

# RRITJA DHE ZHVILLIMI PUBERAL TE PACIENTËT ME THALASSEMIA MAJOR

ELENI ANASTASI, ANILA GODO, QENDRO KORA, PASKAL CULLUFI\*

## Summary

### GROWTH AND DEVELOPMENT OF PUBERTY IN THE PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR

Thalassemia Major is considered a lethal disease because of lack of treatment in the first five years of life. Today, this pathology can be considered a chronic disease with hope for the future, if we correctly treat these patients. The purpose of our is to present the results of treatment of the children with Thalassemia major concerning their body growth and sexual maturity.

Methods and results: 74 patients with B Thalassemia Major aging from 2-17 years are regularly being treated the traditional treatments includes 3 main points:

- a) Transfusional regimen
- b) Treatment with ferrokellant
- c) Splenectomy

The patients are weighed and measured once a year. The valuation of their maturity is done by following the development of their external sexual during the examinations done when the patients come to have a blood transfusion. The children up to age 10 are between the 25th and 75th percentiles the children from 10 to 13 years old are between 10th and 75th percentiles, those above 13 years old (5 children) are in the 5th percentile the others between the 5th and 25th percentile. Concerning puberty, 6 children are sexually matured while 4 again 15-17 years do not have signs of puberty.

Conclusions: Considering the results of 74 patients who are regularly treated with eritrocites and desferal we come to the conclusion that the patient with thalassemia major can grow up and develop normally. Their existence and health depend only on the regular treatment.

Thalasemitë janë një grup i hemoglobinopative hereditare, shkaktuar nga difekte të geneve globinik, si rezultat i të cilave mungon ose është e reduktuar sinteza e vargjeve globinik përkatës, ose prodhon vargje jo të qëndrueshëm, me aftësi të pakta për vargjet komplementare. Si rezultat, në të gjitha rastet është prania në eritroblaste e një sasi të konsiderueshme të vargjeve komplementare të lirë dhe në gjak sasia e hemoglobinës e ulur (1, 2, 3). B Thalasemitë janë hemoglobinopati në të cilat difekti genetik qëndron me prodhimin e mangët ose mospranimin e vargjeve B globinik (2, 3, 4). Këto patologji janë sëmundje me përfundim letal në mungesë të trajtimit (1). Trajtimi bazë i kësaj patologjie konsiston në tre pika të rëndësishme: (4, 1, 2, 3).

1. Regjimi transfucional
2. Terapia ferrokellante
3. Splenectomy

Shqipëria si vend mesdhetar dhe i prekur rëndë nga malarja, paraqet një shpeshësi rreth 7.1%(5) të kësaj patologjie. Perspektiva e jetës së fëmijëve të prekur nga Thalassemia Major edhe në vendin tonë ka

ndryshuar. Përmirësimet e terapisë tradicionale, terapia transfuzionale me masë eritrocitare të varfëruar nga leukocitet dhe trombocitet, si dhe ajo ferrokellante, kanë rritur jetëgjatësinë si dhe kanë përmirësuar cilësinë e jetës. Ndërsa përpara viteve 70 jetëgjatësia e këtyre pacientëve nuk arrinte moshën shkollore (6). Sot, ajo tek pacientët që ndiqen në klinikën tonë ka arritur 18-20 vjeç. Sigurisht me rritjen e jetëgjatësisë edhe ndërlikimet e shkaktuara nga anemia kronike dhe mbingarkesa me hekur e organeve dhe indeve, si rezultat i rregjimit transfucional, janë më të mëdha (1, 2, 3). Qëllimi i këtij materiali është të paraqesim rezultatet e trajtimit të fëmijëve me B Thalassemia Major, në drejtim të rritjes dhe pjekurisë seksuale të tyre.

## Materiali dhe metoda

Në kemi në ndjekje në qendrën e hemoglobinopative 74 pacientë me B Thalassemia Major, të moshave nga 2 vjeç deri në 17 vjeç. Këta fëmijë vijnë rregullisht çdo 3-4 janë për të marrë trasfuzion me masë eritrocitare dhe për të realizuar terapinë

\* Dërguar në Redaksi në 24 Maj 1995, miratuar për botim në 2 Korrik 1996.

Nga Shërbimi i Hepatologjisë - Gastrohepatologjisë Pediatricke i Qendrës Spitalore Universitare. (E.A., A.G., Q.K., P.C.,)

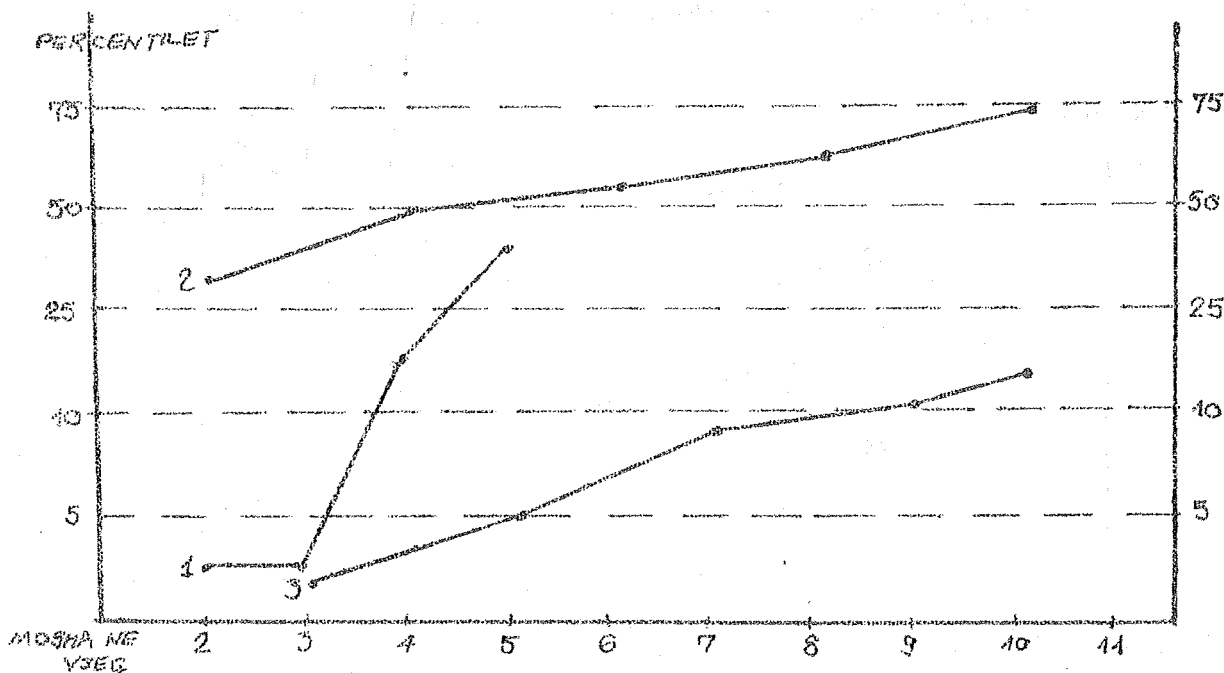
Adresa për letërkëmbim: E. Anastasi: Shërbimi i Hepatologjisë - Gastrohepatologjisë Pediatricke i Qendrës Spitalore Universitare të Tiranës.

ferrokela. Për të realizuar ndjekjen e rritjes së tyre, i kemi matur në gjatësi 1 herë në vit, dhe i kemi peshuar 2 herë në vit çdo vit. Për të vlerësuar pjekurinë seksuale të tyre, gjatë vizitave që ju bëhen, kemi vlerësuar fillimin e rritjes së gjendrave mamare, fillimin e daljes së pilozitetit dhe fillimin e ciklit menstrual, për vajzat. Gjithashtu edhe për djemtë kemi ndjekur daljen e pilozitetit dhe zhvillimin e organeve seksuale të jashtme. Për të vlerësuar sa më drejt rritjen dhe pjekurinë seksuale të pacientëve, ne i kemi ndarë në grupe sipas moshës. Kemi futur në një grup të gjithë pacientët që janë deri në 10 vjeç, në grupin tjetër pacientët 10 deri 13 vjeç, dhe në grupin e fundit ata mbi 13 vjeç. I kemi ndarë kështu pasi autorë të ndryshëm thonë se me pacientët me Thalassema Major që janë në rregjim të rregullt transfuzional, nuk vihet re prapambetja në rritje deri në moshën 10 vjeç (1, 2, 3). Gjithashtu, do të quhet pubertet i vonuar për vajzat, të cilat deri në moshën 13 vjeç nuk kanë asnjë shenjë të pubertetit, dhe për djemtë kur nuk kanë shenja të pubertetit deri në moshën 14 vjeç (1, 2, 3, 7). Të dhënat e kurbave të rritjes janë krahasuar me të dhënat e kurbave të Tanner (7). Grafikët i kemi ndërtuar duke marrë mesataren e grupeve të vegjële. Për të treguar rëndësinë e padiskutueshme të diagnostikimit të hershëm dhe fillimit të terapisë tradicionale sa më shpejt pas diagnostikimit, pacientët i kemi ndarë në 2 grupe. Në grupin e parë, bëjnë pjesë të gjithë ata pacientë që janë diagnostikuar tek ne dhe kanë filluar menjëherë trajtimin në qendrën tonë. Në grupin e dytë bëjnë pjesë pacientët të cilët janë diagnostikuar nëpër rrethet e tyre dhe janë ndjekur jo rregullisht deri në paraqitjen tek ne. Këta të fundit kanë filluar trajtimin e rregullt 3-6 vjet

pas diagnostikimit. Përpunimi statistikor i materialit është bërë, duke llogaritur mesataret  $\bar{X}$ , shmangiet mesatare kuadratike SD, dhe gabimin standart M. Krahasset janë bërë me metodën e Studentit.

### Rezultatet

a) Rritja staturale e vajzave dhe djemve ndënë 10 vjeç. Në këtë grup janë 48 fëmijë, nga të cilët 29 meshkuj dhe 19 femra. Nga këta 48 pacientë, 28 janë pacientë që janë diagnostikuar tek ne dhe kanë filluar mjekimin që me vënien e diagnozës. Këta kanë një rritje që përfshihet midis percentilëve të 25th dhe 75th. Këta pothuajse gjithnjë kanë ruajtur të njëjtin ritëm zhvillimi. Fëmijët të cilët janë paraqitur me vonesë tek ne janë 20 pacientë. Këta kanë filluar mjekimin e rregullt 3-6 vjet pas diagnostikimit. Këta në momentin e fillimit të rregjimit transfuzional kanë qenë nën percentilën e 5-të ( $P < 0.001$ ). Një vit pas mjekimit, rritja e tyre në peshë dhe gjatësi kaloi mbi percentilën e 5-të dhe pas 3 vjet trajtimi kaluan percentilën e 10-të dhe gjenden aktualisht midis percentileve të 25-të dhe 50-të, në moshën 8-10 vjeç. Në këtë grup pacientësh vlen të përmenden 2 pacientë të cilat janë diagnostikuar nga ne dhe kanë filluar menjëherë trajtimin. Këta kanë zhvilluar një formë të rëndë të sëmundjes. Me gjithë rregjimin e rregullt transfuzioni tek këta u shfaq një splenomegali enorme, gjë që na detyroi në moshën 3 vjeç të bënim splenectomine. Përpara bërjes së splenectomisë këta ishin në percentilën e 5-të. Që vitin e parë pas splenectomisë kaluan percentilën e 10-të dhe aktualisht janë 5 vjeç, janë midis percentileve të 25th dhe 50th (Grafiku nr. 1).



1. Grafiku i rritjes i 2 fëmijëve
2. Fëmijët e diagnostikuar tek ne
3. Fëmijët e ardhur tek ne pas moshës 3 vjeç

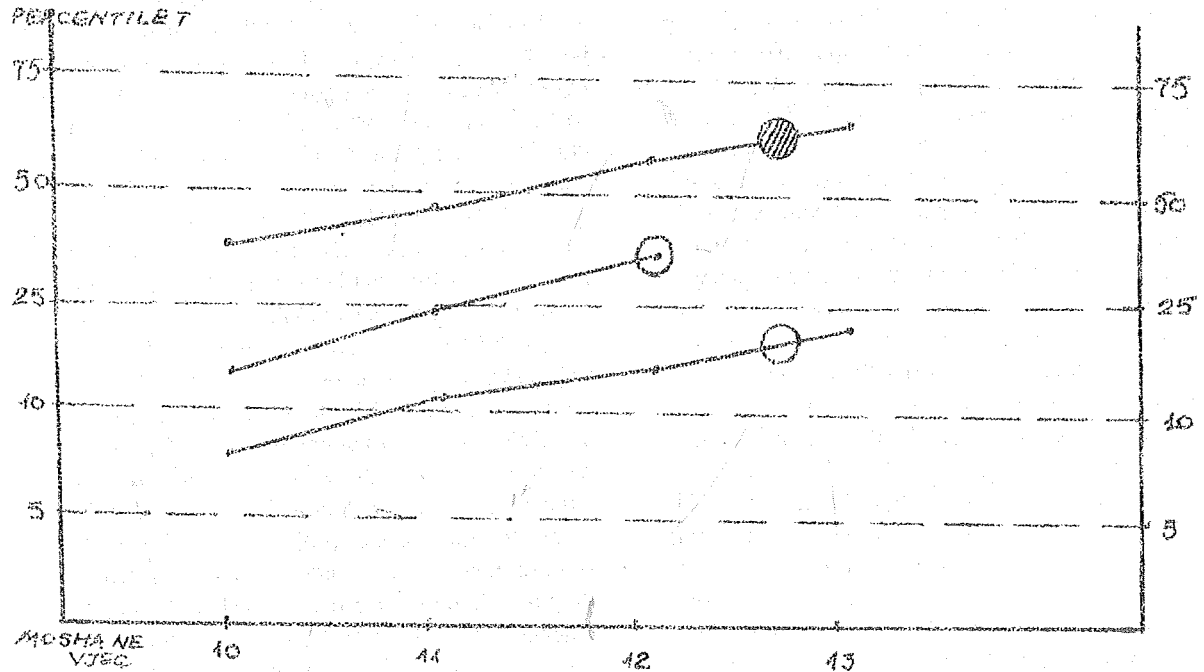
Grafiku nr. 1

Rritja staturale e pacientëve nën 10 vjeç

## b) Rritja dhe puberteti i vajzave mbi 10 vjeç

Midis 10 dhe 13 vjeç janë 9 vajza. Në 3 prej tyre të cilat janë 13 vjeç puberteti ka filluar në moshën 12.5 vjeç me fillimin e rritjes së gjëndrave mamare dhe daljen e pilozitetit pubik dhe axilar. Këto tre vajza përsa i përket rritjes staturo ponderale gjenden midis percentileve 60-

të dhe 75-të. Në 6 vajzat e tjera nuk ka filluar puberteti. Nga këto, 3 vajza janë 10-12 vjeç dhe gjenden midis percentilëve të 25-të dhe 50-të, ndërsa 3 vajzat e tjera që janë 12-13 vjeç pa shenja puberteti janë midis percentilëve të 10-të dhe 25-të ( $P < 0.005$ ) Grafiku nr. 2.

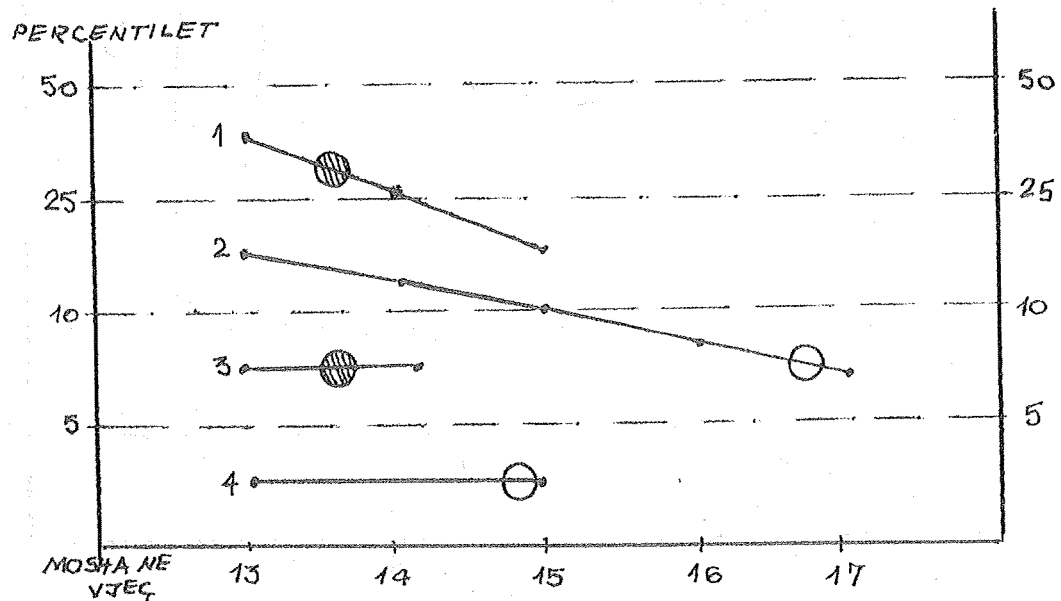


1. Vajzat me pubertet
2. Vajzat 10-12 vjeç
3. Vajzat 12-13 vjeç

○ Pa pubertet  
 ● Me pubertet

Grafiku nr. 2

Paraqitja e kurbës së rritjes dhe pubertetit tek vajzat e moshës 10-13 vjeç.



1. vajza 14 vjeç me pubertet të kompletuar
2. vajza 17 vjeç pa pubertet

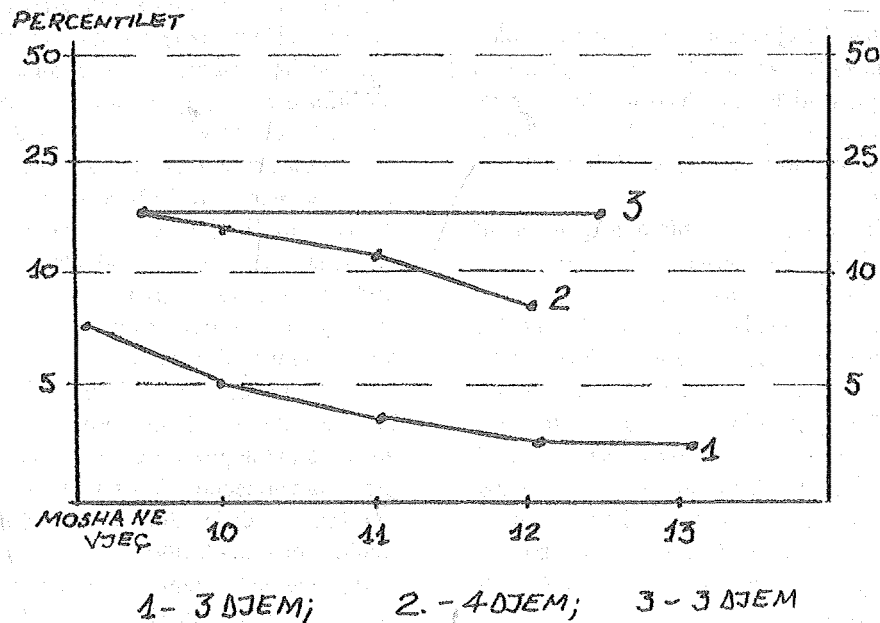
3. vajza 14 vjeç
4. 2 vajza 15 vjeç pa asnjë shenjë puberteti

Grafiku nr. 3

Paraqitja e kurbës së rritjes dhe pubertetit tek vajzat mbi 13 vjeç

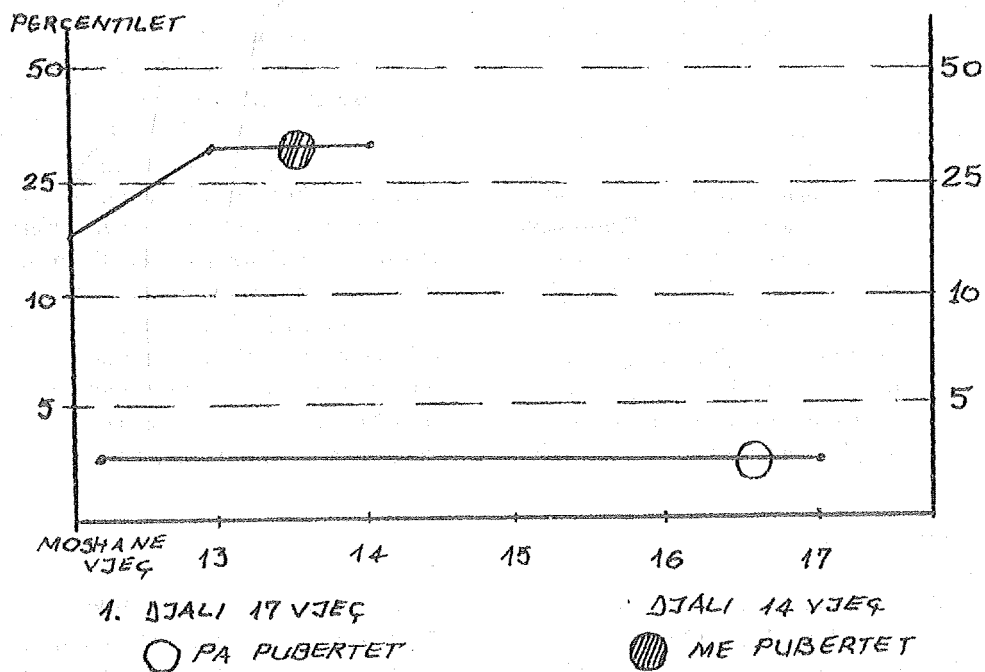
Mbi moshën 13 vjeç kemi 5 vajza, ato janë 13-17 vjeç. Një nga vajzat është 17 vjeç, tek e cila nuk është zhvilluar asnjë shenjë e pubertetit. Kurba e rritjes staturo-ponderale e kësaj vajze është ndërmjet percentilëve të 5-të dhe të 10-të. Vajza tjetër është në moshën 15 vjeç. Kjo ka kompletuar pubertetin në moshën 13.5 vjeç dhe

rritja e saj është midis percentilëve të 10-të dhe 25-të. Dy vajza, të cilat janë në moshën 15 vjeç nuk kanë asnjë shenjë të pubertetit, njëra prej tyre është shurdh-memece. Kurba rritjes së tyre gjendet nën percentilën e 5-të. Njëra nga vajzat e këtij grupi është 14 vjeç, ka filluar pubertetin në moshën 13.5 vjeç. Kurba e rritjes së saj është midis



Grafiku nr. 4

Paraqitja e kurbës së rritjes të djemve të moshës 10-13 vjeç



Grafiku nr. 5

Paraqitja e kurbës së rritjes dhe pubertetit të djemve mbi 13 vjeç

percentilëve të 5-të dhe 10-të. ( $P < 0.0001$ ). Vlen të shënohet se asnjë nga këto vajza nuk ka marrë mjekim zëvendësues estro-progestativ. Grafiku nr. 3.

c) Rritja dhe puberteti i djemve pas moshës 10 vjeç. Në moshën 10-13 vjeç janë 10 djem. Këta janë të gjithë pa shenja të pubertetit. Kurbat e rritjes staturo-

ponderale të tyre janë: 3 djem janë nën percentilën 5-të; 4 djem janë midis percentilëve të 5-të dhe të 10-të. Këta 7 djem janë paraqitur me vonesë për fillimin e mjekimit në qëndrën tonë. Tre djem, të cilët kanë filluar menjëherë mjekimin tek në janë midis percentilëve të 10-të dhe 25-të ( $P < 0.0001$ ) Grafiku nr. 4.

Mbi moshën 13 vjeç janë vetëm dy vajza, njeri është 14 vjeç dhe ka filluar pubertetin në moshën 13.5 vjeç, kurba e rritjes së tij është midis percentilëve të 25-të dhe 50-të. Djali tjetër është 17 vjeç dhe nuk ka asnjë shenjë të pubertetit, kurba e rritjes së tij është nën percentilën e 5-të.

Ky i fundit është paraqitur për ndjekje tek ne në moshën 11 vjeç ( $P < 0.005$ ) Grafiku nr. 5.

Në total: fëmijët e moshës deri në 10 vjeç janë midis percentilëve të 25-të dhe 57-të. Fëmijët e moshës 10 deri 13 vjeç janë midis percentilëve të 10-të dhe 75-të, dhe ata mbi moshën 13 vjeç, 5 fëmijë janë nën percentilën e 5-të, të tjerët midis të 5-të dhe 25-të. Përsa i përket pubertetit, 6 fëmijë janë të pjekur seksualisht, 5 vajza dhe 1 djalë. Dy fëmijë, një vajzë dhe një djalë nga 17 vjeç, si dhe dy vajza 15 vjeç nuk kanë shenja të pubertetit. Nga të gjithë pacientët tanë, vetëm 7 janë mbi moshën 13 vjeç, pra të tjerët janë nën këtë moshë, dhe do të vazhdojnë të ndiqen.

### Diskutim

Në marrjen e terapisë transfuzionale në rregull, rritja staturo-ponderale e pacientëve me Thalassemia Majos deri në 10 vjeç është pothuajse normal (1, 8). Kjo gjë është e dukshme edhe te pacientët tanë. Vonesa e rritjes mund të vërehet te pacientët e moshës nën 10 vjeç kur ata janë të patransfuzuar ose të transfuzuar jo rregullisht (1, 2). Edhe pacientët tanë të kësaj moshe, të cilët janë paraqitur me vonesë në qëndrën tonë fillimisht kanë qenë nën percentilën e 5-të, dhe me fillimin e trajtimit të rregullt paraqesin një rritje normale. Studimet kanë treguar, se ka mundësi që edhe terapia ferrokela e hershme, me doza të larta të bëhet pengesë e rritjes, duke rritur eliminimin e zinkut, i cili është i mangët te këta pacientë (9). Në terapinë ferrokela e fillojmë në moshën 3 vjeç, dhe për arsye të disa mungesave nuk bëjmë doza të larta të Desferalit. Te pacientët mbi moshën 10 vjeç në përgjithësi vihet re një ngadalësim në rritje (10, 8). Vlerat plazmatike të hormoneve të rritjes,

të matura me prova të ndryshme kanë rezultuar normal (11, 12), megjithëse në ndonjë pacient është vënë re një reduktim i këtyre vlerave. Ngadalësimi në rritje është në raport me mungesën e somatomedinës, sepse GH vepron nëpërmjet saj në kartilagot e rritjes (13, 7). Somatomedina C plazmatike kërkon për sintezën e saj në mëlçi praninë e zingut, i cili është i mangët te këta pacientë edhe në mungesë të terapisë ferrokela (9). Edhe te pacientët tanë mbi moshën 10 vjeç vihet re një ngadalësim në rritje, mbi moshën 13 vjeç vihet re qëndrim dhe mbetje prapa duke zbritur në percentilet midis të 5-të dhe të 10-të dhe nganjëherë edhe nën të 5-të. Vonesa e pubertetit, për nga shpeshësia dhe rëndësia është problemi më i rëndësishëm i të sëmurve me Thalassemia Major në adoleshencë (14, 15, 10). Ky manifestim është prezent në 48% të meshkujve dhe në 30% të vajzave pas moshës 15 vjeç (16, 17). Hypogonadizmi hypogonadotrop, si rregull shfaqet te këta të sëmurë si rezultat e dëmeve shumëfaktorësh që ka pësuar boshti diencefalo-hypofizo-gonadik. Shkaku kryesor i këtyre dëmeve është sinteza (18). Repertui anatomo-patologjik vërteton praninë e hekurit në qelizat hipofizare gonadotropino-sekretuese (19). Në këtë problem është e rëndësishme edhe ndërhyrja e një faktori tjetër, i cili është dëmtimi hepatic që vepron duke çrregulluar mekanizmat e transportit hormonal periferik, si dhe metabolizimin e hormoneve steroide (20, 21, 22). Përveç 7 fëmijëve, pacientët tanë janë nën moshën 13 vjeç. Duke i ndjekur ata në vazhdimësi edhe ne do të mundim të japim një konkluzion më të saktë për pjekurinë seksuale të të sëmurve me Thalassemia Major.

### Përfundimi

Thalassemia Major është një sëmundje që në mungesë të trajtimit është vdekjeprurëse që në pesëvjeçarin e parë të jetës (1, 2). Duke u nisur nga rezultatet e arritura gjatë ndjekjes së 74 pacientëve, të cilët i janë nënshtruar një trajtimi të rregullt, me rregjim transfuzional me masë eritrocitare dhe trajtim ferrokela, arrijmë në përfundimin se edhe pacientët me Thalassemia Major mund të rriten dhe të zhvillohen normalisht. Pjekuria seksuale e tyre, jetëgjatësia dhe cilësia e jetës së këtyre pacientëve, varen nga diagnostikimi i hershëm dhe trajtimi klasik me rregjim transfuzional e terapi ferrokela sapo vendoset diagnoza e kësaj patologjie me shumë probleme.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bianco I. microcitemia e anemia Mediterranea volume 18 Suplemento Nr. 2 1992; 179-84.
2. Modell B. The clinical approach to thalassemia. Grune and Stratton (Harcourt Brace Jovanovich, Publishers) London 1984. 175-90.
3. Weatgeraku D. J. "The Thalassemias" Churchill Livingstone 1983, 145-53.
4. A.J.E.O.P. Protocollo per la terapia della beta Thalassemia. EX: Periodico associazione emofilici

e thalassemici di Ravenna 1986.

5. Boletini E. Sick cell anemia, sickle cell B Thalassemia and Thalassemia Major in Albania. Characterization of mutations. Hum. Genet. 1994; 93, 182-7.
6. Bekteshi S. Pediatria Vol II 172; 311-22.
7. Tanner M.Y. Grow at adolescence. Second edition Blackwell Scientific. Publications Oxford London Edinburgh Melbourne 1962; 130-4.

8. De Sanctis V., Wonke B. Growth in Thalassemia by mediprint Roma 1994.
9. Ramazzina E., Nardi A. Metabolismo mineral e scheletrico nella B Thalassemia omozigote. "La Maturazione Sessuale nella B Thalassemia Major". Meeting Internaz. Ferrara Sett. 1986, 249-64.
10. Cilla V., Latoraca D. Valutazione della crescita staturale, ossea e msaturazione sessuale nei pazienti affetti da beta Thalassemia Major. "La Maturazione Sessuale nella B Thalassemia Major". Meeting Internaz. Sett. 1986, 239-42.
11. Lupini S., Aliquo M.C. Controllo delle disfunzioni endocrine nel corso dell' anemia mediterranea esperienza del centro della Microcitemia di Roma. Progr. Med. 1986, 42-503.
12. Tsastoulis A. Grow and sexual maturation in patients with B Thalassemia. "Sckle cell Disease and Thalassemia". Syllabuses of the meeting at Joanina. Oct. 1994, 17-8.
13. Corda R., Pintor C. Profilo endocrino nella beta Thalassemia Major. Riv. Ital. Pediatrica 1980, 6-563.
14. Borgna-Pignati C., De Stefano P. Delayed puberty in Thalassemic patients followed in northern Italy. "La Maturazione Sessuale nella B Thalassemia Major". Meeting Internaz. Ferrara Sett. 1986, 5-12.
15. Chatterjee R. Katz M., Wonke B. Physiological induction acceleration of puberty in patients with B Thalassemia Major. "La Maturazione Sessuale nella B Thalassemia Major". Meeting Internaz. Ferrara Sett 1986, 159-74.
16. Della Morte E., FAdini R. Induction of puberty and maintenance of secondary sexual characteristics in males with thalassemia major. Arch. Ital. di urologia, andrologia 1993, 65(2) 193-6.
17. De Sanctis V., Pintor C. Prevalence of endocrine complications in patients with thalassemia major. Journal End. Invest 1990, 13-144.
18. Rebuffi L., Calmacini M., Zanesco L. Complicanze tardive nel morbo di Cooley: Situazione ipotalamo-ipofizigonadi e maturazione sessuale. "La Maturazione Sessuale nella B Thalassemia Major". Meeting Internaz. Ferrara Sett. 1986, 265-70.
19. Costin G., Kogut M. D. Endocrine abnormalities in thalassemia major. Am. J. Dis. Children 1979, 133-497.
20. Alexandridis Th. Endocrine disorders in Thalassemia Major. "Sickle cell disease and Thalassemia". Syllabuses of the meeting at Joanina oct 1994, 12-4.
21. Di Gregorio F.m Sava L., Romeo M.D., Di Mari M.L. Sciluppo puberale in thalassemia siciliani politransfusi. "La Maturazione Sessuale nella B Thalassemia Major" Meeting Internaz. Ferrara Sett. 1986, 13-20.
22. Franchi E., Boffa C., Terzoli S. Approcio diagnostico al ritardo della maturazione puberale in pazienti affetti da anemia di Cooley. "La Maturazione Sessuale nella B Thalassemia Major". Meeting Internaz. Ferrara Sett. 1986, 97-100. Tipografia Artigiana F. Lii Dasi Ferrara.