

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-73-76

Трансфузионно-зависимый фенотип талассемии при сочетании аномалий глобиновых генов: трипликация α -глобиновых генов с β -талассемией

Е.А. Черняк, М.Е. Лохматова, С.Г. Манн, Н.А. Карамян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 04.09.2019
Принята к печати 30.03.2020

Талассемии – это группа наследственных гемолитических анемий, обусловленных количественным нарушением синтеза глобиновых цепей. У взрослого человека основной гемоглобин (HbA) состоит из 2 α - и 2 β -цепей. В норме регуляторные механизмы обеспечивают поддержание баланса между α - и не α -глобиновыми цепями в соотношении 1:1. Мутации в β -глобиновом гене, приводящие к количественному нарушению синтеза β -глобиновых цепей, приводят к развитию β -талассемии. У таких пациентов наличие сопутствующих поломок α -глобиновых генов может обуславливать вариативность клинической картины, как смягчая, так и усиливая выраженность проявлений β -талассемии. В статье описано

2 клинических случая трансфузионно-зависимой талассемии с редким генотипом: $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}/\alpha\alpha$ и β -талассемией. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: трипликация α -глобинового гена, наследственная гемоглобинопатия, β -талассемия

Черняк Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 73–76.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-73-76

Transfusion-dependent phenotype of thalassemia in case of combined carriage of globin genes abnormalities: α -globin gene triplication and β -thalassemia

Е.А. Черняк, М.Е. Лохматова, С.Г. Манн, Н.А. Карамян

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»
Received 04.09.2019
Accepted 30.03.2020

Thalassemia is a group of hereditary hemolytic anemias, caused by a quantitative violation of the globin chains synthesis. In adults, the main hemoglobin (HbA) consists of two α - and two β -chains. Normally, regulatory mechanisms maintain a balance between α - and non- α -globin chains in a 1:1 ratio. Mutations in the β -globin gene, leading to a quantitative disruption of the synthesis of β -globin chains, lead to the development of β -thalassemia. In such patients, the presence of concomitant breakdowns of α -globin genes can determine the variability of the clinical symptoms, both mitigating or increasing the severity of the manifestations of beta-thalassemia. The article describes two clinical cases of transfusion-dependent thalassemia with a rare genotype: $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}/\alpha\alpha$ and β -thalassemia. Parents gave their consent to use information about the child, including

fotos, in the article.

Key words: triplicated α -globin locus, hereditary hemoglobinopathy, β -thalassemia

Cherniak E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 73–76.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-73-76

Correspondence:

Ekaterina A. Cherniak, scientific co-worker of the department of optimizing of treatment of hematological diseases, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: ekaterina.chernyak@fccho-moscow.ru

Талассемии (от греч. *thalassa* – море и *haima* – кровь) – группа наследственных гемолитических анемий с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных количественным нарушением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав гемоглобина. В норме регуляторные механизмы обеспечивают поддер-

жание баланса между α - и β -цепями в соотношении 1:1, что обеспечивает преобладание нормального гемоглобина взрослого человека (HbA; $\alpha_2\beta_2$). Кроме того, среди нормальных фракций гемоглобина может быть представлен HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) (1,5–3,5%) и фетальный гемоглобин (HbF; $\alpha_2\gamma_2$) (до 0,5%). Развитие β -талассемии вызвано мутацией

Таблица 1

Результаты обследования пациентов с гетерозиготной β -талассемией в сочетании с гетерозиготной трипликацией α -глобинового гена ($\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}$)

Table 1

Results of patients with heterozygous β -thalassemia combined with heterozygous triplication of the α -globin gene ($\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}$)

Параметр Indicator	Пациент В., 9 лет Patient V., 9 y. o.	Пациент О., 10 лет Patient O., 10 y. o.
HBB	IVS2-654C>T в гетерозиготном состоянии IVS2-654C>T heterozygous mutation -223T>C в промоторной области в гетерозиготном состоянии Heterozygous mutation -223T>C in the promoter region of β -globin gene	CD8(-AA) [c.25_26delAA] в гетерозиготном состоянии CD8(-AA) [c.25_26delAA] heterozygous mutation
HBA	$\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}/\alpha\alpha$	$\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}/\alpha\alpha$
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male
Возраст дебюта заболевания Age of the disease debut	< 2 лет < 2 y. o.	< 2 лет < 2 y. o.
Трансфузионная зависимость Transfusion dependence	С 4 лет From 4 years old	Нет No
Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	Селезенка +3,0 см, печень +2,0 см Spleen +3.0 cm, liver +2.0 cm	Нет No

в β -глобиновом гене, в результате чего уменьшается синтез β -цепей с накоплением избыточного количества свободных α -глобиновых цепей. Поломки α -глобиновых генов обуславливают нарушение синтеза α -цепей, приводя к дисбалансу глобиновых цепей за счет снижения или повышения количества α -глобина. При этом сочетанные мутации α - и β -глобиновых генов могут оказывать взаимное влияние друг на друга, как утяжеляя, так и облегчая течение заболевания, тем самым обуславливая вариативность клинической картины.

При тяжелых формах β -талассемии основную роль в патофизиологии заболевания играет непосредственно накопление избытка α -глобиновых цепей. Свободные α -глобиновые цепи преципитируют на внутренней поверхности клеточной мембраны эритробластов, повреждая их цитоскелет и приводя к их гибели [1, 2]. Эти изменения, в свою очередь, приводят к развитию неэффективного эритропоэза. При этом у пациентов с гомозиготными/компаунд-гетерозиготными мутациями β -глобинового гена наблюдается наличие α -талассемических аллелей, способствующих уменьшению количества α -глобиновых цепей, что, как правило, обеспечивает более мягкое течение заболевания [3].

В то же время у пациентов с гетерозиготными мутациями β -глобинового гена именно дисбаланс

Таблица 2

Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов

Table 2

Results of laboratory and instrumental studies of patients

Параметр Indicator	Пациент В., 9 лет Patient V., 9 y. o.	Пациент О., 10 лет Patient O., 10 y. o.
Общий анализ крови Routine blood test		
Hb, г/л	77	93
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBC, $\times 10^{12}/l$	4,16	5,5
MCV, фл MCV, fl	57,7	51,8
MCH, пг MCH, pg	18,5	16,5
MCHC, г/л MCHC, g/l	321	319
Ретикулоциты, ‰ Reticulocytes, ‰	33,6	20,7
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ PLT, $\times 10^9/l$	378	257
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ WBC, $\times 10^9/l$	11,37	6,86
Биохимический анализ крови Blood chemistry test		
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol} / l$	52,6	6,4
Непрямой билирубин, мкмоль/л Unconjugated bilirubin, $\mu\text{mol}/l$	37,4	3
Электрофорез гемоглобина Hemoglobin electrophoresis		
HbA2, %	5,7	Н. д. Not performed
HbF, %	8,2	Н. д. Not performed
Инструментальное обследование Instrumental examination		
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости Abdominal Ultrasound	Спленомегалия 98 \times 41 мм Splenomegaly 98 \times 41 mm	Н. д. Not performed

Примечание. MCV – средний объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; Н. д. – нет данных, исследование не проводили
Note. RBC – red blood cells; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean concentration hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT – Platelets; WBC – white blood cell.

α -глобиновых цепей за счет увеличения количества α -глобиновых генов может служить предпосылкой к более тяжелому течению заболевания [4, 5].

Согласно опубликованным данным [6, 7], сочетанное наследование трипликации α -глобинового гена с гетерозиготной β -талассемией, как правило, характеризуется более выраженной анемией с более высоким содержанием HbF, в большинстве случаев не требует трансфузионной поддержки либо требует ее в ограниченный период времени, в зависимости от степени повреждения β -глобиновых генов. У пациентов с таким редким генотипом редко встречается умеренная гепатоспленомегалия, а выраженная спленомегалия описана в единичных случаях [8].

Учитывая редкое сочетание подобных генетических поломок α - и β -глобиновых генов и слож-

ность диагностики, приводим анализ 2 клинических случаев сочетания трипликации α -глобиновых генов с β -талассемией. Результаты обследования пациентов с редким талассемическим генотипом представлены в *таблицах 1 и 2*.

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент В., 9 лет. В марте 2014 г. в возрасте 4 лет 3 месяцев родителями на фоне хорошего общего самочувствия мальчика впервые было отмечено потемнение мочи. При исследовании общего клинического анализа крови выявлено снижение концентрации гемоглобина. Состояние было расценено как железодефицитная анемия и начата терапия препаратом железа (III) на основе полимальтозного комплекса гидроксида.

Через 1 мес от начала терапии, учитывая отсутствие эффекта от препарата железа, пациент направлен на консультацию к врачу-гематологу в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. При анализе амбулаторной карты было отмечено, что снижение гемоглобина отмечалось с раннего возраста, до 76–78 г/л – с 3 лет (с февраля 2013 г.). При физикальном осмотре у пациента обращала на себя внимание иктеричность кожных покровов с зеленоватым оттенком.

Из семейного анамнеза известно, что у матери и бабушки по материнской линии в течение жизни отмечалась анемия легкой степени (гемоглобин не ниже 100 г/л). Также бабушке в возрасте 35 лет была проведена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни.

Учитывая семейный анамнез и результаты проведенного обследования, у ребенка была заподозрена наследственная гемолитическая анемия.

По результатам проведенного обследования (*таблица 2*) пациенту был установлен предварительный диагноз: β -талассемия, промежуточная форма. Было выполнено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациента, методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Анализ последовательности гена β -глобина (*HBB*) показал наличие замены во втором интроне IVS2-654C>T в гетерозиготном состоянии, приводящей к β^0 -талассемии, а также наличие замены в промоторной области -223T>C в гетерозиготном состоянии, приводящей к β^{+++} -талассемии. Поскольку клинически тяжесть состояния не соответствовала выявленному генотипу, дополнительно был

проведен поиск увеличения количества α -глобиновых генов (*HBA1*, *HBA2*) методом MLPA-анализа (мультиплексная амплификация лигазносвязанных проб), что позволило обнаружить трипликацию α -глобинового гена ($\alpha\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}$). Таким образом, у ребенка трансфузионно-зависимый фенотип талассемии имеет редкий генотип – $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}/\alpha\alpha$ в сочетании с компаунд-гетерозиготностью IVS2-654C>T/-223T>C.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент О., 10 лет. Из семейного анамнеза известно, что у отца выявлена анемия легкой степени, у старшего брата и матери гемограмма без особенностей. У ребенка с раннего возраста отмечено незначительное снижение гемоглобина, периодически получал терапию препаратами железа – без эффекта.

В 2010 г. в возрасте 2 лет ребенок консультирован в Российской детской клинической больнице (Москва), по результатам проведенного обследования установлен диагноз: малая форма β -талассемии. По результатам молекулярно-генетического исследования методом прямого секвенирования при анализе последовательности гена *HBB* выявлена мутация CD8(-AA) [c.25_26delAA] в гетерозиготном состоянии, что клинически проявляется малой формой β -талассемии.

В июле 2013 г. у мальчика в гемограмме обнаружено снижение гемоглобина до 84 г/л, в связи с чем ребенок был впервые консультирован гематологом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Учитывая несоответствие между тяжестью анемии и установленным диагнозом – малая форма β -талассемии – принято решение о необходимости проведения молекулярно-генетического исследования количества α -глобиновых генов методом MLPA. По результатам проведенного исследования у мальчика также выявлена трипликация α -глобиновых генов ($\alpha\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}/\alpha\alpha$), что в сочетании с гетерозиготностью по β^0 -талассемии приводит к фенотипическим проявлениям промежуточной формы β -талассемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первом клиническом случае заболевание характеризуется тяжелым, трансфузионно-зависимым течением, что обусловлено именно сочетанием компаунд-гетерозиготной β -талассемии с трипликацией α -глобинового гена, в результате чего дисбаланс α -и β -глобиновых цепей резко усилился, что и реализовалось в утяжелении

клинического течения заболевания – большой форме β -талассемии.

У второго из рассмотренных в данной статье пациентов редкий генотип $\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}/\alpha\alpha$ в сочетании с гетерозиготностью по CD8(-AA) приводит также к утяжелению клинического течения – промежуточной форме β -талассемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические наблюдения иллюстрируют важность проведения полного молекулярно-генетического обследования пациентов с наследственными гемоглобинопатиями.

Особую настороженность стоит проявлять при нетипичном течении заболевания у пациента и

отсутствии корреляции между фенотипом и результатами стандартных лабораторных исследований (электрофорез фракций гемоглобина, молекулярно-генетическое исследование гена *HBB*).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Cherniak E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3852-9634>

Lokhmatova M.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4222-2915>

Mann S.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-5196>

Karamjan N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

Литература

1. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. Под ред. Румянцев А.Г., Токарева Ю.Н., Сметаниной Н.С. М.: Практическая медицина; 2015. 448 с.
2. Weatherall D.J., Clegg J.B. The Thalassemia Syndromes. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1981.
3. Wainscoat J.S., Kanavakis E., Wood W.G., Letsky E.A., Huehns E.R., Marsh G.W., et al. Thalassemia intermedia in Cyprus: the interaction of α - and β -thalassaemia. Br J Haematol 1983; 53 (3): 411–6. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1983.tb02041.x
4. Sampietro M., Cazzola P., Cappellini M.D., Fiorelli G. The triplicated alpha-gene locus and heterozygous beta thalassaemia: a case of thalassaemia intermedia. Br J Haematol 1983; 55 (4): 709–10. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1983.tb02854.x
5. Galanello R., Ruggeri R., Paglietti E., Addis M., Melis M.A., Cao A. A family with segregating triplicated alpha globin locus and beta thalassaemia. Blood 1983; 62 (5): 1035–40.
6. Traeger-Synodinos J., Kanavakis E., Vrettou C., Maragoudaki E., Michael T., Metaxotou-Mavromati A., Kattamis C. The Triplicated Alpha-Globin Gene Locus in Beta-Thalassaemia Heterozygotes: Clinical, Haematological, Biosynthetic and Molecular Studies. Br J Haematol 1997; 95 (3): 467–71. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1939.x
7. Mehta P.R., Upadhye D.S., Sawant P.M., Gorivale M.S., Nadkarni A.H., Shanmukhaiah C., et al. Diverse phenotypes and transfusion requirements due to interaction of β -thalassemias with triplicated α -globin genes. Ann Hematol 2015; 94 (12): 1953–8. DOI: 10.1007/s00277-015-2479-8
8. Wang C., Amato D. Chronic and severe haemolytic anaemia caused by co-inheritance of beta-thalassaemia and triplicated alpha-globin genes. Br J Haematol 2007; 137 (6): 489. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06575.x
9. Li C.K. New trend in the epidemiology of thalassaemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 39: 16–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.013