

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

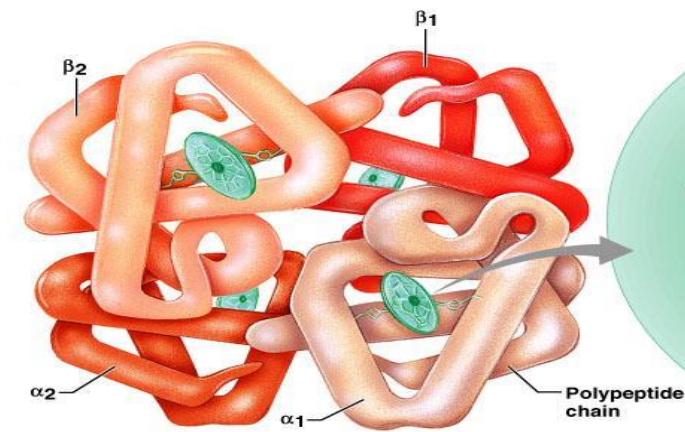
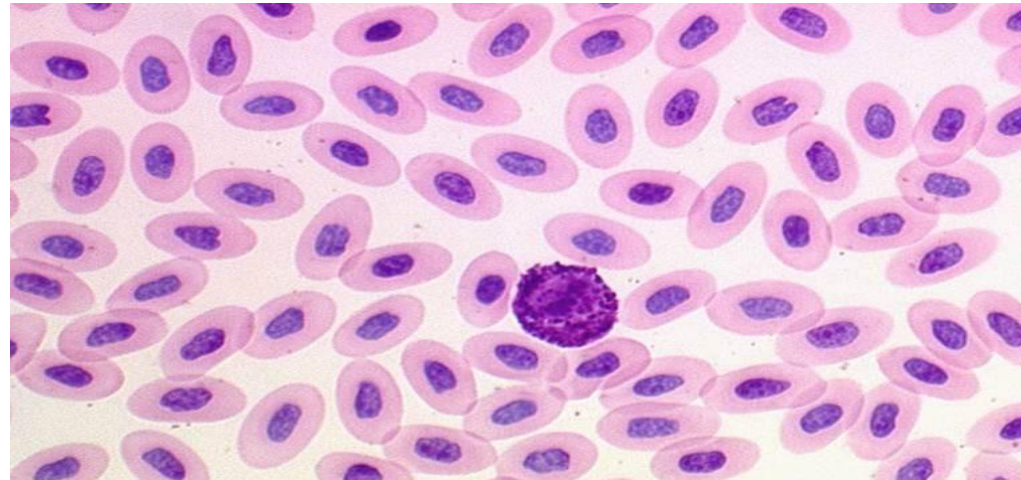
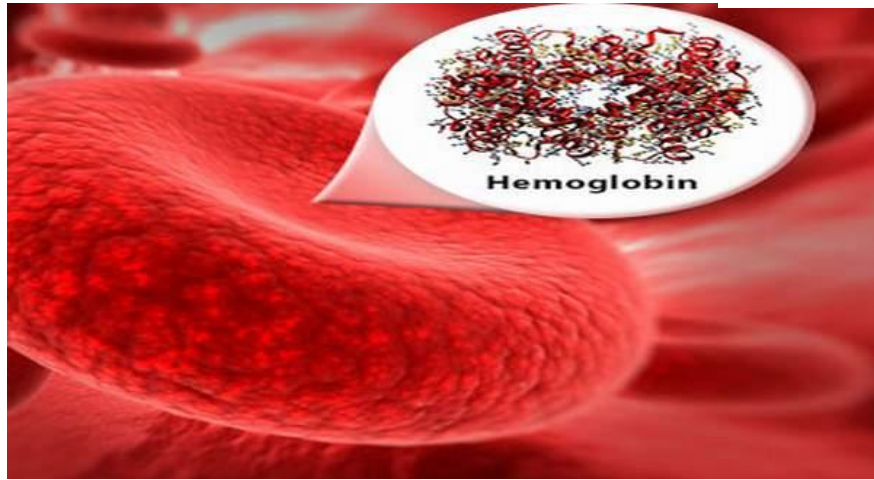
Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

Διευθύντρια ΕΣΥ – Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογ. Αναιμίας

Π.Γ.Ν. Πατρών

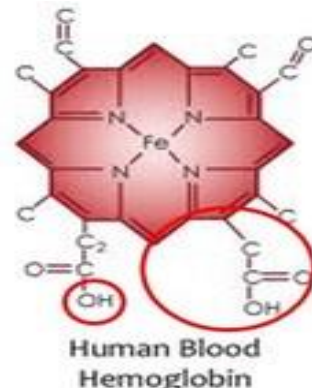
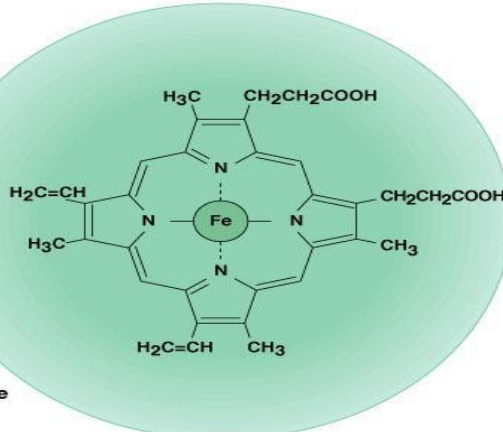
Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας Μάρτιος 2018

Αιμοσφαιρίνη

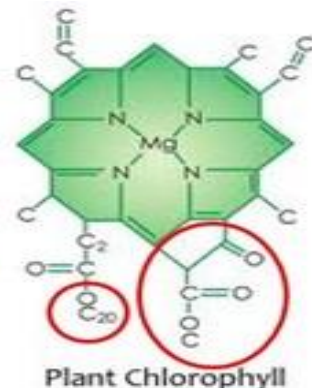


(a) Hemoglobin

(b) Iron-containing heme group

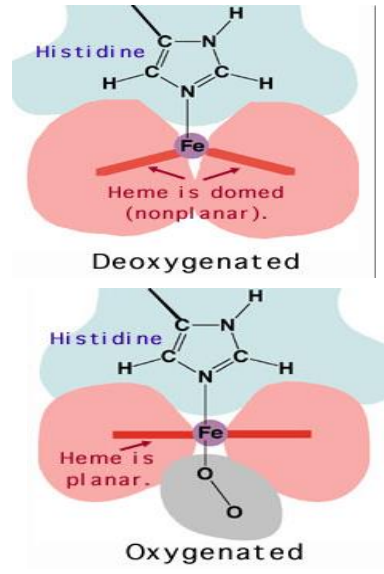
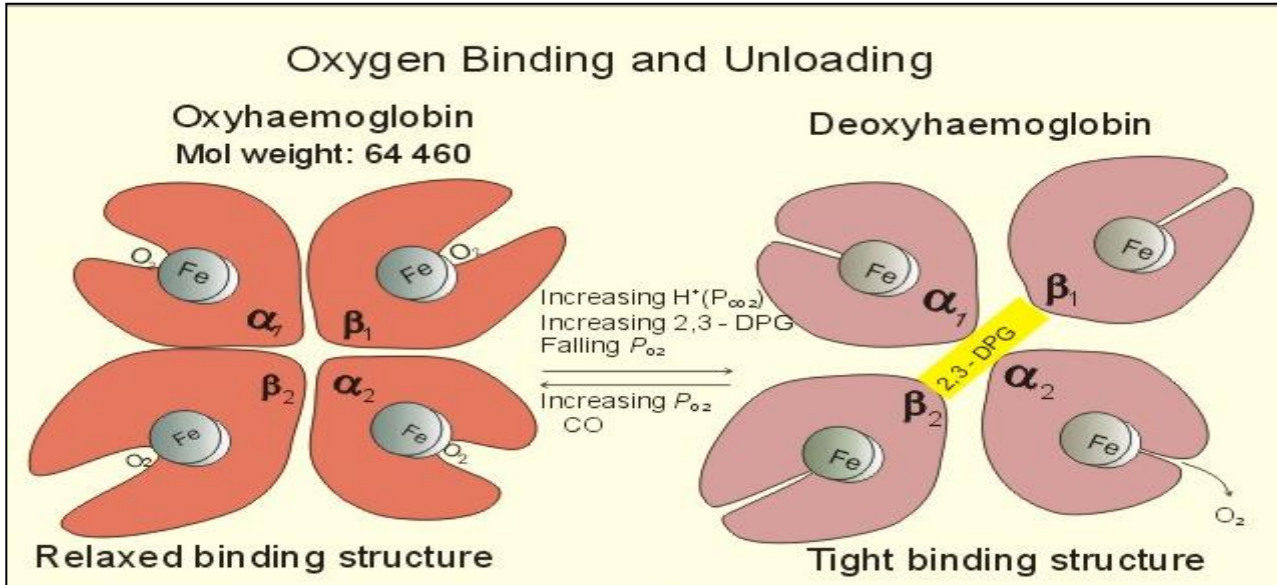
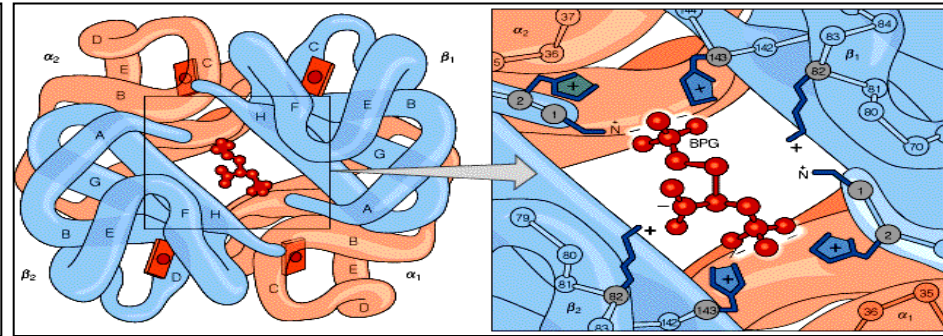
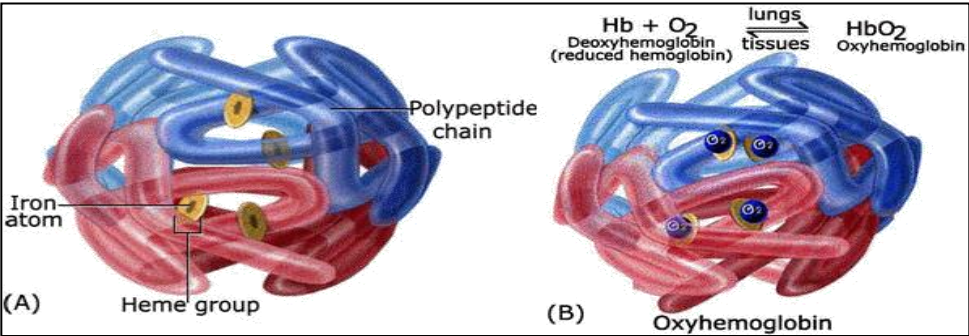


Human Blood Hemoglobin



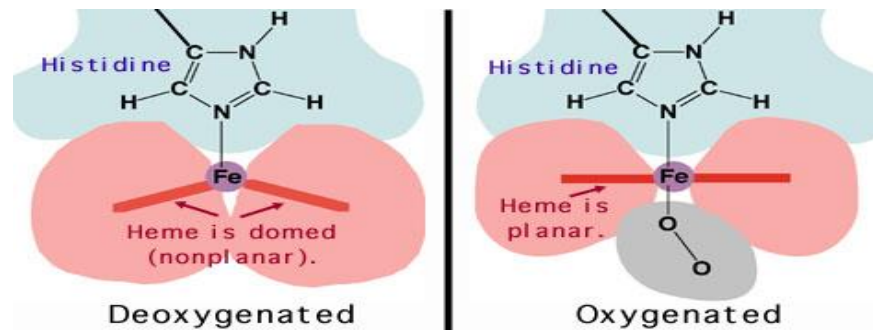
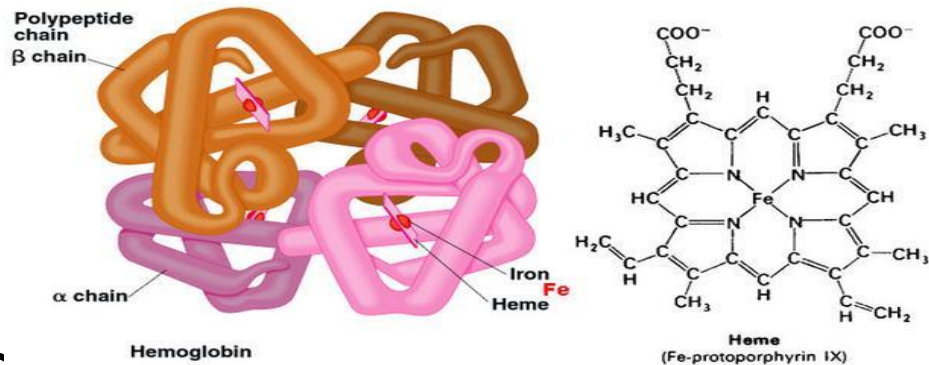
Plant Chlorophyll

Λειτουργία της αιμοσφαιρίνης: Μεταφορά O_2 - CO_2

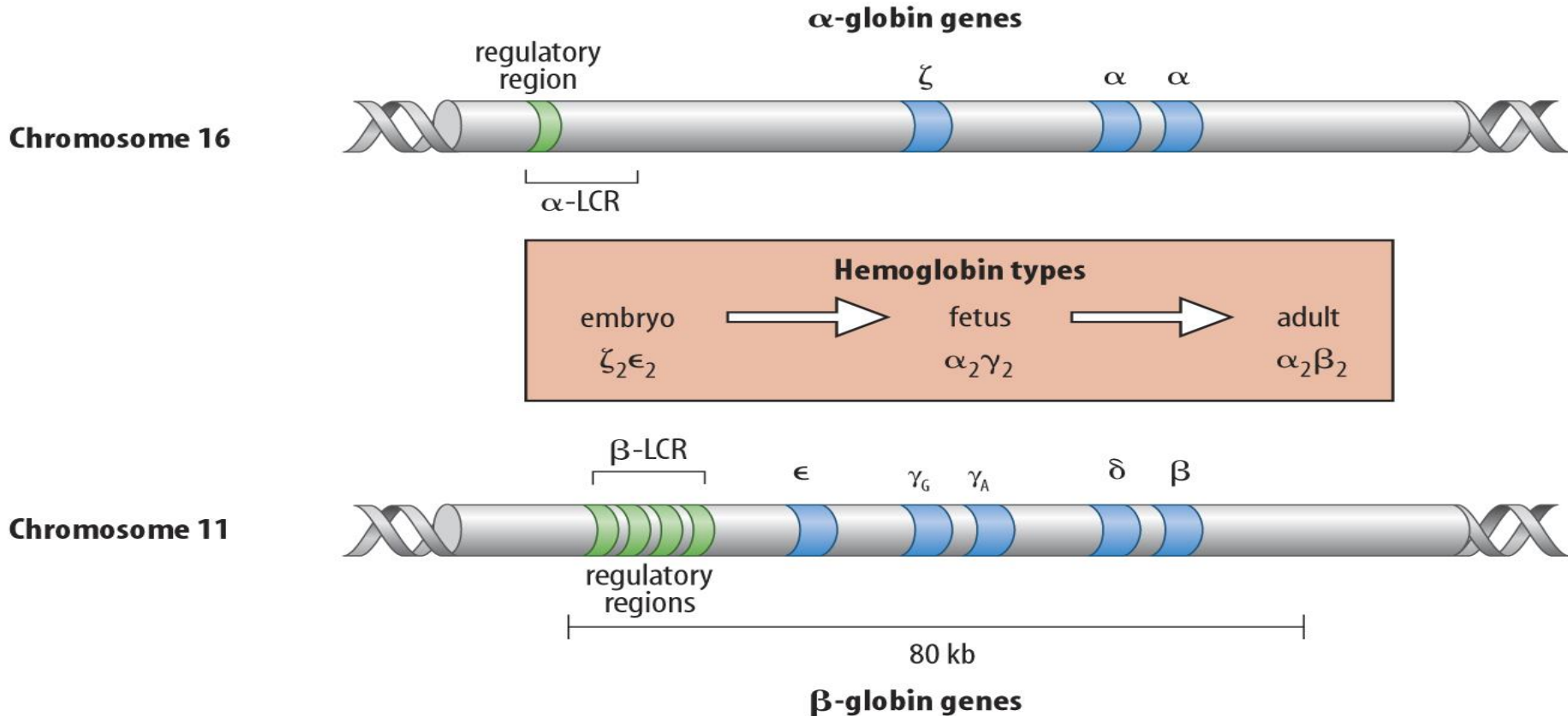


Φυσικοχημικές ιδιότητες αιμοσφαιρίνης

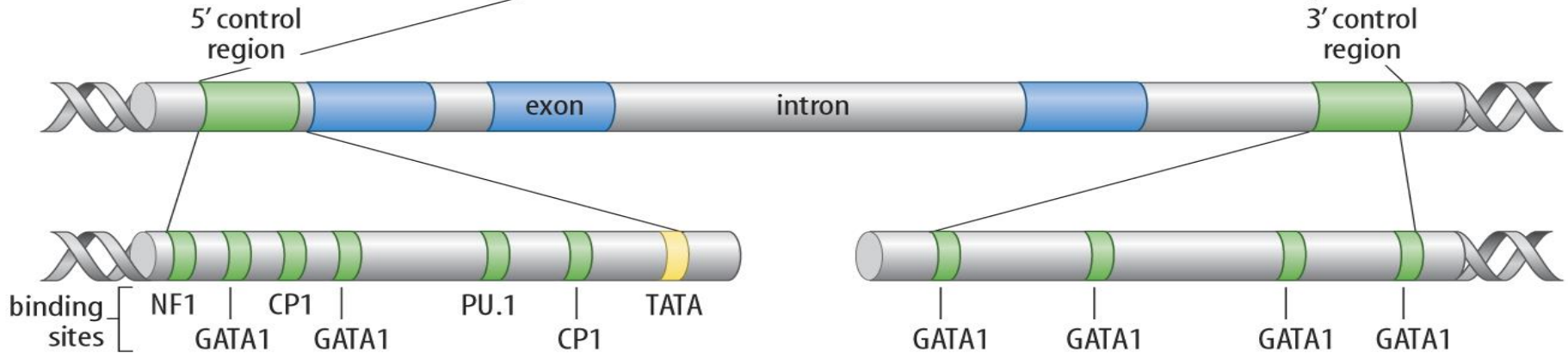
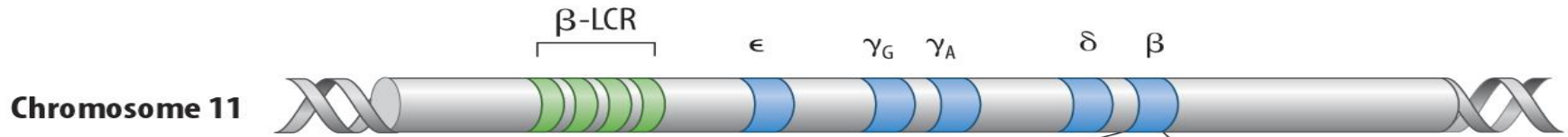
- 1-, 2-, 3- και 4-ταγής δομή
- Υδατοδιαλυτότητα
- Σταθερότητα σε μεγάλο θερμοκικό εύρος
- Σταθερότητα σε pH 7 – 7.5
- Αναστρέψιμη δέσμευση 2,3-DPG
- Αυξημένη συγγένεια με την αίμη
- Συγγένεια προς το οξυγόνο
- Διατήρηση δισθενούς Fe και ταχεία αναγωγή του Fe^{+++}



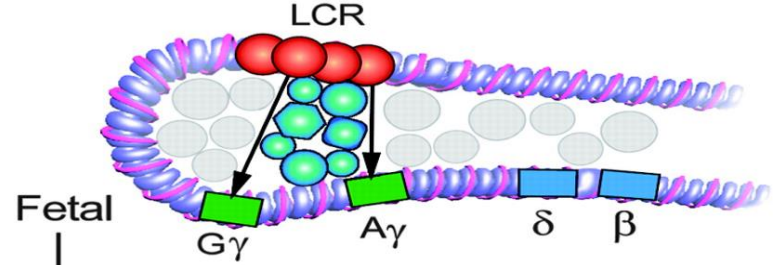
Τα γονίδια των δύο τύπων αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης



Γονιδιακός τόπος (τύπου) β-αλυσίδων



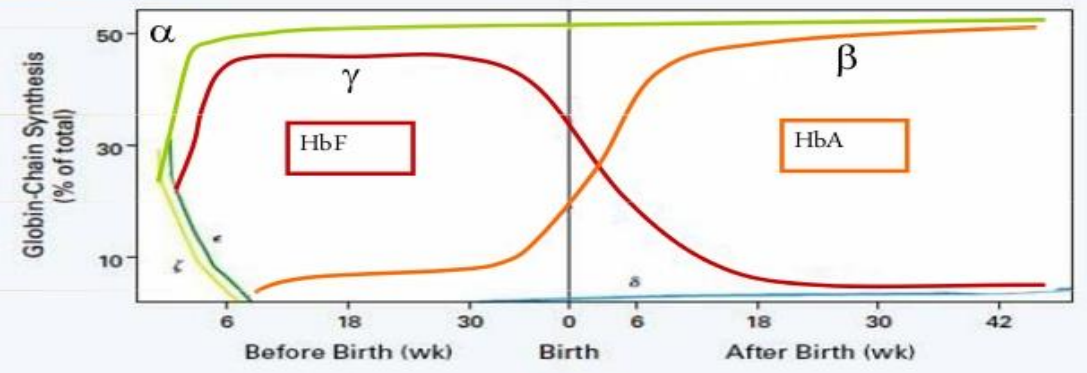
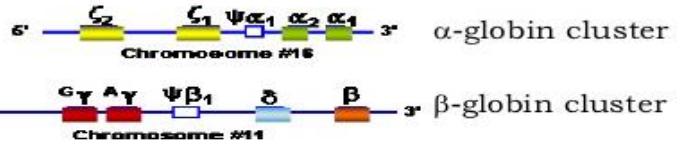
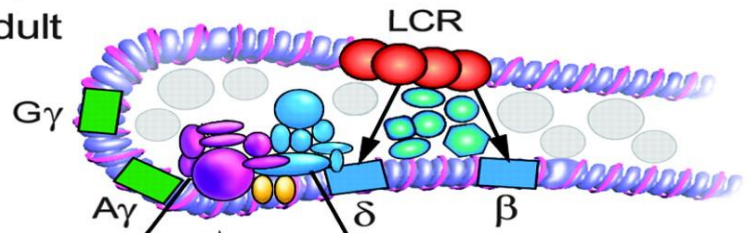
Ρύθμιση μεταγραφής των (τύπου) β-γονιδίων



Fetal

PYR complex and other chromatin remodeling complexes and transcription factor interactions lead to conformational changes

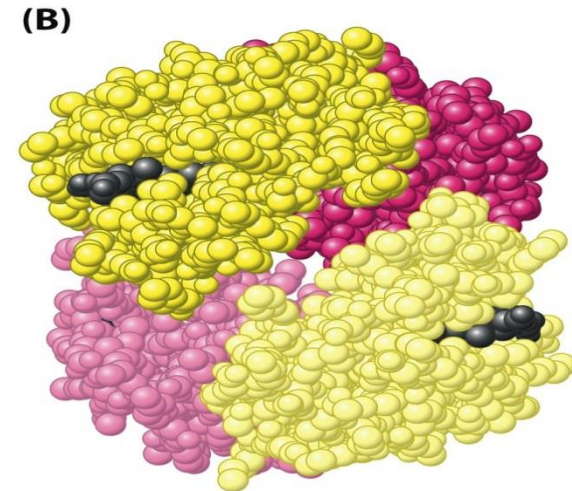
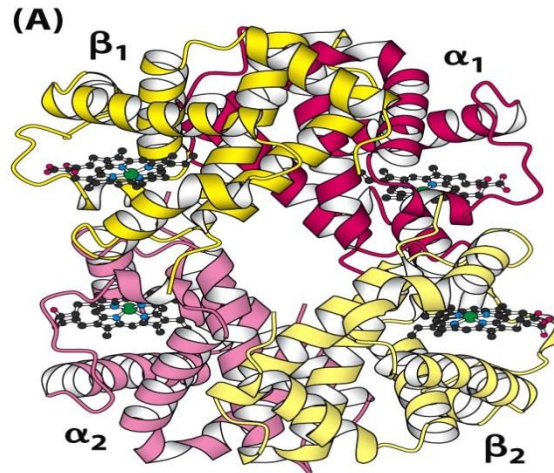
Adult



Η HbF έχει μεγαλύτερη συγγένεια προς το O₂

Φυσικοχημικές ιδιότητες αιμοσφαιρίνης

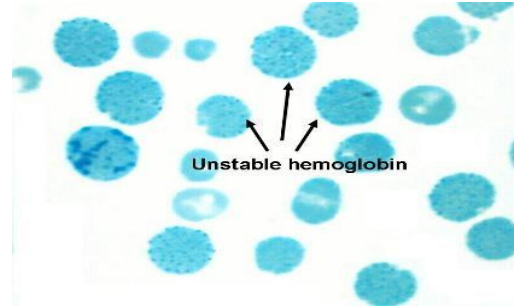
- Σταθερή τριτοταγής και τεταρτοταγής δομή
- Υδατοδιαλυτότητα και χαμηλού βαθμού γλυκοζυλίωση 5-8%
- Σταθερότητα σε μεγάλο θερμικό εύρος και σε pH 7.0 – 7.8
- Αναστρέψιμη δέσμευση 2,3-DPG
- Αυξημένη συγγένεια με την αίμη και το O₂
- Διατήρηση δισθενούς Fe και ταχεία αναγωγή του Fe⁺⁺⁺



ΕΙΔΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ - ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Μεταβολή μορίου που τροποποιεί τις φυσικοχημικές του ιδιότητες

- Θερμοευαισθησία, θερμοαστάθεια
- Οξυευαισθησία



Μεταβολή μορίου που τροποποιεί τη συγγένεια με το O_2

- Αυξημένη συγγένεια => Ερυθροκυττάρωση
- Ελαττωμένη συγγένεια => Κυάνωση
- Μεικτή διαταραχή επί συνύπαρξης θαλασαιμικού συνδρόμου

Μεταβολή που οδηγεί σε διατήρηση του Fe^{++} της αίμης σε Fe^{+++}

- Μεθαιμοσφαιριναιμία

ΟΡΙΣΜΟΙ

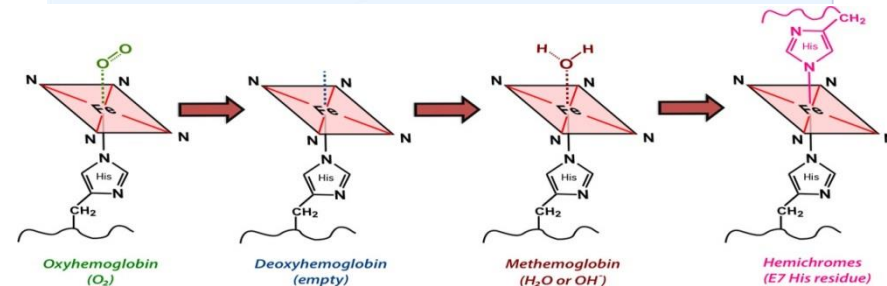
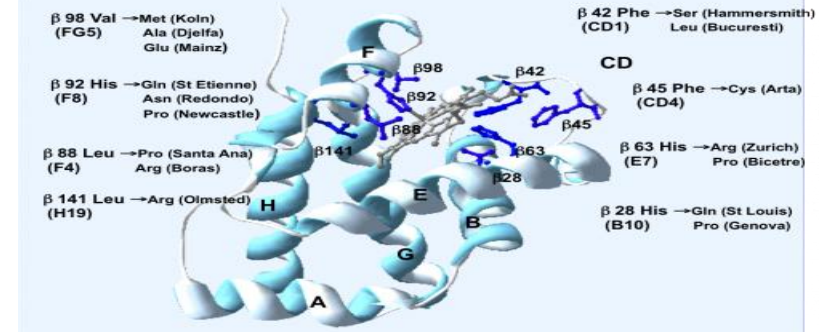
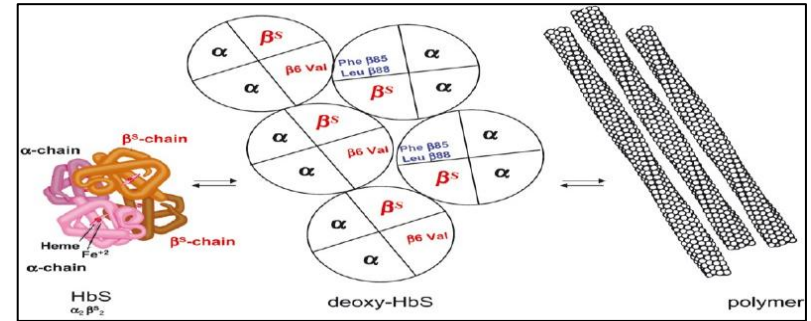
- ❖ Ως αιμοσφαιρινοπάθειες χαρακτηρίζονται κληρονομικές διαταραχές σύνθεσης των γονιδίων της σφαιρίνης, που οδηγούν στη βιοσύνθεση **ανώμαλου δομικά μορίου αιμοσφαιρίνης**, με την αντικατάσταση ενός αμινοξέος ή μεταλλάξεις στην περιοχή του υποκινητή που οδηγούν σε **διαταραχή της μεταγραφής του γονιδίου**.
- ❖ Στην ευρύτερη έννοια των αιμοσφαιρινοπαθειών περιλαμβάνονται και οι θαλασαιμίες ή μεσογειακά σύνδρομα, στα οποία μπορεί να υπάρχει δομική ανωμαλία της Hb ή ελαττωμένη/ελλείπουσα σύνθεση μιας ή περισσότερων σφαιρινικών αλυσίδων της.
- ❖ Σε γενικές γραμμές λοιπόν, μπορεί να πει κανείς ότι στην **θαλασαιμία υπάρχει ποσοτική διαταραχή, ενώ στις άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες ποιοτική διαταραχή**. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν και νοσήματα χαρακτηριζόμενα και από τα δύο είδη των διαταραχών (ποσοτική και ποιοτική) του μορίου της Hb, οι λεγόμενες θαλασαιμικές αιμοσφαιρινοπάθειες.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – Ι.

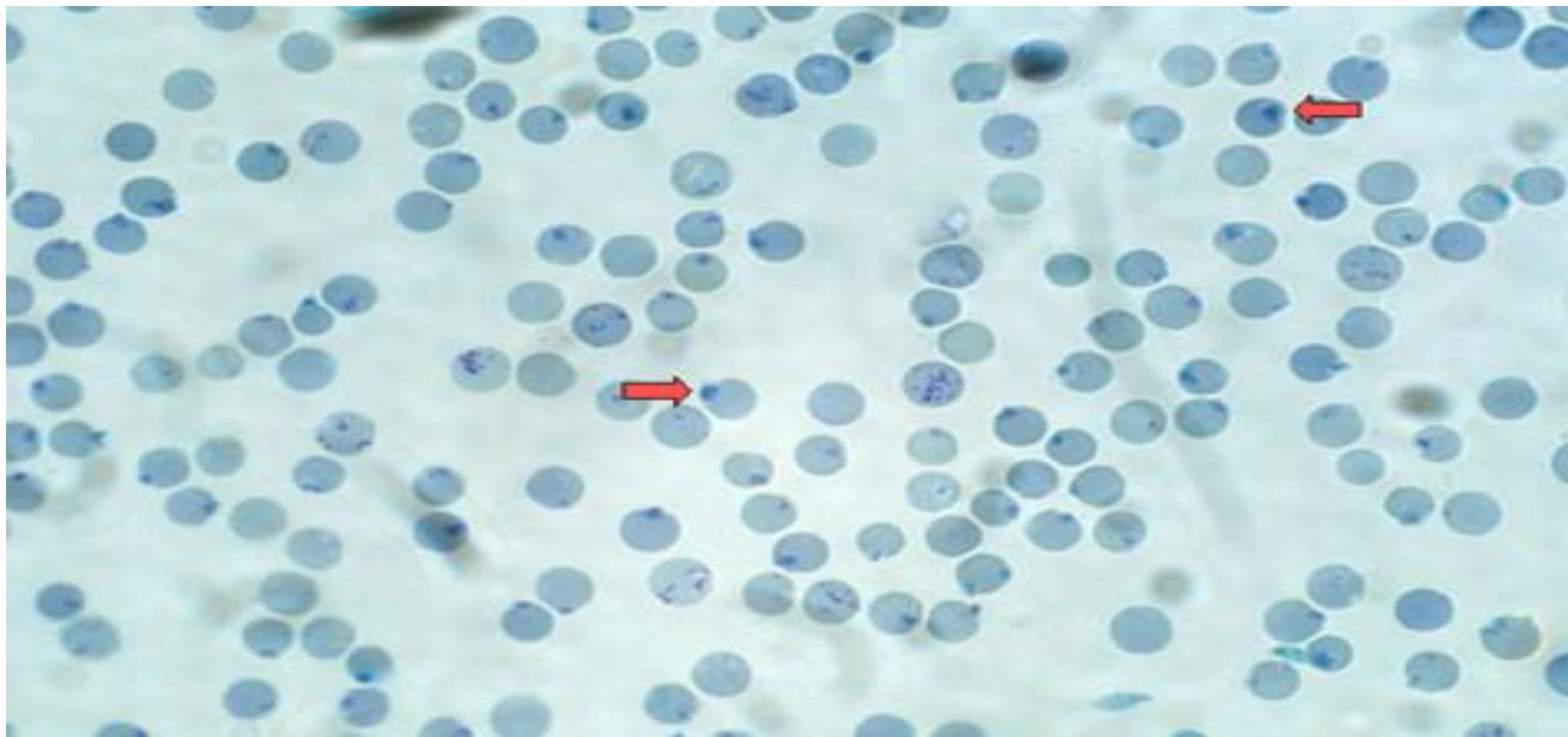
- Αντικατάσταση πολικού αμινοξέος με υδρόφοβο στην επιφάνεια του μορίου της Hb, π.χ. HbS. Παραγωγή μορίου Hb με ελαττωμένη διαλυτότητα και τάση πολυμερισμού.

- Αντικατάσταση εσωτερικών μη πολικών (υδρόφοβων) αμινοξέων. Αυτό οδηγεί σε αστάθεια της Hb, κατακρήμνιση και δημιουργία δυσδιάλυτων εγκλείστων και μερικές φορές σε 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.



Ασταθής αιμοσφαιρίνη και σχηματισμός ερυθροκυτταρικών εγκλείστων



Αιμοσφαιρινοπάθεια M

- ◆ Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα
- ◆ Ασυμπτωματική κυάνωση χωρίς αναιμία
- ◆ Χρώμα αίματος σαν «**σάλτσα σόγιας**»
- ◆ Διάγνωση με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης

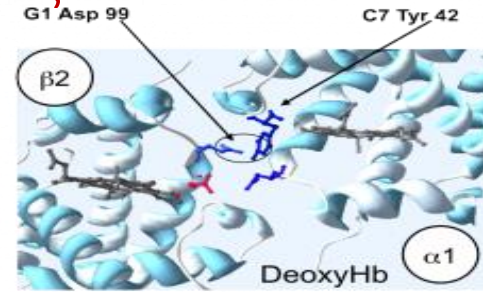


ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – II.

- Αντικατάσταση αμινοξέος στην περιοχή επαφής των αλύσων $\alpha 1\beta 2$ και το CO- άκρο της β - αλύσου. Προκαλείται **αύξηση της συγγενείας προς το O₂** και **ερυθροκυττάρωση**. Οι αιμοσφαιρίνες αυτές είναι επίσης συχνά **ασταθείς**.

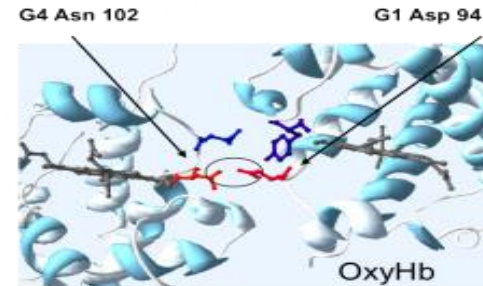
- Αντικατάσταση αμινοξέος στην περιοχή επαφής των αλύσων $\alpha 1\beta 2$ και κοντά στο θύλακο της αίμης μπορεί να προκαλέσει **ελάττωση της συγγενείας προς το O₂**, με αποτέλεσμα **κυάνωση (αύξηση δεοξυαιμοσφαιρίνης)** ή ελάττωση του αιματοκρίτη, χωρίς «λειτουργική» αναιμία. Οι Hb αυτές μπορεί να είναι ασταθείς ή όχι.

- **Αντικατάσταση αμινοξέος στην περιοχή του υποκινητή**, με αποτέλεσμα αδυναμία πρόσβασης του μεταγραφικού παράγοντα GATA-1 και αναστολή μεταγραφής του γονιδίου



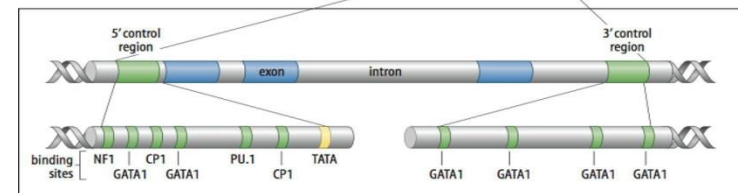
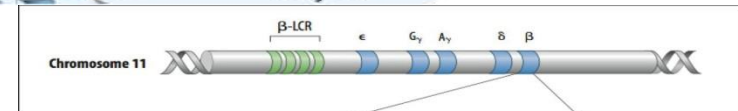
VARIANTS WITH HIGH OXYGEN AFFINITY

β 99 G1 Asp	→ Asn	Hb Kempsey
	→ His	Hb Yakima
	→ Tyr	Hb Ypsilanti
	→ Ala	Hb Radcliffe
	→ Gly	Hb Hotel Dieu
	→ Val	Hb Chemilly
	→ Glu	Hb Coimbra



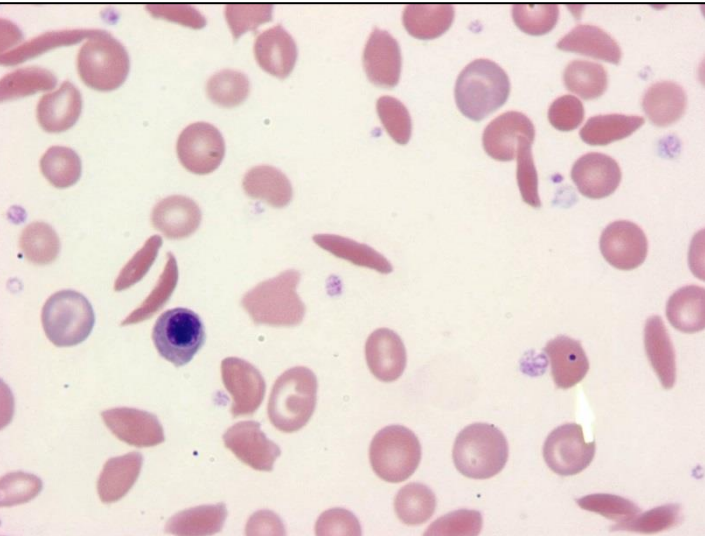
VARIANTS WITH LOW OXYGEN AFFINITY

β 102 G4 Asn	→ Thr	Hb Kansas
	→ Ser	Hb Beth Israel
	→ Tyr	Hb Saint Mandé
α 94 G1 Asp	→ Asn	Hb Titusville

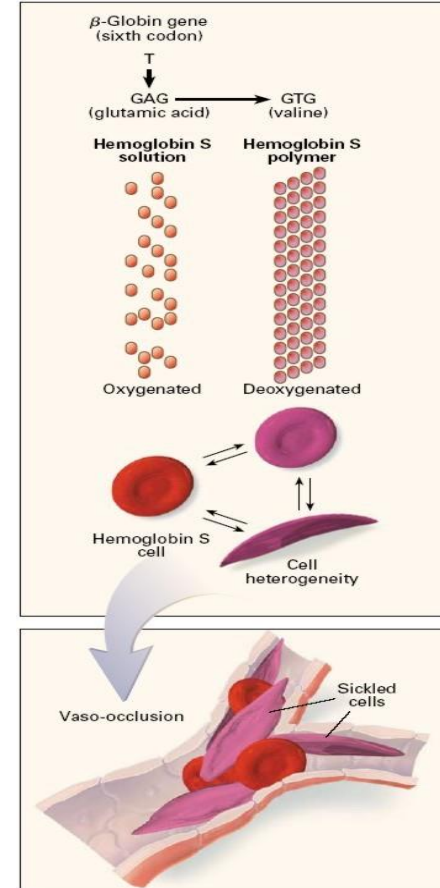


ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
 - (ομοζυγωτική κατάσταση **HbS/S**)
 - Σύνθετες ετεροζυγωτίες με θαλασσαιμία διαφόρων γονοτύπων **HbS/C**, **HbS/D**, **HbS/E**
 - (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία: **HbS/β-MA**)



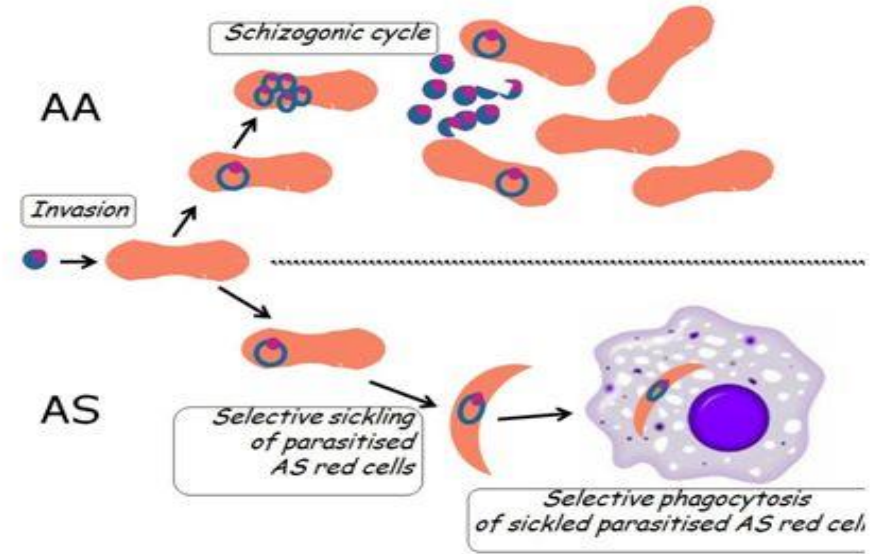
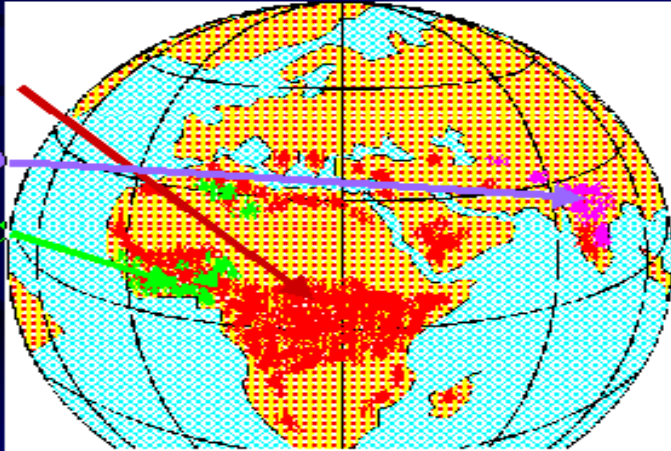
Μετάλλαξη στο κωδικόνιο 6 της β-αλυσίδας (η βαλίνη αντικαθιστά το γλουταμινικό οξύ, β6 Glu → Val)



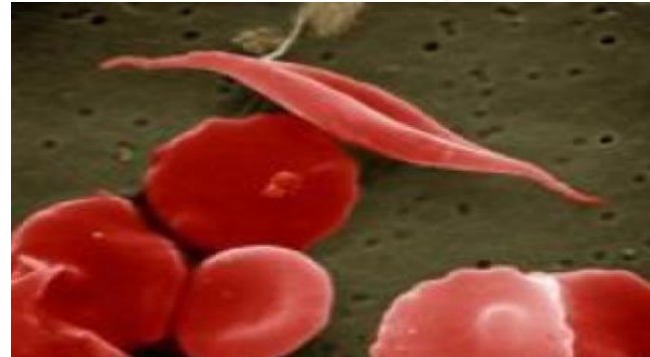
Γεωγραφική κατανομή ελονοσίας και δρεπανοκυτταρικής νόσου

Worldwide Distribution

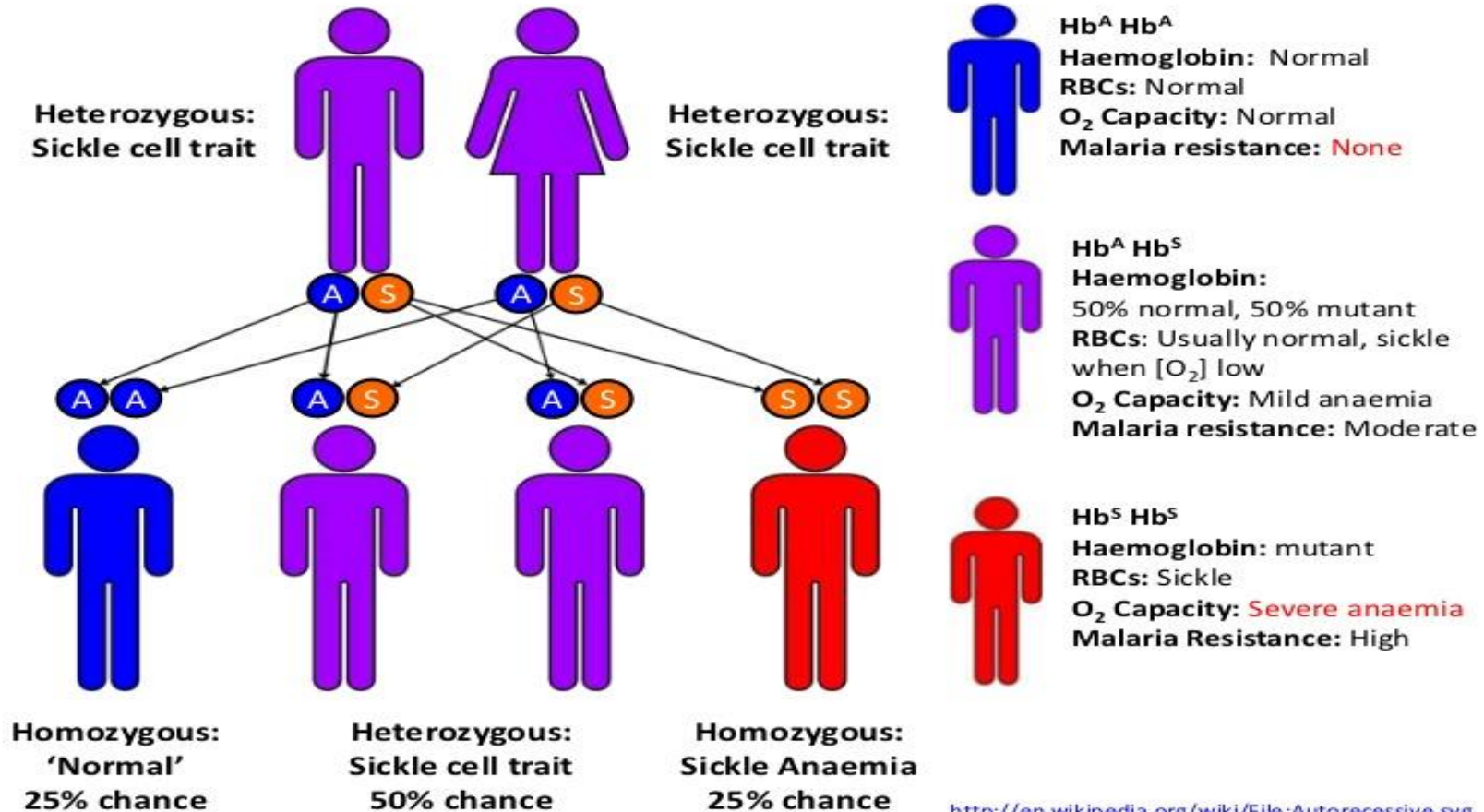
Hemoglobin S
Hemoglobin D
Hemoglobin C



- Η λοίμωξη από *Pl. Falciparum* αναστέλλεται επί ύπαρξης δρεπανοκυτταρικού γόνου



Η δρεπανοκυτταρική νόσος προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης σε λοίμωξη από ελονοσία

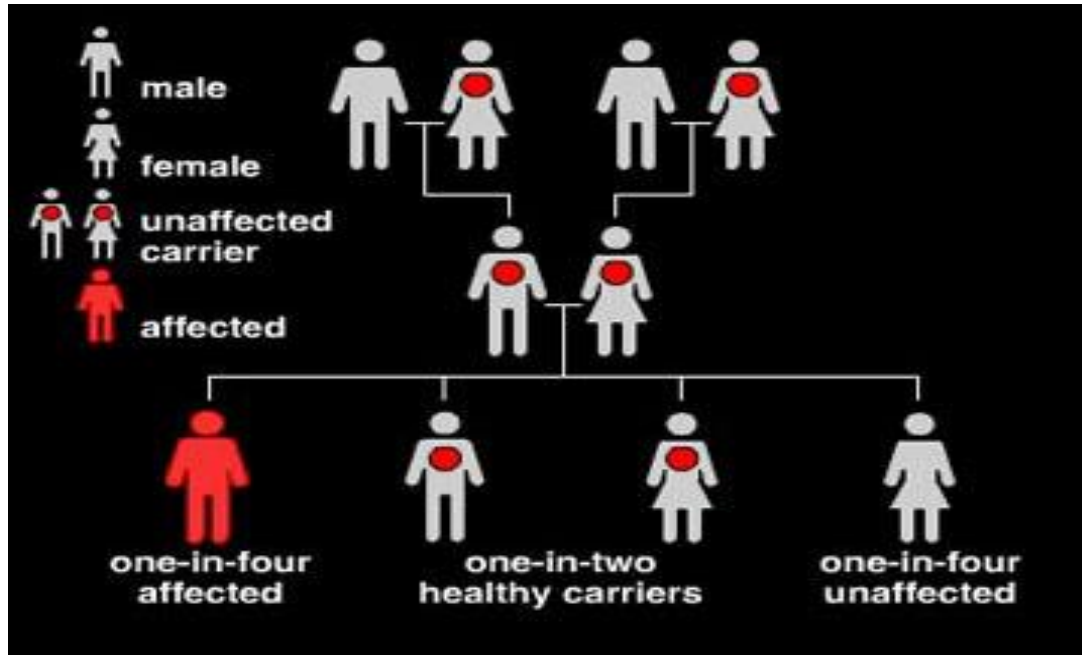


ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- Μέση συχνότητα φορέων <1% (ευρεία γεωγραφική διακύμανση 0-30%)
- **Υψηλή συχνότητα (15-20%)** : Ορχομενός, Καρδίτσα, Άρτα, Χαλκιδική
- **Αυξημένη συχνότητα (5-15%)**: Βόρεια Εύβοια, Λήμνος, Μυτιλήνη
- Συνολικά περίπου 1000-1200 πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο
- **βs γονίδιο**: πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι της **ελονοσίας** λόγω επιβράδυνσης πολλαπλασιασμού του παράσιτου, αυξημένης καταστροφής των προσβεβλημένων ερυθρών -μετά δρεπάνωση - στον σπλήνα.

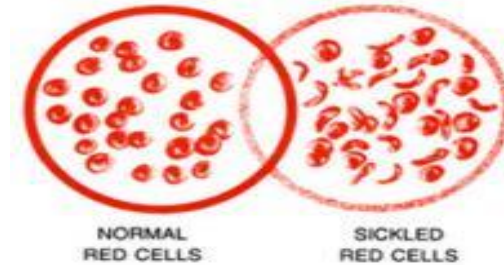
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

	Thr	Pro	Glu	Glu	beta ^A chain
	... A C T	C C T	G A G	G A G ...	beta ^A gene
Codon #	4	5	6	7	
	... A C T	C C T	G T G	G A G ...	beta ^S gene
	Thr	Pro	Val	Glu	beta ^S chain



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✓ Μορφολογία ερυθρών
- ✓ Δοκιμασία δρεπάνωσης
- ✓ Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
Ετερ.: HbS-HbA > 50%
Ομόζ: HbS+HbA2+HbF
Μικροδρ.:
HbS+HbA+HbF+HbA2

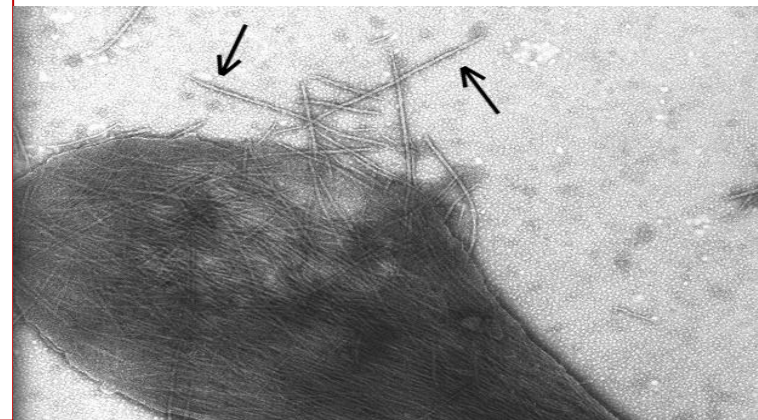
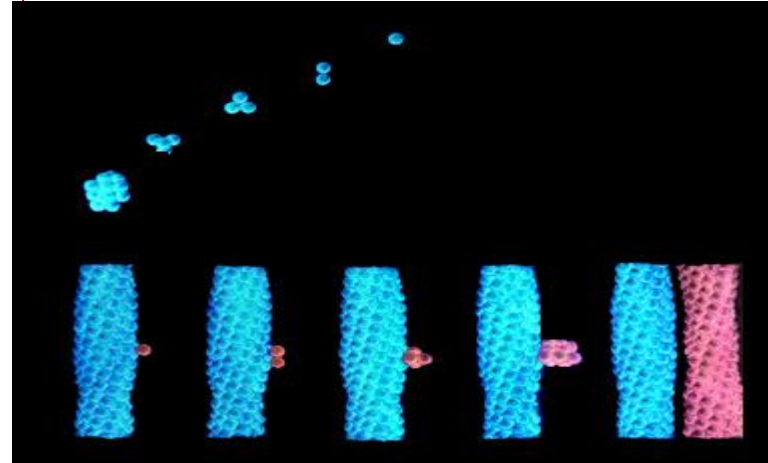


ΠΟΛΥΜΕΡΙΣΜΟΣ HbS - ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΔΡΕΠΑΝΩΣΗΣ

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

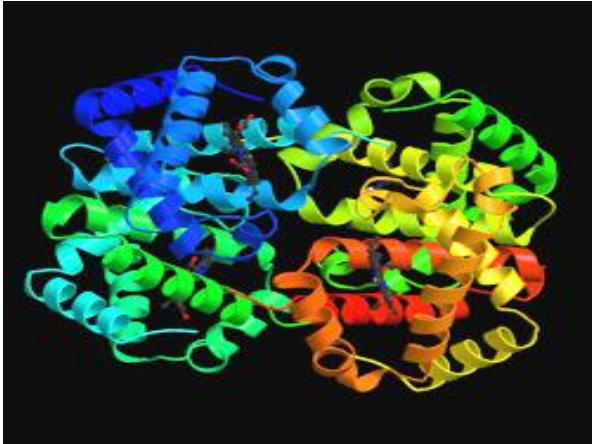
Σχηματισμός μεγάλων **πολυμερών** (ινών) από
διπλά νημάτια με δεσμούς μεταξύ τους

Παραμόρφωση ερυθροκυττάρου =>
καταστροφή => συσσώρευση
παραμορφωμένων ερυθροκυττάρων =>
αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα

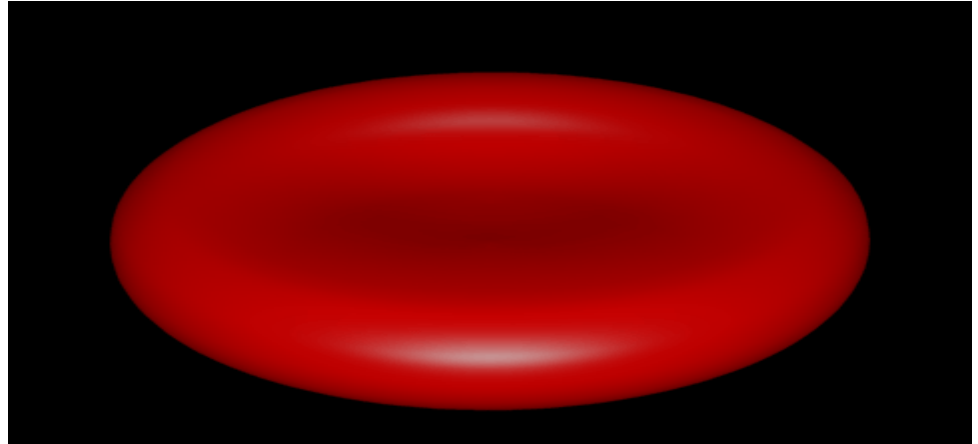


ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ

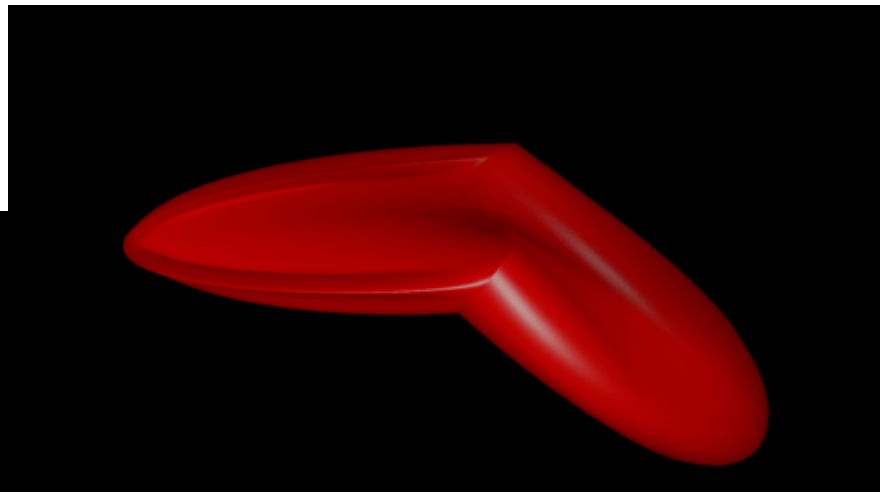
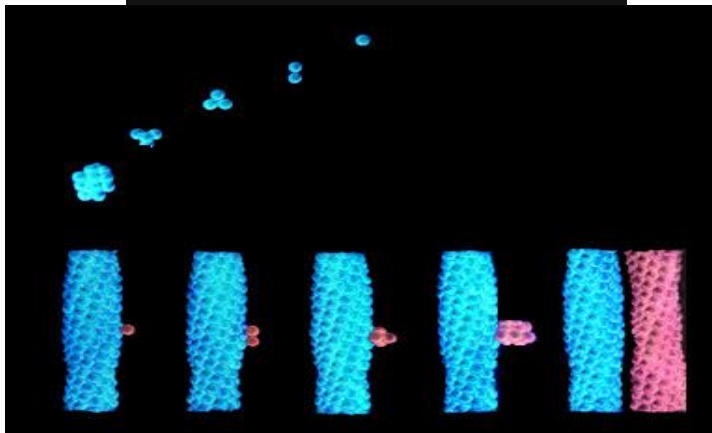
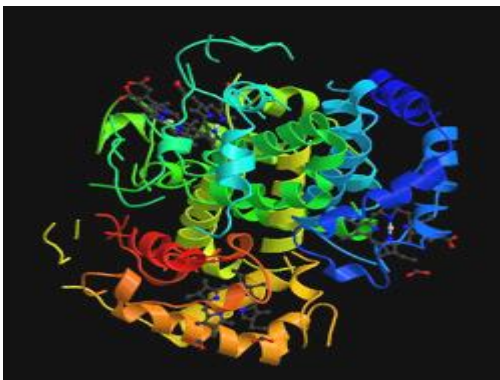
Τετραμερές Ηb



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) Αρχικά περιορισμένη – **αντιστρεπτή φάση**

2) Αργότερα **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 **χρονίζουσα ισχαιμία ιστών και οργάνων**
- ❖ στην **ηπατική νόσο** που αναπτύσσεται
- ❖ στην **αυτοσπληνεκτομή**
- ❖ στην **ευπάθεια για λοιμώξεις**

Επεισόδια επιδείνωσης της αναιμίας

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

ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΩΣΗΣ

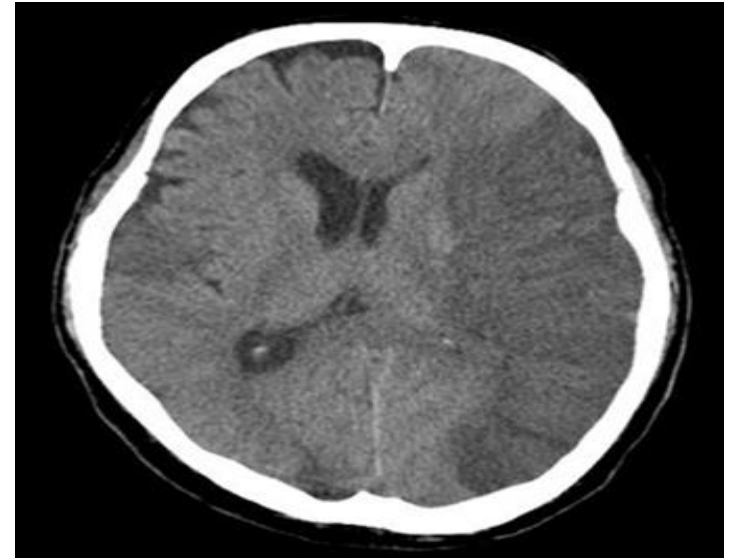
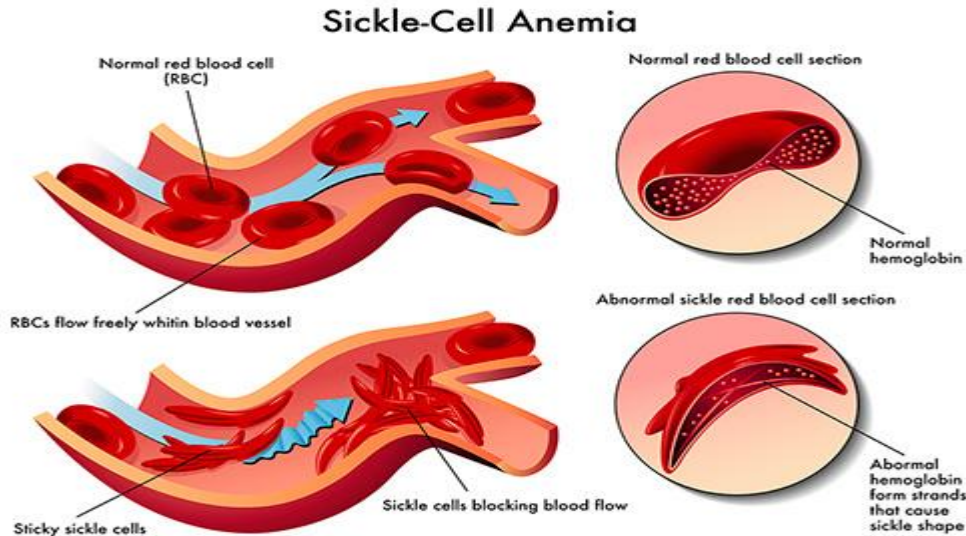
ΑΙΤΙΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ



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

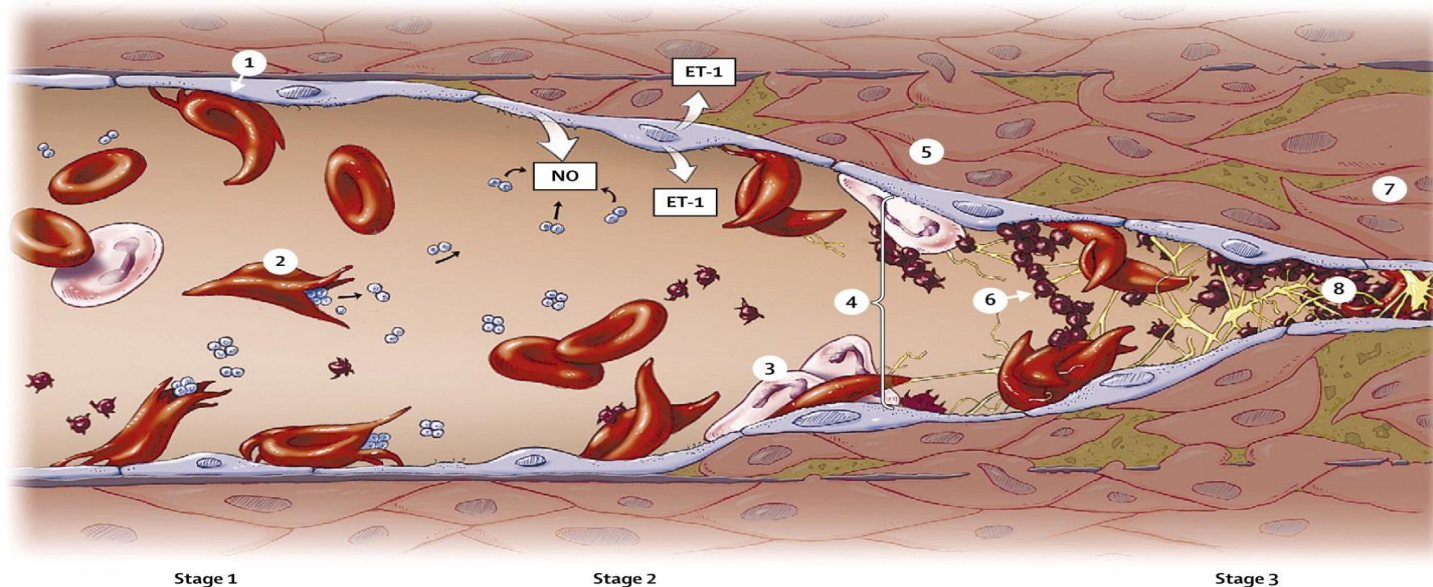
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ

- 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 $O_2 < 85\%$



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

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



ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ -I.

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
- ◆ Κόπωση, υποξία
- ◆ Λοιμώξεις
- ◆ Χρήση αλκοόλ
- ◆ Έμμηνος ρύση
- ◆ Άγχος
- ◆ Άλλα άγνωστα αίτια

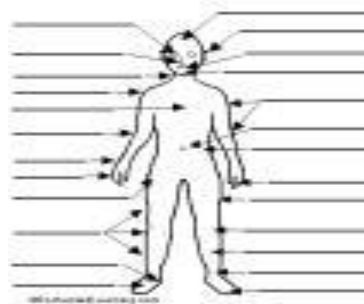


Η παρουσία HbF εμποδίζει την δρεπάνωση

ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ –II.

❖ Εντόπιση του άλγους

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



❖ Διάρκεια : 8-10 ημέρες

❖ Χαρακτηριστική κλινική εικόνα Οξύ θωρακικό σύνδρομο



ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ –III.

Γενικά και τοπικά φαινόμενα

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

Εργαστηριακά ευρήματα

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



Εκδηλώσεις από άλλα όργανα

- Καρδιά-Περιφερικά αγγεία
- Πνεύμονες
- Ήπαρ-χοληφόρα
- Νεφρά – ουροποιητικό σύστημα
- Γεννητικό σύστημα – γονιμότητα
- Οστά
- Οφθαλμοί
- Ενδοκρινείς αδένες
- Δέρμα
- Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ – Ι.

Ανοσολογική ανεπάρκεια λόγω λειτουργικής ασπληνίας

- ◆ Πνευμονιόκοκκος (συχνότερος παλαιότερα)
- ◆ Αιμόφιλος Ινφλουέντζας τύπου Β
- 10-25% των μικροβιαμιών της παιδικής ηλικίας
- ◆ Gram αρνητ. (*E.coli* κλπ) σε ενήλικες
- ◆ Παρνο-ιός Β19
- Απλαστική κρίση ιδίως στην παιδική ηλικία
- Νέκρωση μυελού
- Οξύ θωρακικό σύνδρομο
- Πνευμονική λιπώδης εμβολή
- Εγκλωβισμός στο ήπαρ
- Σπειραματονεφρίτις

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ – II.

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

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

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



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ- ΒΑΡΙΑΣ ΑΙΜΟΛΥΣΗΣ

- Ενυδάτωση- εξασφάλιση ικανοποιητικής διούρησης
- Χορήγηση διττανθρακικών – αλκαλοποίηση ούρων
- Αναλγητική αγωγή (σταδιακά ισχυρότερη)
- Θέρμανση
- Παροχή O₂
- Ηρεμία - αγχολυτικά
- Αντιαμοπεταλιακά - αντιπηκτικά
- Αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Επί σημαντικής πτώσης της Hb **μετάγγιση** συμπυκνωμένων ερυθρών



ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- Επαγωγή σύνθεσης HbF
 - Υδροξουρία
 - Απομεθυλιωτικοί του DNA παράγοντες

