

ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ И ТАЛАСЕМИИ

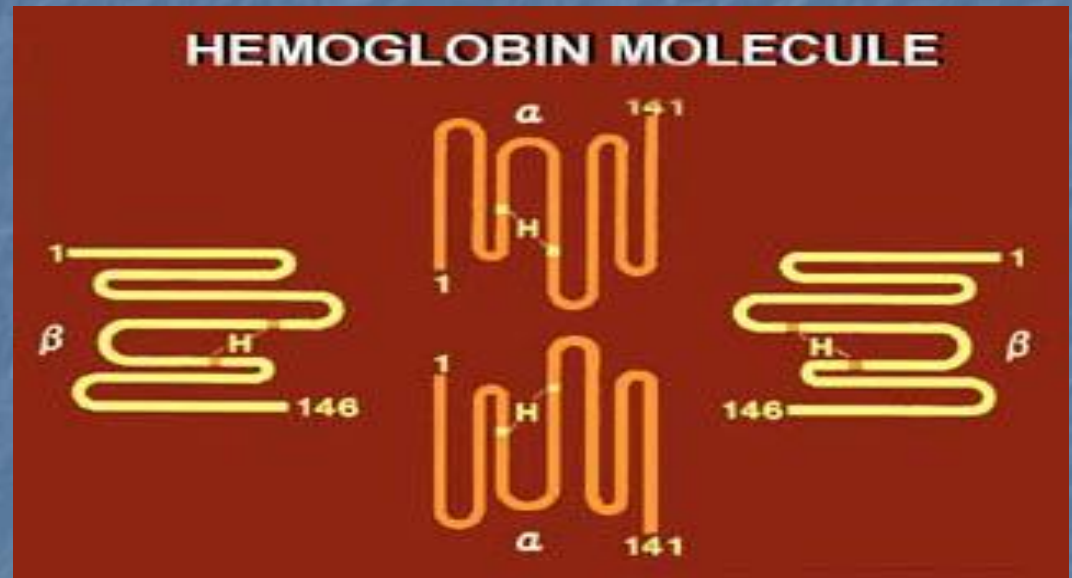


същност, честота,
генетика, клиника

Структура на хемоглобина

Нв А $2\alpha 2\beta$

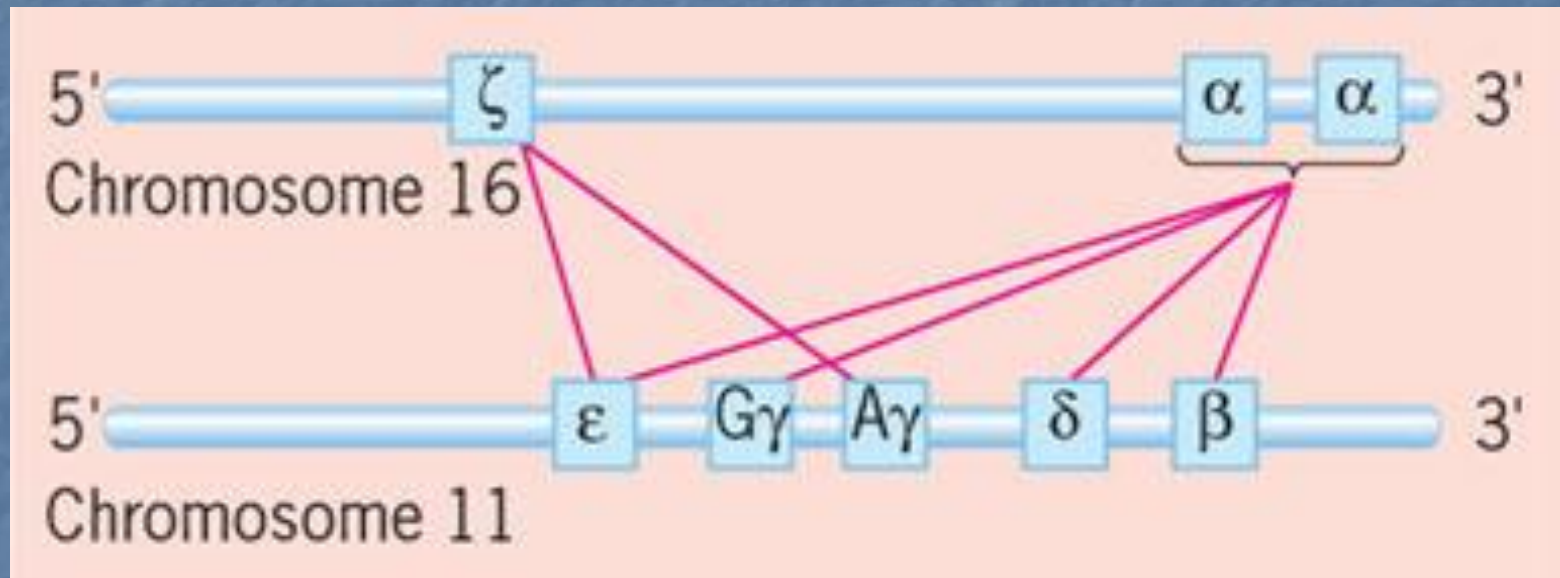
(96%)



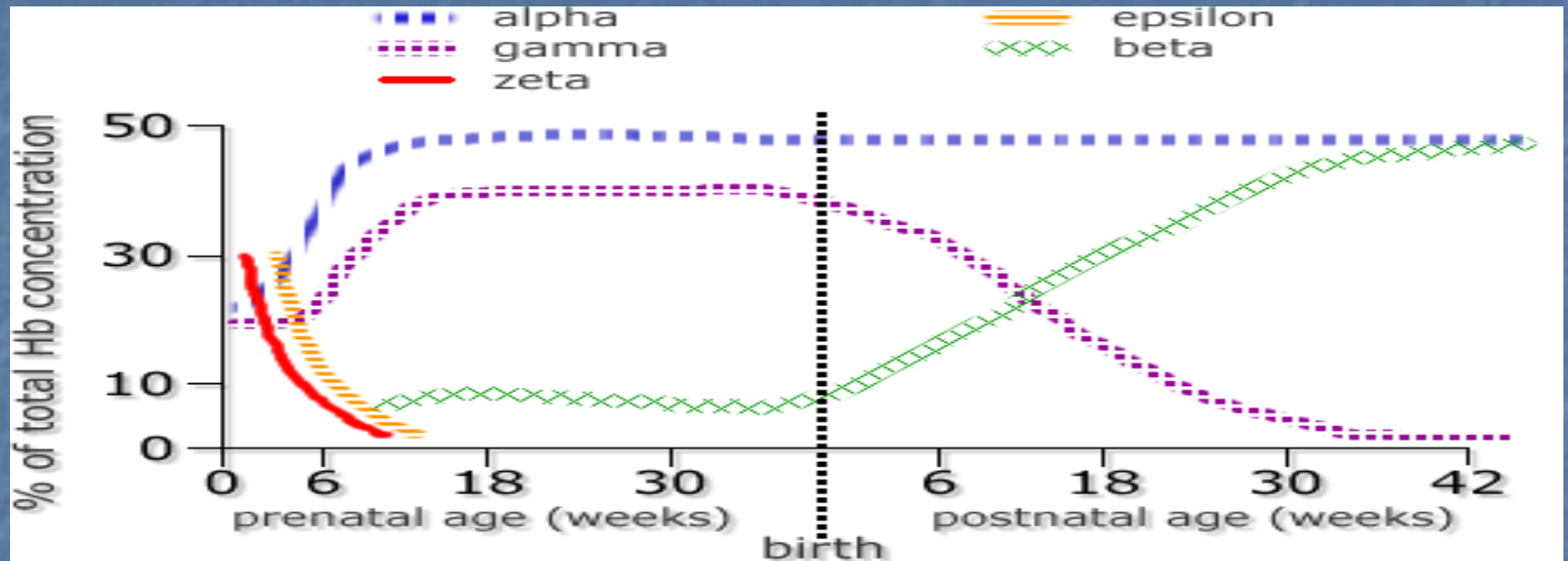
Нв А₂ $2\alpha 2\delta$ (3%)

Нв F $2\alpha 2\gamma$ (1%)

Карта на глобиновите cluster гени

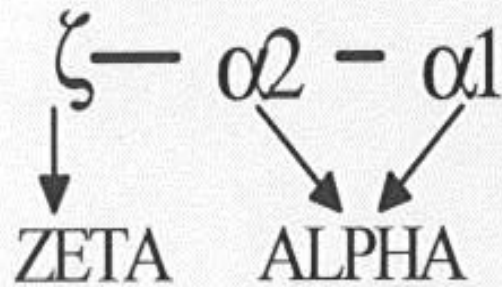


Видове хемоглобини

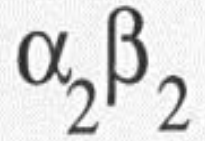
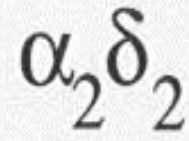
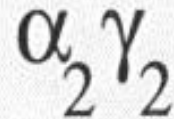
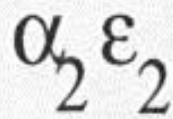
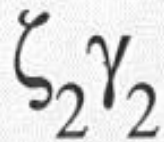
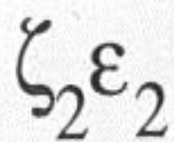
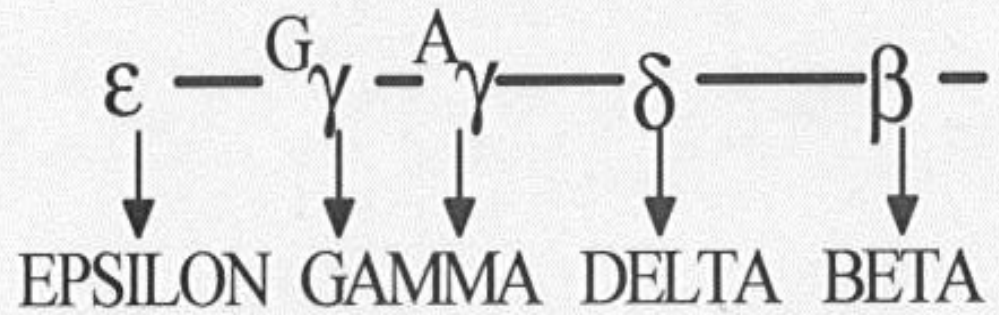


Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$)	HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	HbA ₂ ($\alpha_2\delta_2$)
Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$)		HbA ($\alpha_2\beta_2$)
Portland ($\zeta_2\gamma_2$)		
Embryonic	Fetal	Adult

Chromosome 16



Chromosome 11



Gower I

Portland

Gower II

Hb F

Hb A₂

Hb A



Embryonic



Foetal



Adult

Определения

- **Хемоглобинопатии** – генетични дефекти, водещи до абнормна структура на една от глобиновите вериги на Hb молекула
- **Таласемии** - генетични дефекти, водещи до намалена или липсваща продукция на една или повече глобинови вериги

ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ

(патофизиология)

- ❑ Повишен афинитет към O_2 - *еритроцитоза*
(Hb Chesapeake и Hb JCapetown)
- ❑ Понижен афинитет към O_2 – *цианоза*
(Hb Seattle, Hb Vancouver и Hb Mobile)
- ❑ Метхемоглобинемия – *цианоза , кафяв цвят на кръвта*
(Hb M)
- ❑ Нестабилни Hb – *телца на Heinz*
(Hb Gun Hill, Hb Leiden и Hb Köln)
- ❑ Сърповидност и образуване на кристали –
(Hb S и Hb C)

АБНОРМНИ ХЕМОГЛОБИНИ

STRUCTURAL ALTERATIONS

Amino acid substitutions

e.g. Hb S $\alpha_2\beta_2^{6 \text{ glu} \rightarrow \text{val}}$

Amino acid deletions

e.g. Hb Leiden $\alpha_2\beta_2^{6 \text{ glu (or 7 glu) deleted}}$

Amino acid additions

e.g. Hb Constant Spring $\alpha_2^{141-172}\beta_2$

Fusion chains

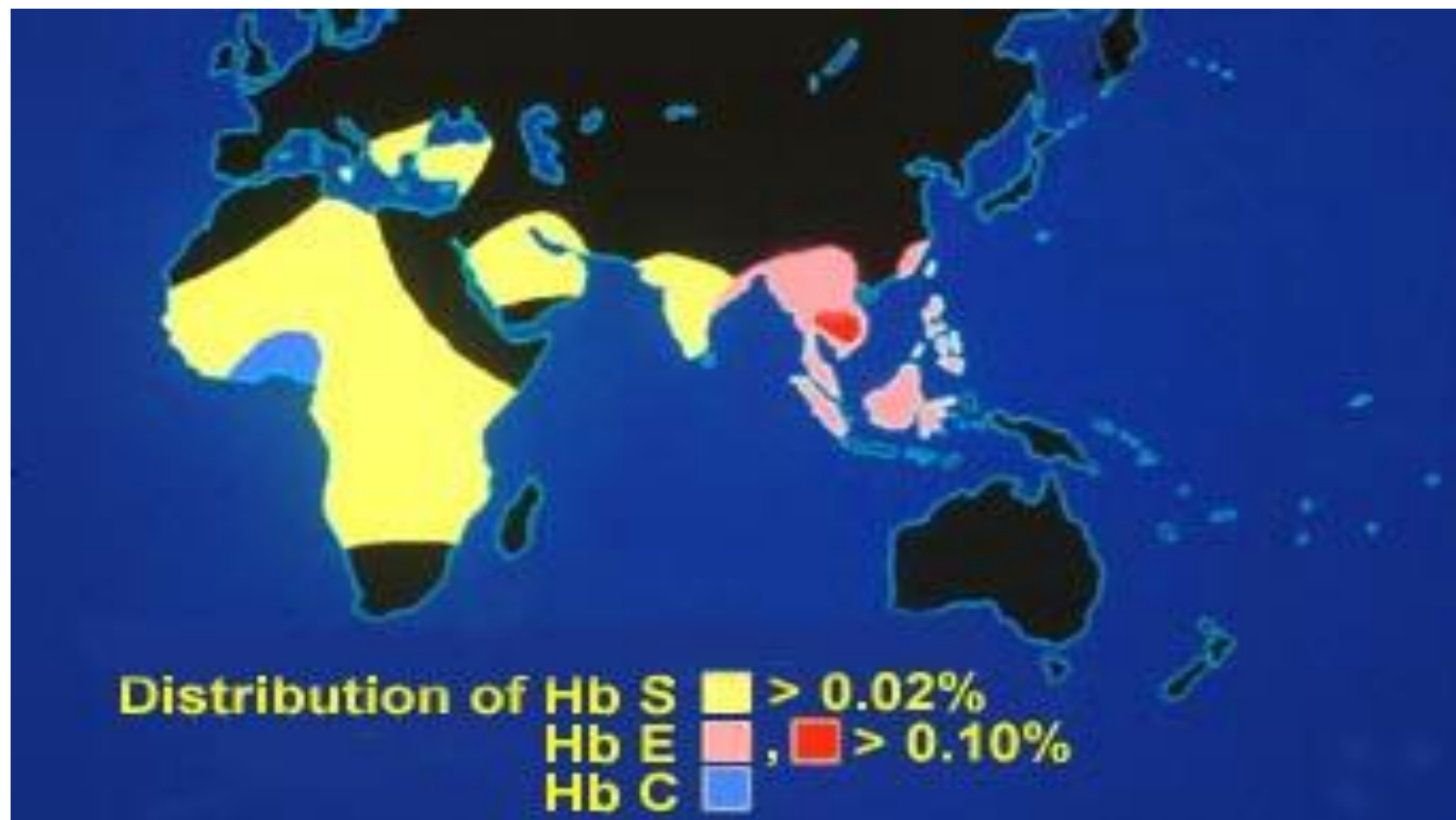
e.g. Hb Lepore $\alpha_2(\delta\beta)_2$

Нв S и сърповидно-клетъчна анемия

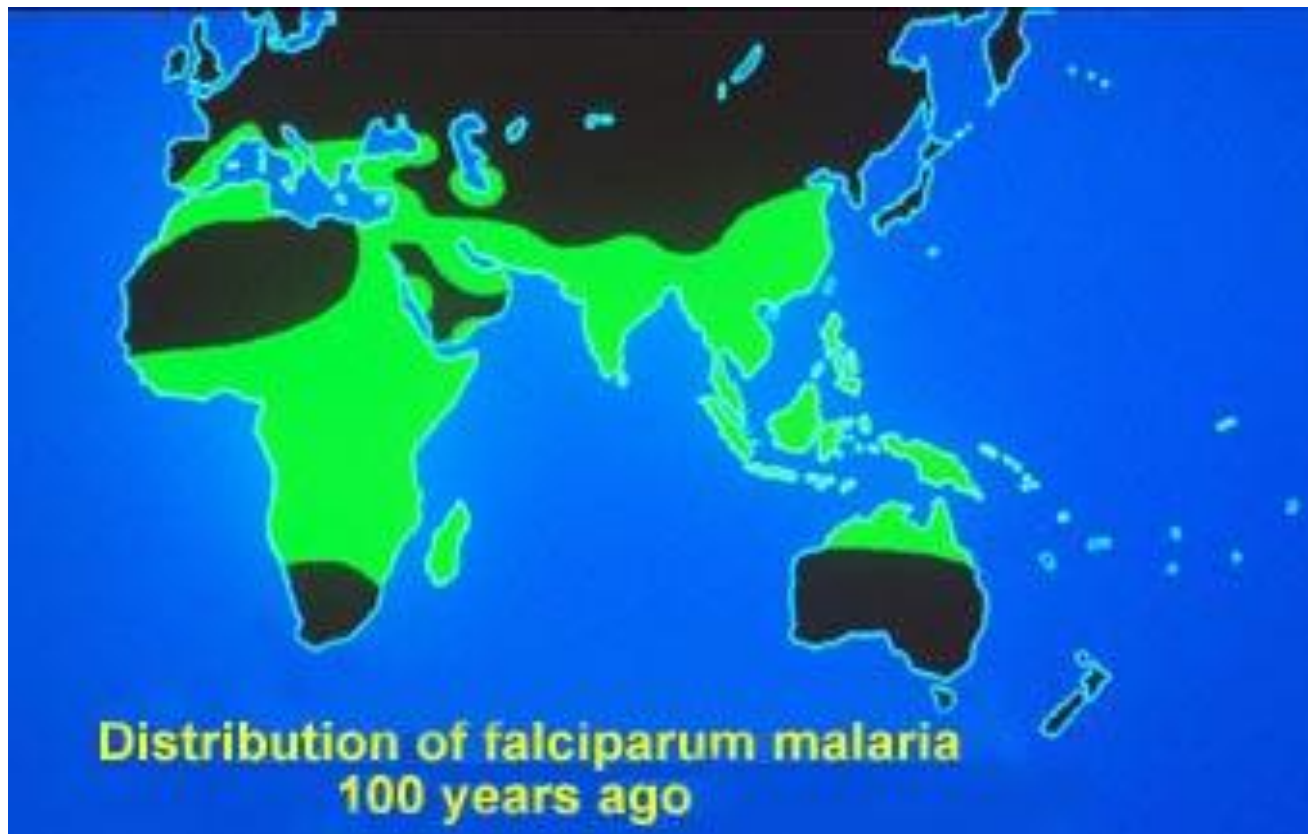
❖ AR унаследяване

- В Африка: 40% хетерозиготи
- В САЩ: 8% от афро-американците са хетерозиготи
- В Индия и страните от Средния изток: по-ниска честота
- В Еропа: много рядко

Разпространение на Hb S



Разпространение на малария фалципарум



В ДНК: missense мутация в 6 кодон на гена за β -полипептидната верига, заместваща

adenine (G**A**G) с (G**T**G) thymine

В протеина:

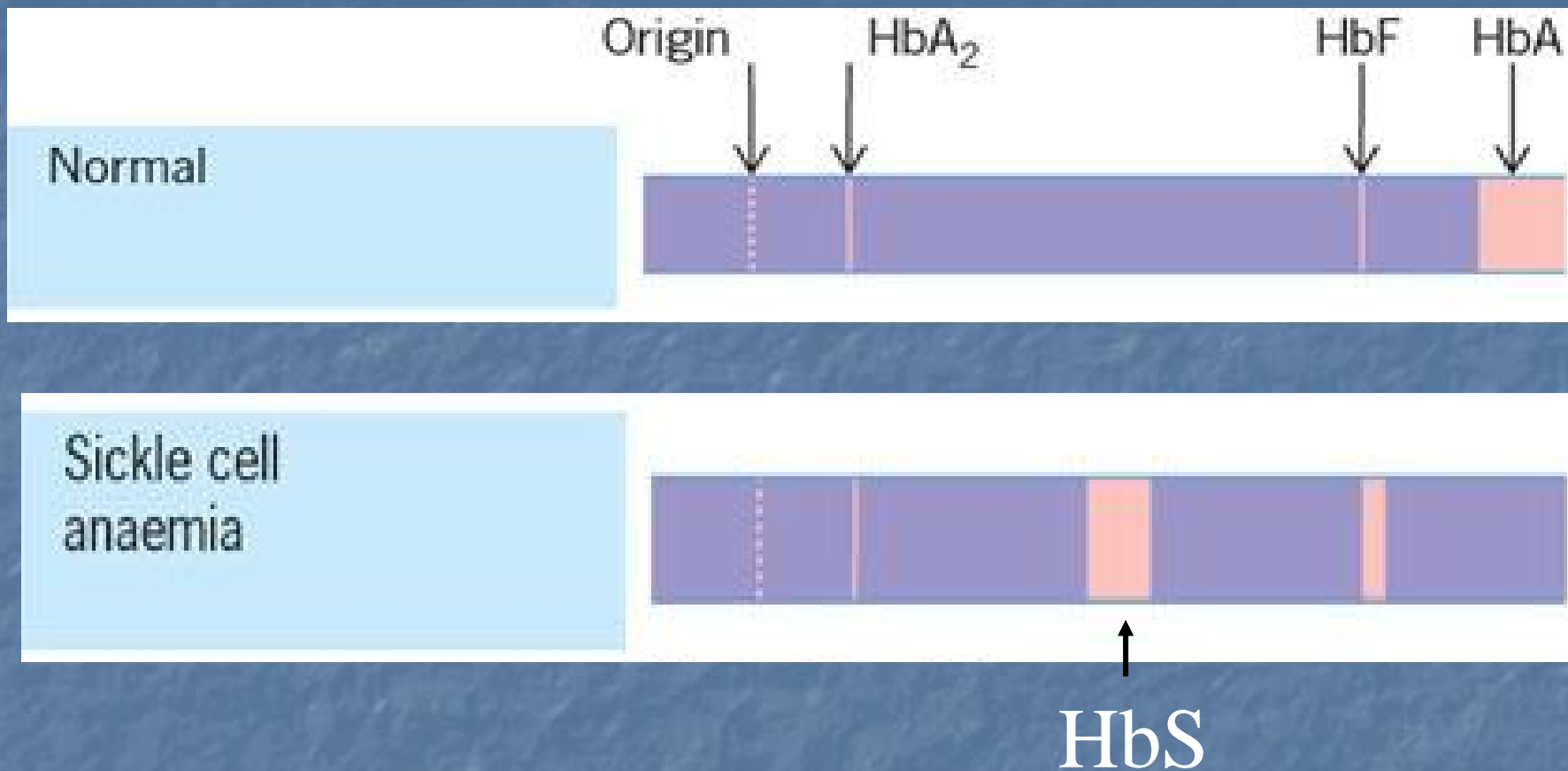
glutamine

valine

на 6 място в β веригата на Hb молекула

HbA

Hb S

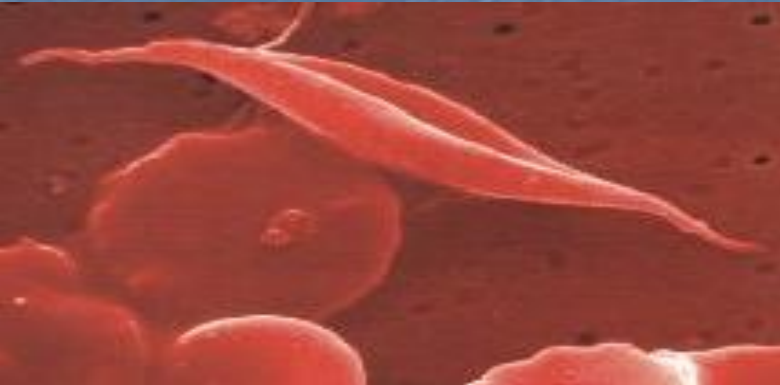


Електрофореза на хемоглобини

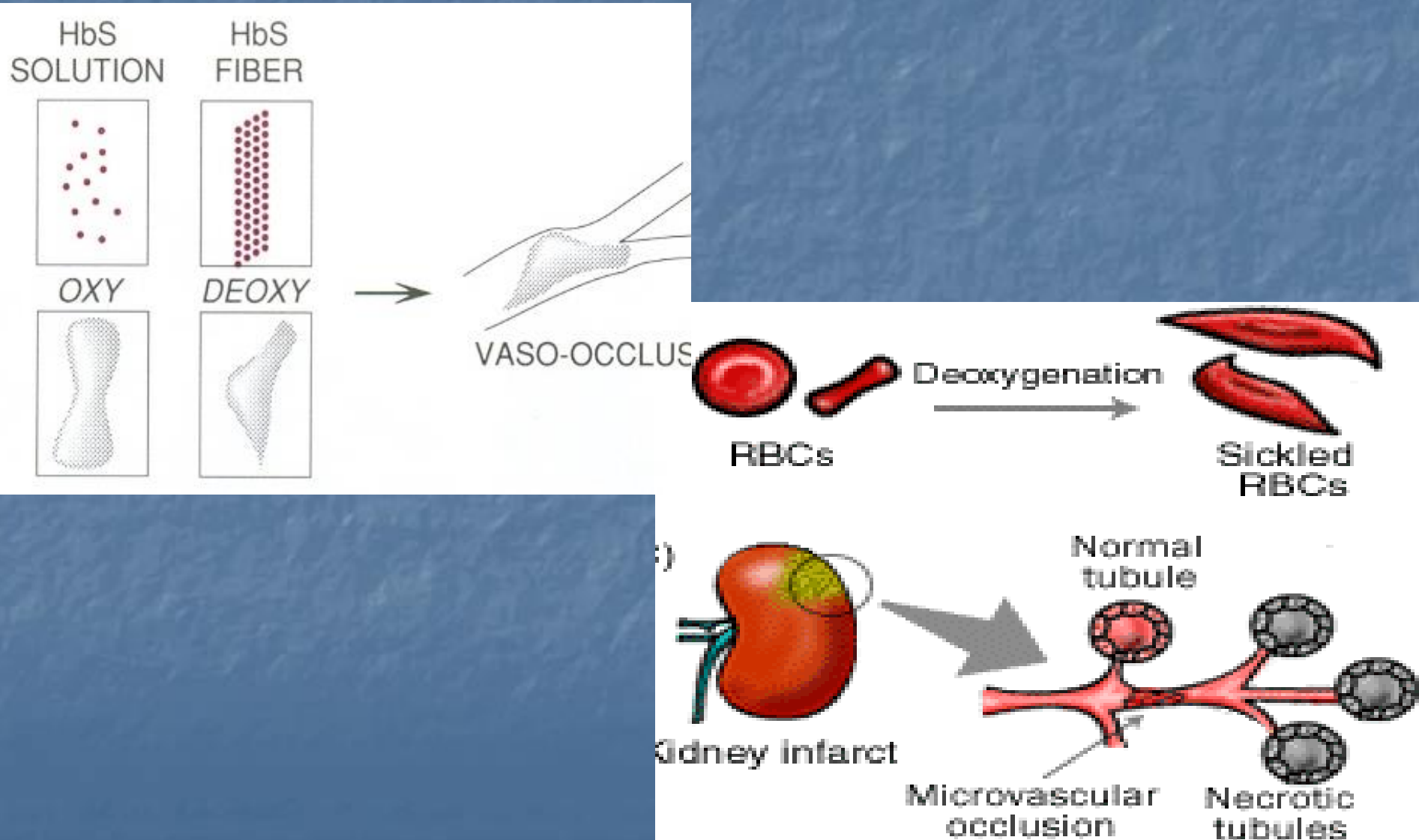
Характеристики на НвS

■ при понижен O_2 :

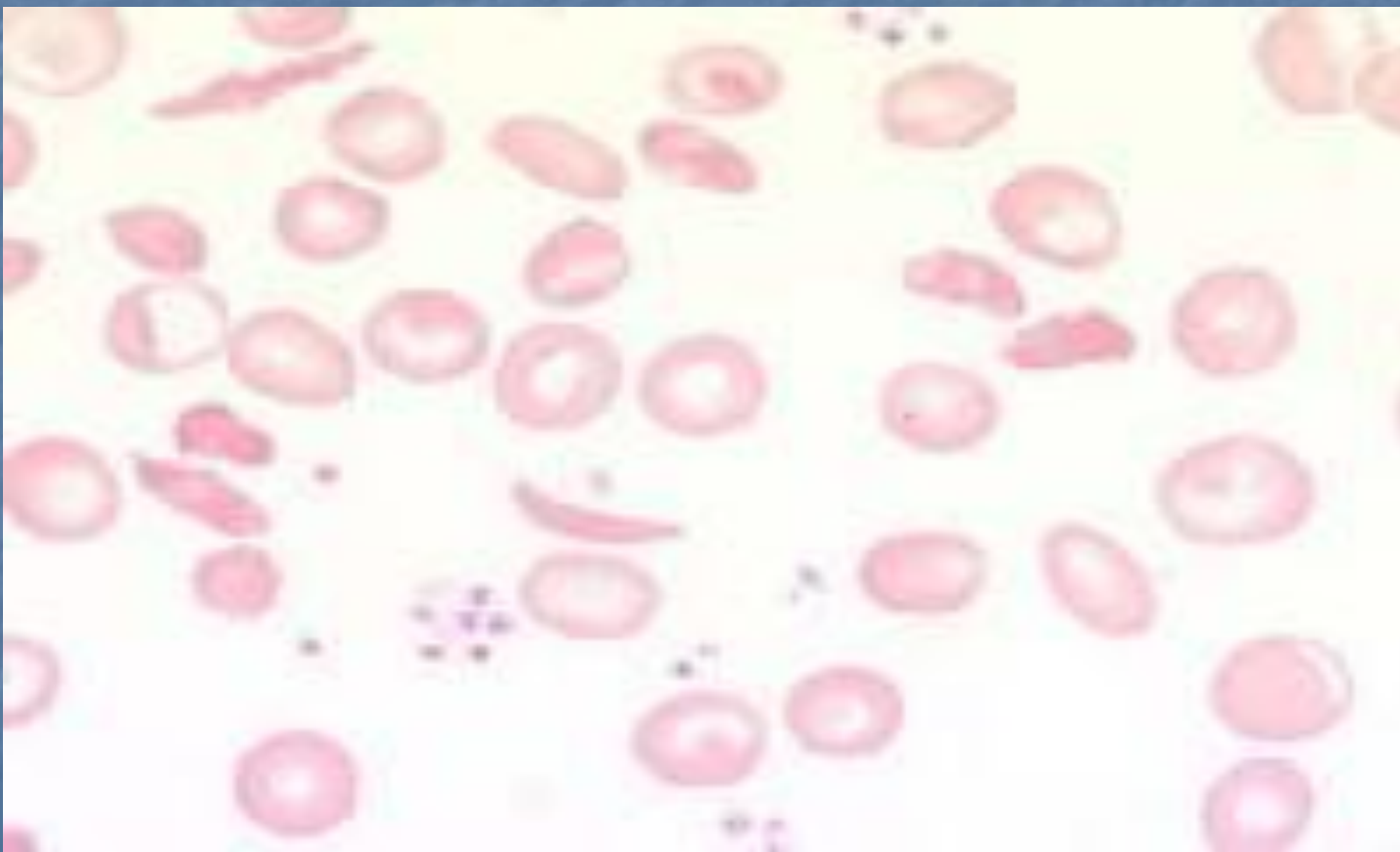
* намалена разтворимост, повишен вискозитет, образуване на полимери (gel-подобна субстанция, съдържаща Нв кристали, наречени **тактоиди**)



Hb S полимери, водещи до образуване на сърповидни еритроцити



Натривка от периферна кръв със сърповидни еритроцити 1000х увеличение



Клинична картина

1. Хронична хемолиза, водеща до:

- Анемия
- Иктер (разграждане на билирубин)
- Апластични кризи
- Хемолитични кризи (↓хематокрит, иктер, ↑ретикулоцити,

Клинична картина

2. Вазо-оклузия, водеща до:

- ❑ Дактилит – болка и оток на ръцете и краката
- ❑ Автоспленектомия
- ❑ Некроза на реналните папили
- ❑ Болка поради инфарциране на различни органи
- ❑ Улцерозни рани по краката

Сърповидно-клетъчна анемия и бременност

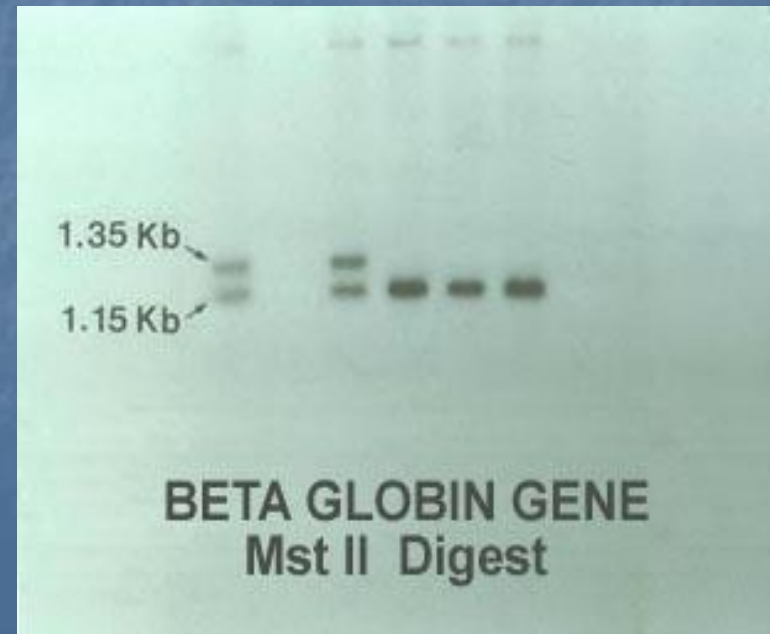
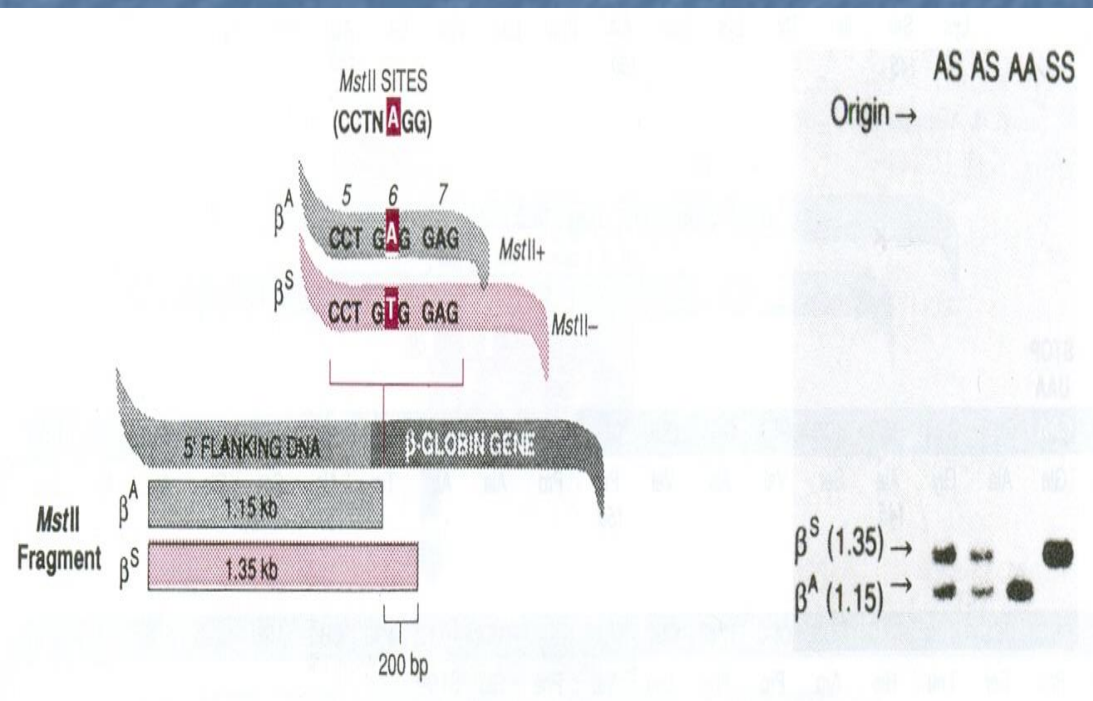
- ❑ Спонтанни аборти.
- ❑ Плацента previa и отлепване на плацентата поради хипоксия и плацентарни инфаркти
- ❑ Незрялост на плода и ниско тегло при раждането.

ДНК анализ

ДНК полиморфизмът на *beta S* гена предполага, че той произхожда от 5 независимо възникнали мутации:

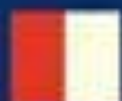
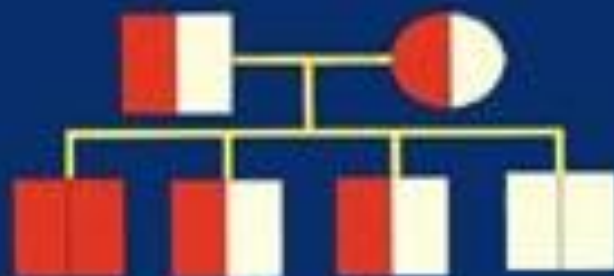
- * 4 в Африка
- * 1 в Индия и Средния Изток

Southern blotting analysis



Варианти: Hb S може да е в съчетание с други Hb в състояние на двойно хетерозиготно носителство

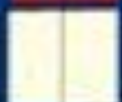
- *Hb S-C – 50% HbS и 50% HbC: по-леко нарушение
- *Hb S- β_0 Thal – HbS и HbA₂: подобно на сърповидно-кл. анемия
- *Hb S- β_+ Thal - HbS и HbA 10-30%: по-леко нарушение
- *Hb S-D или E или O_{arab} много рядко



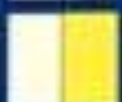
Sickle cell trait (HbAS)



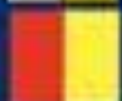
Sickle cell anemia (HbSS)



Normal (HbAA)



Heterozygote for a second β chain abnormality (e.g. β^c or β thalassemia)



HbSC disease or HbS β thalassemia

Хетерозиготно носителство на HbS

- Лаб. находка: *40% HbS
*60% HbA
- Клинично здрави

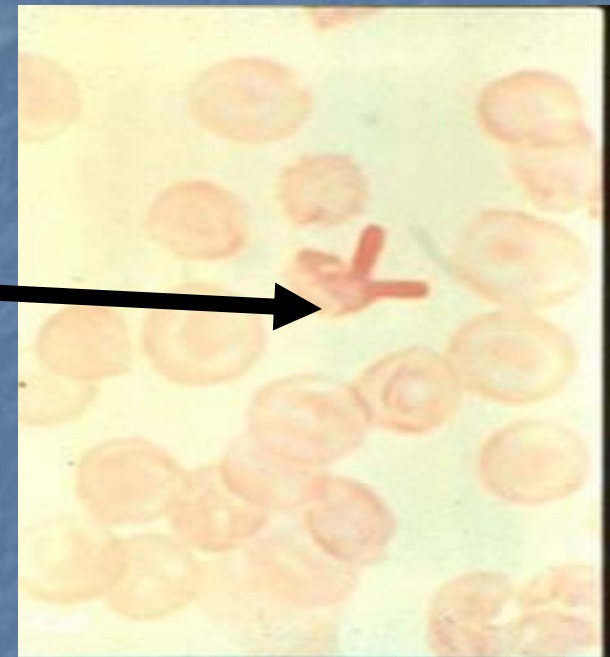
Хемоглобин С

Hb C

β^6

glu \rightarrow lys

- ❑ Преобладава в Африка
- ❑ образува интрацелуларни или свободни кристалоиди
- ❑ Намалена продължителност на живот на еритроцитите
- ❑ Хемолизата и вазо-оклузията не са така тежки



- ❑ Добра прогноза

Хемоглобин Е

НЬ Е β^{26} glu \rightarrow lys

- Честа мутация на β -веригата в Южна Азия
- При хомозиготи – тежка микроцитоза и хипохромни Ег

Хемоглобин O_{Arab}

Hb O β^{121} glu → lys

- ❑ Хетерозиготи – асимптомно носительство
- ❑ Хомозиготи – много рядко

Хемоглобин Lepore

Unequal Crossing Over (Hb Lepore etc.)



ТАЛАСЕМИИ

NORMAL HEMOGLOBINS

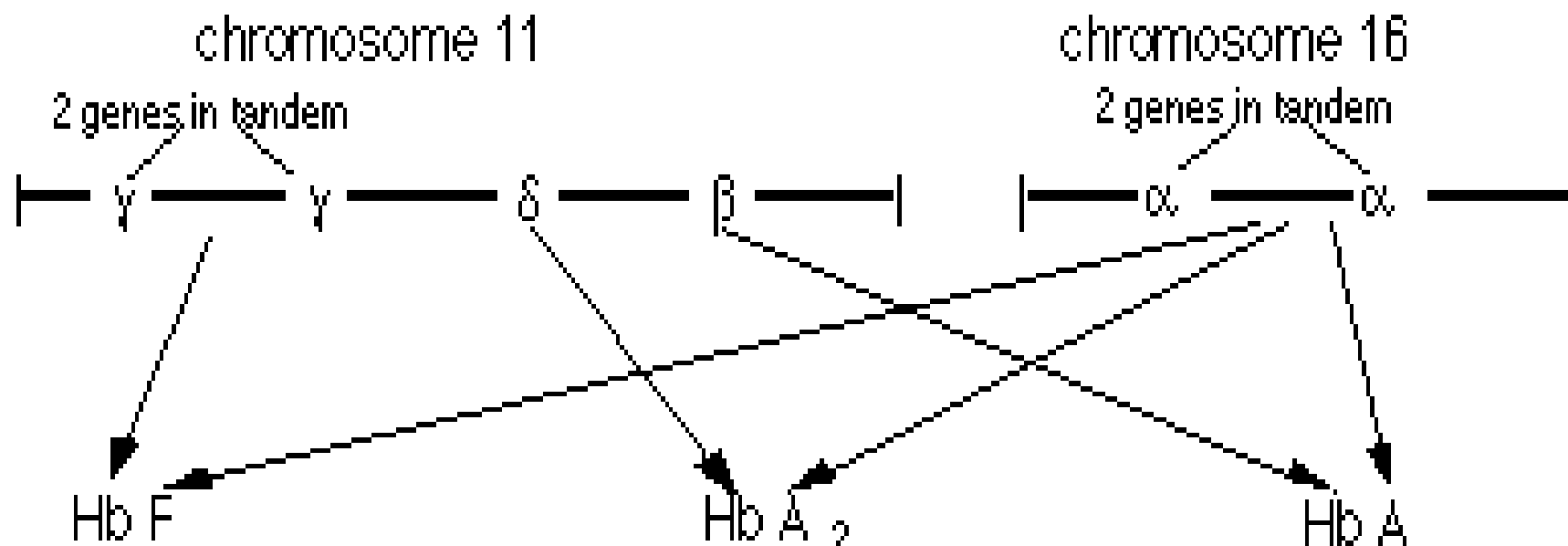
Newborn(%) Adult(%)

Hb A $\alpha_2\beta_2$	25	97
Hb A ₂ $\alpha_2\delta_2$	<1	3
Hb F $\alpha_2\gamma_2$	75	<1

ТАЛАСЕМИИ

Нв	Глобинови вериги	
A	$\alpha_2\beta_2$	~98%
F	$\alpha_2\gamma_2$	<0.5%
A₂	$\alpha_2\delta_2$	1-2%
H	β_4	Абнормен Нв при излишък на β - вериги; нестабилен; образува телца на Heinz в Ер и хемолиза
Bart's	γ_4	Абнормен Нв при новородени с α - таласемия

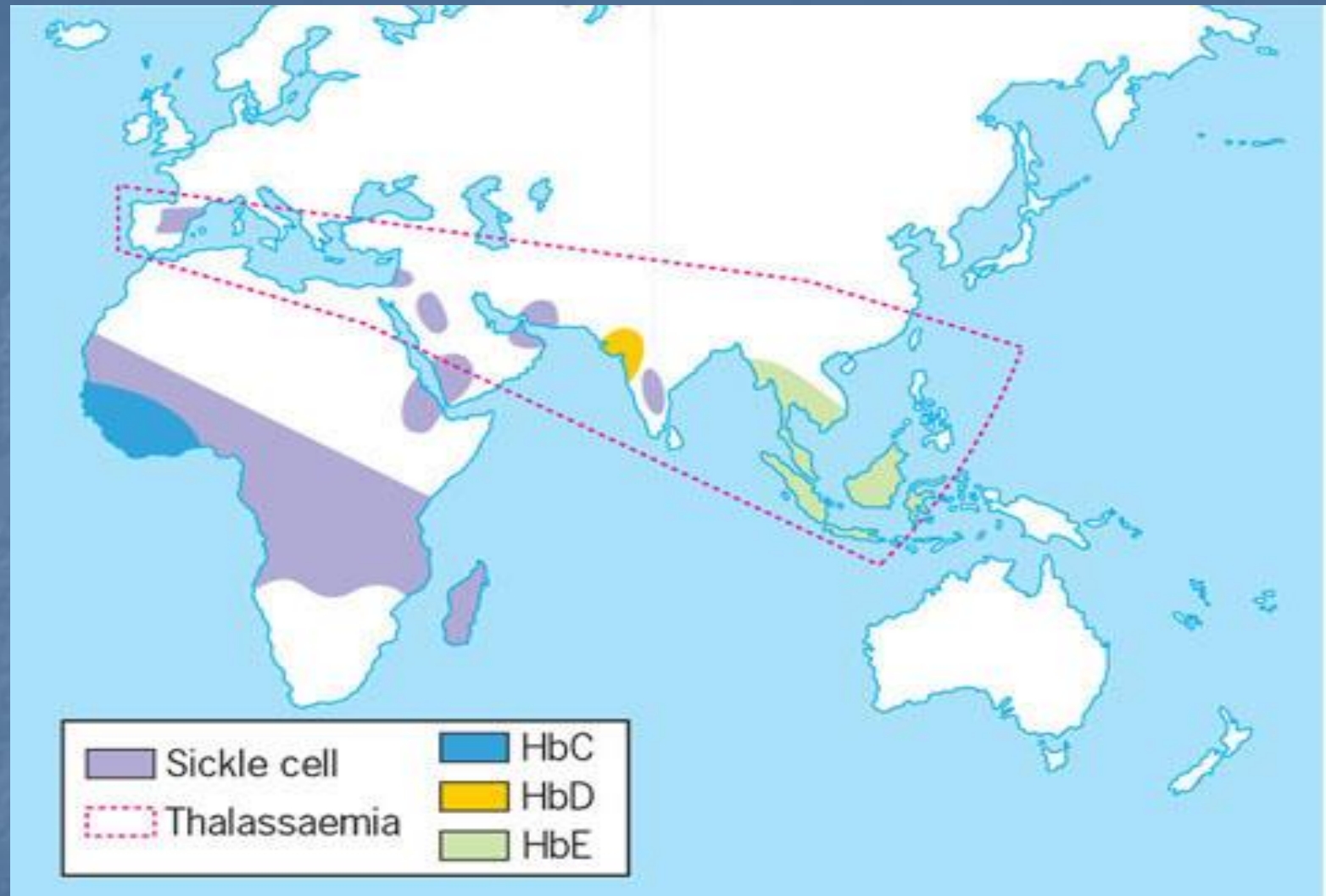
ТАЛАСЕМИИ



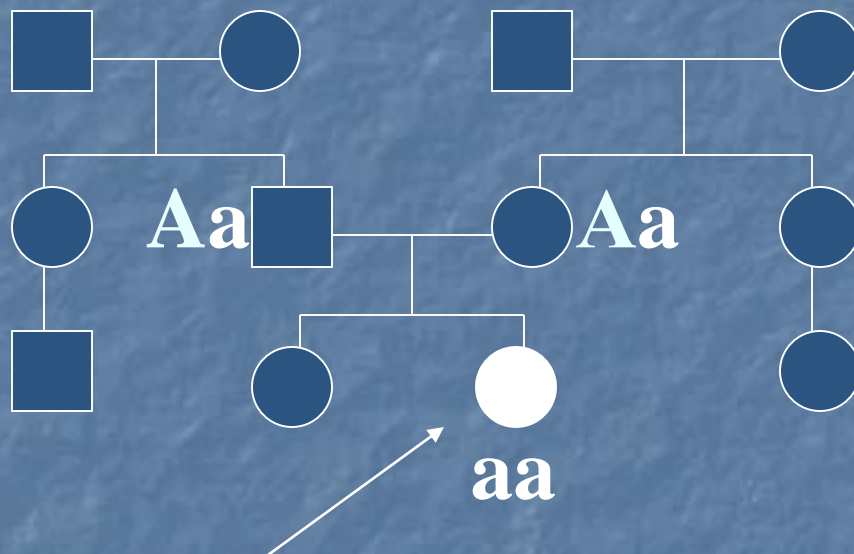
β - таласемия

Средиземноморска анемия

Анемия на Cooley



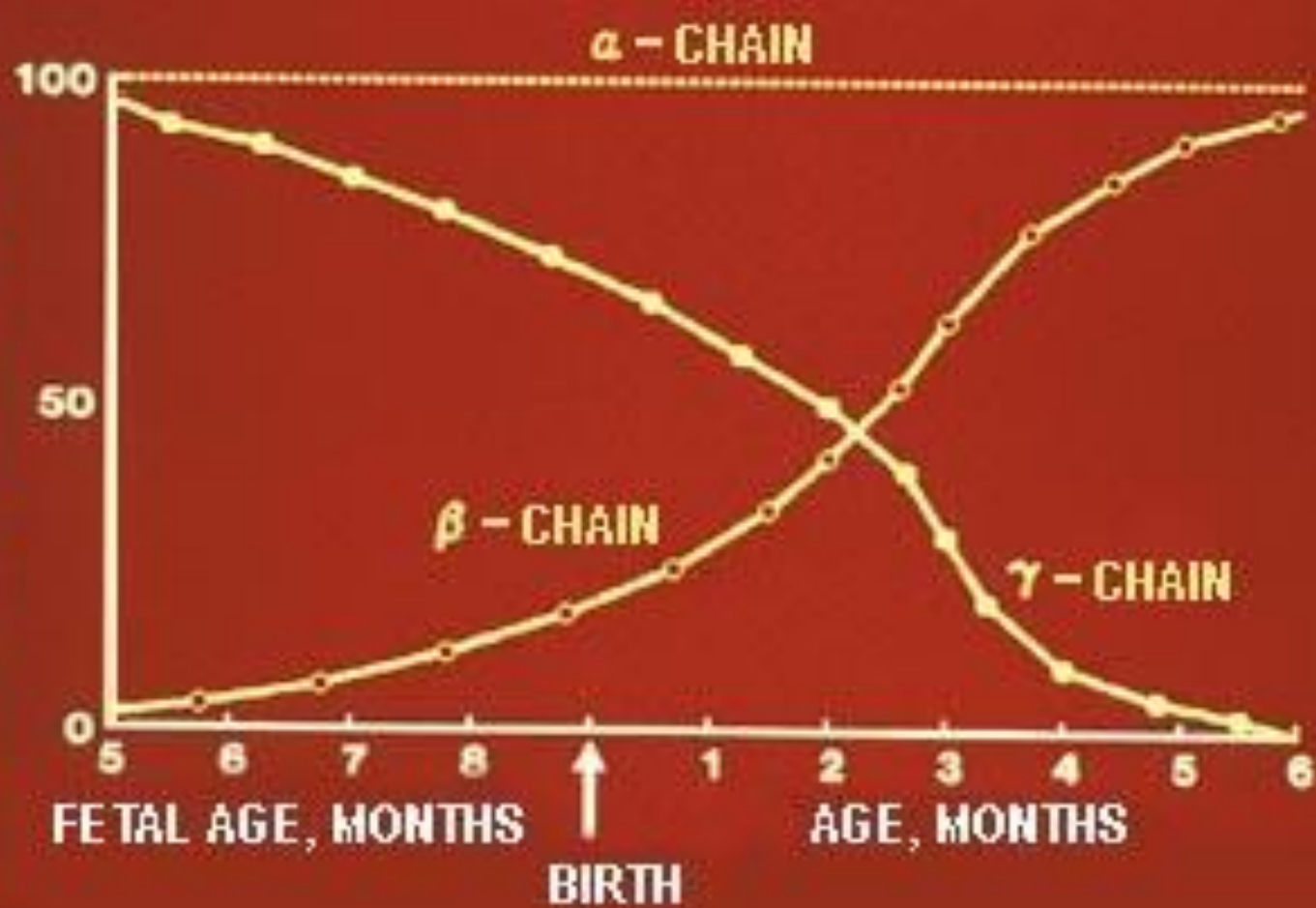
AR унаследяване



Генетика

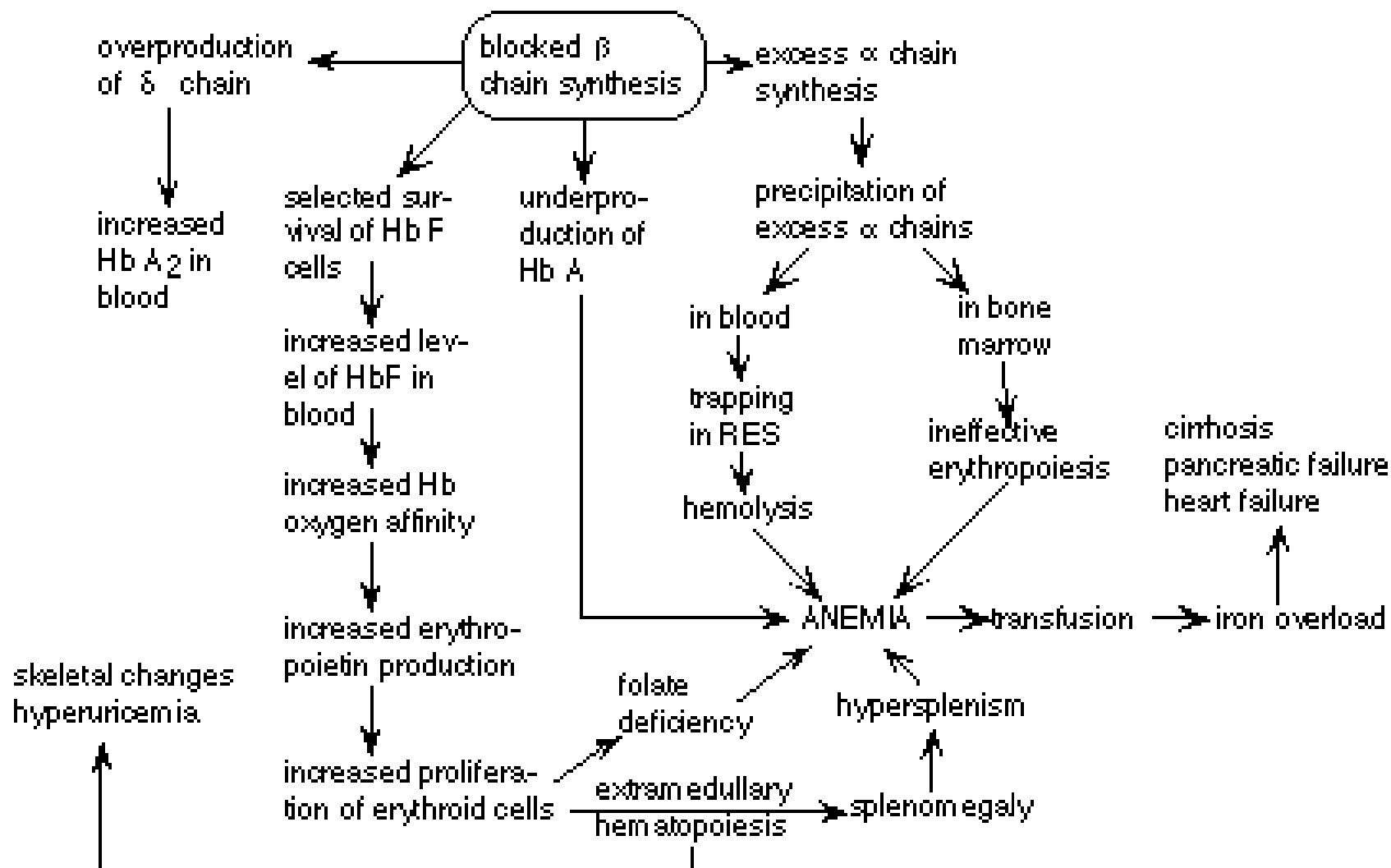
- ❑ Над 200 генни мутации (основно точкови мутации)
- ❑ Мутациите се дължат на дефект в :
 - транскрипцията,
 - RNA splicing и модификация,
 - транслация чрез frame shifts,
 - nonsense кодони
- ❑ Намалена до липсваща продукция на β -глобинови вериги

RELATIVE % OF CHAIN PRODUCTION



- ❖ Излишък на α вериги, които преципитират в еритробластите и Ер и причиняват дефектна еритропоеза и хемолиза.
- ❖ α веригите се свързват с δ , γ и β веригите, като се образуват повишени количества HbA_2 и HbF и малки количества HbA .

В-таласемия - патофизиология



Клинични синдроми

- ❑ **thalassemia minor** – безсимптомно хетерозиготно носителство
- ❑ **thalassemia intermedia** – хомозиготи; умерена анемия, при която рядко се налага хемотрансфузия
- ❑ **thalassemia major** (класическа таласемия) – хомозиготи; тежка анемия, изискваща регулярни хемотрансфузии

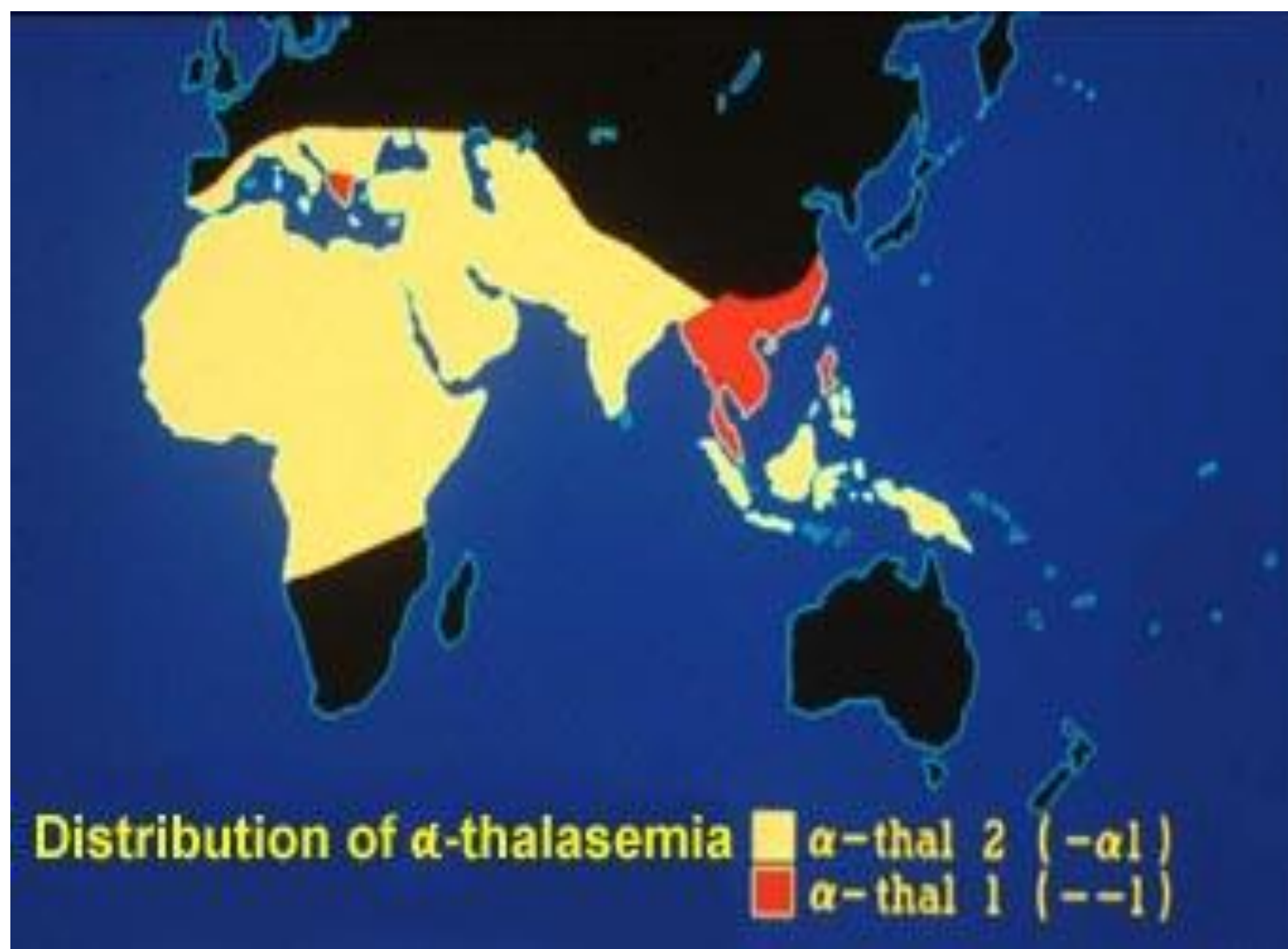
Thalassemia major (Анемия на Cooley)

- ❑ Изоставане във физическото развитие и чести бактериални инфекции
- ❑ Тежка анемия от 3-6 месечна възраст, когато нормално се преминава от γ - към β -глобинова продукция
- ❑ Екстрамедуларна хемопоеза, която води до хепатоспленомегалия и увеличаване на костния мозък; характерен фациес

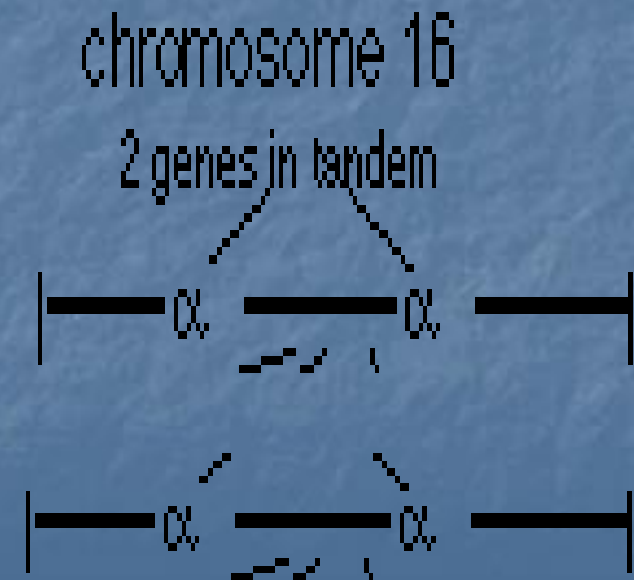
- (a) Дете с β -thalassemia – характерен фациес
- (b) Rö на глава - 'hair on end'
- (c) Rö на ръка –увеличаване на костния мозък и
изтъняване на кортекса



α - ТАЛАСЕМИЯ



- ❖ Мутациите са главно делеции
- ❖ Генът за α - веригите е дублициран, т.е. има 4 гена





норма



“тихи” носители



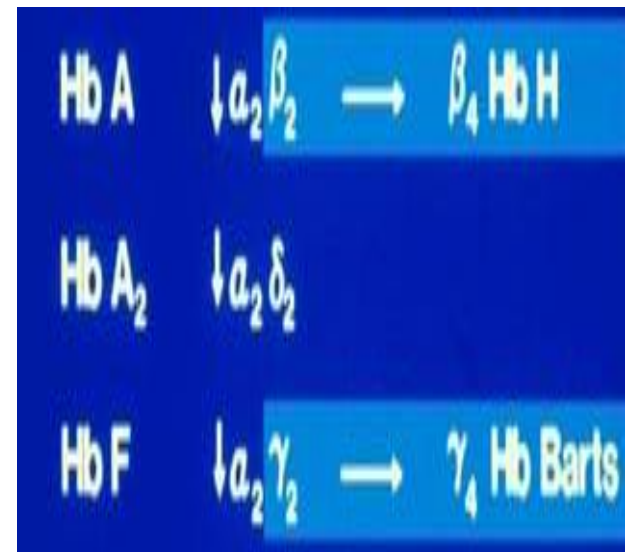
{ α -таласемия минор



Нв Н



{ α -тал. майор
Нв Bart`s
(hydrops fetalis)



ALPHA THALASSEMIAS

Alpha Genes Deleted	Clinical Disorder	Hemoglobin Abnormalities	
		Newborn	Adult
		<u>Hb Barts</u>	<u>Hb H</u>
One	None	1-3%	0%
Two	Thalassemia Minor	4-10%	0%
Three	Hb H Disease	15-25%	10-25%
Four	Fetal death	100%	-