

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ SI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

**IDENTIFICAREA MARKERILOR DE  
AFECTARE CARDIACĂ PRECOCE LA  
PACIENȚII CU BETATALASEMIE MAJORĂ  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. FICA SIMONA

Student-doctorand

Dr. STANCĂ IONUȚ

BUCUREȘTI 2020

# CUPRINSUL TEZEI

## LISTĂ DE ABREVIERI

### I. INTRODUCERE

### II. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

#### II.1 DEFINIȚIE, CLASIFICARE ȘI DATE EPIDEMIOLOGICE

II.1.1 DEFINIȚIE

II.1.2 CLASIFICARE

II.1.3 DATE EPIDEMIOLOGICE

#### II.2 INSUFICIENȚA CARDIACĂ LA PACIENȚII CU BETATALASEMIE MAJORĂ

II.2.1 PREVALENȚA, VÂRSTA DEBUTULUI ȘI PROGNOSTICUL INSUFICIENȚEI CARDIACE

II.2.2 INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI SUPRAVIEȚUIREA

II.2.3 FENOTIPURI ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE LA PACIENȚII CU BETATALASEMIE MAJORĂ

II.2.4 FIZIOPATOLOGIA APARIȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE

II.2.5 FACTORI PREDICTIVI AI INSUFICIENȚEI CARDIACE ÎN BETATALASEMIA MAJORĂ

#### II.3 STRESUL OXIDATIV ÎN BETATALASEMIA MAJORĂ

#### II.4 MANIFESTĂRI CLINICE: SIMPTOME ȘI SEMNE

#### II.5 DIAGNOSTICUL AFECTĂRII CARDIACE LA PACIENȚII CU BETATALASEMIE MAJORĂ

II.5.1 EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ

II.5.2 TESTE DE BAZĂ

II.5.3 TEHNICI NEINVAZIVE PENTRU MĂSURAREA FUNCȚIEI CARDIACE

#### II.6 COMPLICAȚII

II.6.1 COMPLICAȚII EXTRACARDIACE

II.6.2 COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ALE TALASEMIEI

#### II.7 TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU BETATALASEMIE MAJORĂ

II.7.1 De ce tratamentul insuficienței cardiace în betatalasemia majoră este diferit?

II.7.2 Hemodinamica de bază diferită

II.7.3 Managementul insuficienței cardiace în betatalasemia majoră

II.7.4 Strategii pentru scăderea încărcării cu fier

#### II.8 MONITORIZAREA PACIENȚILOR

II.8.1 MONITORIZAREA ÎNCĂRCĂRII CU FIER

II.8.2 MONITORIZAREA CARDIACĂ CLINICĂ

II.8.3 INVESTIGAȚII CARDIACE

II.8.4 RĂSPUNSUL FRAȚIEI DE ELECȚIE A VS ÎN CURSUL TRATAMENTULUI CHELATOR

### III. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

#### III.1. METODOLOGIA GENERALĂ

- III.1.1 ANAMNEZA, ISTORIC PERSONAL SI FAMILIAL
- III.1.2 EVALUAREA CLINICĂ
- III.1.3 INVESTIGAȚII DE LABORATOR
- III.1.4 TESTE DE BAZĂ
- III.1.5 INVESTIGAȚII IMAGISTICE

### **III.2. STUDIUL 1 - RIGIDITATEA ARTERIALĂ ȘI REMODELAREA CARDIACĂ LA PACIENȚII CU BETATALASEMIE MAJORĂ**

- III.2.1 INTRODUCERE
- III.2.2 MATERIAL ȘI METODE
- III.2.3 REZULTATE
- III.2.4 DISCUȚII
- III.2.5 CONCLUZII

### **III.3. STUDIUL II - FACTORI PREDICTIVI AI INSUFICIENȚEI CARDIACE LA PACIENȚII CU BETATALASEMIE MAJORĂ**

- III.3.1. INTRODUCERE
- III.3.2 MATERIAL ȘI METODE
- III.3.3 REZULTATE
- III.3.4 DISCUȚII
- III.3.5 Concluzii

### **III.4. STUDIUL III - REMODELAREA VENTRICULULUI STÂNG - FACTOR PREDICTIV AL MORBIDITAȚII ȘI MORTALITĂȚII LA PACIENȚII CU BETA-TALASEMIA MAJORĂ**

- III.4.1. INTRODUCERE
- III.4.2. MATERIALE ȘI METODE
- III.4.3. REZULTATE
- III.4.4. DISCUȚII
- III.4.5 CONCLUZII

### **III.5. STUDIUL IV - IMPORTANȚA TOMOGRAFIEI CARDIACE ÎN EVALUAREA MODIFICĂRILOR CARDIACE ȘI A ATEROSCLEROZEI CORONARIENE LA PACIENȚII CU BETALASEMIE MAJORĂ**

- III.5.1. INTRODUCERE
- III.5.2. MATERIALE SI METODE
- III.5.3. REZULTATE
- III.5.5. DISCUȚII
- III.5.6. CONCLUZII

### **III.6. PREZENTARE DE CAZ - CARDIOMIOPATIA PRIN ÎNCĂRCAREA CU FIER LA PACIENȚII CU BETATALASEMIE MAJORĂ**

- III.6.1 INTRODUCERE
- III.6.2 PREZENTAREA CAZULUI
- III.6.3 DISCUȚII
- III.6.4 CONCLUZII

## **IV. CONCLUZII FINALE, ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI**

### **IV.1 CONCLUZII FINALE ȘI ORIGINALITATEA TEZEI**

### **IV.2 PLUSURILE STUDIULUI PREZENTAT**

### **IV.3 LIMITĂRILE STUDIULUI**

#### **IV.4 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE DERIVATE DIN STUDIUL ACTUAL**

#### **BIBLOGRAFIE**

#### **LISTĂ DE PUBLICAȚII**

#### **ANEXE**

## Introducere

Pacienții cu beta-talasemie majoră prezintă o anemie ereditară severă care necesită transfuzii pe tot parcursul vieții, pentru a permite dezvoltarea normală și pentru prelungirea supraviețuirii (Weatherall et al., 2001). Datorită absenței unei căi excretorii fiziologice eficiente la om, consecința nedorită a acestor transfuzii de sânge este supraîncărcarea cu fier, afectând preponderent inima, ficatul și organele endocrine. Cu toate că funcția sistolică cardiacă rămâne normală mult timp, când apar semnele de insuficiență cardiacă decesul poate apărea în primul an (Borgna-Pignatti et al., 2004, Modell et al., 2000). Detectarea precoce a toxicității cardiace induse de fier constituie, așadar, o componentă cheie a managementului clinic.

Beta-talasemia majoră este o boală rară, iar patologia cardiovasculară este puțin studiată la noi în țară. Se estimează că în România sunt în prezent 350-400 de copii și adolescenți cu această afecțiune. Aproximativ 70% din mortalitatea pacienților cu betatalasemie este de cauză cardiacă, decesul se poate produce la vârstă tânără, la 35 ani, mortalitatea variind între 20-35%.

Tratamentul specific cu chelatori de fier scade încărcarea cardiacă cu fier, însă este necesară monitorizarea specifică a eficienței tratamentului, gold standardul fiind reprezentat de rezonanța magnetică cardiacă, ce cuantifică cu exactitate depunerile miocardice de fier, însă metoda este greu accesibilă la noi în țară. Astfel este necesară identificarea unor parametri specifici ecocardiografici, care să identifice precoce disfuncția cardiacă, pentru a preîntâmpina apariția insuficienței cardiace severe.

Au fost identificate două modele de afectare cardiacă prin supraîncărcarea cu fier a miocitelor. Primul este fenotipul dilatativ, care se caracterizează prin remodelare cardiacă care duce în timp la dilatația ventriculului stâng și ulterior la disfuncție sistolică, cu scăderea fracției de ejeție. Al doilea este reprezentat de fenotipul restrictiv, care determină disfuncție diastolică tip restrictiv, prin creșterea presiunilor de umplere în ventriculul stâng, cu păstrarea fracției de ejeție, dar cu apariția hipertensiunii pulmonare și disfuncția ventriculului drept (Gujja et al., 2010).

Progresele făcute în ecocardiografie au permis utilizarea acestei tehnici pentru identificarea precoce a disfuncției ventriculare secundare hemocromatozei la pacienții cu betatalasemie majoră. Deși rezonanța magnetică cu tehnica T2 \* este metoda eficientă a încărcării miocardice cu fier, ecocardiografia poate fi utilizată ca metodă de screening.

Datorită costurilor reduse și disponibilității sale răspândite, ecocardiografia este, de asemenea, un instrument valoros pentru monitorizarea evoluției pacientului, permițând comparația parametrilor cardiaci structurali și funcționali în diferite stadii ale bolii.

Au fost descrise complicații vasculare atribuite produșilor de peroxidare lipidică, însă mecanismul aterogenic rămâne controversat la pacienții cu betatalasemie majoră (Livera et al., 1998). Studiile în vitro au demonstrat tulburări ale funcției endoteliului vascular (Banjerdpongchai et al., 1997). Alte modificări structurale implicate sunt calcificarea și alterarea țesutului elastic arterial, ducând la afectarea rigidității arteriale. Alterarea rigidității arteriale este corelată cu impedanța vasculară și postsarcina ventriculului stang, ceea ce în timp pot determina remodelarea ventriculului stang, cu apariția disfuncției cardiace mecanice.

### **Ipoteza de cercetare și obiectivele științifice ale tezei**

Tema acestei cercetări s-a născut din dorința de a identifica noi parametri sau metode de evaluare a funcției cardiace la pacienții cu betatalasemie majoră, cu scopul de a putea identifica precoce modificările structurale care stau la baza apariției disfuncției cardiace.

Studiile incluse în această teză de doctorat au pornit de la o bază de date de 62 de pacienți cu betatalasemie majoră cu vârsta peste 18 ani, urmăriți în perioada septembrie 2014 – august 2020. Acești pacienți au fost monitorizați periodic în clinica de hematologie (Institutul Hematologic din București) și în spitalul nostru (Spitalul Universitar de Urgență Elias București). Am exclus pacienții cunoscuți cu boli cardiace congenitale și valvulare, precum și pe cei cu hipertensiune arterială severă. Toți pacienții au primit transfuzii de sânge regulat, la 2-4 săptămâni. Toți acești pacienți au fost tratați cu chelator de fier. Majoritatea au fost pe tratament oral cu Deferasirox în doză de 20-40 mg/ kg, în funcție de nivelul lor de feritină serică.

Toți pacienții au fost evaluați conform unui plan de investigații standard la care s-au adăugat analize, proceduri și investigații specifice pentru fiecare pacient în parte, în conformitate cu particularitățile fiecărui caz. Pacienții au fost evaluați clinic, biologic și ecocardiografic la începutul și la sfârșitul perioadei de urmărire. Evaluarea a fost efectuată în decurs de o săptămână de la ultima transfuzie pentru a minimiza orice posibilă influență a anemiei asupra rezultatelor. A fost urmărită evoluția posibilelor complicații - simptomele și semnele insuficienței cardiace, apariția aritmiilor cardiace, mortalitatea de orice cauză.

Au fost realizate 3 studii transversale si un studiu prospectiv, fiecare având obiective diferite pentru a evalua din punct de vedere cardiovascular pacienții cu betalasemie majoră.

### **Studiul 1 – ”Rigiditatea arterială și remodelarea cardiacă la pacienții cu betatalasemie majoră”**

În acest studiu am urmărit o caracterizare generală a grupului de pacienți cu betatalasemie majoră, prin prisma parametrilor clinici, biochimici și ecocardiografici. De asemenea am încercat să găsim o corelație între rigiditatea arterială și remodelarea cardiacă la acești pacienți. În studiul de față am evaluat suplimentar și relația dintre nivelul feritinei serice, indicele funcției vasculare și remodelarea cardiacă.

Acest studiu transversal realizat pe 34 pacienți demonstrează creșterea rigidității arteriale la pacienții cu beta-talasemie majoră. Acest fenomen poate apărea chiar și în absența disfuncției cardiace (toți pacienții noștri au avut fracție de ejeție a VS peste 50%). Disfuncția endotelului arterial, corelată cu alterarea peretelui arterial, contribuie la creșterea rigidității arteriale sistemice (Ramsey et al., 1995).

Deși insuficiența cardiacă congestivă reprezintă cauza principală de mortalitate la pacienții cu beta-talasemie majoră, insuficiența cardiacă congestivă secundară unei cauze ischemice nu este comună. Nivelul lor redus de LDL colesterol plasmatic (Maiolo et al., 1997) poate oferi protecție împotriva riscului aterogenic și poate explica rarele complicații aterosclerotice în ciuda depozitelor de fier arteriale.

De asemenea, acest studiu demonstrează că adulții tineri cu beta-talasemie majoră, fără simptome de insuficiență cardiacă și fracție de ejeție normală, prezintă anomalii morfologice ale VS și modificări ale funcției sistolice și diastolice a VS. La pacienții cu beta-talasemie majoră, supraîncărcarea cu fier poate genera remodelarea VS, cu masa VS mai mare decât normalul. A existat un procent mare de pacienți ce au prezentat remodelarea VS 35.2%, un sfert dintre pacienți au prezentat forme severe de remodelare cardiacă, cu creșterea masei miocardice. Sugerăm că remodelarea VS observată la acest grup de pacienți poate reprezenta primul semn de insuficiență VS și, din acest motiv, strategia de tratament cu agenți chelatori de fier trebuie reconsiderată.

Deși toți pacienții au avut fracție de ejeție a VS peste 50%, unii pacienți au prezentat disfuncție sistolică longitudinală, evaluată la ecografia Doppler tisular. Studiul nostru demonstrează de asemenea o scădere a performanței VS, datorată creșterii postsarcinii,

cauzată de creșterea rigidității arteriale. Înrolând pacienți cu o vârstă medie de 30 de ani, poate fi un factor responsabil pentru detecția modificărilor funcției sistolice a VS. Acest articol demonstrează că indicele de rigiditate arterială este pozitiv corelat cu masa VS și remodelarea VS.

Articolele privind funcția diastolică a VS la pacienții cu  $\beta$  talasemie majoră sunt oarecum în contradicție. În 1991, Spirito și colegii au raportat un pattern restrictiv al fluxului transmitral la un grup de adulți tineri cu funcție sistolică normală în stadiile incipiente ale bolii (Spirito et al., 1990). În contradicție, Kremastinos și asociații au raportat nealterarea complianței VS în stadiile incipiente ale bolii (Kremastinos et al., 1993). Patternul restrictiv raportat a fost explicat prin creșterea postsarcinii datorate unui status hiperdinamic (Kremastinos et al., 1993). Un pattern sever restrictiv al fluxului transmitral a fost raportat în stadiul final al bolii, similar cu cel din stadiul final din cardiomiopatii. Studiile lui Ghaemian și asociații indică măsurarea parametrilor de umplere diastolică ca metodă noninvazivă cu sensibilitate mare, pentru evaluarea cardiacă la pacienții cu  $\beta$  talasemie majoră, fără simptome de insuficiență cardiacă și funcția sistolică normală. Această tehnică poate fi utilă în evaluarea eficacității terapiei chelatoare de fier (Ghaemian et al., 2002). În studiul nostru, indicele de rigiditate arterială a fost pozitiv corelat cu creșterea presiunilor de umplere ventriculară.

Nivelul feritinei serice nu se corelează cu gradul rigidității arteriale. O corelație slabă a existat între încărcarea cu fier hepatică și feritina serică la pacienții ce au primit chelatori de fier (Nielsen et al., 1995). Bosi și asociații a descoperit o slabă corelație între fracția de ejeție a VS și concentrația feritinei serice, astfel pacienții cu concentrații mari ale feritinei serice ( $>2500$  ng/ml) au prezentat fracție de ejeție mai scăzută, ca pacienții cu nivel seric scăzut al feritinei ( $<1000$  ng/ml) (Bosi et al., 2003). În 1994 Olivieri și colegii, într-un studiu clinic prospectiv, au descoperit că prognosticul cardiovascular la pacienții cu  $\beta$  talasemie a fost excelent dacă concentrațiile feritinei serice au fost menținute sub 2500 ng/ml (Magri et al., 2008). Această valoare a fost considerată o concentrație "sigură". Studiul nostru confirmă această presupunere, demonstrând importanța unei menținerii unei feritinemii reduse pentru prezervarea mecanicii VS (Magri et al., 2008).

Vârsta medie înaintată a pacienților noștri este o altă confirmare a îmbunătățirii terapeutice semnificative, necorelată doar cu calitatea vieții. Aceasta reflectă probabil un tratament mai agresiv cu chelatori de fier în cazul lotului nostru de pacienți, care a dus la un

procent mare al pacienților cu un nivel scăzut al feritinei serice. Noi considerăm ca o concentrație a feritinei serice mai mică de 1000 ng/ml trebuie să fie considerată un gold-standard pentru orice program terapeutic. Această țintă terapeutică încă din stadiile incipiente și menținerea unei complianțe crescute a fost documentată în antecedente.

Predictorul tradițional al supraîncării cu fier, feritina serică, crește liniar cu necesarul de transfuzii de sânge și se corelează foarte bine cu conținutul de fier din ficat (Kirk et al., 2009). Cu toate acestea, feritina serică nu reprezintă un indice exact al monitorizării tratamentului cu chelatori de fier. Pe de altă parte, măsurarea concentrației de fier din ficat necesită o procedură invazivă (biopsie hepatică) și se corelează slab cu concentrația de fier din miocard.

Odată cu dezvoltarea tehnicii de rezonanță magnetică T2\* ca metodă noninvazivă pentru determinarea acumulării de fier în țesuturi s-a putut stratifica cu precizie riscul de complicații la pacienții cu beta-talasemie (Anderson et al., 2001). Cardiac T2\* determină cu precizie încărcarea cu fier la nivelul cordului (dovedit la studii de necropsie cardiacă) (Carpenter et al., 2011). Creșterea încărcării cu fier dovedită la examenul T2\* este asociată cu afectarea funcției VS și cu riscul de apariție a insuficienței cardiace (Patton et al., 2010, Tanner et al., 2006). S-a demonstrat că în rândul pacienților cu beta-talasemie majoră există un grup (40%) cu funcție normală a VS măsurată prin metode convenționale (fracția de ejeție) dar prezintă încărcare severă cu fier a cordului, evidențiată prin metoda T2\* (<10 ms) (Tanner et al., 2006). Acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta complicații cardiace. Din păcate disponibilitatea rezonanței magnetice este limitată și este o metodă scumpă de evaluare. De aceea este nevoie de judecată clinică și de folosirea ecocardiografiei pentru un management corect la acești pacienți.

Supraîncărcarea cu fier determină creșterea rigidității arteriale și remodelarea ventriculului stâng la pacienții cu beta-talasemie majoră ducând în timp la disfuncție mecanică cardiacă. Astfel un tratament riguros cu chelatori de fier trebuie să reprezinte o țintă pentru ameliorarea disfuncției arteriale și întârzierea apariției disfuncției cardiace.

## **Studiul 2 - “Factori predictivi ai insuficienței cardiace la pacienții cu betatalasemie majoră”**

Au fost identificate două modele de afectare cardiacă prin supraîncărcarea cu fier a miocitelor: *fenotipul dilatativ* – cu remodelare cardiacă care duce la dilatația ventriculului stâng și ulterior la disfuncție sistolică, cu scăderea fracției de ejeție și *fenotipul restrictiv* – cu disfuncție diastolică tip restrictiv, prin creșterea presiunilor de umplere în ventriculul stâng, cu păstrarea fracției de ejeție a VS, dar cu apariția hipertensiunii pulmonare și disfuncția și dilatarea ventriculului drept (VD) (Gujja et al., 2010).

Acest studiu transversal efectuat pe 62 pacienți, a evaluat ecocardiografic, funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng și drept la pacienții cu betatalasemie majoră. S-a confirmat faptul că modificările structurale și ale funcției cardiace la pacienții cu betatalasemie majoră, apar înainte de semnele de insuficiență cardiacă și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (toți pacienții noștri au avut FEVS peste 50%). Cu toate că funcția sistolică cardiacă rămâne normală mult timp, când apar semnele de insuficiență cardiacă, decesul poate apărea în primul an, așa încât evaluarea funcției cardiace prin parametrii clasici, este o metodă de evaluare a pacientului în acel moment, fără a putea prezice evoluția și prognosticul pacientului. Astfel este nevoie de identificarea altor parametrii mai specifici, care să evidențieze afectarea funcției diastolice și sistolice a ventriculului stâng și drept, înainte ca pacientul să devină simptomatic.

Hemoglobina medie în grupul nostru a fost scăzută (9,4mg/dl), ceea ce va determina în prima fază un status hiperdinamic, cu creșterea debitului cardiac, însă în timp prin menținerea hipoxemiei, reprezintă un factor de risc al apariției insuficienței cardiace. Pentru a preveni insuficiența cardiacă se recomandă menținerea unei hemoglobine pretransfuzionale de peste 10g/dl (Malcolm et al., 2014), ceea ce în grupul nostru s-a realizat la un procent foarte mic (25%) din totalul pacienților. Pe de altă parte creșterea necesarului de transfuzii ar duce la creșterea depozitelor de fier, care ar avea efect negativ pe termen lung, așa încât trebuie găsit un echilibru între valoarea hemoglobinei și a feritinei serice.

Aproximativ o treime din pacienți aveau diabet zaharat sau prediabet, și 12,9% asociau hipotiroidie, factori de risc în apariția insuficienței cardiace. Pacienții din lotul nostru erau eutiroidieni sub tratament și aveau un control relativ bun al glicemiilor, ceea ce le oferă un prognostic mai bun pe termen lung.

În ceea ce privește datele ecocardiografice, în primul rând am observat prezența anomaliilor morfologice ale VS, prin creșterea masei miocardice și apariția remodelării VS. Un procent mare de pacienți au prezentat remodelare a VS (32,2%), 31% dintre aceștia au dezvoltat forme severe de remodelare cardiacă, în special remodelare excentrică. S-a observat că există un risc de remodelare negativă a ventriculului stâng în grupul celor cu feritina crescută, față de cei cu feritina sub 1000 ng/ml. Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în procesul de hipertrofie și remodelare cardiacă este crucială pentru dezvoltarea de noi planuri terapeutice, pentru că ratele mortalității raportate rămân ridicate la pacienții cu remodelare și disfuncție cardiacă (Abeer et al., 2018). În betatalasemia majoră apar schimbări structurale și cantitative în lanțul  $\beta$ -globinei, care la rândul lor afectează mediul oxidativ atât intracelular cât și extracelular. Stresul oxidativ care rezultă și incapacitatea organismului de a se adapta sunt, în mare măsură, responsabile pentru fiziopatologia modificărilor structurale miocardice. Sugerăm că remodelarea VS observată la acest grup de pacienți poate reprezenta primul semn de insuficiență cardiacă ceea ce ar trebui să orienteze tratamentul specific. Pe lângă tratamentul cu chelatori de fier, preparatele care reduc stresul oxidativ și poate medicamentele deja cunoscute cu rol în remodelarea miocardică (inhibitorii de enzima de conversie și diureticele antialdosteronice) ar putea avea efect favorabil chiar și la cei cu fracție de ejeție normală a VS. Din experiența cu pacienții din lotul nostru, putem remarca că preparatele din clasa inhibitorilor de enzimă de conversie au fost prost tolerate, datorită valorilor scăzute ale tensiunilor arteriale.

Deși toți pacienții au avut fracție de ejeție a VS peste 50%, un procent destul de mare (25,8%) au prezentat disfuncție sistolică longitudinală, evaluată prin ecografia Doppler tisular (unda S' septala VS) și în modul M (MAPSE). Se observă o corelație negativă între nivelul hemoglobinei medii și FEVS, ceea ce sugerează că anemia determină inițial un status hiperchinet cu creșterea fracției de ejeție dacă analizăm întregul lot. De asemenea la pacienții cu valori crescute ale feritinei serice peste 1000ng/ml, sunt afectați parametrii de funcție sistolică longitudinală a VS (S' septal și MAPSE), iar valoarea medie a FEVS este paradoxal mai crescută la acești pacienți. Datele publicate anterior au arătat că fracția de ejeție (FEVS) este crescută la pacienții cu betatalasemie majoră la care nu s-a detectat creșterea încărcării cu fier în miocard, chiar dacă feritina serică este crescută, cel mai probabil datorită creșterii cronice a debitului cardiac asociat anemiei (Westwood et al., 2007, Maceira et al., 2006). Acest lucru este important în ceea ce privește depistarea precoce a disfuncției cardiace, deoarece utilizarea unor valori de referință necorespunzătoare poate

masca diagnosticul cardiomiopatiei subiacente, iar acest lucru poate duce la întârzierea tratamentului și la apariția precoce a insuficienței cardiace (Felker et al., 2000).

Aproximativ un sfert dintre pacienți au prezentat disfuncție diastolică, evaluată prin parametrii obținuți prin Doppler pulsat la nivelul valvei mitrale. Însă folosind Dopplerul tisular la nivelul septului VS, am detectat presiuni de umplere VS crescute la un procent destul de mare, la 40,3% dintre pacienți. La nivelul parametrilor care evaluează funcția diastolică, am observat că lotul cu feritina peste 1000 ng/ml asociază presiuni de umplere crescute VS. Studii ce au folosit ca marker BNP-ul au evidențiat presiuni de umplere crescute ale VS și disfuncție diastolică a VS din stadiile incipiente ale bolii (Kremastinos et al., 1993). Studiile din literatura privind funcția diastolică a VS la pacienții cu  $\beta$  talasemie majoră sunt oarecum în contradicție. Spirito și colegii au raportat un pattern restrictiv al fluxului transmitral la un grup de adulți tineri cu funcție sistolică normală în stadiile incipiente ale bolii (Spirito et al., 1990). În contradicție, Kremastinos și asociații au raportat nealterarea complianței VS în stadiile incipiente ale bolii (Kremastinos et al., 1993). Un pattern sever restrictiv al fluxului transmitral a fost raportat în stadiul final al bolii, similar cu cel din cardiomiopatii. Studiul lui Ghaemian și asociații indică măsurarea parametrilor de umplere diastolică ca metodă noninvazivă cu sensibilitate mare, pentru evaluarea cardiacă la pacienții cu  $\beta$  talasemie majoră, fără simptome de insuficiență cardiacă și funcția sistolică normală. (Ghaemian et al., 2002). Și noi considerăm că evaluarea presiunilor de umplere VS este un parametru foarte bun pentru a detecta mai precoce disfuncția diastolică la acești pacienți.

Evaluarea funcției ventriculului drept prin Doppler tisular (unda S' la nivelul peretelui liber VD) s-a corelat înalt semnificativ statistic cu valoarea hemoglobinei. De asemenea se observă că unda S' perete liber VD are valoare mai mare în grupul celor cu feritina sub 1000mg/ml (T- test) și valori patologice (S' VD <11.5cm/s) în grupul celor cu feritina peste 1000ng/ml.

Valoarea medie a feritinei în lotul nostru, aproximativ 1060 ng/ml, este o valoare mulțumitoare, ceea ce ne arată eficiența tratamentului chelator. De menționat că 58% dintre pacienți au feritina serică sub 1000ng/ml și 87% sub 2500 ng/ml. Dacă ne uităm la diferența dintre vârsta pacienților și durata tratamentului chelator, observăm ca pacienții sunt tratați încă din perioada preșcolară cu chelatori cu fier. Și noi considerăm că o concentrație a feritinei serice mai mică de 1000 ng/ml ar trebui să fie considerată un gold-standard pentru orice program terapeutic (Bosi et al., 2003).

Cu toate că funcția sistolică cardiacă rămâne normală mult timp, cardiomiopatia prin supraîncărcarea cu fier rămâne cauza principală de deces, la pacienții cu beta-talasemie majoră. Studiul nostru dovedește că evaluarea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng și drept prin ecocardiografie cu Doppler tisular, este mult mai fidelă în depistarea precoce a disfuncției miocardice. Nivelul feritinei peste 1000 ng/ml s-a asociat cu afectarea parametrilor funcției cardiace. De asemenea remodelarea ventriculului stâng observată la acest grup de pacienți poate reprezenta primul semn de insuficiență cardiacă. Detectarea precoce a toxicității cardiace induse de fier constituie, așadar, o componentă cheie a tratamentului pacienților cu betatalasemie majoră.

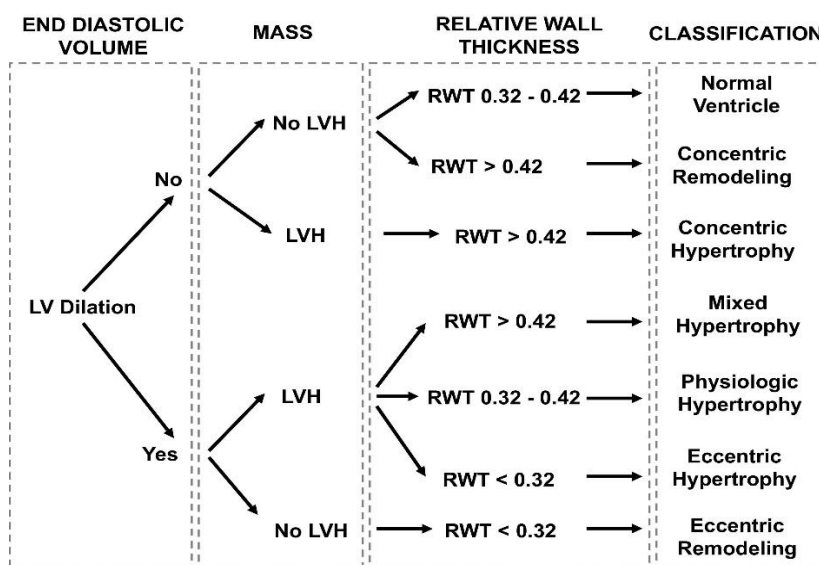
### **Studiul 3 - "Remodelarea ventriculului stâng - factor predictiv al morbidității și mortalității la pacienții cu beta-talasemia majoră"**

Acest studiu efectuat pe 42 de pacienți, a evaluat ecocardiografic, prospectiv, funcția sistolică și remodelarea ventriculului stâng la pacienții cu betatalasemie majoră, comparativ cu un lot martor. Au fost efectuate corelații cu nivelurile feritinei serice și au fost urmărite complicațiile apărute.

Termenul de remodelare ventriculară se referă la modificarea arhitecturii ventriculare prin creșterea volumului și modificarea geometriei. Deși descrisă inițial după infarctul miocardic, remodelarea ventricularului stâng se dezvoltă ca răspuns la o varietate de leziuni miocardice și după un stres crescut la nivelul peretelui (Opie et al., 2006). Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este influențată de gradul de remodelare a VS mai mult decât de orice alt factor (Konstam et al., 2003). În prezent, ecocardiografia 2D este un mijloc larg disponibil și bine stabilit de evaluare a remodelării VS. O serie de studii au demonstrat reproductibilitatea superioară a ecocardiografiei 2D în modul M atunci când vine vorba de măsurarea masei VS la subiecții normali și a celor cu geometrie anormală a VS (Reichek et al., 1987). Dincolo de volumul VS, s-a arătat că modelul remodelării VS are o valoare predictivă suplimentară pentru evenimentele vasculare, strâns legate de insuficiența cardiacă (Konstam et al., 2011). Remodelarea cardiacă implică atât faze de dezvoltare adaptative, cât și maladaptative. În stadiul inițial, aceasta reprezintă un răspuns adaptiv pentru menținerea debitului cardiac, în timp ce tardiv, are ca rezultat apariția insuficienței cardiace. Stresul oxidativ pare a fi principalul factor care determină tranziția de la hipertrofia cardiacă la insuficiența cardiacă (Tsutsui et al., 2011, Dorsa et al., 2016).

Masa ventriculară stângă (MVS) a fost calculată conform formulei standard :  $\text{masa VS (g)} = 0,8 \{1,04 [([VSTD + SIV + PPVS] 3 - VSTD3)]\} + 0,6$  . Valoarea normală pentru masă indexată a VS pentru femei este mai mică decât 95g / m<sup>2</sup>, respectiv 115g / m<sup>2</sup> pentru bărbați. Grosimea relativă a peretelui posterior (RWT) a fost calculată utilizând următoarea ecuație:  $RWT = 2 * PPVS / VDTD$  (Devereux et al., 1986).

Luând în considerare masa VS și grosimea relativă a peretelui, cunoscând și diametrul telediastolic al VS, s-a realizat o clasificare a remodelării VS. O astfel de remodelare arhitecturală poate fi clasificată ca excentrică sau concentrică. Prin urmare, un volum telediastolic normal și RWT crescut este clasificat ca hipertrofie concentrică, dacă masa VS este crescută, respectiv remodelare concentrică dacă masa VS este normală. Acești termeni sunt utilizați în prezent de Societatea Americană de Ecocardiografie (Gaasch et al., 2011). Termenul „excentric” se aplică exclusiv patternului cu ventriculi măriți. Astfel, geometria excentrică include modelele cu hipertrofie fiziologică, hipertrofie excentrică și remodelare excentrică. Remodelarea excentrică este utilizată atunci când ventriculul stâng este dilatat, dar masa VS nu este crescută (Figura 1).



**Figura 1.** Patternul remodelării VS

Structura și funcția cardiacă la pacienții cu beta-talasemie majoră sunt afectate în principal de doi factori: creșterea debitului cardiac și supraîncărcarea cu fier. Anemia provoacă modificări hemodinamice caracterizate prin creșterea postsarcinii și a debitului cardiac, cu dezvoltarea ulterioară a hipertrofiei ventriculare excentrice. Menținerea cronică a acestui status poate determina insuficiența cardiacă (Schunkert et al., 2001, Wood et al.,

2005). Diferența valorilor hemoglobinei medii între lotul de studiu și lotul de control ( $9,61 \pm 0,6$  g / dl vs.  $13,5 \pm 0,9$  g/dl,  $p < 0,001$ ) determină un status hiperdinamic, care duce la creșterea debitului cardiac, ceea ce afectează interpretarea parametrilor ecocardiografici ai funcției ventriculare din grupul de studiu. Evaluarea funcției sistolice arată că FEVS în grupul de studiu la înrolare a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control ( $64,6 \pm 6,0\%$  față de  $61,5 \pm 3,5\%$ ,  $p < 0,05$ ), lucru explicat prin patternul hiperkinetic determinat de anemie.

Acest studiu demonstrează că la adulții tineri cu betatalasemie majora, fără semne clinice de insuficiență cardiacă la înrolare, există anomalii de morfologie și funcție a ventriculului stâng. Toate aceste constatări sunt în acord cu cele raportate de alte studii. Supraîncărcarea cu fier a miocardului duce în timp la deteriorarea funcției ventriculare stângi (Rodrigues et al., 2013, Bosi et al., 2003). Evaluând în evoluție funcția sistolică a VS prin fracția de ejecție, se poate observa că FEVS scade semnificativ statistic în lotul de studiu, datorită modificărilor cauzate de acumularea de fier în miocard ( $64,6 \pm 6,0\%$  față de  $60,8 \pm 7,7\%$ ,  $p < 0,001$ ). De asemenea, evaluarea funcției sistolice longitudinale prin Doppler tisular, arată o scădere semnificativă a acesteia în cazul lotului de studiu după perioada de urmărire comparativ cu aceasta la înrolare (unda S septală  $0,76 \pm 1,3$  cm/s vs.  $8 \pm 1,4$  cm/s,  $p < 0,05$ ).

Evaluând funcția diastolică prin Doppler tisular, s-a observat că există un procent crescut de pacienți cu disfuncție diastolică și presiune de umplere crescută a VS în grupul de studiu, atât la înrolare (12,1% față de 39%), cât și la sfârșitul perioadei de urmărire (21,9 vs 48,7%). Ecografia Doppler tisular (TDI) poate furniza informații suplimentare în comparație cu alte tehnici de ecocardiografie, detectând chiar modificări minore înainte de apariția unor indici anormali ai disfuncției ventriculare globale (Garadah et al., 2010). În studiul nostru, evaluarea TDI pulsat a arătat diferențe semnificative statistic între pacienți și subiecții martor prin măsurarea vitezelor miocardice diastolice, timpurie (E') și tardivă (A') și a vitezei miocardice sistolice (S') la nivelul inelului mitral la baza peretelui septal. În conformitate cu aceste rezultate, alți autori au raportat o viteză sistolică Doppler tisulară semnificativ mai mică în lotul de studiu comparativ cu lotul martor (Garadah et al., 2010, Iarussi et al., 2003). Am constatat că raportul E/E' septal a fost semnificativ mai mare la pacienții cu talasemie în comparație cu subiecții martori. Acest lucru este în acord cu alți autori (Parale et al., 2009), care au constatat că a existat o creștere semnificativă a E/E' la pacienții cu betatalasemie majoră comparativ cu grupul de control. Raportul E/E' are o importanță diagnostică specială

pentru disfuncția diastolică la pacienții beta-talasemici, deoarece este un parametru independent care se corelează liniar cu presiunea diastolică finală a VS.

Hemocromatoza cardiacă determină, în general, cardiomiopatie dilatativă caracterizată printr-o creștere a diametrului telediastolic al ventriculului stâng, ducând la remodelare și la apariția hipertrofiei de VS. Conform rezultatelor obținute la ecocardiografie, s-a dovedit că hipertrofia ventriculară stângă apare la pacienții cu talasemie, comparativ cu lotul martor. Această constatare coincide cu alte studii care au raportat o creștere semnificativă a masei VS la pacienții cu betatalasemie față de martori (Ucar et al., 2009). Masa medie VS indexată la suprafața corpului a fost mai mare atât la înrolare, cât și la sfârșitul perioadei de urmărire. Dacă evaluăm în dinamică pacienții, se constată o creștere semnificativă a masei VS la bărbați la sfârșitul perioadei de urmărire ( $p < 0,001$ ). Însă, la femei nu există nicio diferență semnificativă. La pacienții cu talasemie, au fost detectate modificări ale geometriei ventriculului stâng. Deși la înscriere, FEVS a fost normală, în timp un număr mare de pacienți dezvoltă remodelare a VS (31,8%), din care 24,3% prezentau hipertrofie a VS. La sfârșitul perioadei următoare am observat că 39,1% dintre pacienți au prezentat remodelare cardiacă.

S-a găsit o corelație semnificativă între fracția de ejeție a ventriculului stâng și concentrația serică de feritină, pacienții cu concentrații crescute ale feritinei serice ( $> 1000$  ng/ml) au avut o fracție de ejeție VS mai scăzută (Ghaemian et al., 2002, Nielsen et al., 1995). Când valorile feritinei medii au fost mai mari de 1000 ng/ml, s-a observat o creștere semnificativă a masei miocardice atât la bărbați ( $p < 0,001$ ), cât și la femei ( $p < 0,05$ ). De asemenea, funcția sistolică a VS, evaluată prin FEVS și unda S septală, a fost statistic semnificativ mai mică la sfârșitul perioadei de urmărire, comparativ cu înrolarea. Trebuie remarcat faptul că aceste rezultate nu sunt influențate semnificativ de gen, vârstă, tulburări ale metabolismului glucidic, hipotiroidism și valorile serice ale hemoglobinei. În funcție de nivelul feritinei, se remarcă faptul că feritina serică peste 1000 ng/ml se corelează cu o rată crescută a hipertrofiei VS, mai ales la sfârșitul perioadei de urmărire. Prin urmare, putem concluziona că nivelurile de feritină serică pot fi considerate ca un factor predictiv al evoluției funcției sistolice a VS și al apariției hipertrofiei VS. Alte studii sugerează că nivelul feritinei serice nu reprezintă un marker fiabil pentru evaluarea nivelului de fier seric, deoarece crește în mai multe boli cronice, în infecții și boli inflamatorii, ca reactant de fază acută (Ashena et al., 2007).

Pacienții care primesc transfuzii regulate și chelare adecvată a fierului, supraviețuiesc de obicei, după a patra decadă de viață. Complicațiile cardiovasculare ale talasemiei pot fi clasificate în două mari categorii clinice: complicații determinate de supraîncărcare cu fier și complicații care nu au legătura cu supraîncărcare cu fier. Acestea interferează reciproc și sunt reprezentate de disfuncții miocardice, aritmii și moarte subită, hipertensiune pulmonară și pierderea complianței vasculare. În prezent, complicațiile cardiace precum insuficiența cardiacă și aritmiile grave rezultate din sideroza miocardică și reprezintă cea mai frecventă cauză de mortalitate la pacienții cu talasemie (Borgna-Pignatti et al., 2005, Galanello et al., 2010). În studiul nostru, cea mai frecventă complicație cardiovasculară a fost hipertrofia de VS, care este factorul cheie în apariția altor complicații, cum ar fi insuficiența cardiacă, disfuncția sistolică a VS, fibrilația atrială, hipertensiunea pulmonară. Pe parcursul urmăririi au fost trei pacienți care au decedat: doi pacienți care au dezvoltat rapid insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică severă a VS și un pacient care a prezentat sepsă cu bronhopneumonie.

Modificările cardiace la pacienții cu beta-talasemie majoră se datorează în principal supraîncărcării cu fier a miocardului, iar imagistica Doppler tisular este superioară ecocardiografiei convenționale, evidențiind precoce disfuncția miocardică sistolică și diastolică la pacienții talasemici asimptomatici. Feritina serică a fost corelată pozitiv cu hipertrofia ventriculară stângă, iar tratamentul cu chelatori de fier ar trebui să mențină nivelurile serice de feritină sub 1000 ng/ml pentru a preveni apariția complicațiilor cardiovasculare. În general, putem concluziona că încărcarea cu fier a miocardului determină, încă din stadiile incipiente, remodelarea ventriculului stâng, care este responsabilă de apariția disfuncției cardiace, influențând morbiditatea și mortalitatea pe termen lung la pacienții cu beta-talasemie majoră.

#### **Studiul 4 - ” Importanța tomografiei cardiace în evaluarea modificărilor cardiace și a aterosclerozei coronariene la pacienții cu betalasemie majoră”**

Acest studiu a evaluat prin tomografie computerizată cardiacă, ateroscleroza și circulația coronariană, precum și modificările structurale ale miocardului. De asemenea s-au făcut corelații între datele obținute prin ecocardiografie și cele obținute la tomografia cardiacă la cei 14 pacienți examinați.

Tomografia computerizată (CT) realizează o caracterizare excelentă a țesuturilor, cu rezoluție spațială ridicată și s-a dezvoltat ca un standard de aur pentru angiografia neinvazivă și evaluarea scorului de calciu. Deși este mai puțin utilizată pe scară largă pentru analiza funcțională, capacitatea sa de a evalua cu precizie funcția ventriculului stâng (VS) este cunoscută de mulți ani (Yamamuro et al., 2005) și este recomandată atunci când alte tehnici de imagistică, în special rezonanța magnetică, nu sunt disponibile.

Principalele constatări ale acestui studiu au fost că scorul de calciu a fost similar între pacienții talasemici și subiecții martor. Rigiditatea arterială a fost mai mare la pacienții beta-talasemici, ceea ce sugerează îmbătrânirea arterială prematură în acest grup (Hahalis et al., 2008, 2011). Calcificările arterelor coronare participă la dezvoltarea aterosclerozei și se regăsesc exclusiv în leziunile aterosclerotice, nu și în peretele vasului arterial normal. Deși calcificările apar în cantități mici în leziunile aterosclerotice în decada a doua și a treia de viață, ele devin mai frecvente în leziunile coronariene avansate de-a lungul anilor (Greenland et al., 2007). Prin urmare, raportul actual sugerează o rată diferită de progresie a aterosclerozei coronariene și a îmbătrânirii vasculare la pacienții cu beta-talasemie majoră.

La pacienții cu beta-talasemie majoră, boala vasculară face parte din îmbătrânirea normală. Radicalii liberi sunt principalii factori care duc la scăderea reactivității endoteliale, a proliferării intime, a aderenței crescute a celulelor și a inflamației vasculare. Cu toate acestea, mulți factori accelerează acest proces, inclusiv supraîncărcarea fierului, microparticulele circulante, hemoglobina circulantă, anemia cronică și citokinele inflamatorii. Au fost descrise și complicații vasculare atribuite produselor de peroxidare lipidică, dar mecanismul aterogen rămâne controversat (Livera et al., 1998). Rezistența la insulină și diabetul cresc, de asemenea, stresul oxidativ vascular.

Studiile in vitro au arătat tulburări ale funcției endoteliale vasculare (Banjerdpongchai et al., 1997). Alte modificări structurale implicate sunt calcificările endoteliului vascular și alterarea țesutului elastic arterial, ceea ce duce la afectarea rigidității arteriale (Aessopos et al., 1998, Tsomi et al., 1999). Rigiditatea arterială afectează performanța ventriculului stâng, datorită creșterii nefavorabile a impedanței sistemice și a postsarcinii (Nichols et al., 1998).

În mod specific în beta-talasemia majoră, rata de aproximativ 1% a episoadelor vasculare reprezintă 3,3% –3,5% din mortalitatea totală (Ladis et al., 2005) și contrastează

cu incidența zero a bolii coronariene la acești pacienți (Taher et al., 2006). Cauzele unei astfel de protecții diferențiale ale arborelui coronarian sunt speculative (Hahalis et al., 2008/2011, Tselepis et al., 2010), dar până în prezent nici un studiu amplu nu a abordat ateroscleroza coronariană la pacienții talasemici. Calcificarea arterei coronare (CAC) este foarte specifică pentru ateroscleroză, are o asociere strânsă cu factorii de risc cardiovasculari și permite o predicție de risc precisă dincolo de cea furnizată de instrumentele globale de evaluare a riscurilor (Greenland et al., 2007). Absența calcificărilor arterelor coronariene la tomografia computerizată multislice la adulți, identifică persoanele cu risc scăzut de boli cardiovasculare și evenimente cardiovasculare (Greenland et al., 2007, Hazirolan et al., 2008).

Valorile volumelor VS obținute la CT au fost comparate cu rezultatele ecocardiografiei. Rezultatele noastre arată o corelație bună între CT și ecocardiografie. S-au găsit doar diferențe ușoare fără impact clinic între parametrii analizați. Aceste diferențe pot fi cauzate de diferite faze respiratorii legate de diferite tehnici de achiziție. Acest lucru se poate datora faptului că, în inspirația maximă, întoarcerea venoasă a VS este redusă, rezultând reducerea volumului diastolic final și reducerea volumului sistolic final, cu păstrarea debitului bataie. Variabilitatea inferioară intra și inter-observator pentru masa ventricular stâng prin tomografie poate fi legată de o mai bună definire a conturilor ca urmare a rezoluției spațiale mai mari.

Dacă se poate determina densitatea miocardului, pot fi detectate depozitele de calciu sau fier. La pacienții cu beta-talasemie, densitatea miocardului a fost mai mare, atât în miocardul întreg ( $49,29 \pm 8,87$  HU), cât și la nivelul septului ( $56,71 \pm 8,1$  HU). Astfel, tomografia spectrală cardiacă poate oferi o gamă mai largă de instrumente pentru evaluarea miocardului, care vin în completarea RMN standard. Un studiu efectuat pe 19 pacienți cu istoric clinic de talasemie, a comparat RMN cardiac T2\* cu CT cardiac cu energie dublă și a constatat că valorile densității în mușchiul septal au fost puternic corelate cu valorile obținute de T2\* (Hahalis et al., 2012).

În ciuda unei bune corelații cu rezonanța magnetică (RM), este puțin probabil ca CT să devină investigația imagistică preferată pentru evaluarea funcțională a VS din cauza expunerii la radiații și a administrării substanței de contrast. Cu toate acestea, pentru pacienții cu complianță ecocardiografică slabă și contraindicații la RM, CT poate oferi o alternativă fiabilă pentru evaluarea funcției ventriculare.

Deoarece scorurile de calciu și implicit ateroscleroza se corelează cu rigiditatea arterială, ne-am fi așteptat să găsim o frecvență mai mare în rândul pacienților talasemici, dar trebuie să ținem cont de numărul mic de pacienți examinați. Cu toate acestea, frecvențele zero a bolii coronariene denotă mecanisme de protecție coronariană în talasemie. S-a demonstrat că particulele de colesterol de lipoproteină cu densitate mică și medie predomină la pacienții talasemici. Există, de asemenea, un stres oxidativ crescut și niveluri plasmatiche foarte ridicate de fosfolipază A2 asociată lipoproteinelor (Lp-PLA2). În plus, se pare că nivelurile plasmatiche crescute de Lp-PLA2 în prezența unui profil lipidic antiaterogen pot contribui la ateroscleroza carotidă prematură nu și la apariția bolii coronariene (Hahalis et al., 2005).

Concluzionând, această lucrare a arătat că pacienții cu beta-talasemie majoră au un scor de calciu similar comparativ cu subiecții martor, deși există o creștere a rigidității arteriale. Cu toate acestea, frecvența zero a bolii coronariene denotă mecanisme de protecție coronariană în betatalasemia majoră, astfel încât cercetările viitoare ar trebui să se concentreze asupra potențialului antiaterogen al lipidelor din sânge la acești pacienți.

### **Plusurile studiului prezentat**

Acest studiu doctoral adună câteva elemente importante, care contribuie la originalitatea lui și dau valoare informației pe care acesta o aduce literaturii științifice.

Astfel, am reușit în cadrul acestui proiect să evaluăm o categorie de pacienți, care au nevoie de o îngrijire multidisciplinară datorită afecțiunilor multiple asociate. În țara noastră nu este pusă la punct o infrastructură medicală care să concentreze într-un singur loc tot ajutorul specializat de care aceste pacienți au nevoie, iar colaborarea cu Institutul National de Hematologie a fost primordială în realizarea proiectului.

Datele obținute prin ecografie Doppler tisular, ne sugerează ca această tehnică nu trebuie să lipsească atunci când evaluăm ecocardiografic această categorie de pacienți, deoarece în fazele precoce ale afectării miocardice apare disfuncția sistolică longitudinală. De asemenea tehnicile ecografice mai noi de speckle tracking și strain rate sunt de luat în considerare în evaluarea acestor pacienți

Un alt plus al acestui studiu este reprezentat de evaluarea prin tomografie cardiacă a funcției cardiace și a modificărilor structurale. Sunt foarte puține studii care au evaluat astfel pacienții cu betatalasemie, iar datele obținute, e drept pe un număr scăzut de pacienți, sunt

încurajatoare. Densitatea miocardului și determinarea calcificărilor miocardice pot evalua indirect încărcarea miocardică cu fier, când rezonanța magnetică nu este disponibilă.

În cele din urmă, trebuie menționat că evaluarea pacienților din punct de vedere a remodelării miocardice a fost puțin abordată în literatura de specialitate la acești pacienți. Datele obținute de către noi ne sugerează că remodelarea cardiacă și creșterea masei miocardice apar frecvent la acești pacienți și reprezintă markeri importanți ai apariției insuficienței cardiace.

### **Direcții viitoare de cercetare derivate din studiul actual**

La finalul acestui proiect de doctorat, ne dorim ca cercetarea noastră și a colegilor în acest domeniu să continue, identificând mai multe linii de studiu și proiecte medicale care pot aduce plus-valoare studiului de față:

- Lărgirea lotului de pacienți cu betatalasemie majoră pentru a crește semnificația statistică a rezultatelor.
- Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în procesul de hipertrofie și remodelare cardiacă este crucială pentru dezvoltarea de noi planuri terapeutice, pentru că ratele mortalității raportate rămân ridicate.
- În betatalasemia majoră apar schimbări structurale și cantitative în lanțul  $\beta$ -globinei, care la rândul lor afectează mediul oxidativ atât intracelular cât și extracelular. Ar trebui determinat stresul oxidativ care este, în mare măsură, responsabil pentru fiziopatologia modificărilor structurale miocardice.
- Frecvența zero a bolii coronariene observată în acest studiu, denotă mecanisme de protecție coronariană în betatalasemia majoră, astfel încât cercetările viitoare ar trebui să se concentreze asupra potențialului anti-aterogen al lipidelor din sânge la acești pacienți.
- Evaluarea capacității tomografiei cardiace de a detecta calcificările și modificările densității miocardice, deoarece poate fi un instrument bun pentru stabilirea diagnosticului de cardiomiopatie prin încărcare de fier.
- Înființarea unui centru medical integrativ de excelență, dedicat exclusiv pacienților cu betalasemie majoră, care să adune într-un singur loc tot ajutorul specializat de care acești pacienți au nevoie.

## Bibliografie selectivă

Abeer M. Rababa'h, Ashley N. Guillory, Rima Mustafa, and Tamara Hijjawi. Oxidative Stress and Cardiac Remodeling: An Updated Edge. *Curr Cardiol Rev.* 2018 Feb; 14(1): 53–59.

Aessopos A, Samarkos M, Voskaridou E, et al. Arterial calcification in  $\beta$ -thalassemia. *Angiology.* 1998; 49: 137–143.

Alexandre Rodrigues, Fábio Villaça Guimarães-Filho, João Carlos Ferreira Braga, Cássia Spínola Custódio Rodrigues, Paulo Waib; Antonio Fabron-Junior, Doralice Marvulle Tan, Ana Cristina C. V. França, Marina Politi Okoshi, Katashi Okoshi. Echocardiography in thalassemic patients on blood transfusions and chelation without heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.100 no.1 São Paulo jan. 2013.

Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171–2179.

Ashena Z, Ghafurian S, Ehsani MA. The relation between left ventricular diastolic indices and serum ferritin in thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24:3-14.

Banjerdpongchai R, Wilairat P, Fucharoen S, et al. Morphological alterations and apoptosis of endothelial cells induced by thalassemic serum in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997; 28 (suppl 3): 149–154

Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:40–47.

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187–1193.

Borgna-Pignatti, C, Cappellini, MD, De Stefano, P, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci,* 2005;1054:40-47.

Borgna-Pignatti, C., S. Rugolotto, P. De Stefano, H. Zhao, M. D. Cappellini, G. C. Del Vecchio, et al. 2004. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 89: 1187– 1193.

Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, Fortini M, Scarcia S, Bonsante E, Pitscheider W, Vaccari M. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart*. 2003;89:762–766.

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.

Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000, 342: 1077-1084.

Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:11. doi: 10.1186/1750-1172-5-11. PubMed PMID: 20492708.

Garadah T., Kassab S., Mahdi N., Abu-Taleb A., Jamsheer A. Pulsed and tissue Doppler echocardiographic changes in patients with thalassemia major clinical medicine insights. *Cardiology*. 2010;3:1–8.

Ghaemian A, Hoseini A, Kosarian M. Left ventricular diastolic abnormalities in thalassemia major with normal systolic function. *Med J Islam Repub Iran*. 2002;16:9-12.

Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Circulation* 2007; 115: 402–426.

Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. *Clinical Nephrology*. 2000;53:S18-S22

- Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1001–1012
- Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos NT, et al. Heart failure in  $\beta$ -thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005; 118: 957–967.
- Hahalis G, Kalogeropoulos A, Terzis G, et al. Premature atherosclerosis in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia intermedia. *Cardiology* 2011; 118: 159–163.
- Hahalis G, Kremastinos DT, Terzis G, et al. Global vasomotor dysfunction and accelerated vascular aging in beta-thalassemia major. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):448–457.
- Hahalis G, Xanthopoulou I, Davlouros P, et al. A propensity score-based comparison of flat panel digital detector fluoroscopy versus digital cinefluoroscopy for coronary artery calcium detection. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53:205–209.
- Hahalis, G., A. S. Manolis, I. Gerasimidou, D. Alexopoulos, G. Sitafidis, A. Kourakli, et al. 2001. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am. Heart J*. 141: 428– 434.
- HazirolanT, Akpinar B, Unal S, Gumruk F, Haliloglu M, Alibek S. Value of dual energy computed tomography for detection of myocardial iron deposition in thalassaemia patients: initial experience. *Eur J Radiol* 2008;68:442-5
- Henrique Budib Dorsa Pontes, Jose Carlos Dorsa Vieira Pontes, Euler de Azevedo Neto, Alexandre Henrique Zangari, Joao Victor Cunha Miranda, Otoni Moreira Gomes. Cardiac remodelling: General aspects and mechanisms.
- Iarussi D., Di Salvo G., Pergola V. Pulsed tissue imaging and myocardial function in thalassemia major. *Heart Vessels*. 2003;18:1–6.
- Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, Wu D, Taylor J, Westwood MA, Anderson LJ, Pennell DJ. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009; 120:1961–1968.
- Konstam, J.E. Udelson, I.S. Anand, J.N. Cohn. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail*, 9 (2003), pp. 350-353.

Kremastinos DT , Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A.  $\beta$ -Thalassemia Cardiomyopathy.History, Present Considerations, and Future Perspectives. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3:451–458

Kremastinos DT, Tsiapras DP, Tsetos GA, et al. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in  $\beta$ -thalassemia major. *Circulation*. 1993; 88: 1127–1135.

Kremastinos TD, Rentoukas E, Mavrogeni S, et al. Left ventricular inflow pattern in  $\beta$ -thalassemia major: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993;14:351–7.

L.H. Opie, P.J. Commerford, B.J. Gersh, M.A. Pfeffer. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*, 367 (2006), pp. 356-367.

Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 445–450.

Livera MA, Tesoriere L, Maggio A, et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and atherogenic risk in  $\beta$ -thalassemia. *Blood*. 1998; 10: 3936–3942.

Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ: Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006, 8: 417-426.

Magri, S. Sciomer, F. Fedele, G. Gualdi, E. Casciani, P. Pugliese, et al. Early impairment of myocardial function in young patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol*, 80 (6) (2008), 515–522

Maiolo M, Vigna GB, Tonolo G, et al. Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein (a) concentration and isoforms in  $\beta$ -thalassemia. *Atherosclerosis*. 1997; 131: 127–133

Malcolm Walker, Stamatios Lerakis, MD, FAHA; Antonio Piga, MD; John B. Porter, MD;, MD; John Wood, MD, PhD. Cardiovascular Function and Treatment in  $\beta$ -Thalassemia Major A Consensus Statement From the American Heart Association, *Circulation* 2013.

Marvin A. Konstam, Daniel G. Kramer, Ayan R. Patel, Martin S. Maron, James E. Udelson. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure: Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*-Volume 4, Issue 1, January 2011, Pages 98-108

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.

Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: McDonalds's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998: 54–97, 243–293.

Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, et al. Liver iron stores in patients with secondary haemosiderosis under iron chelation therapy with deferoxamine or deferiprone. *Br J Haematol*. 1995; 91: 827–833.

Parale G.P., Pawar S.S., Tapare V.S. Assessment of LV diastolic function in patients with beta-thalassemia major with special reference to E/E ann ratio. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2009 Jan;31(1):69–73.

Patton N, Brown G, Leung M, Bavishi K, Taylor J, Lloyd J, Lee SH, Tay L, Worthley S. Observational study of iron overload as assessed by magnetic resonance imaging in an adult population of transfusion-dependent patients with beta thalassaemia: significant association between low cardiac T2\* < 10 ms and cardiac events. *Intern Med J*. 2010;40:419–426.

Ramsey, MW, Goodfellow, J, Jones, CJH et al. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation*. 1995; 92: 3212–3219

Reichek. Standardization in the measurement of left ventricular wall mass: Two-dimensional echocardiography. *Hypertension*, 9 (1987), pp. II30-II32.

Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(3):445-8.

Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassaemia major. *Circulation*. 1990;82:88–94.

Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006; 96: 488–491.

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, Anderson LJ, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:543–547.

- Tselepis AD, Hahalis G, Tellis CC, et al. Plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A(2) are increased in patients with  $\beta$ -thalassemia. *J Lipid Res* 2010; 51: 3331–3341.
- Tsomi K, Karagiorga-Lagana M, Fragodimitri C, et al. Arterial elastorrhexis: manifestation of a generalized elastic tissue disorder in  $\beta$ -thalassemia major. *Eur J Haematol.* 1999; 63: 287–294.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2181-90.
- Uçar T., Ileri T., Atalay S., Uysal Z., Tutar E., Ertem M. Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassaemia major. *Int. J. Cardiovasc Imaging.* 2009 Apr;25(4):379–386.
- Weatherall DJ, Clegg JB: *The thalassaemia syndromes.* 2001, Blackwell Science, ISBN 0-86542-664-3.
- Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(6):1147–1151.
- William H.Gaasch, Michael R.Zile. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease: With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. *Journal of the American College of Cardiology.* Volume 58, Issue 17, 18 October 2011, Pages 1733-1740.
- Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nelson MD, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:386-95.
- Yamamuro M, Tadamura E, Kubo S, Toyoda H, Nishina T, OhbaMet al. Cardiac functional analysis with multi-detector rowCT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. *Radiology* 2005;234: 381–90.

## LISTĂ DE PUBLICAȚII

### A. Articole științifice publicate în reviste indexate ISI sau B+:

1. *Stancă I, Pătrașcu T, Albu A, Cima I, Dimulescu D, Fica S. Arterial Stiffness and Cardiac Remodeling in Patients with Beta-thalassemia Major. Proc. Rom. Acad. 2005;Supplement 1:208-13.*
2. *Stanca I, Rus M, Albu A, Fica S. Predictive factors of heart failure in patients with betathalassemia major. Technium Social Sciences Journal.2020;7(8):670-684*
3. *Stancă I, Rus M , Albu A , Fica S. Left Ventricular Remodelling – Predictive Factor of Morbidity and Mortality in Beta-Thalassemia Major. Proceeding International Conference on Legal Medicine, 3rd edition, Filodiritto Editore,2020,129-140.*
4. *Stanca I, Rizea IO, Popescu AC, Albu A, Rus M, Fica S. The importance of cardiac tomography in the evaluation of cardiac changes and coronary atherosclerosis in patients with betathalassemia major. Technium Social Sciences Journal.2020;11(9):602-611*

### B. Comunicări orale/postere din tematica proiectului de doctorat:

1. Arterial Stiffness and Cardiac Remodeling in Patients with Beta-thalassemia Major. Stanca I, Pătrașcu T, Albu A, Cima I, Dimulescu D, Fica S. 4th International Symposium on Adipobiology and Adipopharmacology (ISAA) 28-31 octombrie 2015, București, Romania
2. Left Ventricular Remodelling – Predictive Factor of Morbidity and Mortality in Beta-Thalassemia Major. Stanca I, Rus M , Albu A , Fica S. The International Conference on Legal Medicine from Cluj, 3rd edition, 1-4 October 2020, Cluj-Napoca, Romania

Aceast proiect de doctorat a fost parțial susținut din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial - Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, numărul proiectului POSDRU /1871.5/S/ 155631, intitulat „Programe doctorale în avangarda excelenței în cercetare în domeniile prioritare: sănătate, materiale, produse și procese inovatoare ”, Beneficiar - Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București