

## АНЕМИЯ, ДЪЛЖАЩА СЕ НА НЕДОСТИГ НА ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ ДЕХИДРОГЕНАЗА [G6PD]

Синоними:

G-6-PD дефицит

Дефицит на Г6ФД

Фавизъм

**МКБ-10 code: D55.0**

**Orphanet code: 362**

### Определение на заболяването

Еритроцитната ензимопатия, която се дължи на недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (G-6-PD) е X-свързано заболяване. Дефицитът на G-6-PD в Европа най-често се среща в южната част на континента и в болшинството от случаите е средиземноморски вариант, при който има единично заместване на база при nt c.563 (c. 563 C> T, p.Ser188Phe). Въпреки че при този вариант почти няма забележима ензимна активност в еритроцитите, не се наблюдават клинични прояви, освен в случаите когато пациентът е изложен на лекарства с оксидативен ефект, инфекция, или консумация на бакла. Други варианти, като например G-6-PD Seattle (p.Asp282His) и G-6-PD A-, също се срещат в Европа. Мутантен ензим с нормална активност G-6-PD A+, е открит при 16% от американските мъже от африкански произход. Той има единична мутация на nt c.376 (c.376 A> G, със заместване на аминокиселина: p.Asn 126Asp).

G-6-PD A- е основният дефицитен вариант, който се намира сред лицата от африкански произход. При него се наблюдава същата мутация на nt c.376, както и допълнителна мутация, почти винаги на nt c.202 (c. 202 G>A, p.Val68Met). G-6-PD A- има намалена стабилност *in vivo*, като при засегнатите хемизиготи се установява 5 до 15 процента от нормалната ензимна активност. Разпространението на G-6-PD A- сред американските мъже от африкански произход е 11 процента.

В Азия се срещат много различни G-6-PD мутации, включително G-6-PD Mediterranean. Повечето от тях са тежки варианти, като примерите включват G-6-PD Canton, Jammu, Bangkok и Kaiping.

Обикновено дефицитът на G-6-PD не дава клинична изява ако няма провокация отвън. В повечето случаи хемолитична криза възниква след прием на медикаменти, най-често сулфаниламидни препарати или противомаларийни средства, по-рядко нитрофуранови производни, препарати на изоникотиновата киселина, парааминосалицилова киселина, противоглистни лекарства и др. Специфичните различия в метаболизма на някои определени лекарства, както и конкретната G-6-PD мутация, влияят върху степента на разрушаване на червените кръвни клетки. При типичните случаи лекарствено-индуцираната хемолиза започва 1 до 3 дни след приема на медикамента. Когато хемолизата е тежка, клиничните прояви могат се представят с болки в корема и в гърба. Урината може да стане тъмна, дори черна. В циркулиращите еритроцити се появяват телца на Heinz, които по-късно изчезват, тъй като червените кръвни клетки се разрушават в слезката. Това води до бързо понижаване на концентрацията на хемоглобина в кръвта. Хемолизата се самоограничава при G-6-PD A- варианта, но при средиземноморския вариант е по-тежка и по-продължителна.

Хемолитичната криза може да бъде провокирана от инфекции, най-често грип, грипоподобни вируси, салмонелоза, вирусен хепатит. Един до два дни след началото на фебрилно заболяване може да настъпи хемолиза, която обикновено води до развитието на лека анемия. Особено характерно е настъпването на хемолиза при пациенти, които боледуват от пневмония или коремен тиф. При пациентите с инфекциозен хепатит протичането на жълтеницата може да бъде много тежко. Наблюдава се подтискане на ретикулоцитозата, а корекция на анемията настъпва едва след приключване на активната инфекция.

Фавизмът потенциално представлява едно от най-тежките хематологични усложнения, свързани с дефицит на G-6-PD. Хемолизата настъпва в рамките на часове до дни след прием на бакла. Урината става червена или тъмна, може да настъпи шок, който се развива много бързо и в някои случаи дори води до фатален изход. Не всички индивиди, при които има дефицит на G-6-PD развиват хемолиза когато консумират бакла. Ензимният дефицит е необходима предпоставка, но не е достатъчен фактор. Другите необходими фактори не са известни, но се предполага, че поне отчасти са генетични. Фавизмът се среща по-често при деца, отколкото при възрастни и се проявява обикновено при варианти, които причиняват тежък ензимен дефицит.

При някои новородени с G-6-PD дефицит може да се прояви жълтеница, която ако не се лекува, да доведе до керниктер и умствена изостаналост. В по-редки случаи хемолитична криза може да се

предизвика от кетоацидоза при захарен диабет или от развита с в резултат на друга причина бъбречна недостатъчност.

Хемотрансфузии трябва да се прилагат само в най-тежките случаи на G-6-PD дефицит, както е например при фавизъм. Индивидите с дефицит на G-6-PD трябва да избягват лекарства с оксидантен ефект. При новородени с жълтеница на новороденото може да се наложи извършване на обменно кръвопреливане.

Извършването на спленектомия влиза в съображение при някои определени пациенти. Важни фактори са тежестта на заболяването и функционалните увреждания. Терапевтичната полза от спленектомия варира в зависимост от специфичния ензимен дефект в семейството. Ето защо фамилната анамнеза за терапевтично повлияване от спленектомия, ако има такава, е най-полезният ориентиращ критерий. Ако се налага извършването на холецистектомия, по същото време може да се осъществи и спленектомия.

При съпътстващо свръхобременяване с желязо е показано провеждането на желязо-хелатираща терапия.

### **Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

Няма точни данни за разпространение на заболяването в България. По приблизителни данни на клиничните структури по хематология техният брой не надхвърля 70 случая за година.

### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Дефицитът на G-6-PD в Европа се среща най-често в южната част на континента и в болшинството от случаите е средиземноморски вариант, при който има единично заместване на база при nt c.563 (c. 563 C> T, p.Ser188Phe). Средиземноморският вариант на G-6-PD дефицит е характерен за Южна Италия, Гърция, Испания и Корсика.

Въпреки че при този вариант почти няма забележима ензимна активност в еритроцитите, не се наблюдават клинични прояви, освен в случаите когато пациентът е изложен на лекарства с оксидативен ефект, инфекция, или консумация на бакла. Други варианти, като например G-6-PD Seattle (p.Asp282His) и G-6-PD A-, също се срещат в Европа.

В литературата няма данни за честотата на заболяването в Европа.

### **Критерии за диагностициране на заболяването**

Дефицитът на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа обичайно е свързан с развитието на нормоцитна нормохромна хемолитична анемия. В периодите когато няма хемолиза, еритроцитите с ензимни дефекти имат нормална морфология, или имат леки нехарактерни промени.

Повишена концентрация на серумния билирубин, понижени нива на хаптоглобина и повишена активност на лактат дехидрогеназата в серума - всички тези промени в лабораторните изследвания могат да се наблюдават, когато настъпи хемолиза. Левкопения може да се наблюдава при пациенти със спленомегалия.

Един до два дни след началото на фебрилно заболяване може да настъпи хемолиза, която обикновено води до развитието на лека анемия. Особено характерно е настъпването на хемолиза при пациенти, които боледуват от пневмония или кореман тиф. При пациентите с инфекциозен хепатит протичането на жълтеницата може да бъде много тежко. Наблюдава се подтискане на ретикулоцитозата, а корекция на анемията настъпва едва след приключване на активната инфекция.

Фавизмът потенциално представлява едно от най-тежките хематологични усложнения, свързани с дефицит на G-6-PD. Хемолизата настъпва в рамките на часове до дни след прием на бакла. Урината става червена или тъмна, може да настъпи шок, който се развива много бързо и в някои случаи дори води до фатален изход. Не всички индивиди, при които има дефицит на G-6-PD развиват хемолиза когато консумират бакла. Ензимният дефицит е необходима предпоставка, но не е достатъчен фактор. Другите необходими фактори не са известни, но се предполага, че поне отчасти са генетични. Фавизмът се среща по-често при деца, отколкото при възрастни и се проявява обикновено при варианти, които причиняват тежък ензимен дефицит.

При някои новородени с G-6-PD дефицит може да се прояви жълтеница, която ако не се лекува, да доведе до керниктер и умствена изостаналост. Жълтеница на новороденото рядко настъпва при деца с A- вариант, тя е по-често срещана при средиземноморския и различните азиатски варианти. Тя не се причинява от хемолиза, а по-скоро от нарушен процес на конюгация в черния дроб. Среща се по-специално при деца, които имат дефицит на G-6-PD и същевременно имат унаследена мутация на промотора на UDP-глюкокорозилтрансфераза-1 ген (синдром на Жилбер).

### **Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Заболяването може да се подозира с голяма вероятност при проява на остра хемолiza след консумация на бакла или медикаменти, или в хода на инфекция, когато липсват данни за имунен/автоимунен механизъм. Точната диагноза „G-6-PD – дефицит“ се базира на генерирането на NADPH от NADP, което може да се установи чрез количествен спектрофотометричен анализ или чрез бърз флуоресцентен тест. Фалшиво отрицателни резултати може да се наблюдават ако изследването се направи скоро след остро настъпила хемолiza, поради високия ретикулоцитен брой в кръвта със съответно по-високо ниво на ензима.

През последните години се предпочитат молекулярно-биологични диагностични методи, благодарение на които стана възможно установяването на нуклеидната последователност на повечето мутантни форми на G-6-PD.

Диференциалната диагноза зависи от клиничните прояви, с които се демонстрира ензимния дефицит. Препоръчително е да се започне със скринингови тестове за G-6-PD и РК активност. Скрининговите тестове за G-6-PD дефицит са най-надеждни при здрави (хемигиготни) мъже, които притежават този ензимен дефект. При G-6-PD A- пациенти диагнозата може да се окаже трудна по време на хемолитична криза, тъй като останалите млади червени кръвни клетки имат нормални нива на G-6-PD. Изследване на семейството може да се окаже полезно в диагностичен план. Един месец след като пациентът се е възстановил напълно от хемолитичната криза, може да се наложи ново извършване на изследванията. Наличието на базофилно пунктирани еритроцити подсказва отравяне с олово или дефицит на пиримидин 5'-нуклеотидаза. Когато заместването на нуклеотида е известно, хетерозиготите се откриват лесно посредством анализ, основаващ се на PCR, който така също е полезен за пренатална диагностика. В по-вечето 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 Нв.

#### **Алгоритми за лечение на заболяването**

Индивидите с дефицит на G-6-PD трябва да избягват лекарства с оксидантен ефект. При лека остра хемолiza е достатъчно да се спре предизвикващия медикамент, да се приложат антиоксидантни средства и да се форсира диурезата.

#### **Лекарства, храни и химикали, които трябва да бъдат избягвани от лицата с дефицит на G-6-PD:**

Ацетанилид  
Дапсон  
Димеркаптосукцинилова киселина  
Бакла  
Фуразолидон (Фуроксон)  
Глибенкламид  
Изобутил нитрит  
Метиленово синьо  
Налидиксова киселина (НегГрам)  
Нафталин  
Ниридазол (Амбилхар)  
Нитрофурантоин (Фурадантин)  
Феназопиридин (Пиридиум)  
Фенилхидразин  
Примаквин  
Сулфацетамид  
Сулфаниламид  
Сулфапиридин  
Тиазолсулфон  
Толуидиново синьо  
Тринитротолуол (TNT)  
Уратна оксидаза

Хемотрансфузии трябва да се прилагат само в най-тежките случаи на G-6-PD дефицит, както е например при фавизъм. При новородени с жълтеница на новороденото може да се наложи извършване на обменно кръвопреливане. При тежка хемолiza с признаци на интравазална деструкция на еритроцитите е необходимо провеждането на допълнителни лечебни методи, освен трансфузията на еритроцитен концентрат. Вливат се водно-солеви разтвори, с цел възстановяване на реологията, осигуряване на енергиен източник за повишена клетъчна обмяна, както и поддържане на добра диуреза. Най-често са достатъчни 2-2,5 л/24 ч. прибавени към приема на течности през устата, които задължително се съчетават с диуретик. Вливат се бикарбонати в профилактични дози, с цел избягване на

метаболитната ацидоза, а при развита се вече ацидоза – в терапевтични дози според нивото на компенсаторните механизми. Профилактика с нискомолекулярен хепарин се прави при много тежка хемолита и опасност от ДИК.

Извършването на спленектомия влиза в съображение при някои определени пациенти с G-6-PD дефицит и значимо нарастване на слезката. Важни фактори са тежестта на заболяването и функционалните увреждания. Терапевтичната полза от спленектомия варира в зависимост от специфичния ензимен дефект в семейството. Ето защо фамилната анамнеза за терапевтично повлияване от спленектомия, ако има такава, е най-полезният ориентируващ критерий. При случаите с персистираща хронична хемолитична анемия, усложнена с билирубинова жлъчна калкулоза, може да се наложи осъществяването на холецистектомия (оперативна или лапароскопска). Установено е, че едновременното извършване на холецистектомия и спленектомия по една от двете методики (оперативна или лапароскопска) не е свързано с повишен риск за болните.

При съпътстващо свръхобременяване с желязо е показано провеждането на желязо-хелатираща терапия.

Лечението с кортикостероиди не показва терапевтичен ефект и се оспорва поради супресията им ефект върху функцията на макрофагите и възможността за потенциране на интравазалната хемолита.

Често се прилага лечение с фолиева киселина, но то е без доказана хематологична полза, освен в случаите с установен съпътстващ дефицит на фолиева киселина в еритроцитите.

#### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Проследяването на пациентите трябва да се провежда през 6 месеца и да включва консултация с хематолог, провеждане на абдоминална ехография и изследване на кръвна картина, серумен билирубин, серумни трансминази и урина.

При документиране на хронична хипербилирубинемия и/или холелитиаза, проследяването трябва да се провежда в по-кратки срокове (от 3 до 6 месеца) от интердисциплинарен екип, в който са включени задължително гастроентеролог и хирург.

Прогнозата е благоприятна и продължителността на живота не се отличава от тази на останалата популация. Риск от фатален изход има при тежки хемолитични кризи с развитие на остра бъбречна недостатъчност

#### **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 и съпътстващите усложнения 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. Пациентите могат да упражняват почти всички познати професии и рядко се срещат трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е препоръчителна.

#### **Библиография:**

1. Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A historical perspective. Blood 111:16, 2008.
2. Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 371:64, 2008.
3. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, et al: The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis 42:267, 2009.
4. Koralkova P, Van Solinge WW, Van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia – pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. Int Jnl Lab Hem 2014, 36, 388.
5. Williams Manual of Hematology, 8th ed., Chapter 15.
6. Williams Hematology, 8th ed., Chapter 46.