

Nieuwe tijden: de MRI als gouden standaard bij ijzerstapeling

Role of MRI in iron overload

drs. A.J. van Vuren¹, prof. dr. T. Leiner², dr. E.J. van Beers³

SAMENVATTING

Transfusie-afhankelijke thalassemie, niet-transfusie-afhankelijke thalassemie, sikkelcelziekte en andere zeldzamere erfelijke anemieën kennen elk een specifiek patroon van ijzerstapeling. T2*-MRI van lever en hart zijn de onderzoeken van eerste keuze om de mate van ijzerstapeling in deze organen te bepalen. Basale kennis over deze technieken en de uitkomstmaten is essentieel om het vervolgbeleid te bepalen. De MRI-uitkomsten vormen de basis in het diagnostisch proces, de behandeling en follow-up van ijzerstapeling. Er zijn richtlijnen beschikbaar voor screening en behandeling van ijzerstapeling bij patiënten met transfusie-afhankelijke β -thalassemie. Niet-transfusie-afhankelijke erfelijke anemieën kenmerken zich door een ander patroon van ijzerstapeling, daardoor zijn de richtlijnen van transfusie-afhankelijke thalassemie niet volledig sluitend voor de andere erfelijke anemieën. Kennis van de verschillende mechanismen van ijzerstapeling is essentieel om een individueel screenings- en behandelbeleid op te stellen.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:309-18)

SUMMARY

Transfusion-dependent thalassemia, non-transfusion-dependent thalassemia, sickle cell disease and other rare hereditary anemias are each characterized by a specific pattern of iron overload. Cardiac and hepatic T2* MRI are the non-invasive standard of reference for diagnosing iron overload in these organs. Basic knowledge of the MRI technique and outcome reports is required to determine follow-up. Currently, these two MRI measurements of liver and heart form the basis for screening, treatment and follow-up of iron overload. There are guidelines available for screening and treatment of iron overload in transfusion dependent thalassemia. Non-transfusion dependent hereditary anemias are characterized by different patterns of iron overload, therefore the guidelines of transfusion-dependent thalassemia will not provide full coverage for the screening procedures in all forms of hereditary anemias. Knowledge about the distinct mechanisms of secondary hemochromatosis is essential to determine an individual screening strategy.

INLEIDING

Ijzerstapeling bij erfelijke anemieën is grofweg onder te verdelen in twee categorieën:

1. Ijzerstapeling ten gevolge van frequente bloedtransfusies. Het model hiervoor is de transfusie-afhankelijke thalassemie (TDT), en;
2. Ijzerstapeling ten gevolge van een (ineffectieve) erytropoëse of chronische hemolyse met een toegenomen erytropoëse,

waarbij een laag hepcidine leidt tot een toegenomen intestinale ijzerabsorptie en vrijkomen van ijzer uit het reticulo-endotheliale systeem. Het model hiervoor is niet-transfusie-afhankelijke thalassemie (NTDT).

THALASSEMIE

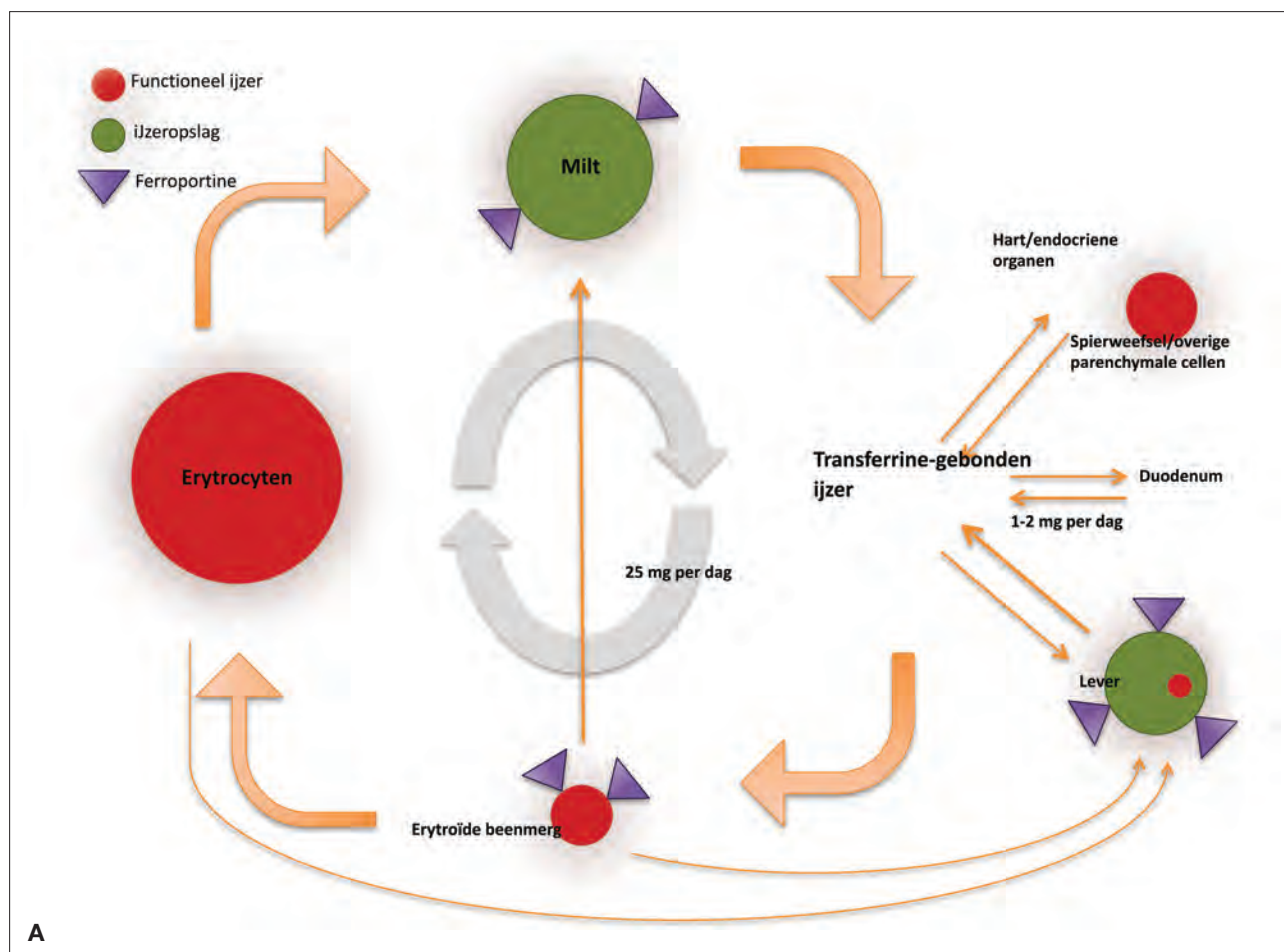
Thalassemie wordt veroorzaakt door een kwantitatief verminderde synthese van veelal structureel normaal gevormde α - of

¹arts-onderzoeker, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, ²radioloog, Divisie Beeld, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, ³hematoloog, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. A.J. van Vuren, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Huispost C01.425, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 84 50, e-mailadres: a.j.vanvuren@umcutrecht.nl

Financiële ondersteuning: geen gemeld. Belangenconflict: geen gemeld.

Trefwoorden: hemoglobinopathie, ijzerstapeling, MRI

Keywords: hemoglobinopathy, iron overload, MRI



FIGUUR 1. Schematische weergave van de ijzerstromen onder verschillende omstandigheden. **A.** IJzercyclus onder fysiologische omstandigheden. **B.** IJzercyclus bij frequente bloedtransfusies. **C.** IJzercyclus bij laag hepcidine.

β -globineketens. Een disbalans tussen de α - en β -ketens leidt tot apoptose van erytroblasten in het beenmerg. In een poging dit verlies van voorlopercellen te compenseren, vindt expansie plaats van de erythropoëse. Het netto gevolg is een fors toegenomen maar ineffektieve erythropoëse. Het spectrum van thalassemie is onder te verdelen in transfusie-afhankelijke anemie (veelal thalassemie major) en transfusie-onafhankelijke anemie (veelal thalassemie intermedia).¹

IJZERBELASTING

Onder fysiologische omstandigheden (zie *Figuur 1A*) bestaat er geen manier om ijzer actief uit te scheiden. De opname van ijzer is dan ook strikt gereguleerd, waarbij het hormoon hepcidine een sleutelrol speelt. Hepcidine reguleert ferroportine, het eiwit dat ijzer in de circulatie brengt vanuit erythrocyten, hepatocyten en het reticulo-endotheliale systeem. Bij erfelijke anemieën worden ontregelingen gezien van de fysiologische ijzerregulatie. Het ontstaan en de invloeden van deze ontregelingen worden toegelicht in de volgende paragrafen. Hart, lever en endocriene organen zijn in het bijzonder vat-

baar voor de gevolgen van ijzerstapeling. Stapeling kan leiden tot hartfalen, aritmie, levercirrose met verhoogd risico op hepatocellulair carcinoom en endocriene problemen, waaronder hypogonadisme, hypothyroïdie, osteoporose, hypoparathyroïdie en diabetes. De mate van ijzerstapeling en onttrekking verschilt tussen organen. IJzerstapeling ontstaat veelal eerst in de lever en later in het hart. Maar hepatogene stapeling is geen voorwaarde voor stapeling in andere organen.^{2,3}

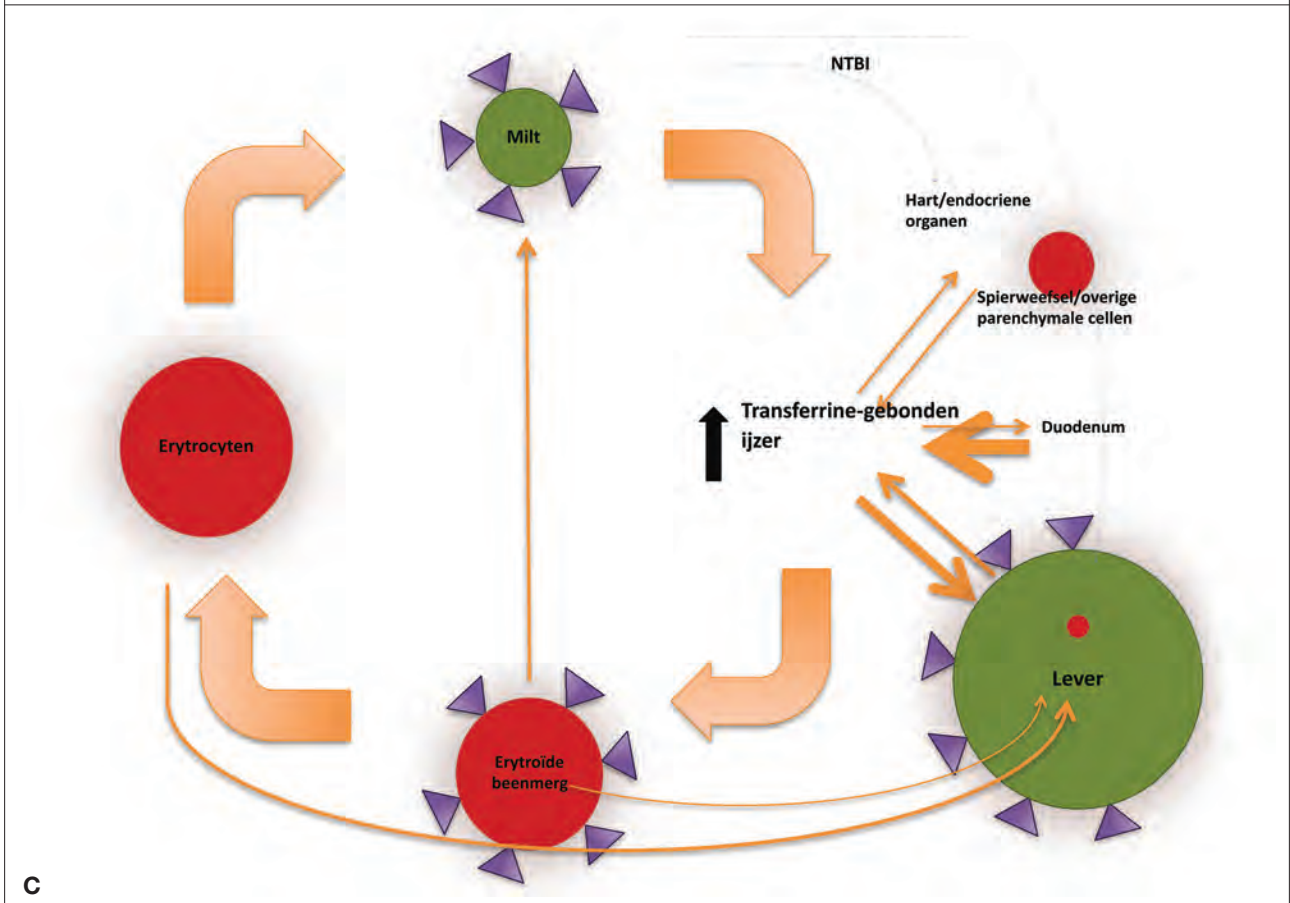
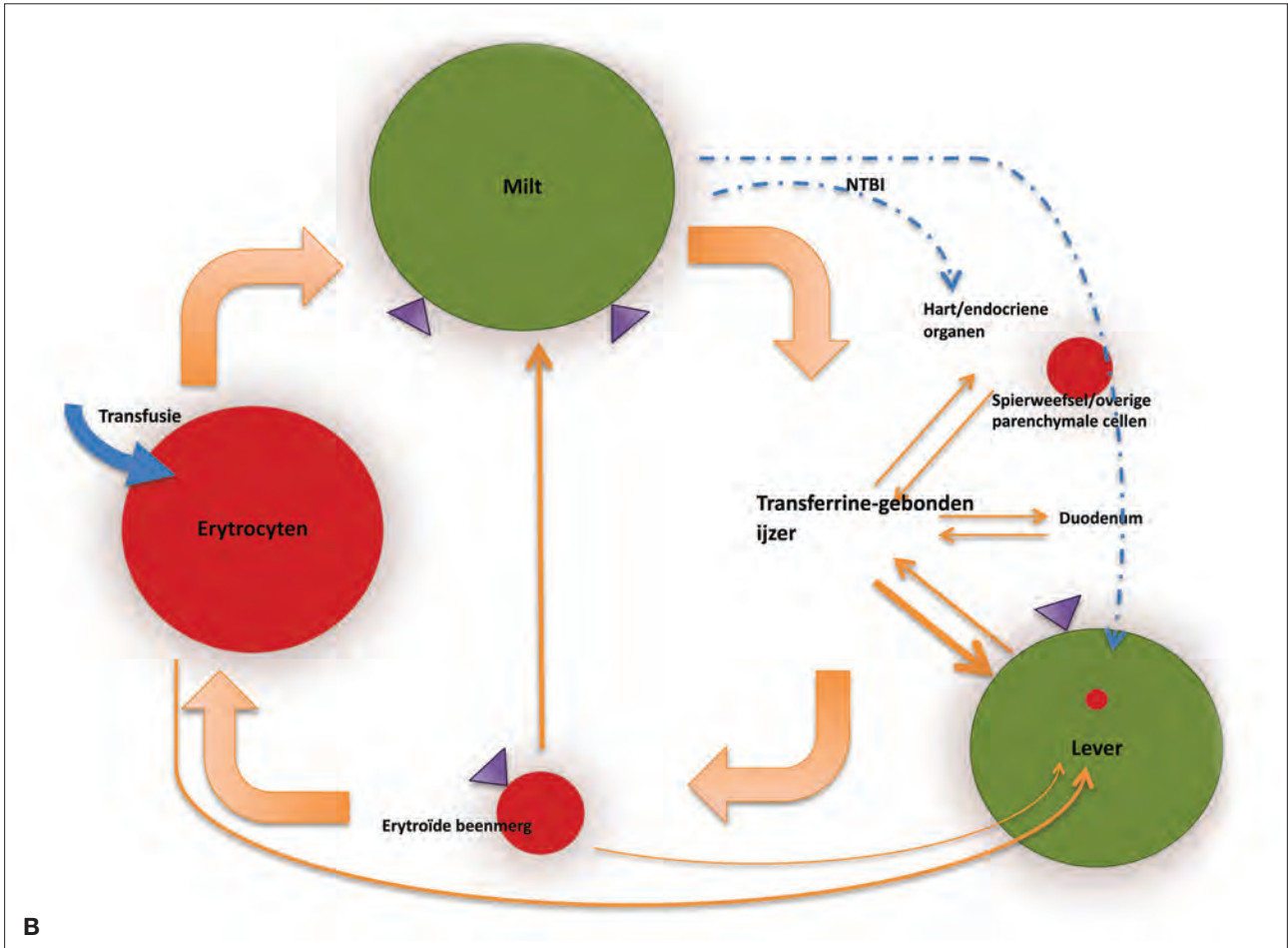
We focussen in dit overzichtsartikel op erfelijke anemieën en de rol van MRI in detectie van ijzerstapeling. Aanwijzingen voor het voorschrijven van chelatietherapie vallen buiten het bestek van dit overzicht.

ERFELIJKE ANEMIEËN EN PATRONEN VAN IJZERSTAPELING

TRANSFUSIE-AFHANKELIJKE THALASSEMIE

Mechanisme

TDT-patiënten zijn veelal vanaf lage leeftijd transfusie-afhankelijk. Transfusies leiden tot hogere hemoglobinewaarden,



verbetering van kwaliteit van leven, vermindering van de inefficiënte erythropoëse en extramedullaire erythropoëse, en minderen het optreden van trombose, pulmonale hypertensie en hartfalen.^{4,5}

De bloedtransfusies geven een forse ijzerbelasting: één eenheid erythrocytenconcentraat bevat 200-250 milligram ijzer. Transfusies starten in het eerste levensjaar; de transfusiefrequentie ligt bij een volwassen patiënt op omstreeks 2-4 eenheden per vier weken.⁶ De getransfundeerde erythrocyten worden gefagocyteerd door de macrofagen van het reticulo-endotheliale systeem. Hierdoor komt labiel ijzer vrij in de circulatie dat aan transferrine bindt.¹ Als de maximale transferrinesaturatie is bereikt (bij waarden vanaf 70-85%), zal 'non-transferrin bound iron' (NTBI) persisteren. NTBI passeert gemakkelijk de celmembraan van hepatocyten, cardiale myocyten en cellen van endocriene organen. Labiel ijzer in de cel leidt tot vorming van reactieve zuurstofmoleculen, deze dragen bij aan cellulaire disfunctie, apoptose en necrose.^{1,7} De snelheid van het stapelen van ijzer is bij TDT sterk afhankelijk van het aantal bloedtransfusies. Uitgaande van 26 eenheden bloed per jaar, bij een volwassene van 70 kilogram, zou transfusie per jaar resulteren in een toename van de ijzerstapeling in de lever, uitgedrukt als de 'liver iron content' (LIC), van omstreeks 8 mg Fe/g droog gewicht (dw).⁸ Een LIC-waarde >7 mg Fe/g dw heeft een voorspellende waarde voor het optreden van ijzergelateerde complicaties. Een LIC >15 mg Fe/g dw is voorspellend voor gevorderde leverfibrose, mortaliteit en een verhoogd risico op cardiale pathologie.⁹ Een schematisch figuur van de ijzerstromen bij frequente transfusies is weergegeven in *Figuur 1B*.

Morbiditeit

Vanuit historisch oogpunt is cardiale ijzerstapeling de meest belangrijke klinische presentatie van ijzerstapeling bij TDT. Studies van de laatste decennia hebben laten zien dat 67% van de thalassemie major (TM)-patiënten overleed aan hartziekte door ijzerstapeling. Cardiale ijzerstapeling kan leiden tot hartfalen, pulmonale hypertensie en aritmie met plots overlijden.¹⁰

De cardiale sterfte is aanzienlijk afgenomen door verbeterde diagnostiek en behandeling van ijzerstapeling. TDT is over de laatste decennia veranderd van een fatale ziekte op lage leeftijd naar een chronische ziekte met mogelijkheid tot langdurige overleving. Het is nu mogelijk om de mate van ijzerstapeling nauwkeurig te volgen met behulp van MRI-technieken. De T2*-MRI-waarde wordt gebruikt om de mate van cardiale ijzerstapeling vast te stellen, en daarmee de kans op het ontwikkelen van complicaties te schatten en de behandeling met ijzerchelatie te sturen. Het relatieve risico bij TM op het ontwikkelen van hartfalen bij een cardiale T2*-waarde

<10 ms (afgezet tegen >10 ms) is maar liefst 160. Hartfalen trad op bij 47% van de patiënten met een T2* <6 ms binnen 1 jaar en aritmie werd gezien bij 14%.¹¹

De afgenomen sterfte aan cardiale complicaties maakt dat sterfte door levercomplicaties ten gevolge van ijzerstapeling relatief toeneemt, waaronder mortaliteit door hepatocellulair carcinoom.^{1,12} Vaak is dit een samenspel van ijzerstapeling en chronische virale hepatitis. Uit prognostisch oogpunt is adequate behandeling van virale hepatitis daarom essentieel.¹³ De incidentie van de endocriene complicaties is, net als de cardiale pathologie, afgenomen door intensievere controles en chelatie. Hypogonadotroop hypogonadisme is de meest voorkomende endocriene morbiditeit. De helft van de TM-patiënten had in studies een onvolledige puberteitsontwikkeling; er is enige verbetering over de afgelopen jaren.³ Concluderend is TDT het model voor transfusie-afhankelijke ijzerstapeling. Diagnostiek en behandeling leidt tot dalende sterftecijfers, met name door reductie van de cardiale ijzerstapeling.

NIET-TRANSFUSIE-AFHANKELIJKE THALASSEMIE

Mechanisme

Ijzerstapeling bij patiënten met NTDT volgt een ander patroon dan bij TDT. Ijzer stapelt hoofdzakelijk in de lever; myocardiale stapeling is zeldzaam. Ijzerstapeling vindt plaats door hepcidinesuppressie secundair aan ineffectieve erythropoëse. Bij patiënten met NTDT die geen transfusies krijgen kan deze erythropoëse veel sterker zijn toegenomen dan bij patiënten met TDT. Stimulatie van de erythropoëse leidt tot erytroferronproductie door erytroblasten. Erytroferron remt de hepcidineproductie.¹ Een schematische afbeelding van de ijzerstromen bij een laag hepcidine is weergegeven in *Figuur 1C*.

Morbiditeit

De meest voorkomende complicaties bij NTDT zijn osteoporose, extramedullaire hematopoëse, hypogonadisme, pulmonale hypertensie, leverziekte en ulcera cruris.^{1,5} De stapeling van ijzer verloopt trager. De opname van ijzer uit de voeding is toegenomen tot 3-10 mg per dag (1-3 g per jaar). In klinisch onderzoek met NTDT-patiënten werd een gemiddelde jaarlijkse toename van de LIC gezien van omstreeks 0,5 mg Fe/g dw.¹⁴ Niet-gecheleerde adolescenten hebben een gemiddelde LIC van 7-15 mg/g dw. Het is onbekend bij welke LIC-waarde het afkappunt ligt voor ontwikkelen van morbiditeit. Onderzoek heeft wel aangetoond dat bij NTDT-patiënten die nooit ijzerchelatie hebben gehad met LIC-waarden vanaf ongeveer 3 tot 5 mg Fe/g dw meer morbiditeit aanwezig is.^{15,16}

Ook bij NTDT-patiënten is het optreden van fibrose, levercirrose en hepatocellulair carcinoom een toenemend pro-

bleem. Langere overleving, en daardoor langdurigere expositie aan ijzer, speelt een rol.¹⁵ De relatie die wordt gezien tussen ijzerstapeling en vasculaire uitkomsten (veneuze trombose, pulmonale hypertensie en stille cerebrale infarcten) is pas recent beschreven. Of er een causale rol bestaat voor ijzerstapeling in de pathogenese is onbekend. Wel is bekend dat NTBI bij NTDT-patiënten oxidatieve schade en endotheelactivatie veroorzaakt. Ook is aangetoond dat ijzer een rol speelt in de pathogenese van diverse vasculaire aandoeningen bij niet-thalassemiepatiënten.^{17,18}

Concluderend is NTDT het model voor ijzerstapeling door verhoogde intestinale ijzerabsorptie bij een toegenomen (ineffectieve) erythropoëse. Het spectrum van complicaties is anders dan bij TDT. Leverpathologie staat op de voorgrond. Verder is ijzerstapeling geassocieerd met vasculopathie.

SIKKELCELZIEKTE

Mechanisme

De rol van transfusies in ijzerstapeling bij patiënten met sikkelcelziekte (SCD) zal naar verwachting kleiner worden door nieuwe inzichten en behandelmogelijkheden. De TWITCH-studie heeft hierin een belangrijke rol gespeeld: hydroxyurea (oraal 20 mg/kg per dag) is gelijkwaardig gebleken aan chronische transfusies in primaire preventie van cerebrale ischemie bij kinderen met SCD.¹⁹ Bij SCD-patiënten wordt een verlaagde hepcidine-ferritineratio gezien, vergelijkbaar met NTDT-patiënten en lager dan bij gezonde vrijwilligers. De ineffektieve erythropoëse en verhoogde erythrocyten-turnover spelen hierin een belangrijke rol. Het relatief lage hepcidine zorgt ervoor dat de intestinale ijzerabsorptie toeneemt en daarmee bijdraagt aan ijzerstapeling.^{20,21} Intravasculaire hemolyse zorgt echter voor een subsequent verlies van ijzer via de nieren. Derhalve is de prevalentie van ijzerstapeling bij patiënten met SCD die geen transfusies hebben gehad verwaarloosbaar.

Morbiditeit

Het is lastig om morbiditeit door ijzerstapeling te onderscheiden van orgaanschade door andere complicaties bij SCD. Geschat wordt dat ijzer verantwoordelijk is voor 11% van de overlijdens bij SCD.^{22,23} Klinisch relevante extrahepatische ijzerstapeling is zeldzaam: bij 2,5% van de chronisch getransfundeerde patiënten met SCD is sprake van ijzergerelateerde cardiomyopathie en ook endocriene verstoringen zijn zeldzaam.

Het is niet geheel opgehelderd welke factoren bepalend zijn voor de beduidend lagere extrahepatische ijzerstapeling. Transferrinesaturaties en NTBI zijn lager bij SCD met een transfusiehistorie dan bij TM bij eenzelfde mate van ijzerstapeling in de lever.²⁴ Dit kan een rol spelen, aangezien het

met name het NTBI is dat in de extrahepatische organen stapelt. Ijzerdistributie bij SCD wordt ook beïnvloed door hemolyse en optreden van ischemie, hetgeen onder meer leidt tot opname van heem in hepatocyten.²⁰

De overleving van patiënten met SCD neemt toe, en daarmee ook de expositie aan ijzer. Dit maakt dat meer aandacht nodig is voor het optreden van de langetermijneffecten van ijzerstapeling.²⁵

Concluderend vormen de complicaties van ijzerstapeling een groeiende zorg bij de afnemende groep SCD-patiënten die worden getransfundeerd.

OVERIGE ERFELIJKE ANEMIEËN

Diamond-Blackfan-anemie (DBA), congenitale dyserythropoetische anemie, pyruvaatkinasedeficiëntie (PKD) en overige zeldzame aandoeningen.

Mechanisme/morbiditeit

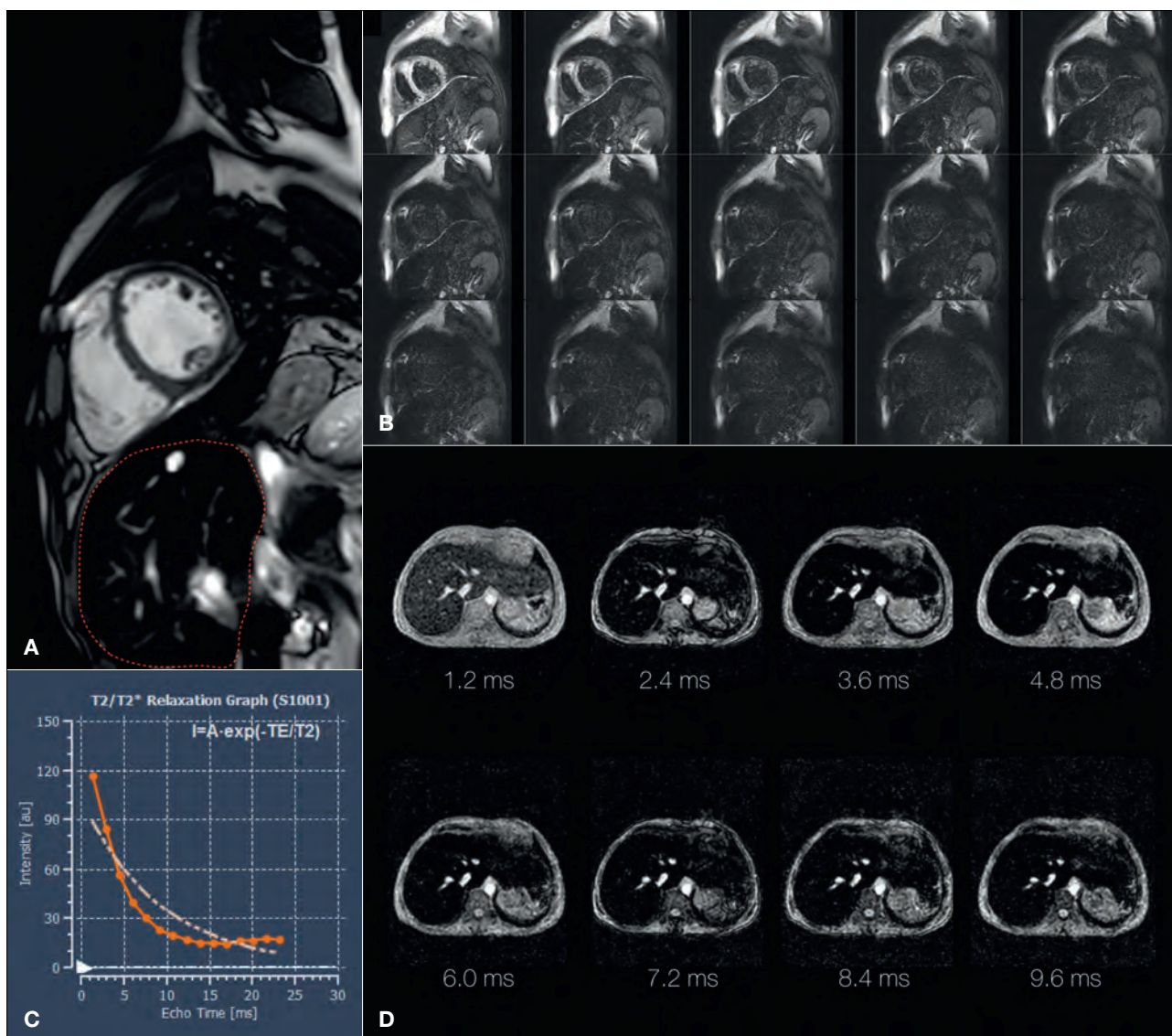
Er is slechts beperkte kennis over ijzerstapeling bij deze ziektebeelden.² Recent gepubliceerde resultaten van de internationale 'PKD Natural History Study', een studie met ruim 200 PKD-patiënten, laat zien dat bij meer dan 80% van de patiënten hepatogene ijzerstapeling aanwezig is.²⁶

Bij transfusie-afhankelijke DBA wordt extrahepatische ijzerstapeling op lagere leeftijd en frequenter gezien dan bij TDT. De hypoplasie van de late erythroïde voorlopers speelt bij DBA een sleutelrol in de genese van NTBI door een laag verbruik van ijzer gebonden aan transferrine.²⁷ Drieëntwintig procent van de overlijdens in de 'DBA American Registry' is gerelateerd aan ijzerstapeling.²⁸ Recent gepubliceerde resultaten van 100 patiënten met een vorm van erfelijke, hemolytische anemie uit het Hagaziekenhuis, Amsterdam UMC, locatie AMC, en het UMC Utrecht laten zien dat ijzerstapeling ook voorkomt bij ongetransfundeerde patiënten met PKD, sferocytose en G6PD.²⁹

Kortom, de schaarse gegevens die beschikbaar zijn over ijzerstapeling bij de overige erfelijke anemieën laat zien dat ijzerstapeling ook daar meer aandacht behoeft.

HET MONITOREN VAN IJZERSTAPELING SERUMFERRITINE

Het serumferritine (SF) is een goedkope methode om het ijzergehalte te vervolgen. De toepasbaarheid is echter beperkt: het is een indirecte maat voor de ijzeropslag, een acutefase-eiwit, en heeft een niet-lineaire relatie met hogere ijzerconcentraties. Bij de interpretatie moet rekening worden gehouden met de onderliggende aandoening. Bij NTDT is het hepcidine onderdrukt, leidend tot ijzerdepletie van de macrofagen en daarmee een relatief laag SF in verhouding tot het lichaamsijzer. Bij SCD kan het SF tot meerdere weken na een crisis



FIGUUR 2. IJzerstapeling bij een 29-jarige man, zonder symptomatologie, met een transfusie-afhankelijke β -thalassemie. De MRI werd verricht om de mate van ijzerstapeling in het hart en de lever te bepalen. In figuur **A** - verricht om de hartfunctie te bepalen - is al te zien dat sprake is van ijzerstapeling in de lever (rood omlijnd), omdat deze een zeer lage signaalintensiteit heeft. Normaal gezien heeft de lever een signaalintensiteit die vergelijkbaar is met die van het myocard. Figuur **B** toont de opnamen die worden gebruikt voor het bepalen van de mate van ijzerstapeling in het myocard. Er zijn 15 korte-as-opnamen gemaakt met steeds langere echotijden. Hierdoor neemt de signaalintensiteit van het myocard steeds verder af. De exacte mate van ijzerstapeling wordt afgeleid door voor elke afzonderlijke echotijd de signaalintensiteit van het myocard te meten en hier een exponentiële curve doorheen te fitten die dit verval wiskundig beschrijft (**C**). Hiermee kan de $T2^*$ -waarde in het myocard worden bepaald. Bij deze patiënt was de $T2^*$ -waarde 5,1 ms (ernstige ijzerstapeling; normaalwaarde: >20 ms). De meting van ijzerstapeling in de lever volgens de methode van Universiteit van Rennes is weergegeven in figuur **D**. De ijzerconcentratie in het leverparenchym bedraagt $348 \mu\text{mol/g}$ leverweefsel (normalwaarde: $<36 \mu\text{mol/g}$). Zie tekst voor meer detail.

verhoogd zijn.³⁰ Ferritine is vooral geschikt om het ijzer te monitoren tussen twee MRI-metingen in. Bij een geplande MRI over twee jaar en een zeer snelle en consistente stijging van het ferritine kan worden besloten de MRI te vervroegen. Voor het detecteren van ijzerstapeling adviseren we naast ferritine ook de transferrinesaturatie te gebruiken. Transfer-

rienesaturatie helpt bij relatief lage ferritinewaarden. Een transferrinesaturatie lager dan 45% maakt ijzerstapeling bij een laag ferritine onwaarschijnlijk.

LEVERBIOPT

Het leverbiopt is lange tijd beschouwd als de gouden stan-

daard voor het bepalen van de LIC. De sampling-variabiliteit, door een inhomogene verdeling van het ijzer over de lever, is echter hoog en de procedure invasief. Dit maakt het onderzoek ongeschikt voor reguliere follow-up. De MRI-relaxometrie is superieur gebleken in de bepaling van de LIC en vormt de nieuwe gouden standaard.³¹

MRI

MRI maakt op een non-invasieve manier follow-up van ijzerstapeling in organen mogelijk. Lever, hart en eventueel andere organen kunnen in één sessie in beeld worden gebracht, zodat snel een duidelijk beeld ontstaat van de mate van ijzerstapeling in verschillende organen. Toepasbaarheid van MRI van de hypofyse en pancreas om ijzerstapeling vast te stellen wordt nog onderzocht en heeft vooralsnog geen duidelijke plaats in de dagelijkse klinische praktijk. De mate van ijzerstapeling in de milt kan helpen bij de diagnostiek naar zeldzame oorzaken van primaire hemochromatose.³²

MRI-TECHNIEK

In de MRI-scanner worden patiënten blootgesteld aan een sterk homogeen magnetisch veld. In de aanwezigheid van dit sterke magneetveld oriënteren waterstofprotonen zich parallel aan het magneetveld. Met behulp van diverse pulssequenties kan vervolgens contrast worden gegenereerd tussen diverse weke delen. De signaalintensiteit van verschillende weefsels hangt af van de gekozen pulssequentie. Voor detectie van ijzer is met name T2* ('T2-ster')-beeldvorming belangrijk. T2* is de relaxatietijd en wordt gegeven in milliseconden (ms). Met T2*-metingen wordt gekeken naar lokale magneetveld-inhomogeniteit, die toeneemt als functie van de hoeveelheid ijzerstapeling. Soms wordt ook gebruikgemaakt van de term R2*. R2* is gedefinieerd als 1/T2* en is de relaxatiesnelheid. Er is een omgekeerd evenredig verband tussen de T2*-relaxatietijd MRI en de hoeveelheid ijzerstapeling in de lever en het hart; hoe korter de T2*-tijd, hoe ernstiger de ijzerstapeling. Een cardiale T2*-relaxatietijd van >20 ms wordt als normaal gezien. Een T2*-relaxatietijd tussen 10-20 ms wordt gezien als milde tot matige ijzerstapeling en een T2*-relaxatietijd <10 ms wordt gerapporteerd als ernstige myocardiale ijzerstapeling. Voor een uitvoerige beschrijving van de technische aspecten verwijzen wij naar de artikelen van Chu et al. en Chavhan et al.^{33,34}

MRI IN DE PRAKTIJK

MRI van het hart en de lever voor de detectie van ijzerstapeling kan op elk modern MRI-apparaat gemakkelijk worden uitgevoerd. In principe zijn er twee mogelijke technieken voor MRI van de lever: 1) het meten van signaalintensiteitsratio's (SIR) tussen de lever en de paravertebrale spieren, en

2) het meten van de T2*-relaxatietijd. De eerste methode is makkelijker uitvoerbaar, maar de laatste methode heeft de voorkeur, omdat deze nauwkeuriger is. In het hart wordt alleen gebruikgemaakt van T2*-metingen.

Kwantificatie van ijzerstapeling in de lever

Het meest gebruikte protocol voor kwantificatie van leverijzerstapeling is dat van de Universiteit van Rennes uit Frankrijk. Scanprotocollen voor de meeste moderne MRI-apparaten alsmede nabewerkingssoftware kunnen gratis van deze website worden gedownload.³⁵ Naast de methode van de Universiteit van Rennes is er ook een commercieel beschikbare methode onder de naam FerriScan.³⁶ Deze methode is een zogenoemde 'cloud-service' waarbij de MRI-beelden volgens een door de fabrikant geleverd protocol worden opgenomen, waarna de beelden moeten worden opgestuurd. De fabrikant stuurt vervolgens een rapport met de metingen retour. Per patiënt wordt een vast bedrag in rekening gebracht. Zowel de Franse als de commerciële methode maken gebruik van dezelfde onderliggende principes, maar de Franse methode is niet door de FDA goedgekeurd.

Kwantificatie van myocardiale ijzerstapeling

T2*-relaxometrie dient bij voorkeur plaats te vinden op een veldsterkte van 1.5T, omdat de techniek bij deze veldsterkte uitvoerig is gevalideerd bij proefdieren, en ex- en in-vivo-experimenten met histologische validatie.³⁷ De T2*-tijd wordt berekend door het meten van de signaalintensiteit in het myocardiale septum of de lever bij verschillende echotijden. Uit het signaalverval bij toenemende echotijden kan op een eenvoudige manier de T2* worden berekend (zie *Figuur 2*). De tijd die nodig is voor het maken van MRI hart in aanvulling tot de lever is zeer beperkt. Het is dus de vraag of het niet praktischer is om bij alle patiënten die voor MRI-LIC-meting komen ook een T2* van het hart te verrichten. Voor praktische informatie verwijzen wij naar de beschrijving van Westwood.³⁸

PERIODIEKE BEELDVORMING NAAR IJZERSTAPELING

Er is vooralsnog geen Nederlandse richtlijn beschikbaar die aanwijzingen geeft voor de inzet van de MRI ter detectie en follow-up van ijzerstapeling bij erfelijke anemieën, met uitzondering van SCD. Onderstaande aanwijzingen schetsen een kader, gebaseerd op de beschikbare internationale richtlijnen. Een Nederlandse richtlijn wordt verwacht eind 2019.

TRANSFUSIE-AFHANKELIJKE THALASSEMIE

Er zijn ten minste zes richtlijnen beschikbaar die een uitspraak doen over de MRI bij TDT-patiënten, naast aanbevelingen

uit andere publicaties.^{4,39-45}

Bij jonge kinderen wordt het risico van sedatie ten tijde van MRI afgewogen tegen de kans op de aanwezigheid van ernstige ijzerstapeling. De eerste MRI wordt geadviseerd rond 5-8 jaar, omdat het dan meestal lukt de kinderen zonder sedatie stil te laten liggen.^{4,40,42,45} Bij jongere kinderen wordt initieel alleen gescreend met SF-bepalingen.⁴²

Alle richtlijnen onderstrepen het belang van het verrichten van een MRI lever en hart.^{4,40-45} De frequentie is afhankelijk van de mate van ijzerstapeling die wordt vastgesteld en varieert gering tussen de richtlijnen. In principe vinden beide onderzoeken (MRI lever en hart) jaarlijks plaats. Bij een stabiele LIC-waarde 3-7 mg Fe/g dw of een stabiele cardiale T2*-waarde >20 ms kan tweejaarlijkse controle worden overwogen.^{42,43} Bij een snelle daling van de LIC-waarde, of waarden <3 mg Fe/g dw tijdens chelatietherapie, LIC-waarde >15 mg Fe/g dw of T2*-waarde <10 ms bestaat er een indicatie voor een controle-MRI na 6-12 maanden.^{42,43}

NIET-TRANSFUSIE-AFHANKELIJKE THALASSEMIE

Ook voor NTDT zijn er meerdere richtlijnen en andere publicaties die aanbevelingen doen voor de beeldvormende diagnostiek naar ijzerstapeling. Ook hier zijn verschillen aan te wijzen tussen de richtlijnen.^{4,17,42,46,47} Alle richtlijnen onderstrepen het belang van de MRI in diagnostiek naar ijzerstapeling.

De eerste bepaling van de LIC wordt geadviseerd vanaf 10-jarige leeftijd.^{4,17,42,46} Over het interval van de follow-up is geen consensus tussen de richtlijnen, variërend van 1-5 jaar, mede afhankelijk van de uitslag van de eerste bepaling.^{4,42,46} SF en transferrinesaturatie kunnen ondersteunend zijn in het bepalen van de frequentie van follow-up. Een SF-concentratie <800 ng/ml geeft een lage kans op aanwezigheid van ernstige ijzerstapeling, maar sluit dit niet uit.⁴⁶

Significante cardiale ijzerstapeling bij NTDT is zeer zeldzaam. MRI van het hart kan worden overwogen bij oudere patiënten met ernstigere ijzerstapeling; waarbij een leeftijd hoger dan 20 jaar wordt genoemd.^{42,46} Een eerdere bepaling kan worden overwogen bij toediening van meer dan drie transfusies per jaar.⁴² Het interval van follow-up wisselt tussen 2-5 jaar, afhankelijk van de aanwezigheid van cardiale ijzerstapeling.

SIKKELCELZIEKTE

Het wordt sterk aanbevolen door de 'US National Institutes of Health Guidelines' om ijzerstapeling te behandelen bij SCD-patiënten.⁴⁸ Seriele LIC-bepalingen worden aanbevolen bij patiënten met een chronisch transfusieschema; specifieke richtlijnen voor monitoring en streefwaarden worden echter niet aangereikt.⁴⁸ De Nederlandse richtlijn voor SCD adviseert bij patiënten die geen chronisch transfusiebeleid hebben

een MRI-T2* te verrichten als meer dan 20 'top-up' erytrocytenconcentraten zijn gegeven (www.hematologienederland.nl). Een punt van aandacht is de grote variabiliteit van SF bij SCD. LIC-waarden zijn daarom noodzakelijk om therapie te vervolgen. De cardiale MRI kan worden ingezet bij significante hepatogene ijzerstapeling (LIC >15 mg Fe/g dw), een aanbeveling gebaseerd op expertopinie.^{20,25}

OVERIGE ERFELIJKE ANEMIEËN

Er zijn voor de overige zeldzamere anemieën geen specifieke richtlijnen. Aanbevelingen worden overgenomen van TDT voor transfusie-afhankelijke en NTDT voor transfusie-onafhankelijke patiënten. Bij DBA en PKD komt al op lagere leeftijd significante extrahepatische stapeling voor bij zowel transfusie-afhankelijke en onafhankelijke patiënten. Dit dient te worden meegenomen in het individuele screeningsbeleid. Tot er meer bekend is adviseren wij te overwegen eenmalig een MRI te verrichten, tenzij er overduidelijk geen sprake is van ijzerstapeling. Uit recent gepubliceerd onderzoek naar het optreden van ijzerstapeling bij patiënten met zeldzame, erfelijke anemie uit het Amsterdam UMC, Hagaziekenhuis en UMCU lijkt een SF-concentratie <500 ng/ml met een serumtransferrinesaturatie <45% de aanwezigheid van matige en ernstige ijzerstapeling uit te sluiten.⁴⁹

CONCLUSIE

MRI heeft verschillende voordelen boven het vaststellen van ijzerstapeling door middel van biopsie of op basis van serumferritine. Periodiek vervolgen van de patiënten met een erfelijke anemie 'at risk' voor ijzerstapeling door middel van T2*-MRI van de lever en het hart is de nieuwe standaard voor de klinische praktijk. De uitslag kan worden gebruikt om de chelatietherapie te sturen. Het diagnostisch schema en de streefwaarden van chelatietherapie zijn afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie van ijzerstapeling.

REFERENTIES

1. Taher AT, et al. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. In: Tallman MS, McCrae KR, Smith S, Crowther MA, editors. Hematology 2017. American Society of Hematology Education Program. 59th ASH Annual Meeting and Exposition. 1st ed.; 2017, 265-71.
2. Quinn CT, et al. MRI measurements of iron load in transfusion-dependent patients: implementation, challenges, and pitfalls. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(5):773-80.
3. Borgna-Pignatti C, et al. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol* 2011;4(3):353-66.
4. Sayani FA, et al. Hemolytic anemia. *ASH-SAP*. 6th ed.: American Society of Hematology; 2016, 139-83.
5. Taher AT, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-92.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 IJzerstapeling is geassocieerd met toegenomen morbiditeit bij patiënten met transfusie-afhankelijke en onafhankelijke erfelijke anemieën.**
- 2 Beoordeling van de ijzerstatus door middel van MRI is een essentieel onderdeel van de behandeling van erfelijke anemieën, transfusieafhankelijk en transfusieonafhankelijk.**
- 3 T2*-MRI van hart en lever vormen de nieuwe standaard bij het screenen en vervolgen van patiënten met risico op ijzerstapeling.**
- 4 Er zijn geen uniforme richtlijnen voor streefwaarden van ijzerstapeling voor alle erfelijke anemieën, kennis van het onderliggende patroon van ijzerstapeling is essentieel voor het vaststellen van een individueel diagnostisch schema.**

6. Weidlich D, et al. Healthcare costs and outcomes of managing beta-thalassemia major over 50 years in the United Kingdom. *Transfusion* 2016;56(5):1038-45.
7. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366(4):348-59.
8. Angelucci E, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343(5):327-31.
9. Telfer PT, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000;110(4):971-7.
10. Walker JM. Thalassaemia major and the heart: a toxic cardiomyopathy tamed? *Heart* 2013;99(12):827-34.
11. Kirk P, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120(20):1961-8.
12. Thomas AS, et al. A decade follow-up of a thalassemia major (TM) cohort monitored by cardiac magnetic resonance imaging (CMR): significant reduction in patients with cardiac iron and in total mortality. *Blood* 2010;116:1011.
13. Dessi C, et al. Thalassaemia major between liver and heart: where we are now. *Blood Cells Mol Dis* 2015;55(1):82-8.
14. Taher AT, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassaemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012;120(5):970-7.
15. Musallam KM, et al. Non-transfusion-dependent thalassemsias. *Haematologica* 2013;98(6):833-44.
16. Musallam KM, et al. Evaluation of the 5 mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51(1):35-8.
17. Musallam KM, et al. Iron overload in beta-thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol* 2013;20(3):187-92.
18. Musallam KM, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassaemia intermedia. *Haematologica* 2011;96(11):1605-12.
19. Ware RE, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10019):661-70.
20. Porter J, et al. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:447-56.
21. Fertrin KY, et al. Hepcidin production in ineffective erythropoiesis and chronic hemolysis: insights on the crosstalk between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood* 2011;118(21):346.
22. Darbari DS, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006;81(11):858-63.
23. Perronne V, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J* 2002;3(1):56-60.
24. Walter PB, et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol* 2006;135(2):254-63.
25. Coates TD, et al. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol* 2017;177(5):703-16.
26. Van Beers EJ, et al. Iron overload is highly prevalent in all disease severity states in pyruvate kinase deficiency (PKD). *Blood* 2016;128(22):2430.
27. Porter JB, et al. Mechanisms of plasma non-transferrin bound iron generation: insights from comparing transfused diamond blackfan anaemia with sickle cell and thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2014;167(5):692-6.
28. Lipton JM, et al. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(5):558-64.
29. Van Straaten, et al. Organ involvement occurs in all forms of hereditary haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2018 5 Sep [Epub ahead of print].
30. Taher AT, et al. Defining serum ferritin thresholds to predict clinically relevant liver iron concentrations for guiding deferasirox therapy when MRI is unavailable in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Br J Haematol* 2015;168(2):284-90.
31. Wood JC, et al. Liver MRI is more precise than liver biopsy for assessing total body iron balance: a comparison of MRI relaxometry with simulated liver biopsy results. *Magn Reson Imaging* 2015;33(6):761-7.
32. Pietrangelo A. Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Haematologica* 2017;102(12):1972-84.
33. Chu WC, et al. MRI of cardiac iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2012;

- 36(5):1052-9.
34. Chavhan GB, et al. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics* 2009;29(5):1433-49.
35. Iron and fat quantification, 2018. Te raadplegen via <https://imageded.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/quantif.php>. Bekeken op 21 maart 2018.
36. Ferriscan® – MRI measurement of liver iron concentration, 2018. Te raadplegen via <http://www.resonancehealth.com/products/ferriscan-mri-measurement-of-liver-iron-concentration.html>. Bekeken op 21 maart 2018.
37. Messroghli DR, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19(1):75-017-0389-8.
38. Westwood MA. How I do thalassaemia. Te raadplegen via http://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/how_i_do_thalassaemia.pdf. Bekeken op 16 september 2018.
39. Musallam KM, et al. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassaemia major. *Acta Haematol* 2013;130(2):64-73.
40. Cappellini MD, et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia, 3rd Edition (2014). 2014.
41. Children's hospital & research center Oakland. Standards of care guidelines for thalassaemia, 2012. Te raadplegen via <http://thalassaemia.com/Treatment-guidelines-1.aspx#gsc.tab=0>. Bekeken op 3 april 2018.
42. Yardumian A, et al. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK, 3rd Edition (2016). United Kingdom Thalassaemia Society. Te raadplegen via <http://ukts.org/standards/>. Bekeken op 3 april 2018.
43. Ho PJ, et al. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias. *Intern Med J* 2011;41(7):516-24.
44. Sayani F, et al. Guidelines for the clinical care of patients with thalassaemia in Canada. Anemia Institute for Research and Education, 2009. Te raadplegen via http://www.thalassaemia.ca/wp-content/uploads/Thalassaemia-Guidelines_LR.pdf. Bekeken op 3 april 2018.
45. Angelucci E, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassaemia major and related disorders. *Haematologica* 2008;93(5):741-52.
46. Taher A, et al. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). 2013.
47. Ben Salah N, et al. Revisiting beta thalassaemia intermedia: past, present, and future prospects. *Hematology* 2017;22(10):607-16.
48. Yawn BP, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312(10):1033-48.
49. Van Straaten S, et al. Iron overload in patients with rare hereditary hemolytic anemia: evidence based suggestion on whom and how to screen. *Am J Hematol* 2018 Aug 13 [Epub ahead of print].

ONTVANGEN 17 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 11 JULI 2018.