

# ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

## (ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ)

*Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου*

*Απαρτιωμένη διδασκαλία 2013*

# 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

- $\beta^0$ : δεν παράγονται  $\beta$ -αλυσίδες
- $\beta^+$ : ελαττωμένη παραγωγή  $\beta$ -αλυσίδων
- $\delta$  : δεν παράγονται  $\delta$ -αλυσίδες
- $\gamma$  : δεν παράγονται  $\gamma$ -αλυσίδες
- $\alpha$  : δεν παράγονται  $\alpha$ -αλυσίδες

# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Γενικά οι κλινικές εκδηλώσεις των θαλασσαιμιών οφείλονται σε δύο κύριες διαταραχές:
- (α) **ανεπαρκή παραγωγή 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.

# 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 $\alpha$ -ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- **Ανεπαρκής παραγωγή Hb**
- **Βλάβη των κυττάρων της ερυθράς σειράς.**
- Οι πλεονάζουσες  $\beta$  αλυσίδες σχηματίζουν **τετραμερή μόρια ( $\beta_4$ )**, τα οποία είναι **μεν ασταθή και καθιζάνουν στην κυτταρική μεμβράνη**, αλλά είναι σχετικά σταθερότερα από τα τετραμερή  $\alpha_4$ , τα οποία σχηματίζονται στη  $\beta$ -θαλασσαιμία. Αποτέλεσμα αυτής της διαφοράς είναι το γεγονός ότι η καθίζηση των τετραμερών και η βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης επέρχεται αργότερα στην  $\alpha$ -θαλασσαιμία και αφορά περισσότερο τα κυκλοφορούντα ερυθρά, τα οποία καταστρέφονται τελικά πρώιμα στο σπλήνα. Η  $\alpha$ -θαλασσαιμία, λοιπόν, εκδηλώνεται ως ένα **χρόνιο αιμολυτικό νόσημα.**

# Κλινική εικόνα και εργαστηριακή διάγνωση

- Ήπιοι α-θαλασσαιμικοί φαινότυποι
- Αιμοσφαιρινοπάθεια Η
- Εμβρυϊκός ύδρωψ

# β-Θαλασσαιμία

Η β-μεσογειακή αναιμία 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 πολυχρωματόφιλου ερυθροβλάστη. Η περίσσεια των α αλυσίδων **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 εμφάνισης 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.**

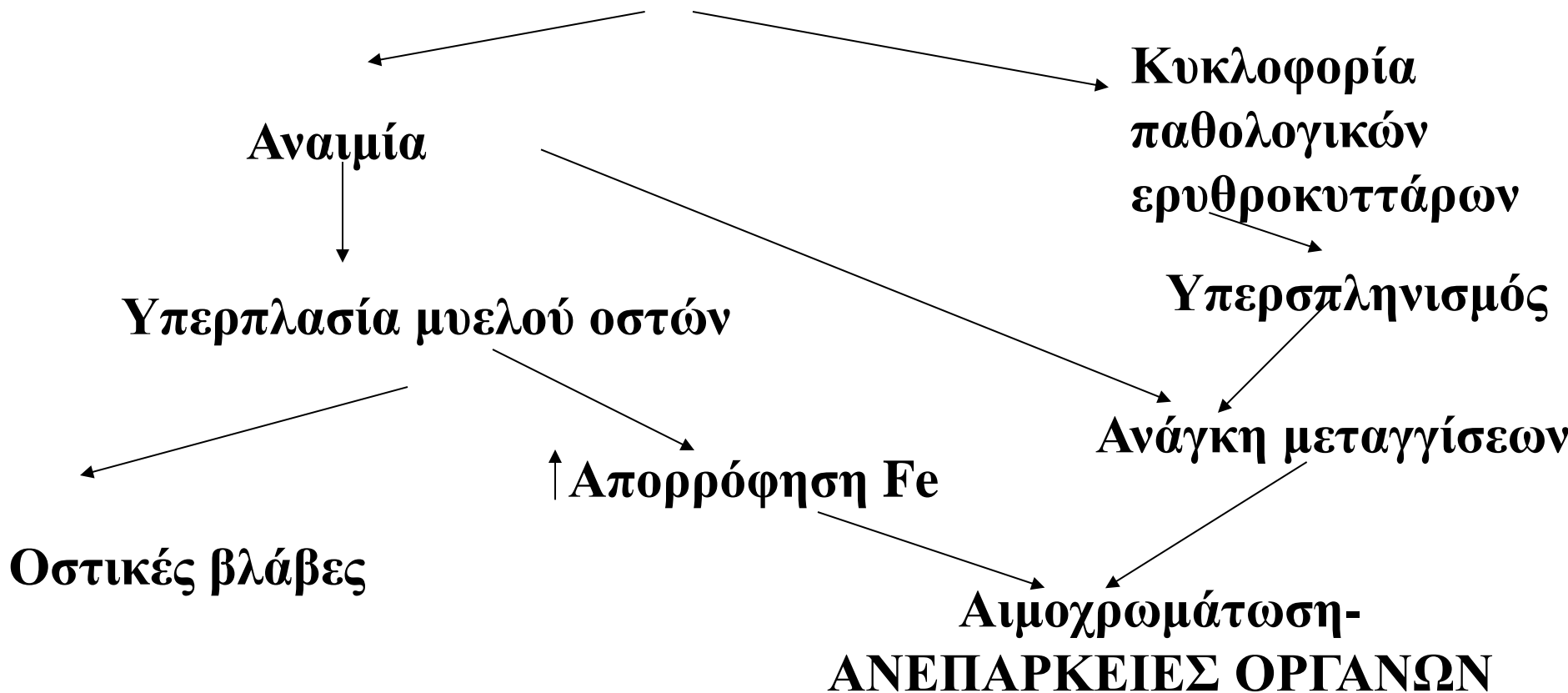
Η ερυθροποίηση είναι μη αποδοτική σε ποσοστό 90% ενώ και αυτό το 10% των ερυθρών που παράγεται έπειτα από φυσική επιλογή (είναι τα καλύτερα δυνατά ερυθρά που μπορούν να παραχθούν) είναι **παθολογικά και έχουν σύντομο χρόνο επιβίωσης λόγω καταστροφής τους στον σπλήνα.**

# 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

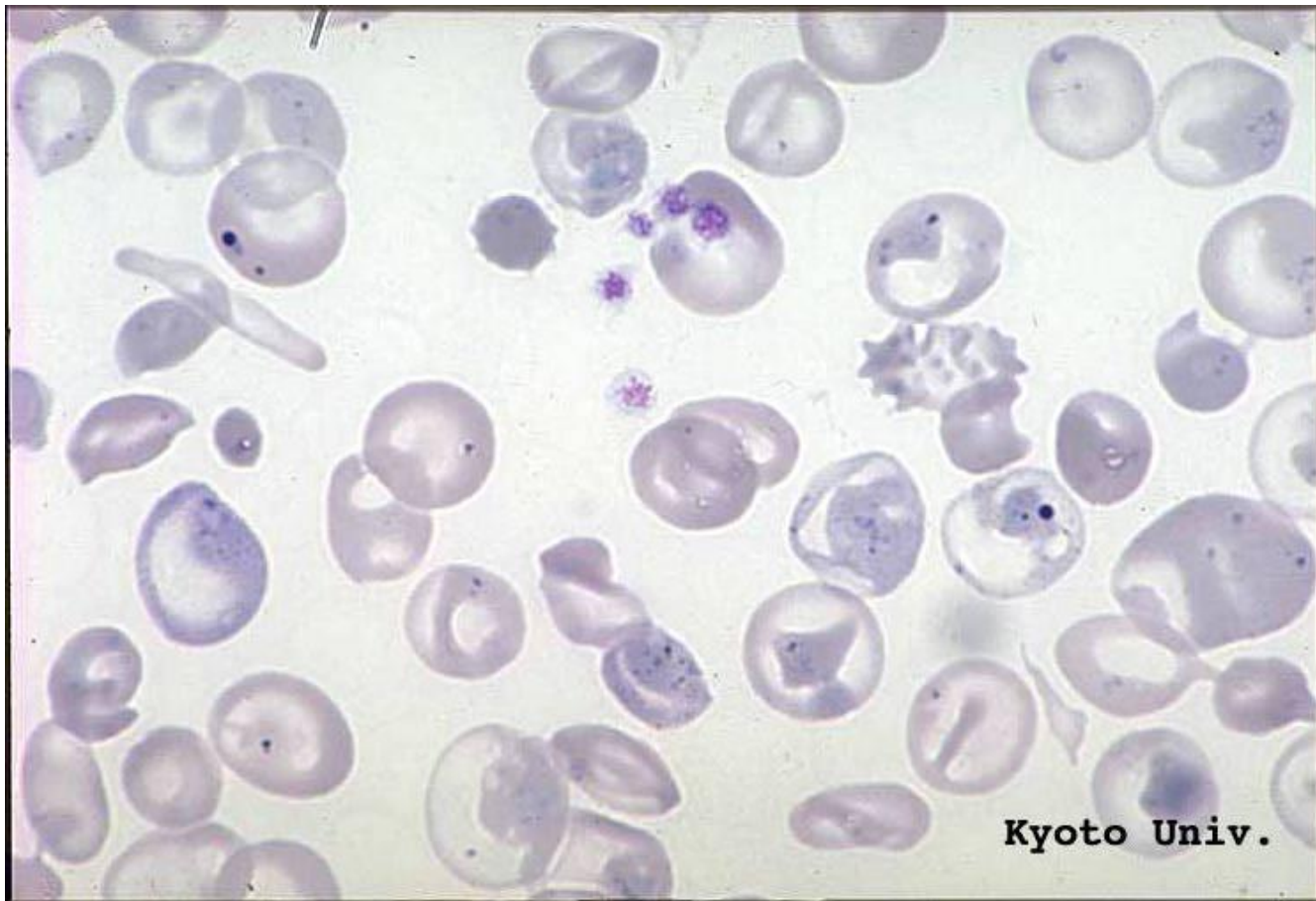
Ο τύπος αυτός αναιμίας αντιστοιχεί στην **βομόζυγη θαλασσαιμία** σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά γενετική διαταραχή.

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**



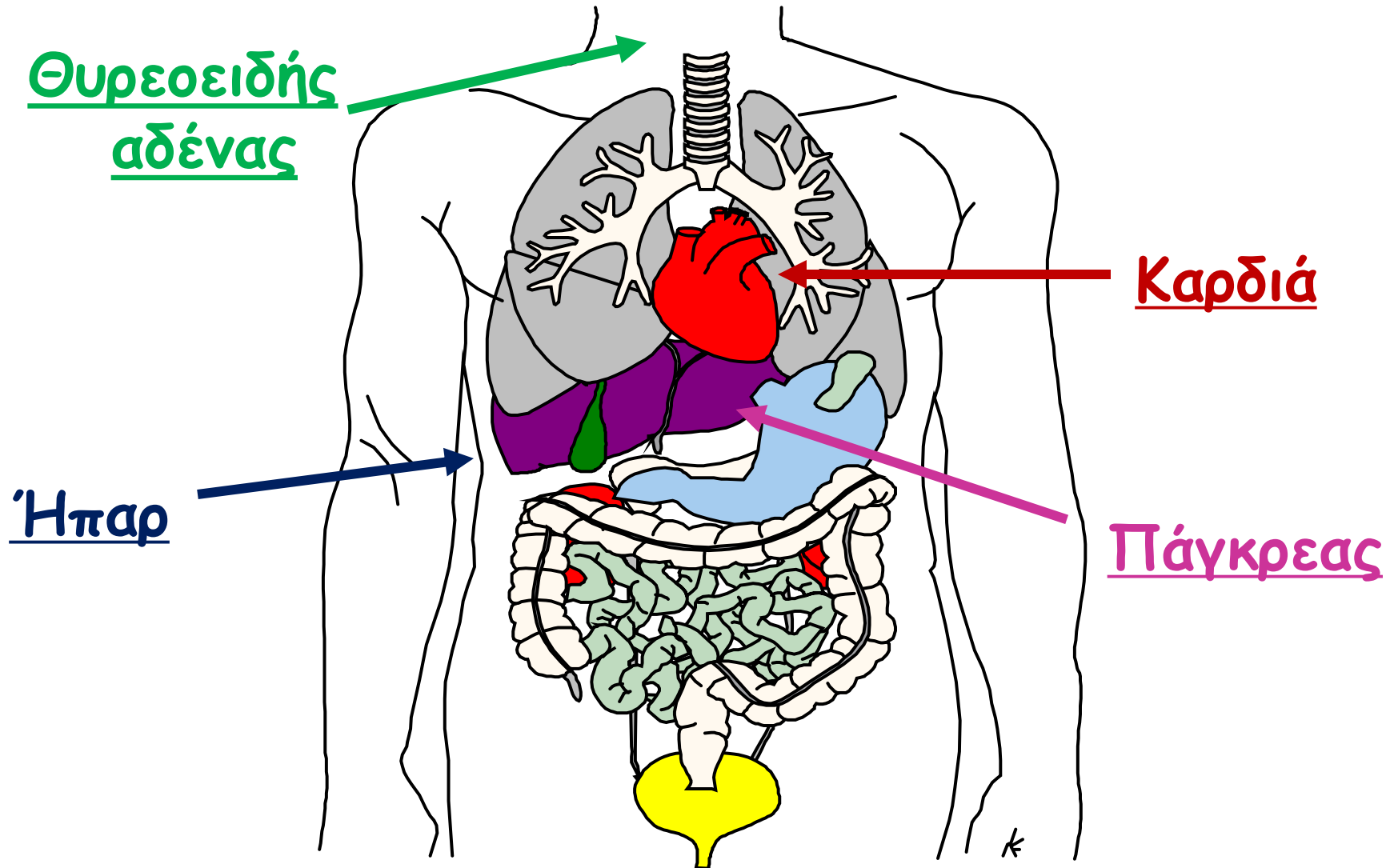
## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ (I)

- 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).

## 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**

## 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

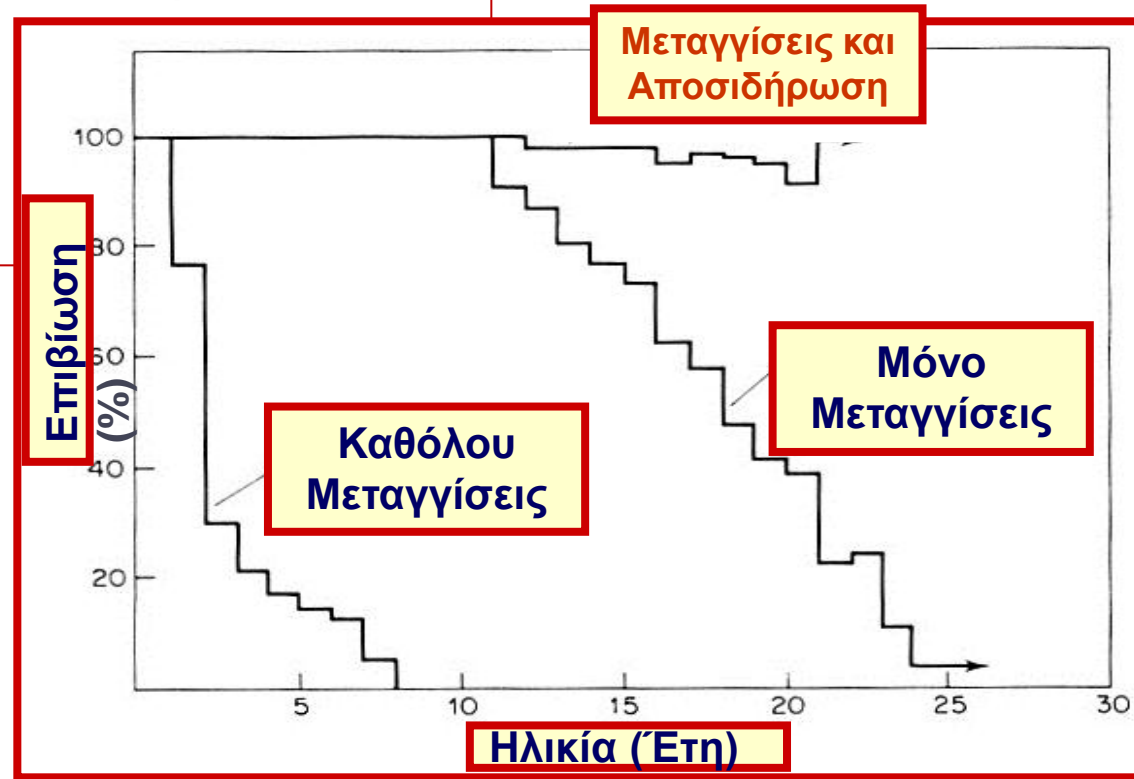
- Επαγωγή αιμοσφαιρίνης F
- Αποσιδήρωση από το στόμα
- Χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών
- **Μεταμόσχευση μυελού των οστών**
- **Γονιδιακή θεραπεία**



# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Επιβίωση σε ηλικία 20 ετών

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



# ΚΥΡΙΑ ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ

- Καρδιακή ανεπάρκεια 59.6 %
- Αρρυθμία 6.7%
- Λοιμώξεις 6.7%
- Ηπατοπάθεια 4 %
- Κακοήθειες (ήπατος-χοληφόρων)

# ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ

- Για διατήρηση αιμοσφαιρίνης  $> 9\text{gr}$  οι ανάγκες σε συμπυκνωμένα ερυθρά είναι:
  - 230 ml/kg/yr σε μη σπληνεκτομηθέντες
  - 130 ml/kg/yr σε σπληνεκτομηθέντες
- Η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι ανάλογη της μεταγγισθείσας ποσότητας ερυθρών.  
**(200-250mg Fe / μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών)**

# ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

## ΧΗΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Δεσφεριοξαμίνη (Υ.Δ ή ενδοφλέβια)
- Δεφεριπρόνη (από το στόμα)
- Δεφερασιρόξ (από το στόμα)

# ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ

- Πολύ καλά αποτελέσματα σε προ-εφηβική ηλικία - θεραπεία εκλογής
- Όχι τόσο καλά αποτελέσματα σε εφήβους και ενήλικες
- Συσχέτιση με τη γενική κατάσταση
- Ηθικά προβλήματα (ιδίως στην ενδιάμεση μορφή)

# ΠΡΟΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΙ ΕΝΗΜΕΡΟΣ

- Διαφώτιση του κοινού
- Υποχρεωτικός έλεγχος πριν την τεκνοποίηση
- Προγεννητική διάγνωση

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

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



Thalassaiemia

Χρώμα στην ζωή