

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ)

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

Διευθύντρια ΕΣΥ – Υπεύθυνη Μον. Μεσογ. Αναιμίας ΠΓΝ Πατρών

Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας

Μάρτιος 2023

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-υπολειπόμενων) 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 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

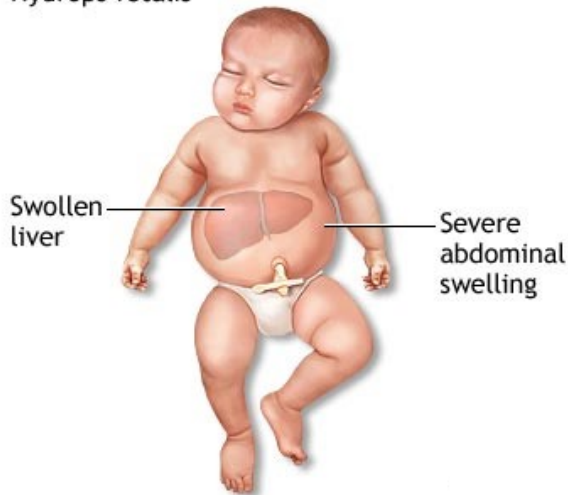
Οι πλεονάζουσες β -αλυσίδες σχηματίζουν **τετραμερή μόρια (β_4)**, τα οποία **είναι μεν ασταθή και καθιζάνουν στην κυτταρική μεμβράνη**, αλλά είναι σχετικά σταθερότερα από τα τετραμερή α_4 , τα οποία σχηματίζονται στη β -θαλασσαιμία. Αποτέλεσμα αυτής της διαφοράς είναι το γεγονός ότι η καθίζηση των τετραμερών 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-θαλασαιμικοί φαινότυποι
- Αιμοσφαιρινοπάθεια Η
- Εμβρυϊκός ύδρωψ

Hydrops fetalis



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

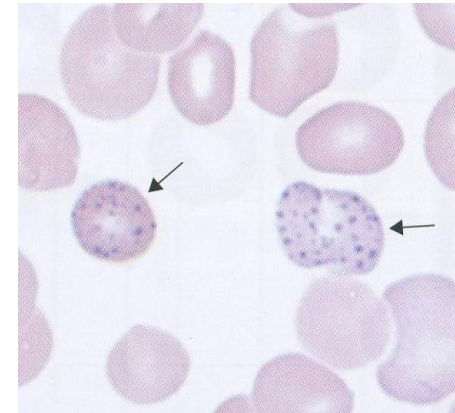
- Οι περισσότεροι τύποι β-θαλασσαιμίας οφείλονται σε **εστιακή μετάλλαξη** και αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό που τη διαχωρίζει σαφώς από την α-θαλασσαιμία, όπου, όπως προαναφέρθηκε συνήθως προκαλείται από έλλειψη γενετικού υλικού.
- Έχουν περιγραφεί περίπου **300 μεταλλάξεις** που αφορούν το γονίδιο 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)

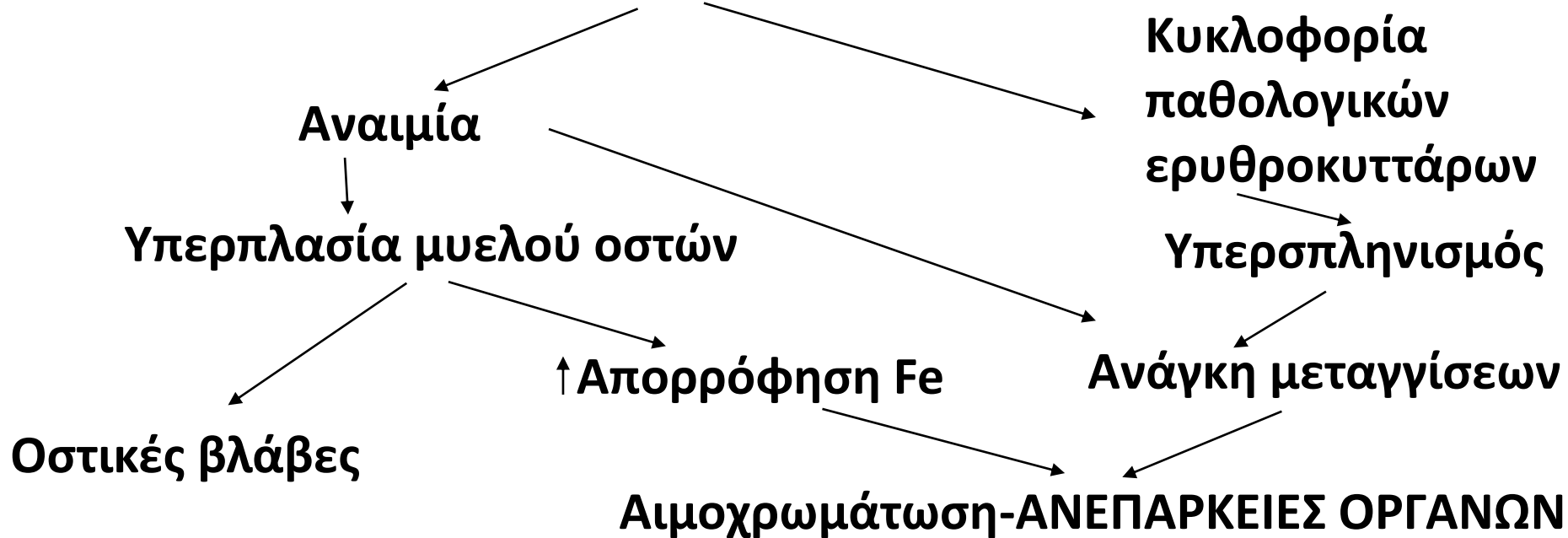
- Αυτό δηλαδή που βασικά συμβαίνει στην β-ομόζυγη λόγω των παραπάνω φαινομένων και που αποτελεί το βασικό παθογενετικό μηχανισμό είναι **η μη αποδοτική ερυθροποίηση.**
- Η ερυθροποίηση είναι μη αποδοτική σε ποσοστό 90% ενώ και αυτό το 10% των ερυθρών που παράγεται έπειτα από φυσική επιλογή (είναι τα 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)



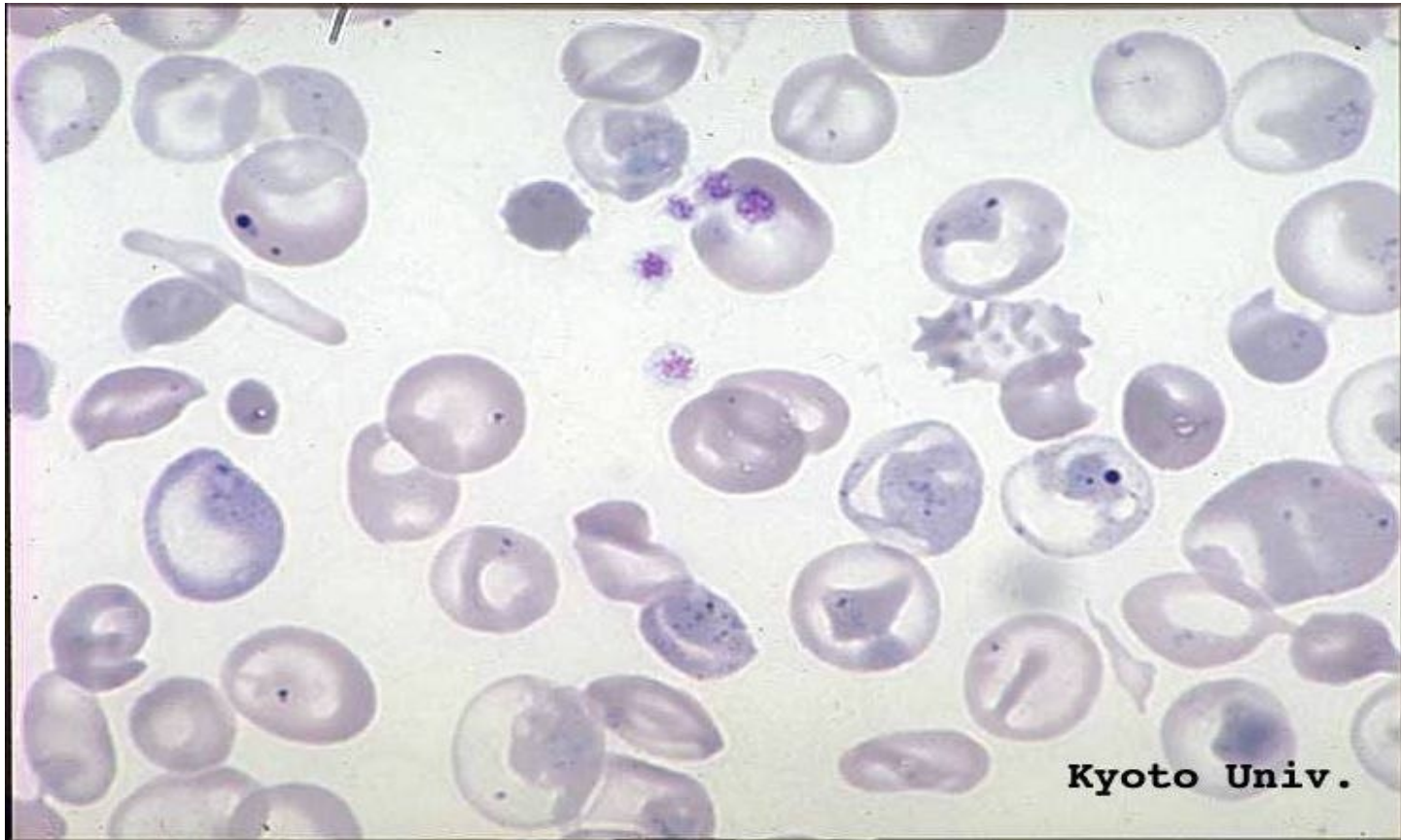
ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

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

Μείζων μεσογειακή αναιμία –θαλασσαιμία- ή αναιμία Cooley

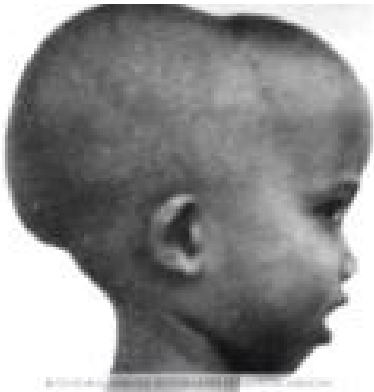
- Ο τύπος αυτός αναιμίας αντιστοιχεί στην **β-ομόζυγη θαλασσαιμία** σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά γενετική διαταραχή.
- Η **μείζων μεσογειακή αναιμία** είναι θανατηφόρος αν δεν εφαρμοστεί πρόγραμμα μεταγγίσεων. Βρέφη με αυτή την νόσο αν δεν μεταγγιστούν, πεθαίνουν σε ηλικία 1-3 χρονών.
- **Εργαστηριακά:** αναιμία υπόχρωμη, μικροκυτταρική, με ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση.

Περιφερικό αίμα θαλασαιμικού 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
- Καθυστέρηση σωματικής **ανάπτυξης**
- **Διόγκωση ήπατος και σπληνός**



Μεσογειακό / Θαλασσαιμικό
προσωπείο



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**

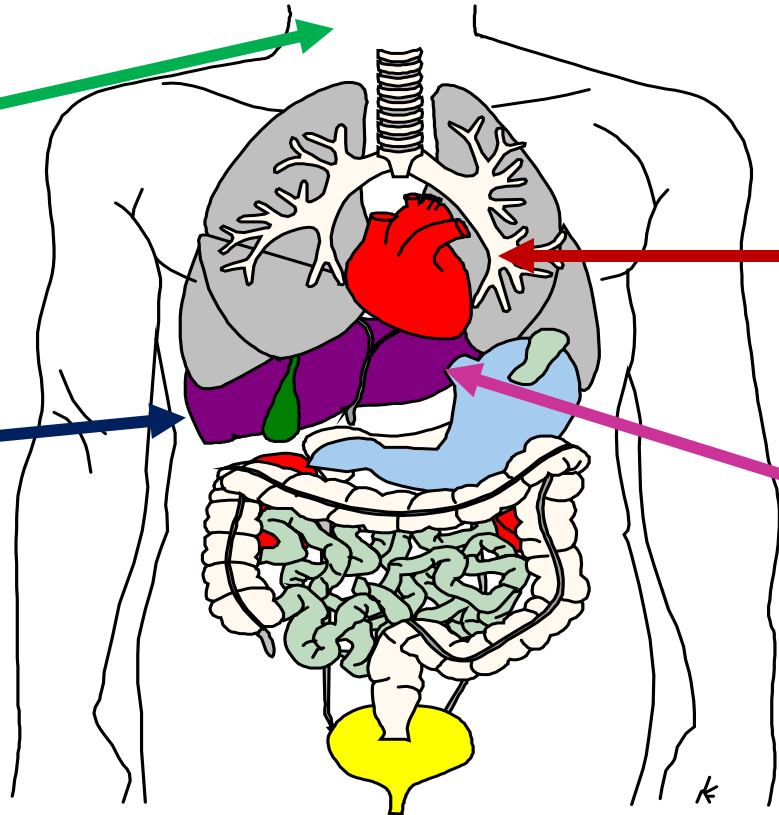
ΟΛΑ ΤΑ ΟΡΓΑΝΑ ΠΑΡΑΒΛΑΠΤΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΕΡΙΣΣΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Θυρεοειδής
αδένας

Ήπαρ

Καρδιά

Πάγκρεας

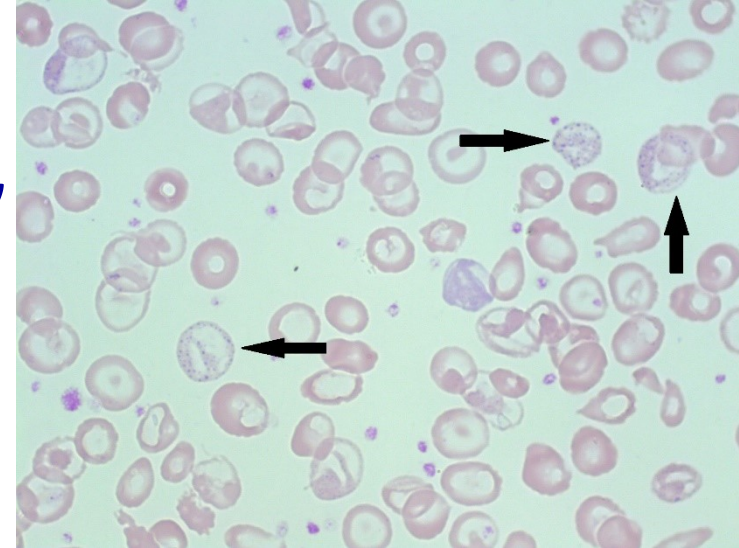


Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία

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

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 (υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση και βασεόφιλη στίξη)
- Οι **ελαττωμένοι δείκτες MCH και MCV**
- Η **αύξηση των επιπέδων της HbA2**



Θεραπεία Θαλασσαιμίας

- **Συμβατική «θεραπεία»**
(Μεταγγίσεις - Αποσιδήρωση -
Υποστηρικτική αγωγή - Σπληνεκτομή)

- **Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων**

- **Γονιδιακή θεραπεία**

- **Νέες προσεγγίσεις:**

Παράγοντες που μειώνουν τη **μη αποδοτική ερυθροποίηση**

Παράγοντες που **ελαττώνουν την πρόσληψη σιδήρου**

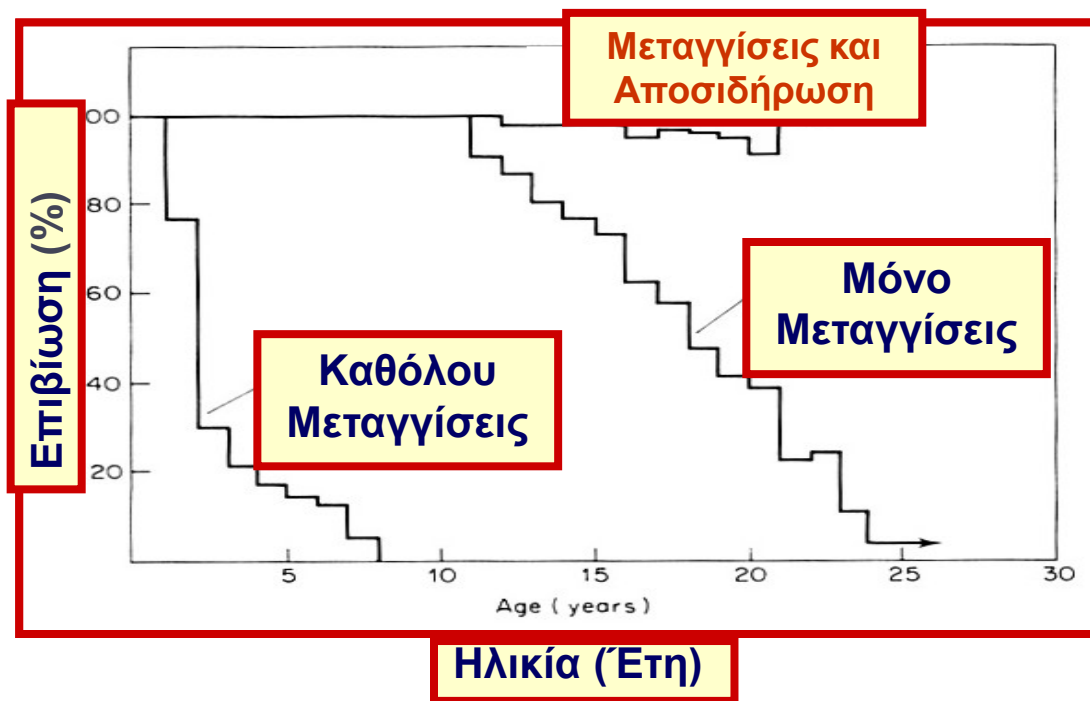
200 mg σιδήρου



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Επιβίωση στην ηλικία 20 ετών

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



ΚΥΡΙΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ

- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Αρρυθμία
- Λοιμώξεις
- Ηπατοπάθεια (ίνωση-κίρρωση)
- Νεοπλασίες (κυρίως ήπατος-χοληφόρων)

Τα τελευταία χρόνια αρχίζουν να υπερτερούν οι ηπατικές επιπλοκές των καρδιακών, ως αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας

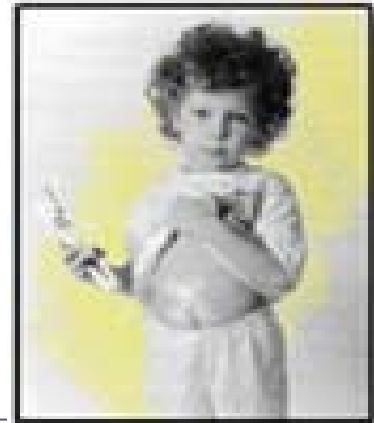
ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ

- 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


- Δεσφεριοξαμίνη (υποδόρια ή ενδοφλέβια)
- Δεφεριπρόνη (από το στόμα)
- Δεφερασιρόξη (από το στόμα)



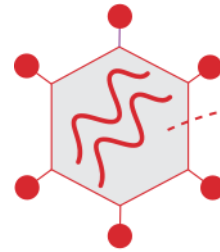
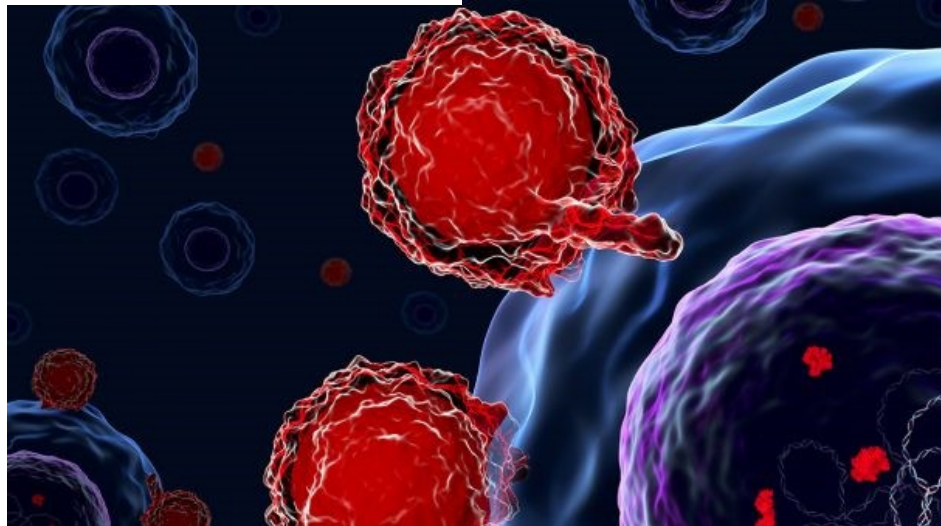
Αλλογενής Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

- Πολύ καλά αποτελέσματα σε προ-εφηβική ηλικία θεραπεία εκλογής
- Όχι τόσο καλά αποτελέσματα σε 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

Γονιδιακή Θεραπεία

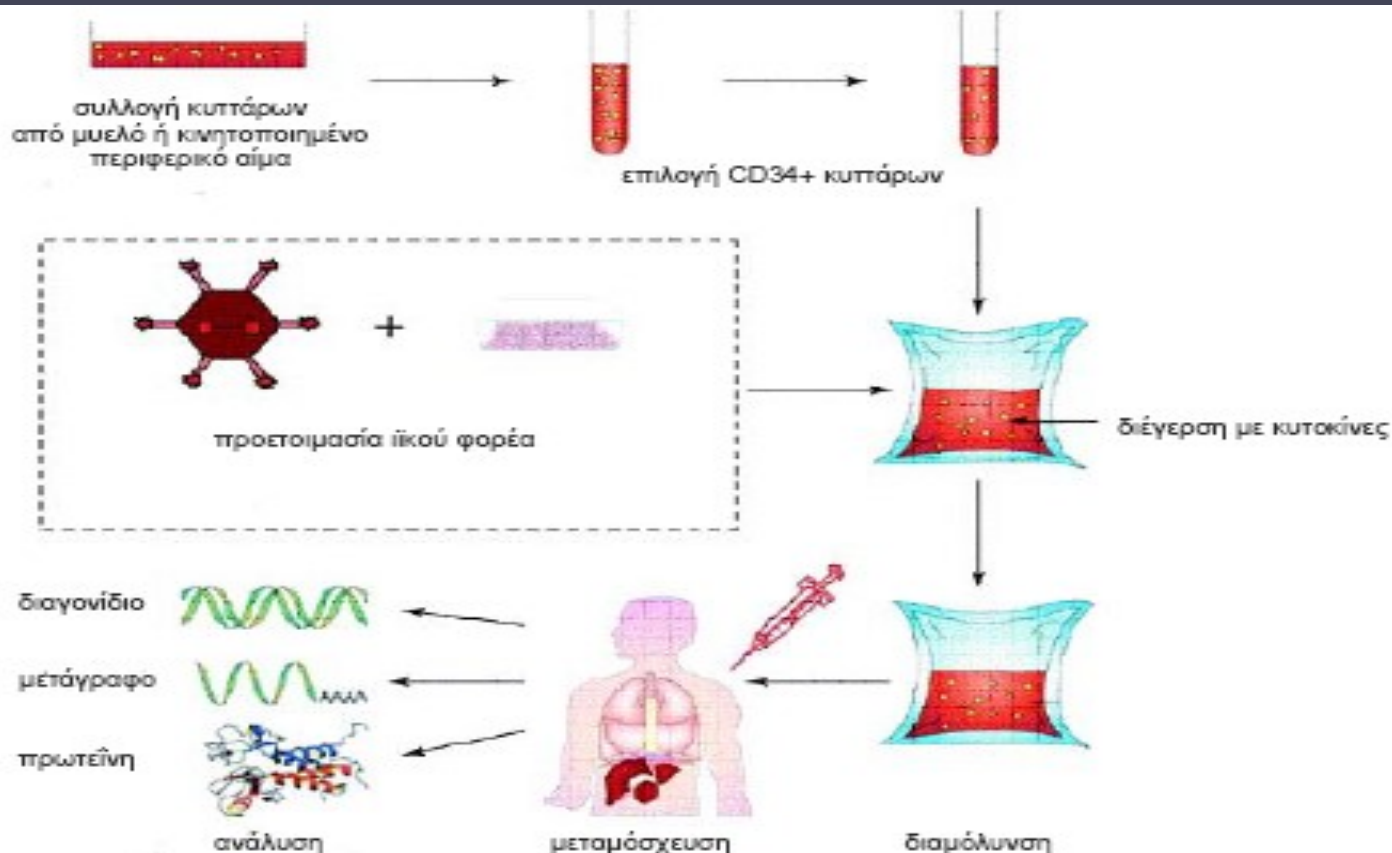

zynteglo™
(autologous CD34⁺ cells
encoding β^{A-T87Q} -globin gene)


zynteglo™▼
(Betibeglogen Autotemcel)



HSC

Διαδικασία Γονιδιακής Θεραπείας

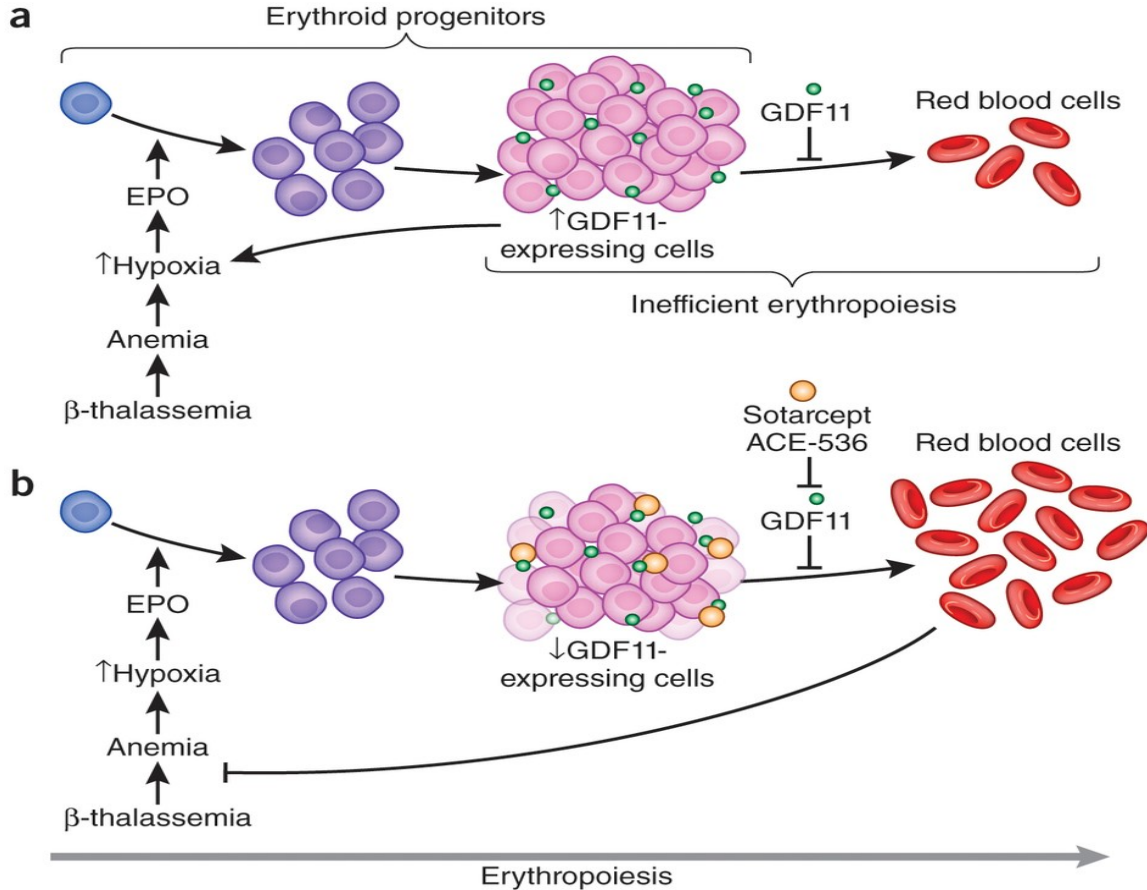


Εικόνα 1.11. Διαγραμματική απεικόνιση των πρωτοκόλλων γονιδιακής θεραπείας που στοχεύει HSCs. Κύτταρα απομονώνονται από το μυελό ή από το περιφερικό αίμα μετά από κινητοποίηση, εμπλουτίζονται σε HSCs μέσω επιλογής των CD34+ κυττάρων, καλλιεργούνται παρουσία κυτοκινών και διαμολύνονται με το φορέα πριν επαναχορηγηθούν στον ασθενή. (Προσαρμογή από: Ferguson *et al* 2005, *Trends Biotechnol*)

Παρεμβάσεις για μείωση της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου

- Επαγωγή HbF – (με HU) → → Μείωση ανισορροπίας α/μή-α αλύσεων
- Επαγωγή ωρίμανσης ερυθράς σειράς – (με EPO)
- Μείωση δυσερυθροποίησης - (με JAK2 αναστολείς) → →
Μείωση σπληνομεγαλίας - μη αποδοτικής ερυθροποίησης
Έμμεσα → → αύξηση εψιδίνης (άρα μείωση της υπερφόρτωσης Fe)
- Δεσμευτικά (traps) υποδοχέων ακτιβίνης (Luspatercept-Sotatercept)
- Στέρηση σιδήρου (με τρανσφερρίνη, mini-εψιδίνες, συνδυασμούς με χηλικούς παράγοντες)

Παγίδες των υποδοχέων ακτιβίνης τύπου -III



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
τελευταία διετία: 5



ΕΙΣΤΙ ΕΝΗΜΕΡΟΣ





Θαλασσαιμία

Χρώμα στην ζωή