

ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ- ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

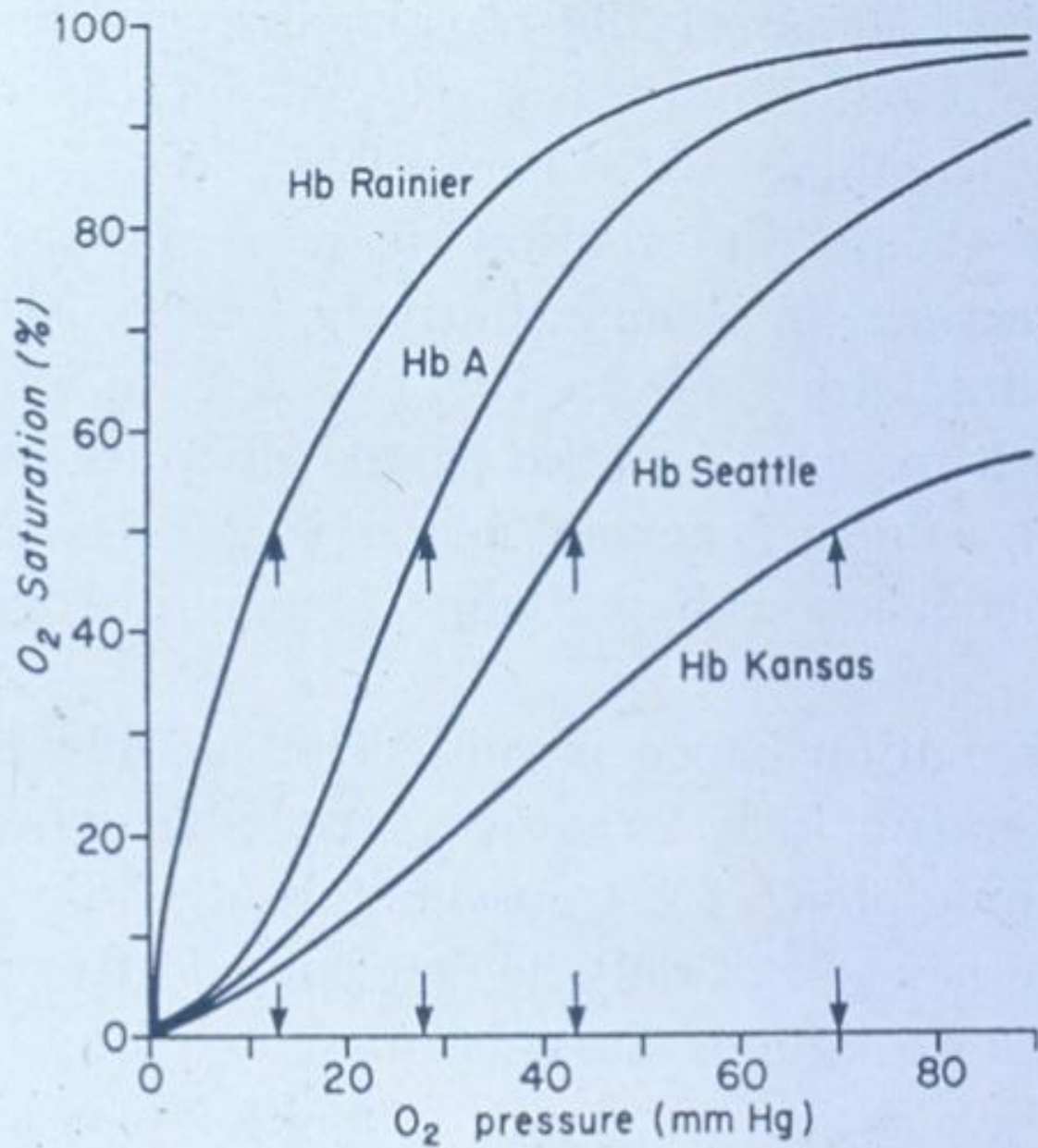
Σ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Αιματολόγος

ΒΠΠΚ, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

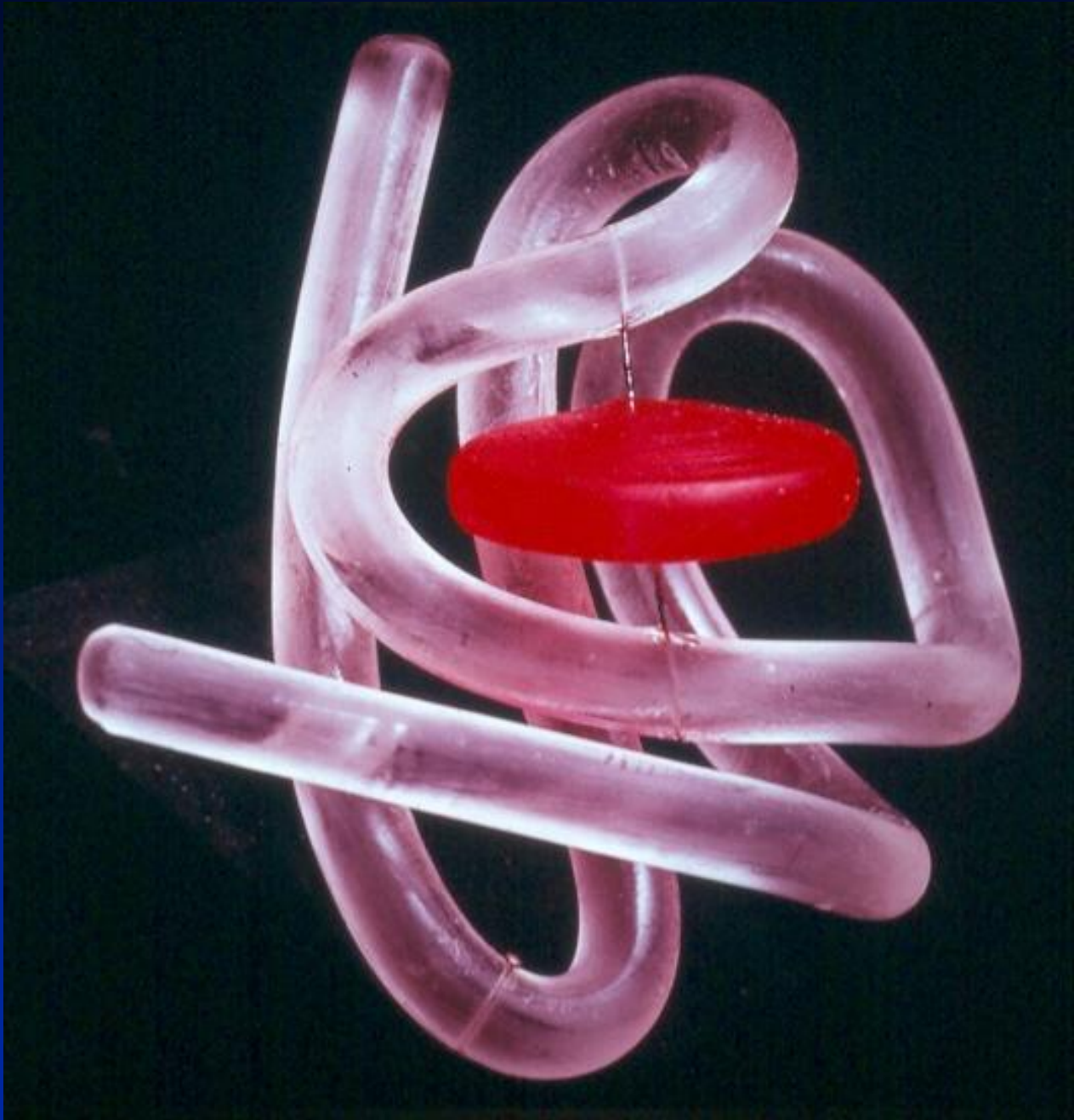
Αιμοσφαίρινη

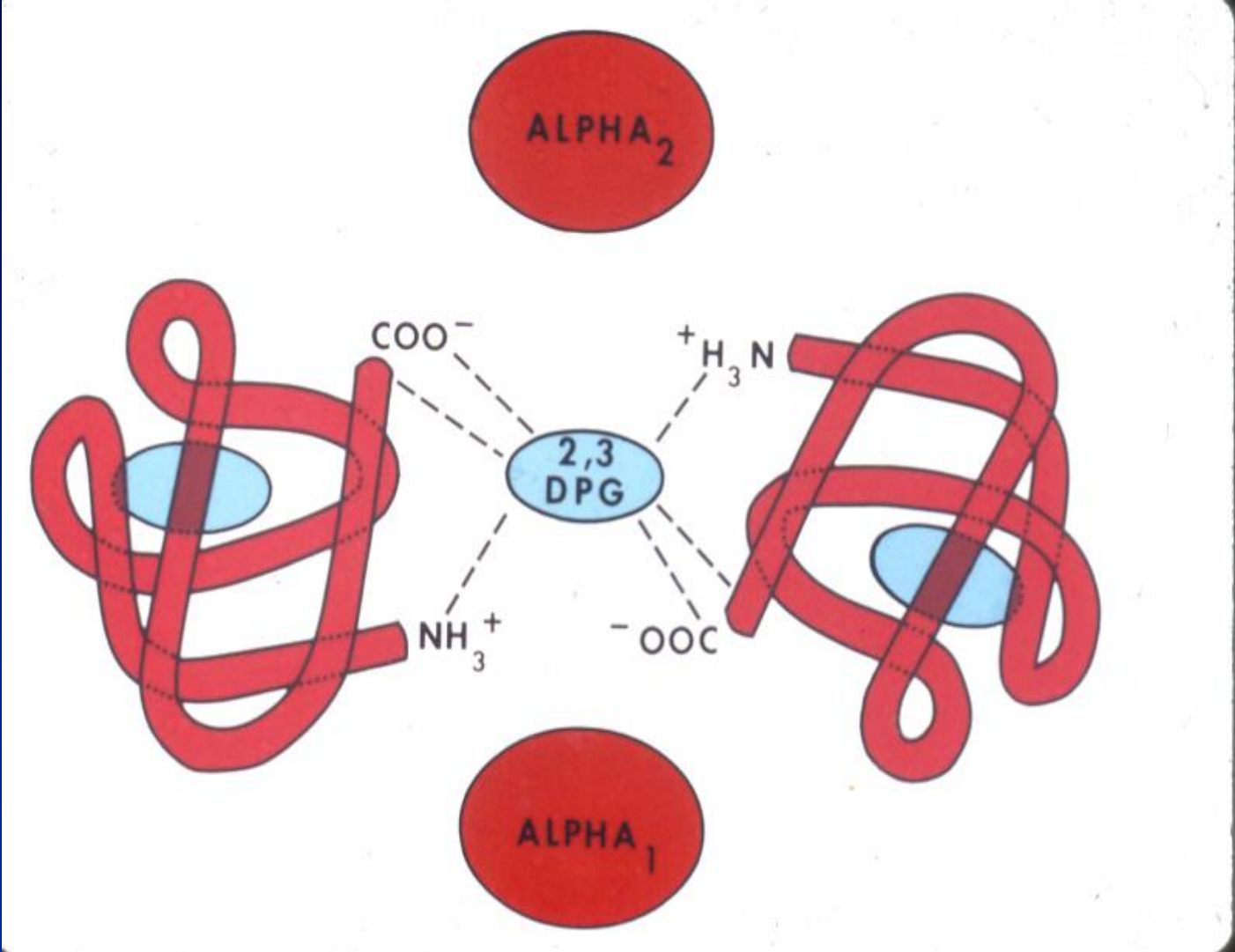
- 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες κάθε μία συνδεδεμένη με ένα μόριο αίμης
- 3 κύριες αιμοσφαιρίνες
 - Hb A Alpha2 Beta2
 - Hb A₂ Alpha2 delta2
 - Hb F Alpha2 Gamma2
- Κύρια λειτουργία τους η μεταφορά O₂
- Η αλληλουχία των αμινοξέων έχει εξαιρετική σημασία και οι μεταβολές της οδηγούν σε διαταραχή της ικανότητας μεταφοράς O₂
 - διαλυτότητα
 - απόδοση O₂



ΔΟΜΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

- α - αλυσίδα έχει 141 αμινοξέα
- Μη α - αλυσίδες έχουν 146 αμινοξέα
- Μόριο αιμοσφαιρίνης είναι σφαιρικό
- 64 X 55 X 50 Å MB=64500



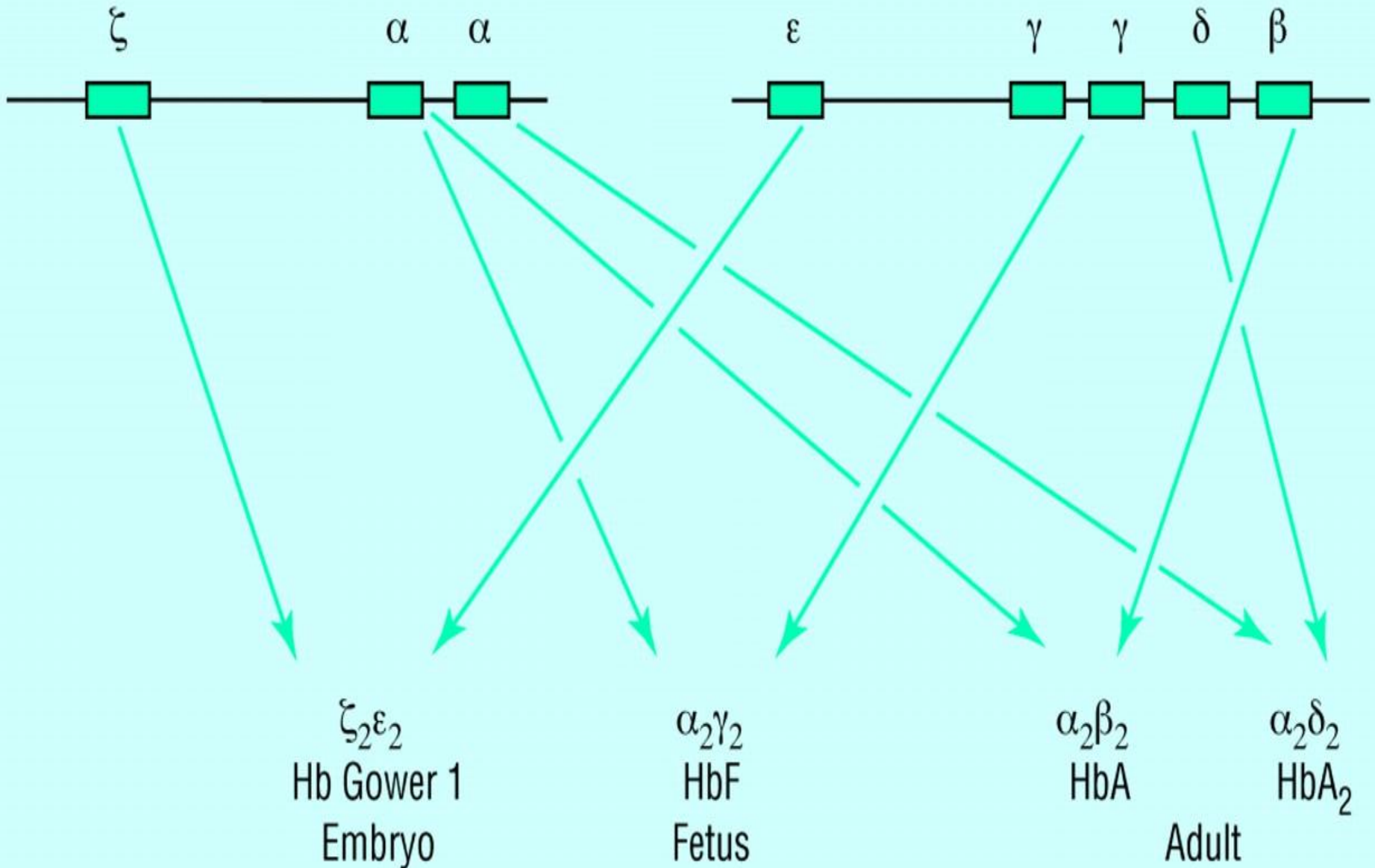


ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- Ετερογενής ομάδα
- Κληρονομικά νοσήματα
- Γονιδιακές βλάβες στα γονίδια των πεπτιδικών αλύσεων
 - ελλείψεις
 - σημειακές μεταλλάξεις

Chromosome 16

Chromosome 11



ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- Ελαττωμένη σύνθεση α ή β αλυσών (ποσοτική διαταραχή)
- Σύνθεση παθολογικής αιμοσφαιρίνης (ποιοτική διαταραχή)
- Συνδυασμός ποσοτικής και ποιοτικής διαταραχής

7% του πληθυσμού της γης είναι φορείς θαλασσαιμικού συνδρόμου

Carrier frequencies of thalassaemia alleles (%)

Region	β -Thalassaemia	α^0 -Thalassaemia	α^+ -Thalassaemia
Americas	0–3	0–5	0–40
Eastern Mediterranean	2–18	0–2	1–60
Europe	0–19	1–2	0–12
Southeast Asia	0–11	1–30	3–40
Sub-Saharan Africa	0–12	0	10–50
Western Pacific	0–13	0	2–60

- Στην Ελλάδα: 3500 ασθενείς πάσχουν από θαλασσαιμικά σύνδρομα, ενώ 8% του πληθυσμού είναι φορείς της νόσου.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΑΛΥΣΙΔΑ	ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ
Θαλασσαιμία α	α	HbA, HbA ₂ , HbF
Θαλασσαιμία β	β	HbA
Θαλασσαιμία γ	γ	HbF
Θαλασσαιμία δ	δ	HbA ₂
Θαλασσαιμία δβ	δ και β	HbA, HbA ₂
Θαλασσαιμία γδβ	γ, δ και β	HbA, HbA ₂
Θαλασσαιμία Lepore δ και β	δ και β	HbA, HbA ₂

α-θαλασσαιμίες α-Thal

- Κληρονομικά νοσήματα
- Ανεπαρκής ή πλήρης έλλειψη παραγωγής α πεπτιδικής αλυσίδας
- Κυρίως ελλείψεις γονιδίων και σπανιότερα σε σημειακές μεταλλάξεις
 - ❖ α-Thal από απώλεια γονιδίων
 - ❖ α-Thal από μη απώλεια γονιδίων

Μορφές α-Thal

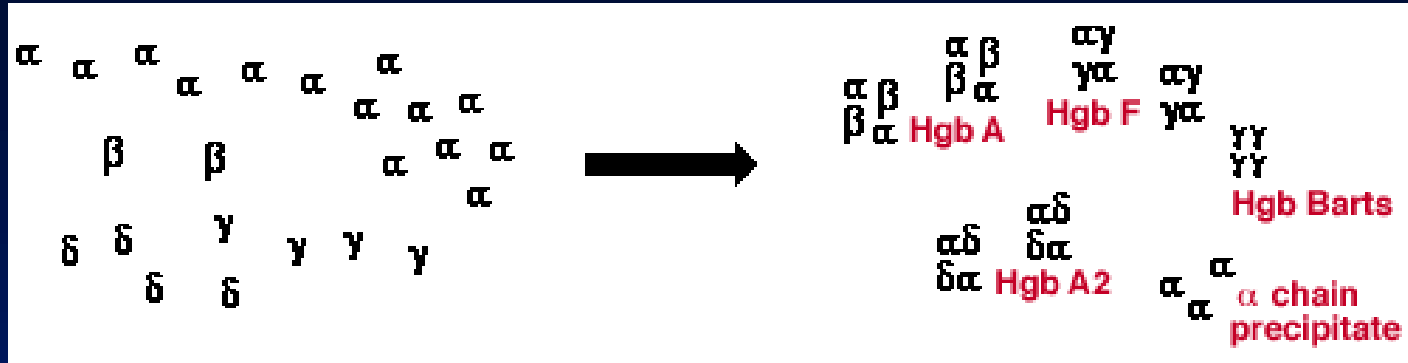
Γονότυπος	Συνήθης ονομασία	Φαινότυπος
-α/αα α ⁺ /α	α-Thal 2 (ετερόζυγη α ⁺ Thal)	Σιωπηλός φορέας
-α/-α α ⁺ /α ⁺	α-Thal 1 (ομόζυγη α ⁺ ή trans μορφή)	Φορέας α-Thal ή έλλασων α-Thal
--/αα α ⁰ /α	α-Thal 1 (ετερόζυγη α ⁰ ή cis μορφή)	Φορέας α-Thal ή έλλασων α-Thal
--/-α α ⁰ /α ⁺	HbH (Διπλή ετεροζυγοτία α ⁰ /α ⁺)	Ενδιάμεση α-Thal
--/-- α ⁰ /α ⁰	Hb Barts Εμβρυϊκός ύδρωπας ή ομόζυγη α ⁰ -Thal)	Μείζων α-Thal

Ίσως η συχνότερη γενετική νόσος παγκοσμίως, οι περισσότερες όμως περιπτώσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές. Στην Ελλάδα οι συχνότεροι γονότυποι είναι: -α/αα & -α/-α

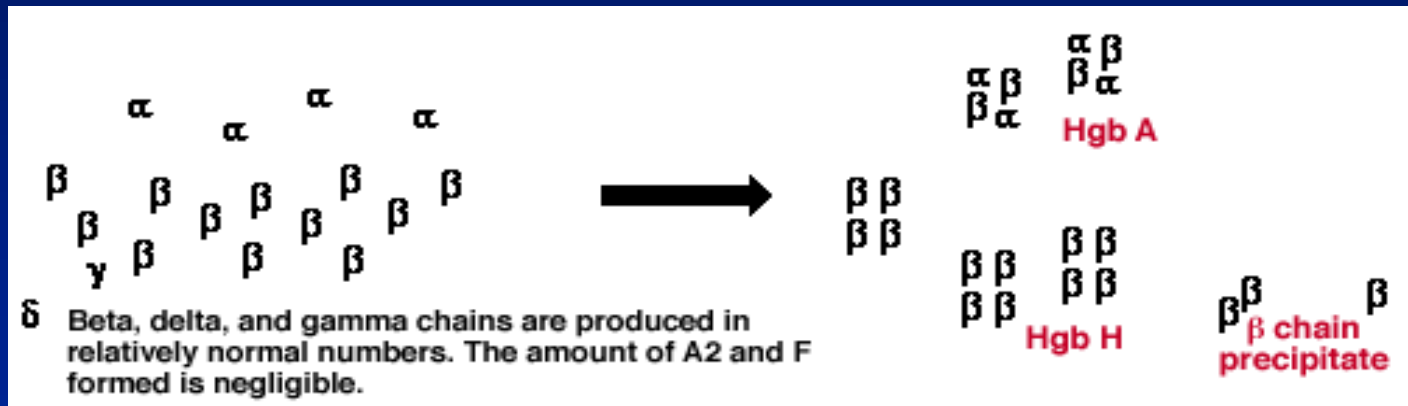
β- θαλασσαιμία

- Κληρονομικά νοσήματα
- Ελαττωμένη σύνθεση β-αλύσων
- Σημειακές μεταλλάξεις του β-γονιδίου
 - 200 σημειακές μεταλλάξεις στο β-γονίδιο
 - Ελείψεις (Deletions) σπάνια

Η μειωμένη παραγωγή β αλύσων → δημιουργία άλλων αιμοσφαιρινών



Η μειωμένη παραγωγή α αλύσων → δημιουργία άλλων αιμοσφαιρινών



Καθίζηση των φυσιολογικών αλύσεων → δημιουργία ερυθροκυτταρικών εγκλειστων

- βλάβη ερυθροβλαστών → αναποτελεσματική ερυθροποίηση
- βλάβη ερυθρά → αιμολυτική αναιμία

β-θαλασσαιμία



- Ετερόζυγη μορφή:
 - Φορέας θαλασσαιμίας
 - Ήπια/ όχι μικροκυτταρική αναιμία
- Ομόζυγη:
 - Μείζονα θαλασσαιμία
 - Αναιμία (συνήθως απαιτούνται μεταγγίσεις ΣΕ)
 - Αιμοσιδήρωση
 - Επιπλοκές πολλαπλών μεταγγίσεων

Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Αναιμία
- Σκελετικές διαταραχές
- Καθυστέρηση ανάπτυξης
- Καρδιοπάθειες
- Ηπατοσπληνική διόγκωση
- ΣΔ-υπογοναδισμός-
υποπαραθυρεοειδισμός
- Λοιμώξεις







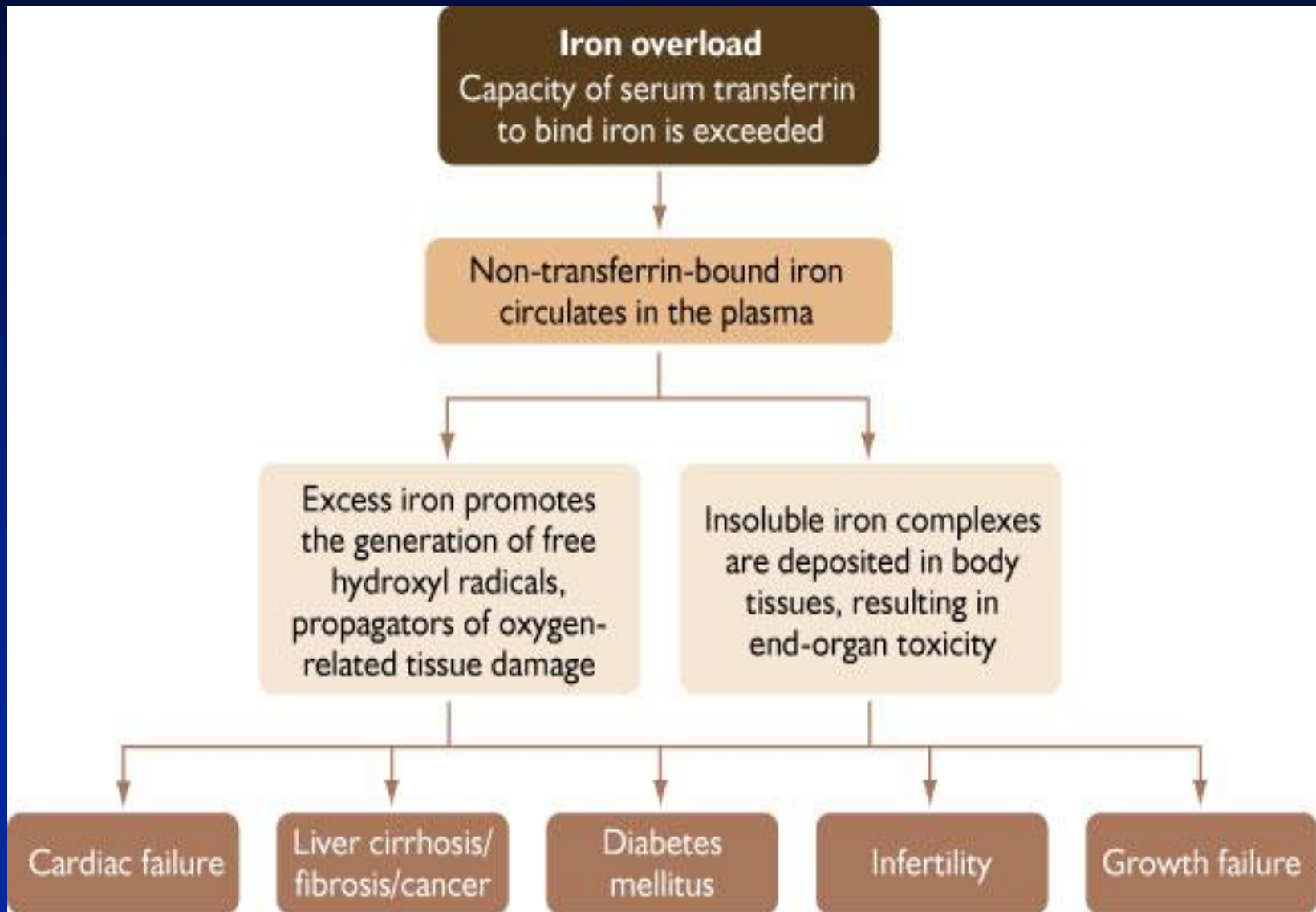




Κλινικές εκδηλώσεις β-θαλασσαιμίας

- Εξάρτηση από συστηματική μετάγγιση ΣΕ
- Αιμοσιδήρωση
 - Καρδιακές επιπλοκές
 - Ενδοκρινολογικές (ΣΔ, υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός)
- Επιπλοκές από τις πολλαπλές μεταγγίσεις ΣΕ (π.χ. Ηπατίτιδα C)
- Οστεοπόρωση- οστική νόσος

Αιμοσιδήρωση



β-θαλασσαιμία

- Θεραπεία/ πρόγνωση
 - Συστηματικές μεταγγίσεις ΣΕ
 - Αποσιδήρωση
 - Μεταμόσχευση μυελού
 - Γονιδιακή θεραπεία

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΜΕ ΑΝΩΜΑΛΗ ΔΟΜΗ

- Αντικατάσταση ενός αμινοξέος από άλλο
- Έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων (deletion)
- Άνισος χιασμός χρωμοσωμάτων στην μείωση
- Επιμήκυνση ή βράχυνση αλυσίδας

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΩΜΑΛΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

- HbS θέση 6 β αλύσου βαλίνη αντί γλουταμινικού
- HbC θέση 6 β αλύσου λυσίνη αντί γλουταμινικού
- HbC Harlem διπλή αντικατάσταση επί πλέον θέση 73 ασπαραγίνη αντί ασπार्टικού οξέος
- Hb Lepore 2α + 2δβ
- Hb Constant Spring α αλυσίδα 141 + 31 αμινοξέα

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

- Αλλαγή μορφολογίας και φυσικοχημικής συμπεριφοράς (HbS, HbC, HbC Harlem)
- Μεταβολή της χημικής συγγένειας με O₂
HbChesapeake, HbCrete, HbKempsey (ερυθραιμία)
HbKansas, HbBeth Israel (κυάνωση)
- Διατήρηση Fe αίμης σε τρισθενή μορφή
HbM (Boston, Hyde Park) μεθαιμοσφαιρίνη,κυάνωση)
- Αστάθεια μορίου Hb
Hb Zurich, Hammersmith, Bristol (αιμόλυση)

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική (στίγμα)
- Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική (νόσος)
- Διπλές ετερόζυγες καταστάσεις (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)

ΕΤΕΡΟΖΥΓΟΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Στίγμα (HbS / HbA)
- HbS < 50%
- Ασυμπτωματική
- Κρίση σε ακραίες καταστάσεις
- Ισοσθενουρία ΕΒ ούρων 1010
- Νάρκωση με ειδική φροντίδα

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Ελάττωση της διαλυτότητας της HbS
- HbS μετά την απόδοση O_2 → πολυμερισμός → δρεπάνωση
- Πυκνότητα HbS, θερμοκρασία, PH, 2,3 DPG ↑ δρεπάνωσης
- Παρουσία HbF ↓ δρεπάνωσης

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ- κλινική εικόνα

- Αιμόλυση
 - Αναιμία, ίκτερος, χολολιθίαση
- Αγγειακές αποφράξεις
 - Κρίση σπληνικής καταστροφής
- Σπληνομεγαλία και υπερσπληνισμός

Δρεπανοκυτταρική αναιμία- κρίσεις

- Οξεία απλαστική κρίση
- Οξύς ηπατικός ή σπληνικός εγκλωβισμός
- Αγγειοαποφρακτική ή επώδυνη κρίση
- Οξεία ανεπάρκεια πολλών οργάνων
- Οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ- πριαπισμός

Μορφές :

- Επαναλαμβανόμενος
- Παρατεινόμενος
- Επιμένων

Θεραπεία:

- Ενυδάτωση
- Αναλγητικά
- Μεταγγίσεις
- Αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Χειρουργική

Δρεπανοκυτταρική αναιμία- επιπλοκές

- Πνευμονικές
 - Χρόνια πνευμονοπάθεια
 - Πνευμονική ίνωση
 - Οξύ θωρακικό σύνδρομο
 - Πνευμονική υπέρταση
- Καρδιολογικές
 - Υπερτροφία μυοκαρδίου
 - Διάταση αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων
 - Καρδιακή ανεπάρκεια

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

- Μεταγγίσεις
- Αγγειοδιασταλτικά
- Hydrea - Ερυθροποιητίνη
- Μεταμόσχευση μυελού
- Γονιδιακή θεραπεία

ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- β^+ Thal / β_s
- β^0 Thal / β_s

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΟΠΑΘΕΙΩΝ

- Αιματολογικός έλεγχος
- Ηλεκτροφόρηση Hb
- Ωσμωτική αντίσταση ερυθρών
- Έγκλειστα ερυθρών
- Βιοσύνθεση αλύσων
- Γονιδιακή ανάλυση

ΠΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ερωτήσεις

