

# JÄRNINLAGRING

IRONOVERLOAD...

# Bakgrund till föreläsningen

Till vår MR-kamera kommer det barn och ungdomar med rubbningar i blodet. De kommer från BONKEN - Barnonkologiska mottagningen (UAS).

Min nyfikenhet väcktes då jag insåg hur viktigt MR kan vara för dessa barn. Även om vi kanske bara har 7 stycken barn som vi följer så känns det viktigt att dessa undersökningar utförs korrekt.

Vi träffar hela familjen och får personlig kontakt.

- Vad är järninlagring?
- Vilka drabbas?
- Symtom
- Behandling
- Diagnostik

# Järn är ett spårämne

- Normalt 4 gram i kroppen, merpart i Hb
- 20 % deponerat i lever, benmärg och mjälte
- Hjälper syretransporten
- Transporterar bort koldioxid

# Olika sjukdomstillstånd

Det finns många sjukdomstillstånd där blodtransfusioner behövs t ex

När man ger upprepade transfusioner kan kroppen ha svårt att göra sig av med järnet om man har rubbningar i blodet

**Pyruvatkinasbrist** – enzym vid glukosbildning

**Sicklecellsanemi** – skador på hemoglobinet cellvägg

# Olika former - Järninlagring

## Hemokromatos

Järnabsorptionen ökar i tunntarmen

Två/tre/flera...genmutationer

Blodtappning/Flebotomi används

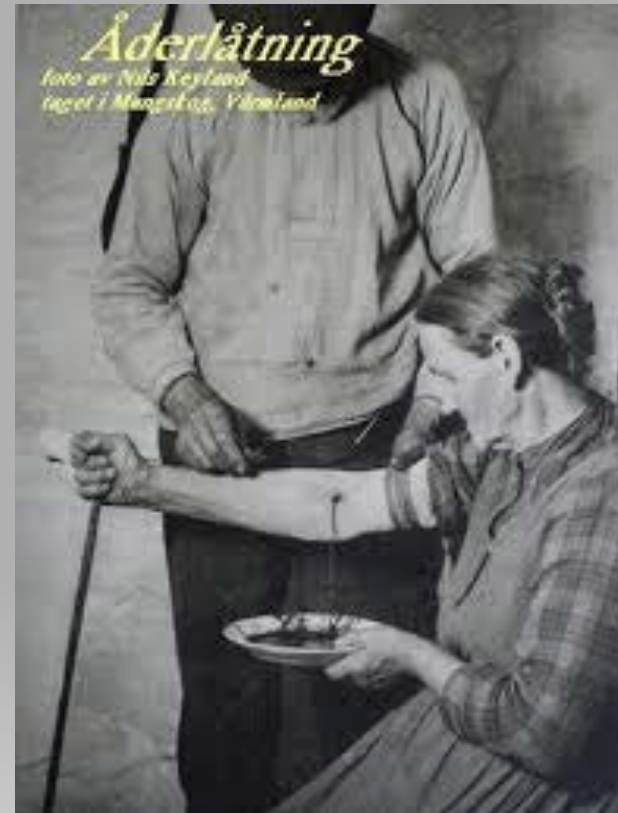
Sekundär hemokromatos pga  
blodtransfusioner

## Hereditär hemolytisk anemi

Minskad produktion av järnhaltiga  
proteinet hemoglobin (Hb)

Onormal uppbyggnad av hemoglobin

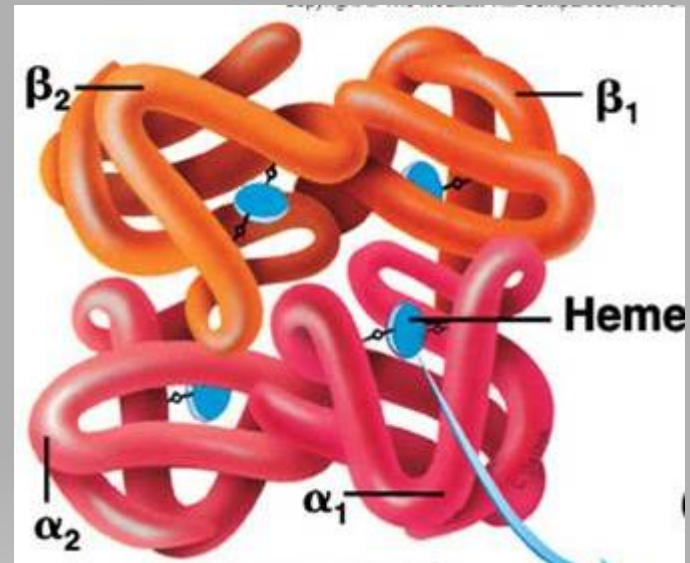
Alfa-thalassemi och Beta-thalassemi är  
två varianter



# Jag tänker rikta in mig på Beta-thalassemi

# Thalassemi

Hemoglobin består av Hemdelen, två Beta-globiner och två Alfa-globiner



Vid Alfa- och Beta-thalassemi är produktionen upphävd, nedsatt eller felbyggt





## **VILKA DRABBAS?**

Beta-thalassemi major är vanligt  
i länderna runt  
Medelhavet och österut  
- 26 000 barn föds varje år

- Namnet Thalassa kommer av ett havsväsen från Antika Grekland



Cypern aug 2013

# THALASSA

# Beta-thalassemi major

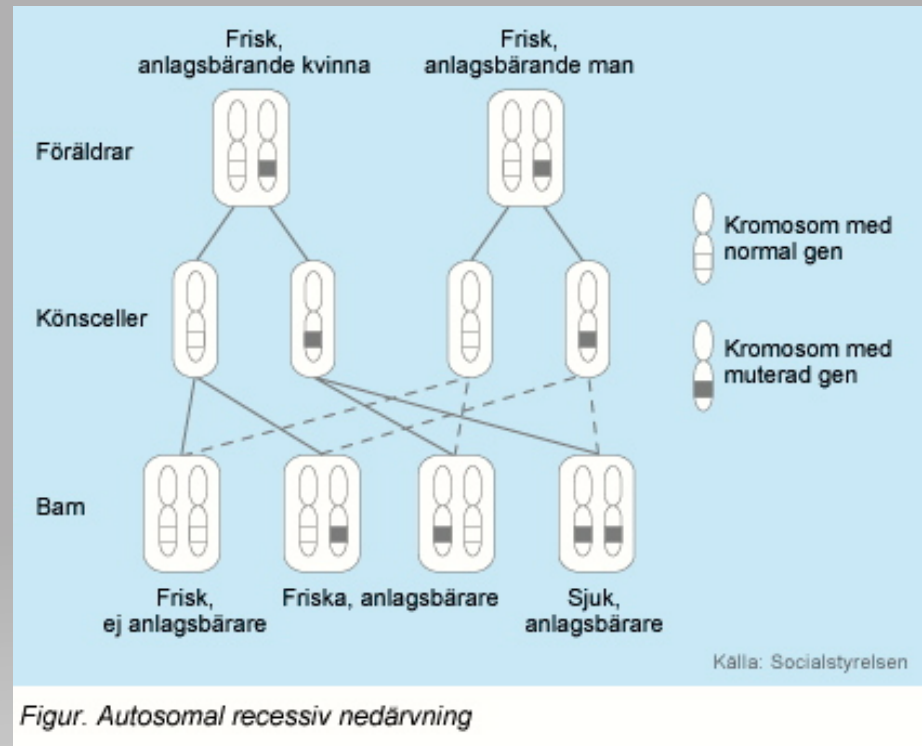
Är autosomt  
recessivt ärftlig

Anlag från båda föräldrarna  
krävs

Flera generationer bort

Fel på Kromosom 11

Finns ca 200 mutationer



# Beta-thalassemi major

Ca 50 patienter i Sverige har svår variant

- Barn under 3 mån ofta symtomfria
- Diagnos med Hb-fraktionering, elektroferes och HPLC
- Genprov

# SYMPTOM om ej behandling

- Bleka, trötta
- Lätt icterus
- Tillväxtretardation
- Hyperplastisk mjärg, osteoporos
- Pseudotumörer i rörben
- Ökad järnupptag i tarm och levercirrhos
- Stor mjälte, expansion av plasmavolym
- Kardiell insufficiens
- Lägre syrgaskonc i blodet – kardiell död

# Beta-thalassemia major

Behandlas med

- Regelbundna blodtransfusioner med koncentrat av röda blodkroppar från mycket tidig ålder var tredje, fjärde vecka livet ut
- Transfusionerna kombineras med behandling som binder järn (*kelering*)
- Stamcellstransplantation

# SpecialistMottagning

- Vid BLODTRANSFUSION  
(Leukocytfattigt erythrocytkoncentrat)

Bastest, prover (t ex Hb och Ferritin) och  
sjuksköterskebedömning

Hb bör ej understiga 95-100 g/L men  
kliniken bestämmer (hur mår patienten?)

Under 70 g/L behandlas alla och mjälten  
tas bort

3 månaderskontroll:

Prover – Hb, Ferritin, Krea, ASAT, ALAT, LD  
Längd, vikt och sitthöjd

1 årskontroll:

25 olika undersökningar/provtagningar  
Tar en hel dag. Avslutas med MR.



# Järnupptag av blodtransfusioner

Ger också komplikationer!

Levercirrhos

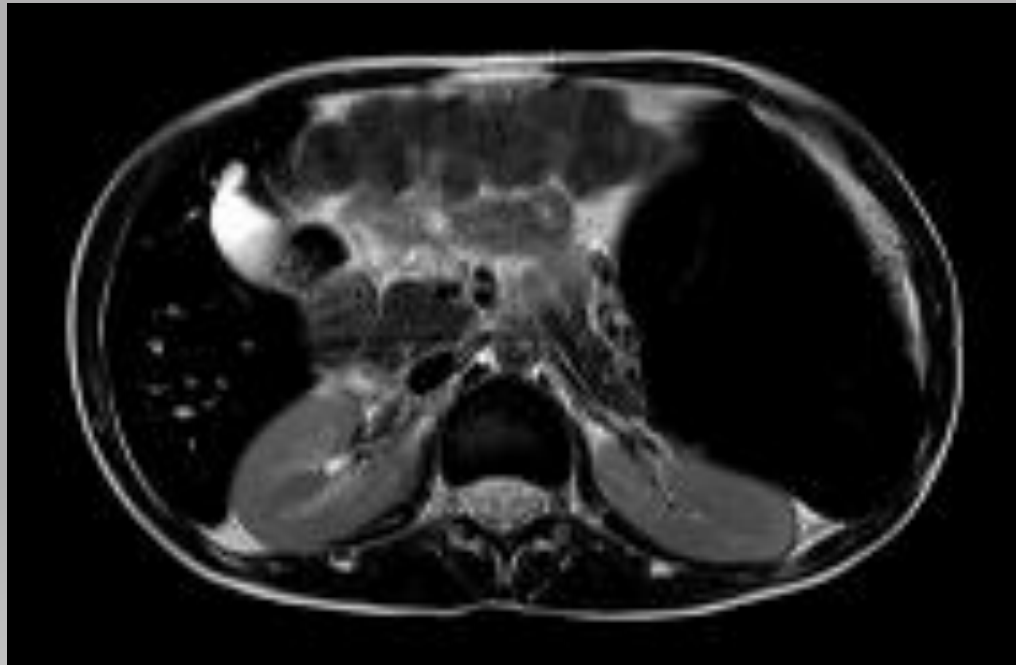
Hjärtarytmi, hjärtsvikt

Diabetes

Sen pubertes

Parastesier (stickningar, domningar)

# När järnnivån i levern är tillräckligt stor lagras järn in i andra organ



# LÄKEMEDEL

- KELATBEHANDLING

Efter WHO's rekommendationer

Bör ges efter 10-15 blodtransfusioner  
alt

Ferritinkoncentration över 1000  $\mu\text{g/L}$   
(avspeglar järndepåernas storlek)

- Från 5 år (I nödfall från 2 år)
- Ger biverkningar (vad är värst?)

# DESFERAL

- INTRAVENÖS eller SUBCUTAN BEHANDLING

Startbehandling

Ges i samband med blodtransfusion

Utsöndras via urin och faeces

Lång erfarenhet – 35 år

Billigt – 25.000 kr + material/år

Bra resultat – patient under uppsikt

Besvärligt för barnet – tar 10-12 tim

Kan bl a ge svullnad i huden, muskel- och ledsmärta

# FERRIPROX och EXJADE

- ORAL BEHANDLING

När DESFERAL ej hjälper eller är kontraindicerad

FERRIPROX tas 3 ggr/dag

15 års erfarenhet – 34.000 kr/år

Lägre compliance. Glömmer...

Utsöndras via urin

Kan ge neutropeni - infektionskänslighet

EXJADE 1 gång/dag

5 års erfarenhet

Dyrt. 5 ggr dyrare än Ferriprox – 156.000 kr

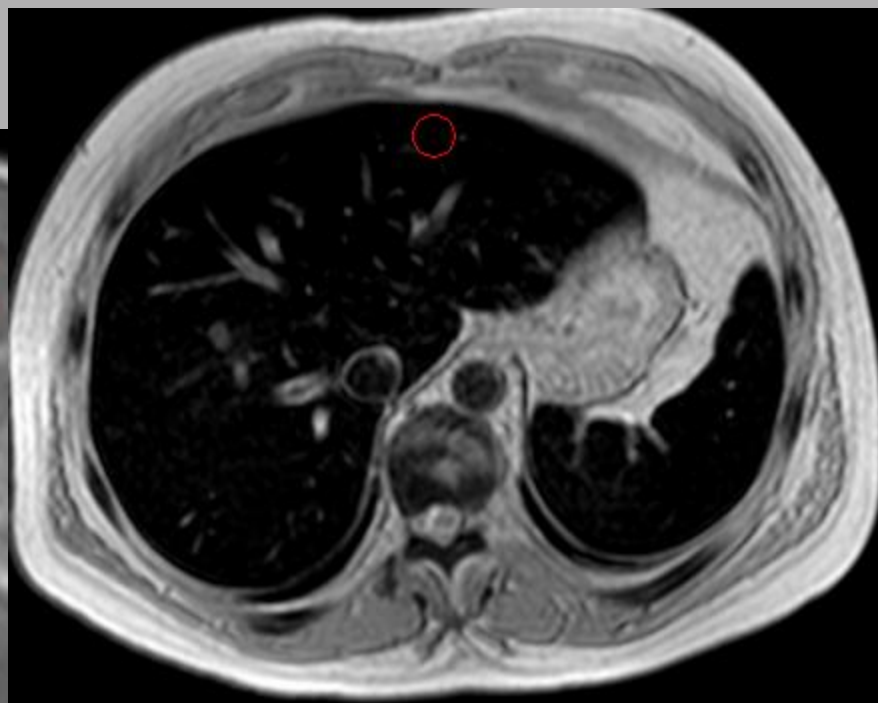
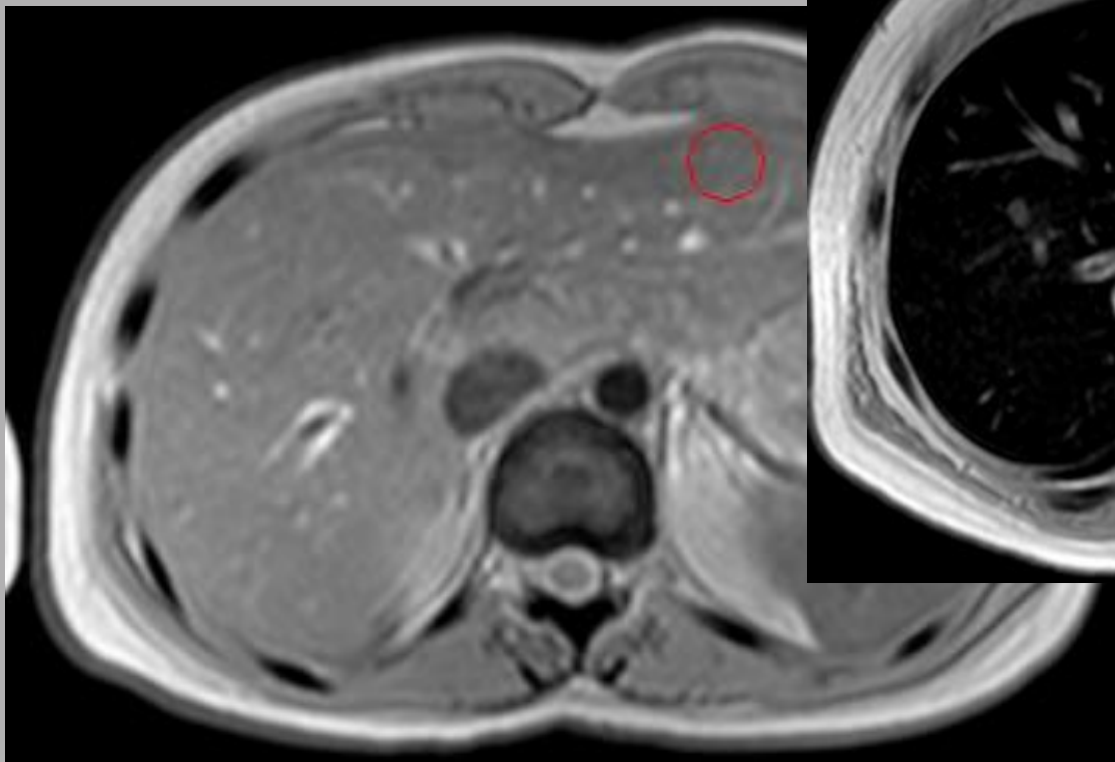
Utsöndras via faeces

Buksmärtor, huvudvärk, kreatininhöjning

# Hematopoetisk stamcellstransplantation

- HSCT är idag det enda som kan bota thalassemi
- Kontakt med transplantationscentra
- Genotypisk identisk familjedonator bäst
- Obesläktad givare andrahandsval
- HSCT ger bäst resultat på välbehandlade

# Svar på behandling



# Komplikationer

Tyvärr förekommer många komplikationer

Dels pga sent insatt behandling, dålig följsamhet av patienten och svårighet att få bra balans mellan blodkonsumtion och kelatbehandling



# DIAGNOSTIK med MRT

MRT körs varje år på svåra fall.  
Annars 2-5 år mellan us

Metoden bör vara

- Kvantitativ (mätbar)
- Reproducerbar (kan upprepas likadant)
- Stabil ( vad gäller sekvenser)
- Passa olika åldrar och patientgrupper

# Hur gör vi?

Järn har superparamagnetiska egenskaper som gör att T2 relaxationen minskar.

Gradientsekvenser är nödvändiga eftersom de är känsliga för inhomogeniteter i organen

En minskad signal gör att levern blir mörkare på bilden.

Vi börjar med kort TE och ökar

# VÅRT NUVARANDE PROTOKOLL

**PHILIPS Achieva 1,5T      Rel.3.2.3**

**Enligt GANDON      0,5T / 1T / 1,5T**  
**Ej 3T**

# VÅRT NUVARANDE PROTOKOLL

## Leverundersökning och Hjärta (om BH)

- LEVER – protokoll – Cardiac spole

Dual/FFE_BH	Cor	Diagnostik
T1/Dual FFE_BH	Tra	Out och In!
T2 TSE_RT	Tra	

GRE T1, GRE PD, GRE T2, GRE T2+, GRE T2++  
Uträkning av Järninlagring

m-FFE

Mätning av T2\*

INFO PAGE		GEOMETRY		CONTRAST	
Total scan duration	00:14.0	Coil selection	SENSE-Cardiac	Scan type	Imaging
Rel. signal level (%)	100	element selection	12345	Scan mode	MS
Act. TR/TE1/delta TE (ms)	250 / 0.67 / 0.8	connection	d	technique	FFE
Scan time / BH	00:14.0	Dual coil	no	Contrast enhancement	no
ACQ matrix M x P	124 x 97	CLEAR	yes	Acquisition mode	cartesian
ACQ voxel MPS (mm)	3.02 / 2.97 / 7.00	body tuned	no	Fast Imaging mode	none
REC voxel MPS (mm)	1.56 / 1.58 / 7.00	FOV RL (mm)	375	Echoes	16
Scan percentage (%)	101.9608	AP (mm)	292.9688	partial echo	yes
Packages	1	FH (mm)	167	shifted echo	no
Min. slice gap (mm)	0	Voxel size RL (mm)	3	TE first	shortest
Max. slices	25	AP (mm)	3	echospaceing	shortest
Act. WFS (pix) / BW (Hz)	0.081 / 2688.2	Slice thickness (mm)	7	flyback	no
Min. WFS (pix) / Max. BW (Hz)	0.080 / 2704.0	Recon voxel size (mm)	1.5625	Flip angle (deg)	45
Min. TR/TE1/delta TE (ms)	237 / 0.67 / 0.77	Fold-over suppression	no	TR	user defined
SAR / whole body	< 19 % / 0.8 W/kg	Reconstruction matrix	240	(ms)	250
Whole body / level	< 0.8 W/kg / normal	SENSE	yes	Halfscan	no
B1 rms [uT]	1.988076	P reduction (AP)	2	Water-fat shift	minimum
PNS / level	79 % / normal	P os factor	1	Shim	auto
Sound Pressure Level (dB)	26.5291	k-t BLAST	no	Fat suppression	no
<b>MOTION</b>		Stacks	1	Water suppression	no
Cardiac synchronization	no	type	parallel	MTC	no
Respiratory compensation	breath hold	slices	17	Research prepulse	no
Max slices per breath hold	25	slice gap	user defined	Diffusion mode	no
User def. breath hold dur.	no	gap (mm)	3	SAR mode	high
Navigator respiratory comp	no	slice orientation	transverse	B1 mode	default
Flow compensation	no	fold-over direction	AP	PNS mode	high
fMRI echo stabilisation	no	fat shift direction	L	Gradient mode	maximum
NSA	1	Minimum number of packages	1	SoftTone mode	no
<b>DYN/ANG</b>		Slice scan order	rev. central		
Angio / Contrast enh.	no	PlanAlign	no		
Quantitative flow	no	REST slabs	2		
Dynamic study	no	shared	yes		
Arterial Spin labeling	no	current	1		
<b>POST/PROC</b>		type	parallel		
Preparation phases	auto	thickness (mm)	60		
Manual Offset Freq.	no	position	head		
MIP/MPR	no	gap	default		
Images	M, no, no, no	Interactive positioning	no		
Autoview image	M	Allow table movement	no		
Calculated images	T2, no, no, no	<b>OFFC/ANG</b>			
T2* delay (ms)	100	Stacks	1		
		Stack Offc. AP (P=+mm)	-65.58528		

MOTION	
Cardiac synchronization	no
Respiratory compensation	breath hold
Max slices per breath hold	25
User def. breath hold dur.	no
Navigator respiratory comp	no
Flow compensation	no
fMRI echo stabilisation	no
NSA	1
DYN/ANG	
Angio / Contrast enh.	no
Quantitative flow	no
Dynamic study	no
Arterial Spin labeling	no
POST/PROC	
Preparation phases	auto
Manual Offset Freq.	no
MIP/MPR	no
Images	M, no, no, no
Autoview image	M
Calculated images	T2, no, no, no
T2* dipvalue (ms)	100
Reference tissue	Liver
Preset window contrast	soft
Reconstruction mode	real time
Save raw data	no
Hardcopy protocol	no
Ringing filtering	default
Geometry correction	default

type	parallel
slices	17
slice gap	user defined
gap (mm)	3
slice orientation	transverse
fold-over direction	AP
fat shift direction	L
Minimum number of packages	1
Slice scan order	rev. central
PlanAlign	no
REST slabs	2
shared	yes
current	1
type	parallel
thickness (mm)	60
position	head
gap	default
Interactive positioning	no
Allow table movement	no
OFFC/ANG	
Stacks	1
Stack Offc. AP (P=+mm)	-65.58528
RL (L=+mm)	-5.267559
FH (H=+mm)	-30.83946
Ang. AP (deg)	0
RL (deg)	0
FH (deg)	0.6550012

MTC	
Research prepulse	no
Diffusion mode	no
SAR mode	high
B1 mode	default
PNS mode	high
Gradient mode	maximum
SoftTone mode	no

**Väldigt lätt att läsa eller hur?!**

# Hjärta

Järninlagringsekvenserna på hjärtat är ej validerade än

Ställer krav på patienten att kunna hålla andan

- **HJÄRTA – protokoll – Cardiac spole**

CINE 2ch, SA, 4ch

Planeringsbilder

QF Aorta, Pulmonalis

Flöden

bFFE SA, 4ch

Funktion

mTFE diastoliskt, systoliskt

T2\* / mapping

T1 BB SA

Myokardsignal

T2 BB SA

Myokardsignal



# EFTER UNDERSÖKNINGEN på levern

Vi laddar in GRE-sekvenserna i  
Dim-View (som läser Dicom-format)

Lägger manuellt in fem ROI  
(tre i lever och två i muskel)

- Skrifer mätvärden och överför till

- GANDON som gör kalkylen  
<http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/EN/HemoCalc15.html>

**GANDON**

### Liver iron quantification by MRI (1.5 Tesla)

**Patient:**

Type in the mean values of MR signal given by ROIs, up to three for the liver and one or two for the paraspinal muscles. Do not put decimal values, measure is not so precise !

TR / TE / FA*	Liver (1)	Liver (2)	Liver (3)	Muscle (1)	Muscle (2)
T1 : GRE 120 / 4 / 90°	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
PD : GRE 120 / 4 / 20°	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
T2 : GRE 120 / 9 / 20°	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
T2+ : GRE 120 / 14 / 20°	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
T2++ : GRE 120 / 21 / 20°	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

Use Internet Explorer if this function is not working with your web browser

**Warning !**

This algorithm calculates liver iron concentration (LIC) from every MR sequence and then try to select the most appropriate result. Check the different values to validate the automatic selection.

Usually the various LIC are close. However:

- in case of slight overload, 40 - 100 µmol/g, accuracy is better with the most sensitive MR sequences which are selected to give the result. Less sensitive MR sequences (T1 and PD) underestimate the overload.
- in case of moderate overload, 100 - 200 µmol/g, sensitives sequences (T2 and T2+) are saturated and underestimate the concentration. Less sensitive MR sequences (T1 and PD) are then more precise,
- in case of major overload, less sensitive sequences become also saturated when the LIC is above 300 µmol/g.

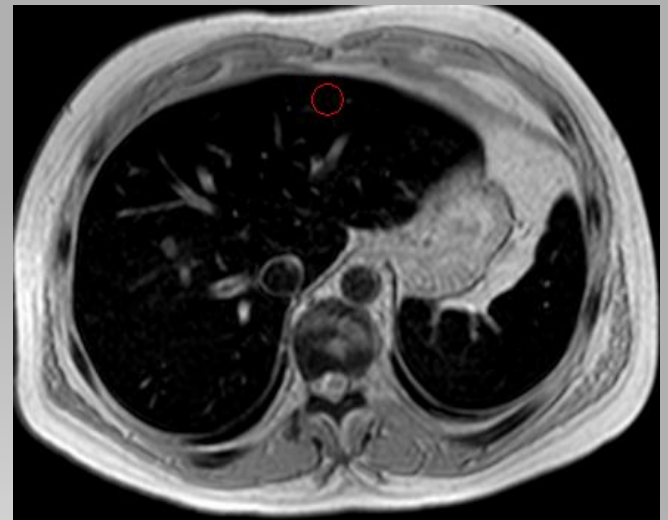
Updated: November 26, 2003

# PDF

Vi gör en  
patientbunden PDF  
med Gandonresultat

och tre leverbilder  
med ROI utsatt

Skickar allt till Pacs



# Svaret

Klinikerna får ett svar på

Järninlagring utifrån

Gandon/"Rennes universitets" uträkning

T2\* i ms

vänsterkammarmfunktion i % och

om det finns tecken på järninlagring i  
hjärtat eller ej

# FerriScan

Ny metod där man skickar iväg sina bilder för mätning.

Bygger på samma metod som vi kör men bilder tas under andning (2 min/sekvens) vilket ger rörelseoskärpa.

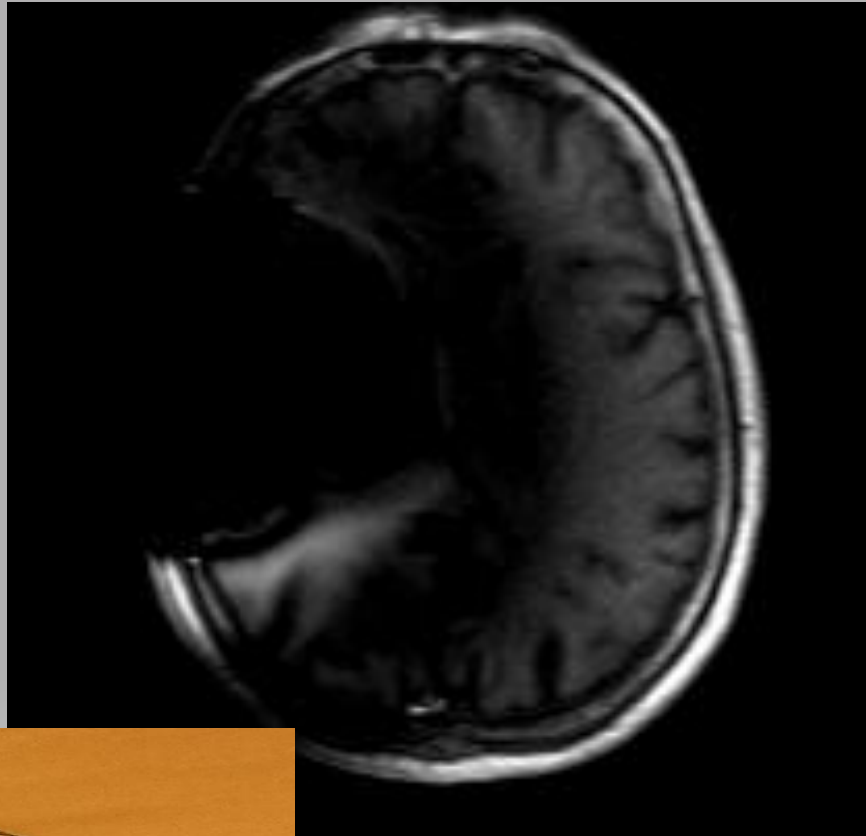
Avgift för klinik både för undersökning och utvärdering från FerriScan.

# Veta mer?

- Mini-vårdprogram för thalassemi\_MAS
- Socialstyrelsen
- ResonanceHealth / FerriScan

# Som avslutning

Vill jag bara visa vad lite metall kan göra...





- TACK för visat intresse