

## ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(6):557-561  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(6):557-561

Λ.Κ. Μπουραντάς

Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Risk factors for cardiovascular  
problems in patients with  
thalassemia

Abstract at the end of the article

### Παράγοντες πρόκλησης βλαβών στο καρδιαγγειακό σύστημα ασθενών με θαλασσαιμία

Λέξεις ευρετηρίου

β-θαλασσαιμία  
καρδιαγγειακό σύστημα

Υποβλήθηκε 14.4.2006  
Εγκρίθηκε 7.7.2006

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι θαλασσαιμίες αποτελούν μεταβιβάσιμες κληρονομικά νόσους, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μειωμένη σύνθεση μίας ή περισσότερων αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης.<sup>1,2</sup> Παρότι τα τελευταία χρόνια οι ασθενείς που πάσχουν από θαλασσαιμία έχουν αυξημένο προσδόκιμο χρόνο επιβίωσης, που φθάνει στα φυσιολογικά όρια χάρη στις νέες θεραπευτικές μεθόδους, ωστόσο εξακολουθούν να εμφανίζουν μια σειρά από κλινικές επιπλοκές,<sup>3</sup> μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>4,5</sup> οι δομικές βλάβες των αρτηριών<sup>4</sup> και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.<sup>1,6,7</sup> Η παθογένεια των επεισοδίων αυτών δεν έχει πλήρως μελετηθεί και εξακριβωθεί, αλλά πιστεύεται ότι στην πρόκλησή τους συμμετέχουν η αυξημένη εναπόθεση σιδήρου,<sup>4,5</sup> τα προσκολλητικά μόρια και οι παράγοντες συγκόλλησης που κυκλοφορούν στο πλάσμα,<sup>1,2</sup> οι κυτταροκίνες,<sup>2</sup> οι πρωτεΐνες οξειάς φάσης και οι παράγοντες πήξης,<sup>1,2</sup> καθώς και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων,<sup>1,2</sup> τα ερυθρά αιμοσφαίρια<sup>1,8</sup> και τα αιμοπετάλια.<sup>1</sup> Στην παρούσα εργασία θα αναπτυχθεί ο ρόλος των παραγόντων αυτών και ιδιαίτερα των ενδοθηλιακών κυττάρων, με απώτερο σκοπό την κατανόηση της δράσης τους στους ασθενείς με θαλασσαιμία και των βλαβών που προκαλούνται σ' αυτά και την πιθανή θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόληψη της νόσου.

#### ΓΕΝΙΚΑ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν τις συχνότερες μονογονιδιακές παθήσεις στον παγκόσμιο πληθυσμό και υπήρξαν οι πρώτες ασθένειες που μελετήθηκαν με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA.<sup>1</sup>

Η β-θαλασσαιμία προέρχεται από σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο της αλυσού της β-σφαιρίνης, με αποτέλεσμα τη μη παραγωγή της. Άτομα με βλάβη μόνο στο ένα γονίδιο εμφανίζουν την ετερόζυγη β-θαλασσαιμία (φορείς) και παράγουν αρκετές ποσότητες β-αλυσίδων, ενώ όσα άτομα έχουν βλάβη και στα δύο γονίδια δεν παράγουν καθόλου ή παράγουν ελάχιστες ποσότητες β-αλυσίδων και πάσχουν από τη μείζονα θαλασσαιμία (νόσο του Cooley), ή παράγουν ένα ποσό β-αλυσίδων και εμφανίζουν την ενδιάμεση μορφή. Ασθενείς με ενδιάμεση μορφή μπορεί να είναι και διπλοί ετεροζυγώτες δρεπανοκυτταρικής και β-θαλασσαιμίας (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία). Οι ασθενείς με ενδιάμεση μορφή εμφανίζουν κλινική εικόνα μείζονος μορφής, ιδιαίτερα όταν έχουν ανάγκη από συχνές μεταγγίσεις<sup>9</sup> και χρήζουν αποσιδήρωσης, οπότε κατατάσσονται και αυτοί στη μείζονα μορφή. Η παραπάνω εικόνα έχει σχέση με το ποσό παραγωγής των β-αλυσίδων (β+ ή βο).<sup>7</sup>

Ο γενετικός έλεγχος της α-αλυσού της αίμης γίνεται από τέσσερα α-γονίδια (2 ζεύγη από κάθε χρωμόσωμα 16). Έλλειψη και των τεσσάρων είναι ασύμβατη με τη ζωή (εμβρυϊκός ύδρωπας), ενώ η έλλειψη ενός ή δύο γονιδίων προκαλεί το φορέα της α-θαλασσαιμίας. Η απουσία τριών από τα τέσσερα γονίδια οδηγεί στην HbH-αιμοσφαιρινοπάθεια, με την εμφάνιση της αιμοσφαιρίνης H, η οποία αποτελείται από 4 β-αλυσίδες και χαρακτηρίζεται από ήπια μέχρι έντονη κλινική εικόνα.<sup>1,9</sup>

#### ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Στη β-θαλασσαιμία, το 70% των θανάτων οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια ή σε αρρυθμία.<sup>5,10</sup> Στην πλειο-

ψηφία των περιπτώσεων, οι βλάβες προκαλούνται από την υπερφόρτωση σιδήρου.<sup>5,9</sup> Μάλιστα, στις αναπτυγμένες χώρες αυτό είναι αποτέλεσμα της δύσκολης, επώδυνης και μη ανεκτής από τους ασθενείς θεραπείας της αποσιδήρωσης. Τα τοιχώματα των κοιλιών της καρδιάς περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου –η αριστερή κοιλία πιο πολύ από τη δεξιά– ενώ το σύστημα αγωγής και οι κόλποι προσβάλλονται σε μικρότερο βαθμό. Το επικάρδιο περιέχει τον περισσότερο σίδηρο, το ενδοκάρδιο το λιγότερο και μερική ποσότητα περιέχεται στην ενδιάμεση στιβάδα (μυοκάρδιο). Τα καρδιακά κύτταρα των θαλασσαιμικών φέρουν αυξημένο αριθμό υποδοχέων τρανσφερίνης.<sup>9</sup> Ο βαθμός της καρδιακής δυσλειτουργίας εξαρτάται από το ποσό του σιδήρου που είναι αποθηκευμένο σε κάθε μυοκαρδιακό νημάτιο χωριστά, αλλά και από το ποσό των προσβεβλημένων νημάτων. Η φροντίδα των ασθενών με καρδιακή δυσλειτουργία είναι δύσκολη, λόγω της απρόβλεπτης εξέλιξης της υπερφόρτωσης σιδήρου στην καρδιά, της έλλειψης ακριβών διαγνωστικών τεχνικών και της όψιμης εμφάνισης των συμπτωμάτων.<sup>5</sup>

Οι αρρυθμίες είναι συχνές, ιδίως σε ασθενείς που έχουν λάβει >150 μονάδες αίματος. Συχνές είναι οι έκτακτες συστολές και η κοιλιακή ταχυκαρδία, που μπορεί να αποτελέσει την αιτία θανάτου για τους ασθενείς. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί περικαρδίτιδα με επαναλαμβανόμενες προσβολές, που διαρκούν 4–7 ημέρες και αυτοπεριορίζονται.<sup>9</sup>

Οι θαλασσαιμικοί ασθενείς είναι γνωστό ότι εμφανίζουν, σε αυξημένο ποσοστό στο πλάσμα τους, ελεύθερες α-αλυσίδες και προϊόντα των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης, ως αποτέλεσμα της αιμόλυσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.<sup>2</sup> Η αιμόλυση στη β-θαλασσαιμία οφείλεται στη συνάθροιση και την καθίζηση των ελεύθερων α-αλυσίδων.<sup>3</sup> Το ποσό της αυξημένης αιμολυμένης αιμοσφαιρίνης συνδέεται με μονοξείδιο του αζώτου (NO) και προκαλεί αγγειοσυσπασση και άλλες αγγειακές διαταραχές.<sup>6</sup>

Μελέτες σε ασθενείς με θαλασσαιμία έχουν δείξει αυξημένη εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>6,7</sup> Ποσοστό 4% των ασθενών με μείζονα β-θαλασσαιμία και ποσοστό 9% των ασθενών με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία παρουσιάζουν θρομβοφιλία.<sup>3</sup> Τα θρομβωτικά επεισόδια είναι συχνότερα στις αρτηρίες του κεντρικού νευρικού συστήματος,<sup>6</sup> χωρίς όμως να λείπουν οι πνευμονικές εμβολές και τα έλκη στα κάτω άκρα.<sup>1,8</sup> Καταστροφική αποφρακτικού τύπου στην πνευμονική αρτηρία έχει αναφερθεί, ως νεκροτομικό εύρημα, σε ποσοστό 44% από 43 περιπτώσεις ασθενών με β-θαλασσαιμία/αιμοσφαιρί-

νη Ε, κυρίως σε σπληνεκτομηθέντες.<sup>11</sup> Απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας έχει βρεθεί και σε νεκροψία σπληνεκτομηθέντων θαλασσαιμικών ασθενών με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>2</sup>

Η μεταβολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, οι ανωμαλίες στη μεμβράνη του ερυθρού αιμοσφαιρίου, που οδηγούν σε ενεργοποίηση των μηχανισμών προσκόλλησης και σε αλλαγές στα επίπεδα των πρωτεϊνών προσκόλλησης, είναι οι κύριοι μηχανισμοί που, πιθανότατα, εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>1</sup>

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν κύριο παράγοντα που συμβάλλει στη δημιουργία θρομβώσεων, είτε με την αυξημένη καταστροφή του ενδοθηλίου, είτε με την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>1,2</sup> Τα κύτταρα αυτά θεωρούνταν για καιρό ότι αποτελούσαν μια μη ενεργό στιβάδα των αιμοφόρων αγγείων, που δεν είχε αλληλεπίδραση με τα συστατικά του αίματος. Σήμερα, όμως, είναι σαφές ότι, με την επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως οι κυτταροκίνες, στα κύτταρα των αγγείων μπορούν να παρουσιαστούν μεγάλες αλλαγές στην έκφραση και τη δράση των γονιδίων των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επομένως, τα κύτταρα αυτά συμμετέχουν ενεργά σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αντιδράσεις και σε θρομβώσεις.<sup>2</sup> Ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση αγγειακών βλαβών και στη διαμόρφωση του αγγειακού δικτύου.<sup>1</sup>

Παράλληλα, έχει περιγραφεί ότι παράγοντες από το πλάσμα και τα κύτταρα του αίματος (κυτταροκίνες) επιδρούν στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>2</sup> Τα κύτταρα αυτά, επίσης, διαθέτουν ταυτόχρονα προαιμοστατικούς παράγοντες (ιστικός παράγοντας, παράγοντας von Willebrand και παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) και αντιθρομβωτικούς μηχανισμούς (αναστολέας του ιστικού παράγοντα, πρωτεολυτικές που ενεργοποιούν την αντιθρομβίνη III, θρομβοβουλίνη που ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, προστακυκλίνη που εμποδίζει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν και ινωδογονολυτική δράση, καθώς παράγουν τόσο ενεργοποιητές, όσο και αναστολείς του πλασμινογόνου.<sup>11</sup>

Έχουν, ακόμη, ανευρεθεί υψηλότερες τιμές κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών τόσο με β-θαλασσαιμία, όσο και με α-θαλασ-

σαιμία, σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.<sup>2</sup> Τα κύτταρα αυτά, μάλιστα, εμφάνιζαν στην επιφάνειά τους μόρια, τα οποία είναι δείκτες ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>1</sup> Επιπρόσθετα, αυξημένος αριθμός κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων έχει παρατηρηθεί και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.<sup>1,2</sup>

Έχει βρεθεί ότι τα αιμοπετάλια στη θαλασσαιμία εμφανίζουν ελαττωμένη διάρκεια ζωής.<sup>1</sup> Η άποψη ότι αυτή η ελαττωμένη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων οφείλεται στην αυξημένη ενεργοποίησή τους υποστηρίχθηκε από την ανεύρεση στα άκρα αυξημένων επιπέδων των μεταβλητών των αιμοπεταλίων (θρομβοξάνης  $A_2$  και προστακυκλίνης).<sup>1,7</sup> Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στη θαλασσαιμία εμφανίζεται στην πρώιμη παιδική ηλικία και διατηρείται μέχρι την ενηλικίωση.<sup>1</sup> Παράλληλα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στη δρεπανοκυτταρική αναιμία πιθανόν εκκρίνουν TSP (θρομβοσπονδίνη) και κυτταροκίνες (IL-1, IL-8). Η IL-1 από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενεργοποιεί το αγγειακό ενδοθήλιο, γεγονός που μπορεί να συμβαίνει και στη θαλασσαιμία.<sup>1,2</sup>

Σε ασθενείς με θαλασσαιμία έχουν ανευρεθεί αυξημένες τιμές προσκολλητικών μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα (ICAM-1, E-selectin, VCAM-1 και θρομβοσπονδίνη),<sup>1,2,6,13</sup> όπως και μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών και αλλαγές στη μορφολογία τους, χαρακτηριστικές της απόπτωσης *in vitro*. Αυτό οδηγεί στην υπόθεση ότι η νόσος μπορεί να προκαλεί βλάβη ή ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>1</sup> Σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων έχει αναφερθεί η προσκόλλησή τους σε ερυθρά αιμοσφαίρια ασθενών με μείζονα και με ενδιάμεση θαλασσαιμία. Μάλιστα, η συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη των ασθενών με μείζονα θαλασσαιμία. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία είχαν μεταγγιστεί στο αίμα ασθενών με μείζονα θαλασσαιμία, κάτι που δεν συμβαίνει στους ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία.<sup>8</sup>

Έχουν αναφερθεί, ακόμα, αυξημένα επίπεδα TNF- $\alpha$ <sup>1,3</sup> και, αντιστρόφως, μειωμένες τιμές των πρωτεϊνών C και S στον ορό ασθενών με θαλασσαιμία  $\alpha$  και  $\beta$ .<sup>2</sup>

Ασυμμετρία της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα φωσfolιπίδια έχει παρατηρηθεί στη θαλασσαιμία και σε άλλες αιμολυτικές αναιμίες.<sup>1,8</sup> Η μεμβράνη των θαλασσαιμικών ερυθρών αιμοσφαιρίων περιέχει φωσfolιπίδια, τα οποία συμβάλλουν στην παραγωγή της θρομβίνης, παίζοντας ρόλο προθρομβινά-

σης. Η προσκολλητική δράση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη θαλασσαιμία οφείλεται στην εμφάνιση ιονικών φωσfolιπιδίων, όπως η φωσφατιδυλοσερίνη<sup>14,15</sup> και η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, στην εξωτερική κυτταρική τους μεμβράνη. Η πρωτεΐνη ανεξίνη V, που σχετίζεται με την οξεία μυελογενή λευχαιμία τύπου M3, έχει μεγάλη συγγένεια με τα ανιονικά φωσfolιπίδια, συνδεόμενη με αυτά, και μπορεί να παρεμποδίσει την τάση προσκόλλησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.<sup>1</sup>

Τα επεισόδια θρομβώσεων σε ασθενείς με θαλασσαιμία αυξάνονται σε περιπτώσεις επιπλοκών, όπως η καρδιομυοπάθεια.<sup>3,5</sup> Ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και εμφανίζουν σε σημαντικά υψηλή συχνότητα το αλληλίο της απολιποπρωτεΐνης E  $\epsilon$ 4 (APOE4).<sup>16</sup> Η παρουσία του γονιδίου αυτού δεν είναι απαραίτητη για την εμφάνιση αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς το 85% των ασθενών με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν έλλειψη του γονιδίου. Επιπλέον, δεν λείπουν και περιπτώσεις αθηρογένεσης των αγγείων, σε ασθενείς με θαλασσαιμία, που συσχετίζονται με την αύξηση των προϊόντων της υπεροξειδωσής των λιπών.<sup>3</sup>

Είναι γνωστό ότι το παραγόμενο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι παράγοντας που συμβάλλει στη χάλαση των λείων μυών των αγγείων.<sup>4</sup> Παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση των αγγείων, διατηρώντας το βασικό και τον υπό διέγερση αγγειοκινητικό τόνο, μειώνοντας τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και την ισχαιμική βλάβη και ρυθμίζοντας τον πολλαπλασιασμό του ενδοθηλίου.<sup>1,7</sup> Μελέτες, επίσης, έχουν δείξει ότι ο σίδηρος μπορεί να ελαττώσει τη βιοδιαθεσιμότητα του παραγόμενου από το ενδοθήλιο NO, είτε άμεσα, ελαττώνοντας τη δράση της ενδοθηλιακής σύνθεσης του NO, είτε έμμεσα, διεγείροντας τα μεμβρανικά λιποειδή προς παραγωγή ριζών υπεροξειδίου.<sup>4</sup>

Παρόλα αυτά, η φεριτίνη του πλάσματος σε θαλασσαιμικούς ασθενείς δεν είναι ανάλογη του βαθμού της αγγειακής ακαμψίας. Επίσης, μικρή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των αποθεμάτων σιδήρου στο ήπαρ και της φεριτίνης του πλάσματος ασθενών που ελάμβαναν αγωγή αποσιδήρωσης.<sup>4</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιπλοκές στη θαλασσαιμία, όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, είναι απόρροια πολλών παραγόντων. Κύριο ρόλο παίζει όχι μόνο η υπερφόρτωση σιδήρου, αλλά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα έμμορφα

στοιχεία του αίματος, οι κυτταροκίνες, οι παράγοντες συγκόλλησης και οι πρωτεΐνες οξειάς φάσης.<sup>1,2,4</sup> Περαιτέρω αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης με τη χρήση της δεσφεριοξαμίνης, της δεφεριπρόνης ή συνδυασμού τους, όπως και μελέτη των παραγόντων πρόκλη-

σης βλαβών στο καρδιαγγειακό σύστημα των θαλασαιμικών ασθενών, θα έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ποιότητας και την αύξηση του μέσου όρου ζωής τους.<sup>1,14</sup>

## ABSTRACT

### Risk factors for cardiovascular problems in patients with thalassemia

L.K. BOURANTAS

Department of Hematology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(6):557-561

The thalassemias are a group of genetically transmittable diseases characterized by the reduction in synthesis of one or numerous hemoglobin chains. During recent years, the prognosis of the disease has improved dramatically due to new therapeutic procedures and the median age of survival approaches almost normal limits. However, the disease is complicated by significant clinical problems such as heart failure, structural damage to the arteries and thromboembolic episodes, the pathogenesis of which is not yet clearly understood. It is believed that many factors play a crucial role in the etiology of cardiovascular disorders such as elevated iron levels, adhesion molecules, including cytokines, acute phase proteins and coagulation factors, as well as the vascular endothelial cells, red blood cells and platelets. In this review, analysis is made of the role of all these factors, targeting mostly the endothelial cells, in order to provide a better idea of the pathogenesis mechanisms of the thalassemias and their complications which could lead to more successful therapeutic management.

**Key words:** beta-thalassemia, cardiovascular disease

## Βιβλιογραφία

1. RUND D, RACHMILEWIT E. Pathophysiology of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia: Therapeutic implications. *Semin Hematol* 2001, 38:343-349
2. BUTTHEP P, RUMMAVAS S, WISEDPANICHKIJ R, JINDADADA-MRONGWECK S, FUCHAROEN S, BUNYARATVEJ A. Increased circulated activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol* 2002, 70:100-106
3. JANE E, BARKER P, WANDERSEE NJ. Thrombosis in heritable hemolytic disorders. *Curr Opin Hematol* 1999, 6:71-75
4. CHEUNG YF, CHAN GCF, HA SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with  $\beta$ -thalassaemia major. *Circulation* 2002, 106:2561-2566
5. WONKE B. Clinical management of  $\beta$ -thalassemia major. *Semin Hematol* 2001, 38:350-359
6. BORGNA PIGNATTI C, CARNELLI V, CARUSO V, DORE F, De MATTIA D, DI PALMA A ET AL. Musumeci: Thromboembolic events in beta thalassemia major: An Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998, 99:76-79
7. MICHAELI J, MITTELMAN M, GRISARU D, RACHMILEWITZ EA. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1992, 87:71-74
8. HOVAV T, GPLDFARB A, ARTMAN G, YEDGAR S, BARSHTEIN G. Enhanced adherence of  $\beta$ -thalassemic erythrocytes to endothelial cells. *Br J Haematol* 1999, 106:178-181
9. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ ΚΑ. *Μαθήματα Αιματολογίας*. Ιωάννινα, 2000
10. MAKIS AC, CHALIASOS N, HATZIMICHAEL E, BOURANTAS KL. Recombinant human erythropoietin therapy in a transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia major patient. *Ann Hematol* 2001, 80:492-495
11. CUCUIANU M. The role of the endothelia in hemostasis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1996, 100:17-25
12. ΜΑΚΗΣ ΑΧ. Κυτταροκίνες και πρωτεΐνες οξειάς φάσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Διδακτορική διατριβή, Ιωάννινα, 2003
13. KYRIAKOU DS, ALEXANDRAKIS MG, KYRIAKOU ES, LIAPI D, KOURELIS TV, PASSAM F ET AL. Activated peripheral blood and endothelial cells in thalassemia patients. *Ann Hematol* 2001, 80:577-583
14. KUYPERS FA, YUAN J, LEWIS RA, SNYDER LM, KIEFER CR, BUNYARATVEJ A ET AL. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood* 1998, 91:3044-3051

15. BOREMSTAIN BYV, BARENHOIZY, HY AE, RACHMILEWITZ EA, ELDOR A. Phosphatidyloserine in the outer leaflet of red blood cells from  $\beta$ -thalassemia patients may explain the chronic hypercoagulate state and thrombotic episodes. *Am J Hematol* 1993, 44:63–65
16. ECONOMOU-PETERSEN E, AESSOPOS A, KLADI A, FLEVARI P, KARABATSOS F, FRAGODIMITRI C. Apolipoprotein E $\epsilon$  4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 1998, 92:3455–3459
17. REITER CD, GLADWIN MT. An emerging role for nitric oxide in sickle cell disease, vascular homeostasis and therapy. *Curr Opin Hematol* 2003, 10:99–107

*Corresponding author:*

L.K. Bourantas, 46 Georgiou Papandreou street, GR-454 44 Ioannina, Greece  
e-mail: lbourantas@hotmail.com

.....