



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2023 г.

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

## Чернодробни усложнения при $\beta$ -таласемия

Деница Кофинова

Клиника по Детска гастроентерология,  
СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София  
Медицински университет – София

### Резюме

Бета-таласемията е едно от най-честите автосомно-рецесивни заболявания. С подобряване на хелаторното лечение и навлизането на неинвазивните методи за оценка и проследяване на желязното натрупване, качеството и продължителността на живот на пациентите с  $\beta$ -таласемия значително се подобри. Черният дроб е първият таргетен орган, който се уврежда директно и индиректно. В настоящия обзор се разглеждат най-честите чернодробни усложнения като развитие на фиброза и цироза, методи за оценка на желязното натоварване, хронични вирусни хепатити, развитие на хепатоцелуларен карцином и холелитиаза.

**Ключови думи:** таласемия, черен дроб, усложнения

## Liver complications in $\beta$ -thalassemia

Denitza Kofinova

Clinic of Pediatric Gastroenterology, University Pediatric Hospital  
“Prof. Ivan Mitev”, Sofia  
Medical University of Sofia

### Abstract

Beta-thalassemia is one of the most common autosomal-recessive disorders. The advances in the chelator treatment and the non-invasive methods for the assessment and follow up of the iron overload have led to an improved quality and longer duration of the life of patients with thalassemia. The liver is the primer target organ affected both directly and indirectly. In this article are reviewed the most common liver complications such as liver fibrosis and cirrhosis, non-invasive methods for evaluation of the iron deposition, chronic viral hepatitis, hepatocellular carcinoma and cholelithiasis.

**Keywords:** thalassemia, liver, complications

---

### Кореспонденция:

Д-р Деница Кофинова, гм  
e-mail: [kofinova@abv.bg](mailto:kofinova@abv.bg)

### Correspondence:

Dr. Denitza Kofinova, PhD  
e-mail: [kofinova@abv.bg](mailto:kofinova@abv.bg)

## Въведение

Бета-таласемията е едно от най-честите автозомно-рецесивни заболявания. По данни от 2008 г. на Световната здравна организация над 40 000 деца годишно се раждат с  $\beta$ -таласемия, от които около 25 500 са трансфузионно зависими [1]. Очакваната честота на новородените с  $\beta$ -таласемия за Източното Средиземноморие е 9 914, а за Европа 1 019 [1]. Бета-таласемията представлява хетерогенна група хемоглобинопатии, характеризиращи се с дефект в синтеза на  $\beta$ -глобиновата верига на хемоглобина [2]. Образоването на  $\alpha$ -глобиновите вериги е запазено при намалено или липсващо количество  $\beta$ -глобинови вериги. Хомозиготите и съставните хетерозиготи имат неефективна еритропоеза и намалено производство на хемоглобин А. Пациентите с  $\beta$ -таласемия майор имат тежка хронична хемолитична анемия и се нуждаят от редовни хемотрансфузии от ранна детска възраст [2]. Подобрените грижи и хелаторното лечение значително удължи преживяемостта на тези болни и намали усложненията от натрупването на желязо в черния гроб, сърцето и ендокринните жлези [2]. Въпреки това усложнения има. Един от първите засегнати органи е черният гроб.

## Обсъждане

Черният гроб съхранява една трета от желязото под формата на феритин и хемосидерин. Деведесет и осем процента от желязото се намира в хепатоцитите. Черният гроб има основна роля в хомеостазата и е първият таргетен орган, който се натоварва от натрупването на желязо. Натрупването на желязо се дължи, както на хемотрансфузиите, така и на повишената абсорбция от стомашно-чревния тракт. Отлагането на 16 mg Fe в 1 g чернодробна тъкан тригерира фибротични процеси. Свободните железни йони са токсични и несвързани в комплекс с протеини катализират образуването на свободни радикали. Започва липидна пероксидация, която е мощен стимул за фиброгенеза. Железните йони са ко-фактор в процеса на колагенообразуването [3].

Причинява се хемохроматоза, която води до развитие на фиброза и цироза. Желязото в черния гроб корелира с желязното натоварване от хемотрансфузиите и е маркер за ефективността на хелаторното лечение.

Натрупването на Fe в черния гроб се свързва с повишен риск от развитие на нарушен глюкозен толеранс, инсулинозависим захарен диабет, сърдечно заболяване и смърт [4].

## Методи за оценка на желязното на натрупване и степента на чернодробна фиброза

Златен стандарт за определяне степента на желязното отлагане в черния гроб, както на фиброзата е

чернодробната биопсия [5]. При извършването има риск от усложнения като като кръвоизлив, перфорация на орган, излив на жлъчка, пневмоторакс, образуване на артериовенозна фистула, инфекция, недостатъчен материал от биопсията и в редки случаи, смърт [6-7]. Процедурата е болезнена и изисква анестезия, особено в детска възраст [7]. Не е подходящ за проследяване.

Новият златен стандарт е ядреномагнитно резонансно изследване в T2\* (MRI T2\*/ ЯМР-T2\*) релаксационно време. Методът измерва желязото в mg на грам суха чернодробна тъкан и определя риска от органна увреда. Стойности над 1.6 mg/g чернодробна тъкан са високи; < 7 mg/g имат нисък риск, 7–15 mg/g умерен риск,  $\geq$  15 mg/g има висок риск от развитие на чернодробна фиброза и цироза [8].

ЯМР измерва тъканната желязна концентрация индиректно чрез засичане на парамагнитните промени, предизвикани от отложения в клетките феритин и хемосидерин върху протонния резонанс на молекулите вода в хепатоцита. Желязната концентрация в черния гроб определена с MRI T2\* корелира много добре със серумния феритин [9-10]. От друга страна серумният феритин се влияе от много фактори като възпаление, прием на витамин С, алогенна костно-мозъчна трансплантация [11-12]. В тези случаи MRI T2\* е много полезен [9]. Проследяването с MRI T2\* е неинвазивно и помага за оптимизиране на хелаторната терапия, по-малко усложнения и подобрена преживяемост [8, 13]. През 2012 г. Клиничната мрежа за проучване на таласемия излиза с препоръки за извършване на MRI T2\* веднъж годишно за мониториране на желязното натрупване в черния гроб и сърцето при деца над 10-годишна възраст [14]. Проучване от САЩ препоръчва назначаването на MRI T2\* над 6 години, друго от Китай дори по-рано [15-16].

В последните години освен ЯМР, все повече навлиза в клиничната практика ултразвуковата еластография за оценка на чернодробната фиброза и отлагане на желязо. Ултразвуковата еластография е ехографски метод, който качествено или количествено, в зависимост от апарата, оценява механичните свойства на изследваните тъкани [17]. В зависимост от това как се генерира и оценява тъканното разместване, еластографските методи се делят Strain еластография (полустатичен) и Shear wave еластография (динамичен) [18]. Shear wave еластографията (SWE) се разделя на транзиторна еластография (TE), point Shear wave (pSWE) и 2D-SWE [18].

Какъв е опитът с еластография при  $\beta$ -таласемия? Данните са противоречиви. Проучване при 56 възрастни и деца с  $\beta$ -таласемия майор открива корелация между чернодробната плътност, измерена с TE, и фиброзата, определена хистологично. Чернодробната плътност не се влияе от нивото на серумното Fe и феритин [19]. Други

проучвания също намират зависимост между чернодробната плътност от TE и 2D-SWE и желязния товар, измерен с MRI T2\* [20-21]. Съществен недостатък и на двете публикации е липсата на чернодробна биопсия, но с напредване на неинвазивните методи, пациентите трудно се съгласяват на биопсия. Друга статия открива, че желязното отлагане е по-голямо при пациенти със сигнификантна фиброза (F2), използвайки 2D-SWE и MRI T2\* [22]. Мъжкия пол е независим рисков фактор за по-ранно развитие на фиброза в сравнение с женския, при еднакви нива на серумния феритин [22]. Този факт се потвърждава от 3 други независими проучвания [23-25].

### Хронични вирусни хепатити

Независим фактор за развитие на чернодробна фиброза и цироза са хроничните вирусни хепатити В (HBV) и С (HCV), от които са засегнати немалка част от по-възрастните пациенти с  $\beta$ -таласемия майор.

След революционното навлизане на директно действащите антивирусни средства (ДДАС), лечението с interferon- $\alpha$  и ribavirin за хепатит С, както и свързаните с тях нежелани лекарствени като засилване на хемолизата и по-чести кръвопреливания, останаха в историята. В момента лечението с ДДАС продължава между 8 и 12 седмици в зависимост от степента на чернодробната фиброза и генотипа на вируса. С излизането на пазара на пангенотипните режими постепенно отпада необходимостта от генотипизирането [26]. Извършването на чернодробна биопсия също не е задължително, достатъчно е използването на ултразвукова еластография и кръвни маркери на фиброза, за стадиране на чернодробната фиброза [18]. От 2017 г. ДДАС са разрешени за употреба и при деца [27]. Успеваемостта от лечението при 420 възрастни с таласемия с генотипове 1a, 1b, 2, 3 и 4 с ДДАС е 93% [28].

За съжаление няма промяна по отношение на лечението на хроничния хепатит В. Решение за започване на терапия се взема въз основа на вирусологичния статус на пациента, HBeAg, вирусната репликация, чернодробните ензими и степента на фиброза [29]. Препоръчва се като първа линия лечение с нуклеоз/тидните инхибитори tenofovir и entecavir, тъй като имат най-нисък риск от развитие на резистентни щамове [29]. За ендемичните страни човешкият имунодефицитен вирус (ХИВ) остава проблем и пациентите с таласемия са високорискови и подлежат на скрининг и лечение.

### Хепатоцелуларен карцином

Желязното натрупване индуцира оксидативен стрес, имунна дисрегулация и води до карциногенеза [26]. Хроничните вирусни хепатити сами по себе си също могат да причинят

хепатоцелуларен карцином. Хепатит С в комбинация с желязното натрупване синергистично уврежда черния дроб [30]. При наличие на напреднала фиброза (F3) и цироза (F4), дори при излекуван хепатит С с ДДАС, рискът от развитие на хепатоцелуларен карцином остава и тези пациенти подлежат на ехографско проследяване на шест месеца [31]. Ехографски хепатоцелуларният карцином представлява най-често хипоехогенна лезия, но е възможно да е изо- или хиперехогенна. При наличие на некроза и кръвоизливи може да има хетерогенна структура. Туморът е добре кръвоснабден от а. hepatica. Възможно е да има хипоехогенно периферно хало, дължащо се на капсула [32]. При деца се среща изключително рядко с честота 0.5-1 на 1 000 000, с пик 10-14 годишна възраст [33]. Обикновено се дължи на подлежащо хронично заболяване: HBV, HCV, метаболитно чернодробно заболяване, дефекти в хепатоцитните транспортери, причиняващи прогресивна фамилна интрахепатална холестаза. Честотата при пациенти с таласемия е еднаква с тази на общата популация при възрастни – 2% [33]. Докато в общата популация се среща при възрастни над 70 г., то при пациенти с таласемия под 50 г. [33]. По-често е при болни от таласемия интермедия в сравнение с майор. Вероятно се дължи на по-дългата преживяемост [33]. Друго голямо международно проучване с българско участие, обхващащо 1 327 пациенти с таласемия съобщава за честота на хепатоцелуларния карцином при таласемия майор 1.66% и 1.96% при интермедия [34]. Най-младият пациент е на 36 г. с таласемия майор, а този с интермедия на 47 г. [34]. Лечението се извършва по протокол на гържавата, в която живее пациентът в зависимост от индивидуалните му особености и напредналост за заболяването.

### Холелитиаза

Холелитиазата е добре познато усложнение с варираща честота между 2.3% и 76% при пациентите с таласемия [35]. Няма разлика между мъжкия и женския пол [35]. Лечението е симптоматично, при тежки повтарящи се кризи може да се обсъди холецистектомия със или без спленектомия [4].

### Заклучение

С подобряване на хелаторното лечение и навлизането на неинвазивните методи за оценка и проследяване на желязното натрупването, качеството и продължителността на живот на пациентите значително се подобри. На преден план излиза мониторирането и превенцията на дългосрочните чернодробни усложнения като развитието на цироза и хепатоцелуларен карцином.

### Библиография

1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86:480-87.



2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, et al. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020 Dec;105(6):692-703.
3. Георгиев П. Дисертационен труд. Ефект на хелатиращата терапия върху желязното свърхнатоварване, чернодробната и сърдечна дисфункции при възрастни пациенти с трансфузионно зависима  $\beta$ -таласемия. МУ – Пловдив, 2020, 23.
4. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia [Internet]. 2nd Revised ed. Nicosia (CY): Thalassemia International Federation; 2008.
5. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol*. 1995 Apr;89(4):757-61.
6. Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A, et al. ESPGHAN Hepatology Committee. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Mar;60(3):408-20.
7. Хаджийски П. За и против чернодробната биопсия в детска възраст. *Педиатрия* 2020;60 (3):15-18.
8. Georgiev PG, Sapunarova KG, Goranova-Marinova VS, et al. Reduction of Liver Iron Load in Adult Patients with  $\beta$ -Thalassemia Major Treated with Modern Chelation Modalities. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020 Jun 30;62(2):265-70.
9. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging technique. *Radiology* 1999; 212: 227–34.
10. Kanbour I, Chandra P, Soliman A, et al. Severe liver iron concentrations (LIC) in 24 patients with  $\beta$ -thalassemia major: correlations with serum ferritin, liver enzymes and endocrine complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1): e2018062.
11. Porter JB, Elalfy M, Taher A, et al. Limitations of serum ferritin to predict liver iron concentration responses to deferasirox therapy in patients with transfusion-dependent thalassaemia. *Eur J Haematol* 2017; 98(3): 280–8.
12. Jarisch A, Salzmann-Manrique E, Cario H, et al. Serum ferritin is not a reliable predictor to determine iron overload in thalassaemia major patients post-hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2018; 101(6): 791–7.
13. Taher A, Nathan D, Porter JD. Evaluation of iron levels to avoid the clinical sequelae of iron overload. *Semin Hematol* 2007; 44 (Suppl 3): S2–S6.
14. The Cooley's Anemia Foundation. Position statement on MRI based hepatic iron assessment methods. <http://www.thalassemia.org/2012-position-statement-on-mri-based-hepatic-iron-assessment-methods-2>
15. Yang G, Liu R, Peng P, et al. How early can myocardial iron overload occur in beta thalassaemia major? *PLoSOne*.2014;9:e85379.
16. Berdoukas V, Nord A, Carson S, et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol*.2013;88:E283–E285.
17. Хаджиниколова М, Енчев Д, Балтов А, и съавт. Ултразвукова еластография – видове, физични аспекти на методиката и клинично приложение при опорно-двигателна система. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*.2022;60(1):10-18.
18. Комитова Т, Митова Р, Генов Й и съавт. Национални правила и препоръки за провеждане на ултразвукова еластография на черен дроб. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*.2020;28(1):3-11.
19. Di Marco V, Bronte F, Cabibi D et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in thalassaemia major patients by transient elastography (TE) - lack of interference by iron deposition. *Br J Haematol*. 2010 Feb;148(3):476-9.
20. Pipaliya N, Solanke D, Parikh P, et al. Comparison of Tissue Elastography With Magnetic Resonance Imaging T2\* and Serum Ferritin Quantification in Detecting Liver Iron Overload in Patients With Thalassemia Major. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):292-298.e1
21. Paparo F, Cevasco L, Zefiro D et al. Diagnostic value of real-time elastography in the assessment of hepatic fibrosis in patients with liver iron overload. *Eur J Radiol*. 2013 Dec;82(12):e755-61.
22. Al-Khabori M, Daar S, Al-Busafi SA, et al. Noninvasive assessment and risk factors of liver fibrosis in patients with thalassaemia major using shear wave elastography. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):183-188.
23. Prati D, Maggioni M, Milani S, et al. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia. A multicenter study of 117 cases. *Haematologica* 2004;89:1179–1186.
24. Rigamonti C, Andorno S, Maduli E, et al. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1445–1451.
25. Marsella M, Borgna-Pignatti C, Meloni A, et al. Cardiac iron and cardiac disease in males and females with transfusion-dependent thalassaemia major: a t2\* magnetic resonance imaging study. *Haematologica*. 2011;96:515–520.
26. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassaemia in adults. *Blood*. 2018 Oct 25;132(17):1781-1791.
27. Хаджийски П, Байчева М, Наџенов Х, и съавт. Иновативно лечение на хроничния С хепатит при децата с пангенотипната комбинация Glesaprevir/Pibrentasvir – невъзможното възможно днес. *Педиатрия* 2022;62 (2): 37-39.
28. Rumi MG, Di Marco V, Colombo M. Management of HCV-related liver disease in hemophilia and thalassaemia. *Semin Liver Dis*. 2018;38(2):112-120.
29. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, et al. Italian Society for the Study of Thalassemia and Haemoglobinopathies; Italian Association for the Study of the Liver. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassaemia: recommendations from an international panel. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):2875-83.
30. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassaemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100(1):17-21.
31. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170-1218.
32. Di Serafino M, Severino R, Gioioso M, et al. Paediatric liver ultrasound: a pictorial essay. *J Ultrasound*. 2020 Mar;23(1):87-103
33. Moukhadder HM, Halawi R, Cappellini MD, et al. Hepatocellular carcinoma as an emerging morbidity in the thalassaemia syndromes: A comprehensive review. *Cancer*. 2017 Mar 1;123(5):751-758
34. De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, et al. A Concise Review on the Frequency, Major Risk Factors and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in  $\beta$ -Thalasseмии: Past, Present and Future Perspectives and the ICET-A Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Jan 1;12(1):e2020006.
35. Origa R, Galanello R, Perseu L, et al. Cholelithiasis in thalassaemia major. *Eur J Haematol*. 2009 Jan;82(1):22-5.