

Γράμμα του Προέδρου της ΕΚΕ

Καρδιακή Νόσος στη β-Μεσογειακή Αναιμία: Έφτασε η Ώρα για την Αναγνώρισή της ως Ξεχωριστής Μυοκαρδιοπάθειας;

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ

2η Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα



Η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία είχε την πρωτοβουλία να οργανώσει μια ειδική ημερίδα σχετικά με την μυοκαρδιοπάθεια της β-Μεσογειακής αναιμίας μέσα στα πλαίσια του Πανελληνίου Καρδιολογικού Συνεδρίου υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC). Ένα σύνολο επιστημόνων, διεθνώς αναγνωρισμένων στον τομέα της β-Μεσογειακής αναιμίας παρευρέθηκε στην ημερίδα, μαζί με τον προηγούμενο Πρόεδρο της Ομάδας Εργασίας των μυοκαρδιοπαθειών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Η βήτα (β) - Μεσογειακή αναιμία είναι μια γενετικά κληρονομούμενη διαταραχή της αιμοσφαιρίνης που χαρακτηρίζεται από σοβαρή χρόνια αιμολυτική αναιμία, η οποία προκαλείται από την ελαττωματική σύνθεση των β αλυσίδων της σφαιρίνης.¹ Ανήκει στην ομάδα των αιμοσφαιρινοπαθειών, οι οποίες είναι οι πιο κοινές μονογονιδιακές διαταραχές παγκοσμίως. Αν και η ασθένεια παραδοσιακά εντοπιζόταν στη λεκάνη της Μεσογείου (η λέξη «Thalassemia» που υιοθετήθηκε διεθνώς, προέρχεται από την ελληνική λέξη θάλασσα που χρησιμοποιούσε ο Ξενοφών για την Μεσόγειο), στη Μέση Ανατολή, στη βόρεια Ινδία, στη Νοτιοανατολική Ασία και στη χερσόνησο της Ινδοκίνας, η μετανάστευση αυτών των πληθυσμών στις δυτικοευρωπαϊκές χώρες, στις ΗΠΑ, στον Καναδά οδήγησε σε μια παγκόσμια εξάπλωση της ασθένειας.²⁻⁴

Η ομόζυγος β-Μεσογειακή αναιμία είναι η επικρατέστερη κλινική μορφή της ασθένειας και χαρακτηρίζεται από σοβαρή αιμολυτική αναιμία από το πρώτο έτος της ζωής, η οποία απαιτεί συχνές μεταγγίσεις αίματος για την επιβίωση των ασθενών και

συνοδεύεται από βλάβη πολλαπλών οργάνων, καθυστέρηση της αύξησης και αρκετά μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Εντούτοις, η σύγχρονη θεραπεία που αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια των προηγούμενων τεσσάρων δεκαετιών αφορά τακτικές μεταγγίσεις αίματος συνδυαζόμενες με αποσιδήρωση για την αντιμετώπιση της βλαβερής εναπόθεσης σιδήρου και έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών και αύξηση της επιβίωσης πέραν της τέταρτης δεκαετίας.^{3,5,6} Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός της εντατικοποίησης μεταγγίσεων αίματος και της αποσιδήρωσης σε συνδυασμό με τη συνήθη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης σε 48% στα πέντε έτη σε ασθενείς με ομόζυγο β-Μεσογειακή αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία είναι παρόμοια με την επιβίωση του γενικού πληθυσμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.⁷

Η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν και παραμένει ακόμα η κύρια αιτία θανάτου και υπολογίζεται ότι είναι υπεύθυνη για περίπου τα δύο τρίτα των θανάτων στην β-Μεσογειακή αναιμία.⁸⁻¹¹ Εντούτοις, η καρδιακή ανεπάρκεια σε αυτούς τους ασθενείς αντιπροσωπεύει μια μοναδική οντότητα, που χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη κλινική εικόνα και παθοφυσιολογία. Εκφράζεται κυρίως με δύο διαφορετικούς φαινότυπους, ένα φαινότυπο διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, που χαρακτηρίζεται από διάταση της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και μείωση της συσταλτικότητας που οδηγεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, και ένα φαινότυπο περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας, που χαρακτηρίζεται από διαστολική δυσλειτουργία περιορι-

στικού τύπου της αριστεράς κοιλίας με επακόλουθη πνευμονική υπέρταση, διάταση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας.^{7,12,13}

Η εναπόθεση σιδήρου στην καρδιά θεωρείται παραδοσιακά ως ο θεμελιώδης παθογενετικός μηχανισμός της καρδιακής ανεπάρκειας της β-Μεσογειακής αναιμίας. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, έγινε σαφές ότι η παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι πιο σύνθετη και σήμερα θεωρείται ότι φλεγμονώδεις και ανοσογενετικοί παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη καρδιακών παθήσεων σε αυτούς τους ασθενείς.¹⁴⁻¹⁶ Συνολικά, φαίνεται ότι η παθοφυσιολογία της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας στη διατατικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια είναι πολυπαραγοντική, με μια σημαντική συμβολή των ανοσο-φλεγμονωδών και κληρονομούμενων παραγόντων. Από την άλλη μεριά, η μυοκαρδιακή εναπόθεση σιδήρου δεν έχει επιπτώσεις στη χάλωση της (ΑΚ) αλλά προκαλεί άμεσα διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ, η οποία παρουσιάζεται με τη χαρακτηριστική περιοριστική μορφολογία στο Doppler ηχοκαρδιογράφημα.¹³ Εντούτοις, έχει αναφερθεί ότι οι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες Doppler δεν ανιχνεύουν την ήπια διαστολική δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από τις πιέσεις πλήρωσης που αυξάνονται στην άσκηση.^{17,18} Σε αυτό το πλαίσιο, πρόσφατα δείχθηκε ότι τα αυξανόμενα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου NT-proBNP μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώιμος δείκτης της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ στους ασθενείς με β-Μεσογειακή αναιμία, προτού οι συμβατικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες Doppler να γίνουν εμφανώς παθολογικοί.² Κατά συνέπεια, στην αξιολόγηση του μεμονωμένου ασθενή, η προοδευτική αύξηση του NT-proBNP μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα πρώιμο σημάδι για την εντατικοποίηση της θεραπείας μετάγγισης και αποσιδήρωσης, προκειμένου να αποτραπεί η εξέλιξη της επερχόμενης καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα αποτελέσματα της ημερίδας θα αποτελέσουν δοκίμιο για την μυοκαρδιοπάθεια της β-Μεσογειακής αναιμίας και σύντομα θα δημοσιευθούν σε ένα από τα περιοδικά της ESC. Είναι η πεποίθησή μας ότι τα ιδιαίτερα παθογενετικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της καρδιοπάθειας της θαλασσαιμίας μαζί με τις μοναδικές θεραπευτικές απαιτήσεις και την παγκόσμια κατανομή της νόσου επιβάλλουν την αναγνώρισή της ως ξεχωριστής μυοκαρδιοπάθειας.¹⁹

Βιβλιογραφία

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1135-1146.
2. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Kostopoulou AG, Hamodrakas ES, Chaidaroglou AS, Kapsali ED. NT-proBNP levels and diastolic dysfunction in beta-thalassaemia major patients. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 531-536.
3. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*. 2000; 355: 2051-2052.
4. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994; 331: 574-578.
5. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1054: 40-47.
6. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 2004; 104: 263-269.
7. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001; 111: 349-354.
8. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation*. 1964; 30: 698-705.
9. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 850: 227-231.
10. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1980; 344: 397-404.
11. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989; 2: 27-30.
12. Kremastinos DT, Toutouzas PK, Vyssoulis GP, Venetis CA, Avgoustakis DG. Iron overload and left ventricular performance in beta thalassemia. *Acta Cardiol*. 1984; 39: 29-40.
13. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Tsetsos GA, Rentoukas EI, Vretou HP, Toutouzas PK. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. *Circulation*. 1993; 88: 1127-1135.
14. Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, Katritsis DG, Toutouzas PK. Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation*. 1995; 91: 66-71.
15. Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, Vrettou H, Tsiapras D, Stavropoulos-Giokas CG. Association of heart failure in homozygous beta-thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation*. 1999; 100: 2074-2078.
16. Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, et al. Apolipoprotein E epsilon-4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia. *Blood*. 1998; 92: 3455-3459.
17. Bergstrom A, Anderson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U. Effects of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 453-461.
18. Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 281-287.
19. Kremastinos DT. Heart failure in beta-thalassaemia: a local or universal health problem? *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 189-190.