

EVALUAREA HEMOCROMATOZEI ÎN β TALASEMIA MAJORĂ

Șef Lucr. Dr. Adriana Diaconu¹, Asist. Univ. Dr. Alice Bălăceanu²

¹U.M.F. „Carol Davila“ București, Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Pediatrie

²U.M.F. „Carol Davila“ București, Spitalul de Urgență Județean Ilfov, Clinica Medicală

REZUMAT

β Talasemia majoră este o anemie ereditară severă care necesită tratament transfuzional toată viața, fără de care pacientul nu poate supraviețui. Regimul transfuzional cronic determină hemocromatoza secundară care trebuie monitorizată regulat, în vederea unui tratament chelator de fier eficient.

Cuvinte cheie: β talasemie majoră, hemocromatoză

Hemoglobina umană adultă este reprezentată de HbA ($\alpha_2\beta_2$) > 96,5% și de HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) < 3,5%. β talasemia majoră este o anemie ereditară severă, în care producția de hemoglobină este mult redusă, ca urmare a deficitului de sinteză a ambelor lanțuri globinice β care intră în structura moleculei normale umane de hemoglobină A ($\alpha_2\beta_2$), din cauza prezenței defectelor ambelor gene β.

β talasemia majoră necesită tratament transfuzional toată viața și fără de care pacientul nu poate supraviețui. Regimul transfuzional cronic determină hemocromatoza secundară, pentru care se instituie tratament chelator de fier după vârsta de 2 ani, permanent, deoarece organismul uman nu posedă mecanisme de eliminare a fierului ca atare. (1)

Există o serie de parametri prin care putem să evaluăm gradul hemocromatozei:

Feritina serică. Testul se poate efectua ușor prin recoltarea unei probe de sânge. Concentrația normală a feritinei serice este de 10-300 μg/L. Valoarea sa este direct proporțională cu gradul hemocromatozei, mai multe studii demonstrând corelația directă între nivelul feritinei serice și prognosticul β talasemiei majore. Când feritina se menține sub valoarea de 2.500 μg/L, există un risc scăzut de afectare cardiacă (cauza cea mai frecventă de deces în β talasemia majoră). Nivelul feritinei poate fi influențat de anumiți factori: poate fi crescut

în inflamație, citoliză, alcoolism, sindroame dismetabolice, și poate fi scăzut în deficitul de vitamina C. (2)

Concentrația hepatică de fier. Valoarea normală este până la 1,8 mg Fe/g de țesut hepatic uscat. Un nivel de 15-20 mg Fe/g de țesut hepatic uscat este un factor de prognostic prost, sugerând fibroză hepatică progresivă sau afectarea funcției hepatice. Concentrația hepatică de fier este considerată standardul pentru aprecierea depozitelor totale de fier din organism, utilizând formula: (2)

Depozit total de fier din organism (mg/kg) = 10,6 x concentrația hepatică de fier (mg Fe / g țesut hepatic uscat).

Concentrația hepatică de fier poate fi determinată prin tehnici:

- a) Invazive: biopsia hepatică
- b) Non-invazive:
 - SQUID (superconducting quantum interference device)
 - RMN (rezonanță magnetică nucleară) – R2 (spin echo) RMN (FerriScan) precizează exact concentrația fierului hepatic și distribuția acestuia. Metoda are o sensibilitate de > 85% și o specificitate de > 90% pentru o concentrație a fierului de până la 15 mg/g de țesut hepatic. (3)

Un studiu efectuat de Cappellini și colab. și prezentat la ASH (American Society of Hematology)

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Adriana Diaconu, Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Pediatrie, Șos. Fundeni Nr. 258, București
e-mail: adriana.diaconu16@yahoo.com

2004, confirmă eficacitatea deferasirox la 1 an, demonstrată prin reducerea fierului din țesutul hepatic (aspecte histopatologice obținute prin puncție-biopsie hepatică, cu măsurarea concentrației hepatice de fier). (4)

Funcția cardiacă. Încărcarea miocardului cu fier este apreciată printr-o monitorizare permanentă și regulată a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS). FEVS este determinată prin tehnici imagistice: ecocardiografia și T2 (gradient echo)-RMN. Valoarea T2-RMN este invers proporțională cu gradul hemocromatozei. T2 < 20 ms indică o încărcare miocardică mare cu fier și se asociază cu o valoare scăzută a FEVS. Prin efectuarea T2-RMN pot fi identificați pacienții cu risc mare de degradare a funcției cardiace (FEVS mult redusă) înainte de debutul tabloului clinic, permițând astfel o intensificare a tratamentului chelator de fier. (5-7)

Fierul urinar: măsurarea fierului excretat urinar oferă informații privind eficiența tratamentului chelator de fier cu deferoxamină (~ 50% din fier excretat urinar) și deferipronă (~ 80% din fier excretat urinar). Datorită variației zilnice a excreției fierului urinar, sunt necesare determinări multiple pentru o evaluare corectă. (2)

Fierul plasmatic nelegat de transferină. În mod normal, fierul circulant este legat de transferină și este eliberat la nivel tisular prin mecanisme com-

plexe ce implică receptorii transferinei de la nivelul membranei celulare. În supraîncărcarea cu fier din talasemia majoră, transferina este saturată, ceea ce permite prezența fierului plasmatic nelegat (NTBI = non-transferrin bound iron). NTBI împreună cu o componentă labilă a sa, fierul labil plasmatic (LPI = labile plasma iron), prezintă toxicitate celulară prin producerea de radicali hidroxil liberi. Astfel, este important să se asigure o chelare eficientă a acestor forme de fier timp de 24 de ore din 24. (8-9)

Alături de tabloul clinic și markerii genetici, parametrii care cuantifică hemocromatoza reprezintă cheia modulării terapiei chelatoare de fier, prin evaluarea și monitorizarea cât mai precisă atât a hemocromatozei globale (feritina serică), cât și a principalelor organe vitale (concentrația hepatică și miocardică de fier).

Terapia actuală orală chelatoare de fier a determinat creșterea complianței pacienților cu β talasemie majoră la tratament, și a eficienței acestuia în prevenirea și rezolvarea complicațiilor hemocromatozei.

Astfel, supraviețuirea îndelungată a pacienților cu β talasemie majoră depinde de efectuarea corectă, atât a tratamentului transfuzional, dar mai ales a celui chelator de fier, prin monitorizarea clinicobiologică periodică a acestor pacienți. (10-13)

Gradul hemocromatozei

Parametru	Valori normale	Hemocromatoză ușoară		Hemocromatoză moderată	Hemocromatoză severă
Feritina serică ($\mu\text{g} / \text{L}$)	< 300		>1000 <2500		>2500
Concentrația hepatică de fier (CHF) (mg Fe / g țesut hepatic)	< 1,2	3-7		>7	>15
Miocard T2-RMN (ms)	>20		8-20		<8
Fier labil plasmatic (μM)	0-0,4			>0,4	

Hemochromatosis assesment in β thalassaemia major

Adriana Diaconu, MD¹; Alice Bălăceanu, MD²

*¹“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest,
Fundeni Clinical Institute, Pediatric Department*

*²“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest,
Emergency Ilfov County Hospital, Internal Medicine Department*

ABSTRACT

β thalassaemia major is a severe anaemia which requires lifetime transfusional treatment, without it the patient would not survive. The chronic transfusional regimen causes an iron overload which needs a regular monitoring for establishing an effective iron chelation therapy.

Key words: β thalassaemia major, iron overload

Adult human hemoglobin is the HbA ($\alpha_2\beta_2$) > 96.5% and HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) < 3.5%. β thalassaemia major is a severe hereditary anemia in which hemoglobin production is greatly reduced, due to the synthesys deficiency of both β globin chains, which enter in the structure of normal human A hemoglobin molecule ($\alpha_2\beta_2$), by the presence of both β gene defects. (1)

β thalassaemia major requires long life transfusion therapy, without it the patient would not survive. Secondary hemochromatosis produced by chronic transfusion regime, for which iron chelation therapy is established after the age of 2 years, permanently, because the human body has no mechanism to remove iron.

There are a lot of parameters to evaluate the hemochromatosis:

Serum ferritin. The test can be done easily by taking a blood sample. Normal serum ferritin level is 10-300 $\mu\text{g/L}$. Its value is directly proportional with the degree of hemochromatosis, several studies demonstrating the direct correlation between serum ferritin and β thalassaemia outcome. When serum ferritin is maintained below 2,500 $\mu\text{g/L}$, there is a low risk of heart disease (the most common cause of death in β thalassaemia major). Serum ferritin levels may be influenced by certain factors: increase in inflammation, cytolysis, alcoholism, dysmetabolic syndromes, decrease in C vitamin deficiency. (2)

Liver iron concentration. Upper normal limit is 1.8 mg iron/g dry liver tissue. A level of 15-20 mg iron/g dry liver tissue is a factor of poor prognosis, suggesting progressive liver fibrosis or impaired liver function. Liver iron concentration is considered the standard of assessing total body iron deposits, using the formula: (2)

Total body iron deposit (mg/kg) = 10.6 x liver iron concentration (mg iron/g dry liver tissue)

Liver iron concentration can be determined by several techniques:

a) Invasive: liver biopsy

b) Noninvasive:

- SQUID (superconducting quantum interference device)
- MRI-R2 (spin echo). MRI (FerriScan) specifies exactly the liver iron concentration and its distribution. The method has a sensitivity of > 85% and a specificity of > 90% for an iron concentration up to 15 mg / g dry liver tissue. (3)

A study of Cappellini et al. presented to the ASH in 2004 confirmed the efficacy of deferasirox after an year of treatment, demonstrated by the reduction of iron in liver tissue (histopathological aspects obtained by the liver biopsy with the measurement of liver iron concentration). (4)

Cardiac function. Myocardial iron loading is assessed by a permanent and regular monitoring of left ventricular ejection fraction (LVEF). LVEF is determined by the following imaging techniques: echocardiography, and T2-MRI. T2-MRI is inversed proportional with the degree of hemochromatosis. T2 < 20 ms indicates a high myocardial iron loading and it is associated with a low LVEF. By performing T2-MRI we can identify the patient with high risk of affected cardiac function (low LVEF) before the onset of clinical symptoms, allowing the increasing iron chelation treatment. (5)(6)(7)

Urinary iron. The measurement of urinary iron provides information about the effective iron chelation therapy with deferoxamine (~ 50% of urinary iron excretion) and deferiprone (~ 80% of urinary iron excretion). Due to daily changes in urinary iron excretion, multiple determinations are necessary for a correct assessment. (2)

The transferrin-unbound plasma iron. Normally, circulating iron is bounded by the transferrin and it is released to the tissue by complex mechanisms, involving transferring receptors to the cell membrane. In the iron overload of thalassemia major, transferrin is saturated, which allows the presence of unbound plasma iron (NTBI). NTBI with the labile component, (labile plasma iron – LPI) have cell toxicity by producing hydroxyl free radicals. So, it is important to ensure an effective chelation treatment of these forms of iron, 24 hours a day. (8-9)

Alongside the clinical signs and the genetic markers, the quantification of iron overload by the

mentioned parameters is the key of iron chelation therapy modulation, through an accurate evaluation and monitoring equally of the global hemochromatosis (serum ferritin) and the vital organs (liver and myocardial iron concentrations).

Modern oral iron chelation therapy increased the compliance of the patients with thalassaemia major, so that it increased the efficacy of the treatment for preventing and treating the iron overload complications.

Therefore, the long-term survival of thalassaemia major patients depends on both correct transfusional and adequate chelation therapies, with regular clinical and biological assessment. (10-13)

Hemochromatosis

Parameter	Normal Values	Low		Moderate	Severe
Serum Ferritin (µg / L)	< 300		>1000 <2500		>2500
Liver Iron Concentration (LIC) (mg Iron / g dry liver tissue)	< 1,2	3-7		>7	>15
Myocardial T2-RMN (ms)	>20		8-20		<8
Labile plasma iron (LPI) (µM)	0-0,4			>0,4	

REFERENCES

- Olivieri N.F. – The beta-thalassaemias. *N Engl J Med*, 1993; 341:99-109
- Thalassaemia International Federation – Guidelines for the Clinical Management of the Thalassaemia, 2nd edition, 2007
- Hankins J.S., McCarville M.B., Loeffler R.B. et al. – R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*, 2009
- Cappellini M.D. et al. – Phase III evaluation of once-daily, oral therapy with ICL670 versus desferrioxamine in patients with β-thalassaemia and transfusional hemosiderosis. Poster No. 3619, American Society of Hematology, Annual Conference, San Diego California, December 2004. Published in abstract form in *Blood*, 2004; 104(11 Suppl) Abs 3619
- Deborah Chirnomas S., Geukes-Foppen M., Barry K., et al. – Practical implications of liver and heart iron load assessment by T2*-MRI in children and adults with transfusion-dependent anemias. *Am J Hematol*. 2008; 83(10):781-783
- Aypar E., Alehan D., Hazirolan T., Gumruk F. – The efficacy of tissue Doppler imaging in predicting myocardial iron load in patients with beta-thalassaemia major: correlation with T2* cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010; 26(4):413-421
- Davis B.A., O'Sullivan C., Jarritt P.H., Porter J.B. – Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassaemia major. *Blood*, 2004, 104:263-269
- Piga A., Longo F., Duca L., Roggero S., Vinciguerra T., Calabrese R., Hershko C., Cappellini M.D. – High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassaemia major. *Am J Hematol* 2009; 84(1):29-33
- Porter J.B., Abeyasinghe R.D., Marshall L., Hilder R.C. & Singh S. – Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with desferrioxamine therapy. *Blood*, 1996; 88:705-714
- Gabutti V., Piga A. – Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol*, 1996, 95:26-36
- Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De S.P. et al. – Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusions and desferrioxamine. *Haematologica*, 2004; 89(10):1187-1193
- Jensen P.D., Jensen F.T., Christensen T., Nielsen J.L., Ellegaard J. – Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*, 2003, 101:91-96
- Brittenham G.M., Griffith P.M., et al. – Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. *New Engl J Med*, 1994; 331(9):567-573