

Preopterećenje željezom uzrokovano transfuzijama krvi u bolesnika s hematološkim bolestima

Iron overload as a consequence of red blood cell transfusions in patients with hematological diseases

Toni Valković*, Duška Petranović, Antica Načinović-Duletić, Ivan Host

Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka

Primljeno: 11. 1. 2010.

Prihvaćeno: 27. 3. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Doc. dr. sc. Toni Valković, dr. med.**

Zavod za hematologiju, reumatologiju i

kliničku imunologiju,

Klinički bolnički centar Rijeka,

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: toni_val@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Preopterećenje željezom česta je i ozbiljna komplikacija višestrukih transfuzija deplazmatiziranih eritrocita koja pridonosi oštećenju organa te utječe na preživljenje bolesnika s hematološkim bolestima. U rutinskoj praksi koristi se više metoda za procjenu preopterećenja željezom. Liječenje kelatorima željeza preporučuje se kada serumski feritin premaši 1.000 ug/L i/ili ako je bolesnik primio više od 20 jedinica deplazmatiziranih eritrocita.

Učinkoviti kelatori željeza neprocjenjivo su važni u liječenju preopterećenja željezom bolesnika s hematološkim bolestima koji zahtijevaju višestruke transfuzije krvi te dokazano smanjuju njihov morbiditet i poboljšavaju kvalitetu života.

Ključne riječi: feritin, hematološke bolesti, kelatori željeza, preopterećenje željezom, transfuzija krvi

Abstract. Iron overload is a very common and serious complication of repeated red blood cell transfusions which contributes to organ dysfunction and influences survival in patients with hematological diseases. Several methods for measuring tissue iron content are used in every-day practice. Iron chelation therapy is recommended when serum ferritin levels reach 1000 ug/L and/or in patients who have previously received more than 20 units of red blood cell. Effective iron chelators are essential in the management of iron overload of hematological patients that require repeated blood transfusions with proved reduction of morbidity and improvement of their quality of life.

Key words: blood transfusion, ferritin, iron, hematological diseases, iron chelators, iron overload

UVOD

Suvišak željeza u tijelu može biti urođen ili stečen. Hemokromatoza obuhvaća veći broj urođenih poremećaja obilježenih pretjeranom apsorpcijom željeza iz hrane u crijevu, što može rezultirati ozbiljnim preopterećenjem određenih tkiva i organa ovim metalom te pojavom bolesti. Danas je poznato 5 tipova urođene hemokromatoze s dobro poznatim mutacijama gena koji sudjeluju u metabolizmu željeza^{1,2}. Napredak u razumijevanju patogeneze ove bolesti bilo je otkriće hepcidina, peptida koji se stvara u jetri i koji sprječava oslobađanje željeza iz enterocita te makrofaga. U bolesnika s hemokromatozom dokazan je nedostatak hepcidina ili rezistencija na taj peptid, što dovodi do prekomjernog oslobađanja željeza iz enterocita (i makrofaga) u cirkulaciju³.

U hematologiji je preopterećenje željezom najčešće stečeno i nastaje kao posljedica učestalih transfuzija krvi, što je i tema ovog članka.

ETIOPATOGENEZA I KLINIČKE MANIFESTACIJE PREOPTEREĆENJA ŽELJEZOM UZROKOVANOG TRANSFUZIJAMA KRVI U BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM BOLESTIMA

Ukupna količina željeza u organizmu odrasla čovjeka iznosi oko 4 g, a samo jedna transfuzijska jedinica deplazmatiziranih eritrocita koju primjenjujemo u svrhu liječenja naših bolesnika sadrži oko 200 mg željeza. Osim toga, ljudsko tijelo evolucijski nije razvilo efikasne načine uklanjanja suviška željeza. Iz svega navedenog proizlazi da će višekratne transfuzije krvi, ukoliko nisu istovremeno praćene gubitkom krvi, dovesti do viška željeza u tijelu, tj. preopterećenja ovim metalom. Iako željezo u sastavu hemoglobina, mioglobina te drugih enzimskih sustava sudjeluje u vršenju važnih i nezamjenjivih fizioloških funkcija, njegov izraziti suvišak ostvaruje štetan učinak na ljudski organizam na više načina. Prvi način oštećenja stanica ostvaruje se nagomilavanjem željeza koje je vezano u proteinske spojeve feritin i hemosiderin, a drugi način štetnog djelovanja suviška željeza događa se putem nevezanog (slobodnog) plazmatskog željeza koje nije vezano za transferin (bjelančevinu koja u krvi veže željezo) i koje dovodi do stvaranja vrlo toksičnih slobodnih radikala^{4,5}.

Kao što je poznato, vezano željezo isprva se nagomilava u sustavu tkivnih makrofaga jetre, slezene, koštane srži i drugih organa (faza sideroze), a kada se kapacitet ovog sustava za pohranu željeza potroši, ono se počinje odlagati u parenhimske stanice organa, kao što su jetra, srčani mišić, gušterača i druge žlijezde s unutarnjim izlučivanjem, dovodeći do njihova oštećenja i disfunkcije. Upravo su zbog toga najčešći klinički izražaji preopterećenja željezom bolesti srca (srčano zatajenje, aritmije), oštećenje jetre (moguća

U bolesnika s hematološkim bolestima višestruke će transfuzije deplazmatiziranih eritrocita, ako nisu praćene istovremenim gubitkom krvi, dovesti do suviška željeza u tijelu, tj. do preopterećenja ovim metalom koje, ako je izrazito, može uzrokovati oštećenja organa. Oštećenja nastaju nagomilavanjem željeza koje je vezano u proteinske spojeve feritin i hemosiderin ili štetnim utjecajem nevezanog željeza.

ciroza), šećerna bolest, poremećaji žlijezda s unutarnjim izlučivanjem (hipotireoza, hipoparatiroidizam, hipogonadizam), artropatija⁶.

Hematološke bolesti u kojih najčešće dolazi do preopterećenja željezom i oštećenja organa zbog čestih transfuzija krvi sindrom su mijelodisplazije, a rjeđe aplastična anemija te druge rijetke vrste anemija ili bolesti u kojih se javlja slabokrvnost (npr. izolirana aplazija crvene loze, primarna ili sekundarna mijelofibroza i druge), kao i talasemija major te bolest srpastih stanica koje su u nas rijetke.

Medicina temeljena na dokazima pruža nam dovoljno uvjerljivih istraživanja i rezultata o štetnosti preopterećenja željezom. Bolesti srca kao posljedica nagomilavanja željeza u srcu vodeći su uzrok smrti bolesnika s talasemijom major^{7,8}. Bolesnici sa sindromom mijelodisplazije ovisni o transfuzijama krvi imaju značajno kraće preživljenje te veću učestalost transformacije u akutnu leukemiju u odnosu na one koji nisu ovisni i koji se ne liječe transfuzijama⁹. Bolesnici s anemijom srpastih stanica i preopterećenjem željezom imaju značajno višu smrtnost negoli oni bez preopterećenja¹⁰.

METODE OTKRIVANJA I PROCJENE PREOPTEREĆENJA ŽELJEZOM

Za otkrivanje i procjenu preopterećenosti željezom rabe se sljedeće metode^{11,12}:

- **serumski feritin** – Određivanje koncentracije ove bjelančevine u serumu je, zbog svoje dostupnosti i jeftinoće, najčešće rabljena metoda za procjenu stanja željeza u organizmu, budući da zadovoljavajuće korelira s količinom željeza u tkivu vezanim za feritin. No, budući da bolje

Većina stručnjaka slaže se da u bolesnika koji se učestalo liječe transfuzijama krvi preopterećenje željezom nastupa kada prime više od 20 transfuzijskih jedinica deplazmatiziranih eritrocita i/ili kada serumski feritin premaši 1.000 ug/L. Za liječenje ovog stanja koriste se kelatori željeza – deferasiroks (registriran u našoj zemlji), deferoksamin i deferipron.

korelira s količinom željeza u sustavu tkivnih makrofaga negoli u parenhimskim stanicama te da sustavne upale, oštećenje jetre, izraziti oksidativni stres i propadanje stanica mogu značajno promijeniti njegovu koncentraciju u serumu, feritin se ne smatra previše preciznom metodom za procjenu količine željeza u tijelu. Referentne vrijednosti feritina u serumu iznose 20 – 300 ug/L za muškarce te 10 – 120 ug/L za žene.

- **zasićenost transferina** – Ovo je također široko dostupan i jeftin indirektni pokazatelj količine željeza u tijelu koji se često koristi u rutinskom radu, a može se jednostavno izračunati po formuli: zasićenost transferina (%) = serumsko željezo (umol/L)/TIBCx100. Referentna vrijednost iznosi od 25 do 50 %.
- **direktna metoda dokazivanja količine željeza u bioptičkom materijalu** – Ova metoda najčešće se primjenjuje za dokazivanje koncentracije željeza u jetri, a ponekad i u drugim tkivima, npr. srčanom mišiću. Nakon učinjene biopsije, iz uzorka tkiva kemijskim se putem ekstrahira i kvantificira željezo, što ovu metodu čini preciznom i pouzdanom. Ipak, radi se o invazivnoj metodi, a rezultat donekle ovisi o mjestu s kojeg je uzeta biopsija, što posebno vrijedi za je-

tru ako se u njoj već razvila ciroza. Referentna vrijednost koncentracije željeza u jetri iznosi < 1,2 mg Fe/g suhe tvari jetre.

- **slikovne metode, tj. magnetska rezonanca** – Koristeći odgovarajuće radiološke parametre (T2*) magnetskom rezonancom može se indirektno, ali veoma precizno procijeniti količinu željeza u jetri, žlijezdama s unutarnjim izlučivanjem, pa čak i srcu. Metoda se bez većeg rizika može ponavljati više puta, ali je relativno skupa i dostupna samo u većim centrima. Prema literaturnim podacima miokardijalni T2* manji od 20 ms ukazuje na oštećenje miokarda zbog preopterećenja željezom.
- **biomagnetska susceptometrija** – Ovo je najnovija, indirektna, složena i precizna metoda za procjenu količine željeza u jetri. Iskorištava paramagnetske karakteristike željeza u tkivu, ali je dostupna u svega nekoliko centara u svijetu.

LIJEČENJE PREOPTEREĆENJA ŽELJEZOM UZROKOVANOG TRANSFUZIJAMA KRVI U BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM BOLESTIMA

U kojem trenutku naše bolesnike, koji su zbog svoje hematološke bolesti učestalo primali transfuzije deplazmatiziranih eritrocita te zbog toga razvili preopterećenje željezom, treba početi liječiti? Tu postoje određene razlike u stavovima, no većina eksperata slaže se da u "transfuzijski opterećenih" bolesnika klinički značajno preopterećenje željezom i potreba za liječenjem nastaje nakon što bolesnik primi više od 20 transfuzijskih jedinica deplazmatiziranih eritrocita i/ili kada serumski feritin premaši 1.000 ug/L^{8,13,14}.

U bolesnika preopterećenih željezom trebalo bi na najmanju mjeru svesti transfuzije krvi. No to je, nažalost, često nemoguće jer se zbog teške anemije te pridruženih simptoma anemijske hipoksije bolesnici i dalje moraju transfuzijski liječiti. Kelatori željeza su spojevi koji se vežu sa slobodnim i vezanim željezom te tako tvore neškodljiv kompleks koji se izlučuje iz tijela mokraćom i/ili stolicom, a sami ne smiju biti škodljivi za organizam. Cilj liječenja je najprije spriječiti daljnje nagomilavanje željeza, a zatim i postupno sniziti njegovu ukupnu količinu u tijelu.

Istraživanja nekoliko istraživačkih skupina dokazala su da kelatori željeza u transfundiranih bolesni-

ka s netalasemičnim kroničnim anemijama uzrokuje sniženje količine željeza u tijelu^{15,16}. Bolesnici sa sindromom mijelodisplazije koji su liječeni kelatorima željeza (odnosno višim dozama ovih lijekova) imaju dulje preživljenje negoli oni koji nisu liječeni (ili su liječeni s nižim dozama) ovim lijekovima¹⁷.

U svijetu se koristi nekoliko kelatora željeza.

Deferoksamin je najdulje u kliničkoj uporabi. To je velika molekula s kratkim vremenom poluživota (20-ak minuta) što rezultira potrebom dugotrajne primjene – čak 8 do 12 sati na dan tijekom 5 – 7 dana u tjednu, u dozi od 20 do 60 mg/kg/dan. Primjenjuje se u vidu kontinuirane subkutanе infuzije putem subkutanе aplikatora, što nije previše ugodno za bolesnike¹⁸. Njegova efikasnost je jasno dokazana, iako je donekle upitan učinak na srčanu siderozu. Neželjeni učinci primjene su alergijske reakcije, oštećenje oka te uha, povećana sklonost infekcijama s *Yersiniam*¹⁸.

Deferipron je u uporabi od kraja prošlog stoljeća. Uzima se na usta u dozi od 75 do 100 mg/kg/dan, a najozbiljnija neželjena pojava njegove primjene je neutropenija, tj. agranulocitoza, koje nose povišen rizik od infekcije¹⁸. Druge neželjene pojave liječenja obuhvaćaju probavne smetnje, oštećenje jetre, artralgijske reakcije, oštećenje oka te uha, povećana sklonost infekcijama s *Yersiniam*¹⁸. Može se koristiti zajedno s deferoksaminom u svrhu intenzivne kelacije.

Deferasiroks je kelator željeza koji je odnedavno u primjeni. Koristi se u vidu tableta za oralnu suspenziju, u dozi od 20 do 30 mg/kg/dan. Ovo je mala molekula s dugim poluvremenom života koje iznosi 8 – 16 sati, što omogućava primjenu lijeka samo jednom na dan uz postizanje 24-satne kelacije slobodnog i vezanog željeza¹⁸. U kliničkim studijama dokazana je njegova neinferiornost u odnosu na deferoksamin te zadovoljavajući sigurnosni profil^{19,20}. Dosad najveća klinička studija s nekim kelatorom metala upravo je "EPIC" studija, prospektivno multicentrično istraživanje koje je obuhvatilo preko 1.700 bolesnika s kroničnim anemijama i preopterećenjem željezom. Ono je trebalo utvrditi učinkovitost i sigurnost fiksne startne doze deferasiroksa ovisno o broju prethodnih transfuzija. Rezultati studije potvrdili su da je sniženje količine željeza u tijelu ovisno o dozi lijeka, a dokazano je i smanjenje slobodnog

plazmatskog željeza, smanjenje željeza u srcu bolesnika s talasemijom te zadovoljavajući sigurnosni profil, potvrdivši opravdanost fiksne početne doze ovisno o broju prethodnih transfuzija krvi²¹. Deferasiroks se koristi u monoterapiji, a kombinacije s drugim kelatorima željeza nisu ispitane. Opisane neželjene pojave deferasiroksa su: probavne smetnje, kožni osipi, porast serumskog kreatinina (obično blag i neprogresivan) te aminotransferaza, žučni kamenci, kao i oštećenje vida i sluha¹⁹. Ovaj lijek registriran je u našoj zemlji, ali se u ovom trenutku zbog visoke cijene nedovoljno koristi.

ZAKLJUČAK

Posve je dovoljno dokaza o tome kako je liječenje preopterećenja željezom kelatorima ovog metala u bolesnika s kroničnim anemijama koji opetovano primaju transfuzije deplazmatiziranih eritrocita (a istovremeno ne gube krv) neophodno zbog smanjivanja mortaliteta, komorbiditeta te poboljšavanja kvalitete života već ionako teško bolesnih osoba.

LITERATURA

1. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
2. Adams P, Brissot P, Powell LW. International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
3. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005;106:3710-7.
4. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;47:61.
5. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
6. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981;304:319-24.
7. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996; 95:26-36
8. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
9. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglio E et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-603.
10. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:30-6.

11. Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue-iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2009;215-21.
12. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti R, Baronciani D, Giardini C et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343:327-31.
13. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;120:187-200.
14. Gattermann N, Porter J, Lopes LF, Seymour J. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:18-25.
15. Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, Vreugdenhil G, Roozendaal KJ, Lameijer W et al. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone: Dutch multicenter trial. *Ann Hematol* 1996;73:247-52.
16. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evolution of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003;101:4632-9.
17. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T et al. The effect of iron chelation on haematopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996;94: 288-99.
18. Gallanelo R. New advances in iron chelation. *Hematology education (EHA Educ Program)* 2008;194-200.
19. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglo L, Porter J, Coates T, Jeng M et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patient with beta-thalassemia. *Clin Ther* 2007;29:909-17.
20. Piga A, Galanello R, Forni GL, Capellini MD, Origa R, Zappu A et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.
21. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CH, Seyour JF, Elalfy M et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. In press 2010.