

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου
Απαρτιωμένη διδασκαλία
Φεβρουάριος-Μάρτιος 2015

ΟΡΙΣΜΟΙ

- ❖ Οι αιμοσφαιρινοπάθειες χαρακτηρίζονται από την παρουσία **ανώμαλου δομικά μορίου αιμοσφαιρίνης**, με την αντικατάσταση τουλάχιστον ενός αμινοξέος.
- ❖ Στην ευρύτερη έννοια των παθήσεων της αιμοσφαιρίνης περιλαμβάνονται και οι θαλασσαιμίες ή μεσογειακά σύνδρομα, στα οποία όμως δεν υπάρχει δομική ανωμαλία της Hb, αλλά ελαττωμένη ή ελλείπουσα σύνθεση μιας ή περισσότερων σφαιρινικών αλυσίδων της.
- ❖ Σε γενικές, λοιπόν, γραμμές μπορεί να πει κανείς ότι στην **θαλασσαιμία υπάρχει ποσοτική διαταραχή, ενώ στις αιμοσφαιρινοπάθειες ποιοτική διαταραχή**. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν και νοσήματα χαρακτηριζόμενα και από τα δυο είδη των διαταραχών (ποσοτική και ποιοτική) του μορίου της Hb, οι λεγόμενες θαλασσαιμικές αιμοσφαιρινοπάθειες.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- ❖ **Αντικατάσταση αμινοξέος στην επιφάνεια του μορίου της Hb.** Π.χ. Hb S. Παραγωγή μορίου Hb με ελαττωμένη διαλυτότητα και τάση πολυμερισμού.
- ❖ **Αντικατάσταση εσωτερικών μη πολικών (υδρόφοβων) αμινοξέων.** Αυτό οδηγεί σε αστάθεια της Hb και μερικές φορές αιμολυτική αναιμία, π.χ. Hb Köln.
- ❖ **Αντικατάσταση της ιστιδίνης κοντά στο θύλακο της αίμης με τυροσίνη.** Ο ιοντικός δεσμός ανάμεσα στην τυροσίνη και την αίμη σταθεροποιεί τον Fe της αίμης στην τρισθενή μορφή και οδηγεί σε μεθαιμοσφαιριναιμία και κυάνωση π.χ. Hb M.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

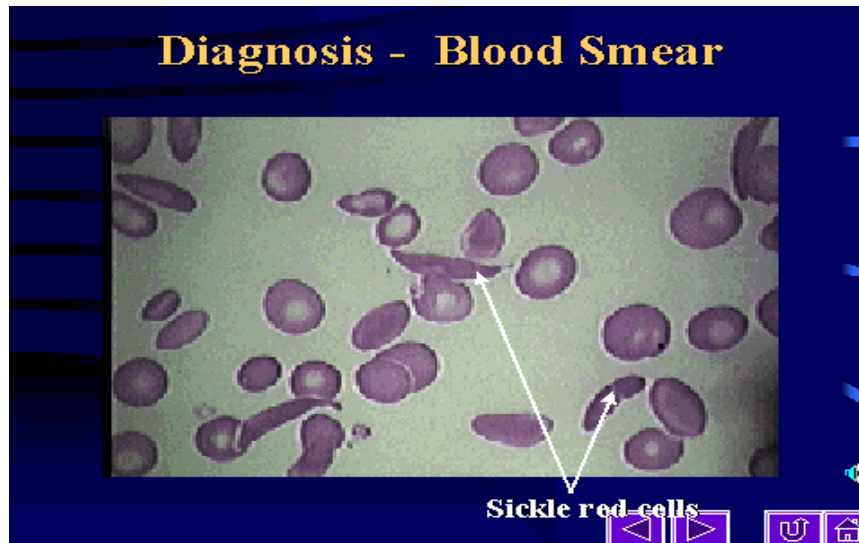
- Αντικατάσταση αμινοξέος στην περιοχή επαφής των αλυσών α1β2 και το CO- άκρο της β- αλυσού. Προκαλείται **αύξηση της συγγενείας προς το O2** και συχνά **ερυθροκυττάρωση**. Οι αιμοσφαιρίνες αυτές είναι επίσης συχνά **ασταθείς**.
- Αντικατάσταση αμινοξέος στην περιοχή επαφής των αλυσών α1β2 και κοντά στο θύλακο της αίμης μπορεί να προκαλέσει **ελάττωση της συγγενείας προς το O2**, με **αποτέλεσμα κυάνωση (αύξηση δεσοξυαιμοσφαιρίνης)** ή **ελάττωση του αιματοκρίτη**, χωρίς «λειτουργική» αναιμία. Οι Hb μπορεί να είναι ασταθείς ή όχι.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

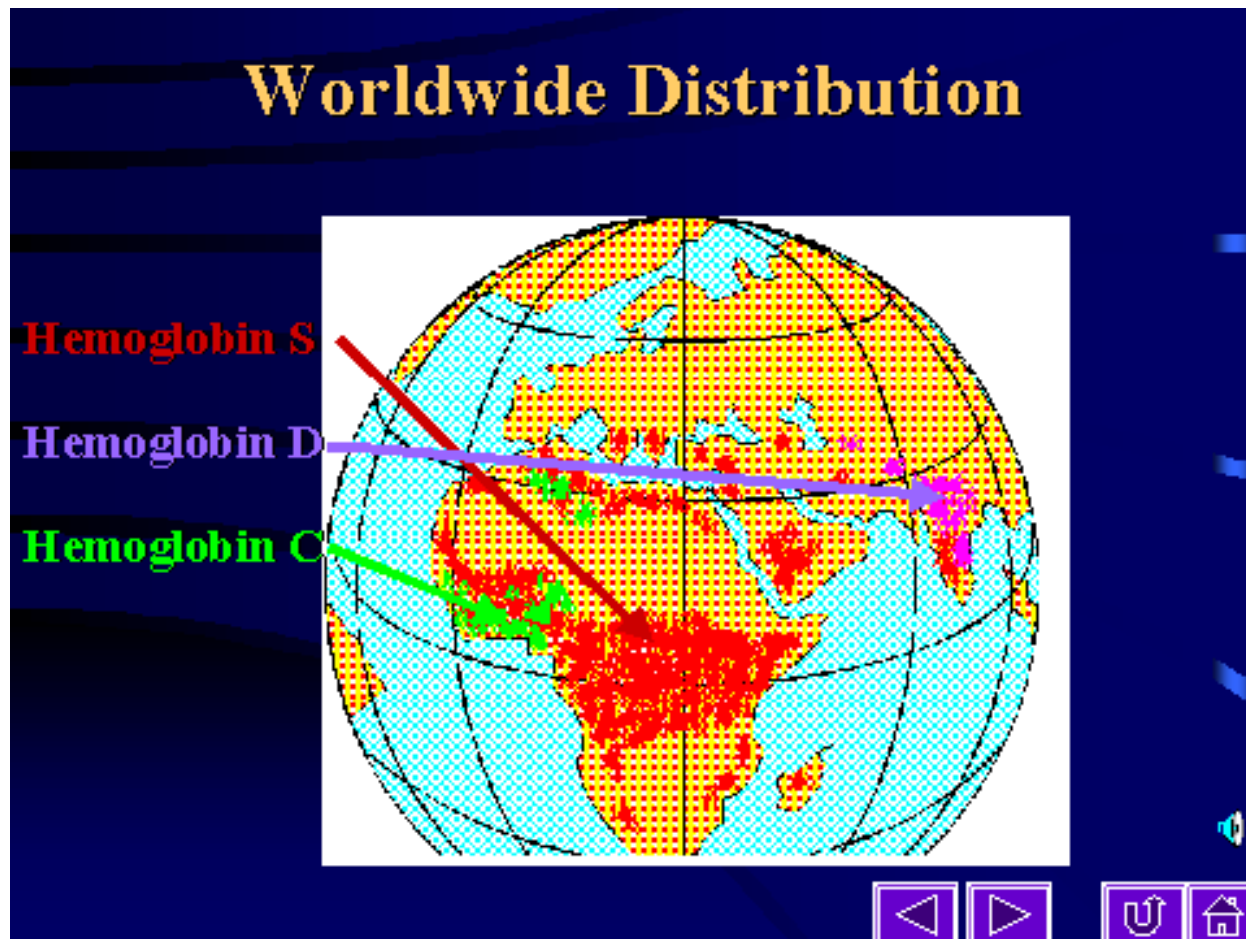
- Διαλυτότητα
- Σταθερότητα
- Συγγένεια προς το οξυγόνο

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- ✿ Δρεπανοκυτταρική αναιμία
(ομοζυγωτική κατάσταση **S/S**)
- ✿ Σύνθετες ετεροζυγωτικές καταστάσεις με θαλασσαιμία
διαφόρων γονοτύπων
(**Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία: S/β-MA**)



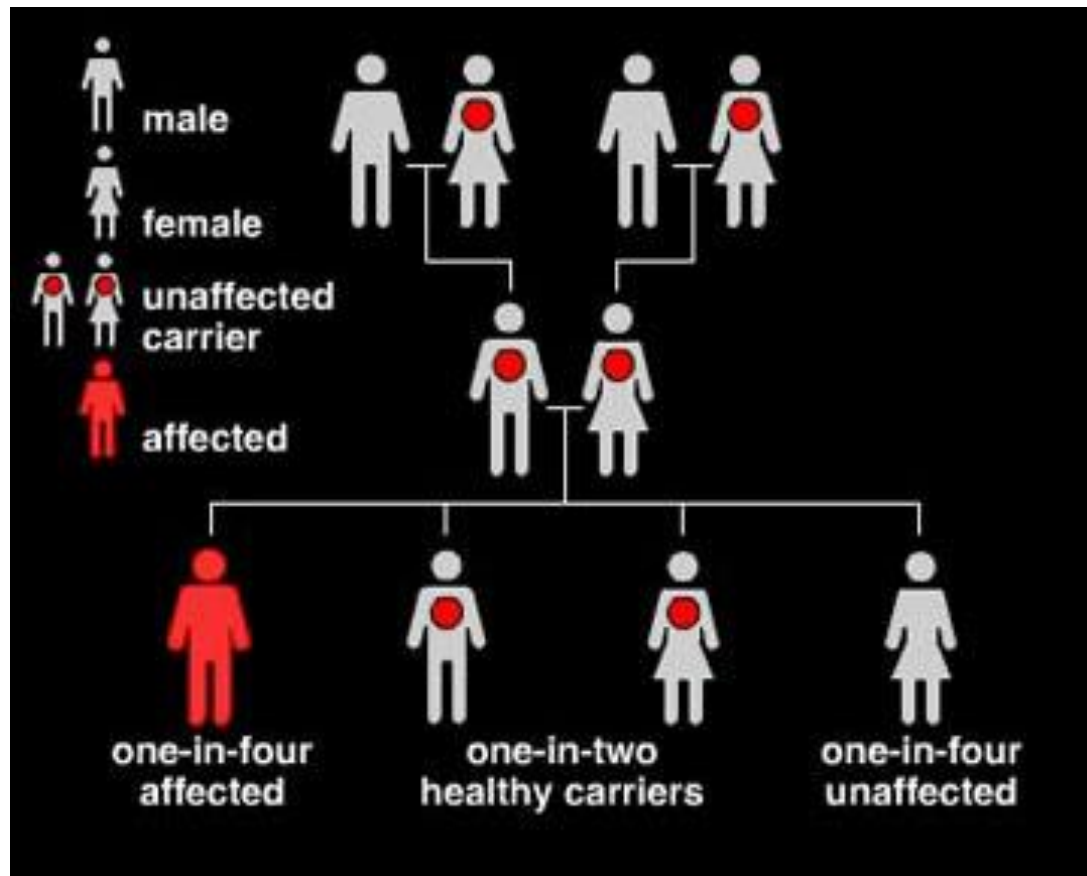
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

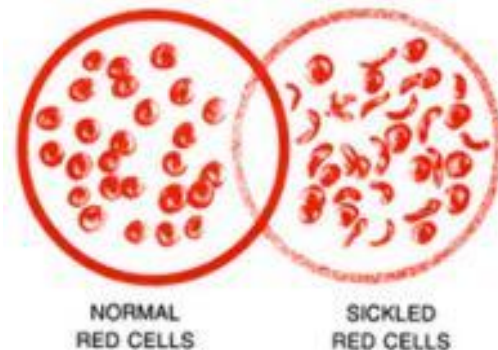
- ❖ Μέση συχνότητα φορέων < 1% (0-30%)
- ❖ Υψηλή συχνότητα (15-20%) :
Ορχομενός, Καρδίτσα, Άρτα, Χαλκιδική
- ❖ Αυξημένη συχνότητα: Βόρεια Εύβοια, Λήμνος, Μυτιλήνη
- ❖ **βs γονίδιο**: πλεονέκτημα έναντι της **ελονοσίας** λόγω επιβράδυνσης πολλαπλασιασμού του παράσιτου, αυξημένης καταστροφής των προσβεβλημένων ερυθρών -μετά δρεπάνωση - στον σπλήνα.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✓ Μορφολογία ερυθρών
- ✓ Δοκιμασία δρεπάνωσης
- ✓ Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
Ετερ.: $\text{HbS-HbA} > 50\%$
Ομόζ: $\text{HbS} + \text{HbA}_2 + \text{HbF}$
Μικροδρ.:
 $\text{HbS} + \text{HbA} + \text{HbF} + \text{HbA}_2$



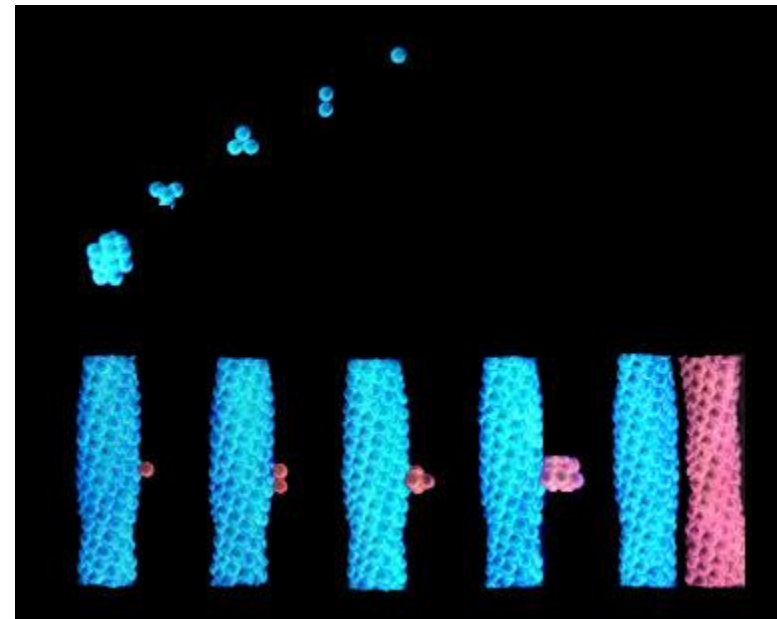
ΠΟΛΥΜΕΡΙΣΜΟΣ HbS-ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΔΡΕΠΑΝΩΣΗΣ

Μειωμένη διαλυτότητα

αποξυγονωμένης HbS

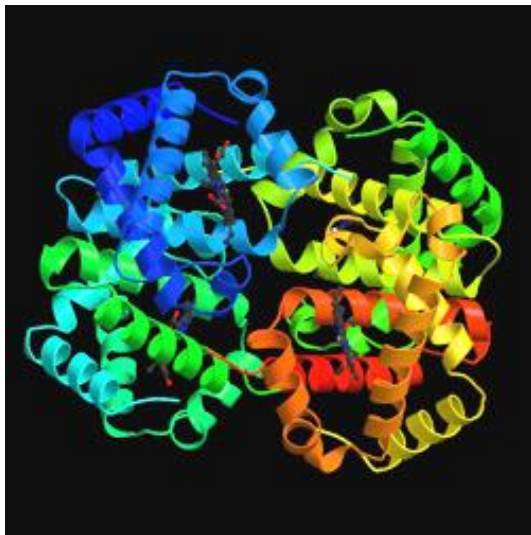
Αρχικά: σχηματισμός **πυρήνα** από
μικρό αριθμό μορίων HbS =>
διαμοριακοί δεσμοί μεταξύ
παρακειμένων μορίων =>
σχηματισμός δεσμών **νηματίων**
=> **ανάπτυξη ίνας**

Σχηματισμός μεγάλων **πολυμερών**
(ινών) από διπλά νημάτια με
δεσμούς μεταξύ τους

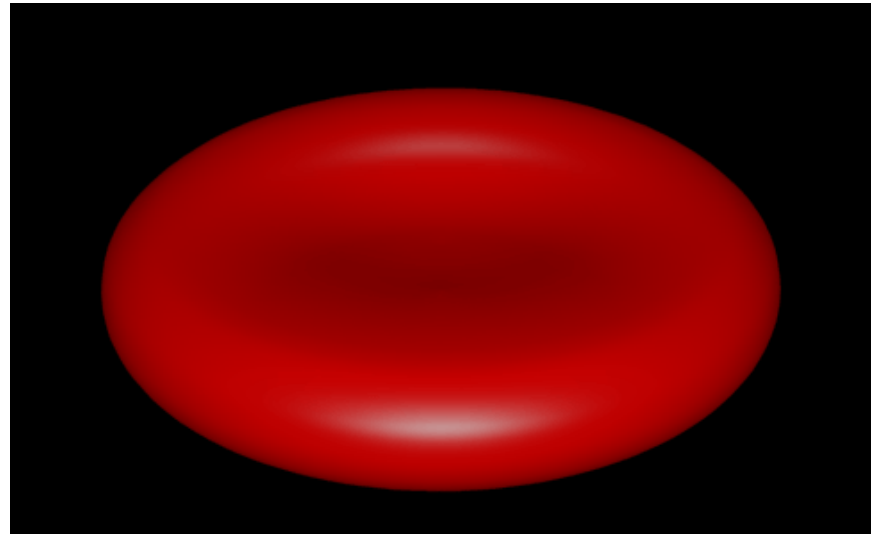


ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ

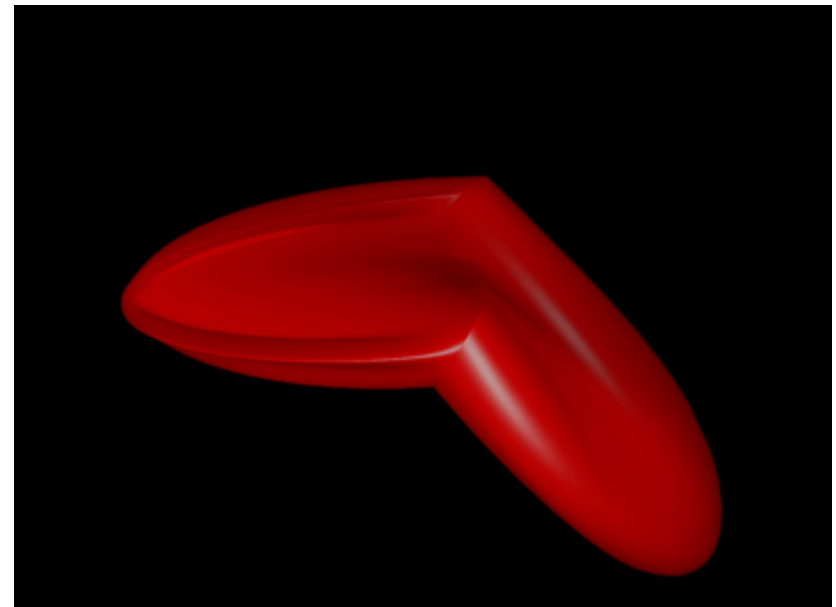
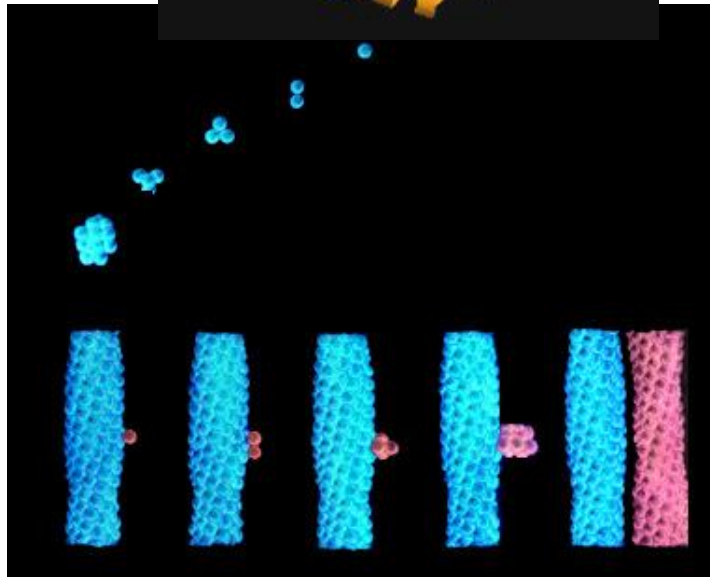
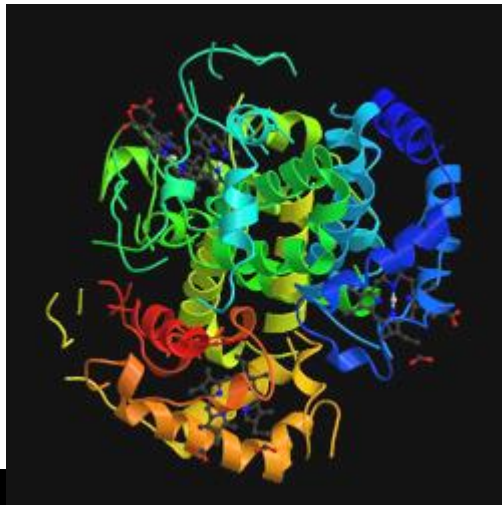
Τετραμερές Hb



Φυσιολογικό ερυθροκύτταρο



ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ S -ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΟ



ΔΡΕΠΑΝΩΣΗ=ΣΥΝΘΕΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

- 1) Δομικές βλάβες μεμβράνης => **αφυδάτωση κυττάρου** λόγω ανώμαλης διακίνησης ιόντων. Απώλεια ύδατος και K^+ μέσω ενεργοποίησης του διαύλου Gardos από εισροή ιόντων Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα
- 2) **Μη αντιστρεπτά** δρεπανοκύτταρα
- 3) **Προσκόλληση** δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο
- 4) **Οξειδωτικό stress** λόγω παραγωγής μεθαιμοσφαιρίνης και οξειδωτικών ριζών => τοξική επίδραση στην μεμβράνη και την HbS => υπεροξείδωση λιπιδίων-> ↓ευλυγισίας, **ενεργοποίηση παραγόντων πήξεως**, απώλεια προστατευτικών πρωτεϊνών => αύξηση **αιμολυτικής δράσης** συμπληρώματος



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ) οφείλονται:

- ❖ στην **χρόνια αιμολυτική αναιμία**,
- ❖ στα **αγγειοαποφρακτικά επεισόδια**,
- ❖ στην **ηπατική νόσο που αναπτύσσεται και**
- ❖ στην **ευπάθεια για λοιμώξεις**.

Επεισόδια επιδείνωσης της αναιμίας

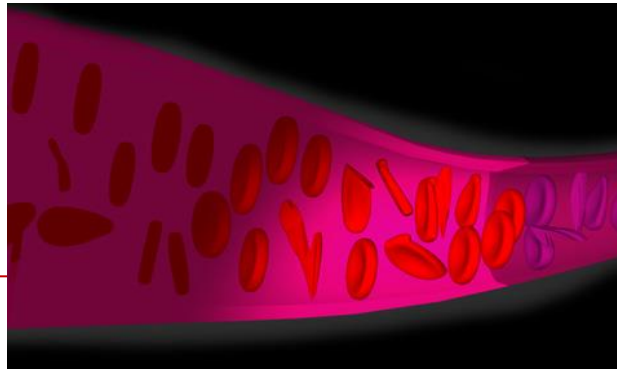
- **Απλαστικές κρίσεις**
- **Οξεία παγίδευση ερυθρών στον σπλήνα**
- Σπανιότερα αίτια είναι η εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η νέκρωση του μυελού των οστών, η παγίδευση ερυθρών σε άλλα όργανα (π.χ. ήπαρ), η έλλειψη φυλλικού οξέος ή σιδήρου και η υπεραιμόλυση.

ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΩΣΗΣ ΑΙΤΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ορισμός: **άλγος** με εντόπιση άκρα, κοιλιά, ράχη, θώρακα, ή κεφάλι **διάρκειας > 2h** που οδηγεί τον ασθενή στο **νοσοκομείο** και δεν έχει άλλη προέλευση πλην της δρεπανοκυτταρικής νόσου

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ

- Δημιουργία **άκαμπτων ερυθρών** από πολυμερισμό αποξυγονωμένης Hb-S που σχηματίζει <<τακτοειδή>>
- Τα τακτοειδή σχηματίζουν κρυστάλλους, τα **διπλά δομικά νημάτια**.
- Η **δρεπάνωση** αρχίζει σε μείωση κορεσμού της Hb σε $O_2 < 85\%$ και ολοκληρώνεται στο 38%



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

Η αγγειοαποφρακτική κρίση στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι αποτέλεσμα **πολλαπλών αλληλοεξαρτώμενων παθοφυσιολογικών διαταραχών**, που οδηγούν σε σοβαρή **δυσλειτουργία του ενδοθηλίου** των αγγείων.

Το γεγονός αυτό βέβαια δεν πρέπει να μας οδηγήσει στο να παραβλέψουμε ότι το βασικό, το **πρωταρχικό γεγονός**, είναι ο **πολυμερισμός του μορίου της αιμοσφαιρίνης και η δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων**.

ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ (1)

Οξύ έντονο άλγος => αγγειοαποφρακτική «κρίση»

Ποικίλουσα συχνότητα και βαρύτητα

@ ανάλογα με το γονότυπο

@ σε διάφορες περιόδους της ζωής του ίδιου ασθενούς

Εκλυτικά αίτια

- ◆ Ψύχος
- ◆ Αφυδάτωση
- ◆ Λοιμώξεις
- ◆ Χρήση αλκοόλ
- ◆ Έμμηνος ρύση
- ◆ Άγχος
- ◆ Άλλα άγνωστα αίτια

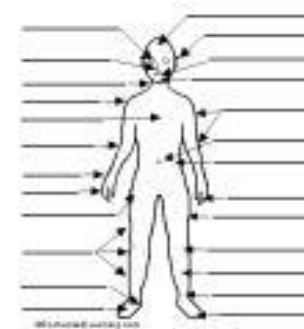


Η παρουσία HbF εμποδίζει την δρεπάνωση

ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ (2)

❖ Εντόπιση του άλγους

- Οσφυϊκή μοίρα ΣΣ
- Κοιλιά
- Κάτω άκρα
- Στέρνο
- Πλευρές
- Άνω άκρα



❖ Διάρκεια : 8-10 ημέρες

ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ (3)

Εργαστηριακά ευρήματα

Γενικά και τοπικά φαινόμενα

- Πυρετός
- Οίδημα περιοχής
- Υπέρταση
- Ταχυκαρδία
- Ταχύπνοια
- Ναυτία

- Αύξηση LDH-χολερυθρίνης
- » Ουδετεροφίλων
- » Πρωτεϊνών οξείας φάσης
- » Ιντερλευκίνης-1
- » TNF-α
- » Γλοιότητος αίματος



Εκδηλώσεις από άλλα όργανα

- ❖ Καρδιά-Πνεύμονες
- ❖ Ήπαρ-χοληφόρα
- ❖ Ουροποιογεννητικό
- ❖ Οστά
- ❖ Οφθαλμοί
- ❖ Δέρμα
- ❖ Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (1)

Ανοσολογική ανεπάρκεια λόγω λειτουργικής ασπληνίας

- ◆ Πνευμονιόκοκκος (συχνότερος παλαιότερα)
- ◆ Αιμόφιλος Ινφλουέντζας τύπου B
 - ➔ 10-25% των μικροβιαμιών της παιδικής ηλικίας
- ◆ Gram αρνητ. (*E.coli* κλπ) σε ενήλικες
- ◆ Παρνο-ιός B19
 - ➔ Απλαστική κρίση ιδίως στην παιδική ηλικία
 - ➔ Νέκρωση μυελού
 - ➔ Οξύ θωρακικό σύνδρομο
 - ➔ Πνευμονική λιπώδης εμβολή
 - ➔ Εκγλωβισμός στο ήπαρ
 - ➔ Σπειραματονεφρίτις

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (2)

- Μηνιγγίτις
 - ◆ Πνευμονιόκοκκος
 - ◆ Αιμόφιλος Ινφλουέντζας τύπου Β
- Πνευμονία
 - ◆ Μυκόπλασμα
 - ◆ Χλαμύδια
 - ◆ *Legionella Pneumophila*
 - ◆ Πνευμονιόκοκκος
 - ◆ Αιμόφιλος Ινφλουέντζας τύπου Β
 - ◆ Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός
- Οστεομυελίτις
 - ◆ *Salmonella*
 - ◆ *Staph.aureus*
- Σηπτική αρθρίτις
 - ◆ Πνευμονιόκοκκος

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Υποστηρικτική αγωγή** (μεταγγίσεις, φυλλικό οξύ, ενυδάτωση, αποφυγή εκλυτικών των κρίσεων παραγόντων, εμβολιασμοί, προεγχειρητική προετοιμασία, καρδιολογική-πνευμονολογική-οφθαλμολογική παρακολούθηση)
- **Υδροξουρία** (επαγωγή HbF, ↓λευκών -AMT, MCV↑)
- **Μεταμόσχευση** αιμοποιητικών κυττάρων
- Γονιδιακή θεραπεία ;
- **ΠΡΟΛΗΨΗ!** Προγεννητική διάγνωση!



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ-ΒΑΡΙΑΣ ΑΙΜΟΛΥΣΗΣ

- **Ενυδάτωση**- εξασφάλιση ικανοποιητικής διούρησης
- Θέρμανση
- Παροχή O₂
- **Αναλγητική αγωγή** (σταδιακά ισχυρότερη)
- Ηρεμία
- Επί σημαντικής πτώσης της Hb **μετάγγιση** συμπυκνωμένων ερυθρών
- Επί επιμονής **αφαιμαξομεταγγίσεις**

