

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

Διπλή ετεροζυγωτία β-θαλασσαιμίας και αιμοσφαιρίνης O-Arab

Η αιμοσφαιρίνη O-Arab στην ομόζυγο μορφή, η οποία στον ελλαδικό χώρο εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στους Πομάκους της Θράκης, συνήθως εκδηλώνεται κλινικά με ήπια υπόχρωμη αναιμία. Η συνύπαρξή της όμως με β-θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική νόσο έχει ως αποτέλεσμα σημαντική ετερογένεια στην κλινική εμφάνιση των ασθενών, που μπορεί να παρουσιάσουν σημαντική νοσηρότητα. Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς με διπλή ετεροζυγωτία β-θαλασσαιμίας και αιμοσφαιρίνης O-Arab και φαινότυπο ήπιας ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας, η διάγνωση της οποίας τέθηκε μετά από διερεύνηση εμβρυϊκής ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (IUGR) που παρουσιάστηκε κατά την εγκυμοσύνη της συζύγου του και ανέδειξε ως τυχαίο εύρημα ετεροζυγωτία της αιμοσφαιρίνης O-Arab στο έμβρυο.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(2):251-253
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(2):251-253

Κ. Μαγγανάς,¹
Σ. Ντελίκου,¹
Α. Ξυδάκη,¹
Ζ. Παλλαντζά²

¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα
²Αιματολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα

Compound heterozygosity
for β-thalassemia
and hemoglobin O-Arab

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αιμοσφαιρίνη O-Arab
Αιμοσφαιρινοπάθειες
Αναιμία
β-θαλασσαιμία
Δρεπανοκυτταρική νόσος

Υποβλήθηκε 18.7.2019
Εγκρίθηκε 24.7.2019

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που μεταβιβάζονται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλονται σε βλάβες των γονιδίων των πεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα είναι συνήθως αποτέλεσμα σημειακών μεταλλάξεων στο γονίδιο της β-σφαιρίνης, που οδηγούν σε αλλαγή της δομής του μορίου της αιμοσφαιρίνης σε συνθήκες υποξαιμίας και έχουν ως επακόλουθο τη δρεπάνωση των ερυθρών και την αιμόλυση.¹ Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα οφείλονται είτε σε σημειακές μεταλλάξεις, όπως στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας, είτε σε απαλλαγή ολόκληρων γονιδίων, στην περίπτωση της α-θαλασσαιμίας, που οδηγούν σε μειωμένη ή και καθόλου παραγωγή των β- ή α-αλυσέων της αιμοσφαιρίνης, αντίστοιχα.¹ Έχουν αναγνωριστεί ποικίλοι γονότυποι και συνδυασμοί μεταλλάξεων που έχουν ως αποτέλεσμα μια ευρεία ετερογένεια στην κλινική εμφάνιση των ασθενών, από ήπια υπόχρωμη αναιμία έως σημαντική νοσηρότητα με πολυ-οργανική συμμετοχή και ανάγκη για θεραπεία μεταγγίσεων εφ' όρου ζωής.²

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για άνδρα 37 ετών, με καταγωγή από τους Πομάκους της Θράκης, που παρουσιάστηκε στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του νοσοκομείου μετά από προγεννητικό έλεγχο της εγκύου συζύγου του λόγω εμβρυϊκής ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (IUGR), ο οποίος ανέδειξε ως τυχαίο εύρημα ότι το έμβρυο εμφάνιζε ετεροζυγωτία αιμοσφαιρίνης O-Arab. Το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο και δεν λάμβανε κάποια φαρμακευτική αγωγή, ενώ δεν είχε συγγενή με γνωστή αιμοσφαιρινοπάθεια ή αναιμία. Από τη φυσική εξέταση, ο ασθενής εμφάνιζε υπικτερική χροιά επιπεφυκότων, ηπατοσπληνομεγαλία και ολοσυστολικό φύσημα. Ο παρακλινικός έλεγχος ανέδειξε Hb: 9,1 g/dL, MCV: 61,2 fL, MCH: 20,1 fL, φερρίνη: 653 μg/L, LDH: 232 IU/L, ολική χολερυθρίνη: 5,22 mg/dL και έμμεση χολερυθρίνη: 4,78 mg/dL. Το επίχρισμα περιφερικού αίματος ανέδειξε υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, καθώς και πυκνοκύτταρα και σχιστοκύτταρα, ενώ ο έλεγχος για έγκλειστα HbH ήταν θετικός. Παράλληλα, η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης σε οξείκη κυτταρίνη ανέδειξε κλάσμα αιμοσφαιρίνης A₂: 85% και κλάσμα αιμοσφαιρίνης F: 15%, ενώ η χρωματογραφική ανάλυση (HPLC) ανέδειξε αιμοσφαιρίνη F: 11,7% και αιμοσφαιρίνη X: 76,4%

(άγνωστο κλάσμα αιμοσφαιρίνης) και συστήθηκε έλεγχος με μοριακές τεχνικές. Ο γονότυπος ανέδειξε μεταλλάξεις στα β-γονίδια [364G>A];[92+1G>A][=] (IVS1-n1/HbO-Arab). Ο ασθενής ήταν διπλός ετεροζυγώτης β-θαλασσαιμίας και αιμοσφαιρίνης O-Arab με φαινότυπο ήπιας ενδιάμεσης θαλασσαιμίας. Έκτοτε, συνεχίζει την τακτική παρακολούθησή του στη μονάδα μας, χωρίς να έχει κριθεί μέχρι στιγμής αναγκαίο να λάβει μεταγγίσεις, ενώ λαμβάνει φυλλικό οξύ.

ΣΧΟΛΙΟ

Η αιμοσφαιρίνη O-Arab είναι μια παραλλαγή της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης, που οφείλεται σε αντικατάσταση του γλουταμινικού αμινοξέος σε λυσίνη στη θέση 121 του μορίου της β-σφαιρίνης (121Glu→Lys), λόγω μιας σημειακής μετάλλαξης GAA→AAA.³ Στην ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης, η παθολογική αιμοσφαιρίνη O-Arab εμφανίζει παρόμοιες ηλεκτροφορητικές ιδιότητες με τις HbA₂, HbC και HbE σε αλκαλικό pH, ενώ σε όξινο pH μετακινείται μεταξύ της αιμοσφαιρίνης S και A.⁴ Ακριβής μέτρηση της αιμοσφαιρίνης O-Arab μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση χρωματογραφικών μεθόδων (HPLC), όπου το κλάσμα της αιμοσφαιρίνης O-Arab εμφανίζει την κορυφή του πριν από την HbC.⁵ Ο διαχωρισμός μεταξύ αιμοσφαιρινών C και O-Arab μπορεί να επιτευχθεί με διενέργεια test δρεπάνωσης, κατά το οποίο η HbC δίνει θετικό αποτέλεσμα, ενώ η O-Arab αρνητικό.

Η ύπαρξη του γονιδίου της αιμοσφαιρίνης O-Arab έχει περιγραφεί σε μελέτες στη Σαουδική Αραβία,⁶ στο Σουδάν,⁷ στη Βουλγαρία⁸ και πέριξ της Μεσογείου.³ Στον ελλαδικό χώρο, η ύπαρξη του γονιδίου της αιμοσφαιρίνης O-Arab έχει ανευρεθεί σε αυξημένη συχνότητα, έως και σε 2,7%, σε Έλληνες Πομάκους της Θράκης.⁹ Σε μελέτη των Papadopoulos et al που αξιολόγησαν τους γενετικούς πολυμορφισμούς των κατοίκων της περιοχής οι οποίοι σχετίζονται με τη μετάλλαξη O-Arab, προτάθηκε ότι η μετάλλαξη προέκυψε περίπου 2.000 έτη πριν από έναν σπάνιο απλότυπο, χαρακτηριστικό των Ελλήνων Πομάκων, και εξαπλώθηκε από τη συγκεκριμένη περιοχή στη Μεσόγειο και στη Μέση Ανατολή.¹⁰ Στην ίδια μελέτη συσχετίστηκε η μετάλλαξη της αιμοσφαιρίνης O-Arab και με τον απλότυπο VI, ο οποίος έχει βρεθεί να εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.¹¹

Τα ετερόζυγα άτομα για την αιμοσφαιρίνη O-Arab είναι τυπικά ελεύθερα συμπτωμάτων, χωρίς αξιολογικά εργαστηριακά ευρήματα, με ποσοστά αιμοσφαιρίνης O-Arab <40%, ενώ οι ομοζυγώτες μπορεί να εμφανίζουν ήπια υπόχρωμη αναιμία με επίπεδα αιμοσφαιρίνης 10–12 g/dL και αιμόλυση, χωρίς όμως συμπτωματολογία.¹² Έχουν περιγραφεί σε σειρές

περιστατικών αλλά και ως μεμονωμένες περιπτώσεις άτομα ετερόζυγα για την αιμοσφαιρίνη O-Arab σε συνδυασμό με ετεροζυγωτία για α-θαλασσαιμία,¹³ β-θαλασσαιμία¹⁴ και δρεπανοκυτταρική νόσο.^{14,15}

Η ύπαρξη της αιμοσφαιρίνης O-Arab αλλάζει τη μορφολογία του ερυθροκυττάρου, δίνοντάς του πιο σφαιρικό σχήμα. Ειδικότερα για τη δρεπανοκυτταρική νόσο, η ύπαρξη της αιμοσφαιρίνης O-Arab έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του MCV και την αύξηση του MCHC, που χαρακτηριστικά ευοδώνουν τη δρεπάνωση των ερυθρών. Το θετικό φορτίο της αιμοσφαιρίνης O-Arab οδηγεί στη συσσώρευση της στην αρνητικά φορτισμένη ερυθροκυτταρική μεμβράνη, αφήνοντας περισσότερο ελεύθερο χώρο για τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S.¹⁶ Αναφορικά με τη συνύπαρξη με β-θαλασσαιμία, η συσσώρευση της θετικά φορτισμένης O-Arab στη μεμβράνη του ερυθροκυττάρου έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση αδιάλυτων τετραμερών α-αλυσίδων στο κέντρο του ερυθροκυττάρου και επακόλουθα την αιμόλυση.

Η κλινική εικόνα των ασθενών με διπλή ετεροζυγωτία O-Arab και β-θαλασσαιμίας ή δρεπανοκυτταρικής νόσου εμφανίζει σημαντική ετερογένεια. Η συνύπαρξη με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία έχει συνήθως ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικής αναιμίας με ίκτερο, σπληνομεγαλία και συχνά ανάγκη για μεταγγίσεις, ενώ η συνύπαρξη με δρεπανοκυτταρική νόσο έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση της κλινικής εικόνας της ομόζυγης δρεπανοκυτταρικής νόσου με επώδυνες κρίσεις και αναιμία.¹⁴ Η ποικιλομορφία στις κλινικές εκδηλώσεις περιγράφεται σε δύο μελέτες: η πρώτη αναφέρεται σε 44 ασθενείς με αιμοσφαιρίνη O-Arab από την Ακτή του Ελεφαντοστού που ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες (A/O-Arab, C/O-Arab και S/O-Arab), επιβεβαιώνοντας ότι η ετεροζυγωτία A/O-Arab και η C/O-Arab είναι ασυμπτωματικές.¹⁷ Αντίστοιχα, μια μελέτη από την Τυνησία, κατά την οποία μελετήθηκαν διαχρονικά 20 ασθενείς την περίοδο 1983–2003, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σύνθετη ετεροζυγωτία O-Arab/β-θαλασσαιμίας απαιτεί περιστασιακές μεταγγίσεις επί ενδείξεων, ενώ η σπληνεκτομή ενδείκνυται επί κρίσεων εγκλωβισμού ή υπερσπληνισμού.¹⁸

Συμπερασματικά, η συνύπαρξη της αιμοσφαιρίνης O-Arab είτε με β-θαλασσαιμία είτε με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα σε αυτή την ομάδα ασθενών, με ποικίλη συμπτωματολογία.

Στην παρούσα κλινική περίπτωση ο ασθενής εμφάνιζε φαινότυπο ήπιας ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας. Απαιτείται, όμως, τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για το ενδεχόμενο έναρξης μεταγγίσεων επί επιδείνωσης της αναιμίας.

ABSTRACT

Compound heterozygosity for β -thalassemia and hemoglobin O-ArabK. MANGANAS,¹ S. DELICOU,¹ A. XYDAKI,¹ Z. PALLANTZA²¹Department of Thalassemia and Sickle Cell Disease, "Hippokratio" General Hospital, Athens,²Department of Laboratory Hematology, "Hippokratio" General Hospital, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(2):251–253*

Hemoglobin O-Arab in the homozygous state, which in Greece appears primarily in the Pomak population of Thrace, is usually manifest as a mild hypochromic anemia. Its co-existence with β -thalassemia or sickle cell disease results in significant heterogeneity in the clinical presentation, and, in some cases, in significant morbidity. The clinical case of a 37-year-old male Pomak with compound heterozygosity for β -thalassemia and hemoglobin O-Arab and a phenotype of mild β -thalassemia intermedia is presented here. The diagnosis was made following investigation of intrauterine growth restriction (IUGR) during his wife's pregnancy, which revealed as a random finding that the fetus was O-Arab heterozygote.

Key words: Anemia, β -thalassemia, Hemoglobin O-Arab, Hemoglobinopathies, Sickle cell disease

Βιβλιογραφία

- SONATI M, COSTA FF. The genetics of blood disorders: Hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J)* 2008, 84:40–51
- KOHNE E. Hemoglobinopathies: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011, 108:532–540
- LACERRA G, FIORETTI G, HANI A, DUKA D, DE ANGIOLETTI M, PAGANO L ET AL. Hb O-Arab [beta 121(GH4)Glu \rightarrow Lys]: Association with DNA polymorphisms of African ancestry in two Mediterranean families. *Hemoglobin* 1993, 17:523–535
- JAVID J. Hemoglobin SO Arabia disease in a black American. *Am J Med Sci* 1973, 265:266–274
- SABO G, BRODBECK U, CARDILE N, VIOLLIER AF, SCHEURMANN T, KNECHT H. Diagnosis of thalassemias and hemoglobinopathies by HPLC (high performance liquid chromatography): Study of 627 patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1999, 129:1196–1200
- EL-HAZMI MA, LEHMANN H. Human hemoglobins and hemoglobinopathies in Arabia: Hb O Arab in Saudi Arabia. *Acta Haematol* 1980, 63:268–273
- IBRAHIM SA, MUSTAFA D. Sickle-cell hemoglobin O disease in a Sudanese family. *Br Med J* 1967, 3:715–717
- KANTCHEV KN, TCHOLAKOV BN, CASEY R, LEHMANN H, EL HAZMI M. Twelve families with Hb O Arab in the Burgas district of Bulgaria. Observations on sixteen examples of Hb O Arab-beta(0) thalassaemia. *Humangenetik* 1975, 26:93–97
- SKARAGAS G, KOLIAKOS G, REPANTA E, ZAPHIRIOU K, CHATZIACHMET A, DIMITRIADOU A ET AL. Haemoglobin O Arab in the Pomak population of Thrace. *Gene Geogr* 1996, 10:123–133
- PAPADOPOULOS V, DERMITZAKIS E, KONSTANTINIDOU D, PETRIDIS D, XANTHOPOULIDIS G, LOUKOPOULOS D. HbO-Arab mutation originated in the Pomak population of Greek Thrace. *Haematologica* 2005, 90:255–257
- KOLLIA P, KARABABA PH, SINOPOULOU K, VOSKARIDOU E, BOUSSIOU M, PAPADAKIS M ET AL. Beta-thalassaemia mutations and the underlying beta gene cluster haplotypes in the Greek population. *Gene Geogr* 1992, 6:59–70
- DROR S. Clinical and hematological features of homozygous hemoglobin O-Arab [beta 121 Glu \rightarrow Lys]. *Pediatr Blood Cancer* 2013, 60:506–507
- ZACHARIA G, MARONGE GF, BRAZFA FW, BOULMAY BC. Hemoglobin SO-Arab and α -thalassemia diagnosed in an adult: A case-based review of the hemoglobinopathies. *Am J Med Sci* 2013, 346:325–327
- PAPADOPOULOS V, VASSILIADOU D, XANTHOPOULIDIS G, PETRIDIS D, AGORASTI A, LOUKOPOULOS D. The implications of haemoglobin O-Arab mutation. *Haema* 2003, 6:479–485
- ZIMMERMAN SA, O'BRANSKI EE, ROSSE WF, WARE RE. Hemoglobin S/O(Arab): Thirteen new cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1999, 60:279–284
- BALLAS SK, EMBI K, GOSHAR D, BURKA ER. Binding of beta S, beta C and beta O Arab globins to the erythrocyte membrane. *Hemoglobin* 1981, 5:501–505
- SANGARE A, SANOGO I, MEITE M, AMBOFO Y, ABESOPIE V, SEGBENA A ET AL. Hemoglobin O Arab in Ivory Coast and western Africa. *Med Trop (Mars)* 1992, 52:163–167
- HAFSIA R, GOUIDER E, BEN MOUSSA S, BEN SALAH N, ELBORJI W, HAFSIA A. Hemoglobin O Arab: About 20 cases. *Tunis Med* 2007, 85:637–640

Corresponding author:

K. Manganas, Thalassemia and Sickle Cell Department, "Hippokratio" General Hospital, 114 Vasilissis Sofias Ave., 115 27 Athens, Greece
email: kmaggnas92@gmail.com