ТАЛАСЕМИЯ ИНТЕРМЕДИЯ – НАЙ-ЧЕСТИ УСЛОЖНЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Кристина Петрова^{1,2}, Валерия Калева^{1,2}, Елина Петева^{1,2}

¹Клиника по детска хематология и онкология, УМБАЛ “Св. Марина” – Варна

²Катедра „Педиатрия“, Медицински университет – Варна

THALASSAEMIA INTERMEDIA – THE MOST COMMON COMPLICATIONS AND TREATMENT

Kristina Petrova^{1,2}, Valeriya Kaleva^{1,2}, Elina Peteva^{1,2}

¹Clinic of Pediatric Hematology and Oncology, St. Marina University Hospital, Varna

²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Бета-таласемия интермедия е заболяване с разнообразен клиничен фенотип, което може да варира между таласемия майор (ТМ) и таласемия минор. Възможно е и клинично припокриване между тези три състояния. Случаи на ТИ са описани за първи път през 1955 год. като „твърде тежки, за да бъдат наречени минорни форми и твърде леки, за да се причислят към таласемия майор“ от Риети-Грепи-Микели. Пациентите могат да бъдат напълно асимптоматични до късна възраст, проявявайки само лека анемия и поддържайки самостоятелно хемоглобинови нива около 70-100 g/L. В извънредни случаи се прилагат хемотрансфузии. От друга страна пациентите с по-тежки форми на ТИ се презентират в по-ранна възраст (2-6 год.) и също могат да преживеят без редовни трансфузии, но това ще доведе до изоставане в растежа и физическото развитие на тези деца. Разнообразната клинична изява на ТИ изисква индивидуален терапевтичен подход към всеки пациент. Въпреки наличието на разнообразни препоръки лечение то все още представлява предизвикателство за всеки хематолог.

Ключови думи: β -таласемия интермедия, екстрамедуларна хемопоеза, хемотрансфузия, хелатиране на желязо, хидроксурея

ABSTRACT

The clinical phenotype of thalassaemia intermedia (TI) lies between those of

thalassaemia minor and major, although a clinical overlap between the three conditions is also possible. TI was first described in 1955 by Rietti-Greppi-Micheli, who explained that those patients are “too haematologically severe to be called minor, but too mild to be called major”. TI has a wide clinical spectrum. Some of the patients could be completely asymptomatic until adult life, manifesting only mild anaemia and managing to maintain haemoglobin (Hb) levels between 7–10g/dL. At some point they could require only occasional blood transfusions. The more severe cases of TI usually present between 2 and 6 years. They are also able to survive without regular transfusion therapy, but the growth and development of those children would be delayed. The broad clinical spectrum of TI requires an individualised treatment approach to those patients. Regardless of the fact that multiple treatment options are possible, the treatment of TI is still a challenging task for every haematologist.

Keywords: β thalassaemia intermedia, extramedullary haematopoiesis, iron chelation, red cell transfusion, hydroxyurea

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Таласемичните синдроми са група от наследствени заболявания, които възникват при намален или напълно липсващ синтез на една или повече структурно нормални полипептидни вериги от молекулата на хемоглобина. В резултат на това се увреждат функциите на еритроцитната мембрана и преживяемостта на еритроцитите се скъсява. Тези промени обуславят болестни прояви, които се дължат на хемолиза, неефективна еритропоеза и различна по тежест анемия. Таласемииите се класифицират според типа на засегнатата глобинова верига и теоретично съществуват седем вида таласемии: ζ -, ϵ -, $G\gamma$ -, $A\gamma$ -, δ -, α - и β -таласемия (1,2).

Бета-таласемия интермедия е клинично понятие, характеризиращо клиничната и хематологичната находка при пациенти с бета-таласемия, чиито клиничен фенотип може да варира от трансфузионно зависима бета-таласемия майор до бета таласемия минор.

ТИ се характеризира със значителна генетична и клинична хетерогенност. Повечето пациенти с ТИ са хомозиготи или компаунд-хетерозиготи по отношение на бета-глобиновия ген, което означава, че локусите и на двата гена са засегнати. В редки случаи само единият ген е засегнат, а другият е напълно нормален.

При бета-таласемия има намален до напълно липсващ синтез на бета-глобин. Клиничната изява зависи от съдбата на излишните алфа-вериги, които могат да се подложат на незабавна протеолиза, но могат и да преживеят достатъчно дълго и да образуват агрегати, които да увредят еритроцитната мембрана.

Повечето пациенти с ТИ са асимптоматични или могат да проявят лека степен на анемия, която не налага редовни хемотрансфузии. Клиничната изява обикновено е над 2-годишна възраст при ниво на хемоглобина между 70-100 g/L. При повечето пациенти не се налага провеждането на редовни хемотрансфузии. Деца с хемоглобинови нива между 60-90 g/L се развиват нормално. Възможно е спадане на хемоглобина на по-късна възраст в условия на физиологичен стрес, интеркурентни инфекции, бременност. Пациентите с ТИ имат повишена склонност към инфекции и към при тях се наблюдават по-често скелетни деформации. Тези изменения са изразени в различна степен във всеки отделен случай, което затруднява обобщаването на тези пациенти и налага индивидуален подход и избор на терапевтична стратегия (2-4).

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ ЗА ЗАБОЛЯВАНЕТО В СВЕТА

Бета-таласемия е заболяване, което е най-широко разпространено в страните от Средиземноморието, Средния Изток, Централна Азия, Индия. Установено е, че около 1,5% от глобалната популация са носители на гени за таласемия. Около половината от тези носители по произход са от Югоизточна Азия. Около 68 000 деца се раждат годишно с различни таласемични синдроми (3).

КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Клиничната картина при ТИ се характеризира с неефективна еритропоеза, хронична анемия и железен свръхтовар. Тежестта ѝ зависи от вида на молекулярния дефект и може да е изключително разнообразна. Заболяването може да се прояви в ранното детство с анемия и лекоостепенна жълтеница или в по-късна възраст. Почти винаги има спленомегалия, както и хепатомегалия. Костните промени варират от дискретни до тежки скелетни деформации. Често срещано е също и изоставане в растежа и физическото развитие. Анемията при децата с ТИ може да се задълбочи в хода на интеркурентни инфекции, фолиев дефицит и при хиперспленизъм.

Хроничната анемия, неефективната еритропоеза, ниските серумни нива на хепсидин и хроничната хемолиза водят до повишена абсорбция на желязо от ГИТ, което от своя страна води до железен свръхтовар. В тялото на пациенти с ТИ се натрупват около 2-5 g желязо на година, което е 0,1 mg/kg/дневно. Това е 20-70% пъти по-висока усвояемост на желязо от храната, отколкото е нормално (5). В даден етап, с напредване на възрастта, тези пациенти имат същия риск от усложнения вследствие железния свръхтовар, както и пациентите с ТМ, които се трансфузират редовно. Ето защо тези пациенти се съветват да избягват храни, богати на желязо, и хранители добавки, съдържащи желязо (2,6,7).

Екстрамедуларната хемопоеза е компенсаторен механизъм за преодоляване на хроничната анемия чрез повишаване на активността на костния мозък. Това води до формиране на туморовидни образувания от еритропоетична тъкан, които най-често са в слезка, черен дроб и лимфни възли. При обикновена рентгенография може да се визуализират маси в областта на гръдния кош и в близост до гръбначния стълб. Разположението на тези туморовидни образувания в близост до гръбначния стълб може да доведе до

неврологични прояви при притискане на гръбначния мозък. Друг полезен метод за доказване на екстрамедуларната хематопоеза е магнитно-резонансната томография. В тези случаи приложението на хидроксурея или хемотрансфузии се оказват успешни, защото се потиска екстрамедуларната хематопоеза. Друг метод за лечение е лъчетерапия, поради изразената лъчечувствителност на туморовидните образувания (8,9).

В резултат на неефективната хематопоеза и хроничната хемолиза често при тези пациенти се наблюдават холелитиаза, болезнени язви по краката и предразположеност към тромбоза.

Язвите обикновено са в областта на глезените при по-възрастни пациенти, резултат от лошо кръвоснабдяване и недостатъчната оксигенация. Веднъж образували се, те са много болезнени, хронифицират и трудно заздравяват. И тук хемотрансфузиите оказват благоприятно въздействие на обратното им развитие. Лесно изпълними и прости мерки, като поставяне на краката над нивото на сърцето за 1-2 часа през деня и повдигане на долната част на леглото по време на сън, могат да са от полза. Оздравяването на язвите може да се ускори с прием на цинк и употребата на пентоксифилин, който подобрява реологичните свойства на еритроцитите (6,10). Приложението на хидроксурея самостоятелно или в комбинация с еритропоетин също има доказан ефект (11).

Рискът от тромбоза при пациентите с ТИ е значително по-висок в сравнение със здрави контроли на същата възраст и от същият пол (12). Обикновено се касае за тромбози във венозната система, най-често дълбоки венозни тромбози (40%), тромбози в порталната система (19%), исхемични мозъчни инсулти (9%), пулмонална емболия (12%) и други (20%). При спленектомираните пациенти рискът е по-висок. Също е доказано, че нетрансфузираните пациенти и тези, които поддържат ниски хемоглобинови нива (под 90 g/L), имат по-голяма честота на тромботични инциденти. Причините за това са няколко – като прокоагулантната активност на разрушените еритроцити, активация на тромбоцити, ендотелни клетки и моноцити, ниски нива на антитромботичните фактори (протеин С и протеин S). Рисковите фактори са възрастта (над 20 год.), предишни тромботични инциденти, спленектомия и фамилна обремененост (3,13). Според Capellini et al. венозни тромбоемболични инциденти сред пациентите с ТИ, които те са наблюдавали за период от 10 години, са около 30% (14). Тромбоемболията е възможна причина за развитие на пул-

монална хипертония с последваща сърдечна недостатъчност, което налага регулярно кардиологично проследяване. При доказано тромбоемболично състояние се включва терапия с антикоагуланти, а когато е установена единствено тромбоза, е възможно към лечението да се добавят антиагреганти (6).

За разлика от пациентите с таласемия майор, за които е характерно увеличен минутен обем (15), увеличена левокамерна мускулна маса (13-15), нарушена диастолна функция (16), ранни промени в тъканния доплер (17), дилатиране на лявото предсърдие и повишаване на биомаркерите за сърдечна недостатъчност (18), при ТИ се среща по-често развитието на пулмонална хипертония (59,1%). Механизмът за развитието ѝ не е съвсем ясен. Предполага се ендотелна дисфункция с локално възпаление и апоптоза, намалена продукция и ниски нива на азотен оксид, отлагане на желязо в белодробния паренхим и образуване на тромбози *in situ* (19). Най-висок риск от развитието на пулмонална хипертония при ТИ има при жени със спленектомия, умерена към тежка анемия, тромбоза и високи феритинови нива (20). Отбелязано е намаляване на средното налягане пулмоналната артерия при пациенти с ТИ след започване на трансфузии и лечение с аспирин и варфарин (21). В тези случаи нарушение в левокамерната функция рядко се установява и фракцията на изтласкване обикновено е нормална (21). Има съобщения за успешно приложение на силденафил като специфична терапия за ПХ и при пациенти с ТИ (22).

Разрастването на костния мозък поради неефективната еритропоеза предизвиква характерните деформации на черепа с възможно кортикално изтъняване и патологични фрактури (3,6). Пациентите с ТИ трябва да се насърчават да увеличават физическата си активност и да провеждат субституираща терапия с калций и витамин Д поради сериозния риск от остеопороза (3,6). Поради известната свръхактивност на костния мозък и активното кръвообразуване при пациентите с ТИ, с цел да се преодолее анемията, е необходимо допълнително внасяне на витамини и основно фолиева киселина (3,6).

Ендокринните усложнения като хипогонадизъм, хипотиреоидизъм и захарен диабет не са толкова чести както при таласемия майор. Макар че пубертетът при деца с ТИ настъпва по-късно, те имат нормално полово развитие и фертилитет (3,6).

ЛЕЧЕНИЕ НА ТИ

Предизвикателство в лечението на тези пациенти представлява решението кога точно да се започне провеждането на редовна трансфузираща терапия. Обикновено провеждането ѝ не е рутинна практика, но тя има редица ползи за пациентите. Индикациите са следните: наличие и тежест на симптомите на анемията, вкл. забавен растеж и развитие при децата, костни фрактури, сърдечни усложнения, лицева деформация, намалена физическа активност, хиперспленизъм. Преди започване на редовни кръвопреливания е необходимо да се знае нивото на желязно отлагане в черния дроб, тъй като то е различно изразено при пациенти с ТИ, неподлагани на хемотрансфузии до този момент. Смисълът на това изследване е да се прецени включването на хелаторно лечение. Както и при пациентите с ТМ, така и при тези с ТИ, се съблюдава точно определен алгоритъм за ежемесечно проследяване и оценка (7,23).

Алоимунизацията е друг проблем, който се среща често при тези пациенти поради започването на трансфузионния режим в по-късна възраст. Този риск може да се намали, ако трансфузиите започнат преди 12-месечна възраст (24). Препоръчва се да се прави типизация по Kell и по Rhesus кръвта да се изследва за съвместимост преди всяка трансфузия (25). Според някои специалисти е удачно да се прилагат кортикостероиди за 3-5 дни преди трансфузията. Този подход не се използва във всички центрове, защото ефективността му не е категорично доказана (6).

Доказано е, че започването на трансфузна терапия може да има и профилактични ползи при пациентите, защото се регистрират по-малко усложнения, свързани с хроничната анемия, по-малко тромбоемболични събития и белодробна хипертония. Taher et al. предлагат да се поддържа едно постоянно хемоглобиново ниво над 90 g/L (4,26).

Оценка на желязното отлагане. Установено е, че серумните феритинови нива не са надежден маркер за оценка на желязното натоварване, затова напоследък се използват съвременни и неинвазивни методи като МРТ, техниката T2* и SCUID. Биопсията на черен дроб е най-точното изследване, но е инвазивно изследване. Желязно обременяване в черния дроб има дори и при ниски серумни нива на феритина (7,23). Това се обяснява с факта, че при нетрансфузираните пациенти натрупаното желязо е вследствие хиперабсорбция и не се регистрират високи феритинови нива. При ТМ желязото се разпределя ос-

новно в РЕС и оттам се стимулира феритиновата синтеза и отделяне в кръвта. Проучванията показват, че серумните нива на феритин при пациенти с ТИ са значително по-ниски от тези на пациентите с ТМ, при сравнително еднакви чернодробни желязни нива. Тази именно вариабилност на желязното натоварване при ТИ определя и нуждата от точна оценка преди стартирането на хемотрансфузиите. Нивата на серумен феритин под 1000 ng/ml не показват липса на желязно натрупване и не изключват необходимостта от хелаторно лечение. Повишено отлагане на желязо в миокарда обаче не се установява при пациенти с ТИ, оценено чрез T2* МРТ. След започване на редовната трансфузионна терапия, тези пациенти имат риск, еквивалентен на този при пациентите с таласемия майор, при които има ежемесечни кръвопреливания (27).

При пациентите с ТИ се използват същите три хелатора както и при ТМ: deferoxamine, deferasirox, deferiprone.

В лечението на пациентите с ТИ се използва и хидроксурея като индуктор на HbF. Счита се, че медикаментът намалява дисбаланса между глобиновите вериги и също редуцира неефективната еритропоеза. Обикновено се наблюдава покачване на хемоглобиновите нива с около 6-25g/L и подобряване на клиничното състояние на пациентите след включването му. Но е възможно и някои пациенти да не се повлияят от лечението. Проучването OPTIMAL CARE (4,28) доказва, че използването на хидроксурея при пациентите с ТИ има благоприятен ефект, комбинирано с редовни хемотрансфузии и желязохелатираща терапия (4). Хидроксурея се толерира добре от повечето пациенти, но е наблюдавано намаляване на ефекта при продължителна употреба (4,29).

В лечението на пациентите с ТИ се обсъжда и спленектомия, особено в случаите, когато се наблюдава и хиперспленизъм. Нарастването на обема на слезката води до влошаване на анемията и повишена потребност от трансфузии, левко- и тромбоцитопения, чести инфекции, риск от кървене и спонтанна руптура. Спленектомията от друга страна може да увеличи риска от тромбоемболични инциденти и е асоциирана със значителен риск от сепсис (2,3,6).

Всички пациенти с ТИ трябва да приемат продължително време фолиева киселина. Особено при спленектомирани пациенти е удачно включването на аспирин като антитромботична профилактика. При жени с ТИ е препоръчително да се избягва употребата на перорални контра-

цептиви и интраутеринни песари поради риск от тромбоемболични инциденти и инфекции (6).

До момента единствен дефинитивен лечебен метод с пълен терапевтичен успех е алогенната костномозъчна трансплантация (1,3,6).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бета-таласемия. Наръчник за клинични поведение. София, 2007
2. Елефтериу А., За таласемия: Публикация на международната таласемична федерация. 2011
3. Taher A. Guidelines for the management of non transfusion dependant thalassaemia (NTDT).
4. Калева В, К. Петрова, М. Димова. Трансфузионно-независима таласемия. Педиатрия, 2017; Supl.1;21-27
5. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT et al. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979; ii: 819-821.
6. ESH Handbook on disorders of iron metabolism (2009); Chapter 12: Thalassaemia intermedia. Maria Cappellini, Khaled M. Musallam, claudia Cesaretti, Ali Taher
7. Origa R, Galanello R, Ganz T et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in b-thalassemia. *Haematologica* 2007; 92: 583-588.
8. Chehal A, Aoun E, Koussa S et al. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Spine* 2003; 28: 245-249.
9. Smith PR, Manjoney DL, Teitcher JB et al. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia intermedia. *Chest* 1988; 94: 658-660.
10. Dettelbach HR, Aviado DM. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 8-26.
11. al Momen AK. Recombinant human erythropoietin induced rapid healing of a chronic leg ulcer in a patient with sickle cell disease. *Acta Haematol* 1991; 86: 46-48.
12. Taher A, Isma'eel H, Mehio G et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006; 96: 488-491.
13. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99: 36-43
14. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111: 467-473.
15. Димова М, Каназирев Б, Калева В, Герчева С, Петрова К, Златева В, Бочева Я, Николова С, Хемодинамични и ехокардиографски показатели на систолна функция при пациенти с таласемия майор в сравнение с контроли., сп. Българска кардиология бр. 1/2018 (40-44)
16. Димова М, Каназирев Б, Калева В, Герчева С, Петрова К, Златева В, Бочева Я, Николова С, Показатели на диастолна функция и биохимични показатели – сравнение на пациенти с таласемия майор и здрави контроли, сп. Българска кардиология, бр. 1/2018 (45-50)
17. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр., Николова С., Ранна диагноза на левокамерна дисфункция при пациенти с бета-таласемия майор чрез тъканен доплер, стрейн и стрейн рейт, Наука Кардиология, брой 4, 2017 год.
18. Kanazirev B, Dimova M, Kaleva V, Gercheva S, Petrova K, Zlateva V, et al, Early identification of heart failure in patients with thalassemia major by NT-pro-BNP examination. Correlation with echocardiographic parameters of morphology and function, *International Journal of Medical and Health Research*, vol3, iss. 12, 2017
19. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: A multicenter study. *Blood* 2001; 97: 3411-3416

20. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003; 78: 139-145
21. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S et al. Thalassemia heart disease: A comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005; 127: 1523-1530.
22. Derchi G, Forni GL, Formisano F et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica* 2005; 90: 452-458.
23. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E et al. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 329-332.
24. Spanos T, Karageorga M, Ladis V et al. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990; 58: 50-55.
25. Hmida S, Mojaat N, Maamar M et al. Red cell alloantibodies in patients with haemoglobinopathies. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 363-366.
26. Taher A, Hershko C, Cappellini MD: Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol* 2009; 147:634–640.
27. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H et al. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica* 2008; 93: 1584-1586.
28. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD: Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010, 115:1886–1892
29. Olivieri NF. Reactivation of fetal hemoglobin in patients with beta-thalassemia. *Semin Hematol* 1996; 33: 24-42.

Адрес за кореспонденция:
 Кристина Петрова
 Клиника по детска клинична хематология и
 онкология
 УМБАЛ „Св. Марина” – Варна
 бул. „Христо Смирненски” №1
 9010, Варна
 e-mail: petrova_kris@yahoo.com