

Sobrecarga de ferro em pacientes talassêmicos brasileiros

Iron overload in Brazilian thalassemic patients

Reijane Alves de Assis¹, Fernando Uliana Kay², Laércio Alberto Rosemberg², Alexandre Henrique C. Parma², Cesar Higa Nomura², Sandra Regina Loggetto³, Aderson da Silva Araujo⁴, Antonio Fabron Junior⁵, Mônica Pinheiro de Almeida Veríssimo⁶, Giorgio Roberto Baldanzi⁷, Merula A. Steagal⁸, Claudia Angela Galleni Di Sessa Velloso⁸, Breno Pannia Espósito⁹, Sandra Saemi Nakashima¹⁰, Michelli da Silva Diniz¹⁰, Fernando Tricta¹¹, Ronaldo Hueb Baroni², Marcelo Buarque de Gusmão Funari², John C. Wood¹², Andreza Alice Feitosa Ribeiro¹³, Nelson Hamerschlag¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar o acúmulo de ferro em diferentes órgãos por meio da ressonância nuclear magnética T2* e correlacionar os resultados aos níveis de ferritina sérica, ferro plasmático lábil e outros órgãos envolvidos. **Métodos:** Foram avaliados retrospectivamente 115 pacientes talassêmicos (sendo 65 mulheres). A concentração hepática de ferro foi determinada em biópsia de 11 pacientes; os resultados foram comparados com os valores de T2* fígado. **Resultados:** a ferritina sérica média foi de 2.676,5 +/- 2.051,7 ng/mL. O ferro plasmático lábil foi anormal (> 0,6 Unidades/mL) em 48/83 pacientes (57%). A média dos valores de T2* no fígado foi 3,91 ± 3,95 ms, sugerindo siderose hepática em 92,1% pacientes. A média do T2* cardíaco foi de 24,96 ± 14,17 ms e 36% dos pacientes apresentavam siderose cardíaca (T2* < 20ms), dos quais 19% (22/115) já apresentavam sobrecarga cardíaca grave (T2* < 10 ms). A média de T2* no pâncreas foi de 11,12 ± 11,20 ms, perfazendo um total de 83,5% de pacientes com sobrecarga de ferro pancreático (T2* < 21 ms). Houve correlação significativa, curvilínea e inversa entre T2* fígado e a concentração de ferro hepática (r = -0,878; p < 0,001) e correlação moderada entre T2* pâncreas e T2* miocárdio (r = 0,546; p < 0,0001). **Conclusão:** Uma elevada taxa de acometimento hepático, pancreático e cardíaco por sobrecarga férrica foi demonstrada. Os níveis de ferritina não puderam prever sobrecarga de ferro hepático, cardíaco ou pancreáticos medidos por meio da ressonância nuclear magnética T2*. Não houve correlação entre a sobrecarga de ferro no fígado, pâncreas e

miocárdio, nem entre a ferritina e os níveis plasmáticos de ferro sérico e os valores de T2* no fígado, coração e pâncreas.

Descritores: Transfusão de sangue; Imagem por ressonância magnética; Biópsia; Sobrecarga de ferro

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the use of magnetic resonance imaging in patients with β -thalassemia and to compare T2* magnetic resonance imaging results with serum ferritin levels and the redox active fraction of labile plasma iron. **Methods:** We have retrospectively evaluated 115 chronically transfused patients (65 women). We tested serum ferritin with chemiluminescence, fraction of labile plasma iron by cellular fluorescence and used T2* MRI to assess iron content in the heart, liver, and pancreas. Hepatic iron concentration was determined in liver biopsies of 11 patients and the results were compared with liver T2* magnetic resonance imaging. **Results:** The mean serum ferritin was 2,676.5 +/- 2,051.7 ng/mL. A fraction of labile plasma iron was abnormal (> 0,6 Units/mL) in 48/83 patients (57%). The mean liver T2* value was 3.91 ± 3.95 ms, suggesting liver siderosis in most patients (92.1%). The mean myocardial T2* value was 24.96 ± 14.17 ms and the incidence of cardiac siderosis (T2* < 20 ms) was 36%, of which 19% (22/115) were severe cases (T2* < 10 ms). The mean pancreas T2*

Trabalho realizado na Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Departamento de Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Centro de Hematologia de São Paulo - CHSP - São Paulo (SP), Brasil; Hemocentro de Pernambuco - Recife (PE), Brasil; Hemocentro de Marília - Marília (SP), Brasil; Centro Infantil Boldrini - Campinas (SP), Brasil; Hemocentro do Paraná - HEMEPAR - Curitiba (PR), Brasil; Associação Brasileira dos Talassêmicos - ABRASTA - São Paulo (SP), Brasil; Instituto de Química da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil; Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein - IIEPAE - São Paulo (SP), Brasil; Clinical Trials Department Apotex - Toronto, Canadá; Childrens Hospital of Los Angeles - Los Angeles, Estados Unidos; Banco de Sangue, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

¹ Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

² Departamento de Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

³ Centro de Hematologia de São Paulo - CHSP - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Hemocentro de Pernambuco - Recife (PE), Brasil.

⁵ Hemocentro de Marília - Marília (SP), Brasil.

⁶ Centro Infantil Boldrini - Campinas (SP), Brasil.

⁷ Hemocentro do Paraná - HEMEPAR - Curitiba (PR), Brasil.

⁸ Associação Brasileira dos Talassêmicos - ABRASTA - São Paulo (SP), Brasil.

⁹ Instituto de Química da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

¹⁰ Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein - IIEPAE - São Paulo (SP), Brasil.

¹¹ Clinical Trials Department Apotex - Toronto, Canadá.

¹² Childrens Hospital of Los Angeles - Los Angeles, Estados Unidos.

¹³ Banco de Sangue, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil; Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Nelson Hamerschlag – Avenida Albert Einstein, 627, bloco A1, sala 520 – Morumbi – CEP 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 2151-3203 – E-mail: hamer@einstein.br

Data de submissão: 5/10/2010 – Data de aceite: 12/4/2011

Conflito de interesse: nenhum

value was 11.12 ± 11.20 ms, and 83.5% of patients had pancreatic iron deposition ($T2^* < 21$ ms). There was significant curvilinear and inverse correlation between liver $T2^*$ magnetic resonance imaging and hepatic iron concentration ($r = -0.878$; $p < 0.001$) and moderate correlation between pancreas and myocardial $T2^*$ MRI ($r = 0.546$; $p < 0.0001$). **Conclusion:** A high rate of hepatic, pancreatic and cardiac impairment by iron overload was demonstrated. Ferritin levels could not predict liver, heart or pancreas iron overload as measured by $T2^*$ magnetic resonance imaging. There was no correlation between liver and pancreas or liver and myocardial iron overload, neither between ferritin and fraction of labile plasma iron with liver, heart and pancreas $T2^*$ values.

Keywords: Blood transfusion; Magnetic resonance imaging; Biopsy; Iron overload

INTRODUÇÃO

As β -talassemias são causadas por mutações dos genes que codificam a síntese de cadeias beta-globina, reduzindo ou tornando ausente a síntese dessas cadeias. O excesso relativo de síntese de cadeias alfa-globina provoca aumento da apoptose dos precursores eritroides, causando uma eritropoiese ineficaz, expansão extramedular e esplenomegalia^(1,2). Em conjunto com a redução da sobrevivência das hemácias, essas anormalidades resultam em anemia. Indivíduos com as formas grave a moderada de β -talassemia aumentam sua absorção intestinal de ferro. A absorção intestinal de ferro, bem como sua reciclagem, é regulada pela hepcidina. A concentração de hepcidina é baixa nos portadores de β -talassemia e não aumenta, independentemente das transfusões de hemácias realizadas nesses indivíduos. Níveis baixos de hepcidina estimulam a absorção e a estocagem de ferro⁽¹⁾.

O ferro habitualmente é transportado ligado à transferrina e tipicamente se liga a 30% de todos os sítios de ligação dessa proteína. Pacientes com β -talassemia podem desenvolver acúmulo de ferro além da capacidade de ligação das proteínas carreadoras do ferro, gerando acúmulo de ferro plasmático lábil (LPI, do inglês *labile plasma iron*). Esse ferro livre causa dano oxidativo nos tecidos, resultando em morbidade e mortalidade⁽¹⁾.

As β -talassemias são prevalentes em populações do Mediterrâneo, Oriente Médio, Transcaucaso, Ásia Central, subcontinente indiano e no Extremo Oriente. São comuns também em populações de herança africana. A alta frequência do gene das β -talassemias nessas regiões provavelmente está relacionada à pressão seletiva da malária. Essa distribuição é muito semelhante à da endemia de malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. Contudo, em função da migração populacional e, com importância limitada, o tráfico de escravos, as β -talassemias atualmente também são comuns no norte da Europa, Américas do Norte e do Sul, no Caribe e na Austrália^(2,3).

Estima-se que, no Brasil, existam cerca de 500 pacientes portadores de β -talassemia *major*, entretanto

acredita-se que esse número esteja subestimado, uma vez que, segundo essas estimativas, os pacientes estão concentrados nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste⁽⁴⁾.

Transfusões regulares para manter um nível de hemoglobina ao redor de 9-10 g/dL começaram a ser instituídas a partir de 1960, como tratamento padrão de portadores de talassemia *major* e alguns casos de talassemia *intermedia*. Essa terapia proporcionou uma boa qualidade de vida a curto prazo, mas as mortes por sobrecarga transfusional de ferro aconteciam nos indivíduos entre 12 e 24 anos de idade⁽⁵⁾.

Os pacientes recebem em média 3 unidades de concentrado de hemácias, em intervalos de 3 a 4 semanas, totalizando cerca de 39 unidades de hemácias/ano. Estima-se que cada unidade contenha cerca de 200 a 250 mg de ferro. Dessa forma, calcula-se que o acúmulo médio seja de 7,8 g de ferro ao final de 1 ano, em adição ao aumento de absorção intestinal. O organismo humano não possui mecanismos para excreção de ferro. O uso crônico transfusões regulares causa uma sobrecarga de ferro e lesões de diversos órgãos, como coração, fígado, baço, pâncreas, hipófise, cérebro e medula óssea⁽⁶⁾.

Ainda hoje, a causa mais comum de morte em pacientes com talassemia *major* é a insuficiência cardíaca secundária à sobrecarga de ferro. Essa cardiopatia pode ser prevenida ou revertida, se forem utilizadas drogas que reabsorvem o ferro depositado nos tecidos. No entanto, o diagnóstico de depósito anormal de ferro com métodos como ecocardiograma e eletrocardiograma, somente detectam alterações quando os pacientes já apresentam sintomas^(7,8).

A decisão terapêutica de uso e acompanhamento de quelantes baseada nos níveis de ferritina, nem sempre mostra correlação direta entre os níveis laboratoriais e o grau de depósito de ferro tecidual. Muitas vezes, os níveis de ferritina podem estar expressando situações inflamatórias ou mesmo lesão hepática⁽⁹⁾.

A ressonância nuclear magnética (RNM) $T2^*$ tem sido utilizada como método direto de monitoração de ferro depositado no miocárdio, assim como no fígado e em outros tecidos. Vários trabalhos demonstram seu alto poder preditivo para detectar precocemente depósito de ferro nesses diversos órgãos, antes que o dano tecidual comprometa a função dos mesmos⁽⁷⁻¹¹⁾.

OBJETIVO

Descrever os resultados encontrados por meio da realização de RNM $T2^*$ na mensuração do ferro cardíaco, hepático e pancreático, utilizando uma técnica de medida do $T2^*$, bem como suas correlações com níveis séricos de ferritina e LPI, na população de talassêmicos brasileiros, até então não estudados por essa metodologia.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Foram analisados os resultados da primeira RNM realizada por 115 pacientes (102 com talassemia *major* e 13 com talassemia *intermedia* dependentes de transfusão) no período de Março de 2004 a Agosto de 2007.

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

Ressonância nuclear magnética

Todas as RNM foram realizadas no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo (SP).

O sistema de imagem MR 1,5 T (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) foi usado com uma técnica de medida de T2*, para quantificação do ferro. Para os dados da imagem cardíaca (análise funcional e T2*), foi utilizado o *software Report Card V3.3* (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA).

Todos os pacientes foram submetidos a multieco (8 ecos, espaço eco de 8 mm), sequência gradiente-eco RNM para o coração (visão do eixo curto), e no plano axial do abdome superior para o fígado, pâncreas e baço. As regiões de interesse (ROIs) para cálculo de T2* foram traçadas no septo interventricular cardíaco, fígado, pâncreas e parênquima esplênico.

A musculatura paraespinal foi também avaliada para análise, bem como a relação do sinal de intensidade (SIR) no pâncreas/músculo paraespinal em T2*. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi mensurada por técnicas padrão de RNM.

Os decaimentos em crescente da intensidade do sinal na RNM foram medidos em tempo de eco.

A sobrecarga de ferro nos tecidos escurece rapidamente e a meia-vida de decaimento do sinal (escurecimento da imagem) foi usada para quantificar o conteúdo de ferro. O resultado foi expresso em milissegundos (ms), como tempo T2*. T2* mais curtos se relacionam a um elevado conteúdo de ferro.

Os valores normais de T2* para o fígado, o pâncreas e o coração usados no estudo foram baseados em dados de estudos prévios^(12,13).

A sobrecarga de ferro no pâncreas foi estimada por meio da correlação entre os valores de T2* (SIR) de cada paciente e a musculatura paraespinal, que não foram afetados pela deposição de ferro e foram considerados como referência normal (padrão interno). A sobrecarga de ferro do pâncreas pode ser considerada quando a relação pâncreas/musculatura paravertebral (SIR) em pacientes talassêmicos < 1⁽¹³⁾.

Medidas do phantom

A precisão e a acurácia das medidas T2* RNM foram avaliadas medindo-se uma série de soluções de MnCl₂ com diferentes concentrações, conforme já descrito, para a calibração do *phantom*. Medidas de T2* para uma série de dez soluções aquosas de MnCl₂ do *phantom*, com uma variação de concentração iônica resultante em valores teóricos de T2* de 1 a 24 ms, foram feitas nos escâneres CHLA (um escâner) e HIAE (três escâneres).

Biópsia hepática, níveis de ferritina e LPI

Com objetivo de realizar uma validação interna, 11 pacientes talassêmicos (idades entre 12 e 23 anos), que tiveram indicação de seus médicos para realizar biópsia hepática com objetivo de investigar sobrecarga férrica ou outras lesões hepáticas, foram submetidos ao estudo de RNM T2*. As amostras foram embebidas em parafina e avaliadas no Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Laboratoire de Biochimie Pr. A. Le Treut Rennes, France. As amostras eram separadas do bloco de parafina embebidas em xileno. A quantificação da concentração de ferro por grama de tecido seco de fígado foi realizada utilizando-se a técnica de espectrometria de absorção atômica, de acordo com o método de Barry and Sherlock⁽¹⁴⁾.

Antes da realização da RNM, os pacientes submetiam-se à coleta de amostras sanguíneas, para a dosagem dos níveis séricos de ferritina e LPI.

A dosagem de ferritina sérica foi realizada pelo método de quimiluminescência (valor normal de 10 a 291 ng/mL). A média das dosagens de ferritina dos últimos 6 meses foi utilizada para análise estatística.

Os níveis de LPI foram mensurados por meio do método de fluorescência. São considerados níveis normais de LPI valores < 0,6 µM⁽¹⁵⁾.

Limitações do estudo

Para minimizar os erros intraobservador, todos os exames foram analisados por dois radiologistas, que, em consenso, calculavam os valores de T2* das RNM. Quando artefatos impossibilitavam as análises, os valores não eram registrados.

Houve casos de impossibilidade de realização do LPI, por problemas com envios de amostras ao centro de referência ou por amostras inadequadas. Por esse motivo, nem todos os pacientes obtiveram sua dosagem.

Análise estatística

Análise estatística e figuras foram realizadas utilizando os *software* Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) para Windows versão 17.0 e Microsoft® Office Excel 2003.

Os dados são apresentados como média ± 1 desvio padrão. Análises de regressão não linear foram usadas para estabelecer a correlação entre concentração hepática de ferro medida nas biópsias hepáticas e as medidas de T2* hepático. Coeficiente de correlação de Pearson e Spearman foi usado para estabelecer o grau de correlação entre os valores de T2* do coração, do fígado, do pâncreas, entre si, bem como a correlação entre T2* desses órgãos e os valores séricos de ferritina e LPI.

O teste de Mann-Whitney foi usado para avaliar o nível de significância entre os diferentes parâmetros do estudo.

RESULTADOS

Analisando-se os valores de concentração hepática de ferro no fígado encontrados nas biópsias hepáticas e correlacionando-os aos valores de T2* dos estudos de RNM, encontrou-se uma relação não linear inversa entre os valores de T2* hepático e as concentrações de ferro medidas pela biópsia hepática, na amostra de 11 pacientes que foram biopsiados ($r = -0,878$, $p < 0,001$) (Figura 1A). Em escala logarítmica, as medidas são altamente correlacionadas (quanto maior o log do T2* menor o log da concentração de ferro). Assim, foi possível estimar satisfatoriamente a concentração de ferro a partir do valor de T2* obtido na ressonância. Segundo o modelo de regressão linear, a cada acréscimo de uma unidade no log T2* há uma redução de 1,12 unidades no log da concentração hepática de ferro (HIC) (intervalo de confiança – IC 95%: 0,73-1,51) (Figura 1B). Esses dados foram importantes para a validação da metodologia instituída no estudo, já que demonstraram que conseguimos obter reprodutibilidade de estudos progressivos.

Foram avaliados 115 pacientes portadores de β-talassemia *major* e *intermedia*. Destes, 65 (56,6%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de 21,25 anos (7 a 54 anos).

Sobrecarga de ferro foi definida para valores de T2* fígado, coração e pâncreas: T2* < 6,3 ms, T2* < 20 ms e T2* < 21 ms, respectivamente, considerando valores definidos em trabalhos publicados previamente^(5,10).

Os valores médios de T2* mensurados no fígado foram de 3,91 ± 3,95 ms. Cento e cinco pacientes (92,1%), de um total de 114 avaliações de medida de T2* hepático, apresentavam-se com sobrecarga nesse órgão. Convertendo tais valores em HIC, por meio da fórmula: $HIC = R2^* \times 0,0254 + 0,202$, sendo $R2^* = 1/T2^* \times 1.000$, obtivemos valores de HIC que variaram de 1,0 a 42,5 mg/g de peso seco. Os valores médios de HIC foram de 9,8 ± 5,2 mg/g de peso seco. Nesse caso, o índice de pacientes com sobrecarga de ferro chegou a 114 pacientes (97,3%), uma vez que consideramos sobrecarga hepática valores de HIC > 2,0 mg/g de peso seco. Classificamos a sobrecarga de ferro hepática de acordo com HIC em mg/g de peso seco, nas formas leve (HIC: 2,0-5,6), moderada (HIC: 5,7-11,2) e grave (HIC > 11,2). Nossos dados mostram que 19 pacientes (16,6%) apresentaram sobrecarga leve; 52 (45,6%), sobrecarga moderada; e 40 (35%), sobrecarga grave de ferro no fígado.

Os valores médios de T2* mensurados no coração em 115 pacientes foram 24,96 ± 14,17 ms e a incidência de siderose cardíaca (T2* < 20 ms) foi de 36% (42/115). Destes, 22 (19%) pacientes do total de 115, já demonstravam sinais de sobrecarga grave no coração, expressada por medidas de T2* < 10 ms.

Sobrecarga de ferro também foi bastante frequente no pâncreas, acometendo 91/109 pacientes analisados,

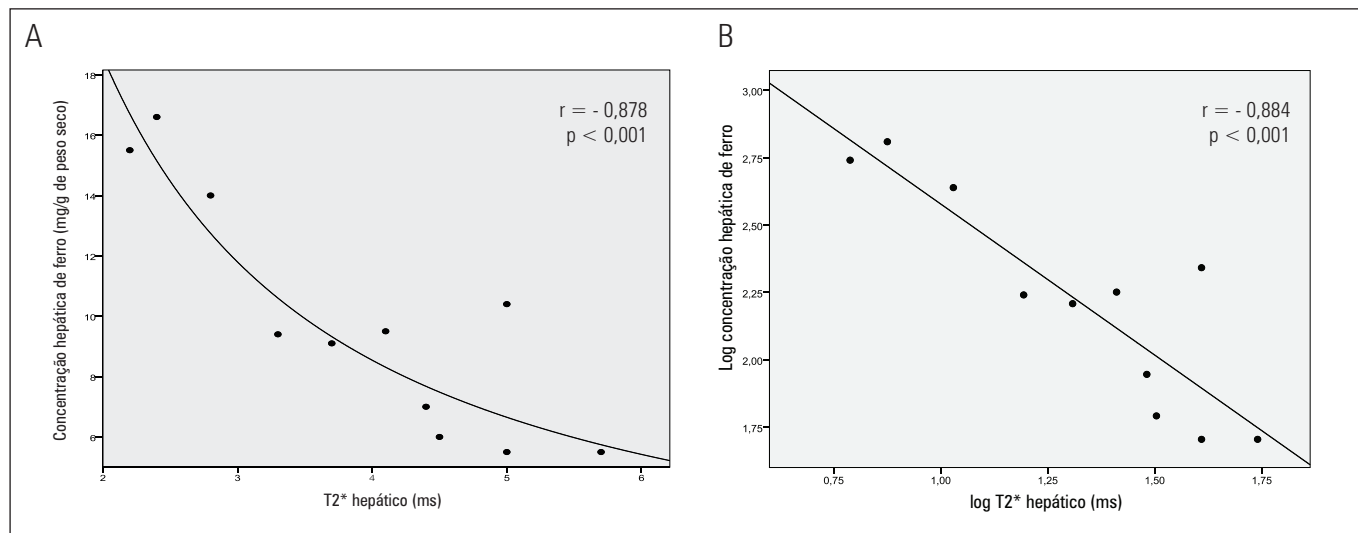


Figura 1. (A) Curva de regressão demonstrando uma forte correlação entre a medida de T2* hepático (ms) e a concentração de ferro nas biópsias de tecido hepático (mg/g peso seco de fígado). (B) Existe uma forte correlação entre as duas variáveis após transformação logarítmica

Tabela 1. Média do valores de T2*(ms) hepático, cardíaco e pancreático e proporção de pacientes acometidos

Valores	Fígado	Coração	Pâncreas
	Normal T2* > 6.3ms	Normal T2* > 20 ms	Normal T2* > 21 ms
T2* (ms)	3,91 ± 3,05	24,96 ± 14,17	11,12 ± 11,20
%pacientes acometidos	92,1% (105)	36% (42) 19% (22) [§]	83,5% (91)
Total de pacientes avaliados [#]	114	115	109

Valores expressos em média ± desvio padrão.

[§] T2* < 10 ms – sobrecarga cardíaca grave; [#] as medidas que não apresentavam concordância entre os 2 operadores ou situações em que artefatos impossibilitaram a mensuração do T2* não foram registradas.

representando 83,5% da população estudada. O valor médio de T2* nesses 109 pacientes foi 11,12 ± 11,20 ms. Os valores médios foram compilados na tabela 1.

O coeficiente de correlação de Spearman entre os valores de T2* do fígado e coração foi de $r = 0,149$ ($p = 0,112$) e entre T2* fígado e pâncreas de $r = 0,249$ ($p = 0,009$). Esses valores indicam que não houve correlação entre sobrecarga de ferro hepática e sobrecarga cardíaca ou pancreática.

Entre pâncreas e coração, o coeficiente de correlação foi de $r = 0,546$ ($p < 0,0001$). Esse valor mostra que existe uma correlação discreta entre os dois órgãos e ela foi mais forte após a transformação logarítmica do T2* pancreático (Figura 2A e 2B).

Dividimos a população em jovens (≤ 20 anos) e adultos (21 anos) e analisamos se existia diferença no acometimento dos órgãos de acordo com essas faixas etárias. Os grupos eram praticamente iguais, com 58 pacientes na faixa etária até 20 anos e 57 maiores que 21 anos. Os valores de T2* hepático, cardíaco e pancreático não apresentavam aumento com a idade e ambas as populações eram igualmente afetadas. Os valores estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Valores de T2*(ms) hepático, cardíaco e pancreático, de acordo com faixas etárias (jovens e adultos)

T2* (ms)	Adultos (> 21 anos)	Jovens (≤ 20 years)	Valor p*
Fígado	4,38 ± 4,75	3,44 ± 2,92	0,671
Coração	24,77 ± 16,03	25,15 ± 12,21	0,795
Pâncreas	12,91 ± 13,83	9,5 ± 7,88	0,959

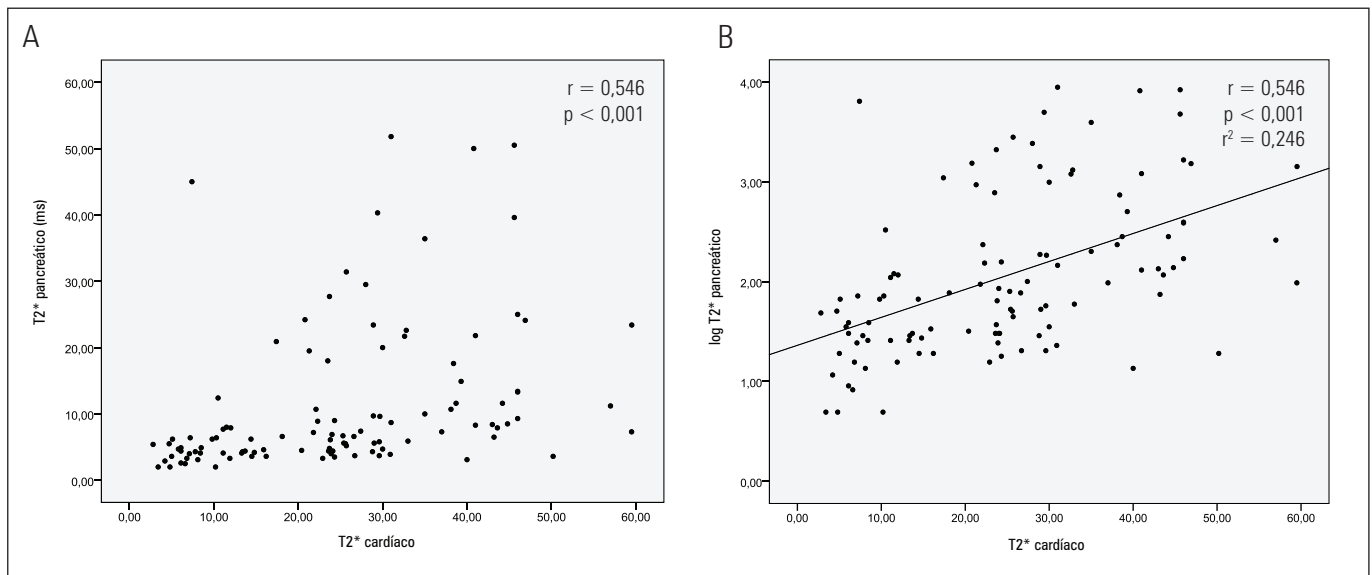
Valores expressos em média ± desvio padrão. * Teste de Mann-Whitney

Os valores das médias do nível sérico de ferritina dos últimos 6 meses variaram de 59 a 12.362 (média de 2.676,5 ± 2.051,7 ng/mL). Os coeficientes de correlação de Spearman foram: -0,397 ($p < 0,001$) entre níveis séricos de ferritina e T2* fígado; -0,220 ($p = 0,019$) entre ferritina e T2* cardíaco e -0,295 ($p = 0,002$) entre ferritina e pâncreas. Nossos resultados mostraram que siderose hepática, cardíaca e pancreática não podem ser preditas pelos níveis séricos de ferritina.

Mensuração dos níveis de LPI foi realizada em 83 dos 115 pacientes. As medidas de atividade redox do LPI (normal até 0,6) variaram de 0,001-11,455 e os resultados estavam alterados em 48/83 (57%). Assim como a ferritina, não encontramos correlação entre os níveis de LPI e as medidas de T2* do fígado, coração e pâncreas. O coeficiente de correlação de Pearson foi de: -0,259 ($p = 0,019$); 0,019 ($p = 0,866$) e -0,022 ($p = 0,846$) entre LPI e T2* do fígado, coração e pâncreas, respectivamente. Ferritina e LPI também não demonstraram correlação entre si.

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro, os sintomas e sinais clínicos dependem do tipo de sobrecarga de ferro (primária ou secundária), sobretudo da quantidade de ferro em excesso, da velocidade de

**Figura 2.** (A) Correlação entre T2* cardíaco e pancreático. (B) Correlação entre T2* cardíaco e log T2* pancreático

instalação do acúmulo de ferro e do tempo de exposição do organismo ao ferro livre. Os sintomas iniciais são geralmente inespecíficos, sendo que os mais comumente referidos são: fadiga, artralgia/artrite, dor abdominal, diminuição da libido ou impotência, perda de peso. Os sinais clínicos mais frequentes ao diagnóstico são: hepatomegalia, esplenomegalia, baixa estatura e artropatia. Com o decorrer do tempo e sem a instituição de tratamento adequado, outros sintomas e sinais somam-se àqueles, como: fibrose portal, já observada após 2 anos de transfusão; cirrose hepática e insuficiência hepática; adelgaçamento e hiperpigmentação da pele (decorrente do aumento da melanina nas camadas basais, aliado à atrofia da pele). Das manifestações endócrinas, destacam-se hipogonadismo hipogonadotrófico, *diabetes mellitus* (secundário ao acúmulo excessivo de ferro nas células beta-pancreáticas e ao desenvolvimento de resistência à insulina) e hipotireoidismo. As principais alterações relacionadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico incluem: diminuição da libido, impotência, amenorreia, atrofia testicular, ginecomastia e queda de pelos corporais. Essas alterações resultam primariamente da diminuição da síntese de gonadotropinas resultante do acúmulo excessivo de ferro na hipófise e no hipotálamo^(2,9,13,16).

Atualmente, as complicações cardíacas ainda são responsáveis por 54% das mortes nos pacientes com talassemia *major* no Reino Unido. Modell et al., em estudo recente, perceberam uma redução significativa nas causas de morte como um todo, mas especialmente daquelas atribuídas à sobrecarga férrica após o ano 2000. Esses mesmos autores são enfáticos em afirmar, em suas análise, que a utilização da RNM T2* na prática médica é um dos principais fatores que contribuíram pra esse declínio de mortalidade, já que, por meio dos resultados obtidos pela RNM, houve uma intensificação dos esquemas de quelação⁽⁵⁾. Assim, o órgão-alvo letal é o coração. Uma vez instalada a insuficiência cardíaca, o prognóstico tende a piorar. A cardiomiopatia pode ser reversível se a terapia quelante for intensificada a tempo, mas o diagnóstico é frequentemente retardado devido à imprevisibilidade da deposição de ferro cardíaco, bem como início tardio de sintomas e achados ecocardiográficos. O diagnóstico precoce da cardiomiopatia por técnicas clínicas, como a ecocardiografia, eletrocardiograma e medicina nuclear, tem tido sucesso limitado. A disfunção, em geral, apresenta-se tardiamente no processo da doença, e a progressão de parâmetros moderados para insuficiência fulminante são frequentemente rápidos e irreversíveis. Sem uma intensa terapia quelante, estes pacientes sucumbem, geralmente, de complicações cardíacas e endócrinas na segunda década de vida⁽¹⁷⁾.

As variações da ferritina sérica são úteis dentro do seguimento da resposta à terapia, são relativamente baratas e amplamente disponíveis. No entanto, a ferritina pode sofrer intensas variações em estados inflamató-

rios, instituindo-se em fator confusional, dando estimativas não acuradas do ferro corpóreo total em alguns pacientes^(9,10,18). Nossos resultados demonstraram, assim como descritos na literatura, que a ferritina não apresentou correlação com os achados da RNM, o que é esperado na análise cardíaca e pancreática, mas quando comparados com valores hepáticos, a literatura é bastante discordante, já que alguns autores encontram uma boa correlação entre valores de ferritina e sobrecarga hepática e outros não^(7,19-21).

Embora a concentração hepática de ferro seja um bom marcador para a avaliação do ferro corpóreo total, a maioria das ações tóxicas ocorre em tecidos que se impregnam de maneira desproporcional àquela do ferro corpóreo total. Esses tecidos têm diferentes maneiras de impregnação pelo ferro^(22,23). No tecido endócrino e no coração, impregnam-se as partículas lábeis de ferro, não ligadas à transferrina (NTBI ou LPI), enquanto o fígado capta principalmente o ferro via transferrina⁽²²⁾. Assim, a ferritina sérica e os valores de ferro hepático quase não têm valor preditivo na deposição cardíaca de ferro, quando avaliados de maneira transversal^(7,8,24).

Altas concentrações hepáticas de ferro levam a suspeição de risco para os pacientes, prospectivamente. No entanto, baixas concentrações não são necessariamente tranquilizadoras. Os pacientes podem acumular ferro cardíaco de maneira silenciosa, mesmo com a utilização de protocolos adequados de quelação, levando-se em consideração os valores de ferritina sérica e do ferro hepático^(25,26).

A habilidade da ressonância em detectar e monitorar a impregnação cardíaca silente tem realmente revolucionado o manejo dos pacientes com sobrecarga férrica⁽⁵⁾.

A prevalência de disfunção do ventrículo esquerdo aumenta progressivamente conforme cai o T2*, entretanto nem todos os pacientes com T2* abaixo de 20 ms têm alteração na fração de ejeção. A utilidade dessa informação está no fato de que T2* anormais representam estágios pré-clínicos de sobrecarga cardíaca de ferro. Westwood et al. demonstraram um aumento na prevalência de disfunção cardíaca nos pacientes com T2* curtos⁽²⁷⁾.

De maneira prática, Wood⁽¹⁰⁾ dividiu os pacientes em três zonas baseando-se nos valores de T2*. Os pacientes com T2* cardíaco acima de 20 ms estão na “zona verde” e a quelação é guiada pelas concentrações hepáticas. Os pacientes com T2* entre 10 e 20 ms estão na “zona amarela”, na qual a deposição já ocorreu e existe um risco maior de descompensação clínica. Na “zona vermelha” estão os pacientes com T2* abaixo de 10 ms, na qual o risco de descompensação clínica é eminente, necessitando eventual revisão e intensificação no protocolo de quelação⁽¹⁰⁾.

Nossos achados são alarmantes, quando se percebe que 36% dos indivíduos estudados já apresentam sobrecarga férrica cardíaca e, mais ainda, quando 19% dessa população encontra-se na “zona vermelha” (T2*

< 10ms), considerada a faixa crítica de risco para lesão cardíaca irreversível e complicações que podem levar à morte. Nesses casos em particular, a informação obtida pela RNM deve ser utilizada, e protocolos intensivos e, muitas vezes, terapia combinada devem ser utilizados para evitar lesão cardíaca definitiva com evolução para fibrose miocárdica^(23-25,28).

Os distúrbios endócrinos decorrentes da sobrecarga de ferro também são frequentes e acredita-se que 9 a 15% dos pacientes talassêmicos desenvolverão *diabetes mellitus* ou intolerância à glicose ao longo de suas vidas. Percebe-se falência tanto da função endócrina como exócrina do pâncreas^(9,12,13,29). Semelhante aos achados de estudo asiáticos, africanos e europeus, nossos dados também demonstram importante comprometimento do pâncreas pelo ferro (83% dos indivíduos acometidos)^(9,12,13,29). Quando analisamos a sobrecarga férrica no pâncreas comparando jovens e adultos não encontramos diferenças, semelhante aos achados descritos por Matter et al., cujos pacientes já demonstravam alterações antes dos 10 anos de idade⁽²⁹⁾. Argypoulou et al. também descreveram valores menores de T2 (técnica diferente da utilizada por nós) em pacientes jovens quando comparados a adultos e acreditavam que o fato devia-se a um acometimento bastante precoce desse órgão pelo ferro; em decorrência desse fato, ocorria morte celular e, na sequência, uma lipossustituição do tecido pancreático, que faz com que os valores de T2* possam aumentar ao invés de decair, mas não demonstravam melhor situação funcional desse órgão, ao contrário, esse seria o estágio final⁽⁹⁾. Apesar de não ter um alto valor de correlação, percebemos que assim como em outros estudos, podemos prever o acometimento cardíaco por meio do comprometimento pancreático. Em 2009, Noetzi et al.⁽³⁰⁾ demonstraram ser possível prever siderose cardíaca por meio dos achados de RNM do pâncreas com uma década de antecedência; dessa forma, seria possível inicialmente realizar apenas a RNM de abdome com redução de custos. Infelizmente, nossos dados não nos permitem afirmar que, em nosso meio, poderíamos realizar somente a RNM abdominal, conforme sugerido, o que teria um impacto econômico substancial num país em desenvolvimento como o nosso, onde o principal patrocinador da saúde é o sistema público.

LPI, uma fração do ferro não ligado à transferrina (NTBI) mais recentemente tem sido considerado útil no controle da quelação, uma vez que não foi possível determinar correlações entre dosagem de LPI e os achados de RNM, semelhante aos nossos dados. Os trabalhos mais recentes descrevem que, após uso de terapia quelante, seja com deferoxamina ou deferasirox, os níveis de LPI devem se manter baixo durante 24 horas, demonstrando que a medicação está sendo efetiva não

só na excreção do excesso de ferro, mas também mantendo níveis baixos de ferro livre na circulação e, com isso, reduzindo a toxicidade dos órgãos, em especial do miocárdio e do sistema endócrino^(15,31).

Nosso estudo demonstrou uma elevada taxa de acometimento hepático, pancreático e cardíaco por sobrecarga férrica. Ressalta-se que 19% dos pacientes demonstraram níveis de T2* < 10 ms, o que é bastante preocupante, pois se trata de níveis mais críticos em relação à siderose cardíaca. A relevância desse estudo foi traçar um panorama da situação desses indivíduos em relação à sobrecarga de ferro, para que medidas de tratamento possam ser intensificadas e melhoradas, atingindo, assim como em outros países, uma melhor e maior sobrevida para os pacientes talassêmicos.

CONCLUSÃO

Uma elevada taxa de acometimento hepático, pancreático e cardíaco por sobrecarga férrica foi demonstrada. Os níveis de ferritina não puderam prever sobrecarga de ferro hepático, cardíaco ou pancreáticos medidos por meio da ressonância nuclear magnética T2*. Não houve correlação entre a sobrecarga de ferro no fígado, pâncreas e miocárdio, nem entre a ferritina e os níveis plasmáticos de ferro sérico e os valores de T2* no fígado, coração e pâncreas.

AGRADECIMENTOS

Este estudo do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE) recebeu suporte financeiro do Ministério da Saúde do Brasil.

Este trabalho também foi apoiado pela Associação Brasileira de Pacientes Talassêmicos (ABRASTA).

Gostaríamos de agradecer a Ângela Tavares Paes e Elivane da Silva Victor do HIAE pelo suporte na análise estatística.

REFERÊNCIAS

- Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, von Bonsdorff L, Breuer W, Hall CB, et al. Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice. *Nat Med*. 2010;16(2):177-82.
- Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2000 Sep 28 [updated 2010 Jun 17; cited 2011 Abr 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>
- Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11(1):1-51.
- Associação Brasileira dos Talassemia [Internet]. São Paulo: ABRASTA; [citado 2011 Mar 6]. Disponível em: www.abrasta.org.br
- Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:42.

6. Vermlyen C. What is new in iron overload? *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):377-81.
7. 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(23):2171-9.
8. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(5):1934-6.
9. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol*. 2007;17(12):3025-30.
10. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(3):183-90.
11. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105(2):855-61.
12. Au WY, Lam WW, Chu W, Tam S, Wong WK, Liang R, et al. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93(1):116-9.
13. Papakonstantinou O, Ladis V, Kostaridou S, Maris T, Berdousi H, Kattamis C, et al. The pancreas in beta-thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *Eur Radiol*. 2007;17(6):1535-43.
14. Barry M, Sherlock S. Measurement of liver-iron concentration in needle-biopsy specimens. *Lancet*. 1971;1(7690):100-3.
15. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003;102(7):2670-7.
16. Cohen A, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:14-34.
17. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, Marcus JR, Klein AA, Hilgartner MW, et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1980;344:397-404.
18. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev*. 2008;22 Suppl 2:S14-21.
19. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009;113(20):4853-5.
20. Kolnagou A, Yazman D, Economides C, Eracleous E, Kontoghiorghes GJ. Uses and limitations of serum ferritin, magnetic resonance imaging T2 and T2* in the diagnosis of iron overload and in the ferrinetics of normalization of the iron stores in thalassemia using the International Committee on Chelation deferiprone/deferioxamine combination protocol. *Hemoglobin*. 2009;33(5):312-22.
21. Hankins J, Hillenbrand C, Joshi V, Loeffler R, Song R, Ware R, et al. Cardiac T2* magnetic resonance imaging (MRI) in iron overload and ventricular diastolic function. *ASH Annual Meeting Abstracts [Internet] 2007 [cited 2011 Mar 23]; 110(11):2676*. Available from: <http://www.citeulike.org/user/akita/article/2601835>
22. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, et al. L-type Ca2+ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med*. 2003;9(9):1187-94.
23. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, 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(3):348-55.
24. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):543-7.
25. Anderson LJ, Westwood MA, Prescott E, Walker JM, Pennell DJ, Wonke B. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol*. 2006;115(1-2):106-8.
26. Wood JC. History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation*. 2009;120(20):1937-9.
27. Westwood MA, Anderson LJ, Tanner MA, Pennell DJ. The relationship between myocardial iron deposition and left ventricular dysfunction in thalassemia using cardiovascular magnetic resonance [abstract]. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7:46-7.
28. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, Kontoghiorghes GJ. Low serum ferritin levels are misleading for detecting cardiac iron overload and increase the risk of cardiomyopathy in thalassemia patients. The importance of cardiac iron overload monitoring using magnetic resonance imaging T2 and T2*. *Hemoglobin*. 2006;30(2):219-27.
29. Matter RM, Allam KE, Sadony AM. Gradient-echo magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in young Egyptian beta-thalassemia major patients and effect of splenectomy. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:23.
30. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood*. 2009;114(19):4021-6.
31. Daar S, Pathare A, Nick H, Kriemler-Krahn U, Hmissi A, Habr D, et al. Reduction in labile plasma iron during treatment with deferasirox, a once-daily oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2009;82(6):454-7.