

Ανασκόπηση

B-Μεσογειακή αναιμία και εμμηνόπαυση

Γ.Π. Ταμπακούδης
 Ε.Α. Ασημακόπουλος
 Α.Π. Αθανασιάδης
 Ι.Ν. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι θαλασσαιμίες, οι πιο κοινές μονογονιδιακές διαταραχές, αποτελούν τη συχνότερη ετερογενή ομάδα κληρονομικών αιμοσφαιρινοπαθειών που χαρακτηρίζονται από απουσία ή μειωμένη σύνθεση, σε ποικίλο βαθμό, μίας ή περισσότερων σφαιρινικών αλυσών και δημιουργούν προβλήματα δημόσιας υγείας σε αρκετές χώρες, τόσο κλινικά και γενετικά, όσο και κοινωνικοοικονομικά. Ανάλογα με την κατεσταλμένη αλυσό, χαρακτηρίζονται ως α, β, δβ, και γδ, β-ΜΑ. Οι συνήθεις κλινικές μορφές είναι η β-ΜΑ και η α-ΜΑ. Επίσης αναφέρονται εδώ η αιμοσφαιρινοπάθεια: Lepore, E, Κνωσσός και C και η κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin HPFH). Χάρη στην κατανόηση, τα τελευταία 40 χρόνια της μοριακής γενετικής των ΜΑ, είναι πλέον καλά καθιερωμένη για την πλειονότητα των διαταραχών αυτών, ειδικά στις χώρες της Δύσης, η παθολογική και η μαιευτική αντιμετώπιση, με απόλυτο στόχο τη βελτιωμένη περιγεννητική έκβαση. Απαιτείται έλεγχος των φορέων και προγεννητικός έλεγχος από εμβρυϊκό αίμα, αμνιακό υγρό και χοριακές λάχνες (CVS), με ανάλυση του DNA με Southern-Blotting, με τεχνικές PCR (Polymerase Chain Reaction) ή RFLPs (Restriction Fragment Length Polymorphisms) ή τώρα τελευταία από τα εμβρυϊκά κύτταρα της μητρικής κυκλοφορίας ή προεμφυτευτικά (ζυγώτης 8 κυττάρων), τόσο με PCR, όσο και με FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). Οι έγκυες με ΜΑ και ειδικότερα οι ομόζυγες είναι περισσότερο κινδύνου και χρήζουν ιδιαίτερης παρακολούθησης σε τμήματα εμβρυομητρικής ιατρικής, καθ' όλη την κύηση, αλλά ειδικότερα κατά το β' και γ' τρίμηνο, λόγω των πολυπαραγοντικών προβλημάτων μητέρας και εμβρύου. Η ομόζυγη α-ΜΑ είναι ασύμβατη με τη ζωή και καταλήγει συνήθως υπό τη μορφή του εμβρυϊκού ύδρωπα, ενώ οι πάσχουσες από ομόζυγη β-ΜΑ μπορεί να έχουν πιο ευνοϊκή πρόγνωση, όσον αφορά στο προσδόκιμο επιβίωσης και στην ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς που πάσχουν από ομόζυγη β-ΜΑ εμφανίζουν σοβαρή αναιμία, υπερασπληνισμό και είναι εξαρτημένες από τις μεταγγίσεις αίματος. Βέβαια, η θεραπεία της μείζονος θαλασσαιμίας απαιτεί εκτίμηση των υπαρχόντων θεραπευτικών επιλογών για κάθε ασθενή και του λόγου κίνδυνος/όφελος για μια υποστηρικτική θεραπεία (αποσιδήρωση, μέθοδοι αύξησης της παραγωγής HbF, θεραπεία γοναδικής δυσλειτουργίας). Η γοναδική δυσλειτουργία αντιμετωπίζεται με:

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική
 Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο
 «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική
 Α.Π.Θ.
 Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
 Περιφερική Οδός Θεσσαλονίκης,
 Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 0231 693131
 Κατατέθηκε: 09/03/07
 Εγκρίθηκε: 24/09/07

ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, καλσιτονίνη και διφωσφονικά.

Όροι ευρετηρίου: β-MA, μετάγγιση αίματος, αποσιδήρωση, οστεοπόρωση, γοναδική δυσλειτουργία, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, καλσιτονίνη, διφωσφονικά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα (μεσογειακές αναιμίες - MA) είναι κληρονομικές διαταραχές που προκαλούνται από μειωμένη σύνθεση β- ή α-σφαιρίνης, που οδηγεί σε μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης. Η αναιμία είναι υπόχρωμη και μικροκυτταρική, με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, που εξαρτώνται από το ποσό της συγκεκριμένης σφαιρίνης που υπάρχει^{1,2}. Η κατανόηση της μοριακής γενετικής των θαλασσαιμιών έχει αυξηθεί τα τελευταία 40 χρόνια και έκανε δυνατή την προγεννητική διάγνωση των α- και β-MA, χάρις επίσης και στην ανάπτυξη των συσκευών υπερήχων³⁻⁷. Επιπλέον, αναφέρεται ότι είναι εφικτή η προεμφυτευτική προγεννητική διάγνωση των MA^{5,6} και διανοίγονται καλές προοπτικές για τη διάγνωση αυτών των συνδρόμων από τα κυκλοφορούντα εμβρυϊκά κύτταρα στο μητρικό αίμα⁸⁻¹⁰. Χάρη στη γνώση που αποκτήθηκε, οι πάσχουσες από ομόζυγη β-MA δυνατό να έχουν πιο ευνοϊκή πρόγνωση όσον αφορά στο προσδόκιμο επιβίωσης, στην ποιότητα ζωής, στη γονιμότητα^{11,12} και στην αντιμετώπιση της γοναδικής δυσλειτουργίας με HRT, με καλσιτονίνη και διφωσφονικά^{13,14}.

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ ΚΑΙ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ

Το μόριο της αιμοσφαιρίνης είναι μια συζευγμένη πρωτεΐνη με MB περίπου 64.500daltons. Το μεγαλύτερο τμήμα του μορίου είναι η πρωτεΐνη σφαιρίνη, με το 4% να είναι μία έγχρωμη προσθετική ομάδα από σίδηρο και πρωτοπορφυρίνη, γνωστή ως αίμη. Όλες οι φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες περιέχουν δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσών με ένα σύμπλεγμα αίμης-Fe, ενωμένο σε κάθε άλυσο. Οι έξι φυσιολογικές ανθρώπινες αλυσοί είναι οι: (α), (β), (γ), (δ), (ε) και (ζ)¹. Επειδή οι ποικίλες αλυσοί διαφέρουν στη σύνθεση των αμινοξέων, έχουν μία ιδιαίτερη συγγένεια με το οξυγόνο, φορτίο επιφανείας, δομή στο χώρο και διακριτή ηλεκτροφορητική κινητικότητα όταν βρεθούν σε ηλεκτρικό πεδίο. Η τελευταία ιδιότητα επιτρέπει την ηλεκτροφόρηση σε οξεική κυτταρίνη ή κυτταρικό άγαρ, για ανίχνευση των διαφόρων τύπων αιμοσφαιρίνης. Η ομάδα των γονιδίων της σφαιρίνης α βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωματισώματος 16 (θέση HβA - 16p 13,2-pter) και περιλαμβάνει 4 λειτουργικά γονίδια (ζ2, α2, α1 και Θ1) μεταξύ 5'-3' και 3 ψευδογονίδια (ψζ1, ψα2 και ψα1)⁴. Η ομάδα των γονιδίων της σφαιρίνης β βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του

χρωματισώματος 11 και αποτελείται από 5 λειτουργικά γονίδια (ε, Γγ, Αγ, δ και β) μεταξύ 5'-3' και το ψευδογονίδιο ψβ1⁴.

ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Μια ομάδα εργασίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει υπολογίσει ότι υπάρχουν πάνω από 240 εκατομμύρια φορείς των κληρονομούμενων αιμοσφαιρινικών διαταραχών και ότι κάθε έτος γεννιούνται κάπου μεταξύ 100.000 με 300.000 σοβαρά προσβεβλημένοι ομοζυγώτες ή συνδυασμένοι βαρείς ετεροζυγώτες^{5,6}. Ειδικότερα, η β-MA απαντά στους λαούς της Μεσογείου, των Βαλκανίων, της Μέσης και Άπω Ανατολής, οι αιμοσφαιρινοπάθειες C, D και E απαντούν αντίστοιχα σε Σενεγάλη, Πακιστάν, Ν. Ασία και Φιλιππίνες και η α-MA έχει υψηλή συχνότητα σε Ν. Ασία, Μεσόγειο (Σαρδηνία, Κύπρος), Μ. Ανατολή και μαύρους Αμερικής¹¹.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΧΩΡΟ

Υπάρχει άνιση κατανομή της β-MA, από 3,5-20,5% (MT 7,8%) όπως έδειξαν παλαιότερες μελέτες και ειδικότερα αυτή των Σχίζα και συν.¹⁵ σε δείγμα 13.550 στρατιωτών. Η μελέτη του Nathanail και συν.¹⁶ (δείγμα 91.853 εξετασθέντων) έδειξε επίσης άνιση κατανομή, από 12-20% (MT 14,3%) με ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα σε Ρόδο (20%), Λέσβο (19%), Β. Εύβοια (17%) και επίσης 12-14% σε Κέρκυρα, Τρίκαλα, Αχαΐα και Ηλεία. Για τη δβ-MA, την αιμοσφαιρινοπάθεια Lepore και την HRFH αναφέρονται αντίστοιχα συχνότητες 0,17-0,60%, 0,079-0,120% και 0,25%¹⁷. Η συχνότητα της α-MA κυμαίνεται από 0,3-1,2%, ενώ σχετικά τελευταία με συνδυασμό ηλεκτροφορητικών μεθόδων και μελέτης των γονιδίων, η συχνότητα βρέθηκε στο 7,9%¹⁸. Η υψηλή συχνότητα στις περιοχές αυτές αναπαριστά έναν ισορροπούμενο πολυμορφισμό, λόγω υπεροχής των ετεροζυγωτών, οι οποίοι προστατεύονται από την ελονοσία, αλλά όχι οι υγιείς ή οι ομοζυγώτες MA². Οι MA ονομάζονται και ταξινομούνται από τον τύπο της αλυσού που ανεπαρκεί. Οι δύο κύριες ομάδες είναι οι α και β-MA που επηρεάζουν τη σύνθεση της HbA. Οι MA είναι ποσοτικές διαταραχές της σύνθεσης της σφαιρίνης. Δομικά οι αλυσοί είναι τελείως φυσιολογικές. Δεν υπάρχει μία αιτιολογία γι' αυτές τις παθήσεις. Στο μοριακό επίπεδο έχει διαπιστωθεί μία ποικιλία βλαβών, που η κάθε μία επηρεάζει ένα διαφορετικό βήμα στην οδό της μεταγραφής του DNA του γενώματος σε mRNA και της μετάφρασης του mRNA στις σφαιρινικές αλυσούς.

β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η β-MA είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών, που χαρακτηρίζονται ή από απουσία σύνθεσης β-σφαι-

ρινικών αλύσεων (β^0 τύπος) ή από αρκετά ελαττωμένο ρυθμό σύνθεσης αυτής (β^+ τύπος). Περισσότερες από 200 μεταλλάξεις της β -σφαιρίνης έχουν προσδιοριστεί και ακόμα ανακαλύπτονται νέες, καθώς σε μη ταυτοποιημένα δείγματα από ανιχνευτικά προγράμματα τώρα ταυτοποιούνται^{19,20}. Οι σημειακές μεταλλάξεις στη θέση 39 (exon 2) του β γονιδίου και στις θέσεις 1, 6 και 110 της πρώτης παρεμβλλόμενης περιοχής (intron 1, splicing mutations : b^{IVSI-1} , b^{IVSI-6} , $b^{IVSI-110}$) ευθύνονται για το 80% περίπου των θαλασσαιμικών μεταλλάξεων στους λαούς της Μεσογείου και για το 94% στη Σικελία²¹. Εξάλειψη του β γονιδίου σε έκταση που απαντά στα α γονίδια της α -MA σπάνια ανευρίσκεται στη β -MA και με εξαίρεση τους Ασιάτες Ινδούς στους οποίους το 30% της β -MA (τύπος β^0) χαρακτηρίζεται από εξάλειψη σειράς 319 βάσεων που αρχίζει από τη δεύτερη παρεμβλλόμενη περιοχή και περιλαμβάνει την αποκωδικοποιούμενη περιοχή 3 (exon 3)¹⁷. Οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι μονήρεις αλλαγές νουκλεοτιδίων, οι οποίες προκαλούν βλάβες στην: (α) μεταγραφή, (β) RNA συναρμολόγηση ή τροποποίηση, (γ) RNA μετάφραση, μέσω της μετατόπισης του αναγνωριστικού πλαισίου ή μέσω της παρουσίας ενός νέου χωρίς νόημα κωδικίου, ή τελικά (δ) δημιουργία ασταθών β -σφαιρινικών αλύσεων.

Οι μεταλλάξεις μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες ομάδες, σύμφωνα με το φαινοτυπικό τους αποτέλεσμα. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων καλούνται «βαριές» μεταλλάξεις, διότι δίδουν είτε στην ομόζυγη, είτε στη συνδυασμένη ομόζυγη κατάσταση γένεση στο φαινότυπο της μείζονος β -MA. Η αναγνώριση αυτών των μεταλλάξεων με PCR τεχνικές, διαμορφώνει τώρα τη βάση ενός προγράμματος προγεννητικής διάγνωσης της β -MA στις περισσότερες χώρες.

Ορισμένα άτομα ομόζυγα για β -MA έχουν μια λιγότερο βαριά, μη εξαρτώμενη από μεταγίσεις κατάσταση, που καλείται ενδιάμεση β -MA. Αυτή μπορεί να προκύψει από τη μετριαστική επίδραση της συγκληρονόμησης δύο βαρέων β -θαλασσαιμικών μεταλλάξεων, είτε με α -MA, είτε με κληρονομική παραμονή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, λόγω μερικής αντικατάστασης του προαγωγέα (C-T) στη θέση 158 του γονιδίου της Gγ σφαιρινικής αλύσου²². Πάντως ορισμένα άτομα με ενδιάμεση β -MA είναι απλώς ομόζυγα για έναν ήπιο τύπο β -θαλασσαιμικής μετάλλαξης. Ειδικότερα αυτές είναι η IVSI – IVS6 (T-C) μετάλλαξη, η CAP+1 (A-C) μετάλλαξη και οι μεταλλάξεις μεταγραφής του β -σφαιρινικού γονιδίου στις αλληλουχίες του προαγωγέα στις θέσεις περίπου -30, -90 και -105. Υπάρχει μια εξαίρεση: η μετάλλαξη στη θέση -29 (A-G) που είναι πολύ ήπια στους κατοίκους της Αφρικής, αλλά βαριά στους Κινέζους, προκαλώντας έτσι μείζονα β -MA²³. Αυτό συμβαίνει επειδή η μετάλλαξη σχετίζεται με την 158 Gγ

σφαιρινική αλυσό στους κατοίκους της Αφρικής, αλλά όχι στους Κινέζους. Η κατάσταση στους συνδυασμένους ετεροζυγώτες, όταν μια από αυτές τις ήπιες μεταλλάξεις συνδυάζεται με μια βαριά μετάλλαξη, είναι λιγότερο σαφής. Μερικά από αυτά τα άτομα έχουν φαινότυπο ενδιάμεσης β -MA, ειδικά αν πρόκειται για μια πολύ ήπια μετάλλαξη, όπως η σιωπηλή β -θαλασσαιμική μετάλλαξη στη θέση -101²⁴. Η αδυναμία πρόβλεψης του φαινοτύπου σε συνδυασμένους ετεροζυγώτες παραμένει ένα διαγνωστικό πρόβλημα γενετικής συμβουλευτικής καθοδήγησης.

Τελικά υπάρχει μια τρίτη ομάδα μεταλλάξεων, που διαμορφώνει το άλλο άκρο του φάσματος της βαρύτητας της κατάστασης. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι πιο βαριές από την κύρια ομάδα των βαρέων β^0 και β^+ μεταλλάξεων και παράγουν ένα φαινότυπο ενδιάμεσης β -MA, εγκλείστων σωματίων, η οποία κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα²⁵. Όλες οι μεταλλάξεις συμβαίνουν στο εξόνιο 3 και πιστεύεται ότι παράγουν μια εξαιρετικά ασταθή β -σφαιρινική αλυσό, που διασπάται γρήγορα, προκαλώντας υπερφόρτωση του πρωτεολυτικού συστήματος μέσα στο ερυθροκύτταρο με επακόλουθη κατακρήμνιση ελεύθερων α -αλύσεων υπό μορφή εγκλείστων σωματίων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ β -MA

Μορφές νόσου: α) ετερόζυγη β -MA, β) ενδιάμεση β -MA και γ) μείζον β -MA ή αναμία Cooley.

• Ετερόζυγη β -MA ή ελάσσων β -MA (Thalassemia trait)

Η μορφή αυτή της β -MA είναι συνήθως ασυμπτωματική. Σήμερα πιστεύεται ότι η διόγκωση του σπληνός είναι σε μικρότερα ποσοστά από αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία (< 11-50%). Επιδείνωση σοβαρή της αναμίας παρατηρείται επί λοιμώξεων ή κατά τη διάρκεια της κύησης^{1,2,17}. Η κλινική βαρύτητα της ετερόζυγης β -MA κυμαίνεται από τη σιωπηλή μορφή μέχρι τη βαρύτερη μορφή που υποδύεται κλινική εικόνα ενδιάμεσης β -MA. Επηρεάζεται από το βαθμό αντιρόδωσης της μειωμένης σύνθεσης β -αλύσεων από την παραγωγή α -αλύσεων. Γενικά η Hb είναι < 1-2g/dl της τιμής που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό και η διάγνωση δυνατά να τεθεί μετά τους 6 πρώτους μήνες της ζωής^{1,5,6}. Οι φορείς διαγιγνώσκονται συχνά με την κατάλληλη εργαστηριακή προσέγγιση, μόνο όταν οι ασθενείς δεν απαντούν στη σιδηροθεραπεία ή γεννήθηκε ένα παιδί με ομόζυγη νόσο.

Τα τυπικά ευρήματα περιλαμβάνουν ένα σχετικά υψηλό αριθμό ερυθροκυττάρων, μέτρια με σοβαρή μικροκυττάρωση (MCV < 75fl), επίχρισμα αίματος που μοιάζει με σιδηροπενία και υποχρωμία (MCH < 26pg). Παρατηρείται στην ηλεκτροφόρηση HbA2 > 3,5-7% και σχέση HbA2/HbA1 = 1/20, ενώ στο γενικό πληθυσμό

σμός είναι 1/40¹. Η HbF δυνατό να είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Η συγκέντρωση Fe ή φερριτίνης στον ορό είναι συνήθως υψηλή και ο κορεσμός οξυγόνου είναι > 20%. Οι φορείς της β-MA δυνατό να αναπτύξουν ανεπάρκεια Fe ή φυλλικού οξέος, ειδικότερα στην κύηση και πρέπει ν' αντιμετωπίζονται με τη δέουσα φαρμακευτική αγωγή. Στους φορείς της β-MA δεν επηρεάζεται η γονιμότητα. Η επίπτωση της προωρότητας χαμηλού βάρους γέννησης και παθολογικού μεγέθους για την ηλικία κύησης είναι η ίδια, όπως στο γενικό πληθυσμό, όπως επίσης δε βρέθηκε αύξηση στο μέγεθος του πλακούντα ή παθολογικό ηλικίο βάρους εμβρύου/πλακούντα¹⁻³.

- **Ενδιάμεση β-MA (Thalassemia intermedia)**

Η κλινική εικόνα της ενδιάμεσης β-MA κυμαίνεται μεταξύ της ετερόζυγης μορφής και της ομόζυγης β-MA. Οι ασθενείς έχουν σπληνομεγαλία και μετρίου βαθμού αναμία (Hb <9-10g/dl). Η ενδιάμεση β-MA περιλαμβάνει περιπτώσεις ετερόζυγης β-MA με βαριά έκφραση και διπλές ετερόζυγες μορφές^{26,27}. Η ενδιάμεση β-MA στην κύηση εκφράζεται κλινικά ως ομόζυγη β-MA¹². Οι επιπλοκές που παρατηρούνται είναι: χολολιθίαση, αιμοσιδήρωση, λοιμώξεις, υπερσπληνισμός, αυτοάνοση αιμολυτική αναμία, άτονα έλκη κνημών, εξωμυελική ερυθροποίηση και μυελική απλασία^{1,2,17}.

- **Ομόζυγη β-MA (Homozygous beta-Thalassemia major - Cooley)**

Στην ομόζυγη β-MA υπάρχει μικρή ή καθόλου παραγωγή β-αλύσων, ενώ η παραγωγή α-αλύσων είναι φυσιολογική¹². Η ομοζυγωτία για β⁰ και β⁺ μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί από το ποσοστό της HbF, το οποίο στη β⁰ είναι πάνω από 90% και στη β⁺ είναι μέχρι 70%²⁸. Η υπόλοιπη Hb είναι Α². Οι πολύ αδιάλυτες α-άλυσοι συσσωρεύονται και μερικές φορές καθιζάνουν. Αναποτελεσματική ερυθροποίηση και βαριά αιμόλυση οδηγούν σε μία κατάσταση γνωστή ως μείζων θαλασαιμία ή αναμία Cooley¹¹. Το έμβryo προστατεύεται από σοβαρή νόσηση με την παραγωγή α-αλύσων. Όμως, η προστασία αυτή χάνεται μετά τη γέννηση και το προσβεβλημένο νεογνό είναι αναμικό από τον 3^ο μήνα¹². Ο μυελός είναι έντονα υπερπλαστικός σε προσπάθεια να παράγει νέα ερυθρά. Αυτό απαιτεί αυξημένα ποσά φυλλικού και άρα αυτές οι ασθενείς χρειάζονται επαρκή συμπλήρωση με φυλλικό οξύ. Η αποτυχία σε αυτό αυξάνει την πιθανότητα απλαστικής κρίσης. Λόγω των απαιτήσεων για ερυθροποίηση ο μυελός επεκτείνεται και αυτό οδηγεί στο χαρακτηριστικό πρόσωπο και σε μακρά άκρα. Τα παθολογικά ερυθρά με σωματία Heinz φαίνονται στο επίχρισμα περιφερικού αίματος, κα-

θώς είναι μικρά ερυθρά με υποχρωμία. Τα εμπύρνα ερυθρά αντανακλούν το βαθμό της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης¹¹.

ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι ενδοκρινικές διαταραχές είναι πολύ κοινές στις παλαιότερες θαλασσαιμικές ασθενείς. Αυτές περιλαμβάνουν: ελλειπή αύξηση του σώματος, υπογοναδισμό (55%), ινσουλινοεξααρτώμενο διαβήτη (6%), υποθυρεοειδισμό (11%) και υποπαραθυρεοειδισμό (7,6%). Η αιτιολογία αυτών σχετίζεται κυρίως με την υπερφόρτωση Fe, προκαλώντας βλάβες σε πολλαπλά ενδοκρινή όργανα^{1,11,29,30}. Καθώς σχετίζονται άμεσα με το βαθμό της υπερφόρτωσης Fe, οι επιπλοκές αυτές είναι πιο συχνές με την πρόοδο της ηλικίας και είναι κοινότερες σε ασθενείς μη συμμορφούμενες στην αποσιδήρωση. Καθώς αυξήθηκε η επιβίωση των θαλασσαιμικών ασθενών, έγιναν περισσότερες μελέτες ως προς τη σεξουαλική τους ανάπτυξη. Σε μία πρόσφατη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο βρέθηκε ότι το 50% των ασθενών με μείζονα-MA απεβίωσαν πριν την ηλικία των 35 ετών, ενώ οι Ιταλοί αναφέρουν ποσοστό 65%³⁰. Ο υπογοναδισμός προκαλεί οστεοπενία (39,4%) και οστεοπόρωση (50,7%), με ιατρικές ενδείξεις για τη θεραπεία της²⁹. Ακόμη, υπάρχουν σοβαρές ψυχολογικές συνέπειες της αναπαραγωγικής ενδοκρινικής δυσλειτουργίας.

Στις θαλασσαιμικές γυναίκες οι μελέτες της ενδοκρινικής λειτουργίας έδειξαν ότι η μεν πρωτοπαθής αμηνόρροια μπορεί να οφείλεται σε βλάβη της υπόφυσης, των ωθηκών ή του συνδυασμού αυτών, η δε δευτεροπαθής αμηνόρροια σε βλάβη του υποθαλάμου, της υπόφυσης και ενίοτε των ωθηκών, λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου^{31,32}.

Λίγες ασθενείς έχουν καλή ωθηκική απάντηση σε εξωγενή διέγερση με χορήγηση ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής και χοριακής γοναδοτροπίνης (hMG και hCG), κιρικής κλομφαίνης, καθώς και με χρήση GnRH, οπότε αποφεύγεται και ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης και συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωθηκών^{30,32}. Επίσης, η υπερφόρτωση του ενδομητρίου με Fe συμβάλλει στη στειρότητα των θαλασσαιμικών ασθενών. Τόσο η θαλασσαιμική έγκυος, όσο και το έμβρυό της, πιθανώς να αντιμετωπίσουν επικίνδυνες επιπλοκές που θα πρέπει να αναμένονται, να προλαμβάνονται και κατάλληλα να θεραπεύονται¹². Στις θαλασσαιμικές εγκύους ο συνδυασμός σοβαρής αναμίας, χρόνιας υποξίας και υπερφόρτωσης Fe, η οποία προκαλεί εκτός των άλλων και εναπόθεση Fe στο μυοκάρδιο, οδηγεί συνήθως σε καρδιακές αρρυθμίες και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια^{1,11}. Οι καρδιαγγειακές μεταβολές της κύησης (αναμία, θώς είναι μικρά ερυθρά με υποχρωμία. Τα εμπύρνα ερυθρά αντανακλούν το βαθμό της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης¹¹.

αύξηση του όγκου πλάσματος και της καρδιακής παροχής) μπορούν να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια αυτών των ασθενών.

Είναι πολύ σημαντικό για τις θαλασσαιμικές εγκύους να διατηρήσουν μία σχετικά υψηλή συγκέντρωση Hb για να προληφθεί η καρδιακή βλάβη. Αυτοί οι στόχοι επιτυγχάνονται με αυστηρό σχήμα μεταγγίσεων, διατηρώντας την Hb >10g/dl και με προσεκτική μηνιαία καρδιαγγειακή επιτήρηση. Η αναφερόμενη ποσότητα συμπυκνωμένων ερυθρών που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια των κύσεων που μελετήθηκαν ποικίλει, από 600-8.400ml. Ο υπερσπληνισμός που είναι συνέπεια της ομόζυγης β-ΜΑ, συμβάλλει στην ελαττωμένη επιβίωση των ερυθρών, γι' αυτό η σπληνεκτομή πρέπει να εκτελείται σε νεαρή ηλικία^{1,11,12}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΜΟΖΥΓΗΣ β-ΜΑ

Το μικρό προσδόκιμο επιβίωσης και η ελαττωμένη γονιμότητα των ασθενών με ομόζυγη β-ΜΑ ευθύνονται για τη σπανιότητα των κύσεων σ' αυτή την ομάδα^{1,2,11}. Όμως, κατά την τελευταία εικοσαετία υπήρξε μια αλλαγή στις επιτυχίες της θεραπείας της ομόζυγης β-ΜΑ¹¹. Η επιβίωση αυξήθηκε ουσιαστικά και ένας μεγάλος αριθμός ασθενών έφθασε στην εφηβεία και ενηλικίωση χάρη στην εντατική υποστηρικτική θεραπεία^{28,31,34}. Επίσης, η επίτευξη ιδανικής αύξησης του σώματος και ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένης και της γονιμότητας, είναι μια σημαντική επιτυχία της συντηρητικής θεραπείας¹¹. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της μειζονος-ΜΑ μπορεί να είναι: α) υποστηρικτική (μετάγγιση, αποσιδήρωση, μέθοδοι αύξησης της παραγωγής της HbF, θεραπεία γοναδικής δυσλειτουργίας) και β) θεραπευτική (χρήση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπως αίμα ομφάλιου λώρου, εμβρυϊκό ήπαρ)¹¹.

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

Η ανάγκη για μετάγγιση αίματος σε μαιευτικές ασθενείς είναι συχνή, ποικίλη και διαμορφώνεται ως εξής: σε ασθενείς με τοκετό από την κοιλιακή οδό 0,37%³⁵, σε περίπτωση καισαρικής τομής 6,8%³⁵, σε βαριές ετερόζυγες β-ΜΑ 4,5-5%¹, στη δρεπανοκυτταρική νόσο οι Ταμπακούδης και συν.³⁶ να φέρουν ποσοστό 77,7% και οι Rust και Perry³⁷ ποσοστό 60-75% και διαβίου σε περιπτώσεις ομόζυγης β-ΜΑ^{1,11}. Σήμερα εφαρμόζεται το σύστημα των υπερμεταγγίσεων, ώστε τα επίπεδα της Hb να είναι >10g/dl¹⁷. Παρά τα σημαντικά βήματα που έχουν γίνει αναφορικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνιες αναιμίες (απλαστική αναιμία - αιμοσφαιρινοπάθειες) η μεταγγισιοθεραπεία συνεχίζει να κατέχει πρωταρχική θέση στη θεραπεία τους³⁸⁻⁴⁰. Με κάθε μονάδα συμπυκνωμάτων ερυθροκυττάρων χορηγούνται στις ασθενείς περίπου 200-250mg Fe¹⁷. Ειδικά στις ασθενείς με ΜΑ, όπου επιπλέον παρατη-

ρείται αυξημένη απορρόφηση σιδήρου, η αιμοσιδήρωση δημιουργεί δυσλειτουργία των διαφόρων οργάνων και ιδίως της καρδιάς, του ήπατος και των ενδοκρινών αδένων και επομένως επηρεάζει καθοριστικά την επιβίωση^{1,2,11}.

ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Αν και σωτήριες, οι μεταγγίσεις έχουν πολλούς κινδύνους, όπως οι αντιδράσεις μετάγγισης, η αλλοανοσοποίηση και η μετάδοση ασθενειών, όπως της ηπατίτιδας Β και C, καθώς και του ιού HIV. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρονται τα εξής ποσοστά λοίμωξης από ηπατίτιδα C³⁰: Ιταλία 85%, Ηνωμένο Βασίλειο 23%, ΗΠΑ 34%, Γαλλία 34% και Ινδία 21%. Η σύγχρονη σύσταση είναι για εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας Β όλων των θαλασσαιμικών παιδιών⁴¹. Η ανοσοποίηση φάνηκε πολύ αποτελεσματική για την πρόληψη της λοίμωξης αυτής σε πολυμεταγγιζόμενους⁴². Καθώς το εμβόλιο υπάρχει από εικοσαετίας, η επίπτωση της ηπατίτιδας Β θα ελαττωθεί πολύ στα επερχόμενα χρόνια. Οι πρόσφατες εκτιμήσεις είναι ότι πάνω από το 90% της ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση οφείλεται στην ηπατίτιδα C⁴³. Αν και η πιθανότητα λοίμωξης είναι μεγαλύτερη σε μεταγγίσεις προϊόντων πλάσματος παρά ερυθρών, λόγω διαφορών στις διαδικασίες, για τον θαλασσαιμικό ασθενή που ίσως πήρε εκατοντάδες μονάδες αίματος, ο κίνδυνος είναι σημαντικός. Τα συνολικά δηλωθέντα HIV παιδιά στην Ελλάδα μέχρι το 2005 έχουν ως εξής: πολυμεταγγιζόμενα παιδιά 16,4%, μεταγγιζόμενα παιδιά 8,2% και από μητέρα σε παιδί 67,1%⁴⁴.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Ο ρόλος της θεραπείας αποσιδήρωσης με δεσφεροξιαμίνη (Desferrioxamine-DFO) πριν και κατά την κύηση, είναι ένα άλλο πρόβλημα που απαιτεί αντιμετώπιση, όταν συζητείται η κύηση σε ασθενείς με ομόζυγη β-ΜΑ^{1,2,34,45}. Η θεραπεία με ουσίες που σχηματίζουν χηλικές ενώσεις πριν την κύηση ελαττώνει την ιστική υπερφόρτωση με Fe και ενδεχομένως συμβάλλει στη βελτίωση της γονιμότητας, της ενδοκρινικής και της καρδιακής λειτουργίας, καθώς και της πορείας της εγκυμοσύνης. Όμως, υπάρχει λίγη πληροφόρηση για τις δράσεις της DFO στο αναπτυσσόμενο έμβryo⁴⁶, αν και αναφορά⁴¹ σε δυο ασθενείς δεν βρήκε τερατογόνες δράσεις του φαρμάκου που λήφθηκε κατά λάθος κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης. Επίσης αναφέρεται μία ακόμα περίπτωση λήψης του φαρμάκου μέχρι το τέλος του 2^{ου} μήνα της κύησης χωρίς πρόκληση βλάβης στο κύμα⁴⁷.

Καθώς απαιτείται αρκετός χρόνος για να συλλάβει μια θαλασσαιμική, αν διακοπεί η DFO κατά τις προεπάθειες σύλληψης, η φερριτίνη του ορού ίσως είναι αρκετά υψηλή τη στιγμή που η ασθενής είναι έγκυος.

Από την άλλη πλευρά, μετά την επίτευξη κύησης, δεν είναι γνωστό πόσο η επανέναρξη της αποσιδήρωσης είναι ασφαλής για το έμβρυο⁴⁶. Θα απαιτηθούν στο μέλλον μελέτες για να λυθεί αυτό το πρόβλημα που συναντάται συχνότερα όσο οι θαλασσαιμικές γυναίκες ενηλικιώνονται, παντρεύονται και προσπαθούν να μείνουν έγκυες^{1,2,11}. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν υπό μελέτη και άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις αποσιδήρωσης *per os*, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι συνθήκες ίσως δεν ευνοούν τη χορήγηση του φαρμάκου με χρήση υποδόριας αντλίας, όπως είναι¹¹: α) χρήση του 1,2 dymenthyl-3-hydroxypyrid-4-one(LI), β) χρήση του N, N'-bis(o-hydroxybenzyl)ethelenedia mine-N, N'-diacetic acid (HBED). Τελευταία, μία νέα φαρμακολογική προσέγγιση, ειδικά σε περιπτώσεις ενδιάμεσης β-MA, είναι η χρήση αντιοξειδωτικών που εξαλείφουν τις ελεύθερες ρίζες, όπως είναι η ρουτίνη (rutin) και η κουρκουμίνη (curcumin)⁴⁸. Πρέπει να τονιστεί ότι όταν ο Fe εναποτίθεται στα οστά με τη μορφή ενώσεων του υδροξυαπατίτη βλάπτει την ωρίμανση αυτών. Επίσης, αναφέρεται ότι η DFO συντελεί στην αναστολή τόσο της σύνθεσης DNA, όσο και του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών και των ινοβλαστών, καθώς και του κολλαγόνου⁴⁹.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ HbF

Υπάρχουν αρκετές πρόοδοι στη θεραπεία των εξαρτημένων από μεταγγίσεις θαλασσαιμικών που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους στο μέλλον. Υπό έρευνα είναι φαρμακευτικές ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα της ολικής και/ή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Αυτό μπορεί να εξαλείψει την ανάγκη για μετάγγιση σε κάποιους ασθενείς. Για το σκοπό αυτό ερευνώνται φάρμακα, όπως η ερυθροποιητίνη, η υδροξυουρία, τα βουτυρικά, ή συνδυασμός αυτών, που χρησιμοποιήθηκαν ως τώρα μόνο σε ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία^{11,50,52}. Η χορήγηση υδροξυουρίας οδηγεί σε αύξηση της HbF και των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV και MCH), αλλά όχι της ολικής Hb. Το βουτυρικό και τα παράγωγά του υπήρξαν γενικά κάπως απογοητευτικά, πετυχαίνοντας μόνο μικρές αυξήσεις της HbF και/ή της Hb σε κάποιους, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς που θεραπεύτηκαν. Η ερυθροποιητίνη φαίνεται να επάγει την παραγωγή μεγαλύτερου αριθμού θαλασσαιμικών ερυθροκυττάρων, παρά να διορθώνει την υποκείμενη ανισορροπία α/β αλύσων⁵⁰. Ως τώρα μελέτες με τις ουσίες αυτές υπόσχονται αρκετά, αλλά πιθανό να έχουν εφαρμογή στον ασθενή με μείζονα θαλασσαιμία, που έχει μηδαμινά επίπεδα ενδογενούς HbF. Γενικά, ο μηχανισμός με τον οποίο τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (C2-C6), όπως το προπιονικό, τα βουτυρικά ή το φαινυλοξείκο και φαινυλ-

βουτυρικό προκαλούν αυξημένη έκφραση των γονιδίων της HbF δεν είναι γνωστός. Οι Little και συν.⁵¹ υποστηρίζουν ότι πιθανόν το βουτυρικό και το προπιονικό να προσβάλλουν το επίπεδο ή την τροποποίηση μίας ή περισσότερων ειδικών ακολουθιών *trans*-δρώντων παραγόντων, ίσως αλλοιώνοντας τη ροή του ακετυλ-CoA στα μιτοχόνδρια. Φαίνεται επίσης πιθανό ότι παρόμοιοι παράγοντες που εφαρμόζονται θεραπευτικά θα είναι περισσότερο δραστηριοί σε αναιμικούς ασθενείς με συνεχιζόμενο ερυθροποιητικό stress.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΑΔΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στη γυναίκα την πάσχουσα από ομόζυγη β-MA μπορεί να γίνει χρήση έστω και σε περιορισμένη κλίμακα των γοναδοτροπινών (hMG και hCG), GnRH και της κιτριικής κλομφαίνης για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας¹¹, καθώς και IVF, ακόμη και σε λήπτριες ωαρίων⁴², ενώ στον άνδρα δυνατό να χορηγηθούν γοναδοτροπίνες και ανδρογόνα με καλά αποτελέσματα (υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός)^{53,54}.

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Τα οιστρογόνα αδιαμφισβήτητα βελτιώνουν τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης όπως: τα αγγειοκινητικά (εξάψεις - νυκτερινές επιδρώσεις, αυπνία), τα νευροενδοκρινικά (αλλαγές διάθεσης, ανησυχία, ευερεθιστότητα, εξασθένιση μνήμης, μειωμένη αυτοσυγκέντρωση, απώλεια αυτοεκτίμησης), τα ουρογεννητικά (δυσπαρεύνια, ατροφία γεννητικών οργάνων, ουρηθρικό σύνδρομο, απώλεια της libido), τα μυοσκελετικά (λέπτυνση δέρματος, αρθραλγίες, πρόπτωση γεννητικών οργάνων, ακράτεια ούρων και οστεοπόρωση)⁵⁵.

Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα συγκλίνουν ότι η HRT με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου και σε μικρότερο βαθμό η μονοθεραπεία με οιστρογόνα προκαλούν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού σε γυναίκες με ελεύθερο ιστορικό⁵⁶. Η Million Woman Study (MWS)⁵⁷ αφορά 1.000.000 γυναίκες (50-64 ετών) που άρχισε το 1996 και πραγματοποιήθηκε στη Μεγάλη Βρετανία, αναφέρει αύξηση του σχετικού κινδύνου καρκίνου μαστού από τη λήψη οιστρογόνου^{1,30} ($p < 0.0001$) και από το συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου 2,0 ($p < 0.0001$). Η HRT δεν αποτελεί συνεργικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας⁵⁸. Εκτός από την πρόληψη των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων, των οστεοπορωτικών καταγμάτων, η HRT προφυλάσσει από τον καρκίνο του ορθού^{59,61}, ενώ είναι αρνητική στη θρομβοεμβολική νόσο και στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια⁶²⁻⁶⁴.

Η τιμολόνη είναι ένα γοναδομοιμητικό στεροειδές και όπως έδειξαν συγκριτικές μελέτες σε πειραματόζωα, η οιστρογονική του ισχύς αντιστοιχεί περίπου στο 1/50 της ισχύος της αιθινυλ-οιστραδιόλης. Η προγεσταγονική του ισχύς στο 1/8 της ισχύος της νορεθιστερόνης και η ανδρογονική του ισχύς στο 1/3 αυτής της νορεθιστερόνης⁵⁵. Για την τιμολόνη υπάρχουν λίγα δεδομένα και δεν θα πρέπει να θεωρείται εκ των προτέρων ασφαλής, καθόσον μελέτη σε 4.357 γυναίκες έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου μαστού ήταν μειωμένος (1,59 ανά 1.000 άνθρωποι-έτη στις λήπτριες τιμολόνης προς 3,15 στην ομάδα ελέγχου)⁶⁵.

Οι Γκουτζιούλης και συν.⁶⁶ αναδρομικά μελέτησαν 20 γυναίκες από ένα σύνολο 247 γυναικών που είχαν χειρουργηθεί για καρκίνο μαστού, χορηγώντας τιμολόνη για 37,1 μήνες, λόγω έντονων εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 73,4 μήνες στην ομάδα της τιμολόνης και 67,4 μήνες στην ομάδα ελέγχου (100 γυναίκες). Επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε σε 2 γυναίκες (10%) στην ομάδα της τιμολόνης και σε 21 γυναίκες (20,8%) στην ομάδα ελέγχου (p=NS). Συμπερασματικά, παρά τους εγγενείς περιορισμούς αυτής της μικρής αναδρομικής μελέτης, φαίνεται ότι η τιμολόνη δεν έχει, εμφανή τουλάχιστον, αρνητική επίδραση στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού όταν δίδεται σε γυναίκες με ιστορικό αυτής της νόσου, που παρουσιάζουν έντονα κλιμακτηριακά συμπτώματα. Η MWS αναφέρει επίπτωση καρκίνου μαστού 1,45 (p <0.0001) στις χρήστριες τιμολόνης⁵⁷.

ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Τα οιστρογόνα μπορούν επίσης να χορηγηθούν διαδερμικά και δια της κολπικής οδού, αποφεύγοντας έτσι τη δίοδο από το ήπαρ και το μεταβολισμό τους σε ανενεργούς εστέρες του θειϊκού και γλυκουρονικού οξέος. Η οιστραδιόλη εφαρμόζεται στο δέρμα με patches, τα οποία περιέχουν την ορμόνη σε αλκοολικό διάλυμα που απορροφάται στην κυκλοφορία με σταθερό ρυθμό για 3 ή 7 ημέρες. Συμπερασματικά φαίνεται, όπως δείχνουν τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες, τα διαδερμικά patches ελαττώνουν δραστικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των μετεμμηνοπαυσιακών αγγειοκινητικών συμπτωμάτων^{55,67,68}. Διακρίνουμε στη βιβλιογραφία: α) τα δύο μεγέθη (12,5-25 cm²) ΤΟΥΥ 7ήμερου διαδερμικού patch (Climara), που αντίστοιχα περιέχουν 3,9 και 7,8mg E2, αποδίδουν 0,05 και 0,1mg E2 ημερησίως και ανεβάζουν τα επίπεδα της οιστραδιόλης του ορού³⁵ κατά 70pg/ml την ημέρα¹⁵ και β) το ευρέως διαθέσιμο δις εβδο-

μαδιαίως διαδερμικό Patch Estraderm TTS (25 – 50 – 100), που αντίστοιχα περιέχουν τα τρία μεγέθη 2 – 4 – 8mg E2, αποδίδουν ημερησίως 0,025 – 0,05 και 0,1mg E2 και ανεβάζουν τα επίπεδα της οιστραδιόλης του ορού την ημέρα κατά 25 – 40 – 75pg/ml. Η μέση συνολική ελάττωση των εξάψεων ήταν 74,6% για το 0,1mg patch έναντι 64,5% για το 0,05mg patch (p <0,05). Η έναρξη της αποτελεσματικότητας άρχισε από την πρώτη εβδομάδα από την αρχή της ERT για το 0,1mg patch, ενώ για το 0,05mg patch άρχισε από τη δεύτερη εβδομάδα και ήταν σταθερή στις 3 εβδομάδες θεραπείας, με κάποια ελάττωση της δράσης κατά τη διάρκεια της ελεύθερης θεραπείας εβδομάδος κάθε κύκλου. Παράλληλα με τη διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης (Estraderm TTS) σε συνεχή σχήματα επιβάλλεται η χορήγηση 10mg οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης για 11 ημέρες⁶⁹. Η θεραπεία ήταν δουσσεξαρωμένη και καλώς ανεκτή, ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή από την έρευνα τα 8,9% των γυναικών και τα δύο είδη Patches και οι περισσότερες από αυτές (6,8%) είχαν ως αίτια δερματικές αντιδράσεις. Άμεση απελευθέρωση της οιστραδιόλης στη συστηματική κυκλοφορία μπορεί επίσης να επιτευχθεί και με κολπικούς πεσσούς ή και δακτυλίδια ή με τοπική εφαρμογή ενός gel. Και στην κολπική και στη διαδερμική χορήγηση επιτυγχάνεται σχέση E2/E1 ≥1, με τη διαφορά ότι για να ασκήσουν ευνοϊκή επίδραση στα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, πρέπει στην κολπική οδό να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερες ποσότητες οιστρογόνων⁶⁷. Ο σχετικός κίνδυνος από τα διαδερμικά patch ανέρχεται στο 1,24 (p <0.0001)⁵⁷.

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των γυναικών στα 80 έτη και πλέον, όσο και του αριθμού αυτών σε παγκόσμια κλίμακα στα 700.000.000 και πλέον (>45 έτη), καθιστούν επιτακτική τη θεραπευτική αντιμετώπιση των πολλαπλών προβλημάτων της μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Στο πλαίσιο αυτής της προσέγγισης υπάγεται και η HRT^{55,67}. Η αντιμετώπιση αυτή αφορά και στις γυναίκες με ετερόζυγη και ενδιάμεση β-MA, ενώ στις περιπτώσεις της ομόζυγης β-MA λόγω της διαφορετικής επιβίωσης και των πολλαπλών προβλημάτων και ειδικότερα της οστεοπόρωσης και της γοναδικής δυσλειτουργίας ακολουθείται η ανωτέρω θεραπευτική προσέγγιση.

ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ (SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATOR-SERMS)

Η ραλοξιφαίνη είναι δευτέρας γενιάς SERMs. Οι ενώσεις αυτές συνδέονται με τον οιστρογονικό υποδοχέα και μιμούνται τη δράση των οιστρογόνων σε μερικούς ιστούς, ενώ την αναστέλλουν σε άλλους⁷⁰.

Χρησιμοποιείται σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες για πρόληψη ή θεραπεία της οστεοπόρωσης⁷¹. Η ραλοξιφαίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής, σε ποσοστό από 0,5-1 ανά 1.000 γυναίκες⁷². Σε μελέτη της Μαυρουδή και συν.⁷³ αναφέρεται ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται να επηρεάζει το μηχανισμό πήξης-ινωδόλυσης. Η ταμοξιφαίνη συσχετίστηκε με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της μήτρας⁷⁴. Η οστική μάζα παραμένει χαμηλή παρά την HRT, χορήγηση ασβεστίου, βιταμίνης D, Zn και αποσιδήρωσης⁷⁵⁻⁷⁶.

ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ

Η καλσιτονίνη χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης^{77,78}, καθώς και της οστεοπόρωσης της ομόζυγης β-MA⁷⁹. Παράγεται από τα c-κύτταρα του θυρεοειδούς, είναι πολυπεπτιδίο από 32 αμινοξέα και δρα κατασταλτικά στους οστεοκλάστες, έχει αναλγητικές ιδιότητες μέσω σεροτονινεργικών μεταβολικών οδών ή δευτεροπαθούς απελευθέρωσης β-ενδορφινών και ACTH. Η συνήθης δόση είναι 100IU καλσιτονίνης σολομού ημερησίως ενδορινικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αβλαβείς (ναυτία, έμετοι, εξάψεις).

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικές ουσίες που περιέχουν γέφυρα P-C-P, η οποία ανθίσταται στην υδρόλυση (συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέως). Συνδέονται στερά με τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη του οστού και καταστέλλουν την οστεοκλαστική απορρόφηση. Υπάρχουν διαφορές όχι μόνο στη δράση, αλλά και στις βιολογικές δραστηριότητες των διαφόρων μορφών. Χορηγούνται συνήθως διακεκομμένα, γιατί έχουν μακρότατη ημιπερίοδο ζωής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών είναι: κράμπες, διάρροια, οστικό άλγος^{13,14,77}.

Η φαρμακοδυναμική των διαφόρων διφωσφονικών εκφραζόμενη ως δυνατότητα μείωσης της *in vitro* οστικής απορρόφησης κατά 50% ποικίλλει από την ηπιότερη της ετιδρονάτης (βαθμός 1) μέχρι της ιβανδρονάτης (βαθμός 5.000) και του ζολενδρονικού οξέος, που είναι μέχρι σήμερα το ισχυρότερο διφωσφονικό (βαθμός 10.000)⁸⁰. Όλα σχεδόν τα διφωσφονικά (1^{ης}, 2^{ης}, 3^{ης} γενιάς) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης της MA⁸¹. Ο Περιφάνης μελέτησε την αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού οξέος για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε 28 ασθενείς με MA (23 με ομόζυγη – 5 με ενδιάμεση, φύλο: 16 θήλεις και 12 άρρενες) και παρατήρησε τα εξής: αύξηση της οστεοπροτεγερίνης (OPG) και της οστικής πυκνότητας και ελάττωση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα τύπου

I (insouline like growth factor-1, IGF-1), των αμινοτελικών πεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου I (NTX) και της οστεοκαλσίνης (OC)⁸².

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΜΑ

Οι μαιευτικές τεχνικές προγεννητικού ελέγχου των ΜΑ είναι οι εξής¹⁻³: α) η αμιοπαρακέντηση της 17^{ης} εβδομάδας, η οποία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο του προγεννητικού ελέγχου, β) η διαδερμική παρακέντηση του ομφαλίου λώρου και γ) η βιοψία της τροφοβλάστης (chorionic villus sampling-CVS), η οποία τα τελευταία 20 χρόνια συνέβαλε αποφασιστικά στην πρόιμη διάγνωση βλαβών, συνήθως μεταξύ 11^{ης} και 13^{ης} εβδομάδας.

Χάρη στις προόδους στις συσκευές υπερήχων και στη μοριακή βιολογία, η προγεννητική διάγνωση των ΜΑ έχει προοδεύσει από τις μελέτες βιοσύνθεσης σφαιρινικών αλύσων, μέχρι την ανάλυση του DNA με Southern-blotting και τέλος στις PCR βασιζόμενες διαγνωστικές μεθόδους^{19,83}.

Επίσης, σήμερα οι τεχνικές της PCR και της FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) καθιστούν πλέον εφικτή τόσο την προεμφυτευτική διάγνωση (ζυγώτης 8 κυττάρων) μιας γενετικής νόσου, όσο και από τη γενετική ανάλυση των εμβρυϊκών κυττάρων που απαντούν στη μητρική κυκλοφορία^{32,33}.

Summary

*Tampakoudis GP, Assimakopoulos EA, Athanasiadis AP, Bontis JN
Beta-Thalassemia and menopause
Helen Obstet Gynecol 19(3):288-299, 2007*

Thalassemias are the most common single gene hematologic disorders, they consist a group of heterogeneous hereditary diseases which are characterized by absence or decreased synthesis, in variable degree, of one or more hemoglobin chains. Thalassemias are common in some countries where they cause significant problems both social economical and genetic-clinical. According to the involved in the pathogenesis of the disease chain they are characterized as α, β, δβ, and γδ β-thalassemia. The most common clinical form are the β and α thalassemia, Hemoglobinopathy Lepore, E, Knossos and C, and the hereditary persistence of fetal Hemoglobin (HPFH) are also reported. During the last 40 years, better understanding of thalassemia's molecular genetics led to the establishment of the pathological and obstetric management, especially in the western countries: the latter has as a main goal the improvement of perinatal outcome. The identification of carriers is important. Prenatal diagnosis is necessary and can be achieved by examination of fetal blood sample (cordocentesis). In

addition, diagnosis can be made by DNA analysis using PCR, Southern-Blotting or RFLPs of fetal cells isolated from amniotic fluid. Lately, the isolation and subsequent DNA analysis of embryonic cells from maternal peripheral blood or from zygote cells before implantation is also possible. The women with thalassemias, particularly with homozygous disease are at high risk during pregnancy and they require intensive follow-up in specialized centers at the second and the third trimester. The homozygous α -thalassemia is incompatible with life and usually the affected foetuses are presented with hydrops. Patients with major β -thalassemia have a better prognosis. However, the patients with major β -thalassemia have severe anemia, hypersplenism and they often need multiple transfusions. Several supportive (e.g. desferration, increase of HbF production, therapy of gonadal dysfunction). In the selection of the appropriate therapy for every patient the risk/benefit ratio must be also evaluated. Gonadal dysfunction is treated with HRT, calcitonin and biphosphonates.

Key words: *beta thalassemia, blood transfusion, chelation therapy, osteoporosis, gonadal dysfunction, hormone replacement therapy – HRT, calcitonin, biphosphonates.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schwartz E, Benz EJ, Forget BG. Thalassemia Syndromes. In Hematology. Basic principles and Practice (eds): Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. Second Edition, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London 1995; p. 586-610.
- Kilpatrick SJ, Laros RK. Thalassemia in pregnancy, Clin Obstet Gynecol 1995; 38(3):485-496.
- Ταμπακούδης Π. Προγεννητικός έλεγχος. Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία 2001; 13(1-2):59-79.
- Kaplan JC, Delpech M. Genetique moleculaire de quelques maladies constitutionnelles. In Kaplan JC, Delpech M (eds): Biologic moleculaire et medecine, 2e ed, Flammarion, Paris, 1993; p. 351-442.
- OldJM Prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. In Genetic disorders and the fetus (ed): Milunsky A, Third Edition, The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1992; p. 465-490.
- Kramer K, Cohen HJ. Antenatal diagnosis of hematologic disorders. In Hematology. Basic principles and Practice (eds): Hoffman R, Benz EJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein IE. Second Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995; p. 2250-2265.
- Ταμπακούδης Π, Μανταλενάκης Σ. Υπερηχογραφική εκτίμηση του εμβρύου, Ιατρική, 1995; 68(5):471-489.
- Reiss J, Cooper D. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis of human genetic disease. Hum Genet 1990; p. 85:1-8.
- Monk M, Kenealy MR, Mohadjenani S. Detection of both the normal and mutant alleles in single cells of individuals heterozygous for the sickle cell mutatio- prelude to preimplantation diagnosis. Prenat Diagnosis 1993; 13:45-53.
- Μεσογίτης Σ, Χασάν Ε, Αντσακλής Α, Αραβαντινός Δ. Προγεννητικός έλεγχος. Μελλοντικές τάσεις. Εφηβ. Γυν. Αναπ. Εμμην. 1995; 9(3):214-218.
- Rund D, Rachmilewitz. Thalassemia major 1995. Older patients, new therapies. Blood 1995; p. 9:25-32.
- Tampakoudis R, Tsatalas K, Mamopoulos M, Tantanassis T, Christakis J, Sinakos Z, Mantalenakis S. Transfusion-dependet homozygous beta-thalassemia major: succesful full term pregnancy in five cases. Eur Obstet. Gynecol Reprod Biol 1997; 74:127-131.
- Voskaridou E, Kyrtonis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, Diamanti E, Kalovidouris A, Loytradi A, Loukopoulos D. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. Br J Heamatol 2001; 112(1):36-41.
- Pennisi P, Pizzarelli G, Spina M, Riccobene S, Fiore CE. Quantitative ultrasound of bone and clodronate effects in thalassemia – induced osteoporosis. J Bone Miner Metab 2003; 21(6):402-408.
- Σχίζας Ν, Τέγος Κ, Βουτσαδάκης Α, Αραμπατζής Γ, Αγγελοπούλου Π, Χρυσανθόπουλος Κ, Αθανασιάδου Α, Μπαθρέλου Σ, Ρόμπος Ι, Σκάρολος Δ, Δαβάκης Μ. Συχνότητα και κατανομή β-μεσογειακής αναιμίας και παθολογικών αιμοσφαιρινών στον Ελληνικό χώρο. Έρευνα επί 15.550 νεοσυλλέκτων. Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων 1977; 11(1):197-209.
- Nathanail M, Tassiopoulou A, Loutradi A, Rombos J, Papanicolaou C, Kyriakou D, Loucopoulos D, Fessas F. Prevention of thalassemia in Greece. Carrier dentification. Abstracts of 2nd International Conference of Thalassemia and the Hemoglobinopathies. Herakleion Crete, October 21-24 1987; p. 36.
- Χαλεβελάκης Γ. Αιμοσφαιρινοπάθειες. Αθήνα, 1991; p. 74-141.
- Kanavakis E, Tzotzos S, Liapaki S, Metaxotou-Mavromati A, Kattamis C. The frequency of α -thalassemia in Greece. Am J Hematol 1986; 22:225-232.
- Colosimo A, Guida V, Scolari A, De Luca A, Palka

- G, Rigoli L, Meo A, Salpietro DC, Dallapiccola B. Validation of dHPLC for molecular diagnosis of beta-thalassemia in Southern Italy. *Genet Test* 2003; 7(3):269-275.
20. El-Latif MA, Filon D, Rund D, Oppenheim A, Kanaan M. The beta+-IVS-I-6 (T-->C) mutation accounts for half of the thalassemia chromosomes in the Palestinian populations of the mountain regions. *Hemoglobin* 2002; 26(1):33-40.
 21. Kazazian HH Jr, Boehm CD. Molecular basic and prenatal diagnosis of 3-thalassemia. *Blood* 1988; 72:1107-1116.
 22. Theim SI, Hesketh C, Wallace RB, et al. The molecular basis of thalassaemia major and thalassaemia intermedia in Asian Indians: Application to prenatal diagnosis. *Br J Haematol* 1988; 70:225.
 23. Huang SZ, Wong C, Antonarakis SE, et al. The same TATA box beta-thalassaemia mutation in Chinese and US blacks: Another example of independent origins of mutation. *Hum Genet* 1986; p. 74-152.
 24. Munro D, Loudianos G, Deiana M, et al. Molecular characterisation of beta-thalassaemia intermedia in patients of Italian descent and identification of three novel b-thalassaemia mutations. *Blood* 1991; 77:1342.
 25. Them SL, Hesketh C, Taylor P, et al. Molecular basis for dominantly inherited inclusion body beta-thalassaemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:3924.
 26. Vogiatzi MG, Autio KA, Mait JE, Schneider R, Lesser M, Giardina PJ. Low bone mineral density in adolescents with beta-thalassemia. 2005; 1054:462-466.
 27. Cao A, Saba L, Galanello R, Rosatelli MC. Molecular diagnosis and carrier screening for beta-thalassemia. *JAMA* 1997; 278(15):1273-1277.
 28. Savona-Ventura C, Bonello F. Beta-thalassemia syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49:129-137.
 29. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, Hashemi R, Shamshirsaz AA, Aghakhani S, Homayoun H, Larijani B. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003; 3(1):4.
 30. Bogna-Pignatti C, Capellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:40-47.
 31. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, MacLaren ChE, Young NS, Tucker EE, Allen CM, Farrell DE, Harris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331:357-573.
 32. Jiao Z, Zhou C, Li J, Shu Y, Liang X, Zhang M, Zhuang G. Birth of health children after preimplantation diagnosis of beta-thalassemia by whole-genome amplification. *Prenat Diagn* 2003; 23(8):646-651.
 33. Qureshi N, Foote D, Walters MC, Singer ST, Quirolo K, Vichinsky EP. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis therapy in treatment of beta-thalassemia: A retrospective analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:500-503.
 34. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wagne AS, Liu PL, McGeeA, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-578.
 35. Naef RW, Morrison JC. Transfusion therapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(3):347-357.
 36. Ταμπακούδης Π, Τσαταλάς Κ, Πάντος Γ, Σινάκος Ζ, Μανταλενάκης Σ. Η προφυλακτική μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε έγκυες με δρεπανοκυτταρική νόσο. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 1989; 2(4):219-224.
 37. Rust OA, Perry KG. Pregnancy complicated by sickle hemoglobinopathy. *Clin Obst Gynecol* 1995; 38(3):472-484.
 38. Πολίτη Κ, Τζιώκα Α, Φραγκάτου Σ, Βρεττού Ε, Χατζηλάου Ι, Richardson C. Μεταγγισιοθεραπεία με νεαρά ερυθροκύτταρα σε πάσχοντες από μεξίονα μεσογειακή αναιμία. *Ιατρική* 1995; 67:161-168.
 39. Collins AF, Goncalves-Dias C, Haddad S, Tailbot R, Herst R, Tyler B Jetal. Comparison of a transfusion preparation of newly formed red cells and standard washed red cell transfusions in patients with homozygous b-thalassemia. *Transfusion* 1994; 34:517-520.
 40. Γεομενής ΑΕ. Μεταγγισιοθεραπεία με νεοκύτταρα. *Ιατρική* 1995; 67(2):131-132.
 41. Vaskaridou E, Konstantopoulos K, Kyriakou D, Loukopoulos D. Desferrioxamine treatment during early pregnancy: absence of teratogenicity in two cases. *Haematologica* 1993; 86:1641-1642.
 42. Reubinoff BE, Simon A, Friedler S, Schnker JG and Lewin A. Defective oocytes as a possible cause of infertility in a β-thalassaemia major patient. *Hum Reprod* 1994; 9(6):1143-1145.
 43. Ταμπακούδης Π. Ηπατίτιδα C και εγκυμοσύνη. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2001;

- 13(4):237-249.
44. Ταμπακούδης ΓΠ, Ασημακόπουλος ΕΑ, Μπόντης ΙΝ. HIV/AIDS στη Μαιευτική. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία 2006; 18(3):177-199.
 45. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren ChE, Young NS, Tucker EE, Allen ChJ, Parrel DE, Harris JW. Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331:567-573.
 46. Briggs GG, Pharm B, Freeman RK, Yalfe SJ. Desferrioxamine. In *Drugs in Pregnancy and Lactation* (eds): Briggs GG, Pharm B, Freeman EK, Yalfe SJ, Fourth Edition, Williams και Wilkins, Baltimore, 1994; 258d-259d.
 47. Tampakoudis P, Tantanassis T, Lazaridis E, Tsatalas K, Mantalenakis S. Akzidentelle Desferoxaminmedikation in der Frühschwangerschaft bei homozygoter β -Thalassämie. *Literaturübersicht. Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1996; 56:680-684.
 48. Grinbert LN, Rachmilewitz EA. Natural flavonoids, rutin and curcumin, have a potential to protect β -thalassemic red cells against oxidative damage. *Inserm: New Trends in Therapy for Hemoglobinopathies and Thalassemias* 1994 Sept. 19-22; IX-8.
 49. Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JC, Li CK. Patterns of bone diseases in transfusion – dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol* 2002 Jul; 32(7):492-7.
 50. Galanello R, Barella S, Turco MP, Giagu N, Cao A, Dore F, Liverato NL, Guamone R, Barosi G. Serum erythropoietin and erythropoiesis in high- and low-fetal hemoglobin β -thalassaemia intermedia patients. *Blood* 1994; 83:561-564.
 51. Little JA, Dempsey NJ, Tuchman M, Cinder GD. Metabolic persistence of fetal hemoglobin. *Blood* 1995; 85(7):1712-1718.
 52. Stamatoyannopoulos G, Nakamoto B, Josephson B, Li Q, Blau A, Liakapoulou E, Papayannopoulou Th, Brusilow S, Dover G. Acetate, a product of butyrate catabolism, stimulates γ -globin expression in adult cells in vivo and in culture. *Blood* 1993; 82:313a (abstr).
 53. Παπαδήμας Ι, Γεωργιάδης Γ. Η γονιμότητα σε ασθενείς με ομόζυγο β -θαλασσαιμία. *Εφηβ. Γυν. Αναπ. Εμμην* 1994; 7(2):114-118.
 54. Skordis N, Petrikos L, Toumba M, Hadjigavriel M, Sitarou M, Kolnakou A, Skordos G, Pangelou E, Christou S. Update on fertility in thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; Suppl 2:296-302.
 55. Ταμπακούδης Π, Μανταλενάκης Σ. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση. *Εφηβ. Γυν. Αναπ. Εμμην* 1997; 9(2):128-146.
 56. Ζαφράκας Μ, Γουλής ΔΓ, Παπαδήμας Ι, Μπόντης Ι. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και καρκίνος μαστού. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 2005; 17(3):273-281.
 57. Million Women Study. Breast cancer and hormone-replacement in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
 58. Βαβίλης Δ, Τογκαρίδου Ε, Μπόντης Ι. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 2005; 17(3):270-272.
 59. Dentiico-Buongiorno R, Volpe A, Zavoiani A, De Mattia D, Sabato V. Long term persistence of anti-HBs after hepatitis B. Immunization in thalassaemic patients. *Infection* 1992; 20:276-278.
 60. Leonardi S, Legio T, Barone P, DiGregorio L, Sciacca A, Musumesi S. The new synthetic hepatitis B vaccine administered at low doses by the intradermal route in subjects at high risk of hepatitis B. *Ann NY Acad Sci* 1990; 612:556-558.
 61. Aledort LM. Consequences of chronic hepatitis C: A review article for the hematologist. *Am J Hem* 1993; 44:29-37.
 62. Alter HJ. To C or not to C: These are the questions. *Blood* 1995; 85(7):1681-1695.
 63. Μανωλάκη Μ, Κωσταρίδου Σ, Νακοπούλου Λ, Καττάμης Χ. Χρόνια ηπατίτιδα C. Ιστολογικά ευρήματα σε ασθενείς με ομόζυγη β -μεσογειακή αναιμία. *Ιατρική* 1996; 69(1):79-84.
 64. Pagliaro K, Graci A, Cammaa C, Time F, Di Marco V, Lo Lacono O, et al. Interferon-a for chronic hepatitis C: An analysis of pretreatment predictors of response. *Hepatology* 1994; 19:820-828.
 65. Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, Isahikawa T, Takayanagi N, Higashi Y. A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 105:507-512.
 66. Γκουτζιούλης Μ, Βαβίλης Δ, Αγοραστός Θ, Κωνσταντινίδης Θ, Πανταζής Κ, Γκουτζιούλης Α, Γουλής Δ, Μακέδος Γ, Μπόντης Ι. Χορήγηση τιμπολόνης σε γυναίκες με καρκίνο μαστού. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 2005; 17(3):282-288.
 67. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and postmenopausal hormone therapy. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (eds): Speroff L, Glass RH, Kase NG, fifth Ed, Williams & Wilkins, Baltimore 1994; p. 583-649.
 68. Παπαθεοδωρίδης ΓΒ, Λάζαρος Γ, Φράγκου Ε, Δελλαδέτσιμα Ι, Αγγελουπούλου Β, Χαλκιά Μ,

- Χατζάκης Α, Τασσόπουλος ΝΚ. Μακροχρόνια ανταπόκριση της χρόνιας ηπατίτιδας C στη θεραπεία με άλφα-ιντερφερόνη διάρκειας 6 ή 12 μηνών. *Ιατρική* 1995; 67(3):273-279.
69. Creatas G, Arefetz N, Adamopoulos PN, Konstatellou E, Aravantinos D. Transdermal estradiol plus oral medroxyprogesterone acetate replacement in primary amenorrheic adolescents. Clinical, hormonal and metabolic aspects. *Maturitas* 1994; 18:105-114.
70. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *N. Engl Med* 2003; 348:618-629.
71. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW Jr, Sarcar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcome Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33(3):293-300.
72. Blumenthal RS, Baranowski B, Dowsett SA. Cardiovascular effects of raloxifene: the arterial and venous systems. *Am Heart J* 2004; 147(5):783-789.
73. Μαυρουδή Ε, Μαυρουδή Μ, Βαβίλης Δ, Γουλής Δ, Μπασαγιάννης Η, Μπόντης ΙΝ. Επίδραση της ραλοξιφαίνης στον πηκτικό μηχανισμό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 2006; 18(3):232-237.
74. Burke C. Endometrial cancer and tamoxifen. *Clin J Oncol Nurs* 2005 Apr; 9(2):247-9.
75. Lasco A, Marabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N. Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta-thalassemia major. *Osteoporos Int* 2001; 12 (7):570-5.
76. Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggelaki M, Pazaitou K, Vainas I. Bone mineral density of patients with thalassemia major: four year follow up. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(6):481-4.
77. Αβραμίδης Α. Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. *Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών. Αθήνα* 1996; Τόμος 8, τεύχος 3:58-78.
78. Kapetanios G, Symeonidis PP, Dimitriou C, Karakatsanis K, Potoupnis M. A double blind study of intranasal calcitonin for established postmenopausal osteoporosis. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997 Oct; 275:108-11.
79. Canatan D, Akar N & Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematologica* 1995; 93:20-24.
80. Fleisch H. Biphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. Ed 3. The Parthenon Publishing Group, New York 1997.
81. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, Frisina N. Biphosphonates in the treatment of thalassemia-included osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002; 13(8):644-649.
82. Περιφάνης Β. Η επίδραση των δισφωφονικών στην οστική νόσο ασθενών με μεσογειακή αναιμία. *Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ*, 2006.
83. Ljiljana Kostovic-Knezevic, Srecko Gajovic. Development of the Human Embryo. Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Donald School, Asim Kurjak, Frank A Chervenak. Parthenon Publishing 2003.