

GHIDUL PACIENTULUI CU **TALASEMIE MAJORĂ**

COORDONATOR DR. DANIELA VOICU,
INSTITUTUL NAȚIONAL DE HEMATOLOGIE TRANSFUZIONALĂ

REALIZAT CU SPRIJINUL

 **NOVARTIS** Bristol Myers Squibb™ **Pfizer**

CUPRINS

1. CUVÂNT ÎNAINTE
2. CE ESTE TALASEMIA?
3. TRANSFUZIILE DE SÂNGE
4. PROBLEMELE MEDICALE ASOCIAȚE
5. MONITORIZAREA PACIENTULUI
6. IMPLICAȚIILE PSIHOLOGICE
7. TRANSPLANT MEDULAR
8. NOI ABORDARI TERAPEUTICE - TERAPIE GENICĂ,
AGENȚI DE MATURARE ERITROCITARĂ



Misiunea Asociației Persoanelor cu Talasemie Majoră este de a susține drepturile pacienților cu talasemie, prin acces la tratamente noi și asistență socială și de a contribui la crearea unei comunități.

Mai multe detalii pe
www.talasemia.ro.



Coaliția Organizațiilor Pacientilor cu Afecțiuni Cronice din România este o organizație umbrelă cu 18 membri, asociații și federări reprezentând pacienții cronici din întreaga țară.

Mai multe detalii pe
www.copac.ro.

VIAȚA CU TALASEMIE MAJORĂ



DR. DANIELA VOICU
INSTITUTUL NAȚIONAL DE HEMATOLOGIE TRANSFUZIONALĂ

Ghidul pacientului cu talasemie majoră reprezintă o piatră de hotar importantă în îngrijirea centrată pe pacient.

Acest ghid este inspirat de ghidurile elaborate de Federația Internațională de Talasemie și este rezultatul colaborării între membrii APTM și personalul medical.

De-a lungul anilor, comunitatea pacienților cu talasemie majoră a trebuit să facă față multor provocări: lipsa pentru mult timp a tratamentului chelator de fier, lipsa pompetelor injectomat pentru administrarea chelatorului, lipsa consumabilelor medicale, numărul mic de donatori de sânge și, implicit, cantitate insuficientă de sânge. În ultimii ani au fost înregistrate progrese semnificative în tratamentul și monitorizarea pacienților cu talasemie majoră care au permis copiilor, tinerilor și adulților cu talasemie majoră să participe pe deplin la școală, sport și alte activități.

Sperăm sincer că acest ghid va oferi informații utile în îngrijirea pacientului cu talasemie atât personalului medical, cât și pacienților și familiilor lor.



RADU GĂNESCU,
PREȘEDINTELE ASOCIAȚIEI PERSOANELOR CU TALASEMIE MAJORĂ ȘI COPAC

Sunt Radu și am talasemie majoră de când mă ţiu. Părinții mei m-au dus la medic la câteva luni după ce m-am născut, având probleme cu anemia și o paloare a pielii. Diagnosticul a venit repede și dur: talasemie majoră. Medicii le-au dat părinților mei o speranță de viață de 9 ani. și iata-mă acum la peste 40 de ani...

Drumul nu a fost ușor, au fost multe obstacole, însă acum pot spune că sunt un om obișnuit, am o familie și o viață împlinită, dar și agitată.

Le recomand cu căldură tuturor să fie activi și să se considere oameni normali.

Sunt implicat ca președinte în activitatea Asociației Persoanelor cu Talasemie Majoră, pe care am fondat-o în 2005 și a Coaliției Organizațiilor Pacienților cu Afecțiuni Cronice din România - COPAC.

Am pornit acest demers din dorință ca pacienții cu talasemie să aibă informații de la sursă, bine documentate și structurate.

Atât acest ghid, cât și site-ul www.talasemia.ro conțin informații utile provenite de la medicii specialiști.

I CE ESTE TALASEMIA MAJORĂ?

Talasemia majoră, denumită și **Anemia Mediteraneană**, s-a crezut că este limitată la o regiune, de-a lungul Mării Mediterane, de unde și numele de Anemia Mediteraneană sau Talasemie (thalassa - anemia) - derivat din grecescul „thalassa” însemnând mare – anemia produsă de-a lungul mării, a Mării Mediterane.

Boala este numită și anemia Cooley, după Thomas Cooley, un pediatru american, care împreună cu Dr. Perl Lee, a descris pentru prima dată aspectele clinice caracteristice ale boli în anul 1927, studiind pacienți de origine italiană.

Talasemia majoră, forma cea mai severă a talasemiei, este principalul subiect al acestui ghid.

Afectiunea este caracteristică regiunilor temperate ale lumii. Totuși, prin procesul de migrație a populației, talasemia s-a răspândit în multe părți ale globului unde anterior nu era prezentă. În particular, țările nordice precum Marea Britanie, SUA, Canada și Germania au acum un număr semnificativ de cazuri datorat imigrantilor din sudul Europei și din Asia.

Hemoglobina este un tip de proteină aflată în hematii, funcția principală fiind de a transporta oxigenul oriunde este necesar în organism. Producția și sinteza de hemoglobină (Hb) este controlată de o serie de gene, genele α de pe cromozomul 16 și genele β , γ și δ de pe cromozomul 11.

Defectul care produce β talasemia majoră se află în genele care controlează producerea lanțurilor β ale globinei, parte a hemoglobinei.

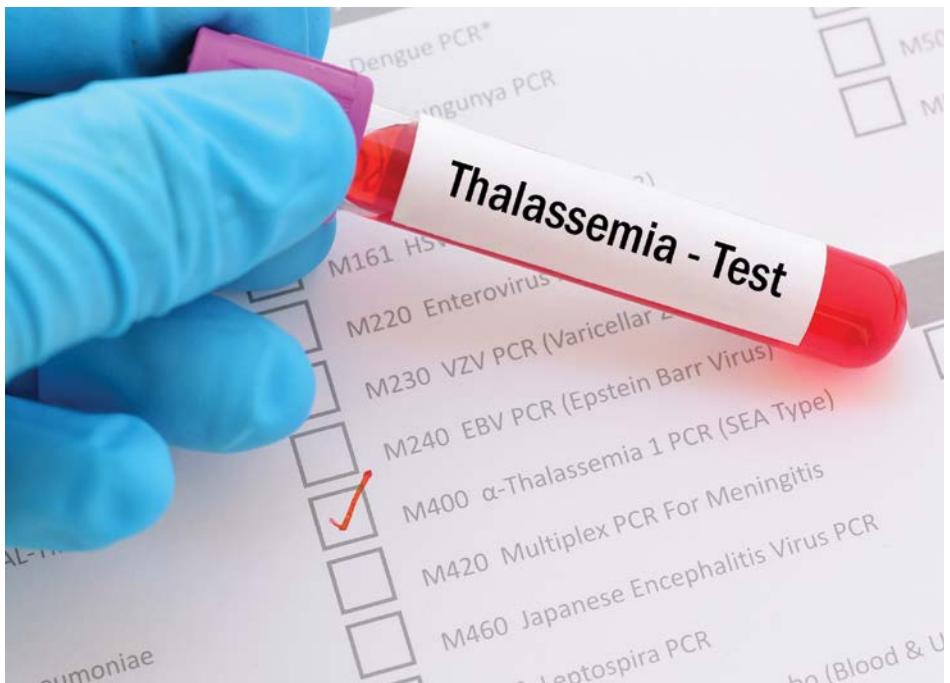
Ca rezultat al acestui defect genetic nu se produce nici un lanț β sau se produce într-o cantitate foarte mică, lăsând celulele roșii doar cu un singur tip de lanț, lanțul α . Acest dezechilibru împiedică formarea unei hemoglobine normale, care necesită atât prezența de lanțuri α , cât și β pentru o funcționare adecvată. Producerea de globule roșii, proces denumit eritropoieză (din grecescul erithra = celule roșii și poesis = producție) este sever afectată.

Dacă organismul nu are globule roșii suficient încărcate cu hemoglobină nu poate transporta suficient oxigen către tesuturi, iar acest lucru duce la:

- încetinirea sau oprirea creșterii copilului,
- paloare,
- slăbiciune,
- dificultăți în respirație, mai ales în condiții de efort.

Defectul genei responsabile pentru producerea lanțurilor β ale hemoglobinei este cauzat de o modificare a unei porțiuni a genei.

Au fost identificate peste 200 tipuri de mutații diferite ce pot afecta funcționarea normală a genelor β globinei. În timpul mutației sinteza globinei



poate fi afectată într-un grad mai mare sau mai mic, producând o formă medie sau severă a talasemiei. Anumite mutații au un efect moderat ($\beta++$) sau semnificativ ($\beta+$) în producerea lanțurilor β , în timp ce altele ($\beta\alpha$) împiedică producerea.

În β talasemie, în funcție de modificarea moștenită de la părinți, apar următoarele posibilități:

$\beta\alpha/\beta\alpha$ - talasemie majoră

$\beta+/beta+$ - talasemie majoră

$\beta++/\beta++$ - talasemie intermedia

$\beta+/beta++$ - talasemie majoră / talasemie intermedia

Toate aceste forme se asociază cu o anemie severă dependentă de transfuzii pe toată durata vieții.

În cazul în care se moșteneste doar de la unul dintre părinți defectul genei, copilul va fi doar purtător, la fel ca și părintele de la care a moștenit. Această formă este **talasemia minoră**, exprimată doar printr-o anemie ușoară, ce nu necesită transfuzii.

I CUM SE PUNE DIAGNOSTICUL?

Diagnosticul de laborator include:

- Hemoleucogramă completă
- Frotul de sânge periferic
- Electroforeza de hemoglobină
- Testare genetică (în cazul în care testele anterioare nu clarifică diagnosticul - se face examenul ADN, pentru identificarea mutației).

Apar suspiciuni de talasemie în caz de istoric familial de talasemie sau hemoleucogramă sugestivă la unul dintre parteneri.

De aceea, înainte de orice sarcină, ambii parteneri trebuie investigați (electroforeza de hemoglobina). Dacă ambii partenerii au talasemie minoră, în cazul unei sarcini, există următoarele posibilități:

25%
de a avea
un copil cu
talasemie
majoră

50%
purtător de talasemie
(talasemie minoră)

25%
neafectat

SFAT GENETIC

Toți pacienții cu forme minore trebuie să-i investigheze frații, surorile, părinții în scopul depistărilor purtătorilor de tară.

Diagnosticul talasemiei majore, de obicei este stabilit în primele luni de viață, cel mai adesea sub vârstă de 2 ani.

În cazul în care ambii parteneri sunt purtători de tară de talasemie, este indicat ca identificarea mutațiilor de talasemie să se facă înainte de concepție.

În funcție de vârstă sarcinii cu risc se fac următoarele investigații:

- Biopsie de vilozități coriale - în săptămâna 10-12 de sarcină.
- Amniocenteza - în al II-lea trimestru de sarcină.
- Cordonocenteza - după săptămână 18 de sarcină, analizează sângele fetal din cordonul ombilical).

În funcție de rezultatul acestor investigații, corelate cu mutațiile identificate, părinții pot decide în legătură cu viitorul sarcinii.

I TRANSFUZIILE DE SÂNGE

Transfuziile constituie tratamentul esențial în talasemia majoră. Acestea se fac la un interval între 2 și 6 săptămâni, în funcție de nivelul hemoglobinei.

ATENȚIE!

Transfuziile de sânge se fac pe durata întregii vieți și încep după punerea diagnosticului bolii

Decizia se bazează pe criterii clare:

- anemie severă cu hemoglobină mai mică de 7g/dl la două prezentări successive într-un interval de cel puțin 2 săptămâni

sau

- indiferent de nivelul hemoglobinei, dacă pe examenul clinic evidențiază modificări faciale, deformări osoase, încetinirea creșterii, hepatosplenomegalie.

Scopul transfuziilor sanguine în talasemia majoră este stabilirea unui regim sigur și eficient, minimizând în același timp povara unei terapii cronice asupra vieții de zi cu zi.

Transfuziile sunt **esențiale** pentru mai multe aspecte ale vieții:

- normalizarea ritmului de creștere și dezvoltare pentru copii și adolescenți,
- menținerea unui nivel al hemoglobinei suficient de mare;
- controlul spenomegaliei și hipersplenismului (aceste aspecte vor fi tratate la capitolul complicații),
- desfășurarea activităților normale pe perioada adulță.



Principala complicație adusă de transfuziile de sânge este accumularea în organism a unor cantități mari de fier, în special în inimă, ficat, pancreas, splină, glande endocrine.

Corpul uman nu poate elimina singur surplusul de fier. De aceea, este necesar **tratamentul chelator** (în prezent medicamentos).

I COMPOUNDE SANGUINE UTILIZATE, SPECIFICAȚIILE, VOLUMUL ȘI RITMUL TRANSFUZIONAL

Pentru siguranța primitorului de transfuzii, mai ales a primitorului cronic, politransfuzat, cu talasemie majoră, donatorii de componente sanguine trebuie atent selecționați. Donarea trebuie să fie benevolă, neremunerată, periodică, "donatori fidelizați".

La fiecare donare, există același examen:

- **chestionar,**
- **examen de laborator pentru identificarea agenților infectiosi ce pot fi transmiși prin transfuzii (virusuri hepatitice B și C, HIV, HTLV, sifilis).**



IMPORTANT

Pentru pacienții cu talasemie majoră se folosește concentratul eritrocitar de leucocitat în depărtarea leucocitelor (celulelor albe), îndepărând reacțiile adverse tip febră-frison.

Soluțiile anticoagulante și nutritive au rolul de a împiedica coagularea sângelui recoltat și a menține viabilitatea și metabolismul eritrocitelor.

Acestea conțin:

- citrat de sodiu,
- dextroza,
- adenină,
- fosfat.

În funcție de soluțiile nutritive folosite, concentratele eritrocitare au termene de valabilitate de până la 42 zile.

Recomandarea pentru pacientii cu talasemie majoră este transfuzarea de componente proaspete, nu mai vechi de 15 zile.

Se recomandă transfuzarea a 10-15ml/kgc concentrat eritrocitar deleucocitat la interval de 2-4 săptămâni. Acest regim transfuzional permite creșterea și dezvoltarea normală în copilărie și desfășurarea activităților pe perioada adultă.

I TESTELE DE COMPATIBILITATE TRANSFUZIONALĂ

Înainte de transfuzie, se realizează o probă de compatibilitate:

- testarea eritrocitelor provenite din unitățile care urmează a fi transfuzate;
- serul pacientului primitor, recoltat pre-transfuzional, nu mai vechi de 72 ore.

Toți pacienții cu talasemie majoră ar trebui transfuzați cu componente eritrocitare compatibile atât în sistemul ABO și Rh D, cât și în alte sisteme cu importanță în transfuzie, Rh extins (C, c, E, e) și Kell.

Apariția anticorpilor anti-eritrocitari, aşa numita aloimunizare, este o complicație întâlnită în terapia transfuzională cronică. În momentul în care este identificată specificitatea acelui anticorp, vor fi transfuzate doar componente cărora le lipsește antigenul corespondent (de exemplu, dacă un pacient a dezvoltat anticorpi anti-E nu va fi transfuzat niciodată cu un component eritrocitar care are antigenul E).

I REACȚII TRANSFUZIONALE

Deși transfuzia are beneficii clare, această procedură aduce și riscuri:

• frison, febră - pot fi reduse prin utilizarea de componente eritrocitare deleucocitate

- reacții alergice (erupții, eritem, urticarie, şoc anafilactic)
- hemoliza acută intravasculară (distrugerea globulelor roșii) extrem de rară, apare în cazul incompatibilității de grup OAB
 - hemocromatoza posttransfuzională - organismul absoarbe și stochează prea mult fier

- transmiterea de infecții virale (de exemplu: hepatita B, C, HIV, HTLV)
- reacții transfuzionale întârziate, datorate apariției unor anticorpi antieritrocitari (nedeetectat la momentul transfuziei), care pot produce icter, scădere hemoglobinei după 5-10 zile de la transfuzie.

I SUPRAÎNCĂRCAREA CU FIER

Transfuziile aduc un surplus important de fier, ceea ce duce la o supraîncărcare a organismului.

Un adult sănătos depozitează în mod normal aproape 4g de fier în organism, din care 3g sunt folosite pentru a produce hemoglobina în eritrocite, 1mg se elimină prin urină.

În cazul talasemiei, organismul încearcă să compenseze anemia severă prin absorbția intestinală a fierului: 2-5 g/an comparativ cu 0,0015 g la o persoană sănătoasă.

Absorbția crescută de fier poate fi redusă prin menținerea unor niveluri bune de hemoglobină pentru pacienți.

ESTE IMPORTANT CA:

- Pacienții să primească transfuzii regulate;
- Nivelului de hemoglobină să fie peste 9g/dl (pretransfuzional).

EFECTE ALE SUPRAÎNCĂRCĂRII:

- apar în jurul vîrstei de 10 ani;
- leziunea hepatică (fibroza) - începe să apară cam la doi ani de la începerea transfuziilor.

ESENȚIAL

Pacienții trebuie să urmeze tratamentul chelator. În România, tratamentul chelator de fier este asigurat prin Programul Național de Tratament al Talasemiei, derulat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

I MONITORIZAREA SUPRAÎNCĂRCĂRII CU FIER

Tratamentul chelator este adaptat pentru fiecare pacient. De aceea, monitorizarea supraîncărcării cu fier trebuie să fie permanent și se face prin:

- **Feritina serică** se corelează cu depozitele generale de fier ale organismului;
- Identifică tendințele crescătoare/ descrescătoare.
- **Nivelurile normale** de feritină din sânge (sau feritina serică) sunt:
 - o până la 250 µg/l pentru bărbați;
 - o între 10-120 µg/l pentru femei.
- **Concentrația hepatică de fier (LIC)** se realizează prin:
 - punctă biopsie hepatică,
 - metode imagistice (RMN).

Valorile normale ale LIC sunt situate în jurul valorii de 1.8mg/g .

I TRATAMENTUL CHELATOR DE FIER

Organismul nu are modalități eficiente de eliminare a fierului, singura modalitate de îndepartare a excesului de fier este folosirea compușilor numiți chelatori de fier (leagă fierul). Aceștia formează compuși cu fierul și pot fi excretăți din organism prin urină și/sau scaun.

Există mai multe tratamente chelatoare:

DESFERRIOXAMINA (DFO) - DESFERAL

- Primul chelator de fier a apărut în anii 1960,
- A fost introdus pe piață la începutul anilor 1970 pentru tratamentul talasemiei majore.
- DFO acționează printr-un proces lent prin care se leagă (chelează) fierul pentru a forma o substanță numită ferrioxamina care se elimină apoi din organism.
- Pacienții ar trebui să înceapă tratamentul cu DFO doar după ce și-au început terapia transfuzională regulată.
- Mod de administrare **subcutanat** sau **intravenos**.
- Pentru că DFO este rapid eliminat din sânge (timp de înjumătățire de 5-10 minute), medicamentul trebuie administrat **încet**, de-a lungul unei **mari perioade** de timp, pentru a menține o concentrație constantă în sânge cât mai mult timp posibil.
- DFO este administrat cu ajutorul unei pompe speciale care infuzează lent medicamentul sub piele 8-12 ore.

REACȚII ADVERSE

- Reacții locale cutanate la locul de injecție - mâncărime, roșeață, inflamare, noduli, durere și discomfort,
- alergii severe până la anafilaxie,
- probleme auditive - ototoxicitate,
- probleme oculare,
- încetinirea creșterii și modificării osoase (scheletale), scurtarea disproportională a trunchiului și brațelor,
- Aceste ultime trei reacții sunt în general asociate cu doze mari de DFO în cazul pacienților mai tineri și a celor cu feritine serice scăzute.

Cele mai mari probleme legate de tratamentul cu DFO sunt cele legate de: * compliantă, * aderență la schema terapeutică indicată de medic. Tratamentul este **dificil, consumator de timp, dureros și costisitor** - și trebuie urmat tot timpul vieții.

DEFERASIROX - DFX - EXJADE

- Aprobat din 2006 de Agenția Europeană a Medicamentului și cea americană;
 - Primă linie de terapie a supraîncărcarii posttransfuzionale cu fier,
 - Formula originală de chelator cu administrare orală sub formă de tablete dispersabile.
 - DFX este un chelator activ cu administrare orală, foarte selectiv pentru fier; compus care leagă cu afinitate mare și favorizează eliminarea în principal în scaun.
 - Doza de start și de întreținere este de 14 mg/kgc/zi, iar pentru pacienții cu încărcări severe de 21 până la 28mg/kgc/zi.

REACȚII ADVERSE:

- diaree, constipație, vărsături, greață, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie, reacții mai puțin frecvente: gastrită, ulcere gastrice și duodenale, hemoragii digestive,
- afectare hepatobiliară: creștere transaminaze, bilirubina,
- afectare renală: creșterea creatininei serice și a clearance-ului creatininei, proteinurie persistentă,
- reacții cutanate- tip erupții și prurit.
- afectare hepato-biliară: creștere

DEFERIPRONE - L1 - FERRIPROX- KELFER - (DFP)

- Prima dată înregistrat în 1995 în India, pentru pacienții care nu pot folosi DFO datorită toxicității sau a lipsei compliantei.
- Datorită dimensiunilor sale mici, DFP este repede absorbit în stomac și atinge concentrații mari în sânge la 45-60 minute după ce este înghiștit.
- Rata mult mai mare de eliminare din sânge decât DFO (5-6 ore de la digestie)

REACȚII ADVERSE:

- Scăderea numărului de leucocite, în special a neutrofilelor, care joacă un rol important în protejarea organismului împotriva infecțiilor,
- dureri și edeme articulare,
- probleme gastrointestinale cum ar fi greața, stare de vomă, diaree, amețeli și dureri abdominale,
- deficitul de zinc,
- toxicitatea hepatică - nivelele crescute ale testelor hepatice funcționale.

I PROBLEMELE MEDICALE ASOCIAȚE

Pacienții cu talasemie majoră pot dezvolta de-a lungul vieții mai multe complicații, legate în principal de acumularea de fier la nivelul inimii, ficatului, pancreasului, glandelor endocrine.

COMPLICAȚII CARDIACE

Complicațiile cardiaice au drept cauze:

- anemia cronică;
- supraîncărcarea cu fier,
- splenectomia (operația care elimină splina),
- deficiențe în alimentație, afecțiuni pulmonare, etc.

Pacienții pot prezenta câteva simptome, precum:

- oboseală,
- respirație cu dificultate la efort (dispnee),
- dureri toracice,
- palpitări la efort sau în repaus,
- umflături ale picioarelor.

Pentru pacienții care nu au primit sânge prin transfuzii sau nu au făcut suficiente transfuzii, complicațiile cardiaice sunt principala cauză de deces în prima parte a vieții.

Complicațiile cardiaice apar și la pacienții care primesc regulat transfuzii dar au o compliantă redusă la tratamentul chelator recomandat.

Splenectomia poate fi factor de risc pentru apariția de tromboze intravasculare și hipertensiune pulmonară.

Ce se poate face pentru a gestiona complicațiile cardiace:

- Menținerea nivelului hemoglobinei pretransfuzional la 10-11 g/dl. pentru buna oxigenare a mușchiului cardiac.
- În scopul evitării suprasolicitării cardiace este recomandat ca pacienții să primească periodic cantități mici de concentrat eritrocitar.
- În cazul insuficienței cardiace, un diuretic poate fi administrat la fiecare transfuzie, la prescripția medicului.
- Pacienții cu afectare cardiacă și niveluri mari de încărcare cu fier ar trebui să urmeze un program chelator intensiv.

Monitorizarea cardiacă

Un control cardiologic complet se impune cel puțin odată pe an, iar dacă există probleme la 3-6 luni.

Printre testele recomandate se numără:

- controlul clinic și anamneza cu descrierea fiecărui simptom,
- radiografie toracică,
- EKG continuat cu un test de efort,
- monitorizare Holter (EKG pe 24 ore),
- ecografie cardiacă,
- evaluare RMN T2 (utilă pentru a vedea gradul de încărcare cu fier la nivelul inimii și ficatului).

Medicul va decide de care dintre aceste testări este nevoie.

Prima evaluare de acest gen este recomandată după 7-10 ani de la prima transfuzie și repetată la fiecare 1-2 ani.

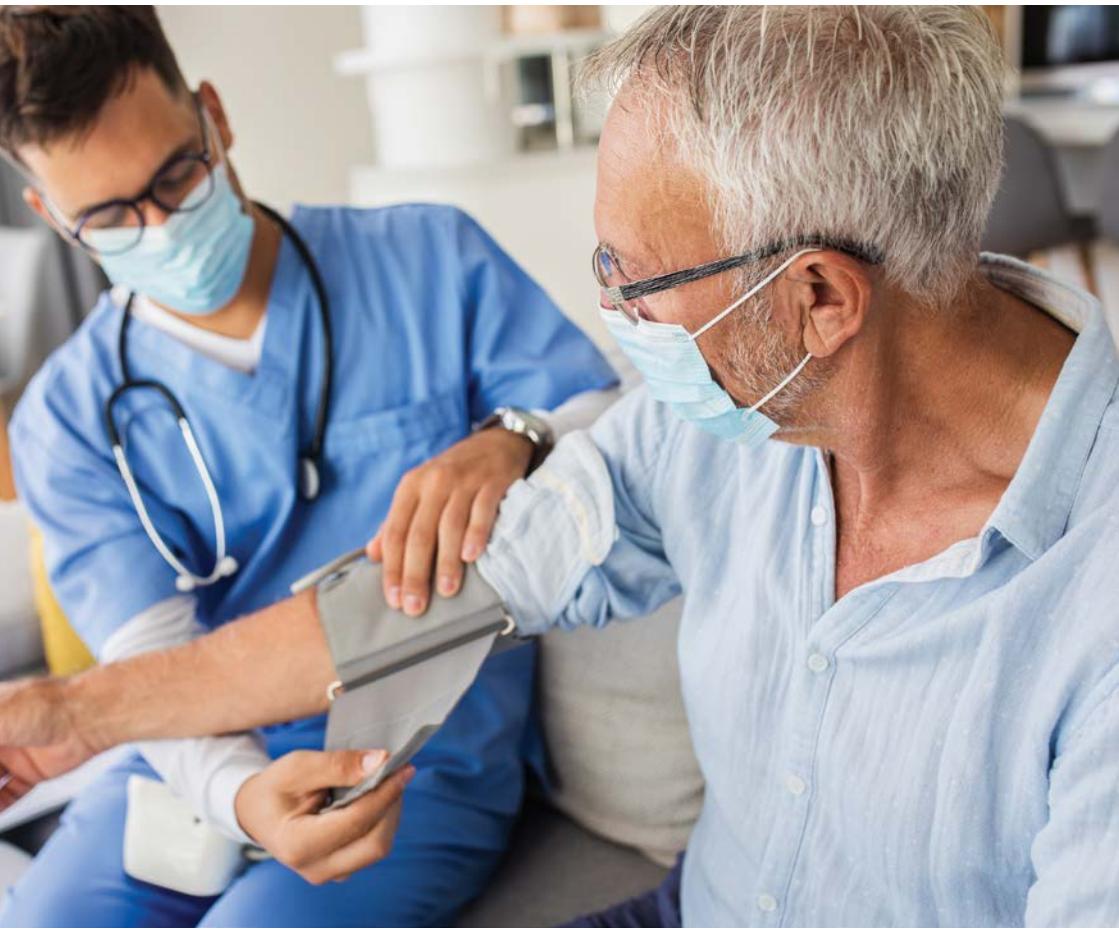


SPLENOMEGALIE. HIPERSPLENISM HEMATOLOGIC. SPLENECTOMIE

Splina este un organ relativ mic cu un rol important în funcția de apărare a organismului. În cazul talasemiei, splina are rolul de sinteză a celulelor sanguine roșii, în efortul de corectare a anemiei.

Ca rezultat, splina se mărește din ce în ce mai mult. Adesea, creșterea ei este asociată cu mărirea abdomenului.

În efortul de a face față cererilor crescute, splina devine adesea hiperactivă - situație denumită hipersplenism, distrugând și hematitele normale primite de pacient prin transfuzia de sânge. Ea poate distruge și alte componente sanguine, cum sunt leucocitele și trombocitele. De aceea, în momentul în care



se confirmă că splina funcționează în mod dăunător, ea trebuie îndepărtată chirurgical.

Se recomandă a fi îndepărtată doar după vârsta de 5 ani.

Îndepărtarea splinei crește riscul de infecție la pacienții și de accea este nevoie de măsuri de prevenire:

- imunizare prin utilizarea de vaccin antipneumococic, antimeningococic și antihaemophilus influenza.

În mod normal vaccinarea începe cu două săptămâni înaintea intervenției chirurgicale și se repetă după intervenție în funcție de recomandări.

- Administrarea unor antibiotice.
- Educație pentru părinți a detecta primele semne ale unei posibile infecții.

- Atenție la creșterea numărului de trombocite. O creștere a numărului de trombocite se poate produce după splenectomie – în jurul valorii de 800.000/mm³. În aceste condiții trebuie administrată o doză de 50-100 mg aspirină/zi până la normalizarea numărului de trombocite.

COMPLICAȚII ENDOCRINE

Glandele endocrine sunt vulnerabile la efectele toxice ale excesului de fier depozitat în celulele lor, care interferează cu producerea de hormoni.

Tulburările endocrine includ tulburări de creștere și pubertate întârziată, diabet, hipotiroidism, hipoparatiroidism și la adulții afectarea funcției sexuale.

Tulburări de creștere

Aproximativ 30-50% dintre pacienții cu talasemie majoră au tulburări de creștere ce pot fi datorate unui număr de factori:

- anemia cronică,
- splina hiperactivă,
- supraîncărcarea cu fier,
- toxicitatea chelatorului de fier,
- deficitul hormonului de creștere și rezistența la acțiunea acestuia,
- predispoziția genetică,
- tulburările nutriționale;
- stresul emoțional.

Tratamentul tulburărilor de creștere depinde de cauza acestora. Pentru diagnostic sunt necesare controale clinice regulate și teste de laborator din copilărie până la adolescență.

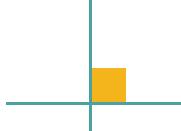
Pubertatea întârziată și hipogonadismul sunt cele mai comune complicații endocrinologice raportate.

Pubertatea întârziată este definită ca absența completă a dezvoltării sexuale și anume mărirea sănilor la fete până la vîrstă de 13 ani și creșterea dimensiunilor testiculelor la băieți până la 14 ani.

Dacă semnele de pubertate nu au apărut până la 16 ani - pacientul este diagnosticat cu hipogonadism - la băieți testiculele și penisul rămân de dimensiuni mici, în timp ce la fete nu se dezvoltă sănii și nu apare ciclul menstrual (amenoree primară). Aceste condiții cauzează adesea un stres psihic important.

Tratamentul efectiv al pubertății întârziate depinde de cauză și este personalizat.

Tratamentul chelator adecvat este important în prevenirea acestor complicații. În plus, sunt prescrise - testosterone la băieți și estrogen la fete, în scopul promovării unei creșterii lineare și creșterea organelor sexuale.



Hipotiroidism

Pacienții cu hipotiroidism primar pot avea extremitățile reci, somnolență și creștere în greutate. Problemele severe ale tiroidei cauzate de depozite de fier pot afecta și funcția cardiacă. Totuși, nu întotdeauna afectarea este însoțită de semne clinice. De aceea, pentru un bun diagnostic, sunt necesare teste de laborator regulate (TSH, T3, T4), efectuate anual, după vârsta de 10 ani.

Dacă testele de laborator confirmă prezența hipotiroidismului (creștere TSH cu nivel normal sau scăzut T4), atunci se administreză tratament.

Hipoparatiroidism

Nivelurile modificate de calciu și fosfor produc o serie de simptome clinice. Nivelurile scăzute de calciu pot cauza furnicături și începerături în mâini și picioare, uneori crampe și spasme musculare. Simptomele și afectarea cardiacă pot apărea târziu. De aceea, sunt importante investigațiile de laborator ale nivelului calciului seric, fosforului și parathormonului.

Administrarea terapeutică de calciu și vitamina D corectează anomaliiile metabolice.

Diabetul zaharat

Supraîncărcarea cu fier tulbură și balanța glucozei, producând diabetul astfel încât glucoza nu poate pătrunde în celule pentru a-i asigura energia necesară funcționării.

Aproape jumătate dintre pacienții cu talasemie majoră suferă de intoleranță la glucoză, în timp ce 10-30% dintre ei dezvoltă diabet zaharat.

Pacienții cu forme medii de diabet nu au manifestări clinice și pot fi diagnosticati numai prin teste de laborator.

Pacienții în stadiu de rezistență la insulină necesită o monitorizare atentă.

Intoleranța la glucoză și diabetul zaharat sunt diagnosticate prin măsurarea nivelului sanguin al glucozei la diferite momente, înainte și după masă.

Testul de toleranță la glucoză ar trebui efectuat anual la toți pacienții peste vârstă de 10 ani. În formele severe producția de insulină este serios afectată și pacienții au nevoie de administrarea subcutanată de insulină zilnic, pentru normalizarea nivelului glicemiei.

Osteoporoza

Oasele subțiri și fragile sunt probleme comune pacienților cu talasemie majoră. Este un rezultat al mai multor factori: anemia, hiperactivitatea medulară, niveluri reduse de calciu în alimentație, creșterea nivelului fierului în oase, deficitul nutrițional, pubertatea întârziată sau hipogonadismul și alte probleme endocrine asociate.

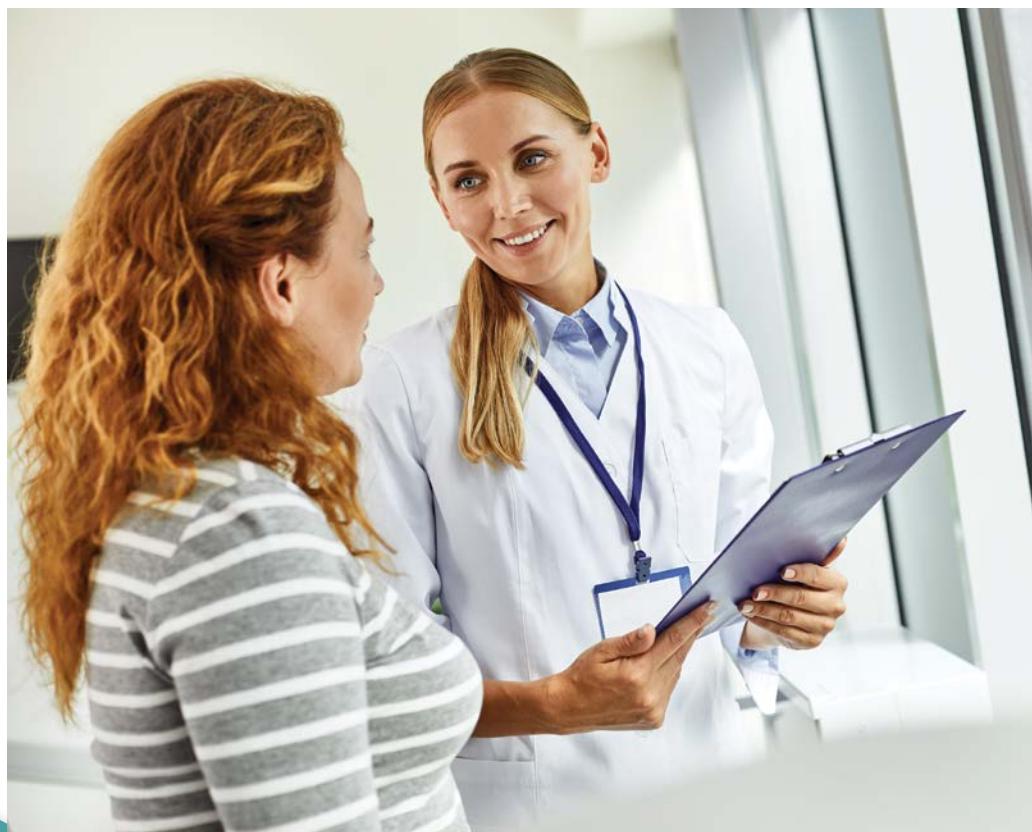
Pacienții cu afectare osoasă adesea nu pot desfășura activitatea fizică și pot avea deformări severe la nivelul membelor și fracturi severe.

Afecțiunile osoase trebuie prevenite prin transfuzii de sânge regulate, o bună chelare, tratamentul endocrinopatiilor și exerciții regulate.

În scopul prevenirii instalării osteoporozei pacienții cu osteopenie sunt sfătuiri să urmeze o dietă bogată în calciu și supliment de vitamina D, precum și exerciții fizice regulate. În plus, pacienții diagnosticați cu hipogonadism ar trebui să primească hormoni sexuali pentru a preveni apariția osteoporozei.

Fertilitatea și reproducerea

Femeile cu talasemie pot duce o sarcină la termen. Înainte de concepție, este nevoie de o evaluare clinică și paraclinică. Dacă au un ciclu menstrual normal pot concepe spontan. Pentru cele care suferă de amenoree primară sau secundară va fi nevoie de un tratament hormonal în scopul stimulării producerii ovulului și inducerea ovulației. Bărbații talasemici cu azoospermie răspund adesea la o combinație de hormoni administrați pe parcursul unui an.



Pe perioada sarcinii sunt recomandate o serie de măsuri:

1

Folosirea chelatorului trebuie opriță
de îndată ce sarcina a fost confirmată

2

Gravidele trebuie transfuzate mai des, cu volume mici,
în scopul menținerii hemoglobinei la nivele optime

3

Funcția cardiacă trebuie monitorizată

4

Este nevoie de monitorizare pentru depistarea
apariției diabetului sau a altor endocrinopatii

Mulți pacienți care au primit tratament de fertilizare au reușit în ultimii ani să aibă copii sănătoși. În cuplurile în care ambii părinți au talasemie majoră și își doresc un copil sănătos, sperma sau ovulul unui donator sănătos poate fi utilizată în procedura de fertilizare, care este completată în laborator, iar apoi ovul fertilizat este introdus în uter.

Tratamentul și urmărirea acestor pacienți implică o cooperare între medici de mai multe specialități - hematolog, cardilog, endocrinolog și ginecolog.

INFECȚII ÎN TALASEMIE

Pacienții cu talasemie majoră au un risc ridicat de a face infecții din cauza asocierii mai multor factori, cum sunt anemia, splenectomia, supraîncărcarea cu fier și transfuziile sanguine.

Infecțiile asociate cu transfuzia

Sângele transfuzat este o sursă recunoscută de infecții: virusurile hepatitice B și C, HIV 1 și 2, HTLV care pot cauza infecții cronice grave.

Îmbunătățirea serviciilor de transfuzie sanguină, programele de vaccinare, screening-ul donatorilor de sânge au făcut ca în zilele noastre transmiterea acestor patogeni să fie un eveniment rar. Au rămas însă pacienții care au început demult transfuziile și care au primit odată cu sângele și infecțiile menționate mai sus.

Infecțiile cu virusurile hepatitice B și/sau C pot agrava mult boala hepatică legată de încărcarea cu fier, comună acestor pacienți.

Infecția cu virusul hepatitei B (HBV)

Conform datelor publicate, între 2 și 35% din pacienții cu talasemie majoră din întreaga lume sunt purtători de hepatită B, iar între 20 și 90% au probe de laborator care indică faptul că au fost infectați la un moment dat (infecție trecută).

După confirmarea diagnosticului, pacientul trebuie testat pentru HVB. Testul trebuie repetat anual. Este benefic ca pacienții să fie vaccinați.

Tratamentul trebuie început de medicul curant în colaborare cu medicul specialist în boli hepatice.

Infectia cu virusul hepatitei C (HCV)

HCV duce la infecții cronice, pe toată durata vieții, la peste 80% din pacienții infectați. Testarea trebuie realizată la donatorii de sânge.

* Cu toate acestea, HCV are o lungă perioadă de incubare - adică, odată ce se află în sânge, virusul poate fi infectios o lungă perioadă de timp, dar nu poate fi detectat o perioadă prin mijloacele de testare (anticorpi). În timpul acestei perioade sângelile poate fi transfuzat și pacientul poate fi infectat.

Această infecție este una din cauzele majore ale bolilor hepatice cronice grave la acești pacienți. Tratamentele noi au redus semnificativ bolile hepatice grave, cum este ciroza.

Este important ca toți pacienții cu talasemie majoră infectați cu HCV să primească tratament chelator de fier corespunzător și să fie supuși anual unor teste de laborator pentru HCV.

Coexistența virusurilor HCV și HBV, care e frecventă la pacienții cu

talasemie majoră poate contribui semnificativ la o progresie mult mai rapidă a bolilor hepatice grave.

Infectia cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Ca și în cazul HBV și HCV, prevenirea transmiterii HIV prin sânge implica testările atente de laborator pentru donatorii de sânge precum și servicii de transfuzie sanguină de calitate.

Transmiterea HIV pe alte căi poate fi redusă semnificativ prin evitarea partenerilor multipli și a sexului neprotejat.

Infecția cu HTLV

Infecția cu HTLV se transmite pe cale sexuală, prin transmitere sanguină și prin alăptare. Cele mai multe infecții sunt asimptomatice. Atât HTLV tip I, cât și HTLV tip II infectează preferential limfocitele. După infecția inițială, virusul nu dispără complet, ci ramâne în organism într-o formă inactivă (latentă).

Infecția HTLV se poate asocia cu leucemii și limfoame, dar și afecțiuni neurodegenerative, ca parapareză spastică sau ataxia.

Contaminarea bacteriană

Pe lângă virusuri, alte microorganisme, cum sunt bacteriile și paraziții, pot trăi și se pot înmulții în sânge, infectând pacienții care au suferit transfuzii. Rata de contaminare bacteriană a săngelui este de 50-250 ori mai mare decât cea cauzată de virusuri. Adesea, astfel de contaminări apar în mod simplu și pot fi ușor evitate. De exemplu, o sursă uzuală de contaminare este igiena precară, când pielea donatorului nu este suficient de bine dezinfecțată înainte de punționare. În momentul în care acul străpunge pielea, el antrenează în mișcare și bacteriile de la suprafața acesteia, ducându-le în săngele colectat.

I MONITORIZAREA PACIENTULUI CU TALASEMIE

Monitorizare	Tip investigație	Vârstă la care începe monitorizarea	Frecvența monitorizării
Supraîncărcare cu fier	1.Feritina serică 2.Supraîncărcare hepatică 3.Supraîncărcare cardiacă	1. Înainte de a debuta transfuziile 2. După 10-20 transfuzii 3. După vârsta de 10 ani	1.trimestrial 2.anual 3.anual
Complicații asociate chelatorului	1. Audiometrie 2. Consult oftalmologic 3. Zinc, Cupru 4. Monitorizare complicații chelator	La inițierea tratamentului chelator	1. anual 2. anual 3. anual 4. săptămânal/lunar/ la 3 luni cf prospectului
Funcția hepatică	TGO, TGP, GGT (ALT, AST, ALP), bilirubina	Înainte de inițiere tratamentul transfuzional	trimestrial
Funcția cardiacă	Examinare clinică EKG Ecocardiografie RMNT2*	La diagnostic După vârsta de 10 ani	bianual/anual
Funcția endocrină	1. Statura joasă -măsurare în picioare și sezut 2. Hipogonadism 3. Hipotiroidism-TSH 4. Hipoparatiroidism-calcium, fosfat 5. Diabet-glicemie a jeune/provocată	1. la diagnostic 2. 10 ani 3. 12 ani 4. 12 ani 5. pretransfuzional	1. la fiecare 6 luni pentru copii 2. anual prepubertar 3. anual 4. anual 5. la 6 luni
Complicații osoase	Osteopenie Osteoporoză-examen DEXA	După 10 ani	La 1-2 ani
Complicații infecțioase posttransfuzionale	1.Virus hepatitis B 2. Virus hepatitis C 3.HIV 4.HTLV	Înainte de startul terapiei transfuzionale	anual

IMPLICAȚIILE PSIHOLOGICE

Talasemia majoră nu este ușor de gestionat, atât din perspectiva medicală, transfuziile, tratamentele, cât mai ales implicațiile emoționale considerabile.

De modul în care pacientul și familia ajung să înțeleagă și să "interacționeze" cu boala și cu tratamentul, depinde calitatea vieții. Fără o înțelegere și o acceptare a situației și a implicațiilor, dificultățile legate de transfuzii și de terapia chelatoare nu vor fi depășite, vor fi privite ca o povară, iar situația va fi tot mai grea. Nerespectarea tratamentului din cauză că este prea dificil va aduce la complicații ale bolii. Echipa medicală are un rol important în acest proces și vă recomandăm să le adresați întrebările referitor la lucrurile care nu vă sunt clare, să le exprimați temerile și îndoielile pe care le aveți.

Pentru un copil este greu de înțeles și acceptat de ce el trebuie să meargă în mod repetat la transfuzii, să stea nemîscat, să nu facă aceleași "pozne" cu ceilalți copii pentru că părintilor le este frică să pătească ceva. Sau să nu meargă la grădiniță sau la școală cu ceilalți copii. Sau să le fie afectată creșterea. **SĂ FIE DIFERIȚI DE CEILALȚI.**

Iar aceste lucruri le afectează atât viața lor, cât și a părintilor.

Uneori, provocarea și dificultățile crează și caractere puternice și capabile să se descurce în situații grele.

Pe de altă parte, pacientul experimentează și alte sentimente pozitive, cum ar fi curajul și simțul provocării și al răbdării, care îl ajută să se maturizeze mai rapid și să devină mai creativ, mai puternic, mai răbdător și încrezător.

Sentimente similare negative și pozitive apar și în cazul părintilor, care, mai mult, se pot simți responsabili sau vinovați pentru boala copilului lor. Majoritatea sunt în stare de soc la momentul diagnosticării. Sunt nepregătiți pentru îngrijirea intensivă la domiciliu a copilului lor, ceea ce constituie o parte esențială a prognosticului pe termen lung.

Ca o consecință a stigmatului social asociat talasemiei și altor boli genetice ereditare, mulți părinți nu doresc să discute despre diagnostic cu alte persoane, menținându-l secret chiar și față de membrii apropiati ai familiei.

Este nevoie de răbdare și de acceptare a perioadei de măhnire a părintilor și a micilor pacienți, până când emoțiile negative puternice se domolesc. Boala și tratamentul devin o parte integrantă a vieții de zi cu zi.

• Părinții au nevoie și de ajutor pentru ca la rândul lor să își sprâjne copiii să înțeleagă ce este boala, de ce este nevoie de tratament și **DE CE SUNT EI DIFERIȚI**.

• Adolescența este foarte dificilă, când tinerii sunt în special vulnerabili cu negocierea tranzitiei dificile de la tinerețe la maturitate.

- Este adesea momentul când perspectiva unei întregi vieți petrecute cu managementul talasemiei devine evidentă,
- Este și momentul în care pacientul are nevoie să recunoască faptul că are puterea să controleze calitatea vieții sale.
- Poate fi și rebeliunea împotriva unui comportament impus, absolut normală în rândul adolescentilor cu talasemie.
- Ajunși la maturitate, pacienții sunt în fața unor noi provocări: continuarea educației, posibilitatea întemeierii unei familii, toate în contextul tratamentului periodic.
- La unii pacienți, dificultatea sau imposibilitatea de a deveni părinte.
- Sprijinul din partea familiei, comunicarea cu alți pacienți, participarea la grupuri de suport, ajutorul unui psiholog – toate ajută.

I TRANSPLANTUL MEDULAR

Transplantul de celule stem hematopoietice este singura terapie curativă pentru pacienții cu talasemie majoră. Procedura poate avea mare succes, dar are și riscuri. Beneficiile și riscurile trebuie astfel atent analizate.

CAZURILE CU CEA MAI MARE RATĂ DE SUCCES

Pentru cele mai bune rezultate, celulele stem hematopoietice ar trebui recoltate de la frate sau sora, perfect compatibili cu primitorul. În prezent, rata de success poate atinge 80-90%.

Succesul acestei proceduri și supraviețuirea fără evenimente post-transplant depind de identificarea corectă și încadrarea în clasele de risc a pacienților eligibili.

Factorii de risc:

- supraîncarcarea cu fier și controlul terapiei chelatoare,
- hepatomegalia,
- gradul de fibroză hepatică.

Pe baza acestor factori, pacienții sunt clasificați în 3 clase de risc, fiecare cu o rată diferită de succes.

Riscul poate fi minimizat și prin identificarea unui donator cât mai compatibil cu primitorul.

Limitările acestei proceduri terapeutice sunt legate de:

- disponibilitatea unui donator compatibil (din familie sau din bazele internaționale),
- starea pacientului primitor,
- reacțiile post-transplant de boala grefă contra gazdă GVHD.

Primul transplant din Romania la un pacient cu talasemie majoră a fost realizat cu succes în anul 2010 la Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Hematologie și Transplant Medular, pentru o fetiță de 7 ani din județul Dolj, donator fiind sora.

I NOI ABORDARI TERAPEUTICE - TERAPIE GENICĂ, AGENȚI DE MATERARE ERITROCITARĂ

Terapia genică prin adiție de genă reprezintă introducerea unei copii funcționale a genei β globinei în celulele stem hematopoietice recoltate în prealabil de la pacientul primitor. S-a obținut astfel o producție normală de hemoglobina și independentă față de transfuzii sanguine.

Transferul genei se face prin intermediul unui vector viral, cercetările concentrându-se pe identificarea celui mai potrivit vector care să poată asigura stabilitatea expresiei genice pe termen lung.

Primul produs de terapie genică a fost autorizat de Agenția Europeană a Medicamentului pentru pacienții cu talasemie majoră în 2019. Este vorba de **Zynteglo**, produs folosit pentru pacienții cu vârste peste 12 ani, eligibili pentru transplant, dar pentru care nu s-a putut identifica donator compatibil.

Etapele procedurii cuprind:

- colectare de celule stem hematopoietice de la pacientul primitor prin tehnica aferezei,
 - prelucrarea celulelor stem folosind un vector viral (un lentivirus) care poartă secvența genică de interes, procedeu numit transducție,
 - pregătirea pacientului primitor prin sedinte de chimioterapie pentru a putea accepta celulele modificate,
 - reinfuzarea celulelor modificate la pacientul primitor.

Terapia genică prin editare genică este cea mai revoluționară descooperire științifică din ultimii ani. Reprezintă modificarea prin reparare cu mare



exactitate în locul defectului genic. Se realizează cu ajutorul unor enzime care țințesc specific secvența de AND. Practic, taie și înlocuiesc lanțurile defecte. Aceasta terapie este în faza de studiu clinic.

Au fost prezentate recent date bazate pe tehnologia **CRISPR/ Cas9**, anume **CTX001**, celulele stem hematopoietice fiind manipulate genetic pentru a produce nivele crescute de hemoglobina fetală. Este o formă de hemoglobină prezintă în mod natural în perioada intrauterină și la naștere, care poate transporta normal oxigenul în țesuturi.

Agenți de maturare eritroidip LUSPATERCEPT

- Primul și singurul agent de maturare eritroidă aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului și cea americană,
- Acționează asupra ultimilor precursori din linia eritrocitară,
- Are ca efect reducerea necesarului transfuzional al pacienților cu talasemie majoră dependenți de transfuzii,
- Au fost realizate 3 faze ale studiului clinic;
- Se administrează sub forma injectiilor subcutanate o dată la 21 zile, dozele ajustându-se în funcție de răspunsul terapeutic și de apariția și severitatea reacțiilor adverse.



COPAC

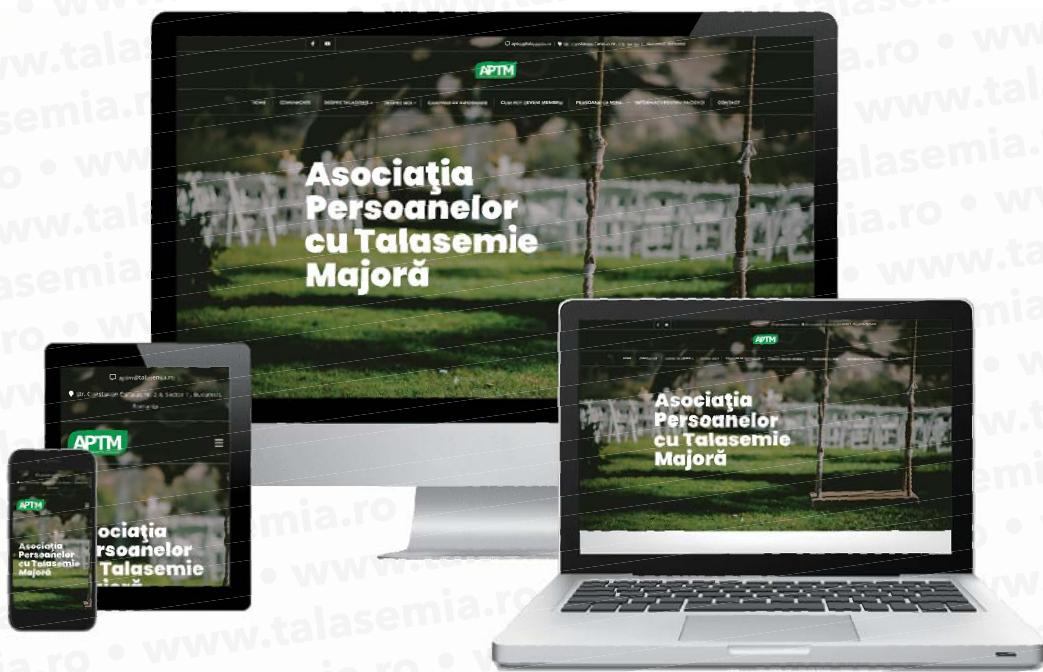
Coalitia Organizatiilor Pacientilor
cu Afectiuni Cronice din Romania

**MEMBRU AL
EUROPEAN PATIENTS' FORUM**





ASOCIAȚIA PERSOANELOR CU TALASEMIE MAJORĂ



www.TALASEMIA.RO