

Endokrine und kardiale Komplikationen bei

Regine Grosse

Pädiatrische und Erwachsenen Hämatologie



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Eisenüberladung

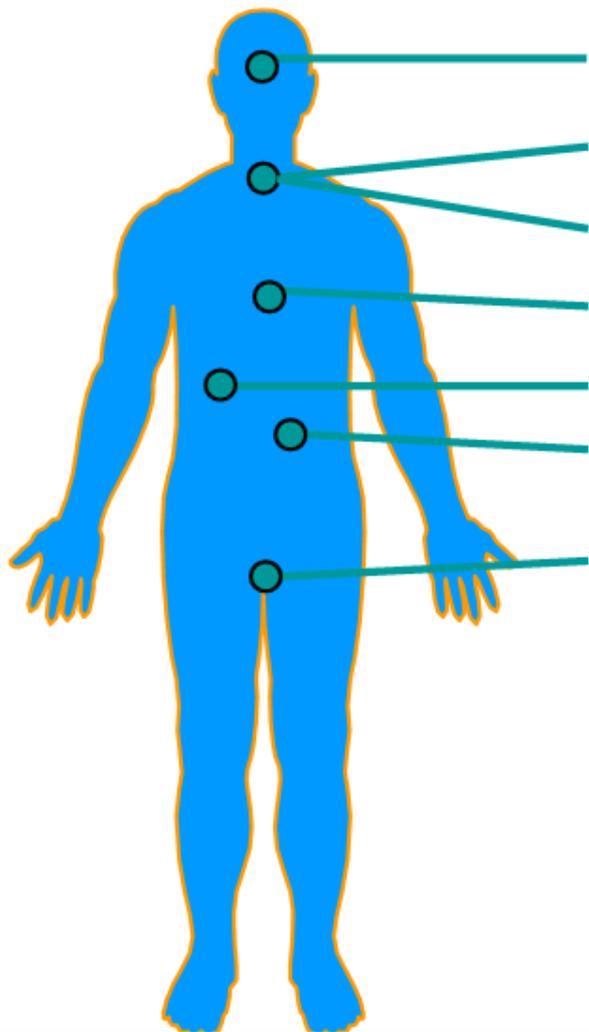
Physiologie



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

- normale Aufnahme im Dünndarm: 1 - 2 mg Fe/Tag
- normaler Verlust: 1 – 2 mg Fe/Tag, über Blutverluste und Hautabschilferung
- **Gleichgewicht** zwischen Aufnahme und Abgabe
- bei regelmäßigen Transfusionen entsteht eine zusätzliche Eisenaufnahme von 20 - 40 mg/Tag,
- d.h. **4000 – 10 000 mg Fe/Jahr!**
- bereits nach 10 – 20 Transfusionen Beginn einer Eisenüberladung

Organ systems affected by iron overload



Organ	Consequences
Pituitary gland	Hypogonadotropic hypogonadism
Thyroid	Hypothyroidism
Parathyroid	Hypoparathyroidism
Heart	Cardiomyopathy
Liver	Cirrhosis; carcinoma
Pancreas	Diabetes
Gonads	Hypogonadotropic hypogonadism

Endokrinologische Funktionsstörungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten mit Transfusions siderose

Endokrine Komplikationen

- Sekundäre Amenorrhoe 50%
- Osteoporose 50%, Osteopenie 45%
- Hypogonadotroper Hypogonadismus 43%
- verzögerte Pubertätsentwicklung 43%
- Minderwuchs 34%
- Diabetes mellitus 19%
- Hypothyreose 9%
- Hypoparathyreose 5%



(De Sanctis 2002)

- Der Hormonausfall ist meistens irreversibel, der Erhalt der Hormonfunktionen ein vorrangiges Therapieziel.
- **engmaschige Kontrollen und frühzeitiges Eingreifen können schwerwiegende Schäden vermeiden!**

Endokrine Komplikationen

Wachstumskurve vierteljährl.

Pubertätsstadien jährl. (ab 10 Jahre)

Knochenalter (ab 10 Jahre)

Knochendichtemessung

ab 10 Jahre bei Indikation (P. tarda)

ab 16 Jahre jährl.

Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.

PTH, Cortisol basal jährl. (ab 10 Jahre.)

IGF-1, IGFBP-3 jährl. (ab 10 Jahre)

TSH, fT₄ jährl. (ab 10 Jahre)

Nüchtern-Glukose jährl.

Oraler Glukosetoleranztest jährl. (ab 10 Jahre)

Testosteron/Östradiol, LH, FSH

Prolaktin jährl. (ab 13/15 Jahre)

GnRH-Test, STH-Stimulationstest, nächtl. STH-Sekretionsprofil



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien

Endokrine Komplikationen

Ursachen

- **Eisentoxizität** , NTBI
- Siderose der Hypophyse bis zum 10.LJ, irreversible Schäden
- **Chelator Toxizität** (Deferoxamin, Desferal®)
- Wirbelkörperdeformitäten, Knorpelschäden, vermindertes Knochenwachstum
- **Chronische Anämie**
- Minderwuchs

Endokrine Komplikationen

Hypogonadismus, verzögerte Pubertät

- **Verzögerte Pubertät:** Fehlen einer Pubertätsentwicklung bei Mädchen ab 13J, bei Jungen ab 14J.
- **Hypogonadismus:** Fehlende Brustentwicklung ab 16J, Hodengröße $< 4\text{ml}$ ab 16J.
- **Hormonersatztherapie:** Kontrovers: vorz. Epiphysenschluß, Wachstumspotential

Eisenmessung in der Hypophyse

Hypophyse: sagittaler Schnitt im MRT



Endokrinologische Komplikationen

Osteoporose, Osteopenie

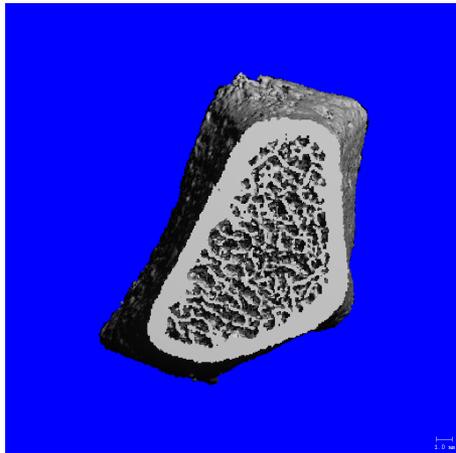
- **Risikofaktoren:** Vit.D Mangel, mangelnde Bewegung/Sport, Hypogonadismus, Wachstumshormonmangel, Knochenmarkhyperplasie
- **50% Osteoporose, 45% Osteopenie:** chronische Rückenschmerzen, Frakturen bei minimal Traumata, verminderte Lebensqualität

Endokrinologische Komplikationen

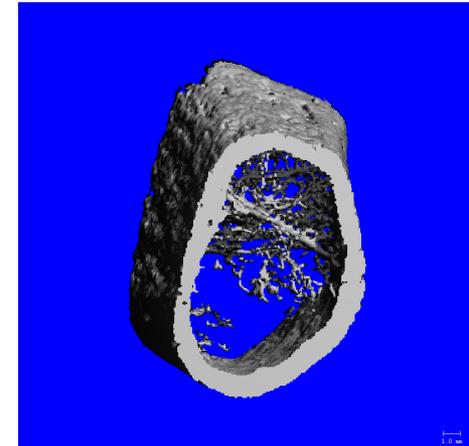
Osteoporose, Osteopenie

- **Gesteigerte Resorption, verminderte Formation, Osteocalcin↓, knochenspez. AP↑, DDP im Urin↑, Vit. D3 Spiegel↓, Zinkspiegel↓, anorg. Phosphor↓**
- **Therapie:** calciumreiche Ernährung, Vit. D3 Gabe, Sport, Bisphosphonate (Zoledronsäure i.v. alle 3 Monate), **cave: Kinderwunsch, Zahnstatus**

Veränderungen der Mikroarchitektur

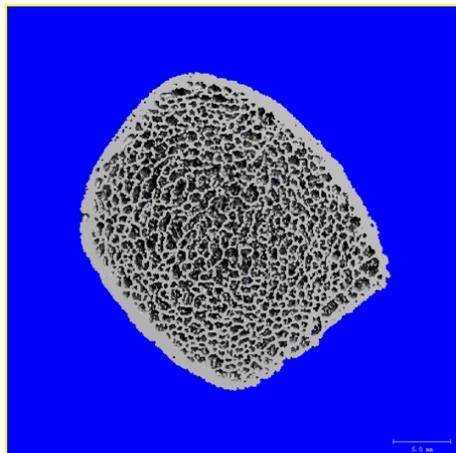


Radius von proximal
Im Xtreme CT

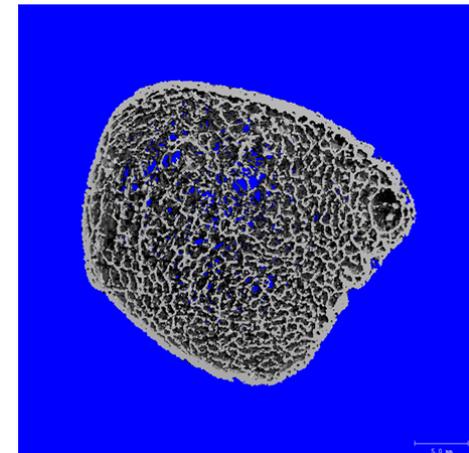


32 jährige Patientin ohne Hypogonadismus

27 jährige Patientin mit Hypogonadismus



Tibia von distal



Endokrinologische Komplikationen

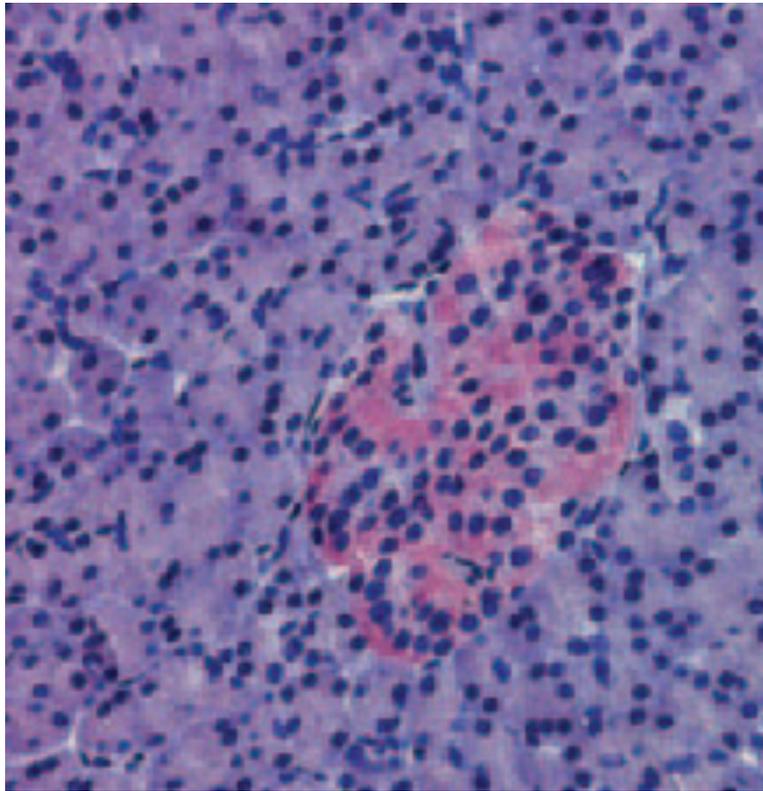
Pankreassiderose

- **Exokrine Pankreasinsuffizienz**
- Amylase, Lipase, Stuhlelastase ↓
- keine „Fettstühle“
- Hämosiderin “accumulation” in den Azinus Zellen
- L-type Ca^{2+} Kanäle sind wahrscheinlich verantwortlich für den Fe-Eintritt in Azinus und beta-Zellen

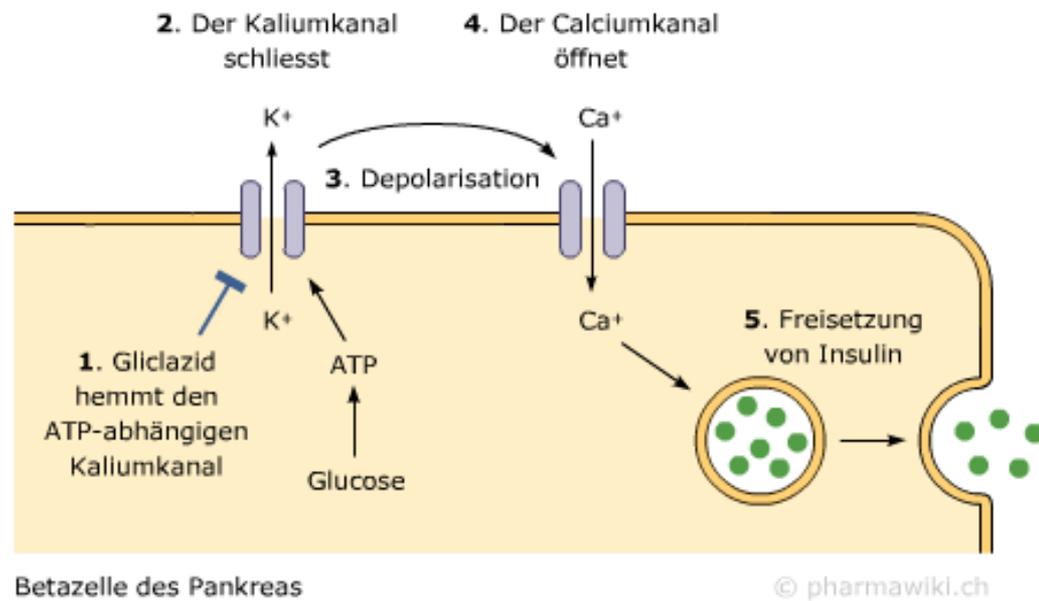
Endokrinologische Komplikationen

Pankreassiderose

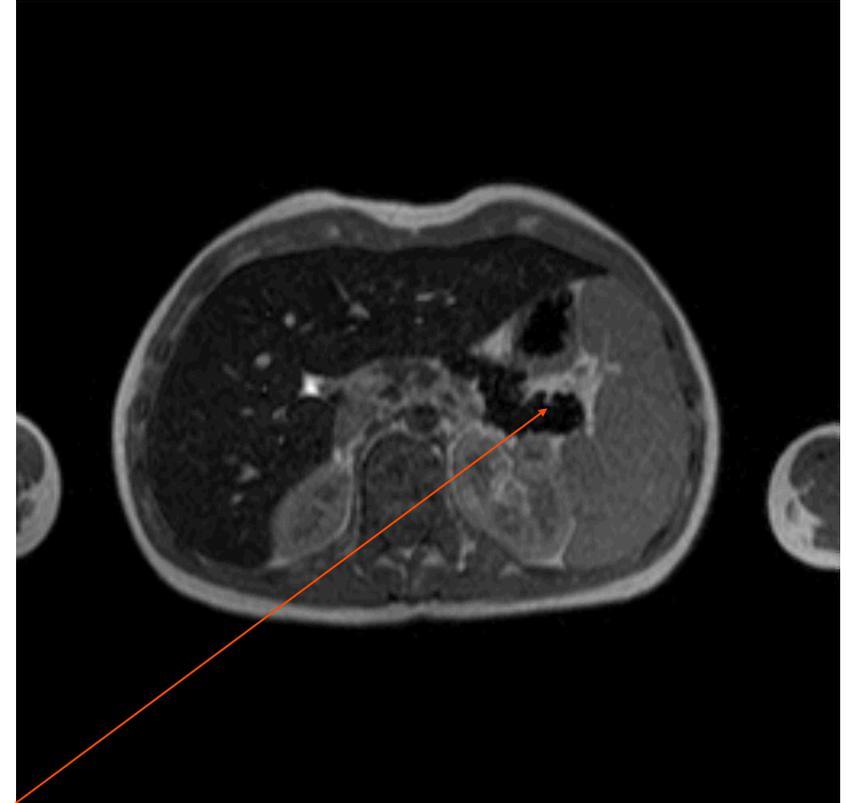
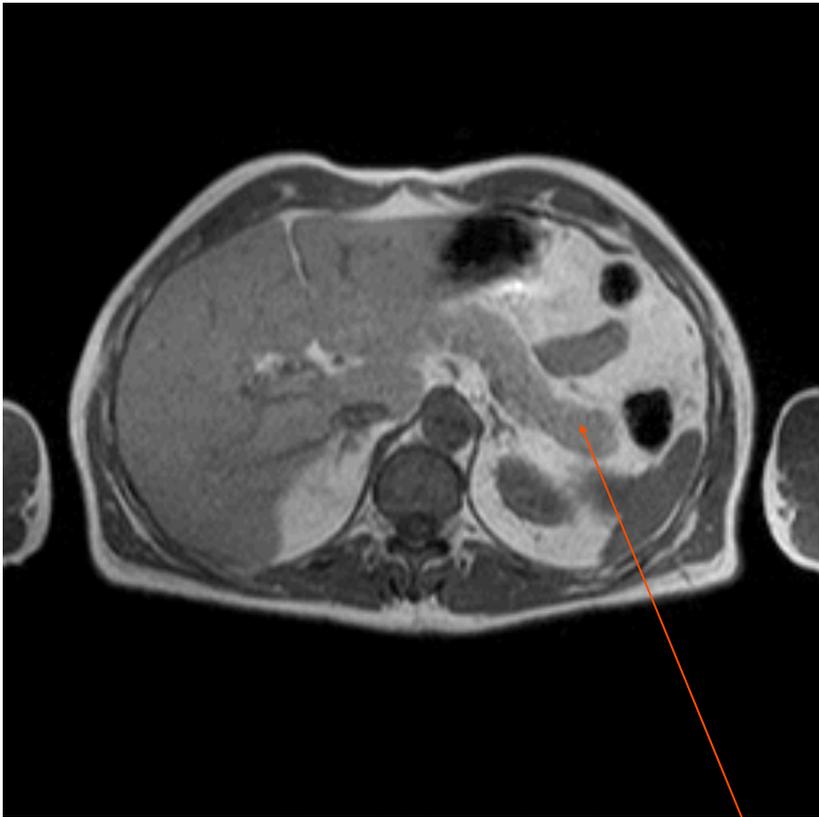
- **Endokrine Pankreasinsuffizienz**
- Prä-diabetische Stoffwechsellaage ist reversibel durch intensivierete Chelatortherapie!
- Ein manifester Diabetes mell. ist nicht reversibel
- Diabetes ist schwer einstellbar, Über – und Unterzuckerungen



Inselzellen (rosa) inmitten von Azinuszellen



MRT Bild von Leber und Pankreas



Normal: LIC = 180 $\mu\text{g/g-liver}$

β -Thal.maj.: LIC = 2270 $\mu\text{g/g-liver}$

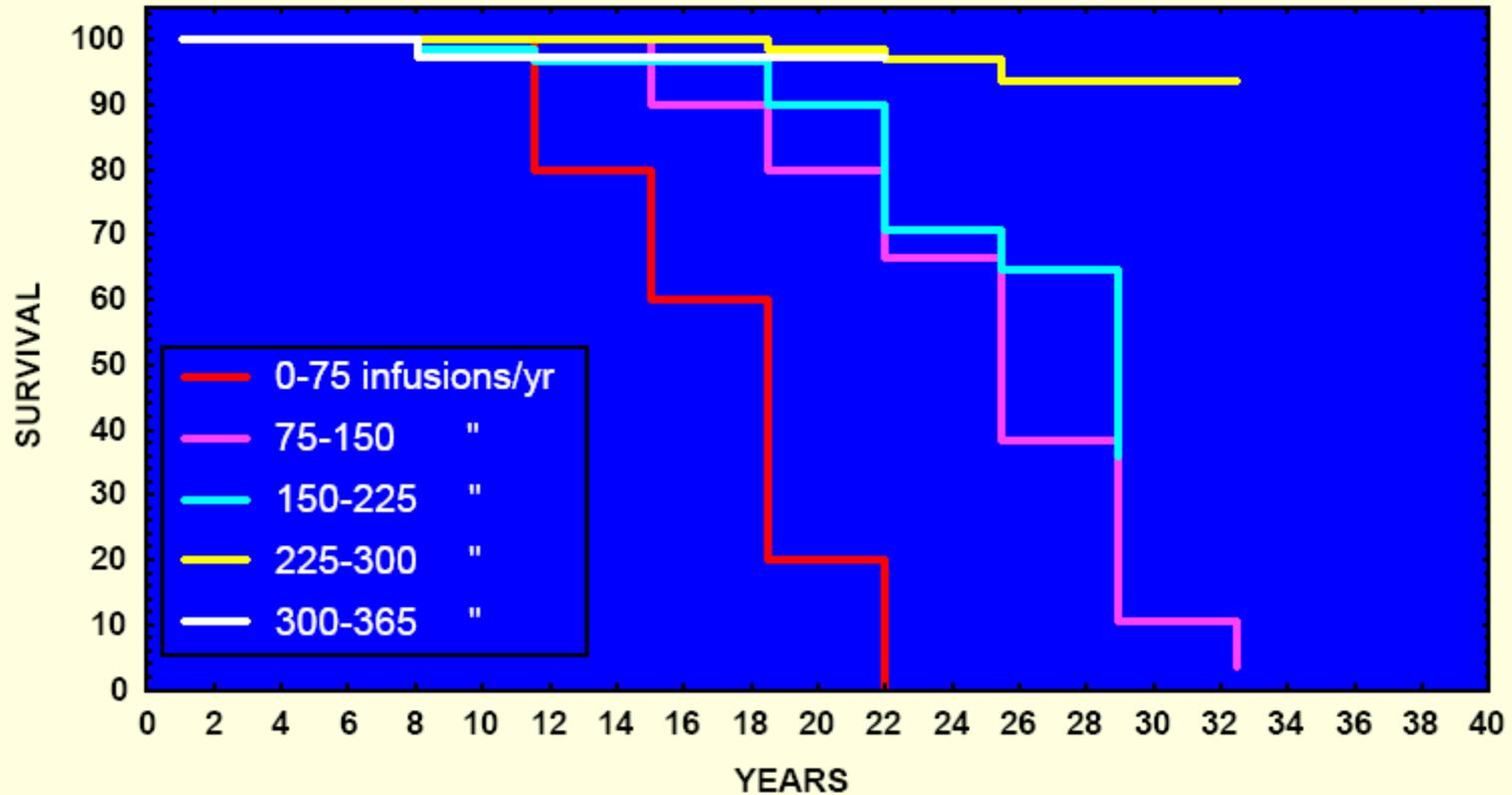
Pankreas

kardiale Komplikationen

- Herzrhythmusstörungen
- Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie
- Plötzlicher Herztod
- **Häufigste Todesursache 50 - 70%**
- 15 – 50% sterben vor dem 35. LJ
- Pat. werden häufig erst spät symptomatisch, z.B. im Rahmen eines Infektes

Compliance

Kaplan-Meier Analysis of Survival in 257 Consecutive Thalassemic Patients
According to the Mean Compliance with s.c. DFO Therapy



Gabutti and Piga, Acta Haematologica. 1996;95:26

kardiale Komplikationen

Diagnostik

Echokardiographie jährl. (ab 10 Jahre.)

EKG jährl. (ab 10 Jahre.)

Langzeit-EKG jährl. (ab 16 Jahre)

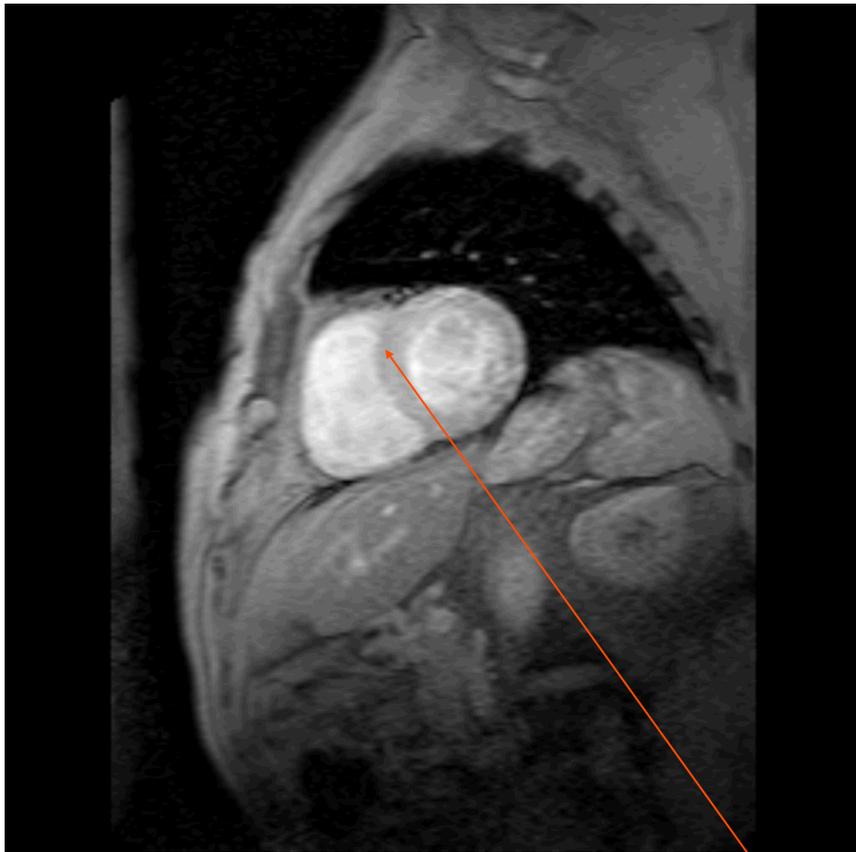
Kardio-MRT (funktionell) jährl. (ab 10 Jahre.)

kardiale Komplikationen

Diagnostik

- Seit 2001 MRT-Messung des Herzeisens mithilfe der Gradienten-Echo-Methode $T2^*$ bzw. $R2^*$ ($1/T2^*$), Relaxationszeit $T2^*$ bzw. die transversale Relaxations-rate $R2^*$ im Septum
- Zusätzlich Funktionsparameter des linken und insbesondere auch des rechten Ventrikels dreidimensional
- **Häufig Rechtsherzversagen bei einer Siderose-bedingten Kardiomyopathie**
- spezialisierte Zentren, standardisierte Bedingungen

MRT Bild des Herzens



Normal: $T2^* = 39$ ms



β -Thal. maj: $T2^* = 9$ ms

**Septum, wenig Artefakte,
homogene Fe-Einlagerung**



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

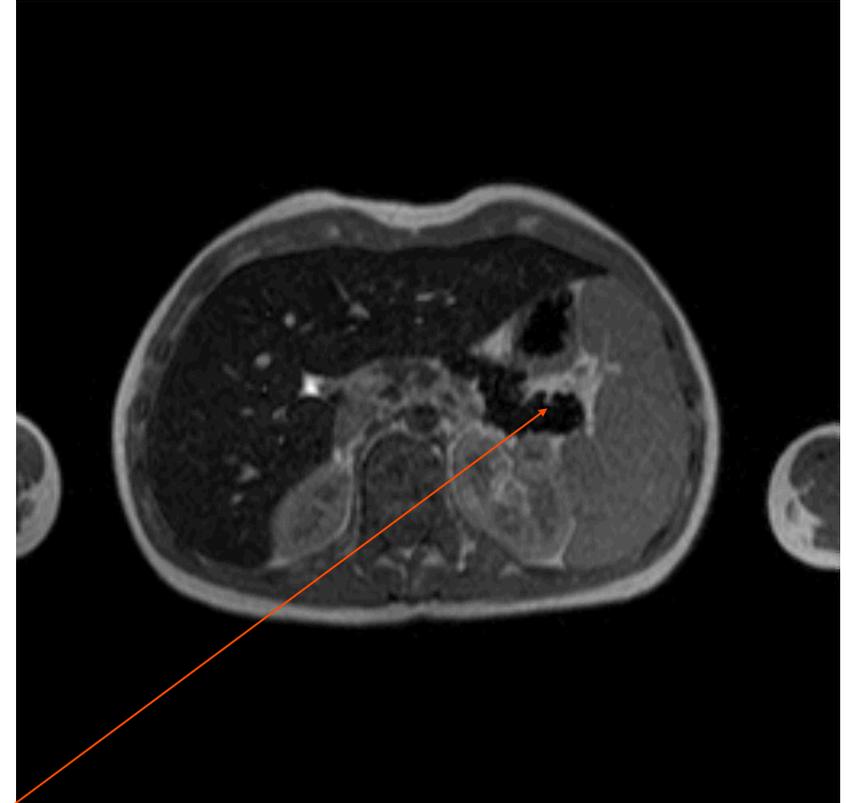
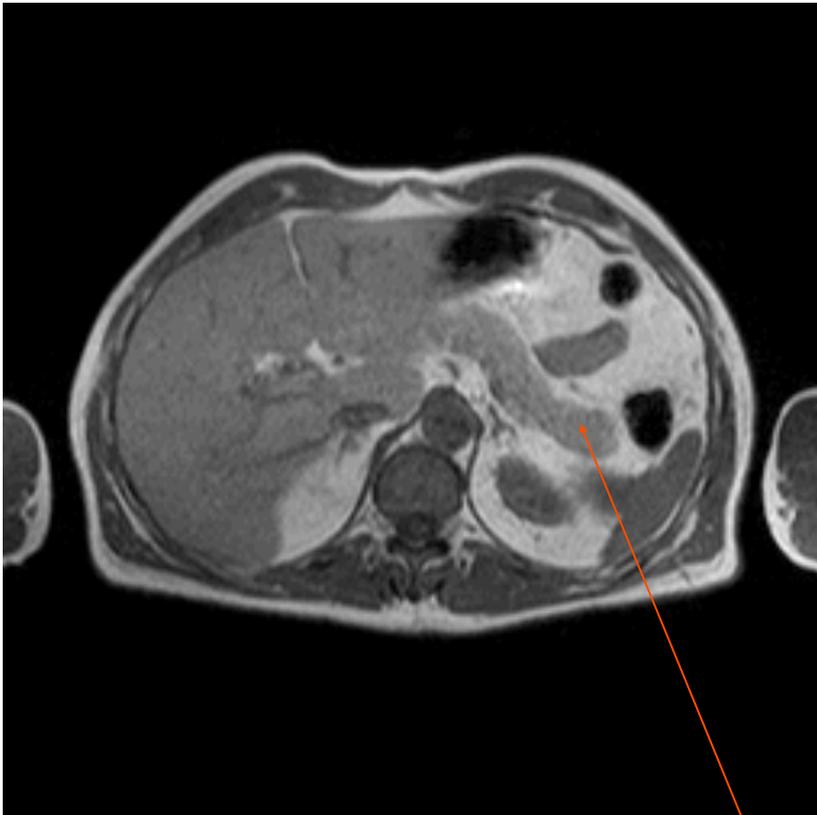
kardiale Komplikationen

Diagnostik



- $T2^* < 10\text{ms}$, Kontrolle nach 3 - 6Mo
- $T2^* 10\text{-}15\text{ms}$, Kontrolle nach 6 – 12 Mo
- $T2^* > 20\text{ms}$, Kontrolle nach 12 Mo

MRT Bild von Leber und Pankreas



Normal: LIC = 180 $\mu\text{g/g}$ -liver

β -Thal.maj.: LIC = 2270 $\mu\text{g/g}$ -liver

Pankreas

J. Yamamura, R. Grosse, et al., Pediatric Blood and Cancer, Oct. 2011
PANCREATIC EXOCRINE FUNCTION AND CARDIAC IRON IN PATIENTS
WITH IRON OVERLOAD AND WITH THALASSEMIA

Kardiale Komplikationen

Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major, Blood 2009

Leila J. Noetzli, Jhansi Papudesi, Thomas D. Coates and John C. Wood

- examined pancreatic and cardiac iron in 131 thalassemia major patients over a 4-year period.
- Cardiac iron ($R2^* > 50$ Hz) was detected in 37.7% of patients and pancreatic iron ($R2^* > 28$ Hz) in 80.4% of patients.
- Pancreatic and cardiac $R2^*$ were correlated ($r^2 = 0.52$), with significant pancreatic iron occurring nearly a decade earlier than cardiac iron.
- A pancreatic $R2^*$ less than 100 Hz was a powerful negative predictor**
- of cardiac iron, and **pancreatic $R2^*$ more than 100 Hz had a positive predictive value of more than 60%.**
- In serial analysis, changes in cardiac iron were correlated with changes in pancreatic iron ($r^2 = 0.33$, $P < .001$), but not liver iron ($r^2 = 0.025$, $P = .25$)

Kardiale Komplikationen

Pancreatic exocrine function and cardiac iron in patients with iron overload and with thalassemia PEDIATRIC BLOOD AND CANCER 2011

Jin Yamamura, Regine Grosse, Andrea Jarisch, Gritta E. Janka, Peter Nielsen, Gerhard Adam, Roland Fischer

- MRI measurements of heart iron, liver iron and pancreatic exocrine function were performed in 44 patients, and pancreatic serum amylase and lipase, respectively.
- A significant correlation was observed between lipase and cardiac $R2^*$ ($p < 10^{-2}$), but not for liver iron.
- ROC analysis (area: 0.88) for detecting patients with cardiac $R2^* > 50 \text{ s}^{-1}$ ($T2^* < 20 \text{ ms}$) by lipase revealed **equal true positive and negative rates of 82 %** at a cut-off level of 19 U/L.
- In conclusion, patients at risk of elevated cardiac iron levels could be identified by the exocrine pancreatic function parameters, lipase and amylase.**

Fallbeispiel:

- 21-jähriger Pat mit sideroblastischer Anämie
- Eisenchelatortherapie mit Desferal®
50mg/kg/d 5 Tage
- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus

Fallbeispiel:

- LIC 10/2010 (Squid): 3,09mg
- CIC 10/2010: T2* 12 ms
- Ferritin ca. 400µg/l
- Exjade mit 20mg/kg/d an 2 Tagen dazu
- 1/2013 im Rahmen eines Infektes
plötzliche kardiale Dekompensation,
NYHA III, Unterschenkelödeme

Fallbeispiel:

- LIC 1/2013 (MRT): 5 mg
- CIC 1/2013: T2* 9,4 ms, EF 9%
- Ferritin ca. 870µg/l
- Ferriprox® 100mg/kg/d, Desferal® 28-42mg/kg/d 24Std s.c.
- Prompte Besserung, keine Ödeme, zunehmende Belastbarkeit

Fallbeispiel:

- LIC 3/2013 (MRT): 2,1 mg
- CIC 3/2013: T2* 10,7 ms, EF 35%
- Ferritin ca. 729µg/l
- Procedere: weiter 24Std Desferal® s.c. und Ferriprox® mit 100mg/kg/d
- Alle 3 Monate Herzeisenmessung, alle 2 Wochen Herz Echo, prä-Transfusions Hb um 10g/dl

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



 HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM