

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE
“CAROL DAVILA”**

**HEMOSIDEROZA SI TRATAMENTUL CHELATOR
DE FIER LA BOLNAVII POLITRANSFUZATI**

REZUMAT

**Coordonator științific:
DR. DOC. VLAD APĂTEANU**

**Doctorand,
FLORENTINA VLĂDĂREANU**

Bucuresti 2007

**Dedic aceasta lucrare intemeietorului
Hematologiei Transfuzionale in Romania,
Prof. Dr. C. T. Nicolau**

Partea generală

Talasemiile reprezintă o familie de afecțiuni genetice în care scăderea producției de hemoglobină normală este determinată de blocarea parțială sau totală a sintezei unuia din lanțurile polipeptidice ale globinei. Împreună cu o altă clasă majoră de boli ereditare ale hemoglobinei, variantele structurale, constituie hemoglobinopatiile, definite ca boli ereditare în care leziunea fundamentală afectează rata de sinteză sau structura globinei din hemoglobina normală.

Istoricul hemoglobinopatiile este marcat de două date memorabile: anul 1925, în care Cooley și Lee au descris pentru prima dată o formă de anemie severă cu debut timpuriu în viață, asociată cu splenomegalie și modificarea măduvei hematogene – ulterior denumită anemie Cooley – și anul 1949, în care Pauling a descris prima hemoglobină anormală, hemoglobina S, ca tulburare fundamentală a drepanocitozei. În România până în anul 1966, nu au existat cercetări sistematice privind situația hemoglobinopatiilor. Este meritul unui colectiv de specialiști din Centrul de Hematologie București, alcătuit din Dr. Constantin Predescu, Dr. Biol. Vasile Bratu și colaboratorii acestora, de a fi pus bazele cercetării în domeniul hemoglobinopatiilor în România.

β -talasemia ocupă primul loc pe plan mondial ca incidență și număr de indivizi afectați, cât și ca gravitate. Există însă zone cu incidență mare unde talasemia constituie o adevărată problemă medico-socială (Cipru, Grecia, Italia, Thailanda). În România incidența este de 0,5%. După Higgs și Weatherall clasificarea generală a hemoglobinopatiilor cuprinde:

- Variantele structurale:
 - o variante comune asociate cu HbS, HbC și HbE;
 - o variante rare asociate cu boala „silent”;
- Talasemiile: α , β , $\alpha\beta$, $\epsilon\gamma\alpha\beta$
- Variante structurale ca rezultat al fenotipului talasemic (combinații);
- Persistența ereditară de hemoglobină fetală

Bazele genetice și moleculare ale hemoglobinopatiilor.

Hemoglobina umană reprezintă principalul constituent al hematiei. Ea este o cromoproteină, pigmentul respirator sanguin, cu o greutate moleculară de 66.000 ± 2.000 d.a. și este formată din două componente: o componentă proteică, care prezintă interes din punct de vedere al hemoglobinopatiilor și componenta prostetică (hem). Adulții normali au o hemoglobină majoritară numită HbA, reprezentând ~97% din total și o componentă minoră HbA2

de 2-3%. Principala hemoglobină în viața fetală este HbF. Toate hemoglobinele umane normale sunt tetrameri a două perechi de lanțuri de globină. Fiecare lanț polipeptidic ce intră în componența hemoglobinelor fiziologice este reprezentat la nivelul ADN cromozomial printr-o genă specifică notată cu numele lanțului respectiv. Există 6 gene structurale ζ , ϵ , α , γ , δ , β situate pe două perechi de cromozomi autozomali. Pe perechea 16 sunt situate genele ζ și α , iar pe perechea 11 genele non- α (ϵ , γ , δ , β).

În ultimii 20 de ani au fost intens studiate bazele moleculare ale talasemiei și în special ale β -talasemiei. Aceste studii au arătat:

- un spectru larg de deleții și mutații non-deleție a genelor α și β ;
- o interacțiune a genotipului cu fenotipul clinic și hematologic al talasemiei α , β și $\delta\beta$;
- un tablou impresionant al distribuției globale a β -talasemiei și o extremă heterogenitate moleculară a acesteia.

Din analiza distribuției defectelor moleculare în talasemii s-a evidențiat că fiecare populație are propriul set de mutații și că mutațiile prevalente în populația mediteraneană și Orientul Apropiat diferă de cele din India, China și Asia de Sud-Est. Tipurile de mutații sunt factori majori în determinarea heterogenității severității clinice a talasemiei într-o populație dată. Severitatea bolii manifeste este în principal legată de gradul excesului de lanțuri α . Excesul de lanțuri α precipită în eritrocite și determină distrugerea mecanică a eritrocitelor în toate stadiile de maturare și distrugerea oxidativă a membranei eritrocitare.

Aceasta induce eritropoeza inefficientă și distrugerea prematură a eritrocitului conducând la anemie. Aceasta stimulează producția de eritropoietină, conducând la proliferarea intensă și expansiunea măduvei osoase și acumularea fierului în organism. Gradul anemiei poate fi, de asemenea, exacerbă prin distrugerea eritrocitelor anormale în splină conducând la hemoliza periferică și hepatosplenomegalie. În final oxigenarea tisulară este influențată nu numai de nivelul hemoglobinei totale, ci și de tipurile de hemoglobină prezente în eritrocite. HbF dominant prezintă la pacienții cu β -talasemie majoră, este mai puțin eficientă decât HbA în eliberarea oxigenului la țesuturi.

Metabolismul fierului. Fierul este un element paradoxal, în sensul că el este în același timp esențial pentru unele forme de viață, dar de asemenea, potențial toxic.

Fierul poate exista în două stări de oxidare, fier bivalent și trivalent și este foarte puțin solubil la pH fiziologic, în special sub formă de fier trivalent.

Conținutul total în fier al unui organism adult uman este de aproximativ 4-5g, majoritatea fiind asociat cu hemoglobina în eritrocitele circulante.

În mai puțin de 10 ani înțelegerea metabolismului fierului a evoluat considerabil. Identificarea unei molecule „hepcidin” este rezultatul acestor cercetări. Au fost identificate noi boli genetice datorită mutațiilor. S-a demonstrat că fierul în exces constituie un factor agravant pentru mai multe situații patologice, ca anemia din bolile cronice, infecții, boli cardiovasculare, diabet, insuficiență renală sau boli neurovegetative. Ficatul este elementul central care contribuie la menținerea homeostaziei fierului. În absența hepcidinului, absorbția intestinală crescută a fierului, asociată cu afluxul crescut de fier de la macrofage conduce la supraîncărcarea cu fier a parenchimelor. Aplicațiile terapeutice ale acestui nou hormon descoperit trebuie să fie considerabile. Dezvoltarea agoniștilor și antagoniștilor hepcidinului vor fi importante medicamente pentru tratamentul supraîncărcării cu fier.

β-talasemia majoră. În β-talasemia majoră viața poate fi susținută numai prin transfuzii regulate de sânge. Dacă copilul este tratat adecvat multe din manifestările talasemiei nu apar în mica copilărie și multe din problemele clinice care apar după prima decadă de viață sunt rezultatul acumulării de fier. Criteriile pentru evaluarea fenotipului clinic al pacienților cu talasemie majoră și intermedia:

1. vârsta la diagnostic și debutul tratamentului
2. severitatea anemiei (nivelul hemoglobinei la diagnostic)
3. procentul de HbA, HbF și HbA2
4. afectarea creșterii
5. modificările osoase
6. dimensiunea ficatului și splinei

Dacă este făcut un diagnostic corect și copilul a început regimul regulat de transfuzii de sânge creșterea și dezvoltarea pot fi relativ normale până la următoarea decadă. Dacă copilul nu este adecvat transfuzat, aspectele clinice tipice se dezvoltă în următorii câțiva ani.

Manifestările clinice din talasemia majoră sunt:

- anemie severă;
- deformări ale oaselor și craniului;
- hepatosplenomegalie;
- oprire în creștere și atrofie musculară;
- hipogonadism;
- miocardiopatie.

Evoluția clinică este caracterizată prin anemie severă cu frecvente complicații. Acești copii au în particular tendința la infecție, care este o cauză frecventă de deces. Copiii talasemici bine transfuzați rămân asimptomatici până la 10-11 ani. Ei încep să dezvolte simptome ale încărcării cu fier la intrarea în pubertate. Evoluția lor viitoare depinde dacă ei primesc tratamentul adecvat cu chelator de fier.

Complicațiile β -talasemiei majore depind într-o largă măsură de tratament, în particular, de statusul constant al nivelului de hemoglobină și eficacitatea terapiei chelatoare:

- hipersplenismul și creșterea volumului plasmatic;
- hematopoieza extramedulară;
- complicații cardiace;
- boala pulmonară;
- boala tromboembolică;
- disfuncții endocrine:
 - o deficiență de creștere și dezvoltare;
 - o pubertate întârziată și funcția deficitară a axului hipotalamo-hipofizar;
 - o diabetus mellitus;
 - o hipotiroidism;
 - o hipoparatiroidism;
 - o insuficiență adrenalinică.

Pacienții cu talasemie intermedia prezintă un număr de simptome specifice care sunt rar întâlnite în talasemia majoră:

- risc crescut de tromboză comparativ cu populația normală de aceeași vârstă și sex și cu pacienții cu β -talasemie majoră;
- hipertensiune pulmonară (HTP).

Terapie și progrese. Următoarele forme de tratament sunt funcționale pentru copiii cu talasemie:

- a) transfuzii de sânge regulate
- b) terapia chelatoare de fier
- c) splenectomia
- d) transplantul medular
- e) îngrijire medicală la un înalt standard

Detaliind se constata:

- a) Pentru ca tratamentul transfuzional să fie considerat adecvat este necesar:
 - să existe un program transfuzional

- să mențină o hemoglobină postransfuzională de cel puțin 9,5g/dl;
- hemoglobina postransfuzională să nu depășească 15g/dl,
- să utilizeze următoarele tipuri de sânge:
 - concentrat eritrocitar sărăcit în leucocite sau deleucocitat;
 - în cazuri speciale:
 - concentrat eritrocitar cu eritrocite spălate;
 - concentrat eritrocitar congelat sau crioprezervat;
 - concentrat eritrocitar iradiat;
 - neocite.
- ritmul de transfuzie să nu depășească 4-5 ml/kgc/oră;
- sa evalueze necesarul anual de sânge și a consumul anula de sânge;
- sa previna alloimunizarea;
- b) Terapia chelatoare de fier

Scopul terapiei chelatoare de fier este:

- prevenirea complicațiilor legate de fier;
- menținerea unor niveluri sigure de fier tisular;
- reversibilitatea complicațiilor legate de fier.

Cel mai vechi, utilizat și evaluat chelator de fier este

Desferioxamina(Desferal):

- este o sideramina, introdusă în anul 1960 și reluată din anul 1974;
- se administrează în perfuzie s.c. (12-16 ore) sau i.v., în doza de 20-50mg/kgc/zi;
- implica dificultăți notabile legate de complianța pacienților;
- la pacienții complianți poate să prelungească supraviețuirea nedefinit și să îmbunătățească semnificativ calitatea vieții:
 - utilizarea efectivă pe termen lung a medicamentului este asociată cu o supraviețuire lungă, liberă de complicațiile cardiace ale încărcării cu fier;
 - la nivelul ficatului determină:
 - reducerea concentrației fierului hepatic;
 - îmbunătățirea testelor funcționale;
 - oprirea fibrozei hepatice.
 - are efect benefic pe:
 - creștere
 - dezvoltarea și maturarea sexuală
 - pare să reducă probabilitatea dezvoltării leziunilor pancreatice și a diabetului.
- poate detremina:

- reacții cutanate locale – sunt de departe cele mai frecvente efecte adverse și uneori sunt destul de dificil de stăpânit: prurit, tumefacție, roșeață, cicatrici etc.
- reacții senzitive generalizate: tahipnee, tahicardie, hipertensune, ocazional comă;
- efecte secundare sistemice cronice:
 - oculare (leziuni retiniene)
 - auditive (ototoxicitate)
 - displazia cartilaginoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creștere la copiii mici.
- susceptibilitate crescută la infecție;
- sindrom pulmonar acut (la doze mari);
- deficiență de Zn și Cu, trombocitopenie, greață și vărsături, toxicitate renală – rare

Dealungul ultimilor ani, cercetarile asupra chelatorilor de fier au dus la dezvoltarea unor chelatori noi cu administrare orala:

Deferiprona – a suscitat discuții și controverse privind siguranța și eficiența. Este recomandată ca o a doua linie de tratament. Sunt dovezi ale efectelor cardioprotectoare la folosirea medicamentului

Deferasirox este bine tolerat și eficient. Se administrează în doză unică, zilnică. Are efect benefic asupra fierului cardiac. Inconvenient: scump.

Deferitrina – încă în trial

Pentru detectarea timpurie a toxicității chelatorului de fier și pentru minimalizarea consecințelor, ar trebui individualizate programe strânse de monitorizare. Cele mai multe centre pentru β -talasemie se bazează pe nivelurile feritinei serice, încercând să mențină valori sub 2000 ng/ml. Se consideră că estimarea regulată a nivelului fierului hepatic, este în mod curent, cel mai bun mod de abordare în urmărirea progreselor pacienților care primesc terapie chelatoare.

Abordări alternative în tratamentul talasemiei. În prezent nu există un tratament definitiv pentru bolile severe ale hemoglobinei în afară de transplantul medular. Cele mai noi abordări sunt direcționate pe reducerea dezechilibrului între lanțurile globinice.

Corectarea definitivă a defectelor genetice ale hemoglobinei este terapia genică somatică, care necesită transferul genelor în celulele stem. În ultimii ani s-au obținut progrese în dezvoltarea vectorilor și metodelor de transducție, dar rămân încă multe probleme nerezolvate.

Transplantul de măduvă de la donatorii HLA identici a fost adoptat pentru vindecarea hemoglobinopatiilor. Au fost identificate trei clase de risc în funcție de:

- terapia chelatoare inadecvată
- prezența fibrozei hepatice
- prezența hepatomegaliei

Bazat pe aceste considerente transplantul medular în talasemie poate fi luat în considerație la pacienții cu vârste mici sau înaintea complicațiilor datorate încărcării cu fier

2. PARTEA PERSONALA

Beta-talasemia reprezintă cea mai frecventă formă de hemoglobinopatie din România. Un studiu efectuat în 1968 Centrul de Hematologie București (Dr. C. Predescu și colaboratorii) a concluzionat că incidența β -talasemiei este de 0,5% în populația României.

Sensibilizarea populației în anii de după 1989, adresabilitatea crescută în ultimii ani a medicilor generaliști, datorită modernizării aparaturii pentru investigare hematologică a permis ca un număr din ce în ce mai mare de anemii să fie investigate în acest sens. Nu există actualmente o evidență corectă la nivel național a cazurilor de hemoglobinopatii din România. Registrul național al bolnavilor cu talasemie avea înregistrate la 31 decembrie 1999 un număr de 2897 cazuri cu talasemie minoră și 304 cazuri cu talasemie majoră. Începând cu anul 2000 el a fost completat doar de INHT.

Se constată că cele mai numeroase cazuri de talasemie minoră și alte hemoglobinopatii sunt depistate în județele din sudul României. Spre deosebire de unele țări în care talasemia a constituit o problemă socială fie datorată populației autohtone (Grecia, Cipru, Italia), fie prin adopție (Anglia), în România β -talasemia severă ca formă majoră, intermediară sau dublă heterozigoție nu a constituit niciodată o prioritate. Până în anul 1995, când o inițiativă de sărbătorire a zilei internaționale a bolnavilor talasemici a atras atenția mass-media, aceste afecțiuni au fost diagnosticate și tratate de un colectiv inimos al Institutului Național de Hematologie Transfuzională și câteva clinici de pediatrie din centre universitare. Posibilitățile de tratament reduse (inițial sânge total și apoi masă eritrocitară), la cerere (numai când anemia era simptomatică), fără nici un tratament chelator de fier (deși solicitări repetate din partea Centrului de

Hematologie București) au determinat o morbiditate și o mortalitate extrem de mare în rândul acestor pacienți.

Eșantionul ales să reprezinte întreaga populație de bolnavi politransfuzati cu talasemie (majoră și intermedia) se află în evidența Institutului Național de Hematologie Transfuzională, coordonatorul programului de sănătate „Prevenire, control și tratament al talasemiei și hemofiliei”. Statistica Institutului Național de Hematologie Transfuzională arată că la data de 01.06.1996 un număr de 220 persoane cu talasemie primeau transfuzii sanguine. Transfuziile frecvente și chelarea intensivă au influențat considerabil prognosticul și speranța de viață a bolnavilor talasemici.

Eșantionul total luat în studiu cuprinde 125 bolnavi, aflați în evidența și tratamentul Institutului Național de Hematologie Transfuzională la 01.01.1997, cu β -talasemie majoră, intermedia și dublă heterozigoție (asociere de β -talasemie cu altă hemoglobinopatie – S sau Lepore) dependenți de transfuzii sanguine, la interval între 2-3 săptămâni și 5-6 săptămâni. Acești bolnavi provin din București și 10 județe – majoritatea situate în sudul țării.

Studiul β -Talasemiei majore în România, prezentat în teza, cuprinde perioada 1997-2005. Pentru diferite aspecte ale acestuia Institutul Național de Hematologie Transfuzională a colaborat cu Centrul de Cercetări Antropologice al Academiei Române, INED Paris și Universitatea Quebec, Canada, Spitalul Elias – Clinica de Endocrinologie, Institutul de Fiziologie Normală și Patologică „I.C. Danielopolu”, Clinica de Pediatrie Fundeni, Spitalul „M.Curie”, Spitalul „Victor Gomoiu”, IOMC, precum și Clinicile de hematologie Fundeni și Colțea.

Principalul obiectiv al tezei de doctorat este de a demonstra impactul esențial al tratamentului chelator de fier, în evoluția și supraviețuirea acestor bolnavi. În acest scop au fost prezentate consecințele asupra acestor două elemente în absența unui tratament transfuzional adecvat și supraincarcării cu fier a organismului.

Distributia geografica a cazurilor. Lotul este constituit din 125 pacienți, cu vârste între 1-44 ani. Repartiția în funcție de originea geografică arată că toți subiecții, cu două excepții provin din sudul țării, dar, ponderea cea mai mare o reprezintă cei născuți în București și județele Teleorman, Olt, Giurgiu și Argeș. Din totalul lotului 33,6% provin din mediul rural și 66,4% din mediul urban .

Distributia pe sexe si grupe de varsta. Din totalul pacienților urmăriti 56 sunt fete (44,8%) și 69 sunt băieți (55,2%), constatându-se preponderența clară a sexului masculin. Dacă luăm în considerare speranța de viață la

nivel national, diferentiata între sexul masculin și feminin, net în favoarea celui din urmă, putem considera și în acest caz ecosensibilitatea sexului masculin.

Din totalul eșantionului la 01.07.1997, 19,2% (24 pacienți) s-au încadrat în grupa de vârstă 0-5 ani și 18,4% (23) în grupa 6-10 ani, procentaje aproximativ egale, dar reprezentând ani de naștere înainte și respectiv după 1989. Trebuie remarcat că numărul cel mai mare de cazuri se situează în intervalul 0-25 ani (101 cazuri), reprezentând 80,8% din subiecții eșantionului, dar și aici în intervalul 11-15 ani se înregistrează maximum de pondere (37 subiecți). Pentru a explica această situație trebuie luat în considerație trendul negativ al nașterilor în România după anul 1990, dar mai ales după anul 1995 (natalitate 10,9‰) comparativ cu 13,6‰ în anul 1990 și 18‰ în anul 1980.

Numărul mic de cazuri situat în intervalul de vârstă de peste 25 ani se explică prin absența tratamentului chelator la acești bolnavi politransfuzati și mortalitatea mare a acestora până la această vârstă. Peste 25 ani se discută dacă preponderența feminină se datorează unei sensibilități mai mari a sexului masculin și decesului prematur în rândul acestor subiecți.

Un studiu efectuat în perioada 1990-1995 pe pacienții Institutului Național de Hematologie Transfuzională, de autorul tezei de doctorat, a evidențiat o mortalitate de 37% în rândul acestora. Cauzele de mortalitate la această dată au fost 90% cardiace și 10% alte cauze (ciroza hepatică, infecții).

Majoritatea deceselor au survenit în a doua decada de viață (59% între 11-20 ani), cea mai frecventă fiind cauza cardiacă (17 decese). Decesele au fost rare sub 10 ani (5,4%), ele datorându-se unor cauze acute. Niciunul nu s-a datorat unei afecțiuni cardiace preexistente. În a treia decada de viață s-au situat aproximativ 25% din decese (9 cazuri), 8 dintre ele prin insuficiența cardiacă. Practic toate decesele de cauză cardiacă au survenit între a doua și a treia decada de viață. Deși încărcarea cu fier și prezența virusului C afectează grav funcția hepatică, aceasta a fost în proporție mult mai mică cauza principală de deces.

Pentru fiecare pacient a fost realizată, de autorul tezei de doctorat, în conformitate cu recomandările internaționale, o fișă clinică care cuprinde informații generale despre bolnav, antecedente, statusul la diagnostic, date privind greutatea și talia, dezvoltarea staturo-ponderală și sexuală, datele serologice, tratamentul urmat, datele privind investigațiile legate de monitorizarea clinică și biologică și evoluția în timp a acestor bolnavi. Este deosebit de importantă analiza inițială a acestui eșantion, așa cum s-a

prezentat el la 01.01.1997. Vârsta medie a eșantionului la 01.01.1997 a fost de 13,2 ani.

Mutații genetice în lotul studiat. Un număr de 52 subiecți (42%) au acceptat să participe la studiul efectuat în anul 1998 de Centrul de Antropologie al Academiei Române, Universitatea Quebec - Canada și Institutul Național de Hematologie Transfuzională pentru determinarea mutațiilor și frecvența genotipurilor în populația de talasemici, împreună cu părinții lor (60%). Rezultatele acestui studiu demonstrează că mutația genetică cea mai frecventă este IVS1-110 și se întâlnește la pacienții originari din București și Giurgiu (19,6%, respectiv 8,75%), cu mențiunea că pentru cei din București, majoritatea părinților sunt născuți în județele Giurgiu și Teleorman.

Studiul comparativ efectuat de Bellis G., Chaventre A., Krishnamoorthy pentru un număr de șase mutații aparute în genele beta-globinei (codon 39, IVS1-110, IVS1-6, codon 6 (-A), IVS1-1 și IVS II-245), în populații din România, Algeria și Sicilia, a concluzionat că în România mutațiile cele mai frecvente sunt IVS1-110 și IVS II-745, iar ca structura genetică prezintă o situație intermediară cu o frecvență a homozigotiei de 40%. Acest din urmă element arată cu o mare probabilitate, existența unei consanguinități crescute în zonele studiate (colectivități închise).

Distribuția pe grupe sanguine și factor RhD. Pornind de la corelații statistice între grupele sanguine din sistemul OAB și riscul producerii unor boli, s-a încercat stabilirea unor relații de tip cauză – efect. Pentru talasemie nu sunt descrise în literatură asociații între frecvența grupelor sanguine și boală. Studiind repartitia pe grupe sanguine se constată preponderența grupei A (54,4%), urmată de grupa O (22,4%), B (16%), AB (7,2%) în ușoară discordanță cu distribuția generală pe țară (A – 42%, O – 35%, B – 15%, AB – 7%), dar și cu zonele lor de proveniență (București și județul Ilfov, regiunea Muntenia). Pe sexe nu există diferențe semnificative pentru bolnavii A Rh pozitiv, dar ele sunt notabile pentru B Rh pozitiv (7 fete, 11 băieți) și AB pozitiv (4 băieți, 1 fată). Din cei 13 bolnavi Rh negativ, 9 sunt băieți și 4 fete. Nu există o evaluare la nivel național a procentajului de persoane Rh negativ pentru a ne raporta la populația generală a României.

Fenotipul clinic. Evaluare și severitate. Evaluarea severității fenotipului clinic al pacientului presupune estimarea unor criterii semnificative:

- vârsta la diagnostic și începutul tratamentului;
- severitatea anemiei (nivelul hemoglobinei la diagnostic);
- procentul de HbF și A;
- afectarea creșterii;

- afectarea osoasă;
- dimensiunea ficatului și splinei.

Diagnosticul acestor bolnavi s-a precizat pe baza aspectului hemogramei și electroforezei hemoglobinei.

Subiecții eșantionului au fost diagnosticați de la vârste dintre cele mai mici (1-2 luni) până la vârste de 6-7 ani și peste, presupunând că aceștia din urmă fie au fost târziu la medic, fie au avut o formă mai blândă de boală. Luând în considerație intervalele de vârstă întâlnite și în literatura de specialitate cu importanță în precizarea fenotipului clinic, se constată că peste 50% (56,8%) din bolnavi au fost diagnosticați la vârste sub un an și aproximativ 25% au fost diagnosticați la vârste de peste 2 ani. Cel puțin la vârste de sub un an preponderența sexului masculin este mare, ridicând din nou problema sensibilității crescute a sexului masculin, dar posibil și severitatea manifestărilor clinice mai precoce la aceștia. Pentru categoriile diagnosticate sub vârsta de 1 an și între 1-2 ani, toți au fost transfuzați imediat, după confirmarea diagnosticului. Din cei 31 de pacienți diagnosticați la vârstă de peste 2 ani, la 10 dintre ei transfuzia a fost aplicată după perioade variabile sau a fost inconstantă. În perioada 1997-2005 toți au necesitat transfuzii cronice cu o frecvență cel puțin la sase săptămâni.

Revenind la fenotipul clinic un alt criteriu de evaluare îl constituie nivelul hemoglobinei la diagnostic. 30,4% din pacienții noștri nu au putut preciza și nu au avut documente care să demonstreze această valoare; la 57,6% dintre pacienți nivelul hemoglobinei s-a situat între 4-6g; 2,4% au avut hemoglobina sub 3g; la restul de 9,6% valorile hemoglobinei au oscilat între 6-8 grame.

Analizând valoarea HbF la diagnostic s-a constatat că la 33 pacienți (26,4%) nivelul HbF a fost sub 50%; la 35 pacienți (28%) între 50-70% și la marea majoritate a acestora (45,6%) peste 70%. Raportat la aceste valori, din cei 33 pacienți cu niveluri ale HbF sub 50%, 8 dintre aceștia au înregistrat un nivel al HbF sub 30%; 4 pacienți dintre cei cu HbF peste 70% au înregistrat un nivel al HbF de peste 90%. În acest din urmă caz nu au existat diferențe față de restul grupului, în ceea ce privește frecvența transfuziei și necesarul de concentrat eritocitar. Din antecedentele pacienților comunicate de aceștia sau reieșite din actele medicale prezentate, au rezultat că principalele manifestări la diagnostic au fost: paloarea (68,8%), icter (57,6%), splenomegalie (42,4%), hepatomegalia (24,4%). Alte manifestări au fost mai puțin prezente, iar 20% au recunoscut

antecedente ereditare. La multi dintre ei au fost prezente concomitent unul sau mai multe semne si/sau simptome.

O componenta însemnata a lotului (21,90%), a prezentat fracturi patologice sau alte afectiuni osoase (necroza de cap femural, abces de cap femural). Ele au fost mai frecvente la sexul masculin (78,10%) în comparatie cu sexul feminin .

Analizând numărul mediu de unități transfuzate/an se constată că marea majoritate au necesitat una sau două unități CE transfuzate lunar, necesarul de unități de CE transfuzate variind între 6 unități CE / an (2 pacienți) și 41 unități CE / an (un pacient):

- 20% dintre pacienți au primit 24 unități CE / an;
- 13,6% au primit 18 unități CE / an;
- 10,4% au primit 12 unități CE / an;
- 2,4% dintre pacienți s-au situat sub 12 unități CE / an;
- 6,4% între 12 și 18 unități CE transfuzate / an;
- 19,2% între 18 și 24 unități CE / an;
- 19,2% între 24 și 30 unități CE / an;
- 8% peste 30 unități CE / an și doar un singur pacient 0,8% la mai mult de 40 unități / an.

Consumul de sânge anual a fost în medie de 5800 ml concentrat eritrocitar/pacient. Pe grupe de varsta necesarul mediu anual de concentrate eritrocitare a fost mai mare pentru grupa 16-20 ani si 11-15 ani, cele mai mici cantitati fiind necesare grupei 31-35 si 0-5 ani.

Pe lângă supraîncărcarea cu fier și infecțiile ce pot fi transmise prin sânge, o altă complicație importantă cu impact direct asupra eficacității transfuziilor și reacțiilor transfuzionale imediate și întârziate o constituie imunizarea atât în sistemele eritrocitare cât și în cele leucotrombocitare .

Analizand aspectele imunizarii pe sex, numar si ritm al transfuziilor, s-a constatat ca la un numar de 99 pacienti cu beta-talasemie severa (56 de sex masculin si 43 de sex feminin) cu mai mult de 100 de transfuzii, s-au imunizat 62 de bolnavi (62,6%). Dintre acestia 27 au fost baieti (43,5%) si 35 fete (56,5%),confirmand, ca in conditii egale, femeile se imunizeaza mai frecvent decat barbatii.

Analiza lotului supravietuitor, 102 pacienti, la 31.12.2005 a evidentiat, din acest punct de vedere, prezenta aloimunizarii la 15 dintre ei (14,7%), procentaj considerabil scazut fata de situatia anterioara si apropiat de raportarile din literatura. De mentionat ca din cei 23 pacienti decedati pe parcursul studiului, 13 (8 fete si 5 baieti) erau imunizati in unul sau mai multe sisteme.

Din cei 125 de bolnavi politransfuzati 32 sunt nesplenectomizati (26,4%) restul de 93 (73,6) fiind splenectomizati. La 26 de pacienti splenectomia a fost efectuata inainte de varsta de 5 ani si chiar la varste intre 1 si 2 ani. Din pacientii decedati in perioada 1997-2005, 21 respectiv 91,3% erau splenectomizati. Intervalul dintre transfuzii se situeaza intre 2-8 saptamani, majoritatea (68%) necesitand transfuzii de concentrat eritocitar la 2 saptamani (28%) si 3 saptamani (40%).

Începând cu anul 2000 s-a putut urmări nivelul hemoglobinei, pre și posttransfuzional, prin recoltare de sânge capilar. Nu toți pacienții au acceptat această determinare, 7,2% (9) au refuzat una dintre determinări, iar 4,8% (6) au refuzat sistematic orice determinare.

Mai mult de 50% dintre pacienți au valori ale hemoglobinei pretransfuzionale peste 8,5 g și implicit valoarea hemoglobinei posttransfuzionale depășește 10,5-11 g la o oră după încetarea transfuziei.

S-a estimat încărcarea cu fier la acești pacienți știind că o unitate de sânge aduce un aport de ~200 mg fier și eliminarea fierului este de 1 mg/zi, în absenta tratamentului chelator de fier. În aceste condiții rezultă că pacienții au primit în medie pe an, suprapunându-se pe numărul de unități transfuzate, o cantitate de fier între 2,4g și 8g.

În consecință în perioada 1997-2005 în care acești pacienți au fost urmăriți și monitorizați, aceștia au primit un număr de transfuzii și s-a putut face o estimare a încărcării cu fier și a valorilor feritinei serice. Ca măsură indirectă a încărcării cu fier s-au evaluat nivelurile medii ale feritinei găsite la monitorizarea hematologică. Între anii 1997-2001, feritina a fost determinată sporadic, în funcție de posibilitățile fiecărui bolnav și nu mai mult de o determinare pe an. Din anul 2001 INHT a putut efectua această monitorizare la interval de 3 luni pentru pacienții sub 10 ani și la 6 luni pentru pacienții peste 10 ani, în funcție de prima evaluare a încărcării cu fier.

Am constatat că după aprox. 4 ani de administrare de Desferal în doze care nu au putut depăși frecvent 25-30 mg/Kgc/zi, un număr de 39 pacienți au avut feritină cu nivel între 1000-2500 ng/ml (33,3%) și la 60 pacienti nivelul feritinei serice s-a situat peste 2500 ng/ml (50,8%), denotand o încărcare severa cu fier. Numai 19 pacienți (16,2%) au avut o încărcare ușoară cu fier evidențiată de nivelul feritinei serice sub 1000 ng/dl. Situația prezentată este valabilă pentru anul 2001, moment în care au ieșit din evidență 7 pacienți decedați în intervalul 1998-2000. La 31 decembrie 2005 situația valorilor feritinei serice în grupul nostru era următoarea – 25 bolnavi (24,5%) cu valori sub 1000 ng/ml, 29 bolnavi (28,4%) cu valori

între 1000-2500 ng/ml și, în proporții egale, 25 (24,5%) cu valori între 2500-4000 ng/ml respectiv > 4000 ng/ml.

Se observă că numărul celor cu nivel al feritinei serice mai mic de 2500 ng/ml a crescut (51%) dar continuă să reprezinte un procent semnificativ pacienții cu valori ale feritinei serice peste 2500 ng/ml. Îmbucurător este faptul că a scăzut semnificativ numărul celor cu valori peste 4000 ng/ml.

Neașteptat de mulți pacienți din grupele de vârstă 0-5 ani și 6-10 ani au avut valori peste 2500 ng/ml, în condițiile în care complianța lor este dependentă de părinți. Alarmant este faptul că în grupa 11-15 ani peste 60% din pacienți au avut o feritină mai mare de 2500 ng/ml, procentajul diminuându-se în grupa de vârstă 16-20 ani, probabil consecință a conștientizării efectelor secundare ale încărcării cu fier.

Până în iunie 1996 tratamentul chelator de fier a fost practic inexistent în România. Începând cu data menționată mai sus s-a introdus Programul Național pentru Hemofilie și Talasemie, subfinanțat cronic. În acest context, dozele administrare nu au depășit 20 mg/Kgc până în anul 2001, singura diferență fiind faptul că la cei cu vârsta sub 5 ani tratamentul a început la timp și cu doza adecvată, spre deosebire de cei cu vârste peste 15 ani. Începând din anul 2001 s-au putut asigura doze zilnice de 35-45 mg/Kgc de Desferioxamină (Desferal), singurul chelator de fier disponibil în România.

Începerea tratamentului cu Desferal la copiii până în 3 ani s-a făcut numai la un nivel al feritinei serice ≥ 1000 ng/ml, cu doze reduse (15 - max.20 mg/Kgc/zi), cu monitorizarea la 2 – max. 3 luni a feritinei serice și monitorizare ORL și oftalmologică. Pentru ceilalți monitorizarea încărcării cu fier s-a făcut la 2, 3 sau 6 luni, în funcție de valoare determinării precedente. Toți pacienții au avut acces la Desferal, singura problemă constituind-o calea de administrare, perfuzia de lungă durată, uneori reacțiile generale dar mai ales locale.

Toți cei 125 de pacienți au primit tratament cu Desferal pe perioade mai lungi sau mai scurte în funcție de supraviețuirea lor, după data începerii programului. Din cei 125 pacienți care au primit și au făcut tratament cu Desferal au prezentat reacții generale 5,6% (7 pacienți) și 52,8% (66 pacienți) au manifestat reacții locale. Nu au avut nici un fel de reacție la administrarea de Desferal 41,6% dintre pacienți.

La 11% aspectele locale au îmbrăcat un aspect sever, doar în două cazuri fiind necesară oprirea tratamentului. La acestea din urmă s-a încercat ulterior introducerea tratamentului cu Desferal, dat fiind faptul că nu exista

nici o altă alternativă de tratament chelator. La unul din cazuri severitatea reacțiilor s-a menținut indiferent de metodele încercate.

La ceilalți pacienți diluția soluției de perfuzat, alternarea locului de injecție (în fiecare zi alt loc), introducerea în soluție de hidroclorid sau prelungirea timpului de infuzie la 14-16 ore a ameliorat simptomatologia, dar nu a îmbunătățit complianța acestor bolnavi.

Complicațiile supraincarcării cu fier.

Tulburări de creștere și dezvoltare. În anul 1998 Institutul Național de Hematologie Transfuzională în colaborare cu Centrul de Cercetări Antropologice al Academiei Române, IMED Paris și Universitatea Quebec – Canada au efectuat o analiză morfofizionomică ținând cont că boala prin afectarea metabolismului și homeostaiei generale, produce modificări caracteristice, aceleași pentru toți pacienții.

Pentru a putea sintetiza aspectele de creștere și dezvoltare pentru un interval de vârste atât de larg, s-a recurs la utilizarea unor valori normale pentru fiecare interval de vârstă și sex, care să permită compararea evoluției fiecărui pacient cu populația standard. Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare fizică s-au comparat datele individuale cu cele prevăzute în tabele și s-au calculat indicii Quetelet, Rocher și Cormic.

Valorile absolute ale caracterelor corporale ale subiecților au fost raportate la o populație etalon, în funcție de vârstă și sex, populație preluată din literatura de specialitate. S-a folosit ca lot martor un grup de 2309 (1010 băieți și 1299 fete) copii din București, măsurati în perioada 1993-1998 de colectivul Centrului de Cercetări Antropologice București și datele publicate pentru adulți în Atlasul Munteniei.

În urma măsurărilor efectuate s-a evidențiat faptul că 67% dintre subiecți sunt subponderali (majoritatea chiar la limita extremă - 52,7%). S-a constatat că numai 20% din pacienții investigați (14 pacienți) au avut valori normale ale greutății (eutrofici), raportul băieți fete fiind de 8/6. Un număr de 19 dintre pacienții investigați s-au situat la nivele severe de hipotrofie, cei mai afectați fiind subiecții de sex masculin (13 pacienți, reprezentând 68,4 %).

Mai puțin de jumătate din cazurile studiate s-au situat în zona de hipotrofie lejeră și moderată. Și în acest caz cei mai mulți au fost băieți. Analizând repartitia modificărilor de greutate raportate la indicii Quetelet pe grupe de vârstă și sex se constată încadrarea majorității pacienților cu hipotrofie severă la grupa 11-15 ani și a cazurilor de eutrofie în grupa peste

20 ani. Concluzionam ca aceste tulburari survin in a doua decada de viata, odata cu alte modificari endocrine.

Ca o concluzie a studiului din 1998 s-au semnalat următoarele caracteristici ale pacienților talasemici:

- Populația studiată are caracteristici de tip mediteranean;
- Există întârzieri constante ale creșterii predominant staturale, dar și a celei ponderale, întârzieri care se accentuează cu vârsta (suferința cronică);
- Se adaugă o întârziere constantă și marcată în apariția dezvoltării sexuale, cu lipsa sau întârzierea apariției caracterelor secundare, fără tratament hormonal de substituție;
- Discrepanța între toracele bombat și sternul în carenă este determinate de insuficiență cardiaca (IC) instalata precoce, cardiomegalie, emfizem și intarziere ontogenetica

Pentru a demonstra evolutia favorabila, sub acest aspect, a pacientilor supusi tratamentului chelator de fier autorul tezei a monitorizat cresterea si dezvoltarea pacientilor din lotul luat in studiu. A evaluat, mai ales, acesti parametri ai cresterii si dezvoltarii la sfarsitul perioadei de studiu. Masuratorile s-au limitat la cei trei indici prezentati anterior, si rezultatele s-au corelat cu nivelul feritinei serice la 31 decembrie 2005. A rezultat ca spre deosebire de 1998 numai 26,5% (27 pacienti) sunt hipotrofici. Dintre acestia, din totalul lotului supravietuitor, 6 au hipotrofie severa (5,9%), 7 pacienti (6,9%) au hipotrofie moderata si ceilalti 14 pacienti (13,7%) au hipotrofir lejera. Doi pacienti (1,9%) sunt hipertrofici.

Pe sexe se constata ca cei mai multi hipotrofici sunt baieti (70,4%). Pe categorii de hipotrofie, hipotrofia severa este de doua ori mai frecventa la baieti decat la fete, aceiasi preponderenta intalnindu-se la hipotrofia moderata si lejera.

Disfunctia endocrina. Unele din cele mai importante complicații semnalate în literatură și în practica curentă o constituie complicațiile endocrine. La începutul studiului, acest lot de pacienți a fost investigat, din acest punct de vedere, numai sporadic și neuniform. Începând cu anul 2003 controlul endocrin a fost efectuat în mod sistematic și programat la Clinica de Endocrinologie „Elias”. Au fost evaluați complet clinic și biologic 64 pacienți (30 femei și 34 bărbați) reprezentând 51,2% din totalul grupului nostru. Restul de 49,8% îl reprezintă fie pacienți decedați, fie cei care din lipsă de timp sau din alte considerente au refuzat această examinare. Vârsta medie acelor investigați a fost de $19,45 \pm 6,82$ (între 7 și 34 ani).

Următoarele date au fost înregistrate pe baza istoricului medical și a examinării clinice: vârstă, sex, înălțime, greutate, status pubertal prin Tanner, istoricul menstrual la pacienții de sex feminin, nivelul feritinei serice, nivelurile calciului și fosforului înaintea transfuziei.

Pubertatea întârziată a fost definită ca absența oricărui semn de dezvoltare pubertală la fetele de 13 ani și băieții de 14 ani sau peste aceste vârste. Pubertatea stopată a fost considerată a fi prezentă dacă nici un progres de dezvoltare pubertală nu a fost observat după un an.

S-a constatat ca 51 dintre subiecții din grup (85,93%) s-au aflat în a doua și a treia decadă de viață. De asemenea, 21 pacienți (32,81%) au avut încărcare moderată (nivelul feritinei serice între 1000-2500 ng/l) cu fier și 34 (53,12%) încărcare severă cu fier (nivelul feritinei serice mai mare de 2500ng/l). Doar 9 pacienți (14,06%) s-au situat sub 1000 ng/l feritină serică.

Cea mai frecventă modificare endocrina a fost hipogonadismul (40 pacienți reprezentând 78,43% din grup). Toți pacienții hipogonadici au avut hipogonadism hipogonadotrop. Din cei 27 pacienți de sex masculin, 11 (40,74%) au fost găsiți cu pubertate întârziată și 10 (37%) cu pubertate stopată, toți cu vârsta peste 14 ani. Hipogonadismul a fost de asemenea întâlnit la femeile β talasemice homozigote mai mari de 13 ani. La sexul feminin prevalența pubertății întârziate (6 pacienți, 25%) și stopate (4 pacienți, 16,66%) a fost mai mică comparativ cu pacienții de sex masculin (40,74%, 37%, $p<0,05$).

Nivelul feritinei serice este semnificativ mai mare la pacienții cu hipogonadism (3508 ± 1952 ng/l) comparativ cu cei fără hipogonadism (2498 ± 1396 ng/l, $p<0,05$). Hipotiroidismul primar a fost depistat la 11 pacienți (17,18%, 5 femei și 6 bărbați) majoritatea peste 10 ani, fără nivele înalte ale ATPO.

Hipoparatiroidismul a fost prezent la 5 pacienți (7,8%), cu un raport δ/η de 4/1 și o vârstă medie de $25\pm4,63$ ani. Încărcarea cu fier a fost foarte mare la acești pacienți, nivelurile feritinei serice depășind 3000 ng/l (valori medii $5887\pm2034,9$ ng/l). Diabetul mellitus a fost depistat doar la 3 pacienți (4,68%), cu vârste peste 25 ani și valori înalte ale feritinei serice (peste 4000 ng/l, valori medii între $4382\pm303,7$ ng/l). Statura mică patologică a fost găsită într-o măsură mai mică la pacienții prepubertali (23,07%) comparativ cu pacienții la pubertate și adulții (60,78%). Această observație poate fi explicată prin timpul scurt de expunere la supraîncărcarea cu fier sau tratament chelator de fier adecvat.

Totuși osteoporoza a fost găsită la 10 din 10 pacienți evaluați, sugerând o înaltă prevalență a acesteia la pacienții talasemici.

S-a măsurat cortizolul seric la ora 8 a.m. la toți pacienții, nici unul nu a avut valori mai joase de 14 $\mu\text{g/dl}$, sugerând o funcție adrenalinică normală. Comparând feritina serică medie la pacienții cu tulburări endocrine de diferite tipuri cu cei fără complicații endocrine s-a constatat o valoare semnificativă crescută la primii (3325 ± 1814 ng/l față de 2161 ± 1414 ng/l, $p < 0,05$).

Instituirea tratamentului hormonal substitutiv, atât pentru baieti cat si pentru fete, conditionata de valorile transaminazei serice, a determinat , cel putin clinic, o modificare spectaculoasa.

Complicațiile cardiace. Dintre complicațiile cele mai redutabile ale încărcării cu fier cea mai frecventă și cea mai dură în privința evoluției menționată, atât în literatura de specialitate cât și raportat la subiecții cu talasemie majoră din Institutul Național de Hematologie Transfuzională (eșantion reprezentativ pentru talasemia majoră din România) sunt cele cardiace. Complicațiile cardiace ale β -talasemiei majore sunt cei mai importanți factori în determinarea supraviețuirii la pacienții transfuzați și netransfuzați. Este clar că mecanismul este plurifactorial, reflectând atât anemia cronică, încărcarea cu fier, consecințele bolii pulmonare, miocardite, pericardite și probabil alte multe mecanisme

Analizând situația manifestărilor cardiace la începutul anului 1997, la subiecții luați în studiu, mai mult sau mai puțin investigați prin EKG și ecocardiografie, dar monitorizați de cardiolog s-a constatat că 37 subiecți (aprox.30%) aveau deja prezente fenomene cardiace. Dintre aceștia 15 erau diagnosticați cu insuficiență cardiacă (10,4%) și în tratament cronic, 5 decedant până la data de 01.01.2001 fără a avea posibilitatea să corelăm această afecțiune cu nivelul crescut al feritinei serice.

Ceilalți 22 subiecți au prezentat palpitații, precordialgii, senzație de presiune toracică, slăbiciune. Principalele modificari ale ECG au fost:

- aritmie extrasitolică supraventriculară – toți subiecții;
- tahicardie sinusală;
- tahicardie paroxistică atrială haotică imposibil de controlat medicamentos;
- aritmie extrasistolică ventriculară izolată și inconstantă;
- tulburări minore de conducere la nivelul inimii drepte.
- modificari ale unde P

La toți subiecții și mai ales la cei cu insuficiență cardiacă s-au constatat valori mici ale TA sistolice și diastolice (mai puțin de 90/50 mmHg).

Analizand cele 37 cazuri s-a constatat ca tulburari cardiace s-au instalat din a doua decada de viata.

Constatam ca practic in intervalul 0-10 ani nu au existat complicatii cardiace demonstrate, iar peste 25 ani ele au fost prezente la toti pacientii. Pe segmentul 11-25 ani, din totalul de 73 pacienti, 31 (42,4%) au avut manifestari cardiace de intensitate si gravitate variabila.

La 31.12.2005, pe grupe de varsta, s-a constatat ca sub 15 ani nu a existat nici un pacient cu complicatii cardiace. Intre 16-20 ani 4 pacienti (21%) au avut manifestari cardiace. In grupa 21-25 ani manifestarile cardiace au fost prezente la 9 pacienti (24,3%), iar dupa 25 ani doar 22,7% au prezentat semne si simptome cardiace.

La toti cei cu complicatii cardiace, valorile feritinei serice au ramas constant mari, la determinari repetate, peste 3500-4000 ng/ml. Pacientii cu o buna complianta la tratamentul chelator, fara oscilatii importante ale feritinei serice si valori constante sub 2500 ng/ml nu au dezvoltat complicatii cardiace

In perioada 1997-2005 au decedat 23 bolnavi dintre care 11 aveau deja diagnostic de insuficienta cardiaca la intrarea in studiu. Vârsta medie de deces a fost 25,3 ani cu mentiunea ca au existat doua decese, 8 si 10 ani, datorate altor circumstante decat cele legate de evolutia bolii. Principala cauza de deces a fost cea cardiaca, reprezentata prin insuficienta cardiaca biventriculara si tulburari paroxistice de ritm (74%). In proportie mult mai mica, celelalte cauze de deces au fost septicemia (13%), transplantul medular (8,7%) si interventia chirurgicala 4,3% .

Pe grupe varsta se constata numarul mare de decese de cauza cardiaca in intervalala 16-20 ani, urmate de 26-30 ani. Se constată că în grupa de vârstă 0-5 ani nu a existat nici un caz de deces. În grupa de vârstă 6-10 ani decesele au fost provocate de transplantul medular (2 cazuri) și un caz de o infecție neglijată (13%). În grupa de vârstă 11-15 ani s-a înregistrat un singur deces prin moarte subită considerată (fără dovezi) consecința unei miocardite acute virale.

Complicatii hepatice. Un organ constant afectat în supraîncărcarea cu fier este ficatul. Determinările enzimelor hepatice s-au efectuat pe toată perioada studiului, la interval de 3 luni pentru talasemicii cu valori normale, iar în cazul unor valori mari s-au repetat la următoarea transfuzie. Valorile normale ale transaminazelor serice au fost stabilite pe standarde de varsta si sex.

Transaminazele serice au fost constant crescute la 49 dintre pacienți (39,2%) și ocazional crescute la 27 pacienți (21,6%). Pentru prima

categorie valorile transaminazelor serice au oscilat între dublul valorii normale și valori depășind de 5-6 ori această valoare. S-a constatat că valorile înalte ale transaminazelor s-au corelat cu vârsta subiecților și nivelul feritinei serice.

La începerea studiului întregul grup era testat și monitorizat pentru hepatită C și B. La data primei determinări 22 subiecți (17,6%) au fost negativi la testul screening pentru anti-HCV, 103 au avut prezenți anticorpi anti-HCV. Pe grupe de vârstă s-a constatat că majoritatea subiecților HCV negativi s-a situat în intervalul 0-10 ani. Un singur caz avea mai mult de 10 ani de transfuzii. Estimările recente indică faptul că mai mult de 90% din cazurile de hepatită post transfuzională s-au datorat virusului C. Datorită gradului mare de morbiditate, hepatita C a devenit o serioasă cauză a complicațiilor la pacienții noștri, mai ales adulți

Încă din anul 1989 interferonul a fost sugerat ca tratament pentru hepatita cronică cu demonstrarea eficacității acestui regim. Literatura menționează ca apariția formelor pegilate și asocierea cu ribavirină a crescut eficacitatea tratamentului la bolnavii talasemici cu hepatită C și a determinat un răspuns susținut la peste ½ din bolnavii care au răspuns la tratament.

În anul 2005, existența unui program de sănătate privind tratamentul hepatitei C, finanțat de Casa de Asigurări de Sănătate, a determinat demersurile pentru intrarea în program a pacienților cu virus hepatic C având peste 18 ani și care au îndeplinit criteriile clinice și de laborator de includere. În acest sens s-a determinat încărcarea virală la toți aceia dintre ei care au acceptat ideea tratamentului (51).

La 22 de subiecți (43,1%) încărcarea virală a fost nedetectabilă, restul subiecților având o încărcare virală între 600-2500000 copii/ml. Deoarece criteriile de includere în program nu prevăd obligativitatea efectuării biopsiei hepatice la pacienții cu β -talasemie majoră, numai 5 din cei propuși pentru tratament (12) au acceptat biopsia hepatică.

Leziunile descrise la examenul HP al fragmentului biptic în aceste cazuri au evidențiat mai puțin leziuni inflamatorii și mai mult un intens grad de fibroză hepatică, precum și o intensă prezență a fierului hepatic, ceea ce sugerează importanța toxicității fierului în apariția leziunilor hepatice).

Valorile mici ale viremiei s-au asociat, în general, cu valori aproximativ normale ale enzimelor hepatice; iar valorile mari de peste 1.000.000 copii/ml sunt asociate, în proporție de peste 90%, cu nivelul mari ale enzimelor hepatice (aprox. de 3 ori față de normal) și cu valori ale feritinei serice de peste 2.500 mg/ml.

Probele de biopsie hepatică analizate au avut cel puțin gr.1 de hemosideroză, iar gr. 3 și gr.4 au apărut la 50% din probe. Au fost observate caracteristici de hepatită cronică la toți pacienții HCV pozitivi biopsiați, iar unul dintre ei a avut semne de ciroză hepatică.

Din cei 22 de subiecți cu încărcare virală nedetectabilă 6 dintre ei prezintă o hepatomegalie importantă și valori mari ale enzimelor hepatice serice, corelate cu valori mari (> 4000 ng/ml) ale feritinei serice. Din cei 22 de subiecți HCV negativ, majoritatea (68,2%) au valori normale sau aproape normale ale enzimelor hepatice asociate cu valori ale feritinei sub 2500 mg/ml.

Complicații tromboembolice. Aceste complicații sunt mai frecvente la populația mai în vârstă. În grupul pacienților nesplenectomizați nu s-a înregistrat nici un accident vascular, iar la cei splenectomizați, deși trombocitele sunt crescute, variind între 500.000 și 1.200.000, s-a înregistrat un singur caz de tromboză cerebrală. Alte manifestări tromboembolice ca tromboza venoasă profundă, embolismul pulmonar, nu au fost descrise, poate și pentru faptul că nici un talasemic major decedat nu a fost necropsiat sau nu am avut acces la rezultatele acesteia.

Hipertensiunea pulmonară a fost diagnosticată la 5 bolnavi, fără ca ea să se însoțească obligatoriu de insuficiența cardiacă. În ultimii doi ani s-a reușit investigarea din punct de vedere coagulologic a 50 pacienți cu beta-talasemie majoră, cu vârste cuprinse între 12-32 ani, cu distribuție, în funcție de sex, aproximativ egală. Se poate considera ca există o stare de hipercoagulabilitate la pacienții cu beta-talasemie severă, dar pentru a emite o concluzie, studiul trebuie extins și aprofundat.

Structura pe grupe de vârstă a lotului supraviețuitor. Consecința a unui tratament corect, atât transfuzional cât și chelator de fier, se concretizează în:

- creșterea duratei de supraviețuire
- îmbunătățirea calității vieții prin absența complicațiilor

Analizând vârsta subiecților lotului studiat la 31.12. 2005 constatăm că vârsta medie a acestuia este de 23,4 ani.

Inițiativa autorului tezei de a atenționa asupra acestei boli care necesită îngrijiri de sănătate costisitoare, de a extinde investigațiile, de a intensifica consilierea genetică și de a adapta protocoalele internaționale privind tratamentul acestor bolnavi la condițiile din România, nu a fost lipsită de obstacole și riscuri. Astfel încât lotul luat în studiu la începutul anului 1997, cu excepția pacienților sub 10 ani, expuși mai puțin la supraîncărcarea cu fier, era cu o supraîncărcare cu fier considerabilă și în proporții diferite cu

toate complicațiile generate de aceasta: tulburări de creștere și dezvoltare, pubertate stopată sau întârziată, tulburări cardiace, disfuncții endocrine, tulburări hepatice. Interesul pentru aceste boli genetice dependente de transfuzie în țările pentru care constituie o problemă socială, a determinat o explozie de informații și căutări pentru securizarea tratamentului transfuzional dar și a consecințelor lui.

Toate aceste disfuncții prezentate anterior au impact asupra calității vieții pacienților, dar nu au constituit cauză de deces la nici unul din evenimentele survenite pe parcursul studiului cu excepția complicațiilor cardiace.

Concluzii

1. Din studiul acestor cazuri rezultă că talasemia severă este o boală invalidantă cu tulburări grave asupra creșterii și dezvoltării somatice, cu pronostic deosebit de grav pentru supraviețuirea și calitatea vieții acestor bolnavi. Un tratament corect, transfuzional și chelator de fier poate oferi o supraviețuire și o calitate a vieții comparabile cu a indivizilor neafecțați de această boală. Ca și în alte boli genetice este necesară educația populației generale dar mai ales a celei cu risc, un sfat genetic competent aplicat tuturor familiilor afectate dar și un program de sănătate concret de prevenire a apariției acestor forme de boală severă, gravă și costisitoare.
2. Încărcarea cu fier a organismului depinde de volumul de sânge administrat dar și de nivelul hemoglobinei pre și post-transfuzional. „Low” transfuzia determină o mai mică încărcare cu fier decât „high” transfuzia dar are dezavantajul lipsei cronice de oxigen cu consecințe la fel de dezastruoase ca și încărcarea cu fier. Considerăm că managementul acestei boli trebuie să asigure prin tratamentul transfuzional creșterea și dezvoltarea acestor pacienți iar prin tratamentul chelator de fier să contracareze efectele toxice ale acestei încărcări. Acest echilibru înseamnă supraviețuire de bună calitate.
3. Necesarul de transfuzii este concordant cu dezvoltarea pacienților, fiind mai mare la pacienții aparținând grupelor de vârstă 10-15 ani și 16-20 ani, perioade ce coincid cu pubertatea și adolescența.
4. Un tratament transfuzional corect de la început asigură creșterea și dezvoltarea pacienților până la vârsta pubertății, când încep să se manifeste consecințele încărcării cu fier.
5. Statutul de splenectomizat nu a influențat semnificativ necesarul de transfuzii. La un procentaj foarte mic (mai puțin de 2%) transfuzia nu a fost necesară o perioadă mai lungă de timp (ani) dar nivelul scăzut

al hemoglobinei și suferința cronică a determinat reluarea acestora la nivelul anterior splenectomiei. Nu stim dacă ineficiența splenectomiei s-a datorat practicării acesteia la vârste foarte mici.

6. Aloimunizarea în sistemele eritrocitare a condus la ineficiența transfuziilor și reacții transfuzionale, fapt ce a determinat creșterea necesarului de sânge și deci potențial mai mare de încărcare cu fier. În aceste condiții transfuzia în fenotip lărgit este obligatorie încă de la prima administrare de sânge și trebuie să fie prima determinare când se preconizează această terapie.
7. Complanța la tratamentul chelator de fier (Deferoxamina) poate proteja pacientul de complicațiile induse de supraîncărcarea cu fier.
8. Deși nu oferă cele mai precise informații despre nivelul depozitelor de fier din organism, feritina serică este totuși un indicator extrem de prețios, folosit în special în ceea ce privește răspunsul fiecărui pacient în parte, la tratamentul chelator.
9. Există un risc crescut la transfuzii a pacienților talasemici datorat coexistenței posibile de defecte trombofilice moștenite, cum este deficiența de proteină C, S, factor V Leiden, mai ales la pacienții splenectomiți.
10. Vârsta medie a grupului studiat a crescut nu prin trecerea timpului, de la 13,2 ani la 23,4 ani. Pentru a ne convinge de realitate am calculat vârsta medie, dat fiind faptul că la debutul studiului 24 pacienți erau sub vârsta de 5 ani, introducând în calcul noii diagnosticați și tratați de Institutul Național de Hematologie Transfuzională, din 1997-2005. la acest grup (112 pacienți) vârsta medie a fost de 19,2 ani.
11. Cele mai frecvente mutații întâlnite au fost IVS I-110 și IVS II-745 cu o valoare a homozigotiei de aproximativ 40% intermediar față de alte țări mediteraneene.
12. Repartiția după originea geografică a pacienților studiați arată că mutația IVS I-110 cea mai frecventă se întâlnește la pacienții originari din București și Giurgiu, iar pacienții cu mutația IVS II-745 provin în proporții egale din București și județele Buzău, Dâmbovița, Olt și Teleorman. Aceste date permit emiterea ipotezei consangvinității crescute în zonele studiate (comunități „închide” în trecut).
13. Nu există o legătură cauzală clară între mediul de proveniență și apariția mutației genetice, ușoara predominanță a pacienților din mediul urban explicându-se printr-o mai mare adresabilitate la serviciul medical.

14. Raportându-ne la populația generală repartitia pe sexe pentru segmentele de vârstă din lotul studiat nu este concordantă cu cea din populația țării, predominanța sexului masculin datorându-se unei ecosensibilități mai mari a sexului masculin.
15. Pacienții de sex masculin fac forme de boală mai grave, cu debut precoce.
16. Incidența maximă a bolii se întâlnește în zonele de sud ale țării, fiind rară sau chiar absență în celelalte județe.
17. Grupele de vârstă cele mai reprezentative sunt legate de rata natalității în România, care descrește considerabil după anul 1990, dar mai ales după anul 1995.
18. Numărul mic de pacienți după vârsta de 25 ani și descreșterea lor între 15 și 25 ani se datorează complicațiilor survenite atât unui tratament transfuzional neadecvat cât și absența tratamentului chelator până în anul 1997.
19. Grupa sanguină predominantă este AII Rh pozitiv, mult diferit de cea din populația generală.
Rămâne de demonstrat dacă se datorează unei sensibilități mai mari a celor din această grupă sau se raportează totuși la faptul că grupa predominantă în populația României este A Rh pozitiv. La sexul masculin predomină Rh negativ.
20. Debutul precoce al manifestărilor clinice (sub vârsta de un an) se corelează cu un fenotip clinic sever (cele mai multe decese survenind la acești pacienți).
21. Nu s-a putut face o corelație între nivelul hemoglobinei la diagnostic și severitatea evoluției bolii la acești pacienți.
22. Nivelul hemoglobinei F nu este un indiciu de severitate la pacienții din lotul studiat, pacienții cu valori sub 10% și peste 70% având o evoluție comună.
23. Toate măsurătorile antropometrice corporale și toți indicatorii arată că populația studiată are caracteristici de tip mediteranean.
24. Întârzierile constante ale creșterii predominant staturale dar și a celei ponderale în absența tratamentului chelator arată o suferință cronică. La acestea se adaugă o întârziere constantă și marcată și apariția dezvoltării sexuale cu lipsa sau absența caracteristicilor sexuale secundare în absența tratamentului hormonal de substituție (pilozitate, glande mamare, menarhă, schimbarea vocii, adipozitate de tip caracteristic).

25. Principalele tulburări endocrine demonstrate la pacienții noștri, superpozabile cu datele din literatură sunt hipogonadismul hipogonadotrofic, hipotiroidismul primar, hipoparatiroidismul, care conduc la concluzia unei insuficiențe pituitare, atât în condițiile unei anemii cronice cât și toxicității determinate de acumularea de fier. Evoluția ulterioară a acestor pacienți și a celor recent intrați în evidență va demonstra preponderența unuia sau altuia dintre mecanisme.
26. O complicație întâlnită la toți pacienții este fragilitatea osoasă demonstrată prin fracturi patologice (rare la pacienții din lot în perioada studiată), dar mai ales prin osteodensitometrice. Cauza acesteia ar putea fi suferința cronică cu expansiunea măduvei hematogene, dar și soluțiile de conservare ale concentratului eritrocitar în absența unui supliment de calciu.
27. Hepatosplenomegalia a reprezentat atât semn de debut la diagnostic, dar și încărcarea cu fier, înaintea apariției manifestărilor cardiace.
28. La pacienții cu hepatită cu virus C prezența încărcării cu fier a agravat simptomatologia hepatică și a modificat semnificativ funcția hepatică. Asocierea hepatitei de tip B la 4 din cazurile studiate nu a constituit un factor adițional de agravare.
29. Complicațiile cardiace continuă să rămână principalele cauze de deces a pacienților talasemici. Tratatamentul chelator corect efectuat a dus nu numai la o diminuare procentuală a deceselor din cauză cardiacă, dar a și modificat rata de supraviețuire a acestor bolnavi și îmbunătățit calitatea vieții lor. Această afirmație este demonstrată de faptul că înaintea introducerii tratamentului chelator de fier grupa de vârstă în care s-a înregistrat cea mai mare mortalitate a fost 16-20 ani și un număr semnificativ de bolnavi cu vârsta între 11-15 ani au dezvoltat tulburări cardiace. După cei 9 ani de tratament chelator de fier, e adevărat insuficient cantitativ și cu complianța redusă a multor pacienți, nici o manifestare cardiacă nu s-a înregistrat sub vârsta de 15 ani și procentajul celor care depășesc vârsta de 25 ani și chiar 30 ani a crescut semnificativ. Chiar mai mult la 4 din pacienți care la începutul studiului erau diagnosticați cu insuficiență cardiacă, sub tratament transfuzional adecvat și tratament chelator corect (feritină constant sub 1000 respectiv 2500 ng/ml) manifestările cardiace s-au remis și explorările paraclinice disponibile (ECG și ecocardiografia) au arătat valori normale sau aproape normale ale parametrilor cardiaci.

BIBLIOGRAFIE

1. Aldouri, M.A., Wonke, B., Hoffbrand, A.V. et al. (1987) – Iron state and hepatic disease in patients with thalassemia major treated with long term subcutaneous desferrioxamine. *J. Clin. Pathol.* 40, 133.
2. Angelucci E., Brittenham G.M., McLaren C.E. et al. – Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *New Engl.J.Med.* (2000), 343(5), 327-331.
3. Apateanu V., Izoimunizarile transfuzionale, Comunicare Conf. Laborator clinic, Brasov 1969
4. Baum C. et al – Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. *Blood* (2003), 101, 2099 - 2114.
5. Beaumont C., Canonne-Hergaux F., Erithrophagocytosis and recycling of haem iron in normal and pathological conditions ; regulation by hepcidin. *Transfus.Clin.Biol.* (2005), 12, 123-130.
6. Bellis G., Valentin C., Glavce C., **Vlădăreanu F.**, s.a., Genetique des populations de la beta-thalassemie in Sicilie et en Algerie-donnees comparees a la Romanie, *Antropo* 2001, vol.1, www.ditac.ehu.es/antropo, p1-5
7. Berkovitch, M., Collins, A.F., Papadouric, D. et al. (1993) – Need for early, low-dose chelation therapy in younger children with transfused homozygous β -thalassemia. *Blood* 82, 359a.
8. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, DE Stefano P et al – Survival and complications in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 40-47
9. Borgna-Pignatti, C., de Stafano, P., Zonta, L. et al. (1985) – Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J. Pediatr.* 106, 150.
10. Borgna-Pignetti, C., Carneli, V., Caruso, V. et al. (1998a) – Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol.* 99, 76.
11. Bratu V., Predescu C., Teitel P., Studiul hemoglobino patilor in douasute cazuri de anemie, *St. si Cerc. Med. Int.*, 1967, 8, 3, 263
12. Bridle K.R., Frazer D.M., Wilkins S.J. et al. – Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* (2003), 361, 669-673.
13. Brittenham G.M., Griphith P.M., Nienhuis A.W. et al. – Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *New Engl.J.Med.* (1994), 331 (9), 567-573.
14. Bronspegel-Weintrob, N., Olivieri, N.F., Tyler, N.F., Andrews, D., Freedman, M.H. & Holland, F.J.(1990) - Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in β -thalassemia major. *N.Eng.J.Med.*323, 713.
15. Cappellini, M.D., Robbiolo, L., Bottasso, B.M. et al – Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassemia intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111: 467-473.
16. Cappellini M.D., Cohen A., Eleptheroiu A. et al. – Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia.(2000).
17. Castriota Scanderbeg, A., Izzì, G.C., Butturini, A. & Benaglia, G.(1990) – Pulmonary syndrome and intravenous high-dose desferoxamine. *Lancet* 336, 1511.
18. Cohen A.R., Mizanin, J. & Schwartz E. (1989b)- Rapid removal of excessive iron with daily, hugh-dose intravenous chelation therapy. *J. Pediatr.* 115, 151.
19. De Virgiliis S, Congia M, Frau F et al – deferoxamine-induced growth retardation in pacients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988; 113: 661-669

20. Fica S., Albu A., **Vlădăreanu F.**, s.a., Endocrine Disorders in Beta-Thalassemia Major: Cross-Sectional Data, Acta Endocrinologica, 2005, vol.1, nr.2, pg. 201-212
21. Fica S., Barbu C., **Vlădăreanu F.**, The Effects of Chronic Transfusional Regimens on Sexual Development Among Homozygous Beta-Thalassemic Patients, Abstracts of the 12th International Congress of Endocrinology, Lison, 2004
22. Fosburg MT & Nathan DG (1990) – Treatment of Cooley's anemia. Blood 76, 435
23. Gabutti V., Piga A. - A results of long-term iron-chelating therapy. Acta Haematol. (1996), 95 (1), 26-36.
24. Ganz T. – Hepcidin, a key regulation of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation. Blood (2003), 102, 783-788.
25. Italian Working Group on Endocrine Complications in Nonendocrine Diseases (1995) – Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. Clin.Endocrinol. 42, 581
26. Jensen, P.D. – Evaluation of iron overload. Br J Haematol 2004; 124: 697-711.
27. Olivieri, N.F., Brittenham, G.M. – Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood 1997; 89: 739-761.
28. Olivieri, N.F., Koren, G., Matsui, D. et al – Reduction of tissue iron stores and normalization of serum ferritin during treatment with the oral iron chelator L1 in thalassemia intermedia. Blood 1992; 79: 2741-2748.
29. Olivieri NF – The beta thalassemias. N Engl J Med 1999; 341: 99-109
30. Piga A., Luzzatto L., Capalbo P. et al.- High-dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassemic patients. Eur.J.Haematol.(1988), 40(4), 380-381
31. Predescu C. – Sindroame talasemice, Tratat de Medicină Internă – Hematologie, Capitol, Ed. Medicală, București 1997, p.779-803
32. Propper R.D., Cooper B., Rufo R.R. et al. – Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. New Engl.J.Med. (1977), 297(Aug.25), 418-423.
33. S. Sirian, **F. Vlădăreanu**, M. Radulian, Etude sur l'incidence des alloimmunisations post-transfusionnelles. Poster XX-e Congrès de la S.F.T.S., Paris, 2000
34. S. Sirian, **F. Vlădăreanu**, C. Miricescu, I. Trăilă, The Immunological Study of Politransfused Patients with Major Thalassemia. Poster: 26th Congress of the ISBT, Viena 2000
35. S. Sirian, **F. Vlădăreanu**, M. Radulian, Prevention of Hemolytic Post-transfusion Reactions in Polytransfused Patients, Poster – ISBT VII European Congress, Paris, 2001
36. Thalassemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassemia, 2004. <http://www.thalassaemia.org.cy/publication.htm>
37. **Vlădăreanu F.**, S. Sirian, I. Trăilă, M. Radulian, C. Miricescu, The Transfusion Therapy in Patients with Major Thalassemia. Com.Simp. Int. "Transfusion 2000", Fukuoka – Japonia, 1999
38. **Vlădăreanu F.**, D.Voicu, I.Constantinescu, L. Nițu, M.I.Popa, Cauze de deces la pacienții cu β -talasemie majoră din România, Poster - XV Regional Congress of the ISBT, Europe, Athena, July 2005
39. Weatherall D.J., Clegg J.B. – The Thalassemia Syndromes. Fourth edition. Blackwell Science, 2001 (1)