

## I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

---

### 1. Καρδιοπνευμονικές Διαταραχές στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο.

Μαρία Τσιρώνη

Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας,

Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμμετοχή του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος είναι καθοριστική στη διαμόρφωση της βαρύτητας της κλινικής εικόνας του δρεπανοκυτταρικού ασθενή. Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, η δρεπάνωση και η αγγειακή απόφραξη σε συνθήκες υψηλής καρδιακής παροχής επιδεινώνουν περαιτέρω την εικόνα. Η ύπαρξη ειδικής μυοκαρδιακής βλάβης είναι αμφιλεγόμενη στη βιβλιογραφία. Η μελέτη αυτή έχει σκοπό την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την καρδιοπνευμονική συμμετοχή στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είχαν ευρέως συζητηθεί, ήδη από το 1910 όταν η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον καρδιολόγο Herrick που διαπίστωσε προκάρδιο φύσημα και διάταση της καρδιάς σε ασθενή του. Εξαιτίας της παρουσίας μυοσκελετικών συμπτωμάτων και της αυξημένης συχνότητας συστολικών και διαστολικών φυσημάτων υπήρξε αρχικά διαγνωστική σύγχυση με το ρευματικό πυρετό και τη χρόνια ρευματική καρδιακή νόσο. Ο Klinefelter το 1942 κατέγραψε την πρώτη συστηματική ανασκόπηση των καρδιαγγειακών ευρημάτων στην δρεπανοκυτταρική αναιμία και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι καρδιακές ανωμαλίες είναι συχνότερες και σοβαρότερες στη δρεπανοκυτταρική αναιμία σε σχέση με αναιμίες άλλης αιτιολογίας, αποδίδοντας τη διαφορά στη χρονιότητα της νόσου. Οι όροι «Δρεπανοκυτταρική μυοκαρδιοπάθεια» και «Δρεπανοκυτταρική καρδιακή νόσος» εισήχθησαν στην βιβλιογραφία για να περιγραφεί η άμεση σχέση καρδιακής βλάβης και δρεπανώσεως [1]. Αυτή η θέση αμφισβητήθηκε και άλλες μελέτες θεωρούν ότι η δρεπανοκυτταρική αναιμία συμπεριφέρεται απλά όπως κάθε χρόνια αναιμία.

#### Παθοφυσιολογία των καρδιακών λειτουργικών βλαβών

Η ανάγκη αντιρρόπησης της μειωμένης ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου είναι κοινό χαρακτηριστικό όλων των αναιμιών. Είναι γνωστό ότι σε καταστάσεις αναιμίας οι ιστοί είναι ικανοί να

διορθώσουν το έλλειμμα αυξάνοντας την γλυκολυση στα ερυθροκύτταρα, συνεπώς την παραγωγή 2,3 DPG και μετατοπίζοντας την καμπύλη αποσύνδεσης οξυγόνου –αιμοσφαιρίνης στα δεξιά. Όταν όμως η αναιμία είναι σοβαρή (Hb<7g/dl) ή οι ανάγκες για οξυγόνο αυξάνονται, η μείωση της γλοιότητας του αίματος καθώς και των περιφερικών αντιστάσεων οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής παροχής.

Η αναιμία της δρεπανοκυτταρικής νόσου συνοδεύεται από αύξηση του όγκου του αίματος (αυξημένο προφορτίο) και από μείωση των περιφερικών αντιστάσεων (μειωμένο μεταφορτίο). Επιπλέον, η μετατόπιση της καμπύλης αποσύνδεσης του οξυγόνου προς τα δεξιά επηρεάζει τη φόρτιση του οξυγόνου στο επίπεδο των κυψελίδων. Η αρτηριακή υποξαιμία επιπλέκεται περαιτέρω από τις ρεολογικές ανωμαλίες που συσχετίζονται με τη δρεπάνωση, την ηπατική βλάβη, και την επίδραση της νόσου στους πνεύμονες που δημιουργεί βλάβες στον αερισμό και τη διάχυση και αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Ετσι για συγκεκριμένο επίπεδο αναιμίας, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία φαίνεται ότι έχουν υψηλότερη καρδιακή παροχή σε σύγκριση με αναιμικούς άλλης αιτιολογίας. [2]

Σήμερα πλέον είναι αποδεκτό ότι η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία «φλεγμονώδης νόσος». Αν και η πρωτοπαθής βλάβη αφορά στη δομή και σταθερότητα της αιμοσφαιρίνης, οι κυκλοφορούσες κυτοκίνες και το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο ενεργοποιούν τον

παθογενετικό μηχανισμό δημιουργώντας γενικευμένη αγγειοπάθεια και πολυοργανικές βλάβες. Υπό συγκεκριμένες συνθήκες, εκφράζονται μόρια προσκόλλησης που πυροδοτούν την αλληλεπίδραση ερυθροκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, και την ενεργοποίηση του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S και της δρεπάνωσης, αποφράσσοντας τελικά μικρές αρτηρίες και δημιουργώντας συνθήκες τοπικής υποξίας. Η ενδοθηλιακή απάντηση στην υποξία έχει για τους περιβάλλοντες ιστούς δύο ειδών συνέπειες ανάλογα με το χρόνο της έκθεσης: η βραχυχρόνια έκθεση προκαλεί αναστρέψιμη τροποποίηση του αγγειακού τόνου και της αιματικής ροής, ενώ η χρόνια υποξία δημιουργεί μη αναστρέψιμη αναδιαμόρφωση του αγγειακού πεδίου, υπερπλασία των λείων μυικών ινών και ίνωση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η τροποποιημένη αγγειοκινητική απάντηση που ευνοεί την αγγειοσυστολή επιπλέκουν την παθοφυσιολογία της νόσου και τις βλάβες της, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής. [3]

#### **Παθολογοανατομικά ευρήματα**

Οι Wisor και Burch, το 1945 παρατήρησαν εκφύλιση του μυοκαρδίου σε 7 από τους 9 νεκροτομηθέντες δρεπανοκυτταρικούς. Δύο δεκαετίες αργότερα, η μελέτη των Uzsoy και συν. στην πλειοψηφία των υπό μελέτη ασθενών ανέδειξε κοκκιώματα και κενोटτία στις μυοκαρδιακές ίνες με διάμεσο οίδημα και αύξηση του συνδετικού ιστού. Την ίδια περίοδο, οι Oliveira και Gomez – Patino αναφέρουν το θάνατο ασθενούς με ΗΚΓγραφικές αλλαγές συμβατές με πρόσθιο έμφραγμα. Η νεκροτομή ανέδειξε ουλή στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, ενδοκαρδιακή ίνωση και μικροθρόμβους από συγκολλημένα δρεπανοκύτταρα εντός των στεφανιαίων αγγείων. Οι ερευνητές πρότειναν την ύπαρξη μιας ειδικής μυοκαρδιοπάθειας «falcemic cardiopathy», εισάγοντας τον όρο «δρεπανοκυτταρική μυοκαρδιοπάθεια» και ως πιθανές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας θεωρήθηκαν η αιμοσιδήρωση και η διάχυτη ενδαγγειακή δρεπάνωση σε μικρά αγγεία της στεφανιαίας κυκλοφορίας.

Η αναδρομική μελέτη των Gerry και συν. το 1976 σε νεκροτομικό υλικό 52 δρεπανοκυτταρικών ασθενών, ανέδειξε ως κοινό εύρημα την κοιλιακή υπερτροφία και την αυξημένη διάμετρο των στεφανιαίων αγγείων, πιθανά ως απάντηση στη χρόνια αναιμία και τον αυξημένο όγκο παλμού. Περικαρδίτιδα σημειώθηκε σε 4 ασθενείς και βαλβιδοπάθεια μόνο σε 2. 17 ασθενείς που έπασχαν προθανάτια από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στην πλειονότητα τους υπέφεραν και

από άλλη νόσο-νεφρική ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, λοίμωξη. Οι μελετητές κατέληξαν ότι δεν υπάρχει, παθολογοανατομικά τουλάχιστον, απόδειξη μιας ειδικής μυοκαρδιοπάθειας. Οσον αφορά στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε αντίθεση με τα προηγούμενα δεδομένα, η νεκροτομική μελέτη 72 δρεπανοκυτταρικών ασθενών των Martin και συνεργ(1996) κατέγραψε 7 περιπτώσεις εμφράγματος μυοκαρδίου χωρίς αθηροσκληρωτικές βλάβες αλλά με παρουσία μικροθρόμβων στα αρτηρίδια των 2 εμφραγματιών. Οι Tap και συν σε πρόσφατη μελέτη (2001) ενδομυοκαρδιακών βιοψιών παρατήρησαν οίδημα και εκφύλιση των μυοκαρδιακών ινών.

Συνοπτικά, η πλειοψηφία των παθολογοανατομικών μελετών ανέδειξε αύξηση του βάρους της καρδιάς και διάταση. Η αύξηση της διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων, πιθανή απάντηση στη χρόνια αναιμία και τον αυξημένο όγκο παλμού και η συσσώρευση δρεπανοκυττάρων στα τριχοειδή αποτελεί συχνό εύρημα. Αθηροσκληρωτικές βλάβες δεν περιγράφονται, ενώ φλεγμονώδεις βλάβες –περικαρδίτιδα, αρτηρίτιδα και μυοκαρδίτιδα καταγράφονται σποραδικά.

Για την ανεπάρκεια και τη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας υπάρχουν λίγες μελέτες. Σε πρόσφατη νεκροτομική μελέτη 12 πασχόντων, διαπιστώθηκε δεξιά κοιλιακή υπερτροφία σε 9 και βλάβες τύπου δικτύου (plexiform like) με ίνωση των μικρών πνευμονικών αρτηριών σε 1 από αυτούς. Ενδιαφέρον είναι, ότι οι Haque και συν. σε 20 περιπτώσεις παρατήρησαν βλάβες του πνευμονικού αγγειακού πεδίου, συμβατές με πνευμονική υπέρταση και δικτυωτές βλάβες στο 60% των περιπτώσεων. Υπερτροφία, υπερπλασία και ίνωση βρέθηκε σε όλους τους ασθενείς και σε 95 % αυτών σημειώθηκε εκφύλιση των μικρών αρτηριών, των αρτηριολίων και των φλεβιδίων. Η εκφυλιστική αυτή βλάβη του ινώδους και ελαστικού ιστού, φαίνεται ότι παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση σε θαλασσαιμικούς και δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Πιθανά πρόκειται για επίκτητη διάχυτη διαταραχή του ελαστικού ιστού, παρόμοια με το κληρονομικό ελαστικό ψευδοξάνθωμα, που αποδίδεται παθογενετικά στην αιμόλυση και το οξειδωτικό stress.[4]

#### **Κλινικά Χαρακτηριστικά: Κλινικά Σημεία και Συμπτώματα**

Οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνά καρδιοαναπνευστικά ενοχλήματα. Η δύσπνοια προσπαθείας, η κόπωση στην άσκηση και το αίσθημα παλμών που περιγράφουν αντανακλούν μειωμένα αποθέματα στο σύστημα μεταφοράς του οξυγόνου. Θωρακικό άλγος

ενδεικτικό μυοκαρδιακής ισχαιμίας έχει περιγραφεί κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.[5] Κατά τη φυσική εξέταση, τα σημεία που ανευρίσκονται υποδηλώνουν και τις συστολικές επιπτώσεις του αυξημένου όγκου παλμού, υπερδυναμική κυκλοφορία. Εδώ περιλαμβάνονται η διευρυσμένη πίεση παλμού και η ισχυρή και εξέχουσα καρδιακή ώση σε πλάγια θέση. Οι καρδιακοί τόνοι είναι υψηλοί, συχνά με ευρύ διχασμό του δεύτερου τόνου. Η παρουσία τρίτου τόνου συνήθως υποδηλώνει υπερκίνητική κυκλοφορία και ταχεία διαστολική πλήρωση παρά καρδιακή ανεπάρκεια. Διαστολικά φυσήματα ιδίως στην εστία ακροάσεως της μιτροειδούς, αντιπροσωπεύουν αυξημένη ροή μέσω φυσιολογικής βαλβίδας. Τα συστολικά φυσήματα είναι συχνά, συνήθως εξωθητικά, πανσυστολικά και μπορεί να συνοδεύονται από click εξωθήσεως. Οιδήματα άκρων, ηπατομεγαλία και υγροί ήχοι, συχνά αντικατοπτρίζουν επιπλοκές της νόσου και είναι δύσκολο να διευκρινισθεί αν υποκρύπτεται καρδιακή νόσος.

Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση, οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς έχουν χαμηλότερες τιμές συγκρινόμενη με το γενικό πληθυσμό, αφού πέραν της επίδρασης της αναιμίας οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη απέκκριση Na και νερού, λόγω νεφρικής βλάβης. Οι Foucan και συν. συσχέτισαν θετικά την νεφρική απέκκριση αλβουμίνης με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης. Οι Rodgers και συν. μελέτησαν 89 πάσχοντες και κατέληξαν ότι αν και αυτοί έχουν χαμηλότερες πιέσεις συγκρινόμενοι με το γενικό πληθυσμό, παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με αναιμικούς άλλης αιτιολογίας, ενώ συσχέτισαν τέτοιες «σχετικά» υψηλές τιμές με την επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

### **Ακτινολογικά και Ηλεκτροκαρδιογραφικά Ευρήματα**

Η καρδιομεγαλία είναι συχνό εύρημα σε παιδιά με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία ήδη από την ηλικία του ενός έτους. Η ανατομική βάση της καρδιομεγαλίας θεωρείται ότι είναι ένας συνδυασμός της καρδιακής διάτασης και υπερτροφίας που είναι αναγκαία για τη διατήρηση της αυξημένης καρδιακής παροχής. Η καρδιακή σιλουέτα είναι συνήθως αυξημένη με σφαιρική εμφάνιση και αυτό συνδέεται κυρίως με την αυξημένη φλεβική επιστροφή και την επακόλουθη υπερτροφία. Η πνευμονική αγγείωση είναι προέχουσα συχνά προκαλώντας σύγχυση με συγγενείς αναστομώσεις από Αριστερά προς Δεξιά. Η αναστροφή της αγγείωσης είναι ασυνήθης και

υποδηλώνει καρδιακή ανεπάρκεια.[6]

Το ΗΚΓ των δρεπανοκυτταρικών ασθενών παρουσιάζει συνήθως διάφορες μη ειδικές ανωμαλίες. Οι Winsor και Burch το 1945 παρουσίασαν μη ειδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες στην πλειοψηφία των ασθενών τους. Οι Uzsoy και συν. το 1964 έδειξαν ότι το 78% των ασθενών τους είχαν ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, -αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, 1ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, μη ειδικές αλλαγές του ST. Όμως από αυτούς τους θετικούς ασθενείς μόνο 62% είχαν και κλινικά ευρήματα, δείχνοντας έτσι πτωχή συσχέτιση του ΗΚΓ με τα κλινικά ευρήματα. Οι Holloman και συν. ανέλυσαν τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ενηλίκων δρεπανοκυτταρικών ασθενών. Οι συχνότερες ανωμαλίες που παρατήρησαν ήταν μη ειδικές αλλαγές του κύματος ST-T (53%), αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (22%), αύξηση του διαστήματος QT (12%), κολπική ταχυκαρδία (12%). Όσον αφορά στις ανωμαλίες που εμφανίζονται στο κύμα Q σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς οι Lippman και συν. συσχέτισαν την παρουσία ανώμαλου Q κύματος με την πάχυνση του διαφράγματος. Οι Alpert και συν. διαπίστωσαν κατάσπαση του ST διαστήματος στο 15% των δρεπανοκυτταρικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως. Οι Maisel και συν (1983) παρακολούθησαν επί 24 ώρες με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, τριάντα ασθενείς που είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο λόγω επώδυνης κρίσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι κατά την διάρκεια της κρίσης κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες ήταν συχνές (67% και 60% αντίστοιχα) παρά το φυσιολογικό ΗΚΓ σε περίοδο ελεύθερης κρίσεων, γεγονός που αποδόθηκε στη χρόνια ισχαιμία.

### **Υπερηχοκαρδιογραφικά Ευρήματα**

Οι υπερηχογραφικές μελέτες κατέδειξαν την αύξηση του μεγέθους της καρδιάς (διόγκωση της καρδιάς) ως κανόνα θα μπορούσε κανείς να πει, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου με διάταση και υπερτροφία. Επίσης καταγράφηκε διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, ενώ σε μεγαλύτερους στην ηλικία ασθενείς παρατηρήθηκε μειωμένη συσταλτικότητα.

Η πολυκεντρική προοπτική μελέτη των Covitz και συν. κατέδειξε ότι τόσο οι διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας όσο και η πάχυνση του τοιχώματος αυξάνονταν αντιστρόφως ανάλογα του ποσού της αιμοσφαιρίνης και ήταν εξαρτώμενες από την ηλικία. Ο χρόνος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας βρέθηκε παρατεταμένος, ενώ τα μεσοσυστολικά

διαστήματα ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Το κλάσμα βράχυνσης ήταν φυσιολογικό, όμως η ταχύτητα της περιφερειακής βράχυνσης του μυϊκού ινιδίου ήταν ιδιαίτερα χαμηλή.[7] Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά της μελέτης των Gerry και συν. αλλά και της μελέτης των Lester και συν. σε 64 παιδιατρικούς πάσχοντες.

Όσον αφορά στη διαστολική δυσλειτουργία, οι Lewis και συν. το 1991 προσπάθησαν να καταγράψουν ανωμαλίες στη διαστολή της αριστεράς κοιλίας και να τις χρησιμοποιήσουν ως υποκλινικούς δείκτες της καρδιακής νόσου.

Φαίνεται πάντως ότι η χρήση δεικτών της φάσης της συστολής μπορεί να μην βοηθά στην ανίχνευση βλαβών λόγω διαταραχών στο προφορτίο αλλά και το μεταφορτίο. Τίθεται λοιπόν το ερώτημα αν οι «φυσιολογικοί» λειτουργικοί δείκτες που παρατηρούνται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία υποκρύπτουν κάποιο βαθμό υποπροσαρμογής της κοιλιακής λειτουργίας .

Πρόσφατη μελέτη των Αίσωπου και συν.(2009) σε 115 έλληνες μικροδρεπανοκυτταρικούς έδειξε αυξημένες διαστάσεις δεξιάς και αριστερής κοιλίας, αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας και αυξημένο καρδιακό δείκτη σε σύγκριση με την ομάδα υγιών μαρτύρων, ενώ το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας αν και στην πλειοψηφία ήταν φυσιολογικό ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο αυτού των μαρτύρων. Πνευμονική υπέρταση διαπιστώθηκε στο 27 % των εξεταζόμενων.[8]

### **Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες**

Με τη χρήση ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων μελετήθηκαν από τους Mannο και συν. 10 ενήλικες ομόζυγοι δρεπανοκυτταρικοί. Η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία με  $^{201}\text{Tl}$  σε κόπωση και ηρεμία κατέδειξε ότι σε ελαφρά συμπτωματικούς ασθενείς η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας στην ηρεμία και κατά την κόπωση ήταν σχεδόν φυσιολογική. Εντούτοις, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας (LVEF) ήταν χαμηλότερο σε σχέση με τους μάρτυρες. Σε αντίθεση, η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας κατά την κόπωση δεν ήταν φυσιολογική όπως αυτή αποδόθηκε με το κλάσμα εξωθήσεως της δεξιάς κοιλίας (RVEF). Τα ευρήματα θεωρήθηκαν πιθανά απότοκα πνευμονικής υπέρτασης. [9]

Οι Covitz και συν. μελέτησαν την καρδιακή λειτουργία με ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία με  $^{99\text{m}}$  Τεστην ηρεμία και κατά την κόπωση σε 22 ασθενείς. Κατά την ηρεμία, η συσταλτικότητα ήταν φυσιολογική, η καρδιακή παροχή και ο τελοδιαστολικός όγκος αυξημένα. Στη μέγιστη κόπωση όμως ο καρδιακός ρυθμός, η καρδιακή

παροχή και η ικανότητα έργου δεν αυξήθηκαν.[10] Η μελέτη των Αίσωπου και συν. 30(2001) μικροδρεπανοκυτταρικών ασθενών παρουσίασε αποτελέσματα που υποστηρίζουν ισχυρά τις διαταραχές αιματώσεως. Η αιμάτωση του μυοκαρδίου ελέγχθηκε με τομογραφικό σπινθηρογράφημα και ιχνηθέτη Tetrofosmin  $^{99\text{m}}$  Tc. 5 ασθενείς ανέπτυξαν σπινθηρογραφικά ελλείμματα αιματώσεως κατά την δοκιμασία κόπωσης με ταυτόχρονες ΗΚΓγραφικές αλλαγές συμβατές με ισχαιμία, ενώ 3 από αυτούς παρουσίασαν επώδυνη κρίση. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η σωματική κόπωση μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου σε μικροδρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, όπως και να πυροδοτήσει επώδυνη κρίση, λόγω δρεπανώσεως. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με σπινθηρογραφική μελέτη σε δρεπανοκυτταρικά παιδιά ,των οποίων οι μη αναστρέψιμες κατά την ηρεμία βλάβες αιματώσεως ήταν 22%.[11]

### **Εμφραγμα μυοκαρδίου στη δρεπανοκυτταρική αναιμία**

Η απόδοση του οξυγόνου προκαλεί τη δρεπάνωση της αιμοσφαιρίνης S στα δρεπανοκύτταρα σε κάθε αγγειακό πεδίο .Στο στεφανιαίο δέντρο η απόδοση του οξυγόνου είναι μέγιστη, άρα η καρδιά και το στεφανιαίο δέντρο θα μπορούσαν να είναι από τα μεγίστως προσβεβλημένα όργανα – στόχους από τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, ίσως πολύ περισσότερο από ότι έχει παρατηρηθεί κλινικά.[12] Εντούτοις, τα περισσότερα ερυθροκύτταρα δεν δρεπανώνονται in vivo, γιατί ο λανθάνων χρόνος του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S είναι γενικά μεγαλύτερος από τον χρόνο διόδου των ερυθροκυττάρων από τα τριχοειδή. Η αγγειακή απόφραξη ξεκινά μόνο εάν τα δρεπανοκύτταρα αλληλεπιδρούν με ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα με τη συμμετοχή και άλλων κυττάρων του αίματος όπως και διαμεσολαβητικών πρωτεϊνών του πλάσματος, γεγονός που οδηγεί τελικά σε αύξηση του χρόνου διόδου. Η άσκηση είναι γνωστό ότι αυξάνει τις ανάγκες σε οξυγόνο και επάγει την απελευθέρωση φλεγμονωδών και ενεργοποιητικών μεσολαβητών.[13] Η πραγματική επίπτωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στη δρεπανοκυτταρική νόσο παραμένει άγνωστη και παρότι δεν παρατηρείται αθηροσκλήρυνση ,το εμφραγμα μυοκαρδίου δεν είναι τόσο σπάνιο σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές.[14]

### **Πνευμονική λειτουργία και Πνευμονική υπέρταση**

Ο πνεύμονας είναι από τα κατεξοχήν όργανα στόχους της νόσου. Το χρόνιο τραύμα ,η φλεγμονή και η υποοξυγόνωση προάγουν την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενεργοποιημένο πνευμονικό ενδοθήλιο, η επανοξυγόνωση εμποδίζεται και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής και εμφράκτων. Η σημασία της πνευμονικής βλάβης προκύπτει από τις επιδράσεις στην οξυγόνωση του αίματος, την επακόλουθη καρδιακή βλάβη και την πρόσφατα αναγνωρισμένη επίδραση στη θνησιμότητα της νόσου.[15] Η κλινική εικόνα της πνευμονικής νόσου είναι οξεία και χρόνια. Στις οξείες μορφές περιλαμβάνονται το οξύ θωρακικό σύνδρομο, η πνευμονία και το άσθμα ,το πνευμονικό οίδημα. Συχνό εύρημα σε αξονική τομογραφία θώρακα και απλή ακτινογραφία είναι η θολρότητα τύπου υάλου.[16] Η Χρόνια Πνευμονική Νοσος της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας παρατηρείται μεταξύ δεύτερης και τρίτης δεκαετίας των ασθενών. Πρόκειται για ελλείμματα αιματώσεως και διάχυσης ,ενδεικτικά της συμμετοχής της πνευμονικής ίνωσης και της απόφραξης στην παθογένεση της επιπλοκής. Εμφανίζεται με ακτινολογική εικόνα διάμεσου πνευμονοπάθειας, διαταραχή στις λειτουργικές δοκιμασίες και στη σοβαρότερη μορφή ως πνευμονική υπέρταση.[17]

Η αιτιολογία της πνευμονικής υπέρτασης φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική , αφού συμμετέχουν σε αυτή η χρόνια αιμόλυση, η ενδαγγειακή δρεπάνωση, η θρόμβωση ,η χρόνια υποξαιμία, οι βλάβες επαναιμάτωσης, η λιπώδης εμβολή και η λοίμωξη. Ερευνητές υποστηρίζουν ως παθογένεση την τοπική παρά την εμβολική φύση της νόσου και την αποφρακτική αρτηριοπάθεια με την in situ θρόμβωση. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της αγγειακής απόφραξης θεωρούνται ότι είναι οι μακροχρόνιες συνέπειες της δρεπάνωσης και εδώ συμπεριλαμβάνονται οι ενδαγγειακές δυνάμεις ροής και ο τραυματισμός του ενδοθηλίου από ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τον μυελό των οστών και προάγουν την αγγειοσύσπαση.[18]

Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται στο ρόλο της χρόνιας αιμόλυσης στη βιοδιαθεσιμότητα του NO, στην απελευθέρωση της ερυθροκυτταρικής αργινάσης και την κατάλυση του σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η αδρανοποίηση του τοπικά παραγόμενου NO από την οξειδωτική διαδικασία καταλήγει ως επίκτητος μηχανισμός σε διάχυτη αγγειοπάθεια, με πρώιμη αγγειοσύσπαση, αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις και υψηλές πνευμονικές πιέσεις.[19] Επιπλέον η αιμόλυση και

ο ελεύθερος σίδηρος επάγουν την οξειδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών της μεμβράνης, έχοντας ως αποτέλεσμα διαταραχές του μεταβολισμού της ελαστίνης και δομικές ανωμαλίες των ελαστικών ινών.[20]

Εξαιρετικής σημασίας είναι η διαπίστωση αυξημένης θνητότητας των πασχόντων με πνευμονική υπέρταση σε σύγκριση με αυτούς που δεν παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση.[21] Η ανίχνευση αυτών των πασχόντων με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας για τη μέτρηση της κλίσης πιέσεων στη τριγλώχινα προτείνεται ως μία αναίμακτη εργαστηριακή μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής. Θέση στη θεραπευτική φαίνεται να έχουν τα ανάλογα προστακυκλίνης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, η αργινίνη, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης και της θρομβοξάνης.[22]

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η διάρκεια επιβίωσης των δρεπανοκυτταρικών έχει βελτιωθεί σημαντικά από το 1960, όταν ο Sir John Dacie περιέγραφε την δρεπανοκυτταρική αναιμία ως «μία νόσο της παιδικής ηλικίας», αφού όπως έγραφε «λίγοι ασθενείς καταφέρνουν να ενηλικιωθούν». Στις ανεπτυγμένες χώρες με τις εργαστηριακές και κλινικές έρευνες έχει επιτευχθεί αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αλλά και βελτίωση της ποιότητας ζωής για τους πάσχοντες. Η συμμετοχή της καρδιάς στην Δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν είναι απλώς ένα θέμα ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος. Η συνύπαρξη άλλων γόνων αιμοσφαιρινοπάθειας και πλήθος άλλων γενετικών παραγόντων συμβάλλουν την ποικιλομορφία και την έκβαση της καρδιακής νόσου. Οι πιθανοί μηχανισμοί που προτείνονται από ερευνητές είναι η μακροχρόνια επίδραση της υπερφόρτισης όγκου, η επαναλαμβανόμενη δρεπάνωση στις μικρές ενδομυοκαρδιακές αρτηρίες που οδηγεί σε μικροαγγειακή καταστροφή και ισχαιμική νέκρωση, η χρόνια αιμόλυση και οι μεταγγίσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την μυοκαρδιακή εναπόθεση σιδήρου και την επακόλουθο ίνωση.

Η νεφρική δυσλειτουργία που προκαλεί αρτηριακή υπέρταση, η ηπατική συμμετοχή που επιδεινώνει τις πνευμονολογικές επιπλοκές και τη δημιουργία βλάβης του συνδετικού ιστού, δημιουργούν ένα καταρράκτη αντιδράσεων που ευθύνονται για τις καρδιαγγειακές βλάβες και την καρδιακή ανεπάρκεια στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Σε κάθε πάσχοντα διαφορετικοί παράγοντες κυριαρχούν στην παθογένεση της καρδιακής βλάβης και εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, το γενετικό υπόβαθρο και ποικιλία γνωστών και

άγνωστων παραγόντων. Η ετερογένεια της κλινικής εικόνας αντανακλά αυτή την ποικιλία.

Η καρδιοπνευμονική συμμετοχή στη δρεπανο-κυτταρική νόσο παραμένει πρόκληση για την πρόληψη, την πρώιμη αναγνώριση και την πιθανή θεραπεία για τους θεράποντες. Η μακροπρόθεσμη πρόληψη περιλαμβάνει διάφορες θεραπευτικές, όπως τη χορήγηση υδροξουρίας, τις μεταγγίσεις

και την αποσιδήρωση. Τα μονοκλωνικά αντισώματα πιθανά τροποποιούν την έκβαση της νόσου. Νέες διαγνωστικές τεχνικές, όπως η χρήση MRI για την ανίχνευση του σιδήρου στο μυοκάρδιο και τη λειτουργικότητα είναι χρήσιμες. Είναι σαφές ότι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό καρδιολογικό και πνευμονολογικό έλεγχο.

## SUMMARY

The participation of the cardiovascular and the pulmonary system is crucial for the significance of the clinical manifestation of a sickle cell patient. The activation of the endothelium and the vascular occlusion in conditions of high cardiac output further aggravate the clinical manifestation. The presence of a particular myocardial damage controversial.

The aim of this review is to identify the role of the cardio-pulmonary participation in the sickle cell anemia.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Groves BM, Brondage BH, Elliott CG: Pulmonary hypertension associated with hepatic cirrosis. In Fishman AP (ed): The pulmonary circulation: Normal and abnormal. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1990:pp359-69.
- Lindsay J, Meshel J, Patterson R. The cardiovascular manifestations of sickle cell disease. Arch Intern Med 1974;133:643-651.
- Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26(1):74-84.
- Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. Hum Pathol. 2002;33(10):1037-43.
- Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. Blood. 2002;99(1):30-5.
- Mansi IA, Rosner F. Myocardial infarction in sickle cell disease. J Natl Med Assoc 2002;94(6):448-52.
- Cipolotti R, Costa GB, Lima WH, et al. Echocardiographic characteristics of patients with sickle cell anaemia in Sergipe, Brazil. J Trop Pediatr. 2001;47(2):73-6.
- Moyssakis I, Tzanetea R, Tsafaridis P, et al. Systolic and diastolic function in middle aged patients with sickle beta thalassaemia. An echocardiographic study. Postgrad Med J. 2005 Nov;81(961):711-4.
- Batra AS, Acherman RJ, Wong WY, Wood JC, Chan LS, Ramicone E, Ebrahimi M, Wong PC. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Am J Hematol 2002;70(4):306-12.
- Aessopos A, Farmakis D, Trompoukis C, et al. Cardiac involvement in sickle beta-thalassemia. Ann Hematol. 2009 Jun;88(6):557-64. Epub 2008 Dec 24.
- Manno B, Burka E, Hakki A, et al. Biventricular function in sickle-cell anemia: radionuclide angiographic and thallium-201 scintigraphic evaluation. Am J Cardiol 1983;52:584-587.
- Covitz W, Eubig C, Balfour I, et al. Exercise-induced cardiac dysfunction in sickle-cell anemia. A radionuclide study. Am J Cardiol 1983;51:570-575.
- Norris S, Johnson C, Hayward J. Sickle cell anemia: Does myocardial ischemia occur during crisis? J Natl Med Assoc 1991;83:209-213.
- Aessopos A., Tsironi M., Vassiliadis I., et al.: Exercise-induced myocardial perfusion abnormalities in sickle b-thalassemia: Tc-99m Tetrofosmin Gated SPECT Imaging study. Am J Med 2001;111:355-359.
- Acar P, Maunoury C, de Montalembert M, Dulac Y. Abnormalities of myocardial perfusion in sickle cell disease in childhood: a study of myocardial scintigraphy Arch Mal Coeur Vaiss 2003;96(5):507-10.
- Manci EA, Culberson DE, Yang YM, et al. Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease.: Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. Br. J Haematol. 2003;123(2):359-65.
- Castro O., Hoque M., Brown B.: Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. Blood 2003;101(4):1257-61.
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al.: Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med. 2004;350(9):886-95.
- Perez-Penate G, Julia-Serda G, Pulido-Duque JM.. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. Chest. 2001;119:970-973
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2001;359:1119-1123.
- Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:887-891
- Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? Am J Respir Crit Care Med 2003;168:63-69.