

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2018 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Влияние на хроничното анемично състояние върху спиналната костна минерална плътност при пациенти с трансфузионно-зависима бета-таласемия на възраст над 18 години

Катя Сапунарова^{1,2}, Таня Денева^{3,4}, Силвия Цветкова^{5,6},
Веселина Горанова-Маринова^{1,2}, Жанет Грудева-Попова^{2,7}

- ¹ Секция по хематология, Първа катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
² Клиника по клинична хематология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
³ Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив
⁴ Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
⁵ Катедра по образна диагностика, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
⁶ ДКЦ „Св. Георги“, Пловдив
⁷ Секция по медицинска онкология, Катедра по клинична онкология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Резюме

Цел: Да се потърси количествена зависимост на връзката между тежестта на хроничното анемичното състояние и тежестта на синдрома на остеопения/остеопороза на спинално ниво при пациентите с ТЗБТ.

Материал и методи: В периода април 2017 – май 2018 г. са изследвани 62 лица с ТЗБТ на възраст над 18 години.

Резултати: Средната възраст на пациентите с ТЗБТ е 30.7 ± 10.0 г. за жените и 32 ± 12.9 г. за мъжете. Средният претрансфузионен Хб за жените е 80.4 ± 10.6 g/l и 79.1 ± 10.9 g/l за мъжете. Средните стойности на спиналната КМП на L1-L4 ниво, представена чрез Z-скор, за жени и мъже са съответно -2.5 ± 1.07 и -2.7 ± 1.1). Пациентите от двата пола със средна стойност на претрансфузионния Хб над 90 g/l показват сигнификантно по-високи стойности на Z-скора спрямо тези с нива на Хб под 90 g/l. За всяко увеличение на средния претрансфузионен Хб с 1 g/l, стойността на Z-скор на ниво L1-L4 се увеличава с 0.050 при мъжете и 0.048 при жените с ТЗБТ.

Заклучение: Поддържането на средни претрансфузионни нива на хемоглобина под 90 g/l влияе негативно върху КМП при пациенти с ТЗБТ във възрастта над 18 години. В този смисъл, придържането към хипертрансфузионен режим дори и при завършен соматичен растеж е ключово за превенция срещу повишената загуба на костно вещество при възрастните пациенти с ТЗБТ.

Ключови думи: Бета-таласемия, костна минерална плътност, DXA

Influence of chronic anemic state on spinal bone mineral density in patients with transfusion dependent beta-thalassemia over 18 years of age

Katya Sapunarova^{1,2}, Tanya Deneva^{3,4}, Silvia Tsvetkova^{5,6}, Vesselina Goranova-Marinova^{1,2}, Zhanet Grudeva-Popova^{2,7}

- ¹ Division of Hematology, First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv
² Clinic of Clinical Hematology, University Hospital “Sv. Georgi”, Plovdiv
³ Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv
⁴ Central Clinical Laboratory, University Hospital “Sv. Georgi”, Plovdiv
⁵ Department of Imaging Diagnostics, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv
⁶ DCC „Sv. Georgi”, Plovdiv
⁷ Division of Medical Oncology, Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

Abstract

Aim: This study aims to analyze BMD at spinal level L1-L4 depending on the severity of anemic state in TDBT patients.

Material and methods: Between May 2017 and June 2018 our team studied 62 adult patients with TDBT.

Results: The mean age of the subjects was 30.7 ± 10.0 years for women and 32 ± 12.9 years for men with TDBT. Mean pre-transfusion Hb level was 80.4 ± 10.6 g/l for females and 79.1 ± 10.9 g/l for males. Mean spinal BMD at the L1-L4 level, calculated as Z-score for women and men were -2.5 ± 1.07 and -2.7 ± 1.1 respectively. In both sexes mean pre-transfusion Hb correlated significantly with L1-L4 Z-scores. For any increase in mean pre-transfusion Hb level by 1 g/l, Z-scores at L1-L4 increased by 0.050 for males and 0.048 for females with TDBT.

Conclusion: Pre-transfusion hemoglobin levels below the limit of 90 g/l adversely affect BMD in TDBT patients over the age of 18 years. In this sense, adherence to hypertransfusional program even when somatic growth is completed is crucial for preventing excessive bone loss.

Keywords: beta-thalassemia, bone mineral density, DXA

Кореспонденция:

Д-р Катя Сапунарова
е-mail: kasapunarova@yahoo.com

Correspondence:

Dr. Katya Sapunarova
е-mail: kasapunarova@yahoo.com

Въведение

Бета-таласемия е генетично заболяване, резултат от количествен дисбаланс в синтеза на хемоглобиновите вериги, с водеща клинична проявява различна по тежест хронична хемолитична анемия. С годините, разбирането на патофизиологията на заболяването е довело и до напредък в неговото лечение. При тежката и част от среднотежките форми, водещо място в лечението заемат редовните трансфузии на еритроцитни концентрати, паралелно с прилагане на хелатираща терапия. Чрез трансфузиите, освен че се компенсират анемичното състояние и се поддържа напрегнатата хематопоеза, се повлияват и тежките костни деформации. Хелатиращата терапия, въведена за да контролира натрупания вторичен железен свръхтовар, доведе до удължена преживяемост на пациентите. Така, пред медицинските специалисти и пациентите с таласемия на преден план изплуваха нови предизвикателства за управление. Сред тях, водещо място заема синдромът на остеопения/остеопороза (СОО) [1-3]. Основните предразполагащи фактори за СОО при пациентите с трансфузионно-зависима бета-таласемия (ТЗБТ) могат да се разделят условно на две групи – първа група фактори, пряко свързани с водещите характеристики на заболяването (тежест на анемичния синдром и напрегнатост на хематопоезата) и втора група, свързани с усложнения от прилаганото лечение (множествен хормонален дефицит, вследствие на токсичността на желязото върху ендокринните органи, черния гроб, както и пряка токсичност на последното върху костта) [4-5]. Хроничното анемично състояние е сред таласемия-специфичните фактори с негативно влияние върху костната минерална плътност (КМП) [6].

Цел

Да се потърси количествена зависимост на връзката между тежестта на хроничното анемично състояние

и тежестта на синдрома на остеопения/остеопороза на спинално ниво при пациентите с ТЗБТ.

Материал и методи

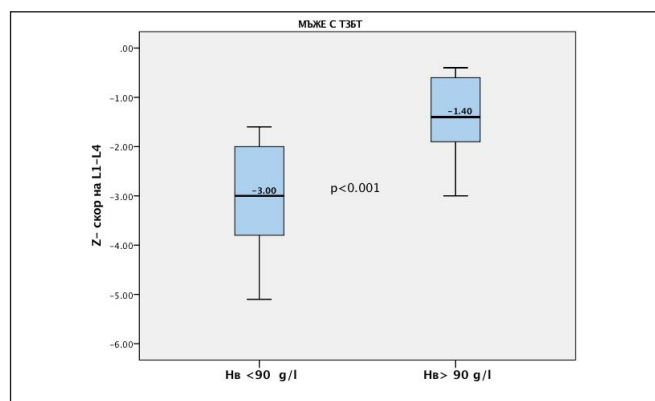
Обекти на изследването са КМП на ниво L1-L4 и претрансфузионния Хб при пациенти с ТЗБТ от двата пола. В периода април 2017 – май 2018 г. са изследвани 62 лица (32 мъже и 30 жени) с ТЗБТ на възраст над 18 години, лекувани и проследявани в хематологичните центрове на УМБАЛ “Св. Георги”, Пловдив и в Клиника по хематология на УМБАЛ “Проф. Д-р Ст. Киркович”, Стара Загора.

КМП е измерена по метода на двоино-енергийна абсорбциометрия (DXA) и представена като Z-скор (апарат HOLOGIC, discovery C). Спазен е протокола на производителя за провеждане на изследването, CV=1%. Хемоглобинът е измерен на хематологичен анализатор ADVIA, Siemens diagnostics. Стойностите на хемоглобина са представени като средни, изчислени на 3-годишна ретроспективна база и са представени в g/l.

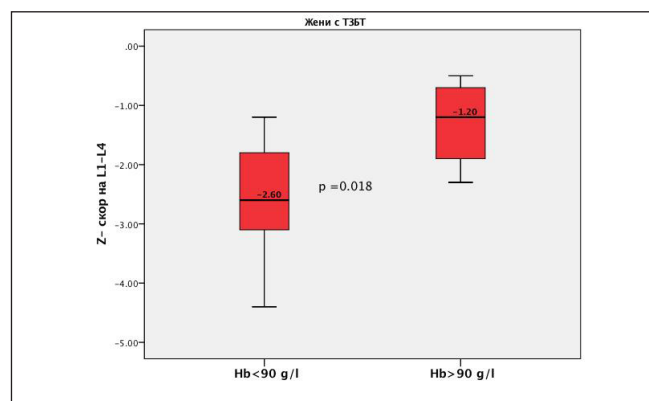
Използвани са дескриптивен анализ, сравнителен анализ, корелационен анализ, еднофакторен регресионен анализ. За статистическа значимост е възприето ниво на грешка $\alpha=0.05$.

Резултати

Средната възраст на пациентите с ТЗБТ е 30.7 ± 10.0 г. за жените и 32 ± 12.9 г. за мъжете. Средният претрансфузионен Хб за жените е 80.4 ± 10.6 g/l и 79.1 ± 10.9 g/l за мъжете. Средните стойности на спиналната КМП на L1-L4 ниво, представена чрез Z-скор, за жени и мъже са съответно -2.5 ± 1.07 и -2.7 ± 1.1). Пациентите от двата пола със средна стойност на претрансфузионния Хб над 90 g/l показват сигнификантно по-високи стойности на Z-скара спрямо тези с нива на Хб под 90 g/l ($p < 0.018$ за жени и $p < 0.001$ за мъже, (Диаграма 1).

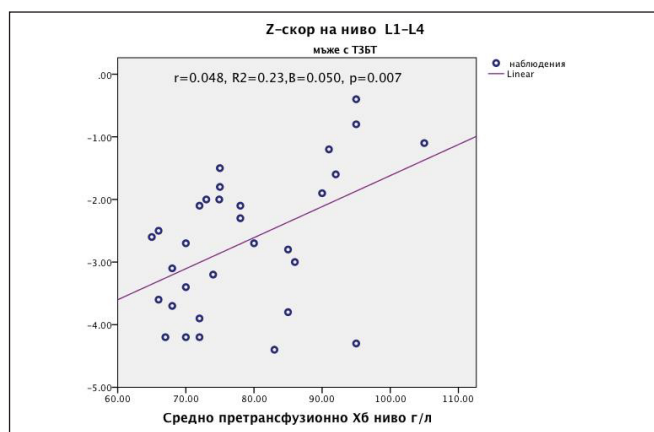


Диаграма 1а

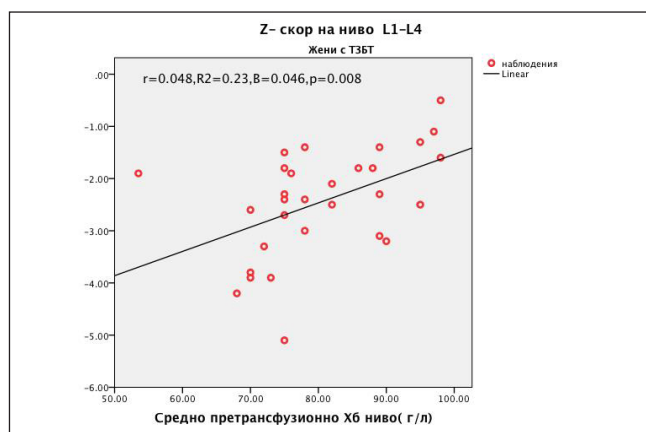


Диаграма 1б

Диаграма 1а и б. Сравнително представяне на средните стойности на Z- скор на ниво L1-L4 при мъже и жени с ТЗБТ в групи със средно претрансфузионно ниво на Хб под и над 90 g/l



Диаграма 2а



Диаграма 2б

Диаграма 2а и б. Линеен регресионен модел, представящ зависимостта на КМП (Z- скор на ниво L1-L4) от стойностите на средния претрансфузионен хемоглобин (g/l)

Стойностите на средния претрансфузионен Хб корелират сигнификантно със Z-скора на ниво L1-L4 и при двата пола ($r=0.495$, $r^2=0.25$, $p=0.006$ за мъже и $r=0.495$, $r^2=0.25$, $p=0.006$ за жени). За всяко увеличение на средния претрансфузионен Хб с 1 g/l, стойността на Z-скор на ниво L1-L4 се увеличава с 0.050 при мъжете и 0.048 при жените с ТЗБТ ($r=0.48$, $r^2=0.23$, $p=0.08$ за мъжете и $r=0.48$, $r^2=0.23$, $p=0.07$ за жените, Диаграма 2).

Обсъждане

Съществуват работни хипотези, че самото анемично състояние може да провокира развитието на остеопороза. В подкрепа на тази хипотеза стоят хронични анемични състояния, без придружаващи ендокринни отклонения, а с регистрирана остеопороза като усложнение във времето (например наследствена сфероцитоза) [7]. Едно от възможните обяснения е, че в условия на анемия в костния мозък се повишава синтезът на хемопоеични растежни фактори – процес, който паралелно стимулира и остекластната клетъчна линия. Хистоморфометрични анализи на кости от миши модели с хронично анемично състояние, предизвикано от регулярна кръвозагуба, отчитат едновременно както подтиснат костен синтез, така и по-активен процес на костна резорбция [7].

Проучванията на Karimí върху стойностите на КМП при ирански пациенти с таласемия майор и таласемия интермедия установяват сигнификантна корелация между ниската костна маса и тежестта на анемичното състояние [8]. Аналогични са и данните на Scuterali и екип [9]. Резултатите от нашето изследване също представят статистическа значимост на тази връзка. Предимство на нашия модел е, че показва конкретни количествени величини на тази зависимост. По този начин се дава по-ясна представа за прякото значение на хемоглобиновите нива за поддържане на оптимална КМП и по този начин, по-добра костна здравина при тази специфична

група пациенти.

Определянето на оптимални претрансфузионни хемоглобинови нива при възрастните пациенти с ТЗБТ е въпрос, който остава отворен в нашето съвремие. Докато при подрастващия организъм нива на претрансфузионния хемоглобин над 90 g/l са ключови за подсигуряване на нормален растеж и развитие, то с годините проблемът в вторичното желазното натоварване взема преднина. Въпреки прилагането на адекватна хелатираща терапия, идеалният хелатор все още не съществува. Това често влияе върху решението на възрастните пациенти да поддържат режим на относително по-ниски претрансфузионни хемоглобинови нива, с идеята да се “прегпазват с разум” от излишния железен свръхтовар. Ако с поддържането на претрансфузионни нива на хемоглобина между 80-90 g/l при завършен растеж на организма функцията на вътрешните органи не се влошава, то по отношение на костната минерална плътност с категоричност можем да твърдим, че се стига до неблагоприятен ефект. Baldini et al. изказват мнение, че трансфузиите могат да прегпазят пациентите с бета-таласемия майор от загуба на костно вещество само ако са приложени в ранна детска възраст [10]. В допълнение на това, ние можем да твърдим, че хипертрансфузионната терапия има значение за прегпазване от повишена загуба на костно вещество и във възрастта над 18 години.

Заклучение

Поддържането на средни претрансфузионни нива на хемоглобина под 90 g/l влияе негативно върху КМП при пациенти с ТЗБТ във възрастта над 18 години. В този смисъл, придържането към хипертрансфузионен режим дори и при завършен соматичен растеж е ключово за превенция срещу повишената загуба на костно вещество при възрастните пациенти с ТЗБТ.

Финансиране

Изследването е финансирано по вътрешуниверситетски проект №02/2017 на Медицински университет – Пловдив.

Библиография

1. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;127:127-39.
2. Mahachoklertwattana P, Pootrakul P, Chuansumrit A, et al. Association between bone mineral density and erythropoiesis in Thai children and adolescents with thalassemia syndromes. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:146–152.
3. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res.* 2009;24(3):543–57.
4. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. *J Osteoporos.* 2010; 2010: 537673.
5. Katz K, Horev G, Goshen J, Tamary H. The pattern of bone disease in transfusion-dependent thalassemia major. *Isr J Med Sci.* 1994;30:577–80
6. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, et al. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11:795–801.
7. Gurevitch O, Slavin S. The hematological etiology of osteoporosis. *Med hypotheses.* 2006 Jan 1;67(4):729-35.
8. Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, et al. Bone mineral density in beta thalassemia major and intermedia. *Indian Pediatr.* 2007; 44:29–32.
9. Scuteralli PN, Orzincolo C, Calzolari F, Tilotta F. The ribs in β -thalassemia. Course of the changes in relation to transfusion therapy. *Radiol Med (Torino).* 1983;69:654–60.
10. Baldini M, Forti S, Marcon A, et al. Endocrine and bone disease in appropriately treated adult patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol.* 2010 Dec;89(12):1207-13.