STUDY OF MORNING ACTH IN β-THALASSEMIA MAJOR

Thesis
Submitted for the Partial fulfillment
of Master Degree in Pediatrics

By
Ahmed Refaat Ahmed Sayed
M.B., B.Ch.
Al-Azhar University

Under Supervision of

Prof. Dr./ Mohsen Saleh Elalfy
Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine
Ain Shams University

Prof. Dr./ Heba Hassan Elsedfy
Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine
Ain Shams University

Dr./Rasha Tarif Hamza
Assistant Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine
Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2010

Acknowledgment

First thanks to **ALLAH** *to whom I relate any success in achieving any work in my life.*

I wish to express my deepest thanks, gratitude and appreciation to Prof. Dr. Mohsen Saleh Elalfy, *Professor of Pediatrics for his meticulous supervision, kind guidance, valuable instructions and generous help.*

Special thanks are due to Prof. Dr. Heba Hassan Elsedfy, *Professor of Pediatrics for her sincere efforts, fruitful encouragement.*

I am deeply thankful to Dr. Rasha Tarif Hamza, *Assistant Professor of Pediatrics for her great help, outstanding support, active participation and guidance.*

Ahmed Refaat

List of Contents

Title	Page No.

Introduction *1*

Aim of the work *3*

Review of literature

- *Thalassemia* *4*
- *Endocrine complications of thalassemia major* *56*
- *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis* *71*

Patients and methods *89*

Results *93*

Discussion *133*

Summary *142*

Conclusion *144*

Recommendations *145*

References *146*

Arabic summary

List of Tables

Table No.	Title	Page No.
Table (1):	The composition of embryonic, fetal, and adult Hb.	10
Table (2):	Comparison of Iron chelators.	50
Table (3):	Clinical data among all studied cases	93
Table (4):	Laboratory data among all studied cases	93
Table (5):	Clinical data among well chelated cases	94
Table (6):	Laboratory data among well chelated cases	94
Table (7):	Clinical data among poorly chelated cases	94
Table (8):	Laboratory data among poorly chelated cases	95
Table (9):	Comparison of clinical data among well chelated versus poorly chelated cases	95
Table (10):	Comparison of laboratory data among well chelated versus poorly chelated cases	97
Table (11):	Frequency of different Tanner stages among studied cases	98
Table (12):	Frequency of HCV infection among studied cases	99
Table (13):	Comparison of clinical data among HCV+ve versus HCV-ve cases	100
Table (14):	Comparison of laboratory data among HCV+ve versus HCV- ve cases	102
Table (15):	Comparison of clinical data among cases with low ACTH levels versus cases with normal ACTH levels.	103
Table (16):	Comparison of laboratory data among cases with low ACTH levels versus those with normal ACTH levels.	105
Table (17):	Serum ACTH correlations	106
Table (18):	Frequency of blood transfusion correlations.	109
Table (19):	Serum ferritin correlations	112
Table (20):	Systolic blood pressure correlations	114
Table (21):	Systolic blood pressure percentile correlations	117
Table (22):	Diastolic blood pressure correlations	119
Table (23):	Diastolic blood pressure percentile correlations	122
Table (24):	Hemoglobin correlations	123
Table (25):	Age of splenectomy correlations	125
Table (26):	Tanner stage correlations	129

List of Figures

Fig. No.	Title	Page No.
Fig. (1):	The β-globin gene cluster on the short arm of chromosome 11	8
Fig. (2):	Percentages of hemoglobin chain types as a function of human developmental stage	9
Fig. (3):	The normal structure of β-globin gene and the locations and types of mutations resulting in β-thalassemia	13
Fig. (4):	Pathophysiology of β-thalassemia	17
Fig. (5):	Causes of iron overload.	26
Fig. (6):	Ineffective erythropoiesis in an untransfused 3 years old patients with thalassemia major.	38
Fig. (7):	Control of ACTH synthesis and secretion	74
Fig. (8):	Mechanism of action of ACTH.	75
Fig. (9):	Comparison of clinical data among well chelated versus poorly chelated cases.	96
Fig. (10):	Comparison of laboratory data among well chelated versus poorly chelated cases.	97
Fig. (11):	Frequency of different Tanner stages among studied cases	98
Fig. (12):	Frequency of HCV infection among studied cases	99
Fig. (13):	Comparison of clinical data among HCV +ve versus HCV -ve cases	101
Fig. (14):	Comparison of laboratory data among HCV+ve versus HCV-ve cases	102
Fig. (15):	Frequency of low ACTH among studied cases.	103
Fig. (16):	Comparison of clinical data among cases with low ACTH levels versus cases with normal ACTH levels	104
Fig. (17):	Comparison of laboratory data among cases with low ACTH levels versus cases with normal ACTH levels.	105
Fig. (18):	Correlation between age of ACTH & age.	107
Fig. (19):	Correlation between age of ACTH & systolic blood pressure.	107
Fig. (20):	Correlation between age of ACTH & systolic blood pressure percentile.	108
Fig. (21):	Correlation between frequency of blood transfusion & age of first transfusion	110
Fig. (22):	Correlation between frequency of blood transfusion & systolic blood pressure.	110
Fig. (23):	Correlation between frequency of blood transfusion & systolic blood pressure percentile	111
Fig. (24):	Correlation between serum ferritin & hemoglobin level.	113
Fig. (25):	Correlation between systolic blood pressure & age.	115

List of Figures **(Cont....)**

Fig. No.	Title	Page No.
Fig. (26):	Correlation between systolic blood pressure & body mass index.	115
Fig. (27):	Correlation between systolic blood pressure & diastolic blood pressure.	116
Fig. (28):	Correlation between systolic blood pressure & diastolic blood pressure percentile.	116
Fig. (29):	Correlation between systolic blood pressure percentile & diastolic blood pressure.	118
Fig. (30):	Correlation between systolic blood pressure percentile & diastolic blood pressure percentile.	118
Fig. (31):	Correlation between diastolic blood pressure & age.	120
Fig. (32):	Correlation between diastolic blood pressure & weight.	120
Fig. (33):	Correlation between diastolic blood pressure & height.	121
Fig. (34):	Correlation between diastolic blood pressure & body mass index.	121
Fig. (35):	Correlation between diastolic blood pressure & age of splenectomy.	122
Fig. (36):	Correlation between hemoglobin level & SDS of height for age.	124
Fig. (37):	Correlation between age of splenectomy & age.	126
Fig. (38):	Correlation between age of splenectomy & age of start of chelation.	126
Fig. (39):	Correlation between age of splenectomy & weight.	127
Fig. (40):	Correlation between age of splenectomy & height.	127
Fig. (41):	Correlation between age of splenectomy & body mass index.	128
Fig. (42):	Correlation between age of splenectomy & Tanner stage.	128
Fig. (43):	Correlation between age of Tanner stage & age.	130
Fig. (44):	Correlation between age of Tanner stage & weight.	130
Fig. (45):	Correlation between age of Tanner stage & height.	131
Fig. (46):	Correlation between age of Tanner stage & body mass index.	131
Fig. (47):	Correlation between age of Tanner stage & age of start of chelation.	132

List of Abbreviations

µg	*Microgram*
3rd	*Third*
5th	*Fith*
8th	*Eight*
ACTH	*Adrenocorticotropin*
ACTH-R-	*Adrenocorticotropin receptor*
ALT	*Alanine aminotransferase*
AST	*Aspartate transferase*
AVP	*Vasopressin*
BMI	*Body mass index*
BMT	*Bone marrow transplantation*
cAMP	*Cyclic adenine monophosphate*
CBC	*Complete blood count*
CBG	*Cortisol binding globulin*
CMR	*Cardiac magnetic resonance*
CNS	*Central nervous system*
CRH	*Corticotropin releasing hormone*
CT	*Computerized scan*
DFO	*Desferriox amine*
DFT	*Desferritiocin*
DM	*Diabetes mellitus*
ECHO	*Echocardiography*
FDA	*Food and drug administration*
GH	*Growth hormone*
GHRH	*Growth hormone releasing hormone*
GnRH	*Gonadotropin releasing hormone*

GR's	*Glucocorticoid receptors*
Hb	*Haemoglobin*
HbA	*Adult haemoglobin*
HbA1c	*Glycosylated hemoglobin*
HBED	*Hydroxybenzyl-ethylene diamine-diacetic acid*
HBF	*Fetal haemoglobin*
HCV	*Hepatitis C virus*
HDL	*High density lipoprotein*
HIV	*Human immunodeficiency virus*
HLA	*Human leukocyte antigen*
HPA (HTPA)	*Hypothalamic-pituitary adrenal axis*
HU	*Hydroxylurea*
IGF-1	*Insulin-like growth factor*
IL	*Interleukin*
IU	*International unit*
IV	*Intravenous*
Kg	*Kilogram*
L1	*Deferiprone*
LDH	*Lactic dehydrogenase*
LDL	*Low density lipoprotein*
LHPA	*Limbic hypothalamic-pituitary adrenal axis*
M2	*Square meter*
MCV	*Mean corpuscular volume*
Mg	*Miligram*
Min	*Minute*
MRI	*Magnetic resonance imaging*
mRNA	*Messenger ribonucleic acid*
MSH	*Melanocyte stimulating hormone*

OGTT	*Oral glucose tolerance test*
Pg	*Pictogram*
PIH	*Pyrioxal isonicotinoyl hydrazone*
PMN	*Polymorphnuclear neutrophil*
POMC	*Pro-opiomelanocortin*
RBCs	*Red blood cells*
RDW	*Red cells distribution width*
SC	*Subcutaneous*
SD	*Standard deviation*
SDS	*Standard deviation score*
SHAM	*Salicylate hydranoxamic acid moiety*
Spl	*Splicing mutation*
T4	*Thyroxine*
TCRN	*Thalassemia clinical research network*
TI	*Thalassemia intermedia*
TIBC	*Total iron binding concentration*
TNF	*Tumor necrosis factor*
TRH	*Thyrotropin releasing hormone*
TSH	*Thyroid stimulating hormone*
WBCs	*White blood cells*
WK	*Week*

ABSTRACT

Background

Endocrine complications in thalassemia major ™ are classically considered to be the result of iron deposition in the endocrine glands. Adrenal functional abnormalities are minor in patients with TM. Also, few studies have addressed the serum ACTH level in patients with TM.

Objective

To evaluate the pituitary-adrenal axis in patients with TM.

Patients and methods

Fifty β-thalassemic patients were included in this study (28 males and 22 females), their ages ranged from 11.5 to 20 years with a mean of 15.15±2.3 years.

They were divided into two groups:

Group (1): 21 patients were well chelated

Group (2): 29 patients were not well chelated

And all were subjected to serum ACTH, serial serum ferritin and complete blood count assessment.

Results

As regard to puberty, 38% of studied patients were in tanner stage 1.

The serum ACTH level among all patients was (23.12±9.58pg/ml) and 12% of studied patients were found to have abnormally low ACTH (< 10pg/ml).

Growth parameters were studied and SDS of height for age was -1.32±1.48, SDS of weight for height was -0.65±1.53 and body mass index SDS was -0.07±0.92.

Conclusion

Despite recent therapeutic advances in the management of β-thalassemia major, the risk of secondary endocrine dysfunction remains high.

دراسة الهرمون المنشط للحاء الغدة الكظرية صباحاً فى مرضى أنيميا البحر الأبيض المتوسط العظمى

رسالة مقدمة من

الطبيب/ أحمد رفعت أحمد سيد
بكالوريوس الطب والجراحة 2001
جامعة الأزهر (أسيوط)

توطئة للحصول على درجة الماجستير

فى طب الأطفال

تحت إشراف

أ.د. محسن صالح الألفى
أستاذ طب الأطفال
كلية الطب - جامعة عين شمس

أ.د. هبة حسن الصدفى
أستاذ طب الأطفال
كلية الطب - جامعة عين شمس

أ.د.م. رشا طريف حمزة
استاذ مساعد طب الأطفال
كلية الطب – جامعة عين شمس

كلية الطب
جامعة عين شمس
2010

الملخص العربى

أنيميا البحر الأبيض المتوسط عبارة عن اعتلال هيموجلوبينى ناتج عن طفرة فى تخليق سلسلة بيتا Beta chain.

الاختلال الوظيفى للغدد الصماء وصف جيداً فى مرضى أنيميا البحر الأبيض المتوسط والتى تعد من أكثر النتائج المترتبة على المرض حدوثاً والتى بدورها تؤثر على المرضى من حيث نوعية الحياة وتؤثر بشكل ملحوظ على معدلات المرض والوفاة.

وبالرغم من أن البيانات المتوفرة من الدول النامية قليلة إلا أن الفحوصات فى الأماكن الأخرى أثبتت وجود اختلال وظيفى فى غدة الهيبوثالامس والغدة النخامية وتشتمل أيضاً على قصور فى وظائف الغدة الكظرية.

وتناولت دراسات قليلة وظيفة الغدة الكظرية فى الأطفال والمراهقين المصابين بمرض أنيميا البحر الأبيض المتوسط العظمى. ولقد قام العالم McIntosh فى عام 1976 بتسجيل مستوى عالى للهرمون المنشط للحاء الغدة الكظرية ACTH وخلص إلى أن زيادة نشاط الغدة النخامية من حيث إفراز هرمون ACTH يرجع إلى عدم استجابة العضو المعنى والذى يمكن إثباته فى مراحله المتقدمة بواسطة اختبار فسيولوجى للغدة الكظرية.

الغرض من الدراسة:

تقييم محور الغدة النخامية والغدة الكظرية عند مرضى أنيميا البحر الأبيض العظمى.

وهذه الدراسة تشمل 50 شخصاً من الأطفال والمراهقين المصابين بمرض أنيميا البحر الأبيض المتوسط العظمى الذين تتراوح أعمارهم بين 10–20 عاماً والمحتاجين إلى 8 مرات أو أكثر من نقل الدم خلال الإثنى

عشرة شهراً السابقة للتسجيل فى هذه الدراسة وتم اختيارهم من عيادة أمراض الدم والأورام بمستشفى الأطفال الجامعى بكلية الطب بعين شمس.

وقد تم إجراء ما يلى لكل حالة:

1. **دراسة التاريخ المرضى التفصيلى والذى يشمل:**

(العمر عند أول مرة لنقل الدم، إجمالى عدد مرات نقل الدم ونسبة الهيموجلوبين عند عملية نقل الدم، العمر عند بداية عملية التخلص من الحديد، نوعية عملية التخلص من الحديد من الدم "نوع العقار المستخدم"، استئصال الطحال).

2. **الفحص الإكلينيكى العام**
3. **الفحوص المعملية وتشمل:**

نسبة الفيرتين (مخزون الحديد)، هرمون ACTH، نسبة الهيموجلوبين.

وقد أظهرت النتائج ما يلى:

متوسط العمر لهؤلاء المرضى هو (2.3±15.15) سنة.

وأن متوسط الانحراف القياسى للوزن والطول هو (1.53±0.65-) (-45±01.32) على التوالى. ونسبة تأخر البلوغ 38% من مرضى الثلاسيميا لعظمى.

ووجد أيضاً أن هرمون ACTH منخفض فى حوالى 12% من مرضى الثلاسيميا ولم توجد أى فروق إحصائية ملحوظة بين المرضى الذين يعانون من انخفاض هرمون ACTH والمرضى الذين يسجل فيهم ACTH مستوى طبيعياً فيما يخص القياسات الأنثروبوترية ونسبة الهيموجلوبين ومستوى الفريتين.

وجد أن مستوى الفريتين سجل ارتفاعاً إحصائياً ملحوظاً فى المرضى الذين لم يتعرضوا لعملية جيدة للتخلص من الحديد بالمقارنة بالمرضى الذين تعرضوا لعملية جيدة للتخلص من الحديد.

كما لم توجد أى فروق إحصائية ملحوظة بين المجموعتين السابقتين.

وجد أن نسبة الإصابة بالفيروس الكبدى (سى) هى 68% فى مرضى الثلاسيميا ولم تلاحظ أى فروق إحصائية بين المرضى المصابين بفيروس (سى) والمرضى الغير مصابين إلا فيما يخص معامل كتلة الجسم (BMI) فقد وجد عالياً فى المرضى المصابين بالفيروس.

كما توجد علاقة عكسية ملحوظة إحصائياً بين معدل نقل الدم وسن المريض عند أول مرة ينقل فيها الدم.

وتوجد علاقة طردية ملحوظة إحصائياً بين مستوى هرمون ACTH وبين ضغط الدم الانقباضى.

وتم التوصية بمتابعة نشاط الغدد الصماء فى مرضى الثلاسيميا العظمى بصورة دورية ومنتظمة.

بسم الله الرحمن الرحيم

وَأَنْزَلَ اللّٰهُ عَلَيْكَ الْكِتَابَ
وَالْحِكْمَةَ وَعَلَّمَكَ مَا لَمْ تَكُنْ
تَعْلَمُ
وَكَانَ فَضْلُ اللّٰهِ عَلَيْكَ عَظِيمًا

صدق الله العظيم

سورة النساء
آية ١١٣