

БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР

Синоними:

анемия на Cooley, средиземноморска анемия, хомозиготна бета-таласемия

ICD-10 code: D56.1

Orphanet code: 231214

OMIM code: 141900, 604131

Определение на заболяването

Бета-таласемия е най-често срещаната болест от групата на таласемичните синдроми, която се дължи на намален или напълно липсващ синтез на β -глобин. 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.

Бета-таласемия е моногенна болест, при която най-голяма част от мутациите са последица от заместване, инсерция или делеция на една или няколко нуклеотидни бази, във функционално важните участъци на β -глобиновия ген. С най-голяма честота се срещат точковите мутации. Досега са открити повече от 200 мутации (<http://globin.cse.psu.edu/hbvar>), от които около двадесет се откриват в 80-90% от носителите на ген за β -таласемия в света.

В зависимост от тежестта на клинично протичане се разделя на: (1) таласемия майор (анемия на Cooley) (ТМ), която представлява тежка форма на заболяването; (2) таласемия интермедия (ТИ) – средно тежка форма; (3) таласемия минор („носителство на гена на таласемия“) – най-често безсимптомна форма и (4) „тиха“ (silent) форма – безсимптомна форма с нормални или близки до нормалните стойности хематологични показатели.

Клиничната презентация на ТМ се проявява между 6-и и 24-и месец след раждането с прогресивно задълбочаваща се бледост, субиктер и нараствене обиколката на корема от варираща по степен хепатоспленомегалия. При липса на адекватно хемотрансфузионно лечение се добавя изоставане във физическото развитие, слабо развита мускулатура, genu valgum, нарастваща хепатоспленомегалия, кожни разязвявания по крайниците, развитие на туморовидни маси от екстремедуларна хемопоеза, хиперпигментирана кожа и скелетни промени в резултат на експанзията на костния мозък. Скелетните промени включват деформация на дългите кости на крайниците и типични краниофациални промени – изпъкналост на черепа, проминенция на зигоматичните кости, хлътване на основата на носа, монголоидно разположени очи и хипертрофия на максилата, водеща до оголване на горните зъби.

При редовна хемотрансфузионна програма, която поддържа концентрация на хемоглобина между 95 и 105 g/L, растежът и развитието могат да се запазят нормални до 10-12 годишна възраст. През второто десетилетие обаче, ако не се провежда редовно хелатиращо лечение, пациентите започват да развият усложнения, свързани с натрупването на освободеното от хемотрансфузиите желязо. Тези усложнения включват забавяне на растежа и половото развитие, а по-късно се появяват увреждания на сърцето (дилатативна кардиомиопатия, аритмия), черен дроб (фиброза и цироза) и ендокринни жлези (диабет, хипогонадизъм, хипопаратиреоидизъм, хипотиреоидизъм, хипопитуитаризъм и по-рядко и надбъбречна недостатъчност). Други усложнения са хиперспленизъм, хронични вирусни хепатити, HIV инфекции, чернодробен карцином, венозни тромбози и остеопороза.

Комплаянса към желязо-хелатиращата терапия има водещо влияние върху честотата и тежестта на усложненията, свързани с желязното свръхнатоварване. Индивидите, които не са били регулярно трансфузирани обикновено са загивали преди второто-третото десетилетие. Преживяемостта на индивидите, които са били редовно трансфузирани и лекувани с подходящи хелатори надхвърля възрастта от 40 години. Сърдечните заболявания, причинени миокардиална сидероза, са най-сериозните животозастрашаващи усложнения на желязното натрупване и са причина за смърт при 71% от пациентите с ТМ.

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

Превенцията на β -таласемия се основава на идентификацията на носител на гена на таласемия, генетична консултация и пренатална диагностика. Генетичната консултация предоставя информация относно модела на онаследяване, риска за раждане на засегнати деца, протичане на заболяването, наличното лечение и това, което е в процес на проучване. Пренатална диагноза при бременност може да бъде направена чрез ДНК анализ на фетални клетки, добити чрез амниоцентеза през 15-18 гестационна седмица или чрез хорионбиопсия през 11 седмица. Анализ на фетални клетки в кръвта на майката и

анализ на фетална ДНК в плазмата на майката за наличие на мутация, предадена от бащата, е в процес на проучване. Предимплантационна генетична диагностика може да бъде проведена при семейства, при които са били идентифицирани болестотворни мутации.

Желязното свръхнатрупване (ЖСН) е най-значимото усложнение при ТМ и ако не се профилаксира и лекува адекватно, то определя фаталния изход на пациентите. Четирите основни таргетни органа за ЖСН са черен дроб, сърце, кости и ендокринни жлези. Най-бърз и лесен начин за оценка на ЖСН е измерването на серумен феритин. Чернодробната биопсия се приема за златен стандарт при оценка на ЖСН, но поради нейната инвазивност през последните години се измества от МРТ техники за оценка на желязно натрупване в черен дроб и сърце. Други по-рядко използвани методи за изследване включват ферискан, магнетична биосусцептометрия (SQUID) и изследване на свободно серумно желязо.

Основните терапевтични методи включват хемотрансфузионно лечение, желязохелатиращо лечение, спленектомия и трансплантация на хематопоетични стволови клетки. Трансплантацията на костен мозък е единствената в момента достъпна възможност за дефинитивно излекуване на пациенти с таласемия майор.

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 ТМ – 250. Новозаболените с ТМ през последните години са около 2 нови случая 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 *диагноза* са наличие на тежка 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. Диспропорцията в синтезата на алфа и бета глобиновите вериги води до натрупване на нормално синтезиращи се алфа вериги, които поради недостиг на комплементарните бета преципитират и предизвикват преждевременно загиване на еритроцити в периферната кръв (хемолиза) и на еритробласти в костния мозък (неефективна еритропоеза). Тези промени обуславят болестни признаци, които се дължат на хемолиза, неефективна еритропоеза и различна по тежест анемия.

Клиничната презентация на ТМ се проявява между 6-и и 24-и месец след раждането с прогресивно задълбочаваща се бледост, субиктер и нараствене обиколката на корема от варираща по степен хепатоспленомегалия. При липса на адекватно хемотрансфузионно лечение се добавя изоставане във физическото развитие, слабо развита мускулатура, genu valgum, нарастваща хепатоспленомегалия, кожни разязвявания по крайниците, развитие на туморовидни маси от екстремедуларна хемопоеза, хиперпигментирана кожа и скелетни промени в резултат на експанзията на костния мозък. Скелетните промени включват деформация на дългите кости на крайниците и типични краниофациални промени – изпъкналост на черепа, проминенция на зигоматичните кости, хлътване на основата на носа, монголоидно разположени очи и хипертрофия на максилата, водеща до оголване на горните зъби.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

В повечето случаи диагнозата се поставя лесно 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.

Стойностите на Hb при ТМ са под 70 г/л и еритроцитните индекси показват микроцитна анемия. Засегнатите еритроцити показват морфологични промени, включващи микроцитоза, хипохромия, анизоцитоза и пойкилоцитоза. В периферната кръв може да има еритробласти.

При хомозиготна β^0 -таласемия липсва Hb A и Hb F съставя 92-95% от тоталния хемоглобин. При хомозиготна β^+ -таласемия и при генотип β^+/β^0 нивата на Hb A са между 10% и 30% и Hb F между 70% и 90%. Нивото на Hb A₂ е вариабилно при хомозиготи и е увеличено при таласемия минор.

Преобладаването на лимитиран брой мутации във всяка популация значително улеснява молекулярно-генетичното тестване. Обикновено срещаните мутации на β -глобиновия ген се откриват с PCR базирани процедури. Най-широко използваните методи са обратен дотблот анализ или праймер-специфична амплификация със серия от проби или праймери комплементарни на най-разпространените мутации в популация от която произхождат засегнатите индивиди. Ако таргетния мутационен анализ не може да открие мутацията може да се използва секвенционен анализ на β -глобиновия ген за откриване на мутациите в него.

Алгоритми за лечение на заболяването

Основните терапевтични методи включват хемотрансфузионно лечение, желязохелатиращо лечение, спленектомия и трансплантация на хематопоетични стволови клетки.

Трансфузионното лечение стартира обикновено в кърмаческа възраст и продължава през целия живот в режим от 2 до 5 седмици. Целта е да се поддържа предтрансфузионно ниво на Hb между 90 и 100 г/л и посттрансфузионно между 130 и 140 г/л. Осъществява се с обезлевоцитен еритроцитен концентрат по разширена антигенна формула в обем от 15 до 20 мл/кг/ден.

Желязо-хелатиращата терапия (ЖХТ) е втория задължителен компонент от терапевтичното поведение при ТМ. По правило тя трябва да започне при пациенти над 2 години след първите 10-20 трансфузии или когато стойността на серумния феритин надхвърли 1000 ng/ml. Понастоящем се използват три хелатиращи медикамента: *deferioxamine (Desferal®)*, *deferiprone (Ferriprox®)* и лекарството-сирак *deferasirox (Exjade®)*. В зависимост от възрастта, степента на ЖСН и доминиращата органна локализация те могат да се използват самостоятелно или в комбинация.

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 мйор
 - 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. Изхода от трансплантацията е свързан с претрансфузионното клинично състояние на пациента,

специално наличието на хепатомегалия, наличието на чернодробна фиброза, анамнеза на редовно хелиране и степен на ЖСН. При пациенти без изброените рискови фактори трансплантацията на хематопоеични стволови клетки от идентичен HLA донор има свободна от болест преживяемост над 90%.

Пациентите с ТМ нямат особени диетични изисквания; в детска възраст те трябва да получават нормален калориен внос от мазнини и въглехидрати, а в зряла възраст се препоръчва диета с ниско съдържание на рафинирани въглехидрати за превенция и/или отлагане изявата на нарушен глюкозен толеранс и диабет. По принцип се изисква да се изключат от менюто храни с високо съдържание на желязо, както и хранително добавки и лекарствени средства, обогатени с желязо. Препоръчват се храни богати на калций, фолиева киселина, витамин С, витамин Е и цинк.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Желязното свръхнатрупване (ЖСН) е най-значимото усложнение при ТМ и ако не се профилактира и лекува адекватно, то определя фаталния изход на пациентите. Четирите основни таргетни органа за ЖСН са черен дроб, сърце, кости и ендокринни жлези. Акумулацията на токсични количества от желязо причинява тъканни увреждания и води до кардиомиопатия (33%) и други сърдечни заболявания, чернодробна фиброза и цироза (33%), диабет (6-10%), изоставане в растежа и половото развитие (35-55%), хипотиреоидизъм (9-11%), хипопаратиреоидизъм (4%) и др. Сърдечните усложнения са причина за над 70% от фаталния изход при пациенти с ТМ.

Прогнозата на β -таласемия майор е била много мрачна преди да има налично лечение. При липсата на лечение децата са загивали до 5-годишната си възраст от инфекции и кахексия.

Първият напредък в лечението е започването на епизодични кръвопреливания. С появата на този вид терапия, преживяемостта е била удължена до второто десетилетие, но скоро става ясно, че лечение, което спасява живота при децата, причинява смърт от сърдечно заболяване в юношеска или ранна детска възраст. Прогнозата при ТМ е била драматично подобрена с появата на първия хелатиращ медикамент *deferoximine*. С прилагането на оптимални трансфузионни режими и въвеждането на нови желязни хелатори и хелатиращи режими допълнително е удължена преживяемостта през последните години. Оценка на миокардната сидероза и мониторирането на сърдечната функция в комбинация с интензифициране на желязното хелиране са превърнали едно универсално фатално заболяване в хронично заболяване с очаквана отлична дългосрочна прогноза при тези индивиди, които са започнали да се хелатират от много ранна възраст. Добре лекуваните пациент преживяват в добро здраве далеч над зрялата си възраст, в състояние са да водят относително нормален живот и да създават собствени семейства.

Проследяването на заболяването се провежда от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите 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 хелатираща терапия при бета-таласемия, наследствена хемолитична анемия, конституционална апластична анемия, наследствена сидеробластна анемия и конгенитална дизеритропоеична 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	x			x	X

Deferoxamine)					
Зрение (> 10 г само за пациенти на Deferoxamine)	x			x	X
Са, Р, РТН (> 12 г.)	x			x	X
FT4, TSH (> 12 г.)	x			x	X
Пуберт. р-с (> 12 г., до завършване на пубертета)	x			x	X
HCV, HBsAg, HIV	x			x	X
ЕКГ, ЕхоКГ + ФИ (> 10г.)	x			x	X
МРТ на сърце	x				X
МРТ 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 задължителна.

Библиография:

1. *Бета-таласемия. Наръчник за клинично поведение.* Българско медицинско дружество по клинична и трансфузионна хематология. София, 2007
2. *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)
3. Galanello R, Origa R. *Beta-thalassemia.* Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:11
4. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia.* Thalassaemia International Federation, 3rd edition, 2014.
5. В. Калева. *Вродени хематологични заболявания. Бета таласемия.* Редки генетични болести, под редакцията на проф. Драга Тончева. Издателска къща "Симелпрес", София, 2014; 873-881
6. 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
7. 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.
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.