογία, φλεγμονώδη ερεθίσματα και κυτταρικές αλληλεπιδράσεις σε SCA. Ο πολυμερισμός του δεοξυ- HbS οδηγεί τελικά στο σχηματισμό αφυδατωμένων και δύσμορφων ερυθροκυττάρων, συνήθως με δρεπανοειδές σχήμα. Τα δρεπανοειδή κύτταρα πυροδοτούν μικροαγγειακή απόφραξη μέσω αλληλεπιδράσεων με ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια και προσκόλληση στο αγγειακό ενδοθήλιο, οδηγώντας σε ισχαιμία και υποξία των ιστών ακολουθούμενη από αγγειοδιαστολή και τραυματισμό επαναιμάτωσης. Τα κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα είναι βραχύβια, απελευθερώνοντας συνεχώς αιμοσφαιρίνη και η οξειδωμένη αιμοσφαιρίνη

απελευθερώνει αίμη. Η αίμη λειτουργεί ως ένα μοριακό σχέδιο που σχετίζεται με βλάβη που ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα και προάγει τον σχηματισμό NETs μέσω δέσμευσης TLR4. Συντομογραφίες HbS (αιμοσφαιρίνη), NET (εξωκυτταρική παγίδα ουδετεροφίλων), NO (μονοξείδιο του αζώτου), RBC (ερυθρά αιμοσφαίρια), ROS (δραστικά είδη οξυγόνου), s-RBC (δρεπανοειδή ερυθρά αιμοσφαίρια), VWF (παράγοντας von Willebrand).

Υποκεφάλαιο 2.5 Κλινική εικόνα της Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας

Η κλινική πορεία της SCA είναι εμφανώς μεταβλητή. Η προοδευτική βλάβη μιας σειράς οργάνων είναι χαρακτηριστικό της νόσου. Οι επιπλοκές της SCA διακρίνονται σε οξεία κλινικά συμβάντα και σε χρόνιες επιπλοκές της νόσου (15,23). Το πιο συχνό από τα οξεία κλινικά συμβάντα είναι ο πόνος και η εμφάνιση επώδυνων κρίσεων. Οι κλινικές εκδηλώσεις συνοψίζονται ως εξής:

- Επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. Εμφανίζονται συχνότερα στα άκρα, το στήθος, την κοιλιά, την πλάτη και προκύπτουν από αγγειοαποφρακτικά επεισόδια. Είναι η πιο κοινή αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο. Τα βρέφη μπορεί να εμφανίσουν δαχτυλίτιδα, πρήξιμο δακτύλων χεριού ή ποδιού. Αυτό το αγγειοαποφρακτικό επεισόδιο μπορεί να επηρεάσει οποιαδήποτε άρθρωση ή οστό (5,15,24).
- Αγγειακή νέκρωση. Είναι το αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων κυρίως αρθρικών επιφανειών των μακρών οστών (5,24).
- Οστεοπενία και οστεοπόρωση. Είναι κοινά ευρήματα, οι ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια πόνο στη πλάτη, λόγω της σπονδυλικής κατάρρευσης.
- Οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα. Συχνά οφείλονται σε μολύνσεις από *Salmonella spp*, *Staphylococcus aureus*.
- Οξύ θωρακικό σύνδρομο (ACS). Είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία επίσκεψης στο νοσοκομείο. Χαρακτηρίζεται από ενδοπνευμονική ισχαιμία, πνευμονικές διηθήσεις, συστηματική υποξία, βήχας και δύσπνοια). Η συχνότητα εμφάνισης είναι χαμηλότερη στους ηλικιωμένους από ότι στα παιδιά, αλλά η σοβαρότητα και η νοσηρότητα του συνδρόμου είναι αυξημένη για τους ενήλικες.
- Βακτηριακή σήψη. Η μειωμένη λειτουργία του σπλήνα εμφανίζεται από τη πρώιμη παιδική ηλικία. Η λειτουργική ασπληνία συμβαίνει από την ηλικία των 6 μηνών ως και 3 ετών και έχει ως αποτέλεσμα την ευαισθησία σε λοιμώξεις.
- Κρίσεις εγκλωβισμού στο σπλήνα. Χαρακτηρίζεται από μεγέθυνση του σπλήνα, δέσμευση ερυθροκυττάρων και οξεία αναιμία, με αιμοσφαιρίνη <2 g/dl, με αυξημένη

ή φυσιολογική τιμή δικτυοερυθροκυττάρων. Αντίστοιχα η οξεία ηπατική δέσμευση είναι σπάνια (5,15,24).

- Ισχαιμικά εγκεφαλικά και σιωπηλά εμφράγματα. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού είναι υψηλότερος την πρώτη δεκαετία της ζωής αυτών των ασθενών. Το 11% των ασθενών εμφανίζει εγκεφαλικό μέχρι την ηλικία των 20 ετών. Τα σιωπηλά εμφράγματα είναι κοινά και προδιαθέτουν για την εκδήλωση εγκεφαλικού. Τα εγκεφαλικά μπορεί να είναι και αιμορραγικά (5,15,25).
- Σύνδρομο ζώνης και Πριαπισμός. Ο έντονος κοιλιακός πόνος που σχετίζεται με εντερικό ειλεό, οξεία ισχαιμική κολίτιδα, ονομάζεται σύνδρομο ζώνης λόγω της περιφερικής κατανομής του πόνου. Ο πριαπισμός ορίζεται ως η παρατεταμένη στύση του πέους >4 ώρες, είναι επείγουσα ουρολογική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση των σπαραγγώδων σωμάτων και μόνιμη στυτική δυσλειτουργία (5).

Με την αύξηση της επιβίωσης οι χρόνιες επιπλοκές είναι συχνές και συσσωρεύονται. Τα σιωπηλά εγκεφαλικά εμφράγματα είναι κοινά. Οι παράγοντες κινδύνου είναι η χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, η υψηλή συστολική πίεση, το ανδρικό φύλο, τα οξεία αναιμικά επεισόδια. Οι χρόνιες επιπλοκές της καρδιάς και των πνευμόνων είναι συχνές. Επίσης οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι οξείας νεφρικής βλάβης οδηγούν σε νεφροπάθεια. Οι νεφρικές επιπλοκές είναι εμφανείς από τη πρώιμη ζωή και περιλαμβάνουν υπερδιήθηση, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης και λευκωματουρία. Στη παιδική ηλικία, η δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί ως πολυουρία και νυχτερινή ενούρηση (15). Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας συμβάλει στον κίνδυνο θανάτου, και οδηγεί στη προοδευτική σπειραματική ίνωση και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Οι χρόνιες επιπλοκές αφορούν τα περισσότερα όργανα όπως:

- Ήπαρ: Χρόνιες επιπλοκές ήπατος και χοληφόρων, περιλαμβάνουν την ιογενή ηπατίτιδα και χολαγγειοπάθεια.
- Καρδιά και πνεύμονες: Εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης, άσθμα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.
- Εγκέφαλος: Τα συνεχιζόμενα σιωπηλά εγκεφαλικά εμφράγματα οδηγούν σε κλινικά εμφανές εγκεφαλικό.
- Μάτια: Η απόφραξη των μικρών αγγείων οδηγεί σε αμφιβληστροειδοπάθεια.

- Έλκη ποδιών: Εμφανίζονται σε περιοχές με λιγότερο υποδόριο ιστό, με λεπτό δέρμα και μειωμένη ροή αίματος.

Επίσης η SCD είναι μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί όπως λειτουργία αιμοπεταλίων, καταρράκτης πήξης, χαμηλή ινωδόλυση. Η SCD στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με σοβαρότατους κινδύνους επιπλοκών και αιμορραγίας. Η νόσος επηρεάζει τη γονιμότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (24). Η σοβαρότητα της νόσου επηρεάζεται από την ηλικία και από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν καθοριστική σημασία για την κλινική πορεία της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της διατροφικής κατάστασης, της κοινωνικής υποστήριξης και της πρόσβασης στην ιατρική περίθαλψη (15). Ακόμα τα υψηλά επίπεδα HbF προστατεύουν από τα αγγειοαποφρακτικά και αιμολυτικά συμβάντα της νόσου τους πρώτους μήνες ζωής. Όσοι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν υψηλά επίπεδα HbF στη ενήλικη ζωή, παρουσιάζουν πιο ήπια κλινική πορεία (20). Η συνυπάρχουσα θαλασσαιμία μειώνει την κίνδυνο, αιμολυτικών επιπλοκών, πνευμονικής υπέρτασης, μυοκαρδιοπάθειας, νεφροπάθειας, πριαπισμού, ελκών, επώδυνων κρίσεων, ASC κ.α. (15,20).

Το SCD επιβάλλει ψυχοκοινωνικές προκλήσεις για το άτομο και τη κοινότητα. Το άγχος και η κατάθλιψη είναι κοινά σε ασθενείς με SCD. Η ποιότητα ζωής είναι σημαντικός παράγοντας ακόμα και για τις κλινικές εκδηλώσεις. Φαίνεται ότι τα επίπεδα πόνου αυξάνονται στη περίπτωση της κατάθλιψής των ασθενών με SCD. Η αναγκαιότητα συχνών επισκέψεων στα νοσοκομεία επιφέρει οικονομική επιβάρυνση στους ασθενείς αλλά και άγχος, απώλεια δραστηριοτήτων και κοινωνικό αποκλεισμό σε ορισμένες περιπτώσεις (18).

Υποκεφάλαιο 2.6 Διάγνωση και διαχείριση ασθενών με SCD

Τα προγράμματα προγαμιαίας συμβουλευτικής φορέων SCD, προγεννητικού και προσυμπτωματικού ελέγχου είναι σημαντικά για την κλινική φροντίδα και τη διαχείριση ασθενών με SCA (15). Το 2006, ο ΠΟΥ αναγνώρισε το SCD ως παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και προέτρεψε τα εθνικά συστήματα υγείας να θεσπίσουν και να επιβάλλουν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και υποστήριξης SCD, καθώς και να εκπαιδευτούν

οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης, να εφαρμοστούν εκπαιδευτικά προγράμματα και να καθιερωθεί η ύπαρξη πρόσβασης στην επείγουσα περίθαλψη σε ασθενείς με SCD.

Το 2008, η 19^η Ιουνίου ορίστηκε ως παγκόσμια ημέρα της δρεπανοκυτταρικής νόσου από τα Ηνωμένα Έθνη, με σκοπό να ευαισθητοποιήσει τη κοινή γνώμη για αυτή τη γενετική ασθένεια (18,26). Η διάγνωση βασίζεται είτε σε ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης είτε σε άλλες μεθόδους όπως υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης και ισοηλεκτρική εστίαση. Στο προσυμπτωματικό έλεγχο των νεογνών κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, όπου η έκφραση της αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων είναι μειωμένη, προκύπτουν προβλήματα στη μέθοδο λόγω μειωμένης ευαισθησίας. Νέες προσεγγίσεις διάγνωσης περιλαμβάνουν διαδοχική φασματομετρία μάζας, ανάλυση DNA με PCR και ανάλυση αλληλουχίας ειδικά ενισχυμένων γονιδίων β-σφαιρίνης Hb και ανάλυση αλληλουχίας επόμενης γενιάς. Αυτές οι εξελιγμένες μέθοδοι εφαρμόζονται στη κλινική πράξη σε ανεπτυγμένες χώρες με υψηλό εισόδημα, αλλά στις αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλό εισόδημα δεν είναι διαθέσιμες σε μεγάλο βαθμό (15). Οι έλεγχοι για μεταλλάξεις των γονιδίων HbS σε νεογνά εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά στις ΗΠΑ, το 2006. Όμως ο εξοπλισμός είναι δαπανηρός και αδύνατον να γίνει διαθέσιμος σε χώρες όπως η Αφρική όπου το SCD είναι διαδεδομένο. Τα εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου είναι απαραίτητα για παροχή και κατάλληλης φροντίδας των ασθενών από τις σοβαρές επιπλοκές του SCD (18).

Η πρόληψη είναι πολύ σημαντική κυρίως για χώρες όπως η Αφρική. Η ταυτοποίηση του γονοτύπου και παροχή συμβουλών δεν είναι γνωστό αν θα επηρέαζε την επιλογή συντρόφου και αναπαραγωγής σε αυτές τις περιοχές, αλλά η προγεννητική διάγνωση είναι πιθανή επιλογή για το μετριασμό του ποσοστού γεννήσεων παιδιών με το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό (20). Η διαχείριση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας εξαρτάται από την ιατρική υποδομή και θα χρειαστεί πολύ χρόνος για να υπάρξει εμφανής πρόοδος στις χώρες υψηλού κινδύνου για SCD. Όμως η πρόληψη παραμένει σημαντική συνιστώσα για την διαχείριση του προβλήματος της SCD (20).

Ο υψηλός επιπολασμός της SCD έχει οδηγήσει σε ζητήματα αναπαραγωγικής συμβουλευτικής και κλινικής διαχείρισης που σχετίζονται με ασθενείς, γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης και αιματολόγους. Οι φορείς SCT κινδυνεύουν να αποκτήσουν παιδιά με SCD. Η προγαμιαία συμβουλευτική φορέων SCT έχει θεωρηθεί ως στρατηγική μείωσης επιπολασμού SCD (27). Η Αγγλία όπως και άλλες χώρες διαθέτουν προγράμματα προγεννητικού ελέγχου για τον εντοπισμό ζευγαριών ώστε να ελεγχθούν για τον κίνδυνο

να αποκτήσουν προσβεβλημένο παιδί (28). Μελέτες δείχνουν ότι μαζικές εκπαιδευτικές εκστρατείες μπορεί να είναι αποτελεσματικές στη σύγχρονη εποχή αλλά δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες (27). Ακόμα και η αναγνώριση φορέα SCD είναι σημαντικό μετά τη σύλληψη για την καθοδήγηση των γονέων και την ενημέρωση των πιθανών κινδύνων (20,28).

Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου νεογνών έχουν αναπτυχθεί σε πολλές χώρες για να επιτρέψουν την έγκαιρη διάγνωση βρεφών με SCD ώστε να διευκολύνουν την εφαρμογή πρώιμων θεραπειών (27). Η δημιουργία τεκμηριωμένων κατευθυντήριων γραμμών για τη SCD έχει αποδειχθεί πρόκληση λόγω της περίπλοκης κλινικής έκφρασης της νόσου, και της διαθεσιμότητας κλινικών δοκιμών που αφορούν ορισμένα ζητήματα προσυμπτωματικού ελέγχου, διαχείρισης και παρακολούθησης SCD. Οι επί του παρόντος διαθέσιμες γραμμές ασχολούνται με τρεις κύριους τομείς διαχείρισης της SCD: τη πρόληψη λοιμώξεων, εγκεφαλικού και διαχείριση οξέων και χρόνιων επιπλοκών, τη θεραπεία των διάφορων επιπλοκών και την ειδική θεραπεία σοβαρής νόσου με θεραπείες τροποποίησης νόσου (26). Τα προληπτικά μέτρα με χρήση προφυλακτικής αγωγής με αντιβιοτικά ξεκινά ήδη από την ηλικία των 2 μηνών. Οι σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις που είχαν αποτέλεσμα την πρώιμη θνητότητα έχει πλέον εξαλειφθεί με την εφαρμογή προφύλαξης με πενικιλίνη και την εισαγωγή εμβολίων για τον *S. pneumoniae* και *H. Influenzae* (15,28).

Επιπλέον για πρόληψη των οξέων αγγειοαποφρακτικών επιπλοκών προτείνεται κατάλληλη ένδυση, επαρκή ενυδάτωση και αποφυγή ορισμένων δραστηριοτήτων, καθώς και η θεραπεία με υδροξουρία (26,28). Η πρωτογενής πρόληψη εγκεφαλικού πραγματοποιείται σε ηλικία 2 έως 16 ετών, με διακρανιακό υπερηχογράφημα Doppler. Αυτό επιτρέπει τον εντοπισμό παιδιών υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό και την εφαρμογή μεταγγίσεων αίματος και υδροξουρίας για την αποφυγή επιπλοκών (26,28). Επίσης οι ασθενείς παρακολουθούνται για συμπτώματα καρδιοπνευμονικής νόσου με υπερηχογράφημα καρδιάς Doppler, με μελέτη ύπνου, για διαταραχή της οξυγόνωσης και επεισόδια άσθματος, για έκδηλο εγκεφαλικό με MRI εγκεφάλου και νευρολογική εξέταση, για νεφρική νόσο με ανίχνευση ανωμαλιών όπως λευκωματουρία, αιματουρία, χρόνια νεφρική νόσο και έλεγχο δεικτών όπως ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (e GFR) και η κρεατινίνη ορού (17). Επομένως η πρόοδος στον έλεγχο των λοιμώξεων, στον εμβολιασμό, στα προγράμματα

προσυμπτωματικού ελέγχου και στη εντατική διαχείριση της νόσου οδήγησε στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με SCD, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες (26).

Υποκεφάλαιο 2.7 Διαθέσιμες θεραπείες για SCD. Πρόσφατες εξελίξεις

Για πολλά χρόνια οι θεραπείες των ασθενών με SCA περιορίζονταν στη χρήση αναλγητικών κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων και μεταγγίσεις αίματος σε συγκεκριμένες ενδείξεις. Μέχρι πρόσφατα η υδροξουρία (HU) ήταν το μόνο φάρμακο που έλαβε άδεια για την θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας από την υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). Η HU είναι ένας ισχυρός αναστολέας της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής, ενός ενζύμου σημαντικού στη σύνθεση του DNA (15). Ο FDA ενέκρινε το 1998 την HU για ενήλικες (17). Έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον αριθμό των επώδυνων κρίσεων, των επεισοδίων ACS και νοσηλείας (5,18). Κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση HU, όταν παρουσιάζονται 3 ή περισσότερα επεισόδια μέτριου ή σοβαρού αγγειοαποφρακτικού πόνου σε διάστημα 12 μηνών, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνιος πόνος που επηρεάζει τη ποιότητα ζωής, σοβαρή χρόνια αναιμία και σε σοβαρό οξύ θωρακικό σύνδρομο (24).

Από την άλλη η χρόνια μετάγγιση είναι περισσότερο αποτελεσματική για τη μείωση των επώδυνων κρίσεων και του συνδρόμου ACS. Έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων σε παιδιά που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η μετάγγιση στοχεύει στη μείωση της HbS κάτω από 30% το οποίο εμποδίζει την εκδήλωση εγκεφαλικού. Ωστόσο η χρόνια μετάγγιση έχει επιπλοκές όπως την υπερφόρτωση με σίδηρο που οδηγεί στη καταστροφή των οργάνων και απαιτεί άλλες θεραπείες αποσιδήρωσης. Επίσης άλλες συνήθεις επιπλοκές περιλαμβάνουν την αλλοανοσοποίηση, λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη μετάγγιση και θρόμβωση. Η μετάγγιση αίματος θεωρείται απαραίτητη σε επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή του ατόμου με SCA (5,7,15).

Ωστόσο έχει σημειωθεί πρόοδος στη ανάπτυξη φαρμακευτικών θεραπειών όπως της L- γλουταμίνης, του Crizanlizumab και του Voxelotor που εγκρίθηκαν πρόσφατα από τον FDA. Με βάση τη παθοφυσιολογία της νόσου υπάρχουν πολλαπλές πιθανές προσεγγίσεις για τη θεραπεία της νόσου και των επιπλοκών της ως εξής:

- Αναστολή πολυμερισμού αιμοσφαιρίνης HbS που συμπεριλαμβάνει:
 - αποκλεισμό διαμοριακών επαφών με τα δρεπανοκύτταρα.
 - Επαγωγή σύνθεσης HbF (π.χ. HU).

- Μείωση ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης HbS.
 - Αύξηση συγγένειας οξυγόνου (π.χ. Voxelotor).
 - Μείωση συγκέντρωσης 2,3 -διφωσφογλυκερικό.
- Βελτίωση επακόλουθων του πολυμερισμού HbS:
 - Αντιοξειδωτική θεραπεία (π.χ. L- γλουταμίνη).
 - Αντικολλητική θεραπεία (π.χ. Crizanlizumab).
 - Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (π.χ. στεροειδή).
 - Αντιπηκτικές και αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ. ηπαρίνες, ασπιρίνη).
 - Οξείδιο αζώτου και συναφείς παράγοντες (π.χ. L- αργινίνη).

Η HU επάγει την HbF και με αυτό το τρόπο βελτιώνει την παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων, μειώνει την αιμόλυση, μειώνει τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα και δικτυερυθροκύτταρα, μειώνει την έκφραση υποδοχέων προσκόλλησης και είναι δότης NO. Τα υψηλά επίπεδα της HbF βελτιώνουν τη σοβαρότητα της νόσου (15,18,29).

Η L- γλουταμίνη εγκρίθηκε το 2017 για χρήση με ασθενείς με SCA για ηλικίες >5 ετών και φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τον αριθμό των επώδυνων κρίσεων και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο (24,29). Η γλουταμίνη προστατεύει τα ερυθρά αιμοσφαίρια από οξειδωτική βλάβη. Οι συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές και πονοκεφάλους (17). Η αργινίνη είναι ένας άλλος υποψήφιος αντιοξειδωτικός παράγοντας που ενδεχομένως να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση των επιπλοκών της SCD (18).

Το Crizanlizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει την P- σελεκτίνη, η οποία εκφράζεται λόγω της φλεγμονής και προάγει την προσκόλληση ουδετεροφίλων, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και δρεπανοκυττάρων στην ενδοθηλιακή επιφάνεια και μεταξύ τους με αποτέλεσμα να προάγει την αγγειοαπόφραξη σε SCD. Το Crizanlizumab εγκρίθηκε το 2019 για χρήση σε ασθενείς άνω των 16 ετών για την αποφυγή αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, πόνο στη πλάτη, ναυτία, αρθραλγία και πόνο στα άκρα (17,29).

Το Voxelotor είναι ένας αλλοστερικός τροποποιητής της HbS που αυξάνει τη συγγένεια οξυγόνου και σταθεροποιεί την κατάσταση της οξυαιμοσφαιρίνης. Μελέτες έδειξαν μείωση των δεικτών αιμόλυσης με ταχεία αύξηση της αιμοσφαιρίνης την 15^η ημέρα. Η αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων βρίσκονται σε εξέλιξη. Οι ανεπιθύμητες

παρενέργειες περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, αρθραλγία, συμπτώματα γαστρεντερικού συστήματος, κόπωση και εξανθήματα. Εγκρίθηκε το 2019 για παιδιά και ενήλικες ηλικίας άνω των 12 ετών (17,29).

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) είναι η μόνη θεραπευτική προσέγγιση για την SCD που παρουσιάζει επιτυχία στο 85%-90% των ασθενών (5). Το βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι κατά τη διάρκεια της της διαδικασίας θα πρέπει να λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για μήνες για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος. Αυτή η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να έχει από ήπιες έως και σοβαρές επιπλοκές. Τόσο η χημειοθεραπεία πριν τη μεταμόσχευση και η ανοσοκατασταλτική αγωγή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να παρουσιάζουν τοξικότητα σε ενήλικες ασθενείς (7). Για την HSCT χρησιμοποιούνται συγγενείς δότες (αδέλφια) με πανομοιότυπο HLA και εφαρμόζονται θεραπευτικά μυελοκαθαριστικά σχήματα στους ασθενείς. Η πενταετής επιβίωση και η συνολική επιβίωση είναι υψηλή σε 91% και 93%, αντίστοιχα (15,17).

Η HSCT μπορεί να δημιουργήσει ερυθροποίηση προερχόμενη από το δότη και πιθανά να σταθεροποιήσει ή να αποκαταστήσει τη λειτουργία σε προσβεβλημένα όργανα ασθενών (30). Ωστόσο το ποσοστό ασθενών με συμβατούς συγγενείς δότες είναι λιγότερο από 14% (15). Η περιορισμένη διαθεσιμότητα δοτών που ταιριάζουν με HLA απαιτεί εναλλακτικούς δότες. Οι ταιριαστοί μη συγγενείς δότες δεν έχουν χρησιμοποιηθεί τακτικά λόγω αυξημένου κινδύνου νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD)(17). Αυτοί οι περιορισμοί μπορούν να ξεπεραστούν με την αυτόλογη μεταμόσχευση και την εξέλιξη της γονιδιακής θεραπείας (7).

Η γονιδιακή θεραπεία έχει αναπτυχθεί εδώ και μερικά χρόνια. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται γενετικά τροποποιημένα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα που προέρχονται από τον ασθενή (αυτόλογα). Οι προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας διακρίνονται σε δύο κατηγορίες τη προσθήκη γονιδίου που βασίζονται σε φορείς φακοϊού και την επεξεργασία γονιδίων (5,15,30).

Οι στρατηγικές προσθήκης γονιδίων που έχουν φτάσει σε κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν μια υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση όπου τα βλαστοκύτταρα του ασθενούς έχουν μολυνθεί με έναν φακοϊό που εκφράζει μια παραλλαγή β-σφαιρίνης κατά του δρεπανοκυττάρου, T87Q (Bluebird Bio) (15,30). Ο πρώτος ασθενής με SCD που έλαβε τον φορέα Bluebird αναφέρθηκε το 2017, για τον οποίο δεν αναφέρθηκαν δρεπανοκυτταρικές

κρίσεις στους 15 μήνες παρακολούθησης που ακολούθησαν τη μελέτη. Άλλες προσεγγίσεις στη γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνουν τη χρήση ενός ειδικού για τα ερυθροκύτταρα γονιδίου β-σφαιρίνης με τρεις ειδικές σημειακές μεταλλάξεις που προσδίδουν ιδιότητες έναντι της δρεπάνωσης των κυττάρων ή την προσθήκη μιας αλληλουχίας κωδικοποίησης γ-σφαιρίνης σε ένα γονίδιο β-σφαιρίνης για αύξηση των επιπέδων HbF και μείωση της HbS. Οι ιικοί φορείς, όπως ο φακοϊός είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο για γονιδιακή θεραπεία αλλά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει η ανάγκη ανάπτυξης πρωτοκόλλων μεταφοράς γονιδίων που διασφαλίζουν αποτελεσματική παράδοση του θεραπευτικού φορτίου.

Η άλλη προσέγγιση, αυτή της γονιδιακής επεξεργασίας διορθώνει ένα συγκεκριμένο ελάττωμα του DNA στην αρχική του θέση, με την αλλαγή μιας βάσης σε ασθενή με SCD. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται εργαλεία επεξεργασίας γονιδίων CRISPR-Cas9 και TALEN για να είναι εφικτή η ασφαλής και αποτελεσματική μεταφορά γονιδίων με σταθερή γονιδιακή έκφραση. Αν και οι διάφορες γονιδιακές στρατηγικές έχουν φτάσει σε κλινικές δοκιμές, με υποσχόμενα αποτελέσματα, παραμένουν σε πρώιμα στάδια και υπάρχει η ανάγκη ισορροπίας κινδύνου και οφέλους προτού εφαρμοστούν τακτικά (15,30).

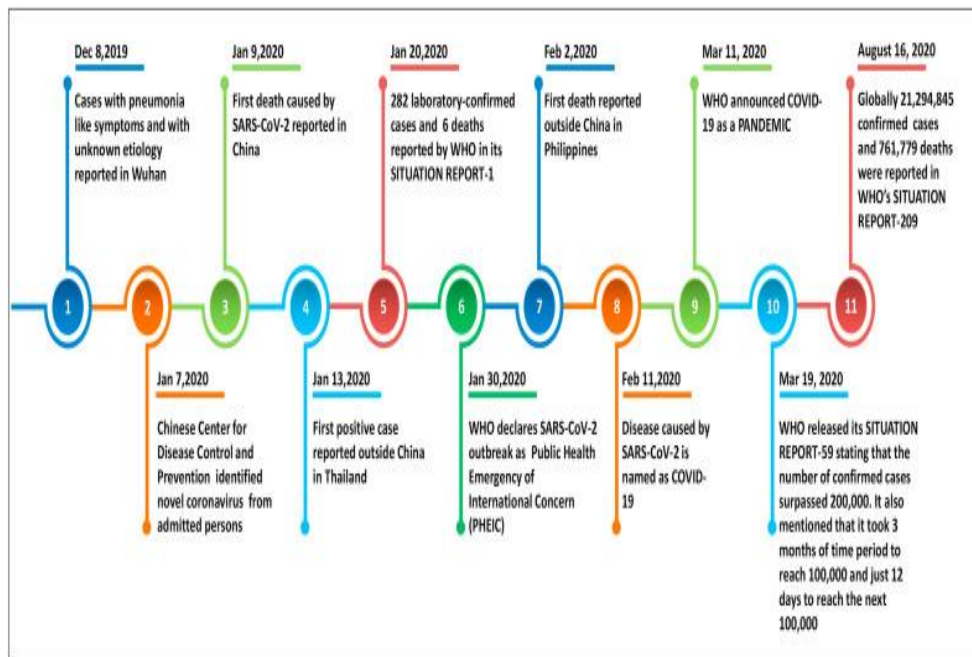
Κεφάλαιο 3. Διαχείριση της SCD κατά την πανδημία COVID-19

Υποκεφάλαιο 3.1 Ιστορική Αναδρομή της πανδημίας Covid-19

Η νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) είναι μια μεταδοτική μολυσματική ασθένεια που οφείλεται στο σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο SARS-CoV-2. Ο ιός Covid-19 έχει φέρει δυσμενείς επιπτώσεις σε όλο τον κόσμο, με αποτέλεσμα περισσότερους από 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Τα πρώτα κρούσματα αναφέρθηκαν στο Wuhan, στην Κίνα στα τέλη Δεκεμβρίου 2019. Ο ΠΟΥ ανακήρυξε παγκόσμια πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020, καθώς υπήρξαν 98 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα και περίπου 2 εκατομμύρια επιβεβαιωμένοι θάνατοι από τον Ιανουάριο του 2021 (31,32).

Σύμφωνα με το CDC τρεις από τους επτά κορωνοϊούς εκδηλώνονται επιδημικά σε ανθρώπους και είναι οι: SARS CoV το 2002 (σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο ή SARS), MERS CoV το 2012 (Αναπνευστικό σύνδρομο Μέσης Ανατολής ή MERS) και SARS COV-2 (η τρέχουσα πανδημία ή Covid-19) (32). Παρότι η κλινική έρευνα έχει οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση του ιού, συνεχίζουν να εμφανίζονται νέα κρούσματα, το οποίο οφείλεται

στις μεταλλαγμένες παραλλαγές του ιού (Alpha B.1.1.7, Beta B.1.351, Γάμμα P.1, Δέλτα B.1.617.2, Omicron B.1.1.529).



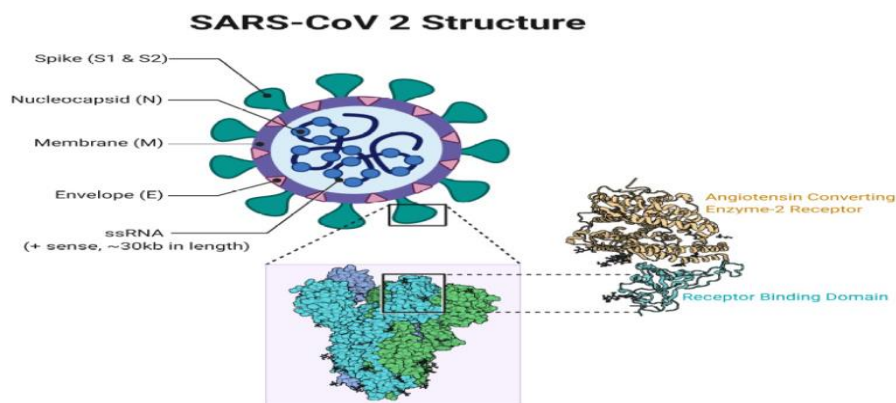
Εικόνα 11. Χρονοδιάγραμμα με τα βασικά γεγονότα της πανδημίας Covid-19.

Παρά την ταχύτητα ανάπτυξης εμβολίων και τη προτροπή για μαζικό εμβολισμό, η εμφάνιση παραλλαγών ανατρέπει το περιορισμό της εξάπλωσης της νόσου και την εξαφάνιση του ιού. Οι κορωνοϊοί είναι ιοί μονής έλικας RNA (+ssRNA) με εμφάνιση που μοιάζει με στέμμα κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο λόγω της παρουσίας γλυκοπρωτεϊνών στο περίβλημα.

Ο Covid-19 είναι η τρίτη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ το 2020. Άτομα όλων των ηλικιών κινδυνεύουν από την πανδημία. Ωστόσο οι ασθενείς ≥ 60 ετών και οι ασθενείς με υποκείμενες ιατρικές συννοσηρότητες (παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική νόσο, διαβήτη, χρόνια πνευμονοπάθεια, κάπνισμα, καρκίνο, ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων) έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή Covid-19 μόλυνση. Το ποσοστό νοσηλείας ήταν 6 φορές υψηλότερο σε εκείνους με προϋπάρχουσες παθήσεις από εκείνους χωρίς. Τα δεδομένα σχετικά με τις διαφορές

με βάση το φύλο στην εκδήλωση σοβαρής ασθένειας και αυξημένης θνητότητας υποδηλώνουν ότι οι άνδρες παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τις γυναίκες ασθενείς (31).

Δομικά ο ιός SARS CoV-2 αποτελείται από 4 δομικές πρωτεΐνες: πρωτεΐνη S (spike) ή ακίδα, γλυκοπρωτεΐνη φακέλου (E), νουκλεοκαψίδιο (N) και πρωτεΐνη μεμβράνης (M). Ο SARS CoV-2 εισέρχεται στα κύτταρα- ξενιστές δεσμεύοντας την ακίδα SARS CoV-2 ή την πρωτεΐνη S σε υποδοχείς ACE2 στο αναπνευστικό επιθήλιο ή στα κύτταρα που θα μολύνει. Η πρωτεΐνη S είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που διευκολύνει τη σύνδεση του ιικού περιβλήματος με τους υποδοχείς ACE2 του κυττάρου- ξενιστή και έχει ζωτική σημασία για τη μόλυνση και τη παθογένεση της νόσου (31–33). Το πιο περίπλοκο συστατικό του γονιδιώματος του ιού είναι η περιοχή δέσμευσης υποδοχέα (RBD) στη πρωτεΐνη ακίδας (34).



Εικόνα 12. Δομή του ιού SARS CoV-2.

Μετά το στάδιο της σύνδεσης του ιού με τα κύτταρα στόχους, ακολουθεί η σύνθεση πρωτεϊνών από τον ιό στα μολυσμένα κύτταρα που επιτρέπουν τον αποκλεισμό των ιών από την έμφυτη ανοσία, ακολουθεί η εξάπλωση του ιού στον οργανισμό και στη πορεία υπάρχει το ενδεχόμενο ανάπτυξης οξέων και μακροχρόνιων επιπλοκών του Covid-19. Η ικανότητα του ιού να επάγει αυτοάνοσες και αυτοφλεγμονώδεις αποκρίσεις στους ιστούς και να αναπτύσσει μηχανισμούς συστηματικής φλεγμονής είναι κρίσιμη για την εξέλιξη της μόλυνσης (34). Στη πρώιμη φάση της μόλυνσης, ο πολλαπλασιασμός του ιού έχει ως αποτέλεσμα την άμεση βλάβη των ιστών που προκαλείται από τον ιό. Στη συνέχεια τα μολυσμένα κύτταρα πυροδοτούν την ανοσολογική απόκριση με τη συμμετοχή T- λεμ-

φοκυττάρων, μονοκύτταρων και ουδετεροφίλων. Ακόμα ενεργοποιούνται κυτοκίνες, ιντερλευκίνες και ιντερφερόνη IFN-γ. Αυτό οδηγεί σε τοπική και συστηματική φλεγμονώδη απόκριση.

Ο SARS CoV-2 επιδρά έντονα στο αναπνευστικό σύστημα αλλά και στα υπόλοιπα συστήματα οργάνων όπως γαστρεντερικό, ηπατοχολικό, καρδιαγγειακό, νεφρικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το ACS είναι γνωστή εκδήλωση του COVID-19. Ακόμα έχει επίδραση στο αιματολογικό και αιμοστατικό σύστημα (31). Όλο και περισσότερες ενδείξεις δείχνουν ότι η μετάδοση γίνεται πλέον από άνθρωπο σε άνθρωπο που επηρεάζει κυρίως την ανώτερη αναπνευστική οδό ακολουθούμενη από βλάβη της κατώτερης αναπνευστικής οδού που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή πνευμονία και σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (35).

Η διάμεση περίοδος επώασης του ιού μέχρι την εκδήλωση συμπτωμάτων εκτιμάται ότι είναι 5,1 ημέρες και όσοι έχουν μολυνθεί εμφανίζουν συμπτώματα για περίπου 11,5 ημέρες. Αυτή η διάρκεια έχει αποδειχτεί ότι εξαρτάται από το ανοσοποιητικό σύστημα και την ηλικία του ασθενούς (31,33). Το κλινικό φάσμα ποικίλει από ασυμπτωματικές μορφές έως κλινική εικόνα οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας που απαιτεί μηχανικό αερισμό, σηπτικό σοκ και παρουσιάζει πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι πυρετός, βήχας, δύσπνοια, μυαλγία, κόπωση, φυσιολογικός ή μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, ακτινολογικά στοιχεία πνευμονίας (31,32). Πρόσθετες επιπλοκές όπως ARDS, καρδιακή βλάβη και δευτερεύουσες λοιμώξεις βρέθηκαν σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (35).

Ο διαγνωστικός έλεγχος για COVID-19 διενεργείται με λήψη ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος και χρήση ανάλυσης PCR (r RT-PCR). Για το μοριακό έλεγχο χρησιμοποιούνται και άλλες μέθοδοι όπως RT-PCR και LAMP, ενώ διενεργούνται και ανοσολογικές και ορολογικές δοκιμασίες (31,33). Για την ανάλυση χρησιμοποιούνται και άλλα δείγματα όπως στοματοφαρυγγικά, ρινικά, βρογχοκυψελιδική πλύση (BAL) κ.α. Σε όλους τους ασθενείς διενεργούνται αιματολογικές εξετάσεις, έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και έλεγχος πήξης. Επειδή η ιογενής ασθένεια συχνά εκδηλώνεται ως πνευμονία, λαμβάνονται απεικονιστικές εξετάσεις όπως ακτινογραφίες θώρακος, υπερηχογράφημα πνευμόνων, αξονική τομογραφία θώρακος (CT) (31).

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κανένα κλινικά αποδεδειγμένο και ειδικό αντιικό φάρμακο για τη θεραπεία λοίμωξης SARS-CoV-2, και οι δοκιμές θεραπείας βασίζονται

στους μοριακούς μηχανισμούς και τη γονιδιωματική οργάνωση του SARS-CoV-2. Υπάρχουν αντικοί παράγοντες που θα μπορούσαν να αναπτυχθούν με αποτελεσματικές παρεμβάσεις για το νέο κορονοϊό όπως Ρεμτεσίνη, Faviriravir, Galidesivir, Ριμπαβιρίνη καθώς και διάφορα αντιβιοτικά των οποίων δοκιμάζεται η χρήση τους όπως αζιθρομυκίνη κ.α. (32).

Η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου κρίνεται απαραίτητη για τον έλεγχο της μετάδοσης της πανδημίας. Εμβόλια που έχουν εγκριθεί και βασίζονται σε mRNA είναι το mRNA BNT162 που αναπτύχθηκε από τη Pfizer/BioNTech και το mRNA 1273 που αναπτύχθηκε από τη Moderna Inc. Ωστόσο υπάρχουν εμβόλια που βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές. Οι δοκιμές που εφαρμόζονται για την ανάπτυξη εμβολίων μπορεί να βασίζονται στα εξής: αναστολή της πρωτεΐνης S, των πρωτεασών, του mRNA, της εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, σε εμβόλια ολικού ιού και στα αντισώματα έναντι του ιού (32).

Ο SARS CoV-2 και οι παραλλαγές του συνεχίζουν να προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα παγκοσμίως. Η πρόληψη και η διαχείριση της μεταδοτικής αναπνευστικής ασθένειας είναι ζωτικής σημασίας. Οι κλινικοί πάροχοι υγείας θα πρέπει να ενημερώνονται για τις πρόσφατες κλινικές οδηγίες σχετικά με διαγνωστικές και θεραπευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες. Η παρακολούθηση των νέων παραλλαγών είναι σημαντική για τον έλεγχο της νοσηρότητας και θνητότητας και την αποφυγή καταστροφικών επιπτώσεων στη παγκόσμια υγεία (31). Επομένως συνεχίζει να υπάρχει η ανάγκη για την ανάπτυξη συγκεκριμένων φαρμάκων και εμβολίων για τον έλεγχο αυτής της πανδημίας (35).

Υποκεφάλαιο 3.2 Λοίμωξη Covid-19 σε ασθενείς με SCD: Έρευνες και κλινική εμπειρία

Οι κληρονομικές διαταραχές αιμοσφαιρίνης, συμπεριλαμβανομένων των θαλασσαιμιών και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, είναι οι πιο συχνές μονογονικές διαταραχές στον άνθρωπο που σχετίζονται με σημαντική επιβάρυνση, με πολυσυστημική συμμετοχή και ανάγκη για εντατική δια βίου θεραπεία και παρακολούθηση. Λόγω της προόδου των τελευταίων ετών στις θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και SCD ζουν περισσότερο και αντιμετωπίζουν συννοσηρότητες που σχετίζονται με τη γήρανση. Επομένως πολλοί ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρές

επιπλοκές παρουσία μιας ιογενούς λοίμωξης. Οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες όπως θαλασσαιμία και SCD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές από τη νόσο Covid-19. Παρότι τα στοιχεία από έρευνες είναι περιορισμένα σχετικά με τη μόλυνση από τον κορονοϊό σε αυτούς τους ασθενείς, η πανδημία Covid-19 αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους ασθενείς, τις οικογένειές τους και το σύστημα υγείας (36).

Η λοίμωξη από τον ιό παρουσιάζει προκλήσεις και κινδύνους για τους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Ο ιός επηρεάζει το αναπνευστικό σύστημα και παρατηρούνται στους νοσούντες από ρινοφαρυγγικά συμπτώματα έως πλήρη πνευμονία. Οι λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν πιο σοβαρά προβλήματα σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, σε ηλικιωμένους και σε άτομα με μακροχρόνιες παθήσεις. Οι περισσότεροι θάνατοι σχετίζονται με αναπνευστικές επιπλοκές που απαιτούν εντατική φροντίδα και αναπνευστική υποστήριξη. Οι διαταραχές της αιμοσφαιρίνης δεν σχετίζονται με παθήσεις του αναπνευστικού, αλλά οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο επηρεάζουν πολλά όργανα, όπως καρδιά, ήπαρ, ενδοκρινείς αδένες, πνεύμονες, ανοσοποιητικό σύστημα καθιστώντας αυτό το πληθυσμό ευάλωτο σε σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Ιδιαίτερα οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν τη βέλτιστη διαχείριση και δεν έχουν πρόσβαση σε σύγχρονες θεραπείες κινδυνεύουν περισσότερο (36).

Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 17 κέντρα, από 10 χώρες, παρακολούθοντας 9.499 ασθενείς, εντοπίστηκαν 13 ασθενείς (οι 3 με SCD) με επιβεβαιωμένο Covid-19. Η μέση ηλικία ήταν 33,7 (+/- 12,3) έτη, το 69,2% ήταν γυναίκες, 6 ασθενείς είχαν πνευμονία, 4 χρειάστηκαν οξυγονοθεραπεία, η πορεία της νόσου ήταν μέτρια για τη πλειονότητα και σοβαρή για 3 ασθενείς. Ακόμα παρατηρήθηκε βελτίωση δύσπνοιας και κορεσμού οξυγόνου μετά από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το 70% των συμπτωματικών ασθενών με Covid-19 χρειάστηκε νοσηλεία. Στο 80% παρουσιάστηκε πυρετός, ενώ άλλα συμπτώματα ήταν βήχας (70%), πονοκέφαλος (60%), κόπωση (60%), γαστρεντερικά συμπτώματα (50%), δύσπνοια (40%), πονόλαιμος (40%), ανοσμία (40%) κ.α. Ακόμα 6 ασθενείς παρουσίασαν πνευμονία, κορεσμός οξυγόνου <93% που τεκμηριώθηκε σε 3 ασθενείς, εκ των οποίων ένας πέθανε κατά τη νοσηλεία σε ΜΕΘ. Συμπερασματικά υψηλότερο κίνδυνο παρουσίασαν τα άτομα ηλικίας >60 ετών και ασθενείς με χρόνιες παθήσεις. Τα άτομα με SCD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λόγω μειωμένης ανοσίας που οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας του σπλήνα, αγγειοπάθεια, δυσλειτουργία τελικών οργάνων και αυξημένο

κίνδυνο θρόμβωσης. Οι ασθενείς με θαλασσαιμίες έχουν ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου και χρόνιας αναιμίας. Οι ομάδες τέτοιων ασθενών έχουν θεωρηθεί ευάλωτες στον ιό κορονοϊού και έχουν δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (37).

Από τον Ιούνιο του 2020, το αντίκτυπο του ιού Covid-19 έχει αξιολογηθεί σε διάφορες χώρες. Σε μια μελέτη στην Βόρεια Ιταλία παρατηρήθηκε ήπια έως μέτρια νόσος Covid-19 σε 11 ασθενείς με θαλασσαιμία σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Σε μια αναδρομική μελέτη στο Ιράν παρατηρήθηκε ότι το 60% των ασθενών με θαλασσαιμίες και λοίμωξη Covid-19 είχαν μια τουλάχιστον συννοσηρότητα και το 80% υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή. Ο επιπολασμός του ιού σε ασθενείς με θαλασσαιμία ήταν μικρότερος από το γενικό πληθυσμό αλλά το ποσοστό θνητότητας υψηλότερο, λαμβάνοντας υπ' όψη τη χαμηλότερη ηλικία. Ακόμα σε πρόσφατη ανασκόπηση δεδομένων από 59.254 ασθενείς παρατηρήθηκε υψηλή συσχέτιση του ανδρικού φύλου με υψηλό ποσοστό θνητότητας. Επιπλέον υπάρχει σημαντική ανησυχία για επικάλυψη της πνευμονικής νόσου από Covid-19 με το οξύ θωρακικό σύνδρομο (ACS) που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες επιπλοκές μεταξύ ατόμων με SCD (37).

Σε μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε όλα τα κέντρα θαλασσαιμίας στο Ιράν, από τον Ιανουάριο έως τις 15 Ιουνίου 2020 αξιολογήθηκε ο επιπολασμός και το αντίκτυπο των συννοσηροτήτων σε Ιρακινούς ασθενείς με θαλασσαιμία. Ανιχνεύτηκαν με λοίμωξη Covid-19 43 ασθενείς με θαλασσαιμία. Συνολικά το 78,1% των ασθενών με τακτική μετάγγιση και το 90,9% των ασθενών χωρίς τακτική μετάγγιση είχαν επιπλοκή με τουλάχιστον μια συννοσηρότητα, ενώ το ποσοστό θνητότητας κυμαινόταν σε 15,6 % και σε 27,3 %, αντίστοιχα. Επίσης 14 ασθενείς παρουσίασαν υπογοναδισμό. Παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός του Covid-19 σε ασθενείς με μη τακτική μετάγγιση ήταν σημαντικά υψηλότερος από το γενικό πληθυσμό. Ενώ ο επιπολασμός του Covid-19 σε ασθενείς με τακτική μετάγγιση δεν διέφερε από τον φυσιολογικό πληθυσμό. Το ποσοστό θνητότητας ήταν 4,71% στο φυσιολογικό πληθυσμό σε σχέση με 18,6% που παρατηρήθηκε στο πληθυσμό με θαλασσαιμίες. Επομένως οι ασθενείς με θαλασσαιμίες που δεν υποβάλλονται σε τακτικές μεταγγίσεις και λοίμωξη Covid-19 είναι πιο ευαίσθητοι στη σοβαρότητα της νόσου με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό καθώς παρουσιάζουν χρόνια αναιμία, υποξαιμία, μικροθρομβώσεις και βρίσκονται σε υπερπηκτική κατάσταση (38).

Από την άλλη πλευρά σε λιγότερο αναπτυγμένες χώρες όπως η υποσαχάρια Αφρική, υπάρχουν διαφορετικές προκλήσεις με την έξαρση της πανδημίας. Η λοίμωξη Covid-19 ως ιογενή αναπνευστικό σύνδρομο επηρεάζει έντονα τα παιδιά χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος σε σχέση με την ηπιότερη κατάσταση που παρουσιάζουν τα παιδιά χωρών με υψηλότερο εισόδημα, λόγω του σοβαρού υποσιτισμού, των άλλων λοιμώξεων, την έλλειψη ανοσοποίησης αλλά και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία που παρουσιάζει υψηλό ποσοστό στις περιοχές αυτές. Οι ασθενείς με SCD θεωρούνται υψηλού κινδύνου για να εκδηλώσουν λοίμωξη από τον ιό Covid-19 και να αναπτύξουν επιπλοκές λόγω μειωμένης ανοσίας, του υποσπληνισμού, της ευαισθησίας σε βακτηριακές λοιμώξεις, την συστηματική αγγειοπάθεια και την προδιάθεση για θρομβώσεις (39).

Σύμφωνα με ένα σεμινάριο που παρουσιάστηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση Αιματολογίας, έχουν αναφερθεί 51 ασθενείς με θαλασσαιμίες από 9 χώρες, που εξαρτώνται από μετάγγιση και νόσησαν από Covid-19. Οι περισσότεροι παρουσίασαν ήπια έως μέτρια αναπνευστικά συμπτώματα (46 από τους 51), ενώ 3 στους 5 που νοσηλεύτηκαν πέθαναν. Οι ασθενείς με θαλασσαιμίες μπορούν να προδιαθέτουν για αυξημένο κίνδυνο απόκτησης Covid-19 και επιπλοκών λόγω και των τακτικών επισκέψεων στα νοσοκομεία και των εισαγωγών σε αυτά (40).

Τα κέντρα ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων έχουν ταξινομήσει το SCD ως μια κατάσταση σοβαρού κινδύνου των ασθενών από μόλυνση από τον ιό Covid-19. Αυτό οφείλεται στο ότι οι ασθενείς έχουν υποκείμενη φλεγμονή με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, είναι ανοσοκατεσταλμένοι λόγω υπολειτουργίας του σπλήνα, πιθανών έχουν κάνει σπληνεκτομή, είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε μολυσματικές ασθένειες και ACS. Σε μια ανασκόπηση που ερευνήθηκε η βιβλιογραφία μέχρι τον Ιανουάριο του 2021, με 27 δημοσιευμένες εργασίες ενώ μελετήθηκε και το διεθνή μητρώο SCD των ΗΠΑ, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα για παιδιά και ενήλικες με SCD που επιβεβαιωμένα εκτέθηκαν στον Covid-19. Φαίνεται ότι η έκβαση στα παιδιά ήταν ευνοϊκή, χωρίς να χρειαστεί εισαγωγή στη ΜΕΘ ή αναπνευστική υποστήριξη. Οι ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ACS λάμβαναν θεραπεία με ΗΥ. Το ποσοστό θνητότητας στα παιδιά ήταν 2,3 % ενώ με βάση το διεθνή μητρώο SCD το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 0,3%. Κάποιοι ασθενείς χρειάστηκαν μετάγγιση αίματος (18,1%) ενώ εισαγωγή στη ΜΕΘ εντοπίστηκε σε ποσοστό 22,5%, και θεραπεία με ΗΥ λάμβανε το 50% με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Στην ίδια ανασκόπηση το ποσοστό θνησιμότητας για τους ενήλικες ήταν 7,6% στις δημοσιευμένες εργασίες και 4,6 % στο διεθνές

μητρώο SCD. Ακόμα παρατηρήθηκε ότι μετάγγιση χρειάστηκε το 36,5%, σε αρκετούς ασθενείς υπήρχαν συννοσηρότητες, ενώ εισαγωγή στη ΜΕΘ απαιτήθηκε στο 12% ασθενών με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες. Τα ποσοστά αυτά ήταν λίγο χαμηλότερα στο διεθνές μητρώο SCD. Επίσης το 41.8% λάμβανε θεραπεία με ΗΥ.

Τα συμπτώματα στα παιδιά ήταν πόνος, πνευμονία, πυρετός και ACS, ενώ στους ενήλικες βήχας, πυρετός, μυαλγία, δύσπνοια, πόνος στη πλάτη κ.α. Επιπρόσθετα το ποσοστό θνητότητας φαίνεται ότι ήταν υψηλότερο στους ηπιότερους γονότυπους. Οι ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία με προϋπάρχουσα βλάβη οργάνων όπως καρδία, νεφρά, πνεύμονες, εγκέφαλος φαίνεται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας ανεξάρτητα από το γονότυπο της αιμοσφαιρίνης.

Σε μια αναφορά 24 περιπτώσεων SCD από τις ΗΠΑ παρατηρήθηκε ήπια κλινική πορεία και χαμηλό ποσοστό διασωλήνωσης στη ΜΕΘ όπως και χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας. Το 92% των ασθενών είναι Αφροαμερικανοί και το 63% είχε τουλάχιστον μια νοσηρότητα. Σε μια πολυκεντρική μελέτη από τη Γαλλία αποτελούμενη από 71 περιπτώσεις ενδονοσοκομειακών ασθενών με SCD και Covid-19 δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας. Σε μελέτες από τη Μέση ανατολή οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό είχαν καλή έκβαση της νόσου από τον ιό Covid-19 (41).

Μέχρι σήμερα τα δημοσιευμένα δεδομένα για την επίδραση του Covid-19 σε ασθενείς με SCD και SCT είναι περιορισμένα. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με SCD και λοίμωξη Covid-19 παρουσιάζονται πιο συχνά στα τμήματα επειγόντων και νοσηλεύονται σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε μια ανάλυση στη Νέα Υόρκη, στην οποία συμμετείχαν 50 νοσοκομεία, παρατηρήθηκε ότι ανάμεσα στους ασθενείς που νόσησαν από Covid-19 οι 53 ασθενείς είχαν SCD, δηλαδή οι ασθενείς με SCD επισκέφτηκαν 3,5 περισσότερες φορές στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και νοσηλεύτηκαν περίπου 7 φορές περισσότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Παρόμοια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι οι ασθενείς με SCD νοσηλεύτηκαν 4 φορές περισσότερο από το γενικό πληθυσμό. Minniti et al. αποκάλυψαν ότι το 60% των ασθενών με SCD και Covid-19 ανέπτυξαν ACS κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η πνευμονία από λοίμωξη από τον ιό μπορεί να προκαλέσει ACS, μια δυνητικά απειλητική επιπλοκή για ασθενείς με SCD. Τα στοιχεία υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής στο Covid-19. Αν

και η ACS είναι μια σπάνια επιπλοκή σε ασθενείς με SCT, ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι αναγνωρισμένος στους ετεροζυγότες.

Επίσης συνθήκες αυξημένων απαιτήσεων σε οξυγόνο μπορεί να σχετίζονται με επιπλοκές του Covid-19 σε ετεροζυγότες. Γενικά πιθανοί κίνδυνοι για σοβαρή λοίμωξη Covid-19 φαίνεται ότι υπάρχουν στους ετεροζυγότες της νόσου (SCT). Ακόμα παρατηρούνται αγγεοαποφρακτικές κρίσεις σε ασθενείς με SCD και Covid-19 και πόνος αναφέρεται στο 65% των ασθενών με SCD που νοσηλεύτηκαν για Covid-19. Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου για ανεπιθύμητες εκβάσεις της λοίμωξης Covid-19 στους ασθενείς με SCD είναι σημαντική για τη βέλτιστη παροχή φροντίδας σε αυτούς τους πληθυσμούς και την εξατομικευμένη θεραπεία. Οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες αλλά και οι γενετικοί (γονότυπος) και οι περιβαλλοντικοί συμβάλουν στη επιβάρυνση των ασθενών αυτών. Παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά θνητότητας στους Αφροαμερικανούς και παρατηρείται διπλάσια αύξηση του κινδύνου πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με SCT σε μελέτη με πληθυσμό Αφροαμερικανών. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης Covid-19 σε ασθενείς με SCD είναι η μεγαλύτερη ηλικία, πνευμονική υπέρταση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, συχνότερα επεισόδια πόνου, εγκεφαλικό, μείωση νεφρικής λειτουργίας και η καρδιακή ανεπάρκεια (9,42).

Σε μια ανασκόπηση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 2.290 άτομα με λοίμωξη SCD και SARS CoV-2, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με SCD είχαν ήπια έως μέτρια πορεία νόσου, με 2 ως 7 φορές αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας που σχετίζεται με Covid-19 και 1,2 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με ενήλικες χωρίς SCD. Τα άτομα με SCD είχαν μέση ηλικία τα 25 έτη, με το 56% να αποτελούν οι γυναίκες και το 62% είχε γονότυπο Hb-SS και σημαντικές συννοσηρότητες.

Οι νοσηρότητες που σχετίζονται με το SCD, ιδιαίτερα ο οξύς πόνος και το ιστορικό πόνου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας. Η σοβαρή πορεία της νόσου παρατηρείται σε ασθενείς που χρειάζονται κλιμακούμενη φροντίδα και παρατεταμένη νοσηλεία λόγω σοβαρών συμπτωμάτων και επιπλοκών. Από τα δεδομένα το 64% των ασθενών παρουσίασαν μη φυσιολογική αξονική τομογραφία, το 62% κρίση πόνου και το 42% ACS. Παρόλο που το SCD σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, μπορεί το ποσοστό θνησιμότητας να μην είναι υψηλό, το οποίο θα μπορούσε να εξηγηθεί από το υψηλό ποσοστό νοσηλείας και επομένως την έγκαιρη παρέμβαση που οδήγησε σε βελτίωση της πιθανό-

τητας επιβίωσης των ασθενών αυτών. Σε μελέτη με παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάστηκε ήπια έως μέτρια συμπτώματα ενώ το δείγμα της μελέτης σχετίστηκε με 40% ποσοστό νοσηλείας, 5,8% εισαγωγή στη ΜΕΘ, 1,1% χρήση αναπνευστήρα και 0,3% θνησιμότητα. Ακόμα οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν ήπια πορεία νόσου για άτομο με SCT, ενώ τα ποσοστά νοσηλείας διέφεραν πολύ μεταξύ τους, από 17,6% ως 61,1% και τα ποσοστά θνητότητας ποικίλουν από 2,2% ως 28,6%. Μελέτη κοορτής στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε συσχέτιση του SCT με 1,4 φορές αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (43).

Επιπρόσθετα διαπιστώθηκε ότι οι πνευμονικές λειτουργίες διαταράσσονται σε ασθενείς με SCD και SCT. Η λοίμωξη Covid-19 μπορεί να επιδεινώσει την πνευμονική εκδήλωση σε ασθενείς με SCD, ειδικά σε εκείνους με οξύ θωρακικό σύνδρομο, πνευμονική υπέρταση και ARDS καθώς και να αυξήσει το κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Κύρια αιτία ανησυχίας είναι ότι οι ασθενείς είναι ανοσοκατεσταλμένοι και απαιτούν παρατεταμένη νοσηλεία και είναι πιθανό να παρουσιάζουν επιπλοκές κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους (44).

Η λοίμωξη του Covid-19 έχει βρεθεί ότι είναι έναυσμα ανάπτυξης ACS και VOC σε ασθενείς με SCD (45). Η πρώτη τεκμηριωμένη περίπτωση νοσηλευόμενου ασθενούς με SCD που ανέπτυξε ACS με Covid-19 πρόκειται για άνδρα 21 ετών που παρουσιάστηκε στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών, με επιδείνωση πόνου στο αριστερό ισχίο, ενώ λάμβανε θεραπεία HU και είχε παρουσιάσει επεισόδιο ACS προ διετίας. Μετά τη μετάγγιση ανταλλαγής βελτιώθηκαν τα συμπτώματα και πήρε εξιτήριο την δέκατη έκτη μέρα. Οι ιογενείς πανδημίες αποτελούν ιδιαίτερο κίνδυνο για ευάλωτους ασθενείς με SCD, με μειωμένη ικανότητα ανοσολογικής απόκρισης. Ωστόσο τα δεδομένα και από προηγούμενες πανδημίες είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα (46).

Σε έρευνα που παρατηρήθηκαν περιστατικά SCD ασθενών που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και επιβεβαιώθηκαν ως θετικά κρούσματα Covid-19 παρά τους διαφορετικούς γονότυπους που είχαν οι ασθενείς, είχαν ιστορικό αναπνευστικών επιπλοκών, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη πνευμονικής νόσου από τη λοίμωξη από τον Covid-19. Οι ασθενείς αρχικά προσήλθαν για συμπτώματα VOC αλλά η πορεία της λοίμωξης ήταν ήπια, δεδομένου ότι οι ασθενείς ήταν ανοσοκατεσταλμένοι,

δημιουργώντας τον προβληματισμό αν η χρόνια φλεγμονή και η αναιμική κατάσταση λειτούργησαν ευνοϊκά για αυτό το πληθυσμό ασθενών από τη θανατηφόρα λοίμωξη του Covid-19 (47).

Σε αντίστοιχη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε κέντρο υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου, μελετήθηκαν 10 ασθενείς με λοίμωξη SCD και Covid-19. Τα 8 άτομα δεν είχαν ενδείξεις βλάβης τελικών οργάνων, ενώ τα 6 άτομα υπέστησαν υποτροπιάζουσες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. Συνολικά παρατηρήθηκαν διαφορετικός βαθμός για κάθε ασθενή, μεταβλητότητα στα κλινικά συμπτώματα, ανάγκη θεραπείας με οξυγόνο, αναλγησία για VOC, αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και προφυλακτική αγωγή για θρόμβωση. Η έκβαση ήταν ευνοϊκή όταν δεν προϋπήρχαν συννοσηρότητες (48).

Οι ασθενείς με SCD θεωρητικά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή ασθένεια από το Covid-19 λόγω της υποκείμενης παθοφυσιολογίας, της χρόνιας φλεγμονής, του κινδύνου για θρόμβωση και της ανοσοκαταστολής των ασθενών αυτών από την υπολειτουργία του σπλήνα. Επιπλέον οι ασθενείς παρουσιάζουν συννοσηρότητες και δυσλειτουργία δευτερογενών οργάνων που μπορεί να τους θέτει σε σοβαρό κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας από τη νόσο Covid-19. Λόγω της νέας φύσης του κορονοϊού, η επίδραση του σε ασθενείς με SCD δεν είναι καλά κατανοητή (49).

Μεταξύ 178 ατόμων με SCD που αναφέρθηκαν σε μητρώο περιπτώσεων SCD και Covid-19 λοίμωξης παρατηρήθηκε 69% νοσηλεία και 7% θνητότητα. Με βάση την ηλικία, το φύλο, και άλλες προϋπάρχουσες νοσηρότητες οι ασθενείς με SCD και Covid-19 παρουσίαζαν υψηλό ποσοστό νοσηλείας, πόνου και πνευμονίας. Σε προοπτική μελέτη παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών παρατηρήθηκε ποσοστό νοσηλείας 75% και ποσοστό θνητότητας 10,6%. Το ACS παρατηρήθηκε στο 60% των νοσηλευόμενων ασθενών. Ακόμα η παρουσία SCT σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από λοίμωξη από Covid-19. Έτσι το SCD έχει αναδειχθεί σημαντική νοσηρότητα που προσδίδει υψηλό κίνδυνο θνητότητας από τον ιό της πανδημίας. Άλλες ανεπιθύμητες εκβάσεις όπως η χρόνια δυσλειτουργία οργάνων, ο χρόνιος πόνος, τραυματισμός πνευμόνων και νεφρών επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της πανδημίας ως αποτέλεσμα φόβου έκθεσης στον ιό.

Οι αναφορές από μελέτες, περιστατικά ασθενών, μητρώα παρέχουν στοιχεία για τους ασθενείς με SCD και Covid-19 που δείχνουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της SCD και

της παθοφυσιολογίας του Covid-19. Επομένως ο ενδοθηλιακός τραυματισμός, η θρομβοφλεγμονή, οι μικροαγγειακές θρομβώσεις και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις στο SCD μπορεί να ενισχυθούν από παρόμοιες διαδικασίες που ξεκινούν από τον ιό SARS-CoV2 και αντίστροφα, αυξάνοντας τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας περισσότερο από οποιαδήποτε ασθένεια. Η φλεγμονή στη περίπτωση μιας λοίμωξης, συμβάλλει στη διαδικασία προσκόλλησης των δρεπανοκυττάρων σε ασθενείς με SCD και έτσι εμπλέκεται στην αγγειοαποφρακτική παθοφυσιολογία της νόσου (50,51).

Στις διάφορες μελέτες φαίνεται ότι τα πιο κοινά συμπτώματα στους ασθενείς με SCD και Covid-19 είναι ο πυρετός, ACS, VOC, τα οποία είναι και η αιτία εισαγωγής στα νοσοκομεία. Είναι πιθανό να χρειαστούν θεραπείες με οξυγόνο και μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ανάλογα την περίπτωση ασθενών. Μέχρι σήμερα οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν ευνοϊκή έκβαση, το οποίο μπορεί να οφείλεται στις προσπάθειες για έγκαιρη διάγνωση και στην εφαρμογή θεραπευτικών προσεγγίσεων όπως χρήση αντιικών, αντιφλεγμονωδών παραγόντων, αντιπηκτικών και έγκαιρη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (49).

Υποκεφάλαιο 3.3 Παρουσίαση πλάνων διαχείρισης της νόσου Covid-19 σε ασθενείς με SCD

Οι ασθενείς με SCD υποφέρουν από οξείες και χρόνιες επιπλοκές που απαιτούν στενή επαφή με το σύστημα υγείας. Υπάρχει ανησυχία ότι η επικάλυψη των συμπτωμάτων πυρετού και πνευμονοπάθειας από το Covid-19 με ACS μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες επιπλοκές και ενίσχυση της χρήσης της υγειονομικής περίθαλψης (52).

Οι ασθενείς με θαλασσαιμίες ταξινομούνται σε τρία επίπεδα κινδύνου (ομάδα Α με χαμηλό έως μέτριο κίνδυνο, ομάδα Β με υψηλό κίνδυνο, ομάδα Γ με πολύ υψηλό κίνδυνο) σύμφωνα με την κλινική τους κατάσταση και τις κατάλληλες για κάθε περίπτωση θεραπείες. Τα προστατευτικά μέτρα που λαμβάνονται είναι διαφορετικά σε κάθε ομάδα κινδύνου. Όταν ένας ασθενής προσέλθει σε τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) θα πρέπει να ενημερωθεί ο θεράπων ιατρός και να αποφασιστεί με βάση την κλινική του εικόνα η διακοπή ή όχι των θεραπειών που λαμβάνει. Οι ασθενείς με SCD συγκαταλέγονται στη Γ ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου λόγω της παθοφυσιολογίας της νόσου. Οι υποκείμενες καρδιοαναπνευστικές συννοσηρότητες που έχουν οι ασθενείς αυτοί μπορεί να

προδιαθέτουν σε δυσμενή έκβαση στη περίπτωση που προσβληθούν από έναν αναπνευστικό ιό όπως ο Covid-19. Ο κίνδυνος λοιμώξεων λόγω της λειτουργικής ασπληνίας των ασθενών αυτών δρα επιβαρυντικά για τη πορεία της νόσου. Οι τρόποι διαχείρισης των ασθενών αυτών διακρίνονται ως εξής:

1) SCD και πιθανή λοίμωξη Covid-19.

Στη περίπτωση αυτή οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν τον θεράποντα ιατρό τους εάν έχουν συμπτώματα είτε αν βρίσκονται σε νοσοκομείο είτε τα διαχειρίζονται σε απομονωμένο περιβάλλον. Ο πυρετός σε αυτή την ομάδα ασθενών μπορεί να οφείλεται σε οποιαδήποτε λοίμωξη, καθώς οι ασθενείς έχουν ασπληνία και είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Με πυρετό $>37,8^{\circ}\text{C}$ απαιτείται κλινική αξιολόγηση και εργαστηριακές εξετάσεις (καλλιέργειες αίματος), αντιβιοτική αγωγή και έλεγχο για Covid-19. Στα βρέφη με SCD που παρουσιάζουν πυρετό ή δύσπνοια ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες και ενημερώνεται ο θεράπων ιατρός και οι γονείς άμεσα απευθύνονται στα ΤΕΠ του εφημερεύοντος νοσοκομείου.

2) SCD και εισαγωγή στο νοσοκομείο με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη λοίμωξη Covid-19.

Στη περίπτωση που οι ασθενείς με SCD εμφανίσουν πυρετό και αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να πραγματοποιηθεί απεικονιστικός έλεγχος του πνεύμονα. Εάν βρεθούν ακτινολογικά ευρήματα ή σημεία υποξαιμίας, πραγματοποιείται μετάγγιση ή μετάγγιση σε συνδυασμό με αφαιμάξη αν κριθεί απαραίτητο και η Hb δεν έχει μειωθεί λόγω αιμόλυσης. Αν παρατηρηθεί κλινική επιδείνωση (το επίπεδο αιμοσφαιρίνης S πρέπει να είναι $<30\%$) πραγματοποιείται αφαιμαξομετάγγιση. Στη περίπτωση εμφάνισης του συνδρόμου ACS πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα σύμφωνα με τις εθνικές/ διεθνείς οδηγίες. Επειδή τα συμπτώματα του ACS αλληλοεπικαλύπτονται με το Covid-19, οι ιατροί θα πρέπει να αναζητήσουν και να διαφοροποιήσουν πιθανές πνευμονικές διηθήσεις που συνάδουν με πνευμονία ή ACS ή πιο διάχυτες διηθήσεις που συνάδουν με λοίμωξη από Covid-19. Η θεραπεία περιλαμβάνει μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση. Η διαχείριση του ACS περιλαμβάνει: πρόωρη αφαιμαξομετάγγιση, αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, πλασμαφαίρεση αν κρίνεται απαραίτητο, χορήγηση στεροειδών υψηλής δόσης, ιατρική εκτίμηση από πνευμονολόγο και αιματολόγο.

3) SCD και εκδήλωση συμπτωμάτων που σχετίζονται με Covid-19.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προσέρχονται στα ΤΕΠ όταν παρουσιάζουν ανεξέλεγκτο πόνο $>7/10$ παρά τη χρήση αναλγησίας, αναπνευστική δυσχέρεια με ή χωρίς θωρακικό

πόνος, επίμονος πυρετός >38°C, έντονη κεφαλαλγία, σύγχυση ή νευρολογικά συμπτώματα. Ωστόσο τα συμπτώματα αυτά μπορεί να παρουσιαστούν στους ασθενείς με SCD και χωρίς παρουσία λοίμωξης Covid-19, και για αυτό θα πρέπει να ενημερώνεται και ο θεράπωντας ιατρός του συγκεκριμένου ασθενή.

Επιπλέον συστήνεται οι ασθενείς με SCD να μειώνουν τις μετακινήσεις, όπου αυτό είναι δυνατό κατά την διάρκεια της πανδημίας και ενθαρρύνονται η εφαρμογή εικονικών επισκέψεων, αναβολή μη απαραίτητων εξετάσεων, εικονική παρακολούθηση αγωγής με υδροξυκαρβαμίδη ή αποσιδήρωση ή αύξηση του διαστήματος λήψης αγωγής, χρήση εφαρμογών για παράδοση φαρμάκων κατ' οίκων και επικοινωνία με συμβουλευτικές υπηρεσίες μέσω τηλεφώνου ή ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (e-mail). Από την άλλη οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να ενημερώνονται για τα νέα δεδομένα που συνεχώς προκύπτουν για την λοίμωξη από τον ιό Covid-19 (12).

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας και στη περίπτωση πιθανών μελλοντικών πανδημιών για τη περίθαλψη των ασθενών απαιτείται η ενίσχυση των διαθέσιμων και η δημιουργία νέων καναλιών επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών. Υπάρχει η ανάγκη για τη προώθηση ενός εναλλακτικού τρόπου πρόσβασης στη περίθαλψη, επισκέψεων σε γιατρούς, εφαρμογή πρωτοκόλλων παρακολούθησης για να συμπεριληφθούν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη πανδημία, τη διαχείριση ασθενών, ιεράρχηση προτεραιοτήτων και προβλέψεις για τις ατομικές ανάγκες κάθε ασθενή, την παροχή κατάλληλης φροντίδας ανεξάρτητα από το αν έχουν εκτεθεί ή όχι στο ιό οι ασθενείς αυτοί.

Η ανταλλαγή αξιόπιστων πληροφοριών μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, των ασθενών και των οικογενειών τους είναι ζωτικής σημασίας και πρέπει να εκπληρώνει δυο στόχους, την παροχή πληροφοριών με βάση τα τελευταία κάθε φορά δεδομένα σε σχέση με τη πανδημία και να διασφαλίσει απαντήσεις στα ερωτήματα των ασθενών και αναφορά συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον Covid-19. Σύμφωνα με τη Διεθνή ομοσπονδία Θαλασσαιμίας για την προσαρμογή της περίθαλψης τέτοιων ασθενών αναπτύσσονται κατευθυντήριες οδηγίες που σχετίζονται με το γενικό πλαίσιο διαχείρισης ασθενών και με τις μεταγίσεις τους και ενσωματώνουν τις απαραίτητες αλλαγές για την εισαγωγή των ασθενών σε μονάδες και κλινικές αιμοσφαιρινοπαθειών με στόχο την προστασία του ασθενή και του ιατρικού και λοιπού προσωπικού από τη πιθανή μόλυνση από κορονοϊό.

Συνιστάται η εφαρμογή προγραμματισμένου ραντεβού κυρίων μέσω τηλεφωνικών ή ηλεκτρονικών συστημάτων επικοινωνίας και η δημιουργία αλγορίθμων για το σκοπό αυτό. Ακόμα επιβάλλεται η παρακολούθηση των εξετάσεων και των φαρμάκων των ασθενών αυτών ανά πάσα στιγμή και η διασφάλιση της ασφάλειας των μεταγγίσεων. Οι ίδιοι οι ασθενείς οφείλουν να ακολουθούν απλές συστάσεις σχετικά με το τρόπο ζωής και τη διατροφή τους με σκοπό την ενίσχυση του ανοσοποιητικού τους συστήματος και τη καλύτερη προετοιμασία για το ενδεχόμενο λοίμωξης από τον ιό (36).

Κατά την πανδημία, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ανακαλύπτουν εναλλακτικούς τρόπους εργασίας για να συνεχίσουν την παροχή υπηρεσιών. Τα μοντέλα τηλεϊατρικής (τηλέφωνο, τηλεδιάσκεψη) βρέθηκαν να είναι χρήσιμα και πριν το Covid-19. Τα πλεονεκτήματά αυτής της μεθόδου περιλάμβανε: οικονομική αποδοτικότητα, εξ' αποστάσεως διεξαγωγή συνεδριάσεων ασθενών, εξ' αποστάσεως επίβλεψη και παρακολούθηση θεραπειών, παρακολούθηση συνεδρίων, διεξαγωγή ψυχολογικής υποστήριξης ή ακόμα και διευκόλυνση της τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής με δημιουργικούς τρόπους εναρμονισμένους με τη καθημερινή ζωή (πilotικές μελέτες παρατήρησης θεραπείας για SCD σε παιδιατρικούς ασθενείς) (53).

Ένα πολυκεντρικό μητρώο θα βελτίωνε την κατανόηση του Covid-19 σε αυτούς τους ασθενείς και θα οδηγούσε σε περισσότερες συστάσεις διαχείρισης βασισμένες σε στοιχεία. Είναι σημαντική η εφαρμογή μέτρων για τον περιορισμό του κινδύνου ασθένειας με καθοδήγηση των τοπικών υπουργείων Υγείας και των ειδικών στο τομέα των αιμοσφαιρινοπαθειών. Επειδή η πανδημία έχει σημαντική επίδραση στη ψυχική και σωματική υγεία, απαιτούνται ενέργειες για το μετριασμό των επιπτώσεων του Covid-19 και στη ψυχική υγεία, προάγοντας την ψυχολογική ευεξία των ασθενών αυτών (40).

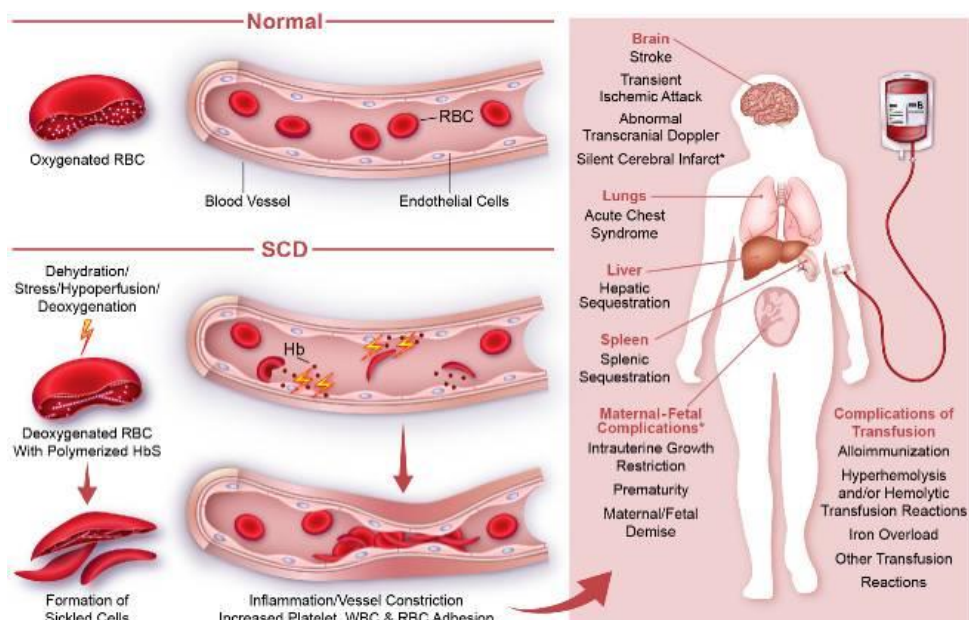
Για τη κατανόηση των κινδύνων και των επιπτώσεων του Covid-19 στον πληθυσμό ατόμων με SCD, δημιουργήθηκε ένα μητρώο ταχείας αναφοράς για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τη πορεία της νόσου Covid-19 άτομα με SCD. Το μητρώο βοήθησε στην αναγνώριση των ασθενών SCD ως πληθυσμό που διατρέχει κίνδυνο σοβαρής νόσου Covid-19 και στον εντοπισμό συννοσηροτήτων που τους έθεταν σε υψηλότερο κίνδυνο.

Η ομάδα ερευνητών, συντονιστών έρευνας και ενός διαχειριστή προγράμματος δέσμευσε το Clinical and Translational Science Institute (CTSI) του Νοτιοανατολικού Ουισκόνσιν και το Institutional Review Board (IRB) στο κολέγιο Medical College of Wisconsin

για τη δημιουργία του μητρώου SECURE-SCD. Με την υποστήριξη της διεπιστημονικής ομάδας, το μητρώο κυκλοφόρησε στις 20 Μαρτίου του 2020, μετά από 9 ημέρες από την εξαγγελία της πανδημίας από τον ΠΟΥ. Η ηλεκτρονική φόρμα αναφοράς περιστατικού περιλάμβανε δεδομένα για τον αναφέροντα, δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς, ιατρικό ιστορικό. Υπάρχουσες συννοσηρότητες ανάλογα με την ηλικία του ασθενή. Επίσης συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με συμπτώματα που σχετίζονται με τον Covid-19, τη χρήση υγειονομικής περίθαλψης, τις θεραπείες, τα αποτελέσματα και τους εμβολιασμούς. Δημοσιεύτηκαν οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή ασθένεια COVID-19 και ανάγκη νοσηλείας. Το μητρώο SECURE-SCD ήταν ένα πολύτιμο εργαλείο για την εκμάθηση του αντικτύπου που έχει ο Covid-19 στα άτομα με SCD και παρείχε ενημέρωση σε πραγματικό χρόνο στη κοινότητα ασθενών SCD και του γενικού πληθυσμού (54).

Υποκεφάλαιο 3.4 Αιμοδοσία κατά την πανδημία Covid-19

Το ξέσπασμα της πανδημίας αντιπροσωπεύει μια έκτακτη ανάγκη για τη δημόσια υγεία διεθνούς ενδιαφέροντος. Η παθοφυσιολογία της SCD δείχνει ότι οι μεταγγίσεις είναι χρήσιμες για την αντιμετώπιση πολλών επιπλοκών της νόσου. Η μετάγγιση αίματος αποτελεί απαραίτητο στοιχείο της φροντίδας των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες (55,56).



Εικόνα 13. Η παθοφυσιολογία το SCD καθιστά τις μεταγγίσεις αίματος χρήσιμες για διάφορες επιπλοκές.

Δεν έχει αναφερθεί ποτέ κίνδυνος μετάδοσης του SARS- CoV-2 μέσω του αίματος και των συστατικών του, όπως και για κανένα άλλο αναπνευστικό ιό (55). Ο κίνδυνος μετάδοσης μέσω των μεταγγίσεων είναι υποθετικός, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία που να καταδεικνύουν ότι η αφαιμαξομετάγγιση προκαλεί ανάπτυξη αερολύματος, ενώ ο κίνδυνος διαρροής αίματος είναι μικρός καθώς χρησιμοποιούνται κλειστά συστήματα (12). Όλα τα κέντρα αιμοδοσίας εργάζονται για να διατηρήσουν επαρκείς προμήθειες αίματος. Ο ΠΟΥ και το CDC αναφέρουν ότι οι αρμόδιες αρχές και τα κέντρα αίματος δεν απαιτείται να λάβουν μέτρα καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν κίνδυνο μετάδοσης του SARS CoV-2 μέσω μετάγγισης. Ο ιός είναι μολυσματικός κατά τη διάρκεια μιας ασυμπτωματικής περιόδου επώασης και οι προφυλάξεις είναι σχετικές από αυτή την άποψη (36,55).

Ο προσεκτικός έλεγχος των αιμοδοτών με ιδιαίτερη έμφαση στα συμπτώματα που σχετίζονται με Covid-19, αποτρέπει τέτοια περιστατικά από την αιμοδοσία. Η δωρεά πρέπει να αναβάλλεται για τουλάχιστον 28 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ συνίσταται και προληπτική αναβολή της αιμοδοσίας για 21 ημέρες μετά από επαφή με επιβεβαιωμένο ασθενή για Covid-19. Οι συνήθεις πρακτικές διαχείρισης του αιμοδότη και ο έλεγχος μολυσματικών ασθενειών δεν πρέπει να αλλάξουν. Ωστόσο μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης των διαστημάτων αιμοδοσίας των δοτών (36).

Λόγω της πανδημίας η ζήτηση για προϊόντα αίματος μειώθηκε καθώς το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στρέφεται προς τη θεραπεία του αυξημένου αριθμού ασθενών με Covid-19 και καθυστερούν επιλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις και επείγουσες διαδικασίες. Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα της αιμοδοσίας είναι η μείωση του αριθμού των αιμοδοτών και η μείωση των αποθεμάτων αίματος καθώς οι αιμοδότες ήταν λιγότερο διαθέσιμοι να δώσουν αίμα λόγω φόβου μόλυνσης, κλεισίματος οργανισμών, περιορισμός μετακινήσεων και κοινωνικής αποστασιοποίησης. Η περαιτέρω σχολαστική επιλογή αιμοδοτών οδήγησε σε αναπόφευκτη αναβολή αιμοδοσίας σε ορισμένες περιπτώσεις. Ακόμα πρόσθετοι περιορισμοί έφεραν οι ταξιδιωτικοί περιορισμοί (11,36,55). Παρατηρήθηκε ότι ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια του εγκλεισμού ήταν σημαντικά μικρότερος σε σύγκριση με την περίοδο πριν τον εγκλεισμό λόγω της πανδημίας, ενώ αυξήθηκε μετά την περίοδο του εγκλεισμού ώστε να αντισταθμιστούν οι ανάγκες για μεταγγίσεις αίματος (57). Ο αριθμός των αιτημάτων αίματος για επείγουσες

περιπτώσεις συμπεριλαμβανομένων χρόνιων παθήσεων (κακοήθειες, αιματολογικές παθήσεις αυξήθηκε κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ακύρωση επιλεκτικής χειρουργικής επέμβασης οδήγησε σε πιο περίπλοκες και άμεσες καταστάσεις (11,36,55).

Οι υπηρεσίες μετάγγισης αίματος θα πρέπει να κάνουν απαραίτητες προβλέψεις και να αξιολογούν τακτικά τα αποθέματα αίματος. Γίνεται προσπάθεια να εξασφαλιστεί απόθεμα τουλάχιστον 6-10 ημερών για την αντιμετώπιση αναγκών των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες και ασφαλώς και άλλων αναγκών αίματος (11,12). Η βελτιστοποίηση της χρήσης αίματος θα συμβάλλει στη διασφάλιση των αποθεμάτων αίματος κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Η υιοθέτηση ενός συστήματος διαχείρισης αίματος ασθενών (PBM) που βασίζεται στην ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος, εκμετάλλευση αποθεμάτων φυσιολογικής αναιμίας, βελτιστοποίηση του όγκου αίματος του ίδιου του ασθενή μπορεί να συμβάλει στη μείωση της ανάγκης για μεταγγίσεις, βελτιώνει τα αποτελέσματα των ασθενών και μειώνει τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Το PBM πρόκειται για μια πολύπλευρη προσέγγιση για τη διαχείριση της κρίσης της αιμοδοσίας, που εστιάζει κυρίως στους εξής παράγοντες: στη διαλογή και προτεραιοποίηση των χειρουργικών επεμβάσεων, στον έλεγχο αιμοποίησης και την κατάσταση αναιμίας των ασθενών, στην παρακολούθηση των ασθενών με προβλήματα πήξης του αίματος, καθώς και στην εφαρμογή νέων μεθόδων για ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος.

Ακόμα απαιτείται εφαρμογή κινητών μονάδων για δωρεά αίματος σε περιβάλλοντα ασφαλή για τους δότες και το ιατρικό προσωπικό (11,36,55,58). Τέλος υπάρχει ανάγκη για επικοινωνιακή στρατηγική και ευαισθητοποίηση του κόσμου για τη μείωση του άγχους των αιμοδοτών και τη διατήρηση επαρκούς παροχής αίματος (55).

Υποκεφάλαιο 3.5 Θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη λοίμωξη από Covid-19 σε ασθενείς με SCD

Σχετικά με τη θεραπεία του Covid-19 σε ασθενείς με SCD βασίζεται στην εμπειρία διαχείρισης επιπλοκών που σχετίζονται με SCD. Η βελτιστοποίηση της θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς με SCD και η τήρηση των προληπτικών μέτρων έχει μεγάλη σημασία για τη περίθαλψη των ασθενών αυτών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τα συνταγογραφού-

μενα φάρμακα π.χ. ΗΥ, L-γλουταμίνη, Voxelotor, Crizanlizumab και να ακολουθούν τις θεραπείες τους. Θα ήταν χρήσιμη η εφαρμογή διαδικτυακής πλατφόρμας και τηλεφωνικής συμβουλευτικής για άμεση επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό των ασθενών αυτών. Οι μικρές δρεπανοκυτταρικές κρίσεις αντιμετωπίζονται με αναλγητικά και καλή ενυδάτωση, ενώ η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής με βιταμίνες D και C αναφέρθηκε ότι είναι αποτελεσματικά στην μείωση της σοβαρότητας της νόσου Covid-19. Η αντιμετώπιση ασθενών με SCD που παρουσιάζουν Covid-19 εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και την παρουσία επιπλοκών (8,9).

Εκτός από τις θεραπείες πρέπει να τονιστεί και η αξία της πρόληψης με τον εμβολιασμό, καθώς υπάρχουν εμβόλια αποτελεσματικά για τη προστασία από τη σοβαρή εξέλιξη της νόσου και την ανάγκη εφαρμογής μηχανικού αερισμού, παρατεταμένης νοσηλείας και θανάτου (9).

Η ΗΥ ως θεραπευτική επιλογή για τη θεραπεία του SCD, είναι ασφαλής, οικονομικά αποδοτική και μειώνει την ένταση και τη συχνότητα των επώδυνων συμβάντων σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό συμβαίνει γιατί μειώνει το ποσοστό των συμβάντων ACS και τις απαιτήσεις για μετάγγιση και νοσηλεία. Εκτός από τους τρόπους δράσεις της έχει και συνολική αντιφλεγμονώδη λειτουργία και ενδεχομένως έχει όφελος στη μείωση της σοβαρότητας της νόσου Covid-19 (41). Ακόμα η έλλειψη αίματος και η περιορισμένη πρόσβαση στην ιατρική περίθαλψη κατά τη διάρκεια της πανδημίας προτάθηκε η ΗΥ ως συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με SCD που έκαναν τακτικές μεταγγίσεις. Η Διεθνή ομοσπονδία θαλασσαιμίας στη δήλωση για το Covid-19, συνέστησε τη χρήση ΗΥ σε ασθενείς με θαλασσαιμία για το περιορισμό των μεταγγίσεων αίματος (59).

Οι θεραπείες για τον Covid-19 σε ασθενείς με SCD περιλαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη, αζιθρομυκίνη, πλάσμα ανάρρωσης, κορτικοστεροειδή, τοσιλιζουμάμπη, ρεμντεσιβίρη, λοπιναβίρη/ ριτοναβίνη, ηπαρίνη και θεραπεία με αντισώματα για Covid-19, από τις οποίες κάποιες βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο (8,40,54).

Προς το παρόν δεν υπάρχει αποτελεσματική αντική θεραπεία κατά του Covid-19. Ωστόσο οι κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη, δοκιμάζοντας πολλά αντικα φάρμακα με γνωστή δράση έναντι άλλων ιών. Το Remdesivir προτείνεται για τη θεραπεία ήπιας, μέτριας και σοβαρής νόσου σε περιπατητικούς και νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19. Η χρήση κορτικοειδών συστήνεται αλλά η συστηματική χρήση έχει συσχετιστεί με α-

νεπιθύμητες ενέργειες, και αυξημένη παραμονή στο νοσοκομείο και εμφάνιση αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Οι αναστολείς IL-6 (π.χ. Tocilizumab) προτείνεται για χρήση σε νοσηλευόμενους ασθενείς με αυξημένους δείκτες συστηματικής φλεγμονής, δυσλειτουργία τελικών οργάνων, χρήση μηχανικού αερισμού ή παροχή οξυγόνου. Οι μεταγγίσεις αποτελούν βασική θεραπεία στη περίπτωση εμφάνισης VOC, αλλά και για οξείες και χρόνιες επιπλοκές. Η αντιβιοτική θεραπεία είναι συχνή κατά τη διάρκεια παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο καθώς οι ασθενείς με SCD διατρέχουν κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων δεδομένης και της λειτουργικής ασπληνίας. Η αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιείται και προστατευτικά λόγω αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής. Σε περιπατητικούς ασθενείς, θεραπευτικές επιλογές είναι και οι: νιρματρελβίρη/ ριτοναβίρη, τριήμερη θεραπεία με ρεμδεσιβίρη, μολνουπιραβίρη και μονοκλωνικά αντισώματα. Η ηπαρίνη (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη LMWH μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή έναντι του Covid-19 (8,9).

Τα πιθανά σχέδια διαχείρισης της θεραπείας ασθενών με SCD και λοίμωξη από Covid-19 διακρίνονται ως εξής:

- Ασυμπτωματικός ασθενής με SCD και θετικό SARS CoV-2 RT- PCR: Εισαγωγή στο νοσοκομείο, βελτιστοποίηση τρέχουσας θεραπείας για SCD, κατανάλωση επαρκών ποσοτήτων υγρών, παρακολούθηση ζωτικών σημείων, έλεγχος παραμέτρων αίματος, πήξης, προφυλακτική αγωγή LMWH.
- Συμπτωματικός ασθενής με SCD και ήπια έως σοβαρή μορφή Covid-19 και κορεσμό οξυγόνου >94%: Απαιτείται ενυδάτωση με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, αναλγητικά, βελτιστοποίηση δόσης HU, αντιβιοτικό ευρέος φάσματος, απλή μετάγγιση RBC εάν η Hb<10 g/dl, χορήγηση Remdesivir, ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη, ενδεχόμενη έγχυση πλάσματος, έναρξη προφυλακτικής δόσης LMWH.
- Σοβαρή λοίμωξη Covid-19 σε SCD με κορεσμό οξυγόνου <94%: Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, ευρέος φάσματος αντιβιοτικά, βελτιστοποίηση δόσης HU, Remdesivir, δεξαμεθαζόνη, LMWH, χορήγηση αναστολέων IL-6 ανάλογα με την εκτίμηση για σημεία ARDS.
- Σοβαρή λοίμωξη Covid-19 σε SCD που απαιτεί μηχανικό αερισμό ή οξυγόνωση: Εφαρμογή των θεραπευτικών μέτρων που περιγράφηκαν στο προηγούμενο βήμα και ενδεχόμενος προσθήκη δεύτερου φαρμάκου για SCD, ενδεχόμενο μετάγγισης

ανταλλαγής RBC σε περίπτωση επιδείνωσης αιμολυτικών δεικτών ή προοδευτικής πνευμονικής διήθησης.

- VOC ή/ και οξεία αιμολυτική κρίση σε συνδυασμό με Covid-19: Εφαρμογή όλων των κατάλληλων μέτρων που περιγράφηκαν στα προηγούμενα βήματα, αναλγησία, προσθήκη δεύτερου φαρμάκου για SCD, LMWH, απλή μετάγγιση για διατήρηση Hb>10 g/dl ή μετάγγιση ανταλλαγής για μείωση της HbS ≤ 30%.
- ACS με Covid-19: Όλα τα κατάλληλα μέτρα των προηγούμενων βημάτων, χορήγηση δεύτερου φαρμάκου για SCD, LMWH, χρήση ανοσοτροποποιητικού παράγοντα, μετάγγιση ανταλλαγής με στόχο τη μείωση της HbS ≤ 30%.
- Κρίσεις εγκλωβισμού στο σπλήνα σε συνδυασμό με λοίμωξη Covid-19: Εφαρμογή όλων των παραπάνω μέτρων, απλές μεταγγίσεις ή μεταγγίσεις ανταλλαγής RBC, προσθήκη δεύτερου φαρμάκου για SCD, LMWH, ενδεχόμενο σπληνεκτομής.

Η λοίμωξη από τον ιό Covid-19 αποτελεί έναν προκλητικό κίνδυνο για την υγεία των ασθενών που πάσχουν από χρόνιες παθήσεις και συγκεκριμένα από SCD. Η εμπειρία διαχείρισης αυτών των ασθενών είναι σε αρχικά στάδια και οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για SCD και Covid-19 πρέπει να εφαρμόζονται παράλληλα με τη κλασική θεραπεία για τη βελτίωση του αποτελέσματος. Η λήψη αποφάσεων για την επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα εξαρτάται από τον ασθενή, τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που λαμβάνει, τη νεφρική λειτουργία καθώς και από τη προτίμηση και τη διαθεσιμότητα των συστημάτων υγείας (8,9,60).

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Οι ασθενείς με SCD είναι ανοσοκατεσταλμένοι με πολλαπλές συννοσηρότητες και υπερπηκτική κατάσταση. Οι ασθενείς με Covid-19 και SCD εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα βαρύτητας, το οποίο μπορεί να σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Φαίνεται ότι η λοίμωξη από Covid-19 είναι σοβαρή σε ηλικιωμένους ασθενείς με SCD, επειδή οι συννοσηρότητες αυξάνονται με τη πάροδο της ηλικίας. Ωστόσο σύμφωνα με τις περισσότερες αναφορές, ο Covid-19 έχει ήπια κλινική πορεία στα παιδιά με SCD και ήπια έως μέτρια στους ενήλικες με SCD. Η διαφορά στο ποσοστό θνησιμότητας στις δημοσιευμένες εργασίες σε σχέση με το διεθνές μητρώο των ΗΠΑ, μπορεί να οφείλεται στην εισαγωγή σοβαρών περιπτώσεων στις δημοσιευμένες εργασίες, ενώ στο διεθνές μητρώο το 40% νοσηλεύονταν. Η συνολική έκβαση στα παιδιά είναι ευνοϊκή. Το ποσοστό θνητότητας στους

ενήλικες είναι 7,6% και η εισαγωγή στη ΜΕΘ είναι 12% σύμφωνα με τις ανασκοπήσεις μελετών.

Η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθορίζει τα συνολικά αποτελέσματα των ανθρώπινων ασθενειών και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες της υγείας καθορίζουν τις ανισότητες στην υγεία και την έκβαση των ασθενειών. Στις ΗΠΑ παρατηρούνται υψηλά ποσοστά θνητότητας στους Αφροαμερικανούς. Ενώ τα δεδομένα για ασθενείς στην Αφρικανική ήπειρο είναι περιορισμένα (41). Ωστόσο το αντίκτυπο του Covid-19 ως ιογενούς πνευμονικού συνδρόμου επηρεάζει τα παιδιά χωρών χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος λόγω του υποσιτισμού και της έλλειψης ανοσοποίησης. Φαίνεται ότι η πρόληψη άλλων μολυσματικών ασθενειών πρέπει να διατηρηθεί μέσω εθνικών προγραμμάτων ανοσοποίησης, και να κλιμακωθεί η πρόσβαση σε συστήματα υγείας και περίθαλψης περισσότερο πληθυσμού, καθώς και για άλλες αιτίες αδιαφοροποίητης εμπύρετης νόσου (39).

Η λοίμωξη από το ιό χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων από ήπια έως σοβαρή με πνευμονία και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η σοβαρή ασθένεια μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Σε ασθενείς με θαλασσαιμίες και SCD, διάφοροι παράγοντες προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από Covid-19 και εκδήλωσης επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των συχνών επισκέψεων στα νοσοκομεία, η ύπαρξη συννοσηροτήτων, η ηλικία, τα επεισόδια πόνου, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση, εγκεφαλικό, χρόνια νεφρική νόσος αλλά και ο γονότυπος του ασθενή (9,37,40).

Τα διαθέσιμα δεδομένα από δημοσιευμένες εργασίες, έδειξαν ότι το 50% των παιδιών και το 41,8% των ενηλίκων με SCD και Covid-19 ήταν σε θεραπεία με HU (41). Τα τρέχοντα δεδομένα έδειξαν ότι οι ασθενείς με θαλασσαιμίες χωρίς ανάγκη τακτικών μεταγγίσεων ήταν πιο ευαίσθητοι στη σοβαρότητα της νόσου Covid-19 και είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας από το γενικό πληθυσμό. Ως αποτέλεσμα της μελέτης, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας και ενδείξεις θρόμβωσης, αλλά λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος, περιορίζεται η αντιπροσωπευτικότητα των παρατηρήσεων (38).

Οι ιογενείς πανδημίες αποτελούν ιδιαίτερο κίνδυνο για ασθενείς με SCD λόγω έλλειψης ανοσίας, ενώ οι ασθενείς παρουσιάζουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (46). Υπάρχει ανησυχία ότι η επικάλυψη της πνευμονικής νόσου από το Covid-19 με το

ACS μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες επιπλοκές μεταξύ των ατόμων με SCD (37). Διαπιστώθηκε ότι οι πνευμονικές λειτουργίες επηρεάζονται σε ασθενείς με SCD και SCT, για αυτό οι λοιμώξεις στους πνεύμονες επιδρούν έντονα σε αυτούς τους ασθενείς. Η κύρια αιτία θνητότητας σε ασθενείς με SCD είναι το ACS, η πνευμονία και το ARDS. Επειδή ο πυρετός και τα αναπνευστικά συμπτώματα είναι συνηθισμένα για τα άτομα με SCD, η έκθεση σε Covid-19 έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (44).

Το SCD έχει πολύπλοκη παθογένεια και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές και δυσλειτουργία οργάνων σε ασθενείς στη περίπτωση λοίμωξης από τον αναπνευστικό ιό Covid-19. Η λοίμωξη Covid-19 σε ασθενείς με SCD είναι πιθανό να πυροδοτήσει δρεπανοκυτταρική κρίση και αν παρουσιαστεί συμπτωματολογία ACS/ VOC θα πρέπει να αξιολογείται ως αιτία πυροδότησης της κρίσης στη περίοδο της πανδημίας (45). Οι δύο νόσοι SCD και Covid-19 φαίνεται να παρουσιάζουν παρόμοιες φλεγμονώδεις διεργασίες, οπότε η συνύπαρξη τους αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας (50).

Τα άτομα με SCD υποφέρουν από οξείες και χρόνιες επιπλοκές που απαιτούν τακτική ιατρική παρακολούθηση και επαφή με τα συστήματα υγείας και αυξημένη χρήση υγειονομικής περίθαλψης. Η επικάλυψη των συμπτωμάτων του Covid-19 με ACS μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες επιπλοκές και αυτό θέτει μια διαρκεί πρόκληση στο σύστημα υγείας. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας υπάρχουν διαγνωστικές, θεραπευτικές και υλικοτεχνικές προκλήσεις για τη κάλυψη των αναγκών αυτών των πληθυσμών. Παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση των οξείων και χρόνιων επιπλοκών των ασθενών αυτών είτε νοσούν είτε όχι από Covid-19.

Στο πλαίσιο μείωσης προσέλευσης αιμοδοτών και της έλλειψης αποθεμάτων αίματος για μεταγγίσεις δίνεται μια προτεραιότητα στις μεταγγίσεις με βάση τις κλινικές ανάγκες (52). Η υιοθέτηση συστημάτων διαχείρισης αίματος κρίνεται απαραίτητη όπως και η εφαρμογή εκστρατειών ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με τη σημασία διατήρησης επαρκών αποθεμάτων αίματος (36,55).

Κατά τη περίοδο της πανδημίας για τη διαχείριση των ασθενών κρίνεται χρήσιμη η κατηγοριοποίηση των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες και SCD ανάλογα με τον κίνδυνο που διατρέχουν. Η δημιουργία μητρώου για τη δρεπανοκυτταρικών ασθενών είναι απαραίτητη για τη προστασία αυτού του ευάλωτου πληθυσμού και την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του κοινού όπως και η εφαρμογή τηλεϊατρικής για τη διευκόλυνση των

ασθενών και των υπηρεσιών υγείας (53,54). Η θεραπεία του Covid-19 σε ασθενείς με SCD βασίζεται στην εμπειρία διαχείρισης επιπλοκών που σχετίζονται με SCD και οι νέες θεραπευτικές επιλογές εφαρμόζονται παράλληλα με τις κλασσικές ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών και τις δυνατότητες του συστήματος υγείας(8).

Συμπέρασμα

Οι ασθενείς με SCD είναι ανοσοκατεσταλμένοι και αποτελούν μια ευάλωτη ομάδα πληθυσμού με πολλαπλές συννοσηρότητες. Η συνολική έκβαση του Covid-19 είναι ευνοϊκή σε παιδιά με SCD ενώ κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή στους ενήλικες. Από την άλλη πλευρά παρατηρείται υψηλότερο ποσοστό θνητότητας από λοίμωξη Covid-19 σε ασθενείς με SCD σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό σχετίζεται με κίνδυνο υπερπηκτικότητας και μπορεί να οδηγήσει σε κακή έκβαση της νόσου. Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο Covid-19 σε ασθενείς με SCD αποτελούν η ηλικία, πολλαπλές ασθένειες των τελικών οργάνων, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, διάρκεια νοσηλείας, η διαθεσιμότητα θεραπειών και οι τακτικές μεταγγίσεις των ασθενών αυτών (38,41,42).

Τα πιο κοινά συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με SCD κατά τη λοίμωξη με Covid-19 είναι πυρετός, ACS και VOC το οποίο εξηγεί και τον υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας των ασθενών αυτών, λόγω της μειωμένης ανοσολογικής απόκρισης. Η πνευμονική ανεπάρκεια των ασθενών με SCD και ειδικά αυτοί που παρουσιάζουν ACS ή πνευμονική υπέρταση, είναι πιθανό να αναπτύξουν επιπλοκές με τη λοίμωξη από Covid-19 και να οδηγήσουν σε δυσμενή έκβαση της νόσου και θνητότητα. Η λοίμωξη από τον ιό Covid-19 είναι πιθανό να πυροδοτήσει δρεπανοκυτταρικές κρίσεις στους ασθενείς με SCD και να παρουσιάζουν συμπτώματα ACS και VOC (44–46). Οι ασθενείς με SCD υποφέρουν από οξείες και χρόνιες επιπλοκές που απαιτούν στενή επαφή με το σύστημα υγείας. Υπάρχει ανησυχία ότι η επικάλυψη των συμπτωμάτων πυρετού και πνευμονοπάθειας από λοίμωξη με Covid-19 με το σύνδρομο ACS μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες επιπλοκές.

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας και στη περίπτωση πιθανών μελλοντικών πανδημιών για τη περίθαλψη των ασθενών απαιτείται η ενίσχυση των διαθέσιμων και η δημιουργία νέων καναλιών επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών. Υπάρχει η ανάγκη για τη προώθηση ενός εναλλακτικού τρόπου πρόσβασης στη περίθαλψη, εφαρμογή πρωτοκόλλων παρακολούθησης και διαχείρισης ασθενών καθώς και

ιεράρχηση προτεραιοτήτων. Η ανταλλαγή αξιόπιστων πληροφοριών μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, των ασθενών και των οικογενειών τους είναι ζωτικής σημασίας. Συνιστάται η εφαρμογή προγραμματισμένου ραντεβού κυρίων μέσω τηλεφωνικών ή ηλεκτρονικών συστημάτων επικοινωνίας. Κατά την πανδημία, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ανακαλύπτουν εναλλακτικούς τρόπους εργασίας για να συνεχίσουν την παροχή υπηρεσιών, ενώ και τα μοντέλα τηλεϊατρικής (τηλέφωνο, τηλεδιάσκεψη) βρέθηκαν να είναι χρήσιμα. Η δημιουργία βάσεων δεδομένων και μητρώων για την απόκτηση αξιόπιστων δεδομένων κρίνεται απαραίτητη για την ενημέρωση ασθενών και επαγγελματιών υγείας, την καλύτερη κατανόηση των επιπτώσεων του Covid-19 σε αυτούς τους ασθενείς και την παροχή καλύτερης περίθαλψης στους ευάλωτους πληθυσμούς (36,52,54).

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που εμφανίστηκαν ήταν η μείωση προσέλευσης αιμοδοτών και των αποθεμάτων αίματος καθώς και οι αυξημένες απαιτήσεις μεταγγίσεων μετά την περίοδο εγκλεισμού με τις επιπλοκές και επιπτώσεις που προέκυψαν λόγω της αναβολής χειρουργείων και αποφυγής προσέλευσης στα νοσοκομεία. Αυτό επιβεβαίωσε την ανάγκη για καθιέρωση ενός συστήματος διαχείρισης αίματος ασθενών για τον καλύτερο έλεγχο των αποθεμάτων σε περιόδους κρίσης.

Η πρώιμη μετάγγιση ή μετάγγιση ανταλλαγής και η αναπνευστική υποστήριξη στη ΜΕΘ, όπου αυτό είναι απαραίτητο έχουν αντίκτυπο στη κλινική πορεία των ασθενών με SCD. Η θεραπεία με ΗΥ δρα προστατευτικά για τους ασθενείς αυτούς. Πολλές κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη για την ανάπτυξη νέων αντιακτικών φαρμάκων ή τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των ήδη διαθέσιμων θεραπειών στη θεραπεία του Covid-19 σε ασθενείς με SCD. Ωστόσο οι νέες θεραπείες χρησιμοποιούνται παράλληλα με τις κλασσικές για καλύτερα αποτελέσματα. Η ευνοϊκή έκβαση των περισσότερων περιπτώσεων ασθενών είναι αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης, χρήση αντιακτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιπηκτικών παραγόντων σε συνδυασμό με μεταγγίσεις όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο (49). Η πανδημία έχει σημαντική επίδραση στη ψυχική και σωματική υγεία για αυτό απαιτούνται ενέργειες για το μετριασμό των επιπτώσεων του Covid-19 και στη ψυχική υγεία (40).

Υπάρχει η ανάγκη να γίνουν κλινικές έρευνες για την αντιμετώπιση των παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς αυτούς τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της

πανδημίας. Η επίγνωση του πιθανού κινδύνου επιπλοκών που σχετίζονται με τη SCD μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας μεταξύ των ευάλωτων πληθυσμών κατά την εξέλιξη της πανδημίας. Θα πρέπει να εφαρμοστούν μέτρα για τη μείωση του κινδύνου ασθένειας από Covid-19 σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και SCD, με τη καθοδήγηση των τοπικών υπουργείων και των ειδικών σε θέματα υγείας (40,42).

Η πλειονότητα των μελετών και των πρόσφατων ερευνών για τους ασθενείς με SCD ή/και SCT και τη λοίμωξη από Covid-19 έχουν μικρό αριθμό δείγματος και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα με διακυμάνσεις στα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας. Είναι αναγκαίο να γίνουν περισσότερες έρευνες, πολυκεντρικές και με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων για την καλύτερη σύγκριση των αποτελεσμάτων με το γενικό πληθυσμό (9,47). Τα μέχρι τώρα ευρήματα μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση της δρεπανοκυτταρικής νόσου και των κινδύνων που αντιμετωπίζουν ασθενείς με χρόνιες νόσους.

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19, η εφαρμογή μέτρων και την τήρηση τους σε ορισμένες περιπτώσεις καθώς και με την καλύτερη δυνατή προετοιμασία των συστημάτων υγείας και της πολιτείας φαίνεται ότι η πανδημία μπορεί να ελεγχθεί σημαντικά. Παρότι σε αυτό συνέβαλλε η ανάπτυξη εμβολίων, η αποτελεσματικότητα μιας τέταρτης δόσης είναι χαμηλή και βραχύβια στη πρόληψη της μόλυνσης από SARS CoV-2 και των παραλλαγών που εμφανίζονται. Εξακολουθούν να υπάρχουν αβεβαιότητες για τη κατάσταση της πανδημίας καθώς και για τη θεραπεία της νόσου, παρά τις συνεχείς εξελίξεις στο τομέα της θεραπευτικής προσέγγισης, όπως επίσης αβεβαιότητες υπάρχουν σχετικά με τη χρήση масκών και τη μετά Covid εποχή. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ «αναμένονται μελλοντικά κύματα λοιμώξεων, πιθανώς σε διαφορετικές στιγμές σε όλο το κόσμο που προκαλούνται από παραλλαγές του Omicron ή άλλες παραλλαγές του κορονοϊού». Θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη και οι μολύνσεις από γρίπη και άλλους αναπνευστικούς ιούς όπως ο αναπνευστικός συγκυριακός ιός (RSV) που φαίνεται ότι υπάρχουν κατά τους χειμερινούς μήνες σε έξαρση (13).

Συμπερασματικά οι περισσότερες μελέτες και έρευνες για την διαχείριση των ασθενών με SCD είναι απαραίτητες για τη καλύτερη κατανόηση της νόσου, την ανάπτυξη καλύτερων θεραπειών και την υποστήριξη των ευάλωτων πληθυσμών αυτών των ασθενών τόσο κατά την διάρκεια της πανδημίας Covid-19 όσο και σε μελλοντικές παρόμοιες καταστάσεις.

Αναφορές

1. Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom?
2. Πάγκαλης Γ. Αιματολογία στην κλινική πράξη. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Πασχάλι-δης ΕΠΕ; 2003. 191–373 p.
3. Ζάραλης Α. Ερυθροκύτταρο και Αναιμίες. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ροτόντα; 2008.
4. Vinjamur DS, Bauer DE, Orkin SH. Recent progress in understanding and manipulating haemoglobin switching for the haemoglobinopathies. Vol. 180, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 630–43.
5. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: A neglected chronic disease of increasing global health importance. Arch Dis Child. 2015 Jan 1;100(1):48–53.
6. Πέτσος Π. Το επίπεδο του 23-διφωσφορογλυκερινικού οξέος των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ); 1986.
7. Sanyaolu A, Agiri E, Bertram C, Brookes L, Choudhury J, Datt D, et al. Current modalities of sickle cell disease management. Vol. 2, Blood Science. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 109–16.
8. Alsayegh F, Mousa SA. Challenges in the Management of Sickle Cell Disease During SARS-CoV-2 Pandemic. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020 Jan 1;26:107602962095524.
9. Christian J, Lanzkron S, Naik RP. COVID-19 outcomes in sickle cell disease and sickle cell trait. Vol. 35, Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd; 2022.
10. Casetti IC, Borsani O, Rumi E. COVID-19 in Patients with Hematologic Diseases. Vol. 10, Biomedicines. MDPI; 2022.
11. Chegini A. Evaluating the Importance of Patient Blood Management During COVID-19 Pandemic. Vol. 11, Anesthesiology and Pain Medicine. Brieflands; 2021.
12. Eleftheriou A. The COVID- 19 Pandemic and haemoglobin disorders. Thalassemia international federation. 2020 Nov;
13. Martín-Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo F, Ruiz-Galiana J, et al. Insights for COVID-19 in 2023. Revista Española de Quimioterapia. 2023 Mar 10;36(2):114–24.
14. K.T N, Prasad K, Singh BMK. Analysis of red blood cells from peripheral blood smear images for anemia detection: a methodological review. Vol. 60, Medical and Biological Engineering and Computing. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 2445–62.

15. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes.
16. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Nature Reviews Disease Primer Sickle Cell Disease.
17. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. Vol. 15, Journal of Hematology and Oncology. BioMed Central Ltd; 2022.
18. Ansari J, Moufarrej YE, Pawlinski R, Gavins FNE. Sickle cell disease: a malady beyond a hemoglobin defect in cerebrovascular disease. Vol. 11, Expert Review of Hematology. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 45–55.
19. Esoh K, Wonkam A. Evolutionary history of sickle-cell mutation: Implications for global genetic medicine. Vol. 30, Human Molecular Genetics. Oxford University Press; 2021. p. R119–28.
20. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(10).
21. Nader E, Romana M, Connes P. The Red Blood Cell—Inflammation Vicious Circle in Sickle Cell Disease. Vol. 11, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2020.
22. Pinto DMR, do Sacramento M de S, Santos PHS, Silva WS, de Oliveira EC, Gardenghi G, et al. Physical exercise in sickle cell anemia: a systematic review. Vol. 43, Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Elsevier Editora Ltda; 2021. p. 324–31.
23. Brandow AM, Zappia KJ, Stucky CL. Sickle cell disease: A natural model of acute and chronic pain. Vol. 158, Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. S79–84.
24. Onimoe G, Rotz S. Sickle cell disease: A primary care update. Vol. 87, Cleveland Clinic Journal of Medicine. Cleveland Clinic Educational Foundation; 2020. p. 19–27.
25. Vichinsky E. | MANAGEMENT OF SICKLE CELL DISEASE: PRESENT AND FUTURE | Chronic organ failure in adult sickle cell disease.
26. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, Rigano P, Perrotta S, Voi V, et al. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease - A report of the Italian experience. Orphanet J Rare Dis. 2019 May 30;14(1).
27. Pecker LH, Naik RP. The current state of sickle cell trait: implications for reproductive and genetic counseling.
28. Brousse V, Makani J, Consultant Haematologist] [, Rees DC. Management of sickle cell disease in the community.
29. Ataga KI, Rai P. Drug Therapies for the Management of Sickle Cell Disease. Vol. 9, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2020.
30. Salinas Cisneros G, Thein SL. Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. Vol. 11, Frontiers in Physiology. Frontiers Media S.A.; 2020.

31. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) Continuing Education Activity.
32. Chilamakuri R, Agarwal S. Covid-19: Characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021 Feb 1;10(2):1–29.
33. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. Vol. 23, *Journal of Gene Medicine*. Blackwell Publishing Inc.; 2021.
34. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. Sars-Cov-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
35. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. Vol. 179, *Biochimie*. Elsevier B.V.; 2020. p. 85–100.
36. Farmakis D, Giakoumis A, Cannon L, Angastiniotis M, Eleftheriou A. COVID-19 and thalassaemia: A position statement of the Thalassaemia International Federation. Vol. 105, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 378–86.
37. de Sanctis V, Canatan D, Corrons JLV, Karimi M, Daar S, Kattamis C, et al. Preliminary data on COVID-19 in patients with hemoglobinopathies: A multicentre ICET-A study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1).
38. Karimi M, Haghpanah S, Zarei T, Azarkeivan A, Shirkavand A, Matin S, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in transfusion dependent and nontransfusion dependent β -thalassemia patients and effects of associated comorbidities: An Iranian nationwide study. *Acta Biomedica*. 2020 Sep 11;91(3):1–7.
39. Coker M, Folayan MO, Michelow IC, Oladokun RE, Torbunde N, Sam-Agudu NA. Things must not fall apart: the ripple effects of the COVID-19 pandemic on children in sub-Saharan Africa. Vol. 89, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2021. p. 1078–86.
40. de Sanctis V, Canatan D, Corrons JLV, Karimi M, Daar S, Kattamis C, et al. A comprehensive update of ICET-a network on COVID-19 in thalassemys: What we know and where we stand. Vol. 91, *Acta Biomedica*. Mattioli 1885; 2020. p. 1–7.
41. Sayad B, Karimi M, Rahimi Z. Sickle cell disease and COVID-19: Susceptibility and severity. Vol. 68, *Pediatric Blood and Cancer*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
42. Kehinde TA, Osundiji MA. Sickle cell trait and the potential risk of severe coronavirus disease 2019—A mini-review. Vol. 105, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 519–23.

43. Hoogenboom WS, Alamuri TT, McMahon DM, Balanchivadze N, Dabak V, Mitchell WB, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with sickle cell disease and sickle cell trait: A critical appraisal of the literature. Vol. 53, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2022.
44. John NA, John JE. Implications of covid-19 infections in sickle cell disease. *Pan African Medical Journal*. 2020;36:1–4.
45. Sahu KK, Siddiqui AD, Cerny J. Managing sickle cell patients with COVID-19 infection: the need to pool our collective experience. Vol. 190, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e86–9.
46. Beerkens F, John M, Puliafito B, Corbett V, Edwards C, Tremblay D. COVID-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient. Vol. 95, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2020. p. E154–6.
47. Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, Molokie RE, Gordeuk VR, Han J. COVID-19 infection in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2020 Jun 8;189(5):851–2.
48. McCloskey KA, Meenan J, Hall R, Tsitsikas DA. COVID-19 infection and sickle cell disease: a UK centre experience. Vol. 190, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e57–8.
49. Appiah-Kubi A, Acharya S, Fein Levy C, Vlachos A, Ostovar G, Murphy K, et al. Varying presentations and favourable outcomes of COVID-19 infection in children and young adults with sickle cell disease: an additional case series with comparisons to published cases. Vol. 190, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e221–4.
50. Chiang KC, Gupta A, Sundd P, Krishnamurti L. Thrombo-Inflammation in COVID-19 and Sickle Cell Disease: Two Faces of the Same Coin. Vol. 11, *Biomedicines*. MDPI; 2023.
51. De Luna G, Habibi A, Deux JF, Colard M, Pham Hung d’Alexandry d’Orengiani AL, Schlemmer F, et al. Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with tocilizumab. *Am J Hematol*. 2020 Jul 1;95(7):876–8.
52. Medical and research advisory committee sickle cell disease association of America [Internet]. *Sickle Cell Disease and Covid-19: An Outline to Decrease Burden and Minimize Morbidity*. Available from: <https://www.sicklecelldisease.org/links-resources/>
53. Osakonon DK, Tsitsikas DA. Reflections from a Psychologist Working with Sickle Cell and Thalassaemia Patients during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Lithuania)*. 2022 Sep 1;58(9).

54. Mucalo L, Brandow AM, Singh A. A perspective on the sickle cell disease international COVID-19 registry. Vol. 35, Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd; 2022.
55. Canatan D, De Sanctis V. The medical concerns of patients with thalassemias at the time of covid-19 outbreak: The personal experience and the international recommendations. Vol. 91, Acta Biomedica. Mattioli 1885; 2020. p. 218–21.
56. Han H, Hensch L, é Tubman VN. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease.
57. Parakh N, Pahuja S, Singh V, Kumar N, Chandra J. COVID-19 pandemic and care of transfusion-dependent patients of thalassaemia: Experience from a paediatric centre in North India. J Paediatr Child Health. 2022 Oct 1;58(10):1760–5.
58. Baron DM, Franchini M, Goobie SM, Javidroozi M, Klein AA, Lasocki S, et al. Patient blood management during the COVID–19 pandemic: a narrative review. Vol. 75, Anaesthesia. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1105–13.
59. Yasara N, Premawardhena A, Mettananda S. A comprehensive review of hydroxyurea for β -haemoglobinopathies: the role revisited during COVID-19 pandemic. Vol. 16, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd; 2021.
60. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):934.

Περιεχόμενα Εικόνων

Εικόνα 1- Μικροσκοπική προβολή επιχρίσματος αίματος. Ερυθρό αιμοσφαίριο. Πηγή (14)

Εικόνα 2- Μοντέλο σκελετού ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Πηγή

https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0006497120305577-gr2_lrg.jpg

Εικόνα 3- Φυσιολογικά και παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Πηγή (14)

Εικόνα 4- Κατηγοριοποίηση αναιμιών. Πηγή (14)

Εικόνα 5- Φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια και δρεπανοκύτταρα. Πηγή (7)

Εικόνα 6- Χρονική γραμμή ανακαλύψεων και σημαντικών γεγονότων στο SCA. Πηγή (15)

Εικόνα 7- Γενετική και μοριακή βάση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Το SCD προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της β σφαιρίνης, που βρίσκεται στον τόπο της β σφαιρίνης που βρίσκεται στο κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος 11. Πηγή (17)

Εικόνα 8- Εικόνα 8. Τα γονίδια που μοιάζουν με HBB ομαδοποιούν απλότυπους: (Α) Απλότυποι που ορίζονται από τη παρουσία (+) ή απουσία (-) συγκεκριμένων θέσεων περιορισμού που σχετίζονται με τη μετάλλαξη HbS, LCR = περιοχή ελέγχου θέσης. (β) Παγκόσμια κατανομή των HBB απλοτύπων. CAR= Κεντροαφρικανική Δημοκρατία, BEN= Μπενίν, CAM= Καμερούν, SEN= Σενεγάλη. Πηγή (19)

Εικόνα 9- Επιπολασμός της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ διαφόρων εθνοτήτων. Πηγή (7)

Εικόνα 10- Παθοφυσιολογία, φλεγμονώδη ερεθίσματα και κυτταρικές αλληλεπιδράσεις σε SCA. Ο πολυμερισμός του δεοξυ- HbS οδηγεί τελικά στο σχηματισμό αφυδατωμένων και δύσμορφων ερυθροκυττάρων, συνήθως με δρεπανοειδές σχήμα. Πηγή (15)

Εικόνα 11- Χρονοδιάγραμμα με τα βασικά γεγονότα της πανδημίας Covid-19. Πηγή (35)

Εικόνα 12- Δομή SARS CoV-2. Πηγή (31)

Εικόνα 13- Η παθοφυσιολογία του SCD καθιστά τις μεταγγίσεις χρήσιμες για πολλές επιπλοκές. Πηγή (56)

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1- Πηγή (14)

Εικόνα 2- Πηγή (2)

Εικόνα 3- Πηγή (14)

Εικόνα 4- Πηγή (14)

Εικόνα 5- Πηγή (7)

Εικόνα 6- Πηγή (15)

Εικόνα 7- Πηγή (17)

Εικόνα 8- Πηγή (19)

Εικόνα 9- Πηγή (7)

Εικόνα 10- Πηγή (15)

Εικόνα 11- Πηγή (31)

Εικόνα 12- Πηγή (35)

Εικόνα 13- Πηγή (56)