- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:20:35

Casi clinici

Un caso di trombosi ventricolare sinistra in una paziente affetta da β-talassemia maior

Luca Sormani[1], Giovanni Corrado[1], Luca Aiani[2], Angelo Beretta[3], Mauro Santarone[1]

[1]U.O. di Cardiologia, [2]U.O. di Radiologia, [3]U.O. di Medicina Generale, Ospedale Valduce, Como

Key words:
Beta-thalassemia; Echocardiography; Thrombophilia.

In patients with β-thalassemia major cardiac events due to iron overload are the main cause of death. Moreover, a chronic hypercoagulable state has been described in these patients, which sometimes complicates with thromboembolic events, mainly cerebral ischemic accidents and deep venous thrombosis. We describe a case of cardiac hemochromatosis complicated with fatal massive multiorgan embolism due to a large left ventricular thrombus in a patient with β-thalassemia major.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 367-370)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 19 febbraio 2007; nuova stesura il 18 aprile 2007; accettato il 19 aprile 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Luca Sormani

U.O. di Cardiologia
Ospedale Generale
Valduce
Via Dante, 11
22100 Como
E-mail:
sormanis@libero.it

Introduzione

La β-talassemia è un'anemia ereditaria secondaria ad un difetto della produzione di catene β dell'emoglobina strutturalmente normali[1]. Il quadro clinico è caratterizzato da grave anemia (solitamente trattata con ripetute emotrasfusioni sin dall'infanzia) secondaria sia ad eritropoiesi inefficace che ad emolisi, splenomegalia, modificazioni ossee secondarie ad espansione eritropoietica e sovraccarico di ferro[1]. Quest'ultimo, accumulandosi in numerosi parenchimi (incluso il cuore, il fegato e le ghiandole endocrine), è il maggiore responsabile delle morbilità e mortalità associata alla talassemia maior. Le complicanze cardiache da accumulo di ferro rappresentano infatti la principale causa di morte in questi pazienti[2,3]. Inoltre, l'incidenza di eventi tromboembolici più alta del normale e la presenza di anomalie protrombotiche dell'emostasi ha portato al riconoscimento dell'esistenza di uno stato cronico di ipercoagulabilità nei pazienti talassemici[4]. A tale riguardo, gli eventi clinici descritti in letteratura sono relativi prevalentemente a casi di ischemia cerebrale o di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare[4,5]. Il caso clinico da noi descritto è a nostra conoscenza la prima segnalazione di una trombosi ventricolare sinistra in paziente affetta da β-talassemia maior complicata da embolizzazione periferica massiva e insufficienza multiorgano fatale.

Caso clinico

Una donna di 27 anni affetta da talassemia maior (genotipo β°39/β°39) giunge presso il nostro Pronto Soccorso per dispnea da sforzo, cardiopalmo e dolore toracico presente da alcuni giorni e viene successivamente ricoverata presso la nostra Unità Operativa. La paziente si era già rivolta il giorno prima al Dipartimento d'Emergenza-Accettazione di un altro nosocomio, ma in tale circostanza aveva rifiutato il ricovero ospedaliero. In anamnesi remota erano inoltre presenti epatite cronica post-trasfusionale HCV-positiva ed ematocromatosi epatica, osteopenia, ipogonadismo ipogonadotropico, diabete mellito insulino-dipendente e gastrite *Helicobacter pylori*-positiva. La paziente era regolarmente emotrasfusa dall'età di 4 anni in modo da mantenere un valore medio di emoglobina di circa 10 g/dl; dalla documentazione clinica esibita emergeva tuttavia una scarsissima compliance al trattamento ferrochelante. All'età di 20 anni era stata effettuata splenectomia. Un ecocardiogramma eseguito altrove 9 mesi prima aveva evidenziato normali dimensioni e funzione sistolica globale del ventricolo sinistro. L'ECG all'ingresso evidenziava ritmo sinusale con anomalie diffuse della ripolarizzazione ventricolare (Figura 1). Un ecocardiogramma mostrava normali dimensioni del ventricolo sinistro (diametro telediastolico 44 mm), lieve disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione 42%) in assenza di re-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:20:35

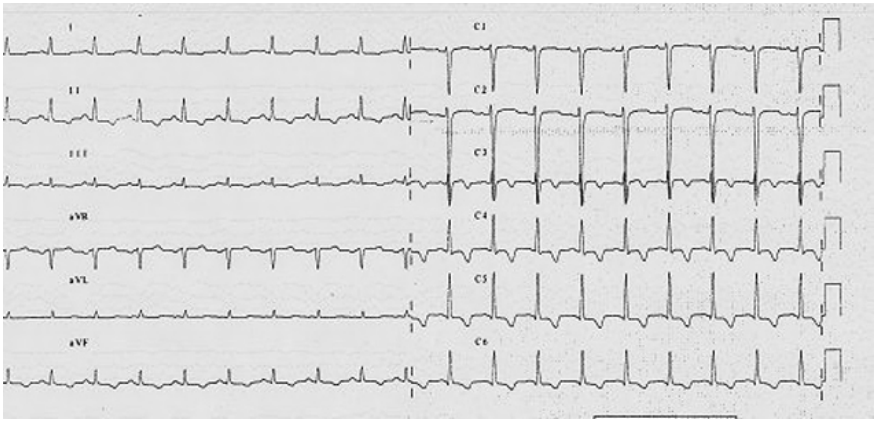

Figura 1. *ECG a 12 derivazioni all'ingresso: tachicardia sinusale con anomalie diffuse dell'onda T.*

perti Doppler di disfunzione diastolica ventricolare sinistra associata, normale pressione arteriosa sistolica polmonare (25-30 mmHg) calcolata sulla velocità massima del rigurgito tricuspidale, assenza di versamento pericardico. Normali gli enzimi di citonecrosi miocardica come pure gli indici di flogosi. Marcatamente elevata era la ferritina serica (12.181 ng/ml; valori normali <150 ng/ml). Una radiografia standard del torace mostrava un'iniziale ridistribuzione apicale del flusso polmonare con normale indice cardiotoracico. Veniva quindi posta diagnosi di scompenso cardiaco di moderata entità secondario a disfunzione sistolica ventricolare sinistra da verosimile emocromatosi cardiaca in paziente talassemica. La terapia con diuretico per via endovenosa e β-bloccante a bassa dose *per os* permetteva di conseguire un discreto miglioramento clinico. Tuttavia, il terzo giorno di degenza la paziente lamentava all'improvviso un intenso dolore alla fossa iliaca e al fianco sinistro. Venivano eseguite un'ecografia e una tomografia assiale computerizzata (TAC) dell'addome che mostravano la presenza di emocromatosi epatica, di idroaddome e di tre aree ischemiche della corteccia renale sinistra. L'estensione della TAC al torace mostrava la presenza di un voluminoso trombo apicale del ventricolo sinistro di (Figura 2) che non era presente all'ecocardiogramma eseguito all'ingresso. Tale reperto veniva confermato ad una nuova indagine ecocardiografica immediatamente successiva alla TAC, che documentava la presenza di voluminosa formazione trombotica peduncolata e mobile adesa all'apice del ventricolo sinistro (Figura 3). Veniva quindi posta indicazione a trattamento anticoagulante. In accordo a recenti segnalazioni sull'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare nel trattamento della trombosi ventricolare sinistra[6,7], la paziente veniva trattata con enoxaparina s.c. 5000 UI bid. Tuttavia, 2 giorni dopo compariva un improvviso dolore all'addome e agli arti inferiori con associato quadro di shock. Il terzo ecocardiogramma in urgenza mostrava la scomparsa del trombo apicale precedentemente visualizzato. Non osservate manifestazioni ischemiche cerebrali cliniche né radiografiche al-

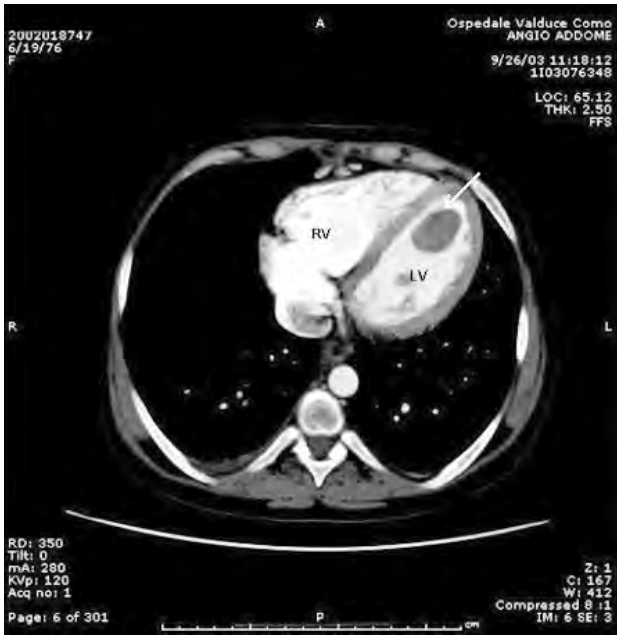

Figura 2. *Tomografia computerizzata del torace: un voluminoso trombo è evidente all'apice ventricolare sinistro* (freccia)*. LV = ventricolo sinistro; RV = ventricolo destro.*

Figura 3. *Ecocardiogramma (proiezione apicale 2 camere): all'apice ventricolare sinistro è visibile un voluminoso trombo peduncolato, estremamente mobile all'imaging dinamico.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:20:35

la TAC mirata. Veniva eseguita in urgenza un'ecografia addominale con mezzo di contrasto eco-amplificatore (Sonovue, Bracco, Milano) che mostrava la persistenza delle note aree di sofferenza vascolare del rene sinistro e un nuovo reperto di rene destro avascolare per occlusione dell'arteria renale a 2 cm dalla sua origine (Figura 4). Un eco-Doppler degli arti inferiori evidenziava inoltre un'occlusione delle arterie poplitee bilateralmente. Nonostante trombolisi sistemica urgente con attivatore tessutale del plasminogeno si sviluppava nelle ore successive un quadro di insufficienza multiorgano sino al decesso della paziente. Il riscontro autoptico non è stato eseguito.

Discussione

La terapia trasfusionale ha permesso di modificare significativamente la prognosi dei pazienti talassemici, migliorando lo sviluppo dei bambini affetti e riducendo sia l'epatosplenomeaglia da eritropoiesi extramidollare che le deformazioni ossee da sviluppo abnorme del midollo emopoietico. La successiva associazione a partire dagli anni '70 del trattamento ferrochelante per contrastare il danno da accumulo di ferro ha permesso un aumento ulteriore dell'aspettativa di vita per la maggioranza dei pazienti, che raggiungono attualmente l'età adulta[8,9]. Il sovraccarico di ferro secondario alle continue emotrasfusioni e all'aumentato assorbimento intestinale non può tuttavia essere completamente contrastato e rappresenta la causa principale di morbilità e mortalità di questi pazienti[1]. Depositi di ferro si sviluppano in molti organi (soprattutto nel cuore, nel fegato e nelle ghiandole endocrine) causando un danno tessutale dovuto ad una ridotta capacità di catalisi dei radicali liberi[10]. Il livello di ferritina serica è l'indicatore maggiormente utilizzato dei depositi di ferro; tuttavia tale dato di laboratorio è largamente approssimativo e perde di affidabilità in presenza di insufficienza epatica[1]. I depositi di ferro nel fegato e nel cuore possono essere stimati non invasivamente con risonanza magnetica nucleare[11]; l'entità del deposito epatico può non essere rappresentativo dei depositi in altri parenchimi (ad esempio il cuore)[1]. La reflettività miocardica analizzata quantitativamente con metodica ecocardiografica è risultata aumentata in modo anomalo in soggetti talassemici politrasfusi, verosimilmente a causa dei depositi marziali[12]. L'analisi del "backscatter" integrato tuttavia richiede software dedicati disponibili in pochi centri e non è parte routinaria dell'indagine ecocardiografica; nella fattispecie tale analisi non è stata effettuata nel caso descritto. Gli eventi cardiaci secondari al sovraccarico di ferro rappresentano la principale causa di morte dei pazienti talassemici[2,3]. Il substrato fisiopatologico è rappresentato da una forma di cardiomiopatia dilatativa biventricolare con associata disfunzione sisto-diastolica; non sono descritte forme con disfunzione diastolica isolata[13]. Lo scompenso cardiaco da emocromatosi cardiaca si sviluppa solitamente in pazienti con una terapia ferrochelante non ottimale e patologie endocrine multiple. Il decorso clinico dell'insufficienza cardiaca è estremamente variabile e può andare da casi a decorso fulminante (specie nei pazienti con trattamento chelante insufficiente) a sporadici casi nei quali l'ottimizzazione del trattamento chelante consente una regressione della cardiomiopatia[13]. Inoltre in questi pazienti è stata segnalata l'esistenza di anomalie protrombotiche dell'emostasi (bassi livelli di proteina C ed S, attivazione endoteliale e delle piastrine, elevati livelli di trombina-antitrombina III), che ha portato al riconoscimento dell'esistenza di uno stato cronico di ipercoagulabilità, più marcato nei soggetti splenectomizzati. Questa condizione è correlata ad un'incidenza di eventi tromboembolici più alta del normale, che consistono principalmente in eventi ischemici cerebrali, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare[4,5]. Accanto ad essi, numerosi studi autoptici hanno evidenziato la presenza di trombi di piastrine e fibrina nel microcircolo cerebrale e polmonare, che rappresentano eventi trombotici spesso subclinici, correlabili al frequente riscontro di ipertensione arteriosa polmonare e di lesioni ischemiche cerebrali riscontrabili con la TAC o la risonanza magnetica nucleare[4]. In uno studio multicentrico italiano sulle complicanze tromboemboliche nei pazienti affetti da talassemia major o intermedia sono stati riportati 2 casi (su 735 arruolati) di trombosi intratriale[5]; non è stata tuttavia riportata l'eventuale coesistenza di cardiomiopatia o di fibrillazione atriale in questi soggetti. A tutt'oggi non esistono raccomanda-

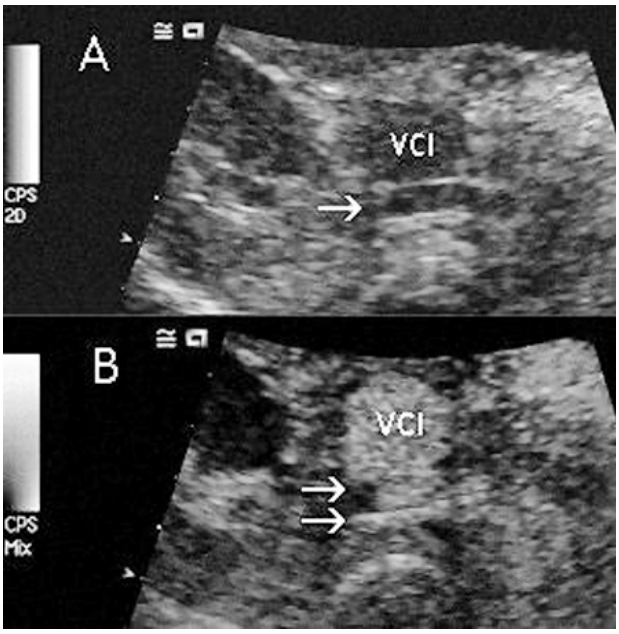

Figura 4. *Ecografia addominale. In* A *è visualizzata l'arteria renale destra* (freccia singola). B: *dopo somministrazione di mezzo di contrasto transpolmonare (Sonovue, Bracco) l'arteria renale destra è opacizzata nel segmento prossimale* (freccia doppia)*, mentre i segmenti medio e distale non sono opacizzati a causa di un'occlusione tromboembolica. Si noti l'opacizzazione completa della vena cava inferiore (VCI).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:20:35

zioni conclusive sull'eventuale indicazione a profilassi antitrombotica o anticoagulante o entrambe in associazione per pazienti con β-talassemia maior. Nonostante sia noto che il decorso clinico della cardiomiopatia nei pazienti talassemici possa avere un andamento fulminante[13], per quanto è a nostra conoscenza questa è la prima descrizione in letteratura di un rapido decorso sfavorevole non dovuto a scompenso refrattario, ma ad embolia multiorgano fatale secondaria a trombosi ventricolare sinistra.

Riassunto

In pazienti affetti da β-talassemia maior gli eventi cardiaci dovuti all'accumulo di ferro sono la principale causa di morte. Inoltre, in questi pazienti è stata riportata la presenza di ipercoagulabiltà cronica che può complicarsi con eventi tromboembolici, soprattutto ischemia cerebrale e trombosi venosa profonda. Descriviamo un caso di emocromatosi cardiaca complicata da embolizzazione multiorgano fatale a partenza da un grosso trombo ventricolare sinistro in una paziente affetta da β-talassemia maior.

Parole chiave: Beta-talassemia; Ecocardiografia; Trombofilia.

Bibliografia

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med 2005; 353: 1135-46.
2. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 2000; 355: 2051-2.
3. Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med 1999; 341: 99-109.
4. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. Blood 2002; 99: 36-43.
5. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicentre study. Acta Haematol 1998; 99: 76-9.
6. Mallory R, Balcezak T. Treatment of mobile left ventricular thrombus with low-molecular-weight heparin. N Engl J Med 1999; 341: 1082-3.
7. Meurin P, Renaud N, Weber H, et al. Treatment of left ventricular thrombosis with low molecular weight heparin. Arch Mal Coeur Vaiss 2003; 96: 311-5.
8. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med 1994; 331: 567-73.
9. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. Lancet 1989; 2: 27-30.
10. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. Ann NY Acad Sci 1998; 850: 191-201.
11. Maris TG, Papakonstantinou O, Chatzimanoli V, et al. Myocardial and liver iron status using a fast T*2 quantitative MRI (T*2qMRI) technique. Magn Reson Med 2007; 57: 742-53.
12. Lattanzi F, Bellotti P, Picano E, et al. Quantitative ultrasonic analysis of myocardium in patients with thalassemia major and iron overload. Circulation 1993; 87: 748-54.
13. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. Am J Med 2005; 118: 957-67.