



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **$\beta$ -Thalassemia intermedia: morbidity uncovered**

Musallam, K.M.S.; Taher, A.T.

### **Citation**

Musallam, K. M. S., & Taher, A. T. (2012, June 21).  *$\beta$ -Thalassemia intermedia: morbidity uncovered*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19124>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19124>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19124> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Musallam, Khaled Mousa Saleh and Taher, Ali Taher

**Title:**  $\beta$ -Thalassemia intermedia : morbidity uncovered

**Issue Date:** 2012-06-21

## SAMENVATTING

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek heeft tot enkele nieuwe inzichten geleid over de aandoening  $\beta$ -thalassemie intermedia. In eerder onderzoek was al aangetoond dat patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia andere complicaties ervaren dan patiënten met  $\beta$ -thalassemie major, hetgeen vooral werd toegeschreven aan de mindere behoefte aan bloedtransfusies. In dit proefschrift worden in een aantal hoofdstukken de klinische manifestaties nagegaan en in verband gebracht met onderliggende aandoeningen en risicofactoren. De onderzochte ziektebeelden betreffen verscheidene orgaansystemen, zoals het vaatsysteem (veneuze trombose, pulmonaalhypertensie, cerebrovasculaire accidenten, ulcera van het been), het hart, de lever, de nieren, de hormoonhuishouding (suikerziekte, schildklier, geslachtshormonen), bot (osteoporose) en het bloedcelproducerende systeem.

In hoofdstuk 2 toonden we aan dat ‘groei- en differentiefactor-15’ (GDF-15), een recent ontdekt eiwit dat een merker is voor de ernst van een gestoorde aanmaak van rode bloedcellen, verhoogd is in thalassemie intermedia en samenhangt met de ernst van de aandoening. Dit onderzoek toonde het belang van een gestoorde bloedaanmaak in thalassemie intermedia aan, en ontwikkelingen om deze te proberen te beïnvloeden kunnen daarom van therapeutisch belang zijn. In hoofdstuk 2 keken we ook naar de rol van foetaal

hemoglobine, waarvan eerder is aangetoond dat het in sikkelcelanemie de ernst van de aandoening bepaalt. In analogie van de bevindingen bij sikkelcelanemie vonden wij dat verhoogde niveaus in het bloed van foetaal hemoglobine bij thalassemie intermedia samenhangen met een verminderde morbiditeit.

In hoofdstuk 3 onderzochten wij de effecten van ijzerstapeling bij  $\beta$ -thalassemie intermedia. Hoewel deze patiënten zelden bloedtransfusies nodig hebben, kunnen zij toch ijzer stapelen door een verhoogde absorptie in de darm, gestimuleerd door de, zij het inefficiënte, verhoogde aanmaak van rode bloedcellen. In het eerste onderzoek lieten wij zien dat patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia hoge bloedspiegels hebben van aan transferrine gebonden ijzer, waarvan bekend is dat het orgaanschade kan veroorzaken. De vraag of de verhoogde spiegels inderdaad zo hoog zijn dat zij schadelijk kunnen zijn, beantwoorden wij door te kijken naar de ijzerconcentratie in de lever, hetgeen een reflectie is van de totale ijzervoorraad in het lichaam. Niet alleen vonden wij een groot aantal patiënten met verhoogde waarden, maar ook zagen wij een relatie met afwijkingen in de vaten, de hormoonhuishouding en de botten. Deze bevindingen suggereren dat ook bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia vermindering van de ijzervoorraad (ijzerchelatietherapie) nut zou kunnen hebben. In ditzelfde hoofdstuk werd met ‘magnetic resonance imaging (MRI)’ aangetoond dat de verhoogde ijzerconcentratie in de lever bij  $\beta$ -

thalassemie intermedia niet gepaard lijkt te gaan met een ophoping van ijzer in het hart. Dit impliceert dat de behandeling van ijzerstapeling bij  $\beta$ -thalassemie intermedia toegespitst zal moeten zijn op zorgvuldig geselecteerde patiënten en niet, in tegenstelling tot bij  $\beta$ -thalassemie major, als primaire doel zal hebben de complicaties van ijzerstapeling in het hart tegen te gaan. Daarom werd in dit hoofdstuk ook gekeken naar de effecten van ijzerstapeling op de nieren en wij vonden een samenhang met eiwitverlies via de nieren.

Hoofdstuk 4 behandelt het optreden van vaatziekten bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia. De verhoogde stolbaarheid van het bloed en het frequent voorkomen van verwijdering van de milt verhoogden de kans op veneuze trombose. In het eerste onderzoek van dit hoofdstuk keken wij naar de karakteristieken van zulke patiënten. Vervolgens keken wij naar het optreden van pulmonaalhypertensie en cerebrovasculaire aandoeningen bij  $\beta$ -thalassemie intermedia. Eerder was reeds aannemelijk gemaakt dat er een verhoogde frequentie van cerebrovasculaire accidenten (CVA) is bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia, maar dat dit minder sterk verhoogd is dan bij  $\beta$ -thalassemie major. Met MRI van de hersenen toonden wij aan dat ‘stille’ herseninfarcten, d.w.z. die niet tot duidelijke symptomen en een diagnose hadden geleid, bij  $\beta$ -thalassemie intermedia patiënten bij wie de milt verwijderd was, frequent voorkwamen.

Uit het onderzoek beschreven in hoofdstuk 5 bleek dat de veelheid aan complicaties de kwaliteit van leven van patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia negatief beïnvloedt. In hoofdstuk 6 beschreven wij de behandelingen die momenteel voorhanden zijn voor patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia. Allereerst bleek dat zonder behandeling er met het voortschrijden van de jaren een toenemende ziektelast is. Ook bleek dat het beleid bij  $\beta$ -thalassemie intermedia geen duidelijke consensus of richtlijnen volgt, en dus gebaseerd is op de ervaring en kennis van de individuele arts. Verwijdering van de milt bleek duidelijk geassocieerd met een verhoogde kans op veneuze trombose, waaruit wij concluderen dat deze behandeling alleen in uitzonderingen dient te worden overwogen. Daarentegen bleken gunstige effecten van transfusies, chelatietherapie, verhoging van het foetaal hemoglobine en combinaties van deze behandelwijzen. Een en ander heeft geleid tot de behandelingsrichtlijnen in hoofdstuk 6.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek heeft onze kennis van  $\beta$ -thalassemie intermedia vergroot en vormt hopelijk de opmaat voor meer onderzoek op dit onderwerp. Het moge duidelijk zijn dat  $\beta$ -thalassemie intermedia niet slechts als een milde vorm van thalassemie gezien dient te worden, aangezien deze patiënten ernstige complicaties kunnen ontwikkelen, in vrijwel ieder orgaansysteem. Een beter begrip van de mechanismen die hierbij

een rol spelen, en het effect van de beschikbare behandelingsvormen, moeten uiteindelijk leiden tot een optimalisering van de zorg voor patiënten met  $\beta$ -thalassemie intermedia.