

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ)

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

Διευθύντρια ΕΣΥ – Υπεύθυνη Μον. Μεσογ. Αναιμίας ΠΓΝ Πατρών

Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας

Μάρτιος 2018

Εκπαιδευτικοί στόχοι

- Κλινική ταξινόμηση των θαλασσαιμικών συνδρόμων
- Κατανόηση της παθοφυσιολογίας της αναιμίας στα θαλασσαιμικά σύνδρομα
- Κατανόηση των κλινικών συμπτωμάτων βάσει της παθοφυσιολογίας της αναιμίας
- Κατανόηση των εργαστηριακών εξετάσεων που χαρακτηρίζουν τα θαλασσαιμικά σύνδρομα και βοηθούν στην διαφορική τους διάγνωση από άλλες αναιμίες
- Κατανόηση των αρχών θεραπείας των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (Θαλασσαιμία)

Πρόκειται για μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών αναιμιών (αυτοσωματικών-υπολοιπόμενων) που χαρακτηρίζονται από **ποσοτική** και όχι ποιοτική **διαταραχή στη σύνθεση μίας ή περισσότερων αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης**. Χωρίζεται σε διάφορες υποομάδες ανάλογα με τα είδη των αλυσίδων που δεν παράγονται.

ΜΟΡΦΕΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- β^0 : δεν παράγονται καθόλου β -αλυσίδες
- β^+ : ελαττωμένη παραγωγή β -αλυσίδων
- δ : δεν παράγονται δ -αλυσίδες
- γ : δεν παράγονται γ -αλυσίδες
- α : δεν παράγονται α -αλυσίδες
- $\delta\beta$: δεν παράγονται δ - και β -αλυσίδες
- $\gamma\delta\beta$: δεν παράγονται γ -, δ - και β -αλυσίδες

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Οι κλινικές εκδηλώσεις των θαλασσαιμιών οφείλονται σε δύο κύριες διαταραχές:
- (α) **ανεπαρκή παραγωγή σφαιρίνης και τελικά Hb**, με συνέπεια αναιμία, υποχρωμία και μικροκυττάρωση, και
- (β) **ανισόρροπη παραγωγή των αλυσίδων της Hb** με συνέπεια κατακρήμνιση των πλεοναζουσών αλυσίδων και καταστροφή της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης ή ερυθροφαγοκυττάρωση
- Γενικά η κλινική βαρύτητα των θαλασσαιμιών σχετίζεται με τον βαθμό ανισορροπίας α- / μη α-αλυσίδων

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΩΝ

Σε ό,τι αφορά την παθοφυσιολογία των θαλασσαιμιών υπάρχουν **τρεις σημαντικές διαφορές μεταξύ α- και β-θαλασσαιμίας:**

- (α) στους περισσότερους τύπους β-θαλασσαιμίας η **διαταραχή** είναι μία σημειακή μετάλλαξη, ενώ στην α-θαλασσαιμία είναι η απώλεια ολόκληρων τμημάτων γενετικού υλικού (υπάρχουν βέβαια εξαιρέσεις),
- (β) η **έναρξη των συμπτωμάτων** στην α-θαλασσαιμία γίνεται από τη στιγμή της γέννησης, αφού διαταράσσονται η HbA και η HbF. Στη β-θαλασσαιμία τα συμπτώματα εμφανίζονται 6 μήνες μετά τη γέννηση διότι τότε η παραγωγή των β-αλυσίδων φτάνει στο μέγιστο,
- (γ) η **αιτία της αναιμίας** στη β-θαλασσαιμία είναι κυρίως η μη αποδοτική ερυθροποίηση, ενώ στην α-θαλασσαιμία η περιφερική αιμόλυση.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ α -ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- Ανεπαρκής παραγωγή Hb
- Βλάβη των κυττάρων της ερυθράς σειράς.
- Οι πλεονάζουσες β αλυσίδες σχηματίζουν **τετραμερή μόρια (β4)**, τα οποία είναι **μεν ασταθή και καθιζάνουν στην κυτταρική μεμβράνη**, αλλά είναι σχετικά σταθερότερα από τα τετραμερή α4, τα οποία σχηματίζονται στη β-θαλασσαιμία. Αποτέλεσμα αυτής της διαφοράς είναι το γεγονός ότι η καθίζηση των τετραμερών και η βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης επέρχεται αργότερα στην α-θαλασσαιμία και αφορά περισσότερο τα κυκλοφορούντα ερυθρά, τα οποία καταστρέφονται τελικά πρώιμα στο σπλήνα. Η α-θαλασσαιμία, λοιπόν, εκδηλώνεται ως **ένα χρόνια αιμολυτικό νόσημα.**

Κλινική εικόνα και εργαστηριακή διάγνωση

- **Ήπιοι α-θαλασσαιμικοί φαινότυποι**
- **Αιμοσφαιρινοπάθεια H**
- **Εμβρυϊκός ύδρωψ**

β-Θαλασσαιμία

Η β-θαλασσαιμία είναι μια νόσος με αυξημένη συχνότητα στη Μεσόγειο. Χαρακτηρίζεται από τη **μειωμένη ή παντελή έλλειψη σύνθεσης αιμοσφαιρίνης -Α λόγω αδυναμίας σύνθεσης των β- αλυσίδων της.**

- Υπάρχει εξαιρετικά **μεγάλη ποικιλία μορφών**, ανάλογα με το αν υπάρχει ομοζυγωτική ή ετεροζυγωτική κατάσταση και αν υπάρχει πλήρης ή μερική αδυναμία παραγωγής αλυσίδων.

Μοριακή παθολογία

- Οι περισσότεροι τύποι β-θαλασσαιμίας οφείλονται σε **εστιακή μετάλλαξη** και αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό που τη διαχωρίζει σαφώς από την α-θαλασσαιμία, όπου, όπως προαναφέρθηκε συνήθως προκαλείται από έλλειψη γενετικού υλικού.
- Έχουν περιγραφεί περίπου **300 μεταλλάξεις** που αφορούν το γονίδιο της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Οι μεταλλάξεις συσχετίζονται με την προέλευση των πασχόντων και εμφανίζουν κατανομή ανάλογα με τις εθνότητες.

Παθοφυσιολογία β-θαλασσαιμίας

- Μη αποδοτική ερυθροποίηση (90%)
- Αιμόλυση (10%)

Παθοφυσιολογία β-θαλασσαιμίας (I)

Η πλήρης ή πολύ ελαττωμένη σύνθεση β αλυσίδων έχει σαν αποτέλεσμα την **περίσσεια των α αλυσίδων**. Η άθροιση των α αλυσίδων γίνεται στο στάδιο του πρώιμου πολυχρωματόφилου ερυθροβλάστη. Η περίσσεια των α αλύσεων **συνδέεται με την πυρηνική μεμβράνη όπως και με την κυτταρική μεμβράνη**. Αποτέλεσμα είναι η δημιουργία **ενδοπυρηνικών εγκλείστων** τα οποία θα επιφέρουν βλάβη του πυρήνα του κυττάρου. Έτσι γίνεται **ενδομυελική καταστροφή** του ερυθροβλάστη ή επιβράδυνση της ωρίμανσής του ή εμφάνιση στην κυκλοφορία.

Παθοφυσιολογία β-θαλασσαιμίας (II)

Αυτό δηλαδή που βασικά συμβαίνει στην β ομόζυγη λόγω των παραπάνω φαινομένων και που αποτελεί το βασικό παθογενετικό μηχανισμό είναι η μη αποδοτική ερυθροποίηση.

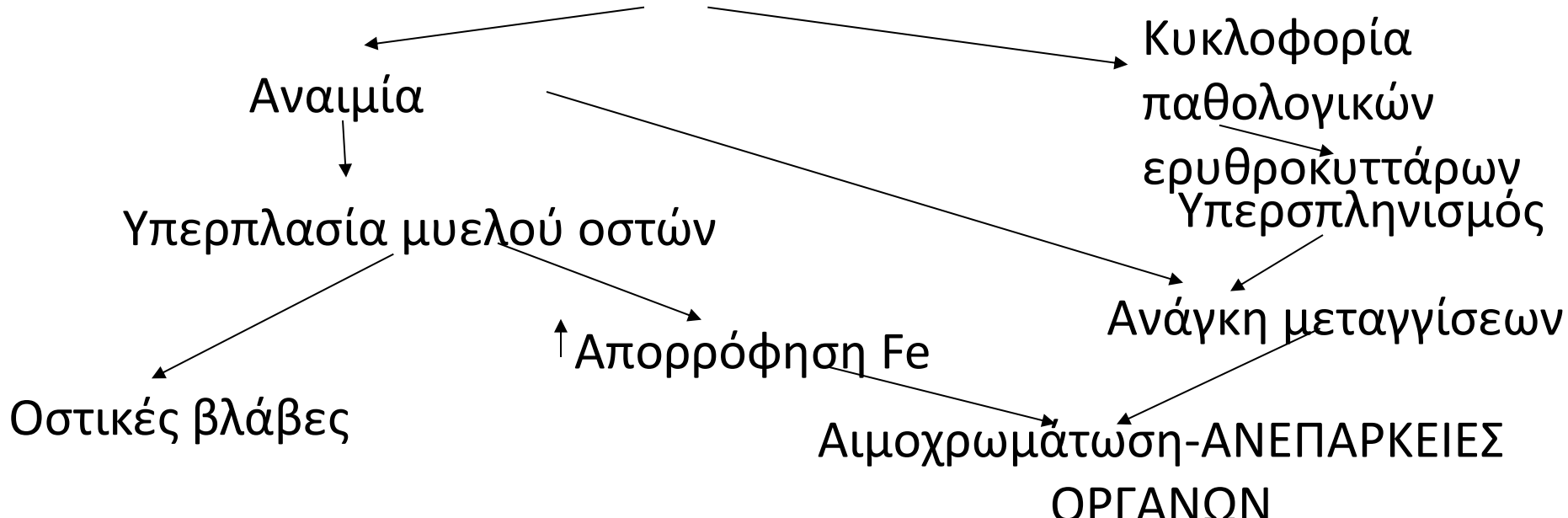
Η ερυθροποίηση είναι μη αποδοτική σε ποσοστό 90% ενώ και αυτό το 10% των ερυθρών που παράγεται έπειτα από φυσική επιλογή (είναι τα καλύτερα δυνατά ερυθρά που μπορούν να παραχθούν) είναι παθολογικά και έχουν σύντομο χρόνο επιβίωσης λόγω καταστροφής τους στον σπλήνα.

Συνέπειες της μη αποδοτικής ερυθροποίησης



Ενδοκυττάρια καθίζηση περίσσειας α-αλυσίδων

Μη αποδοτική ερυθροποίηση (Απόπτωση)



ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- Μείζονες μορφές β θαλασσαιμίας
- Ενδιάμεσες μορφές , και
- Ήπιες ή ελάσσονες μορφές

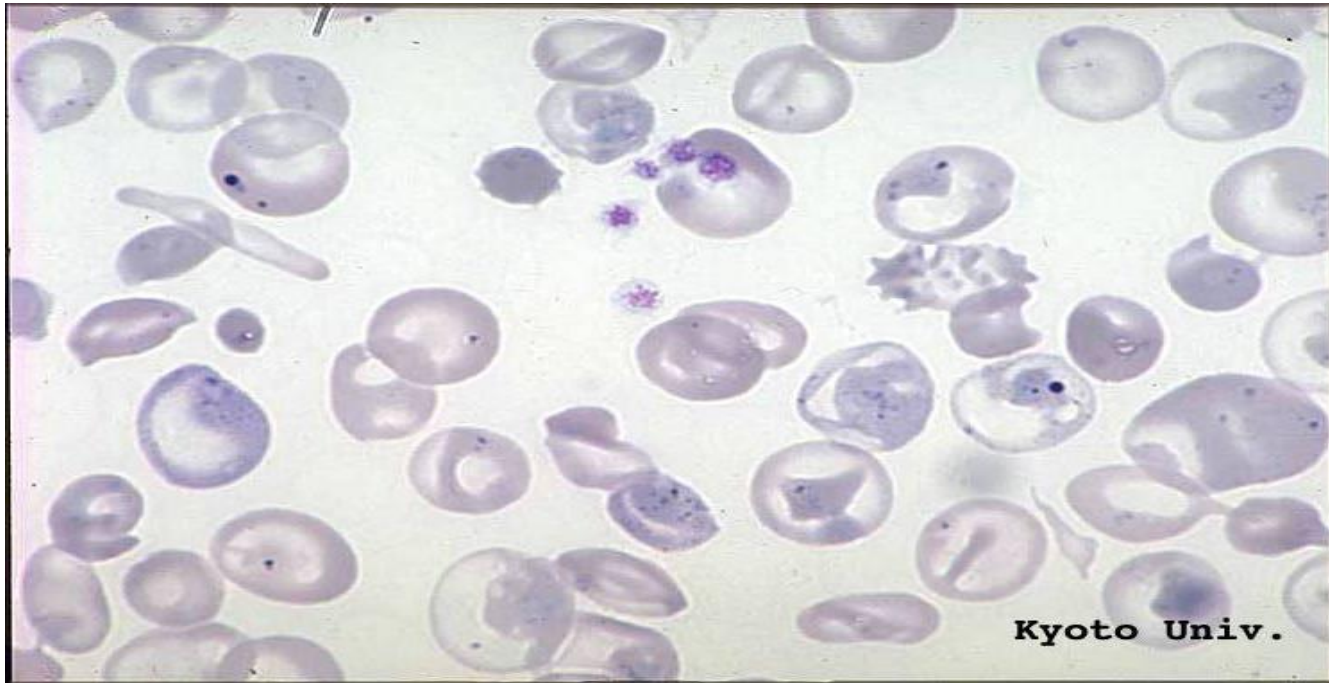
Μείζων μεσογειακή αναιμία ή αναιμία Cooley

Ο τύπος αυτός αναιμίας αντιστοιχεί στην **βομόζυγη θαλασαιμία** σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά γενετική διαταραχή.

Η **μείζων μεσογειακή αναιμία** είναι θανατηφόρος αν δεν μεταγγιστεί. Συγκεκριμένα βρέφη με αυτή την νόσο αν δεν μεταγγιστούν πεθαίνουν σε ηλικία 1-1,5 χρονών.

Εργαστηριακά: αναιμία υπόχρωμη, μικροκυτταρική με ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση.

Περιφερικό αίμα θαλασσαιμικού ασθενούς



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- **Ωχρότητα** λόγω της βαριάς αναιμίας, η οποία συνήθως διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια κάποιας λοίμωξης
- **Ίκτερος**, λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και της αιμόλυσης
- Σαφώς **υπολειπόμενη ανάπτυξη**
- **Διόγκωση ήπατος και σπληνός**



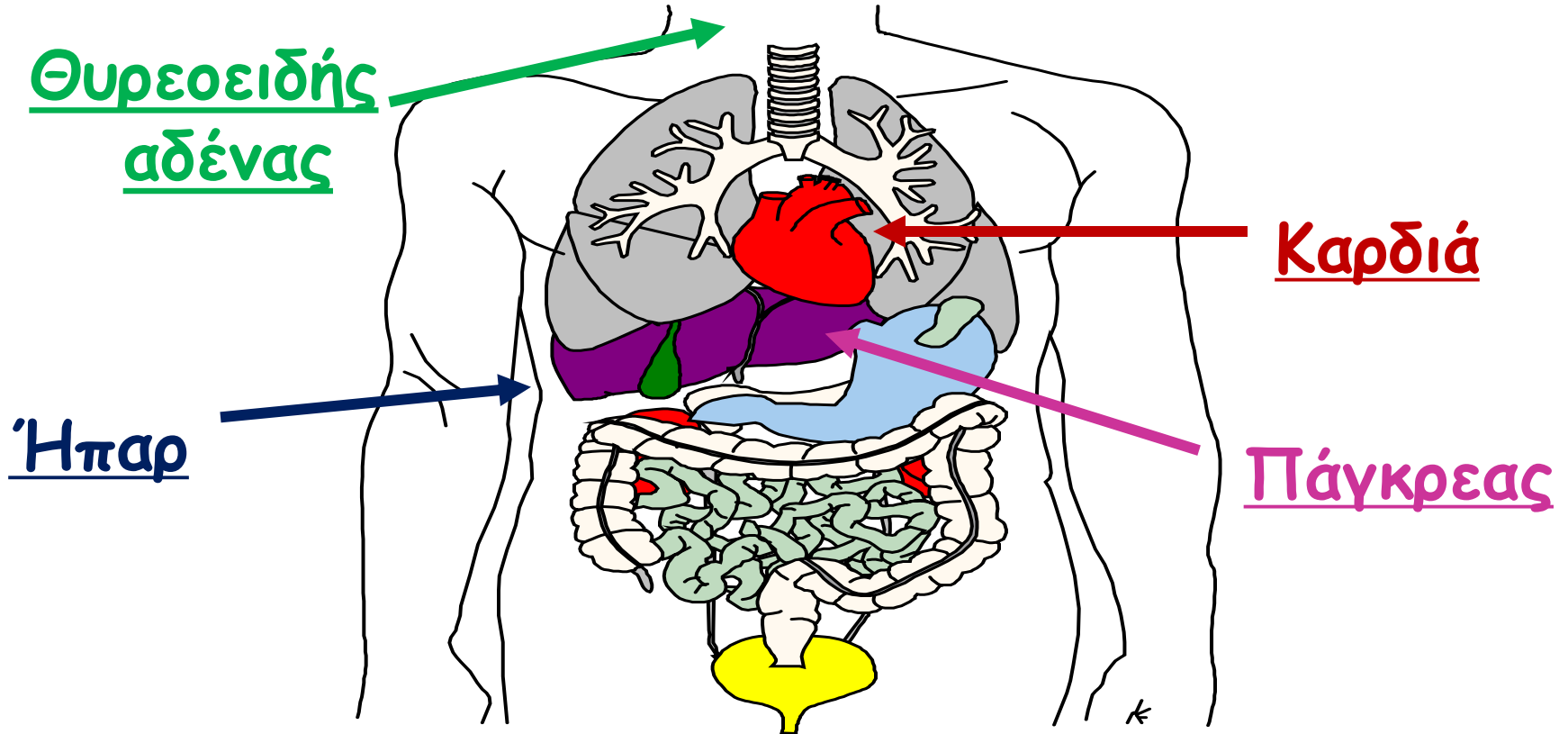
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ (I)

- Έντονες **οστικές αλλοιώσεις** που συνοδεύονται από χαρακτηριστικό προσωπείο και κατάγματα λόγω της **οστεοπόρωσης**, αποτέλεσμα της υπερλειτουργίας και επέκτασης του αιμοποιητικού μυελού των οστών.
- Προϊούσα **διόγκωση του ήπατος και του σπληνός**, η οποία εκτός των άλλων προβλημάτων συντελεί στην επιδείνωση της αναιμίας και τελικά και σε άλλες κυτταροπενίες (λευκοπενία και θρομβοπενία) από **υπερσπληνισμό**.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ (II)

- ✓ Ευπάθεια σε λοιμώξεις, της οποίας το αίτιο είναι πολυπαραγοντικό και όχι απόλυτα διευκρινισμένο. Θεωρείται ότι σημαντικό ρόλο παίζει η κακή λειτουργία του ΔΕΣ.
- ✓ Πολλαπλές ενδοκρινικές ανεπάρκειες (υποθυρεοειδισμός, διαβήτης, υποπαραθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός)
- ✓ Δερματικά άτονα έλκη.
- ✓ Προϊούσα ηπατική ανεπάρκεια.
- ✓ Καρδιακή ανεπάρκεια.

ΟΛΑ ΤΑ ΟΡΓΑΝΑ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΣΤΟΧΟ ΤΗΣ ΠΕΡΙΣΣΕΙΑΣ ΣΙΔΗΡΟΥ !

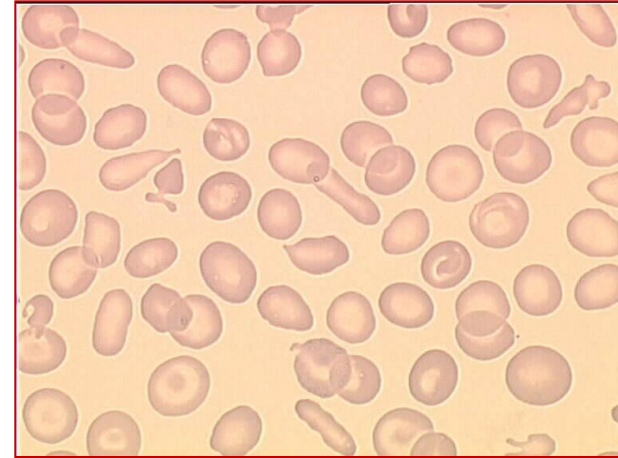


Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία

- Ηλικία εμφάνισης μεγαλύτερη
- Μικρότερες ανάγκες για μετάγγιση
- Προβλήματα στην ανάπτυξη μερικές φορές μεγαλύτερα, εάν δεν εισαχθούν σε πρόγραμμα τακτικών μεταγγίσεων
- Εξωμυελικές εστίες ερυθροποίησης

Φορείς β θαλασσαιμίας – ετερόζυγη μορφή

- Πρόκειται για **ασυμπτωματικά** άτομα, τα οποία μερικές φορές εμφανίζουν ήπια αναιμία.
- Χαρακτηριστικά ευρήματα, τα οποία βοηθούν στη διάγνωση αποτελούν:
 - Η χαρακτηριστική **μορφολογία των ερυθρών** (ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μικροκυττάρωση και υποχρωμία)
- Οι **ελαττωμένοι δείκτες MCH και MCV**
- Η **αύξηση των επιπέδων της HbA2**



ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- Μεταγγίσεις αίματος
- Αποσιδήρωση
- Πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών αναιμίας και αιμοχρωμάτωσης
- Σπληνεκτομή
- Ψυχολογική υποστήριξη

200 mg σιδήρου



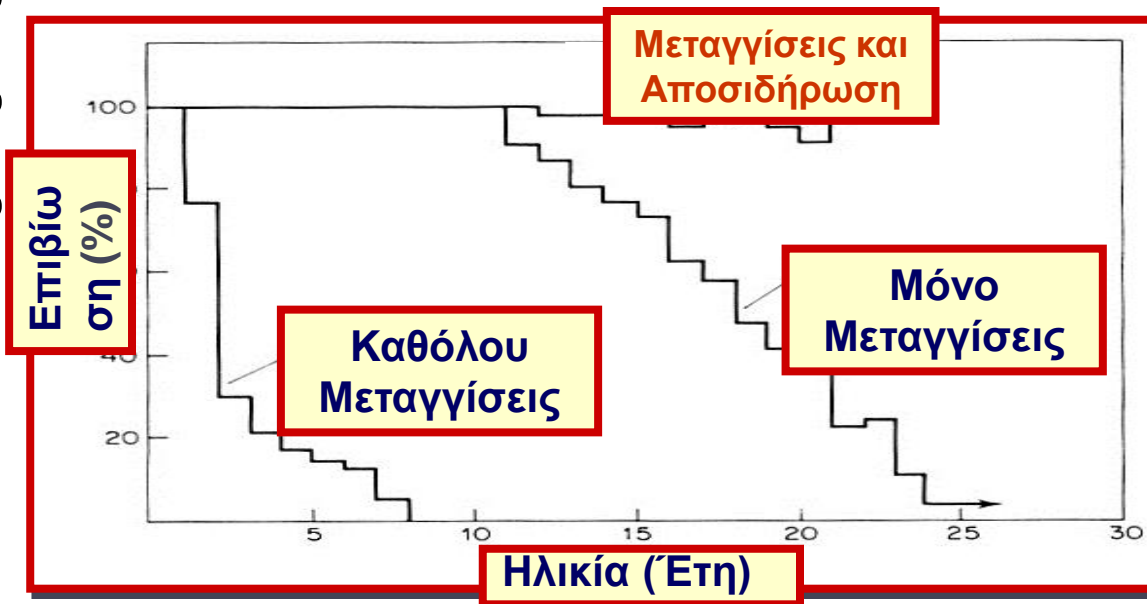
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- Επαγωγή αιμοσφαιρίνης F
- Αποσιδήρωση από το στόμα
- Χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών
- Επαγωγείς ερυθροποίησης-αναστολή μη αποδοτικής ερυθροποίησης
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Γονιδιακή θεραπεία

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Επιβίωση στην ηλικία 20 ετών

- Γεννηθέντες '60-'64: 52%
- Γεννηθέντες '65-'69: 66%
- Γεννηθέντες '70-'74: 88%
- Γεννηθέντες '80-'84: 93%



ΚΥΡΙΑ ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ

- Καρδιακή ανεπάρκεια 59.6%
- Αρρυθμία 6.7%
- Λοιμώξεις 6.7%
- Ηπατοπάθεια 4.0%

- **Νεοπλασίες (ήπατος-χοληφόρων)**

ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ

- Για διατήρηση αιμοσφαιρίνης >9 g/dl οι ανάγκες σε συμπυκνωμένα ερυθρά είναι:
 - 230 ml/kg/yr σε μη σπληνεκτομηθέντες
 - 130 ml/kg/yr σε σπληνεκτομηθέντες
- Η υπερφόρτωση με σίδηρο υπολογίζεται σε:
 - 0.63 mg/kg/day σε μη σπληνεκτομηθέντες
 - 0.35 mg/kg/day σε σπληνεκτομηθέντες
- Και είναι ανάλογη της μεταγγισθείσας ποσότητας ερυθρών:
(200-250mg Fe/μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών)

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΙ ΧΗΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

- Δεσφериοξαμίνη (υποδόρια ή ενδοφλέβια)
- Δεφεριπρόνη (από το στόμα)
- Δεφερασιρόξ (από το στόμα)



ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Πολύ καλά αποτελέσματα σε προ-εφηβική ηλικία -θεραπεία εκλογής
- Όχι τόσο καλά αποτελέσματα σε εφήβους και ενήλικες
- Συσχέτιση με τη γενική κατάσταση, την κατάσταση λειτουργίας των ζωτικών οργάνων και το φορτίο Fe
- Προβληματισμοί γιατί πρόκειται για μη νεοπλασματική νόσο με μακρά επιβίωση
- Ηθικά προβλήματα (ιδίως στην ενδιάμεση μορφή) και όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος απόλυτα συμβατός δότης

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Διαφώτιση του κοινού
- Συνεχής συνεργασία με μαιευτήρες
- Υποχρεωτικός έλεγχος πριν την τεκνοποίηση
- Προγεννητική διάγνωση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:

- Αναμενόμενες γεννήσεις πασχόντων ετησίως χωρίς παρέμβαση: 150
- Ετήσιες γεννήσεις πασχόντων : 10



Προγεννητική διάγνωση
Μεσογειακής Αναμίας



Πληροφορίες και οδηγίες

ΑΓΟΓΗ ΥΓΕΙΑΣ

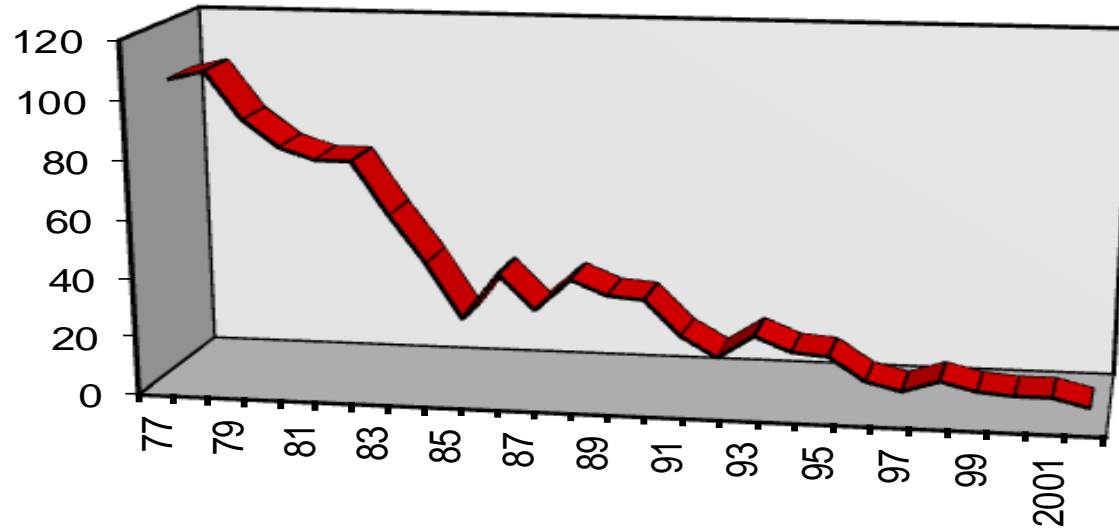
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ 1994

ΕΙΣΑΙ ΕΝΗΜΕΡΟΣ



Γεννήσεις πασχόντων με μείζονα β-Μεσογειακή αναιμία στην Ελλάδα





Θαλασσαιμία

Χρώμα στην ζωή