



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Αιμοσφαιρινοπάθειες, μηχανισμοί και θεραπεία

POST GRADUATE THESIS

## Hemoglobinopathies, mechanisms and treatment



Πηνελόπη Καμπούρη

Pinelopi Kampouri

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022





Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Postgraduate program:  
Biomedical methods and technology in diagnosis



## **Hemoglobinopathies, mechanisms and treatment**

PINELOPI KAMPOURI  
dml20035  
dml20035@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR  
ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR  
XARA GEORGATZAKOU

AIGALEO 2022

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης:

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Αναστάσιος Κριεμπάρδης	
2 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Χαρά Γεωργατζάκου	

## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Πηνελόπη Καμπούρη του Ευστρατίου, με αριθμό μητρώου 20035 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βιοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Όνομα φοιτητή

## Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τους φίλους και συναδέλφους από το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο.

## Αφιέρωσεις

Στην οικογένειά μου, που με στηρίζει πάντα.

## Περίληψη

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι μια ομάδα νόσων που είναι ιδιαίτερα συχνή παγκοσμίως. Αυτές χωρίζονται ανάλογα με το αποτέλεσμα της μετάλλαξης που τις προκαλεί: αν η μετάλλαξη επηρεάζει την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης που παράγεται (θαλασσαιμίες) ή την ποιότητα αυτής (ποιοτικές διαταραχές της δομής αιμοσφαιρίνης). Στην παρούσα εργασία σκοπός ήταν να παρουσιαστούν οι αιμοσφαιρινοπάθειες, ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτών και οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Αρχικά παρουσιάζεται η δομή και η λειτουργία της αιμοσφαιρίνης, στη συνέχεια ο γενικός μηχανισμός ανάπτυξης των αιμοσφαιρινοπαθειών και παρουσιάζονται επιδημιολογικά στοιχεία των φορέων μεταλλαγμένων αιμοσφαιρινών σε διάφορες χώρες του κόσμου. Στη συνέχεια γίνεται ταξινόμηση των αιμοσφαιρινοπαθειών σε κατηγορίες και σύντομη αναφορά στο γονότυπο και την κλινική και φαινοτυπική εικόνα αυτών. Το κύριο μέρος της εργασίας χωρίζεται σε δύο κεφάλαια όπου παρουσιάζονται οι ποσοτικές και ποιοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες αντίστοιχα. Οι ποσοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες -ή αλλιώς θαλασσαιμικά σύνδρομα- χωρίζονται σε α-θαλασσαιμίες και β-θαλασσαιμίες, ανάλογα με το ποια γονίδια επηρεάζονται. Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρείται σημαντική ποικιλομορφία ως προς τη βαρύτητα της νόσου. Η πιο συχνή ποιοτική αιμοσφαιρινοπάθεια είναι η δρεπανοκυτταρική νόσος που προκαλείται από υποκατάσταση αμινοξέος στο έκτο υπόλειμμα της υπομονάδας β-σφαιρίνης ( $\beta^6\text{-Glu}\rightarrow\text{Val}$ ). Άλλες ποιοτικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε αιμοσφαιρινοπάθεια προκαλούν αλλαγή στη σταθερότητα της αιμοσφαιρίνης, τη συγγένεια στο οξυγόνο, την παραγωγή μεθαιμοσφαιρίνης και τη μεταμεταφραστική τροποποίηση των αιμοσφαιρινών. Σε ήπιες μορφές συνήθως δεν απαιτείται η χορήγηση κάποιες θεραπείας ή σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χορηγούνται συμπληρώματα φυλλικού οξέος ή/και σιδήρου. Σε πιο βαριές περιπτώσεις πραγματοποιούνται μεταγγίσεις. Ανάλογα με το αν επηρεάζονται άλλα όργανα και συστήματα μπορεί να χορηγείται συμπληρωματική συμπτωματική θεραπεία. Ακόμα, έχουν καταγραφεί και επίκτητες αιμοσφαιρινοπάθειες οι οποίες αναφέρονται. Σε αυτή την περίπτωση για τη θεραπεία συνήθως επαρκεί η απομάκρυνση του παράγοντα που προκάλεσε την αιμοσφαιρινοπάθεια, ενώ σε οξείες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστούν και πιο δραστικές θεραπείες, όπως μετάγγιση.



**Λέξεις κλειδιά:** αιμοσφαιρίνη, αιμοσφαιρινοπάθεια, θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική νόσος, θεραπεία

## **Abstract**

Hemoglobinopathies are a group of diseases that are particularly common worldwide. These are divided according to the effect of the mutation that causes them: whether the mutation affects the quantity of hemoglobin produced (thalassemias) or its quality (quality disorders of the hemoglobin structure). In this work, the purpose was to present the hemoglobinopathies, the mechanism of their development and the available treatment options. First, the structure and function of hemoglobin is presented, then the general mechanism of the development of hemoglobinopathies and epidemiological data of the carriers of mutated hemoglobins in various countries of the world are presented. Afterwards, the hemoglobinopathies are classified into categories and a brief reference is made to the genotype and their clinical and phenotypic picture. The main part of the essay is divided into two chapters where quantitative and qualitative hemoglobin diseases are presented respectively. Quantitative hemoglobinopathies - or otherwise thalassemic syndromes - are divided into  $\alpha$ -thalassemias and  $\beta$ -thalassemias, depending on which genes are affected. In both cases there is considerable variation in the severity of the disease. The most common qualitative hemoglobinopathy is sickle cell disease caused by an amino acid substitution in the sixth residue of the  $\beta$ -globin subunit ( $\beta$ 6-Glu $\rightarrow$ Val). Other qualitative mutations leading to hemoglobinopathy cause changes in hemoglobin stability, oxygen affinity, methemoglobin production, and post-translational modification of hemoglobins. In mild forms, no treatment is usually required, or in some cases folic acid and/or iron supplements may be given. In more severe cases, transfusions are carried out. Depending on whether other organs and systems are affected, additional symptomatic treatment may be given. Also, acquired hemoglobinopathies have been recorded and are mentioned. In this case, the removal of the factor that caused the haemoglobinopathy is usually sufficient for the treatment, while in acute cases more active treatments, such as transfusion, may be needed.

**Key words:** hemoglobin, hemoglobinopathy, thalassemia, sickle cell disease, treatment

## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	v
Ευχαριστίες.....	vi
Αφιερώσεις.....	vii
Περίληψη.....	viii
Abstract.....	ix
Περιεχόμενα.....	x
Συνοτομογραφίες.....	xii
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	2
1.1. Δομή και λειτουργία της αιμοσφαιρίνης.....	2
1.2. Γενικός μηχανισμός ανάπτυξης αιμοσφαιρινοπαθειών.....	3
1.3. Παγκόσμια επιδημιολογική εικόνα αιμοσφαιρινοπαθειών.....	4
1.4. Γενική κατηγοριοποίηση των αιμοσφαιρινοπαθειών.....	6
1.5. Διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών.....	12
1.5.1. Ενδείξεις για έλεγχο αιμοσφαιρίνης.....	12
1.5.2. Διάγνωση.....	12
Κεφάλαιο 2. Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα.....	14
2.1. β-θαλασσαιμία.....	14
2.1.1. Επιδημιολογία.....	16
2.1.2. Παθοφυσιολογία.....	16
2.1.3. Θεραπεία.....	18
2.2. α-θαλασσαιμία.....	20
2.2.1. Επιδημιολογία.....	22
2.2.2. Παθοφυσιολογία.....	22
2.2.3. Θεραπεία.....	23
Κεφάλαιο 3. Ποιοτικές διαταραχές δομής αιμοσφαιρίνης.....	24
3.1. Δρεπανοκυτταρικές διαταραχές.....	24
3.1.1. Επιδημιολογία.....	26
3.1.2. Παθοφυσιολογία.....	27
3.1.3. Θεραπεία.....	27
3.2. Άλλες ποιοτικές διαταραχές της δομής σφαιρινών.....	29
3.2.1. Ασταθείς παραλλαγές αιμοσφαιρίνης.....	29

3.2.2.	Παραλλαγές υψηλής συγγένειας οξυγόνου .....	32
3.2.3.	Παραλλαγές χαμηλής συγγένειας οξυγόνου .....	33
3.2.4.	Παραλλαγές μεθαιμοσφαιρίνης ("Τύπος Μ"). .....	34
3.2.5.	Μεταμεταφραστικές αλλαγές στη δομή της αιμοσφαιρίνης .....	35
3.2.6.	Επίκτητες αλλαγές στη λειτουργία της αιμοσφαιρίνης .....	37
Κεφάλαιο 4.	Συμπεράσματα .....	39
Βιβλιογραφία.....		41

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
2,3-BPG	2,3-Bisphosphoglyceric acid	2,3-διφωσφογλυκερικά οξέα
AHSP	$\alpha$ -hemoglobin stabilizing protein	σταθεροποιητική πρωτεΐνη $\alpha$ -αιμοσφαιρίνης
HbA	Hemoglobin A	Αιμοσφαιρίνη A
HbA2	Hemoglobin A2	Αιμοσφαιρίνη A2
HbC	Hemoglobin C	Αιμοσφαιρίνη C
HbF	Fetal Hemoglobin	Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη
HbS	Sickle hemoglobin	Δρεπανοειδής αιμοσφαιρίνη
HPFH	Hereditary persistence of fetal hemoglobin	Κληρονομική επιμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης
HPLC	High-performance liquid chromatography	Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης

## Πρόλογος

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι κληρονομικές και γενετικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από σημαντικές αλλαγές στη δομή, το σχήμα και την λειτουργία της αιμοσφαιρίνης, διαταράσσοντας έτσι την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς, οδηγώντας έτσι σε απόφραξη του αγγειακού συστήματος.

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι μια ομάδα διαταραχών που διακρίνονται σε ποιοτικές, αυτές δηλαδή που έχουν σχέση με τις δομικές παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης και σε ποσοτικές, αυτές που σχετίζονται με μεταλλάξεις στα σφαιρινικά γονίδια

Οι δύο πιο σημαντικές τους κλινικές διαταραχές παγκοσμίως είναι η β-θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι β-θαλασσαιμίες οφείλονται σε ελαττωμένη σύνθεση της β-αλυσίδας, λόγω μεταλλάξεων του β γονιδίου της αιμοσφαιρίνης. Η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται από τη φύση της μετάλλαξης. Οι μεταλλάξεις έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα την παραγωγή περίσσειας των α-αλυσίδων. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε μετάλλαξη στην οποία η αδενίνη αντικαθίσταται από θυμίνη. Το 24% του πληθυσμού παγκοσμίως είναι φορείς όλων των γνωστών γονιδιωματικών παραλλαγών που προκαλούν αιμοσφαιρινοπάθειες. Η μέση συχνότητα των φορέων με θαλασσαιμία στην Ελλάδα είναι περίπου 7% και οι γεννήσεις ατόμων με αιμοσφαιρινοπάθειες ξεπερνούν τις 100.000 ετησίως.

Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση επιτρέπει την έναρξη της θεραπείας που κατά ένα μεγάλο μέρος στηρίζεται στις μεταγγίσεις αίματος. Ωστόσο οι χρόνιες μεταγγίσεις ταυτίζονται με δευτερογενείς επιπλοκές, οι οποίες αυξάνουν το ποσοστό θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι κληρονομικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης πέρα από την ταλαιπωρία που προκαλεί στους ίδιους τους ασθενείς απορροφά και ένα τεράστιο μέρος των πόρων του εθνικού μας συστήματος υγείας.

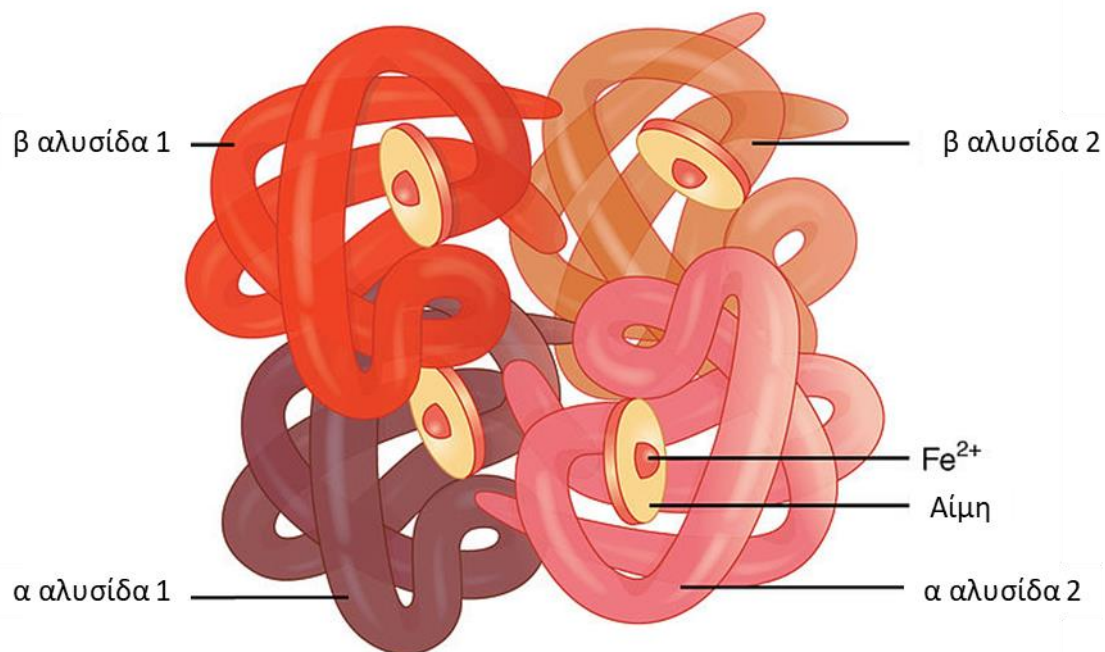
Υπολογίζεται ότι το 8% από το σύνολο των μεταγγίσεων της χώρας μας αξιοποιείται σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Οι χώρες με υψηλό ποσοστό εμφάνισης διαταραχών της αιμοσφαιρίνης παροτρύνονται από την παγκόσμια οργάνωση υγείας να ασχοληθούν με την πρόληψη και την θεραπεία αυτών των

παθήσεων. Παρ' όλα αυτά δεν έχουν δημιουργηθεί αποτελεσματικά προγράμματα πρόληψης

## Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

### 1.1. Δομή και λειτουργία της αιμοσφαιρίνης

Η ανάγκη μιας κατάλληλης πρωτεΐνης στα ανώτερα είδη για την κατάλληλη ομοιόσταση οξυγόνου και τη ρύθμιση των όξινων μεταβολικών αποβλήτων οδήγησε εξελικτικά στην εμφάνιση μιας πρωτεΐνης που αποτελείται από πολλές υπομονάδες (1). Στα περισσότερα σπονδυλωτά, η αιμοσφαιρίνη είναι ένα τετραμερές, που αποτελείται από δύο α-υπομονάδες ( $\alpha 1$  και  $\alpha 2$ ) και δύο β-υπομονάδες ( $\beta 1$  και  $\beta 2$ ) που είναι δομικά παρόμοιες και περίπου το ίδιο μέγεθος (Εικόνα 1) (2).



**Εικόνα 1.** Η δομή της αιμοσφαιρίνης. Πηγή: <https://gr.weblogographic.com/what-is-function-hemoglobin-human-body>

Για να συνδεθεί το οξυγόνο αναστρέψιμα στο κυτταρόπλασμα των ερυθρών κυττάρων με τα άτομα σιδήρου της αίμης (σιδηροπρωτοπορφυρίνη IX), κάθε υπομονάδα σφαιρίνης πρέπει να δημιουργήσει μια σταθερή σύνδεση με την αίμη. Περαιτέρω, ο

σίδηρος αίμης  $Fe^{2+}$  πρέπει να προστατεύεται από την οξείδωση προς το  $Fe^{3+}$ , το οποίο δεν μπορεί να δεσμεύσει το οξυγόνο, μέσω της υδρόφοβης σχισμής στην οποία τοποθετείται η αίμη. Προκειμένου το τετραμερές αιμοσφαιρίνης  $\alpha_2\beta_2$  να δεσμεύει και να εκφορτώνει οξυγόνο με τέτοιο τρόπο, ώστε να διασφαλίζει τη μέγιστη παροχή σε ενεργά μεταβολιζόμενα κύτταρα, είναι απαραίτητες λεπτές μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανόμοιων υπομονάδων σφαιρίνης. Αυτό το φαινόμενο αντικατοπτρίζεται με μια σιγμοειδή καμπύλη δέσμευσης οξυγόνου που εξαρτάται από το τετραμερές της αιμοσφαιρίνης που έχει δύο τεταρτοταγείς δομές: την τεταμένη (T) κατάσταση (μη δεσμευμένη αιμοσφαιρίνη) που παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια για το  $O_2$  και τη χαλαρή (R) κατάσταση (συνδεμένη Hb) που παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για το  $O_2$ , παρέχοντας μια δομή που διευκολύνει την αποτελεσματική πρόσληψη και απελευθέρωση του  $O_2$  *in vivo* (1).

Η αλλοστερική δραστηριότητα της αιμοσφαιρίνης, η οποία ξεκινά με τη δέσμευση δύο μικροσκοπικών μορίων τελεστών, 2,3-διφωσφογλυκερικών οξέων, και πρωτονίων σε συγκεκριμένες θέσεις στη δομή T μακριά από τις ομάδες αίμης, επιτρέπει περαιτέρω ρύμιση της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη πρέπει να βρίσκεται μέσα σε εύκαμπτα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια για να δώσει στο αίμα υψηλή ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Ακόμα, η αιμοσφαιρίνη πρέπει να είναι εξαιρετικά διαλυτή για να φτάσει σε επαρκή ενδοκυτταρική συγκέντρωση (τετραμερούς) 34 g/dl ή 5 mm (1).

## **1.2. Γενικός μηχανισμός ανάπτυξης αιμοσφαιρινοπαθειών**

Για να επιτευχθεί επαρκής συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, είναι κρίσιμο τα mRNA της  $\alpha$ -σφαιρίνης και της  $\beta$ -σφαιρίνης να παράγονται σε εξαιρετικά υψηλά επίπεδα κατά την ανάπτυξη των ερυθρών κυττάρων. Επιπλέον, η σύνθεση της  $\alpha$ - και της  $\beta$ -σφαιρίνης πρέπει να ταιριάζουν στενά (1). Η ανισορροπία υπομονάδων, όπως περιγράφεται στους Nienhuis και Nathan (3), είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας των θαλασσαιμιών. Οι υπομονάδες ελεύθερης  $\alpha$ -σφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ιδιαίτερα τοξική. Η παρουσία της σταθεροποιητικής πρωτεΐνης  $\alpha$ -αιμοσφαιρίνης ( $\alpha$ -hemoglobin stabilizing protein, AHSP), ενός μοριακού συνοδού που συνδέεται ειδικά και στενά με τις υπομονάδες  $\alpha$ -σφαιρίνης και εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στα ερυθρά αιμοσφαίρια, μετριάζει αυτή την τοξικότητα (4)(5). Το

AHSP προστατεύει επιπλέον το κύτταρο από την δυνητικά επιβλαβή οξειδωμένη ( $Fe^{3+}$ ) αίμη έως ότου η αναγωγή του κυτοχρώματος b5 το μετατρέψει σε λειτουργική αίμη  $Fe^{2+}$ . Μια ελεύθερη υπομονάδα β-σφαιρίνης αναγκάζει την α-σφαιρίνη να διαχωριστεί από το AHSP και να σχηματίσει το απίστευτα σταθερό διμερές όταν έρχεται σε επαφή με αυτό (1).

Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ο νόμος του Μέρφι είναι σε πλήρη ισχύ: οτιδήποτε μπορεί να πάει στραβά θα το κάνει. Αυτό συμβαίνει επειδή η δημιουργία υψηλού επιπέδου πλήρως λειτουργικής και εξαιρετικά διαλυτής αιμοσφαιρίνης υπόκειται σε πολυάριθμους μοριακούς περιορισμούς. Οι μεταλλάξεις γονιδίων σφαιρίνης που παρεμβαίνουν στην παραγωγή οδηγούν σε ποικίλους βαθμούς θαλασσαιμίας και αναιμίας. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις που αλλάζουν τη δομή των υπομονάδων σφαιρίνης συνδέονται με σαφώς καθορισμένες κλινικές και αιματολογικές ανωμαλίες. Η διαταραχή της διαλυτότητας της αιμοσφαιρίνης μπορεί να προκληθεί είτε από το σχηματισμό ενδοκυτταρικών πολυμερών (δρεπανοκυτταρική αναιμία) είτε από την ανάπτυξη άμορφων ιζημάτων (συγγενής αιμολυτική αναιμία του σώματος Heinz). Οι ανωμαλίες της δέσμησης οξυγόνου μπορεί να οδηγήσουν είτε σε ερυθροκυττάρωση (μετάλλακτες υψηλής συγγένειας  $O_2$ ) είτε σε κυάνωση (μετάλλακτες χαμηλής συγγένειας  $O_2$ ). Ορισμένα μεταλλάγματα σφαιρίνης έχουν δομικές αλλοιώσεις εντός του θύλακα της αίμης που έχουν ως αποτέλεσμα οξείδωση του σιδήρου αίμης και ψευδοκυάνωση λόγω μεθαιμοσφαιριναιμίας (1).

### **1.3. Παγκόσμια επιδημιολογική εικόνα αιμοσφαιρινοπαθειών**

Με περίπου το 7% του παγκόσμιου πληθυσμού να είναι φορείς, οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι οι πιο κοινές μονογονιδιακές ασθένειες και ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας παγκοσμίως (6). Οι αιμοσφαιρινοπάθειες εντοπίζονταν αρχικά κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου και σε μεγάλα τμήματα της Ασίας και της Αφρικής (7). Ωστόσο, η διεθνής μετανάστευση οδήγησε σε εξάπλωση από αυτές τις περιοχές σε όλο τον κόσμο. Σε πολλά μέρη της Ευρώπης σήμερα, τα ελαττώματα της αιμοσφαιρίνης ταξινομούνται ως ενδημικές ασθένειες (6). Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η επιδημιολογική εικόνα των αιμοσφαιρινοπαθειών ανά τον κόσμο.

Παρατηρούμε ότι η συχνότητα φορέων αιμοσφαιρινοπαθειών στην Ελλάδα είναι ιδιαίτερα υψηλή (6-7% του συνολικού πληθυσμού). Η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις



Μεσογειακές χώρες όπου η ελονοσία τα παλαιότερα χρόνια αποτελούσε ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, για αυτό και η υψηλή συχνότητα φορέων αιμοσφαιρινοπαθειών είναι αναμενόμενη, αφού αυτοί είναι ανθεκτικοί στη νόσο. Δεδομένου του πληθυσμού της Ελλάδας που στην τελευταία καταγραφή το 2011 καταγράφηκε ως 10,82 εκατομμύρια (8), υπολογίζεται ότι στη χώρα υπάρχουν περίπου 700.000 φορείς.

**Πίνακας 1.** Επιπολασμός φορέων γονιδίου αιμοσφαιρινοπάθειας στον παγκόσμιο πληθυσμό (9).

Περιοχή	Φορείς γονιδίου
Αφρική	5-30%
Αραβικά έθνη	5-40%
	Έως και 60% σε ορισμένες περιοχές
Κεντρική Ασία και Ινδία	10-20%
Νοτιοανατολική Ασία	5-40%
	Έως και 70% σε ορισμένες περιοχές
ΗΠΑ και Κεντρική Αμερική	5-20%
Ιταλία	7-9%
Ελλάδα	6-7%
Τουρκία	7-10%
Γερμανία, Μεγάλη Βρετανία, Πορτογαλία, Ισπανία, Γαλλία, Ολλανδία, Βέλγιο, Σκανδιναβικές χώρες	Μεταξύ του συνολικού πληθυσμού: 0,5-1%
	Μεταξύ των μεταναστών: 5%
Αλβανία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Κροατία, Βοσνία-Ερζεγοβίνη, Βουλγαρία	2-5%
Ρωσία	Σπάνια
Υπερκαυκασία	Έως 5%

#### 1.4. Γενική κατηγοριοποίηση των αιμοσφαιρινοπαθειών

Οι διαταραχές της αιμοσφαιρίνης μπορούν να ταξινομηθούν ευρέως σε δύο γενικές κατηγορίες (όπως αναφέρονται στον Πίνακα 2) (1):

1. Αυτές στις οποίες υπάρχει ποσοτικό ελάττωμα στην παραγωγή μιας από τις υπομονάδες σφαιρίνης, είτε ολική απουσία είτε αξιοσημείωτη μείωση. Αυτές ονομάζονται σύνδρομα θαλασσαιμίας.
2. Αυτές στις οποίες υπάρχει δομικό ελάττωμα σε μία από τις υπομονάδες σφαιρίνης.

Η πλειονότητα των μεταλλάξεων ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης ανακαλύφθηκε ως τυχαίο εύρημα, που δεν σχετίζεται με κανέναν αιματολογικό ή κλινικό φαινότυπο. Ωστόσο, ένας αριθμός μεταλλάξεων- και β-σφαιρίνης σχετίζεται με διακριτούς κλινικούς φαινότυπους. Αυτά εμπίπτουν σε πέντε ευρείες κατηγορίες (1):

- τα δρεπανοειδή σύνδρομα (SS, SC, Sβ<sup>0</sup>-θαλασσαιμία και Sβ<sup>+</sup>-θαλασσαιμία),
- ασταθείς μεταλλάξεις που προκαλούν συγγενή αιμολυτική αναιμία του σώματος Heinz,
- μεταλλάγματα με υψηλή συγγένεια οξυγόνου με αποτέλεσμα ερυθροκυττάρωση,

- μεταλλάξεις χαμηλής συγγένειας οξυγόνου και οι αιμοσφαιρίνες M που προκαλούν κυάνωση,
- μεταλλάξεις που σχετίζονται με φαινότυπο θαλασσαιμίας.

Οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές είναι κληρονομικά γενετικά ελαττώματα, αλλά υπάρχουν ορισμένα ελαττώματα που αποκτώνται ή εμφανίζονται *de novo*.

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση αιμοσφαιρινοπαθειών (1).

Ποσοτικές διαταραχές συνθέσεως αλυσίδας σφαιρικών: τα σύνδρομα θαλασσαιμίας	Ποιοτικές διαταραχές δομής σφαιρίνης: δομικές παραλλαγές αιμοσφαιρίνης
<b>A. β-θαλασσαιμία</b>	<b>A. Δρεπανοκυτταρικές διαταραχές</b>
<u>Κλινική ταξινόμηση:</u>	SA, δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό
Ελάσσονα β-θαλασσαιμία	SS, δρεπανοκυτταρική αναιμία/νόσος
Μείζονα β-θαλασσαιμία	SC, ασθένεια της δρεπής αιμοσφαιρίνης C
Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία	S/β θαλασσαιμία, δρεπανοειδής β-θαλασσαιμία
<u>Βιοχημική/γενετική ταξινόμηση:</u>	S με άλλες παραλλαγές αιμοσφαιρίνης: D, O-Arab, άλλες
β <sup>0</sup> -θαλασσαιμία	Hb S/HPFH
β <sup>+</sup> -θαλασσαιμία	<b>B. Αιμοσφαιρίνες με μειωμένη σταθερότητα (παραλλαγές ασταθούς αιμοσφαιρίνης)</b>
δ-θαλασσαιμία	Μεταλλάγματα που προκαλούν συγγενή αιμολυτική αναιμία σώματος Heinz
γ-θαλασσαιμία	Επίκτητη αστάθεια—οξειδωτική αιμόλυση: Προκαλούμενη από φάρμακα, ανεπάρκεια G6PD
Hb Lepore/β-θαλασσαιμία	<b>Γ. Αιμοσφαιρίνες με αλλοιωμένη συγγένεια οξυγόνου</b>
δβ-θαλασσαιμία	<u>Καταστάσεις υψηλής/αυξημένης συγγένειας οξυγόνου:</u>
εγδβ-θαλασσαιμία	Ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου
Κληρονομική επιμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH)	Μειωμένο ερυθρά αιμοσφαίρια, 2,3-διφωσφογλυκερικά οξέα
«Κυρίαρχη» β-θαλασσαιμία (δομικές παραλλαγές με φαινότυπο β-θαλασσαιμίας)	Καρβοξυαιμοσφαιριναιμία, HbCO
<u>β-θαλασσαιμία με άλλες παραλλαγές:</u>	Δομικές παραλλαγές
HbS/β-θαλασσαιμία	<u>Καταστάσεις χαμηλής/μειωμένης συγγένειας οξυγόνου:</u>
HbE/β-θαλασσαιμία	Αυξημένος αριθμός ερυθρών κυττάρων 2,3-BPG
Άλλα	Δομικές παραλλαγές
<b>B. α-θαλασσαιμία</b>	<b>Δ. Μεθαιμοσφαιριναιμία</b>
<u>Διαγραφές γονιδίων α-σφαιρίνης:</u>	<u>Συγγενής μεθαιμοσφαιριναιμία:</u>
Ένα γονίδιο: α <sup>0</sup> -θαλασσαιμία	Δομικές παραλλαγές
Δύο cis γονίδια: α <sup>0</sup> -θαλασσαιμία	Ανεπάρκεια b5 αναγωγής κυτοχρώματος

Δύο trans γονίδια: ομόζυγη $\alpha^+$ -θαλασσαιμία (φαινότυπος $\alpha^0$ -θαλασσαιμίας)	<u>Επίκτητη (τοξική) μεθαιμοσφαιριναιμία</u>
Τρία γονίδια: αιμοσφαιρινοπάθεια H	<b>E. Μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις</b>
Τέσσερα γονίδια: εμβρυϊκός ύδρωπας ή σύνδρομο Hb Bart	Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση
<u>Μεταλλάγματα χωρίς διαγραφή:</u>	Αμινοτελική ακετυλίωση
αιμοσφαιρινοπάθεια Hb Constant Spring	Αμινοτελική καρβαμυλίωση
Άλλα	Αποαμιδοποίηση
<b>Γ. De novo και επίκτητη <math>\alpha</math>-θαλασσαιμία</b>	
<u><math>\alpha</math>-θαλασσαιμία με σύνδρομο νοητικής υστέρησης:</u>	
Λόγω μεγάλων διαγραφών στο χρωμόσωμα 16 που περιλαμβάνουν τα γονίδια της $\alpha$ -σφαιρίνης	
Λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου του μεταγραφικού παράγοντα ATRX στο χρωμόσωμα X	
<u><math>\alpha</math>-θαλασσαιμία που σχετίζεται με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα:</u>	
Λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου ATRX	

Στους Πίνακες 3,4 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των θαλασσαιμικών συνδρόμων (Πίνακας 3) και των κύριων δομικών διαταραχών αιμοσφαιρινών (Πίνακας 4).

**Πίνακας 3.** Διαγνώσεις, τύποι γονιδίων, αιματολογικά ευρήματα και βασικά συμπτώματα των συνδρόμων θαλασσαιμίας (9).

Κληρονομική κατάσταση/ διάγνωση/ φαινότυπος	Διάταξη γονιδίων σφαιρίνης	Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	Πρότυπο αιμοσφαιρίνης	Κύρια συμπτώματα
<u><math>\alpha</math>-θαλασσαιμίες</u>				
Φυσιολογικό άτομο για τα γονίδια $\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Φυσιολογική αιμοσφαιρίνη Φυσιολογική μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης	Φυσιολογικό	Χωρίς συμπτώματα
Ετερόζυγη $\alpha^+$ -θαλασσαιμία (ελάχιστη $\alpha$ -θαλασσαιμία)	$-\alpha/\alpha\alpha$	Φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης <27 pg	Φυσιολογικό	Χωρίς συμπτώματα Μικρές αλλαγές στον αριθμό κυττάρων αίματος

Ομόζυγη α <sup>+</sup> -θαλασσαιμία (ελάσσωνα α-θαλασσαιμία)	-α/-α	Φυσιολογική ή χαμηλή αιμοσφαιρίνη	Φυσιολογικό	Ήπια αναιμία
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης <26 pg		Σημαντικές αλλαγές στον αριθμό κυττάρων αίματος
Ετερόζυγη α <sup>0</sup> -θαλασσαιμία (ελάσσωνα α-θαλασσαιμία)	--/αα	Φυσιολογική ή χαμηλή αιμοσφαιρίνη	Φυσιολογικό	Ήπια αναιμία
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης <24 pg		Σημαντικές αλλαγές στον αριθμό κυττάρων αίματος
Σύνθετη ετερόζυγη α <sup>+</sup> α <sup>0</sup> -θαλασσαιμία, (αιμοσφαιρινοπάθεια Η)	--/-α	Αιμοσφαιρίνη 8-10 g/dL	Αιμοσφαιρίνη Η σε συγκέντρωση 10-20%	Μεταβλητή χρόνια αιμολυτική αναιμία
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης <22 pg		
Ομόζυγη α <sup>0</sup> -θαλασσαιμία (εμβρυϊκός ύδρωπας ή σύνδρομο Hb Bart)	--/--	Αιμοσφαιρίνη <6 g/dL	Hb Bart σε συγκέντρωση 80-90%	Απειλητική για τη ζωή εμβρυϊκή αναιμία
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης <20 pg	Hb Portland σε συγκέντρωση 10-20%	Γενικευμένος ύδρωπας
			Αιμοσφαιρίνη Η σε συγκέντρωση <1%	
<b><u>β-θαλασσαιμίες</u></b>				
Ετερόζυγη β-θαλασσαιμία (ελάσσωνα β-θαλασσαιμία)	β/β <sup>++</sup> ή β/β <sup>+</sup> ή β/β <sup>0</sup>	Αιμοσφαιρίνη σε άντρες 9-15 g/dL, σε γυναίκες 9-13 g/dL	HbA2 >3.2%	Ήπια αναιμία
		Μέσος όγκος ερυθρών 55-75 fl	HbF 0.5-6%	
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης 19-25 pg		
Ομόζυγη β-θαλασσαιμία (μειζονα β-θαλασσαιμία)	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup> ή β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	Αιμοσφαιρίνη <7 g/dL	HbA2 ποικίλει	Σοβαρή ασθένεια με μακροχρόνια εξαρτώμενη από μεταγγιση αναιμία
		Μέσος όγκος ερυθρών 50-60 fl	HbF 70-90%	
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης		

		14-20 pg		
Σύνθετη ετερόζυγη β-θαλασσαιμία (μείζονα β-θαλασσαιμία)	β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup>	Αιμοσφαρίνη <7 g/dL	HbA2 ποικίλει	Σοβαρή ασθένεια με μακροχρόνια εξαρτώμενη από μετάγγιση αναιμία
		Μέσος όγκος ερυθρών 50-60 fl	HbF 70 to 90%	
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης 14-20 pg		
Ήπια ομόζυγη ή ετερόζυγη β-θαλασσαιμία (ενδιάμεση β-θαλασσαιμία)	β <sup>+</sup> /β <sup>++</sup> ή β <sup>+</sup> /β <sup>++</sup> ή β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup> ή β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> + παράγοντες επιρροής	Αιμοσφαρίνη 6-10 g/dL	HbA2 ποικίλει	Μέτριας βαρύτητας ασθένεια
		Μέσος όγκος ερυθρών 55-70 fl	HbF έως και 100%	Μεταβλητή εξάρτηση από μεταγγίσεις
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης 15-23 pg		

**Πίνακας 4.** Διαγνώσεις, τύποι γονιδίων, αιματολογικά ευρήματα και βασικά συμπτώματα των των κύριων δομικών διαταραχών αιμοσφαιρινών (9).

Διάγνωση	Τύπος γονιδίων	Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	Πρότυπο αιμοσφαιρίνης	Κύρια συμπτώματα
Δρεπανοκυτταρική νόσος	HbSS	Αιμοσφαρίνη 6-9 g/dL	HbS 55-90%	Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις/κρίσεις πόνου
		Νορμοχρωμικά δρεπανοκύτταρα	HbA2 >3.5%	Οξεία σύνδρομα οργάνων
		Θετικές παράμετροι αιμόλυσης	HbF <10 έως >20%	Χρόνια αιμολυτική αναιμία
Ετερόζυγη HbS	HbAS	Φυσιολογικός	HbS 35-40%	Καμία εμφανής ασθένεια
			HbA2 >3.5%	
Δρεπανοκυτταρική και β <sup>+</sup> -θαλασσαιμία	HbS/β <sup>+</sup>	Αιμοσφαρίνη 9-12 g/dL	HbS >55%	Μεταβλητή, ήπια δρεπανοκυτταρική νόσος
		Υποχρωμία, μικροκυττάρωση	HbF >20%	
			HbA2 >3.5%	
Δρεπανοκυτταρική και β <sup>0</sup> -θαλασσαιμία	HbS/β <sup>0</sup>	Αιμοσφαρίνη 6-10 g/dL	HbS >80%	Σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσος
		Υποχρωμία, μικροκυττάρωση	HbF <20%	
			HbA2 >3.5%	
Ασθένεια της δρεπής αιμοσφαιρίνης C	HbSC	Αιμοσφαρίνη 10-13 g/dL	HbS 50%	Ήπια συμπτώματα δρεπανοκυτταρικής νόσου
		Χαρακτηριστικά κύτταρα	HbC 50%	
		Μέσος όγκος	HbF <5%	Χρόνια αιμολυτική

		ερυθρών <75 fl		αναιμία	
Νόσος HbC	HbCC	Αιμοσφαρίνη 10-12 g/dL	HbC >95%	Κρίσεις πόνου	
		Χαρακτηριστικά κύτταρα	HbA2 >2.5%	Επιπλοκές οργάνων	
		Μέσος όγκος ερυθρών <75 fl	HbF <0,5%	Χρόνια αιμολυτική αναιμία	
Ετερόζυγη νόσος HbC	HbAC	Φυσιολογικός	HbC 50%	Καμία εμφανής ασθένεια	
			HbA 47%		
			HbA2 >3%		
Ετερόζυγη νόσος HbE	HbAE	Αιμοσφαρίνη φυσιολογική ή ελαφρώς χαμηλή	HbE 25-35%	Ήπια, υποχρωμική αναιμία	
		Υποχρωμία			
Νόσος HbE	HbEE	Αιμοσφαρίνη 10-14 g/dL	HbE >75%	Ήπια αναιμία	
		Υψηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	HbA2 >3%		
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης 20 pg	HbF <3%		Αιμόλυση που προκαλείται από λοιμώξεις/ιατρικά φάρμακα
		Μέσος όγκος ερυθρών 65 fl			
HbE β <sup>+</sup> -θαλασσαιμία	HbE/β <sup>+</sup>	Χαμηλή αιμοσφαιρίνη που ποικίλει	HbE + HbA2 = 25-80%	Μεταβλητή, ενδιάμεση, υποχρωμική αναιμία	
		Υποχρωμία	HbF 6-50%		
		Μικροκυττάρωση	HbA 5-60%		
HbE β <sup>0</sup> -θαλασσαιμία	HbE/β <sup>0</sup>	Αιμοσφαρίνη <8 g/dL	HbE έως και 85%	Αντίστοιχα με αυτά της μείζονας θαλασσαιμίας	
		Μέσος όγκος ερυθρών <60 fl	HbA2 <5%		
		Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης <20 pg	HbF 15-25%		
Αιμοσφαιρινοπάθειες με ασταθή αιμοσφαιρίνη	HbX (περίπου 150 διαφορετικές παραλλαγές HbX/HbA)	Ποικίλη αιμοσφαιρίνη έως σημαντική αναιμία	HbX 20%	Μεταβλητή, μερικές φορές εξαρτώμενη από μετάγγιση χρόνια αιμολυτική αναιμία	
		Σωματία Heinz	HbA2 3-4%		
		Αιμόλυση που προκαλείται από ιογενείς λοιμώξεις/ιατρικά φάρμακα	HbF <5%		

Μη φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες με διαταραχές στη λειτουργία μεταφοράς O <sub>2</sub>	Διαφορετικές παραλλαγές	Πολυκυτταραιμία	Διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της ανωμαλίας	Συγγενής κυάνωση με ανωμαλίες της αιμοσφαιρίνης M
		Αυξημένη μεθαιμοσφαιρίνη		Συγγενής πολυκυτταραιμία με ανωμαλίες της αιμοσφαιρίνης που προκαλούν υψηλή συγγένεια για το O <sub>2</sub>

## 1.5. Διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών

### 1.5.1. Ενδείξεις για έλεγχο αιμοσφαιρίνης

Ο έλεγχος της αιμοσφαιρίνης ενδείκνυται ιδιαίτερα στις ακόλουθες περιπτώσεις (10)(11):

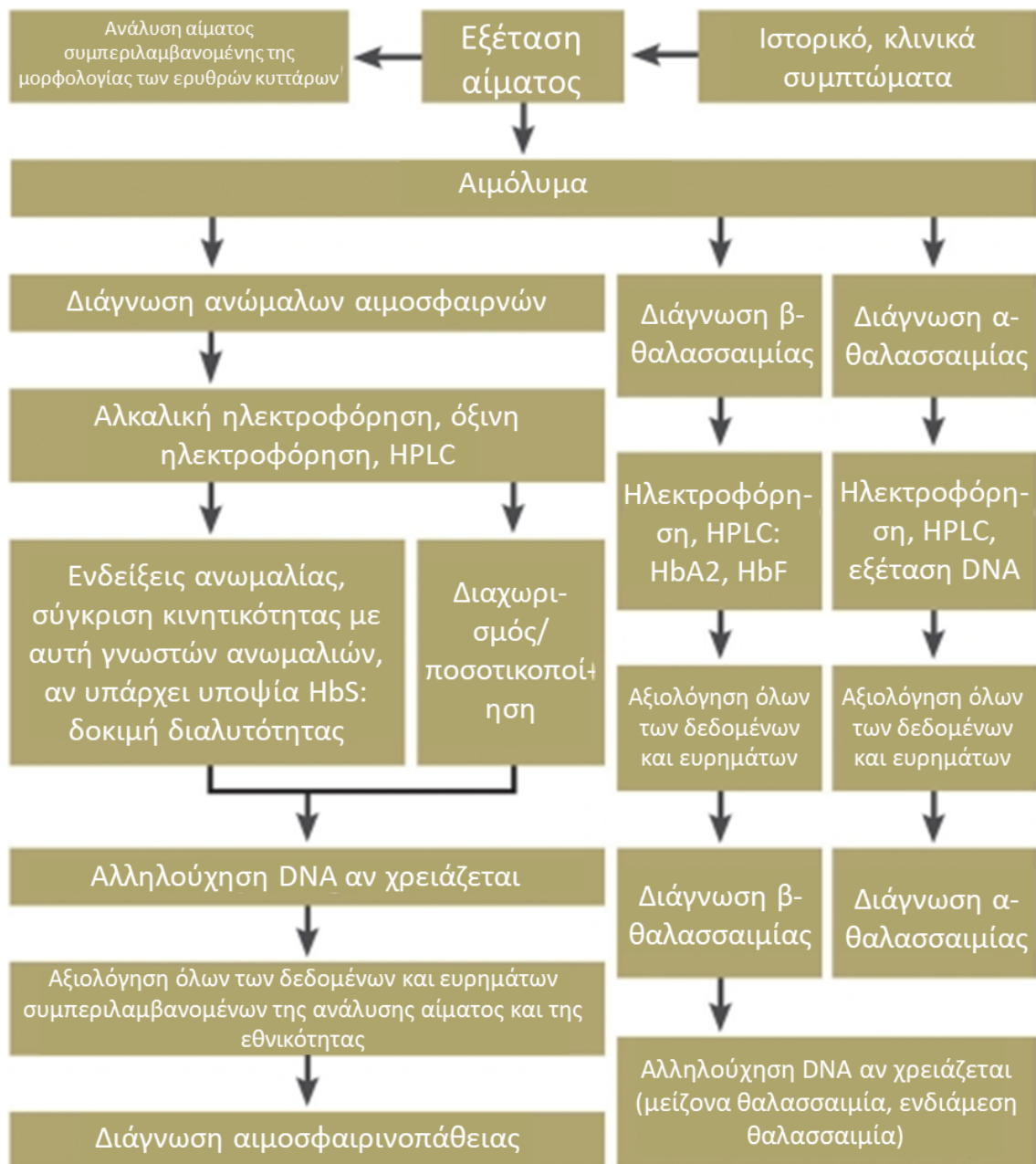
- Η μικροκυτταρική υποχρωμική αναιμία μετά από έλλειψη σιδήρου έχει αποκλειστεί
- Χρόνια αιμολυτική αναιμία
- Κρίσεις αγγειακής εξάλειψης ασαφούς αιτιολογίας σε ασθενείς από περιοχές στις οποίες η HbS ή/και η HbC είναι ευρέως διαδεδομένη
- Αναιμία που προκαλείται από φάρμακα
- Ερυθροκυττάρωση και/ή κυάνωση που προκαλείται από αιματολογικούς παράγοντες
- Εμβρυϊκός ύδρωπας αδιευκρίνιστης αιτιολογίας
- Πρόληψη (έλεγχος μελών της οικογένειας, διάγνωση συντρόφων για γενετική συμβουλευτική)
- Προγεννητική διάγνωση

### 1.5.2. Διάγνωση

Η διάγνωση της αιμοσφαιρινοπάθειας στην κλινική πρακτική περιλαμβάνει τη μέτρηση του αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, δεικτών ερυθροκυττάρων και μια εξέταση αιμοσφαιρίνης (ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης και/ή χρωματογραφία). Συχνά απαιτούνται εξειδικευμένες δοκιμές σε εγκαταστάσεις που πληρούν τις προϋποθέσεις



για το σκοπό αυτό (11)(12)(13). Η Εικόνα 2 δείχνει ένα σχέδιο δοκιμών για βήμα προς βήμα διάγνωση και περιλαμβάνει επίσης ενδείξεις για εξέταση DNA.



Εικόνα 2. Σχέδιο δοκιμών για τη διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών (9).

## Κεφάλαιο 2. Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα

Τα σύνδρομα θαλασσαιμίας, τα οποία είναι κληρονομικές ασθένειες, χαρακτηρίζονται από έλλειψη μιας από τις υπομονάδες σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης ή η αισθητά μειωμένη συγκέντρωση αυτής της υπομονάδας. Στις άλφα (α)-θαλασσαιμίες, υπάρχει απουσία ή μειωμένη παραγωγή υπομονάδων α-σφαιρίνης, ενώ στις βήτα (β)-θαλασσαιμίες, υπάρχει απουσία ή μειωμένη παραγωγή υπομονάδων β-σφαιρίνης. Σπάνιες θαλασσαιμίες που επηρεάζουν την παραγωγή υπομονάδων δέλτα (δ)- ή γάμμα (γ)-σφαιρίνης έχουν επίσης περιγραφεί αλλά δεν είναι κλινικά σημαντικές διαταραχές. Παρουσιάζεται επίσης συνδυασμένη ανεπάρκεια των υπομονάδων δ + β-σφαιρίνης ή όλων των υπομονάδων σφαιρίνης τύπου β (1).

### 2.1. β-θαλασσαιμία

Οι β-θαλασσαιμίες μπορούν περαιτέρω να χωριστούν σε δύο ομάδες: β<sup>+</sup>-θαλασσαιμίες, στις οποίες παράγονται κάποιες δομικά φυσιολογικές υπομονάδες β-σφαιρίνης και τις β<sup>0</sup>-θαλασσαιμίες, στις οποίες δεν συμβαίνει καθόλου φυσιολογική σύνθεση ούτε συσσώρευση υπομονάδων β-σφαιρίνης. Πάνω από 200 διακριτές μεταλλάξεις έχουν ανακαλυφθεί, υποδεικνύοντας μια εξαιρετικά ποικιλόμορφη γενετική βάση για τις β-θαλασσαιμίες (14). Οι μεταλλάξεις που προκαλούν β-θαλασσαιμία συνήθως επηρεάζουν ένα μεμονωμένο νουκλεοτίδιο ή έναν μέτριο αριθμό νουκλεοτιδίων στο γονίδιο της β-σφαιρίνης. Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί ασυνήθιστες παραλλαγές της θαλασσαιμίας που προκλήθηκαν από διαγραφή του γονιδίου. Μία από αυτές τις διαγραφές προκύπτει από "άνιση" διασταύρωση μεταξύ των συνδεδεμένων και μερικώς ομόλογων γονιδίων δ- και β-σφαιρίνης, που σχηματίζει το γονίδιο Lepore, ένα γονίδιο σύντηξης δβ-σφαιρίνης με χαμηλό επίπεδο έκφρασης. Οι δβ-θαλασσαιμίες, οι εγδβ-θαλασσαιμίες και η κληρονομική επιμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH) προκαλούνται από μεγάλες διαγραφές που περιλαμβάνουν ολόκληρο ή μέρος του συμπλέγματος γονιδίων β-σφαιρίνης (1).

Ο κλινικός φαινότυπος αυτών των διαταραχών είναι σχετικά ομοιογενής παρά την έντονη ετερογένεια στη μοριακή βάση των β-θαλασσαιμιών. Αυτό οφείλεται στην κοινή παθοφυσιολογία τους, η οποία περιλαμβάνει έλλειψη τετραμερών HbA και υπερβολική συσσώρευση ελεύθερων υπομονάδων που δεν είναι σε θέση να

σηματίσουν τετραμερή αιμοσφαιρίνης λόγω έλλειψης υπομονάδων β-σφαιρίνης (3). Στους ετεροζυγώτες (ελάσσονα β-θαλασσαιμία), υπάρχει ήπια έως μέτρια υποχρωμική μικροκυτταρική αναιμία, χωρίς ενδείξεις αιμόλυσης, ενώ στους ομοζυγώτες ή σύνθετους ετεροζυγώτες (μείζονα β-θαλασσαιμία), υπάρχει συνήθως σοβαρή αιμολυτική εξαρτώμενη από μετάγγιση αναιμία που σχετίζεται με αξιοσημείωτη αναποτελεσματική ερυθροποίηση με αποτέλεσμα την καταστροφή των πρόδρομων ερυθροειδών κυττάρων στο μυελό των οστών (1).

Ο όρος «β-ενδιάμεση θαλασσαιμία» αναφέρεται σε μια λιγότερο διαδεδομένη κλινική οντότητα. Μια μέτρια έως σοβαρή, μερικώς αντιρροπούμενη αιμολυτική αναιμία χαρακτηρίζει αυτήν την κλινική διαταραχή, αλλά δεν απαιτεί συνεχιζόμενη θεραπεία μετάγγισης για να διατηρηθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία του ασθενούς σε αποδεκτά επίπεδα. Ωστόσο, σποραδικές μεταγγίσεις μπορεί να είναι απαραίτητες εάν η αναιμία επιδεινωθεί λόγω σχετικών επιπλοκών. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μια πιο ήπια νόσο επειδή υπάρχει λιγότερο σοβαρή ανισορροπία της υπομονάδας α- προς μη-α-σφαιρίνης από ό,τι σε τυπικούς μείζονες ασθενείς β-θαλασσαιμίας, με αποτέλεσμα τη μικρότερη συσσώρευση ελεύθερων α-υπομονάδων που προκαλούν την αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Υπάρχουν διάφορες πιθανές αιτίες για μια τέτοια μειωμένη ανισορροπία υπομονάδας α- προς μη-α-σφαιρίνης, όπως: κληρονομικότητα ηπιότερων μεταλλάξεων β<sup>+</sup>-θαλασσαιμίας με λιγότερο σοβαρή από το συνηθισμένο ανεπάρκεια παραγωγής υπομονάδων β-σφαιρίνης, συνκληρονομικότητα μιας μορφής α-θαλασσαιμίας ή ταυτόχρονη κληρονομικότητα άλλου γενετικού χαρακτηριστικού που σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή της γ-υπομονάδας της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Η πλειοψηφία των ατόμων με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία φέρουν δύο μεταλλαγμένα γονίδια β-σφαιρίνης. Αυτοί έχουν γονότυπο παρόμοιο με αυτόν της μείζονος θαλασσαιμίας, αλλά μία από τις προαναφερθείσες αιτίες επηρεάζει τον φαινότυπο τους. Η λεγόμενη «κυρίαρχη θαλασσαιμία» είναι μια σπάνια μορφή ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας που παράγεται από ετεροζυγωτία για ένα μόνο γονίδιο μεταλλαγμένης β-σφαιρίνης που συνδέεται με τη σύνθεση μιας πολύ ασταθούς υπομονάδας β-σφαιρίνης που καταστρέφει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, με αντίστοιχο τρόπο όπως οι πολλές ελεύθερες υπομονάδες (15).

Οι δβ-θαλασσαιμίες συνδέονται με πλήρη έλλειψη σχηματισμού υπομονάδων β-σφαιρίνης, αν και είναι κλινικά λιγότερο σοβαρές από τις τυπικές περιπτώσεις β<sup>0</sup>-

θαλασσαιμίας λόγω ενός επίμονα υψηλού επιπέδου έκφρασης της υπομονάδας εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης που μειώνει τον βαθμό περίσσειας α-υπομονάδας. Οι εγδβ-θαλασσαιμίες συνδέονται με την αιμολυτική αναιμία των νεογνών, ωστόσο αυτό υποχωρεί μέσα στους πρώτους μήνες της ζωής, αφήνοντας τους ενήλικες με έναν φαινότυπο γνωστό ως ήπια θαλασσαιμία. Αν και η κατάσταση της ΗΡFH συνήθως θεωρείται ότι εμπίπτει στο φάσμα της β-θαλασσαιμίας, δεν είναι τεχνικά μια μορφή β-θαλασσαιμίας επειδή δεν συνδέεται με μια μεγάλη ανισορροπία α- προς μη α-υπομονάδων σφαιρίνης (1).

### 2.1.1. Επιδημιολογία

Ετησίως υπολογίζεται ότι γεννιούνται 68.000 ασθενείς με β-θαλασσαιμία παγκοσμίως. Οι φορείς υπολογίζεται ότι είναι περίπου 80–90 εκατομμύρια παγκοσμίως, ή περίπου το 1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού (16). Η Μεσόγειος, η Μέση Ανατολή και η Νοτιοανατολική και Κεντρική Ασία έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά επικράτησης μεταλλάξεων β-θαλασσαιμίας παγκοσμίως. Ο επιπολασμός είναι επίσης παράλληλος με αυτόν της ελονοσίας, καθώς η φορείς β-θαλασσαιμίας έχουν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης, το οποίο προκαλεί επιλεκτική πίεση για την υψηλή συχνότητα φορέων σε αυτούς τους πληθυσμούς. Η γονιδιακή μετατόπιση και το φαινόμενο του ιδρυτή είναι άλλοι λόγοι για τους οποίους η β-θαλασσαιμία είναι πιο συχνή στις περιοχές που αναφέρθηκαν παραπάνω (17).

### 2.1.2. Παθοφυσιολογία

Δύο αλυσίδες α-σφαιρίνης και δύο αλυσίδες μη α-σφαιρίνης ενώνονται για να σχηματίσουν την τετραμερή αιμοσφαιρίνη. Μέχρι την ηλικία των έξι μηνών, η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF), η οποία έχει δύο αλυσίδες α- και δύο αλυσίδες γ-, χρησιμεύει ως η κύρια αιμοσφαιρίνη του σώματος. Η αιμοσφαιρίνη Α (HbA), η οποία αποτελείται από δύο α-αλυσίδες και δύο β-αλυσίδες, αποτελεί την πλειοψηφία της αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων. Η αιμοσφαιρίνη Α2 (HbA2), η οποία έχει δύο αλυσίδες α- και δύο αλυσίδες δ-, αποτελεί ένα μικρότερο τμήμα της αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων (18).

Υπάρχουν δύο στάδια στην παθοφυσιολογία της β-θαλασσαιμίας. Πρώτον, υπάρχει μείωση της σύνθεσης αιμοσφαιρίνης που οδηγεί σε αναιμία και αύξηση των HbF και HbA2 λόγω μείωσης των αλυσίδων β- που απαιτούνται για την παραγωγή HbA.

Επιπλέον, η σχετική περίσσεια α-αλυσίδων δημιουργεί αδιάλυτα συμπλέγματα α-αλυσίδας που επιδεινώνουν σημαντικά την ενδομυελική αιμόλυση στη μείζονα και ενδιάμεση β-θαλασσαιμία. Τα αποτελέσματα αυτής της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης είναι σοβαρή αναιμία, υπερπλασία ερυθροειδών, ανάπτυξη μυελού των οστών και εξωμυελική αιμοποίηση. Ακόμα, οστικές δυσπλασίες, συνήθως στα οστά του προσώπου που δημιουργούν μετωπιαία προεξοχή και προεξοχή της άνω γνάθου, προκαλούνται από τη διεύρυνση του μυελού των οστών. Η βιοχημική σηματοδότηση από την επέκταση του μυελού που περιλαμβάνει την οδό μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών αναστέλλει την παραγωγή εψιδίνης προκαλώντας υπεραπορρόφηση σιδήρου (19). Οι ασθενείς με ανεπαρκή θεραπεία και οι ασθενείς που εξαρτώνται από μετάγγιση διατρέχουν κίνδυνο υπερφόρτωσης σιδήρου που βλάπτει τα άκρα όργανα. Η ηπατοσπληνομεγαλία από εξωμυελική αιμοποίηση και συνεχιζόμενη αιμόλυση προκαλεί επίσης θρομβοπενία και ηπατική δυσλειτουργία (18).

Ως αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής HbA, η ελάσσονα β-θαλασσαιμία προκαλεί μικροκυττάρωση και, το πολύ, μέτρια αναιμία. Τα άτομα με ελάσσονα β-θαλασσαιμία έχουν ένα γονίδιο β-σφαιρίνης που δεν επηρεάζεται, επομένως μπορεί να παράγουν αρκετή αιμοσφαιρίνη για να καλύψει τις φυσιολογικές ανάγκες του σώματος χωρίς να αυξάνει σημαντικά την υπερπλασία των ερυθρών. Επιπλέον, μια αύξηση σε άλλους τύπους αιμοσφαιρίνης, κυρίως HbA<sub>2</sub>, αντισταθμίζει την ανεπάρκεια αιμοσφαιρίνης (18).

Στον ετερόζυγο φορέα β-θαλασσαιμίας, η β-θαλασσαιμία μπορεί επίσης να συνυπάρχει με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες (όπως η αιμοσφαιρίνη S, C και E) και να οδηγήσει σε μια ποικιλία κλινικά σοβαρών αναιμιών. Κλινικά συγκρίσιμη με τη β-θαλασσαιμία, η δβ-θαλασσαιμία προκύπτει από την απώλεια των κοντινών γονιδίων δ και β. Δεδομένου ότι η αλυσίδα δ επηρεάζεται επίσης, η παθοφυσιολογία της δβ-θαλασσαιμίας είναι παρόμοια με αυτή της β-θαλασσαιμίας, με την εξαίρεση ότι δεν παρατηρείται αύξηση της HbA<sub>2</sub> (18).

### 2.1.3. Θεραπεία

#### 2.1.3.1. Μείζονα θαλασσαιμία

Μετά τη διάγνωση, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε αιματολογικό κέντρο για συμβουλευτική και για να αποφασίσουν για τη θεραπεία και, εάν χρειάζεται, για τακτική αξιολόγηση της διάγνωσης.

Η τρέχουσα διεθνής πρότυπη θεραπεία (20)(21)(22) βασίζεται στα αποτελέσματα μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλες τοποθεσίες στην Αγγλία (23) και στις ΗΠΑ (7) και αναφέρεται στις διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική για παιδιά και εφήβους (22) (AWMF/II/ 025–017.htm).

#### **Θεραπευτική θεραπεία**

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής εάν βρεθεί δότης (24).

#### **Υποστηρικτική θεραπεία**

Η υποστηρικτική θεραπεία για τη μείζονα θαλασσαιμία περιλαμβάνει δια βίου τακτικές μεταγγίσεις σε συνδυασμό με αποτελεσματική αφαίρεση σιδήρου (22). Η βλάβη οργάνων που σχετίζεται με την αιμοσιδήρωση απαιτεί ειδική πρόσθετη θεραπεία (25)(26).

- Θεραπεία μετάγγισης: Επαναλαμβανόμενα επίπεδα συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης μικρότερα από 8 g/dL αποτελούν ένδειξη για έναρξη θεραπείας μετάγγισης. Το αρχικό επίπεδο στόχου αιμοσφαιρίνης είναι 9 έως 10,5 g/dL. Η συνιστώμενη συχνότητα μεταγγίσεων είναι συνήθως μία κάθε τρεις εβδομάδες. Ο όγκος μετάγγισης είναι συνήθως 12 έως 14 mg/kg σωματικού βάρους με διάλυμα συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων με αιματοκρίτη 60%. Τα στοχευόμενα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι 13 έως 13,5 g/dL (9).
- Φαρμακευτική θεραπεία για την απομάκρυνση του σιδήρου (θεραπεία χηλίωσης): Η αφαίρεση σιδήρου ενδείκνυται όταν η συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό υπερβαίνει επανειλημμένα τα 1000 ng/mL (22).
- Αφαίρεση σιδήρου με χρήση δεφεροξαμίνης: Η τυπική θεραπεία με δεφεροξαμίνη είναι μια ημερήσια υποδόρια έγχυση (για αρκετές ώρες) σε δόση 20 – 40 – 50 mg/kg σωματικού βάρους, 5 έως 7 ημέρες την εβδομάδα. Η

προσαρμογή της δόσης βασίζεται σε μηνιαίες δοκιμές της συγκέντρωσης φερριτίνης ορού. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές παρενέργειες της δεφεροξαμίνης (μειωμένη ανάπτυξη, βλάβες στα οστά, απώλεια ακοής υψηλής συχνότητας, βλάβη στον αμφιβληστροειδή) (22).

- Αφαίρεση σιδήρου με deferasirox: Το Deferasirox είναι ένας καλά ανεκτός χηλικός παράγοντας σιδήρου σε μορφή δισκίου και αποτελεί βασικό παράγοντα στη θεραπεία αφαίρεσης σιδήρου (25)(26). Ωστόσο, πρόκειται για ένα σχετικά νέο φάρμακο για το οποίο δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες. Μια τυπική δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα συνιστάται για ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία μετάγγισης. Αυτή η δόση πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τη μηνιαία μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η ακοκκιοκυτταραιμία και η ηπατική ανεπάρκεια (25)(26). Τα επίπεδα σιδήρου στο ήπαρ πρέπει να μετρώνται κάθε δύο χρόνια.

### **Σπληνεκτομή**

Η σπληνεκτομή ενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερβολικής διόγκωσης του σπλήνα με αυξημένη ανάγκη για μεταγγίσεις και υπερσπληνισμό (9).

#### *2.1.3.2. Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία*

Άτομα με αναιμία και αδυναμία διατήρησης σταθερών επιπέδων αιμοσφαιρίνης άνω των 8 g/dL καθώς και ασθενείς που έχουν προβλήματα από σημαντικές αυξήσεις στην ερυθροποίηση θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μετάγγισης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία συνεχούς μετάγγισης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μαζί με την κατάλληλη θεραπεία χηλίωσης θα πρέπει να θεωρείται ως εναλλακτική λύση στις μεταγγίσεις κατά διαστήματα (27).

#### *2.1.3.3. Ελάσσονα β-θαλασσαιμία*

Σε αυτούς του ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή αναιμία συχνά συστήνεται η λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος (0,5 mg/ημέρα από το στόμα). Εκτός εάν υπάρχει ταυτόχρονη έλλειψη σιδήρου, τα συμπληρώματα σιδήρου αντενδείκνυται (9).

## 2.2. α-θαλασσαιμία

Τα σύνδρομα α-θαλασσαιμίας, σε αντίθεση με τις β-θαλασσαιμίες, που συνήθως προκαλούνται από σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου β-σφαιρίνης, ταξινομούνται ανάλογα με τον αριθμό των γονιδίων α-σφαιρίνης που διαγράφονται (ή μεταλλάσσονται):

- Διαγραφή ενός γονιδίου: α<sup>+</sup>-θαλασσαιμία
- Διαγραφή δύο γονιδίων στο ίδιο χρωμόσωμα (*cis*): α<sup>0</sup>-θαλασσαιμία
- Διαγραφή δύο γονιδίων σε διαφορετικά χρωμοσώματα (*trans*): ομόζυγη α<sup>+</sup>-θαλασσαιμία
- Διαγραφή τριών γονιδίων: αιμοσφαιρινοπάθεια H
- Διαγραφή τεσσάρων γονιδίων: εμβρυϊκός ύδρωπας ή σύνδρομο Hb Bart
- Αν και είναι σχετικά σπάνιες, έχουν επίσης χαρακτηριστεί μορφές α-θαλασσαιμίας χωρίς διαγραφή γονιδίου .

Κλινικά, όταν μόνο ένα από τα τέσσερα γονίδια α-σφαιρίνης διαγράφονται αναφέρεται συχνά ως η κατάσταση «σιωπηλού φορέα» για την α-θαλασσαιμία, καθώς δεν συνδέεται με μείζονες αιματολογικές ανωμαλίες. Η διαγραφή δύο γονιδίων α-σφαιρίνης μπορεί να συμβεί με δύο μορφές: (α) στα ίδια χρωμοσώματα ή σε *cis* ή (β) σε αντίθετα χρωμοσώματα, ή σε *trans*, που είναι η ομόζυγη κατάσταση για τη διαγραφή ενός γονιδίου, ή ομόζυγη α<sup>+</sup>-θαλασσαιμία. Ο *trans* γονότυπος είναι πολύ διαδεδομένος σε άτομα αφρικανικής καταγωγής, ενώ ο γονότυπος *cis* είναι ιδιαίτερα κοινός στους ασιατικούς πληθυσμούς. Παρόμοιος με τον φαινότυπο του χαρακτηριστικού β-θαλασσαιμίας αλλά λιγότερο σοβαρός, ο κλινικός φαινότυπος και των δύο γονότυπων είναι ήπια υποχρωμική, μικροκυτταρική αναιμία χωρίς αιμόλυση (1).

Η αιμοσφαιρινοπάθεια H είναι μια αντιρροπούμενη αιμολυτική αναιμία που τυπικά δεν απαιτεί θεραπεία με μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και χαρακτηρίζεται από διαγραφή (ή αισθητά μειωμένη έκφραση) τριών γονιδίων σφαιρίνης. Η υπερβολική συσσώρευση υπομονάδων β-σφαιρίνης που αυτοσυγκεντρώνονται σε τετραμερή β-αλυσίδας είναι αυτή που προκαλεί αιμόλυση. Σε αντίθεση με τις β-θαλασσαιμίες, όπου μια περίσσεια υπομονάδων α-σφαιρίνης σχηματίζει γρήγορα ένα αδιάλυτο συσσωμάτωμα, μια περίσσεια αλυσίδων β-σφαιρίνης σχηματίζει τετραμερή τα οποία συνήθως είναι διαλυτά (1).



Η απώλεια και των τεσσάρων γονιδίων της σφαιρίνης συνήθως οδηγεί σε θάνατο στο τέλος της εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά τον τοκετό. Επειδή τα τετραμερή γ-σφαιρίνης είναι σχετικά ασταθή κατακρημνίζονται καθώς γερνούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, δημιουργώντας σώματα εγκλεισμού που βλάπτουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και μειώνουν τη μακροζωία τους (28). Αυτή η κατάσταση είναι γνωστή ως εμβρυϊκός ύδρωπας ή σύνδρομο Hb Bart. Η Hb Bart συντίθεται από τέσσερις υπομονάδες γ-σφαιρίνης, ένα τετραμερές που είναι φτωχό στη μεταφορά οξυγόνου επειδή έχει εξαιρετικά υψηλή συγγένεια οξυγόνου (σχεδόν τόσο υψηλή όσο της μιοσφαιρίνης) και δεν απελευθερώνει οξυγόνο στους ιστούς υπό φυσιολογικές συνθήκες. Ως αποτέλεσμα, το νεογέννητο βιώνει οξεία υποξία που οδηγεί σε εμβρυϊκό ύδρωπα, καθώς τα ερυθρά αιμοσφαίρια του στερούνται HbF ή HbA και περιέχουν κυρίως Hb Bart. Μόνο λίγες περιπτώσεις έχουν σωθεί με ενδομήτριες μεταγγίσεις, αλλά αυτά τα παιδιά εξακολουθούν να χρειάζονται βοήθεια μετάγγισης εφ' όρου ζωής, όπως ακριβώς κάνουν τα παιδιά με μείζονα β-θαλασσαιμία (1).

Στη Νοτιοανατολική Ασία έχει καταγραφεί μια μορφή μη-διαγραφικής α-θαλασσαιμίας γνωστή ως Hb Constant Spring. Αυτή προκαλείται από μια μετάλλαξη τερματισμού της αλυσίδας, η οποία προκαλεί τη δημιουργία μιας επιμήκους υπομονάδας α-σφαιρίνης που συσσωρεύεται ακόμη και σε πολύ μικρές ποσότητες στα ερυθρά αιμοσφαίρια εκείνων που επηρεάζονται. Όταν κληρονομείται ταυτόχρονα με τη διαγραφή α<sup>0</sup>-cis στο άλλο χρωμόσωμα, προκύπτει μια μορφή αιμοσφαιρινοπάθειας H που είναι πιο σοβαρή από την τυπική αιμοσφαιρινοπάθεια H που σχετίζεται με πλήρη διαγραφή τριών γονιδίων α-σφαιρίνης (28).

Υπάρχουν δύο σύνδρομα α-θαλασσαιμίας που προκαλούνται από *de novo* ή επίκτητες μεταλλάξεις που επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων α-σφαιρίνης επιπλέον αυτών των μορφών α-θαλασσαιμίας που κληρονομούνται σύμφωνα με τη μεντελική γενετική: (α) το σύνδρομο α-θαλασσαιμία με νοητική υστέρηση και (β) η επίκτητη α-θαλασσαιμία που σχετίζεται με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (29).

Όσον αφορά το σύνδρομο α-θαλασσαιμίας με νοητική υστέρηση υπάρχουν δύο υποτύποι: ο ένας σχετίζεται με πολύ μεγάλες διαγραφές που αφορούν τα γονίδια της α-σφαιρίνης και τα παρακείμενα γονίδια στο χρωμόσωμα 16, που δεν κληρονομούνται από έναν γονέα και φαίνεται να έχουν προκύψει *de novo* κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης (σύνδρομο ATR-16), ενώ το άλλο σχετίζεται με δομικά φυσιολογικά

γονίδια α-σφαιρίνης και προκαλείται από μεταλλάξεις βλαστικής σειράς σε ένα γονίδιο μεταγραφικού παράγοντα που βρίσκεται στο χρωμόσωμα X (το σύνδρομο ATR-X). Ο μεταγραφικός παράγοντας που κωδικοποιείται, γνωστός ως ATRX, είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της έκφρασης του γονιδίου α-σφαιρίνης (29).

Μερικοί ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα εμφανίζουν ανωμαλίες στα ερυθρά αιμοσφαίρια που συνάδουν με επίκτητη αιμοσφαιρινοπάθεια Η. Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο είναι μια κλωνική διαταραχή του μυελού των οστών που χαρακτηρίζεται από εξασθενημένη αιμοποίηση, κυτταροπενία και ανώμαλη διαφοροποίηση του μυελού. Αυτοί οι ασθενείς έχουν δομικά φυσιολογικά γονίδια α-σφαιρίνης, αλλά η έκφρασή τους δεν είναι φυσιολογική. Το γονίδιο *ATRX*, το οποίο μεταβάλλεται στο σύνδρομο της α-θαλασσαιμίας με νοητική υστέρηση, έχει αναγνωριστεί ως το μοριακό θεμέλιο για τη μειωμένη έκφραση του γονιδίου α-σφαιρίνης σε αυτή την ασθένεια. Σε αντίθεση με το σύνδρομο α-θαλασσαιμίας με νοητική υστέρηση, το σύνδρομο επίκτητη α-θαλασσαιμίας που σχετίζεται με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα έχει πιο σοβαρή διαταραχή της έκφρασης του γονιδίου α-σφαιρίνης (29).

### 2.2.1. Επιδημιολογία

Λόγω της προστατευτικής δράσης που έχει η α-θαλασσαιμία έναντι της ελονοσίας, τα χαρακτηριστικά της α-θαλασσαιμίας μπορεί να υπάρχουν σε έως και 90% του πληθυσμού σε περιοχές με υψηλά ποσοστά της νόσου. Έτσι, η αιμοσφαιρίνη Η είναι πιο διαδεδομένη σε θερμότερες περιοχές. Η Μέση Ανατολή, η περιοχή της Μεσογείου και η Νοτιοανατολική Ασία έχουν τους πληθυσμούς με τα υψηλότερα κρούσματα. Η πιο διαδεδομένη ποικιλία α-θαλασσαιμίας χωρίς διαγραφή είναι το Hemoglobin Constant Spring. Το Hemoglobin Constant Spring εντοπίζεται στο 1-2% των ανθρώπων στη βορειοανατολική Ταϊλάνδη, 5-8% των ανθρώπων στη νότια Κίνα και στο 1/4 των γυναικών σε μια ομάδα εθνικής μειονότητας στο Βιετνάμ (30).

### 2.2.2. Παθοφυσιολογία

Η χρόνια υποχρωμική μικροκυτταρική αναιμία και η αιμολυτική αναιμία από την αιμοσφαιρίνη Η μπορεί να επιδεινωθούν σε περιόδους οξειδωτικού στρες. Ουσιαστικά, αυτό μπορεί να περιγραφεί ως υπερβολική αιμόλυση και αναποτελεσματική

ερυθροποίηση. Η μικροκυτταρική υποχρωμική αναιμία προκαλείται από κακή σύνθεση αιμοσφαιρίνης ως αποτέλεσμα μειωμένης σύνθεσης α-αλυσίδας και κυτταρικής υπερυδάτωσης. Δεν είναι σαφές τι προκαλεί την υπερυδάτωση σε άτομα με α-θαλασσαιμία. Σύμφωνα με μια εξήγηση, ο συμμεταφορέας K-Cl σταματά να λειτουργεί νωρίς, αποτρέποντας την τυπική απώλεια K-Cl και νερού που συμβαίνει κατά την αναδιαμόρφωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (31).

Η αιμοσφαιρίνη Η παρουσιάζει επίσης μειωμένη επιβίωση, 12 έως 19 ημέρες σε αντίθεση με το τυπικό που είναι 28 έως 37 ημέρες. Αυτό οφείλεται σε δύο κύριους παράγοντες: ανώμαλη μεμβράνη ερυθρών αιμοσφαιρίων με αυξημένη ακαμψία και αυξημένα σωματίδια εγκλεισμού. Τα σωματίδια εγκλεισμού πιστεύεται ότι είναι συσσωματώματα τετραμερούς β-αλυσίδας που σχηματίζονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα βλάπτουν πριν αφαιρεθούν από τον σπλήνα. Προτείνεται επίσης ότι αυτά τα σωματίδια εγκλεισμού αυξάνουν την ευπάθεια στο οξειδωτικό στρες (31).

### 2.2.3. Θεραπεία

Στις ήπιες μορφές α-θαλασσαιμίας δεν είναι απαραίτητη η θεραπεία και δεν συνιστάται η συμπλήρωση σιδήρου (εκτός από περιπτώσεις ανεπάρκειας σιδήρου) (22). Η πορεία της θεραπείας της αιμοσφαιρινοπάθειας Η καθορίζεται από τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας, η οποία μπορεί να διαφέρει πολύ. Σπάνια συνιστώνται μεταγγίσεις, ενώ η αναιμία υποκαθίσταται από τακτική πρόσληψη φολικού οξέος (για παράδειγμα, 5 mg/εβδομάδα) (22). Δεν συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (εκτός εάν υπάρχει ταυτόχρονη ανεπάρκεια σιδήρου). Σε περίπτωση συνδρόμου Hb Bart απαιτούνται μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τη γέννηση. Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων πραγματοποιείται όταν είναι εφικτό (32).

## Κεφάλαιο 3. Ποιοτικές διαταραχές δομής αιμοσφαιρίνης

### 3.1. Δρεπανοκυτταρικές διαταραχές

Η δρεπανοειδής αιμοσφαιρίνη (HbS) προκύπτει από μια υποκατάσταση αμινοξέος στο έκτο υπόλειμμα της υπομονάδας β-σφαιρίνης: β<sup>6</sup>-Glu→Val. Το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό, γνωστό και ως HbAS, ή ετερόζυγο για αυτή την παραλλαγή της αιμοσφαιρίνης επηρεάζει περίπου το 8% των Αφροαμερικανών. Επειδή οι ετεροζυγώτες HbAS έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να επιβιώσουν από τα επακόλουθα της ελονοσίας που προκαλείται από το *P. falciparum*, ο επιπολασμός του HbAS είναι σημαντικά υψηλότερος και μπορεί να φτάσει πάνω από 30% σε ορισμένες ομάδες στην ισημερινή Αφρική, όπου η ελονοσία είναι ενδημική. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια από άτομα με HbAS συνήθως περιλαμβάνουν 40% HbS και 56–58% HbA. Οι ασθενείς με HbAS είναι συχνά ασυμπτωματικοί. Δρεπανοκυτταρικά συμπτώματα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας εμφανίζονται μόνο σε άτομα με σοβαρή υποξία (1).

Η διαδικασία πολυμερισμού της δεοξυ-HbS έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη πολυκλωνικών ινών, οι οποίες δημιουργούν ένα πήκτωμα και αλλάζουν το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων από αμφίκιλλους δίσκους σε επιμήκεις ημισελήνους σε ασθενείς που είναι ομόζυγοι για την πάθηση που είναι γνωστή ως δρεπανοκυτταρική αναιμία ή HbSS. Μετά την ανακατανομή του οξυγόνου στην αιμοσφαιρίνη, η αντίδραση δρεπανοποίησης/πολυμερισμού μπορεί να αντιστραφεί. Ένα ερυθρό αιμοσφαίριο μπορεί έτσι να περάσει από πολυάριθμους γύρους δρεπάνωσης και ξεδρεπάνωσης. Τα δρεπανοειδή έχουν δύο κύρια παθοφυσιολογικά αποτελέσματα (1):

1. Μια χρόνια αιμολυτική αναιμία και πρόωρη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων προκύπτουν από επαναλαμβανόμενους κύκλους δρεπάνωσης, που βλάπτουν τη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και προκαλούν ανωμαλίες διαπερατότητας και κυτταρική αφυδάτωση.
2. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι άκαμπτα, κάνουν το αίμα πιο παχύρρευστο και εμποδίζουν τη ροή στα τριχοειδή, η οποία οδηγεί σε υποξία των ιστών, κυτταρικό θάνατο, νέκρωση ιστού και προοδευτική βλάβη οργάνων εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Οι κρίσεις αγγειοαποφρακτικού πόνου είναι ένα κοινό όνομα για τις οξείες κρίσεις πόνου που παρουσιάζουν οι ασθενείς.

Μπορεί να υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων των διαφόρων δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων σε ασθενείς με τον ίδιο γονότυπο γονιδίου β-σφαιρίνης ακόμη και μεταξύ αδελφών της ίδιας οικογένειας. Όπως αναφέρεται από τον Lettre (33), αυτή η ετερογένεια μπορεί να προκληθεί από την ταυτόχρονη κληρονομικότητα πολλών χωριστών γενετικών τροποποιητών της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης κληρονόμησης α-θαλασσαιμίας, των ποσοτικών χαρακτηριστικών τύπων που επηρεάζουν το επίπεδο παραγωγής της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και άλλων χαρακτηριστικών. Γενικά, η ποσότητα και η συγκέντρωση της HbS στα ερυθρά αιμοσφαίρια συσχετίζεται άμεσα με την κλινική βαρύτητα των διαφόρων δρεπανοκυτταρικών διαταραχών.

Ο ρυθμός της αντίδρασης σχετίζεται αντιστρόφως με περίπου την 30η δύναμη της αρχικής συγκέντρωσης HbS, υποδεικνύοντας ότι η κινητική των δρεπανοειδών κυττάρων εξαρτάται σαφώς από τη ή τους Ως αποτέλεσμα, ο ρυθμός της αντίδρασης πολυμερισμού μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά από μια μικρή αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης HbS, όπως αυτή που προκαλείται από την ενδοκυτταρική απώλεια νερού και την κυτταρική αφυδάτωση. Ο βαθμός ή ο ρυθμός της δρεπάνωσης και, κατά συνέπεια, η κλινική βαρύτητα, μπορεί να επηρεαστεί από την ποσότητα και το είδος των πρόσθετων μη S αιμοσφαιρινών που υπάρχουν στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η νόσος HbSC σχετίζεται με σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις, με τους ασθενείς με SC να έχουν συχνά αγγειοαποφρακτικές εκδηλώσεις αντίστοιχης βαρύτητας με εκείνους με νόσο SS. Ωστόσο, οι ασθενείς με AS δεν παρουσιάζουν ουσιαστικά καμία νοσηρότητα. Η HbC και η HbA συμπολυμερίζονται σε ίδιο βαθμό με την HbS (34). Δύο ανεξάρτητοι παράγοντες συνωμοτούν για να κάνουν την HbSC ασθένεια. Η παρουσία της HbC στα ερυθρά αιμοσφαίρια ενισχύει σημαντικά την εκροή καλίου και την αφυδάτωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία αυξάνει τη συγκέντρωση της σωματιδιακής αιμοσφαιρίνης και προάγει τον πολυμερισμό. Η δρεπάνωση σε ασθενείς με SC ενισχύεται περαιτέρω από το γεγονός ότι έχουν ~50% HbS, ενώ τα άτομα HbAS έχουν ~40% HbS. Αυτή η διαφορά προκύπτει από το γεγονός ότι οι υπομονάδες α-σφαιρίνης συνδέονται με αρνητικά φορτισμένες β<sup>A</sup>-υπομονάδες πιο εύκολα από τις θετικά φορτισμένες βC-υπομονάδες. Άλλες κλινικά σημαντικές δρεπανοκυτταρικές διαταραχές είναι η δρεπανοειδής/β<sup>0</sup>-θαλασσαιμία, η δρεπανοειδής/β<sup>+</sup>-θαλασσαιμία, η ασθένεια HbSD και η νόσος HbSO-Arab. Η HbD και η HbO-Arab συμμετέχουν πιο εύκολα από την

HbA στη δημιουργία συμπολυμερών με HbS, προκαλώντας την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων (1).

Η ασθένεια που είναι γνωστή ως HbSF ή S/HFPH, η οποία προκύπτει από τη ταυτόχρονη κληρονομικότητα της HbS με την κληρονομική επιμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, είναι μια εκπληκτική απεικόνιση του πώς μια άλλη αιμοσφαιρίνη μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη δρεπάνωση. Αυτή η κατάσταση, στην οποία υπάρχει ~70% HbS και ~30% HbF, είναι κλινικά ασυμπτωματική και αποτελεί αξιοσημείωτη εξαίρεση στον γενικό κανόνα ότι η κλινική βαρύτητα σχετίζεται άμεσα με την ποσότητα (ή %) της HbS στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Δεδομένου ότι η HbF δεν συμμετέχει στη σύνθεση των πολυμερών, η πανκυτταρική κατανομή της HbF σε αυτήν την κατάσταση διασφαλίζει ότι κάθε ερυθρό αιμοσφαίριο έχει συγκέντρωση περίπου 30% HbF, η οποία είναι επαρκής για την αποφυγή της δρεπάνωσης όλων των ερυθρών αιμοσφαιρίων υπό φυσιολογικές συνθήκες. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει όταν τα επίπεδα της HbF ποικίλλουν, όπως στη νόσο HbSS ή στα σύνδρομα δρεπανοειδούς/β-θαλασσαιμίας. Σε αυτές τις διαταραχές η HbF διασπείρεται ετεροκυτταρικά, με αποτέλεσμα να εντοπίζεται μόνο σε ένα υποσύνολο κυττάρων που ονομάζονται F κύτταρα. Αυτό αφήνει τα άλλα κύτταρα, τα οποία στερούνται HbF, ευάλωτα στις αντιδρεπανικές δράσεις της HbF. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, μια σημαντική αύξηση στον αριθμό των κυττάρων F μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στον τρόπο με τον οποίο αυτά τα δρεπανογενή σύνδρομα παρουσιάζονται κλινικά. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον και ενεργή έρευνα για την ανάπτυξη μεθόδων για την αύξηση της σύνθεσης HbF και της παραγωγής F-κυττάρων ως θεραπευτική επιλογή για τις δρεπανοκυτταρικές νόσους (34).

### 3.1.1. Επιδημιολογία

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία από τις πιο συχνές μονογονιδιακές διαταραχές. Οι άνθρωποι στην Υποσαχάρια Αφρική, τη Νότια Ασία, τη Μέση Ανατολή και την περιοχή της Μεσογείου έχουν υψηλό επιπολασμό της νόσου. Ο πιο κοινός γονότυπος είναι η ομόζυγη αιμοσφαιρίνη SS (HbSS) και οι συνήθεις ετερόζυγες καταστάσεις είναι η δρεπανοκυτταρική β<sup>0</sup>-θαλασσαιμία, η δρεπανοκυτταρική β<sup>+</sup>-θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία της αιμοσφαιρίνης (HbSC) (35)(36)(37).

### 3.1.2. Παθοφυσιολογία

Η δομή και η παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων αλλάζουν ως αποτέλεσμα της γενετικής μετάλλαξης που αναφέρεται παραπάνω, η οποία οδηγεί σε πολυμερισμό του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Η προσκόλληση των ερυθροκυττάρων αυξάνεται, και στη συνέχεια σχηματίζονται ετεροκυτταρικά συσσωματώματα, εμποδίζοντας φυσικά τα μικροσκοπικά αιμοφόρα αγγεία και προκαλώντας εντοπισμένη υποξία. Η διαδικασία αυτή προκαλεί αυξημένη παραγωγή HbS, απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών και παραγωγή ελεύθερων ριζών, η οποία συμβάλλει στην παρεμπόδιση της επαναιμάτωσης. Η αιμοσφαιρίνη συνδέεται επίσης με το μονοξειδίο του αζώτου (NO), ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό, και απελευθερώνει οξυγόνο. Η αφυδάτωση αυξάνει την πιθανότητα δρεπανοποίησης και παραγωγής δύσκαμπτων ερυθροκυττάρων. Οι αλλαγές στην ομοιόσταση των κατιόντων, συγκεκριμένα η αύξηση της εκροής καλίου και νερού που προκαλείται από τη συμμεταφορά χλωριούχου καλίου και τα κανάλια Gardos (κανάλι καλίου που εξαρτάται από το ασβέστιο), συμβάλλουν σημαντικά σε αυτή τη διαδικασία. Η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η ενισχυμένη δέσμευση του μονοξειδίου του αζώτου, η αυξημένη προσκόλληση των ουδετερόφιλων και η υπερπηκτικότητα είναι περαιτέρω σχετικές παθολογικές εκβάσεις της νόσου (38).

### 3.1.3. Θεραπεία

Μετά τη διάγνωση, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε αιματολογικό κέντρο για συμβουλευτική και για να αποφασίσουν για τη θεραπεία και, εάν χρειάζεται, για τακτική αξιολόγηση της διάγνωσης. Η τρέχουσα τυπική θεραπεία (20) βασίζεται στα αποτελέσματα μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλες τοποθεσίες στην Αγγλία (23) και στις ΗΠΑ (7) και αναφέρεται στις διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες (22) ([AWMF/II/025-017.htm](http://AWMF/II/025-017.htm)).

#### **Θεραπευτική θεραπεία**

Σε παιδιά κάτω των 16 ετών μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλογενής μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (23). Οι ενδείξεις είναι απόφραξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), ιδιαίτερα σοβαρές, συχνές κρίσεις πόνου ή συχνή εμφάνιση οξέων θωρακικών συνδρόμων. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς, η μεταμόσχευση συνήθως δεν αποτελεί επιλογή λόγω έλλειψης δωρητών και των υψηλών κινδύνων της μεταμόσχευσης (9).

## Συμπτωματική θεραπεία

- Αναλγητικά: Η θεραπεία πρώτης γραμμής για κρίσεις πόνου συνίσταται σε επαρκή χορήγηση υγρών και αναλγητικών κατάλληλων για το επίπεδο του πόνου (παρακεταμόλη, μεταμιζόλη, πιθανώς επίσης κωδεΐνη ή τραμάλ, ή ακόμα και μορφίνη) (9).
- Με πρωτεΐνουρία πάνω από 0,5 g/24 ώρες, οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης μπορούν να αναστείλουν την εξέλιξη της σπειραματονεφρίτιδας ή της σπειραματοσκλήρωσης (9).
- Χορηγούνται επίσης αντιβιοτικά, ιδιαίτερα για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη με υποψία σήψης και για μόλυνση από σαλμονέλα με υποψία οστεομυελίτιδας.
- Η υδροξουρία (20) είναι η μόνη ουσία μέχρι σήμερα που μπορεί να μειώσει τον αριθμό και τη σοβαρότητα των κρίσεων πόνου (στο 70% έως 75% των ασθενών) και να μειώσει τον αριθμό των επεισοδίων του οξέος θωρακικού συνδρόμου και της θνησιμότητας. Η αρχική δόση των 15 mg/kg/ημέρα μπορεί να αυξηθεί στα 35 mg/kg/ημέρα. Λόγω σοβαρών παρενεργειών (20), οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με υδροξουρία μόνο όταν ενδείκνυται αυστηρά, κατόπιν εκπαίδευσης του ασθενούς, εάν χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικά (για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας), με τακτικές αιματολογικές εξετάσεις (αρχικά κάθε δύο εβδομάδες και μετά κάθε μήνα), και με προσεκτική τεκμηρίωση των παρενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κυτταροπενία που μπορεί να διαγνωστεί σε μια απλή εξέταση αίματος, υπερμελάγχρωση, αύξηση βάρους, ευκαιριακές λοιμώξεις, αζωοσπερμία σε περίπου 80% των ανδρών (ακόμη και χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας) και έντονη υπομαγνησισαιμία. Πιστεύεται επίσης ότι ενέχει τερατογόνο δράση (20).
- Η θεραπεία μετάγγισης υπόκειται σε αυστηρές ενδείξεις (20). Δυστυχώς, αυτοί οι κανόνες συχνά παραβιάζονται. Οι απλές μεταγγίσεις ενδείκνυται για μείζονα σπληνική εμπλοκή, απλαστικές κρίσεις και οξύ θωρακικό σύνδρομο, καθώς και πριν από μείζονα χειρουργική επέμβαση (η Hb πρέπει να αυξηθεί στα 10 g/dL!). Οι μερικές μεταγγίσεις ανταλλαγής για τη μείωση της αναλογίας της HbS



ενδείκνυνται για οξεία ανεπάρκεια οργάνων ή αγγειακές αποφράξεις, αλλά σπάνια για οξείες κρίσεις πόνου (9).

- Η κύρια ένδειξη για μακροχρόνια προγράμματα μετάγγισης (για τη μακροπρόθεσμη διατήρηση χαμηλών αναλογιών HbS στο αίμα) είναι η απόφραξη του ΚΝΣ. Οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς που λαμβάνουν συχνές μεταγγίσεις πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία χηλίωσης (9).
- Σπληνεκτομή: Οι ομόζυγες δρεπανοκυτταρικές παθήσεις οδηγούν σε σκλήρυνση σπλήνας και λειτουργική ασπληνία ακόμη και στην παιδική ηλικία. Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική β-θαλασσαιμία υποβάλλονται σε σπληνεκτομή μετά από εμπλοκή της σπλήνας ή σε περίπτωση υπερσπληνισμού (9).

### 3.2. Άλλες ποιοτικές διαταραχές της δομής σφαιρινών

Εκτός από τις συχνότερες αιμοσφαιρινοπάθειες που παραγράφονται παραπάνω υπάρχουν αρκετές ακόμη μορφές που επηρεάζουν τη δομή των σφαιρινών, προκαλώντας ανώμαλο φαινότυπο. Αυτές περιγράφονται στα επόμενα κεφάλαια. Λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας αυτών των ασθενειών, ο φαινότυπος ποικίλει πολύ από ασυμπτωματικός έως και βαριά αναιμία. Έτσι, ανάλογα με τον ασθενή, ο γιατρός επιλέγει την εφαρμογή ή όχι θεραπείας, η οποία ως επί το πλείστον αφορά μετάγγιση όποτε είναι απαραίτητο και συμπτωματική θεραπεία, ειδικά όταν πλήττονται και άλλα όργανα. Επειδή η θεραπεία λοιπόν δεν εξαρτάται από το είδος της νόσου αλλά τη βαρύτητα αυτής, στα επόμενα κεφάλαια δίνεται έμφαση μόνο στο μηχανισμό ανάπτυξης κάθε μορφής.

#### 3.2.1. Ασταθείς παραλλαγές αιμοσφαιρίνης

Οι ασταθείς παραλλαγές συχνά προκαλούν συγγενή σωματική αιμολυτική αναιμία Heinz που ανιχνεύεται με εργαστηριακό έλεγχο και κλινικά συμπτώματα. Οι μεταλλάξεις που αλλάζουν οποιοδήποτε στάδιο στην επεξεργασία της σφαιρίνης, συμπεριλαμβανομένης της αναδίπλωσης υπομονάδων, της αλληλεπίδρασης της αίμης, του διμερισμού ή του τετραμερισμού, μπορούν να αποσταθεροποιήσουν την αιμοσφαιρίνη. Σήμερα είναι γνωστοί πέντε γενικοί μηχανισμοί που αποσταθεροποιούν την Hbs: υποκαταστάσεις αμινοξέων εντός του θύλακα της αίμης, διαταραχή της δευτερεύουσας δομής,

υποκατάσταση στο υδρόφοβο εσωτερικό της υπομονάδας, διαγραφές αμινοξέων και επιμήκυνση της υπομονάδας (15).

Πάνω από το 75% της αιμοσφαιρίνης παρουσιάζει δομή α-έλικας. Αυτή η δομή είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε διαταραχές από υποκαταστάσεις προλίνης. Για παράδειγμα, στην αιμοσφαιρίνη Brockton ( $\beta$ 138 [H16] Ala > Pro) η υποκατεστημένη προλίνη διαταράσσει τους διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου μεταξύ  $\beta$ 138Ala και  $\beta$ 134Val στην έλικα Η. Αυτό παράγει μια ασταθή παραλλαγή με τάση να συσσωματώνεται και να κατακρημνίζεται, καταστρέφοντας έτσι τα ερυθροκύτταρα και προδιαθέτοντας για αιμόλυση. Η αιμοσφαιρίνη Brockton δεν εμφανίζει αλλοιωμένη συγγένεια δέσμησης O<sub>2</sub> ή μετατοπίσεις ηλεκτροφορητικής κινητικότητας. Αυτή η παραλλαγή αναγνωρίστηκε με ανάλυση HPLC των αλυσίδων σφαιρίνης ασθενών και το τροποποιημένο μοτίβο περίθλασης κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ δείχνει τοπική διάσπαση της έλικας Η (15).

Οι μεταλλάξεις στη διεπιφάνεια  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική αναιμία αναστέλλοντας τον σχηματισμό ετεροδιμερών, ευνοώντας τη συσσώρευση υπομονάδων ελεύθερης σφαιρίνης, οι οποίες είναι ασταθείς, ιδιαίτερα των  $\alpha$  αλυσίδων. Παραδείγματα είναι η αιμοσφαιρίνη Philly ( $\beta$ 35 [C1] Tyr > Phe), η αιμοσφαιρίνη Peterborough ( $\beta$ 111 [G13] Val > Phe), η αιμοσφαιρίνη Stanmore ( $\beta$ 111 [G13] Val > Ala), και η αιμοσφαιρίνη J-Guantanamo ( $\beta$ 128 [H6] Ala > Asp). Η αιμοσφαιρίνη Khartoum ( $\beta$ 124 [H2] Pro > Arg) περιέχει μια υποκατάσταση στη διεπιφάνεια  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 που είναι ήπια αποσταθεροποιητική *in vitro*, αλλά δεν προκαλεί κλινικά συμπτώματα (15).

Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένες μεταλλάξεις γονιδίου  $\alpha$ -σφαιρίνης που επηρεάζουν τη διεπιφάνεια  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 μπορεί επίσης να αποσταθεροποιήσουν τις ελεύθερες  $\alpha$  αλυσίδες αναστέλλοντας τη σύνδεσή τους με την πρωτεΐνη σταθεροποίησης της  $\alpha$ -αιμοσφαιρίνης, έναν ερυθροειδή μοριακό συνοδό που διευκολύνει τη συναρμολόγηση της αιμοσφαιρίνης (39)(40). Αυτές οι παραλλαγές  $\alpha$ -σφαιρίνης περιλαμβάνουν τις αιμοσφαιρίνες Prato ( $\alpha$ 1 ή  $\alpha$ 2 31 [B12] Arg > Ser), Lombard ( $\alpha$ 2 103 [G10] His > Tyr), Contaldo ( $\alpha$ 1 ή  $\alpha$ 2 103 [G10] His > Arg), Foggia ( $\alpha$ 2 117 [GH5] Phe > Ser), Groene Hart ( $\alpha$ 1 119 [H2] Pro > Ser) και άλλες. Φυσικά απαντώμενες παραλλαγές  $\alpha$ -σφαιρίνης με υποκαταστάσεις αμινοξέων στη θέση 99 συμπεριλαμβανομένης της αιμοσφαιρίνης Turriff ( $\alpha$ 1 ή  $\alpha$ 2 99 [G6] Lys > Glu) και της Hb Beziars ( $\alpha$ 1 99 [G6] Lys > Asn) δεσμεύουν τη  $\beta$  σφαιρίνη κανονικά αλλά παρουσιάζουν μειωμένη αλληλεπίδραση με την πρωτεΐνη

σταθεροποίησης της α-αιμοσφαιρίνης και μπορεί να παρουσιάζουν ήπια αποσταθεροποίηση (4)(41)(42). Οι μεταλλάξεις κατά του τερματισμού μπορούν επίσης να αποσταθεροποιήσουν την α σφαιρίνη εν μέρει μειώνοντας τη σύνδεσή της με την πρωτεΐνη σταθεροποίησης της α-αιμοσφαιρίνης (43).

Οι υπερσταθερές παραλλαγές αιμοσφαιρίνης καθιζάνουν λίγο μετά τη σύνθεση και δεν ενσωματώνονται στα τετραμερή της αιμοσφαιρίνης. Αυτές οι εφήμερες πρωτεΐνες είναι δύσκολο να απομονωθούν. Σε αυτή την περίπτωση, η ηλεκτροφόρηση μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική λόγω της ταχείας εναλλαγής αυτών των παραλλαγών, καθιστώντας την αλληλουχία DNA μια κρίσιμη διαγνωστική δοκιμή. Οι προσβεβλημένοι ασθενείς εμφανίζουν μια κυρίαρχα κληρονομική «θαλασσαιμία σωματίων εγκλεισμού» που προκύπτει τόσο από την κατακρημνισμένη παραλλαγή σφαιρίνης όσο και από την επακόλουθη ανισορροπία της αλυσίδας με συσσώρευση της μη επηρεασμένης σφαιρίνης, η οποία είναι ασταθής στην ελεύθερη μορφή της. Τα ερυθροκύτταρα του ασθενούς τυπικά εμφανίζουν ανώμαλη μορφολογία με μικροκυττάρωση, υποχρωμία, μέτρια έως σοβαρή ανισοποικιοκυττάρωση, βασεόφιλη ράβδωση και εγκλείσματα που μπορεί να γίνουν ιδιαίτερα εμφανή μετά από σπληνεκτομή (7). Οι υπερσταθερές μεταλλάξεις συνήθως παρατηρούνται στο εξόνιο 3 του γονιδίου της β-σφαιρίνης. Όλες οι μεταλλάξεις που έχουν εντοπιστεί είναι μετατοπίσεις πλαισίου ή μη νοηματικά κωδικόνια που παρήγαγαν σχετικά μακριές (>120 αμινοξέα) πρωτεΐνες με περικοπές στο καρβοξυτελικό άκρο. Ο μηχανισμός δράσης που προτείνεται είναι ότι οι σφαιρίνες που προκαλούν κυρίαρχα κληρονομική θαλασσαιμία είναι αρκετά μακριές για να δεσμεύουν την αίμη μετά τη μετάφραση, γεγονός που τις καθιστά σχετικά ανθεκτικές στην πρωτεολυτική αποικοδόμηση, επιτρέποντας την επακόλουθη κατακρήμνιση συσσωματωμάτων που περιέχουν αίμη που ανιχνεύονται ως σώματα Heinz. Σε μια οικογένεια με αιμολυτική αναιμία έχουν ανιχνευτεί επίσης παρανοηματικής μεταλλάξεις που επίσης προκαλούν υπερσταθερές παραλλαγές αιμοσφαιρίνης, την αιμοσφαιρίνη Hirosaki ( $\alpha 2 43$  [CE1] Phe > Leu) (44). Αφού αρκετές δοκιμές απέτυχαν να ταυτοποιήσουν μια διαλυτή παραλλαγή της αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα, χρησιμοποιήθηκε αλληλούχηση DNA για να χαρακτηριστεί η μετάλλαξη.

Η αιμοσφαιρίνη Terre Haute ( $\beta 106$  [G8] Leu > Arg) είναι μια άλλη υπερασταθής παραλλαγή που σχετίζεται με σοβαρή αιμολυτική αναιμία του σώματος Heinz και ανισορροπία της αλυσίδας σφαιρίνης. Σε αρχικές μελέτες των ερυθρών κυττάρων

ασθενών δεν ανιχνεύθηκαν μη φυσιολογικά τετραμερή αιμοσφαιρίνης και η χαρτογράφηση πεπτιδίων ραδιοσημασμένων εκκολαπτόμενων σφαιρινών εντόπισε μια υποκατάσταση β112 (G14) Cys > Arg, που αρχικά ονομάστηκε αιμοσφαιρίνη Indianapolis. Ωστόσο, η μετάλλαξη β112 Cys > Arg εντοπίστηκε στη συνέχεια σε άσχετα άτομα με πολύ λιγότερο σοβαρή νόσο. Η επανεκτίμηση της αρχικής γενεαλογίας με ανάλυση DNA ανακάλυψε μια μετάλλαξη β106 Leu > Arg, η οποία μετονομάστηκε σε αιμοσφαιρίνη Terre Haute. Πιθανότατα, η ατελής θρυπτική διάσπαση του μη φυσιολογικού πεπτιδίου β-σφαιρίνης στις προηγούμενες μελέτες οδήγησε σε εσφαλμένη αναγνώριση της αιτιολογικής μετάλλαξης (15).

### 3.2.2. Παραλλαγές υψηλής συγγένειας οξυγόνου

Οι παραλλαγές αιμοσφαιρίνης με αυξημένη συγγένεια O<sub>2</sub> προκαλούν ερυθροκυττάρωση διεγείροντας την ερυθροποίηση. Αυτό συμβαίνει συχνά ως αποτέλεσμα αλλαγών αμινοξέων που είτε περιορίζουν τις αντιδράσεις σε αλλοστερικούς ρυθμιστές περιβάλλοντος που αυξάνουν την απελευθέρωση O<sub>2</sub>, όπως H<sup>+</sup> (φαινόμενο Bohr) ή στη 2,3 BPG, είτε σταθεροποιούν την κατάσταση R (κατάσταση υψηλής συγγένειας O<sub>2</sub>) σε σχέση με την T (κατάσταση χαμηλής συγγένειας O<sub>2</sub>). Παραλλαγές υψηλής συγγένειας συνήθως συμβαίνουν από υποκαταστάσεις που αλλάζουν αυτή τη διεπαφή, καθώς οι αλληλεπιδράσεις α1β1 είναι κυρίως υπεύθυνες για τη μεσολάβηση των μεταβάσεων καταστάσεων T σε R. Αποκλείοντας το σχηματισμό ενός δεσμού υδρογόνου μεταξύ 99 Asp και 42 Tyr, ο οποίος τυπικά σταθεροποιεί την αποοξυγονωμένη κατάσταση T χαμηλής συγγένειας O<sub>2</sub>, η αλλαγή αμινοξέων στην αιμοσφαιρίνη Kempsey (β99 [G1] Asp > Asn) διαταράσσει τις αλληλεπιδράσεις α1β1. Η τεταρτοταγής ισορροπία μετατοπίζεται προς την οξυγονωμένη μορφή R λόγω αυτής της δομικής αλλαγής, η οποία μειώνει την απελευθέρωση O<sub>2</sub> στους περιφερειακούς ιστούς και αυξάνει την ερυθροποίηση. Πολυάριθμες αλλαγές σε αυτές τις περιοχές έχουν ως αποτέλεσμα υψηλές παραλλαγές συγγένειας O<sub>2</sub> και τα καρβοξυλικά άκρα των αλυσίδων σφαιρίνης εμπλέκονται επίσης σε αλληλεπιδράσεις που σταθεροποιούν την κατάσταση T χαμηλής συγγένειας O<sub>2</sub>. Επιπλέον, δημιουργώντας μια γέφυρα αλατιού με 94 Asp, το καρβοξυλικό άκρο του 146 His συμβάλλει σημαντικά στο φαινόμενο Bohr. Ένας αριθμός παραλλαγών υψηλής συγγένειας O<sub>2</sub> με 146 υποκαταστάσεις προκαλούν τη διάσπαση αυτής της αλληλεπίδρασης, συμπεριλαμβανομένης της αιμοσφαιρίνης Hiroshima (β146 [HC3] His >

Asp), της αιμοσφαιρίνης York ( $\beta 146$  [HC3] His > Pro) και της αιμοσφαιρίνης Cowtown ( $\beta 146$  [HC3] His > Leu). Αυτές οι παραλλαγές παρουσιάζουν μειωμένο φαινόμενο Bohr και μειωμένη απελευθέρωση  $O_2$  σε όξινο περιβάλλον (15).

Πολυάριθμες μεταλλάξεις που εμποδίζουν την αλληλεπίδραση με το 2,3-BPG, το οποίο κανονικά δεσμεύει αλυσίδες σφαιρίνης για να πυροδοτήσει την απελευθέρωση  $O_2$ , έχουν ως αποτέλεσμα διακυμάνσεις αιμοσφαιρίνης υψηλής συγγένειας. Για παράδειγμα, η αιμοσφαιρίνη Rahere μειώνει τη συγγένεια για αυτόν τον αλλοστερικό ρυθμιστή αντικαθιστώντας μια λυσίνη με μια θρεονίνη στη θέση δέσμευσης του 2,3-BPG στη  $\beta$  σφαιρίνη ( $\beta 82$  [EF6] Lys > Thr). Ως αποτέλεσμα, η *in vitro* απελευθέρωση  $O_2$  σε απόκριση της προσθήκης 2,3-BPG μειώνεται στην αιμοσφαιρίνη Rahere. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα αυξάνονται *in vivo* ως αποτέλεσμα της περιορισμένης απελευθέρωσης  $O_2$  στους περιφερικούς ιστούς. Ομοίως, η αιμοσφαιρίνη Helsinki ( $\beta 82$  [EF6] Lys > Met) και η αιμοσφαιρίνη Providence ( $\beta 82$  [EF6] Lys > Asn) είναι παραλλαγές υψηλής συγγένειας  $O_2$  που προκαλούνται από διάφορες αλλαγές αμινοξέων στη θέση δέσμευσης του 2,3-BPG στο αμινοξύ 82 της  $\beta$  αλυσίδας (15).

### 3.2.3. Παραλλαγές χαμηλής συγγένειας οξυγόνου

Η κυάνωση είναι το χαρακτηριστικό σύμπτωμα των διακυμάνσεων της αιμοσφαιρίνης με χαμηλή συγγένεια  $O_2$ . Αυτές οι παραλλαγές τυπικά προκύπτουν από αλλαγές αμινοξέων σφαιρίνης που οδηγούν την τεταρτοταγή ισορροπία των τετραμερών αιμοσφαιρίνης από την κατάσταση οξυγονωμένου R υψηλής συγγένειας στην αποοξυγονωμένη κατάσταση T χαμηλής συγγένειας, η οποία είναι ουσιαστικά το αντίθετο από αυτό που συμβαίνει για τις παραλλαγές υψηλής συγγένειας  $O_2$ . Αυτό δεν αναστέλλει την απελευθέρωση Hb- $O_2$  στα τριχοειδή αγγεία των ιστών, αλλά μάλλον παρεμποδίζει την πρόσληψη Hb- $O_2$  εάν το  $P_{50}$  έχει αυξηθεί σε  $\geq 50$  mm Hg. Παραδόξως, οι παραλλαγές αιμοσφαιρίνης χαμηλής συγγένειας  $O_2$  μπορεί να συσχετιστούν με ήπια αναιμία που πιστεύεται ότι προκαλείται από αυξημένη παροχή  $O_2$  στους ιστούς και μειωμένη ερυθροποίηση. Επιπλέον, ορισμένα μεταλλαγμένα χαμηλής συγγένειας  $O_2$  είναι ασταθή και επομένως σχετίζονται όχι μόνο με κυάνωση αλλά και με αιμολυτική αναιμία του σώματος Heinz (15).

Η διεπαφή  $\alpha 1\beta 1$ , η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη λειτουργικότητα της αιμοσφαιρίνης, επηρεάζεται σε πολλές εκδόσεις χαμηλής συγγένειας  $O_2$ . Μια καλά ερευνημένη παραλλαγή χαμηλής συγγένειας  $O_2$  είναι η αιμοσφαιρίνη Kansas ( $\beta 102$  [G4]

Asn > Thr). Παρόλο που τα άτομα με αυτό το γονότυπο είναι κλινικά υγείς, τα προσβεβλημένα άτομα παρουσιάζουν αξιοσημείωτη κυάνωση. Όταν το Asn102 στη διεπιφάνεια  $\alpha 1\beta 1$  αλλάζει, δεν μπορεί να σχηματιστεί δεσμός υδρογόνου με την Asp94, κάτι που διαφορετικά θα διατηρούσε την οξυγονωμένη δομή R. Ένας παρόμοιος μηχανισμός προκαλεί χαμηλή συγγένεια  $O_2$  σε δύο άλλες παραλλαγές αιμοσφαιρίνης μέσω διαφορετικών αντικαταστάσεων του ίδιου υπολείμματος αμινοξέος ( $\beta 102$  [G4] Asn) στην αιμοσφαιρίνη Israel ( $\beta 102$  [G4] Asn > Ser) και στην αιμοσφαιρίνη St. Mandé ( $\beta 102$  [G4] Asn > Tyr) (15).

#### 3.2.4. Παραλλαγές μεθαιμοσφαιρίνης «Τύπος M»

Για τη δέσμευση του  $O_2$ , ο σίδηρος της αιμοσφαιρίνης πρέπει να είναι σε ανηγμένη κατάσταση ( $Fe^{2+}$ ). Επιπλέον, η οξειδωμένη αιμοσφαιρίνη ( $Fe^{3+}$ ) (μεθαιμοσφαιρίνη) έχει την τάση να απελευθερώνει αίμη και είναι θεμελιωδώς ασταθής. Οι εξωγενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί των ερυθρών αιμοσφαιρίων και οι εγγενείς ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης την ανηγμένη. Η έκθεση σε οξειδωτικά φάρμακα ή τοξίνες, γενετικές αλλοιώσεις στα ενζυμικά συστήματα της ερυθροειδούς αναγωγής μεθαιμοσφαιρίνης (45) ή παραλλαγές της αλυσίδας σφαιρίνης μπορεί να προδιαθέσουν σε μεθαιμοσφαιριναιμία. Αυτές οι διαταραχές εμφανίζονται ως «ψευδοκυάνωση», (δηλαδή, χαμηλός κορεσμός Hb- $O_2$ ), παρά την επαρκή αρτηριακή οξυγόνωση.

Οι παραλλαγές σφαιρίνης που σχετίζονται με το σχηματισμό μεθαιμοσφαιρίνης προκαλούνται τυπικά από υποκαταστάσεις αμινοξέων εντός του θύλακα της αίμης. Για παράδειγμα, τέσσερες διαφορετικές μεθαιμοσφαιρίνες παράγονται όταν η τυροσίνη αντικαθιστά τα εγγύς ή άπω υπολείμματα ιστιδίνης  $\alpha$ - ή  $\beta$ -σφαιρίνης που αλληλεπιδρούν με την αίμη (15). Η εγγύς ιστιδίνη στην αιμοσφαιρίνη M-Iwate ( $\alpha 1$  ή  $\alpha 2$  87 [F8] His > Tyr) αλλάζει σε τυροσίνη, η οποία αποπρωτονιώνεται και συνδέεται με τον σίδηρο αίμης. Η αίμη σιδήρου, δεσμευμένη μέσω του εγγενούς His F8, ανάγεται εύκολα από την αναγωγή μεθαιμοσφαιρίνης. Ο συντονισμός τυροσίνης (F8) μειώνει την αντιδραστικότητα με τις αναγωγές μεθαιμοσφαιρίνης και σταθεροποιεί την κατάσταση οξειδωμένου σιδήρου. Ως αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης, η αίμη και η έλικα F τοποθετούνται εσφαλμένα εντός των αλλαγμένων υπομονάδων. Η αποοξυγονωμένη κατάσταση T σταθεροποιείται στην φυσική αιμοσφαιρίνη όταν η εγγύς έλικα His F8 και F απομακρύνεται από την ομάδα της αίμης, γεγονός που μειώνει επίσης

τη συγγένεια των εταίρων της φυσικής υπομονάδας για το οξυγόνο. Επομένως, η μακρύτερη πλευρική αλυσίδα Tyr F8 αντικαθιστά την κανονική πλευρική αλυσίδα His F8, σταθεροποιώντας την αποξυγονωμένη κατάσταση T ενώ μειώνει τη συγγένεια της φυσικής υπομονάδας για το οξυγόνο (46)(47). Αυτές οι βιοχημικές και δομικές αλλοιώσεις αποτελούν τη βάση της έλλειψης λειτουργικότητας και της σοβαρής κυάνωσης σε ασθενείς με αιμοσφαιρίνη M-Iwate, όπου τα επίπεδα της μεθαιμοσφαιρίνης μπορεί να υπερβούν το 20% (φυσιολογικό <2%). Αντίθετα, στην αιμοσφαιρίνη M-Saskatoon το περιφερικό His αντικαθίσταται με το Tyr (β63 [E7] His > Tyr). Αυτή η μετάλλαξη επιτρέπει στη μεταλλαγμένη Tyr να δεσμεύει τον σίδηρο αίμης σιδήρου για να δημιουργήσει μια μεταλλαγμένη διαμόρφωση που είναι ιδιαίτερα απλή για την εξάλειψη των κυτταρικών αναγωγασών μεθαιμοσφαιρίνης. Επομένως, σε σύγκριση με άτομα με αιμοσφαιρίνη M-Iwate, οι ασθενείς με αιμοσφαιρίνη M-Saskatoon έχουν χαμηλότερα επίπεδα οξειδωμένης αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία (15).

### 3.2.5. Μεταμεταφραστικές αλλαγές στη δομή της αιμοσφαιρίνης

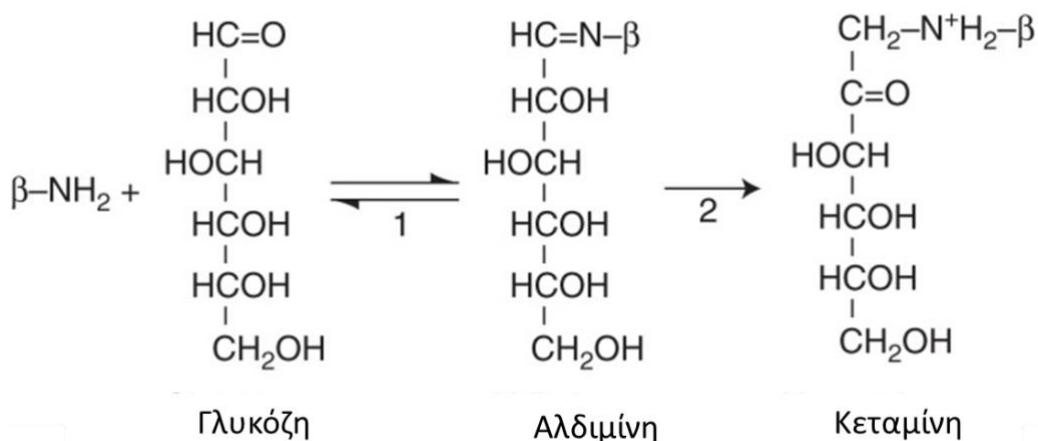
Έχει εντοπιστεί ένα ευρύ φάσμα μεταμεταφραστικών τροποποιήσεων της δομής της αιμοσφαιρίνης, μερικές από τις οποίες οδηγούν σε σημαντικές διαταραχές της λειτουργίας. Αυτές παρουσιάζονται στις επόμενες ενότητες.

#### **Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση**

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο κυτταρόπλασμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι σχεδόν όση αυτή του πλάσματος. Η γλυκόζη βρίσκεται σε ισορροπία μεταξύ της κυκλικής ημιακεταλικής δομής και της δομής ανοικτής αλδεΐδης. Η δεύτερη είναι σε θέση να αντιδρά ομοιοπολικά με αμινομάδες ενός ευρέος φάσματος πρωτεϊνών. Επειδή αυτή η αντίδραση ευνοεί αμινομάδες με σχετικά χαμηλό pKa, η πιο άφθονη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη βρίσκεται στα αμινοτελικά άκρα της α- και β-σφαιρίνης. Στα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια, περίπου 5% της αιμοσφαιρίνης έχει μια προσθήκη γλυκόζης στο β-αμινο άκρο που ονομάζεται HbA1c (Εικόνα 3) (1).

Η αντίδραση 1 δείχνει τον σχηματισμό της βάσης Schiff ή της προσθήκης αλδιμίνης. Αυτό το προϊόν στη συνέχεια αναδιατάσσεται στον πιο σταθερό (σχεδόν μη αναστρέψιμο) δεσμό κετοαμίνης (αντίδραση 2). Το HbA1c και άλλα λιγότερο άφθονα

προϊόντα προσθήκης γλυκόζης σχηματίζονται με γραμμικό τρόπο κατά τη διάρκεια ζωής των 120 ημερών των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επομένως, τα επίπεδα HbA1c είναι χαμηλά σε άτομα με αιμόλυση. Επειδή το επίπεδο της HbA1c είναι μια ακριβής αντανάκλαση της μέσης συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα τους προηγούμενους 2 μήνες, έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμο στην παρακολούθηση του θεραπευτικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη (1).



**Εικόνα 3.** Η αντίδραση σχηματισμού της βάσης Schiff ή της προσθήκης αλδιμίνης (1).

### Αμινο-τελική ακετυλίωση

Λίγο μετά τη μετάφραση των περισσότερων πρωτεϊνών, η αμινοτελική μεθειονίνη (εκκινητής) διασπάται και συχνά το παρακείμενο αμινοξύ ακετυλιώνεται στο αμινοτελικό άκρο. Αυτές οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την αλληλουχία των γειτονικών αμινοξέων. Όλες οι ανθρώπινες σφαιρίνες υφίστανται διάσπαση της αμινοτελικής μεθειονίνης αλλά καμία δεν υφίσταται αμινοτελική ακετυλίωση εκτός από το ~20% των υπομονάδων γ-σφαιρίνης (HbF1). Ωστόσο, έχουν εντοπιστεί σπάνιες παραλλαγές ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης που φέρουν αντικαταστάσεις αμινοξέων στην αμινοτελική περιοχή που προκαλούν τόσο κατακράτηση της μεθειονίνης εκκινητή όσο και παρεμπόδιση της N-ακετυλίωσης (1).

### Αμινο-τελική καρβαμύλιωση

Η ουρία στο πλάσμα βρίσκεται σε ισορροπία με ιόντα αμμωνίου και κυανιού. Το κυανικό είναι ικανό να συνδέεται ομοιοπολικά με τα αμινοτελικά άκρα των υπομονάδων α- και β-σφαιρίνης για να σχηματίσει προϊόντα προσθήκης. Η καρβαμυλιωμένη αιμοσφαιρίνη



δεν είναι ανιχνεύσιμη στα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλά μπορεί να συσσωρευτεί σε μετρήσιμα επίπεδα σε ασθενείς με ουραιμία (1).

### **Αποαμιδοποίηση**

Σε πολλές πρωτεΐνες, η αμινομάδα σε ορισμένα υπολείμματα ασπαραγίνης, ιδιαίτερα όταν βρίσκεται δίπλα σε μια ιστιδίνη, διασπάται παράγοντας ασπαρτικό οξύ. Η αποαμιδωση δεν εμφανίζεται στις ασπαραγίνες σε φυσιολογικές υπομονάδες σφαιρίνης. Ωστόσο, έχουν εντοπιστεί επτά ανθρώπινες παραλλαγές στις οποίες συμβαίνει μερική ή πλήρης αποαμιδωση. Τέσσερις από αυτές συνεπάγονται αντικατάσταση από ασπαραγίνη. Η αποαμιδωση δεν φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία σε καμία από αυτές τις παραλλαγές (1).

### **3.2.6. Επίκτητες αλλαγές στη λειτουργία της αιμοσφαιρίνης**

#### **Μεθαιμοσφαιριναιμία**

Ορισμένα φάρμακα και τοξίνες μπορεί να προκαλέσουν ενισχυμένη οξειδωση του σιδήρου αίμης σχηματίζοντας μεθαιμοσφαιρίνη. Πάνω από τα επίπεδα του 10%, τα άτομα με μεθαιμοσφαιρίνη εμφανίζονται κυανωτικά. Η έκταση της οξειδωσης της αιμοσφαιρίνης προσδιορίζεται με φασματοφωτομετρική ανάλυση του αίματος. Η μεθαιμοσφαιριναιμία βλάπτει την οξυγόνωση των ιστών επειδή η αίμη  $Fe^{3+}$  δεν είναι ικανή να συνδεθεί με το οξυγόνο και, ακόμη πιο σημαντικό, η παρουσία μίας ή δύο οξειδωμένων αιμών ανά τετραμερές σταθεροποιεί την R τεταρτοταγή δομή και έτσι αυξάνει τη συγγένεια των υπόλοιπων αιμών για το οξυγόνο. Όταν η μεθαιμοσφαιρίνη ξεπεράσει το 30% αρχίζουν να εμφανίζονται κεντρικά νευρικά και καρδιαγγειακά σημεία και συμπτώματα. Πολύ χαμηλότερα επίπεδα παρατηρούνται σε άτομα με συγγενή μεθαιμοσφαιριναιμία λόγω ανεπάρκειας στην αναγωγή του κυτοχρώματος b5. Τόσο η τοξική όσο και η συγγενής μεθαιμοσφαιριναιμία μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με τη χορήγηση της οξειδοαναγωγικής βαφής μπλε του μεθυλενίου (1).

#### **Καρβοξυαιμοσφαιριναιμία**

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) συνδέεται με τον αιμικό σίδηρο της αιμοσφαιρίνης με συγγένεια 210 μεγαλύτερη από αυτή του οξυγόνου. Τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν πολύ μικρή ποσότητα καρβοξυαιμοσφαιρίνης λόγω της

απελευθέρωσης CO από τα μακροφάγα μετά την πρόσληψη γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και την αποικοδόμηση της αίμης από την οξυγενάση της αίμης. Υψηλότερα, αν και μη τοξικά, επίπεδα HbCO υπάρχουν σε ασθενείς με αιμολυτική αναιμία. Η εισπνοή CO από ατελή καύση υδρογονανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε τοξική καρβοξυαιμοσφαιριναιμία. Όπως και στη μεθαιμοσφαιριναιμία, η δηλητηρίαση από CO προκαλεί νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω ισχαιμίας λόγω μιας αριστερής μετατόπισης της καμπύλης δέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η εκφόρτωση οξυγόνου στα κύτταρα και τους ιστούς. Οι ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση από CO αναπτύσσουν συμπτώματα από το ΚΝΣ και καρδιαγγειακά συμπτώματα όταν τα επίπεδα υπερβαίνουν το 20%. Όλοι οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να απομακρύνονται αμέσως από περαιτέρω έκθεση σε CO και να υποβάλλονται σε θεραπεία με οξυγόνο. Εάν είναι δυνατόν, τα άτομα με σοβαρή τοξικότητα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με υπερβαρική χορήγηση οξυγόνου ή μετάγγιση ανταλλαγής (1).

#### **Αλλαγές στη συγγένεια οξυγόνου**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα πρωτόνια ( $H^+$ ) και το 2,3-BPG είναι ισχυροί αλλοστερικοί ρυθμιστές της συγγένειας οξυγόνου σε φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Λόγω της προνομιακής δέσμευσής τους με την T ή «δεοξυ» τεταρτοταγή δομή της αιμοσφαιρίνης, μειώνουν τη συγγένεια για το οξυγόνο και επομένως μετατοπίζουν την καμπύλη δέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης «προς τα δεξιά». Εκτός από κλινικές περιστάσεις που οδηγούν είτε σε οξέωση είτε σε αλκάλωση, το pH του πλάσματος και το pH των ερυθρών αιμοσφαιρίων ρυθμίζονται αυστηρά στο 7,4 και 7,2, αντίστοιχα. Αντίθετα, τα επίπεδα 2,3-BPG ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών πλαισίων. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα, όπως εκείνοι που έχουν λάβει μεγάλες ποσότητες ερυθρών αιμοσφαιρίων, θα έχουν αυξημένη συγγένεια οξυγόνου, η οποία θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την οξυγόνωση των ιστών. Αυξημένα επίπεδα 2,3-BPG στα ερυθρά αιμοσφαίρια παρατηρούνται πολύ πιο συχνά, κυρίως σε ασθενείς με κάποια μορφή υποξίας. Ως αποτέλεσμα, η «δεξιά μετατόπιση» στην καμπύλη διάστασης της οξυαιμοσφαιρίνης ενισχύει σημαντικά την εκφόρτωση οξυγόνου στους ιστούς και επομένως είναι ένας κύριος τρόπος αντιστάθμισης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία (1).

## Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν μια από τις πιο συχνές κληρονομικές ασθένειες. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι περίπου το 6-7% του πληθυσμού είναι φορείς μεταλλάξεων σε γονίδια της αιμοσφαιρίνης. Η μελέτη και γνώση των αιμοσφαιρινοπαθειών, επομένως, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Στην παρούσα μελέτη περιγράφονται οι αιμοσφαιρινοπάθειες, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στο μηχανισμό ανάπτυξης και τη θεραπεία αυτών.

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες: τις θαλασσαιμίες που χαρακτηρίζονται από αλλαγή της έκφρασης των γονιδίων αιμοσφαιρίνης και τις ποιοτικές διαταραχές της δομής των αιμοσφαιρινών. Οι θαλασσαιμίες χωρίζονται σε α- και β- θαλασσαιμίες, ανάλογα με το αν η μετάλλαξη επηρεάζει τα γονίδια της α ή β αλυσίδας. Όσον αφορά τις ποιοτικές διαταραχές, η πιο κοινή και πιο καλά μελετημένη είναι η δρεπανοκυτταρική νόσος, που προκαλείται από υποκατάσταση αμινοξέος στο έκτο υπόλειμμα της υπομονάδας β-σφαιρίνης ( $\beta^6$ -Glu→Val). Ωστόσο, έχουν καταγραφεί πάρα πολλές ακόμα μεταλλάξεις των γονιδίων σφαιρίνης που οδηγούν σε αλλαγή της σταθερότητας του μορίου, της συγγένειας με το οξυγόνο, της παραγωγής μεθαιμοσφαιρίνης και της μεταμεταφραστικής τροποποίησης των αιμοσφαιρινών. Ακόμα, γίνεται αναφορά και σε επίκτητες αλλαγές στη λειτουργία της αιμοσφαιρίνης.

Η θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών ποικίλει σημαντικά, ωστόσο βασίζεται σε ορισμένες αρχές. Αν η αιμοσφαιρινοπάθεια είναι ήπιας μορφής, συνήθως δεν απαιτείται κάποια θεραπεία ή μπορεί να δοθεί συμπλήρωση φυλλικού οξέως ή/και σιδήρου ανάλογα με τις αντίστοιχες τιμές που φέρει το άτομο. Σε πιο βαριές περιπτώσεις, η βέλτιστη θεραπεία είναι η μεταμόσχευση, ωστόσο αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο όταν υπάρχει συμβατός δότης και δεν τίθεται σε κίνδυνο η υγεία του ατόμου. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις οι ασθενείς υπόκεινται σε μεταγγίσεις, με συχνότητα ανάλογη με τις ανάγκες καθενός. Επειδή γενικά οι αιμοσφαιρινοπάθειες επηρεάζουν και άλλα συστήματα οργάνων, σημαντικός τομέας στη θεραπεία αποτελεί και η συμπτωματική αντιμετώπιση.

Από την παρούσα εργασία φαίνεται η μεγάλη ποικιλομορφία που υπάρχει στις αιμοσφαιρινοπάθειες, γεγονός που δείχνει ότι δεν αποκλείεται να υπάρχουν ακόμη

περισσότερες που ακόμη δεν έχουν ταυτοποιηθεί ή ταξινομούνται λανθασμένα σε άλλες κατηγορίες λόγω της αδυναμίας των διαγνωστικών μεθόδων να τις ξεχωρίσουν. Το σημαντικότερο, όμως, ζήτημα που προκύπτει είναι το ότι θα πρέπει να γίνει περισσότερη μελέτη όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση των αιμοσφαιρινοπαθειών, καθώς πρόκειται για μια ιδιαίτερα συχνή κλινική οντότητα, που οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές δεν αποκαθιστούν το πρόβλημα (εκτός από τη μεταμόσχευση που όμως είναι μια επιλογή για πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών), αλλά λειτουργούν κυρίως υπερκαλύπτοντάς το παροδικά.

## Βιβλιογραφία

1. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(2):a011684.
2. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem*. 2020;94:345-382.
3. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the  $\beta$ -Thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a011726.
4. Mollan TL, Khandros E, Weiss MJ, Olson JS. Kinetics of  $\alpha$ -globin binding to  $\alpha$ -hemoglobin stabilizing protein (AHSP) indicate preferential stabilization of hemichrome folding intermediate. *J Biol Chem*. 2012;287(14):11338-11350.
5. Mollan TL, Yu X, Weiss MJ, Olson JS. The role of alpha-hemoglobin stabilizing protein in redox chemistry, denaturation, and hemoglobin assembly. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(2):219-231.
6. Weatherall DJ. Hemoglobinopathies worldwide: present and future. *Curr Mol Med*. 2008;8(7):592-599.
7. Somervaille T. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. *J R Soc Med*. 2001;94(11):602-603.
8. Κεντρική Σελίδα ΕΛΣΤΑΤ - ELSTAT [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: <https://www.statistics.gr/>
9. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):532-540.
10. Dickerhoff R, Von Rücker A, Maschmeyer G, Heimpel H. Probleme erwachsener Sichelzellpatienten in Deutschland. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2009;134(22):1179-84.
11. Labor und Diagnose 2020 [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>
12. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(5):65-71.

13. Herklotz, Risch, Huber. Hämoglobinopathien – Klinik und Diagnostik von Thalassämien und anomalen Hämoglobinen. *Therapeutische Umschau*. 2006;63(1):35-46.
14. Thein SL. The molecular basis of  $\beta$ -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):a011700.
15. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):a011858.
16. Origa R.  $\beta$ -Thalassemia. *Genet Med*. 2017;19(6):609-619.
17. Weatherall DJ, Williams TN, Allen SJ, O'Donnell A. The population genetics and dynamics of the thalassemys. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(6):1021-1031.
18. Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Jul 23]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531481/>
19. Frazer DM, Wilkins SJ, Darshan D, Badrick AC, McLaren GD, Anderson GJ. Stimulated erythropoiesis with secondary iron loading leads to a decrease in hepcidin despite an increase in bone morphogenetic protein 6 expression. *Br J Haematol*. 2012;157(5):615-626.
20. Lobitz S, Dickerhoff med R, Ursula Creutzig med. Mit Unterstützung von An der. 2018 [cited 2022 Jul 23]; Available from: [www.kinderblutkrankheiten.de](http://www.kinderblutkrankheiten.de)
21. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(12):e1788.
22. Mit Unterstützung von An der. 2020 [cited 2022 Jul 23]; Available from: [www.kinderblutkrankheiten.de](http://www.kinderblutkrankheiten.de)
23. Weatherall D, Clegg J. *The Thalassaemia Syndromes*. 4th ed. Blackwell Science Ltd; 2001.
24. Storb RF, Lucarelli G, McSweeney PA, Childs RW. Hematopoietic cell

- transplantation for benign hematological disorders and solid tumors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;372-397.
25. Gattermann N. The treatment of secondary hemochromatosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(30):499-I.
  26. Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatr*. 2007;219(3):158-165.
  27. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37(1):12-20.
  28. Higgs DR. The molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1):a011718.
  29. Gibbons RJ.  $\alpha$ -Thalassemia, mental retardation, and myelodysplastic syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(10):a011759.
  30. Byrd KA, Williams TN, Lin A, et al. Sickle Cell and  $\alpha$ -Thalassemia Traits Influence the Association between Ferritin and Hepcidin in Rural Kenyan Children Aged 14-26 Months. *J Nutr*. 2018;148(12):1903-1910.
  31. Harewood J, Azevedo AM. Alpha Thalassemia. StatPearls [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2022 Jul 23]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441826/>
  32. Higgs D, Weatherall D. The Alpha Thalassaemias. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;66(7):1154-1162.
  33. Lettre G. The search for genetic modifiers of disease severity in the  $\beta$ -hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(10):a015032.
  34. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1):a011643.
  35. David AN, Jinadu MY, Wapmuk AE, et al. Prevalence and impact of sickle cell trait on the clinical and laboratory parameters of HIV infected children in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2018;31:113.

36. Ismail A, Yusuf AA, Kuliya-Gwarzo A, Ahmed SG, Tabari AM, Abubakar SA. Correlating transcranial arterial Doppler velocities with haematologic parameters and haemolytic indices of Nigerian children with sickle cell anaemia. *Ultrasound*. 2019;27(2):101-110.
37. Arigliani M, Kitenge R, Castriotta L, et al. Lung function in children with sickle cell disease from Central Africa. *Thorax*. 2019;74(6):604-606.
38. Sedrak A, Kondamudi NP. Sickle Cell Disease. [Updated 2021 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/>
39. Weiss MJ, Zhou S, Feng L, et al. Role of alpha-hemoglobin-stabilizing protein in normal erythropoiesis and beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:103-117.
40. Favero ME, Costa FF. Alpha-hemoglobin-stabilizing protein: an erythroid molecular chaperone. *Biochem Res Int*. 2011;2011:373859.
41. Yu X, Mollan TL, Butler A, Gow AJ, Olson JS, Weiss MJ. Analysis of human alpha globin gene mutations that impair binding to the alpha hemoglobin stabilizing protein. *Blood*. 2009;113(23):5961-5969.
42. Khandros E, Mollan TL, Yu X, et al. Insights into hemoglobin assembly through in vivo mutagenesis of  $\alpha$ -hemoglobin stabilizing protein. *J Biol Chem*. 2012;287(14):11325-11337.
43. Turbpaiboon C, Limjindaporn T, Wongwiwat W, et al. Impaired interaction of alpha-haemoglobin-stabilising protein with alpha-globin termination mutant in a yeast two-hybrid system. *Br J Haematol*. 2006;132(3):370-373.
44. Tanaka Y, Matsui K, Matsuda K, Shinohara K, Haranob K. A family with hemoglobin Hirosaki. *Int J Hematol*. 2005;82(2):124-126.
45. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a011668.
46. Nagai M, Aki M, Li R, et al. Heme structure of hemoglobin M Iwate [ $\alpha$ -87(F8)His-->Tyr]: a UV and visible resonance Raman study. *Biochemistry*.



2000;39(43):13093-13105.

47. Jin Y, Nagai M, Nagai Y, Nagatomo S, Kitagawa T. Heme structures of five variants of hemoglobin M probed by resonance Raman spectroscopy. *Biochemistry*. 2004;43(26):8517-8527.