

# СЪРДЕЧНО-СЪДОВО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР – ЖЕЛЯЗНОТО ОТЛАГАНЕ ЛИ Е ЕДИНСТВЕНИЯТ ФАКТОР? СРАВНИТЕЛНО РАЗГЛЕЖДАНЕ НА ДВА КЛИНИЧНИ СЛУЧАЯ

Елена Маринова<sup>1</sup>, Валерия Калева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Клиника по вътрешни болести, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Клиника по педиатрия, Медицински университет – Варна

## CARDIOVASCULAR IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR – IS IRON DEPOSITION THE ONLY FACTOR? COMPARATIVE REVIEW OF TWO CLINICAL CASES

Elena Marinova<sup>1</sup>, Valeriya Kaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna

<sup>2</sup>Clinic of Pediatrics, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Бета-таласемията е рядко срещано генетично заболяване, което се характеризира с хемолитична анемия и основно прилагана терапия е редовната хемотрансфузия. Пациентите с таласемия развиват особен тип сърдечно увреждане – таласемична кардиомиопатия, което е определящо за прогнозата на заболяването. Представяме два случая на пациенти с таласемия майор, при които има установено сърдечно засягане. В първия случай това се дължи на отлагането на желязо в миокарда, което е най-честата причина за сърдечно увреждане, а втория случай е на пациент, при който не се установява повишено отлагане на желязо в миокарда при регулярното магнитно резонансно изследване с T2\* технология.

**Ключови думи:** таласемия, желязно отлагане, сърдечно-съдово засягане

### ABSTRACT

Beta thalassemia is a rare hereditary disease characterized by hemolytic anemia treated with regular, monthly hemotransfusions. Patients with thalassemia develop a specific type of cardiomyopathy, which is a crucial determinant of the morbidity and mortality of the patients. Here we present two cases of patients with thalassemia major with cardiac impairment. The first case is an 18-year-old boy with severe myocardial iron deposition - the most common cause for heart failure in thalassemic patients and the second case is that of a patient with no iron deposition, normal T2\* and yet with cardiac dysfunction.

**Keywords:** thalassemia, iron deposition, cardiovascular impairment

Сърдечно-съдовите усложнения са основната причина за заболяемост и смъртност сред пациентите с бета-таласемия (1,2). Това е наследствено заболяване, при което има количествено нарушение в синтеза на хемоглобина с прояви на хемолитична анемия, изоставане във физическото развитие, хепато-спленомегалия от първите месеци след раждане (1,2).

Счита се, че отлагането на желязо в миокарда е главната причина за развитие на таласемичната кардиомиопатия, особена форма на засягане на сърцето, протичаща с прояви на нарушена помпена функция, диастолна дисфункция, ритъмни нарушения, пулмонална хипертония (3,4).

Желязното отлагане в сърцето е вследствие от редовните, ежемесечни кръвопреливания, които се провеждат, за да може стойността на хемоглобина да е в рамките на 95-105 г/л, като се знае, че всеки сак кръв съдържа приблизително 200 мг желязо. Оценяването на желязното натрупване в организма чрез ЯМР- $T2^*$  релаксационно време е огромен напредък в медицинската грижа за пациентите с хемоглобинопатии (4). Методът позволява неинвазивно, надеждно и клинично оправдано оценяване на миокардното и чернодробно желязно отлагане, което ръководи и степента на прилаганото хелаторно лечение (5). В много центрове магнитнорезонансното изследване е рутинен метод за скриниране на пациенти с ТМ, подлежащи на редовни кръвопреливания, за установяване на ранно предклинично депозиране на желязо, след навършване на 10 годишна възраст. Количествата желязо, отложени в миокарда се измерват с помощта на  $T2^*$  (6,7) – показател за релаксация, генериран в резултат от нехомогенността на магнитното поле при наличие на отложено желязо. Получените резултати са възпроизводими.  $T2^*$  представлява 63% от релаксационното време на миокардния сигнал и се измерва в милисекунди (мсек). С нарастване на миокардните депа на желязо се увеличава и деградацията на феритина към хемосидерин-форма на ферихидрит (хидриран желязен окис), като при миокардна сидероза съотношението хемосидерин/трансферин в миокарда нараства. Нарушава се локалната хомогенност на магнитния сигнал и стойностите на  $T2^*$  намаляват обратнопропорционално на нарастването на нивата на желязо, защото желязото, което е съхранено под формата на феритин или хемосидерин, е нетоксично и тогава се измерват нормални нива на  $T2^*$  (2). Високите желязни депа повишават риска от развитие на СН и обратно – подобряването на нивото на миокардния  $T2^*$  води до подобряване ФИ на

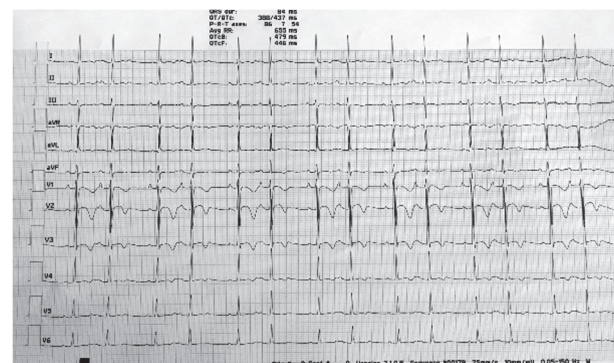
ЛК (8). Отлагането на желязо в миокарда корелира и с ДК дисфункция, която се развива паралелно с левокамерната и с намаляването на  $T2^*$ (7). Измерената стойност на отложено желязо в септума е достатъчно репрезентативно за средната обща концентрация на желязо в миокарда (5). Сърдечен  $T2^*$  под 20 мс е показател за отлагане на желязо в сърцето, а  $T2^*$  под 10 мс говори за тежко желязно отлагане и има прогностично значение за сърдечна дисфункция. Сравнимостта на магнитнорезонансното изследване за желязен товар с това на биопсичното изследване е 80% (9).

Въпреки безспорните доказателства за сърдечно увреждане от миокардна сидероза, засягане на сърдечно-съдовата система е наблюдавано и при пациенти, при които стриктно се съблюдава хелаторната терапевтична схема, и при които при редовните ЯМР- $T2^*$  изследвания, стойността е нормална (10,11,12). Сърдечно-съдови увреждания се наблюдават и при пациенти с нетрансфузионно зависима таласемия, при които не се провеждат редовни хемотрансфузии. Това предполага наличие и на други механизми на засягане на миокардната функция (10,13).

#### ***Представяме два случая на сърдечно-съдово засягане при пациенти с трансфузионно зависима таласемия.***

Първият пациент е 18 годишен, на редовни хемотрансфузии от най-ранна детска възраст, който съобщава за чувство на прескачане на сърцето, общо изразена уморяемост, сърцебиене. Това е поводът, пациентът да потърси специализирана медицинска помощ, извън рамките на регулярните ежегодни прегледи. Физикалният статус разкрива астенично телосложение, иктерична кожа и лигавици; везикуларно дишане, тахикардична сърдечна дейност, СЧ – 105/мин, АН 95/60 mmHg на двете ръце. Коремът е мек, цитатрикс от спленектомия, крайници без отоци.

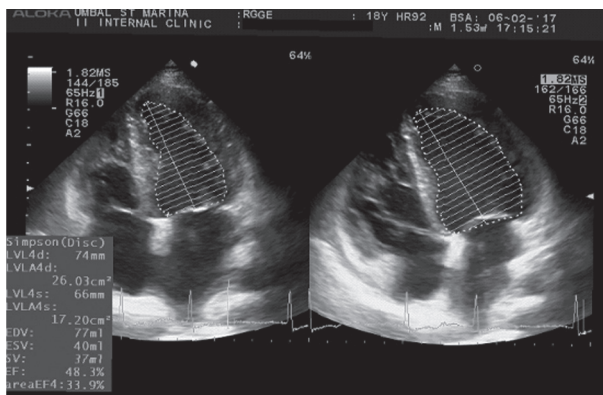
Стойността на хемоглобина към момента на прегледа е 107 г/л, стойността на феритина –



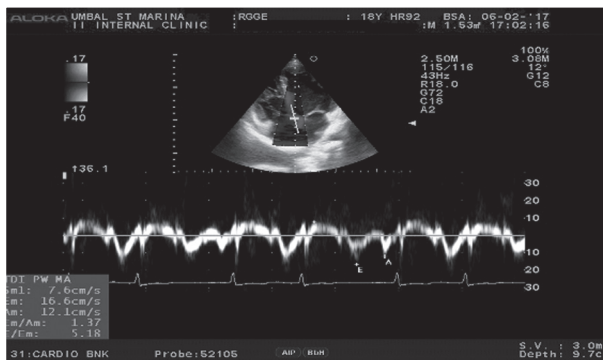
Фиг. 1. ЕКГ на 18-годишен пациент с трансфузионно зависима таласемия

2370 $\mu$ g/l; NT-proBNP – 28,6pg/ml. Електрокардиограмата показва синусова тахикардия, чести надкамерни екстрасистоли, неспецифични реполяризационни промени в прекордиалните отвеждания – Фиг. 1.

От ехокардиографията се установява леко-степенно потисната левокамерна функция, теледиастолен обем (ТДО) 77 мл, телесистолен обем (ТСО) 40 мл, ударен обем 37 мл, фракция на изтласкване (ФИ) 48,3%, индексирани левопредсърден обем 26 мл/м<sup>2</sup>, индексирани левокамерна мускулна маса – 126 г/м<sup>2</sup> (увеличена) (Фиг. 2). Тъканният доплер също показва намалени миокардни скорости на митралния клапен пръстен: Sm 7,6 sm/s, Em 16,6 sm/s, Am 12,1 sm/s, E/Em 5,18 (Фиг. 3).



Фиг. 2. Ехокардиография на 18-годишен с трансфузионно зависима таласемия. EDV – теледиастолен обем на лява камера; ESV – телесистолен обем, SV – ударен обем, EF – фракция на изтласкване



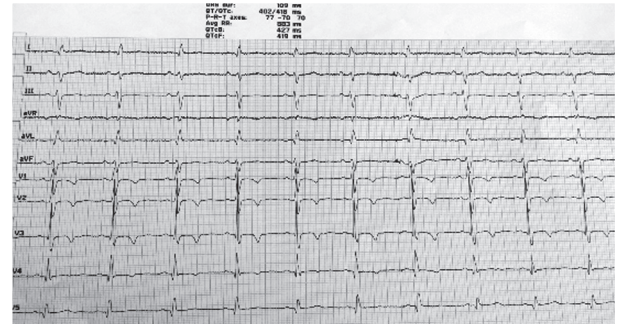
Фиг. 3. Ехокардиография на 18-годишен с трансфузионно зависима таласемия, миокардни скорости от тъканен доплер

Стойността на T2\* е 7,02 msec, говореща за тежко миокардно отлагане на желязо.

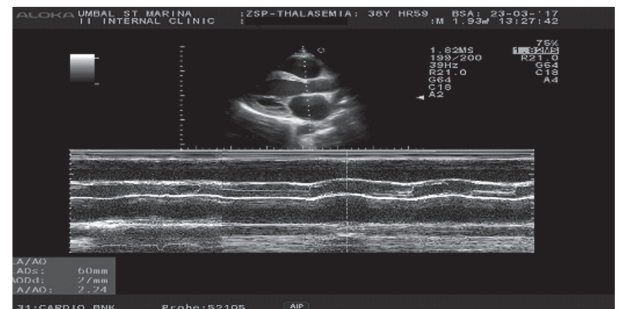
Вторият пациент е на 38 години, също провеждащ редовни хемотрансфузии от дете, проследяван редовно по отношение на сърдечно-съдовия статус и в рамките на планиран карди-

ологичен преглед съобщава за редки епизоди на сърцебиене. От физикалния преглед – типичен фациес, иктерична кожа, чисто везикуларно дишане, СЧ – 88/мин, АН 115/70 mmHg, цикатрикс от спленектомия; крайници – без отоци. Хемоглобинът е 115 г/л, феритинът 670  $\mu$ g/l, NT-proBNP 492 pg/ml, T2\* 36,45 ms – нормална стойност. Електрокардиограмата е в синусов ритъм, с ляв преден хемиблок, негативни T-вълни V1-V4 (Фиг. 4).

Ехокардиографското изследване показва силно дилатирани кухини на сърцето, умерена митрална регургитация, леко-степенна трикуспидална регургитация. ТДО – 173 мл, ТСО – 73 мл. УО – 100 мл, ФИ – 57,7%; обемът на лявото предсърдие е 60 мл/м<sup>2</sup> – силно дилатирано, долна празна вена – 21 мм със запазен инспираторен колапс (Фиг. 5). Тъканният доплер показва леко-степенно снижение на миокардната скорост на латералната стена на лявата камера – 8,1 sm/s (Фиг. 6)

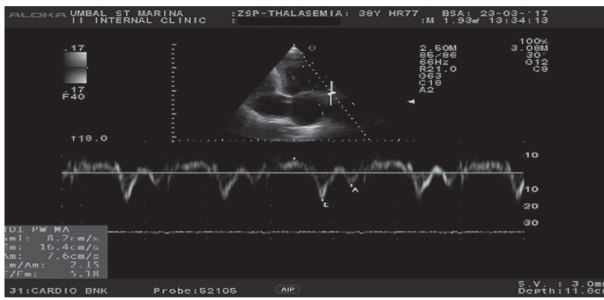


Фиг. 4. ЕКГ на 38-годишен пациент с трансфузионно зависима таласемия – синусов ритъм, ЛПХБ, негативни T-вълни V1-V4



Фиг. 5. Ехокардиография на 38-годишен пациент с трансфузионно зависима таласемия – увеличено ляво предсърдие от стандартна парастернална позиция

Представяме два случая на таласемия майор със сърдечно засягане, при които механизмът на сърдечно увреждане е различен. В първия случай има типично засягане от увеличено желязно отлагане в миокарда, което говори за недостатъчна и неадекватно провеждана хелаторна тера-



Фиг. 6. Ехокардиография на 38-годишен пациент с трансфузионно зависима таласемия – тъканен доплер на латерална стена на лявата камера

пия. Защото в днешно време основният смисъл на лечението с хелатори е именно превантиране на отлагането на желязо в черен дроб, миокард и други паренхимни органи (2). Веднъж отложено, изчистването на миокарда от отложеното желязо е продължителен период, който е между 19 месеца и 3 години (14). Ето защо, при установяване на сърдечно увреждане, от първостепенно значение е започване на интензивно хелаторно лечение без отлагане (1,2). След това при необходимост може да се добави и друга кардиологична терапия (12). Стойността на феритина при този пациент е силно повишена, което кореспондира с повишеното желязно отлагане. Повишените стойности на феритин са високо чувствителни за желязно отлагане, но не са специфични заради многото патологични ситуации, които водят до неговото повишаване. От друга страна, стойността на NT-proBNP, показател за сърдечна недостатъчност, не е повишен при този пациент. Едно от възможните обяснения е нарушената секреторна функция на сърцето, отново поради отложеното желязо в миокарда, което възпрепятства нормалната продукция на натриуретичните пептиди (15).

Вторият случай е на 38-годишен мъж – недостижима възраст за таласемиици в средата на двадесети век, когато пациентите са умирали още във втората декада от живота. Този пациент е с добре установена трансфузионна хелатираща схема, той е редовно проследяван и всички увреждания са своевременно обхванати. Въпреки това сърдечното увреждане прогресира. Стойността на NT-proBNP е силно повишена и съответства на дилатирани сърдечни кухини. Установено е, че обеът на лявото предсърдие корелира със стойността на натриуретичния пептид при пациентите с таласемия (12). Стойността на натриуретичния пептид обаче не корелира със стойността на T2\* и не може да бъде маркер за желязно отлагане, както е и в нашия случай (17).

Хроничната анемия и хипоксия са причина за високодебитното състояние при пациентите

с таласемия майор. Моментът, в който високодебитното състояние преминава във високодебитна сърдечна недостатъчност, е недоловим по клинични симптоми, защото задухът, лесната уморяемост и сърцебиенето са характерни и за двете състояния (16,17). Затова активно са се търсили и продължават да се търсят маркери за ранно установяване на сърдечно увреждане. Ясно е, че стойността на T2\* се понижава след години желязно натоварване, а сърдечни прояви има и преди това да стане видно с магнитно-резонансна томография. Снижената фракция на изгласкване е късен симптом, дори за пациенти с таласемия, за нормална се приема фракция >60% (2,18). Снижената тъканна миокардна скорост е показател, който рано се променя и може да послужи за ранна диагностика на сърдечно засягане (16). И при двата случая на развитие на таласемична кардиомиопатия левокамерната мускулна маса е увеличена. Промените на електрокардиограмата са неспецифични, както е при повечето пациенти с таласемия.

Интересен опит за доказване на тезата, че сърдечно увреждане при таласемия има и извън желязното депозиране, е проведен с животински модел – таласемични мишки (19). Животните са генетично променени да са с фенотипна проява на таласемия майор и са сравнени с контролна група. Не е извършвано кръвопреливане, но са изследвани хематологични, ехокардиографски и хистологични показатели. Още на 6-ия месец се установява хипертрофия на лявата камера, дилатирани сърдечни кухини, увеличена левокамерна мускулна маса при таласемичния модел мишки в сравнение с контролите. Тези промени се задържат до края на изследвания период – 14 месеца, когато са направени и хистологични изследвания на миокардна тъкан. Оказва се, че в миокарда на мишките с ген за хемолитична анемия има сигнификантно по-голямо количество отложен колаген в сравнение със здравите контроли. Това е причината за развилата се хипертрофия. Най-вероятно тъканната исхемия води до разрастване на съединителна тъкан. Подобни промени на засягане на сърцето – левокамерна хипертрофия и дилатация, са установени чрез ехокардиография и при пациенти с желязо дефицитна анемия (20,21,22,23).

Ранни ехокардиографски промени при тези млади пациенти, в сравнение с контроли, са установени и сред пациенти в българската популация (16,24). Оценявани са систолната, диастолната функция и хемодинамичните показатели, като при всички тези показатели е установе-

на разлика с възрастово и полово съответстващи контроли.

В заключение, сърдечно-съдовите увреждания при таласемия майор са чести, определящи са за прогнозата и качеството на живот на пациентите. Механизмите на настъпване са сложни, нееднозначни, като влияние оказват и другите тъканни и органни увреди върху работата на сърцето. Благодарение на създадените центрове за пациенти с хемолитични анемии и продължаващите научни изследвания в насока търсене на ранни показатели за сърдечни увреждания, днес тези изменения биват обхващани и лекувани в начални стадии. Това е главната причина за подобряване на продължителността на живота и прогнозата при пациентите с таласемия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Capellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, Guidelines for the treatment of transfusion dependent thalassemia (TDT), 3<sup>rd</sup> edition 2014
2. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, Kiernan MS, Lerakis S, Piga A, Porter JB, Walker JM, Wood J; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:281–308
3. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail* 2010
4. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 479–489
5. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, Sheppard MN, Porter JB, Walker JM, Wood JC, Galanello R, Forni G, Catani G, Matta G, Fucharoen S, Fleming A, House MJ, Black G, Firmin DN, St Pierre TG, Pennell DJ. On T2\* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519–1528.
6. Kirk P, He T, Anderson LJ, Roughton M, Tanner MA, Lam WW, Au WY, Chu WC, Chan G, Galanello R, Matta G, Fogel M, Cohen AR, Tan RS, Chen K, Ng I, Lai A, Fucharoen S, Laothamata J, Chuncharunee S, Jongjirasiri S, Firmin DN, Smith GC, Pennell DJ. International reproducibility of single breathhold T2\* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:315–319
7. Alpendurada F, Carpenter JP, Deac M, Kirk P, Walker JM, Porter JB, Banya W, He T, Smith GC, Pennell DJ. Relation of myocardial T2\* to right ventricular function in thalassaemia major. *Eur Heart J*. 2010;31:1648–1654
8. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:1876–1884
9. Papakonstantinou O, Alexopoulou E, Economopoulos N, Benekos O, Kattamis A, et al. Assessment of iron distribution between liver, spleen, pancreas, bone marrow, and myocardium by means of R2 relaxometry with MRI in patients with beta-thalassemia major. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:853–859.
10. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011;123:1227–1232.
11. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр., Епидемиология и патофизиология на сърдечно-съдовото засягане при пациенти с бета-таласемия майор, Наука Кардиология, брой 2, 2017
12. Kanazirev B, Dimova M, Kaleva V, Gercheva S, Petrova K, Zlateva V, et al. Early identification of heart failure in patients with thalassemia major by NT-pro-BNP examination. Correlation with echocardiographic parameters of morphology and function, International

- Journal of Medical and Health Research, vol3, iss. 12, 2017
13. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр. Бета-таласемия и маркери за ранно сърдечно-съдово засягане, Наука Кардиология , брой 3, 2017
  14. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: A prospective study using T2\* cardiovascular magnetic resonance. Br J Haematol 2004 ,348–355
  15. Aessopos A, Farmakis D, Aikaterini Polonifi a, Maria Tsironi a, Christina Fragodimitri b, Antonia Hatziliami b, Markisia Karagiorga b, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Plasma B-type natriuretic peptide concentration in  $\beta$ -thalassaemia patients, Eur J Heart Fail. 2007 May;9(5):537-41
  16. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр., Николова С., Ранна диагноза на левокамерна дисфункция при пациенти с бета-таласемия майор чрез тъканен доплер, стрейн и стрейн реит, Наука Кардиология, брой 4, 2017год.
  17. Димова М, Каназирев Б, Калева В, Герчева С, Петрова К, Златева В, Бочева Я, Николова С, Показатели на диастолна функция и биохимични показатели – сравнение на пациенти с таласемия майор и здрави контроли, сп. Българска Кардиология бр. 1/2018 (45-50)
  18. Пенчо Георгиев, Катя Сапунарова, Веселина Горанова-Маринова, Бета-таласемия майор, желязен свръхтовар и хелатиране – съвременни тенденции. Сп. Хематология 1-2/2017 (25-32стр.)
  19. Stoyanova E, Cloutier G, Felfly H, Lemsaddek W, Ah-Son N, Trudel M. Evidence for a novel mechanism independent of myocardial iron in  $\beta$ -thalassaemia cardiac pathogenesis. PLoS One 2012;7(12):e52128
  20. Georgieva Z, Georgieva M. Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. Clin Hemorheol Microcirc 1997;17:21–30.
  21. Cho IJ et al, Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease. Korean J Intern Med. 2014;29(4):445-53.
  22. Zhou Q, Shen J, Liu Y, Luo R, Tan B, Li G, Assessment of left ventricular systolic function in patients with iron deficiency anemia by three-dimensional speckle-tracking echocardiography., Anatol J Cardiol. 2017 Sep;18(3):194-199
  23. Shen J et al. Evaluation of left atrial function in patients with iron-deficiency anemia by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Cardiovasc Ultrasound.2016;14(1):34.
  24. Димова М, Каназирев Б, Калева В, Герчева С, Петрова К, Златева В, Бочева Я, Николова С, Хемодинамични и ехокардиографски показатели на систолна функция при пациенти с таласемия майор в сравнение с контроли, сп. Българска Кардиология, бр. 1/2018 (40-44)

**Адрес за кореспонденция:**

Елена Маринова  
УМБАЛ „Св. Марина“  
Клиника по вътрешни болести – Варна  
Бул. „Христо Смирненски“ 1  
e-mail: Elena\_ll@abv.bg