

## Διπλός ετεροζυγωτής δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και αιμοσφαιρινοπάθειας D: περιγραφή περίπτωσης

Μ. Οικονόμου, Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Χ. Τσάνταλη, Π. Πρατσίδου, Ι. Τσάτρα

Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

Η δρεπανοκυτταρική νόσος απαντάται σε μεγάλο ποσοστό σε ορισμένες περιοχές της Ελλάδας, ωστόσο, η συνύπαρξή της με αιμοσφαιρινοπάθεια D θεωρείται σπάνια. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς στον οποίο διαγνώσθηκε διπλή

ετεροζυγωτία HbS / HbD. Ο μικρός ασθενής ήταν ένα δίχρονο, δίδυμο αγόρι, γεννημένο μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση με δότρια ωαρίου.

*Ιπποκράτεια 2001, 5 (1): 35-36*

Είναι γνωστό ότι η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) απαντάται σε μεγάλο ποσοστό στον ελληνικό πληθυσμό. Το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε ορισμένες περιοχές, όπως π.χ. σε ορισμένα χωριά του Νομού Χαλκιδικής, στο 30% του πληθυσμού<sup>1,2</sup>. Η αιμοσφαιρινοπάθεια D οφείλεται επίσης σε μετάλλαξη του β γόνου. Αν και ως σήμερα δεν υπάρχει επίσημη καταγραφή των περιπτώσεων στην Ελλάδα, η συνύπαρξη δρεπανοκυτταρικής νόσου με αιμοσφαιρινοπάθεια D θεωρείται εξαιρετικά σπάνια.

### Περιγραφή περίπτωσης

Ο μικρός ασθενής ήταν ένα δίδυμο αγόρι 2 ετών, γεννημένο μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση με δότρια ωαρίου. Ο πατέρας ήταν γνωστός φορέας δρεπανοκυτταρικής νόσου, καταγόμενος από περιοχή του Νομού Χαλκιδικής. Οι γονείς ανέφεραν ότι η βιολογική μητέρα ήταν υγιής.

Σε ηλικία 2 ετών το νήπιο παραπέμφθηκε από τον παιδίατρο στο παιδορευματολογικό εξωτερικό ιατρείο λόγω μεταναστευτικής αρθρίτιδας. Ο έλεγχος δεν ήταν συμβατός με ρευματολογικό νόσημα της παιδικής ηλικίας, ενώ συμπτωματικά ο ασθενής - επ' ευκαιρία κάποιας λοίμωξης - παρουσίασε ήπια αναιμία και ίκτερο. Έτσι, παραπέμφθηκε στο παιδοαιματολογικό εξωτερικό ιατρείο για διερεύνηση της αιμολυτικής αναιμίας.

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ωχρότητα, ίκτερος και ατρακτοειδής διόγκωση των φαλάγγων των χεριών, ενώ ο σπλήνας και το ήπαρ ήταν απηλάφητα. Τα εργαστηριακά ευρήματα ήταν τα εξής: αιμοσφαιρίνη 8,5 g/dl, αιματοκρίτης 25,7%, MCV 84,3 fl, MCH 27,9 pg και δικτυερυθροκύτταρα 5%. Διαπιστώθηκε επίσης ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και παρουσία ερυθροβλαστών (10%) στο περιφερικό αίμα.

Ο βιοχημικός έλεγχος έδειξε έμμεση υπερχοληρυθριναιμία (ολική χολερυθρίνη 3,5 mg/dl με έμμεση χολερυθρίνη 3,0 mg/dl).

Η βιοχημική μελέτη της αιμοσφαιρίνης αποκάλυψε διπλή ετεροζυγωτία αιμοσφαιρίνης S και D (HbS 34,4%, HbF 21,4% and HbD 41,6%) ενώ το τεστ δρεπάνωσης ήταν θετικό. Ο ηλεκτροφορητικός έλεγχος της υπόλοιπης οικογένειας έδειξε ότι ο πατέρας ήταν -ως γνωστόν- φορέας Hb S, ενώ ο δίδυμος αδελφός φορέας Hb D. Ο ηλεκτροφορητικός έλεγχος της βιολογικής μητέρας, ο οποίος αναμενόταν να αποκαλύψει φορεία HbD, δεν ήταν δυνατός. Η ανάλυση DNA για β-γόνους που πραγματοποιήθηκε στον ασθενή έδειξε τη συνύπαρξη Hb S και Hb D-Punjab (CODON 121;GAA→CAA).

Το παιδί παρακολουθείται συστηματικά (κλινικά και εργαστηριακά) στο εξωτερικό Αιματολογικό Ιατρείο της Α' Παιδιατρικής Κλινικής. Διατηρεί σταθερή Hb, Ht και μέχρι σήμερα είναι ελεύθερο επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

## Συζήτηση

Η αιμοσφαιρίνη D ανακαλύφθηκε το 1951<sup>3</sup> και ονομάστηκε έτσι γιατί ήταν η τέταρτη αιμοσφαιρίνη η οποία χαρακτηρίστηκε<sup>4</sup>. Παρουσιάζει παρόμοια ηλεκτροφορητική κινητικότητα με την αιμοσφαιρίνη S, συνοδεύεται όμως από αρνητική δοκιμασία δρεπάνωσης. Οφείλεται σε μετάλλαξη του γόνου της β-αλύσου. Ανάλογα με τη θέση στην οποία γίνεται η αντικατάσταση και από το αμινοξύ που αντικαθίσταται κάθε φορά προκύπτουν οι διάφορες μορφές της, όπως HbD-Bushman, HbD-Ouled, HbD-Rabah, HbD-Granada, HbD-Iran, και HbD-Punjab ή HbD-Los Angeles. Η HbD-Punjab οφείλεται σε αντικατάσταση στη θέση 121 της β αλύσου του γλουταμινικού οξέος από το αμινοξύ γλουταμίνη. Είναι η αιμοσφαιρίνη D που απαντάται πιο συχνά, συνήθως σε λαούς Ιρανικής, Πακιστανικής, Ινδικής και Δυτικοαφρικανικής καταγωγής<sup>5</sup>.

Η ομοζυγωτία Hb D-Punjab ή η συνύπαρξή της με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες, όπως είναι η β-μεσογειακή αναιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία, είναι σπάνιες<sup>5</sup>. Παρά το ότι η αιμοσφαιρινοπάθεια Hb D-Punjab έχει ήπια κλινική πορεία, η διπλή ετεροζυγωτία Hb D και Hb S μπορεί να συνοδεύεται από βαριά κλινική εικόνα<sup>6</sup>. Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν τις επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου, όπως επώδυνες κρίσεις - όπως συνέβη με τον μικρό μας ασθενή -, κρίσεις εγκλωβισμού, χρόνια αιμολυτική αναιμία, σπφαιμία και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Οι αιματολογικές παράμετροι στη συνύπαρξη των δύο αιμοσφαιρινών είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, ακόμη και όταν η κλινική πορεία είναι ηπιότερη. Η διάγνωση είναι δύσκολη όταν ο έλεγχος δε γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα, αφού οι δύο αιμοσφαιρίνες παρουσιάζουν παρόμοια ηλεκτροφορητική κινητικότητα και η δοκιμασία δρεπάνωσης των διπλών ετεροζυγωτών είναι θετικό.

Καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρών επιπλοκών, η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι πολύ μεγάλης σημασίας προκειμένου οι επιπλοκές να προλαμβάνονται ή να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η συμβουλευτική γενετική και ο προγεννητικός έλεγχος θα πρέπει να τονίζονται ιδιαίτερα, ειδικά σε πληθυσμούς με αυξημένη συχνότητα αιμοσφαιρινοπαθειών. Επιπλέον, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εξέταση των δοτριών ωαρίων με χρήση εξειδικευμένων μεθόδων, καθώς οι μέθοδοι τεχνι-

τής γονιμοποίησης χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως.

## ABSTRACT

*Economou M, Athanasiou-Metaxa M, Tsantali Ch, Pratsidou P, Tsatra I. Co-inheritance of hemoglobin S and hemoglobin D-Punjab: case report. Hippokratia 2001, 5 (1): 35-36*

Although sickle cell disease is very common in certain greek populations, the association of hemoglobin S with hemoglobin D, an other beta chain variant, is considered extremely rare. We report a case of Hb S and Hb D co-inheritance, diagnosed in a 2 year old twin boy born after oocyte donation.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Deliyannis GA, Tavlarakis N. Sickling phenomenon in northern Greece. *Br Med J* 1955, 2:299-301
2. Σχίζας Ν, Τέγος Κ, Βουτσαδάκης, και συν. Συχνότης και κατανομή β-μεσογειακής αναιμίας και παθολογικών αιμοσφαιρινών εις τον Ελληνικόν χώρο. *Ιατρική Επιθεώρησις Ενόπλων Δυνάμεων* 1977, 11: 197-205
3. Itano HA. A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci* 1951, 37:775-784
4. Thornburg C, Zimmerman S, Schultz W, Ware R. An infant with homozygous hemoglobin D-Iran. *J Pediatr Hem Oncol* 2001, 23:67-68
5. Adekile A, Kazanetz E, Leonova J, Marouf R, Khmis A, Huisman T. Co-inheritance of Hb D-Punjab (CODON 121;GAA→CAA) and bo-thalassemia (1VS-II-1;G→A). *J Pediatr Hem Oncol* 1996, 18:151-153
6. Kalla S, Mathews A. Hb D-Punjab in the United Arab Emirates. *Hemoglobin* 1997, 21:369-375

## Αλληλογραφία

Μ. Αθανασίου-Μεταξά  
Αγ. Σοφίας 30  
546 22 Θεσσαλονίκη  
τηλ. & fax: 0310857111  
e-mail: miranda@med.auth.gr

## Corresponding author

Athanasiou-Metaxa M,  
30 Agias Sofias str  
546 22 Thessaloniki  
Greece  
tel & fax: +30 310857111  
e-mail: miranda@med.auth.gr