

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

Διευθύντρια ΕΣΥ – Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογ. Αναιμίας Π.Γ.Ν. Πατρών

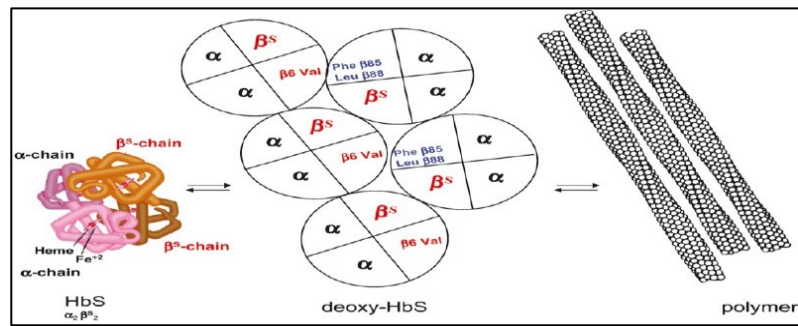
Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας Μάρτιος 2023

ΟΡΙΣΜΟΙ

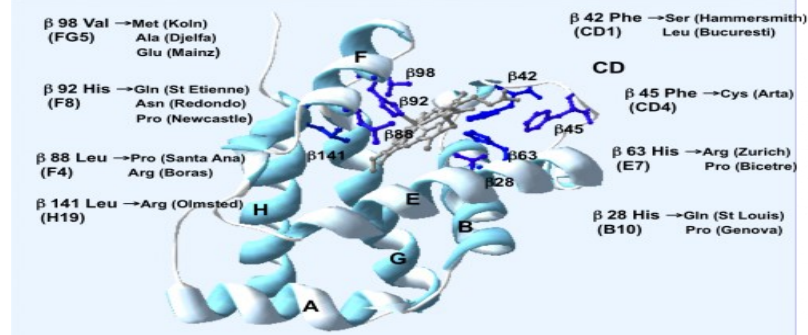
- ❖ Αιμοσφαιρινοπάθειες ονομάζονται κληρονομικές διαταραχές σύνθεσης των γονιδίων της σφαιρίνης, που οδηγούν στη βιοσύνθεση **ανώμαλου δομικά μορίου αιμοσφαιρίνης**, με την αντικατάσταση ενός αμινοξέος ή μεταλλάξεις στην περιοχή του υποκινητή που οδηγούν σε **διαταραχή της μεταγραφής του γονιδίου**.
- ❖ Στην ευρύτερη έννοια των αιμοσφαιρινοπαθειών περιλαμβάνονται και οι θαλασσαιμίες ή μεσογειακά σύνδρομα, στα οποία μπορεί να υπάρχει δομική ανωμαλία της Hb ή ελαττωμένη/ελλείπουσα σύνθεση μιας ή περισσότερων σφαιρινικών αλυσίδων της.
- ❖ Επομένως σε γενικές γραμμές στην **θαλασσαιμία 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 θαλασσαιμικές αιμοσφαιρινοπάθειες.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – Ι.

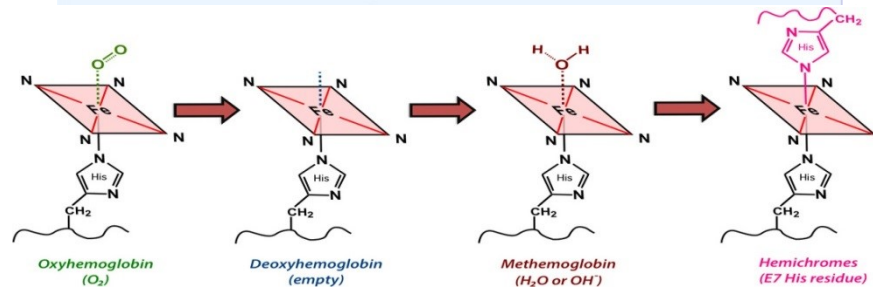
- Αντικατάσταση πολικού αμινοξέος με υδρόφοβο στην επιφάνεια του μορίου της Hb, π.χ. HbS. Παραγωγή μορίου Hb με ελαττωμένη διαλυτότητα και τάση πολυμερισμού.



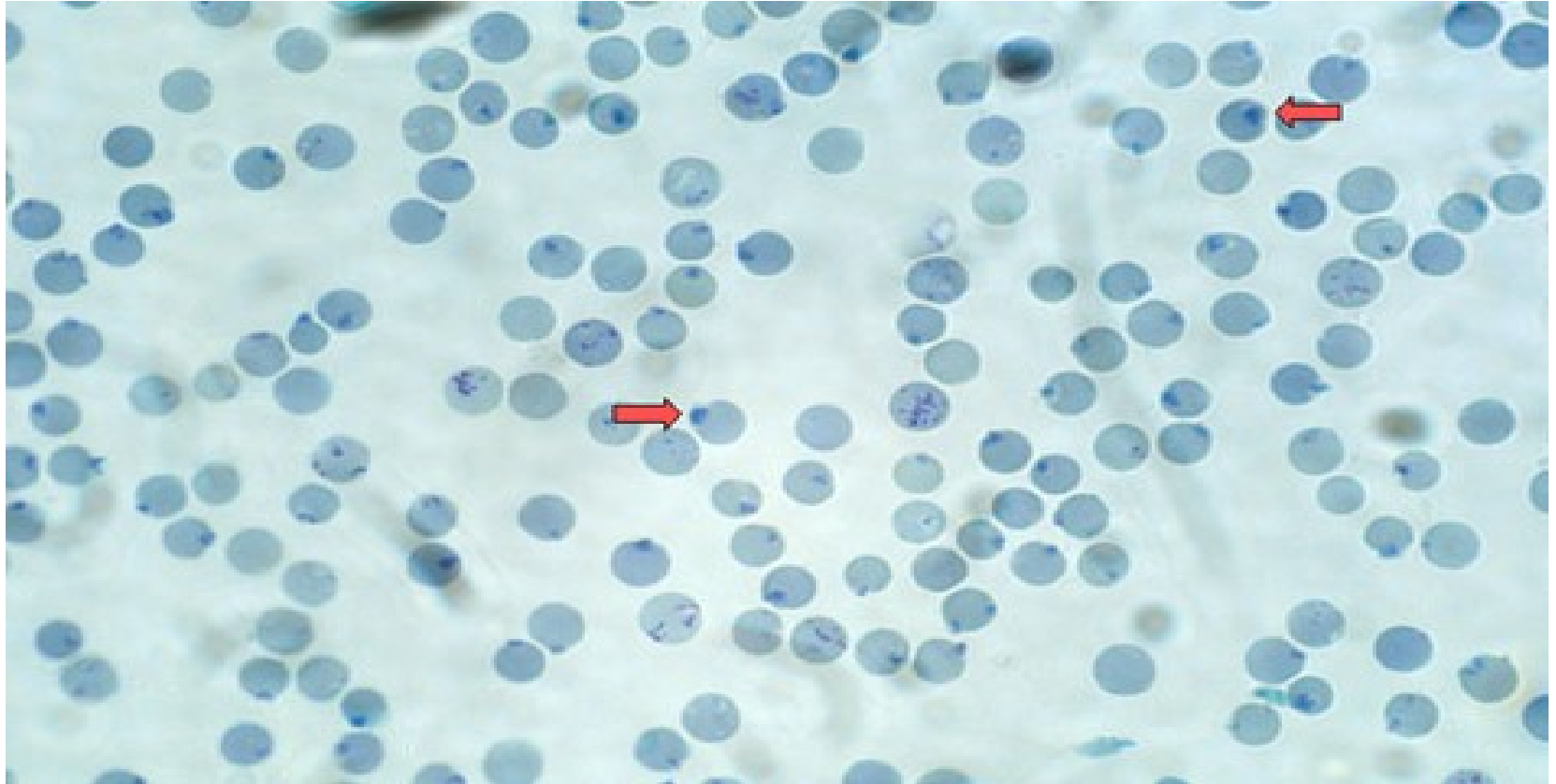
- Αντικατάσταση εσωτερικών μη πολικών (υδρόφοβων) αμινοξέων. Αυτό οδηγεί σε αστάθεια της Hb, κατακρήμνιση και δημιουργία δυσδιάλυτων εγκλείστων και μερικές φορές σε αιμολυτική αναιμία, π.χ. Hb Köln.



- 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



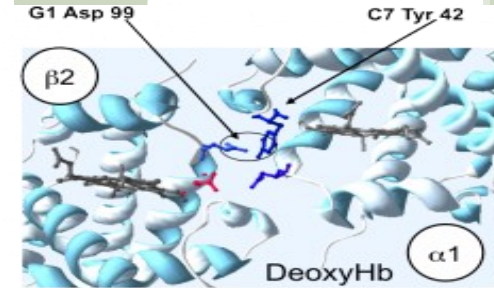
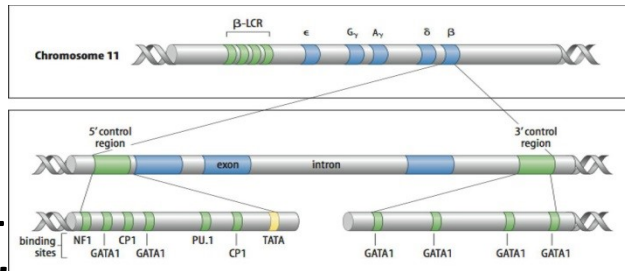
Αιμοσφαιρινοπάθεια M

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



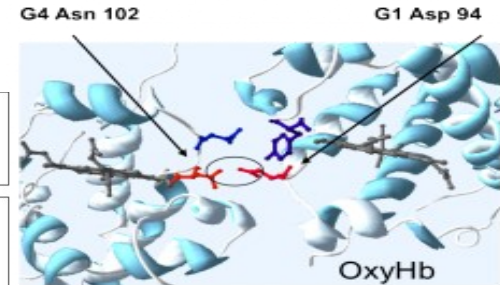
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – II.

- 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 \rightarrow Asn | Hb Kempsey |
| \rightarrow His | Hb Yakima |
| \rightarrow Tyr | Hb Ypsilanti |
| \rightarrow Ala | Hb Radcliffe |
| \rightarrow Gly | Hb Hotel Dieu |
| \rightarrow Val | Hb Chemilly |
| \rightarrow Glu | Hb Coimbra |

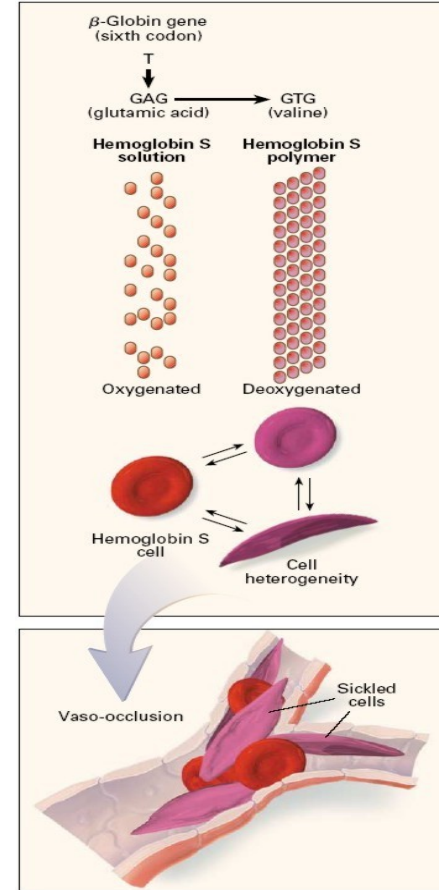
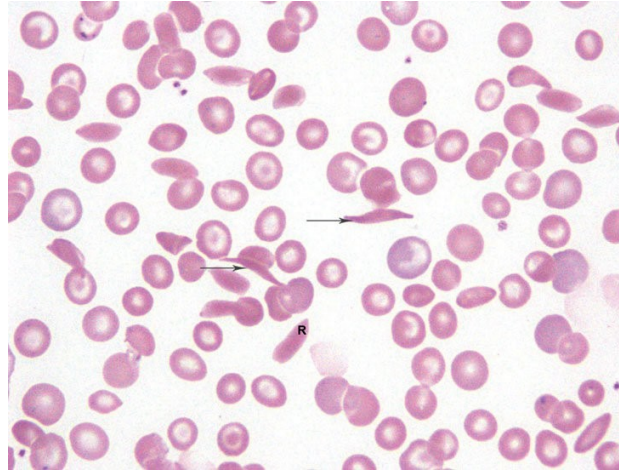
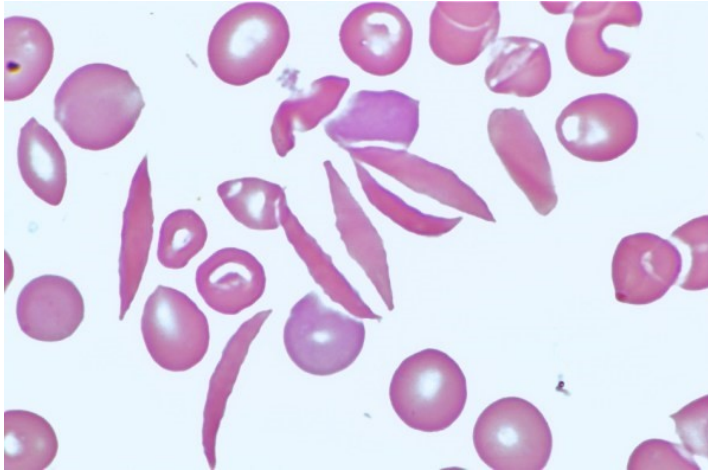


VARIANTS WITH LOW OXYGEN AFFINITY

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| β 102 G4 Asn \rightarrow Thr | Hb Kansas |
| \rightarrow Ser | Hb Beth Israel |
| \rightarrow Tyr | Hb Saint Mandé |
| α 94 G1 Asp \rightarrow Asn | Hb Titusville |

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

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



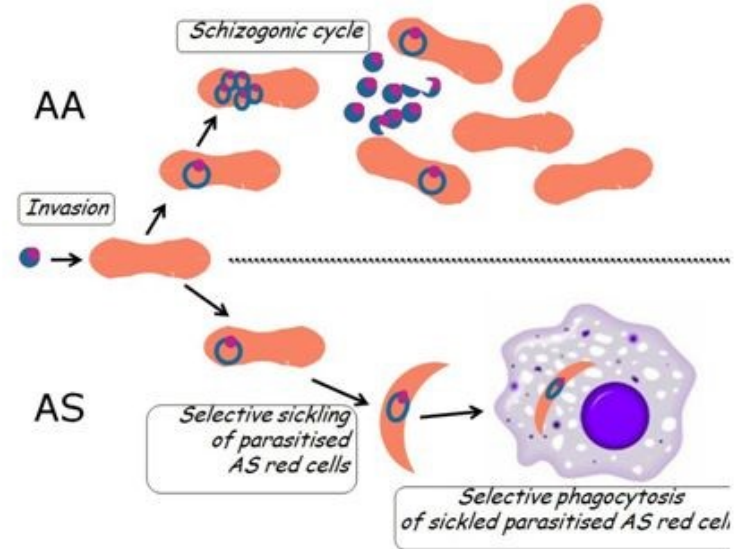
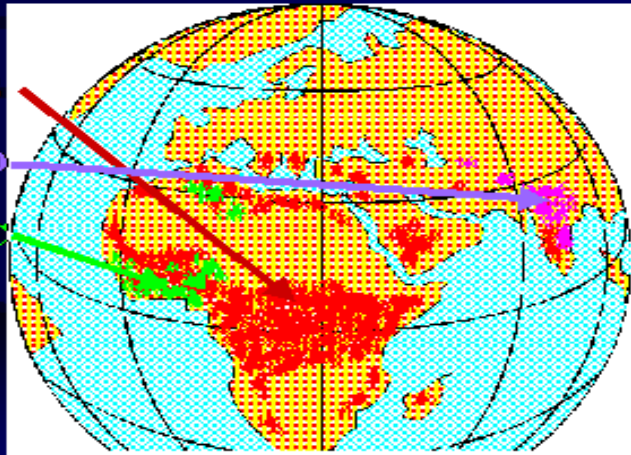
Γεωγραφική κατανομή ελονοσίας και δρεπανοκυτταρικής νόσου

Worldwide Distribution

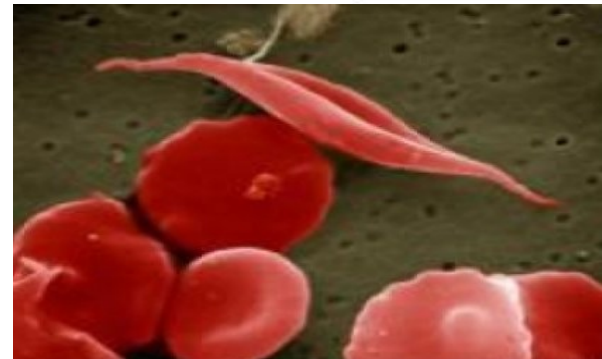
Hemoglobin S

Hemoglobin D

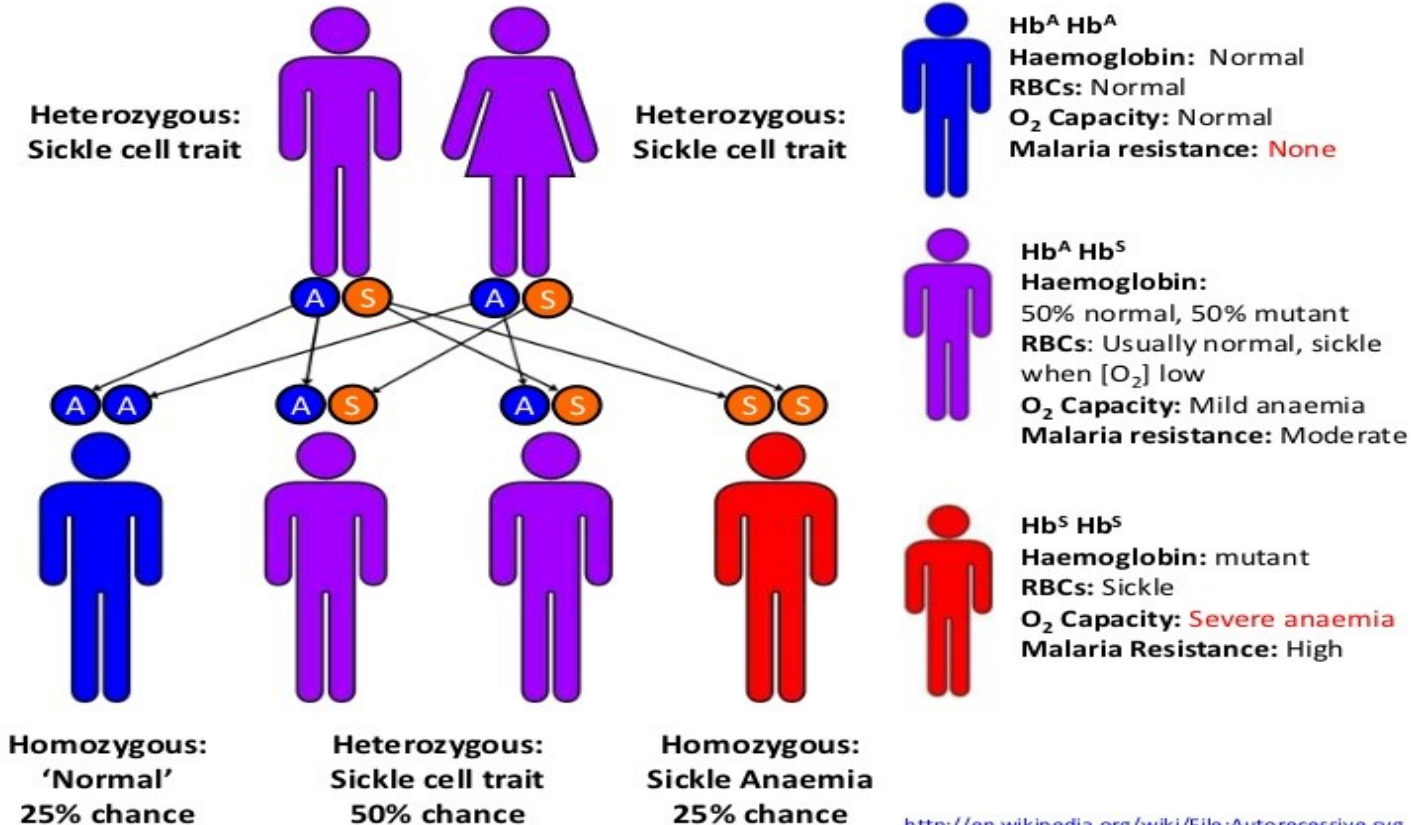
Hemoglobin C



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



Η δρεπανοκυτταρική νόσος προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης σε λοίμωξη από ελονοσία-Κληρονομικότητα

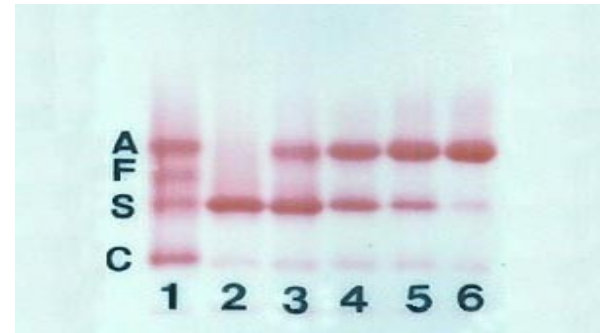
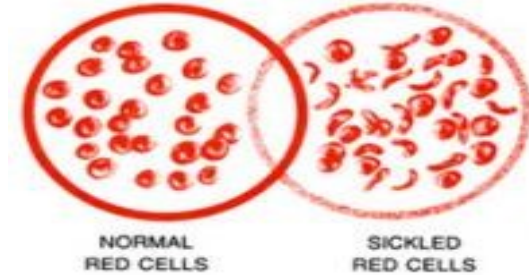


ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- 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.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Μορφολογία ερυθρών
- Δοκιμασία δρεπάνωσης
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
 - Ετερόζυγη: HbS – HbA >50%
 - Ομόζυγη: HbS + HbA2 + HbF
 - Μικροδρ.: HbS + HbA + HbF +
↑ HbA2

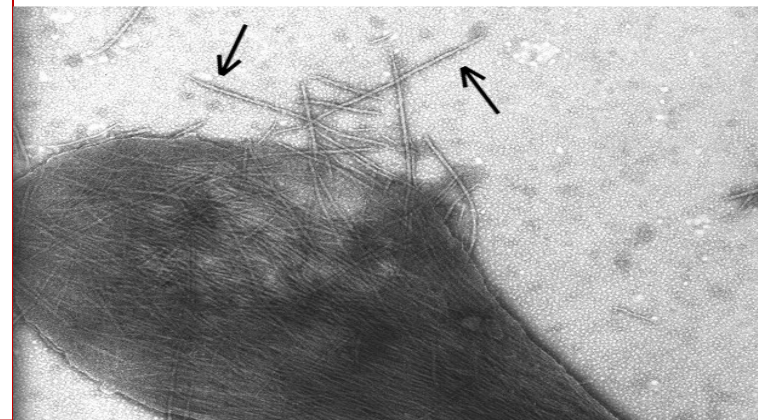
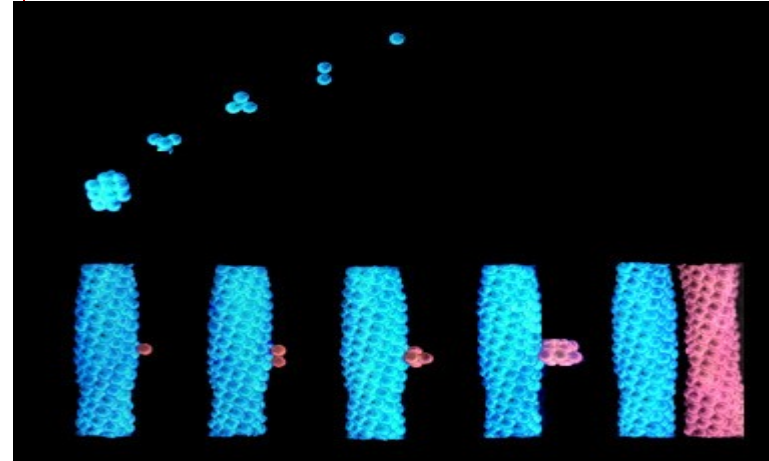


ΠΟΛΥΜΕΡΙΣΜΟΣ HbS - ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΔΡΕΠΑΝΩΣΗΣ

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

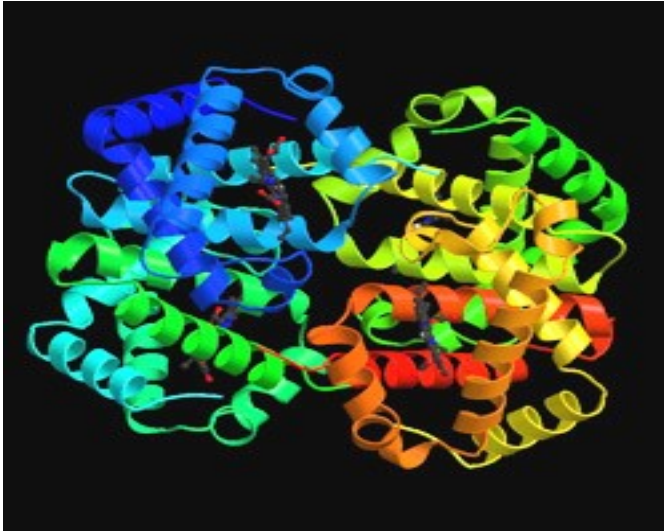
Σχηματισμός μεγάλων **πολυμερών** (ινών) από
διπλά νημάτια με δεσμούς μεταξύ τους

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

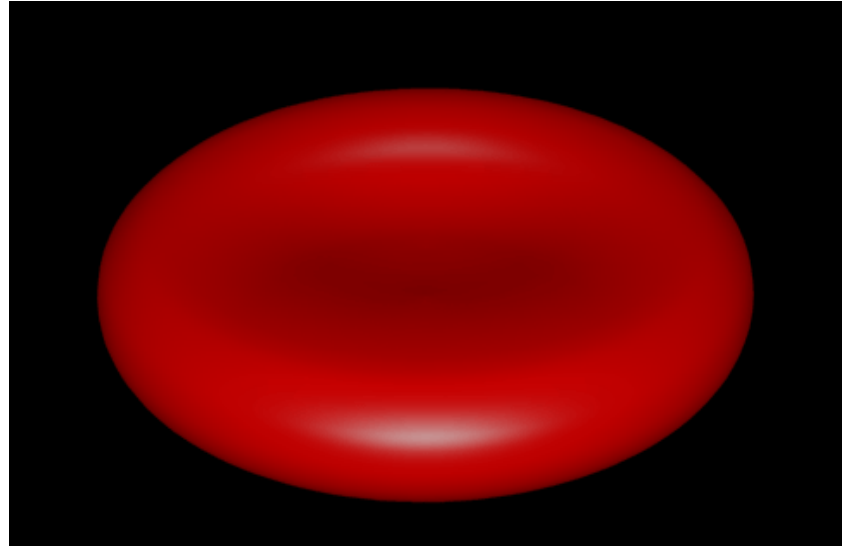


ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ / ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ

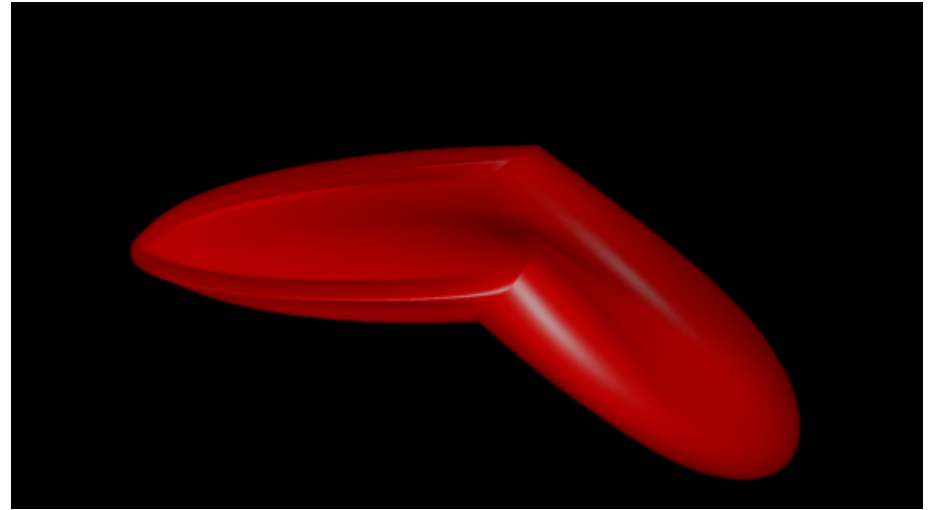
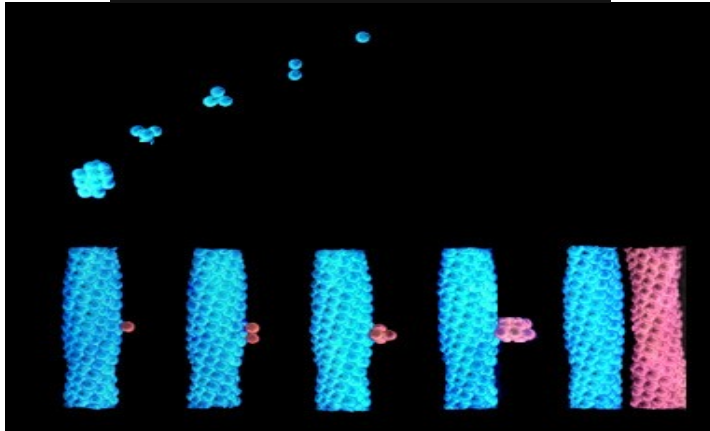
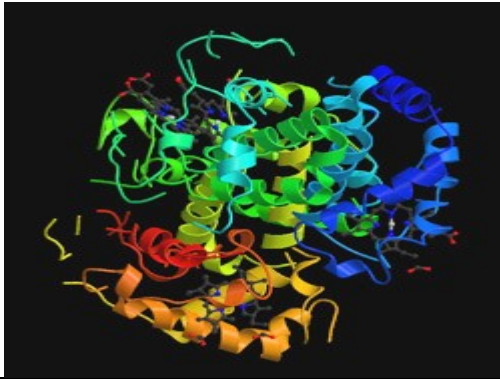
Τετραμερές Hb



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

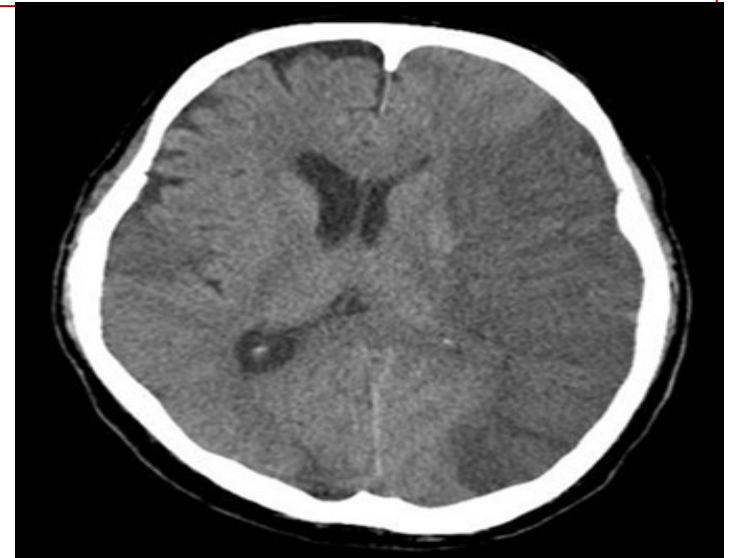
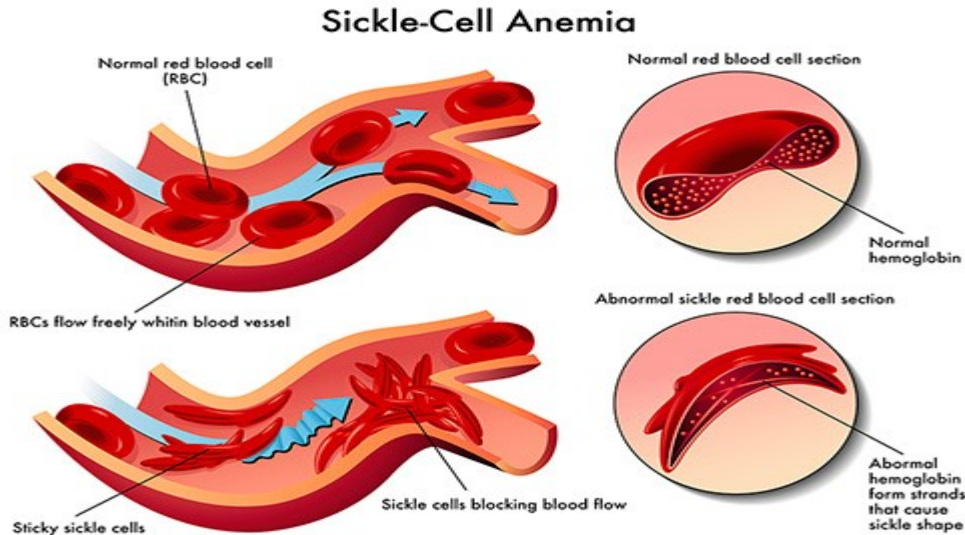
ΑΙΤΙΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ



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

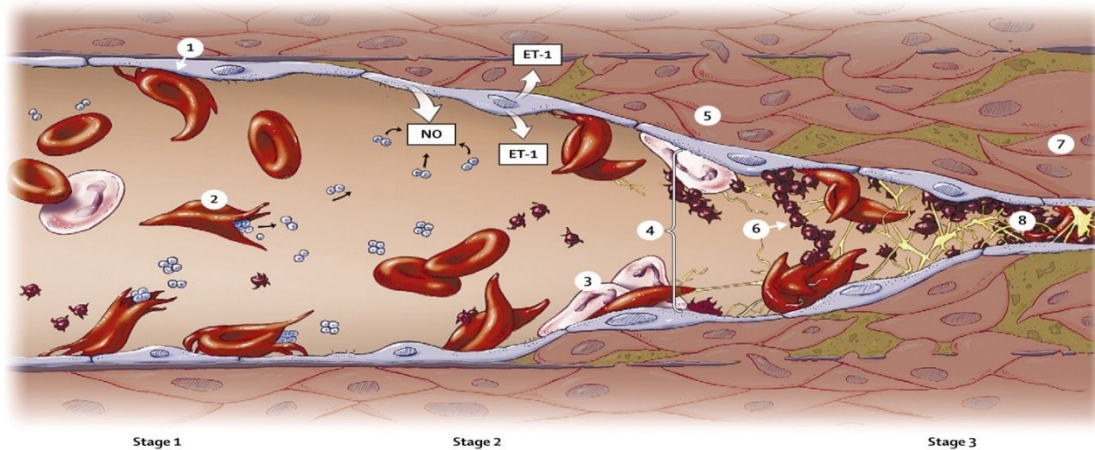
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗΣ

- 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 $O_2 < 85\%$ και ολοκληρώνεται στο 38%



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

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



Το γεγονός αυτό βέβαια δεν πρέπει να μας οδηγήσει να παραβλέψουμε ότι το βασικό, το **πρωταρχικό γεγονός**, είναι ο **πολυμερισμός του μορίου της αιμοσφαιρίνης** και η **δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων**.

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

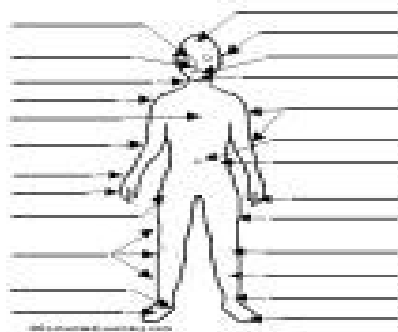


Η παρουσία HbF εμποδίζει την δρεπάνωση

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
- » Γλοιότητας 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
 - Εκγλωβισμός 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, φυλλικό οξύ, ενυδάτωση, αποφυγή εκλυτικών των κρίσεων παραγόντων, εμβολιασμοί, προεγχειρητική προετοιμασία, καρδιολογική-πνευμονολογική-οφθαλμολογική παρακολούθηση)
- **Υδροξουρία** (επαγωγή HbF, ↓λευκών - AMT, MCV↑)
- **Crizanlizumab** (μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει την P-σελεκτίνη κι εμποδίζει την προσκόλληση των κυττάρων στο ενδοθήλιο)
- **Μεταμόσχευση** αιμοποιητικών κυττάρων
- Γονιδιακή θεραπεία
- ΠΡΟΛΗΨΗ! Προγεννητική διάγνωση!



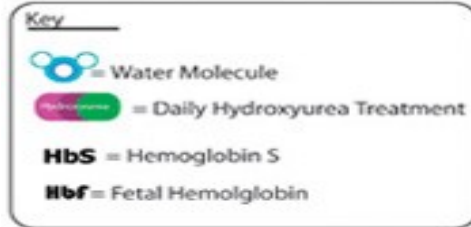
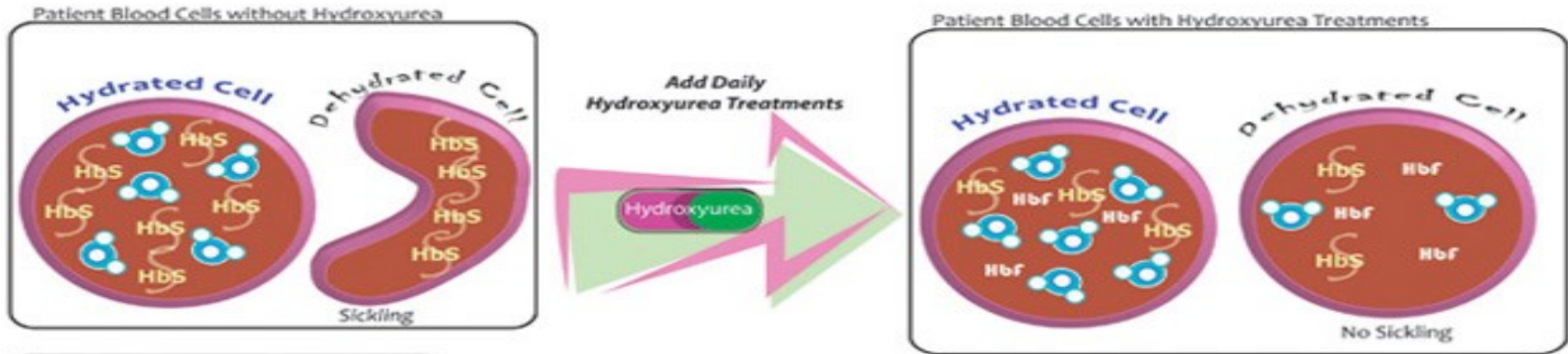
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ- ΒΑΡΙΑΣ ΑΙΜΟΛΥΣΗΣ

- **Ενυδάτωση**- εξασφάλιση ικανοποιητικής διούρησης
- **Χορήγηση διττανθρακικών – αλκαλοποίηση ούρων**
- **Αναλγητική αγωγή** (σταδιακά ισχυρότερη)
- Θέρμανση
- Παροχή O₂
- Ηρεμία - αγχολυτικά
- Αντιαιμοπεταλιακά - αντιπηκτικά
- Αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Επί σημαντικής πτώσης της Hb **μετάγγιση** συμπυκνωμένων ερυθρών (Hb στόχος 10 g/dl)
- Επί επιμονής **αφαιμαξομεταγγίσεις**

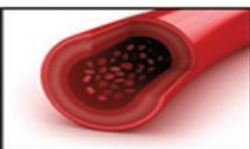


ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- Επαγωγή σύνθεσης HbF
 - Υδροξουρία
 - Απομεθυλιωτικοί του DNA παράγοντες



Στόχος HbF > 15%



Hydroxyurea

Reprogrammed RBC progenitors

Vascular effects

Increased HbF

RBC effects

Decreased WBC and platelets

Decreased endothelial activation and adhesion

Decreased thrombosis and microparticles

Decreased vasoconstriction

Decreased HbS polymerization

Decreased RBC membrane damage

Decreased hemolysis

Increased Hb



Improved tissue oxygenation and decreased inflammation

