

Evidencia por resonancia magnética de la eficacia del tratamiento quelante combinado en la miocardiopatía por depósito férrico

María Martín^a, Jordi Estornell^b, Maite Orero^c, José L. Pérez^d, Francisco Ridocci^d y Vicente Martínez^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Central de Asturias. Asturias. España.

^bUnidad de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^cServicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

La insuficiencia cardíaca secundaria a la miocardiopatía por sobrecarga de hierro es la principal causa de muerte en los pacientes con β -talasemia mayor.

Estudios recientemente publicados demuestran que el tratamiento combinado con deferoxamina y deferiprona es más eficaz que la monoterapia en pacientes con β -talasemia mayor y miocardiopatía sintomática.

Aunque el control de la respuesta al tratamiento quelante se realiza habitualmente mediante la determinación de ferritina sérica o de hierro tisular en las muestras de biopsia, la resonancia magnética (RM) parece ser capaz de identificar de forma no invasiva el depósito de hierro en diferentes órganos y, además, hacer una estimación cuantitativa de éste.

Presentamos un caso que demuestra la eficacia del tratamiento quelante combinado en un paciente con β -talasemia mayor e insuficiencia cardíaca objetivada por RM.

Palabras clave: Resonancia magnética. β -talasemia mayor. Deferoxamina. Deferiprona.

Magnetic Resonance Imaging Evidence of the Effectiveness of Combination Chelation Therapy in Iron Overload Cardiomyopathy

Heart failure secondary to iron overload is the main cause of death in patients with β -thalassemia major. Combination therapy with deferoxamine and deferiprone has been shown to be more effective than either drug used alone in patients with β -thalassemia major and symptomatic cardiomyopathy. Although monitoring the response to chelation therapy is usually carried out by indirect measurement of the serum ferritin level or by direct determination of tissue iron content in biopsy specimens, magnetic resonance imaging (MRI) seems to be useful for noninvasive qualitative and quantitative assessment of iron deposition. We present a case in which the efficacy of double chelation therapy in a patient with β -thalassemia major and heart failure was demonstrated by MRI.

Key words: Magnetic resonance imaging. β -Thalassemia major. Deferoxamine. Deferiprone.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía secundaria al depósito de hierro en la talasemia mayor es la principal causa de muerte de estos pacientes^{1,2}. Por ello, es importante la identificación precoz de los depósitos tisulares de hierro, especialmente los cardíacos, con el fin de iniciar el tratamiento quelante cuando el proceso es todavía reversible. En este sentido, la resonancia magnética (RM)

es una técnica útil, al ser capaz de detectar los depósitos férricos en los diferentes órganos e incluso realizar una estimación cuantitativa de éstos³⁻⁵. Por otra parte, en trabajos recientes se ha demostrado que el tratamiento combinado con deferoxamina y deferiprona es eficaz cuando se ha establecido la disfunción cardíaca a pesar del tratamiento quelante estándar con deferoxamina.

CASO CLÍNICO

Un varón de 22 años con β -talasemia homocigota ($\beta/\delta\beta$) en tratamiento con soporte transfusional cada 3 semanas y deferoxamina subcutánea desde los 14 años fue ingresado por clínica de disnea de esfuerzo progresiva y edemas en los miembros inferiores. El ecocardiograma transtorácico mostró una miocardiopatía dilatada biventricular con afección grave de la función

Correspondencia: Dr. J. Estornell Erill.
Unidad de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética.
ERESA. Hospital General Universitario.
Avda Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España.
Correo electrónico: jestornell@eres.com

Recibido el 23 de marzo de 2005.
Aceptado para su publicación el 8 de junio de 2005.

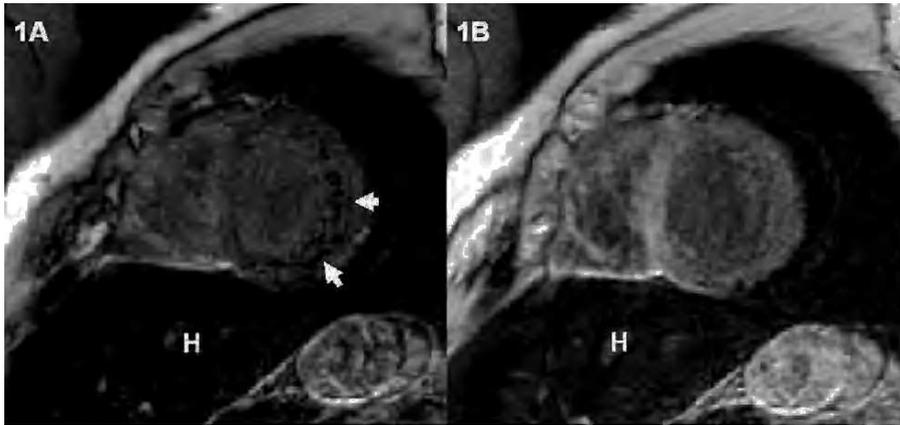


Fig. 1. A: secuencia anatómica de eco de gradiente, eje corto, que muestra una disminución de la señal miocárdica más marcada en los segmentos posteriores y laterales (flechas), así como en el hígado (H). B: secuencia anatómica de eco de gradiente, eje corto, tras el tratamiento que muestra la normalización de la señal miocárdica con persistencia de la hipointensidad de señal en el hígado.

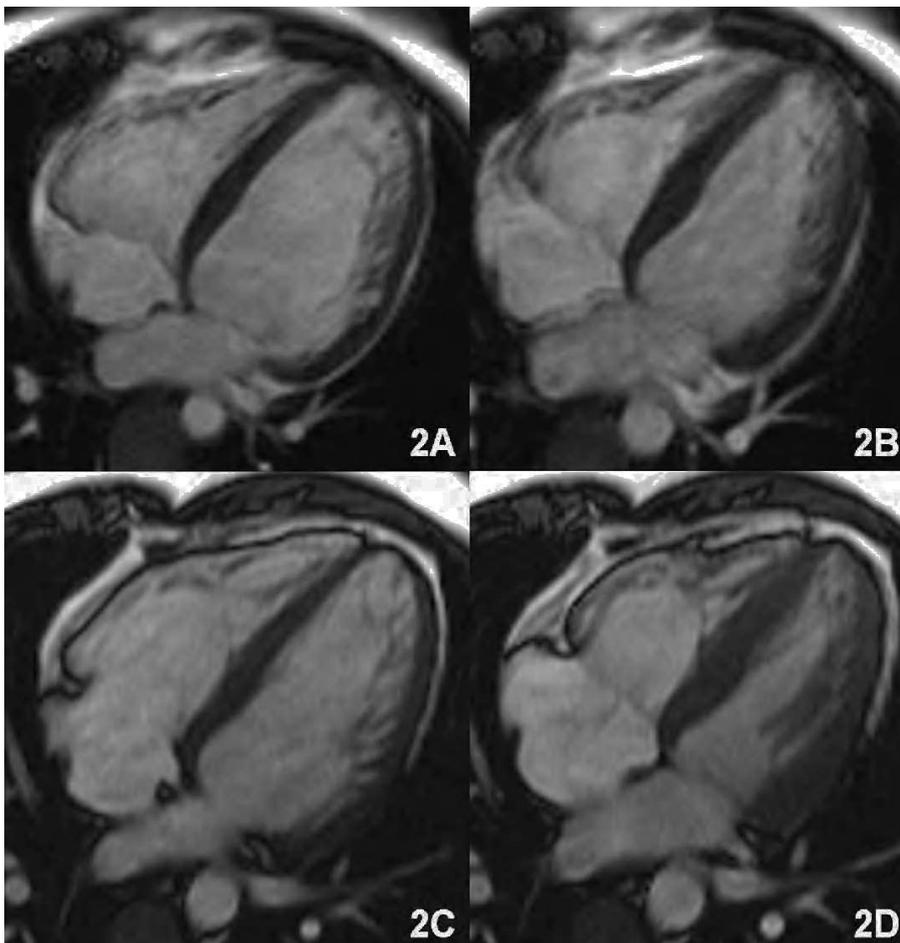


Fig. 2. A (diástole) y B (sístole): secuencia de cinerresonancia magnética, eje de 4 cavidades, que muestra el aumento de volúmenes de ambos ventrículos con afección de la función sistólica. C (diástole) y D (sístole): reducción de volúmenes y mejoría de la función sistólica tras el tratamiento.

sistólica del ventrículo izquierdo y fracción de eyección (FE) del 20%. La ferritina sérica en el momento del ingreso fue de 1.645 ng/ml y en la analítica destacaba la alteración de la función hepática (GOT 84, U/l; GPT, 110 U/l; fosfatasa alcalina, 467 U/l; LDH, 687 U/l; γ GPT, 36 U/l).

Con la finalidad de objetivar la hemocromatosis cardíaca se realizó una RM, que mostró en las secuencias anatómicas de eco de gradiente (FLASH, TR/TE 700/11, flip angle 30°) una disminución de la señal

miocárdica global, aunque más marcada en los segmentos posteriores y laterales y, sobre todo, en el hígado (fig. 1A). Las secuencias funcionales confirmaron el aumento de volúmenes de ambos ventrículos con depresión grave de la función biventricular (volumen telediastólico [VTDVI] y telesistólico [VTSVI] del ventrículo izquierdo de 130 y 87 ml/m², respectivamente, con FE del 32%) (fig. 2 A y B).

Se instauró tratamiento sintomático con diuréticos, captopril y digoxina, y se modificó el tratamiento que-

lante habitual con deferoxamina por el tratamiento combinado con deferoxamina y deferiprona con la siguiente pauta semanal: deferiprona 75 mg/kg/día vía oral durante 4 días y deferoxamina 3 g/día subcutánea + deferiprona 50 mg/kg/día los 3 días restantes.

El paciente experimentó una mejoría progresiva de sus síntomas, con valores de ferritina sérica a los 6 meses de iniciado el tratamiento de 331 ng/ml y mejoría de la función hepática (GOT, 35 U/l; GPT, 46 U/l; fosfatasa alcalina, 119 U/l; LDH, 541 U/l; γ GPT, 28 U/l). El estudio de RM un año después mostró una marcada reducción de los volúmenes ventriculares, así como una notable mejoría de la función biventricular (VTDVI, 100 ml/m²; VTS, 50 ml/m²; FE del 52%) (fig. 2 C y D). Las secuencias anatómicas de eco de gradiente pusieron de manifiesto la normalización en la señal miocárdica, aunque persistía una marcada hipointensidad de señal en el hígado (fig. 1B).

DISCUSIÓN

La detección del depósito de hierro en los diferentes órganos por RM se basa en el efecto que produce la ferritina y la hemosiderina sobre el tiempo de relajación tisular de los protones, acortándolo, lo que conlleva una disminución de la intensidad de señal (áreas más oscuras), sobre todo con las secuencias potenciadas en T2⁶. En concreto, las secuencias de eco de gradiente son especialmente sensibles para detectar incluso casos leves de sobrecarga férrica tisular. Aunque hay una correlación entre la disminución de señal (en especial T2*) y el grado de sobrecarga del hierro, en la actualidad no hay ningún método estándar aceptado para la cuantificación de la sobrecarga férrica en los diferentes órganos y especialmente en el corazón, por la dificultad de obtener muestras de biopsia para su correlación⁷.

La deferiprona es una molécula 5 veces más pequeña y más lipofílica que la deferoxamina, lo que permite una mejor penetración intracelular al tiempo que, una vez unida al hierro, constituye un complejo más hidrofílico que facilita su rápido flujo extracelular y su eliminación, mostrándose más eficaz que la deferoxamina, especialmente para eliminar el hierro miocárdico^{4,8}. Además, la terapia combinada (deferiprona + de-

feroxamina) conlleva una mayor actividad quelante y, por tanto, mejores resultados que la terapia aislada, con una buena tolerancia y sin que hayan sido comunicados efectos secundarios mayores⁹.

Por tanto, la RM es una modalidad diagnóstica útil en la detección precoz de la hemocromatosis cardíaca, posibilitando así la instauración del tratamiento quelante profiláctico y también el control de la respuesta al tratamiento una vez se ha establecido la disfunción cardíaca. Por otra parte, se debería valorar una pauta combinada con deferoxamina y deferiprona en los casos en que el tratamiento aislado con deferoxamina intravenosa no es eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Ward SE, Agnew JE, et al. High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassemia patients receiving regular transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. *Acta Haematol.* 1990;84:113-7.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci.* 1988;850:227-31.
3. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171-9.
4. Kolnagou A, Fessas Ch, Papatryphonas A, Economides Ch, Kontoghiorghes G. Prophylactic use of deferiprone (L1) and magnetic resonance imaging T2* or T2 for preventing heart disease in thalassaemia. *Br J Haematol.* 2004;127:360-9.
5. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Heickendorff L, Jensen LG, Ellegaard J. Indirect evidence for the potential ability of magnetic resonance imaging to evaluate the myocardial iron content in patients with transfusional iron overload. *MAGMA.* 2001;12:153-66.
6. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatos A, Ourailidis A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2004;126:736-42.
7. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood.* 2003;101:15-9.
8. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet.* 2002;360:516-20.
9. Wu KH, Chang JS, Tsai CH, Peng CT. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine successfully regresses severe heart failure in patients with β -thalassemia major. *Ann Hematol.* 2004; 83:471-3.