

БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ ИНТЕРМЕДИЯ

ICD-10 code: D56.1

Orphanet code: 231222

OMIM code: 141900, 604131

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 признаци, които се дължат на хемолиза, неефективна еритропоеза и различна по тежест анемия. Таласемите се класифицират според типа на засегнатата глобинова верига и теоритично съществуват седем вида таласемии: ζ -, ε -, $G\gamma$ -, $A\gamma$ -, δ -, α - и β -таласемия.

Таласемия интермедия (ТИ) е термин за характеризиране на клиничната и хематологична находка при пациенти с β -thalassemia, чийто клиничен фенотип варира *от трансфузионно зависимата таласемия майор (ТМ) до β -таласемия минор*. Клиничният спектър на пациентите с таласемия интермедия е значителен, независимо от тяхната способност да поддържат ниво на хемоглобина над 70g/l или по-високо без хемотрансфузии. Много от тези пациенти по-късно имат прояви на анемия, обичайни за индивиди с хомозиготна β -thalassemia.

При болните от таласемия интермедия съществува дисбаланс в синтезата на α - и β -глобинови вериги, който варира от наблюдавания при хетерозиготна β -таласемия до този при таласемия майор. Това може да е резултат от специфичността на β -таласемичните мутации, които пациентът е унаследил или да е резултат от ко-унаследяването на друга генетична детерминанта, модулираща дисбаланса между α - и β -глобиновите вериги.

Пациентите с ТИ имат по-лека анемия в сравнение с пациентите с ТМ и по дефиниция не изискват редовни хемотрансфузии. При по-тежко проявените форми клиничните прояви започват между 2 и 6 години и макар, че по-голямата част от децата преживяват без регулярни хемотрансфузии, се наблюдава изоставане в техния растеж и развитие. При по-леките форми пациентите могат да бъдат напълно асимптоматични с изключение наличието на лека или средна по тежест анемия. В резултат на хроничната анемия обичайна находка при ТИ е наличието на компенсаторна хипертрофия на еритроидния костен мозък с медуларна и екстремедуларна хемопоеза и свързаните с това усложнения – костни и лицеви деформации, остеопороза с патологични фрактури на дългите кости и развитието на еритропоестични туморовидни образувания, които засягат преди всичко слезката, черния дроб, лимфните възли, гръдния кош и гръбначния стълб. В резултат на неефективната хемопоеза и периферна хемолиза често се наблюдават холелитиаза, болезнени язви по краката и повишена предразположеност към тромбоза. Сърдечните увреждания при ТИ резултират основно в пулмонална хипертония.

В по-вечето случаи диагнозата се поставя по клиничната картина и данните от лабораторните изследвания, включващи хемограма, натривка от периферна кръв и електрофореза на Нв.

Превенцията на β -таласемия се основава на идентификацията на носител на гена на таласемия, генетична консултация и пренатална диагностика. Предимплантационна генетична диагностика може да бъде проведена при семейства, при които са били идентифицирани болестотворни мутации.

Основните терапевтични методи включват хемотрансфузионно лечение, желязохелатиращо лечение, спленектомия и трансплантация на хематопоетични стволови клетки. Съществена част от терапевтичното поведение е лечението на съпътстващите усложнения.

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

По данни от 1984 и 1986 г., носителството на ген за β -таласемия в нашата популация е 2,4-2,5%. Броят на болните със ТМ и ТИ в България през 2015 г. е 287 (101 деца и 186 възрастни), а само с ТИ – 37. Новозаболелите с ТИ през последните години са около 1 нов случай за година.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Бета-таласемия превалява в страните на Средиземноморието, Среден изток, Централна Азия, Индия, Южен Китай и Далечен Изток, както в страните по северния бряг на Африка и Южна Америка. Най-висока честота на носители е съобщавана в Кипър (14%), Сардиния (10,3%) и Южна Азия. Установено е, че 1.5% от глобалната популация са носители на гена на β -таласемия, с раждания на около 60 000 симптоматични индивиди годишно, най-вече в развиващите се страни. Общата годишна честота

на симптоматичните индивиди (ТМ и ТИ) е оценена на 1 на 100 000 в света и 1 на 10 000 в Европейската общност.

Критерии за диагностициране на заболяването

Решаващи критерии за *диагнозата* са наличие на анизопойкилоцитоза с хипохромия в периферната кръв, ретикулоцитоза, биохимични данни за хемолиза, висок феритин, повишени количества на HbF, нормален или леко повишен HbA₂ и генетичен анализ.

Бета-таласемията се дължи на намален или напълно липсващ синтез на β-глобин. Изключителното разнообразие в поведението на излишните α-вериги (дали са субект на незабавна протеолиза, дали ще преживеят достатъчно дълго за да формират агрегати, увреждащи еритроцитната мембрана, или ще могат да образуват хемоглобинов тетрамер) рефлектира върху клиничната изява на ТИ.

Друга особеност на тези заболявания е, че степента на анемия може да е в същите граници при отделните форми на β-таласемия интермедия, като нивото на Hb F с малки изключения е рядко над обхвата от 2%-5%. В повечето случаи нивото на Hb A₂ е повишено, но това се наблюдава и при нестабилни β-верижни варианти. При изследване на глобиновата синтеза, обикновено се установява небалансирано производство с излишък на α-вериги и увеличен пул на свободни α-вериги от подобна величина на тази, намерена при хетерозиготната β-таласемия. Тези наблюдения, заедно с относително ниското ниво на Hb F, отразяват релативната липса на преференциална преживяемост на прекурсори, които синтезират повече γ-вериги. Вероятно те са по-нататъшна индикация, че първичния патофизиологичен дефект при тези заболявания е не само небалансирания глобинов синтез, но и влошаващите ефекти на ранната преципитация на абнормен β-глобин с неговото резултатно увреждане на мембраните на еритроцитните прекурсори.

Три основни фактора обуславят клиничните изяви на таласемия интермедия: (1) неефективна еритропоеза, (2) хронична анемия и (3) желязно свръхнатрупване (ЖСН). Тежестта на клиничната картина зависи преди всичко от подлежащия молекулярен дефект. Алфа-веригите, несвързани със съответен партньор, са изключително нестабилни и преципитират в еритроцитните прекурсори в костния мозък, предизвиквайки мембранно увреждане и клетъчна смърт – това е неефективна еритропоеза. Разрастването на костния мозък поради неефективна еритропоеза предизвиква характерните деформации на черепа и лицето. То може да предизвика и кортикално изтъняване и патологични фрактури на дългите кости.

Хроничната анемия води до повишена гастроинтестинална абсорбция на желязо, предизвиквайки ЖСН. То от своя страна може да предизвика поредица от усложнения, включващи сърдечна недостатъчност и ендокринни увреждания като захарен диабет, хипогонадизъм и др.

Клиничните изяви на β-таласемия интермедия са *изключително вариабилни*. В някои случаи заболяването се представя рано в живота с анемия, докато при други това става късно. *Основните симптоми* в ранното детство са *анемия и лека жълтеница*. Почти винаги има спленомегалия, често и хепатомегалия. *Костните промени* са от минимални до тежки скелетни деформации. Растежът и развитието може да са нормални, или да има известно изоставане.

Кърмачетата, при които изявата е сравнително късна с *хемоглобинови стойности* в обхвата 60 – 70 g/l или по-ниски е показано започването на *хемотрансфузии*. Когато се наблюдават такива деца няколко месеца и е налице неспокойствие, податливост към инфекции, лош апетит, задръжка на телло и ръст, трябва да се обсъди вероятността за таласемия майор и да се провежда съответно лечение.

Деца с таласемия интермедия, въпреки ниските хемоглобинови нива, са напълно активни и растат като при хронична добре компенсирана анемия, която може да се обостри при интеркурентна инфекция, фолиев дефицит или при нарастващ хиперспленизъм. Макар, че пациентите с това заболяване може да не се нуждаят от хемотрансфузия, тяхното развитие е свързано понякога с редица *усложнения*.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

В повечето случаи диагнозата се поставя по фамилната обремененост за хронична анемия в семейството, клиничната картина и данните от лабораторните изследвания, включващи хемограма, натривка от периферна кръв и електрофореза на Hb.

При таласемия интермедия нивото на общия хемоглобин варира от 50 до 100 g/l. *Еритроцитните индекси* са типично таласемични с ниски стойности на MCH и MCV. В натривка от периферна кръв се установяват значителни отклонения във формата и размера на еритроцитите, наподобяващи тези при трансфузионно зависимата β-таласемия. Винаги се откриват единични еритробласти, чийто брой нараства значително след спленектомия. *Левкоцитният и тромбоцитният брой* е нормален, освен при наличието на хиперспленизъм. *Ретикулоцитният брой* е повишен. В костния мозък се намира еритроидна хиперплазия, като много от еритроцитните прекурсори съдържат инклузионни телца. Морфологичните промени са аналогични на тези при трансфузионно зависима β-таласемия. Времето на *еритроцитната преживяемост* е скъсено като ⁵¹Cr T ½ варира от 10 до 16 дни .

Алгоритми за лечение на заболяването

Основен въпрос при лечението на таласемия интермедия е кога да започне трансфузионната терапия. Обикновено тя се налага при следните признаци: (1) забавен растеж, (2) патологични костни фрактури, (3) сърдечни усложнения, (4) лицеви деформации, (5) намалена физическа активност и (6) хиперспленизъм. Тъй като пациентите с таласемия интермедия започват хемотрансфузиите по-късно от тези с таласемия майор е важно да се обърне особено внимание на възможността за развитието на алоимунизация. С оглед на това преди всяка трансфузия трябва да се направи внимателно типизиране на пациентите и кръводарителите.

Както при пациентите с таласемия майор, така и при тези с таласемия интермедия ЖСН може да се дължи на неефективна продукция на червени кръвни клетки, на тяхното преждевременно разрушаване и на повишеното количество на абсорбирано желязо в интерстициалния тракт. Счита се, че годишно се натрупват от 2 до 5 гр. желязо в организма на болни от таласемия интермедия, което е около 0,1 мг/кг/ден. Заедно с израстването, в по-вечето пациенти с таласемия интермедия има голям риск от развитието на желязо-свързани усложнения, отколкото при пациенти с таласемия майор, получаващи редовно хемотрансфузии.

Една трудност за решението кога да започне хелатиращото лечение при пациенти с таласемия интермедия е определянето на актуалното телесно желязно натоварване на пациента. Тъй като серумните феритинови нива може да не дадат точно измерване, напоследък се използват новите неинвазивни методи SQUID или MPT. При таласемия интермедия се използват за лечение същите хелатори както при таласемия майор.

Монотерапия:

- *Deferoxamine (DFO, Desferal®)*
 - Първа линия терапия
 - Дозиране: деца – 20-40 мг/кг (възраст под 5 години – 20-30 мг/кг)
възрастни – 20-50 мг/кг
 - Начин на приложение: подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 5-7 инфузии седмично
- *Deferasirox (DFX, Exjade®)*
 - Първа линия терапия след 6-годишна възраст
 - Втора линия терапия след 2-годишна възраст, когато лечението с *Deferoxamine* е противопоказано или неефективно
 - Дозиране: 20-40 мг/кг
 - Начин на приложение: перорално, ежедневно, еднократно дневно
- *Deferiprone (DFP, Ferriprox®)*
 - Втора линия терапия след 6-годишна възраст, когато лечението с *Deferoxamine* е противопоказано или неподходящо при пациенти с таласемия майор
 - Дозиране: 75-100 мг/кг
 - Начин на приложение: перорално, ежедневно, трикратно дневно

Комбинирана терапия:

- *Deferoxamine (DFO, Desferal®) + Deferiprone (DFP, Ferriprox®)*
 - Дозиране: *Deferoxamine* 30-50 мг/кг + *Deferiprone* 75-100 мг/кг
 - Начин на приложение:
Deferoxamine – подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 2-7 инфузии седмично
Deferiprone – перорално, 3-7 дена от седмицата, трикратно дневно
- *Deferoxamine (DFO, Desferal®) + Deferasirox (DFX, Exjade®) **
(алтернатива на *Deferoxamine + Deferiprone*)
 - Дозиране: *Deferoxamine* 35-50 мг/кг + *Deferasirox* 20-40 мг/кг
 - Начин на приложение:
Deferoxamine – подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 2-7 инфузии седмично
Deferasirox – перорално, 7 дена от седмицата, еднократно дневно

Спленектомия се обсъжда при пациенти с хиперспленизъм, с увеличаващо се желязно натрупване, въпреки оптимално хелатиращо лечение, и при които годишното количество трансфузирана кръв надхвърля 200 мл/кг.

В настоящия момент единственият лечебен метод, който дава възможност за пълен терапевтичен успех с преодоляване на вродения дефект на кръвотворене е алогенната трансплантация на костен мозък.

Алгоритми за проследяване на заболяването

При пациенти с ТИ се описват няколко типа компликации: (1) костни промени – хиперактивният костен мозък, стремящ се да произвежда по-вече червени кръвни клетки за овладяване на анемията, предизвиква промени в костите, които стават по-тънки, по-чупливи и се нарушава техния растеж; често усложнение е остеопорозата; (2) дефицит на витамини – с оглед на по-интензивното кръвообразуване, пациентите изискват допълнителни количества витамини и особено фолиева киселина; (3) холелитиаза – често и лесно установимо усложнение при болните с таласемия интермедия; (4) улцерации по краката – наблюдават се по-често при по-възрастни болни като последица на лоша циркулация и оксигенация; показват тенденция да персистират и трудно се подават на лечение; (5) бъбречни усложнения – настъпват поради повишени нива на пикочна киселина в кръвната циркулация, образувана в резултат на свръхактивен костен мозък; (6) тромбофилия – съществува повишен риск от тромбоза, тъй като тромбоцитите акумулират в кръвоносните съдове като образуват агрегати, които нарушават нормалния кръвоток и по този начин редуцират оксигенацията на тъканите; редовното изброяване на тромбоцити дава възможност да се прецени необходимостта от антиагреганти или антикоагуланти; (7) екстрамедуларна еритропоеза – огнища могат да възникнат на различни места, а тези, разположени до гръбначния стълб може да предизвикат неврологични усложнения; (8) усложнения от страна на сърцето и черния дроб – те са резултат на хроничната анемия и ЖСН.

Проследяването на заболяването се провежда от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на ТМ и ТИ и на техните усложнения. В екипите са включени хематолог, кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог (хепатолог), стоматолог, акушер-гинеколог, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.

Алгоритъма на проследяване е разработен от Работна група по таласемия към БМСХ и е включен към Изисквания на НЗОК за провеждане на хелатиреща терапия при бета-таласемия, наследствена хемолитична анемия, конституционална апластична анемия, наследствена сидеробластна анемия и конгенитална дизеритропоетична анемия в извънболничната помощ.

Показатели	Исходни стойности при започване на първото хелатиращо лечение	+ 3 м.	+ 6 м.	+ 12м.	+24 м.
Кръвна картина + АНБ	x	x	x	x	X
Феритин	x	x	x	x	X
Креатинин (само за пациенти на <i>Deferasirox</i>)	x	x	x	x	X
ALAT, ASAT, GGTP	x	x	x	x	X
Билирубин, LDH	x	x	x	x	x
Протеинурия	x	x	x	x	x
Абд. ехография	x			x	X
Аудиометрия (> 10 г. само за пациенти на <i>Deferoxamine</i>)	x			x	X
Зрение (> 10 г само за пациенти на <i>Deferoxamine</i>)	x			x	X
Ca, P, PTH (> 12 г.)	x			x	X
FT4, TSH (> 12 г.)	x			x	X
Пуберт. p-e (> 12 г., до завършване на пубертета)	x			x	X
HCV, HBsAg, HIV	x			x	X
ЕКГ, ЕхоКГ + ФИ (> 10г.)	x			x	X
MPT на сърце	x				X
MPT на черен дроб	x				X

Кр. глюкоза	x		x	x	X
Гл. тол. тест (> 10 г.)	x			x	X
Костна възр.: китка (< 12 г.);	x			x	X
DEXA scan (> 18 г.)	x			x	X
Тегло (деца, подраств.)	x		x	x	X
Ръст (деца, подраств.)	x		x	x	X
Консулти (кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог)	x		x	x	X

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Пациентите не се нуждаят от специфична рехабилитация. Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип задължително трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната анемия, съпътстващите усложнения и необходимостта от хемотрансфузии и хелатираща терапия и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност един постоянен лекар и психолог да води лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължително.

Библиография:

1. *Бета-таласемия. Наръчник за клинично поведение.* Българско медицинско дружество по клинична и трансфузионна хематология. София, 2007
2. Калева В. *Вродени хематологични заболявания. Бета таласемия.* Редки генетични болести, под редакцията на проф. Драга Тончева. Издателска къща "Симелпрес", София, 2014; 873-881
3. Калева В. Център за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ "Св. Марина" – Варна. Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014 г. Несебър, 1-2.11.2014
4. Kaleva V. *Medico-social organization of the cares for the patients with thalassaemia in Bulgaria. Steps needed to move forward.* 4th European Symposium on Rare Anaemias. Sofia, 19-20.11.2011.
5. **Galanello R, Origa R.** *Beta-thalassemia.* Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:11
6. *Вродени хемолитични анемии. Бета-таласемии.* Методични указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи. БНДКТХ, версия 2, 2011 (www.bscth.med-bg.info)
7. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia.* Thalassaemia International Federation, 3rd edition, 2014.
8. *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK.* United Kingdom Thalassaemia Society, 2008.
9. *Standards of Care Guidelines for Thalassaemia.* Children's Hospital and Research Center Oakland, 2012.