

ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

**Γ.Ν.Π. Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**

Δρ. Νικολοπούλου Αρτ. - Φωτοπούλου Ι.

Οι κληρονομούμενες διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης αποτελούν μία από τις πιο συχνές γενετικές διαταραχές του ανθρώπινου οργανισμού. Διαιρούνται σε δύο κατηγορίες:

I. ποσοτική διαταραχή της αιμοσφαιρίνης

Θαλασσαιμίες

μία από τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης παράγονται σε χαμηλότερο ποσοστό

- α-θαλασσαιμίες
- β-θαλασσαιμίες
- Κληρονομική παραμονή της HbF

II. ποιοτική διαταραχή της δομής της αιμοσφαιρίνης

Αιμοσφαιρινοπάθειες

- HbS είναι η πιο συχνή δομικά ανώμαλη αιμοσφαιρίνη
 - HbC
 - HbD
 - HbE
 - HbO
- σπανιότερα

I. ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε γονιδιακές βλάβες των πεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης οι οποίες , οδηγούν στην ελάττωση μέχρι πλήρους αναστολής της παραγωγής μιας ή περισσότερων από αυτές.

- Η μεσογειακή αναιμία (ΜΑ) ή θαλασσαιμία είναι μία κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος η οποία εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου Θάλασσας. Στη Μεσογειακή αναιμία η γονιδιακή ατέλεια, η οποία μπορεί να είναι έλλειψη σε γονίδιο ή μετάλλαξη, έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση ή ακόμα και τη μη σύνθεση μιας εκ των σφαιρινών (α και β), οι οποίες σχηματίζουν την αιμοσφαιρίνη. Αυτό μπορεί να προκαλέσει την σύνθεση μη φυσιολογικών μορίων αιμοσφαιρίνης και επομένως να προκληθεί αναιμία, το χαρακτηριστικότερο γνώρισμα της νόσου.

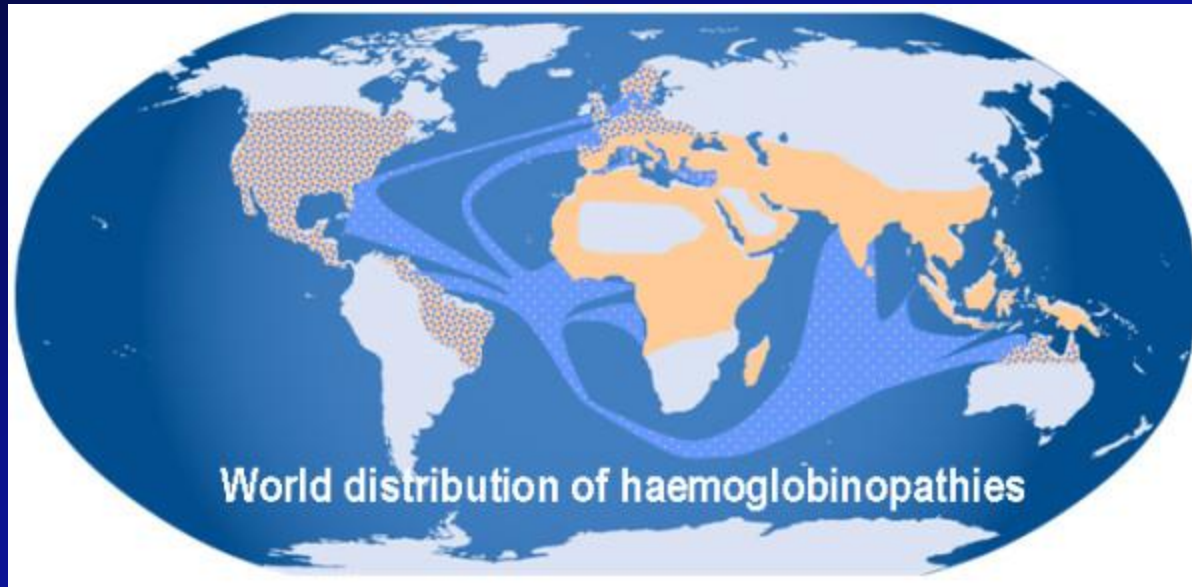
Επιδημιολογία

Τα μεσογειακά σύνδρομα αποτελούν το πιο κοινό μονογονιδιακό νόσημα με 270 εκατομμύρια φορείς παγκοσμίως. Η εξάπλωση των παθολογικών αλληλόμορφων ευνοήθηκε στις τροπικές και υποτροπικές περιοχές, εξ' αιτίας της ανθεκτικότητας των φορέων στην ελονοσία.

Η μετακίνηση των πληθυσμών όμως, καθώς και η εφαρμογή αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης έχουν αλλάξει τον επιδημιολογικό χάρτη της γης για τα μεσογειακά σύνδρομα.

Επιδημιολογία

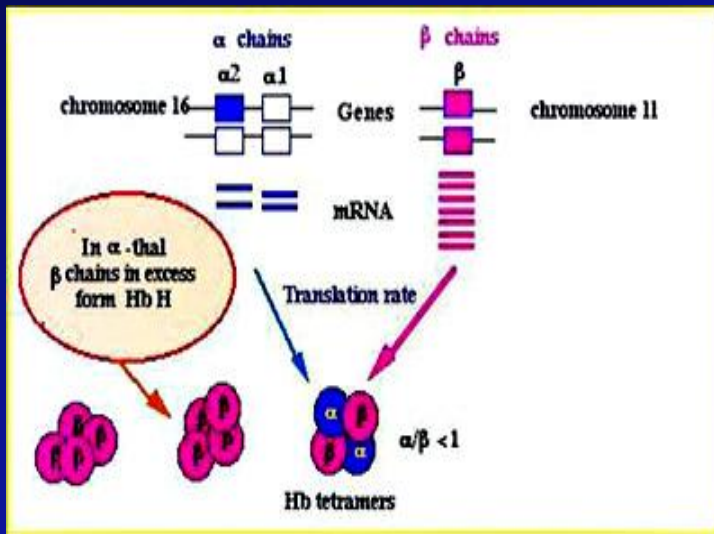
- Η Μεσογειακή Αναιμία είναι ιδιαίτερα συνδεδεμένη με τους λαούς της Μεσογείου, τους Άραβες και τους Ασιάτες. Υπολογίζεται ότι πάσχουν 16% του πληθυσμού της Κύπρου, 1% στην Ταϊλάνδη και 3-8% στους πληθυσμούς από Κίνα, Μαλαισία, Μπαγκλαντές, Ινδία και Πακιστάν. Υπάρχουν και αλλού πάσχοντες όπως στην Νότια Αμερική και σε άλλες περιοχές της Μεσογείου (Ελλάδα, Ιταλία, Πορτογαλία, Ισπανία και άλλες). Ένα πολύ μικρό ποσοστό υπάρχει επίσης στη Βόρεια Ευρώπη (0,1%) και στην Αφρική (0,9%).
- Στην Ελλάδα ~ 3,500 άτομα πάσχουν από ΜΑ
>8% του πληθυσμού είναι φορέας κάποιου θαλασσαιμικού νοσήματος



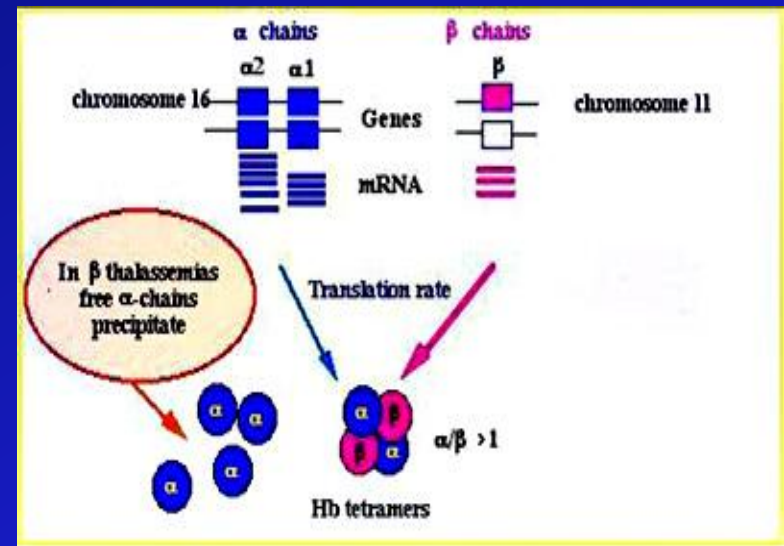
The world distribution of haemoglobinopathies overlaps the geographic distribution of malaria. The prevalence has increased in previously non-endemic areas as a consequence of historical and recent immigration flows, slave-trade, trading activities and colonization. In all these regions there is a high prevalence of a thalassaemia. It is believed that carriers of α thalassaemia are protected against malaria and that natural selection is responsible for elevating and maintaining their gene frequencies.

Ανάλογα σε πια, αλυσίδα εκδηλώνεται η γενετική διαταραχή,
 έχουμε
α-Μεσογειακή Αναιμία ή β-Μεσογειακή Αναιμία,
 καθώς και διάφορους άλλους συνδυασμούς.

α-θαλασαιμία



β-θαλασαιμία



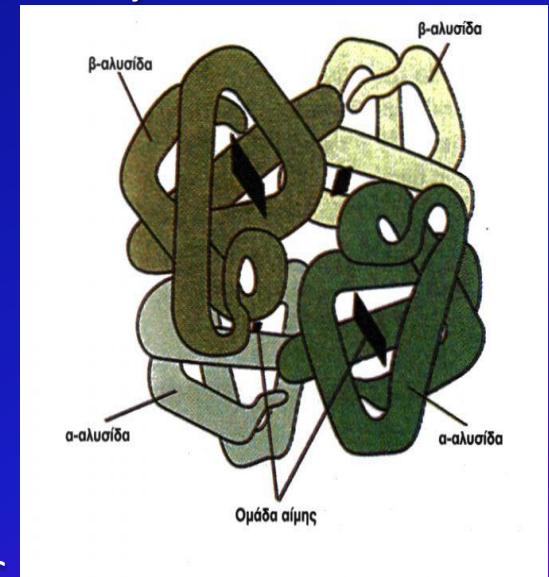
α-θαλασσαιμίες

- Οι α-θαλασσαιμίες είναι κληρονομικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή ή πλήρη έλλειψη της παραγωγής της α σφαιρίνης και αυξημένης παραγωγής των β αλύσων.
- Είναι περισσότερο συχνές στην Αφρική, τη Μέση Ανατολή, την Ινδία, τη Νοτιοανατολική Ασία, τη Νότια Κίνα, και σποραδικά στη Μεσόγειο.

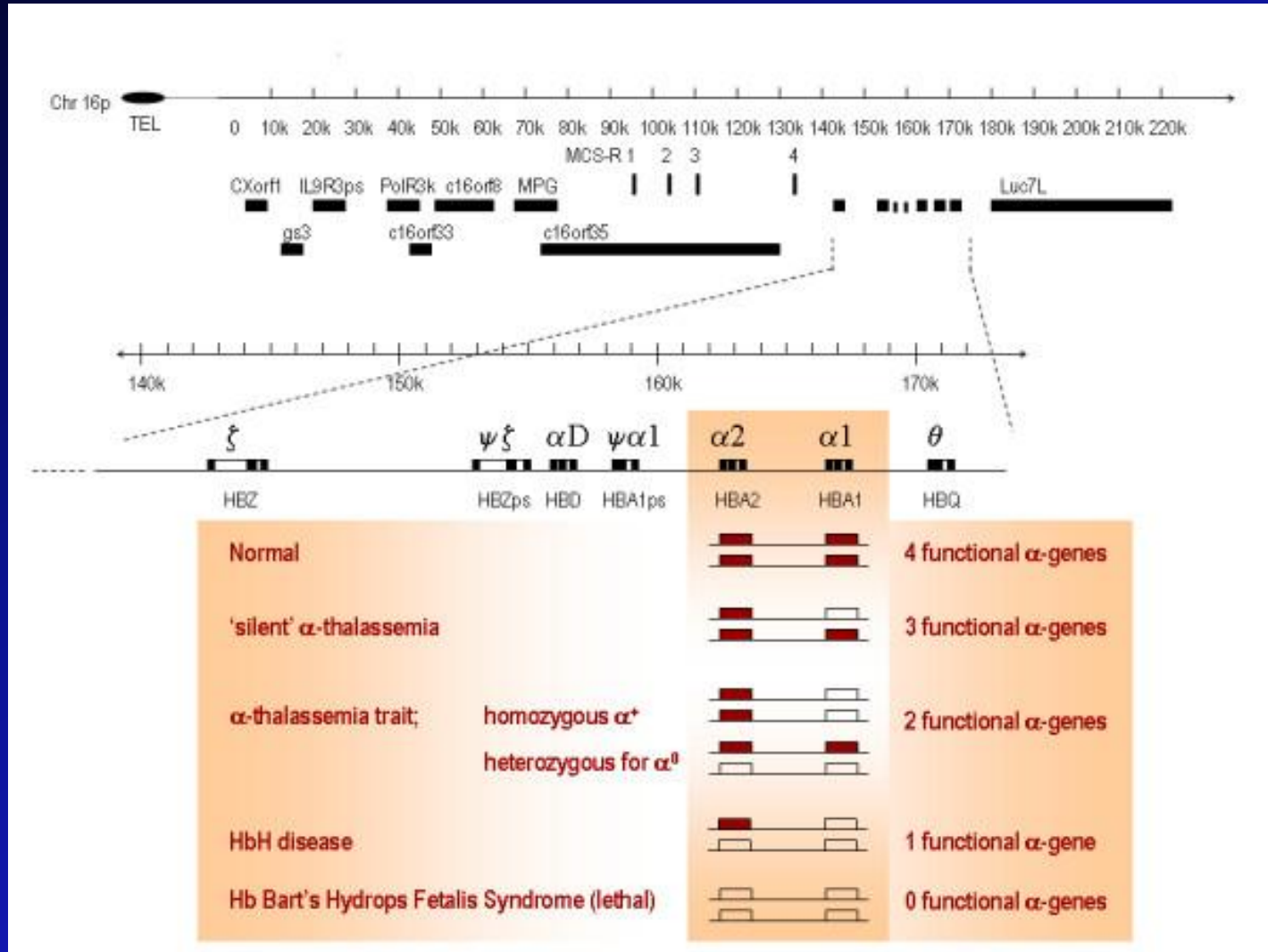
α-θαλασσαιμίες

Οι α-θαλασσαιμίες είναι κληρονομικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή ή πλήρη έλλειψη παραγωγής της α αιμοσφαιρινικής αλυσίδας

Το μόριο της αιμοσφαιρίνης, HbA, του ανθρώπου. Αποτελείται από δύο β και δύο α πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Στο εσωτερικό του μορίου βρίσκονται τέσσερις ομάδες αίμης. Κάθε μία από αυτές είναι συνδεδεμένη με μία πολυπεπτιδική αλυσίδα.



The structure of the α -globin gene cluster on chromosome 16. The telomere is shown as an oval, genes in the region are shown as boxes. The α -globin regulatory region (MCS-R 1 to 4) is indicated as vertical bars. The scale is in kilobases as indicated above. The alpha-gene cluster is enlarged showing the traditional gene names above and the HGVS gene names below. The table below shows the classification of gene defects and phenotypic expression.



α-θαλασσαιμίες

Το έλλειμμα της α-αλυσίδας έχει σαν αποτέλεσμα το πλεόνασμα των β-αλυσίδων:

- Αθροίζονται μέσα στα κύτταρα
 - Διαταράσσουν την πλαστικότητα του ερυθροκυττάρου
 - Κατακράτησή τους στο σπλήνα
 - Φαγοκυττάρωσή τους
- ✓ Εργαστηριακά τα άθροισμα των β-αλυσίδων γίνονται ορατά με:
- Επώαση των ερυθρών με NaNO_2
 - Χρώση με ιώδες του μεθυλίου

Τα συνηθέστερα θαλασσαιμικά σύνδρομα

1. α-θαλασσαιμία-2 (σιωπηλός φορέας)
2. α-θαλασσαιμίες-1 (ετερόζυγη και ομόζυγη)
Alfa Thalassemia Minor
3. Αιμοσφαιρινοπάθεια H (ενδιάμεση α-θαλασσαιμία)
4. Αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's εμβρυϊκός ύδωπας
Μείζων α-θαλασσαιμία

1. α-θαλασσαιμία-2 (σιωπηλός φορέας)

έλλειψη ενός α-γονιδίου(α1) (γονότυπος α-/αα)

Δεν συνοδεύεται από αιματολογικές διαταραχές
(το έλλειμμα των α-αλυσίδων καλύπτεται από την
υπερλειτουργία των τριών υγιών γονιδίων)

Εργαστηριακά ευρήματα

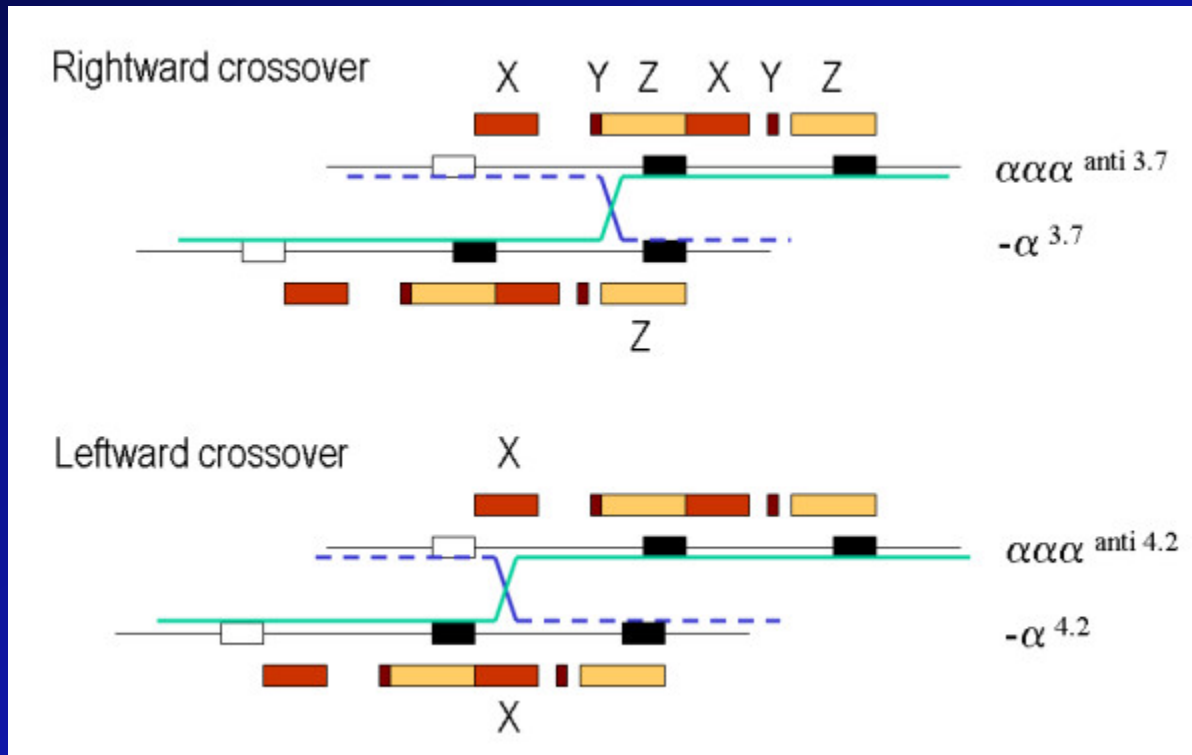
- Αναιμία : σπάνια
 - MCV: ΚΦ ή ↓
 - MCH: ΚΦ ή ↓
 - HbF: ΚΦ
 - HbA2 : ΚΦ
- Ερυθροκυτταρικά έγκλειστρα (-)
- Διάγνωση με DNA ανάλυση

2. α-θαλασσαιμίες-1 (ετερόζυγη και ομόζυγη) Alfa Thalassemia Minor

έλλειψη ή μεταλλάξεις δύο α-γονιδίων(α^2)
(γονότυπος $\alpha\alpha/--$ ή ετερόζυγη α^0 θαλασσαιμία-1)
(γονότυπος $\alpha-/α-$ ή ομόζυγη α^+ θαλασσαιμία-1)

Το έλλειμμα των α-αλυσίδων δεν καλύπτεται από την υπερλειτουργία των δύο υγιών γονιδίων

Deletions that cause α^+ -thalassaemia. The homologous duplication units X, Y and Z in which the α -genes are embedded are indicated as colored boxes. A cross-over between the mis-paired Z boxes during meiosis gives rise to the $-\alpha^{3.7}$ and $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti } 3.7}$ chromosomes. Cross-over between misaligned X-boxes give rise to $-\alpha^{4.2}$ and $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti } 4.2}$.



2. α-θαλασσαιμίες-1 (ετερόζυγη και ομόζυγη) Alfa Thalassemia Minor

Εργαστηριακά ευρήματα

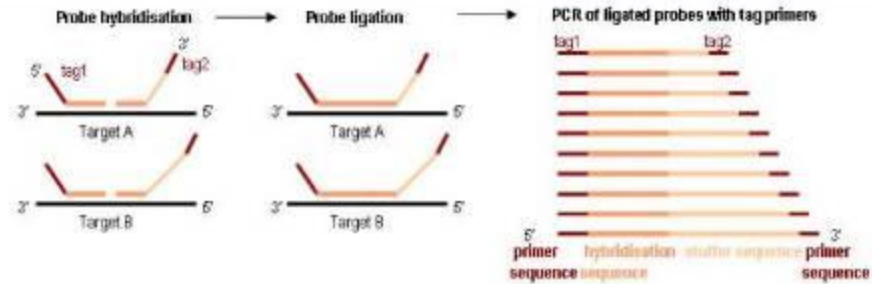
- Υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία
(θαλασσαιμικά ευρήματα)
- στοχοκυττάρωση
- ↑ερυθροκυττάρων
- ↓MCV, ↓MCH
- HbA2 κφ ή ↓, HbF κφ
- Ανίχνευση ελεύθερων β-αλυσίδων μετά επώασης και χρώση με (ιώδες του μεθυλίου)

2. α-θαλασσαιμίες-1 (ετερόζυγη και ομόζυγη) Alfa Thalassemia Minor

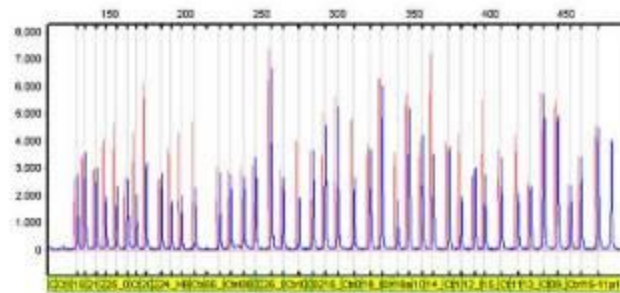
- ❑ α-θαλαίμασσα-1, πιθανολογείται όταν υπάρχουν β θαλασσαιμικά ευρήματα ενώ τα ευρήματα της ηλεκτροφόρησης είναι φυσιολογικά
- ❑ Διάγνωση γίνεται με μοριακές τεχνικές (DNA ανάλυση)

a.

MLPA protocol



b.



c.

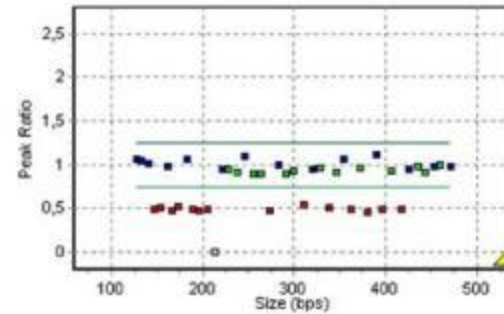
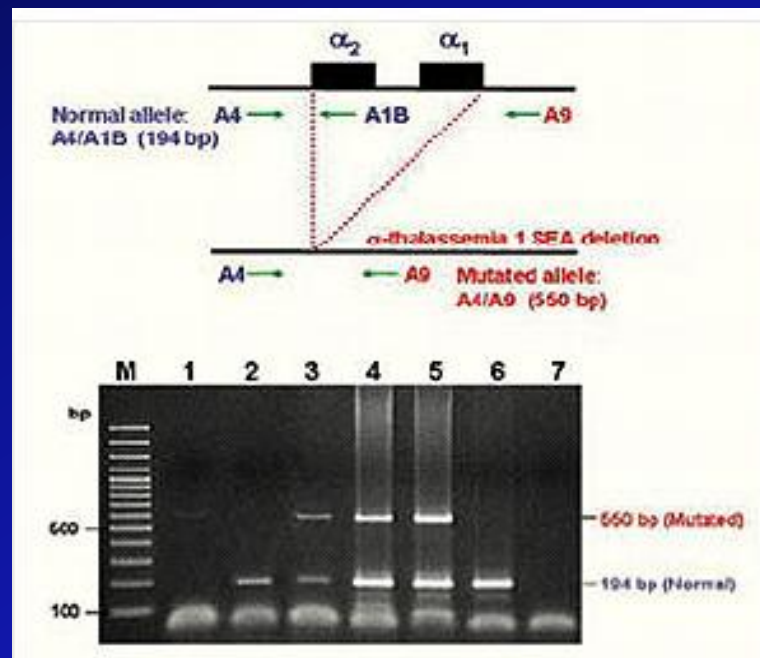


Diagram of gap-PCR for detection of α -thalassemia 1 SEA deletion and agarose-gel electrophoresis showing 3 different genotypes from representative blastomeres in the present of relevant controls

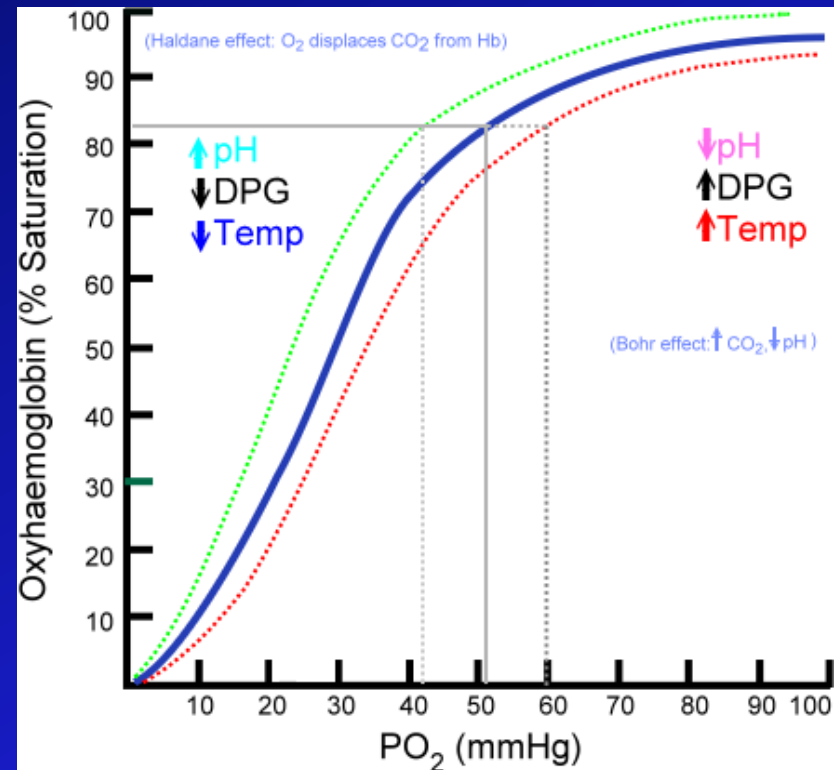


3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση α-θαλασσαιμία)

- Έλλειψη τριών α-γονιδίων (α3)
Γονότυπος (α-/--)
- επίκτητη HbH σε ΟΜΛ (M6)
- » σε μυελοδυσπλαστικά νοσήματα
- Περίσσεια β-αλυσίδων → κατακρήμνιση εντός των ερυθρών → φαγοκυττάρωση στο σπλήνα(εξαγγειακή αιμόλυση) → διόγκωση του σπλήνα
- Δημιουργία τετραμερούς β4 (HbH)

3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση α-θαλασαιμία)

- Η HbH (τετραμερές β4)
- έχει υψηλή δεσμευτική ικανότητα οξυγόνου
- Δεν παρουσιάζει το φαινόμενο Bohr
- Με αποτέλεσμα
↓↓ απόδοση οξυγόνου στους ιστούς



3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση α-θαλασσαιμία)

Κλινική εικόνα

- Εκδηλώνεται σαν ενδιάμεση β-ΜΑ
- Ήπια, μέτρια ή έντονη αναιμία (Hb 7-10g/dl)
- Σπληνομεγαλία
- ίκτερο

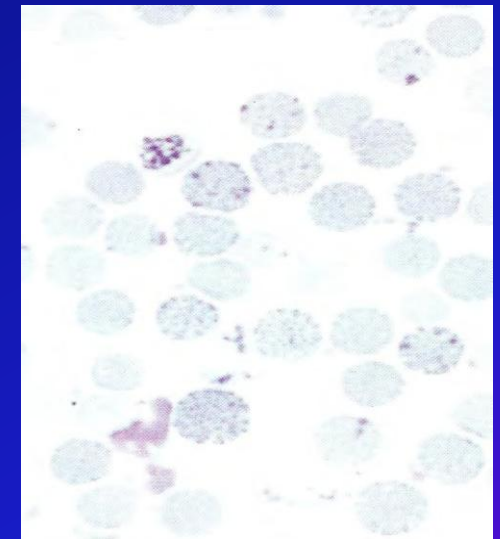
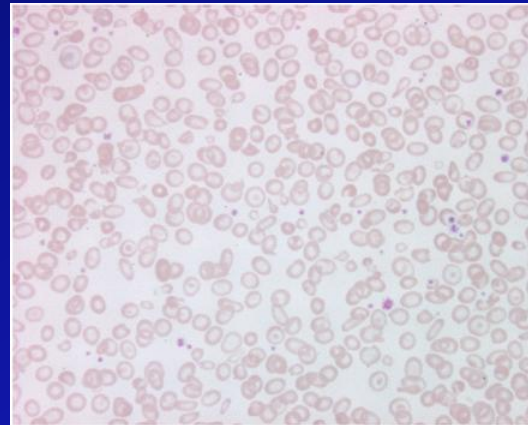
Κλινική εικόνα

- Ή Εκδηλώνεται σαν ομόζυγος β-ΜΑ
- Μέση ή βαριά υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία (Hb 4-10 g/dl)
- Οστικές παραμορφώσεις στο πρόσωπο
- Υπερφόρτωση με σίδηρο
- ΣΔ
- Καρδιακή Ανεπάρκεια

3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση α-θαλασσαιμία)

- **Εργαστηριακά ευρήματα-επίχρισμα περιφερικού αίματος**

- Υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία
- Στοχοκύτταρα
- Σχιστοκύτταρα
- Δακρυοκύτταρα
- Βασεόφιλη στίξη
- Ποικιλοκυττάρωση
- ↑ ΔΕΚ,
- ↑ έμμεσης χολερυθρίνης
- Ευθροκυτταρικά έγκλειστρα (κυανό του κρεζυλίου)



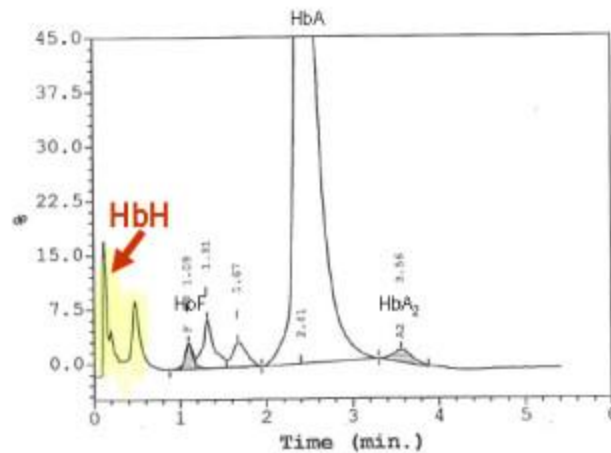
3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση α-θαλασσαιμία)

- **Εργαστηριακά ευρήματα**
- Η Ηλεκτροφόρηση Αιμοσφαιρίνης και η
- Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης HPLC (high performance liquid chromatography)
- HbH 2-40% (συνήθως 8-15%) σημαντικό διαγνωστικό εύρημα
- HbA₂ ↓ ↓
- F ↑ (συνήθως 1-3%)
- HbA (το υπόλοιπο ποσοστό)
- Hb Bart's (5%) σε μερικούς ασθενείς

HPLC and Capillary Hb electrophoresis patterns of an adult with HbH disease. The HbH (β_4 tetramers) peak elutes from the column as a compressed fraction, and as a fast moving fraction in electrophoresis.

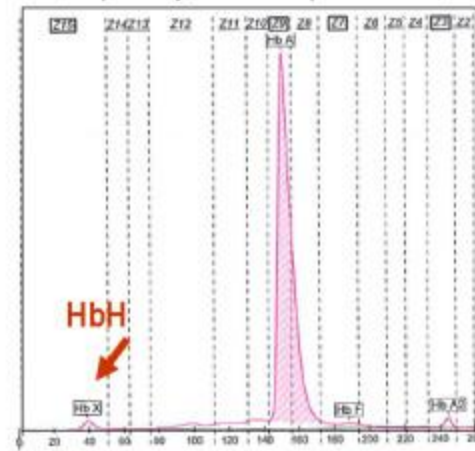
Adult $--/\alpha$

HPLC



Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
F	1.5*	---	1.09	22685
P2	---	4.0	1.31	64164
P3	---	2.5	1.67	40698
A0	---	90.4	2.41	1459856
A2	1.7*	---	3.56	26662

Capillary Electrophoresis



Fractions	%
HbX	1.8
HbA	96.7
HbF	0.5
HbA2	1.0

3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση α-θαλασσαιμία)

- **Θεραπεία**
- Στους περισσότερους ασθενείς
δεν είναι απαραίτητη καμία θεραπεία
- Σε ορισμένους απαιτείται μετάγγιση αίματος

4. Αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's εμβρυϊκός ύδωπας Μείζων α-θαλασσαιμία

- Οφείλεται στην συγκληρονόμηση δύο μεταλλάξεων α⁰ MA
→ ολοκληρωτική απουσία της α-αιμοσφαιρίνης
- Έλλειψη τεσσάρων α-γονιδίων (α4)
- Γονότυπος (--/--)
- Μη συμβατή με τη ζωή, τα έμβρυα πεθαίνουν πριν τη γέννηση τους ή αμέσως μετά (καρδιακή ανεπάρκεια, ατελή οργανογένεση)
- Σχεδόν όλη η Αιμοσφαιρίνη είναι Hb Bart's (γ₄)
- Μικρό ποσοστό Αιμοσφαιρίνη Portland (ζ₂γ₂)

4. Αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's εμβρυϊκός ύδρωπος Μείζων α-θαλασσαιμία

Εργαστηριακή εικόνα

- Βαριά αναιμία (Hb 4-8 g/dl)
- Έντονη ανισοποίκιλοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση
- ↑↑ΔΕΚ
- ↑↑ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα
- Ηλεκτροφόρηση : Hb Bart's 70-90%

Hb H 10-15%

Hb Portland 5-10%

4. Αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's εμβρυϊκός ύδρωπος Μείζων α-θαλασσαιμία

- **Εργαστηριακά ευρήματα**
 - Ηλεκτροφόρηση Αιμοσφαιρίνης και
Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης HPLC (high
performance liquid chromatography)
 - Hb Bart's 70-90%
 - Hb H 10-15%
 - Hb Portland (1,2) 5-10%
 - HbA
 - HbA₂
 - HbF
- Λείπουν Εντελώς

α-θαλασσαιμικά σύνδρομα

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ
Εμβρυϊκός ύδρωπας	<u>Hb Bart (γ_4)</u> μη HbH (β_4) λειτουργικές Hb Portland	α^0 / α^0
Αιμοσφαιρινοπάθεια Η	<u>HbH: 1-30%</u> HbA HbA ₂ : 1-2% Αιμολυτική αναιμία ποικίλης βαρύτητας	α^0 / α^+
Ετερόζυγη και Ομόζυγη α-MA	HbA: κ.φ. MCV, MCH ↓ HbA ₂ : κ.φ. ± ↓ 3-5% Hb Bart κατά τη γέννηση	α^0 / α ή α^+ / α^+
Σιωπηλός φορέας α-MA	HbA: κ.φ. MCV, MCH . ± ↓ ή HbA ₂ : κ.φ. Οριακά ή κ.φ.	α^+ / α

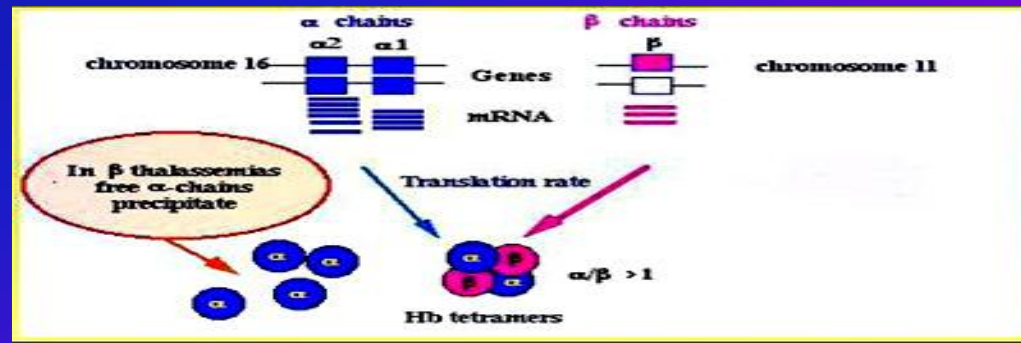
α-Μεσογειακή Αναιμία

	α-θαλασσαιμία-2 (σιωπηλός φορέας)	α-θαλασσαιμία-1 (ελάσσων)	Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση)
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες MCV MCH	Κ.φ./↓	↓	↓
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Κ.φ.	Μικροκυττάρωση υποχρωμία	Ανισοποικιλοκυττάρωση, υποχρωμία, μικροκυττάρωση, στοχοκύτταρα και σχιστοκύτταρα
Ευρήματα από τη γεν.αίματος	Σπανιότατα αναιμία	Ήπια αναιμία ↑RBC	Αναιμία (Hb7-10gr/dl) ΔΕΚ↑
Ερυθροκυτταρικά έγκλειστα (β4)	ΟΧΙ	ΣΥΧΝΑ	ΠΑΝΤΑ
Ηλεκτροφόρηση Hb	Κ.φ.	Κ.φ	HbH: 2-40% (συνήθως 8-15%) HbA2:↓ (σπανιότατα Hb Bart's:5%)
Λόγος α/β αλυσίδων	Κ.φ./↓	↓	↓

β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ

β-θαλασαιμίες

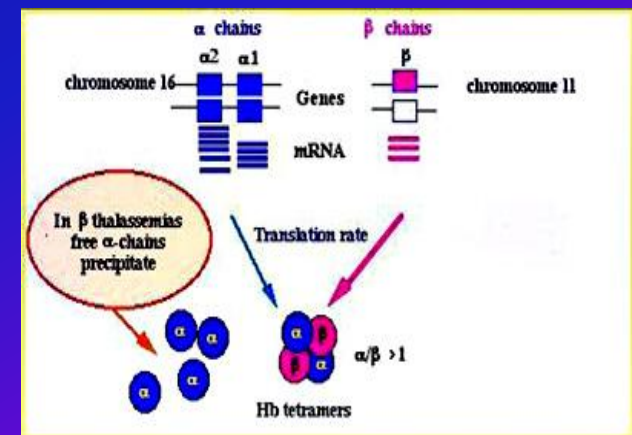
- Οι β-ΜΑ αποτελούν μία ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε ελαττωμένη σύνθεση της β αλυσίδας λόγω μεταλλάξεων του β γονιδίου.
- Το γονίδιο της β αλυσίδας, αιμοσφαιρίνης (Hb β) βρίσκεται στο σύμπλεγμα των β γονιδίων στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 (11p15.5, GenBank: NM_000518)
- Η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται από τη φύση της μετάλλαξης. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα η περίσσεια των α-αλυσίδων να σχηματίζει τετραμερή με σφαιρίνες δ ή γ, σχηματίζοντας αντίστοιχα τις A₂ (σπουδαία διαγνωστική αξία) και F.



- Περισσότερες από 200 μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα ότι επηρεάζουν την έκφραση των β γονιδίων αιμοσφαιρίνης. Σε αντίθεση με την α MA η πλειοψηφία των μεταλλάξεων αυτών είναι σημειακές νουκλεοτιδικές αλλαγές (αντικαταστάσεις μιας βάσης, ελλείμματα ή ενθέσεις λίγων νουκλεοτιδίων). Στους πληθυσμούς τους οποίους η MA είναι συχνή, την πλειοψηφία των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων καλύπτουν λίγες κοινές μεταλλάξεις και στα υπόλοιπα παθολογικά αλληλόμορφα συναντάται ένας μεγαλύτερος αριθμός σπάνιων μεταλλάξεων

- Στον Ελληνικό χώρο, οι γενετικές διαταραχές που ευθύνονται για τη β ΜΑ, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια.
- Από μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με β ΜΑ και μεγάλο αριθμό ετεροζυγωτών έχουν καταγραφεί περίπου 35 σημειακές μεταλλάξεις που εντοπίζονται στο β γονίδιο αιμοσφαιρίνης από τις οποίες οι 11 εξ αυτών καλύπτουν περίπου το 98% των παθολογικών αλληλομόρφων

- Οι μεταλλάξεις οι οποίες περιορίζουν τη σύνθεση των β αλυσίδων αιμοσφαιρίνης είναι γνωστές ως μεταλλάξεις β^+ (βήτα συν) MA,
- ενώ αυτές οι οποίες καταργούν ολοκληρωτικά τη σύνθεσή τους ως μεταλλάξεις β^0 (βήτα μηδέν) MA.
- Κάποιες μεταλλάξεις που επιτρέπουν σε ένα μεγάλο βαθμό τη σύνθεση των β αλυσίδων είναι γνωστές ως μεταλλάξεις β^{++} .



- Οι περισσότερες μεταλλάξεις β^0 και β^+ έχουν επίπτωση στον αιματολογικό φαινότυπο των φορέων όπως:
 - \uparrow RBC
 - \downarrow (MCV 60-70fl)
 - \downarrow (MCH 19-23pg),
 - \uparrow (Hb A₂) συνήθως μεταξύ 4-6%.

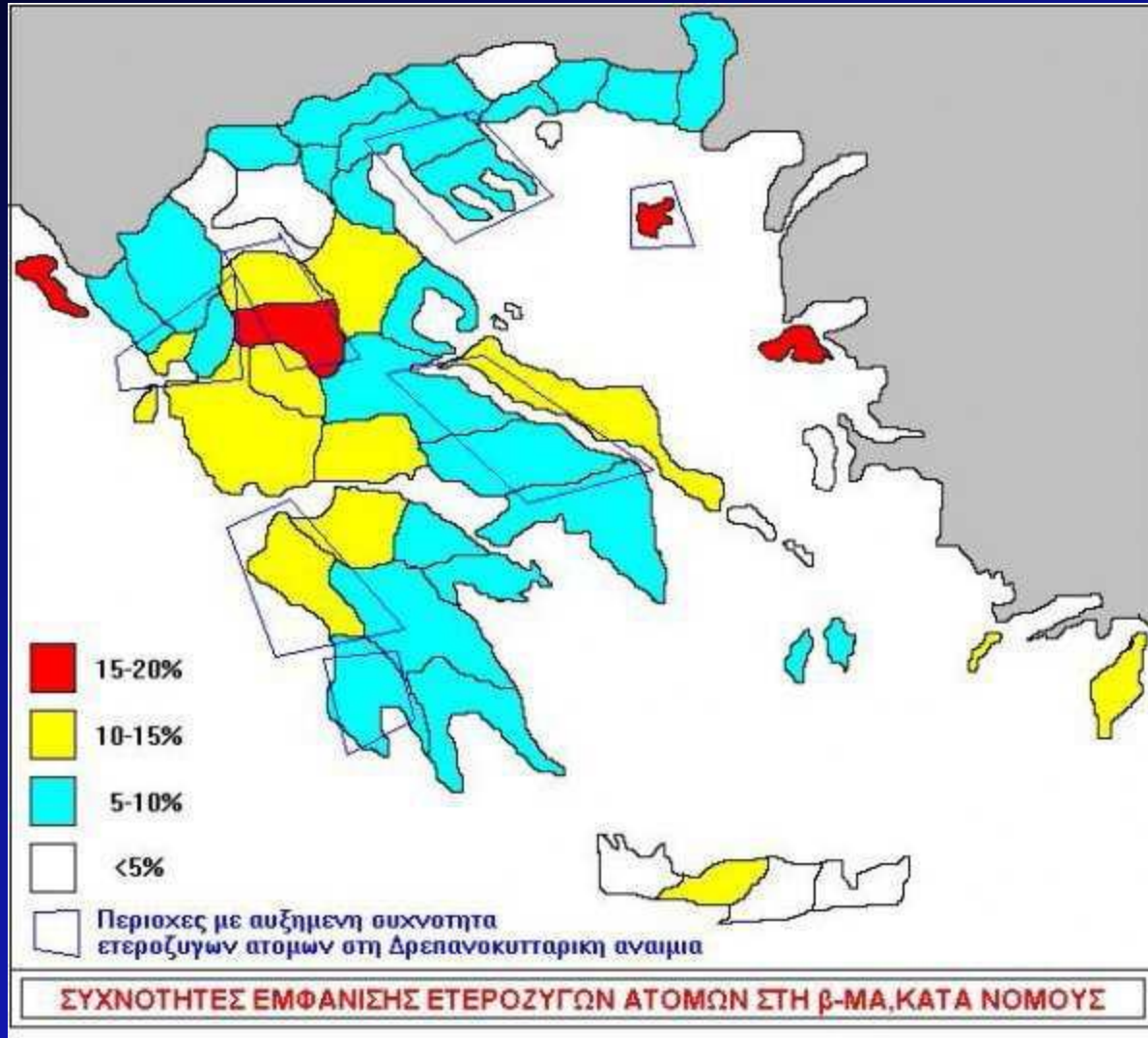
Παρ' όλα αυτά υπάρχουν εξαιρέσεις του φαινοτύπου αυτού όπως στις περιπτώσεις:

- ❖ «σιωπηλών φορέων» με φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό φαινότυπο
- ❖ φορείς με μειωμένο MCV και MCH, άλλες φορές με φυσιολογικά επίπεδα Hb A₂ (<3.4%) ή συχνά με αυξημένα επίπεδα Hb A₂ (>6%).
- ❖ Ορισμένοι φορείς συγκεκριμένων μεταλλάξεων β MA έχουν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα Hb F (>2% - <5%), και οι φορείς δβ MA συνήθως έχουν ελαφρώς μειωμένους ερυθροκυτταρικούς δείκτες με αξιοσημείωτη αύξηση της Hb F (>5% και <10%) και φυσιολογικά ή ελαφρώς μειωμένα επίπεδα Hb A₂.

- ❖ Οι σημειακές μεταλλάξεις που ευθύνονται για τη β-MA ομαδοποιούνται με βάση το μηχανισμό που τροποποιούν τη σύνθεση των β αλυσίδων δηλαδή τη μεταγραφή, την επεξεργασία ή τη μετάφραση του RNA.
- ❖ β⁰ MA.
 - Τέτοιες μεταλλάξεις είναι η **IVSI-1G>A** η οποία είναι πολύ κοινή στις μεσογειακές χώρες, τη Μέση Ανατολή και την Ανατολική Ευρώπη,
 - ή την **IVSI-1G>T** που είναι κοινή στην Ινδία και την Κίνα.
- ❖ β⁺ MA από ήπιο έως βαρύ.
 - **IVSI-5G>C** η οποία είναι βαριά μετάλλαξη και πιο συχνή στην Ινδία, Κίνα και Μέση Ανατολή,
 - **IVS I-5 G->A** που απαντάται στο πληθυσμό μας,
 - **IVSI-110G>A** η οποία είναι κοινή στη Μεσόγειο, τη Μέση Ανατολή και την Ανατολική Ευρώπη
 - **IVSII-654C>T** που είναι κοινή στη ΝΑ Ασία και την Κίνα.
- ❖ β⁺⁺ MA
 - **IVSI-6T>C** συναντάται σε όλα τα κράτη γύρω από τη Μεσόγειο, τη Μέση Ανατολή και την Ανατολική Ευρώπη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4
ΕΙΔΟΣ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΕ ΑΡΡΩΣΤΟΥΣ
ΜΕ ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΑΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ
β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Mutations	Alleles per cent major	Intermedia
β⁰ (severe)		
Cd39	16.5	11.0
IVSI-1	12.2	7.0
IVSII-1	2.7	8.5
FSC-6	2.1	
(δβ ⁰) Sic	2.1	5.0
Cd 6	0.2	3.0
8 others/<2%	3.2	-
Total	39.0	34.5
β⁺ (severe)		
IVS-1-110	44.0	13.0
IVS-II-745	5.6	1.0
IVS-I-5/δ Coriu del	1.1	4.0
3 others/<2%	5	-
Total	51.2	18.0
β⁺⁺ mild and		
β⁺⁺⁺ very mild		
IVS-1-6	7.0	14.0
-87	1.8	7.0
-28 A→G	0.2	3.0
Poly A	0.2	11.0
+1480 (C→T)	-	2.0
-101 (C→T)	-	9.0
+33 p	-	LO
Total	9.2	47.0



ΟΜΟΖΥΓΗ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ Ή ΜΕΙΖΟΝ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΤΗΛΑΣΕΕΜΙΑ ΜΑJΟR Ή ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ COOLEY

Πρόκειται για ασθενείς με

ομζυγωτία ($\beta^0\beta^0$, $\beta^+\beta^+$)

ή

συνδυασμένη ετεροζυγωτία ($\beta^0\beta^+$) β θαλασσαιμίας

Η ζωή των ασθενών
εξαρτάται άμεσα από τη
μετάγγιση αίματος
ήδη από την πρώιμη
παιδική ηλικία



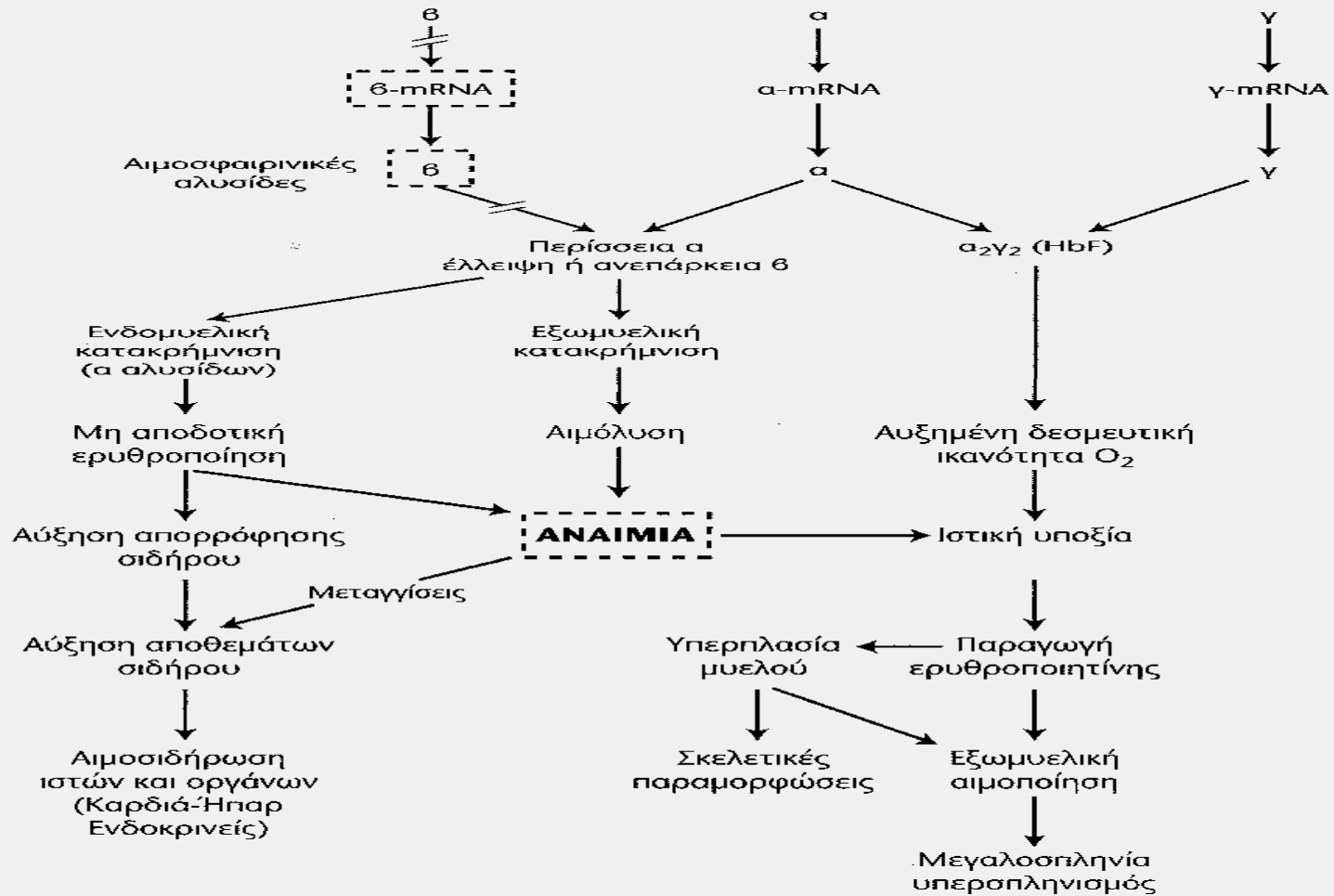
Μετά τον 3^ο-6^ο μήνα το παιδάκι εμφανίζει :

- ✓ Έντονη ωχρότητα (λόγω αναιμίας)
- ✓ Λεμονοειδή απόχρωση (λόγω ίκτερου)
- ✓ Ηπατοσπληνομεγαλία
- ✓ Υπολείπεται σε ανάπτυξη (λόγω ιστικής υποξίας)

Παθοφυσιολογία των κλινικών εκδηλώσεων

- Η έλλειψη ή η μειωμένη παραγωγή β αλυσίδων συνοδεύεται από υπερπαραγωγή
 - γ-αλυσίδων και δ-αλυσίδων
 - Οι α-αλυσίδες που περισσεύουν σχηματίζουν τετραμερή (α_4) που κατακρημνίζονται και προκαλούν:
 - ✓ πρόωρο θάνατο των ερυθροβλαστών εντός του μυελού (ενδομυελική καταστροφή)
 - ✓ πρόωρη φαγοκυττάρωση των ερυθροκυττάρων στο σπλήνα (εξαγγειακή αιμόλυση).

Παθοφυσιολογία των κλινικών εκδηλώσεων



Κλινική εικόνα

- ❑ Η μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και η ελαττωμένη επιβίωση των ερυθροκυττάρων οδηγούν σε:
 - ✓ Χρόνια Αιμολυτική Αναιμία
 - ✓ Ίκτερο
 - ✓ Συνεχή εμφάνιση Χολολιθίασης
- ✓ Η Αναιμία → Χρόνια Ιστική Υποξία → Υπολειπόμενη Σωματική Ανάπτυξη του μικρού ασθενούς
- ✓ ↑ σημαντικά τα επίπεδα σιδήρου και κίνδυνος εναπόθεσή του σε καρδιά και ήπαρ (διόγκωση ήπατος)

Κλινική εικόνα

□ Η αυξημένη ενδομυελική ερυθροποίηση οδηγεί σε:

Παραμόρφωση των οστών, ιδιαίτερα

Οστών Κρανίου-Προσώπου .

✓ Χαρακτηριστική η Προβολή του Μετώπου

✓ Διαταραχές της Θέσης Έκφυσης των δοντιών

✓ Αύξηση του εύρους της
διπλής του κρανίου

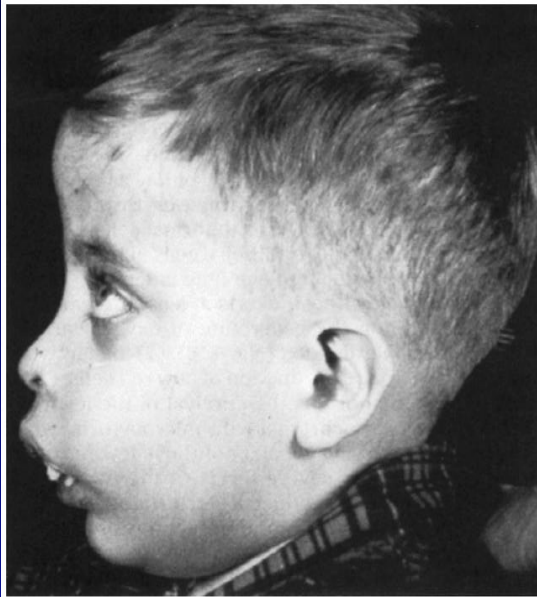
(χαρακτηριστική είναι

η ακτινολογική εικόνα

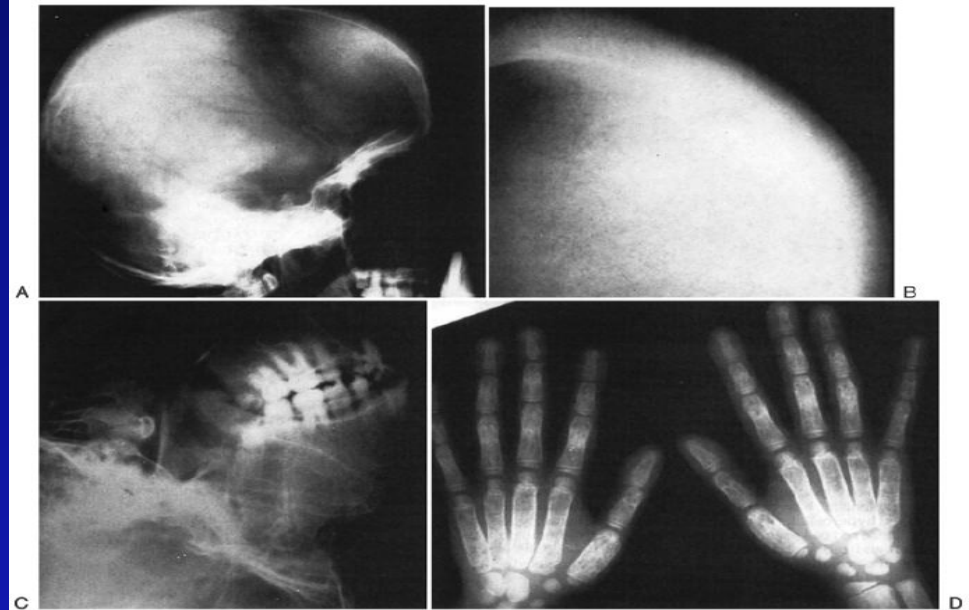
που μοιάζει με βούρτσα)



ΟΜΟΖΥΓΗ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ



(From Jurkiewicz MJ, Pearson HA, Furlow LT Jr: Reconstruction of the maxilla in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 165:437-442, 1969.)
Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.



(From Pearson HA, Benz EJ Jr: Thalassemia syndromes. In Miller DR, Baehner RL, McMillan CW (eds): *Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 5th ed. CV Mosby, St. Louis, 1984, pp 439-467.)
Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

Κλινική εικόνα

□ Η εξωμυελική ερυθροποίηση συνεπάγεται

✓ Ηπατομεγαλία

✓ Υπερσπληνισμό → Αναιμία(επιδείνωση της αναιμίας)

→ θρομβοπενία

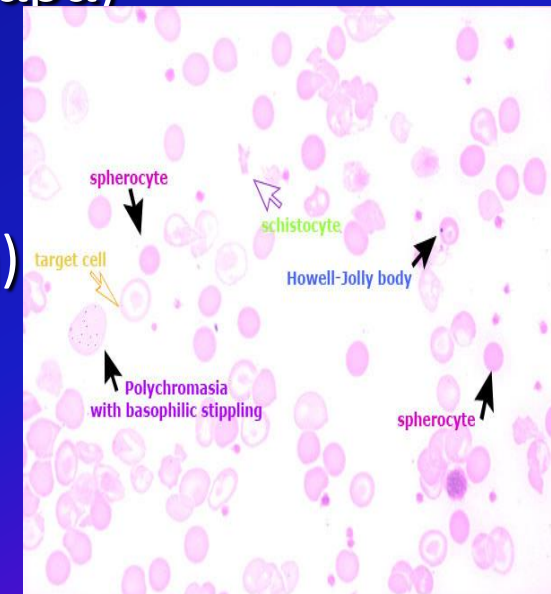
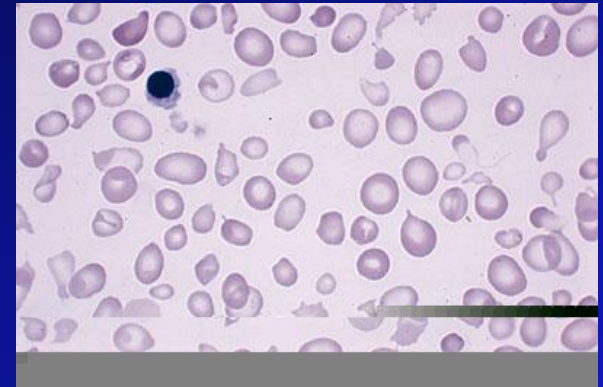
→ λευκοπενία (ευαισθησία σε λοιμώξεις)

Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται πολλές

μεταγγίσεις- αποσιδήρωση

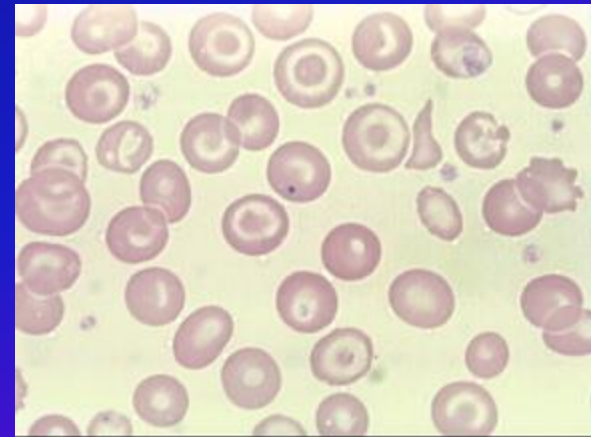
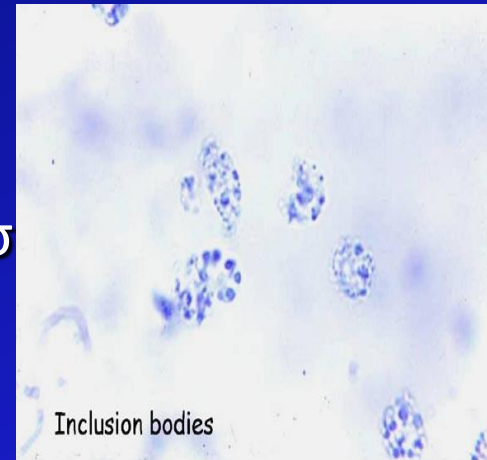
Εργαστηριαρά Ευρήματα

- Αναιμία Υπόχρωμη Μικροκυτταρική
- Έντονη Υποχρωμία, Πολυχρωμασία, Μικροκυττάρωση, Ανισοκυττάρωση, Ποικιλοκυττάρωση (συχνά Δακρυοκύτταρα, Στοχοκύτταρα, Σχιστοκύτταρα)
- Βασεόφιλη Στίξη
- Βαριά Αναιμία Hb 2-7 g/dl (χωρίς μετάγγιση)
- ↓↓(MCV, MCH, MCHC)
- ↑RDW
- Παρουσία Ερυθροβλαστών στο Περιφερικό Αίμα



Εργαστηριαρά Ευρήματα

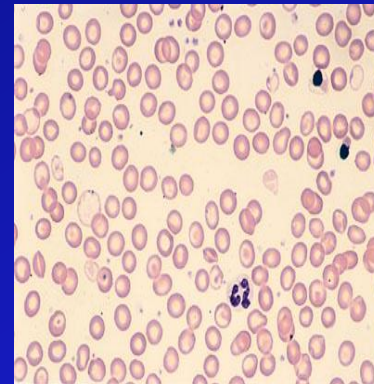
- Ανεύρεση ερυθροκυτταρικών εγκλείστων (περίσσεια α-αλυσίδων)
με χρώση κυανού του μεθυλενίου
- ↑ WBC λευκυττάρωση, ↑ PLT θρομβοκυττάρωση ενώ στον υπερπληνισμό
- ↓ WBC λευκοπενία, ↓ PLT θρομβοπενία
- εμφανίζονται σωματία Howell-Jolly
- ↑ ΔΕΚ



Εργαστηριακά Ευρήματα

Βιοχημικά ευρήματα αιμολυτικών αναιμιών (εξαγγειακή αιμόλυση)

- ↑ έμμεση Χολερυθρίνη
- ↑ ουροχολινογόνου ούρων
- ↑ LDH
- ↑ K^+
- ↑ Σιδήρου
- ↑ φερριτίνης

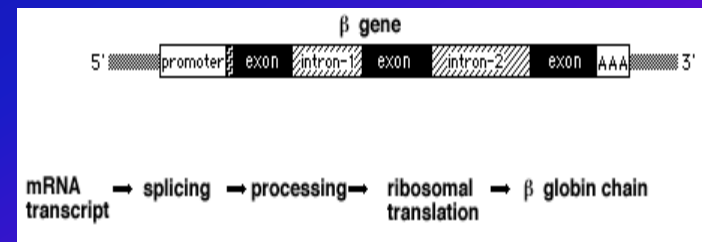
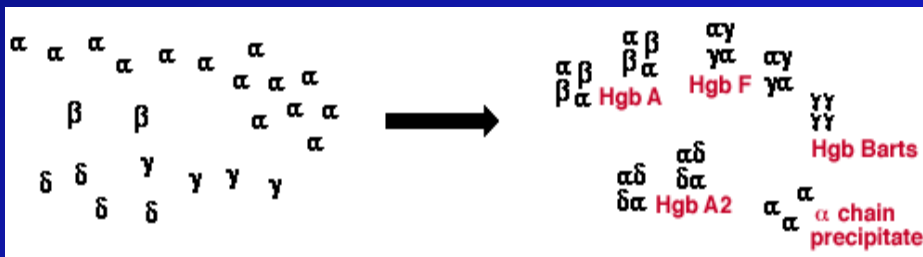
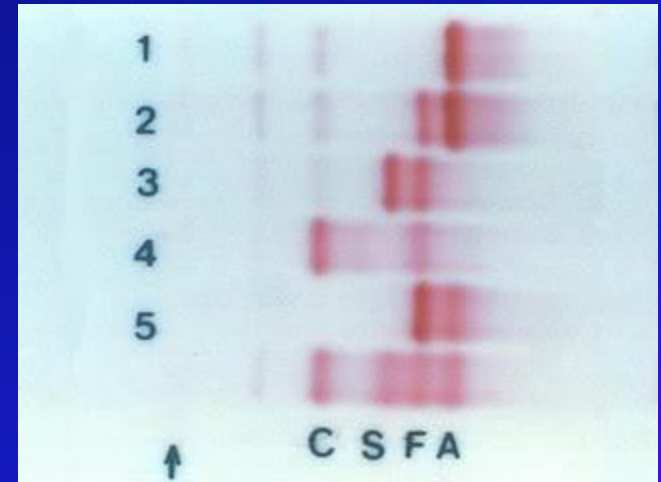


Εργαστηριακά Ευρήματα

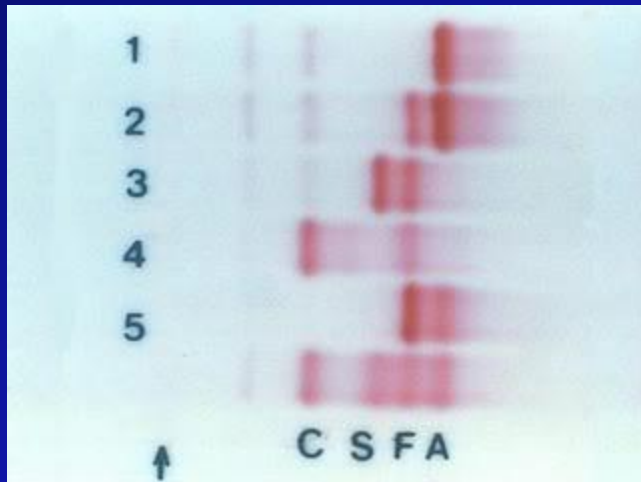
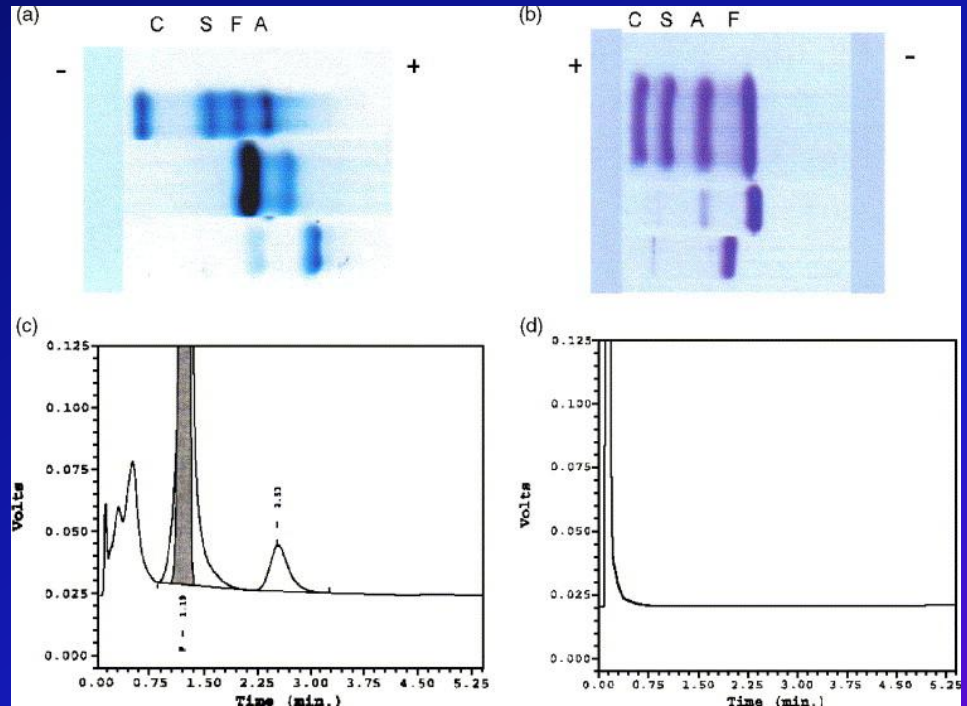
- **Στο μυελό**
- έντονη ερυθροβλαστική αντίδραση
- (δυσερυθροποίηση και έντονη εναπόθεση αιμοσυδερίνης μέσα στις ερυθροβλάστες και έξω από αυτές.)
- **σιδηροβλάστες**

Εργαστηριαρά Ευρήματα

- Η Ηλεκτροφόρηση Αιμοσφαιρίνης και η HPLC
- Πλήρη έλλειψη ή ελάττωση της HbA
- β^0/β^0 HbF 100%
- β^0/β^+ ή β^+/β^+ HbF 70-80%
- HbA₂ ↑/κ.φ./↓
- Hb Bart's (μικρή ποσότητα συχνά)



Hemoglobin electrophoresis at alkaline pH (a) and acid pH (b) of a normal 26-week-old fetus (lane 2) and a Hb Bart's fetus (lane 3). A, S, F, and C mark the migrations of hemoglobins A, HbS, HbF and HbC respectively. HPLC chromatograms of the same normal fetus (c) and Hb Bart's fetus (d).



Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	↓↓ (RDW ↑)
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Διαφόρου βαθμού υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη και πολυχρωματοφιλία δακρυοκυττάρων, σχιστοκυττάρων και εμπύρηνων ερυθρών.
Επίπεδα Hb	Hb 2-7 g/dl χωρίς μεταγγίσεις
WBC, PLT	↑ (εκτός εάν υπάρχει υπερσπληνισμός)
Μυελός	Εντονότατη ερυθροβλαστική αντίδραση με έκδηλη δυσερυθροποίηση και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης μέσα και έξω από τις ερυθροβλάστες
Ηλεκτροφόρηση Hb	β ⁰ /β ⁰ HbF 100% β ⁰ /β ⁺ ή β ⁺ /β ⁺ HbF 70-80% HbA ₂ ↑/κ.φ./↓
Λόγος α/β αλυσίδων	↑
ΩΑΕ	↑

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΝ ΚΑΙ ΟΜΟΖΥΓΩΝ β ΚΑΙ δβ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.

Τύποι β, δβ μεσογειακής αναιμίας	Hb	MCH	Ετερόζυγοι		HbA2 %	HbF %	Ομόζυγοι	
			MCV	αντίσταση ερυθρών			HbA %	HbF %
β⁰								
--Υψηλή A ₂	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	0	~ 100
--Υψηλή A ₂ +F (>4%) (Dutch)	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	>4	0	~ 100
β⁺ (υψηλή A₂)								
--Βαρύς	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	<40	>60
--Ήπιος								
α) Negro	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	40-70	30-60
β) Mediterranean (β ^{**})	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	70-85	15-30
β φυσιολογική A₂ και F								
--Τύπος 1 (β ^{**}) (σιωπηρός)	Φ	Φ	Φ	Φ	<3.6	<3		
--Τύπος 2 (β ⁺ ή β ⁰)	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	<3.6	<3		80-100
δβ								
--Υψηλή F	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	<3.6	4-20	0	100
--δβ (Lepore)	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	Hb Lepore 8-10		Hb Lepore 8-10	80

Φ: Φυσιολογική, Μ: Μειωμένη, Α: Αυξημένη.

Επιπλοκές

- ❖ Επιπλοκές οφείλονται στις συνεχείς μεταγγίσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την υπερφόρτιση των ιστών με σίδηρο
- ✓ Υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη
- ✓ Ορμονικές επιπλοκές
- ✓ Διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης
- ✓ Μυοκαρδιοπάθεια
- ✓ Ηπατική ίνωση

(συνέχεια)

- ❖ Τη Χρόνια Αιμόλυση
- ❖ Χολολιθίαση
- ❖ Λοιμώξεις
- ❖ Θρομβωτικά Επεισόδια
- ❖ Οστεοπενία
- ❖ Νεφρική δυσλειτουργία
(στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο)

Θεραπεία

1. Μεταγγίσεις αίματος
2. Αποσιδήρωση
3. Συμπτωματική Αγωγή
4. Σπληνεκτομή (ενδεχομένως)
5. Μεταμόσχευση του μυελού των οστών
6. Γονιδιακή θεραπεία (διαφαίνεται πραγματοποιήσιμη στο μέλλον)

Μεταγγίσεις αίματος

- Η Hb πρέπει να διατηρείται (9-10,5 g/dl)

Όταν αρχίζουν έγκαιρα οι μεταγγίσεις:

- ✓ καταστέλλεται η αυξημένη Ερυθροποίηση
- ✓ δεν επεκτείνεται ο Μυελός των Οστών
- ✓ δεν παρατηρείται Αιμόλυση
- ✓ ανάπτυξη είναι σχεδόν Φυσιολογική

Αποσιδήρωση

από το στόμα

- Δεφεριπρόνη (deferiprone-Ferriprox)
Προκαλεί αρθρίτιδα 25%
- Δεφερασιρόξη (deferasirox-Exjade) νεότερο

Σπληνεκτομή

Επιβάλλεται σε ασθενείς όπου παρατηρείται:

- Ελάττωση της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων
- Αύξηση της συγκέντρωσης σιδήρου
- Αύξηση του μεγέθους του σπλήνα
- Σοβαρή λευκοπενία, θρομβοπενία
λόγω υπερσπληνισμού

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών
Κυττάρων

- Μυελό των οστών
- Περιφερικό αίμα (λιγότερα συχνά)
- Ομφάλιου λώρου (σπανιότερα)

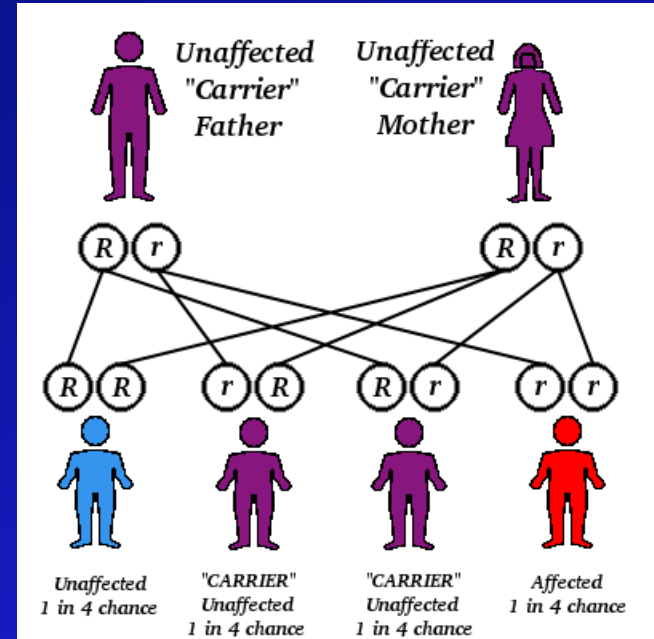
Γονιδιακή Θεραπεία

Αντικατάσταση του παθολογικού γονιδίου
στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα
(προοπτική στο μέλλον)



Ετέροζυγη β-θαλασσαιμία (Thalassemia Minor)

- Ετεροζυγωτία (β/β^0 ή $\beta/\beta^{+}/++$)
- Φορείς της νόσου :
 - Ελλάδα 7,5%
 - Κύπρος Σαρδηνία 15-17%
 - Μαύρη φυλή 0,5-1%

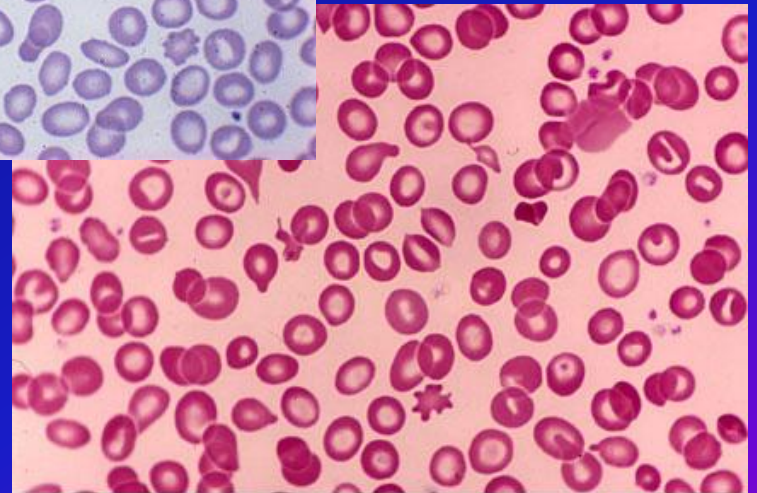


Κλινική Εικόνα

- Ασυμπτωματικά άτομα
 - Εύκολα αναπτύσσου αναιμία μετά από σιδηροπενία (κύηση) ή λοίμωξη
- I. Ασθενείς με γονίδιο ελαφράς ετερόζυγης (β^+) MA
ασυμπτωματικά με ελαφρά μικροκυττάρωση
 - II. Ασθενείς με γονίδιο ετερόζυγης (β^0) MA
μπορεί να έχουν :
 - ήπια αναιμία
 - δικτυοερυθροκυττάρωση
 - σπληνομεγαλία

Εργαστηριακά ευρήματα ετερόζυγος β-Μ.Α.

- **Επίχρσιμα περιφερικού αίματος**
- Υποχρωμία
- Ποικιλοκυττάρωση
- Μικροκυττάρωση
- Στοχοκυττάρωση
- Πολυχρωμασία
- Βασεόφιλη στίξη



Source: Lichtman MA, Shafer MS, Felgar RE, Wang N:
Lichtman's Atlas of Hematology: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Εργαστηριακά ευρήματα ετερόζυγος β-Μ.Α.

- **Γενική Αίματος**
- Επίπεδα Hb > 10 g/dl
- RBC ελαφρά ↑
- WBC ελαφρά ↑ (μερικές φορές)
- MCV ↓
- MCH ↓ , με **cut-off < 27pg** χρησιμοποιείται ως screening
- MCHC εξαρτάται από τον αιματολογικό αναλυτή
- RDW ΚΦ
- **Μυελός των οστών**
- Ήπια ερυθροβλαστική αντίδραση

Εργαστηριακά ευρήματα ετερόζυγος β-ΜΑ

- **Μελέτη Αιμοσφαιρινών**
- Hb A₂ ↑ (3.5%-5.5%)
- Hb F ΚΦ ή ελαφρά ↑
- Hb F 7% (εάν υπάρχει β/β⁰)

Εργαστηριακά ευρήματα ετερόζυγος β-MA

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες MCV,MCH,MCHC	↓	(RDW: κ.φ.)
Επίχρυσμα περιφερικού αίματος	Διαφόρου βαθμού υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη και πολυχρωματοφιλία	
Επίπεδα Hb	Συνήθως φυσιολογικά Hb >10gr/d	
RBC	↑	
Μυελός	Ήπια ερυθροβλαστική αντίδραση	
Ηλεκτροφόρηση Hb	HbA2 ↑ (3,5%-5,5%) HbF κ.φ./↑ (αν υπάρχει β/β ⁰ 7%)	
Λόγος α/β αλυσίδων	↑	
ΩΑΕ	↑	

Ποικιλίες β γονιδίου

- A2 >3,5%, F 1-3%
- A2 ≥6%, F 3-15%
- A2 3,5-4% MCV, MCH ±↓
- A2 <3%, MCV, MCH οριακά
- A2 >3,5% MCV-MCH ±
- Τυπική β ετεροζυγώτες (30% των περιπτώσεων)
- β- ετεροζυγώτες (~15%)
- β- ετεροζυγώτες Σχετικά ήπια μετάλλαξη IVSI-6
- Ήπιοι β-ετεροζυγώτες (-101/N1)
- Διπλοί ετεροζυγώτες α+β
Έλεγχος γονέων-βιοσύνθεση-DNA

Διαφορική Διάγνωση Ετερόζυγης β ΜΑ Σιδηροπενικής Αναιμίας

	Ετερόζυγη β θαλασσαιμία	Σιδηροπενική αναιμία
Ερυθροκύτταρα	Ελαφρώς ↑	Ελαφρώς ↓ ή ΚΦ
MCV	< 75 fl	>75fl
MCH	<27 pg	>27pg
RDW	φυσιολογικό	↑
Ανισοκυττάρωση	συνίθως όχι	συνίθως ναι
Στοχοκύτταρα	συχνά	σπάνια
Ελλειπτοκύτταρα	σπάνια	συχνά
Βασεόφιλη στίξη	συχνά	σπάνια
Ανισοχρωμασία	σπάνια	συχνά

Διαφορική Διάγνωση Ετερόζυγης β ΜΑ Μικροκυτταρικές Αναιμίες

	Hb	MCV	RDW	Φερρι- τίνη	Σίδηρος	Ηλεκτροφ.Ηb	Fe μυελού οστών
Σιδηροπενική	↓	↓	↑	↓	↓	ΚΦ	↓
β.Μ.Α. ετεροζυγώτης	↓	↓	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ	A2 ↑ F ΚΦ/↑	ΚΦ
β.Μ.Α. ομοζυγώτης	↓	↓	ΚΦ	↑	↑	F↑ 70%-100%	↑
Αιμοσφαιρι- νοπάθεια Η	↓	↓	↑	ΚΦ/↑	ΚΦ/↑	Αιμοσφ/νη Η	↑
Αν. Χρ.Νόσου	↓	ΚΦ/ ↓	ΚΦ	ΚΦ/↑	↓	ΚΦ	ΚΦ/↑
Σιδηροβλαστι- κή	↓	ΚΦ	↑	ΚΦ/↑	ΚΦ/↑	ΚΦ	↑

Αντιμετώπιση ετερόζυγος β-ΜΑ.

- ✓ Διάγνωση
- ✓ Οικογενειακός προγραμματισμός
- ✓ Όχι άσκοπη χορήγηση σιδήρου
- ✓ Συνιστάται δια βίου χορήγηση 0,5mg /die

Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (thalassemia intermedia)

- **Γονότυπος (β^+/β^+ ή β^0/β^{++})**
- Ενδιάμεση κλινική κατάσταση μεταξύ ετερόζυγης –μείζονος ΜΑ
- Μέτρια Αναιμία
- Δεν απαιτείται μετάγγιση αίματος
- Μακρά επιβίωση

Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (thalassemia intermedia)

Εργαστηριακά ευρήματα

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)



Επίχρισμα περιφερικού αίματος

Ευρήματα ετερόζυγης β.ΜΑ σε εντονότερο βαθμό με συχνή εμφάνιση και εμπύρηνων ερυθρών

Επίπεδα Hb

7-10 g/dl

Μυελός

Έντονη ερυθροβλαστική αντίδραση

Ηλεκτροφόρηση Hb

Τα ευρήματα εξαρτώνται από το είδος της γενετικής διαταραχής
HbF: 30-50% (συχνά ~ 90%),
HbA₂ >4%

Λόγος α/β αλυσίδων



Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (thalassemia intermedia) διαφορική διάγνωση

Μείζων β θαλασσαιμία Ενδιάμεση β θαλασσαιμία

Κλινική Εικόνα

Ηλικία εμφάνισης

<2 ετών

>2ετών

Επίπεδα Hb

2-7 g/dl

7-10 g/dl

Διόγκωση
σπληνός/ήπατος

έντονη

Μέτρια έως έντονη

Εργαστηριακή εικόνα

Hb F

>50%

10-50% (μπορεί και 100%)

Hb A₂

<4%

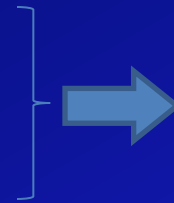
>4%

Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (thalassemia intermedia)

- **Αντιμετώπιση**

- Σοβαρές καταστάσεις

- Βαριά αναιμία
- Οστικές παραμορφώσεις
- Υπολειπόμενη ανάπτυξη



συνεχή ή περιστασιακή
μετάγγιση αίματος

- Ηπιότερες καταστάσεις

- Παρακολούθηση
- Συμπτωματική αγωγή

δβ θαλασσαιμία

Οφείλεται σε έλλειψη μεγάλων τμημάτων τόσο του δ όσο και του β γονιδίου (δβ)⁰

- **Κλινική εικόνα**

- Η ετερόζυγη μορφή μοιάζει με τη ετερόζυγη β θαλασσαιμία

Ασυμπτωματική

σπληνομεγαλία συχνότερα σε Ιταλούς και Έλληνες

- Η ομόζυγη μορφή είναι σπάνια

μοιάζει με την ενδιάμεση β θαλασσαιμία

συχνότερα σε Ινδιάνους και Κινέζους

δβ θαλασσαιμία

εργαστηριακά ευρήματα

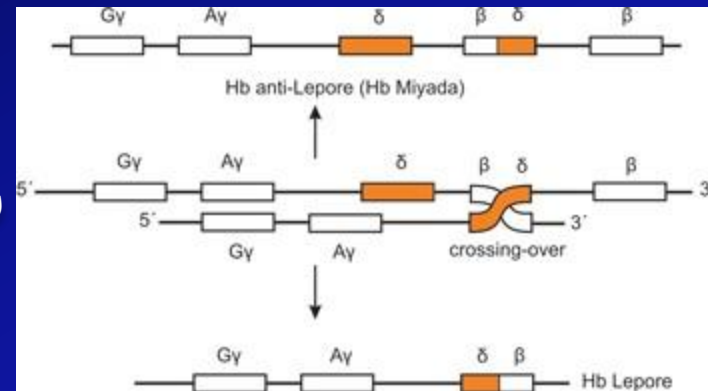
(δβ) ^ο	Ετερόζυγη	Ομόζυγη
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	κ.φ./↓	↓
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ευρήματα ετερόζυγης β.ΜΑ	Ευρήματα ετερόζυγης β.ΜΑ εντονότερου βαθμού
Ηλεκτροφόρηση Hb	HbA ₂ <3%, Hb F 5% -20%	HbA ≈ 100% Hb F = ίχνη HbA ₂ =0
Διαφοροδιάγνωση	ετερόζυγης δβ ΜΑ	Ετερόζυγης β ΜΑ
	Hb F 5% -20%	Hb F < 5%

Hb Lepore

Η αιμοσφαιρίνη Lepore (haemoglobin Lepore)

είναι μία υβριδική αιμοσφαιρίνη που οφείλεται στη σύντηξη μέρους του γονιδίου της δ αλυσίδας με μέρος του γονιδίου της β αλυσίδας. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία ενός $\delta\beta$ υβριδικού γονιδίου (και καθόλου φυσιολογικών δ ή β γονιδίων)

το οποίο κωδικοποιεί την αιμοσφαιρίνη Lepore, και ενός $\beta\delta$ υβριδικού γονιδίου (και φυσιολογικών β και δ γονιδίων) το οποίο κωδικοποιεί την αιμοσφαιρίνη αντι-Lepore γνωστή και ως αιμοσφαιρίνη Miyada (σχ.). Η σύντηξη μπορεί να συμβεί σε τρία διαφορετικά σημεία και έτσι υπάρχουν τέσσερες ποικιλίες Hb Lepore: η Hb Lepore Boston, η Hb Lepore Hollandia, η Hb Lepore Baltimore και η Hb Lepore Xanthi. Η Hb Lepore συντίθεται σε χαμηλότερο ρυθμό απ' ό,τι η β αλυσίδα και έτσι κλινικά εκδηλώνεται ως α θαλασσαιμία. Η Hb Lepore κινείται μαζί με την HbS κατά την ηλεκτροφόρηση σε αλκαλικό pH, αλλά η δοκιμασία δρεπάνωσης είναι αρνητική .



Hb Lepore

	Ετερόζυγη	Ομόζυγη
Επιδημιολογία	Ιταλία (Νάπολη) Ελλάδα (Μακεδονία) Κούβα Καραϊβική	
Κλινική εικόνα	ασυμπτωματική	Εικόνα ομόζυγης β MA
Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)	↓	↓
	Hb Lepore: 10-15% HbF: 1,5-18% HbA2 ↓	Hb Lepore: 20% HbF: 80% HbA: 0%, HbA2: 0%
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Διαταραχές ετερόζυγης β.ΜΑ	
ΔΙΠΛΕΣ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΕΣ	Hb Lepore / HbS Hb Lepore / β.ΜΑ	

Κληρονομική παραμονή της Hb F

- Η κληρονομική παραμονή της Hb F (HPFH-hereditary persistence of fetal haemoglobin)
- Αναφέρεται συχνότητα 0,25%

- **HPFH χωρίς απώλεια γονιδίων**

Παγκυτταρική μορφή F:15-20%
(ελληνικού τύπου)

Ετεροκυτταρική μορφή F:4-10%
(βρετανικού τύπου)

- **HPFH με απώλεια γονιδίων**

Παγκυτταρική μορφή (νεγρικού τύπου)

ομοζυγώτες F:100%

ετεροζυγώτες F:20%-35%

ΆΛΛΕΣ ΜΙΚΤΕΣ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΕΣ

- **HbS/Hb Lepore**

Στην ηλεκτροφόρηση Hb (ΟΞΙΝΟ ΡΗ)

HbS: 60-90% HbF: 5-25%

Hb Lepore: 10-15%

- **HbS/δβ0**

Στην ηλεκτροφόρηση Hb

HbS: 65-85% HbF:15-35%

II. Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα

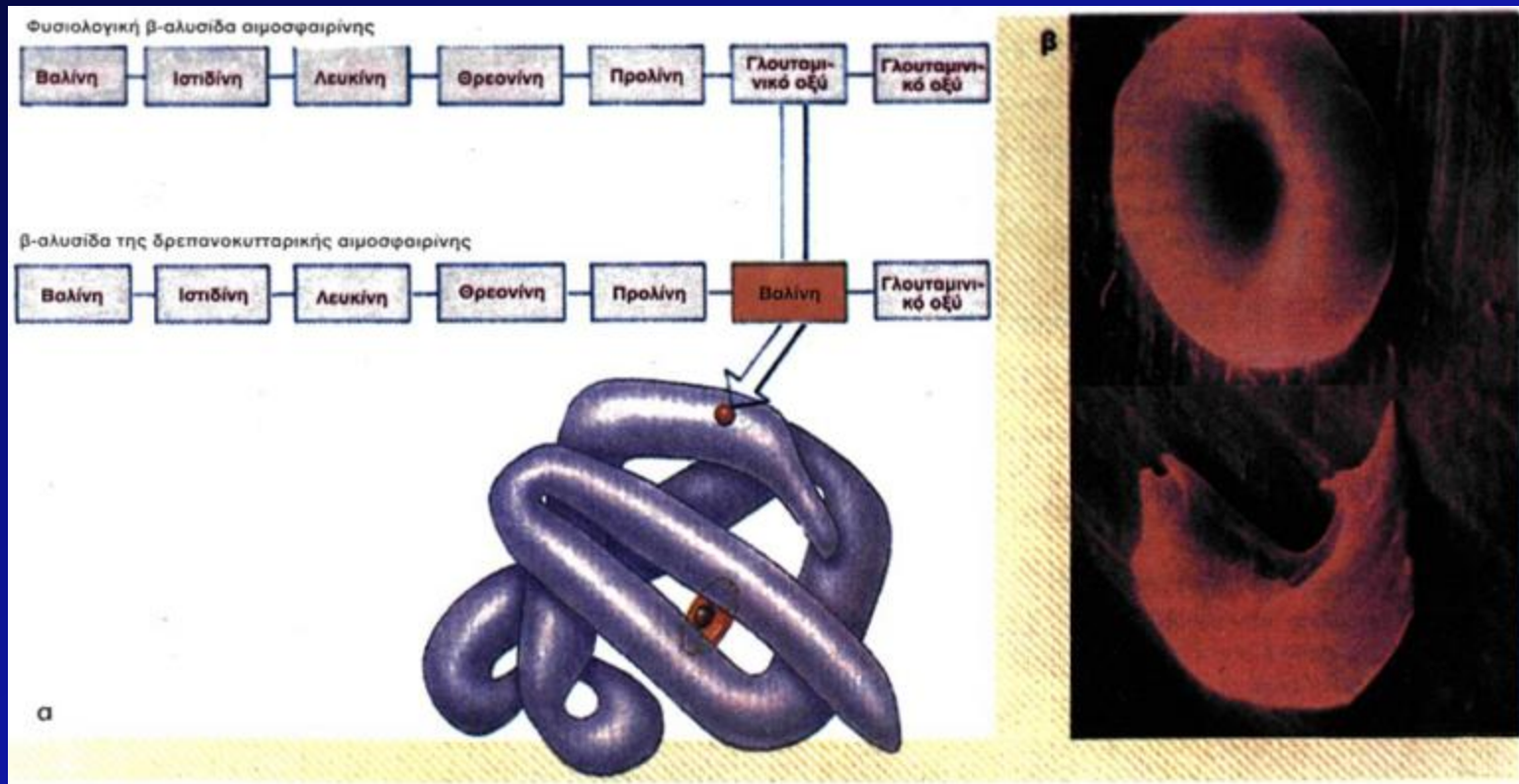
Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα

- Οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη (GAG-GTG)
- Αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στη θέση 6 της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας και τη σύνθεση της Hb S
- Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, (δύσκαμπτη ανελαστική μεμβράνη) τα οποία, σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα

Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα

- Ο πολυμερισμός της Hb S αρχικά είναι αναστρέψιμος. Όταν όμως η διαδικασία πολυμερισμού – αποπολυμερισμού επαναληφθεί πολλές φορές, οι βλάβες που προκαλούνται στη μεμβράνη είναι μόνιμες
- Χαρακτηριστικό σχήμα δρεπάνου ή ημισεληνίου γνωστά ως ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΑ
- Τα μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα είναι αυτά που
 - I. παρατηρούνται στη μελέτη επιχρίσματος περιφερικού αίματος
 - II. Σχετίζονται με το βαθμό αιμόλυσης

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία δημιουργείται από μια μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τη β-πολυπεπτιδική αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης,
α. Στο μοντέλο του μορίου της αιμοσφαιρίνης φαίνεται η θέση της μετάλλαξης,
β. φυσιολογικό ερυθροκύτταρο, επάνω και δρεπανοειδές ερυθροκύτταρο, κάτω.



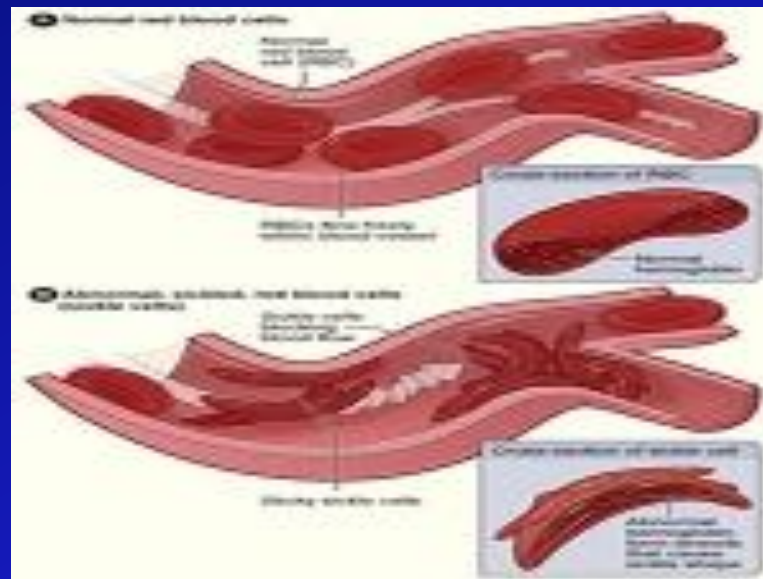
Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα

- **Παθολογική φυσιολογία**

- ❖ Τα δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία δημιουργώντας προβλήματα σε διάφορα όργανα όπως στο σπλήνα και τους πνεύμονες.
- ❖ Τα δρεπανοκύτταρα καταστρέφονται ταχύτερα με φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα του σπλήνα (εξαγγειακή αιμόλυση) με συνέπεια την εμφάνιση συμπτωμάτων αναιμίας.

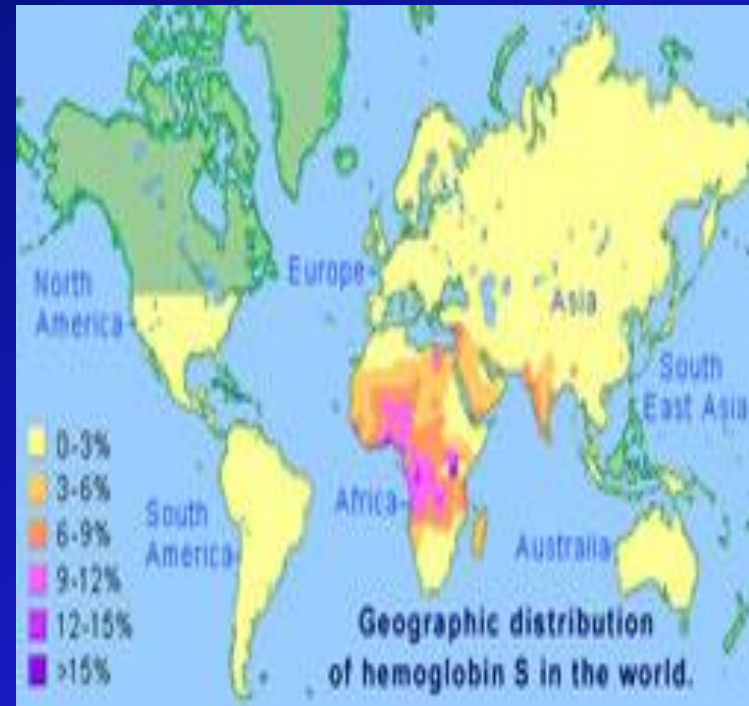
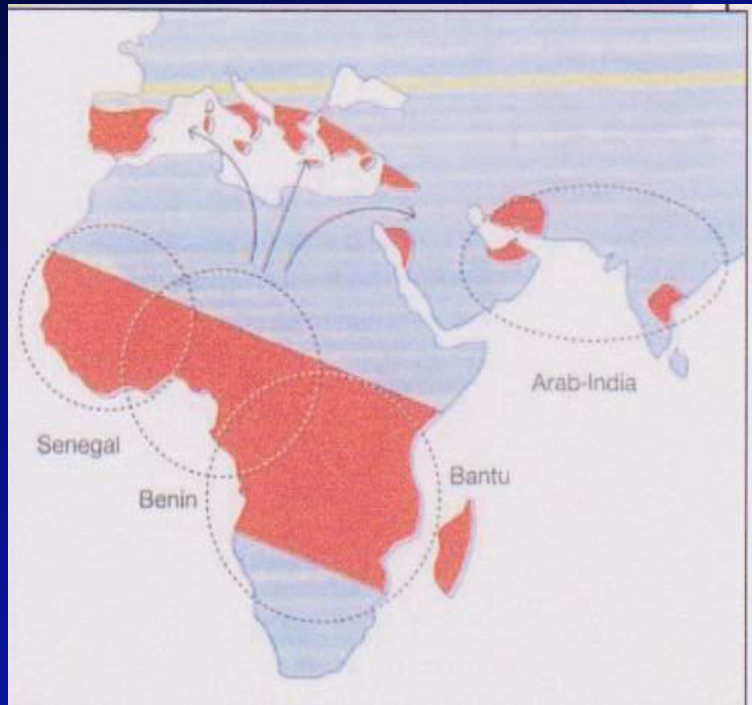


- ❖ Τα δρεπανοκύτταρα λόγω του σχήματος δεν μπορούν εύκολα να περάσουν από τη μικροκυκλοφορία διαφόρων οργάνων , σχηματίζουν μικρά αθροίσματα και προκαλούν έμφρακτα στα όργανα αυτά .



Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα

Γεωγραφική κατανομή



Δρεπανοκυτταρικά Σύνδρομα

- Στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα ανήκουν τα παρακάτω νοσήματα
 - Ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία
 - Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία
 - Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία
 - Διπλή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικής και Hb C
 - Διπλή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικής και Hb D-Punjab
 - Διπλή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικής και Hb O-Arab
 - Διπλή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικής και Hb Lepore

Ετερόζυγη Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

- **Γονότυπος (β/β^s)**
 - Συχνότητα στην Ελλάδα 1%
 - Άτομα ασυμπτωματικά
 - Σε συνθήκες υποξίας :
 - ✓ υψηλό υψόμετρο 3,000m
 - ✓ αεροπορικά ταξίδια
 - ✓ έντονη άσκηση
 - ✓ υψηλός πυρετός
- μικροέφρακτα στο
μυελό των νεφρών } αιματοουρία

Ετερόζυγη Δρεπανοκυτταρική Αναιμία εργαστηριακά ευρήματα

MCV, MCH, Hb	ΚΦ/↓(μικρή ελάττωση)
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	ΚΦ Μικροκύτταρα, Στοχοκύτταρα(σπάνια)
Ηλεκτροφόρηση Hb	HbS: 35-45%, HbA:50-60%, HbA ₂ ≤3,HbF<2%(δεν επηρεάζονται)
Δοκιμασία δρεπάνωσης	Θετική
Γενική Ούρων	Αιματουρία (ελαφρά) Υποσθενουρία

Θεραπεία

- Η μόνη επιπλοκή είναι η αιματουρία
- Είναι ελαφρά
- Δεν έχει ανάγκη από θεραπεία

Ομόζυγη Δρεπανοκυτταρική αναιμία (Sickle cell anemia)

- Οι ομοζυγώτες φέρουν δύο παθολογικά γονίδια
- **Γονότυπος β^s/β^s**
- Χαρακτηρίζεται από
- Hb S: 70-95%,
- HbA2<3,
- Hb A=0

Ομόζυγη Δρεπανοκυτταρική αναιμία (Sickle cell anemia)

- Τα νεογνά είναι ασυμπτωματικά λόγω της HbF
 - Τα πρώτα συμπτώματα στον 6^ο μήνα και οφείλονται ↓HbF και ↑της HbS
 - Hb 7-8 g/dl
 - Ίκτερος
 - Χολολιθίαση
- Εκδηλώσεις
Χρόνιας Αιμολυτικής Αναιμίας

- Αιτίες που προκαλούν επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας αναιμίας είναι

1. Οξεία Απλαστική Κρίση.

Εμφανίζεται μετά από ιογενή λοίμωξη (Parvovirus)
επιπλοκές:

- απότομη πτώση Ht, ΔΕΚ
- Η αναιμία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος

2. Κρίση εγκλωβισμού

παγίδευση και συσσώρευση ερυθροκυττάρων
στο διογκωμένο σπλήνα

- Είναι συχνή στα πρώτα 3-4 χρόνια της ζωής
- ↓Hb
- ↑ ΔΕΚ
- ↑ Εμπύρινων ερυθροκυττάρων
- ↓PLT

3. Αγγειοαποφρακτική ή Επώδυνη Κρίση

Επώδυνες κρίσεις συνήθως, στην κοιλιά στο θώρακα και τα οστά, που οφείλονται σε Αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα (σε συνθήκες ανοξίας) (1η σε συχνότητα αιτία θανάτου)

Αίτια :

- Ψύχος
- ↑ Ζέστη
- Αφυδάτωση
- Λοιμώξεις (30%)
- κακουχία κ.ά.

- Εργαστηριακά ευρήματα
- ↓ Hb
- ↑ ΔΕΚ
- ↑ MCHC
- ↑ RDW
- ↑ Εμπύρηνων Ερυθροκυττάρων
- ↑ WBC
- ↑ PLT

Επιπλοκές που οφείλονται σε αποφράξεις μικρών ή μεγάλων αγγείων

- ✓ Δακτυλίτιδα ή σύνδρομο χεριού – ποδιού
- ✓ Άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού(10-25%)
- ✓ Αυτοσπληνεκτομή (90%) των ενηλίκων
- ✓ Έμφρακτα της μυελώδους μοίρας των νεφρών (αιματουρία)
- ✓ Έλκη στην κνήμη (5-10%)
- ✓ Υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια(<5%)
- ✓ Πριαπισμός
- ✓ ΑΕΕ
- ✓ Οξύ πνευμονικό σύνδρομο:
 - ενδαγγειακή δρεπανοκυτταρική κρίση που συμβαίνει ιδιαίτερα στα μικρά αγγεία του πνεύμονα
 - μείωση της ροής του αίματος
 - καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια (2η σε συχνότητα αιτία θανάτου)
- ✓ Πνευμονική Υπέρταση

4. Λοιμώξεις από

- Σαλμονέλλα
- Πνευμονιόκοκκο,
- Σταφυλόκοκκο
- Αιμόφιλο

ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία

Ορθόχρωμη Ορθοκυτταρική Αναιμία

❖ Αιμολυτικές κρίσεις

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH)

κ.φ. / (MCHC↑, RDW ↑↑)

Επίπεδα Hb

❖ 6-10g/dl

Επίχρισμα
περιφερικού αίματος

Ανισοποικιλοκυττάρωση,
πολυχρωματοφιλία, στοχοκυττάρωση,
εμπύρηνα ερυθρά < 10%
Σωματίδια Howell-Jolly, δρεπανοκύτταρα

Ευρήματα από τη
γενική αίματος

❖ ↑PLT, ↑LYMP, ↑PMP, ↑MONO
❖ ↑ΔΕΚ (5-20%),/↓ΔΕΚ οξεία
απλαστική κρίση

Μυελός

Κυτταροβριθής, έντονα ερυθροβλαστικός

Ηλεκτροφόρηση Hb

Hb S: 70-95%, HbA₂<3, Hb A=0

Δοκιμασία δρεπάνωσης και διαλυτότητας

Θετική

Βιοχημικά

❖ ↑LDH, εμ. Χολερυθρίνη

Γενική ούρων

Λευκωματουρία, υποσθενουρία,
❖ ουροχολινογόνο

ΩΑΕ

↑

ΤΚΕ

ΚΦ/↓

Προληπτική Αντιμετώπιση

- Αποφυγή ψύχους – υπερβολικής ζέστης → αφυδάτωση
- Σωματική κόπωση
- Έκθεση σε λομώξεις
- Λήψη οινόπνεύματος
- Εμβολιασμός κατά του *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*
- Χορήγηση πενικιλίνης V
- Χορήγηση φυλικού οξέος

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

- Ο ασθενής πρέπει να αισθάνεται άνετα
 - Χορηγείται αποτελεσματική Αναλγησία
 - Χορηγείται Οξυγόνο εφόσον υπάρχει Υποξία ($\text{SaO}_2 < 92\%$)
 - Εξασφάλιση επαρκούς Ενυδάτωσης
 - Χορηγείται Αντιβίωση εφόσον υπάρχει λοίμωξη
 - Χορηγείται Αίμα εφόσον υπάρχει ένδειξη
 - Αντιμετωπίζονται τα ειδικά Κλινικά Προβλήματα
- ❖ Το προσδόκιμο όριο ζωής αγγίζει τα 50 έτη

ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- Η Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία είναι ο συνδυασμός ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

1. Γονότυπος β^s/β^o

- Κλινική εικόνα : Αναιμία, Υπίκτερο , Σπληνομεγαλία, Επώδυνες Αιμολυτικές Κρίσεις
- Εργαστηριακά ευρήματα: Μορφολογία ερυθρών τύπου β-θαλασσαιμίας
- Ηλεκτροφόρηση Hb: HbS>85%
↑ HbA₂, ↑HbF, HbA=0

ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

2. Γονότυπος β^s/β^+

- Μέτρια Αναιμία
- Επώδυνες Αιμολυτικές Κρίσεις (σπάνια)
- Ηλεκτροφόρηση Hb: HbS=55-75%
HbA=10-30%
HbA₂>3.5%
HbF5-30%

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

