

Вродени анемии

Основни сознанија за состојбата

Светската здравствена организација проценува дека околу 2,9% од населението во светот се носители на генски дефекти кои доведуваат до наследни анемии.

Наследните анемии се генетски условени состојби кои резултираат со недоволна синтеза на хемоглобин или пак синтеза на абнормален хемоглобин во еритроцитите. Хемоглобинот е изграден од два α (алфа) и два β (бета) глобински ланци па во зависност од тоа кои гени се афектирани се разликуваат:

- ❖ **Алфа таласемија** - намалена или отсутна продукција на α глобински ланци.
- ❖ **Бета таласемија** - намалена или отсутна продукција на β глобински ланци.

Генетика / Начин на наследување

❖ Гените кои кодираат синтеза на **α глобини** се наоѓаат на хромозом 16 и тоа по две копии на секој хромозом (вкупно се 4). Во зависност од бројот на дефектни гени има 5 можни состојби:

- **тивок носител** - само еден дефектен α ген
- **алфа нула** (α^0) таласемија - два дефектни α гени на ист хромозом
- **алфа плус** (α^+) таласемија - два дефектни α гени на различните хромозоми
- **Нб Н болест** - само еден функционален α ген (интермедиерна форма на α таласемија)
- **Нб Barts hydrops fetalis** - ниту еден од α гените не е функционален (состојба инкопатибилна со живот)

Можност за добивање на дете со **Нб Н болест** има доколку едниот родител е со алфа нула таласемија, а другиот со алфа плус таласемија или тивок носител.

❖ Гените кои кодираат синтеза на **β глобини** се наоѓаат на хромозом 11 и тоа по една копија на секој хромозом. Во зависност од бројот на дефектни гени има 2 можни состојби:

- **Бета таласемија миноор** - еден дефектен ген
- **Бета таласемија мајор** (Cooley anaemia) – два дефектни гени

Можност за добивање на дете со β таласемија мајор има само доколку и мајката и таткото се носители на β таласемија.

Симптоми

Главниот симптом при таласемија мајор е тешка анемија со потреба за трансфузија на крв во текот на целиот живот.

Носителите пак (таласемија миноор) може да имаат блага анемија, но обично се во добра здравствена состојба.

Клинички се издвојува и **таласемија интермедија** која се јавува како резултат на интеракција на молекуларни дефекти на различни глобински гени.

Вродени анемии во Македонија

Во состав на ИЦГИБ функционира и **Националната референтна лабораторија за хемоглинопатии**, основана во 1970 година каде во текот на изминатите 40 години се испитувани повеќе од 30.000 индивидуи од нашата држава.

Анализите покажале дека просечната застапеност на бета-таласемија во Македонија е 2,6%, на алфа-таласемија е 1,5%, на делта-бета-таласемија е 0,2%, додека застапеноста на Швајцарскиот тип на наследна перзистентност на фетален хемоглобин (HbF) е 0,3%.

Молекуларната карактеризација покажала дека во нашата земја најзастапени мутации кои доведуваат до β таласемија се: c.93-21G>A (**IVS-I-110 G>A**); c.92+1G>A (**IVS-I-1 G>A**); c.92+6T>C (**IVS-I-6 T>C**); c.118C>T (**Cd 39 C>T**) како и абнормалниот хемоглобин **Hb Lepore-Boston-Washington** (g.63632_71046del).

За α таласемија најчесто се одговорни делециите: **$-\alpha^{3,7}$** ; g.15164_37864del22701 (**$-\alpha^{20,5}$**); g.24664_41064del16401 (**$-\alpha^{med}$**).

Кој би требало да се тестира?

- ❖ Индивидуи со микроцитна анемија која не дава одговор по терапија со железо (намалени вредности за MCV и MCH, а нормално ниво на серумско железо).
- ❖ Индивидуи со фамилијарна историја и индивидуи кои имаат близок роднина кој е носител
- ❖ Пренатална дијагностика се препорачува доколку двајцата родители се веќе докажани носители на дефектен глобински ген.

Материјал потребен за анализа:

Примерок полна крв во стерилна епрувета со антикоагуланс EDTA.

Дијагностицирање на наследните анемии

Во ИЦГИБ се спроведуваат повеќе протеински и молекуларни анализи за дијагностицирање на наследните анемии:

❖ Протеински анализи:

- **HPLC анализа** – квалитативно и квантитативно одредување на нормални и абнормални хемоглобини
- **DE-52 Колонска хроматографија** – одредување на вредноста на HbA₂
- **Алкална денатурација** – одредување на вредноста на HbF
- **Скробен гел** – детекција на нормални и абнормални хемоглобини
- **Осмотска резистенција** на еритроцити
- Тестови за утврдување на **стабилност на хемоглобини**

❖ Молекуларни анализи:

- **SNaPshot анализа** - брз скрининг на осум мутации во генот за β глобин кои доведуваат до β таласемија и се најчести во нашата земја (c.93-21G>A, c.92+1G>A, c.92+6T>C, c.316-106C>G, c.118C>T, c.17_18delCT, c.19G>A, c.25_26delAA).
- **Специфичен PCR метод** за детекција на најчестите делеции во гените за α глобин ($-\alpha^{3.7}$; g.15164_37864del22701; g.24664_41064del16401) кои доведуваат до α таласемија.
- **Специфичен PCR метод** за детекција на Hb Lepore.
- **MLPA анализа** (Multiplex Ligation-dependent probe amplification)- детекција на големи делеции и дупликации во α и β гените.
- **Секвенционирање на α и β гените** - детекција на ретки мутации одговорни за α и β таласемија.
- **Секвенционирање** на други глобински гени и анализи за **експресија** на истите се изведува по потреба.

Анализи за детекција на наследни анемии кои се спроведуваат во ИЦГИБ	Цена (МКД)
Одредување на вродени анемии на протеинско ниво	7.150
Одредување на 8 најчести промени во генот за синтеза на бета глобинските ланци кај пациенти со таласемии и абнормални хемоглобини, (со SNaPshot метода)	5.000
Детекција на делеции/дупликации во α/β глобинските гени со Multiplex Ligation-dependent probe amplification (MLPA)	7.200
Одредување на молекуларен дефект во генот за синтеза на бета глобинските ланци со метод на Секвенционирање	7.500
Одредување на молекуларен дефект во генот за синтеза на алфа глобинските ланци со метод на секвенционирање	7.500
Пренатална дијагностика на моногенска болест со познат генски дефект	10.550

Литература:

- Efremov GD: Thalasseмииs and other hemoglobinopathies in the Republic of Macedonia. Hemoglobin, 31(1):1-15, 2007
- G Efremov: Thalasseмииs and Other Hemoglobinopathies in Former Yugoslavia. BJMG, doi: 10.2478/v10034-008-0013-1, 2008
- B Atanasovska, G Bozhinovski, L Chakalova, S Kocheva, O Karanfiski, and D Plaseska-Karanfiska: Molecular Diagnostics of β -Thalasseμία. BJMG, 15(Suppl): 61-65, 2012.
- Biljana Atanasovska, Georgi Bozhinovski, Dijana Plaseska-Karanfiska, Lyubomira Chakalova: Efficient Detection of Mediterranean β -Thalasseμία Mutations by Multiplex Single-Nucleotide Primer Extension. PLoS ONE 7(10): e48167. doi:10.1371/journal.pone.0048167, 2012
- Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>; број: #613978 (Алфа таласемија) и #613985 (Бета таласемија)