

Zdravljenje transfuzijske preobremenitve z železom pri Diamond-Blackfanovi anemiji v odrasli dobi

Treatment of transfusion iron overload in adult Diamond Blackfan anemia

Marjana Glaser,¹ Andrej Glaser²

¹ Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

² Zavod za zdravstveno vrstvo Maribor

Korespondenca/

Correspondence:

prim. doc. dr. Marjana Glaser, dr. med. Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
m.glaser@ukc-mb.si

Ključne besede:

Diamond Blackfanova anemija, prirojene malformacije, transfuzije, helacija

Key words:

Diamond Blackfan anemia, congenital malformations, transfusions, chelation

Izvelek

Izhodišča: Diamond-Blackfanova anemija (DBA) je redka, genetsko in klinično raznolika aplazija rdeče vrste s pridruženimi prirojenimi anomalijami in večjo nagnjenostjo za rakave bolezni. Sodi med ribosomopatije, katere vzrok so mutirani geni. Glede na izraženost genov ločimo »klasično« DBA, vse več pa je neklasičnih bolnikov tako otrok kot odraslih. Z zdravljenjem (glukokortikoidi, presaditev krvotvornih matičnih celic, transfuzije eritrocitov in s helacijo) se je izrazito otroška bolezen prelevila v bolezen odraslih. Pri odvisnih od transfuzij predstavlja v odrasli dobi veliko nevarnost odpoved organov zaradi sekundarne hemokromatoze.

Prikaz primera: Prikazan je 30-letni bolnik z DBA, ki se zdravi že iz otroštva z mesečnimi transfuzijami eritrocitov ter helatorji. Od 2007 smo uvedli peroralni helator. Redno opravljamo kontrolne preglede organov (srce), vendar ni znakov za poškodbo organov zaradi preobremenitve z železom.

Zaključki: Poleg rednih transfuzij je potrebna pri bolnikih z DBA zgodnja helacija, da se izognemo zapletom preobremenitve z železom in prezgodnje smrti zaradi odpovedi organov. Opisane so potrebne preiskave in zdravljenje s helatorji.

Abstract

Background: Diamond Blackfan anemia (DBA) is a rare, genetically and clinically heterogeneous red cell aplasia with congenital anomalies and greater predisposition for cancer. DBA is a ribosomopathy, which is caused by gene mutations. Depending on gene expression, DBA is divided in »classical« DBA, but in last years there are more and more non classical patients (children and adults). With better medical treatment (glucocorticoids, stem cell transplantation, blood transfusions with chelation) the childhood disorder is evolving into adult disorder. In transfusion-dependent adult patients organ failure due to secondary hemochromatosis is the major medical problem.

Case report: A 30-year old male patient with DBA, treated since childhood with transfusions and chelators, from 2007 with peroral chelator. We regularly perform examinations of organs (heart), but till now there have been no signs of iron overload organ damage.

Conclusions: Beside regular applications of red blood cell transfusions, it is necessary to apply early chelation to avoid complications of severe iron overload and premature death as a consequence of organ failure. In the paper we present the necessary examinations and treatment with chelators.

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-243-7

Prispelo: 6. apr. 2012,
Sprejeto: 10. maj 2012

Uvod

Diamond-Blackfanova anemija (DBA) je redka, klinično heterogena prirojena aregenerativna anemija, ki sta jo opisala leta 1938 Diamond in Blackfan.¹ Incidenca »klasične« DBA je med 5 in 7 bolnikov na milijon živorojenih otrok ne glede na spol ali raso. Pred kratkim so ugotovili, da gre za genetsko bolezen, za katero je značilna proapoptična hematopoeza s posledičnim motenim delovanjem kostnega mozga, prirojenimi anomalijami in nagnjenostjo k rakavim boleznim že v otroštvu.¹ 45 % vseh primerov DBA je družinskih, ki se dedujejo avtosomno dominantno s širokim spektrom kliničnih značilnosti v sami družini. Genetska raznolikost je posledica vsaj treh mutiranih genov. V 25 % primerov je mutiran gen na kromosomu 19q13, ki kodira ribosomalni protein 19 (RPS19).² Gen najdemo pri vseh članih družine obolelega pa tudi pri navidezno zdravih osebah družine prenašalca.³ Redkejšje mutacije genov kodirajo velike (RPL35A, RPL5, RPL11) in male (RPS24, RPS17, RPS 7, RPS 10, RPS26) ribosomske podenote.² Nerazjasnjeno je, zakaj ista mutacija povzroča v isti družini raznolikost kliničnih simptomov od izolirane anemije do hudih malformacij. Za razliko od »klasične« DBA je fenotip pri »neklasičnih« primerih manj izražen in ga včasih ugotovimo šele pri odraslih.

Klinični znaki anemije pri DBA se redko ugotovijo ob porodu ali prvi mesec življenja, ker je ohranjena še fetalna eritropoeza. Okoli 2. ali 3. meseca življenja postajajo dojenčki bleedi in težko dihajo predvsem pri sesanju ali hranjenju.⁴ Pri pregledu krvne slike ugotovljamo hudo anemijo z retikulocitopenijo, makrocitozo, prisoten hemoglobin F ter povišano eritrocitno adenozin deaminazo, pri pregledu kostnega mozga pa manj kot 5 % eritroblastov.¹ Pri 50 % bolnikov ugotovimo raznolike telesne anomalije. Te so večinoma kraniofacialne (hipertelorizem, raven nosni koren, visoko obokano ali volčje žrelo, mikrocefalija, mikrognatija, nizko položena ušesa in lasna linija, širok vrat, glavkom, strabizem, modra beločnica), malformacije udov (hipoplazija tenarja, odsotnost radiusa, dvojni ali trifalangealni palec), uroge-

nitalne malformacije (podkvasta ledvica, hipospadija, dvojni ureter), srca (okvarjen pretin preddvora in prekata, koarktacija aorte) in hipogonadizem.^{1,5} Bolniki so nižje rasti, kasneje pa v rasti zaostajajo še zaradi dolgotrajnega zdravljenja s steroidi.¹ Diagnozo DBA postavimo na osnovi smernic iz leta 1976, ki temeljijo na kliničnih in bioloških znakih (Tabela 1).¹ Potrebno je izključiti druge vzroke prirojenih motenj delovanja kostnega mozga (Fanconijeva anemija, prirojena diseritropoeza, prehodna eritroblastopenija otroštva, pa tudi okužba s HIV, parvovirusom B19, zdravila in toksini).¹ Pri mnogih otrocih različni zapleti, kot so ishemična bolezen srca, kongestivna srčna bolezen, trombocitopenija lahko že v mladosti privedejo do smrti, pri 2 in 7 % bolnikov pa se pojavijo malignomi (akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindromi in sarkom) v povprečni starosti 15 let.⁵ Vsi bolniki pa ob ugotovitvi bolezn ne ustrezajo merilom »klasične« DBA, opisani so celo primeri bolnikov, pri katerih so ugotovili DBA v odrasli dobi.^{6,7}

Osnovno zdravljenje bolnikov so kortikosteroidi in transfuzije eritrocitov. 50–60 % bolnikov odgovori na zdravljenje z glukokortikoidi, vendar mnogi potrebujejo visoke odmerke ali razvijejo odpornost na zdravilo. Razen redkih, ki jim presadijo krvotvorne matične celice, so preostali vse življenje odvisni od transfuzij. Zadnja leta boljše razumemo patofiziologijo stranskih učinkov dolgotrajnega zdravljenja s krvjo, med katerimi je največji problem sekundarna hemokromatoza.⁸

Naš bolnik

30-letni bolnik je prišel prvič v našo ambulanto v starosti 23 let. V starosti 9 mesecev so ugotovili BDA. V družini ni bil nihče bolan. Zdravljenje z glukokortikoidi je bilo neuspešno, zato je že v otroštvu postal odvisen od mesečnih transfuzij eritrocitov. Po 20 transfuzijah je prejemal preko podkožne črpalke deferoxamin v trajni infuziji. Že v otroštvu se je pričel zdraviti zaradi hipotireoze in hipogonadizma s pripravki ščitnice in testosteronom pri endokrinologu. Pri pregledu je bil nizke rasti, bled, ak-

cija srca ritmična, brez povečanih notranjih organov, od pridruženih anomalij nekoliko sploščena lobanja, nižje položena ušesa in lasna linija. Na trebuhu je imel vstavljeno podkožno črpalko. Laboratorijski izvidi ob prvem pregledu: levkociti $3,27 \times 10^9/L$, razmaz: segmentirani nevtrofilci 57 %, limfociti 35 %, monociti 6,1 %, eozinofilci 1,2 %, bazofilci 0,3 %, eritrociti $2,7 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 81 g/L, srednji volumen eritrocitov (MCV) 97 fl, retikulociti $4,4 \times 10^{-9}/L$, trombociti $141 \times 10^9/L$, železo $42,6 \mu\text{mol}/L$, feritin $1000 \mu\text{g}/L$, jeterni in ledvični testi normalni. Po priporočilu pediatra je hodil tedensko na polnitev črpalke z deferoxaminom, dvakrat mesečno je potreboval transfuzije. Redno smo spremljali raven feritina, enkrat letno je opravil preiskave srca in trebušnih organov z ultrazvokom. Koncentracija feritina je bila med 1200 do 2100 $\mu\text{g}/L$. Kasneje smo izvedeli, da se je občasno odklapljal od črpalke, predvsem če je šel na izlete tudi po nekaj dni. Leta 2007, ko je prišel na trg deferasirox, smo se po pregledu literature in v pogovoru z bolnikom in družino odločili za uvedbo tega zdravila. Pred uvedbo smo opravili pregled krve slike, jeternih testov, kreatinina in pregled vida in sluha. Bolnik redno in rad jemlje zdravilo in nima stranskih učinkov.

Po priporočilih redno spremljamo vrednosti feritina, ki je v primernih vrednostih, prikazanih v Tabeli 2, ter letne preiskave srca in trebušnih organov. Odmerek deferasiroxa prilagajamo glede na koncentracijo feritina. Znakov za popuščanje srca do danes nismo opazili.

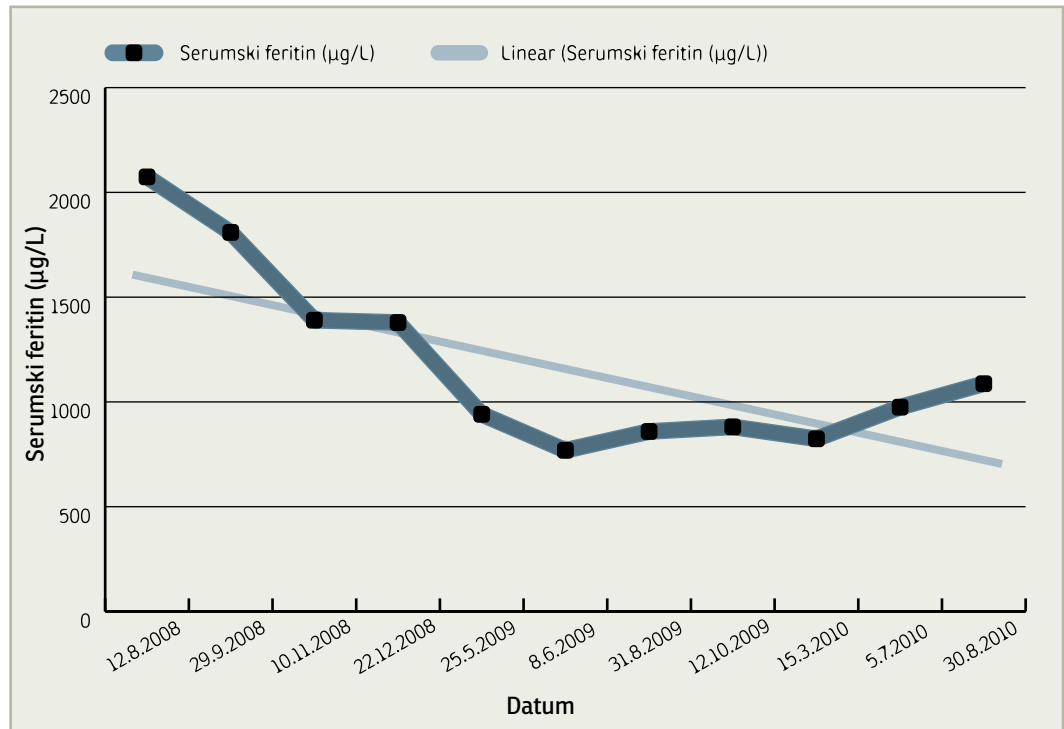
Razpravljanje

Z vse boljšim zdravljenjem postaja nekoč izrazita otroška bolezen bolezen odraslih. Ocenjujejo, da preživi več kot 40 let 100 % bolnikov, ki so dosegli remisijo po zdravljenju z glukokortikoidi, 86 % pri odvisnih od glukokortikoidov in 57 % pri odvisnih od transfuzij, med katerimi jih 23 % umre zaradi preobremenitve z železom (Fe).⁸ Preobremenitev z Fe je resen, pogost in zelo zgoden zaplet pri DBA, zaradi česar mora lečeči zdravnik dobro poznati simptome, patogenezo, diagnostiko in zdravljenje. Če računamo, da je v enoti krvi približno 200 mg Fe, pomeni, da bolnik, ki vrsto let enkrat mesečno prejema transfuzije, prejme z vsako enoto krvi 100-krat več Fe, kot ga dnevno vsrka iz hrane.⁹ Ker se zaradi velike količine Fe transferin zasiti, se v plazmi pojavi »na transferin nevezano železo – netransferin-

Tabela 1: Diagnoza Diamond-Blackfan anemije.¹

Diagnoza Diamond-Blackfan anemije
Diagnostična merila
starost < 1 leto
Makrocitna anemija brez druge citopenije
retikulocitopenija
normalna celularnost kostnega mozga s pomanjkanjem eritroidne vrste
Podporna merila
večja
genske mutacije (klasična DBA)
pozitivna družinska anamneza
manjša
↑ aktivnost eritrocitne adenozin deaminaze
prirojene anomalije (»klasična« DBA)
↑ Hb F
brez znakov za drugi prirojeni sindrom motenega delovanja kostnega mozga

Slika 1: Serumski feritin pri našem bolniku po uvedbi DFO.



sko» (non transferrin bound iron- NTBI). Za razliko od »transferinskega Fe«, katerega prehod v celico je natančno reguliran preko transferinskih receptorjev, prehaja NTBI v celice nekontrolirano in se nahaja v citoplazmi kot »labilno Fe«, ki povzroča katalizo škodljivih prostih radikalov – »reactive oxygen species« (ROS) kar poškoduje celice, njene membrane ter povzroči celično smrt.^{10,11} »Transfuzijsko« Fe se nabira v jetrih, srcu in v žlezah z notranjim izločanjem, kjer povzroča jetrno fibrozo, cirozo, hepatocelularni karcinom, hipogonadizem, hipotiroidizem, hipoparatiroidizem, sladkorno bolezen, kardiomiopatijo, aritmije ter vodi v smrt.⁶ Gre za resen in zgoden zaplet redno transfundiranih bolnikov z DBA, saj se Fe v telesu nabira že po 10 transfuzijah krvi. Odločitev, kdaj pričnemo s helacijo, je prepuščena zdravniku, ki mora posledice dobro poznati. Zato je potrebno nadzorovati Fe v telesu že pred uvedbo zdravljenja, predvsem pa kasneje, ko bolnika že zdravimo. Najnatančnejša metoda za oceno zaloga Fe je biopsija jeter z določanjem nehem Fe v jetrih (liver iron concentration – LIC), ki pa je zaradi invazivnosti, bolečnosti, možne krvavitve, okužbe ali poškodbe okolnih organov pa tudi možne napake pri odvzemu vzorca le omejeno uporabna.¹ Neinvazivni metodi za

določanje Fe sta magnetnoresonančno slikanje (MR), s katerim ugotavljamo kopičenje Fe kjer koli v telesu, predvsem v srcu, jetrih in žlezah z notranjim izločanjem in magnetna susceptometrija (superconducting quantum interference device–SQUID), ki pa je dosegljiva le v nekaj ustanovah na svetu in z njo ugotavljajo jetrno Fe.¹² Med laboratorijskimi preiskavami se je pri odraslih izkazalo kot dober kazalnik določanje serumskega feritina, saj njegova plazemska koncentracija dobro korelira z zalogi Fe. Preiskava je poceni in povsod dostopna, učinkovitost pa omejuje jetrna bolezen, vnetje, hemoliza in pomanjkanje vitamina C.^{8,12} Vsekakor ima povišana koncentracija serumskega feritina napovedno vrednost. Kadar presega serumska koncentracija feritina 2500 ng/mL, obstaja velika verjetnost bolezni srca, ki vodi v smrt.¹² Za zdravljenje s helatorji se odločamo, ko so bolniki prejeli 10 do 20 transfuzij oziroma pri vrednostih serumskega feritina 1000–1500 µg/L.¹ Naš bolnik je dolga leta preko podkožne črpalke prejemal edini razpoložljivi helator deferoxamin (DFO – Desferal®). Ker se DFO slabo vsrka iz prebavil, hitro metabolizira in ima kratko razpolovno dobo v plazmi (20 minut), je potrebno preko podkožne črpalke prejemati DFO v odmerkih 40 do 60 mg/kg/dan 8–12 ur dnevno

4–7 dni na teden.¹ Bolnik je zdravljenje dobro prenašal, nikoli nismo opazili lokalnih (rdečina, lokalno vnetje kože) ali sistemskih reakcij (alergične reakcije, vročina, bolečine po sklepah in mišicah, motnje vidnega živca in izguba sluha visokih frekvenc).¹ Od 2007, ko je bil registriran pri nas peroralni helator deferasirox (DFS–Exjade®), ki ima veliko afiniteto in specifičnost za Fe in se je izkazal kot uspešen pri tej skupini bolnikov, smo bolnika pričeli zdraviti s tem zdravilom. DFS ima prednosti. Iz prebavil se vsrka v 1,5 do 4 urah, v plazmi ga dokažemo še po 8–16 urah in tako zlahka vzdržujemo 24-urno helacijo. V primerjavi z DFO je lipofilen in majhne molekulske mase, zaradi česar prehaja v celice in odstranjuje nakopičeno Fe. V predkliničnih raziskavah so dokazali, da DFS tvori z znotrajceličnim Fe komplekse, ki prehajajo iz celic, pri raziskavah na podganjem srcu pa tudi, da preprečuje nastajanje ROS.¹ Z DFS zdravimo tudi otroke od 2 let naprej. Priporočeni odmerek DFS je 20 mg/kg TT oziroma 30 mg/kg TT za bolnike, ki prejemajo 4 enote transfuzije na mesec.^{1,6} Zdravilo se dobro prenaša. Stranski učinki so blagi in večinoma prehodni (prebavne motnje, slabost, driska), kožne spremembe, v kliničnih raziskavah pa so pri manjšem številu preiskovancev ugotovili motnje v očesni leči in slabši sluh, od odmerka odvisen blag dvig serumskega kreatinina in jetrnih transaminaz.¹³ Zato opravljamo redne mesečne kontrole serumskega feritina in serumskih transaminaz, kontrolo serumskega kreatinina pa pred uvedbo, po uvedbi en mesec vsak teden, nato pa enkrat mesečno. Pred zdravljenjem mora bolnik opraviti pregled vida in sluha, nato pa ju ponavljati enkrat letno. DFS ne kombiniramo z drugimi helatorji.¹³

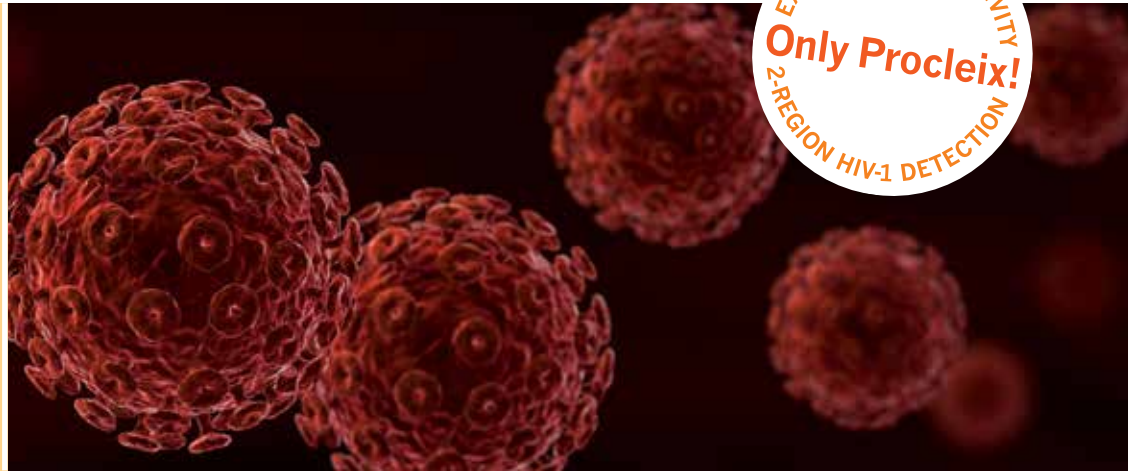
V raziskavi 31 bolnikov z DBA, ki potrebujejo transfuzije, pa so ugotovili, da se pri tej skupini bolnikov kljub poznavanju nevarnosti preobremenitve s Fe, helacija še vedno ne uporablja rutinsko. Glavne napake pri zdravljenju z DFO so nepravilni odmerki ali prekratke dnevne infuzije, mnogi pa prejmejo zdravljenje prepozno, saj so ugotovili pri kar 23 % poškodbo organov (predvsem endokrinopatije).⁸

Zaključek

Razvoj novejših metod za določanje Fe v tkivih in možnost uporabe novejših in bolj-
ših helatorjev je odprla klinikom nove poti pri zdravljenju preobremenitve s Fe. Potrebno je poznati patofiziologijo preobremenitve ter ustrezno hitro pričeti zdravljenje.

Literatura

1. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008 ; 142(6): 859–76.
2. Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology. ASH Education Book* 2011; 2011: 487–91.
3. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, Pettersson M, Willig TN, Dianzani I, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond–Blackfan anaemia. *Nat Genet* 1999; 21 (2): 168–75.
4. Tchernia G, Delauney J . »Diamond–Blackfan anemia«. *Orpha Net* 2010; <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/BlackfanDiamond-FRen-Pro429.pdf>
5. Brannan S. Living with Diamond Blackfan anemia: a challenge toward survival. *Dimens Crit Care Nurs* 2004 ; 23(1): 4–7
6. Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2010 ; 116 (19): 3715–23.
7. Balaban EP, Buchanan GR, Graham M, Frenkel EP. Diamond-Blackfan syndrome in adult patients. *Am J Med* 1985 ; 78 (3): 533–8.
8. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. *Am J Hematol* 2009; 84 (11): 729–32.
9. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115: 239–52.
10. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin-bound iron in disorders of iron metabolism. *Transf Sci* 2000; 23: 185–92.
11. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 833–40.
12. Galanello R. New advances in iron chelation. *Hematology. Education Program for the 13 th Congress of EHA. Copenhagen* 2008: 194–200.
13. Exjade (deferasirox) Prescribing information : Novartis Pharmaceutical Corporation. <http://www.exjade.com> 2006.

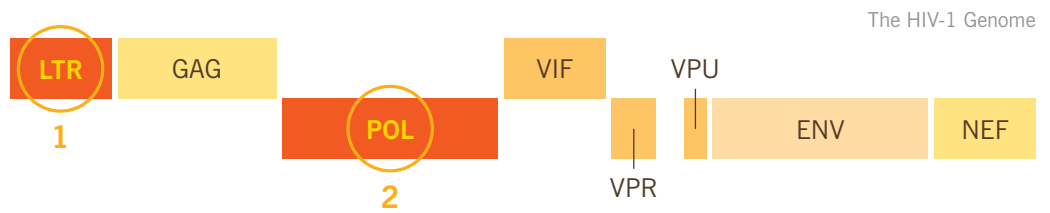


Procleix[®] Ultrio[®] and Ultrio[®] Plus assays are the only CE Marked NAT blood screening assays to target two highly conserved HIV-1 regions.^{1,2}

The Procleix[®] Advantage!

Targeting two regions of the genome increases the chances of reliably detecting positive samples.

- Helps protect against false-negative results³
- Provides optimal clinical sensitivity³
- Improves protection against HIV-1 mutations and reduces the risk of missed HIV-1 infections^{3,4}



The Procleix assays amplify and detect two highly conserved targets in the HIV-1 LTR and POL regions to reduce the risk of failing to detect HIV-1 due to assay oligonucleotide mismatches.

References

1. Gen-Probe letter, dated April 11, 2011
2. Chudy, M. et al. Transfusion 2011 Aug. epub ahead of print
3. Korn, K. et al. J. Clin. Microbiol. 2009 47:1238-1240
4. Edelmann, A. et al. Transfusion 2010 50:685-692

European office:

Novartis Vaccines & Diagnostics Services AG
Lichtstrasse, 35
4056 Basel, Switzerland
Tel: +41 616 962 277

II. DEL/PART II

Transfuzijska medicina

Transfusion medicine

V sodelovanju z vodilnim
proizvajalcem opreme in
potrošnega materiala
za transfuzijsko medicino



smo v Sloveniji vaš
zanesljiv partner.



Medinova d.o.o.
Ukmarjeva ulica 6
1000 Ljubljana

Tel: 01 600 84 80
Email: info@medinova.si