

RACCOMANDAZIONI PER LE COMPLICANZE CARDIACHE
NELLA TALASSAMIA MAJOR:

I° AGGIORNAMENTO

R A C C O M A N D A Z I O N I
PER LE COMPLICANZE CARDIACHE
NELLA TALASSEMIA MAJOR:
I° AGGIORNAMENTO

Editori:

**P. Bina, P. Cianciulli, T. Cogliandro,
G. Derchi, V. De Sanctis, A. Maggio, M.C. Mayer,
L. Mancuso, B. Pannone, A. Pepe, M. Pili**

GG
IDELSON-GNOCCHI

Tutti i diritti riservati

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA E IN
QUALSIASI ALTRA FORMA

(microfilms, compact disk, videocassetta ecc.)

Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali

© 2007 CASA EDITRICE IDELSON-GNOCCHI srl - Editori dal 1908

Sorbona • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite

ITALIA - Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. +39 081-5453443 pbx -
Fax +39 081-5464991

USA - 12255 N.W. Highway 225A Reddick, FL 32686 - Tel. 001-352591-1136 -
Fax 001-352591-1189

<http://www.idelson-gnocchi.com> E-mail: info@idelson-gnocchi.com

Indice

Prefazione	VII
Introduzione	IX
METODOLOGIA E RACCOMANDAZIONI	XII
INTERESSAMENTO CARDIACO NELLA TALASSEMIA MAJOR	XII
– A) Siderosi miocardica isolata	XII
– B) Cardiomiopatia iniziale	XII
– C) Cardiomiopatia conclamata	XII
DEFINIZIONE DI DISFUNZIONE	XII
– 1. Disfunzione ventricolare sinistra lieve	XII
– 2. Disfunzione ventricolare sinistra conclamata	XIII
– 3. Disfunzione ventricolare destra	XIII
– 4. Ipertensione polmonare con o senza disfunzione ventricolare destra	XIV
– 5. Forme a probabile genesi miocarditica	XIV
“TIMING” DEI CONTROLLI CARDIOLOGICI (IIa, B)	XIV
– A) Pazienti senza interessamento cardiaco	XV
– B) Siderosi miocardica isolata	XV
– C) Cardiomiopatia iniziale	XV
– D) Cardiomiopatia conclamata	XV
– Elettrocardiogramma (Ia,B)	XV
– Ecg dinamico delle 24 ore sec. Holter (IIb,B)	XVI
– Ventricolografia radioisotopica da sforzo e dopo riposo (IIb,B)	XVI
– Dosaggio del BNP (peptide natriuretico) (IIb,C)	XVI
– Ecocardiografia (I,B)	XVI
PREVENZIONE E TERAPIA	XIX
TERAPIA	XXI
– Disfunzione miocardica	XXI
BIBLIOGRAFIA	XXIV

Prefazione

In questi ultimi anni si è assistito a notevoli progressi nel controllo delle complicanze da emocromatosi secondaria nelle sindromi talassemiche.

Inoltre, la maggior sicurezza delle trasfusioni e la possibilità di utilizzare diverse combinazioni di terapie chelanti aprono nuovi propositi scenari nel prossimo futuro.

Questi nuovi scenari ci devono, tuttavia, far riflettere che non è e non sarà più possibile trattare tali patologie al di fuori di quelli che sono i criteri della Medicina Basata sull'Evidenza.

Infatti, solo così potremmo ottenere risposte certe a domande ancora aperte (ad esempio: efficacia tra trattamenti chelanti differenti; iperchelazione e cardiopatia; etc.).

Si è iniziato a lavorare sulle complicanze cardiologiche, in quanto queste sono, ancora oggi, le cause più frequenti di mortalità in questa patologia, sviluppando in questa edizione un primo aggiornamento delle Linee Guida già pubblicate nel 2004.

Ringraziamo gli editori di tali linee guida nazionali e tutti i collaboratori, sperando che tale lavoro possa servire come solida base per costruire, sempre di più, un edificio di certezze nella prevenzione e terapia delle sindromi talassemiche.

Fondazione Italiana
“Leonardo Giambrone”
Dott.ssa Angela Iacono

So.S.T.E.
Il Presidente
Dr. Paolo Cianciulli

Coordinatore scientifico
Prof. Aurelio Maggio

Nome e qualifiche dei partecipanti:

Gruppo responsabile della stesura

T. Cogliandro *U.O.S.C. Cardiologia, U.O.S., Centro della Cardiopatia nelle Talassemie, Osp. S. Eugenio, Roma*

G. Derchi *S.C. di Cardiologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

L. Mancuso *U.O.S.C. di Cardiologia, Laboratorio di Ecocardiografia, A.O. V. Cervello, Palermo*

M.C. Mayer *U.O.S.C. 4a Medicina Interna, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli*

B. Pannone *U.O.S.C. 4a Medicina Interna, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli*

A. Pepe *MRI Laboratori, Institute of Clinical Physiology, CNR, PISA*

M. Pili *Servizio di Cardiologia, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL N.° 8, Cagliari*

P. Bina *Servizio di Cardiologia, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL N.° 8, Cagliari*

P. Cianciulli *U.O. Talassemia, Osp. S. Eugenio, Roma*

V. De Sanctis *U.O. di Pediatria ed Adolescentologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Arcispedale S. Anna, Ferrara*

A. Maggio *U.O.C. di Ematologia II con Talassemia, A.O. V. Cervello, Palermo*

Rappresentanti delle associazioni e dei pazienti:

Angela Iacono, Fondazione Italiana “Leonardo Giambrone”

Introduzione

La beta-talassemia è un disordine congenito dell'emoglobina che determina un'anemia emolitica cronica (1). L'emolisi e l'eritropoiesi inefficace, insieme, sono le principali cause dell'anemia che si manifesta nella talassemia. In rapporto alla gravità si possono distinguere due forme: la talassemia major e la talassemia intermedia. La talassemia major è caratterizzata da una grave forma di anemia che si manifesta durante i primi anni di vita e necessita di terapia trasfusionale continua per la sopravvivenza, mentre la talassemia intermedia presenta un'insorgenza clinica più tardiva che si manifesta con un'anemia moderata e non richiede per la sopravvivenza un costante regime trasfusionale (2).

Nella talassemia major la costante terapia trasfusionale insieme con l'elevato assorbimento gastrointestinale di ferro determinano un sovraccarico marziale che rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità associata a tale malattia (3).

Le complicanze cardiache rappresentano la principale causa di morte nella talassemia major, anche se, più di recente, in rapporto all'introduzione della terapia ferrochelante, si è verificato un importante e progressivo incremento dell'aspettativa di vita legato principalmente alla riduzione della mortalità per cause cardiache (4). La cardiomiopatia legata all'accumulo di ferro è lentamente progressiva e generalmente occorrono alcuni decenni perché si manifestino le caratteristiche cliniche o strumentali della disfunzione cardiaca. I persistenti livelli elevati di ferritina (>2500 ng/ml) sono associati con bassa (25%) probabilità di sopravvivenza esente da malattia cardiaca (5) mentre bassi livelli di ferritina (<1000 ng/ml) sono associati con bassa probabilità di scompenso cardiaco (6).

Le modifiche emodinamiche che si manifestano nei pazienti affetti da talassemia major, quando non presentano danno d'organo legato al sovraccarico di ferro, sono legate all'anemia cronica che determina una riduzione delle resistenze periferiche con conseguente incremento del ritorno venoso e in definitiva della gittata cardiaca.

La principale espressione anatomo-funzionale di questo stato emodinamico è rappresentata da una dilatazione lieve o moderata delle cavità cardiache con valori elevati o border-line della frazione d'eiezione del ventricolo destro e sinistro (7). Quando si manifesta la disfunzione cardiaca essa è generalmente dovuta all'accumulo di ferro, anche se in alcuni casi può essere dovuto a

miocardite virale (8). Differenti aspetti del coinvolgimento cardiaco possono essere osservati nella cardiopatia talassemica che include: forme con coinvolgimento di entrambi i ventricoli, forme con prevalente interessamento del ventricolo sinistro e forme con prevalente interessamento del ventricolo destro (9).

In tutti questi differenti quadri clinici la dilatazione ventricolare coesiste con riduzione della contrattilità miocardica e, nei casi con disfunzione avanzata, con caratteristiche alterazioni di tipo restrittivo (7).

L'ipertensione polmonare si può osservare in pazienti talassemici adulti. Anche se è più frequente nella talassemia intermedia (10) si può osservare anche nei pazienti affetti da talassemia major, probabilmente con maggiore frequenza in quei pazienti che hanno ricevuto un trattamento trasfusionale e ferrochelante non adeguato (10). L'etiologia della ipertensione polmonare rimane incerta e più fattori possono contribuire alla sua insorgenza. Tra questi il più importante sembra essere un elevato volume di flusso ematico associato all'incremento delle resistenze polmonari dovuto alla emosiderosi polmonare e/o conseguente alle elevate forze di scorrimento ed alla deformazione meccanica.(11). Inoltre la splenectomia, frequente nei pazienti talassemici , può determinare uno stato di ipercoagulabilità dovuto alla ridotta rimozione della piastrine dal circolo(11). Ipotesi più recenti suggeriscono un ruolo importante dell'emolisi cronica nella ipertensione polmonare associata alla beta-talassemia : l'emolisi, infatti, desossida l'ossido nitrico e libera arginina ,il substrato per la formazione dell'ossido nitrico(12).

Quando nella talassemia major si manifesta una prevalente disfunzione ventricolare destra essa può essere conseguente ad ipertensione polmonare o, in alcuni casi, ad una prevalente siderosi delle sezioni cardiache destre in assenza di elevati valori di pressione polmonare (13).

METODOLOGIA E RACCOMANDAZIONI

Tutte le raccomandazioni consigliate in questo documento seguono i criteri suggeriti dall'American Cardiology College (ACC) e dell'American Heart Association (AHA):

- CLASSE I: condizioni per le quali vi è documentazione e/o consenso che la procedura o il trattamento è utile ed efficace.
- CLASSE II: condizioni per le quali vi è documentazione controversa o divergenza di opinioni sulla utilità e/o efficacia della procedura o del trattamento.
- CLASSE IIa: il peso dell'evidenza è a favore della utilità.
- CLASSE IIb: l'utilità è meno ben definita.
- CLASSE III: condizioni per le quali vi è documentazione che la procedura e/o il trattamento non è utile o addirittura dannosa.

I livelli di evidenza per ogni singola classe sono:

- LIVELLO A: dati derivanti da più studi clinici randomizzati
- LIVELLO B: dati derivanti da un singolo studio randomizzato o da più studi non randomizzati
- LIVELLO C: suggerita dal consenso di opinioni di esperti.

Le raccomandazioni di questo documento sono state basate sull'evidenza(evidence-based), quando è stato possibile. I riferimenti selezionati e pubblicati in questo documento sono rappresentativi ma non del tutto comprensivi. La forza dell'evidenza non corrisponde necessariamente alla forza della raccomandazione. Un trattamento può essere considerato controverso anche se è stato valutato in trials clinici controllati; al contrario, una forte raccomandazione può essere basata su anni di esperienza clinica e sostenuta solo sulla base di dati storici o anche di nessun dato (14).

INTERESSAMENTO CARDIACO NELLA TALASSEMIA MAJOR

I pazienti affetti da talassemia major, ma senza interessamento cardiaco,

sono definiti come pazienti senza alcun sintomo e senza alcun segno strumentale di cardiopatia, indipendentemente dalla tecnica diagnostica adoperata (Elettrocardiogramma, Ecocardiografia, Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)). Quando si manifesta interessamento cardiaco si possono distinguere tre differenti situazioni:

SIDEROSI MIOCARDICA ISOLATA: evidenza di siderosi miocardica rilevata dalla RMN senza altri segni clinici o strumentali di cardiomiopatia.

CARDIOMIOPATIA INIZIALE: disfunzione ventricolare (vedi prossimo paragrafo) destra e/o sinistra moderata con o senza segni di siderosi miocardica.

CARDIOMIOPATIA CONCLAMATA: definita dalla presenza di uno dei seguenti punti:

1. anamnesi positiva per scompenso cardiaco congestizio.
2. segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio classe II-IV secondo la New York Heart Association (NYHA).
3. disfunzione ventricolare destro e/o sinistra grave.
4. aritmie (fibrillazione atriale, flutter atriale, aritmie ventricolari ripetitive) anche in presenza di siderosi miocardica isolata o cardiopatia lieve.

DEFINIZIONE DI DISFUNZIONE

La talassemia rappresenta un stato cronico di alta gittata determinato da un incremento del volume ventricolare piuttosto che da un incremento della frequenza(15). Comunque il cuore “ normale “nel talassemico spinge un maggiore volume di sangue contro resistenze periferiche più basse del normale . Ciò implica che , in assenza di disfunzione cardiaca, i pazienti talassemici presentano valori più elevati di frazione di eiezione se correlati ai soggetti normali(10,15-18).Comunque, poiché nella popolazione generale una frazione d’eiezione del 50% non può essere considerata certamente anormale e una disfunzione lieve può essere definita da una frazione d’eiezione del 45%, nei pazienti talassemici una diminuzione della contrattilità del ventricolo sinistro viene identificata da una frazione

d'eiezione minore del 55%. Per le stesse motivazioni vi proponiamo di considerare valori di frazione d'eiezione compresi tra 55 e 60% come valori border-line e valori compresi tra 50 e 55% come indice di lieve disfunzione ventricolare sinistra.

Per le stesse ragioni noi riteniamo il valore più basso di FE nel talassemico normale come 1 deviazione standard (SD) dalla media con valori border-line compresi tra 1 e 2 SD. Comunque i pazienti talassemici differiscono dagli individui sani normali per il fatto che generalmente sono più giovani e con una costituzione fisica più minuta. Per questo motivo, per cercare di ridurre al minimo questi inconvenienti, è necessario comparare tali soggetti rispetto all'età, al sesso e apportare opportune correzioni per la costituzione fisica mediante il calcolo della superficie corporea indicizzata. La CMR permette queste accurate valutazioni proprio per la sua eccellente riproducibilità in rapporto alla valutazione dei parametri di funzione biventricolare.

1. DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA LIEVE

- Valori “border-line” della frazione d'eiezione (FE) all'ecocardiogramma(55-60%). Quando la RMN è disponibile i range per definire una riduzione “border-line” della FE sono i seguenti(20):

uomo 20 – 39 anni: 60,1 – 55,9%

uomo 40 – 65 anni: 59,1 – 54,1% (10)

donna 20 – 39 anni: 59,1 – 54,6%

donna 40 – 65 anni: 59 – 53,8%

- Riduzione moderata della FE (50-55% all'ecocardiogramma). Una FE < 50% è in ogni caso considerata patologica(21). Quando la RMN è disponibile il range per definire una riduzione moderata della FE sono i seguenti(20):

uomo 20 - 39 anni: 55.8 – 51.7%

uomo 40 – 65 anni: 54,1 – 49.1%

donna 20 – 39 anni: 54,5 – 45.5%

donna 40 – 65 anni: 53.7 – 43.1%.

- Incremento progressivo dei valori indicizzati del diametro telediastolico del ventricolo sinistro (valore normale all'ecocardiogramma > 32 mm/m²) e/o dei volumi indicizzati del ventricolo sinistro (> 75 ml/m²)(21), con o senza segni di alterazione dei parametri diastolici. Tale incremento non deve essere correlato

con l'entità dell'anemia. Quando la RMN è disponibile i valori indicizzati normali sono i seguenti (20):

uomo 20 – 39 anni: < 118.2 ml/m²

uomo 40 – 65 anni: < 104.7 ml/ m²

donna 20 – 39 anni: < 105.6 ml/m²

donna 40 – 65 anni: < 91,8 ml/m².

2. DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA CONCLAMATA

Aumento del diametro telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro (>32mm/m²) con riduzione della FE<50%. Quando la RMN è disponibile i range per definire una riduzione della FE da moderata a severa sono i seguenti (20):

uomo 20 – 39 anni: < 51,7%

uomo 40 – 65 anni: < 49.1%

donna 20 – 39 anni: < 45.5%

donna 40 – 65 anni: < 43.1%

In alcuni casi la disfunzione ventricolare sinistra grave può manifestarsi con alterata cinesi segmentaria del ventricolo sx o con un ben definito “pattern restrittivo” con disfunzione sistolica anche se lieve.

3. DISFUNZIONE VENTRICOLARE DESTRA

Frazione di variazione delle aree del ventricolo destro < 55%. Quando è disponibile, la RMN sembra offrire una migliore valutazione della disfunzione ventricolare destra secondo i seguenti criteri(22):

- Disfunzione ventricolare destra iniziale : riduzione della FE del ventricolo destro a valori “border-line”

uomo 20 – 65 anni: 51.4 – 47.7%

donna 20 – 65 anni: 54.8 – 49.8%

- Moderata riduzione della FE del ventricolo destro:

uomo 20 – 65 anni: 47.7 – 40.3 %

donna 20 – 65 anni: 49.8 – 39.8 %

- Progressivo incremento del volume telediastolico indicizzato del ventricolo destro con normale FE. Questo incremento non deve essere correlato alla gravità dell'anemia.

- uomo 20 – 65 anni: <114.5 ml/m²

- donna 20 – 65 anni: $<102.8 \text{ ml/m}^2$

4. IPERTENSIONE POLMONARE CON O SENZA DISFUNZIONE VENTRICOLARE DESTRA

Jet da rigurgito tricuspidalico $>3.2 \text{ m/sec}$ o gradiente $> 40\text{mmHg}$ con o senza disfunzione ventricolare destra.

5. FORME A PROBABILE GENESI MIOCARDITICA

Rapida insorgenza di disfunzione ventricolare sx associata a sintomi di tipo influenzali, alterazioni elettrocardiografiche ed aumento degli enzimi cardiaci in pazienti in genere giovani con o senza evidenza precedente di siderosi miocardica. La biopsia endomiocardica , in questi casi , è stata proposta nel passato con controversi risultati(23-25). Comunque, studi autoptici nella emocromatosi idiopatica e studi effettuati mediante biopsia attraverso cateterismo nei talassemici major suggeriscono che la biopsia miocardica è una metodica invasiva e scarsamente sensibile per la valutazione dei depositi di ferro in quanto il ferro presenta accumulo eterogeneo e prevalentemente subepicardico(23,26)

“TIMING” DEI CONTROLLI CARDIOLOGICI (IIa,B)

L’inizio ed il “timing” del follow-up cardiologico nei pazienti affetti da talassemia major dipendono dalla storia della terapia trasfusionale e ferrochelante del singolo paziente. I pazienti vanno inviati al consulente cardiologo con una scheda riepilogativa che fornisca il quadro chiaro della situazione ematologica e la motivazione del controllo cardiologico (visita periodica, patologia emergente...)

Possono quindi essere individuate differenti categorie:

A. PAZIENTI SENZA INTERESSAMENTO CARDIACO

- Valutazione clinica ed elettrocardiogramma ogni anno;
- Ecocardiografia ogni anno;
- ECG dinamico delle 24 ore secondo necessità cliniche;
- RMN quando disponibile

B. SIDEROSI MIOCARDICA ISOLATA

- Valutazione clinica, ECG, ecocardiografia ed ECG dinamico delle 24 ore ogni anno se $T2^*$ (globale o del setto interventricolare) tra 10 – 20ms ed ogni sei mesi se $T2^*$ (globale o setto interventricolare) < 10ms.
- Quando disponibile la RMN andrebbe effettuata annualmente o in caso di necessità di variazione del trattamento ferrochelante

C. CARDIOMIOPATIA INIZIALE

- Valutazione clinica, ECG, ecocardiografia ogni sei mesi nei pazienti con condizioni cliniche stabili
- La RMN, quando disponibile, annualmente se è presente accumulo siderosico miocardico.

D. CARDIOMIOPATIA CONCLAMATA

- Valutazione clinica, ECG, ecocardiografia e eventuali altre tecniche diagnostiche ritenute necessarie in rapporto alla necessità cliniche e terapeutiche.
- Quando disponibile la RMN annualmente se vi è documentata siderosi miocardica.

ELETTROCARDIOGRAMMA (Ia,B)

Esistono solo alcuni studi retrospettivi e prospettici non randomizzati in rapporto al valore prognostico della anomalie elettrocardiografiche nei pazienti con talassemia major (13-14-15-16). Anomalie elettrocardiografiche si verificano in oltre la metà dei pazienti ma tali variazioni sono generalmente aspecifiche (ridotta ampiezza dei complessi, onda T negativa o bifasica, anomalie del segmento ST, aumento dell'intervallo QT). Se si manifestano, durante il follow-up, delle modifiche di tali anomalie elettrocardiografiche, si impone una rivalutazione clinica e strumentale del paziente. La presenza di battiti ectopici sopraventricolari e ventricolari isolati non è indicativa di sicuro interessamento cardiaco e va interpretata nel contesto clinico generale del paziente.

ECG DINAMICO DELLE 24 ore SEC. HOLTER (IIb,B)

Come per l'elettrocardiogramma esistono solo pochi studi e con controversi risultati per quanto riguarda il valore prognostico dell'ecg-dinamico (17-18). La presenza di aritmie (fibrillazione atriale, flutter atriale, aritmie ventricolari ripetitive) associate a disfunzione cardiaca iniziale o siderosi cardiaca suggeriscono un progressivo danno cardiaco(31-32).

VENTRICOLOGRAFIA RADIOISOTOPICA DA SFORZO E DOPO RIPOSO (Iib,B)

L'angiocardioscintigrafica miocardica non è superiore all'ecocardiografia nel valutare la funzione sistolica a riposo ed il volume ventricolare sinistro ma è più adatta per la valutazione della FE da sforzo. (33-35). Comunque questa tecnica presenta alcuni svantaggi: elevati costi, scarsa disponibilità sul territorio, uso di radiazioni ionizzanti.

DOSAGGIO DEL BNP (PEPTIDE NATRIURETICO) (Iib,C)

Il dosaggio del BNP è un test ematologico di basso costo, veloce, dotato di elevata sensibilità e moderata specificità per la diagnosi di scompenso cardiaco ed è utile nella valutazione di sospetta disfunzione ventricolare (valore predittivo negativo >95%).

Comunque, poiché l'incremento del BNP può manifestarsi anche in rapporto ad altre condizioni non cardiache, un aumento dei livelli di tale ormone richiede ulteriori valutazioni diagnostiche. La scarsità di dati pubblicati al riguardo nei pazienti talassemici non suggerisce l'uso routinario di tale test in questa popolazione.

ECOCARDIOGRAFIA (I,B)

Valutazione delle dimensioni e della funzione contrattile del ventricolo sinistro

- Diametro telediastolico ventricolare sx indicizzato (VN <32mm/m²) (21)
- Volume telediastolico ventricolare sx indicizzato (VN 35-75 ml/m²) e volume sistolico indicizzato (VN 19-49 ml/m²) (21);
- Frazione di accorciamento (%) (VN ≥ 30%)

- Frazione d'eiezione valutata in apicale quattro camere mediante digitalizzazione delle aree sistoliche e diastoliche ($VN \geq 60\%$).

Considerazioni: i pazienti con talassemia major presentano uno stato circolatorio iperdinamico con valori di frazione d'eiezione e frazione d'accorciamento normali-elevati (10). In presenza di valori border-line di frazione d'eiezione (55 – 60%) è consigliabile completare la valutazione utilizzando i seguenti parametri:

- Escursione sistolica del piano dell'anello mitralico (MAPSE) in Mmode (36-38) ($VN 2.4-10.5 \text{ cm/sec}$)
- Velocità sistolica mitralica al Tissue Doppler quando disponibile ($VN > 8 \text{ cm/sec}$) (37)

Valutazione delle dimensioni e della contrattilità del ventricolo destro

- Un ventricolo destro con un'area maggiore di 28 cm^2 può indicare un interessamento ventricolare destro (21);
- Frazione di variazione delle aree del V dx $< 55\%$. Valori al di sotto del 55% identificano una disfunzione ventricolare destra.

In questo caso è opportuno utilizzare ulteriori parametri per meglio caratterizzare la funzione ventricolare destra:

- Escursione sistolica del piano valvolare tricuspidalico (TAPSE) in Mmode ($VN > 20 \text{ cm/sec}$) (39);
- Velocità sistolica tricuspidalica al Tissue Doppler quando disponibile ($VN > 11,5 \text{ cm/sec}$) (40).

In presenza di insufficienza tricuspidalica è possibile che si abbia una normale frazione di variazione delle aree del ventricolo destro con un'aumentata area diastolica. La valutazione della portata cardiaca effettuata secondo le procedure "standard" permette di evidenziare condizioni di alta portata cardiaca. Tale valutazione può essere particolarmente utile nei pazienti con ipertensione polmonare moderata o con dilatazione ventricolare.

Queste ultime infatti possono essere determinate da una elevata portata in assenza di aumento delle resistenze polmonari.

Valutazione della pressione polmonare

La valutazione della pressione polmonare è ottenuta misurando la massima velocità ($V \text{ max}$) del jet di rigurgito tricuspidalico. Poiché l'elevata portata

cardiaca può determinare elevati valori di pressione dell'arteria polmonare in assenza di aumento delle resistenze polmonari, si possono verificare falsi positivi di ipertensione polmonare nei pazienti con uno stato cronico di circolo iperdinamico (41-42). Quindi, sebbene nella popolazione generale la V.max del jet di rigurgito tricuspidalico è considerato anormale se $\geq 3\text{m/sec}$, nei pazienti talassemici, a causa dello stato iperdinamico, si suggerisce di considerare come "cut-off" il valore $\geq 3,2\text{m/sec}$. (IIa,C).

Valutazione indiretta della pressione diastolica ventricolare sinistra

Sebbene molte anomalie del riempimento ventricolare sinistro nella talassemia sono state descritte in precedenza(43-44) , molti studi sono risultati fallimentari nel riconoscere il ruolo critico dell'anemizzazione cronica(7). I pazienti talassemici hanno elevati valori di portata cardiaca e stroke volume e ciò comporta un elevato valore di velocità del flusso transmitralico e un ridotto tempo di decelerazione(7).

Solo un ben definito "pattern" restrittivo può essere considerato come patologico nei pazienti talassemici major poiché tali pazienti, che presentano un'elevata portata cardiaca, tendono a mostrare un elevato rapporto VE/VA (VE = velocità protodiastolica dell'onda al Doppler pulsato; VA = velocità telediastolica dell'onda al Doppler pulsato) e ridotto tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVR) e ridotto tempo di decelerazione (DT) anche in assenza di disfunzione miocardica. Quando possibile è utile valutare con il "Tissue Doppler Imaging" (TDI) i parametri diastolici quali la velocità Em, Am, ed il rapporto Em/Am (Em = velocità protodiastolica dell'onda al TDI; Am = velocità telediastolica dell'onda al TDI) e correlare i due parametri VE – Em.

La presenza di calcificazioni sottovalvolari indicherebbe la presenza di PseudoXantoma Elasticum o suggerisce, comunque, la necessità di ulteriori valutazioni per confermare la diagnosi. Inoltre, non bisogna dimenticare la possibilità di patologie cardiache non correlate con la patologia di base (es. malattie congenite cardiache).

Risonanza magnetica nucleare cardiovascolare (I,B)

La risonanza magnetica cardiaca è l'unica tecnica per valutare in maniera non invasiva il sovraccarico di ferro a livello cardiaco(45-47). A tutt'oggi la tecnica T2* rappresenta il metodo più efficace, sensibile, rapido e riproducibile per la quantificazione del ferro a livello cardiaco ed epatico . La più recente tecnica "multiecho" (single breath-hold) T2* rispetto alla tecnica "singleecho" (48-50) ha permesso esami più veloci e riproducibili. Così, usando la tecnica multiecho è stato possibile estendere la valutazione del deposito di ferro cardiaco dal setto-medio interventricolare a tutto il ventricolo sinistro (48-50). Nella pratica clinica il valore più basso del normale per il setto interventricolare medio (45-46) o per il T2* globale, che rappresenta il valore medio di tutti i segmenti (48-49), è considerato essere 20ms. Nei pazienti affetti da talassemia major la ridotta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro è frequentemente associata a valori patologici di T2*(45). Comunque, pazienti con talassemia major con normale frazione d'eiezione del ventricolo sinistro possono presentare valori sia normali che patologici di T2*(45,48). In seguito ad aggiustamenti nel trattamento ferrochelante, è possibile assistere ad una lenta rimozione di ferro dal cuore dopo circa un anno (50-51). La risonanza magnetica cardiaca inoltre permette di quantificare con eccellente riproducibilità parametri morfologici e funzionali di entrambi i ventricoli, quali volume, gittata cardiaca, portata cardiaca, massa e frazione d'eiezione (52-53). Ciò è particolarmente utile nello studio della funzione del ventricolo destro . La tecnica di "delayed enhancement" dopo somministrazione di gadolinio permette di visualizzare la presenza di fibrosi miocardica nei pazienti talassemici(53). Sebbene la risonanza magnetica cardiaca permetta di caratterizzare l'aspetto tissutale nella miocardite (edema e/o fibrosi) nella fase acuta, subacuta o cronica, ulteriori studi sono necessari per validarne l'uso diffuso nella diagnosi di miocardite .

Infine, la risonanza magnetica cardiaca, permette di quantizzare, nello stesso esame, il sovraccarico di ferro a livello epatico (45-48).

È indispensabile che la risonanza magnetica cardiaca nei pazienti talassemici venga effettuata presso Centri con apparecchiature e personale dedicato (54).

La risonanza magnetica cardiaca nei pazienti con talassemia major è raccomandata nei seguenti casi:

- a) chelazione non ottimale o sconosciuta;
- b) pazienti che richiedono variazione della terapia chelante;
- c) controllo periodico annuale dopo modifica di terapia chelante o in quei pazienti nei quali è stata precedentemente dimostrata siero miocardica;

d) valutazione preclinica dell'entità del deposito di ferro nell'organismo in caso di trapianto di midollo o di possibile gravidanza:

e) quando parametri clinici o strumentali suggeriscono la possibilità di una cardiopatia iniziale o conclamata.

Al momento esistono solo pochi studi prospettici (50-51) sull'uso della risonanza magnetica cardiaca e per tale motivo non si conoscono ancora le implicazioni prognostiche nei pazienti con talassemia major che presentano $T2^* < 20$ ms.

Comunque, benchè il numero dei centri dove è possibile effettuare la risonanza magnetica cardiaca è in continuo incremento, almeno nei paesi occidentali, ad oggi la disponibilità dell'accesso alla procedure non è sufficiente a coprire le richieste della popolazione talassemica.

PREVENZIONE E TERAPIA

Prevenzione della disfunzione cardiaca indotta dal sovraccarico di ferro

Sebbene la cardiomiopatia sia ancora la principale causa di morte nella talassemia, l'introduzione della terapia chelante ha drasticamente ridotto l'incidenza della disfunzione miocardica determinando un incremento della sopravvivenza (55-57). (I,B).

Comunque, il progressivo incremento della sopravvivenza dimostrato da numerosi e recenti studi(55) giustifica la previsione di ulteriori miglioramenti nelle generazioni che hanno effettuato un precoce ed efficace trattamento ferrochelante (55-57) (I,B). L'effetto di prevenzione del danno miocardio è certamente dovuto alla desferrossamina (39-40-41) (I,B).

La capacità ferrochelante della desferrossamina e del deferiprone ai dosaggi standard (50 mg/kg per più di 8-10 ore 75 giorni a settimana e 75mg/kg/7 giorni a settimana rispettivamente) appare sovrapponibile dopo 1 anno di trattamento (I,A) (58-61).

In rapporto al trattamento ferrochelante con il solo L1 in due studi retrospettivi ed in uno prospettico randomizzati il valore di $T2^*$ cardiaco era più alto nel gruppo trattato con L1 rispetto a quello trattato con DFO(48,51,62).

Una terapia che comporti la associazione o la combinazione dei due farmaci (desferrioxamina alla dose di 40 +/- 10 mg/kg/die nell'arco di 8-24 ore, due -sei

giorni la settimana in relazione ai livelli di ferritina ,+ deferiprone 70-80 mg/Kg/die , divisi in tre dosi giornaliere) ha dimostrato una alta capacità ferrochelante (54-57) (IIa,B) , con , in qualche case report (58-61) , regressione dello scompenso. Comunque non c'è ad oggi documentazione derivante da Trials clinici , circa la maggiore efficacia della associazione deferrioxamina + deferiprone, rispetto alla sola deferrioxamina nella prevenzione o nel trattamento dello scompenso dovuto a siderosi cardiaca.

Vi sono , infine, alcuni iniziali studi sulla funzione di cardioprotezione con calcioantagonisti (62), con antiossidanti (63), e con carvedilolo (64) nella disfunzione cardiaca da ferro. Il loro valore clinico è, comunque, ancora da verificare .

RIEPILOGO

- Per minimizzare gli effetti tossici della terapia chelante nei pazienti affetti da talassemia major si consiglia di iniziare il trattamento dopo almeno 20 trasfusioni. Inoltre si raccomanda di iniziare un trattamento ferrochelante con livelli di ferritina di circa 1000 ug/dl (valore medio di tre controlli) o con livelli di ferro intraepatico compresi tra 3.2 – 7 mg di ferro / gr di tessuto secco (87);
- La scelta del farmaco deve essere individualizzata. Intolleranza, bassa compliance, insorgenza di effetti collaterali e, non ultimo, la personale valutazione del clinico o del paziente devono guidare la scelta.
- L'uso in associazione o combinazione di deferiprone e desferrioxamina migliora la chelazione, ma aumenta il rischio di effetti collaterali. (17,59,67-69);
- Il dosaggio dei singoli farmaci o della loro combinazione deve essere adeguato al conseguimento del “target” terapeutico.

TERAPIA

Disfunzione miocardica

Le caratteristiche di insorgenza e di evoluzione della disfunzione miocardica nei pazienti affetti da talassemia major si presentano in maniera differente rispetto alla popolazione generale (88), e spesso la prognosi a breve termine è peggiore.

Per tale motivo è fondamentale prevenire e trattare la disfunzione miocardica sia con un adeguato regime trasfusionale (Hb pretrasfusionale > 9,5 gr/dl) (89) e ferrochelante che con farmaci cardioattivi.

Disfunzione ventricolare sinistra lieve o fase asintomatica

La terapia con ACE-inibitori è raccomandata, con bassi dosaggi iniziali da incrementare gradualmente. Tale terapia sembra prevenire la dilatazione ventricolare sinistra e la insorgenza dei sintomi (I, B) (90). Tale terapia è in genere ben tollerata anche se la maggior parte dei pazienti sono ipotesici (I, C). Pratica comune di alcuni centri è l'uso dei beta-bloccanti (carvedilolo) a bassi dosaggi con la stessa indicazione (IIa, C).

Disfunzione ventricolare sinistra conclamata o scompenso cardiaco

A Terapia cardioattiva

Non esistono specifiche evidenze per i pazienti talassemici e per tale motivo suggeriamo di utilizzare i normali protocolli suggeriti dalle Linee Guida Europee per lo scompenso cardiaco acuto e cronico (91-92) (I, C).

Tra i farmaci cardioattivi è bene ricordare i farmaci risparmiatori di potassio per la loro particolare azione positiva nei pazienti anemici (93).

B Trapianto cardiaco e/ o meccanismi di supporto al circolo

La scarsità di dati, solo aneddotici, non supporta la utilizzazione di tali metodiche nella pratica clinica (94). Comunque, sebbene i pochi dati disponibili non sono conclusivi per supportare un utilizzo estensivo del trapianto cardiaco nelle fasi terminali dello scompenso cardiaco dovuto a sovraccarico marziale, tutti i dati riportati confermano la possibilità di successo di questa metodica in pazienti selezionati(95-97). In presenza di dati clinici e strumentali indicativi di scompenso cardiaco acuto dovuto a miocardite suggeriamo di seguire le raccomandazioni delle Linee Guida Europee per lo scompenso cardiaco (91-92) (I,C)

C Trattamento chelante

Quando clinicamente necessario le modalità di somministrazione possono essere le seguenti:

1 Somministrazione sottocutanea continua di desferrossamina (40–60 mg/kg/die) (I, B);

2 In casi selezionati somministrazione continua di desferrossamina attraverso via venosa periferica o catetere venoso centrale. Sono utilizzati dosaggi compresi tra 50 e 100 mg/kg/die(33). Comunque, il rischio della tossicità (renale, etc.) della desferrossamina ad alti dosaggi (>60 mg/kg) ed il rischio di infezioni da catetere venoso centrale devono essere attentamente e preventivamente valutati (I,C);

3 La terapia in associazione o combinazione di desferrossamina (40-50 mg/kg) e deferiprone (70-80 mg/Kg) ha mostrato alcune buone evidenze nella pratica clinica (72-75) (IIb, C).

Ipertensione polmonare

L'incidenza e la prevalenza di ipertensione polmonare nella talassemia major è minore che nella talassemia intermedia e, probabilmente, è maggiore nei pazienti con talassemia major che non sono stati adeguatamente trattati da un punto di vista ematologico (98-99).

La terapia della ipertensione polmonare nei pazienti con talassemia major richiede:

- Incremento della terapia trasfusionale (livelli pretrasfusionali almeno di Hb > 9,5 gr/dl) e ferrochelante (questo approccio è suggerito anche per i pazienti con ipertensione polmonare lieve senza sintomi)(IIa, C);
- Ossigenoterapia (IIa,C), terapia orale cronica con anticoagulanti (100) (IIa,B) con esclusione dei pazienti con condizioni di rischio per sanguinamento (es. pseudoxantoma elasticum).

Specifici farmaci attivi sui vasi polmonari nei pazienti con normale funzione sistolica ventricolare sinistra (101-104) possono essere utilizzati nei pazienti in III – IV classe NYHA. Comunque tale indicazione necessita di ulteriori e maggiori studi clinici controllati.

Aritmie sopraventricolari e ventricolari sintomatiche

A In presenza di segni e sintomi di cardiomiopatia:

1 Si applica quanto valido per la popolazione generale tenendo presente di privilegiare l'uso di farmaci non inotropi-negativi o con basso effetto pro-aritmico.

2 Considerare la possibilità di concomitanti patologie neuroendocrine ferro-indotte che potrebbero essere la causa delle aritmie e modificare l'effetto farmacologico dei farmaci.

3 Utilizzo di devices antiaritmici con le medesime indicazioni della popolazione generale (considerando poi la impossibilità di effettuazione della risonanza magnetica cardiaca);

4 Terapia anticoagulante orale in caso di fibrillazione striale cronica.

B In assenza di segni e sintomi di cardiomiopatia:

1 Si applica quanto valido per la popolazione generale

2 Nei singoli casi può essere ipotizzato l'utilizzo di metodiche per la rimozione del focus responsabile della aritmia con le medesime indicazioni della popolazione generale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Higgs DR, Thein SL, Woods W G. The molecular pathology of the thalassaemias. In Weatherall D J, Clegg B eds. The Thalassaemia syndromes. 4 th ed. Oxford,England. Blackwell Science 2001;133-91.
- 2) Cappellini MD, Caruso V., Cianciulli P., Filosa A., Galanello R., Lai M.E., et al. Guidelines for β -thalassemia intermedia. *Emothal, Sett-Dic.* 2005, 3:37-46.
- 3) Rund D, Rachmilewitz E. Medical progress: Beta-Thalassemia. *N E J Med* 2005;353:1135-1146.
- 4) Borgna-Pignatti C, Cappellini M, De Stefano P et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:40-47.
- 5) Olivieri, N.,F., Nathan, D.,G., McMillan, J.,H., Wayne, A.,S., Liu, P.,P., McGee, A., Martin, M., Koren, G., Cohen, A.,R. () Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*, 1994 ;331 (9) : 574-78.
- 6) Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H , Cappellini MD, Del Vecchio GC et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-93.
- 7) Kremastinos D Th, Tsiapras D P, Tsetsos G A et al. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in Beta-Thalassemia major. *Circulation* 1993;39:503-8.
- 8) Kremastinos D Th, Tiniakos G, Theodorakis G N et al. Myocarditis in Beta-Thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation* 1995; 91:66-70.

- 9) Mancuso L, Panzarella G, Bartolotta TV et al. Cardiac complications in thalassemia: noninvasive detection methods and new directions in the clinical management. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther* 2003;1(3) :439-52.
- 10) Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, et al: Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 97: 3411-3416, 2001.
- 11) Tam DH, Farber H W. Pulmonary hypertension and Beta-Thalassemia Major: report of a case, its treatment, and review of the literature. *Am J Hematol* 2006; 81:443-47.
- 12) Singer ST, Kuypers FA, Skiles L , et al. Pulmonary hypertension in Thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state . *Am J Hematol* 2006 81 (9) :670-5).
- 13) Hahalis G, Manolis AS, Apostopoulos D et al. Right ventricular cardiomyopathy in Beta-thalassaemia major. *Eur Heart J* 2002;23:147-51.
- 14) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Sharon A. Hunt, MD, FACC; David W. Baker, MD, MPH, FACP, Chair; Marshall H. Chin, MD, MPH; Michael P. Cinquegrani, MD, FACC; Arthur M. Feldman, MD, PhD, FACC; Gary S. Francis, MD, FACC; Theodore G. Ganiats, MD; Sidney Goldstein, MD, FACC; Gabriel Gregoratos, MD, FACC; Mariell L. Jessup, MD, FACC; R. Joseph Noble, MD, FACC; Milton Packer, MD, FACC; Marc A. Silver, MD, FACC, FACP, FCCP, FCGC; Lynne Warner Stevenson, MD, FACC. *Circulation*. 2001;104:2996.
- 15) Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. Physiology and Pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia . *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:386-95.
- 16) Anderson L J, Wonke B, Prescott E, et al.: Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta- thalassaemia. *Lancet* 2002; 360: 516.
- 17) Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol*. 2006 May;85(5):315-9.
- 18) Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, Shah FT, Prescott E, Porter JB, Wonke B, J. Walker M, Pennell DJ. Normalized Left Ventricular Volumes and Functioning Thalassemia Major Patients With Normal Myocardial Iron. *J Mag Reson Imaging* 2007; 25:1147–1151.
- 19) Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest*. 2005 May;127(5):1523-30.
- 20) 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.

- 21) Lang RM, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
- 22) Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006; 27: 2879–2888.
- 23) Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA, Leyland MJ, Trueman T, Gozzard DI, Peters TJ. Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: a catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res.* 1980 Dec;14(12):719-24.
- 24) Lombardo T, Tamburino C, Bartoloni G, Morrone ML, Frontini V, Italia F, Cordaro S, Privitera A, Calvi V. Cardiac iron overload in thalassemic patients: an endomyocardial biopsy study. *Ann Hematol.*1995;Sep;71(3):135-41.
- 25) Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J. Am. Coll Cardiol* 1987 Dec.; 10(6):1239-43.
- 26) Durongpisitkul K, Kruasukon S, Kangkagate C, Tanphaichitr VS. (2002) Early detection of cardiac involvement in beta-thalassemia children. *J Med Assoc Thai.* 2002 Aug;85 Suppl 2:S667-73.
- 27) Sau F, Lai ME, Pargentino E, Seguro C, Pilloni MI, Lisci V, Guaita B, et al. (1995) Clinical and echocardiographic evaluation of thalassemic cardiomyopathy. *Cardiologia.* 1995 May; 40(5):307-14.
- 28) Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Barbetseas Y, Brillì S, Lambrou S, Karagiorga M, et al. (2004) Echocardiographic and electrocardiographic prognostic factors of heart failure in young patients with beta-thalassemia major: a 10-year (1995--2004) follow-up. *Int J Hematol.* 2004 Nov;80(4):336-40.
- 29) Gurses D, Ulger Z, Levent E, Aydinok Y, Ozyurek AR. (2005) Time domain heart rate variability analysis in patients with thalassaemia major. *Acta Cardiol.* 2005 Oct;60(5):477-81.
- 30) Qureshi N, Avasarala K, Foote D, Vichinsky EP. (2005) Utility of Holter electrocardiogram in iron-overloaded hemoglobinopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:476-80.
- 31) Cavallaro L, Meo A, Busa G, Coglitore A, Sergi G, Satullo G, et al. (1993) Arrhythmia in thalassemia major: evaluation of iron chelating therapy by dynamic ECG. *Minerva Cardioangiol.* 1993 Jul-Aug;41(7-8):297-301.
- 32) Kucuk NO, Aras G, Sipahi T, Ibis E, Akar N, Soylu A, Erbay G. (1999) Evaluation of cardiac functions in patients with thalassemia major. *Ann Nucl Med.* 1999 Jun;13(3):175-9.
- 33) Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. (2004) Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood.* 2004 Jul 1;104(1):263-9. Epub 2004 Mar 4.
- 34) Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. (2002) Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J.* 2002 Jan;23(2):102-5.

- 35) Maximal Longitudinal Contraction Velocity in Assessment of Left Ventricular Systolic Function: A Pulsed Tissue Doppler and Mmode Study Birger Wandt Echocardiography: A Jnl of CV Ultrasound & Allied Tecn.
- 36) Hoglund C, Alam M, Thorstrand C: Atrioventricular plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1988; 224: 557-562.
- 37) Gulati VK, Katz WE, Follandsbee WP, et al: Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77:979-984.
- 38) Nilsson B, Bojo L, Wandt B: Influence of body size and age on maximal systolic velocity of mitral annulus motion. *Clin Physiol* 2000; 20: 272-278.
- 39) Kaul S, Tei C, Hopkinns JM, ShahPM. Assesment of right ventricular function using two –dimensional echocardiography. *Am J* 1984; 107-: 526-31.
- 40) MeluzinJ, Spiranova L, Bakala J et al. Pulsed Doppler Tissue Imaging of the velocità of tricuspid annular systolic motion. A newrapid , and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic motion. *Eur Heart J.* 2001; 22: 340-8.
- 41) Colle I, Moreau R, Godinho E et al Diagnosis of porto-pulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-9.
- 42) Castro M, Krowka Mj, Schroeder D et al Frequency and clinical implications of increased pulmonary hypertension in liver transplant patients. *Mayo Cln Proc* 1996;71: 543-51.
- 43) Left ventricular diastolic function in Beta-Thalassaemia Major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3: 47-51.
- 44) Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler Echocardiography in patients with Thalassaemia Major. *Circulation* 1990; 102: 88-94.
- 45) Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171–2179.
- 46) Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, Wonke B, Pennel DJ. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial overload. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:33–39.
- 47) Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Nelson MD, Coates TD, Pollack H, Moats R. Cardiac iron determines cardiac T2*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. *Circulation* 2005 26; 112: 535-43.

- 48) Pepe A, Lombardi M, Positano V, Cracolici E, Capra M, Malizia R, et al. Evaluation of the efficacy of oral deferiprone in β -thalassemia major by multislice multiecho T2*. *Eur. J. Haematol.* 2006(76):183-192.
- 49) Pepe A, Positano V, Santarelli MF, Sorrentino F, De Marchi D, Maggio A, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J. Magn. Res. Imaging* 2006; 23:662–668.
- 50) Anderson LJ, Westwood M, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348–355.
- 51) Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006 May 1;107(9):3738-44.
- 52) Sironi M, Lombardi M, Pepe A, De Marchi D. Study of heart function. In: Lombardi M, Bartolozzi C, eds. *CMR of Heart and Vessels*. Italia: Springer-Verlag, 2005.
- 53) Pepe A, Cracolici E, Positano V, Sorrentino F, De Marchi D, Lo Pinto C, et al. Myocardial Fibrosis in β -Thalassemia Major by Late Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Cardiac Risk Factors, Biventricular Function Parameters, Myocardial Iron Overload and ECG-Changes *Circulation* 2005 25; 112 (17) (abs).
- 54) Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report *Eur Heart J* (2004) 25, 1940–1965.
- 55) Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-7.
- 56) Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989; 2:27-30.
- 57) Borgna-Pignatti C., Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006 May 1;107(9):3733-7. Epub 2005 Dec 22.
- 58) Maggio, A., D'Amico, G., Morabito, A., Capra, M., Ciaccio, C., Cianciulli, P., et al. (2002) Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomised clinical trial. *Blood Cells, Mol. Dis*, 28(2), 196-208.
- 59) Gomber, S., Saxena, R., Madan, N. (2004) Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassaemic children. *Indian Paediatrics*, 41 (1), 21-27.
- 60) Olivieri, N.,F., Koren, G., Herman, C., Bentur, Y., Chung, D., Klein, J., et al. (1990) Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *Lancet*, 336 (8726), 1275-1279.

- 61) Olivieri, N.,F., Brittenham, G.,M. (1997) Final results of the randomized trial of deferiprone (L1) and deferoxamine (DFO) (abstract). *Blood*, 1997, 264.
- 62) Anderson, L.,J., Wonke, B., Prescott, E., Holden, S., Walker, M., Pennell, D.,J. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentration and ventricular function in beta- thalassaemia. *Lancet* 2002 , 360, 516-520.
- 63) Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003 May;88(5):489-96.
- 64) Dolgin, M. Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels. The criteria committee of the New York Heart Association. Little, Brown & Co., Boston, Mass, USA, 1994; 253-256.
- 65) Ceci, A., Baiardi, P., Felisi, M.,G., Cappellini, M.D., Carnelli, V., De Sanctis, V., Galanello, R., Maggio, A., Masera, G., Piga, A., Schettini, F., Stefano, I., Tricta, F. The safety and effectiveness of deferiprone in a large scale 3 years study in Italian patients. *British Journal of Haematology* 2002 , 118, 330-336.
- 66) Hoffbrand, A.,V., Al-Refaie, F., Davis, B., Siritanakatkul, N., Jackson, B.,F., Cochrane, J., Prescott, E., Wonke, B. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overload patients. *Blood* , 1998, 91, 295-300.
- 67) Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005 Oct;90(10):1309-14.
- 68) Kattamis A., Ladis, V., Berdousi, H., Kelekis, N.,L., Alexopoulou, E., Papatotiriou I, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: A 12-month trial.. *Blood Cells, Mol and Dis* 2006 ,36, 21-25.
- 69) Alymara V., Bourantas D., Chaidos A., Bouranta P., Gouva M., Vassou A., Tzouvara E., Bourantas KL Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. *Hematol J* 2004, 5(6):475-9.
- 70) Tanner, M.,A., Galanello, R., Dessi, C., Westwood, M.,A., Smith, G.,C., Khan, M., Nair, S.,V., Walzer, J.,M., Pennell, D.,J. A randomized, placebo controlled, double blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *ASH Meeting, Blood* 2005, 106, (Abstract) # 3655.
- 71) Tanner, M.,A., Galanello, R., Dessi, C., Smith, G.,C., Westwood, M.,A., Agus, A., Roughton M., Assomull R. , Nair, S.,V., Walker, J.,M., Pennell, D.,J. A randomized, placebo controlled, double blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007, 115, 1876-1884.
- 72) Wu, K.,H., Chang, JSm, Tsai, C.,H., Peng, C.,T. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine successfully regress severe heart failure in patients with beta-thalassaemia major. *Ann Hematol*, 2004, 83, 471-473.

- 73) Tsironi, M., Defteros, S., Andriopoulos, P., Farmakis, D., Meletis, J., Aessopos, A. Reversal of heart failure in thalassemia major by combined chelation therapy: a case report. *Eur J Haematol* 2005, 74(1), 84-85.
- 74) Tavecchia, L., Masera, N., Russo, P., Ciro, A., Vincenzi, A., Vimercati, C., Masera, G. (2006) Successful recovery of acute hemosiderotic heart failure in beta-thalassemia major treated with a combined regimen of desferrioxamine and deferiprone. *Haematologica*, 91(6 Suppl), ECR19.
- 75) Porcu, M., Landis, N., Salis, S., Corda, M., Orru, P., Serra, E., et al. (2006) Effects of combined deferiprone and desferrioxamine iron chelating therapy in beta-thalassemia major end-stage heart failure. A case report. *Europ J Heart Fail.*, (Epub ahead of print), Oct. 4.
- 76) Miskin, H., Yaniv, I., Berant, M., Heshko, C., Tamary, H. Reversal of cardiac complications in thalassaemia major by long-term intermittent daily intensive iron chelation. *European Journal of Haematology* 2003, 70(6), 398-403.
- 77) Davis, B.,A., Porter, L.,B. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta- thalassaemia. *Blood* 2000,95 (4), 1229-1236.
- 78) Lai, M.,E., Vacquer, S., Pepe, A., Maggio, A., Carta, M.,P., Cianciulli, P., Bina, P., Sau, F., Grady, W.,R. (2006) Long-term outcome of iron-induced cardiac disease in patients with thalassaemia major treated with combined DFP/DFO or DFO alone. *ASH Meeting, Blood*, 108, issue 11, November 16, (Abstract) # 1764.
- 79) Fabio, G., Minonzio, F., Delbini, P., Bianchi, A., Cappellini, M.,D. Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patients affected by severe type of juvenile hemochromatosis (JH). *Blood* 2006, Sep 7, (Epub ahead of print).
- 80) Daraio, F., Ryan, E., Gleeson, F., Roetto, A., Crowe, J., Camaschella, C. Juvenile hemochromatosis due to G320V/Q116X compound heterozygosity of hemojuvelin in a Irish patient. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2005, 35, 174-6.
- 81) Maggio A. Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *Brit J of Haematol* (in press).
- 82) Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase III study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3455-62. Epub 2005 Dec 13.
- 83) Piga, A., Galanello, R., Forni, G.,L., Cappellini, M.,D., Origa, R., Zappu, A., et al. Randomised phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006, 91(7), 873-880.
- 84) Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, et al.: Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channels modifiers: possible implications in iron overload. *Circ. Res* 1999;84:1302.

- 85) Gitto E, Tau DX, Reiter RJ et al.: Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin; studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine in rat liver. *J Pharm Pharmacol* 1997 ; 53:293.
- 86) Oettl K, Greilberger J, Zangger K, Haslinger E, Reibnegger G, Jurgens: Radical-scavenging and iron-chelating properties of carvedilol, a antihypertensive drug with antioxidative activity. *Biochem Pharmacol* 2001 Jul 15;62(2):241-8.
- 87) Conn's Current Therapy, Rakel & Bope, 2004.
- 88) Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003;24:113-119.
- 89) Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997, 37, 135.
- 90) Karvounis HI, Zaglavara TA, Parharidis GE, Nouskas IG, Hassapopoulou EP, Gemitzis KD, Louridas GE : An angiotensin-converting enzyme inhibitor improves left ventricular systolic and diastolic function in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Am Heart J* 2001 Feb ; 141(2) 281.
- 91) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al.; ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(4):384-416.
- 92) Swedberg K, Cleland, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajd M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) *European Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
- 93) Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J*. 1993 Oct;70(4):357-62.
- 94) Koerner MM, Tenderich G, Minami K et al.: Heart transplantation for end-stage heart failure causes by iron overload. *Br J Haematol* 1997;97:293.
- 95) Perrimond H, Michel G, Orsini A, Kreitmann B, Metras D First report of a cardiac transplantation in a patient with thalassemia major . *Br J Haematol* 1991 Jul;78(3):467.
- 96) Olivieri NF, Liu PP, Sher GD, Daly PA, Greig PD, McCusker PJ, Collins AF, Francombe WH, Templeton DM, Butany J Brief report: combined liver and heart transplantation for end-stage iron-induced organ failure in an adult with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;330:1125-7.
- 97) Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, Chaer R, Evans A, Lee JC, Geha AS. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr;24(4):486-8.

- 98) Derchi G, Fonti A, Forni GL, Galliera EO, Cappellini MD, Turati F, Policlinico OM Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J.* 1999 Aug;138(2 Pt 1) :384.
- 99) G. Derchi, F. Formisano, M. Lamagna, R. Galanello, P. Bina, M.D. Cappellini, et al. Incidence of Pulmonary Hypertension in Haemoglobinopathic Patients without Left Ventricular Dysfunction. *Blood*, Volume 106, issue 11, November 16, 2005 (abst).
- 100) Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984 Oct;70(4):580-7.
- 101) Littera R, La Nasa G, Derchi G, et al.: Long-term treatment with sildenafil in a thalassemic patient with pulmonary hypertension. *Blood* 2002;100:1516-1517.
- 102) Derchi G, Forni GL, Formisano F, Cappellini MD, Galanello R, D'Ascola G, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica.* 2005 Apr;90(4):452-8.
- 103) Derchi G, Forni GL. Therapeutic approaches to pulmonary hypertension in hemoglobinopathies: Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:471-5.
- 104) Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004 Dec;25(24):2243-78.

Table 1. Left ventricular end diastolic volume (EDV) and ejection fraction (EF) by sex and age deciles (mean) by cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). BSA = body surface area. SD = standard deviation. (20).

Age (years)	20-29	30-39	40-49	50-59
EDV/BSA (ml/m²) in males SD 9.0	86	83	81	79
EF (%) in males SD 4.5	65	66	66	67
EDV/BSA (ml/m²) in females SD 8.7	82	79	76	73
EF (%) in females SD 4.6	66	66	67	68

Table 2. Right ventricular end diastolic volume (EDV) and ejection fraction (EF) by sex and age deciles (mean) by cardiovascular

magnetic resonance imaging (CMR). BSA = body surface area. SD = standard deviation (22).

Age (years)	20-29	30-39	40-49	50-59
EDV/BSA (ml/m²) in males SD 11.7	91	88	85	82
EF (%) in males SD 6.5	61	63	65	66
EDV/BSA (ml/m²) in females SD 9.4	84	80	76	72
EF (%) in females SD 6	61	63	65	67

