

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ)

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

*Απαρτιωμένη διδασκαλία
Φεβρουάριος-Μάρτιος 2015*

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 β -αλυσίδες
- β^+ : ελαττωμένη παραγωγή β -αλυσίδων
- δ : δεν παράγονται δ -αλυσίδες
- γ : δεν παράγονται γ -αλυσίδες
- α : δεν παράγονται α -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 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 **χρόνιο αιμολυτικό νόσημα.**

Κλινική εικόνα και εργαστηριακή διάγνωση

- Ήπιοι α-θαλασσαιμικοί φαινότυποι
- Αιμοσφαιρινοπάθεια Η
- 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 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.**

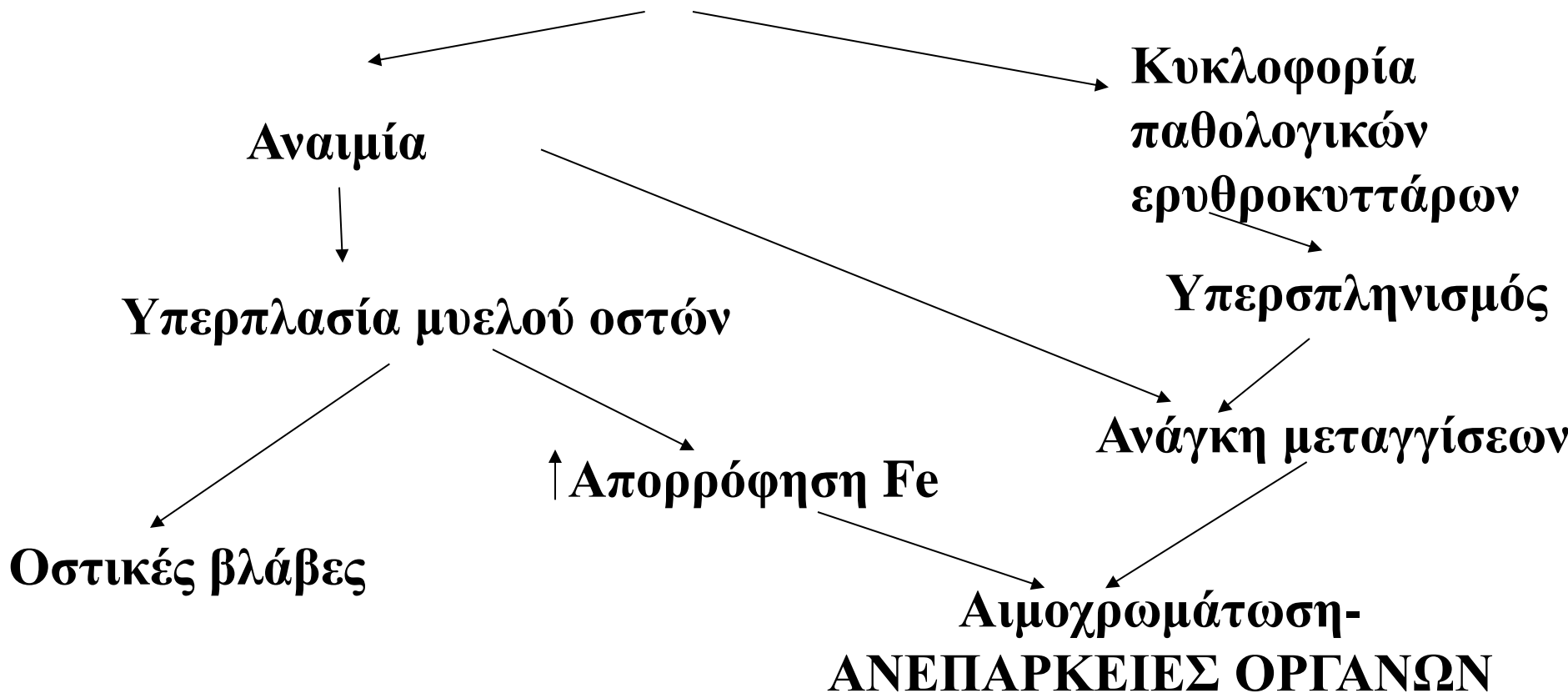
Η ερυθροποίηση είναι μη αποδοτική σε ποσοστό 90% ενώ και αυτό το 10% των ερυθρών που παράγεται έπειτα από φυσική επιλογή (είναι τα καλύτερα δυνατά ερυθρά που μπορούν να παραχθούν) είναι **παθολογικά και έχουν σύντομο χρόνο επιβίωσης λόγω καταστροφής τους στον σπλήνα.**

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 ελάχιστονες μορφές

Μείζων μεσογειακή αναιμία ή αναιμία Cooley

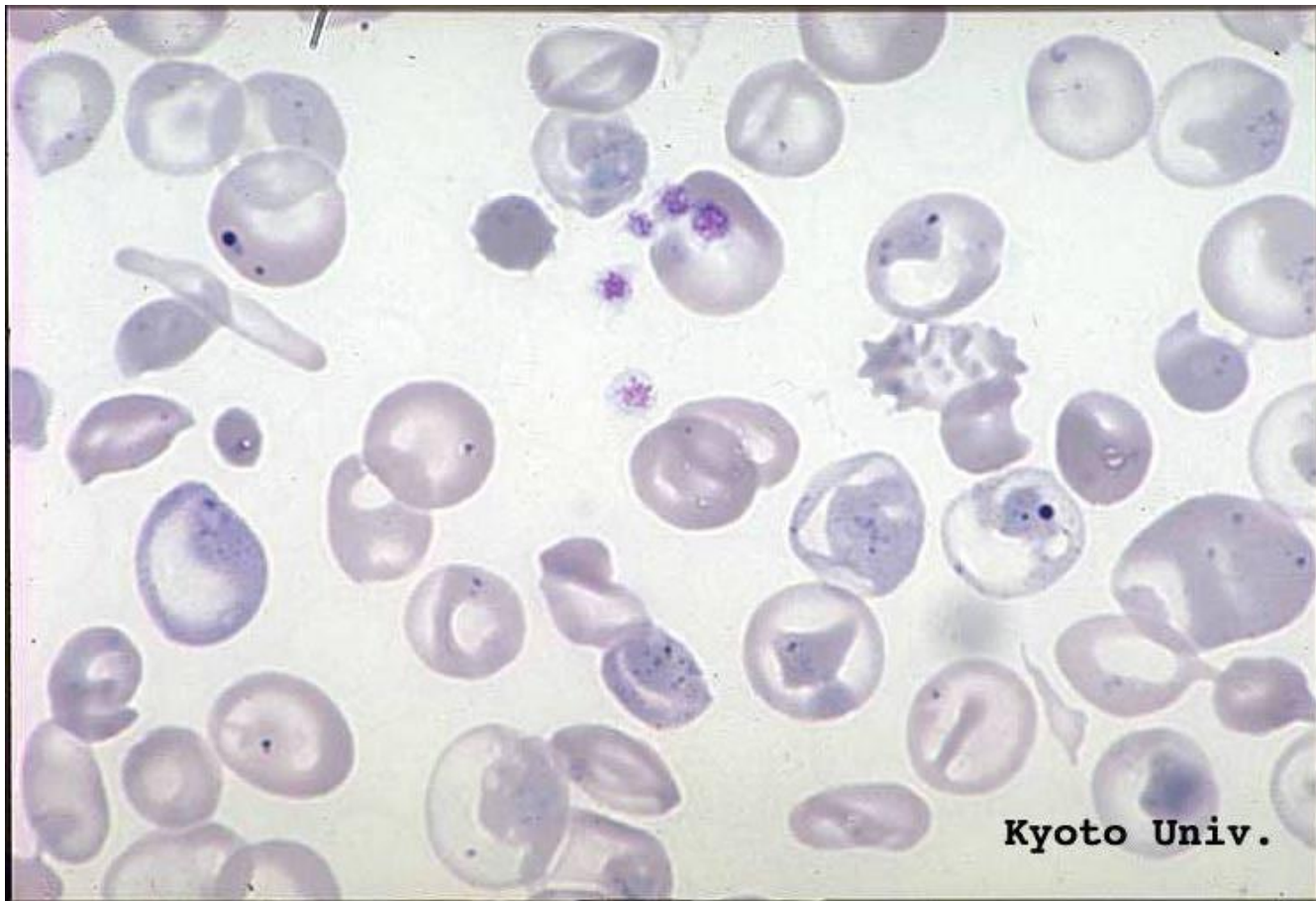
Ο τύπος αυτός αναιμίας αντιστοιχεί στην **βομόζυγη θαλασσαιμία** σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά γενετική διαταραχή.

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.

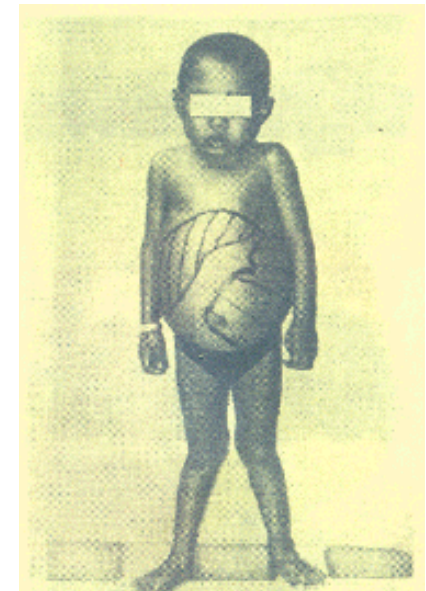
Εργαστηριακά: αναιμία υπόχρωμη, μικροκυτταρική με ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση.

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**



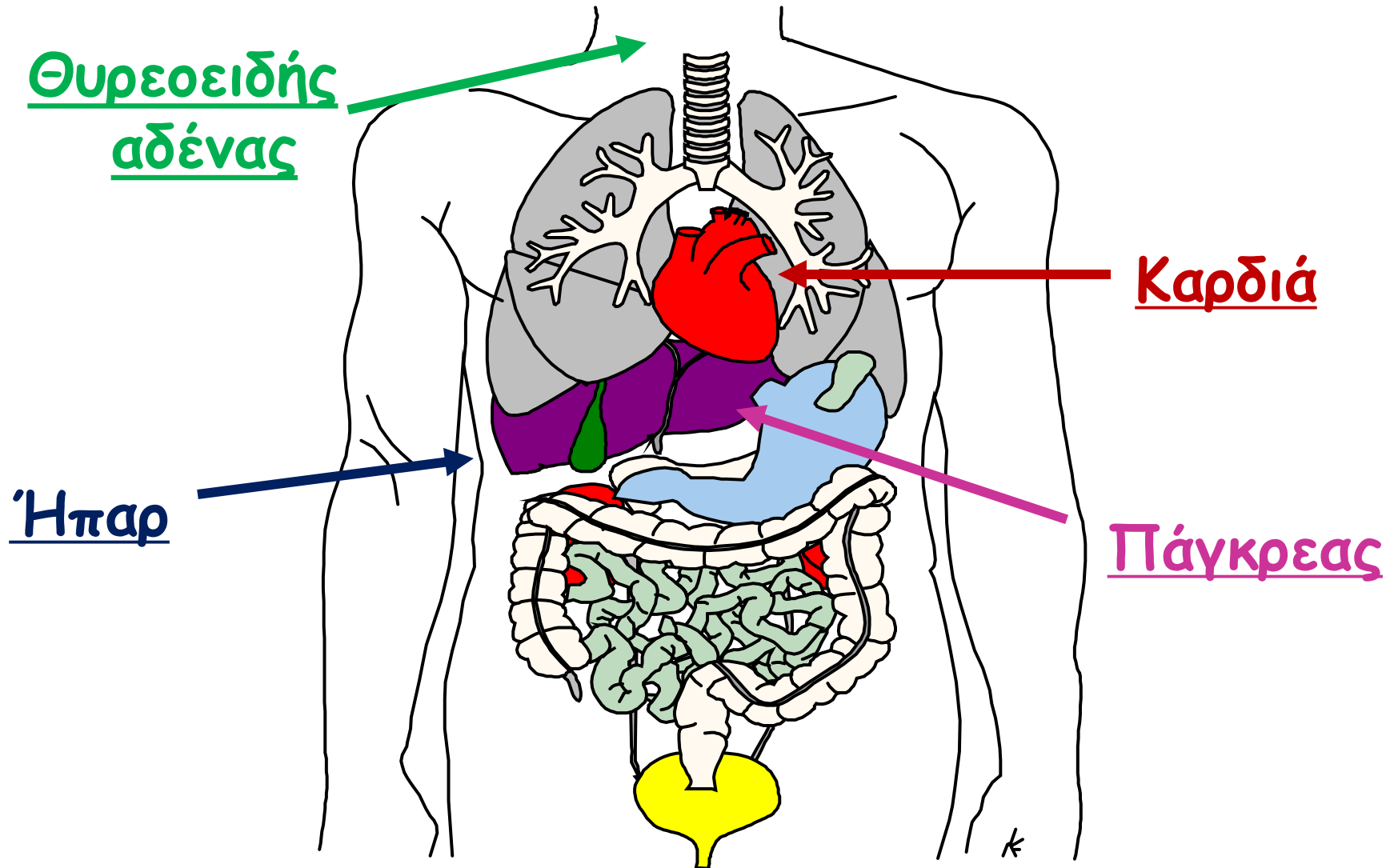
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ (I)

- 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**

200 mg σιδήρου

- **Αποσιδήρωση**

- **Πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών
αναιμίας και αιμοχρωμάτωσης**

- **Σπληνεκτομή**

- **Ψυχολογική υποστήριξη**



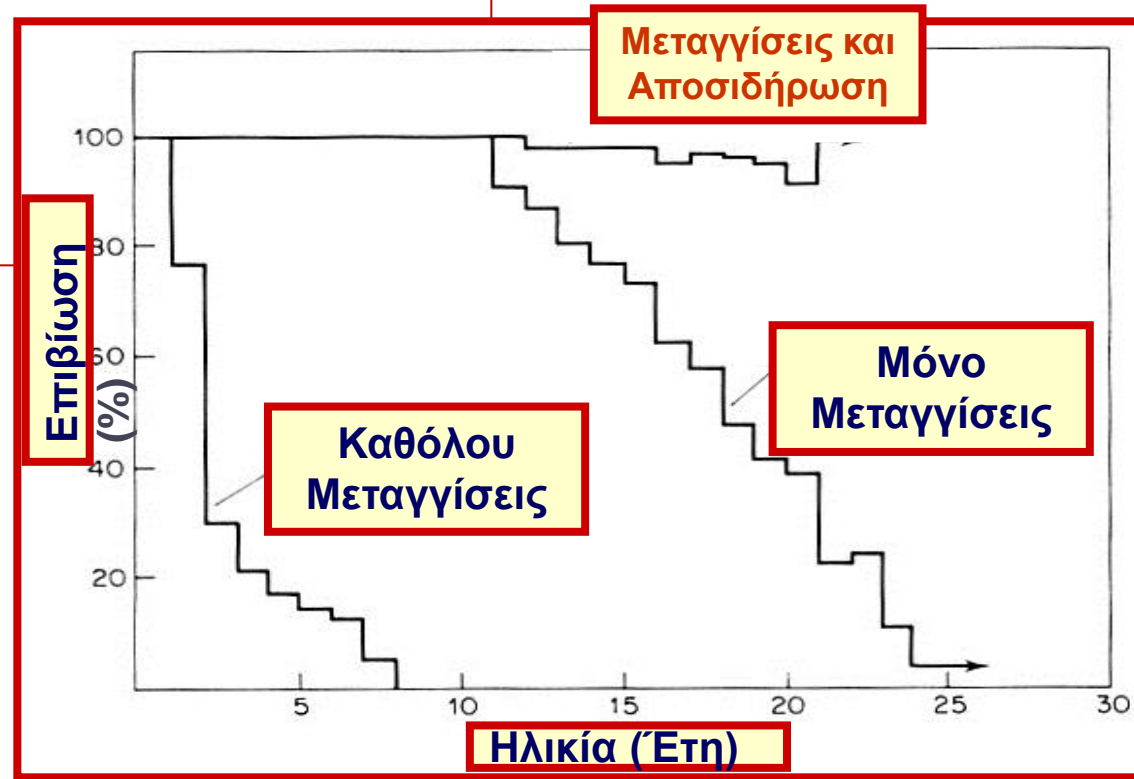
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- **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 γρ 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





Θαλασσαιμια

Χρόνια στην ζωή