

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences	
	Official website: www.medicisciences.com	

The treatment methods of sickle cell anemia

Paulius Bajerčius¹

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Abstract

Sickle cell disease is a group of genetic disorders where a mutation in the affected person's hemoglobin formation occurs resulting in a sickle-like deformation of erythrocytes. Having two copies of the abnormal allele results in sickle cell anemia. The disease can cause numerous local and systemic complications as well as a generally reduced life expectancy. Due to the origin of the disease and the large number of possible symptoms and complications, treatment and management is lifelong, difficult, and consists of a wide variety of different methods. These methods can be categorized according to the focus of treatment, such as a complication, a symptom, preventative treatment, or an aim to cure the disease as a whole.

Keywords: Sickle cell anemia, complications, treatment.

Pjautuvinės anemijos gydymo metodai

Paulius Bajerčius¹

¹*Vilniaus universiteto medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Pjautuvinų ląstelių ligos – grupė genetinių sutrikimų, pasižyminčių mutacija sutrikimą turinčio asmens hemoglobine, dėl ko eritrocitai deformuojasi į pjautuvo formos ląsteles. Dviejų mutavusių alelių turėjimas pasireiškia pjautuvine anemija. Ši liga gali sukelti daugybę lokalių bei sisteminių komplikacijų ir dažniausiai sutrumpina gyvenimo trukmę. Dėl ligos kilmės bei daugelio galimų simptomų bei komplikacijų, gydymas trunka visą gyvenimą, yra sudėtingas bei sudarytas iš daugybės skirtingų metodų. Šie gydymo metodai gali būti skirstomi pagal gydymo tikslą (simptomo, komplikacijos gydymas, arba pačios ligos bei profilaktinis gydymas).

Raktažodžiai: Pjautuvinų ląstelių anemija, komplikacijos, gydymas.

Įvadas

Pjautuvinų ląstelių liga - tai grupė autosominiu recesyviniu būdu perduodamų ligų, pasižyminčių nukleotidų mutacija 11 chromosomos šeštoje pozicijoje beta-globino subvienete, kuriame glutamino rūgštis yra pakeista į valiną, todėl pakinta globinų grandinės savybės. Kartu su tokiais faktoriais kaip hipoksija, dehidratacija, šaltis, stresas bei infekcijos, tai sukelia įvairius eritrocitų fizinių savybių pokyčius ir veda prie ligos simptomų(1). Ligą svarbu pradėti diagnozuoti bei gydyti kuo anksčiau, dėl daugelio galimų komplikacijų. Jos gali būti sunkios, galimai mirtinos, ir pasireiškia ženkliai suprastėjusia gyvenimo kokybe bei gyvenimo trukme. Tiek prevencinis, tiek simptominis, tiek komplikacijų multikombinuotas gydymas lemia kur kas geresnę prognozę. Liga gali būti visiškai pagydyta atlikus kamieninių hemopoetinių kaulų čiulpų ląstelių transplantaciją(2).

SIMPTOMINIS BEI KOMPLIKACIJŲ GYDYMAS

Skausmo malšinimas

Vienas iš pagrindinių pjautuvinės anemijos simptomų yra būklė, vadinama pjautuvinų ląstelių krize. Tai grupė būklių, kurios visos pasižymi ūmaus skausmo įvykiais: vazo-okliuzine krize, aplastine krize, blužnies sekvestracijos krize, hiperhemolitinė krize, daktilitu bei ūmiu krūtinės sindromu(1). Vazo-

okliuzinė krizė yra sukelta eritrocitų deformacijos, mikrovaskulinės okliuzijos ir audinių išemijos/reperfuzijos. Pagrindiniai simptomai yra skausmas ir karščiavimas. Dažniausiai gydoma farmakologinių (analgetikais) bei nefarmakologinių (oraline hidracija, skysčių infuzija, šiluma, masažu bei elgesio terapija) metodų kombinacija(2). Analgetinis gydymas gali būti skirstomas į tris kategorijas pagal skausmo stiprumą: silpnam skausmui skiriami neopioidiniai vaistai su arba be adjuvantų, vidutiniam skausmui skiriami silpni opioidai su arba be neopioidinių vaistų bei adjuvantų, o stipriam skausmui skiriami stiprūs opioidai su arba be neopioidinių vaistų bei adjuvantų. Naudojami neopioidiniai analgetikai (pvz., nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo bei acetaminofenas), silpni opioidai (pvz., kodeinas bei tramadolis), stiprūs opioidai (pvz., morfinas bei fentanilis). Pagal klinikinę situaciją gali būti pasirinkti skirtingi adjuvantai, pavyzdžiui antidepresantai (amitriptilinas), antikonvulsantai (karbamazepinas, natrio valproatas bei gabapentinas neuropatiniam skausmui), raumenų relaksantai (diazepamas), antispazminiai vaistai (hioscino butilbromidas) bei kortikosteroidai (deksametazonas bei prednizolonas skausmui susijusiam su uždegimu)(3). Įprastinis gydymo planas išlieka pakopinis simptominis skausmo malšinimas su didėjančiomis neopioidinių bei opioidinių vaistų dozėmis(4).

Kraujo transfuzijos

Kraujo transfuzijos yra vienas pagrindinių pjautuvinių ląstelių anemijos gydymo metodų. Jis yra dažniausiai vykdomas krizės metu ir yra skirtas sumažinti pjautuvinių ląstelių kiekį kraujotakoje, taip išvengiant komplikacijų, tokių kaip insultas(5). Kitas dažnas transfuzijos metodas yra mainų transfuzija, kurios pranašumas yra sumažintas viskozitetas bei geležies kaupimas. Tai yra itin naudinga gydant ūmios krizės metu. Kraujo transfuzijos indikacijos: ūmi anemija, ūmus išeminis insultas, ūmi skausminė krizė, ūmus krūtinės sindromas, ūmus priapizmas, dauginis organų pažeidimas, ūmi pjautuvinių ląstelių hepatopatija bei sunkus sepsis(6).

Organų pakenkimas

Ūmus pjautuvinių ląstelių krizės epizodas gali sukelti išemiją, ūmų arba lėtinį organų pažeidimą bei nekrozę, dažniausiai smegenyse (insultas, neurokognityviniai sutrikimai), ir inkstuose (pjautuvinių ląstelių nefropatija)(7). Kiti organai, tokie kaip kepenys, blužnis, kaulai, plaučiai bei sąnariai, taip pat gali būti pažeisti(8). Organų pakenkimas turi kombinuotą hemolizės bei azoto monoksido nepakankamumo etiologiją(7). Gydymo strategija priklauso nuo pažeisto organo arba sistemos, tačiau prevenciniai metodai (hidroksikarbamidas, transfuzinė terapija ir kt.) dažnai naudojami stabdyti tolimesnės žalos progresiją, tuo tarpu ūmus blužnies pažeidimas (blužnies sekvestracija) yra indikacija blužnies šalinimui. Po operacijos padidėja bakterinės infekcijos rizika(8).

Ūmus krūtinės sindromas

Ūmus krūtinės sindromas yra sunki ir pavojinga komplikacija bei dažniausia mirties priežastis sergantiems pjautuvinių ląstelių anemija(9). Įprastai šią komplikaciją sukelia uždegimas dėl plaučių infekcijos (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiracinis sincinis virusas (RSV), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), kuris dėl hipoksijos lemia vazo-okliuzinę krizę. Kartais vazo-okliuzinė krizė ištinka prieš infekciją, kitais atvejais sindromą sukelia riebalų embolas(10). Ankstyvas agresyvus kombinuotas mainų transfuzijos terapijos,

infuzinės terapijos, deguonies terapijos, analgezijos (pakopinis) bei antibiotikoterapijos (trečiosios kartos cefalosporinų ir makrolidų nuo 7 iki 10 dienų) gydymas yra efektyviausias, todėl svarbu atidžiai stebėti ir greitai atpažinti ūmų krūtinės sindromą. Per didelė analgezija gali sukelti hipoventiliaciją bei hipoksiją, taip toliau pasunkindama esamus simptomus, todėl ją reikia skirti atsargiai(9).

Daktilitas

Dar žinomas kaip plaštakos-pėdos sindromas, daktilitas yra viena iš anksčiausių ligos pasireiškimo formų. Vieno tyrimo duomenimis, 43% vaikų su pjautuvinių ląstelių anemija iki 2 metų amžiaus buvo diagnozuotas daktilitas, ypač šaltuoju sezonu(11). Tai yra vazo-okliuzinės krizės padarinys, pasireiškiantis ištinusiomis bei skausmingomis plaštakomis ir pėdomis, karščiavimu, bei sumažėjusiu mobilumu. Daktilitas trunka apie 2 savaites, todėl gydymas yra tik simptominis – analgezija (pakopinė), lovos režimas, imobilizacija bei šiluma diskomfortui mažinti(12).

PREVENGINIAI GYDYMO METODAI

Hidroksikarbamidas

Hidroksikarbamidas – tai mielosupresantas su įrodytu pjautuvinių ląstelių krizės skausmingų epizodų trumpinimo bei retinimo efektyvumu(13). Pjautuvinės anemijos atveju, hidroksikarbamidas indukuoja fetalinio hemoglobino produkciją bei pagerina eritrocitų morfologiją, sumažina cirkuliuojančių leukocitų bei retikulocitų kiekį, sumažina hemolizę, ir yra manoma, kad indukuoja azoto monoksido produkciją(14). Tačiau, hidroksikarbamidas dėl savo mielosupresinių savybių turi daug šalutinių poveikių, pvz., virškinimo trakto sutrikimai, galvos skausmas bei mielosupresinis poveikis, labiausiai pasireiškiantis neutropenija(13). Vis dėlto, gydymas hidroksikarbamidu yra įrodytas kaip kliniškai efektyvus bei sumažinantis mirtingumą ir hospitalizacijų skaičių tiek vaikams, tiek suaugusiems(14).

Krizanlizumabas

Krizanlizumabas yra naujas imunoterapinis vaistas (antikūnas), kurio taikinytis yra adhezijos molekulė P-selektinas(15). Ši molekulė, esanti

kraujagyslių endotelio ląstelių paviršiuje, yra susijusi su vazookliuzinėmis krizėmis(16). Vieno tyrimo duomenimis, krizanlizumabo terapija sumažino pjautuvinių ląstelių krizių kiekį 45,3% lyginant su placebo grupe, o taip pat pasireiškė mažai šalutinių poveikių(15).

Profilaktinė antibiotikoterapija

Pjautuvinė anemija pasireiškia nusilpusiu imunitetu dėl sumažėjusios blužnies funkcijos arba pašalintos blužnies. Tai padidina bakterinių, ypač pneumokokinių, infekcijų riziką vaikams iki 5 metų, tuo tarpu vyresniame amžiuje šių infekcijų dažnis krenta(17). Būtent todėl vaikams iki 5 metų rekomenduojama profilaktinė penicilino terapija dukart per dieną(18).

Maliarijos profilaktika

Turint dvi mutavusio ligos alelio kopijas imlumas maliarijai padidėja dėl blužnies disfunkcijos bei padidėjusios anemijos, todėl profilaktika rekomenduojama, jei sergantis asmuo gyvena endeminėje maliarijos zonoje(19). Tipiniai vaistai maliarijai gydyti yra proguanilas, pirimetaminas bei meflokvinas(20). Proguanilas, palyginti su pirimetaminu, labiau sumažina vidutinį parazitų tankį, todėl yra efektyvesnis(21). Palyginti su meflokvinu, atovakvono/proguanilo kombinacija turi panašų poveikį, tačiau yra geriau toleruojama(22).

L-glutaminas

L-glutaminas yra aminorūgštis, naudojama sintezuoti baltymus žmogaus organizme. L-glutaminas klasifikuojamas kaip sąlyginai nepakeičiama aminorūgštis, kadangi dažniausiai žmogaus organizmas reikalingus kiekius gali susintezuoti pats, tačiau šis sintezavimas ligos metu gali sutrikti(23). Daugelis tyrimų parodė, kad valgomųjų l-glutamino miltelių (Endari) vartojimas sumažina pjautuvinių ląstelių krizės hospitalizacijų kiekį, trukmę bei ūmaus krūtinės sindromo sergamumą(24–26).

Išgydantis gydymas

Alogeninė hemopoeitinių kamieninių ląstelių transplantacija yra patvirtintas būdas išgydyti pjautuvinę anemiją(27). Panaudojus HLA tapataus brolio arba sesers kilmės transplantą kombinuojant kartu su prieštransplantine busulfano, ciklofosfamido

bei antitimocitinio globulino terapija, liga vaikams išgydoma 80% atvejų(28). Tačiau, po alogeninės hemopoeitinių kamieninių ląstelių transplantacijos gali pasireikšti daug komplikacijų, tokių, kaip transplanto atmetimas, transplanto prieš šeimininką liga bei organų pakenkimas(29). Dar viena problema yra tapačių transplantų nepakankamas kiekis bei prieinamumas(27). Tik maža dalis pacientų sergančių pjautuvinių ląstelių anemija turi HLA tapatų donorą(28). Vieno tyrimo duomenimis, iš 112 tirtų pacientų, tik 24 rado HLA tapatų donorą, o 4 iš jų vis tiek nebuvo tapatūs dėl ABO grupės nesutapimo(30). Naudojant netapataus donoro transplantą, tiek sergamumas, tiek mirtingumas padidėja(27). Prognozė atlikus HLA tapataus donoro transplantaciją: 5 metų išgyvenamumas be ūmių įvykių yra 91,4 %, o bendras išgyvenamumas yra 92,9%(31). Tiek pati procedūra, tiek jos padariniai potencialiai gali sukelti daug žalos, todėl kamieninių ląstelių transplantacija nėra rutiniškai rekomenduojama kiekvienam pacientui sergančiam pjautuvinių ląstelių anemija. Alogeninės hemopoeitinių kamieninių ląstelių transplantacijos indikacijos priklauso nuo donoro-recipientų tapatumo, tačiau joms dažniausiai priskiriamos įvairios pjautuvinių ląstelių anemijos komplikacijos, tokios kaip insultas, ūmus krūtinės sindromas, vazookliuzinė krizė, plautinė hipertenzija, triburio vožtuvo regurgitacija (srovės greitis >2,5 m/s), osteonekrozės arba avaskulinė nekrozė, raudonųjų kraujo ląstelių autoimunizacija, tylusis insultas (ypač su mąstymo sutrikimu), rekurentinis priapizmas, padidėjęs matuojamos srovės greitis transkranijinio doplerio echoskopijoje bei pjautuvinių ląstelių nefropatija. HLA tapataus, tačiau negiminingo donoro kilmės transplanto transplantacija turi mažiau indikacijų (insultas, padidėjęs matuojamos srovės greitis transkranijinio doplerio echoskopijoje, kartotinis sunkiai gydomas ūmus krūtinės sindromas, raudonųjų kraujo ląstelių autoimunizacija su neefektyvia intervencija, plautinė hipertenzija, indikacija aukšto dažnio transfuzijų terapijai), kadangi tokio tipo transplantacija turi didesnius tolimesnio sergamumo bei mirštamumo rodiklius. Galiausiai, HLA netapataus arba haploidentiško donoro kilmės transplanto transplantacija turi tik kelias indikacijas – kartotiniai insultai nepaisant adekvačios transfuzinės terapijos, nesugebėjimas toleruoti indikuoto gydymo, raudonųjų kraujo ląstelių

autoimunizacija, sunkūs vazo-okliuzinės krizės epizodai bei hidroksikarbamido netolerancija(29).

Išvados

Pjautuvinės anemijos gydymas yra sudarytas iš daugybės skirtingų metodų ir priklauso nuo sergančiojo būklės, simptomų bei pasireiškusių komplikacijų. Tiek simptomai, tiek komplikacijos gali būti grėsmingos gyvybei, todėl svarbus ne tik greitas jų diagnozavimas ir gydymas, bet kartu ir prevenciniai metodai. Liga gali būti išgydoma atlikus kaulų čiulpų hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją, tačiau geriausiems rezultatams reikalingas tinkamas donoro-recipientų tapatumas ir tinkamos indikacijos.

Literatūra

- Borhade MB, Kondamudi NP. Sickle Cell Crisis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Oct 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526064/>
- McGann PT, Nero AC, Ware RE. Current Management of Sickle Cell Anemia. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Oct 26];3(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721270/>
- Staff WHO, Organization WH. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. World Health Organization; 1996.
- Richard RE. The management of sickle cell pain. Curr Pain Headache Rep. 2009 Aug;13(4):295–7.
- Drasar E, Igbineweka N, Vasavda N, Free M, Awogbade M, Allman M, et al. Blood transfusion usage among adults with sickle cell disease - a single institution experience over ten years. Br J Haematol. 2011 Mar;152(6):766–70.
- Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):625–31.
- Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):435–9.
- Bender MA. Sickle Cell Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Oct 31]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>
- Friend A, Girzadas D. Acute Chest Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Nov 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441872/>
- Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2017 Dec 1;30(4):191–201.
- Stevens MC, Padwick M, Serjeant GR. Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease. Clin Pediatr (Phila). 1981 May;20(5):311–7.
- AlDallal S. Dactylitis: A Complication in Patients With Sickle Cell Disease. :5.
- Agrawal RK, Patel RK, Shah V, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in Sickle Cell Disease: Drug Review. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014 Jun;30(2):91–6.
- McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: What have we learned and what questions still remain? Curr Opin Hematol. 2011 May;18(3):158–65.
- Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017 02;376(5):429–39.
- Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel

- targeted therapies. *Blood*. 2013 Dec 5;122(24):3892–8.
17. Cober MP, Phelps SJ. Penicillin Prophylaxis in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2010;15(3):152–9.
 18. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014 | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2020 Nov 1]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/all-publications-and-resources/evidence-based-management-sickle-cell-disease-expert-0>
 19. Luzzatto L. Sickle Cell Anaemia and Malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct 3 [cited 2020 Nov 1];4(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499995/>
 20. Malaria chemoprophylaxis in sickle cell disease. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/17054173>
 21. Eke FU, Anochie I. Effects of pyrimethamine versus proguanil in malarial chemoprophylaxis in children with sickle cell disease: a randomized, placebo-controlled, open-label study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003 Sep;64(8):616–25.
 22. Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD, et al. Atovaquone-Proguanil versus Mefloquine for Malaria Prophylaxis in Nonimmune Travelers: Results from a Randomized, Double-Blind Study. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):1015–21.
 23. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev*. 1990 Aug;48(8):297–309.
 24. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):226–35.
 25. Cieri-Hutcherson NE, Hutcherson TC, Conway-Habes EE, Burns BN, White NA. Systematic Review of l-glutamine for Prevention of Vaso-occlusive Pain Crisis in Patients with Sickle Cell Disease. *Pharmacotherapy*. 2019;39(11):1095–104.
 26. Commissioner O of the. FDA approves new treatment for sickle cell disease [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cited 2020 Nov 3]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-sickle-cell-disease>
 27. Ashorobi D, Bhatt R. Bone Marrow Transplantation In Sickle Cell Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Oct 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538515/>
 28. Bolaños-Meade J, Brodsky RA. Blood and marrow transplantation for sickle cell disease: Is less more? *Blood Rev*. 2014 Nov;28(6):243–8.
 29. Shenoy S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. *Ther Adv Hematol*. 2013 Oct;4(5):335–44.
 30. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2309–17.
 31. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1548–56.