

Letter to Editor Osteoporosis in Transfusion Dependent Thalassemia



Mozhgan Hashemieh¹

1. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



Citation: Hashemieh M. [Osteoporosis in Transfusion Dependent Thalassemia (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2019; 22(5):2-5. <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.5.2>

<https://doi.org/10.32598/JAMS.22.5.2>

Extended Abstract

Introduction

β-thalassemia syndromes are the most prevalent quantitative hereditary hemoglobinopathies in the world. One of the most debilitating complications in thalassemia patients is osteoporosis and osteopenia which predisposes them to skeletal pain and pathologic fractures. Osteoporosis was more prevalent in patients with thalassemia intermedia compared to thalassemia major. Osteoporosis in thalassemia is a multifactorial and complex disorder and different factors such as accelerated hemato-poiesis, marrow expansion, presence of diabetes, hypothyroidism, hypoparathyroidism, hypogonadism, delay in sexual maturation and excess iron have been identified as main etiologies. Regular transfusion, hormone replacement therapy, adequate intake of calcium and vitamin D and physical activity could reduce the rate of osteoporosis in these patients. Nowadays bisphosphonates have been used to manage thalassemia – associated osteoporosis. Another drug is Denosumab or Prolia which is a strong inhibitor of bone resorption and a monoclonal inhibitor against RANKL. The efficacy of this drug in recent articles has been studied.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles were considered in this article.

* Corresponding Author:

Mozhgan Hashemieh, MD.

Address: Department of Pediatric Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 73430000

E-mail: mozhganhashemieh@gmail.com

Funding

This study was supported by Shahid Beheshti University

Authors' contributions

The author had writing standards based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Publishers.

Conflicts of interest

The author declare no conflict of interest

استئوپوروز در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

مژگان هاشمیه^۱

۱. گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

مقدمه

سندرم‌های بتای تالاسمی شایع‌ترین نوع هموگلوبینوپاتی ارثی کمی در سراسر جهان محسوب می‌شوند [۱]. کاهش یا فقدان سنتز زنجیره‌های بتا، علامت مشخص بیماری بتای تالاسمی محسوب می‌شود که منجر به فزونی زنجیره‌های آلفا می‌شود. این زنجیره‌های آلفا، ناپایدار هستند و در داخل سلول‌های رده اریتروئید رسوب می‌کنند. این رسوب منجر به مرگ زودرس گلبول‌های قرمز و در نتیجه همولیز می‌شود. تظاهرات بالینی از همان ابتدای شیرخوارگی ظاهر می‌شود و در نهایت بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و همچنین برخی از بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا به تزریق خون وابسته می‌شوند [۲].

تزریق خون منظم و همچنین استفاده از داروهای شلاتور آهن ارکان اصلی پروتکل درمانی هستند که منجر به افزایش طول عمر این بیماران می‌شوند [۳]. ازدیاد طول عمر بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون، منجر به بروز برخی عوارض خاص از قبیل اضافه‌بار آهن در میوکارد، هموسیدروز کبد، اختلالات آندوکراین، استئوپوروز و همچنین اختلال در عملکرد ارگان‌های حیاتی می‌شود [۴]. کشور ایران روی نوار تالاسمی واقع شده، اما خوشبختانه برنامه کشوری پیشگیری از تالاسمی از سال ۱۳۷۶ در ایران آغاز شده است [۵].

یکی از مهم‌ترین عوارض ناتوان‌کننده بیماری تالاسمی کاهش تراکم توده استخوانی است که بیماران را مستعد دردهای اسکلتی و شکستگی‌های پاتولوژیک می‌کند. استئوپوروز و استئوپنی در تالاسمی در حقیقت یک اختلال پیچیده و مولتی فاکتوریال محسوب می‌شود که فاکتورهای عدیده‌ای از جمله افزایش هماتوپوئز، توسعه مغز استخوان، دیابت، کم‌کاری تیروئید، کم‌کاری پاراتیروئید، کم‌کاری گونادها، تأخیر در تکامل جنسی و اضافه‌بار

آهن همگی جزء عوامل مهم اتیولوژیک آن محسوب می‌شوند [۶]. تقریباً حدود ۴۰ الی ۵۰ درصد از بیماران تالاسمی ماژور علی‌رغم درمان‌های مطلوب، دچار کاهش تراکم توده استخوانی می‌شوند [۷]. میزان بروز شکستگی در بیماران تالاسمی دچار استئوپوروز به صورت تقریبی در حدود ۲۰ درصد است [۸].

روش‌های حساس و قابل اعتماد متعددی برای ارزیابی توده استخوانی در دسترس است. یکی از تکنیک‌هایی که جهت اندازه‌گیری دانسیته استخوانی (BMD) به کار می‌رود روش دگزا است که در آن تراکم استخوانی ستون فقرات کمری، گردن استخوان فمور و ناحیه ساعد مورد سنجش قرار می‌گیرد [۹]. در یک مطالعه بزرگ مقطعی که در ایران روی ۲۳۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور و ۸۷ بیمار مبتلا به تالاسمی اینترمدیا با میانگین سنی 29 ± 8 سال انجام شد، مشخص شد که ۱۰/۷ درصد بیماران در ستون فقرات کمری، ۱۱ درصد در گردن استخوان فمور و ۴۳/۹ درصد در هر دو منطقه دچار استئوپوروز بوده‌اند. در مابقی بیماران، ۱۸/۷ درصد دچار استئوپنی و ۱۵/۷ درصد نرمال بودند. استئوپوروز در بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا به مراتب شایع‌تر از بیماران تالاسمی ماژور است. همچنین سن بالاتر، سابقه ترانسفوزیون طولانی‌تر و افزایش فاصله بین دو تزریق خون، دارای وابستگی مثبت با استئوپوروز هستند [۶].

ارزیابی BMD معمولاً در مقایسه با داده‌های نرمال صورت می‌گیرد و سپس مقادیر مربوطه بر اساس انحراف معیار نمایش داده می‌شوند. T score در حقیقت یک انحراف معیار بر اساس سن است؛ در صورتی که Z score در افراد نرمال جوان به کار گرفته می‌شود. بنابراین از T score می‌توان برای گزارش BMD در خانم‌ها بعد از سن یائسگی و در آقایان بالای ۵۰ سال استفاده

1. DEXA

* نویسنده مسئول:

مژگان هاشمیه

نشانی: تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان.

تلفن: ۰۰۰ ۷۳۴۳۰۰۰ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: mozhganhashemih@gmail.com



نتیجه‌گیری

یکی از مهم‌ترین عوارض ناتوان‌کننده بیماری تالاسمی، استئوپوروز و استئوپنی است که این بیماران را مستعد به دردهای اسکلتی و شکستگی‌های پاتولوژیک می‌کند. استئوپوروز در بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا به مراتب شایع‌تر از بیماران تالاسمی ماژور است. همچنین سن بالاتر، سابقه ترانسفوزیون طولانی‌تر و افزایش فاصله بین دو تزریق خون، دارای وابستگی مثبت با استئوپوروز هستند. تشخیص سریع و درمان به‌موقع در این بیماران می‌تواند از بروز شکستگی‌های پاتولوژیک جلوگیری کند. امروزه داروهای متعلق به خانواده بی‌فسفونات‌ها و همچنین داروی دنوزوما ب، دارای جایگاه ویژه‌ای در درمان استئوپوروز بیماران تالاسمی است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

همه اصول اخلاقی در این مقاله رعایت شده است.

حامی مالی

این مقاله با همکاری دانشگاه شهید بهشتی تهیه شده است.

مشارکت‌نویسندگان

نویسنده معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بود.

تعارض منافع

نویسنده تصریح می‌کند هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

کرد. در خانم‌ها قبل از سن یائسگی و در آقایان تالاسمیک کمتر از ۵۰ سال بهتر است از Z score به جای T score استفاده شود [۸]. بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، استئوپوروز زمانی رخ می‌دهد که شاخص تراکم توده استخوانی به اندازه ۲/۵ برابر انحراف معیار و یا بیشتر در زیر میانگین بانوان سالم جوان و یا T score کمتر از ۲/۵- انحراف معیار باشد. اگر T score بین ۱- و یا ۲/۵- انحراف معیار باشد، بدین معناست که استئوپنی وجود دارد. استئوپوروز شدید زمانی رخ می‌دهد که همراه با استئوپوروز حداقل یک مورد و یا بیشتر شکستگی پاتولوژیک ثابت‌شده وجود داشته باشد [۱۰].

تزریق خون منظم، استفاده از هورمون‌های جنسی، مصرف کافی کلسیم و ویتامین D و فعالیت فیزیکی همگی قادر هستند که میزان بروز استئوپوروز را در این بیماران کاهش دهند [۱۱]. در سال‌های اخیر بی‌فسفونات‌ها جهت درمان استئوپوروز در بیماران تالاسمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این داروها سبب مهار بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها می‌شوند. Zoledronate و Alendronate دو داروی شناخته‌شده در این گروه دارویی محسوب می‌شوند. Zoledronate به مراتب از Alendronate در درمان استئوپوروز و کاهش خطر شکستگی در این بیماران مؤثرتر است [۱۲].

Clodronate و Neridronate دارای اثرات مشابهی با Alendronate هستند [۱۱]. دُز متداول داروی Zoledronate یا همان زومتا، چهار میلی‌گرم، هر سه ماه یک‌بار به مدت یک سال است. کلسی تونین دیگر جایی در درمان استئوپوروز ندارد. بر اساس نتایج حاصل‌شده از مطالعات انجام‌شده بر روی زنان یائسه مبتلا به استئوپوروز، مدت‌زمان درمان اولیه با Zoledronate معادل سه سال و با بی‌فسفونات‌های خوراکی پنج سال است [۱۳]. Denosumab یک مهارکننده قوی مونوکلونال بازجذب استخوان است که مکانیسم اثر آن علیه RANKL است. در بیماران تالاسمی سطح RANKL افزایش می‌یابد [۱۴].

اخیراً اثرات مثبت این دارو در چندین مقاله مورد بحث قرار گرفته است [۱۵، ۱۶]. در بیماران مبتلا به تالاسمی دچار استئوپوروز هیچ مطالعه مستقیمی راجع به مقایسه اثرات درمانی Denosumab و بی‌فسفونات‌ها وجود ندارد و حتی این امکان وجود دارد که داروی Denosumab دارای اثربخشی مطلوب‌تر و تحمل‌پذیری بهتری باشد. بر خلاف بی‌فسفونات‌های خوراکی تزریق زیرجلدی داروی مذکور عوارض گوارشی دربر نخواهد داشت و در عین حال همراه با فارماکوکینتیک بهتری است [۱۷].

داروی دیگر Strontium ranelate است که هم از طریق کاهش بازجذب استخوانی و هم از طریق تسریع تشکیل بافت استخوانی عمل می‌کند [۱۸]. اثرات بارز و قابل ملاحظه این دارو در یک مطالعه کنترل‌شده تصادفی روی خانم‌های مبتلا به تالاسمی ماژور در بعد از سنین یائسگی نمایش داده شده است [۱۹].

References

- [1] Yesilipek MA. Stem cell transplantation in hemoglobinopathies. *Hemoglobin*. 2007; 31(2):251-6. [DOI:10.1080/03630260701297196] [PMID]
- [2] Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatr Radiol*. 2007; 37(12):1191-200. [DOI:10.1007/s00247-007-0567-1] [PMID] [PMCID]
- [3] Azarkeivan A, Hashemieh M, Shirkavand A, Sheibani K. Correlation between heart, liver and pancreas hemosiderosis measured by mri t2* among thalassaemia major patients from Iran. *Arch Iran Med*. 2016; 19(2):96-100.
- [4] Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassaemia syndromes. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Fisher DE, Look AT, Lux SE, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
- [5] Hashemieh M, Timori Naghadeh H, Tabrizi Namini M, Neamatzadeh H, Hadipour Dehshal M. The Iran thalassaemia prevention program: Success or failure? *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2015; 5(3):161-6.
- [6] Hashemieh M, Azarkeivan A, Radfar M, Saneifard H, Hosseini-Zijoud SM, Noghabaei G, et al. Prevalence of osteoporosis among thalassaemia patients from Zafar adult thalassaemia clinic, Iran. *Iran J Blood Cancer*. 2014; 6(3):143-8.
- [7] Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassaemia. *Ped Endocrinol Rev*. 2008; 6(Suppl. 1):86-93.
- [8] Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassaemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1368(1):73-81. [DOI:10.1111/nyas.13041] [PMID]
- [9] Cefalu CA. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(3):341-9. [DOI:10.1185/03007990312503062] [PMID]
- [10] Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017; 4(1):46-56. [DOI:10.5152/eur-jrheum.2016.048] [PMID] [PMCID]
- [11] Tsartsalis AN, Lambrou GI, Tsartsalis D, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, et al. The role of bisphosphonates in the management of thalassaemia-induced osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2018; 17(2):153-66. [DOI:10.1007/s42000-018-0019-3] [PMID]
- [12] Byun JH, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon BH, Ha YC. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: An update meta-analysis. *J Bone Metab*. 2017; 24(1):37-49. [DOI:10.11005/jbm.2017.24.1.37] [PMID] [PMCID]
- [13] Dede AD, Trovas G, Chronopoulos E, Triantafyllopoulos IK, Dontas, Papaioannou N, et al. Thalassaemia-associated osteoporosis: A systematic review on treatment and brief overview of the disease. *Osteoporos Int*. 2016; 27(12):3409-25. [DOI:10.1007/s00198-016-3719-z] [PMID]
- [14] Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, et al. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassaemia-induced osteoporosis: New pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(5):722-7. [DOI:10.1359/jbmr.040113] [PMID]
- [15] Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Be-dair EM, AbdelGawad M. Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denosumab on beta thalassaemia major-induced osteoporosis. *Indi J Endocrinol Metab*. 2014; 18(4):546-51. [DOI:10.4103/2230-8210.137516] [PMID] [PMCID]
- [16] Deeks ED. Denosumab: A review in postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*. 2018; 35(2):163-73. [DOI:10.1007/s40266-018-0525-7] [PMID]
- [17] Voskaridou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Papaefstathiou A, Christoulas D, Dimopoulou M, Repa K, et al. Denosumab in transfusion-dependent thalassaemia osteoporosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2b clinical trial. *Blood Adv*. 2018; 2(21):2837-47. [DOI:10.1182/bloodadvances.2018023085] [PMID] [PMCID]
- [18] Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, Portero-Muzy N, Pierre M, Chapurlat R. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: Randomized comparison to alendronate. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(3):618-28. [DOI:10.1002/jbmr.2074] [PMID]
- [19] Morabito N, Catalano A, Gaudio A, Morini E, Bruno LM, Basile G, et al. Effects of strontium ranelate on bone mass and bone turnover in women with thalassaemia major-related osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2016; 34(5):540-6. [DOI:10.1007/s00774-015-0689-8] [PMID]