

# Hemoglobinopatie

**Hemoglobinopatie** patří mezi nejčastější dědičná onemocnění. Charakteristické jsou změny v globinovém řetězci nebo syntéza abnormálního množství globinových řetězců. Mezi nejvýznamnější hemoglobinopatie patří talasémie a srpkovitá anémie. Zvýšený výskyt těchto nemocí pozorujeme v oblastech s výskytem malárie.

## Mutace hemoglobinu

Mutace **beta genu** postihují u heterozygotů 50 % řetězců hemoglobinu; mutace **alfa genu** postihuje jen 25 % molekul, ale projevují se již před narozením. Dědičné choroby způsobené poruchou tvorby hemoglobinu (*hemoglobinopatie*) můžeme rozdělit na:

1. choroby s **poruchou struktury** řetězce globinu:
  - srpkovitá anémie, nestabilní hemoglobiny - způsobují hemolytické anémie,
  - methemoglobinemie - snižují schopnost hemoglobinu přenášet kyslík;
2. choroby s **poruchou syntézy** řetězce globinu - talasémie.

Hemoglobinopatie byly první dědičné choroby, u kterých se podařila DNA diagnostika. Bylo popsáno okolo 250 různých strukturních mutací hemoglobinu. Dvě třetiny z nich postihují  $\beta$ -řetězec, necelá jedna třetina  $\alpha$ -řetězec.

Mechanismus vzniku hemoglobinopatií:

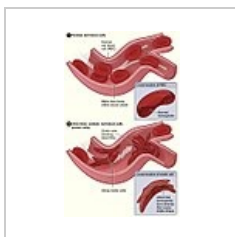
- Substituce jedné báze - změna AMK ve struktuře hemoglobinu (HbS),
- Dvě substituce v různých kodonech - mění dvě AMK (HbC Harlem),
- Delece - zkrácený globinový řetězec,
- Mutace stop kodonu - prodloužený globinový řetězec,
- Inekvalní crossing-over - př. Hb-Lepore.

## Choroby se změnou struktury řetězce globinu

### Poruchy struktury hemoglobinu podmiňující hemolytické anémie



Výskyt srpkovité anémie ve světě



Blokování krevního toku srpkovitými krvinkami

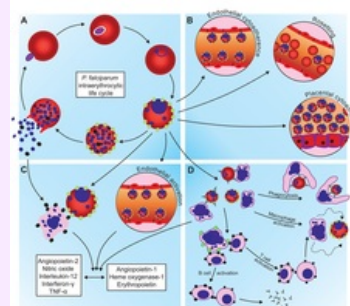


Srpkovité erytrocyty

**Srpkovitá anémie** – jedná se o těžkou autozomálně recesivně dědičnou hemolytickou anémii, spojenou s poruchami prospívání, dysfunkcí sleziny a tzv. *vazookluzivními krizemi* – ty jsou vyvolány ucpáním kapilár erytrocyty v končetinách, ve slezině a plicích. Bez patřičné lékařské péče je choroba letální. Heterozygoti jsou klinicky zdraví (nebo mají velmi malé klinické projevy), při vyšetření jeví pouze část erytrocytů srpkovitost.

Mutace je způsobena záměnou AMK v polypeptidu v  $\beta$ -globinovém řetězci (bodová mutace). Na šesté pozici je zařazen valin místo kys. glutamové. Změněný hemoglobin označujeme jako **HbS**. Příčinou záměny je změna jednoho nukleotidu (A-T) v tripletu GAG, která způsobí změnu isoelektrického bodu hemoglobinu (*místo záporně nabitě kys. glutamové je zde nepolární valin*). Při snížení parciálního tlaku kyslíku (tedy při vzniku deoxyhemoglobinu) se molekuly HbS agregují do tyčkovitých polymerů, zmenší plasticitu a zvýší fragilitu

## Hemoglobinopatie



Hemoglobinopatie a patogeneze *Plasmodium falciparum* malaria

<b>Klinický obraz</b>	talasémie, srpkovitá anémie
<b>Příčina</b>	změna tvorby celého globinového řetězce, syntéza abnormálního globinového řetězce

**Diagnostika** DNA diagnostika

**Prognóza** transplantace kmenových buněk, transfúzní terapie, symptomatická léčba

### Klasifikace a odkazy

**MeSH ID** D006453 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=hemoglobinopathy>)

erytrocytů. Srpkovité erytrocyty hůře procházejí kapilárami, mohou je ucpat a vyvolat lokální hypoxii a infarkt. Při průchodu plicemi a oxygenaci se tvar opět upravuje, ale za nějaký čas se fixuje patologický srpkovitý tvar (ireverzibilně srpkovité erytrocyty)<sup>[1]</sup>.

#### Následky:

- stagnace krve – hypoxie;
- agregace krvinek v cévách – ischemie a infarkty;
- zvýšená destrukce krvinek ve slezině – anémie.

#### Klinický obraz:

- *hemolytická anémie* se zvýšeným výskytem retikulocytů, ikterem a tendencí ke vzniku cholelitiázy;
- *zmenšená dysfunkční slezina* (ischemie, infarkty a infekce);
- různé *příznaky* (akutního i chronického rázu) *vyplývající z ischemie* (neurologické symptomy – motorické i sensorické poruchy; poruchy zraku, plicní mikroinfarkty – bolesti na hrudníku, plicní hypertenze, bolesti svalů, aseptická nekróza hlavy femuru, papilární nekróza ledvin s hematurií, kožní ulcerace...);
- jako *krize* se označují *náhlé záchvaty silných dlouhotrvajících bolestí kostí a svalů*, které jsou často způsobeny vysokohorským pobytem, porušenou funkcí plic, zvýšenou metabolickou aktivitou a dehydratací.

#### Terapie:

Pro účinnou léčbu a minimalizaci komplikací je třeba včasná diagnostika. V některých zemích Středního Východu a USA je proto zaveden novorozenecký screening.

- Antibiotická profylaxe (větší vulnerabilita vůči infekcím pramenící z dysfunkce sleziny).
- Krevní transfuze.
- Transplantace hematopoetických kmenových buněk (kostní dřeně).
- Farmakologicky hydroxykarbamid (hydroxyurea) - zvýší genovou expresi HbF (fetální hemoglobin -  $\alpha_2\gamma_2$ ), který neobsahuje defektní  $\beta$ -podjednotky.
- Genová terapie - byla popsána (2017) s použitím lentivirového vektoru (ovšem její plošné uvedení do praxe je v oblastech hlavního výskytu v rozvojových zemích z finančních důvodů nereálné).

U nás je tato choroba vzácná, vysoká frekvence alely HbS je ale v mnoha oblastech světa – středomoří, Arábie, Indie a zejména subsaharské Afriky (Nigerie, Demokratická republika Kongo a Tanzanie); postihuje černošskou populaci v USA (až s 8% frekvencí)<sup>[1]</sup> V malarických oblastech je možné sledovat pozitivní selekci vůči heterozygotům - ti jsou k této protozární infekci odolnější. Je to patrně dáno sníženou schopností rozmnožení Plasmodií uvnitř srpkovitých erytrocytů a také zvýšením celkového počtu červených krvinek.

Pozn. Z genetického hlediska je zajímavá koinheritance s polymorfismy v genech souvisejících s genovou expresí HbF (HGB2, BCL11A, ...) v jejichž důsledku je hladina HbF vyšší (až na 10%). Tyto polymorfismy jsou také pozitivně selektovány.

**Hemoglobin C (HbC)** – na 6. pozici v  $\beta$ -řetězci místo kyseliny glutamové zařazen lysin. Mutace je podmíněna záměnou guaninu za adenin (GAG – AAG). HbC je méně rozpustný a krystalizuje v erytrocytech; příznaky hemolytické anémie jsou shodné se srpkovitou anémií.

## Hemoglobinopatie ovlivňující schopnost hemoglobinu přenášet kyslík

Tyto mutace jsou příkladem mechanismu změny funkce proteinu. Stabilita a syntéza hemoglobinu nejsou těmito mutacemi ovlivněny.

**Methemoglobiny (HbM)** – mutace postihuje místo vazby globinu a hemu, tzv. hemovou kapsu. Je tak ovlivněno působení reduktáz na vazbu železa a kyslíku (mutace vede ke změně oxidačního čísla  $\text{Fe}^{2+}$  na  $\text{Fe}^{3+}$ , které neváže kyslík). Fyziologicky se HbM v malé míře vytváří, ale je redukován methemoglobinreduktázou. U HbM Hyde Park je v  $\beta$ -globinovém řetězci na pozici 92 nahrazena AMK Histidin Tyrosinem. Důsledkem je pevnější vazba kyslíku na železo a pomalé uvolňování kyslíku reduktázou ve tkáních. Heterozygoti jsou cyanotičtí, ale bez známek nedostatku kyslíku. Homozygoti nejsou známi, kombinace je zřejmě časně letální.

Krátkodobá methemoglobinemie může vzniknout u osob s HbA po otravě dusičnany; ohroženi jsou zejména kojenci, u kterých ještě není reduktáza aktivní.

## Choroby s poruchou syntézy řetězce globinu - thalasemie

Thalasemie jsou nejčastější monogenně dědičná onemocnění (AR). Jde o heterogenní skupinu chorob s poruchou syntézy  $\alpha$ -globinového řetězce ( $\alpha$ -thalasemie) nebo  $\beta$ -globinového řetězce ( $\beta$ -thalasemie). Druhý řetězec se syntetizuje v normálním množství a protože je v relativním nadbytku, precipituje v erytrocytech a způsobuje jejich předčasnou destrukci a prohlubuje hypochromní anemii. Heterozygoti thalasemie jsou odolnější vůči malárii.

### $\alpha$ -thalasemie

Onemocnění je způsobeno poruchou tvorby  $\alpha$ -globinového řetězce, je poškozena tvorba fetálního i dospělého hemoglobinu. Místo HbA se tvoří hemoglobin ze čtyř řetězců gama nebo čtyř řetězců beta – tyto tetramery nejsou schopné přenášet kyslík. Anémie je mikrocytární, hypochromní, s extravaskulární hemolýzou a splenomegalií, v těžkých případech plod trpí nedostatkem kyslíku, rozvíjí se u něj hydrops a další poškození.

Nejčastější příčinou jsou delece; přítomnost dvou identických genů  $\alpha$  na 16. chromozomu zvyšuje pravděpodobnost inekvální synapse; následným crossing-overem vzniká triplikace genu  $\alpha$  na jednom chromozomu a delece na druhém. V genotypu jsou dva geny (čtyři alely) pro  $\alpha$ -globinový řetězec, stupeň závažnosti onemocnění odpovídá počtu postižených alel:

- delece jedné alely je bez klinických příznaků;
- delece dvou podmiňuje thalasemii minor (možná je trans forma A-/A-, nebo cis forma --/AA) a mírnou anemii;
- delece 3 alel - těžká hemolytická anémie s tvorbou nestabilního hemoglobinu HbH ( $\beta_4$ ), který precipituje na membráně a cytoskeletu erytrocytů jako Heinzova tělíska;
- delece čtyř alel letální již v průběhu intrauterinního vývoje, může se tvořit Bartův hemoglobin ( $\gamma_4$ ) nebo HbH ( $\beta_4$ ).

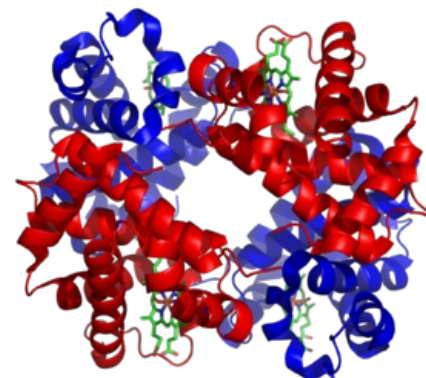
## $\beta$ -thalasemie

$\beta$ -thalasemie vyvolává rovněž anémii, ale až po 3. měsíci života, v době, kdy syntéza HbF ( $\gamma$ -řetězce) je vystřídána syntézou HbA ( $\beta$ -řetězce). Nadbytek  $\alpha$ -řetězců poškozuje erythroidní buňky a ty se rozpadají již v kostní dřeni (neefektivní erythropoesa), při úplném chybění  $\beta$ -řetězců se v krvi vyskytují HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) a HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ). V erytrocytech je zvýšené množství HbF a HbA2, neboť produkce řetězců  $\gamma$  a  $\delta$  není postižena.

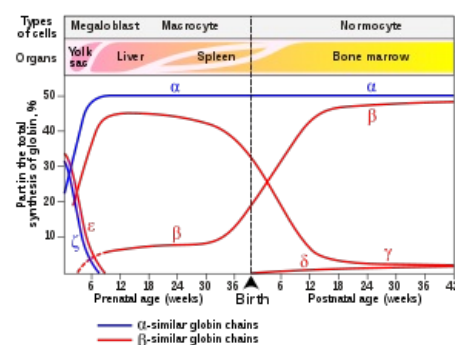
$\beta$ -řetězec může být syntetizován nedostatečně ( $\beta^+$  thalasemie) nebo není vytvářen vůbec ( $\beta^0$  thalasemie).  $\beta$ -řetězec je kódován 5 geny na 11. chromozomu.

$\beta$ -thalasemie může být způsobena všemi známými poruchami mechanismu proteosyntézy: mutací promotoru (mírná BT, Japonsko), delecí části  $\beta$ -globinového genu (těžká BT, Indiáni), fúzí řetězců (těžká BT Lepore, Itálie), mutací sestřihového místa mRNA a vznikem nového sestřihového místa (těžká BT, Afrika), mutací místa čepičky (lehká BT, Asie), poruchou polyadenylace konce mRNA (mírná BT, Afrika), vytvořením stop kodonu (těžká BT, středomoří) nebo posunem čtecího rámce (těžká BT, Indiáni).

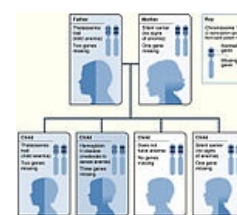
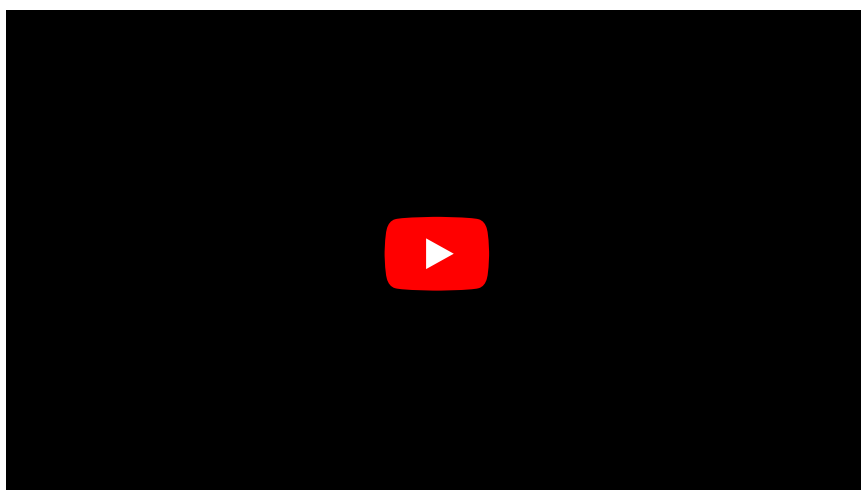
Anémie je mikrocytární, hypochromní, výrazná hepato- a splenomegalie, hyperplázie kostní dřeni. V léčbě jsou nutné opakované transfuze erymasy (nejen k doplnění hemoglobinu, ale i ke snížení stimulace erythropoesy), vzniká ale nadbytek železa - tvorba kyslíkatých radikálů poškozující různé orgány (játra - cirhóza, pankreas - DM, myokard - fibrotické změny).



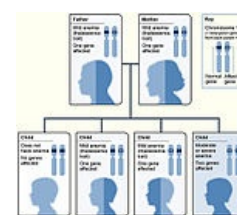
Struktura hemoglobinu - podjednotky  $\alpha$  and  $\beta$  jsou červeně a modře, hem obsahující železo je zeleně.



Genová exprese hemoglobinu před a po narození (data on Wood W.G., (1976). Br. Med. Bull. 32, 282.).



Způsob dědičnosti alfa-thalasemie



Dědičnost beta-thalasemie

## Odkazy

### Související články

- Struktura hemoglobinu
- Hemoglobin a jeho deriváty
- Anémie
- Hemolytické anémie korpuskulární
- Hemolytické anémie extrakorpuskulární

### Externí odkazy

- Srpkovitá anémie – video na youtube.com (<https://www.youtube.com/watch?v=ABSXZaP29V4>)

## Reference

1. NEČAS, Emanuel. *Patologická fyziologie orgánových systémů : Část I.* 2. vydání. V Praze : Karolinum, 2009. 379 s. s. 63. ISBN 978-80-246-1711-4.

## Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11. 2. 2010]. <<http://www.stefajir.cz>>.
- PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. [cit. 12.4.2010]. <<http://langenbeck.webs.com>>.
- NEČAS, Emanuel. *Patologická fyziologie orgánových systémů : Část I.* 2. vydání. V Praze : Karolinum, 2009. 379 s. s. 63. ISBN 978-80-246-1711-4.