

TALASEMİ İNTERMEDİA

Prof. Dr. Fatma Gümrük

Hacettepe Üniversitesi , Hacettepe Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Pediatrik Hematoloji Ünitesi, Ankara
fgumruk@hacettepe.edu.tr

Talasemi minor ile talasemi major (TM) arası klinik ile karakterize talasemilere talasemi intermedia (TI) olarak adlandırılmaktadır. Klinik ve hematolojik olarak TM kadar ağır olmayan ancak Talasemi minor den de daha ağır seyirle karakterize hastalar TI kabul edilmektedirler. Ancak günümüzde molekuler ve genetik tekniklerdeki ilerlemeler ile TI ya yol açan molekuler genetik defektlerin belirlenmiş olması TI kliniğinin daha iyi tanımlanmasını ve ayırd edilmesini sağlamıştır.

TI da klinik çok heterojendir erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik hastalar olabileceği gibi hastaların büyük çoğunluğu genellikle transfüzyon gereksinimi olmaksızın sadece hafif bir anemi ile karakterizedirler. Daha ağır klinik ile karakterize TI lı hastalar ise genellikle 2-6 yaş arasında tanı alırlar nadiren veya transfüzyon gereksinimleri olmaksızın yaşamlarını devam ettirirler ancak büyüme ve gelişmelerinde gecikmeler eşlik edebilir

TI lı hastalarda uygun tedavi yapılabilmesi için TI kliniğinin erken dönemde belirlenmesi TM tanısı olarak gereksiz erken tranfüzyon ve transfüzyon komplikasyonlarını önleyecektir. Ancak her zaman TM-TI ayrımı kolaylıkla yapılamamaktadır bu nedenle klinik, hematolojik, genetik ve molekuler teknikler kullanılarak uygun tedavi yapılabilmesi için ayırd edilmelidirler. TM ve TI ayırd edici tanıda kullanılacak klinik, hematolojik, genetik ve molekuler kriterler Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo-1: TM ve TI ayırd edici tanıda kullanılacak klinik, hematolojik, genetik ve molekuler kriterler .

	Talasemi Major	Talasemi Intermedia
Klinik Tanı (yıl) Hb (g/dl) Hepatomegali/splenomegali	<2 <7 ağır	>2 8-10 Hafif-orta
Hematolojik HbF (%) HbA2 (%)	>50 <4	10-50 (100%) >4
Genetik Ebeveynler	Her ikisinde HbA2 yüksek β - talasemi	Biri veya herikisi atipik taşıyıcı -- Yüksek HbF β -talasemi -- Sınırdaki yüksek HbA2
Moleküler Mutasyon tipi α -talasemi varlığı Hereditör fetal Hb persistansı $\delta\beta$ -thalassaemia G γ X mnl polymorfizmi	Ağır - - - -	Hafif/sessiz + + + +

TI lı hastaların çoğunda altta yatan molekuler defekt hafif veya sessiz beta talasemi mutasyonların homozigot veya heterozigot beraberliğidir. Homozigot veya heterozigot beta talasemi mutasyonları ile birlikte Beta globin genindeki bu mutasyonlar dışında $\delta\beta$ -talasemi, $\gamma\delta\beta$ -talasemi, hereditör fetal hemoglobin persistansı (HPFH), beta gen kumesindeki büyük delesyonlar ve alfa gen sayısındaki değişikliklerde TI kliniğe neden olan molekuler defektlerdir .

Talasemi Intermedia Klinik

Talasemi intermedia da klinik ağırlığı belirlemede; tanı yaşı, aneminin derecesi, buyume geriliği ve kemik iliği hiperplazisinin ağırlığı , kan transfüzyon gereksinimi ve splenektomi gereksinimi olup olmaması gibi kriterler kullanılarak hafif, orta ağır diye sınıflandırma yapılmaktadır ancak yaygın kullanılan bir sınıflama sistemi değildir.

TM de olduğu gibi TI da da klinik ağırlığın derecesi inefektif eritropoez, anemi ve demir birikimi ile ilgilidir. Altta yatan molekuler patoloji, alfa gen sayısı, inefektif eritropoezin derecesi, kronik anemik durum ve buna bağlı artmış gastrointestinal demir absorpsiyonu ve demir birikiminin organ komplikasyonlarının ağırlığına göre bazı klinik komplikasyonlar TM görüldüğünden daha sık bazı komplikasyonlar ise daha nadir olarak gözlenir.

Talasemi İntermedia Klinik komplikasyonlar ve tedavi

Talasemi intermedia klinik seyrinde kesin belirlenmiş belli kriterler olmaması nedeniyle tedavisinde de belirlenmiş optimal tedavi prensipleri yoktur. Tranfüzyona bağımlı Talasemi Majorlu (TM) hastalarda karşılaşılabilecek komplikasyonlar ile TI lı hastalarda da karşılaşılabileceği klinisyenler tarafından bilinmeli ve bu hastalar yakın olarak izlenmelidirler. TI hastaların klinik seyirleri ve yakın takipleri sırasında herhangi bir sistem ile ilgili komplikasyon geliştirdiklerinde TM deki geçerli prensipler ile tanı, takip ve tedavi edilmelidirler.

Transfüzyon tedavisi

TI lı hastalarda kan transfüzyonunu tedavisi rutin tedavi protokolu olarak önerilmemekle birlikte anemiye bağlı klinik semptomların varlığı ve büyüme ve gelişme geriliği varlığında transfüzyon tedavisi başlatılması planlanmalıdır. Ağır yüz değişikliği, ağır büyüme ve gelişme geriliği, patolojik kemik kırıkları, kardiyak komplikasyon, fizik aktivitede azalma, ekstra meduller hematopoez(EMH) ve bacak ülserleri gibi komplikasyonlar varlığında düzenli transfüzyon programı başlatılmalıdır.

Hipersplenizm, folik asit eksikliği, beslenme bozukluğu veya enfeksiyon seyrinde anemileri derinleşebilir ve nadiren transfüzyon gereksinimleri de ortaya çıkabilir. Transfüzyonun gerekli olduğu bu nadir durumlarda sadece anemi düzeltilecek şekilde kan transfüzyonları yapılmalı ve hasta yakın takip edilmelidir

Normal büyüme ve gelişmesi olan ve herhangi bir sistem ile ilgili komplikasyon geliştirmeyen hastalarda genellikle düzenli kan transfüzyon tedavisi endikasyonu yoktur.

Düzenli transfüzyon endikasyonu konulan hastalara başlatılacak transfüzyon programı ve hastaların takibi TM deki takip-tedavi prensipleri esas alınacak şekilde olmalıdır. Transfüzyon tedavisine başlamadan önce vucut demir birikimi(Karaciger , kalp demir kontenti, serum ferritin) belirlenmelidir. TI lı hastalarda transfüzyon reaksiyonları TM lu hastalara göre daha sık olması nedeniyle bu açıdan gerekli önlemler alınmalı ve takipleri yapılmalıdır.

Demir Şelasyon tedavisi

TI lı hastalarda almış oldukları kan transfüzyonları ve inefektif eritropoeze bağlı olarak gastrointestinal sistemden artmış demir emilimine bağlı olarak demir yüklenmesi gelişir.

Demir bağlayıcı tedavi başlatılması endikasyonları aynı TM de olduğu gibi konulmakta takip ve tedavileri TM de olduğu gibi önerilmektedir.

Gastrointestinal sistemden demir emiliminin azaltılması için diyetle çay eklenmesi ve demirden zengin gıdalardan kaçınılması önerilmektedir. C vitamini demirin intestinal absorpsiyonunu artırması nedeniyle C vitamininden zengin diyetten kaçınılmalıdır.

Hipersplenizm ve Splenektomi

Splenomegali ve dalak hiperaktivitesi TI lı hastaların çoğunda sıklıkla karşılaşılmaktadır. Hipersplenizm klinik bulgularının varlığı, TM de olduğu gibi kan transfüzyon ihtiyacının 200-220 ml/ kg /yıl ı aşması, dalağın kitle etkisini ve karın ağrısı gibi durumlarda splenektomi planlanmalıdır. Splenektomi öncesi safra taşı araştırılmalı safra taşı varlığında eş zamanlı

kolesistektomi yapılmalıdır. Splenektomi öncesi pnömokok ve menenkok immunoproflaksi ve sonrasında serolojik takipleri yapılmalıdır. Splenektomi sonrası penisilin veya penisilin derivatları ile profilaktik tedavi verilmesi önerilmektedir.

Safra Tasları

TI lı hastalarda TM lu hastalara göre daha sık safra taşı geliştirme riski söz konusu olması nedeniyle belli aralarla USG yapılması , taş varlığında koledoktomi önerilmektedir. TI ile birlikte Gilbert sendromu olan TI hastalarda safra taşı geliştirme riski daha sıktır. Splenektomi öncesinde hastalar mutlaka kolelitiazis açısından USG ile değerlendirilmeli ve taş varlığında splenektomi ile birlikte koledoktomide yapılması önerilmekle birlikte yeri tartışmalıdır. Safra taşı geliştiren hastalarda ursodeoxycholic asit kullanımı ve safra taşı olmayan hastalarda splenektomi ile birlikte koledoktomi yapılmasının yararları tartışmalı yaklaşımlardır.

Folik Asit Eksikliği

TI hastalarda kemik iliğindeki artmış eritropoetik aktiviteye bağlı olarak folik asit gereksinimi artar ve folik asit eksikliği ortaya çıkabilir. Folik asit absorpsiyonunda azalma ve diyetdeki azlıkta folik asit eksikliğine yol açabilen diğer nedenlerdir. Folik asit eksikliği anemide ağırlaşma ve megaloblastik eritropoeze yol açar. Bu nedenle hastalara 1 mg/gün olacak şekilde folik asit verilmesi önerilmektedir..

Ekstramedüller hematopoez

TI lı hastalarda kemik iliği dışında ekstramedüller hematopoetik kitlelerin oluşması sıklıkla gözlenir. Ekstramedüller hematopoez sıklıkla dalak karaciğer ve lenf nodlarında olmakla birlikte paraspinal bölgede de EMH gelişebilir. Genellikle asemptomatik olup tedavi gereksinimleri yoktur ancak spinal kord basısı ile buna bağlı nörolojik semptomlar semptomlar (parapleji, intratorasik kitleler) geliştiğinde tedavi gereklidir. Plevral lokalizasyonlu olgularda plevral efüzyon ve masif hematoraks, akciğer parankim tutulumu olduğunda da nefes darlığına yol açabilirler. Bu tip komplikasyonların varlığında düzenli kan transfüzyon tedavisi, düşük dozlarda radyoterapi , Hidroksiüre (HU) önerilmektedir.

Ayak Ülserleri

Erişkin TI lı hastalarda bacak ülserleri genç hastalara göre daha sık gözlenmektedir. Azalmış doku oksijenizasyonu, doku fragilitesindeki değişiklikler, ve travmalar ayak ülserlerinden sorumlu faktörlerdir. Ayak ülserlerinin tedavisinde hipertransfüzyon rejimleri yanısıra lokal yara bakımı ile ilgili yaklaşımlar (bacak elevasyonu, sıcak uygulaması, lokal antibotikli pomadlar, Zn suplementasyon, lokal oksijen tedavisi, istirahat) yanısıra hidroksiüre, arginin butirat ve eritropoetin gibi terapotik yaklaşımlarda önerilmektedir. Hemopoetik growth faktorlerin lokal uygulamasına bağlı ülserlerde iyileşme olan olgular bildirilmiştir.

Trombofili

Ozellikle son yıllarda TI lı hastalarda tromboembolik olay riskinin normal populasyona ve TM lu hastalara göre daha artmıştır ve bu risk splenektomili hastalarda splenektomisiz

olanlara göre daha yüksektir. Periferik arterial ve derin venöz trombozlarlar , geçici ve tekrarlayan iskemik serebral ataklar ve inme atakları ile pulmoner tromboemboliler tanımlanmıştır Hereditör trombotik risk faktörlerinin varlığı , daha önce geçirilmiş trombotik olay varlığı , ileri yaş, ve aile öyküsü tromboz riskini artıran diğer risk faktörleridirler. Trombositoz varlığında antiagregan ajan olarak aspirin başlanması,tromboz geliştiren hastalara başlangıçta heparin daha sonra warfarin tedavisi önerilmektedir.

Hiperürisemi

Bazı hastalarda ürik asit düzeyleri yüksektir ve idrarla artmış ürik asit atılımına bağlı olarak böbrek patolojisinin önlenmesi için böyle TI lı hastalarda allopurinol verilmelidir.

Enfeksiyon

Talasemi Intermedialı hastaların enfeksiyonlara yatkınlığı hakkında çelişkili çalışmalar olmakla birlikte enfeksiyonların seyri sırasında hemoglobinlerinde düşme ve ağır anemi gelişebilir ve transfüzyon gereksinimleri ortaya çıkabilir. Spesifik enfeksiyonlara yatkınlık hakkında çok net görüşler olmamakla birlikte özellikle demir yükü artmış ve demir bağlayıcı tedavi kullananlarda *Yersinia enterocolitica* ya artmış risk olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle ateşi olan ve kesin ateş odağı bulunamayan kültür sonuçları çıkıncaya kadar *Yersinia* ya yönelik gentamicin veya oral trimetoprim-sulfametoksazole gibi uygun tedaviler başlatılmalı, demir bağlayıcı tedaviye ara verilmelidir. Parvovirus tip B 19 enfeksiyonuna bağlı olarak geçici aplastik, hipoplastik kriz geçirilebilirler ve transfüzyon gereksinimleri ortaya çıkabilir.

İskelet sistemi, kemik eklem

Artmış eritropoetik aktiviteye bağlı kemik ekspansiyonu ve buna bağlı kemik ve eklem komplikasyonları gelişebilir. Kafa tas ve yüz kemiklerindeki ekspansiyona bağlı gelişebilecek kemik deformitelerine bağlı talasemik yüz görünümü transfüzyon programının başlatılması ile önlenir. Osteopeniye bağlı kemik ağrıları , patolojik kırıklar gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı kemik dansite takip ve değerlendirmeleri yapılarak osteoporoz gelişenlere oral Ca, D vitamini tedavileri uygulanmalıdır, egzersiz önerilmelidir.

Endokrin

TI lı hastalarda TM lu hastalarda olduğu gibi hipogonadizm, büyüme ,gelişme geriliği, diabetes mellits, hipotiroidi, hipoparatiroidi gibi endokrin problemler gelişebilir bu komplikasyonlar açısından da hastalar yakın takip edilmelidirler.. TI lı hastalarda pubertal gecikme sık olarak gözlenmekte ancak normal seksüel gelişmelerini tamamlarlar ve genellikle fertildirler.

Gebelik

TI lı kadınlarda spontan başarılı gebelikler olabileceği gibi gebelik seyrinde seyrinde anemiye bağlı komplikasyonlar geliştiği bilinmektedir. Kalp yetmezliği ve fetal kayıp, prematur eylem, intrauterin buyume geriliği ve diğer fetal komplikasyonların gelişmesini önlemek için Hb 9 gr/dl üzerinde tutacak şekilde transfüzyon başlatılmalıdır. Folik asit

eksikliği ve buna bağlı gelişebilecek nöral tüp defektlerinin önlenmesi için gebelik boyunca 1 mg/gün olacak şekilde folik asit verilmelidir. Demir bağlayıcı ajanların olası teratojenite ve diğer fetal komplikasyonları nedeniyle gebelik süresince demir bağlayıcı ajanların verilmemesi doğumu takiben başlanması önerilmektedir. Gebeliğin önlenmesinde oral kontraseptif ilaçlar ve rahim içi aletler trombotik riskleri nedeniyle önerilmemektedir.

Kardiyak

Demir birikimine ve aneminin derecesine ve transfüzyona bağlı nedenlerden bu hastalarda kardiyak komplikasyonların ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Ancak kardiyak komplikasyonların genellikle 30 yaştan sonra ortaya çıkar. Genellikle 10 yaş sonrası yıllık veya belli aralarla kardiyolojik fonksiyonlar değerlendirilmeli hastaların , takiplerinin kardiyologlar tarafından yapılmalıdır. Kardiyak MRI ile kardiyak demir birikimi monitorize edilerek sınır T2* değerleri olan hastalarda takip ve uygun şelasyon tedavileri başlanmalıdır. Kardiyak hastalık varlığında tedavi prensipleri TM de olduğu gibidir.

Vit E eksikliği

Serbest radikallerin ve demire bağlı toksik etkilerinin önlenmesine yönelik olarak vitamin E düzeyine bakılarak E vitamini verilebilir.

Kemik iliği Transplantasyonu (KİT)

Ağır klinik seyir gösteren klinikte TM fenotipi ile karakterize T1 lı hastalarda aynen TM de olduğu gibi KİT kuratif tedavi yaklaşımı olarak planlanmalıdır.

Fetal Hb yapımının artırılması için HbF artıran ajanların kullanımı, defektif genler yerine somatik gen tedavi yaklaşımları deneysel aşamalarda olan tedavi yaklaşımlarıdır.

Kaynaklar

1. 1.Altay C. Talasemi tanı ve tedavide yenilikler. II. Hematoloji İlk Basamak kursu 2002:7-11.
2. 2.Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi L, Origa R, Piga A, Romeo MA,Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. Ann N.Y. Acad Sci 2005; 1054: 40-47.
3. 3.Cao A. Quality of life and survival of patients with Beta thalassemia Major.. Haematologica 2004; 89: 1157-1159.
4. 4.Cohen A, Galanello R, Pennell D, Cunningham M. Thalassemia . Am Soc Hematol Educ Program 2005; 14-34.
5. 5.Eleftheriou A. About Thalassemia. TIF Publications (No4). 2004.
6. 6.Gaziev J, Lucarelli G.Stem cell transplantation and gene therapy for hemoglobinopathies. Curr Hematol Rep. 2005;4:126-131.
7. 7.Olivieri N. Thalassaemia: clinical management. Baillieres Clin Haematol. 1998;11(:147-62.
8. 8.Olivieri NF. The beta-thalassemyas. N Engl J Med. 1999; 341:99-109.
9. 9.Pearson HA, Berman LC, Crocker AC. Proceedings from a conference on Thalassemia Intermedia. Boston, MA. Nov 14, 1996.
10. 10.Piomelli S. The splenectomy controversy . Ann N.Y. Acad Sci 2005; 1054: 511-513
11. 11.Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. , Br J Haematol. 2004: 124:264-74.
12. 12.Thein SL(2001). Structural variants with a beta thalassemia phenotype, In: Disorders of haemoglobin: Genetics, Pathophysiology and clinical management (ed, by M.H. Steinberg, B.G. Forget , D.R. Higgs RL. RL, Nagel. Pp 342-355. Cambridge University Press, Cambridge, UK Cambridge, UK
13. 13.Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. Ann N.Y. Acad Sci 2005; 1054: 300-307.
14. 14.Weatherall DJ, Clegg JB (2001) The Thalassemia Syndromes, Fourth Edition, Blackwell Science , Oxford.