ЕНДОКРИННИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР

Елена Маринова¹, Радиана Димитрова²

¹УМБАЛ „Св. Марина“, Клиника по вътрешни болести,
Медицински университет – Варна

²УМБАЛ „Св. Марина“, Клиника по ендокринология и болести на обмяната,
Медицински университет – Варна

ENDOCRINE ABNORMALITIES IN THALASSEMIA MAJOR

Elena Marinova¹, Radina Dimitrova²

¹Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

²Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Таласемия майор (ТМ) е генетично заболяване с количествено нарушение в синтеза на хемоглобиновата молекула, водещо до хронична хемолиза. С въвеждането на хемотрансфузиите като основна терапевтична стратегия се проявяват и страничните ефекти на това лечение, свързани с отлагането на желязо в паренхимните органи. Едни от най-ранно засегнатите са органите на ендокринната система. Наблюдава се забавяне на растежа, хипогонадизъм, хипопаратиреоидизъм, хипотиреоидизъм, а при засягане на задстомашната жлеза се развива захарен диабет. Следват уврежданията на сърцето с прояви на ритъмни нарушения, специфичната за таласемията кардиомиопатия, чернодробни увреждания – фиброза и цироза. Счита се, че интензификацията на хелаторната терапия и добрият отговор към нея могат да намалят развитието на ендокринни усложнения, а оттам на сърдечно-съдовите последици. Важна е и ранната диагностика на субклинични отклонения във функцията на засегнатите ендокринни жлези, които могат да бъдат открити само при целенасочено диагностично търсене.

Ключови думи: таласемия, растеж, хипогонадизъм, хипотиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм, диабет

ABSTRACT

Thalassemia major (TM) is a genetic disease with a quantitative change in the synthesis of hemoglobin causing chronic hemolysis. Regular hemotransfusions, which are the mainstream of the treatment of the disorder lead to side effects due to iron deposition in the parenchymal organs. The endocrine system is one of the earliest affected. Growth retardation, hypogonadism, hypoparathyroidism, hypothyroidism, and diabetes mellitus are observed. Heart involvement presenting with rhythm disorders, thalassemia-specific cardiomyopathy, liver damage-fibrosis and cirrhosis are other organ damages as a result of iron overload. Early diagnosis with chelation therapy and the good response to that therapy can slow down the progression of endocrine, cardiac and liver complications. It is of crucial importance to have early diagnosis of subclinical abnormalities in the endocrine function, which can only be obtained with extensive diagnostic search.

Keywords: thalassemia, growth, hypogonadism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, diabetes

ТАЛАСЕМИЧНИ СИНДРОМИ

През 1925 год. Thomas Cooley и Pearl Lee описват особена форма на тежка анемия при деца от италиански произход, която се съчетава и със спленомегалия и характерни костни изменения. През следващото десетилетие няколко италиански изследователи, независимо един от друг, описват по-леки форми на заболяването. И тъй като всички описани случаи първоначално са били сред деца от средиземноморския регион, болестта е наречена Таласемия, от гр. *Thalassa* (море). През следващите двадесет години се изяснява, че Cooley и Lee са описали хомозиготната или „компаунд“ хетерозиготна форма на заболяване, което се среща не само по Средиземноморието, а има широко разпространение и в други части на света.

Носителите на генетичните нарушения по света са над 270 милиона и над 300 000 деца се раждат ежегодно с някоя форма на таласемия по данни на Световната здравна организация (WHO 1989, 1994) (1). Изключително високата честота на хемоглобинопатиите в сравнение с други моногенни болести отразява естествената селекция на тези пациенти, заради относителната им резистентност към маларийния плазмодий. Значение имат също близкородствени бракове, нарастващата възраст на раждащите жени в развиващите се страни, генни мутации. Поради тези причини таласемията се по-често срещани в Югоизточна и Южна Азия, в Близкия Изток, средиземноморските страни, Северна и Централна Африка (2,3). В днешно време, в резултат от масовата миграция от райони с висока честота, таласемията се срещат по целия свят. А в страни като САЩ, Канада, Австралия, Южна Америка, Обединеното кралство и Франция, където миграцията има от повече от век с образуване на етнически малцинства, има вече четвърто и дори пето поколение на пациенти с таласемия (2,4).

Бета-таласемията е генетично заболяване, при което има количествено нарушение в синтезата на хемоглобина – намалена или пълна липса на синтез на β -глобиновата верига в молекулата на хемоглобина. Пациентите с бета-таласемия развиват различна по степен на изразеност хемолитична анемия, което е основната характеристика на заболяването, заради нарушеното съотношение между синтезата на α - и β -веригите. Превалирането на α -веригите води до формиране на нестабилни агрегати с последваща вътрееритроцитна преципитация, нарушена еритропоеза и различна по степен хемолиза (5).

Това е най-добре изученото моногенно заболяване. Има три основни форми, като при първата не се синтезира β -глобин (β^0) и това е тежката форма на заболяването, таласемия майор, а при втората се синтезира в недостатъчно количество (β^+) и това е средно тежка форма, таласемия интермедия. Третата форма най-често е безсимптомна и при нея има единствено „носителство на гена за таласемия“, при която хематологичните показатели са нормални или близки до нормалните. Пациентите с таласемия майор или трансфузионно зависима таласемия са хомозиготи или компаунд хетерозиготи на гени за β^0 или β^+ глобин.

Изявата на заболяването при най-тежката форма е още в първите месеци след раждането, като основните симптоми са прогресираща бледост и хепатоспленомегалия. Естественият ход на заболяването се последва от изоставане във физическото развитие, хиперпигментация на кожата, скелетни промени. Този клиничен ход е бил характерен за периода преди въвеждането на хемотрансфузиите като основна терапевтична стратегия. Пациентите с ТИ, или нетрансфузионно зависима таласемия, имат по-лека анемия и по дефиниция не изискват редовни хемотрансфузии (5).

С включването на ежемесечните кръвопреливания се проявяват и страничните ефекти на това лечение, свързани с отлагането на желязо в паренхимните органи. Най-ранно засегнати са органите на ендокринната система. Наблюдава се забавяне на растежа и половото развитие, хипогонадизъм, хипопаратиреоидизъм, хипотиреоидизъм, а при засягане на задстомашната жлеза се развива захарен диабет. Следват уврежданията на сърцето с прояви на ритъмни нарушения, специфичната за таласемията кардиомиопатия, чернодробни увреждания – фиброза и цироза. Най-тежките и определящи прогнозата усложнения са сърдечно-съдовите (6,7,8). Това е една активно разработвана тема в днешно време, като се търсят маркери за ранно сърдечно-съдово увреждане (9,10). Защото въпреки този значим напредък, при съпоставяне на антропометрични, хемодинамични, електрокардиографски и ехокардиографски показатели, се откриват сигнификантни разлики в тази кохорта от млади пациенти, при сравнение с полово и възрастово съответстващи контроли (12,13).

Познанията за заболяването се обогатиха изключително много през последните десетилетия, както по отношение на неговите молекулярни и патофизиологични нарушения, така и по отно-

шение на методите за оценка и мониториране на желязния свръхтовар. Разработени са алгоритми за диагноза, проследяване и лечение на пациентите с трансфузионно зависима и нетрансфузионно зависима таласемия. Всичко това подобри преживяемостта на пациентите далеч над зрялата възраст, качеството на живот също се покачи, голяма част от тях създават свои собствени семейства (2).

ЕНДОКРИННИ УВРЕЖДЕНИЯ

Според обсервационно изследване сред пет италиански центъра за таласемия майор (11), обхващащо 544 пациенти на средна възраст 26,1 години, ендокринните засягания са чести и разпределени както следва: хипогонадизъм 55%, хипотиреоидизъм 17,4%, хипопаратиреоидизъм 7,6%, нарушен глюкозен толеранс 18,5%, захарен диабет 8,6%, остеопения 25%, осреопороза 16,3%. Тежестта на проява на органните увреждания от желязното отлагане е представено на Фиг. 1.

НАРУШЕНИЯ В РАСТЕЖА

Изооставането в растежа, пубертетното развитие и крайният нисък ръст са честа последица на бета-таласемията. Те се свързват с хроничната анемия и хипоксемия, хемотрансфузиите и желязния свръхтовар, както и с нарушения в ост-та GH-IGF1.

Дисфункция на остта GH-IGF-1 се счита за отговорна за намалената растежна скорост и крайния нисък ръст при пациентите с таласемия майор. Mohamed Yassin et al установяват дефицит на GH при 40% от изследваната от тях група и намалени нива на IGF-1 при 67%. Освен това възрастните пациенти с таласемия майор с дефицит на GH и IGF-1 имат значително намалена костно-минерална плътност (BMD) на бедрена шийка и лумбални прешлени сравнено с контроли на пациенти с нормални нива на GH и IGF-1 (14).

Препоръчва се измерване на нивата на GH при възрастни пациенти с таласемия майор, които са с нисък ръст или намалена костно-минерална плътност, с цел обмисляне на заместителна хормонална терапия (14).

Приложението на синтетичен GH е начин да се повлияе крайният нисък ръст при пациенти с таласемия в детска възраст при доказан дефицит. Проучване, проследяващо пациенти, лекувани с GH за период от една година, установява повишена растежна скорост (средно с 2,28 см повече за година), сравнено с група, не получаваща хомонална терапия (14). В групата пациенти, лекувани с GH, спрямо нелекуваните се наблюдавало леко повишение на кръвната захар, но все още оставаща в нормалните си граници, като не са наблюдавани допълнителни странични ефекти (14).

Фиг. 1. Тежест на проява на органни увреждания от желязно отлагане
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2008 **10**:42
Iron Chelation Therapy Ashutosh Lai, MD, *Health and Medicine* 2014

ХИПОГОНАДИЗЪМ

Хипогонадизмът е сред най-честите ендокринни нарушения при ТМ. Отлагането на желязни натрупвания в гонадотрофите на аденохипофизата води до нарушена хормоносинтеза на FSH и LH и до намален отговор при GnRH стимулация. При момичетата често се наблюдава първична аменорея, а при момчетата не се наблюдава развитие в пълен обем вторичните полови белези. Увреждането на хипоталамуса и хипофизата е прогресивно и появата на хипогонадизъм и у двата пола с течение на времето е налице. Вторичният хипогонадизъм се проявява с вторична аменорея при жени и намаляващ сексуален капацитет и азоспермия при мъже. Затова проследяването и насоченото търсене на ранни белези е особено важно. Въпреки това жени с вторична аменорея и мъже с азоспермия е възможно да възстановят репродуктивния си капацитет след хормонална терапия. MRI на хипофизата показва, че дори умерено количество желязни отлагания в предния дял може да повлияе функцията ѝ, в това число и на гонадотрофите с развитието на хипогонадотропен хипогонадизъм (15). Най-честата му клинична изява е забавеното пубертетно развитие. Тежестта на генетичните дефекти, причиняващи таласемия майор, корелират с честотата на хипогонадизма (15). По-голямото желязно натрупване води образуване на по-голямо количество свободни радикали. Метаболитно активният желязен йон катализира формирането на свободни радикали, които увреждат мембранните липиди и водят до клетъчна смърт и последваща органна увреда. Ендокринните жлези са особено вулнерабилни на желязния експес и нарушенията в тяхната функция са едни от честите усложнения на таласемията. Счита се, че желязото действа токсично и на мастната тъкан, което води до нарушено производство на лептин, хормон който участва в сексуалната матурация и фертилитет. Отлагане на желязо в гонадите не е често. За оценка на функцията им и търсене на хипогонадизъм се използва измерването на тестостерон при мъжете и естрадиол при жените. Извършването на стимуляционен тест с GnRH за оценка на функцията на гонадотрофите не е рутинно. Хипогонадизмът от своя страна засяга костната матурация и натрупването на костна маса.

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Диабетът, развиващ се при пациентите с таласемия майор, е ендокринопатия, различна от тип

1 и тип 2 захарен диабет. Той се развива вследствие от желязното натоварване на клетките на лангерхансовите острови. Разкритието на предиабетни отклонения в кръвната захар е важно да бъде установено, тъй като процесът е възможно да бъде обратим посредством интензификация на хелаторната терапия. Логично пациентите, развиващи диабет, са в по-напреднала възраст, с по-високи нива на феритин, по-малък панкреасен размер и по-ниска стойност T2*MRI, сравнено с пациентите без диабет (16). Панкреасната T2*MRI стойност е по-висока при пациентите без диабет, но това е статистически незначимо. Има доказателства, че стойността на T2 MRI на панкреаса е обратнопропорционална на плазмената глюкоза при пациенти с ТМ. Освен това честотата на хепатит С и хипогонадизма е била по-висока в групата диабетици (15). Проучване на Ali Bazi et al сравнява честотата на нарушената гликемия на гладно (IFG) и захарен диабет при 148 пациенти с ТМ. От тях 26,4% са били с IFG и 8,8% с захарен диабет. Авторите посочват като рискови фактори за развитие на диабет при пациентите с ТМ възраст >25 г., спленектомирани пациенти и стойност на феритина >6000 ng/ml (17). По-висока честота на ЗД се наблюдавало при пациенти на монотерапия в сравнение с пациенти на комбинирана терапия. Освен това пациентите, развили ЗД, имали ретроспективно по-лош отговор на хелаторната терапия.

Хипергликемията при пациенти със ТМ се развива бавно и често безсимптомно, затова е важно скрининговото изследване. То се препоръчва след 10-годишна възраст или по-ранно при налични симптоми (18). За поставяне на диагноза ЗД при таласемични пациенти се препоръчва извършването на орален глюкозотолерансен тест, като важат диагностичните критерии на СЗО за неталасемична популация (18).

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Проучване на Athanasios Zervas et al сред 200 пациенти с ТМ докладва честота на тиреоидната дисфункция – 16,5% от изследваните, от тях 4,5% с явен хипотиреоидизъм и 12,5% със субклиничен хипотиреоидизъм. Като антипероксидазните и антитиреоглобулиновите антитела са били отрицателни при 95,5% от изследваните. Не е измерена корелация между нивата на феритина и тези на TSH (19). Друг колектив докладва при 179 болни с ТМ, честота на първичния хипотиреоидизъм 26,8%, като отново не е установена връзка с нивата на феритина (20). Хистологично са

наблюдавани желязни депозити в фоликуларните клетки на щитовидната жлеза и макрофагите в интерстициума, причиняващи последваща фиброза (21). Централният хипотиреоидизъм е рядък, въпреки чувствителността на аденехипофизата към умерени количества желязни отлагания. Ехографското изследване на щитовидната жлеза може да покаже различни отклонения. Pitrolo et al. описват намалена ехогенност при 47% от изследваните таласемици (22).

Освен субклиничен и явен хипотиреоидизъм, може да се наблюдава и синдромът на ниския Т3, при който Т3 е под нормата, а ТСХ е нормално или дори понижено. Счита се, че той се дължи не на щитовидно засягане, а на самата таласемия или на съпътстващо хронично чернодробно заболяване (21).

ХИПОПАРАТИРЕОИДИЗЪМ

Счита се че хипопаратиреоидизмът е рядко усложнение на таласемията, като честотата му е с широки вариации от много ниска до 22,5% (23). Подобно на другите ендокринопатии честотата му намалява с подобряване на отговора към хелаторната терапия, тъй като се счита че нарушението е пряко следствие от отлагането на желязо в парашитовидните клетки и увреждане на техния метаболизъм. Той може да се свърже с появата на различни симптоми на хипокалциемия, като тетания, карпопедални спазми, и др.

Препоръчва се скринингът да започне през втората декада от живота на пациентите чрез изследване на калций, фосфор и витамин Д.

АДРЕНАЛНА ИНСУФИЦИЕНЦИЯ

Необходимо е да се оцени хипофизо-надбъбречната ос при пациенти с таласемия и откритите нарушения да се лекуват своевременно, за да се предотврати адисонова криза. Рутинно използван показател е нивото на сутрешния кортизол, със силна отрицателна предсказваща стойност. Karen Huang et al провеждат стимулационен тест с глюкагон за откриване на латентна надбъбречна недостатъчност, като резултатите са положителни за надбъбречна недостатъчност при 61% от изследваните, с превес на мъжкия пол (24). Други автори докладват честота на адреналната инсуфициенция между 13% и 46% (24). Тестът с кортикотропинелизин хормона (CRH) може да помогне за разграничаването на вторичен от третичен хипокортицизъм. В проучването на Karen Huang et al стимулационният тест с CRH показ-

ва нормален отговор на АСТН, което предполага наличието на хипоталамична дисфункция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТМ води до хемосидероза. Токсичността на желязото зависи от времето на експозиция на токсичните желязни радикали, генетични фактори и фактори на околната среда. Днес Т2 магнитно-резонансна визуализация осигурява чувствителен и неинвазивен метод за оценка на съдържанието на желязо в различни органи, заедно с нивото на феритина (17). Въпреки съвременните грижи, полиендокринната дисфункция е често срещано усложнение на хомозиготната трансузионно-зависима бета-таласемия. Познаването, активното търсене на хормонални отклонения и навременно интензифициране на хелаторната терапия може да предотврати сериозни усложнения, в това число и хормонално асоциирани сърдечно-съдови последици.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernini L. Geographic distribution of alpha- thalassemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, ed. Disorders of Haemoglobin. First edition. Cambridge, 2001:878–94
2. Capellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, Guidelines for the treatment of transfusion dependent thalassemia (TDT), 3rd edition 2014
3. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Nahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. Circ Heart Fail 2010
4. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр., Епидемиология и патофизиология на сърдечно-съдовото засягане при пациенти с бета-таласемия майор, Наука Кардиология, брой 2, 2017
5. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:11 10.1186/1750-1172-5-11.
6. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, refractory anemia with hemochromatosis. Circulation. 1964;698–705

7. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, Sabato V, Melevendi C, Cappellini MD, Verlato G. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:227–231
8. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр. Бета-таласемия и маркери за ранно сърдечно-съдово засягане, Наука Кардиология, брой 3, 2017
9. 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 3, 2017 год.
10. Branimir Kanazirev, Maria Dimova, Valeria Kaleva, Svetlana Gercheva, Kristina Petrova, Vesela Zlateva, Yana Bocheva, Silvia Nikolova, Karen Hadjolyan, 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
11. Derchi G, Formisano F, Balocco M, Galanello R, Bina P, Dessì C, Piga A, Donato G, Cappellini M, Cassinerio M, Quarta G, Melpignano A, Forni GL; Clinical management of cardiovascular complications in patients with thalassaemia major: a large observational multicenter study. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12 (3): 242-246.
12. 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)а
13. 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)
14. Ngim C, Lai N, Hong JYH, Tan S, Ramadas A, Muthukumarasamy P, Thong M. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD012284. DOI: 10.1002/14651858.CD012284.pub2
15. Andreas Kyriakou, MD and Nicos Skordis, MD Thalassaemia and Aberrations of Growth and Puberty, *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009; 1(1): e2009003. Published online 2009 Jul 27. doi: 10.4084/MJHID.2009.003
16. Meng-Ju Li MD Steven Shinn-Fornng Peng MD Meng-Yao Lu MD Hsiu-Hao Chang PhD Yung-Li Yang PhD Shiann-Tarnng Jou PhD Dong-Tsamn Lin MD Kai-Hsin Lin MD Diabetes mellitus in patients with thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:20–24. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.
17. Bazi A, Sharifi-Rad J, Rostami D, Sargazi-Aval O, Safa A. Diabetes Mellitus in Thalassaemia Major Patients: A Report from the Southeast of Iran. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):BC01-BC04.
18. Karuppiiah D1, Evaluation and management of diabetes in patients with thalassaemia major, *Journal of the Ceylon College of Physicians*, 2015, 46, 39-41
19. Athanasios Zervas, Anna Katopodi, Anthi Protonotariou, Sarantis Livadas, Markesia Karagiorga, Constantina Politis, and George Tolis, Assessment of Thyroid Function in Two Hundred Patients with β -Thalassemia Major, *Thyroid* 2002 12:2, 151-154
20. Rindang C, Batubara J, Amalia P, Satari H. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassemia major patients with severe iron overload. *PI (Internet).* 30Apr.2011 (cited 26 Jan. 2019);51(2):66-2. Available from: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/889>
21. Vincenzo De Sanctis, Ashraf Soliman, Saveria Campisi, Mohamed Yassin, Thyroid Disorders In Thalassaemia: An Update, *Current Trends in Endocrinology* Vol. 6, 2012
22. Pitrolo, L., Malizia, G., Lo Pinto, C., Malizia, V. and Capra, M. 2004, *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2(2), 313-315

23. Basha N KP, Shetty B, Shenoy UV. Prevalence of Hypoparathyroidism (HPT) in Beta Thalassemia Major. J Clin Diagn Res. 2014;8(2):24-6.
24. Huang KE, Mittelman SD, Coates TD, Geffner ME, Wood JC. A significant proportion of thalassemia major patients have adrenal insufficiency detectable on provocative testing. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(1):54-9.

Адрес за кореспонденция:

Елена Маринова
УМБАЛ „Св. Марина“
Клиника по вътрешни болести – Варна
Бул. „Христо Смирненски“ 1
e-mail: Elena_ll@abv.bg