

Beeta-talasseemia

Heli Grünberg¹, Sirje Mikkel² – ¹TÜ Kliinikumi lastekliinik, ²TÜ Kliinikumi hemato-onkoloogiakliinik

mikrotsütaarne aneemia, beeta-talasseemia

Talasseemiad on pärilikud hemoglobiнопaatiad, mis on põhjustatud sellest, et sünteesitakse ehituslikult anomaalset hemoglobiini (Hb) molekuli või toimub normaalse hemoglobiini mittepiisav süntees. Beeta-talasseemia korral sünteesitakse Hb-d vähe ja selle tagajärjel tekib hüpokroomne aneemia.

Artiklis on kirjeldatud 12aastase poeglapse haigusjuhtu, kellel on mikrotsütaarne aneemia 3. eluaastast.

Epidemioloogia

Piirkonniti on levinud erinevad geneetilised defektid ja sellest tulenevalt ka talasseemia erinevad vormid. Vahemere maades, eriti Itaalias, Kreekas, Hispaanias, Küprosel ja Maltal, on enam levinud beeta-talasseemia. Beeta-talasseemia on sage haigus ka Põhja-Aafrikas ja Lähis-Ida maades. Kagu-Aasias, Aafrikas ja Indias on aga sagedamini alfa-talasseemiat (1). Mitmetes seni vähese talasseemialevimusega riikides, näiteks Norras, on koos immigrantidega talasseemia esinemispiirkondadest saagenud ka hemoglobiнопaatiad (2).

Patofüsioloogia

Hemoglobiinil on mitmeid füsioloogilisi vorme. Loote maks hakkab kolmandal kuul sünteesima fetaalset hemoglobiini (HbF). Pärast sündi väheneb HbF-i tase kiiresti ja HbF asendub täiskasvanu hemoglobiiniga. Täiskasvanul on hemoglobiini prevaaleerivaks tüüpvormiks hemoglobiin A (HbA), mis moodustab 95% kogu hemoglobiinist. Lisaks on täiskasvanul 3,5% Hb-vormi HbA₂ ja 0,5–1,5% HbF-i. Hb valguline osa globiin on tetrameer, milles on kaks identset α-globiini ahelat ja kaks

identset β-globiini ahelat. Lisaks eespool toodud kahele polüpeptiidahelale on veel δ- ja γ-ahelad. Globiini ahelad on paaris ja funktsioneeriv Hb eeldab tasakaalu paari mõlema ahela vahel. Täiskasvanu põhiline hemoglobiin HbA koosneb kahest α-globiini ja β-globiini ahelast, selle tähis on HbA (α₂β₂). Fetaalse hemoglobiini tetrameer koosneb kahest α- ja γ-globiini ahelast, selle tähis on HbF (α₂γ₂). HbA₂ molekuli tetrameeri moodustavad kaks α- ja β- globiini ahelat, selle tähis on HbA₂ (α₂δ₂) (vt tabel).

Olenevalt 11. kromosoomi geenidefektist on häiritud kas alfa-, beeta-, gamma- või delta-globiini ahela süntees. Sellest tulenevalt eristatakse ka talasseemia erinevaid vorme. Kõige sagedasem on beeta-talasseemia, mille korral on vähenenud või puudub üldse β-globiini ahela süntees. α-globiini ahelad moodustavad tetrameere olemasolevate β-globiini ahelatega, kuid osa α-globiini ahelaid jääb β-globiini ahelate vähesuse tõttu paariliseta. Seetõttu seondub osa paariliseta α-globiini ahelaid dimeerideks kas γ-globiini ahelatega (moodustub HbF) või δ-globiini ahelatega (moodustub HbA₂) (3). Eespool tulenevast väheneb beeta-

Tabel. Hemoglobiini vormid tervel täiskasvanul ja muutused beeta-talasseemia korral

	Hemoglobiin	Struktuur	Kommentaariid
Normaalselt	HbA	α ₂ β ₂	95% täiskasvanu hemoglobiinist.
	HbA ₂	α ₂ δ ₂	3,5% täiskasvanu hemoglobiinist. Beeta-talasseemia korral suureneb HbA ₂ tase veres.
	HbF	α ₂ γ ₂	Loote hemoglobiin, väheneb pärast sündi ja asendub HbA-ga. Täiskasvanul on HbF-i kuni 1,5%. Beeta-talasseemia korral suureneb HbF tase veres.

talasseemia korral HbA süntees. Samal ajal on veres tavapärasest rohkem HbA₂ ja HbF-i. Viimast asjaolu kasutatakse talasseemia diagnoosimisel. Hb defitsiidi tõttu tekivad nii mikrotsütaarsus kui ka hüpokroomsus (4). Osa paariliseta α -globiini ahelaid kuhjub ja sadeneb välja luuüdi erütrotsüütides.

Pärilikkus

Beeta-talasseemia on autosomaalne retsessiivselt päranduv haigus ja molekulaarselt väga heterogeenne. 11. kromosoomi β -globiini geenis on kirjeldatud üle 150 mutatsiooni (5). Talasseemia-alleeli suhtes homosügootidel areneb raske talasseemia (thalassemia major) ja juba esimestel elukuudel kujuneb sügav aneemia. Viimane on tuntud ka Cooley aneemiana, millega kaasneb suur varane letaalsus (6). Heterosügootidel areneb kerge talasseemia (thalassemia minor) tagasihoidliku mikrotsütaarse aneemia ja erütrotsütoosiga. Mikrotsütaarse aneemia teised põhjused peale talasseemia on rauavaegus ning kroonilise haiguse aneemia.

Kliiniline pilt

Heterosügootidel on elundkondade leid normipärane ja kerge aneemia leitakse enamasti juhuleiuna. Kuna lastel on kõige sagedamini rauavaegusaneemiat, siis peetakse mikrotsütaarse aneemia põhjuseks esialgu rauavaegust ja enamik kerge talasseemiaga lapsi saab lühemat või pikemat aega rauapreparaati.

Ravi

Kerge beeta-talasseemia korral aneemia kliinilisi sümptomeid enamasti ei ole ja kerge aneemia ravi ei vaja. Talasseemia-alleeli suhtes homosügootidel kujuneb raske aneemia ja seetõttu on vaja korduvalt erütromassi ülekandeid. Regulaarne transfusioon viib enamasti sekundaarse hemokromatoosi tekkeni ja raua kuhjumishäireteni elundites. Raske talasseemia korral kasutatakse ka vereloome tüvirakkude siirdamist (7, 8).

Haigusjuht

12aastane poiss saadeti pediatriline konsultatsioonile 9 aastat püsinud aneemia tõttu.

Anamnees

Aneemia leiti patsiendil esimest korda kolmandal eluaastal. Aneemiakahtlus tekkis seetõttu, et poiss oli kahvatu jumega. Hemoglobiin oli 103 g/l (115–135 g/l). Vaatamata korduvalt ja pikka aega saadud rauapreparaatidele ning liha ja teiste rauarikaste toiduainete osa suurendamisele toidus jäi kerge aneemia püsima aastateks.

Pereanamneesist selgus, et patsiendi isapoolisel tädil on lapseast ebaselge põhjusega aneemia. Poisi vend on terve. Patsiendi isa on rahvuselt armeenlane, ema on eestlane.

Objektiivne leid

Konsultatsioonile saabudes oli poiss kahvatu jumega. Füüsiline areng oli eakohane: pikkus 142 cm (75. tsentiil), kaal 30 kg (25.–50. tsentiil). Perifeersed lümfisõlmed ei olnud palpeeritavad. Maks ja põrn ei olnud suurenenud. Kõigi teiste elundkondade leid oli samuti täiesti eakohane ja iseärasusteta.

Uuringud ja analüüsid

Vereanalüüs: Hb 104 g/l (115–155 g/l), leukotsüüte $7,2 \times 10^9/l$ (4,5–13,5 $\times 10^9/l$), erütrotsüüte $5,57 \times 10^{12}/l$ (4,0–5,2 $\times 10^{12}/l$), MCV 58,5 fl (77–95 fl), MCH 18,7 pg (25–35 pg), trombotsüüte $297 \times 10^9/l$ (150–400 $\times 10^9/l$), retikulotsüüte 1% (0,5–1,5%). Lahustuvad transferrini retseptorid (*soluble transferrin receptors*) 2,58 mg/l (2,4–5,7 mg/l), ferritiin 52,5 $\mu\text{g}/l$ (28–397 $\mu\text{g}/l$). Perifeerses veres olid mikroskoopiliselt mikrotsütoos, anisotsütoos ja poikilotsütoos.

Endomüüsiuvastased IgA-tüüpi ja gliadiinivastased IgA-tüüpi ning IgG-tüüpi antikehad olid negatiivsed. Seega välistati raua imendumishäire võimaliku põhjusena tsöliaakia. Kuna aneemia oli mikrotsütaarne ja eeltoodud uuringud välistasid mikrotsütaarse aneemia kõige sagedasema põhjuse – rauavaeguse –, siis tekkis talasseemia hüpo-

tees. Üheks võimalikuks viiteks oli ka patsiendi isa rahvus. Talasseemia kahtluse korral on põhiliseks uurimismeetodiks hemoglobiini erinevate fraktsioonide määramine elektroforeesil. Uuring tehti Helsingi Ülikooli laboris. Hemoglobiini elektroforeesil selgus, et HbA₂ hulk on tavapärasega võrreldes suurem. Täpsustava uuringuna tehti samas laboris ka kõrgtundlik vedelikkromatograafia ja selgus, et HbA₂ oli 6,3% (norm <3,5%), seega tavapärasest rohkem. HbF tase oli normaalne. Suurenenud HbA₂ tase koos erütrotsütoosiga on talasseemiale iseloomulik. Talasseemia diagnoosi kinnitas geeniuuring: patsiendil leiti beeta-globiini geenis mutatsioon koodon 8-AA, heterosügoot talasseemia-alleeli suhtes. Poisi isal on samuti mutatsioon 8-AA ja isa on samuti heterosügoot talasseemia-alleeli suhtes.

Diagnoos: beeta-talasseemia.

Ravi: kerge aneemia tõttu patsient ravi ei vaja.

Rauapuudust talasseemiahaigetel ei ole ja rauapreparaate ei kasutata.

Lastel on kõige sagedasem aneemia mikrotsütaarse aneemia hulka kuuluv rauavaegusaneemia. Talasseemia võimalusele peaks mõtlema, kui lapsel on mikrotsütaarne aneemia, kuid rauavaegusele viiteid ei ole: laps sööb rauda sisaldavaid toiduaineid ja puuduvad malabsorptsioonisündroomile iseloomulikud tunnused. Transferrini lahustuvate retseptorite kontsentratsioon veres on rauavaegusaneemia puhul suurenenud, talasseemia korral aga normväärtustes. Kroonilise haigusega kaasneva mikrotsütaarse aneemia välistab sel juhul võimalike haigusnähtude puudumine 9 aasta jooksul ning eakohane ja normaalne elundisüsteemide leid.

Meie teada ei ole Eestis talasseemiajuhte varem kirjeldatud.

Kirjandus

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135–46.
2. Lilleholt K, Hallberg MH, Hagve TA. Hemoglobinopathies and patients with foreign names. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(9):1164–7. (Article in Norwegian)
3. Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. *Curr Opin Hematol* 2002;9(2):123–6.
4. Olivieri NF, Weatherall DJ. The thalassemia. In: Lillieyman JS, Hann IM, Blanchette VS, eds. *Pediatric Hematology*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p.307–27.
5. Weatherall DJ, Clegg JB. Genetic disorders of hemoglobin. *Semin Hematol* 1999;36(4 Suppl 7): 24–37.
6. Fucharoen S, Ketvichit P, Pootrakul P, Siritanaratkul N, Piankijjaquom A, Wasi P. Clinical manifestation of beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(6):552–7.
7. Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Ann Rev Med* 1995;46:319–30.
8. Issaragrisil S. Stem cell transplantation for thalassemia. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):307–9.

Summary

Beta thalassemia

Thalassemias are inherited disorders of haemoglobin synthesis. Their clinical severity varies widely, ranging from asymptomatic forms to severe entities. Different types of thalassemia are more endemic to certain geographic regions. Beta thalassemia is much more common in Mediterranean countries.

The pathophysiologic mechanism of thalassemia is related to an unbalanced synthesis of α -chains (alpha-thalassemia) or β -chains (beta-thalassemia). An unbalanced synthesis of either chain can lead to a failure in the matching of these chains. Haemoglobin deficiency

causes erythrocytes to be smaller, leading to the classic hypochromic and microcytic picture of thalassemia.

We present a case of a 12-year-old boy who has microcytic hypochromic anaemia since 3 years of age. The patient is in the heterozygous state of beta thalassemia. The laboratory data of thalassemia minor may resemble those of iron deficiency anaemia. Thalassemia should be considered in any child with hypochromic microcytic anaemia that does not respond to iron supplementation.

heli.grynberg@kliinikum.ee