

论著·临床研究

MRI T2* 技术对中、重型 β 地中海贫血患者 心脏及肝脏铁沉积状态的评估

李长钢¹ 刘四喜¹ 麦惠容¹ 王纓¹ 文飞球¹ 刘日阳² 张新华³ 朱昭颖⁴ 区永仁⁵

(1. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026; 2. 惠州市中心人民医院, 广东 惠州 516001; 3. 解放军第303医院, 广西 南宁 530021; 4. 香港中文大学威尔斯亲王医院, 中国 香港; 5. 香港大学玛丽医院, 中国 香港)

[摘要] 目的 了解中、重型 β 地中海贫血患者体内铁沉积状况。方法 对39例中、重型 β 地中海贫血患者的输血、排铁的情况进行统计, 检测患者体内铁蛋白水平, 并运用 MRI T2* 技术检测心脏及肝脏铁沉积状况。结果 患者血清铁蛋白水平最低为1500 ng/mL, 最高达11491 ng/mL。肝脏铁重度沉积者15例(38%), 中度沉积者15例(38%), 轻度沉积者7例(18%), 正常者2例(5%)。心脏铁重度沉积者7例(18%), 轻度沉积者5例(13%), 正常者27例(69%)。1例出现心律失常症状, 4例年龄超过20岁者均呈现性腺功能发育不全。大多患者因家庭经济原因未能进行规律输血及排铁治疗, 且开始排铁时间较晚。患者血清铁蛋白水平与开始排铁的时间、剂量密切相关。结论 未进行早期规律的输血和排铁治疗的地中海贫血患者, 体内铁的沉积发生年龄早, 易早期出现重要器官的功能损害而引发相关并发症, 应引起临床医师和患者家属的高度重视并制定相应的诊疗措施提高患者的生活质量。 [中国当代儿科杂志, 2012, 14(2): 110-113]

[关键词] 地中海贫血; MRI T2*; 铁沉积; 儿童

[中图分类号] R445.2; 556.6*1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)02-0110-04

Evaluation of heart and liver iron deposition status in patients with β -thalassemia intermedia and major with MRI T2* technique

Li Chang-Gang, Liu Si-Xi, Mai Hui-Rong, Wang Ying, Wen Fei-Qiu, Liu Ri-Yang, Zhang Xin-Hua, Winnie Chiu Wing CHU, Au Wing-Yan. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Email: lica6336@sina.com)

Abstract: Objective To study the status of iron deposition in patients with β -thalassemia intermedia and major in mainland China. **Methods** The status of transfusion and chelation was examined in 39 patients with β -thalassemia intermedia or major. Serum ferritin levels were measured. MRI T2* technique was used to detect cardiac and hepatic iron deposition. **Results** Serum ferritin levels ranged from the minimum of 1500 ng/mL up to a maximum of 11491 ng/mL. From liver MRI T2* measurement, 15 cases had severe hepatic iron deposition (38%) and moderate deposition was found in 15 cases (38%), mild in 7 cases (18%), and normal in 2 cases (5%). Heart MRI T2* showed severe heart iron deposition in 7 cases (18%), mild in 5 cases (13%), and normal in 27 cases (69%). One case had cardiac arrhythmia. Four cases were over 20 years of age, and presented with gonadal function hypoplasia. The majority of patients did not receive regular transfusion and they had delayed, suboptimal chelation due to financial problems. Serum ferritin level was closely related with timing and dosage of chelation. **Conclusions** In patients with β -thalassemia who do not receive early regular transfusion and iron chelation therapy, iron deposition may occur at an early age. Important organs and tissue functional lesions and related complications also result. Relevant agencies and family members should be aware of this trend and develop appropriate strategies to improve the medical condition and quality of life of patients with this disorder. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(2): 110-113]

Key words: Thalassemia; MRI T2*; Iron deposition; Child

地中海贫血(简称地贫)是我国长江流域以南各省区常见的常染色体单基因遗传性溶血性疾病,

尤以广东、广西两省多见^[1], 目前明确可以使该病获得血液学完全缓解的治疗手段是通过异基因造血

[收稿日期] 2011-09-20; [修回日期] 2011-10-25

[基金项目] 深圳市科技计划项目(重点)(No. 201001019)。

[作者简介] 李长钢, 男, 本科, 主任医师。

干细胞移植。定期、规律的输血和排铁治疗可以使患者长期存活^[2]。但若不规律输血或不正规排铁治疗易致患者体内出现铁过载,致使各重要脏器出现铁沉积而引发各相关脏器的功能障碍^[3]。在我国大陆,因家庭经济原因,相当部分中-重型地贫患者得不到正规的排铁治疗而较早出现心脏、肝脏等重要脏器的功能障碍。但究竟在我国大陆中-重型地贫患者器官铁沉积处于什么样的状态,目前由于受技术设备的限制,国内尚无这方面的研究报道。本项研究联合香港中文大学威尔斯亲王医院放射科运用磁共振 T2* (MRI T2*) 技术对 39 例中-重型地贫患者进行了心脏及肝脏铁沉积情况的初步研究,结果如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

39 例患者分别来自深圳市儿童医院、惠州市人民医院及广西解放军 303 医院。MRI T2* 检测时年龄最小 6.4 岁,最大 22.6 岁,平均年龄 14.3 岁。男 21 例,女 18 例。1 例因年幼时未行规律输血排铁治疗已出现心脏铁沉积并出现心律失常的并发症。4 例年龄超过 20 岁的地贫患者性腺一直未发育,需替代治疗,其中 1 例合并糖尿病,需依赖胰岛素治疗。

1.2 心脏及肝脏 MRI T2* 检查

采用德国产 1.5T 磁共振扫描机 (Sonata, Siemens Medical, Erlanger, Germany) 进行检测。心肌 T2* 检测:采用门控单次屏气 8 回波序列(所有序列满足要求)对心脏进行评估。心脏的 T2 值通过屏气多回声技术进行评估。心肌的 T2* 值和 T2 值分析采用专门的软件 (CMRtools; Cardiovascular Imaging Solutions, London, UK)。肝脏的 T2* 检测是由屏气 20 个回波序列进行评估。应用心门瞬间稳态快速电影成像技术,在短小时内从心底部到心尖部测量心脏体积及功能,并采用阿格斯软件分析 (Argus software, Siemens Medical Systems) 计算左心室的射血分数。心铁及肝铁沉积程度按文献报道的方法分级^[4]。

1.3 血清铁及铁蛋白水平检测

采集患者早晨空腹血 3 mL,分别送检血清铁及铁蛋白(按产品说明书检测),调查患者以往血清铁及铁蛋白最高水平。

1.4 输血及排铁调查

采用回顾性方法询问和记录患者输血及排铁情况,包括开始输血及排铁时间,是否行规律输血和排铁治疗。规律输血标准:根据患者年龄,每间隔 14~30 d 输血一次,使血红蛋白水平维持在 90~100 g/L 以上。规律排铁标准:按医嘱每月足量使用除铁剂 22 d 以上(或每年排铁天数超过 225 d)^[5]。

2 结果

2.1 输血与排铁治疗情况

由于重型地贫患者正规输血排铁所需费用高,且大多数无医疗保险,加之本组患者家庭经济条件不一,因此开始正规输血及排铁治疗的时间差异很大。从回顾性输血及排铁问卷调查情况的结果分析表明,开始输血的年龄从生后 3 个月至 11 岁不等,平均 1 岁 4 个月。大多患者从生后 7~8 个月开始输血治疗,但约有二分之一的患者在开始输血治疗初期未接受规律输血治疗。患者开始排铁治疗从生后 2 岁半至 13 岁不等,平均开始排铁治疗年龄为 5.5 岁,且在早期均为不规范排铁治疗。近两年开始正规排铁治疗者(每年排铁时间超过 225 d)占 38% (15/39),大多在 8 岁以后方开始规范排铁治疗。本研究显示,未行正规排铁治疗者,肝铁明显沉积现象可提早至 6 岁左右出现,心铁明显沉积可在 11 岁左右发生。

2.2 心脏、肝脏铁沉积及左室射血分数检测结果

39 例患者中,除 2 例(5%)患者肝 MRI T2* 值正常外(>6.3 ms),其他患者均存在不同程度的肝铁沉积,其中重度肝铁沉积者占 38% (15/39),中度肝铁沉积者占 38% (15/39),轻度肝铁沉积者占 18% (7/39),肝脏铁出现中度沉积年龄低至 6 岁左右。39 例患者中 12 例心脏 MRI T2* 值低于 20 ms,提示出现心铁的异常沉积,总发生率为 31%,其中 7 例心铁重度沉积(18%),5 例心铁轻度沉积(13%)。心功能检测方面,除 2 例出现左室射血分数降低外,余射血分数均在正常范围内,见表 1。重度心铁沉积的心脏 MRI T2* 见图 1。

2.3 血清铁蛋白的检测

MRI T2* 检测后的 3 个月内进行了血清铁蛋白检测,最高者达 11000 ng/mL,最低者为 1500 ng/mL。39 例中均有血清铁蛋白 >5000 ng/mL 的记录。

表1 39例患者心、肝脏MRI T2*值及心脏射血分数检测

序号	年龄(岁)	性别	肝 T2* 值 (ms)	心 T2* 值 (ms)	心脏射血分数(%)	序号	年龄(岁)	性别	肝 T2* 值 (ms)	心 T2* 值 (ms)	心脏射血分数(%)
1	6.4	女	1.4~2.7	>20	75.2	21	13.4	男	1.4~2.7	<10	59.7
2	7.4	女	<1.4	>20	64.9	22	13.6	女	1.4~2.7	>20	67.2
3	8.7	男	2.7~6.3	>20	64.8	23	13.7	男	<1.4	>20	70.1
4	9.2	男	>6.3	>20	63.9	24	14.2	男	<1.4	>20	59.5
5	9.6	男	1.4~2.7	>20	67.8	25	14.3	女	2.7~6.3	>20	59.6
6	9.9	女	2.7~6.3	>20	69.1	26	14.3	男	<1.4	<10	64.4
7	10.0	女	<1.4	>20	73.4	27	14.7	男	2.7~6.3	>20	60.5
8	10.4	男	1.4~2.7	>20	67.9	28	16.2	女	<1.4	10~20	60.8
9	10.4	女	<1.4	>20	65.5	29	16.3	男	2.7~6.3	10~20	58.1
10	10.5	男	1.4~2.7	>20	65.2	30	16.6	男	2.7~6.3	>20	70.6
11	11.2	女	>6.3	10~20	55.1	31	16.7	男	2.7~6.3	>20	65.2
12	11.7	女	<1.4	>20	70.8	32	17.4	女	1.4~2.7	>20	59.3
13	12.4	男	<1.4	>20	62.4	33	17.7	女	<1.4	>20	60.9
14	12.5	男	1.4~2.7	>20	67.5	34	18.3	女	1.4~2.7	>20	65.2
15	12.7	男	<1.4	>20	61.8	35	21.0	女	1.4~2.7	<10	68.0
16	12.7	男	1.4~2.7	<10	61.2	36	21.7	男	1.4~2.7	10~20	66.6
17	12.7	女	1.4~2.7	10~20	66.0	37	21.9	女	<1.4	<10	55.3
18	12.7	女	<1.4	<10	59.2	38	22.6	男	1.4~2.7	>20	65.4
19	13.1	女	<1.4	>20	67.1	39	22.6	男	1.4~2.7	>20	65.4
20	13.2	男	<1.4	<10	66.1						

注:肝 MRI T2* 值:正常>6.3 ms, 轻度肝铁沉积>2.7~6.3 ms; 中度 1.4~2.7 ms; 重度<1.4 ms。心 MRI T2* 值:正常>20 ms, 轻度心铁沉积:10~20 ms; 重度:<10 ms。心脏射血分数正常值:56%~78%。

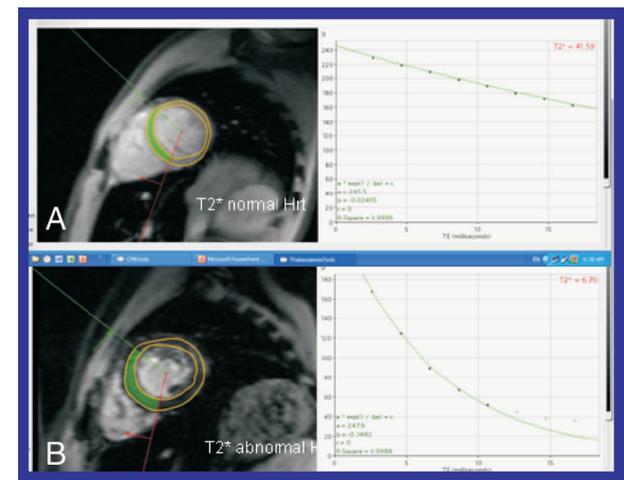


图1 正常及异常心脏MRI T2*影像 A:心室壁(两黄色圈之间绿色区域)MRI T2*检测值为41.59,为正常心室壁MRI T2*影像。B:心室壁(两黄色圈之间绿色区域)MRI T2*检测值为6.7,其密度回声MRI T2*影像低于图A,提示重度心脏铁沉积异常。T2*值越低,说明心脏铁沉积越严重。

3 讨论

目前治疗重型地贫唯一有效的方法就是造血干细胞移植,但有相当的患儿得不到合适的供体,因此只有通过定期输血和规律排铁的方法来维系生命。由于地贫患者长期处于贫血状态,从而刺激肠道铁

的吸收增加,但体内排铁的能力有限,排铁一直处于负平衡状态。另外,为了改善患者的生存质量而定期输血致使体内长期处于铁超载状态^[2]。随着时间的推移,患者体内各脏器出现铁沉积,而引发相应器官的并发症。以往检测机体铁沉积的方法主要依赖有创性肝活检,存在一定的风险,而且只能反映一个脏器的铁沉积情况^[5],在我国开展相当困难,只有相关个案报道。MRI T2*技术是近十年来新开展的一种无创性检测脏器铁沉积的方法,可有效了解体内重要器官铁沉积的状态,对患儿出现并发症的可能做出预测和指导治疗。

本研究对39例年龄6~23岁的重型地贫患者心脏和肝脏MRI T2*的研究显示各脏器铁沉积情况及发生时间和年龄存在不一致性,这主要与患者何时开始排铁,是否规律排铁和输血及选择的排铁剂有关。本研究表明,若不及时排铁治疗,患者可早至6岁左右就出现肝脏铁的明显沉积。心脏铁的明显沉积可发生在11岁以前。本研究已有1例因年幼时未行规律输血排铁治疗已出现心脏铁沉积并出现心率失常的并发症。4例年龄超过20岁的地贫患者性腺功能发育不全,需替代治疗,其中1例合并糖尿病,需依赖胰岛素治疗。

Borgna-Pignatti等^[6]对1073例重型地贫患者进行的研究表明,在20世纪70年代,除铁剂未用于临床前,因心脏铁沉积引发的心律失常、心功能衰竭等

并发症而死亡的患者高达 67%。其他因脏器铁沉积引发的相关并发症包括肝纤维化、肝功能衰竭、生长发育和性腺发育障碍以及糖尿病等^[7]。随着上世纪 70 年代除铁剂去铁胺的临床应用,在国外大多数中、重型地贫患者得以规律的输血和排铁治疗,从而避免和延缓了脏器铁的沉积而导致的相关并发症的发生,使患者的寿命及生存质量得到了明显的改善和提高。但由于去铁胺的心脏排铁作用相对较弱,患者因心铁沉积而死亡者仍占 50% 以上^[4]。上世纪 90 年代末出现的口服去铁酮药经多家临床验证具有较好的去除心脏铁的功效,特别是去铁胺与去铁酮联合用药使机体排铁的作用进一步加强^[8-12],从而使患者的生存寿命进一步延长。

本项研究显示,我国大陆地贫患者生存状况堪忧,肝脏和心脏铁沉积发生时间早,加强患者的治疗管理,强化患者正规输血和排铁的意识,及时规范的输血、排铁治疗是当务之急。

[参 考 文 献]

[1] Li CG, Li CF, Li Q, Li M. Thalassemia incidence and treatment in China with special reference to Shenzhen City and Guangdong province[J]. Hemoglobin, 2009, 33(5): 296-303.
[2] Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: 14-34.
[3] Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003: 40-61.
[4] Au WY, Lam WW, Chu WW, Yuen HL, Ling AS, Li RC, et al.

A cross-sectional magnetic resonance imaging assessment of organ specific hemosiderosis in 180 thalassemia major patients in Hong Kong[J]. Haematologica, 2008, 93(5): 784-786.
[5] 徐宏贵,方建培,朱佳,翁文俊,陈纯,周敦华,等. 小儿重型 β 地中海贫血肝活检 63 例临床分析[J]. 临床儿科杂志,2008, 26(3): 213-215.
[6] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major[J]. Ann N Y Acad Sci. 1998, 30(850): 227-231.
[7] Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy [J]. Acta Haematol, 1996, 95(1): 26-36.
[8] 高红英,李其,陈娟娟,陈光福,李长钢. 地拉罗司治疗重型 β -地中海贫血铁过载患儿临床疗效及安全性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(7): 531-534.
[9] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine[J]. Haematologica, 2004, 89(10): 1187-1193.
[10] 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]. J Cardiovasc Magn Reson, 2008, 10: 42.
[11] Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis [J]. Blood, 2006, 107(9): 3738-3744.
[12] Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance[J]. Circulation, 2007, 115(14): 1876-1884.

(本文编辑:王庆红)