

Necrosis miocárdica en la hemocromatosis secundaria a talasemia mayor en pediatría

OSCAR A. SCHWINT, LUIS BECU

División Patología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 5/90. Aceptado: 9/90

Dirección para separatas: Oscar A Schwint, Vidt 2069, 4º "A", (1425) Buenos Aires, Argentina

El compromiso cardíaco en la hemocromatosis primaria y secundaria ha sido estudiado por diversos autores, relacionando la insuficiencia cardíaca y las arritmias que presentan estos pacientes con la cantidad de hierro depositado en el miocardio. Estudiamos tres pacientes de 6, 11 y 14 años portadores de hemocromatosis secundaria a talasemia mayor en los que la necrosis miocárdica, ya sea masiva o microscópica, fue una característica sobresaliente en ausencia de alteraciones coronarias que la justifiquen. Se hace una breve reseña de la clínica, diagnóstico, terapéutica y anatomía patológica de esta enfermedad. Es nuestro propósito resaltar la necrosis miocárdica en la hemocromatosis secundaria a talasemia mayor, ya que la misma puede estar vinculada a la patogenia de los trastornos de conducción por la fibrosis de reemplazo y a la insuficiencia cardíaca. Una hipótesis alternativa de la patogenia de esta enfermedad estaría relacionada con el daño de membranas celulares secundario a liberación de radicales libres producidos ante la gran cantidad de hierro depositado. La fisiopatología más detallada de estos mecanismos requiere un nuevo enfoque de investigación clínica.

El compromiso cardíaco en la hemocromatosis primaria o secundaria es importante debido a que la miocardiopatía secundaria al depósito de hierro es una significativa causa de mortalidad en esta enfermedad, llegando hasta el 30% las muertes debidas a ésta.¹

La miocardiopatía se manifiesta por insuficiencia cardíaca de difícil tratamiento por los métodos convencionales y arritmias de todo tipo, fundamentalmente supraventriculares y auriculoventriculares.²

Ha sido demostrado en estudios necrópsicos³ que los depósitos de hierro en miocardio que son visibles macroscópicamente siempre se asocian con disfunción ventricular y que los depósitos en las aurículas se acompañan con trastornos del ritmo.

La etiopatogenia del daño cardíaco ha sido ligada con la cantidad de hierro presente en la fibra miocárdica^{3,4} fibrosis de sustitución⁵ o fragilidad lisosomal mediada por el hierro.⁶

Se estudiaron tres pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca o dolor precordial y que en la necropsia todos ellos evidenciaron depósitos de hierro macroscópicos, y microscópicamente, además, necrosis y fibrosis significativa que bien podría explicar la disfunción ventricu-

lar y las arritmias.

La producción aumentada de radicales libres mediada por el incremento de hierro, catalizador normal de una de las reacciones para producir estos elementos, podría ser una hipótesis alternativa sobre el mecanismo por el que se produciría disfunción y daño miocárdico.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron los protocolos de autopsia y los resúmenes clínicos de estos tres pacientes, el material en parafina fue nuevamente cortado y teñido con tinciones de hematoxilina eosina, PAS, tricrómico de Masson y técnica de Perls para hierro.

DESCRIPCION DE LOS CASOS

Caso 1

Niña de once años con talasemia mayor con politransfusiones desde edad temprana que es internada por insuficiencia cardíaca de cinco días de evolución. Esplenectomizada un año antes de la internación. Clínicamente con ictericia, rales subcrepitantes bibasales, frecuencia cardíaca 100/minuto y tonos cardíacos alejados. Signosintomatología de shock; fallece a las 24 horas. No se registraron en esta internación arritmias.

En el estudio radiológico, cardiomegalia.

En la necropsia el corazón estaba aumentado de peso al doble de lo normal con agrandamiento uniforme de las cuatro cámaras a predominio ventricular y dilatación e hipertrofia miocárdica, siendo más notable la primera. Miocardio flácido con discreta coloración herrumbrosa. No se evidenciaron lesiones pericárdicas, endocárdicas ni coronarias. Histológicamente depósitos de hierro moderados a severos en las fibras miocárdicas, con necrosis focal en general subepicárdica y sectores de fibrosis intersticial. Se encontraron depósitos de hierro en páncreas, tiroides, suprarrenales, glándulas salivales e hígado con signos de cirrosis incipiente en éste.

Caso 2

Varón de catorce años que ingresa con dolor precordial con irradiación a miembro superior izquierdo, con signos de shock; fallece en pocas horas. Como antecedentes era portador de una talasemia mayor diagnosticada al año de vida con politransfusiones a lo largo de trece años. Clínicamente ECG compatible con injuria miocárdica con elevación enzimática. Radiografía con cardiomegalia.

En el estudio necrópsico el corazón estaba aumentado de peso una vez y media con respecto a lo normal, con dilatación de las cuatro cavidades a predominio del ventrículo izquierdo. Miocardio con coloración herrumbrosa. Se observaron distintos tipos de lesiones: zonas de coloración intensa de límites de tipo geográfico bien delimitadas en la región subepicárdica, tractos fibrosos blanquecinos de distribución irregular y numerosas manchas pequeñas de 1 a 3 mm de forma variable con límites bastante bien definidos con impregnación hemosiderínica intensa. En la cara anterior del ventrículo izquierdo se observaron lesiones de tipo petequial en el epicardio y una placa de reacción pericardítica parcialmente organizada en la cara diafragmática.

Histológicamente las lesiones geográficas correspondieron a tejido conectivo con neovascularización e infiltrado inflamatorio mononuclear con depósitos de hemosiderina y células miocárdicas en vías de degeneración en los bordes de las mismas. El miocardio no afectado presentaba hipertrofia celular con gran depósito intracelular de hemosiderina. A nivel subepicárdico, miocárdico y subendocárdico se encontraron múltiples focos de necrosis reciente evidenciados por picnosis y eosinofilia citoplasmática con pérdida de estriaciones transversales. Se encontró cirrosis hepática con extensos depósitos de hierro en hepatocitos y espacios porta, hemosiderosis pulmonar y compromiso de ganglios mediastinales.

Caso 3

Niña de seis años con diagnóstico de talasemia mayor y miocardiopatía. Antecedentes de politransfusiones, tratamiento con deferoxamina y ácido fólico. Seis

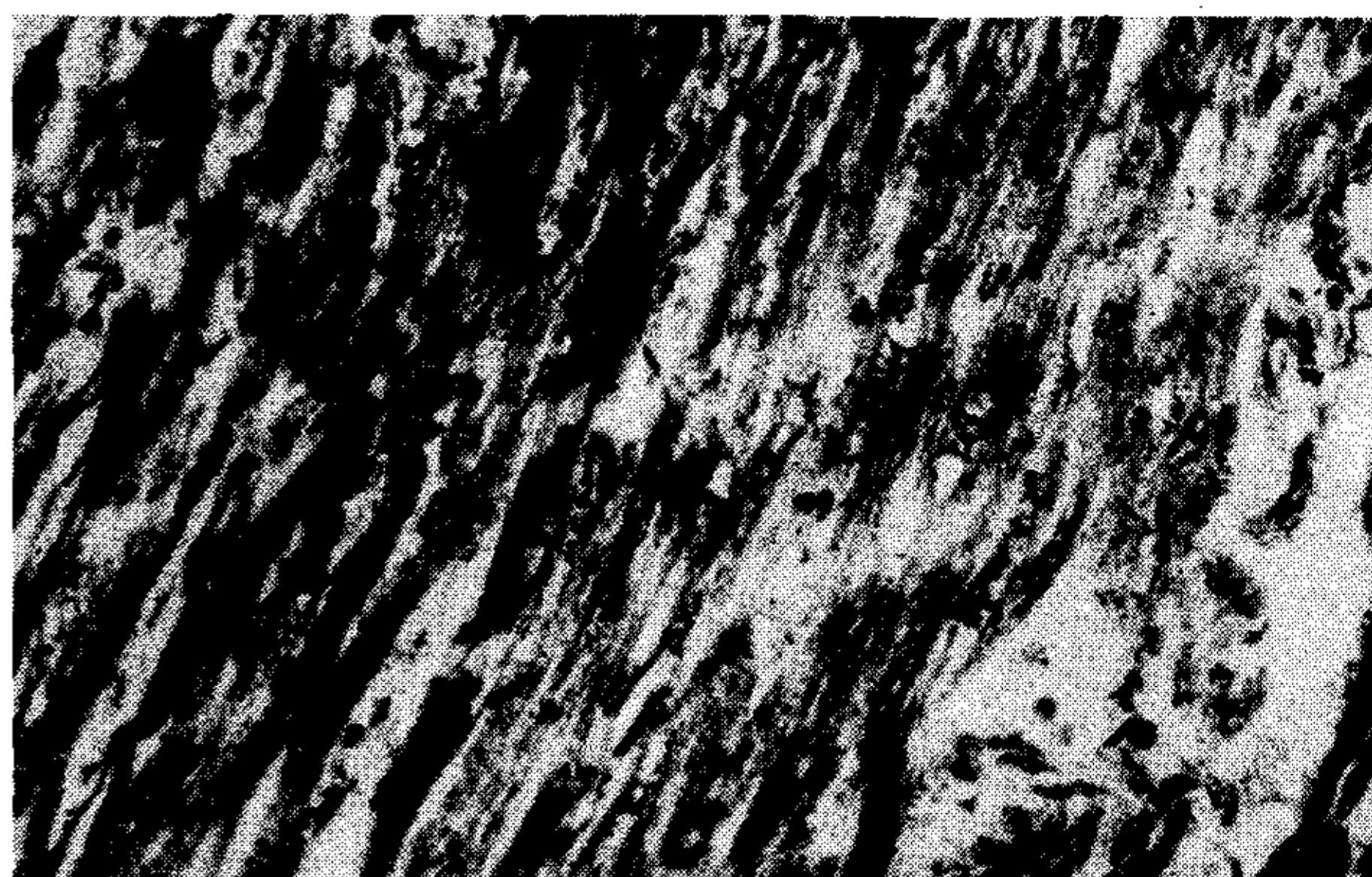


Fig. 1. Miocardio con depósitos de hemosiderina y necrosis focal. Técnica de tricrómico.

meses antes de la internación presentó insuficiencia cardíaca, la cual fue medicada. El día antes del ingreso comienza con precordialgia y disnea. Al examen físico, taquicardia con ortopnea y tiraje universal, hepatoesplenomegalia, ruidos cardíacos alejados con tercer ruido. Hemoglobina 5,17 g%. Se transfunde en dos oportunidades en 24 horas. Al terminar la segunda transfusión fallece súbitamente.

En el estudio necrópsico se encontró derrame pericárdico serohemático de 300 cc, pericarditis fibrinosa, cardiomegalia con peso incrementado al doble de lo normal, hipertrofia y dilatación de las cavidades ventriculares con coloración herrumbrosa de miocardio ventricular y auricular (Fig. 2).

Histológicamente se encontraron depósitos de hierro en fibras miocárdicas (Fig. 3) con escaso depósito en el tejido especializado de conducción. Focos de necrosis unicelular distribuida irregularmente en la masa ventricular (Fig. 4) y fibrosis del músculo papilar posterior del ventrículo izquierdo con necrosis reciente en la vecindad.

En el hígado se encontró ensanchamiento de los espacios porta con fibrosis de los mismos y formación de tractos portoportales con depósitos de hemosiderina en ellos, en hepatocitos y células de Kupffer.

Se evidenció hemosiderosis en bazo, páncreas y pulmones.

DISCUSION

Las manifestaciones cardíacas en la hemocromatosis secundaria a talasemia mayor han sido descritas por M. A. Engle y colaboradores¹ en 1964; publicación que muestra la historia natural de la enfermedad en una época en la que todavía no se habían popularizado los tratamientos con quelantes del hierro, que han modificado hasta cierto punto la evolución natural de la misma.



Fig. 2. Cardiomegalia, hipertrofia y dilatación de cavidades ventriculares; coloración oscura de miocardio; pericarditis fibrinosa.

Una de las manifestaciones frecuentes es la pericarditis, a menudo recurrente, caracterizada por fiebre y dolor precordial, con frote pericárdico y cambios electrocardiográficos en el segmento ST y en la onda T, característicos de pericarditis. En la mayor parte de los pacientes la pericarditis es autolimitada y se resuelve espontáneamente al cabo de unos días, aunque concomitantemente puede observarse insuficiencia cardíaca. La etiología de esta complicación aún no ha podido ser establecida.⁷

La aparición de insuficiencia cardíaca de comienzo insidioso alrededor de los diez años de edad se registró en el 64 % de los pacientes publicados en esta serie, con incremento radiológico de la masa cardíaca y una patente de hipertrofia ventricular izquierda en las derivaciones precordiales en el ECG. En 36 % se desa-

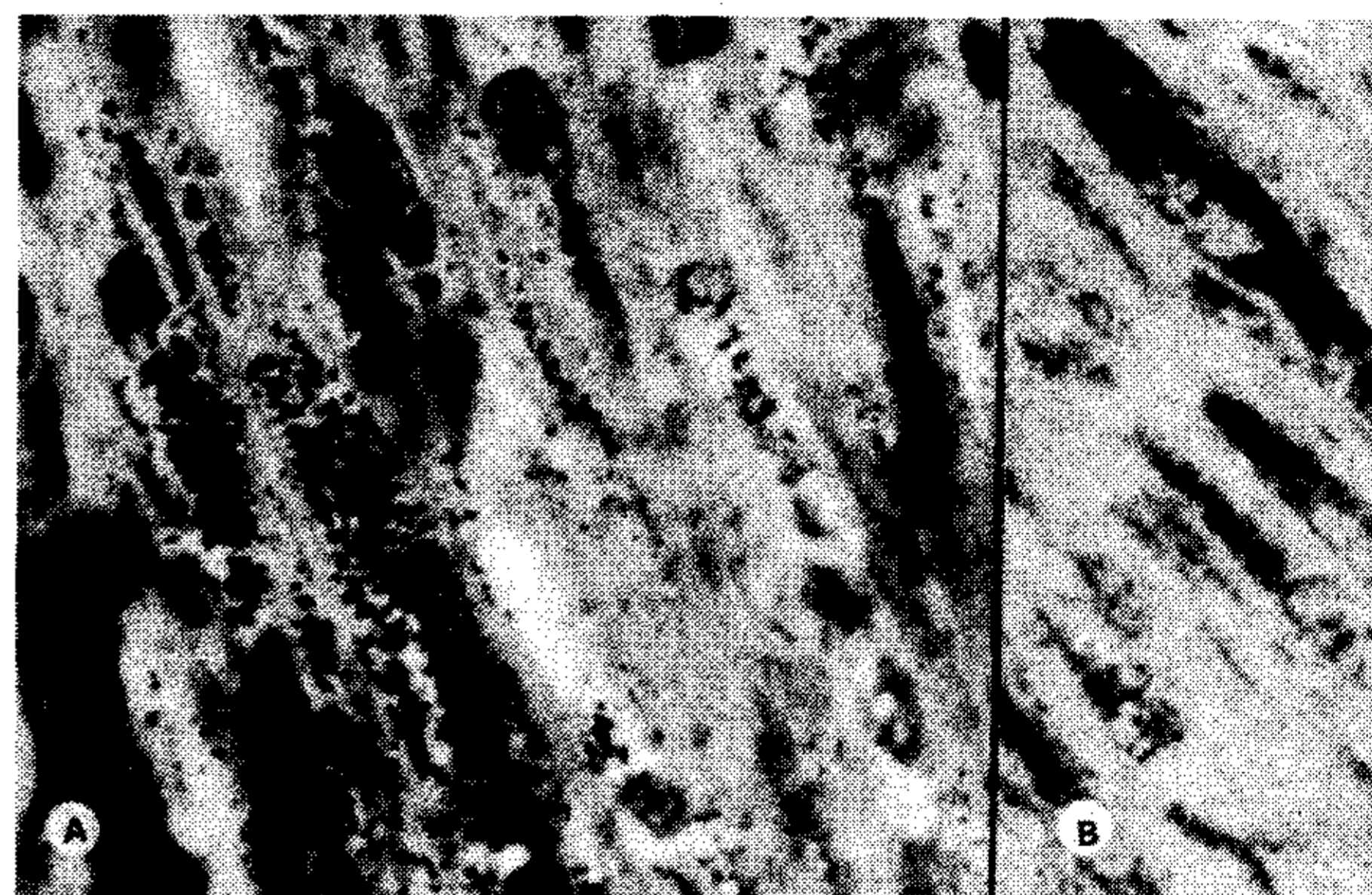


Fig. 3. Depósito de hemosiderina en fibras miocárdicas (A) confirmado por la técnica de Perls (B).

rollaron trastornos de la conducción auriculo-ventricular; también se observaron extrasístoles auriculares y trastornos de la onda T. La signo-sintomatología es típica de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Una vez instalada la insuficiencia cardíaca, el 98 % de los pacientes falleció, con una mortalidad del 50 % dentro de los tres primeros meses.

Dos de nuestros pacientes se presentaron con insuficiencia cardíaca de corta evolución antes de la muerte, en uno de ellos acompañada de pericarditis con hemopericardio y taponamiento cardíaco. Del análisis retrospectivo de los datos clínicos surge que estos dos pacientes también tuvieron episodios de precordialgia en algún momento de su evolución, no relacionada con episodios de pericarditis que pudieran justificar su aparición. El tercer paciente (el de mayor edad de la serie) se presentó con un cuadro tipo de angor pectoris, con alteraciones electrocar-

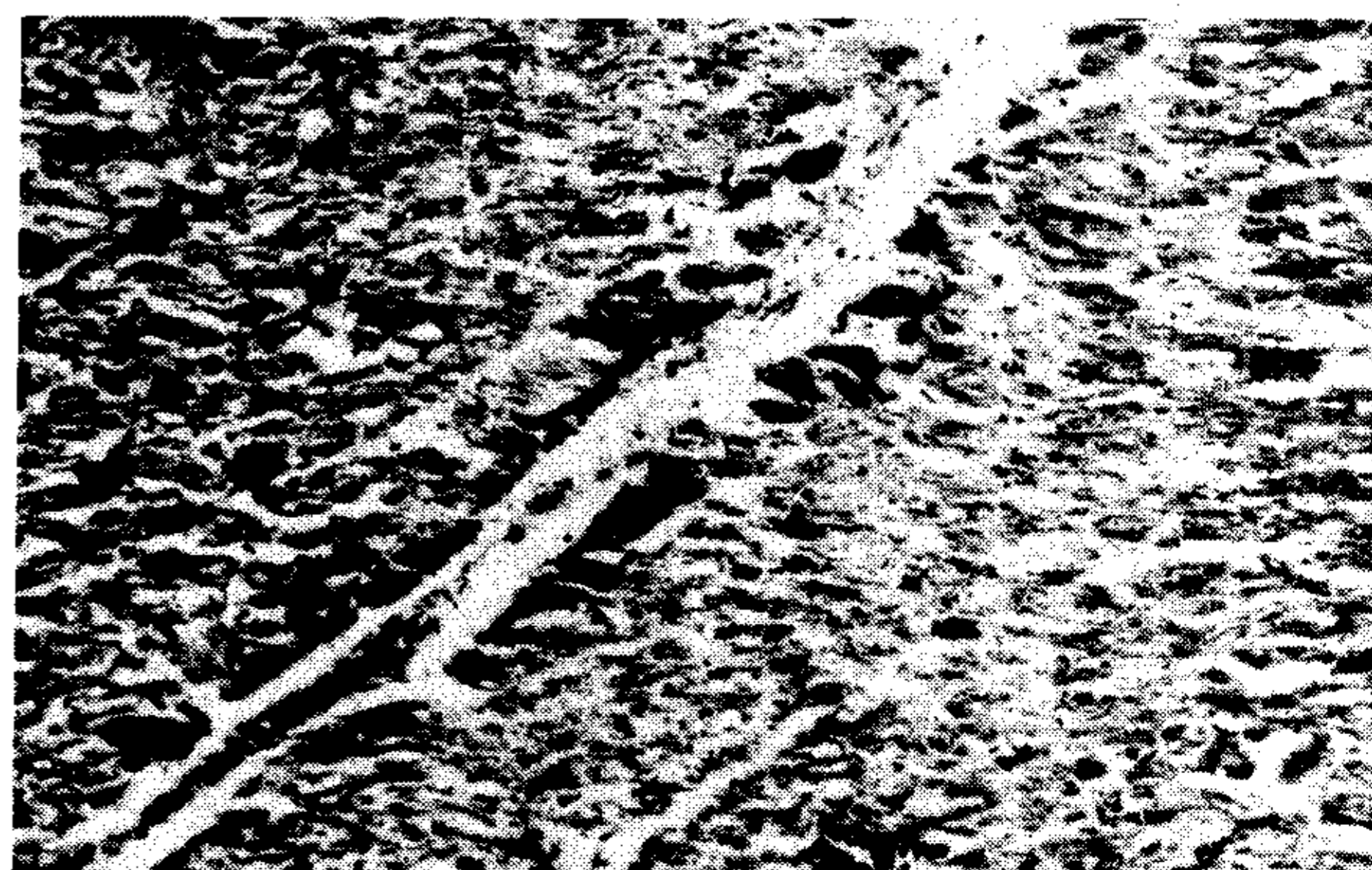


Fig. 4. Necrosis de coagulación de fibras miocárdicas, unicelular o focal.

diográficas y enzimáticas compatibles con infarto agudo de miocardio, falleciendo escasas horas después de su internación.

Estos tres pacientes no difieren significativamente de las descripciones de la evolución natural de la enfermedad, salvo por el hecho de haber presentado dolor precordial, el que no es descrito en otras publicaciones sin que esté asociado a pericarditis.

Debido a la letalidad de esta miocardiopatía, todos los esfuerzos han sido dirigidos a la detección temprana de la disfunción cardíaca y al tratamiento de la sobrecarga de hierro.

El estudio de la función ventricular izquierda y global por medio del ecocardiograma modo M y bidimensional y los estudios radioisotópicos cardíacos han demostrado ser muy eficientes para el diagnóstico de anomalías subclínicas, en etapas muy tempranas de la miocardiopatía, las que pudieron ser revertidas por medio de la terapéutica.^{8,9} Se deben realizar estos estudios tanto en reposo como durante el esfuerzo, ya que hay un grupo de pacientes que sólo muestran disfunción con el ejercicio.

La biopsia endomiocárdica ha sido utilizada como método eficiente para el diagnóstico y seguimiento de la miocardiopatía, así como en el monitoreo de la terapéutica,¹⁰ aunque hay publicaciones controvertidas acerca de la utilidad del método, ya que ha sido demostrado que la distribución del hierro en el miocardio no es uniforme, siendo más importante la cantidad depositada en la región subepicárdica, siguiendo la región subendocárdica, y la menos afectada sería la porción que incluye el tercio medio de la pared ventricular. Esto haría que los hallazgos en la biopsia endomiocárdica pudieran ser falaces o poco sensibles.¹¹

La terapéutica en los pacientes con hemocromatosis secundaria a politransfusiones está dirigida a disminuir los depósitos de hierro en el organismo por medio de quelantes del hierro. La deferoxamina ha demostrado ser útil para disminuir la cantidad del total de hierro corporal y también el contenido de hierro en el miocardio. Varios estudios demuestran su utilidad clínica en el control de la miocardiopatía por depósito de hierro, revirtiendo por completo la sintomatología clínica en un número significativo de pacientes.¹²⁻¹⁵

En los pacientes con hemocromatosis primaria, por el contrario, se utilizan las sangrías para disminuir la cantidad total de hierro en el organismo, con resultados alentadores con respecto a la miocardiopatía, llegando a revertir los síntomas en una gran proporción de los

enfermos.^{9, 16}

Con respecto a los hallazgos anatomopatológicos en esta enfermedad, hay dos publicaciones fundamentales. La primera es de Engle y colaboradores,¹ en la que se describen depósitos macroscópicos de hierro en los ventrículos, de paredes engrosadas y cavidades dilatadas. Microscópicamente se observaron depósitos importantes de hierro en las fibras miocárdicas, con focos de degeneración de las mismas, miocitolisis celular y fibrosis marcada. Debemos resaltar que éste es uno de los pocos estudios anatomopatológicos que incluyeron sólo pacientes talasémicos.

El segundo corresponde a M. Buja y W. Roberts.³ Estos autores hacen un estudio sobre 19 pacientes con hemocromatosis primaria o secundaria en los que encontraron depósitos de hierro en la autopsia, ya fueran macro o microscópicos, y correlacionaron los hallazgos con la clínica. Las conclusiones de este estudio son: 1. Los depósitos macroscópicos de hierro en el corazón están siempre asociados a disfunción cardíaca, usualmente insuficiencia cardíaca crónica. 2. Los depósitos extensos se asocian usualmente con hemocromatosis idiopática. 3. Los depósitos extensos se asocian con pacientes que recibían más de 100 unidades de sangre, siempre que no coexistiera una diátesis hemorrágica. 4. Los pacientes con anemia crónica y cirrosis hepática pueden tener depósitos extensos de hierro en miocardio aunque no hayan recibido 100 unidades de sangre. 5. Los depósitos de hierro son más extensos en el miocardio de trabajo que en el de conducción. 7. Las arritmias supraventriculares se correlacionan bien con la extensión del depósito de hierro en las aurículas.

Estos autores no incluyen en su estudio ningún paciente con talasemia mayor y la edad media del grupo estudiado es significativamente mayor en comparación con el estudio anterior y con el que hemos efectuado nosotros.

M. Buja describe una buena proporción de pacientes en los que se observa necrosis y fibrosis miocárdica, tanto en aquellos con enfermedad coronaria como sin ella; en su discusión estos hallazgos son interpretados como secundarios a anemia crónica.

Nuestros hallazgos anatómicos concuerdan con los de otros autores,^{1-3, 17-21} ya que en dos pacientes encontramos depósitos de hierro macroscópicamente visibles, preferentemente en el tejido miocárdico de trabajo y no en el de conducción, con focos de necrosis y de fibrosis de reemplazo. El tercer caso es de difícil interpre-

tación debido a una necrosis masiva en ausencia de patología coronaria que la justifique, aunque este caso podría representar un extremo de un espectro lesional de esta enfermedad.

Creemos que los hallazgos de necrosis y fibrosis, por lo menos constantes en los casos de hemocromatosis secundaria a talasemia mayor, deben ser enfatizados, ya que los pequeños focos necróticos, con su subsecuente reemplazo por tejido fibroso, pueden ser fuente potencial de focos arritmógenos que explicarían las arritmias de estos pacientes. Estas lesiones justificarían la insuficiencia cardíaca dependiendo de la extensión de la fibrosis de reemplazo, que a la luz de nuestros hallazgos y de los de otros no explicarían bien una disfunción cardíaca por este mecanismo solamente.

Casi todos los autores están de acuerdo con que la etiología del daño cardíaco en la hemocromatosis, ya sea ésta primaria o secundaria, estaría relacionada directamente con el depósito de hierro en la fibra miocárdica. El mecanismo exacto por el que se produciría el daño no está claro a la luz de los conocimientos actuales. La evidencia de la relación de la cantidad de hierro depositada y la disfunción cardíaca, así como la mejoría de los síntomas con el tratamiento expoliante de hierro, parecen ser suficiente aval como para que exista relación directa entre la cantidad de hierro depositada y el grado de severidad de la lesión encontrada.

Los estudios más recientes han encontrado la reversibilidad de la sintomatología con el tratamiento,¹²⁻¹⁵ aunque en el estudio de P. Rahko y colaboradores, en el que se utilizó biopsia endomiocárdica seriada, a pesar de la mejoría clínica del paciente y la desaparición de los depósitos de hierro en la fibra miocárdica, estos autores encuentran que, en la última biopsia del paciente estudiado, la misma carece de hierro en los miocitos pero se observa fibrosis intersticial.⁹

Otra evidencia clínica es que la hemocromatosis primaria es de una evolución más letal si se tiene en cuenta el grupo de pacientes menores de treinta años. Se ha postulado que el daño cardíaco estaría relacionado con la rapidez con que se producen los depósitos de hierro en miocardio.²²

Otra teoría postula que el incremento de hierro intracelular puede producir fragilidad de los lisosomas, que por disrupción ocasionarían daño o muerte celular, por un mecanismo similar al que se ha observado en el hígado.^{15, 23, 24}

Una de las hipótesis que se han elaborado es

que la fragilidad lisosomal está mediada por lipoperoxidación de las membranas por radicales libres.

Es bien conocido que el hierro interviene normalmente en el fenómeno de Haber-Weiss, debido al cual, mediante la interacción entre peróxido de hidrógeno y el radical anión superóxido, en la presencia de trazas de iones metálicos transicionales, se forma el radical hidróxilo, el ión hidróxilo y oxígeno.²⁵



De esta manera se producirían radicales libres capaces de dañar diversas estructuras intracelulares, produciendo la consiguiente disfunción celular resultante en insuficiencia cardíaca o arritmias.

Esta hipótesis sobre el mecanismo del daño celular en la sobrecarga de hierro es muy atractiva, ya que implicaría una nueva línea terapéutica de poder ser confirmada adecuadamente.

Lo cierto es que hasta el momento no se conoce cuál es la fisiopatología exacta de la disfunción cardíaca por sobrecarga de hierro, tema que debe ser investigado en profundidad.

Lo que sí es evidente es que estos pacientes deben ser seguidos estrictamente, buscando por todos los medios la disfunción mínima para que una terapéutica adecuada pueda resolver la miocardiopatía que, librada a su evolución natural, tiene una alta letalidad.

CONCLUSIONES

La hemocromatosis primaria y la secundaria son enfermedades que deben ser estudiadas y seguidas cuidadosamente por el cardiólogo para identificar el daño cardíaco temprano, a través de los medios complementarios de diagnóstico como la ecocardiografía o estudios radioisotópicos de función ventricular, con el fin de tratar al paciente, previniendo el daño cardíaco que determina complicaciones fatales en gran cantidad de casos.

La necrosis miocárdica podría estar involucrada en la patogenia de arritmias y fallo cardíaco, aunque una hipótesis alternativa podría ser el daño de membranas celulares secundario a la liberación de radicales libres en presencia de grandes cantidades de hierro.

SUMMARY

The cardiac involvement in primary and secondary haemochromatosis has been studied by many authors relating the heart failure and arrhythmias to the quantity

of iron stored in the myocardium. We studied three patients, 6, 11 and 14 years old, with secondary haemochromatosis due to thalassemia major in which macroscopic and microscopic myocardial necrosis was striking in the absence of coronary lesions. Iron deposits in the heart are important because many patients affected die of cardiac complications, and early diagnosis by echocardiography, radionuclide studies or endomyocardial biopsies are of special value. The treatment with deferoxamine has improved considerably the outcome of the cardiac complications with a significant increase in the survival rate. We emphasize the myocardial necrosis in secondary haemochromatosis due to thalassemia major because it can explain the heart failure and arrhythmias related to replacement fibrosis. The pathogenesis of this illness may be related to damage of cellular membranes secondary to the release of free radicals as a consequence of the great quantity of iron deposits. The pathophysiology of this mechanisms requires a new approach in clinical research.

BIBLIOGRAFIA

1. Engle MA, Erlandson M, Smith CH: Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation* 30: 698-705, 1964.
2. Schllhammer PF, Engle MA, Hagstrom JW: Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquired iron-storage disease. *Circulation* 35: 621-637, 1967.
3. Buja M, Roberts WC: Iron in the heart. *Am J Med* 51: 209-221, 1971.
4. Arnett EN, Nienhuis AW, Henry WL et al: Massive myocardial hemosiderosis: A structure function conference at the National Heart and Lung Institute. *Am Heart J* 90 (6): 777-787, 1975.
5. Silver MM, Silver MD: *Cardiomyopathies*. In: Silver MD (ed): *Cardiovascular Pathology*. Churchill-Livingstone, New York, 1983, Vol 1, Cap 11, p 506.
6. Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA et al: Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: A catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Research* 14: 719-724, 1980.
7. Ateneo Anatomoclínico: Talasemia mayor y miocardiopatía. *Rev Hosp Niños (Bs As)* XXIX (125): 246-255, 1987.
8. Freeman AP, Giles RLW, Berdovska IA et al: Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassemia major. *Ann Inter Med* 99: 450-454, 1983.
9. Debastiani A, Child JS, Eberhard H et al: Primary hemochromatosis: Anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy. *Am J Cardiol* 54: 153-159, 1984.
10. Short EM, Winkle RA, Billingham ME: Myocardial involvement in idiopathic hemochromatosis. Morphologic and clinical improvement following venesection. *Am J Med* 70: 1275-1279, 1980.
11. Sanyal SK, Johnson W, Gaylakhamamma B et al: Fatal iron heart in adolescent: biochemical and ultrastructural aspects of the heart. *Paediatrics* 55: 336-341, 1975.
12. Rivers J, Garrahy P, Robinson W et al: Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis. *Am Heart J* 113: 216-218, 1987.
13. Candell-Riera J, Lu L, Seres L et al: Cardiac hemochromatosis beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiographic study. *Am J Cardiol* 52: 824-829, 1983.
14. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D et al: Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *New Engl J Med* 312: 1600-1603, 1985.
15. Rahko PS, Salerni R, Uretsky B: Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *J Am Coll Cardiol* 8: 436-440, 1986.
16. Cutler DJ, Isner JM, Bracey AW et al: Hemochromatosis heart disease: an unemphasized cause of potential reversible restrictive cardiomyopathy. *Am J Med* 69: 923-928, 1980.
17. Petit DW: Hemochromatosis with complete heart block, with a discussion of the cardiac complications. *Am Heart J* 29: 253-260, 1945.
18. De Brito Viana C, Pereira Barretto AC, Di Loreto C et al: Hemocromatose idiopática com falência cardíaca de rápida evolução. Relato do caso. *Arq Bras Cardiol* 45 (2): 123-127, 1985.
19. Kleckner MS, Baggenstoss AH, Weir JF: Hemochromatosis and transfusional hemosiderosis. A clinical and pathologic study. *Am J Med* 16: 389-393, 1954.
20. Levin EB, Bolum A: The heart in hemochromatosis. *Am Heart J* 45: 277-288, 1953.
21. Frumin AM, Waldman S, Morris P: Exogenous hemochromatosis in mediterranean anemia. *Pediatrics* 9: 290-293, 1952.
22. Perkins KW, McInnes IW, Blackburn CR et al: Idiopathic haemochromatosis in children. Report of a family. *Am J Med* 39: 118-126, 1965.
23. Trump BF, Valigorsky JM, Arstila AU et al: The relationship of intracellular pathways of iron metabolism to cellular iron overload and the iron storage diseases. *Am J Pathol* 72: 295-324, 1973.
24. Selden C, Owen M, Hopkins JM et al: Studies on the concentration and intracellular localization of iron proteins in liver biopsy specimens from patients with iron overload with special reference to their role in lysosomal disruption. *Brit J Haematol* 44: 593-603, 1980.
25. Sothorn PA, Powis G: Free radicals in medicine. I: Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 63: 381-389, 1988.