

Raualadestushaiguste hindamine MRT-uuringul

Jaan Katus

2018 Tartu

Raud organismis

- Normipärane rauda jaotumine organismis
 - Kokku 3000 - 4000 mg
 - Hemoglobiin vere punarakkudes 2500 mg
 - Muud rauda sisaldavad valgud (müoglobiin, tsütokroomid jt) 400 mg
 - Transferriin plasmas 3 – 7 mg
 - Rauda talletus (ferritiin, hemosideriin) 0 – 1000 mg
- Päevane suukaude rauakogus on 10 – 20 mg
 - Imendub 1 – 2 mg

Ainevahetus

- Raua imendumine on hästi kontrollitud
- Raua eritumiseks ei ole eraldi mehhanismi
- Raud imendub proksimaalses duodenumis
 - Ferroportiin – transmembraanne valk
 - Heptsidiin – regulaator
 - Transferriin - transpordiks
- Maksas on raud hepatotsüütides ja Kupfferi makrofaagides

Hemokromatoos

- Raua ladestumine organismis on süsteemne probleem
 - Kõrge rauasisaldus plasmas
 - Ladestumine parenhümatooorganites ferritiini ja hemosideriinina
- Sümptomid on mittespetsiifilised ja tekitavad aegamööda
- Algav haigus on diagnoositav juhuleiuna laboratoorselt või pildiliselt
- Raua liig organismis põhjustab mitmete organite kahjustust
 - Maksa kahjustus
 - Müokardi kahjustus
 - Pankrease, hüpofüüsi kahjustus
 - Põrna kahjustus
 - Neerude kahjustus
- Raua liig avaldub esimesena maksas

Klassifikatsioon

- Primaarne e geneetiline
 - Pärilik hemokromatoos
- Sekundaarne e eksogeenne raua liig
 - Korduvad vereülekanded
 - Talasseemiad
 - Sirprakulised aneemiad

Pärilik hemokromatoos

- Kõige sagedasem autosoom-retsessiivne haigus valgel rassist
- *HFE* geeni mutatsioon (tüüp 1)
 - Heterosügootide sagedus 10%
 - Homosügootide sagedus 0,3%
 - Madal penetrantsus
- Liigne raua imendumine soolestikust
- Väsimus, jõuetus, liigesvalud, maksa- ja südameprobleemid
- Klassikaline triaad: tsirroos, pronksjas või hallikas nahk, diabeet

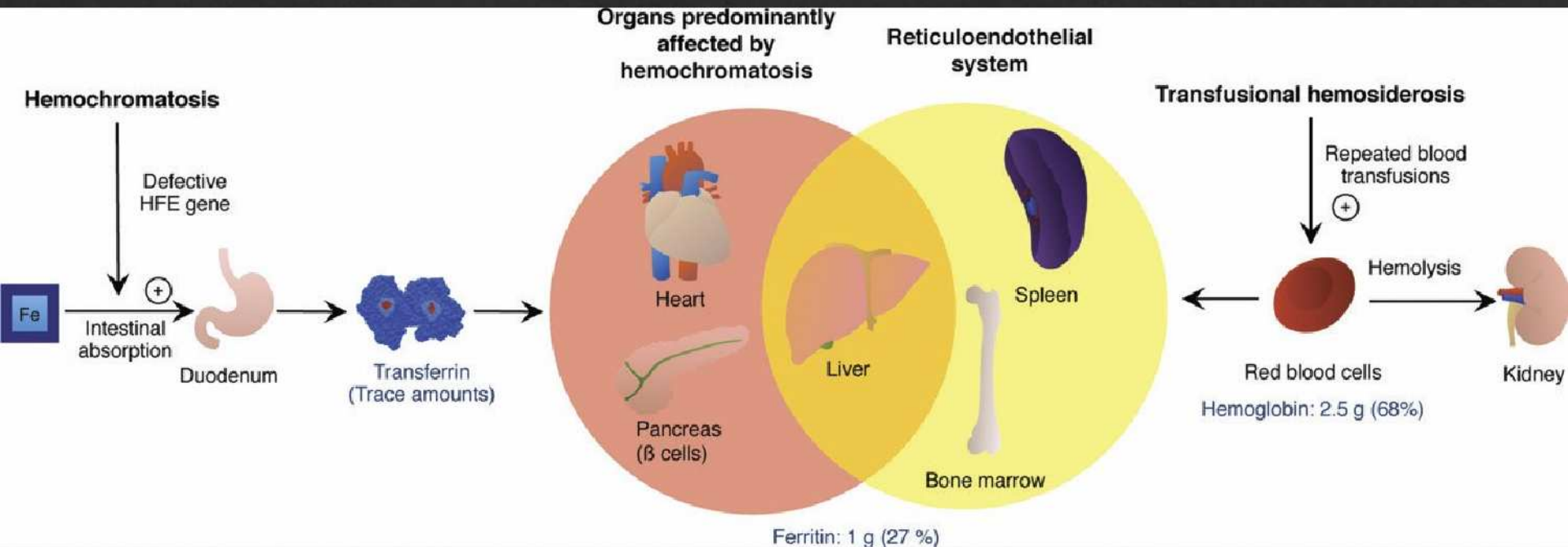
Sekundaarne hemokromatoos

- Müelodüsplastilised sündroomid
- Puudulik erütropoees
 - Talasseemiad
 - Sirprakulised aneemiad
- Rauda liig toidus
- Korduvad transfusioonid/infusioonid
- Liige raua imendumine muudel põhjustel
 - Metaboolne sündroom

Raua ladestumine

- Päriliku hemokromatoosi puhul tekivad ladestused esimesena hepatotsüütides
- Lisanduvad teiste organite kahjustused
 - Süda
 - Pankreas
 - Hüpofüüs
 - Kilpnääre
 - Sünoviaalliigesed
- Korduvate vereülekannete puhul tekib ülekoormus esmaselt retikuloendoteliaalsüsteemis (maks, põrn, luuüdi)
- Hemolüütilise aneemia puhul võib lisanduda autosplenektoomia ja neerude kortikaalne kahjustus

Elundite haaratus



Laboratoorsed uuringud

- Transferrin
- Ferritiin
- Geneetilised testid
- Sensitiivsus ja spetsiifilisus ei ole ideaalsed
- Ferritiin on ägeda faasi valk
 - Infektsioonid
 - Muud põletikulised haigused
- Transferrini küllastust mõjutavad mitmed tegurid
 - Rauda hulk toidus
 - Põletikulised seisundid
 - Maliigsed kasvaja
 - Ureemia
 - Nefrootiline sündroom
- Geenimutatsioone on mitmeid ja nende avaldumine ei ole täielik

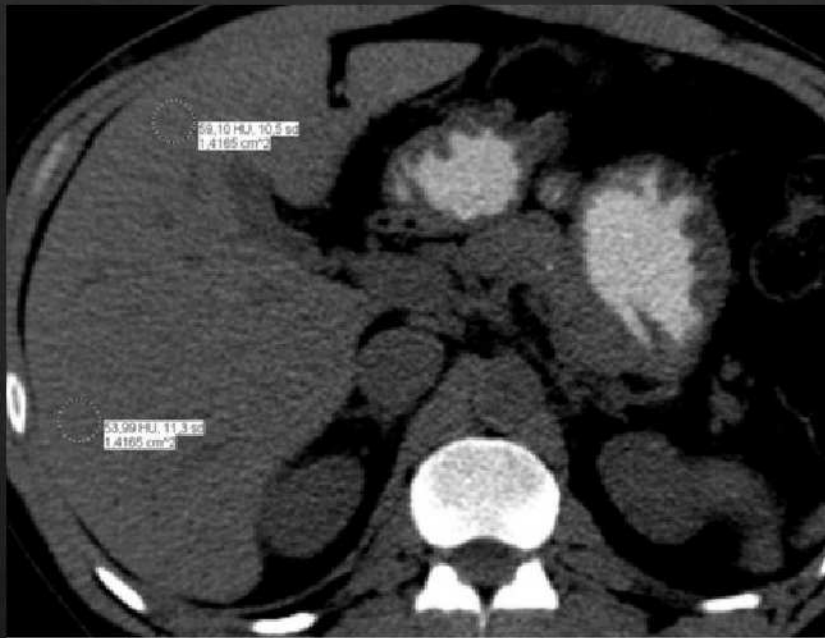
UH-uuring

- Raua ladestumine ei mõjuta organite ehhogeensust
- Võimalik hinnata tüsistusi
 - Fibroos
 - Tsiirroos
 - Portaalhüpertensioon
 - Maksarakuline vähk

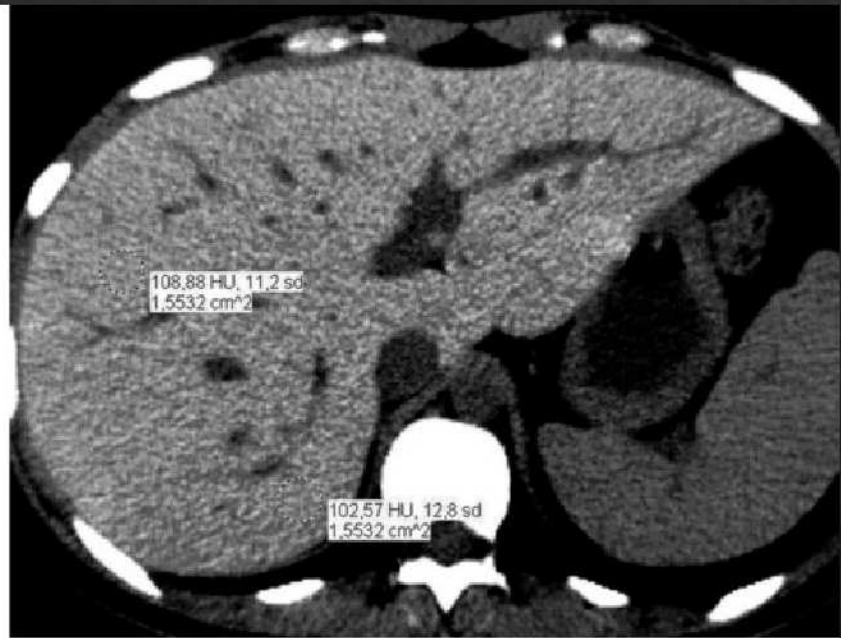
KT-uuring

- Maksa tiheduse tõus natiivuuringul (norm 55 – 65 HU)
- Maksa tihedust tõstavad ka teised seisundid
 - Wilsoni tõbi
 - Glükogeeni ladestus
 - Amiodaroonravi
- Kaasnev steatoos vähendab maksa tihedust - pseudonormaalsus
- Võimalik raua hulka hinnata *dual-energy* KT-uuringul
 - Valideeritud meetodit käesolevalt ei ole
 - Liigne kiirguskoormus korduval uurimisel

Maksa röntgentiheduse tõus



a.



b.

Biopsia

- Valikorgan biopsiaks on maks
- Histoloogiline värving preisi sinisega (*Prussian blue*)
- Raua hulga skoor vastavalt mikroskoobi suurendusele, mida on vaja rauagraanulite vaatlemiseks
- Kvantifitseerimine on võimalik biokeemiliste meetoditega
- Võimalik hinnata kõiki maksakoe haiguslikke muutusi
 - Raud, rasv, põletik, sapiteede haigused, fibroos
- Hinnata saab vaid väikest proovitükki maksast
- Invasiivne protseduur
- Maksa biopsia on siiani kuldstandard raua kontsentratsiooni hindamiseks

Wood 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;

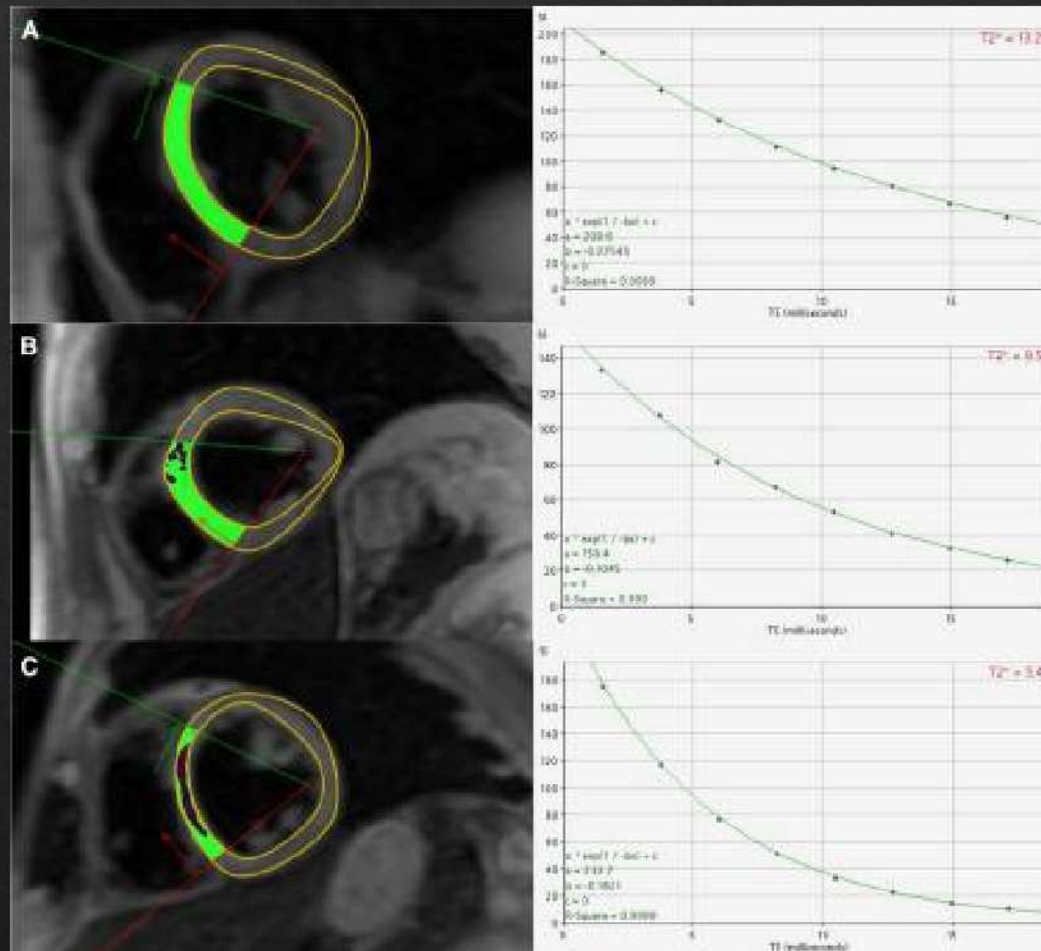
MRT uuring

- Mitteinvasiivset raua hulga hindamist võib pidada uueks valikmeetodiks raualadestushaiguste diagnostikas ja ravi jälgimisel
- Maksa raua kontsentratsiooni ja kogu keha raua kontsentratsiooni vahel on lineaarne seos
- Raua hulga kvantifitseerimine annab hea ülevaate tüsistuste riskidest
 - Müokardi haigused
 - Maksatsirroos
 - Maksarakuline vähk
 - Endokriinhaigused
- Pikaajalise transfusioonravi vajaduse korral soovitatakse hinnata maksa seisundit iga aasta

Südame MRT

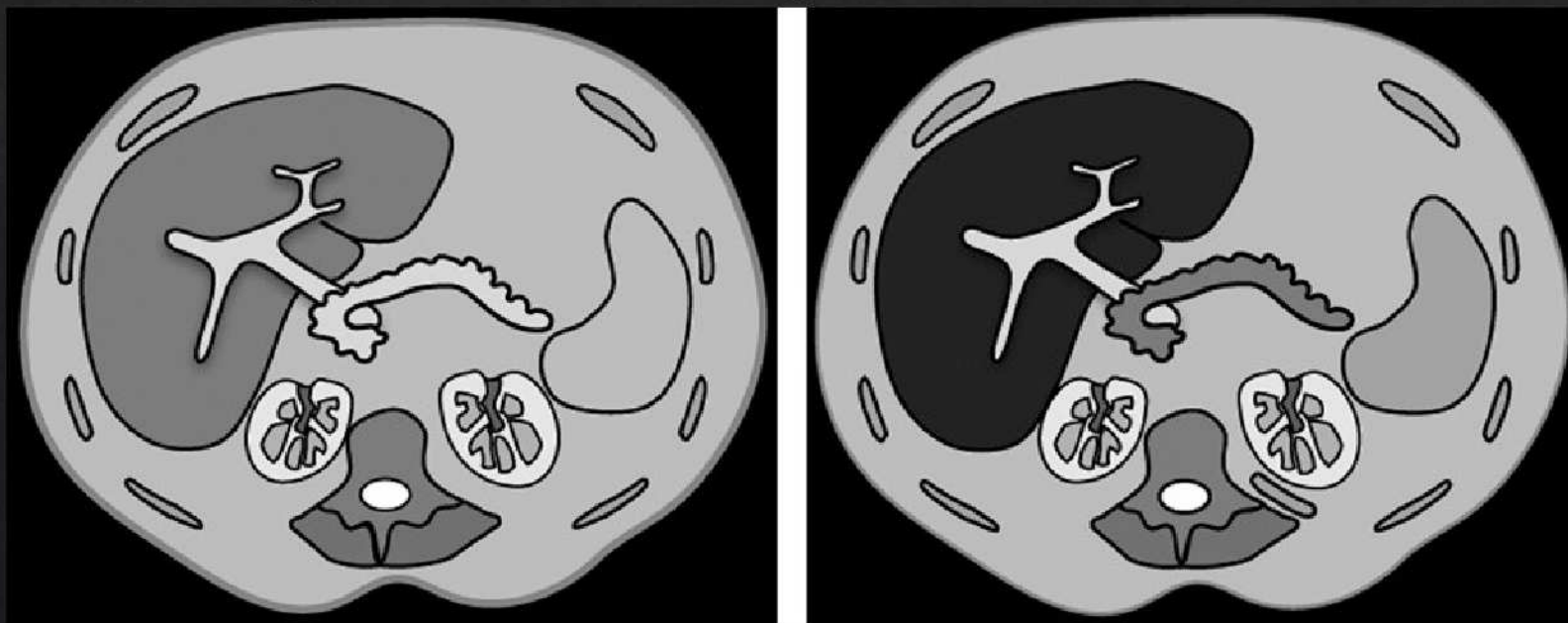
- Raua ladestus põhjustab T2* lühenemist
- Vähene korrelatsioon südame T2* ja seerumi ferritiini ning maksa rauasisalduse vahel
 - Ajalised erinevused raua ladestumisel
- Müokardi T2* lühenemise määr ennustab tüsistuste riski
 - Südamepuudulikkus
 - Rütmihäired
- T1, T2 *mapping* erinevate kardiomüopaatiate puhul

T2 ja T2* kaardistamine

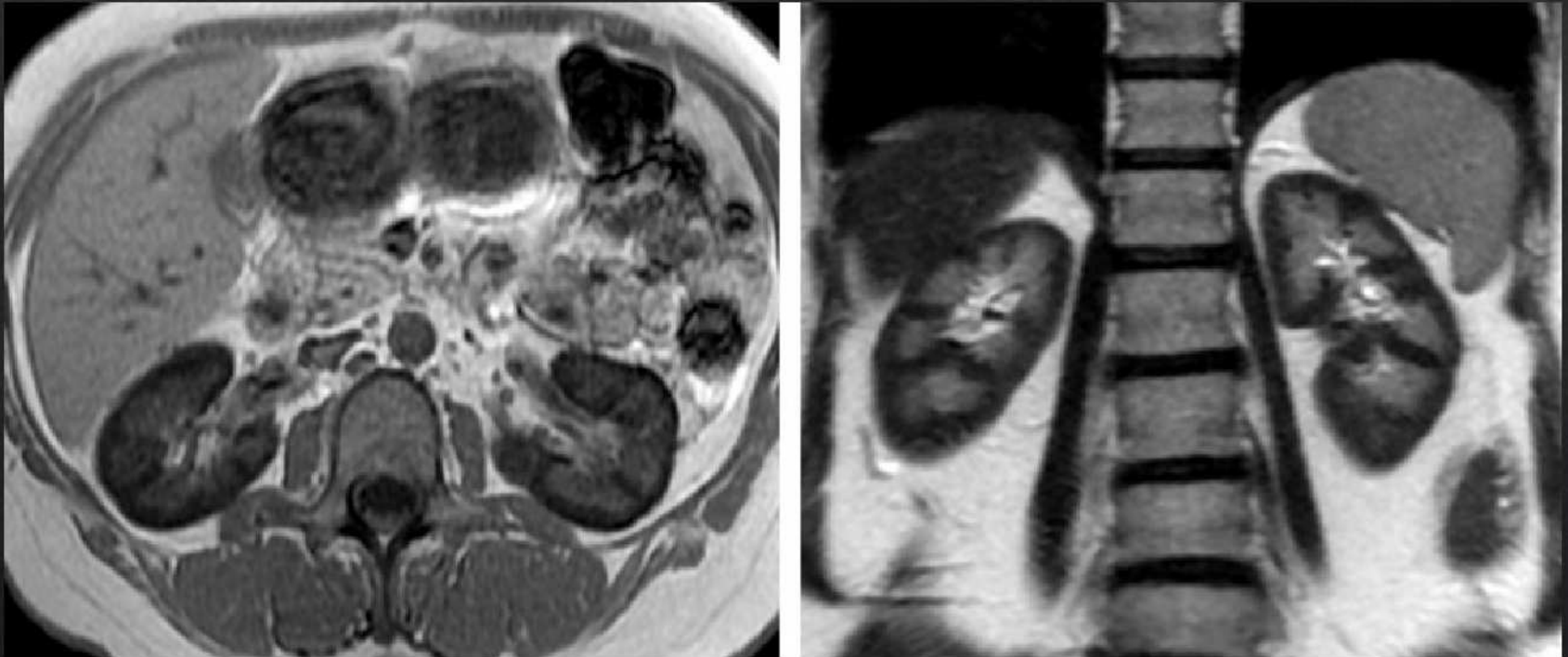


Pankreas

- Pankrease haaratus on ebatüüpiline ilma maksatsirroosita
- Maksatsirroosi puhul on pankrease haaratus tavapärane
- Pankrease kahjustus avaldub enamasti diabeedina
- T2, T2* signaali intensiivsuse langus



Neerud

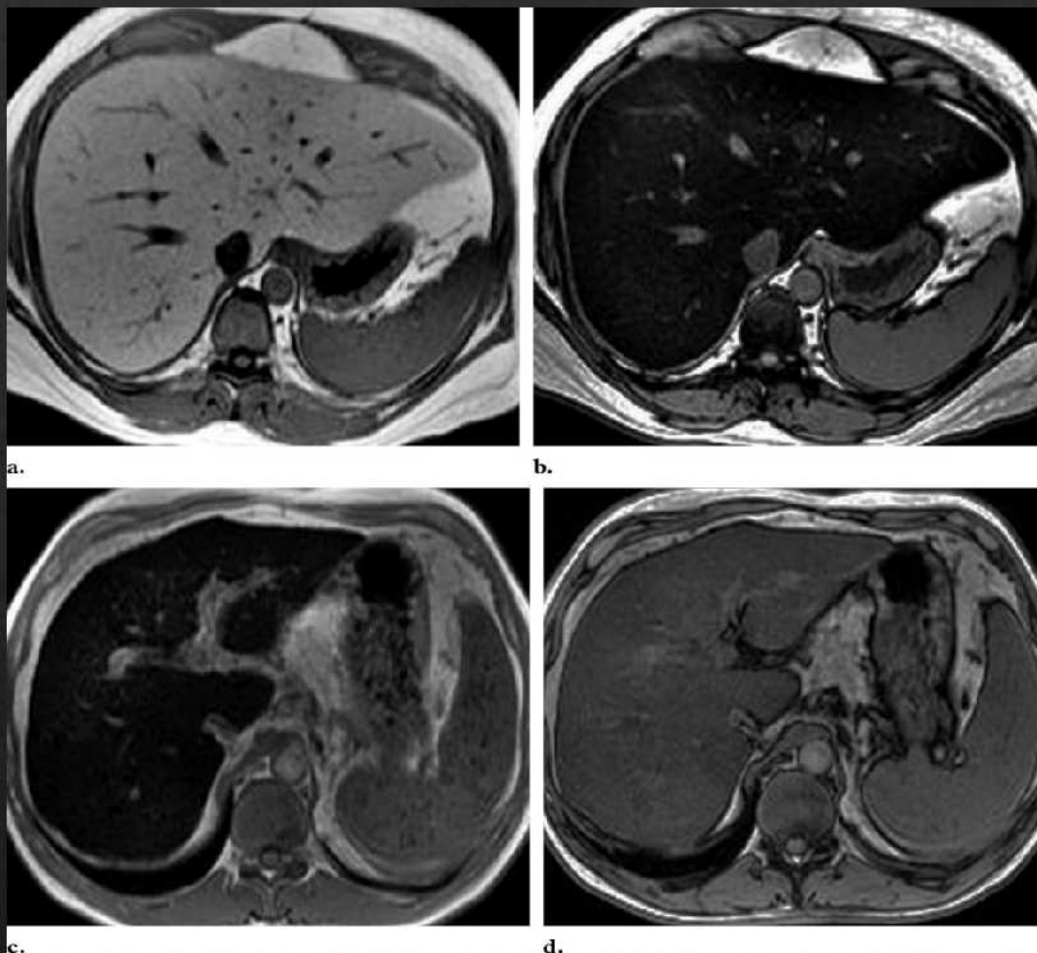


Raua ladestumine neerude korteksis intravaskulaarse hemolüüsi tõttu

Krooniline põrna kahjustus e autosplenektoomia



Steatoos ja hemokromatoos



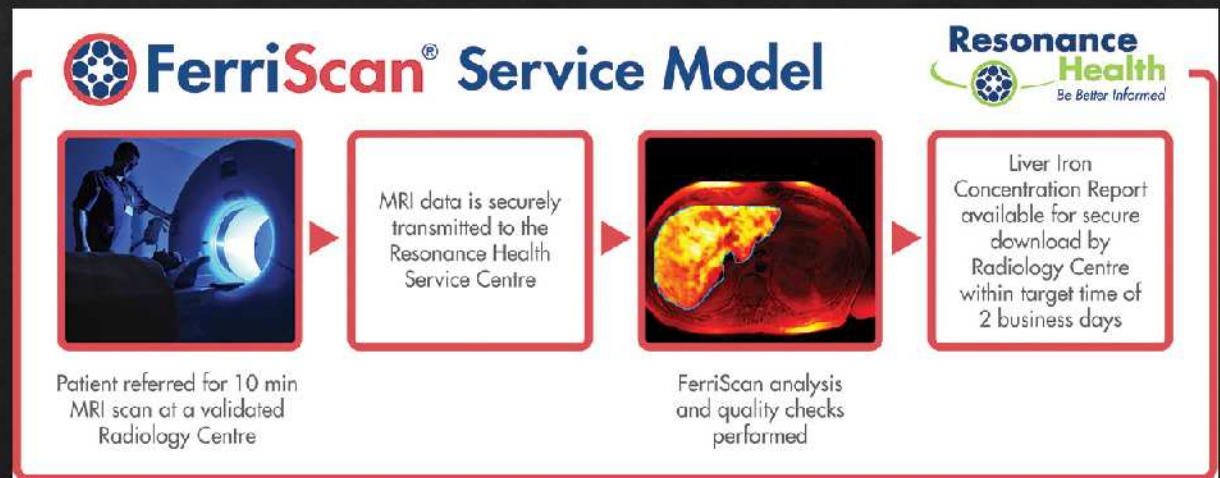
In phase, out of phase kujutised; *In phase* kujutistel on T2* efektid enam väljendunud enamasti lühema TE tõttu

Võrdlusmeetod

- GRE tüüpi sekvents
- T2* lühenemine maksas
- Kvantifitseerimiseks võrdlus teiste kudedega, nt paraspinaallihastega
- Eelduseks on normipärane võrdluskude
 - Kõrvalised muutused lihaste struktuuris on sagedased
- Out-of-phase kujutisi välditakse
- Protokoll 2 min

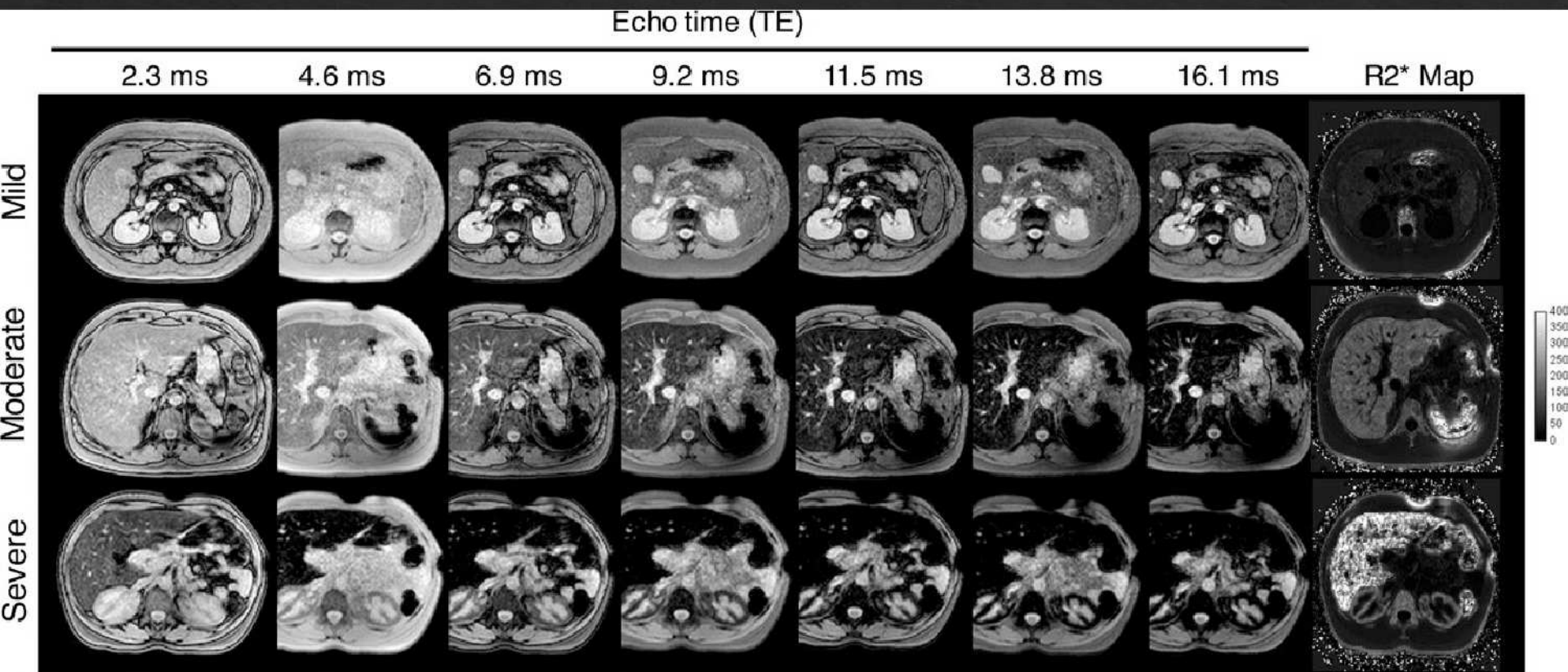
T2 relaksomeetria

- R2 relaksomeetria ehk maksa T2 kaardistamine
- $R2 = 1/T2$
- Heakskiit USAs FDA poolt
- FerriScan (Resonance Health)
- Steatoosiga arvestamine on probleemne
- u 20 min protokoll



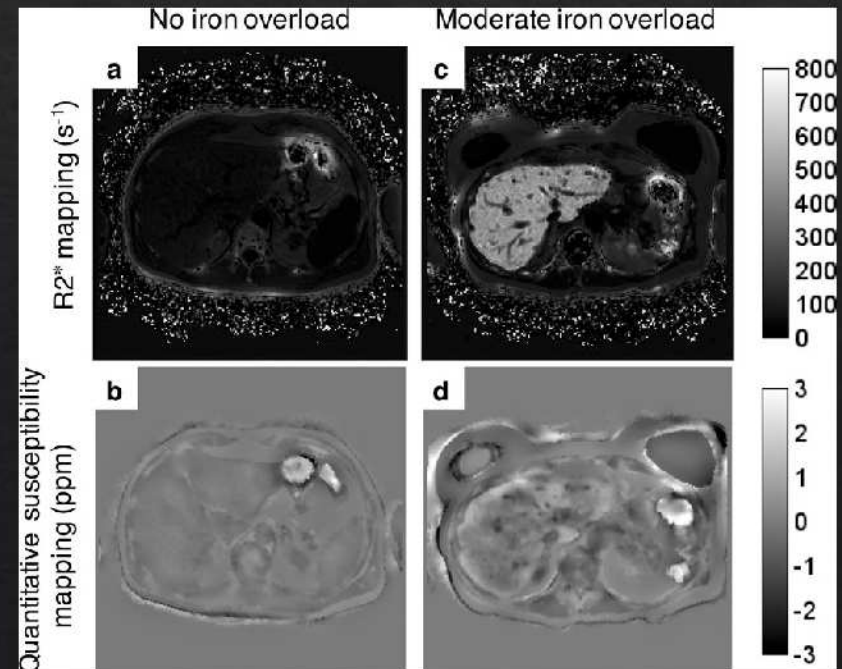
T2* relaksomeetria

- Uuringud on näidanud T2* (R2*) signaali intensiivsuse lineaarset korrelatsiooni maksa rauakontsentratsiooniga

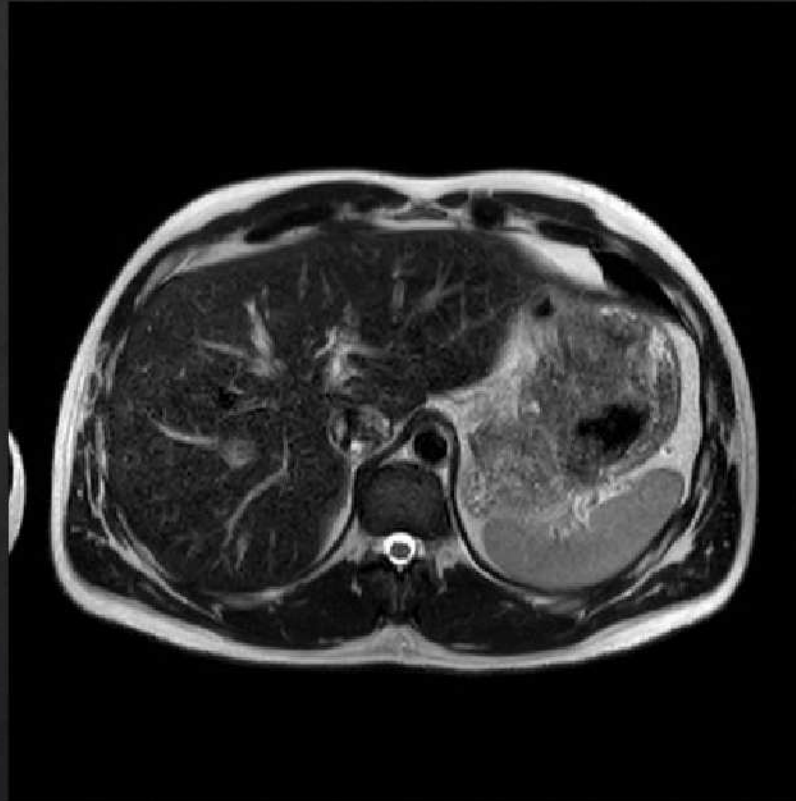


Quantitative Susceptibility Mapping

- SWI laadne sekvents
- Hetkel kasutusel vaid uurimistöös
- Potentsiaalselt kõige tundlikum meetod
- Uuring ühe hingamispeetusega



M, 40 a.

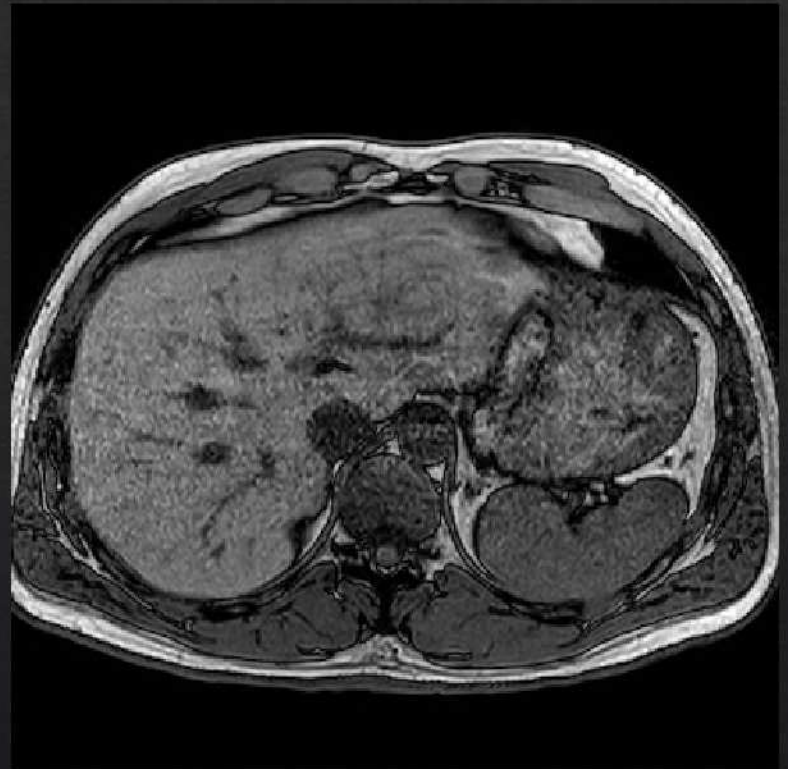
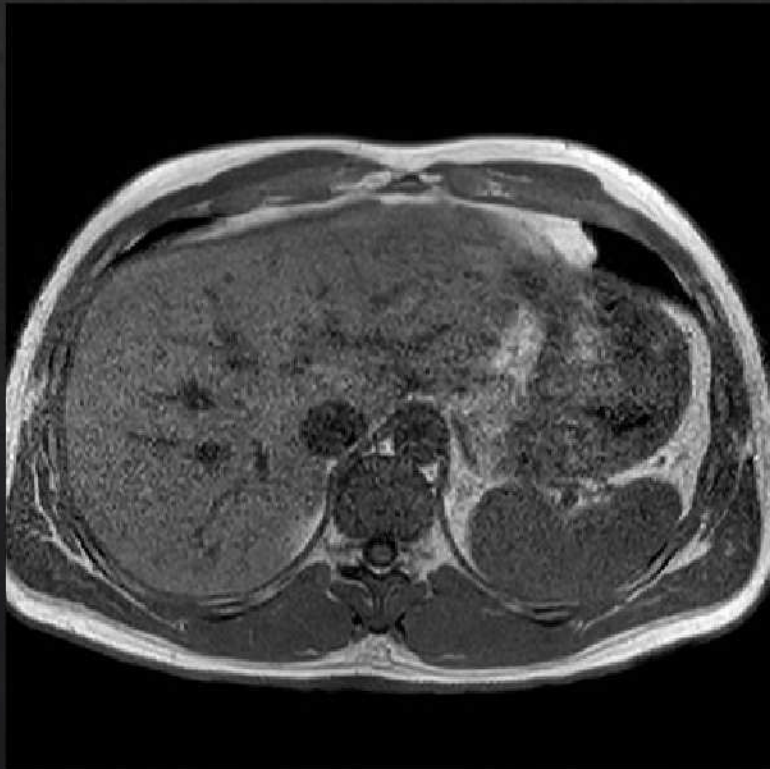


T2 kujutis

Pt-1 *HFE* geeni mutatsioon, millel väike risk hemokromatoosi tekkeks
Väsimus, uimasus, unehäire, infertiilsus

TÜK

In phase, out of phase



Tarkvara



Hepatic MRI with iron and fat quantification

Patient: M 40

realized on esmaspäev, 19. veebruar 2018. a

INDICATION

PROTOCOL

MR study performed on a 1.5 Tesla Ingenia (Philips Medical Systems).

RESULTS

Hepatic iron load:

Slight decrease of liver signal intensity only observed on the longest TEs. The assessment of liver iron concentration using the T2* subtraction method and the algorithm propose by Garbowski gives a value of **47 $\mu\text{mol/g}$ dry liver weight** ($N < 36 \mu\text{mol/g}$).

Splenic iron load:

Splenic signal intensity stays normal including on the longest TEs. By analogy to the liver, splenic iron concentration assessment using the T2* subtraction method and the Garbowski algorithm gives a theoritical iron concentration of **22 $\mu\text{mol/g}$** . However this value is purely indicative because there is no correlation validation published in the literature.

Hepatic fat load:

Liver signal intensity does not decrease on out-phase TEs, excluding a significant steatosis. Liver fat fraction (2 pts T2* method) is estimated to **2%**.

CONCLUSION

Slight liver iron overload. No splenic iron overload. No steatosis.

Ravi

- Ravi eesmärk on raua väljutamine organismist
 - Flebotoomiad
 - Kelatsiooniteraapia
- Seerumi ferritiini tase diagnoosimise hetkel ei ennusta täpselt raua hulga normaliseerimiseks vajalike flebotoomiate arvu
- Ferritiini tase ei muutu lineaarselt
- Maksabiopsiat saab vajadusel kasutada ravi jälgimiseks
 - Fibroosi, tsirroosi hindamine
- Ravi ja jälgimine kestab aastaid
- MRT-uuring annab ülevaate mitmetest organitest

Kokkuvõte

- Pilt Diagnostikal on oma roll hemokromatoosi diagnoosimisel ja ravi suunamisel
- MRT-uuring on täpne ja mitteinvasiivne uuring siseorganite seisundi hindamiseks ja raua hulga kvantifitseerimiseks
- Kvantitatiivne meetod on kättesaadav
- Uued sekventsidsid ja uus tarkvara võimaldab saada MRT-uuringult üha enam infot

Tänan kuulamast!



Viited

- Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. Radiographics. 2018;38(2):392-412.
- Queiroz-andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, et al. MR imaging findings of iron overload. Radiographics. 2009;29(6):1575-89.
- Schrier et al, Approach to the patient with suspected iron overload, UpToDate 2018
- Fuisz et al, Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance Imaging, UpToDate 2018
- Wood 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;
- Radiopaedia
- MRQuantIF <https://imagedmed.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/overview.php>