

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ II

**Αιματολογία παιδικής και εφηβικής ηλικίας
Σύγχρονες εξελίξεις σε ενδιαφέροντα κλινικά θέματα**

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: ΧΡ. ΚΑΤΤΑΜΗΣ

**Διαγνωστική χρησιμότητα κλασικών και νέων παραμέτρων
των αιματολογικών αναλυτών**
Π. ΚΩΣΤΑΡΙΔΟΥ**Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες: νέες προοπτικές**
Α. ΚΑΤΤΑΜΗΣ**Μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων
με εναλλακτικούς δότες και μοσχεύματα**
Σ. ΓΡΑΦΑΚΟΣ**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΑΝΑΛΥΤΩΝ**

Π. Κωσταρίδου: Την τελευταία δεκαετία η έννοια της «Γενικής αίματος» είναι μια μεταφορά στην Ελληνική του όρου "Complete Blood Count, CBC" και αναφέρεται αποκλειστικά στις μετρήσεις που παρέχει ένας αιματολογικός αναλυτής.

Τα δεδομένα των αιματολογικών αναλυτών σχηματικά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: α) στις μεταβλητές και β) στις γραφικές παραστάσεις.

Οι μεταβλητές που αφορούν ποσοτικές και συνεχείς αριθμητικές μετρήσεις ονομάζονται παράμετροι και διακρίνονται περαιτέρω σε ποιοτικές και ποσοτικές παραμέτρους.

Οι ποιοτικές μεταβλητές ή παράμετροι αφορούν ποιοτικές διαταραχές των έμμορφων στοιχείων του αίματος και εκφράζονται στους αιματολογικούς αναλυτές με τις λεγόμενες επισημάνσεις (flags).

Για τις επισημάνσεις δεν υπάρχουν φυσιολογικές τιμές αλλά πιθανολογούν την παρουσία μορφολογικών ανωμαλιών στα έμμορφα στοιχεία του αίματος και χρησιμοποιούνται στην εξαγωγή κανόνων για την πολιτική της μορφολογικής εξέτασης των επιχρισμάτων.

Οι γραφικές παραστάσεις των αιματολογικών αναλυτών διακρίνονται σε ιστογράμματα (histograms): κατανομές μιας παραμέτρου (εικόνα 1) και σε κυτταρογράμματα (cytograms) ή στικτογράμματα (dot plots) ή νεφελογράμματα: συνδυαστικές απεικονίσεις δύο παραμέτρων (εικόνα 2). Ο κλινικός γιατρός οφείλει να εξοικειώνεται με τις γραφικές παραστάσεις των αιματολογικών αναλυτών και να βρίσκεται σε επικοινωνία με τον εργαστηριακό γιατρό ο οποίος αναγνωρίζει με τα παθολογικά ευρήματα πλην όμως δεν είναι εύκολο να διατυπώσει συγκεκριμένη διαγνωστική υπόθεση και να κατευθύνει τον έλεγχο χωρίς τις κλινικές παρατηρήσεις.

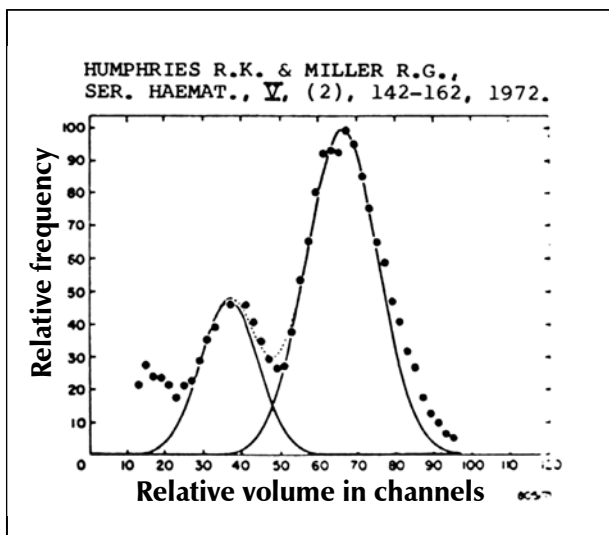
Ποσοτικές μεταβλητές ή παράμετροι των αιματολογικών αναλυτών:

1. Κλασικές παράμετροι (RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, WBC, LYM%, NEUT%, MONO%, EOS%, LYM#, NEUT#, MONO#, EOS#, BASO#, PLT)

Παρέχονται από όλους τους αιματολογικούς αναλυτές και στο Νοσοκομείο αλλά και στο ιδιωτικό εργαστήριο. Καταγράφονται στο ιστορικό του ασθενούς. Τονίζεται ότι, για την εκτίμηση της αναιμίας οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες (πίνακας 1)

ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ

- Ιστογράμματα (histograms):
κατανομές συχνότητας μιας παραμέτρου



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ένα από τα πρώτα ιστογράμματα των λευκών (Humphries και Miller, 1972). Τα αυτά στο φυσιολογικό αίμα έδειχναν δύο κορυφές. Η αριστερή αντιστοιχούσε στα λεμφοκύτταρα και η δεξιά στα υπόλοιπα λευκά. Ήταν μια αρχική προσέγγιση για τη λήψη ενός αδρού αυτόματου «λευκοκυτταρικού τύπου» δύο πληθυσμών.

Gibson M. *Application and Interpretation of new electronically derived Haematological parameters and techniques*, Coulter Electronics, 1982.

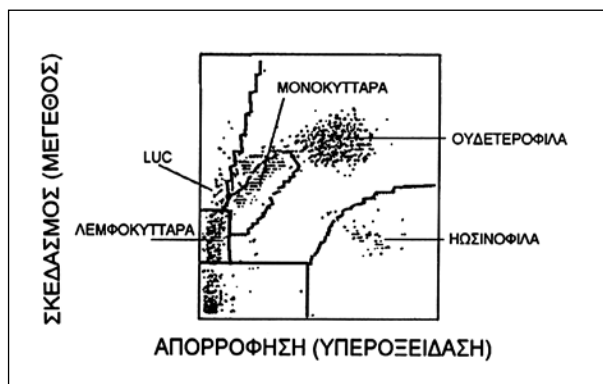
πρέπει να αξιολογούνται με βάση τις τιμές αντιστοίχου ηλικίας φυσιολογικού πληθυσμού παιδιών και όχι ενηλίκων (πίνακας 2).

Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) αποτελεί εύχρηστο ερυθροκυτταρικό δείκτη με επαναληψιμότητα και κατά συνέπεια κλινική χρησιμότητα. Για το λόγο αυτό ο MCV αποτελεί το πρώτο βήμα στη διερεύνηση της αναιμίας. Βάσει αυτού η αναιμία διακρίνεται σε μικροκυτταρική, νορμοκυτταρική, μακροκυτταρική και στη συνέχεια διερευνάται αναλόγως (σχήμα 1).

Όσον αφορά τους λευκοκυτταρικούς υποπληθυσμούς (πίνακας 3) είναι απαραίτητο να εκτι-

ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ

- Κυτταρογράμματα (cytograms)
ή στικτογράμματα (dot plots)
ή νεφελογράμματα:
συνδυαστικές απεικονίσεις δύο παραμέτρων



ΕΙΚΟΝΑ 2. Κυτταρόγραμμα διπαραμετρικής ανάλυσης των λευκών με την τεχνολογία Technicon Bayer. Συνδυάζονται οι οπτικές μετρήσεις απορρόφησης χρωμογόνου υποστρώματος (υπεροξειδάσης) και σκεδασμού που σχετίζεται με το μέγεθος των λευκών. Με τη διπλή ανάλυση παράγεται κυτταρόγραμμα όπου διακρίνονται τέσσερις φυσιολογικοί λευκοκυτταρικοί υποπληθυσμοί. Φαίνεται η περιοχή με τα άτυπα κύτταρα LUC (μεγάλα μη κεχρωσμένα λεμφοκύτταρα).

Πατεράκης Γ. *Αυτοματισμός στις μετρήσεις των έμμορφων στοιχείων του αίματος*, 1991.

μώνται οι απόλυτες τιμές των λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων, ηωσινοφίλων και βασεοφίλων και όχι οι εκατοστιαίες αναλογίες. Συμπεράσματα για διαταραχές των λευκών εξάγονται μετά από τη σύγκριση των απολύτων τιμών με τις τιμές αντιστοίχου ηλικίας φυσιολογικού πληθυσμού παιδιών (πίνακας 4).

Στην εικόνα 3 σε αναλυτή υβριδικής τεχνολογίας XE-2100 της Sysmex παρέχονται με συνδυασμό των σημάτων φθορισμού και ορθογώνιου σκεδασμού (Α) τέσσερις λευκοκυτταρικοί πληθυσμοί ενώ στο κυτταρόγραμμα ορθογώνιου προς τον πρόσθιο σκεδασμό προσδιορίζονται τα βασεόφιλα (Β).

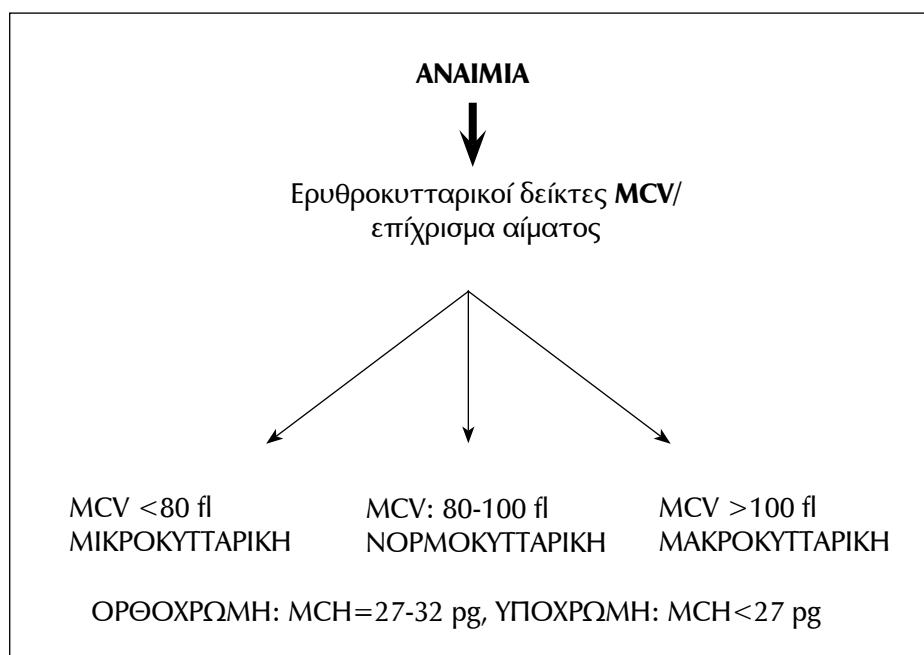
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ-ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Σύμβολο	Διεθνής ονομασία	Ελληνική ονομασία	Μονάδες
RBC	Red cell count	Αριθμός ερυθρών	$\times 10^{12}/L$
Hb	Hemoglobin concentration	Αιμοσφαιρίνη	gr/dl
Ht	Hematocrit	Αιματοκρίτης	%
MCV	Mean cell volume	Μέσος όγκος ερυθρών	fl
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης	pg
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης	gr/dl

II. Στατιστικές παράμετροι (εύρος κατανομής ερυθρών, *Red cell Distribution Width, RDW*, μέσος όγκος αιμοπεταλίων, *Mean Platelet Volume, MPV*, εύρος κατανομής αιμοπεταλίων, *Platelet Distribution Width, PDW*)

Προκύπτουν από την ανάλυση των ιστογραμμάτων, δίνονται από τους περισσότερους αιματολογικούς αναλυτές και συνήθως δεν καταγράφονται στο ιστορικό του ασθενούς ενώ αξιολογούνται λίγο έως ελάχιστα από τους κλινικούς. Ωστόσο, έχουν σημαντική διαγνωστική αξία για τον παιδίατρο και πρέπει να συνεκτιμώνται σε συνεργασία με τους εργαστηριακούς γιατρούς οι οποίοι είναι εξοικειωμένοι με την αξιολόγησή τους.

Στην εικόνα 4 δίνονται τρία παραδείγματα ιστογραμμάτων που ενώ έχουν την ίδια τιμή MCV (83 fl) διαφέρουν μεταξύ τους. Το πάνω έχει φυσιολογική τιμή εύρους κατανομής (RDW: 13%) και ομοιογενή κατανομή. Το μεσαίο έχει μεγάλη διασπορά τιμών με υψηλό RDW: 25% αλλά η κατανομή παραμένει ομοιογενής. Αντίθετα το κατώτερο ιστογράμμα έχει την ίδια υψηλή τιμή RDW αλλά η μορφολογία της κατανομής είναι δικόρυφη δίνοντας την πληροφορία για παρουσία δύο ερυθροκυτταρικών πληθυσμών. Στον πίνακα 5 δίνονται οι φυσιολογικές τιμές RDW σε άνδρες και γυναίκες και είναι εμφανής η διαγνωστική αξία του στη διαφορική διάγνωση σιδηροπενικής αναιμίας και ετεροζυγωτών α- και



ΣΧΗΜΑ 1. Διερεύνηση της αναιμίας με βάση το MCV.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ Hb, Ht, RBC, MCV, MCH, MCHC

Ηλικία	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^{12}/L$)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)	
	Μέση τιμή	-2SD	Μέση τιμή	-2SD	Μέση τιμή	-2SD	Μέση τιμή	-2SD	Μέση τιμή	-2SD	Μέση τιμή	-2SD
Ομφάλιο αίμα	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 ημ.	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 εβδ.	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 εβδ.	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 μην.	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 μην.	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 μην.	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 ετ.	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 ετ.	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 ετ.	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
• 12-18 ετών												
Κορίτσια	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Αγόρια	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
• 18-49 ετών												
Γυναίκες	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Άνδρες	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

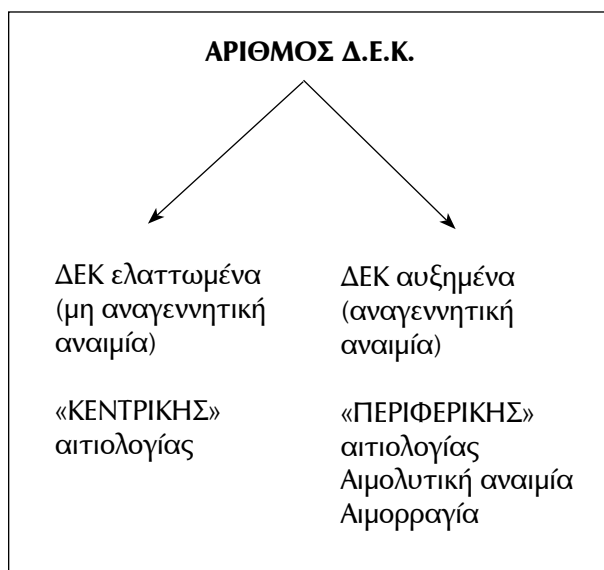
RBC: Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, MCV: Μέσος όγκος ερυθρών, MCH: Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης, MCHC: Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης.

β-μεσογειακής αναιμίας.

Όσον αφορά στη διαγνωστική αξία των παραμέτρων MPV-PDW έχει βρεθεί ότι αυξημένο MPV-PDW παρατηρείται σε θρομβοπενία λόγω αυξημένης περιφερικής καταστροφής των αιμοπεταλίων και το αντίστροφο: ελαττωμένο MPV-PDW παρατηρείται σε θρομβοπενία λόγω έκπτωσης του μυελού των οστών.

III. Παράμετροι που ως χειρωνακτικές μέθοδοι είχαν ήδη διαπιστωμένη διαγνωστική αξία και έχουν εισαχθεί στους περισσότερους αναλυτές σύγχρονης τεχνολογίας (πίνακας 6)

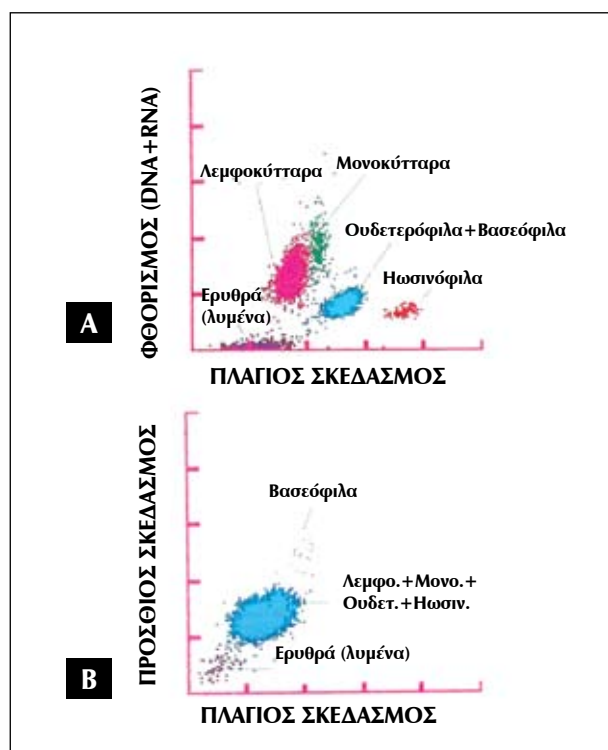
A) Ποσοστό και απόλυτος αριθμός ΔΕΚ: Η χειρωνακτική μέθοδος μέτρησης των ΔΕΚ παρουσίαζε αρκετά μειονεκτήματα. Όσον αφορά την ακρίβεια, στην καλύτερη περίπτωση ο συντελεστής μεταβλητότητας της μεθόδου κυμαινόταν στο 30-40% για το συνηθισμένο εύρος τιμών ΔΕΚ 1-3%. Μετά



ΣΧΗΜΑ 2. Εργαστηριακή διερεύνηση νορμοκυταρικής αναιμίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.
ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ - ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Σύμβολο	Διεθνής ονομασία	Ελληνική ονομασία	Μονάδες
WBC	White cell count	Αριθμός λευκών	$\times 10^9/L$
LYM%	Lymphocyte%	% λεμφοκυττάρων	%
NEUT%	Neutrophil%	% ουδετεροφίλων	%
MONO%	Monocyte%	% μονοκυττάρων	%
EOS%	Eosinophil%	% ηωσινοφίλων	%
LYM#	Absolute lymphocyte count	Αριθμός λεμφοκυττάρων	$\times 10^9/L$
NEUT#	Absolute neutrophil count	Αριθμός ουδετεροφίλων	$\times 10^9/L$
MONO#	Absolute monocyte count	Αριθμός μονοκυττάρων	$\times 10^9/L$
EOS#	Absolute eosinophil count	Αριθμός ηωσινοφίλων	$\times 10^9/L$
BASO#	Absolute basophil count	Αριθμός βασεοφίλων	$\times 10^9/L$



ΕΙΚΟΝΑ 3. Ο αναλυτής υβριδικής τεχνολογίας XE-2100 της Sysmex.

(Α) Ο συνδυασμός των σημάτων φθορισμού και ορθογωνίου σκεδασμού παρέχει τους 4 λευκοκυτταρικούς πληθυσμούς (πλην βασεοφίλων).

(Β) Τα βασεόφιλα προσδιορίζονται στο κυτταρόγραμμα ορθογωνίου προς τον πρόσθιο σκεδασμό.

Inoue H, Overview of Automated Analyser XE-2100, 1999.

την εκτίμηση της ποσοστιαίας αναλογίας ήταν απαραίτητος ο υπολογισμός της απόλυτης τιμής των ΔΕΚ και ακολούθως η διόρθωση της τιμής για το βαθμό της αναιμίας. Εν ολίγοις, η μέτρηση και εκτίμηση των ΔΕΚ ήταν μέθοδος αρκετά χρονοβόρος ενώ δεν επέτρεπε και την εκτίμηση του βαθμού αωρότητας των ΔΕΚ, σημαντικά χρήσιμου δείκτη όπως αναφέρεται στη συνέχεια.

Με τους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές ο απόλυτος αριθμός των ΔΕΚ υπολογίζεται αυτόματα και επιπλέον έχουμε πληροφορίες και για το μέσο όγκο των ΔΕΚ είτε μέσω ιστογράμματος (mean of the reticulocyte volume histogram, MCVr στη τεχνολογία Bayer-Advia120/Advia 2120) είτε μέσω μέτρησης από τον αναλυτή (mean reticulocyte volume, MPV, στη τεχνολογία Beckman-Coulter, LH700-750) αλλά κυρίως έχουμε πληροφορίες για τη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης των ΔΕΚ (mean reticulocyte cellular content histogram, CHR στη τεχνολογία Bayer-Advia 120/Advia 2120) ή το δείκτη αιμοσφαιρινοποίησης των ΔΕΚ (Reticulocyte hemoglobin content, Rethe στη τεχνολογία Sysmex XE-2100).

Οι απόλυτες τιμές των ΔΕΚ πρέπει να συγκρίνονται με τις αντίστοιχες για την ηλικία φυσιολογικές τιμές των ΔΕΚ (πίνακας 7).

Τα ΔΕΚ αποτελούν σημαντικό δείκτη διερεύνησης της νορμοκυτταρικής και μακροκυτταρικής αναιμίας. Εάν σε μια νορμοκυτταρική αναιμία τα ΔΕΚ είναι αυξημένα, η αναιμία χαρακτηρίζεται ως «αναγεννητική» αναιμία ή «περιφερικής αιτιολογίας» και έχει προκύψει κατά πάσα πιθανότητα είτε από αιμόλυση είτε από αιμορραγία. Εάν όμως τα

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Age	Total Leucocytes		Neutrophils			Lymphocytes			Monocytes		Eosinophils	
	Mean	(Range)	Mean	(Range)	%	Mean	(Range)	%	Mean	%	Mean	%
Birth	18.1	(9.0-30.0)	11.0	(6.0-26.0)	61	5.5	(2.0-11.0)	31	1.1	6	0.4	2
12 hours	22.8	(13.0-38.0)	15.5	(6.0-28.0)	68	5.5	(2.0-11.0)	24	1.2	5	0.5	2
24 hours	18.9	(9.4-34.0)	11.5	(5.0-21.0)	61	5.8	(2.0-11.5)	31	1.1	6	0.5	2
1 week	12.2	(5.0-21.0)	5.5	(1.5-10.0)	45	5.0	(2.0-17.0)	41	1.1	9	0.5	4
2 weeks	11.4	(5.0-20.0)	4.5	(1.0-9.5)	40	5.5	(2.0-17.0)	48	1.0	9	0.4	3
1 month	10.8	(5.0-19.5)	3.8	(1.0-9.0)	35	6.0	(2.5-16.5)	56	0.7	7	0.3	3
6 months	11.9	(6.0-17.5)	3.8	(1.0-8.5)	32	7.3	(4.0-13.5)	61	0.6	5	0.3	3
1 year	11.4	(6.0-17.5)	3.5	(1.5-8.5)	31	7.0	(4.0-10.5)	61	0.6	5	0.3	3
2 years	10.6	(6.0-17.0)	3.5	(1.5-8.5)	33	6.3	(3.0-9.5)	59	0.5	5	0.3	3
4 years	9.1	(5.5-15.5)	3.8	(1.5-8.5)	42	4.5	(2.0-8.0)	50	0.5	5	0.3	3
6 years	8.5	(5.0-14.5)	4.3	(1.5-8.0)	51	3.5	(1.5-7.0)	42	0.4	5	0.2	3
8 years	8.3	(4.5-13.5)	4.4	(1.5-8.0)	53	3.3	(1.5-6.8)	39	0.4	4	0.2	2
10 years	8.1	(4.5-13.5)	4.4	(1.8-8.0)	54	3.1	(1.5-6.5)	38	0.4	4	0.2	2
16 years	7.8	(4.5-13.0)	4.4	(1.8-8.0)	57	2.8	(1.2-5.2)	35	0.4	5	0.2	3
21 years	7.4	(4.5-11.0)	4.4	(1.8-7.7)	59	2.5	(1.0-4.8)	34	0.3	4	0.2	3

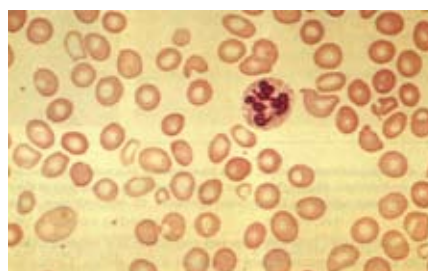
Number of leucocytes are in thousands per mm³, ranges are estimates of 95 per cent confidence limits, and percentages refer to differential counts. Neutrophils include band cells at all ages and a small number of metamyelocytes and myelocytes in the first few days of life.

From Dallman, P.R.: In Pediatrics, 16th ed. Rudolph, A.M. (ed.), New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p. 1178.

ΔΕΚ είναι ελαττωμένα η αναιμία χαρακτηρίζεται ως «μη αναγεννητική αναιμία» ή «κεντρικής αιτιολογίας» και στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται στην περαιτέρω διερεύνηση και μυελόγραμμα (σχήμα 2).

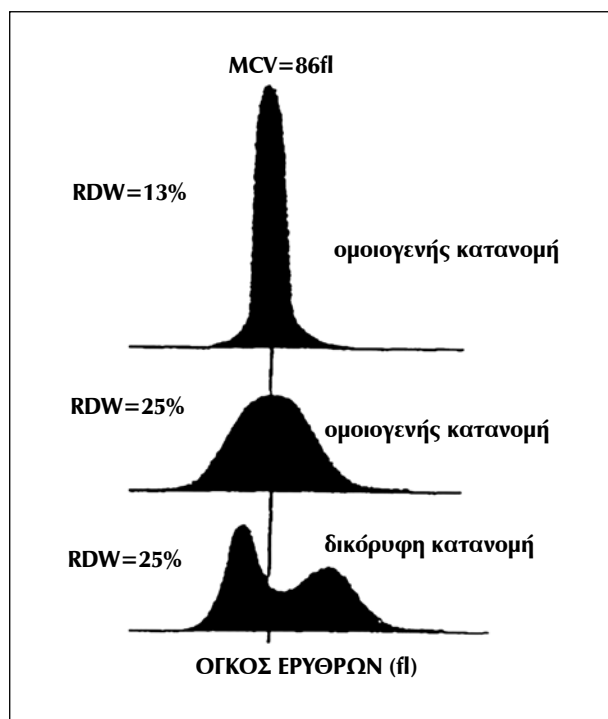
Στην περίπτωση της μακροκυτταρικής αναιμίας (MCV > 100 fl) εάν τα ΔΕΚ είναι ελαττωμένα ή φυσιολογικά και υπάρχουν στοιχεία μεγαλοβλαστικής ερυθροποίησης (μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, υπερκατάτμηση του πυρήνα των ουδετεροφίλων, λευκοπενία και θρομβοπενία), τότε πρόκειται για μεγαλοβλαστική αναιμία και ο έλεγχος κατευθύνεται στη μέτρηση Β12 και φυλλικού οξέος. Σε άλλη περίπτωση, η μακροκυττάρωση με αυξημένο αριθμό ΔΕΚ αποδίδεται στο μεγαλύτερο όγκο των ΔΕΚ και πρόκειται για αναιμία με «αναγεννητική δραστηριότητα».

Η μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης των ΔΕΚ αποδεικνύεται ως ο ακριβέστερος αιματολογικός δείκτης στο screening των βρεφών για σιδηροπενία. Στη μελέτη των Ulrich και συν που δημοσιεύθηκε



1. ΔΕΚ: ελαττωμένα ή φυσιολογικά
2. Στοιχεία μεγαλοβλαστικής ερυθροποίησης →
 - ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ
 - ↓ Β12
 - ↓ ΦΥΛΛΙΚΟ

ΣΧΗΜΑ 3. Διερεύνηση μακροκυτταρικής αναιμίας MCV > 100 fl.

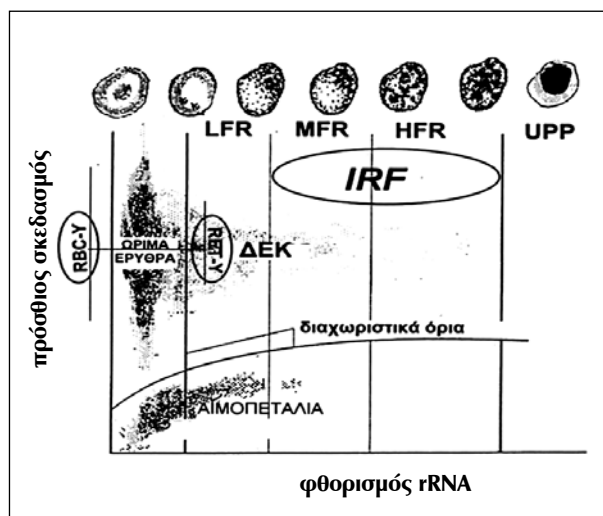


ΕΙΚΟΝΑ 4. Τρία παραδείγματα ιστογραμμάτων των ερυθρών που ενώ έχουν την ίδια τιμή MCV διαφέρουν μεταξύ τους. Το πάνω έχει φυσιολογική τιμή εύρους κατανομής (RDW) και ομοιογενή κατανομή. Το μεσαίο έχει μεγάλη διασπορά τιμών με υψηλό RDW αλλά η κατανομή παραμένει ομοιογενής. Αντίθετα το κατώτερο ιστογράμμα έχει την ίδια υψηλή τιμή RDW αλλά η μορφολογία της κατανομής είναι δικόρυφη δίνοντας την πληροφορία για παρουσία δύο ερυθροκυτταρικών πληθυσμών.

Πατεράκης Γ. *Αυτοματισμός στις μετρήσεις των έμμορφων στοιχείων του αίματος*, 1991.

στο JAMA το 2005 φαίνεται ότι τιμές CHr < 27.5 pg είναι ακριβέστερος αιματολογικός δείκτης σιδηροπενίας από τιμές Hb < 11gr/dl για βρέφη ηλικίας 9-12 μηνών.

Β) Κλάσμα αώρων ΔΕΚ: Στην εικόνα 5 δίνεται η ανάλυση των ΔΕΚ με τη τεχνολογία Sysmex. Στον κάθετο άξονα το σήμα του πρόσθιου σκεδασμού σχετίζεται με το μέγεθος του ερυθροκυττάρου και στον οριζόντιο άξονα η ένταση του φθορισμού με το περιεχόμενο RNA. Τα ΔΕΚ διαχωρίζονται σε τρεις πληθυσμούς ανάλογα με την ωριμότητα (LFR, MFR, HFR). Το άθροισμα MFR+HFR ισούται με IRF. Η μέση τιμή του πρόσθιου σκεδασμού των ΔΕΚ ονομάζεται RET-Y και η αντίστοιχη τιμή για τα ώριμα ερυθρά RBC-Y.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Ανάλυση των ΔΕΚ με την τεχνολογία Sysmex. Στον κάθετο άξονα το σήμα του πρόσθιου σκεδασμού σχετίζεται με το μέγεθος του ερυθροκυττάρου και στον οριζόντιο άξονα η ένταση του φθορισμού με το περιεχόμενο του RNA. Τα ΔΕΚ διαχωρίζονται σε τρεις πληθυσμούς ανάλογα με την ωριμότητα (LFR, MFR, HFR). Το άθροισμα MFR+HFR ισούται με IRF. Η μέση τιμή του πρόσθιου σκεδασμού των ΔΕΚ ονομάζεται RET-Y και η αντίστοιχη τιμή για τα ώριμα ερυθρά RBC-Y.

Πατεράκης Γ. *Η κυτταρομετρία ροής του Δικτυοερυθροκυττάρου*, 1994.

IRF (δείκτης ωριμότητας των ΔΕΚ). Στον πίνακα 8 δίνονται για σύγκριση και αξιολόγηση οι φυσιολογικές τιμές των ΔΕΚ (HFR-MFR-LFR) στον αναλυτή Sysmex R-1000.

Ο βαθμός ωριμότητας των ΔΕΚ έχει σημαντική κλινική σημασία διότι αποτελεί την πρώτη ένδειξη εγκατάστασης του μοσχεύματος στην επιτυχή μεταμόσχευση του μυελού των οστών και την πρώτη ένδειξη ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που παίρνουν ερυθροποιητίνη, ασθενών με απλαστική αναιμία που παίρνουν κυκλοσπορίνη και στην έξοδο από τη θεραπευτική απλασία εφόδου στην οξεία λευχαιμία.

Γ) Ερυθροβλάστες: Στην εικόνα 6 με κυτταρογράμμα πρόσθιου σκεδασμού και φθορισμού δίνεται η μέτρηση των ερυθροβλαστών με την πυρηνική φθορίζουσα χρωστική ιωδιούχο προπίδιο (PI) με

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ RDW

Παράμετρος Μονάδες	Φύλο	Φυσιολογικά	β-ΜΑ	α-ΜΑ	Σιδηροπενική αναιμία
RDW	Α	13.0±0.6	15.4±0.9	14.9±1.3	<u>17.7±3.1</u>
%	Γ	13.2±0.8	15.1±1.0	14.9±0.7	<u>17.2±2.2</u>

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΗΤΑΝ ΗΔΗ ΓΝΩΣΤΗ Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΑΞΙΑ
ΚΑΙ ΕΙΣΗΧΘΗΣΑΝ ΣΤΟΥΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΥΤΕΣ-ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

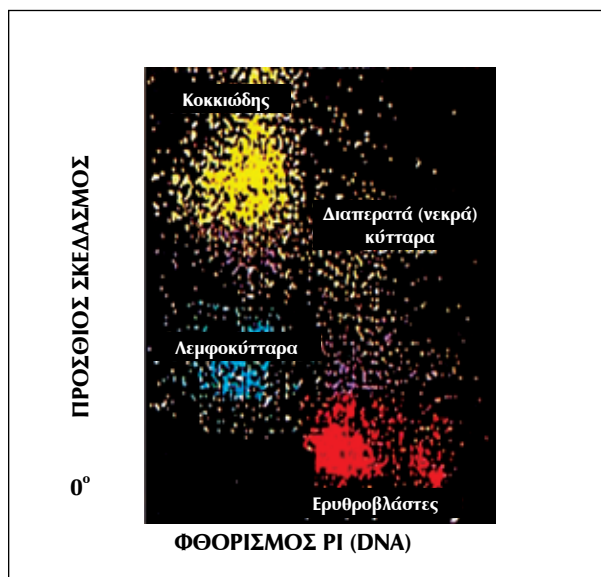
Σύμβολο	Διεθνής ονομασία	Ελληνική ονομασία	Μονάδες
RET	Reticulocyte percentage	Ποσοστό ΔΕΚ	%
RET#	Absolute reticulocyte count	Απόλυτος αριθμός ΔΕΚ	x10 ⁹ /L
IRF	Immature reticulocyte fraction	Κλάσμα άωρων ΔΕΚ	%
NRBC	Absolute nucleated red cell count	Απόλυτος αριθμός εμπύρηνων ερυθρών	x10 ⁹ /L
NR/W	Nucleated red cells per 100 white cells	Εμπύρηνια ερυθρά/100 λευκά	/100

την τεχνολογία Abbott στον αναλυτή CELL DYN 4000. Το PI συνδέεται στο DNA των πυρήνων των ερυθροβλαστών.

Ο αριθμός ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα σχετίζεται με το βαθμό της μη αποδοτικής ερυθροποίησης. Σε μεταγγιζόμενους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία, επίπεδα εμπύρηνων ερυθρών στο περιφερικό αίμα <5%, υποδηλώνουν ικανοποιητικό πρόγραμμα μεταγγίσεων.

Με την επί μέρους μέτρηση των ερυθροβλαστών στους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές, ο αριθμός τους δεν προσμετράται στο σύνολο των λευκοκυττάρων και κατά συνέπεια η εκτίμηση του λευκοκυτταρικού τύπου είναι ακριβής. Τούτο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία με νορμοβλάστες στο περιφερικό αίμα, οι οποίοι παίρνουν τα νεότερα φάρμακα αποσιδήρωσης που προκαλούν ουδετεροπενία.

Επιπλέον τα εμπύρηνια ερυθρά στο περιφερικό αίμα ασθενών με σοβαρή ενδοσκομοειδική λοίμωξη φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα έκβασης της. Σε μια αξιόλογη μελέτη ασθενών με λοίμωξη σε μονάδα εντατικής θεραπείας οι ασθενείς με ποσοστό ερυθροβλαστών 30% είχαν θνησιμότητα 40% ενώ οι ασθενείς χωρίς



ΕΙΚΟΝΑ 6. Μέτρηση των ερυθροβλαστών με την πυρηνική φθορίζουσα χρωστική ιωδιούχο προπίδιο (PI) με την τεχνολογία Abbott στον αναλυτή CELL DYN 4000. Κυτταρόγραμμα πρόσθιου σκεδασμού και φθορισμού. Το PI συνδέεται στο DNA των πυρήνων των ερυθροβλαστών (d'Onofrio G et al, 1996)¹⁸.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΔΕΚ ΣΤΟΝ ΑΝΑΛΥΤΗ SYSMEX R-1000

Ηλικία	n	Ποσοστό (%)	Εύρος	Απόλυτες τιμές (10 ⁹ /l)	Εύρος
Τελειόμηνα νεογνά	150	2.44±1.55	2.14±2.74	74.2±25.0	67.8±80.6
Πρώωρα νεογνά	30	2.55±1.01	2.44±2.65	71.8 ±28.8	64.9 ±78.7
1 εβδ-16 έτη	750	1.16±0.39	1.11±1.21	58.7±12.3	56.1±61.3

ερυθροβλάσες είχαν θνησιμότητα μόνον 5%.

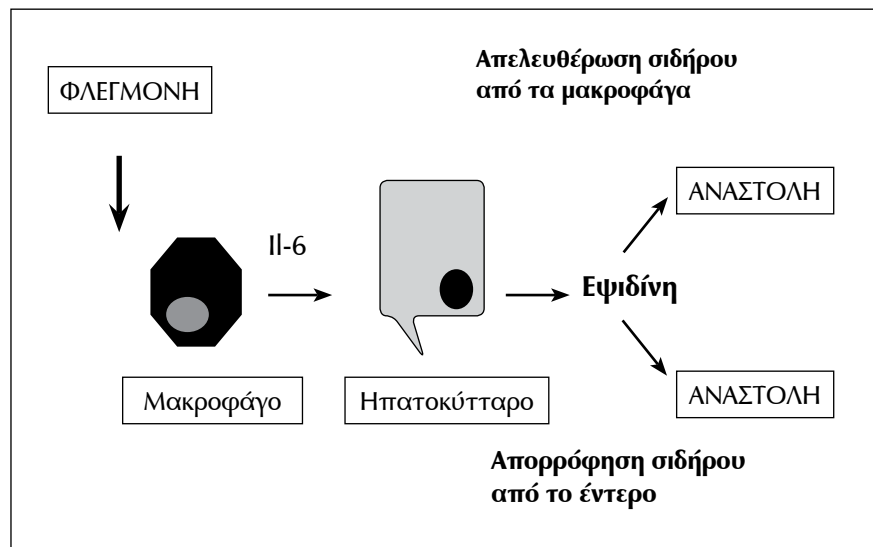
IV. Νέες παράμετροι με διαγνωστική αξία που αποτελούν χαρακτηριστικό ορισμένης μόνο τεχνολογίας αναλυτή αποτελούν:

A) Για τον αναλυτή της Abbott (Cell Dyn 4000/Cell Dyn Sapphire)

- η εκτίμηση του αριθμού των αιμοπεταλίων με οπτική μέτρηση (Platelet optical count, PLTO) και με ανοσολογική μέτρηση (μονοκλωνικό αντίσωμα CD61). Και οι δύο μέθοδοι είναι σημαντικά ακριβείς, ιδιαίτερα στη μέτρηση χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων
- το κλάσμα βιωσιμότητας των λευκών (WBC Viability fraction, WVF) και
- ο αριθμός των T λεμφοκυττάρων (T3) με τους υποπληθυσμούς βοηθητικών (T4) και κατασταλτικών (T8) λεμφοκυττάρων

B) Για τον αναλυτή Bayer (Advia 120/Advia 2120)

- η εκτίμηση του ποσοστού (%) μικροερυθροκυττάρων (MICRO, MI), (%) μακροερυθροκυττάρων (MACRO), (%) υποχρώμων ερυθρών (HYPO, HY) και (%) υπέρχρωμων ερυθρών (HYPER). Στην εικόνα 7, δίνεται η διαπαραμετρική ανάλυση του όγκου (V) και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (HC) σε κάθε ερυθρό με την τεχνολογία της Technicon-Bayer. Για πρώτη φορά εκτός από την κατ'όγκον ανάλυση των ερυθρών μπορούσε να γίνει ανάλυση υποχρωμίας/υπερχρωμίας σε κυτταρικό επίπεδο με τον αναλυτή H1. Συνδυάζοντας τα δύο σήματα προέκυψε η λεγόμενη «τρίλιζα». Στο μεσαίο τετράγωνο είναι η φυσιολογική περιοχή και στα υπόλοιπα τετράγωνα αντιστοιχούν οι παθολογικοί πληθυσμοί των ερυθρών.



ΣΧΗΜΑ 4. Σύνθεση και δράση της Εψιδίνης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΔΕΚ (HRF-MRF-LRF) ΣΤΟΝ ΑΝΑΛΥΤΗ SYSMEX R-1000

Ηλικία	η	HRF	MRF	LRF
1-3 ημ.	147	8.01±5.71 (6.69±9.33)	18.93±5.99 (17.43±20.46)	71.82±12.35 (68.63±74.99)
5 ημ-3 εβδ	113	0.86±0.62 (0.70±1.02)	8.49±2.79 (7.81±9.16)	89.88±13.48 (86.55±93.21)
1μ.-16 έτη	670	0.29±0.21 (0.24±0.34)	4.83±2.10 (4.37±5.29)	94.64±2.58 (94.0±95.22)

Γ) Για τον αναλυτή Sysmex XE-2100

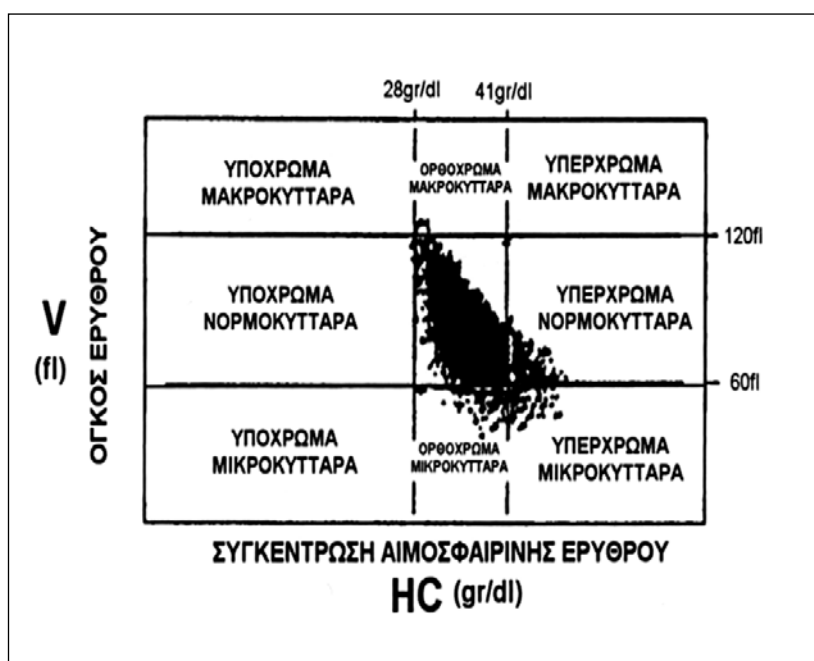
- ο αριθμός των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (Human progenitor cell, HPC), - ο αριθμός αώρων κυττάρων της κοκκιώδους σειράς (Immature granulocytes, IG) (εικόνα 8),
- το κλάσμα των μεγάλων αιμοπεταλίων (Platelet large cell ratio. P-LCR) και
- το κλάσμα των αώρων αιμοπεταλίων (Immature platelet fraction, IPF) (εικόνα 9).

Η μέτρηση του αριθμού των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμεύει για την επιλογή του σωστού χρόνου συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στη διαδικασία μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Η παρουσία αώρων κυττάρων της κοκκιώδους σειράς βοηθά στη διάκριση των

λοιμώξεων από τα μυελουπερπλαστικά και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Τα κλάσμα των μεγάλων αιμοπεταλίων είναι ελαττωμένο σε καταστάσεις έκπτωσης του μυελού των οστών και αυξημένο σε καταστάσεις περιφερικής καταστροφής ή κατανόωσης των αιμοπεταλίων με το κλάσμα αώρων αιμοπεταλίων ιδιαίτερα χρήσιμο στη διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας με τιμές 9-48% (ΦΤ. 1.1-6.1%).

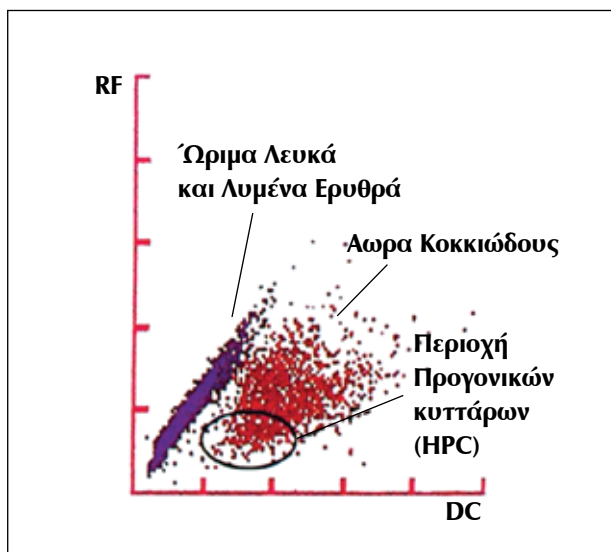
V. Ερευνητικές παράμετροι

Αποτελούν, όπως ο όρος δηλώνει αντικείμενο έρευνας και σεμιναρίων στους χρήστες της δεδομένης τεχνολογίας. Μία παράμετρος της κατηγορίας αυτής μπορεί να μεταπέσει στην προηγούμενη



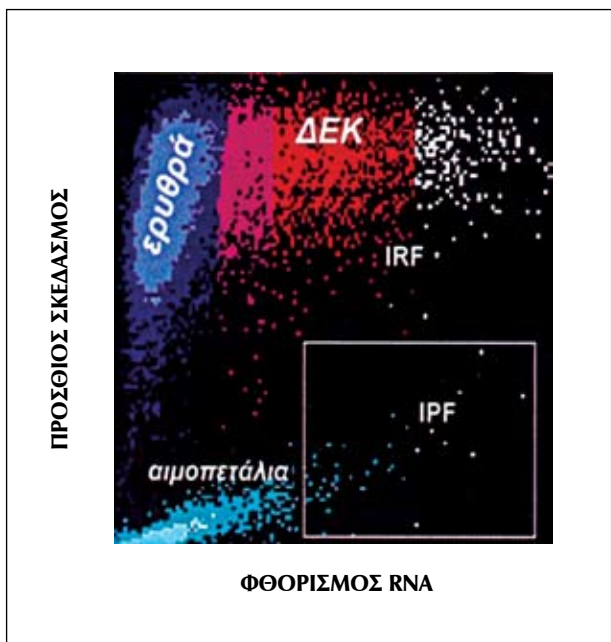
ΕΙΚΟΝΑ 7. Διπαραμετρική ανάλυση του όγκου (V) και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (HC) σε κάθε ένα ερυθρό με την τεχνολογία της Technicon-Bayer. Για πρώτη φορά εκτός από την κατ'όγκον ανάλυση των ερυθρών μπορούσε να γίνει ανάλυση υποχρωμίας/υπερχρωμίας σε κυτταρικό επίπεδο με τον αναλυτή H₁. Συνδυάζοντας τα δύο σήματα προέκυψε η λεγόμενη «τρίλιζα». Στο μεσαίο τετράγωνο είναι η φυσιολογική περιοχή και στα υπόλοιπα τετράγωνα αντιστοιχούν οι παθολογικοί πληθυσμοί των ερυθρών.

Πατεράκης Γ, Αυτοματισμός στις μετρήσεις των έμμορφων στοιχείων του αίματος, 1991.



ΕΙΚΟΝΑ 8. Τα άωρα στοιχεία της μυελικής σειράς με το κυτταρόγραμμα αγωγιμότητας και μεταβολής αντίστασης RF/DC της τεχνολογίας Sysmex. Στην περιγεγραμμένη περιοχή αντιστοιχούν τα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα HPC.

Inoue H. Overview of Automated Analyser XE-2100, 1999.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Τα νεαρά αιμοπετάλια (δικτυοαιμοπετάλια) όπως μετρούνται με το κλάσμα των άωρων αιμοπεταλίων IPF στον αιματολογικό αναλυτή της Sysmex XE-2100 (τετράγωνο κάτω δεξιά) (εικόνα αρχείου Sysmex τροποποιημένη).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.

ΚΑΝΟΝΕΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΤΗΣ ISLH ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΡΥΘΜΙΖΕΤΑΙ
Η ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ

WBC

- WBC (4-11), WBC FLAG(+) = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- WBC (4-11), WBC FLAG(-), 1η φορά: ΕΛΕΓΧΟΣ
- WBC (11-50), WBC FLAG (+) = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- WBC (11-50), WBC FLAG (-) = ΕΛΕΓΧΟΣ
- WBC < 4, FLAG (-), 1η φορά = ΕΛΕΓΧΟΣ
- WBC < 4, δ(-)* ίδιο FLAG** = ΕΛΕΓΧΟΣ
- WBC ΑΤΕΛΗΣ ΤΥΠΟΣ = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ+ΜΕΤΡΗΣΗ

*περνάει δοκιμασία δ: η διαφορά του πιο πρόσφατου και του αμέσως προηγούμενου αποτελέσματος στο δείγμα του συγκεκριμένου ασθενούς

**εξαιρείται το FLAG= ΒΛΑΣΤΕΣ

κατηγορία μετά από μελέτες όταν τα δεδομένα πείσουν ότι είναι διαγνωστικά χρήσιμη. Τέτοιες παράμετροι φαίνεται να προκύπτουν σήμερα από την ανάλυση μυελικών εναιωρημάτων με αιματολογικό αναλυτή.

Οι νέοι δείκτες της γενικής αίματος στη διάγνωση της σιδηροπενίας

Ο νέος δείκτης της γενικής αίματος ο οποίος χρησιμοποιείται στη διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας είναι η ποσότητα αιμοσφαιρίνης των ΔΕΚ όπως μετρείται με τις ειδικές παραμέτρους των αναλυτών CHr (Advia 120, Bayer) ή Ret he (XE-2100, Sysmex) (κάθετος άξονας στις εικόνες 10, 11).

Χρησιμοποιούνται επίσης οι βιοχημικοί δείκτες: υποδοχείς τρανσφερίνης (sTfR) και φερριτίνη (ferritin) και αναλυτικότερα ο λόγος sTfR/ log ferritin (οριζόντιος άξονας στις εικόνες 10,11).

Με ένα δεύτερο σταθερό οριζόντιο άξονα που αντιστοιχεί στη φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης ΔΕΚ: 28rg και ένα κινητό κάθετο άξονα ανάλογα με τις τιμές της CRP (CRP < 5:1.5) (CRP < 5:0.8) σχηματίζεται ένας τετράπτυχος πίνακας. Στο τετράγωνο 1 αντιστοιχούν ασθενείς με αναιμία της χρονίας νόσου χωρίς λειτουργική σιδηροπενία, στο 2 τετράγωνο αντιστοιχούν ασθενείς με λανθάνουσα

ΠΙΝΑΚΑΣ 10.

ΚΑΝΟΝΕΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΤΗΣ ISLH ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΡΥΘΜΙΖΕΤΑΙ
Η ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ

ΤΥΠΟΣ

- NEUT# <1.0, 1η φορά = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- NEUT# <1.0, δ(-), FLAG = ΒΛΑΣΤΕΣ (-) = ΕΛΕΓΧΟΣ
- MONO# >1.5, 1η φορά = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- MONO# >1.5, δ (+) = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- MONO# >1.5, δ (-) = ΕΛΕΓΧΟΣ
- FLAG ΑΩΡΑ ΚΟΚΚΙΩΔΟΥΣ = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- FLAG ΒΛΑΣΤΕΣ = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- FLAG ΑΤΥΠΑ ΛΕΜΦΟ = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- FLAG NRBC = ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 11.

ΚΑΝΟΝΕΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΤΗΣ ISLH ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΡΥΘΜΙΖΕΤΑΙ
Η ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ

PLT

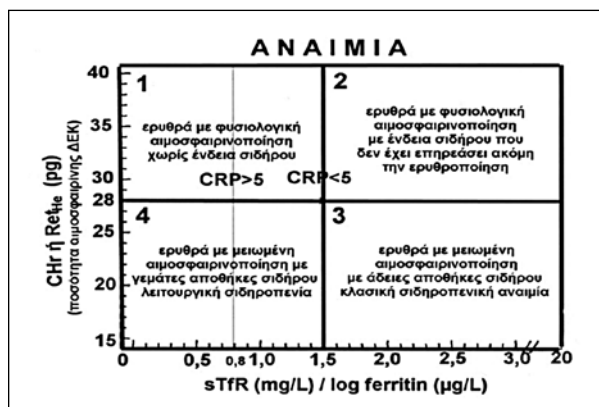
- PLT <100, 1η φορά=ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- PLT(100-1000), PLT FLAG (-)=ΕΛΕΓΧΟΣ
- PLT FLAG ΣΥΓΚΡΙΜΜΑΤΑ=ΕΛΕΓΧΟΣ
- PLT >100, PLT FLAG (+), 1η φορά=ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- PLT <100, PLT FLAG (+)= ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- PLT<10=ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ 12.

ΚΑΝΟΝΕΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΤΗΣ ISLH ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΡΥΘΜΙΖΕΤΑΙ
Η ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ

RBC

- Hb<7, 1η φορά=ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- Hb>7, FLAG RBC (-)=ΕΛΕΓΧΟΣ
- MCV>105, ΕΝΗΛ, 1η φορά=ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- MCV<75, δ(-)=ΕΛΕΓΧΟΣ
- RDW>22, 1η φορά=ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- RBC FLAG ΘΡΑΥΣΜΑΤΑ=ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ
- RBC FLAG ΔΙΜΟΡΦΙΣΜΟΣ=ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ



ΕΙΚΟΝΑ 10. Διαγνωστική προσέγγιση της αναιμίας με τη συσχέτιση του λόγου sTfR/F και της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης των ΔΕΚ όπως μετρείται με τις ειδικές παραμέτρους των αναλυτών CHr (Advia 120, Bayer) ή RET_{He} (XE-2100, Sysmex). Στο τετράγωνο 1 αντιστοιχούν ασθενείς με αναιμία χρόνιας νόσου χωρίς λειτουργική σιδηροπενία, στο 2 η λανθάνουσα σιδηροπενία, στο 3 η κλασική σιδηροπενία και στο 4 η λειτουργική σιδηροπενική αναιμία σε χρόνια νόσο. Οι ετεροζυγώτες β-ΜΑ και οι ασθενείς με χρόνια νόσο που έχουν συγχρόνως και σιδηροπενική αναιμία δίνουν τιμές στο τετράγωνο 4 (Thomas και Thomas, 2002).

σιδηροπενία, στο 3 ασθενείς με κλασική σιδηροπενική αναιμία και στο 4 ασθενείς με λειτουργική σιδηροπενική αναιμία σε χρόνια νόσο.

Υπενθυμίζεται ότι λειτουργική σιδηροπενία έχουμε στις περιπτώσεις ταχείας έκπτωσης της ερυθράς σειράς (π.χ. χορήγηση ερυθροποιητίνης) οπότε προκύπτουν στο μυελό των οστών αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο οι οποίες υπερβαίνουν την ποσότητα σιδήρου που μπορεί να κινητοποιηθεί από τις αποθήκες στο μυελό των οστών.

Λειτουργική σιδηροπενία επίσης δημιουργείται στην αναιμία της χρόνιας νόσου. Στην περίπτωση της αναιμίας της χρόνιας νόσου οι κυτοκίνες φλεγμονής που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα (IL-6) δρουν στο ηπατοκύτταρο και προκαλούν τη σύνθεση και την απελευθέρωση εψιδίνης η οποία έχει ως αποτέλεσμα αφενός μεν αναστολή της απορρόφησης σιδήρου από το έντερο αφετέρου δε αναστολή της απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα (σχήμα 4).

Στο τετράγωνο 1 ο αναιμικός ασθενής χρειάζεται μόνον ερυθροποιητίνη. Αν κατά τη διάρκεια

ΠΙΝΑΚΑΣ 13.

ΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΙΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΚΑΙ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΑΠΟΙΑ ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Αίτιο	Ερυθροκυτταρική παράμετρος που επηρεάζεται
Παραπρωτεϊναιμία	Hb↑ MCH↑ MCHC↑
Υπερτριγλυκεριδαιμία	Hb↑ MCH↑ MCHC↑
Υπερλευκοκυττάρωση	RBC↑ Hb↑ Ht↑ MCV↑ MCH↑
Ψυχροσυγκολλητίνες	RBC↓ Ht↓ MCV↑ MCH↑ MCHC↑
Αιμόλυση	RBC↓ Hb↓ Ht↓
Υπερωσμωτικότητα	Hb↑ Ht↑ MCHC↓
Έντονη μικροκυττάρωση	RBC↓ Ht↓ MCV↑ MCH↑ MCHC↑
Υποχρωμία	Ht↓ MCV↑ MCHC↑
Υπερχρωμία	Ht↑ MCV↑ MCHC↓

της θεραπείας η CHr μειωθεί κάτω από 28 pg ο ασθενής αναπτύσσει λειτουργική σιδηροπενία και πρέπει να πάρει σίδηρο. Στο τετράγωνο 4 γίνεται συνδυασμένη θεραπεία με ερυθροποιητίνη και σίδηρο iv. Αν ο ασθενής ανταποκριθεί σε 8-10 ημέρες το σημείο αλλάζει θέση και έχουμε το λεγόμενο άνυσμα ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι ασθενείς των τετραγώνων 2 και 3 απαιτούν χορήγηση σιδήρου per os.

Κανόνες και κριτήρια για μορφολογική εξέταση των επιχρισμάτων

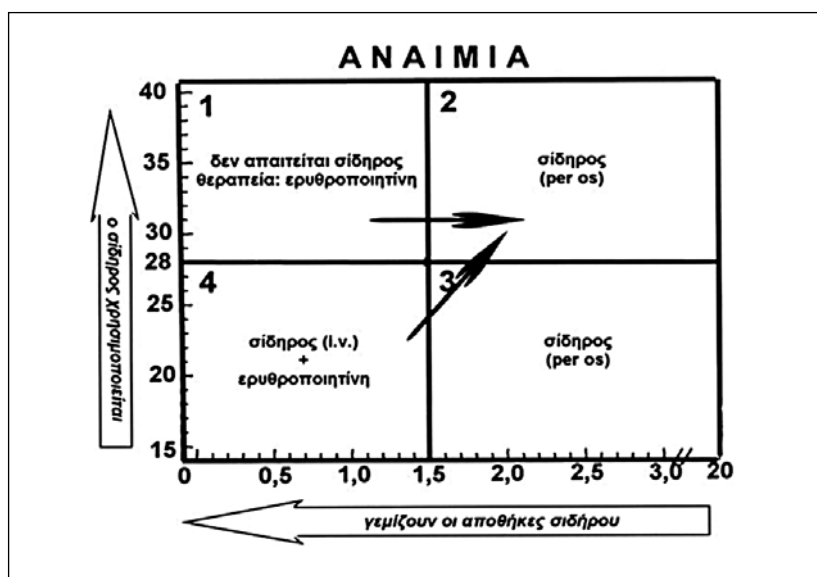
Κάθε σύγχρονος αναλυτής διαθέτει ένα σύστημα επισημάνσεων (flags) το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κατατοπιστική διαδικασία και να

καθορίσει την περαιτέρω τακτική διερεύνησης των δειγμάτων.

Ένα αποτέλεσμα μπορεί να χρειασθεί προσεκτικό έλεγχο ή επιστροφή και βαφή του περιφερικού επιχρίσματος. Όλα αυτά γίνονται βάσει κανόνων και κριτηρίων (ISLH 2002) και αναλυτικά για τα WBC, Τύπο, PLT και RBC αναφέρονται στους πίνακες 9,10,11 και 12.

Σφάλματα και διαγνωστικές παγίδες των αιματολογικών αναλυτών

Στον πίνακα 13 φαίνονται τα κυριότερα σφάλματα που επιδρούν στις ερυθροκυτταρικές παραμέτρους και οφείλονται σε κάποια ανωμαλία του δείγματος όπως: παραπρωτεϊναιμία, υπερ-



ΕΙΚΟΝΑ 11. Θεραπευτική προσέγγιση της αναιμίας με βάση τη συσχέτιση του λόγου sTfR/F και της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης των ΔΕΚ. Στο τετράγωνο 1 ο αναιμικός ασθενής μπορεί να πάρει ερυθροποιητίνη. Αν κατά τη θεραπεία η CHr μειωθεί κάτω από 28pg ο ασθενής αναπτύσσει λειτουργική σιδηροπενία και πρέπει να πάρει σίδηρο. Αν ο ασθενής ανταποκριθεί σε 8-10 ημέρες το σημείο αλλάζει θέση και έχουμε το λεγόμενο άνυσμα ανταπόκρισης στη θεραπεία (βέλη) (Thomas και Thomas, 2002).

ΠΙΝΑΚΑΣ 14.

ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΕΜΒΟΛΩΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΕΚ ΣΤΟΥΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΥΤΕΣ

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Λευκοκυττάρωση (ειδικά λεμφοκυττάρωση) • Θραύσματα λευκών (λευχαιμίες) • Εμπύρηνα ερυθρά • Θρομβοκυττάρωση • Γιγαντιαία αιμοπετάλια • Συγκόλληση ερυθρών • Βασεόφιλη στίξη • Σωματία Howell-Jolly | <ul style="list-style-type: none"> • Σωματία Heinz • HbS, HbH, ασταθείς αιμοσφαιρίνες • Παράσιτα ελονοσίας • Παράσιτα babesiosis • Πορφυρία • Παραπρωτεϊναιμία • Αιμόλυση, ψυχροσυγκολλητίνες • Φθορίζουσες ουσίες |
|--|--|

ΠΙΝΑΚΑΣ 15.

ΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ
ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ
ΚΑΙ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΑΠΟΙΑ ΑΝΩΜΑΛΙΑ
ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Λευκά Ψευδώς Αυξημένα - Εμπύρηνα ερυθρά - Ερυθρά ανθεκτικά στα λυτικά - Συγκρίματα αιμοπεταλίων - Λιποσταγονίδια - Γιγάντια αιμοπετάλια - Ηπαρίνη - Ινική - Κρυσσφαιρίνες - Πλασμώδια | <ul style="list-style-type: none"> • Λευκά Ψευδώς Ελαττωμένα - Κυτταρική λύση - Παλαιό δείγμα - Β-ΧΛΛ - Ουραιμία - Φάρμακα - Συγκόλληση - Αντισώματα - Βλέννα - Μικροπήγματα |
|--|--|

τριγλυκαιριδαιμία, υπερλευκοκυττάρωση, υπερωσμωτικότητα, αιμόλυση, έντονη μικροκυττάρωση, υποχρωμία και παρουσία ψυχροσυγκολλητινών.

Τα αίτια που παρεμβάλλονται στις μετρήσεις των ΔΕΚ στους αιματολογικούς αναλυτές φαίνονται στον πίνακα 14.

Τα κυριότερα σφάλματα που επιδρούν στις λευκοκυτταρικές μετρήσεις και οφείλονται σε κάποια ανωμαλία του δείγματος δίνοντας λευκά ψευδώς αυξημένα ή ελαττωμένα αναφέρονται στον πίνακα 15.

Τέλος τα αίτια εσφαλμένης αύξησης ή μείωσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.

ΕΣΦΑΛΜΕΝΗ ΑΥΞΗΣΗ Ή ΜΕΙΩΣΗ
ΣΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ
ΣΕ ΚΑΠΟΙΑ ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

• ΑΥΞΗΣΗ

- Βαριά θρομβοπενία
- Παρεμβολή μικροσφαιροκυττάρων σε μαζικά εγκαύματα
- Παρεμβολή μικροποικιλοκυττάρων σε θαλασσαιμία
- Παρεμβολή θραυσμάτων λευκών
- Βακτηριαϊμία
- Εκσεσημασμένη λιπαιμία
- Κρυσσφαιριναιμία
- Σωματία Pappenheimer

• ΜΕΙΩΣΗ

- Βαριά θρομβοπενία
- Μεγάλα αιμοπετάλια (ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, συγγενείς μακροθρομβοπενίες)
- Συγκρίματα λόγω συγκολλητινών εξαρτωμένων από τα αντιπηκτικά
- Συγκρίματα λόγω ψυχροσυγκολλητινών μη εξαρτωμένων από τα αντιπηκτικά
- Δορυφορισμός αιμοπεταλίων στα λευκά, κακή τεχνική-μικροπήγματα, κακή αιμοληψία ή υπερπλήρωση φιαλιδίων
- Αντισταμοπεταλιακά αντισώματα σε συνάρτηση με ρευματοειδή παράγοντα, παραπρωτεϊναιμία, κρυσσφαιριναιμία

των αιμοπεταλίων που οφείλονται σε κάποια ανωμαλία του δείγματος αναφέρονται στον πίνακα 16.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΝΕΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

A. Καττάμης:

Εισαγωγή

Είναι γνωστόν ότι κατά την αιμοποίηση και σε όλα τα στάδια της διαφοροποίησης και παραγωγής των έμμορφων στοιχείων του αίματος δραστηριοποιείται σημαντικός αριθμός αυξητικών παραγόντων. Την τελευταία εικοσαετία, ορισμένοι από τους αυξητικούς αυτούς παράγοντες έτυχαν ευρείας θεραπευτικής εφαρμογής στην αντιμετώπιση αιματολογικών νόσων που έχουν ως βασικό μηχανισμό τη μειωμένη παραγωγή έμμορφων στοιχείων του αίματος από το μυελό. Οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες επάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων μετά από σύνδεση με τους αντίστοιχους υποδοχείς που βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων. Η σύνδεση αυτή και ο διμερισμός του υποδοχέα επάγει ενδοκυτταρικό ενζυμικό καταρράκτη, που μεταφέρει το μήνυμα στον πυρήνα, επάγοντας την ενεργοποίηση ή αδρανοποίηση διαφόρων γονιδίων που ρυθμίζουν την κυτταρική λειτουργία. Οι κυριότεροι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες με θεραπευτική εφαρμογή είναι η ερυθροποιητίνη (EPO), ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και η θρομβοποιητίνη (TPO).

Ερυθροποιητίνη (EPO)

Η EPO είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των ερυθροβλαστών και την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, παραγόμενη κυρίως από τα νεφρά (λιγότερο από το ήπαρ). Συνδέεται με τον υποδοχέα της EPO σε προγονικά κύτταρα που έχουν δεσμευτεί στην ερυθρά σειρά και πιο συγκεκριμένα σε ερυθροβλάστες, που βρίσκονται στο στάδιο των colony-forming-unit (CFU-E). Παρουσιάζει αντιαποπτωτική δράση και επιτυγχάνει τη διαφοροποίηση σε ώριμα ερυθροκύτταρα.

Αναιμίες, που οφείλονται σε μειωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων, όπως η αναιμία της προωρότητας και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, σχετίζονται άμεσα με τη δράση της ερυθροποιητίνης. Η EPO έχει δοκιμασθεί σε πολλαπλές καταστάσεις αναιμίας. Σε μερικές, το όφελος είναι επιβεβαιωμένο (αναιμία νεφρικής ανεπάρκειας, αναιμία προωρότητας, αναιμία μετά από χημειοθεραπεία, αναιμία σε ασθενείς με AIDS (zidovudine-related), αποφυγή μεταγγίσεων, προγραμματισμένη αυτόλογη μετά-

γηση αίματος). Για άλλες καταστάσεις η χρήση της είναι υπό εκτίμηση (αιμοσφαιρινοπάθειες, όπως η δρεπανοκυτταρική και η μεσογειακή αναιμία, χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, μυελοδυσπλαστικά-απλαστική αναιμία, ρευματοειδή αρθρίτιδα, φλεγμονώδη νόσο εντέρου κλπ.).

Η EPO έχει χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη της αναιμίας της προωρότητας, αν και, τελευταία, πολλοί είναι οι επικριτές της ευρείας εφαρμογής της. Έχει αποδειχθεί ότι η EPO ενεργοποιεί την ερυθροποίηση στα πρόωρα νεογνά, και μειώνει την ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος, ιδίως σε ειδικές ομάδες νεογνών, όπως σε νεογνά < 1 kg. Πολλαπλά σχήματα έχουν χρησιμοποιηθεί, τα οποία διακρίνονται σε αυτά που γίνεται άμεση χορήγηση (πριν από την 8η ημέρα ζωής) ή όψιμη χορήγηση (μετά την 8η ημέρα ζωής). Η άμεση χορήγηση σχετίζεται με πλήρη αποφυγή μεταγγίσεων (RR:0.80, 95% CI:0.75-0.86), αλλά η συνολική μείωση μεταγγίσεων που επιτυγχάνεται είναι λιγότερη από 1/ασθενή και αντιστοιχεί σε 6,3 ml/ασθενή. Φαίνεται όμως ότι η χορήγηση της EPO σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (RR:1.71, CI: 1.15-2.54). Η όψιμη χορήγηση σχετίζεται και αυτή με πλήρη αποφυγή μεταγγίσεων (RR:0.66, CI:0.59-0.74) και μείωση μεταγγίσεων σε μικρό ποσοστό (< 1/ασθενή, που αντιστοιχούν σε 7ml/ασθενή). Πολλά ερωτηματικά παραμένουν με κυριότερα την αυξημένη επίπτωση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας σε νεογνά που θεραπεύτηκαν άμεσα με EPO, η οποία μπορεί να οφείλεται στην αγγειογενετική δράση της EPO. Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα είναι ο τρόπος και η δοσολογία του σιδήρου, που πρέπει να συγχρηγείται για ενίσχυση της ερυθροποίησης. Το κατάλληλο σχήμα (υψηλή ή χαμηλή δόση) δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί ούτε και οι πιθανές παρενέργειες από το σίδηρο (πιθανή οξειδωτική δράση).

Η EPO έχει ακόμα χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με συγγενείς αναιμίες. Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και σοβαρό κλινικό φαινότυπο ή με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή με έντονη μυελοκαταστολή από τη χρήση υδροξυουρίας έχουν ένδειξη θεραπείας με EPO. Η EPO έχει χρησιμοποιηθεί με ευεργετικά αποτελέσματα και σε ασθενείς με σφαιροκυττάρωση και σοβαρό κλινικό φαινότυπο. Η δράση της EPO σε μη αιμοποιητικούς ιστούς έχει επικεντρώσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών. Η EPO έχει αποδεδειγμένα αγγειογενετική δράση και παίζει σημαντικό ρόλο στην εμβρυογένεση, στην επούλωση τραυμάτων και στην ανάπτυξη του εγκέφαλου.

Παρουσιάζει ακόμα νευροπροστατευτική και καρδιοπροστατευτική δράση, όπως έχει φανερί σε πειραματικά μοντέλα, που αναπαρήγαγαν καταστάσεις μετατραυματικές (εγκέφαλο-αμφιβληστροειδή), διαβητικής νευροπάθειας, μετά από έμφραγμα ή πνευμονικής υπέρτασης λόγω υποξίας. Μελέτες φάσης II έδειξαν βελτίωση συμπτωμάτων σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο (άμεση χορήγηση) και ασθενείς με σχιζοφρένεια. Δεν είναι λοιπόν απίθανο, τα επόμενα χρόνια, η χρήση της EPO να βρει εφαρμογή σε καταστάσεις που δεν έχουν καμία σχέση με αναιμία.

Διάφορες ουσίες με δράση ερυθροποιητίνης έχουν εισέρθει στην κλινική πράξη ή βρίσκονται στο τελικό στάδιο κλινικής εκτίμησης. Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη(α-, β-, και δ-) (rHuEpo) έχει χρόνο ημιζωής 8,5 ώρες και δοσολογικό σχήμα 3 φορές/εβδομάδα. Η υπεργλυκοζυλιωμένη rHuEpo (δαρβοποιητίνη) έχει χρόνο ημιζωής 25,3 ώρες και δοσολογικό σχήμα 1 δόση κάθε 1-2 εβδομάδες, ενώ η πεγκυλιωμένη ερυθροποιητίνη (CERA) παρουσιάζει χρόνο ημιζωής 130 ώρες και χορηγείται ανά 3-4 εβδομάδες. Νεώτερα σκευάσματα που βρίσκονται σε φάση κλινικής εκτίμησης είναι EPO-μιμητικά μικροπεπτιδία (hematide) και σταθεροποιητές του hypoxia-induced-factor (HIF). Ο HIF αποτελεί την πρωτεΐνη, που ρυθμίζει την ενδογενή παραγωγή EPO.

Αυξητικός παράγοντας των ουδετεροφίλων (G-CSF)

Ο G-CSF είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση της κοκκιώδους σειράς και την παραγωγή των ουδετεροφίλων. Συνδέεται με τον υποδοχέα της G-CSF (G-CSF-R) σε προγονικά κύτταρα που έχουν δεσμευτεί στην κοκκιώδη σειρά και πιο συγκεκριμένα σε αυτά που βρίσκονται στο στάδιο των colony-forming-unit (CFU-GM).

Η ευεργετική δράση του G-CSF είναι αποδεδειγμένη σε ασθενείς με συγγενή χρόνια ουδετεροπενία, με νεοπλασίες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, με απλαστική αναιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Ακόμα χρησιμοποιείται σε αυτόλογες ή αλλογενείς μεταμοσχεύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ως σχήμα προετοιμασίας για κινητοποίηση τους και συλλογή τους από το περιφερικό αίμα.

Ο G-CSF έχει αλλάξει την κλινική πορεία και πρόγνωση των ασθενών με σοβαρή ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με σύνδρομο Kostmann, σύνδρομο Shwachman-Diamond, αναιμία Fanconi, σύνδρομο Barth, γλυκογονίαση 1B κλπ). Σχετική ένδειξη χορήγησης

του G-CSF αποτελούν η κυκλική ουδετεροπενία (κυρίως στη φάση του ναδύρ των ουδετεροφίλων) και η σοβαρή επίκτητη ουδετεροπενία, αν σχετίζεται με σοβαρές λοιμώξεις. Σύμφωνα με ιστορικά δεδομένα προ της εποχής του G-CSF, 50% των ασθενών με χρόνια συγγενή ουδετεροπενία απεβίωναν στα πρώτα χρόνια ζωής, με λιγότερο από 20% να επιβιώνουν μετά το 5ο έτος ζωής. Δεδομένα από τη διεθνή ομάδα καταγραφής των σοβαρών χρόνιων ουδετεροπενιών επί 374 ασθενών που θεραπεύονται με G-CSF δείχνουν την πιθανότητα εμφάνισης θανάτου από σηψαιμία να ανέρχεται στο 10% στη 12ετία, αλλά παράλληλα η πιθανότητα εμφάνισης μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας να ανέρχεται στο 30%. Το κατά πόσο η χρόνια χορήγηση G-CSF οδηγεί στην ανάπτυξη μυελοδυσπλασίας/λευχαιμίας ή αυτό αποτελεί μια ενδογενή προδιάθεση των ασθενών αυτών που απλά εκδηλώνεται με την παράταση της επιβίωσης που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση του G-CSF βρίσκεται υπό διερεύνηση. Γεγονός πάντως είναι ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν μυελοδυσπλασία/λευχαιμία παρουσιάζουν στην πορεία πολλαπλές κλωνικές επιγενείς χρωμοσωμιακές βλάβες (μονοσωμία 7, 5, τρισωμία 21, κλπ) και μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια, όπως G-CSF-R, Rax, RAS, p53. Σε αντίθεση με τους ασθενείς αυτούς, η βραχεία χορήγηση G-CSF σε υγιείς δότες, με σκοπό τη συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων δε φαίνεται να οδηγεί σε λευχαιμογένεση. Πιο συγκεκριμένα, στοιχεία από το Εθνικό Πρόγραμμα Δοτών Μυελού NMDP (ΗΠΑ), έδειξαν συνολικά 6 επεισόδια καρκίνου σε 9.345 δότες, εκ των οποίων τα 4 επεισόδια καρκίνου εμφανίστηκαν στους 2.370 δότες, που πήραν G-CSF. Αντίστοιχα, από το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα Μυελού των Οστών (EBMT), υπήρξαν 9 περιπτώσεις αιματολογικής κακοήθειας σε σύνολο 28.134 δοτών (επίπτωση 0,032%), που ήταν συγκρίσιμο με 5 περιπτώσεις αιματολογικής κακοήθειας σε σύνολο 16.431 δοτών που πήραν G-CSF (επίπτωση 0,030%).

Πρόσφατα έχει κυκλοφορήσει και μια πεγκυλιωμένη μορφή του G-CSF (PEG-G-CSF, Neulasta). Πρόκειται για φιλικραστήμη, συζευγμένη με μια 20kDa πολυεθυλινική γλυκόλη, η οποία παρουσιάζει μακρύ χρόνο ημιζωής. Η μορφή παρουσιάζει μειωμένη νεφρική απέκκριση και απομακρύνεται κυρίως μέσω των ουδετεροφίλων. Μελέτες και σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα και μυελοκατασταλτική θεραπεία έδειξαν ότι μια δόση ανά χημειοθεραπευτικό σχήμα παρουσιάζει τα ίδια αποτελέσματα ταχύτητας ανάκαμψης της κοκκιώδους σειράς με αυτά της

καθημερινής χορήγησης του απλού G-CSF.

Θρομβοποιητίνη (TPO)

Η TPO είναι απαραίτητη για την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων και την παραγωγή των αιμοπεταλίων. Συνδέεται με τον υποδοχέα της (TPO-R) από το αρχικό στάδιο διαφοροποίησης των μεγακαρυοκυττάρων (CFU-GEMM).

Δυστυχώς, η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θρομβοποιητίνη (rHuTPO, PEG-rHuMGDF) σε πρόδρομες μελέτες ενοχοποιήθηκε για ανάπτυξη αντισωμάτων και επακόλουθη σοβαρή θρομβοπενία καθώς και για εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων. Νεώτερα σκευάσματα που συνδέονται κατευθείαν στον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης και τον ενεργοποιούν αναμένεται να κυκλοφορήσουν στο εγγύς μέλλον. Τα σκευάσματα αυτά περιλαμβάνουν TPO-μιμητικά πεπτιδία (AMG 531, Fab 59), TPO-μιμητικά μη-πεπτιδία (AKR501, Eltrombopag) και TPO-ενεργοποιητικά αντισώματα. Τα σκευάσματα αυτά θα βοηθήσουν σημαντικά ασθενείς με θρομβοπενία ποικίλης αιτιολογίας, και κυρίως με ιδιοπαθή (αυτοάνοση) θρομβοπενική πορφύρα, με απλαστική αναιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και με νεοπλασματικά νοσήματα που υποβάλλονται σε μυελοκατασταλτική θεραπεία. Είναι γνωστό ότι στη παθοφυσιολογία της αυτοάνοσου θρομβοπενίας, εκτός από την περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων, συμμετέχει και καταστολή της ωρίμανσης και διαφοροποίησης της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και στο μυελό. Κλινικές μελέτες με τα νεώτερα σκευάσματα (Eltrombopag και AMG531) σε ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και αναμένεται τα σκευάσματα αυτά να αλλάξουν δραστικά τη θεραπεία και την κλινική πορεία των ασθενών αυτών.

Συμπεράσματα

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι απαραίτητοι στην παραγωγή των έμμορφων συστατικών του αίματος. Οι κλινικές εφαρμογές των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων επεκτείνονται σημαντικά. Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετά ερωτηματικά για τη μακροχρόνια ασφάλεια τους και για αυτό πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση. Τα νεώτερα σκευάσματα, που κυκλοφορούν ή αναμένονται να κυκλοφορήσουν θεωρούνται πιο ασφαλή και πιο εύχρηστα. Ιδιαίτερη σημασία παρουσιάζει η επικείμενη χρήση σκευασμάτων με δράση θρομβοποιητίνης, που αναμένεται να αλλάξει ριζικά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή θρομβοπενία.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΥΣ ΔΟΤΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ

Σ. Γραφάκος: Η Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων (ΜΑΚ) είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία ορισμένων σοβαρών νοσημάτων που είναι αδύνατον να αντιμετωπισθούν με άλλον τρόπο. Διακρίνεται στην αυτόλογη (δότης και λήπτης το ίδιο άτομο) και στην αλλογενετική (δότης και λήπτης διαφορετικά άτομα), όπου ο δότης μπορεί να είναι συγγενής με τον ασθενή ή να είναι εθελοντής μη συγγενής δότης, προερχόμενος από τις διεθνείς Γραμματείες Εθελοντών Δοτών. Τα νοσήματα που αντιμετωπίζονται με ΜΑΚ αναφέρονται στον πίνακα 1.

Για την πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης πρέπει να γίνει κατάλληλη προετοιμασία στον ασθενή για να δεχθεί το μόσχευμα, με χορήγηση ανοσοκατασταλτικών και κυτταροστατικών φαρμάκων σε υψηλές δόσεις, που ορισμένες φορές συνδυάζονται με ολοσωματική ακτινοβολία.

Τα αιμοποιητικά μόσχευματα προέρχονται από τρεις διαφορετικές πηγές, από το μυελό των οστών, από το περιφερικό αίμα και από το ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ). Για το λόγο αυτό σήμερα ομιλούμε για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και όχι μόνο μεταμόσχευση μυελού των οστών. Κάθε ένα από τα μόσχευματα αυτά παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και η επιλογή τους εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, κυρίως όμως από τη διαθεσιμότητα του πλέον συμβατού και καταλλήλου δότη.

Το ΟΠΑ είναι χρήσιμο βιολογικό υλικό, το οποίο συνήθως μετά τον τοκετό απορρίπτεται. Είναι δυνατόν να συλλεγεί εύκολα, με παρακέντηση των ομφαλικών αγγείων, και αφού γίνουν οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις να καταψυχθεί και να φυλαχτεί σε Τράπεζες ΟΠΑ, έτοιμο να δοθεί σε ασθενείς που το έχουν ανάγκη (εικόνες 1 και 2).

Τα κύτταρα του ΟΠΑ εμφανίζουν ορισμένα ιδιαίτερα βιολογικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τα κύτταρα του μυελού των οστών. Είναι πλέον άωρα και άφθονα, έχουν μεγαλύτερη δυναμική ανάπτυξης και έχουν μακρύτερα τελομερή που τα καθιστούν και μακροβιότερα.

Τα πλεονεκτήματα του ΟΠΑ συγκριτικά πάντα με τον ΜΟ είναι η δυνατότητα πραγματοποίησης μεταμόσχευσης και όταν ακόμη υπάρχει ασυμβατότητα σε 2 αντιγόνα HLA, διότι τα αιμοποιητικά κύτταρα του ΟΠΑ παρουσιάζουν ανοσολογική

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΟΝΤΑΙ ΜΕ ΜΑΚ

Αιματολογικά νοσήματα

Απλαστική αναιμία

Λευχαιμίες

Μυελοδυσπλασίες

Λέμφωμα

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Νεοπλασματικά νοσήματα

Νευροβλάστωμα

Σαρκώματα

Όγκοι ΚΝΣ

κ.ά.

Γενετικά νοσήματα

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

Βλεννοπολυσακχαριδώσεις

Οστεοπέτρωση

Σύνδρομο Kostman

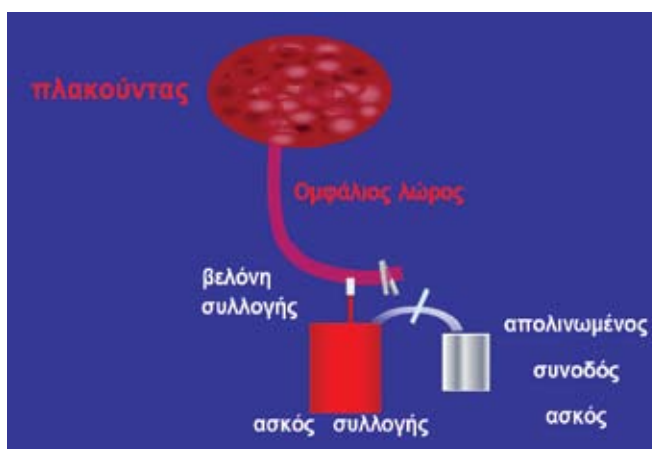
Αναιμία Fanconi

Μεσογειακή αναιμία

Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

Αυτοάνοσα νοσήματα**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Συλλογή Ομφαλοπλακουντιακού αίματος (ΟΠΑ).

ανωριμότητα και προκαλούν λιγότερες και ηπιότερες επιπλοκές. Αντίθετα, στις ΜΑΚ με μυελικά κύτταρα υπάρχουν ανοσολογικοί περιορισμοί και για να είναι επιτυχής η μεταμόσχευση επιδιώκουμε συμβατότητα μεταξύ λήπτη και δότη σε όλα τα αντιγόνα. Ακόμη το ΟΠΑ συλλέγεται ευκολότερα, είναι άμεσα διαθέσιμο, η πρόκληση νόσου μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή (GVHD) και λοίμωξης από CMV είναι σπανιότερες, όμως οι ασθενείς που μεταμοσχεύονται με ΟΠΑ, παρουσιάζουν συχνότερα απόρριψη του μοσχεύματος και υποτροπή της λευχαιμίας.

**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Συλλογή αίματος ομφάλιου λώρου και πλακούντα.

Για την ταχεία και σταθερή εγκατάσταση του μοσχεύματος πρέπει ο αριθμός των χορηγημένων κυττάρων να είναι ποσοτικά και ποιοτικά ικανοποιητικός. Στον πίνακα 2 φαίνεται τότε το μόσχευμα θεωρείται επαρκές.

Για την επιτυχία της ΜΑΚ απαραίτητη προϋπόθεση είναι η επιλογή του κατάλληλου δότη. Ασφαλώς καλύτερος δότης είναι ο ιστοσυμβατός αδελφός. Εάν δεν υπάρχει, τότε εναλλακτικά θα αναζητηθεί κατά σειρά άλλος ιστοσυμβατός συγγενής ή μη συγγενής εθελοντής από τις διεθνείς τράπεζες ή ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα ή τέλος ένας εκ των γονέων, ο οποίος πάντοτε εμφανίζει συμβατότητα κατά το ήμισυ των HLA αντιγόνων με το παιδί του (απλοταυτόσιμος). Η πιθανότητα ανεύρεσης ιστοσυμβατού δότη στο οικογενειακό περιβάλλον ανέρχεται στο 30%, επομένως για την πλειοψηφία

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Μυελός των οστών:

- Εμπύρνηνα κύτταρα / ΚΒΣ ασθενούς >3X10⁸
- CD 34+ κύτταρα / ΚΒΣ ασθενούς >4X10⁶

Ομφαλικό αίμα:

- Εμπύρνηνα κύτταρα / ΚΒΣ ασθενούς >3X10⁷
- CD 34+ κύτταρα / ΚΒΣ ασθενούς >3X10⁵

(Εμπύρνηνα κύτταρα / ΚΒΣ ασθενούς < 1.5x10⁷ και CD 34+ κύτταρα / ΚΒΣ ασθενούς < 1.7x10⁵, σχετίζονται με κακή έκβαση)

των ασθενών θα αναζητηθούν μη συγγενείς δότες από τα διεθνή αρχεία εθελοντών και τις τράπεζες ομφαλοπλακουντιακού αίματος και από αυτές βρίσκεται κατάλληλο μόσχευμα για το 85% των ασθενών. Η πρώτη τράπεζα εθελοντών δοτών (το Anthony Nolan Panel) δημιουργήθηκε στην Αγγλία το 1989. Έκτοτε η ανάπτυξη υπήρξε μεγάλη και σήμερα εκατομμύρια ευαίσθητοποιημένοι συνάνθρωποί μας έχουν καταγραφεί σαν εθελοντές δότες στις Διεθνείς Τράπεζες.

Η ΜΑΚ αποτελεί σήμερα καθιερωμένη και αποτελεσματική θεραπεία και το 2007 είχαν πραγματοποιηθεί στην Ευρώπη 23.132 μεταμοσχεύσεις το 1/3 εκ των οποίων ήταν αλλογενετικές. Σημαντικός αριθμός εξ αυτών έγινε με εναλλακτικούς δότες και με εναλλακτικά μοσχεύματα, συγκεκριμένα από εθελοντές μη συγγενείς, από ομφαλικά μοσχεύματα και από απλοταυτόσημους γονείς. Στον

πίνακα 3 παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των τριών αυτών τύπων εναλλακτικών ΜΑΚ.

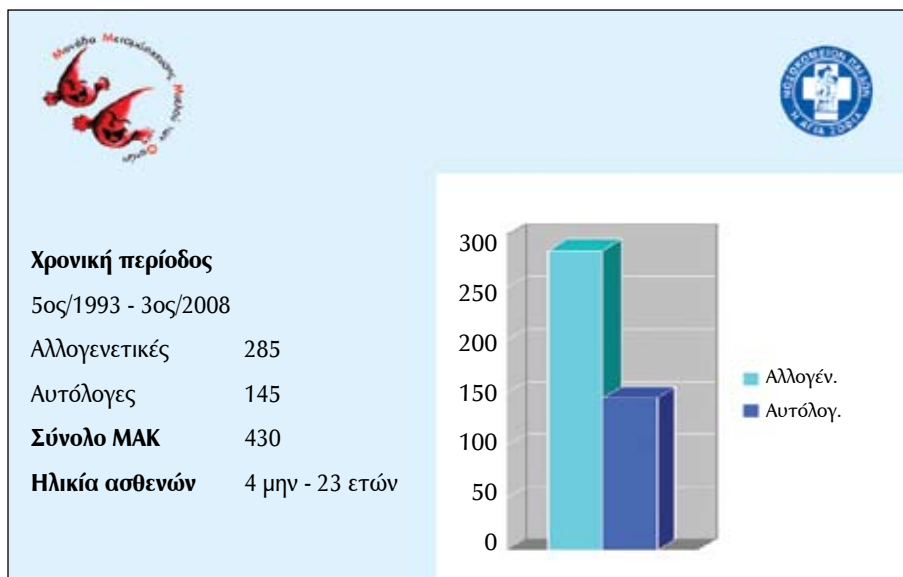
Οι αλλογενετικές μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς δότες (Volunteer Unrelated Donors - VUD), τα τελευταία χρόνια υπερβαίνουν σε αριθμό αυτές που γίνονται από ιστοσυμβατούς αδελφούς και τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά, με ποσοστά επιβίωσης για μερικές ομάδες νοσημάτων παρόμοια αυτών που επιτυγχάνονται στις συγγενικές ΜΑΚ.

Οι μεταμοσχεύσεις με ΟΠΑ εφαρμόζονται με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, και όχι μόνο στα παιδιά. Μέχρι πριν λίγα χρόνια, λόγω του μικρού όγκου του ομφαλικού μοσχεύματος και συνεπώς του περιορισμένου αριθμού αιμοποιητικών κυττάρων, μεταμοσχεύσεις με αυτό πραγματοποιούντο σε άτομα με σωματικό βάρος μικρότερο των 40 χιλιόγραμμων, κυρίως σε παιδιά. Όμως, είναι δυνατόν πλέον, να μεταμοσχεύονται και ενήλικες με ΟΠΑ, με καλά αποτελέσματα, και μάλιστα με τη χρήση δύο διαφορετικών μονάδων ΟΠΑ ταυτόχρονα. Αποτελέσματα από την Ευρωπαϊκή ομάδα μεταμόσχευσης με ΟΠΑ (Eurocord) δείχνουν ότι η επιβίωση παιδιών που μεταμοσχεύτηκαν με μη συγγενικό ΟΠΑ ανέρχεται για τις λευχαιμίες στο 40% ενώ για τα μη νεοπλασματικά αιματολογικά νοσήματα στο 60%.

Στην μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία», από το Μάιο του 1993 οπότε η μονάδα άρχισε να λειτουργεί, μέχρι το Μάιο του 2008 έχουν πραγματοποιηθεί 430 ΜΑΚ που οι 285 ήταν αλλογενετικές. Από αυτές σε 23 το μόσχευμα ήταν ΟΠΑ, σε 12 περιπτώσεις συγγενικό (δότης αδελφός του ασθενή) ενώ στις υπόλοιπες 11 το ΟΠΑ ήταν μη συγγενικό,

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.
ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΑΚ

	Μειονεκτήματα	Πλεονεκτήματα
Μη συγγενείς	Θνητότης GVHD ↑	Υποτροπή ↓
ΟΠΑ	Θνητότης Υποτροπή ↑	GVHD ↓ Λοίμωξη από CMV ↓ Ταχεία πραγματοποίηση
Απλοταυτόσημες	Υποτροπή ↑ Λοιμώξεις	Διαθέσιμος δότης για όλους



ΣΧΗΜΑ 2. Μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων στο ΝΠ «Αγία Σοφία».

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΟΠΑ
ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ Η «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ιούνιος 1995 - Μάρτιος 2008

23 παιδιά, διαμ. Ηλικία : 6,3 έτη (0,6 – 15 έτη)

- Συγγενικές: 12

ΟΛΛ: 1, β-ΜΑ: 9, CGD: 2

(στις 9/11 το ΟΠΑ συμπληρώθηκε και με μυελό των οστών από τον ίδιο δότη)

- Μη συγγενικές: 11

ΟΛΛ: 8, SCID: 2,

Απλαστική Αν.:1

ΟΜ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, β-ΜΑ: β-Μεσογειακή Αναιμία, CGD: Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος, SCID1 Βαρεία Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

ΕΚΒΑΣΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ ΜΕ ΟΠΑ
ΣΤΟ ΝΠ «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Μεσογειακή Αναιμία: 9 συγγενικές

8/9 επιτυχής μεταμόσχευση-διόρθωση της νόσου

1/9 απόρριψη μοσχεύματος-επιβίωση με β-ΜΑ

Οξεία Λευχαιμία: 1 συγγενική, 8 μη συγγενικές

5/9 επιβίωση χωρίς νόσο

4/9 θάνατος (1 απόρριψη-σηψαιμία, 3 υποτροπή ΟΛ)

Κληρονομική Ανοσοανεπάρκεια: 2 μη συγγενικές

1 επιβίωση χωρίς νόσο

1 θάνατος από CMV πνευμονία

Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος:

2 συγγενικές, επιβίωση χωρίς νόσο

Απλαστική Αναιμία:

1 μη συγγενική, απόρριψη - θάνατος

προερχόμενο από διεθνείς δημόσιες τράπεζες. Τα νοσήματα τα οποία αντιμετωπίστηκαν και η έκβαση των μεταμοσχεύσεων φαίνονται στο σχήμα 2 και στους πίνακες 4 και 5.

Σε περίπτωση όπου για τον υποψήφιο για μεταμόσχευση ασθενή δεν ανευρίσκεται δότης με κατάλληλη συμβατότητα και η ΜΑΚ πρέπει επείγοντως να γίνει, τότε υπό προϋποθέσεις, μπορούμε να προχωρήσουμε σε μία άλλη μορφή εναλλακτικής ΜΑΚ, την απλοταυτόσιμη. Σε αυτήν πάντοτε

υπάρχει διαθέσιμος δότης, ένας εκ των γονέων, ο οποίος έχει κοινά τα μισά HLA αντιγόνα με το τέκνο του. Για την επιτυχία της απλοταυτόσιμης μεταμόσχευσης, για να ξεπεραστεί ο φραγμός της μεγάλης ασυμβατότητας και να γίνει εγκατάσταση του μοσχεύματος, χορηγείται στον ασθενή «μεγαδόση» CD 34+ κυττάρων, ποσότητα τουλάχιστον δεκαπλάσια του συνήθους, μεγαλύτερη των 20 X 10⁶ ανά χιλιόγραμμο ΒΣ του ασθενούς. Ακόμη για την αποτροπή βαρέως GVHD, πρέπει να απομα-

κρυνθούν τα υπεύθυνα γι' αυτό, T- λεμφοκύτταρα από το μόσχευμα (T-cell depletion) και η πλέον αποτελεσματική μέθοδος είναι η ανοσομαγνητική, με τη χρήση αντι - CD 3+ και αντι - CD 19+ μονοκλωνικών αντισωμάτων . Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων κατά 3-5 log και στον ασθενή χορηγούνται λιγότερα από 10^4 λεμφοκύτταρα ανά χιλιογράμμο ΒΣ. Επειδή με τους χειρισμούς αυτούς ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου αυξάνεται, εκμεταλλευόμαστε την αντιλευχαιμική δράση των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (Natural Killer Cells –NK cells) επιλέγοντας, εφ' όσον είναι εφικτό, το γονέα δότη που παρουσιάζει με το τέκνο του ασυμβατότητα στα αντιγόνα KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) ευνοώντας με τον τρόπο αυτό την καταστροφή υπολειπόμενων λευχαιμικών κυττάρων. Μετά από απλοταύτσημας MAK ο ασθενής παραμένει σε βαριά ανοσοκαταστολή για μακρύ χρονικό διάστημα και είναι επιρρεπής σε λοιμώξεις, κυρίως ιογενείς, αρκετούς μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η συστηματική αντιμικροβιακή, αντιμυκητιασική και αντιϊκή φαρμακευτική αγωγή δεν προφυλάσσει πάντοτε επαρκώς τους μεταμοσχευμένους ασθενείς και αρκετά κέντρα εφαρμόζουν αντιική κυτταροτοξική προφυλακτική ή θεραπευτική αγωγή. Συγκεκριμένα δημιουργούν από λεμφοκύτταρα του δότη ειδικούς κυτταροτοξικούς κλώνους οι οποίοι στρέφονται εναντίον ιών που προκαλούν επικίνδυνες λοιμώξεις (κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊός, ιός Epstein-Barr) και αυτά τα χορηγούν είτε προληπτικά σε οροθετικούς ασθενείς είτε θεραπευτικά, όταν συμβεί συγκεκριμένη λοίμωξη.

Τα αποτελέσματα των απλοταύτσημων MAK για την αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας αλλά και άλλων νοσημάτων συνεχώς βελτιώνονται και ορισμένες παιδιατρικές μονάδες εμφανίζουν ικανοποιητικά δεδομένα με ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο για την οξεία λευχαιμία 45-55%, συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται μετά από MAK με μη συγγενικό δότη ή ΟΠΑ.

Η πρόοδος στις εναλλακτικές MAK έχει επιτρέψει την αντιμετώπιση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών και με πολύ καλά αποτελέσματα. Η πρόοδος αυτή οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, ιδιαίτερους για κάθε τύπο μεταμόσχευσης. Συγκεκριμένα, ο μεγάλος αριθμός των εθελοντών δοτών και η ακριβέστερη HLA τυποποίηση με μοριακές τεχνικές, έχουν συμβάλει στη βελτίωση των μη συγγενικών MAK τόσο από εθελοντές δότες όσο και από ομφάλια αίματα ενώ η πρόοδος στις απλοταύτσημες μεταμοσχεύσεις

αποδίδεται κυρίως στις στρατηγικές της προφυλακτικής αντιλευχαιμικής και αντιικής κυτταρικής θεραπείας.

Η σημασία της ανεύρεσης καταλλήλου δότη για την επιτυχία της MAK και ιδιαίτερα η ύπαρξη ικανού αριθμού εθελοντών δοτών και ομφαλικών μοσχευμάτων στις διεθνείς τράπεζες έχει επανειλημμένα τονισθεί. Ο αριθμός των εθελοντών δοτών που είναι καταγεγραμμένοι στις Γραμματείες (Τράπεζες) πολλών χωρών υπερβαίνει σήμερα τα 12.000.000 άτομα, πρόθυμα να υποβληθούν σε μια μικρή, ανώδυνη και ακίνδυνη ταλαιπωρία για να βοηθήσουν ασθενείς που άμεσα κινδυνεύει η ζωή τους. Δυστυχώς, ο αριθμός των καταγεγραμμένων εθελοντών στη χώρα μας είναι ανεπαρκής, μικρότερος των 20.000 ατόμων, με αποτέλεσμα το σύνολο σχεδόν των μη συγγενικών MAK που πραγματοποιούνται στην Ελλάδα, να γίνονται με δότες που προέρχονται από ξένες χώρες. Επίσης και οι αποθηκευμένοι ασκοί κρουσυντηρημένου ΟΠΑ που βρίσκονται στην Τράπεζα Ομφαλίου Αίματος του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών είναι λίγοι, περίπου 750, ενώ στις διεθνείς τράπεζες υπερβαίνουν τις 300.000.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί η σπουδαιότητα των «Δημοσίων» Τραπεζών φύλαξης ομφαλικών αιμοποιητικών μοσχευμάτων σε σχέση με τις «Ιδιωτικές». Οι πρώτες προσφέρουν μια μεγάλη αλτρουιστική υπηρεσία δωρίζοντας ΟΠΑ σε ασθενείς που έχουν απόλυτη ανάγκη να υποβληθούν σε MAK και το μόσχευμα αυτό αποτελεί τη μοναδική τους ελπίδα για τη ζωή. Αυτό συλλέγεται και προσφέρεται δωρεάν και είναι άμεσα διαθέσιμο για κάθε ασθενή σε οποιοδήποτε μέρος του κόσμου. Από την άλλη πλευρά, οι ιδιωτικές τράπεζες φύλαξης ομφαλικών αιμοποιητικών μοσχευμάτων πωλούν μία υπηρεσία η οποία φαίνεται να μην έχει πραγματική χρησιμότητα. Και τούτο γιατί με τα σημερινά δεδομένα, φύλαξη για προσωπική χρήση (για αυτομεταμόσχευση) δεν τεκμηριώνεται επιστημονικά και δεν ενδείκνυται. Το κόστος φύλαξης είναι υψηλό και πολλές τράπεζες παραπληροφορούν τους γονείς με τη διαφημιστική προώθηση των υπηρεσιών που προσφέρουν. Επίσης η ανάπτυξη ιδιωτικών τραπεζών φύλαξης ομφαλικών αιμοποιητικών μοσχευμάτων (ή αλλιώς βλαστοκυττάρων, όπως κακώς έχει επικρατήσει να λέγονται) αναστέλλει τη δημιουργία των δημοσίων κοινωφελών τραπεζών και στερεί μοσχεύματα από ασθενείς, απαραίτητα για την επιβίωσή τους. Για το λόγο αυτό η λειτουργία ιδιωτικών τραπεζών «βλαστοκυττάρων», έχει δια νόμου απαγορευθεί

σε αρκετές χώρες, όπως η Γαλλία, η Ισπανία, η Ιταλία κ.ά. ενώ επιστημονικές ιατρικές εταιρίες, για παράδειγμα η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μεταμόσχευσης Μυελού, η Ευρωπαϊκή Αιματολογική Εταιρία, η Αμερικανική Εταιρία Μεταμόσχευσης Μυελού, το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιάτρων αλλά και η Ελληνική Αιματολογική Εταιρία, επίσης, με σαφή και κατηγορηματικό τρόπο ενθαρρύνουν τη δημόσια δωρεά ΟΠΑ ενώ δεν συνιστούν τη φύλαξη για προσωπική χρήση.

Τα τελευταία χρόνια μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων πραγματοποιούνται σε μεγάλους αριθμούς και με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο σε παγκόσμια κλίμακα όσο και στη χώρα μας, όπου κάθε χρόνο 300 μεταμοσχεύσεις γίνονται σε παιδιά και ενήλικες, αρκετές εκ των οποίων με εναλλακτικούς δότες και μοσχεύματα. Από το 2007 η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει εκδώσει οδηγίες για την ασφάλεια και την ποιότητα της προσφοράς, του ελέγχου, της επεξεργασίας, της φύλαξης και διάθεσης ανθρωπίνων ιστών και κυττάρων ενώ διεθνείς επιστημονικές εταιρίες ελέγχουν τις Μονάδες που πραγματοποιούν ΜΑΚ και κυτταρικές θεραπείες, ώστε να γίνεται επιστημονικά σωστή και δεοντολογικά ορθή χρήση των εξειδικευμένων αυτών θεραπειών. Για να μπορέσει αυτή η θεραπεία να συνεχισθεί με επιτυχία, πρέπει να υποστηριχθούν οι μονάδες της χώρας μας και παράλληλα να γίνουν συντονισμένες και μακροχρόνιες προσπάθειες για την αύξηση του αριθμού των Ελλήνων δοτών μυελού οστών και μονάδων ΟΠΑ, ώστε να αντιμετωπίζονται καλύτερα και ταχύτερα οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ασθενείς μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Π. ΚΩΣΤΑΡΙΔΟΥ

Γ. Πατεράκης. Αυτοματισμός στις μετρήσεις των έμμορφων στοιχείων του αίματος. Στο βιβλίο των Ν. Βοργιά και Ν. Λαουτάρη «ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ», Εκδόσεις Αργυρός, 1991.

Γ. Πατεράκης. Η κυτταρομετρία ροής του δικτυοερυθροκυττάρου. Από την έρευνα στην κλινική πράξη του αιματολογικού εργαστηρίου. Α΄ Βραβείο, Συμβουλίδειο αγώνισμα μονογραφίας Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών, Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής, Τόμος 11, Συμπληρωματικό τεύχος Α, 1994.

Ulrich Ch, Wu A, Armsby C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte haemoglobin content. JAMA 2005; 924-930.

Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax Sh, Dietzen DJ. Clinical utility

of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood 2002; 99:1489-1491.

Bock A & Herkner KR. Reticulocyte maturity pattern analysis as a predictive marker of erythropoiesis in paediatrics. Part I: evaluation of age-dependent reference values. Clin Lab Haemat 1994; 16:247-251.

Bock A & Herkner KR. Reticulocyte maturity pattern analysis as a predictive marker of erythropoiesis in paediatrics. Part II: pilot study for clinical application. Clin Lab Haemat 1994; 16:343-348.

D'Onofrio G, Zinni G, Tommasi M, Van Hove L. Integration of fluorescence and hemocytometry in the CELL-DYN 4000, reticulocyte, nucleated red blood cell, and white blood cell viability study. Lab Hematol 1996; 2:131.

Γ. Πατεράκης. Τα αποτελέσματα των Αιματολογικών αναλυτών και η αξιολόγησή τους. Στο βιβλίο του Γ. Πατεράκη Αιματολογικοί αναλυτές και βήματα για την κατανόησή τους. Έκδοσεις ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ, Αθήνα 2006, 137-149.

Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem 2002; 48(7):1006-76.

Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352:1011-23.

Barnes P. How to apply the International Consensus Group Rules for Smear Review. In: XVIII International Symposium on technological innovations in Laboratory Hematology 2005; 119-126.

Γ. Πατεράκης. Σφάλματα και παγίδες στα αποτελέσματα των αιματολογικών αναλυτών. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα 70ου Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου, 1995.

A. ΚΑΤΤΑΜΗΣ

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. European Journal of Cancer 2007; 43:258-270.

Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004868. DOI: 10.1002/14651858.CD004868.pub2.

Straous RG. Controversies in the Management of the Anemia of Prematurity Using Single-Donor Red Blood Cell Transfusions and/or Recombinant Human Erythropoietin Transfusion 34. Medicine Reviews 2006; 20:34-44.

Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for

- preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19; 3:CD004865.
- Ohlsson A, Aher SM.* Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub2.
- Little JA, McGowan VR, Kato GJ, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, et al.* Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. *Haematologica* 2006; 91:1076-1083.
- Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, Cynober T, Bader-Meunier B, Nobili B, et al;* ESPHI working group on hemolytic anemias. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J.* 2000; 1:146-52.
- Murphy CL, McMurray JJV.* Approaches to the treatment of anaemia in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Reviews.* DOI 10.1007/s10741-008-9085-y.
- Arcasoy MO.* The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *British Journal of Haematology* 2008; 141:14-31.
- Jelkman W.* Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. *British Journal of Haematology* 2008; 141:287-297.
- Wittman B, Horan J, Lyman GH.* Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treatment Reviews* 2006; 32:289-303.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al.* The incidence of leukaemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006; 107:4628-4635.
- André N, Kababri M, Bertrand P, Rome A, Cozea C, Genteta JC, Bernard JL.* Safety and efficacy of pegfilgrastim in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Anti-Cancer Drugs* 2007; 18:277-281.
- Fox E, Jayaprakash N, Widemann BC, Hawkins D, Dagher R, Manky P, et al.* Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim vs. filgrastim in children and young adults with newly diagnosed sarcoma treated with dose intensive chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 June 20 (ASCO Annual Meeting Proceedings); 24(18S):9020.
- Wendelin G, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Urban C.* Once-per-pegfilgrastim versus daily filgrastim in pediatric patients with ewing sarcoma. *Journal Pediatric Hematology Oncology* 2005; 27:449-451.
- Kuter DJ.* New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109:4607-4616.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons MR, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM.* Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:395-403.
- Bussel JB, Kuter DJ, Phil D, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT.* AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Protein for Chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355:1672-81.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357 (22):2237-47.

Σ.ΓΡΑΦΑΚΟΣ

- Ballen K, Barker JN, Stewart SK, Greene KF, Lane TA.* ASBMT committee report. Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:356-363.
- Burgio GR, Locatelli F.* Transplant of bone marrow and cord blood hematopoietic stem cells in pediatric practice, revisited according to the fundamental principles of bioethics. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:1163-1168.
- Lanino E, Sacchi N, Peters C, Giardino S, Rocha V, Dini G.* Strategies of the donor search for children with second CR ALL lacking a matched sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 Sup 12:75-79.
- Marks DI, Aversa F, Lazarus HM.* Alternative donor transplants for adult acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three major options. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38:467-475.
- Rocha V, Locatelli F.* searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 41:207-214.
- Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al.* Comparison of outcome of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97:2962-2971.
- Sullivan MJ.* Banking on Cord Blood Stem Cells. *Nature Reviews* 2008; 8:554-563.