

**Effectiveness of chelation therapy
in a patient with myelodysplastic
syndrome**

S.V. Gritsaev, K.M. Abdulkadyrov

SUMMARY

The case of 67 y.o. woman with myelodysplastic syndrome without excess of bone marrow blasts is presented. According to cardiac failure caused by anemia and iron overload the intensity of blood transfusions was increased and deferasirox was added with following clinical improvement.

Keywords: myelodysplastic syndrome, deferasirox.

FBSI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA», St.-Petersburg

Контакты: gritsaevsv@mail.ru

Принято в печать: 15 февраля 2012 г.

Эффективность хелаторной терапии у больной с миелодиспластическим синдромом

С.В. Грицаев, К.М. Абдулкадыров

РЕФЕРАТ

Представлено описание больной 67 лет с благоприятным вариантом МДС без избытка бластов, у которой сердечная декомпенсация была следствием рефрактерной анемии и перегрузки железом, связанной с гемотрансфузиями. Улучшение состояния больной отмечено на фоне интенсификации трансфузионной терапии и присоединения деферасирокса.

Ключевые слова:

миелодиспластический синдром, деферасирокс.

ВВЕДЕНИЕ

Пристальное внимание, уделяемое в последнее время проблеме перегрузки железом у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС), обусловлено результатами многочисленных клинических исследований. Установлено, что избыток железа сопряжен с ухудшением выживаемости больных МДС и риском трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) [1, 2]. Поэтому неслучайно хелаторная терапия введена в алгоритм лечения больных МДС [3].

Основной причиной избытка железа у больных МДС служат трансфузии эритроцитной массы, каждая доза которой содержит 200–250 мг железа [4]. Из-за отсутствия механизмов по выведению излишков железа из организма регулярные переливания донорских эритроцитов сопровождаются истощением связывающей способности трансферрина и приводят к появлению в крови железа, не связанного с трансферрином (ЖНСТ). Агрессивная форма ЖНСТ, так называемое лабильное железо плазмы, поступает в клетки, где инициирует процессы свободнорадикального окисления. Это, в свою очередь, обуславливает повреждение внутриклеточных органелл с развитием апоптоза клеток

и последующим нарушением функции сердца, печени и эндокринных желез [4, 5].

Помимо этого у ряда больных МДС, преимущественно рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами повышенная концентрация ферритина, который используется как суррогатный маркер содержания железа в организме [6], выявляется до начала трансфузионной терапии [7]. Предполагается, что это результат компенсаторной реакции, когда избыточная продукция дифференцирующего фактора роста GDF15 и подавление выработки гепсидина приводят к хронической абсорбции железа в кишечнике [8, 9]. Появление агрессивных форм железа, наличие которых связано с развитием тяжелых инфекционных осложнений, зарегистрировано после интенсивной химиотерапии [10–12].

Учитывая преимущественно посттрансфузионный характер перегрузки железом, следует иметь в виду, что, хотя тяжесть анемии и интенсивность переливаний эритроцитной массы возрастают параллельно прогрессированию МДС, прогностическое значение анемии в разных группах больных различное. Таким образом, несмотря на единую цель хелаторной терапии,

задачи при ее назначении больным с разным риском трансформации в ОМЛ могут существенно различаться.

Так, у больных с развернутыми вариантами МДС anemia свидетельствует прежде всего об агрессивном характере заболевания и высокой вероятности прогрессии. В этой ситуации первостепенный вопрос о целесообразности проведения цитостатической терапии, выборе ее интенсивности и характера. Присоединение хелаторов железа у этой категории больных может быть оправданным, если прогнозируется длительная выживаемость или планируется выполнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [13, 14].

У больных с низким и промежуточным-1 риском по IPSS anemia ассоциирована с увеличением случаев смерти, связанной не с развитием лейкоза, а с ростом частоты сердечных событий [1, 15, 16]. Причиной этого служит anemia *per se*, обуславливающая ремоделирование сердца [17], и посттрансфузионная перегрузка железом миокарда, сопровождающаяся снижением его сократительной способности, нарушениями проводимости и ритма [18–21].

Как известно, в основном больные МДС имеют варианты без избытка бластных клеток [22, 23]. Качество и продолжительность жизни таких больных зависит от степени коррекции цитопении и, прежде всего, анемии. Актуальность данной проблемы не вызывает сомнений, если принять во внимание, что МДС выявляется преимущественно у лиц пожилого возраста [22, 23], имеющих к моменту верификации этого диагноза несколько сопутствующих хронических заболеваний. Наряду с этим следует признать, что существующие методы лечения анемии обеспечивают ответ с полным отсутствием потребности в трансфузиях лишь у небольшого процента больных [24]. Более того, клинический эффект носит временный характер даже при достижении цитогенетической ремиссии, поэтому переливания донорских эритроцитов по-прежнему остаются основным способом коррекции анемии у больных МДС. При этом интенсивность трансфузионной терапии МДС должна быть ориентирована не столько на уровень гемоглобина в крови, сколько на купирование клинических проявлений анемического синдрома и профилактику развития сердечной недостаточности. Следовательно, каждый больной МДС с относительно благоприятным прогнозом и зависимостью от переливаний эритроцитарной массы должен рассматриваться как потенциальный кандидат на хелаторную терапию.

Назначение хелаторов железа преследует три основные цели [4]: во-первых, соблюдение баланса между поступлением железа и его выведением; во-вторых, защита внутренних органов от токсического воздействия агрессивных форм железа; и наконец, снижение запасов железа в организме. Необходимо отметить, что если условием достижения первых двух целей служит постоянное 24-часовое выведение железа, то для выполнения третьей задачи требуется длительное многолетнее лечение. Учитывая это, изучение содержания железа должно быть не только обязательным элементом обследования пациентов на этапе диагностики МДС, но и осуществляться регулярно в процессе клинико-гематологического мониторинга, особенно в случае потребности больного в трансфузиях донорских эритроцитов. Только такой подход может гарантировать своевременное начало хелаторной терапии, не дожидаясь накопления значительного объема посттрансфузионного железа во внутренних органах с необратимыми нарушениями их функции и глубокой инвалидизацией больных.

При выборе сроков присоединения хелаторов железа рекомендовано ориентироваться на несколько показателей, включая содержание железа в печени и сердце,

определяемое с помощью T2-взвешенных МРТ [21, 25, 26]. Это обусловлено тем, что ферритин относится к белкам острой фазы и интерпретация его концентрации в сыворотке без учета сопутствующих факторов недопустима [27]. С другой стороны, снижение времени спиновой релаксации ниже пороговых 20 мс по данным T2-взвешенных МРТ сердца чаще всего выявляется после переливаний не менее 100 доз эритроцитарной массы [28, 29]. Это значительно больше 20 доз донорских эритроцитов, после трансфузии которых концентрация ферритина в сыворотке обычно превышает уровень 1000 нг/мл, рассматриваемый в большинстве руководств как показание для начала хелаторной терапии. Для своевременного назначения хелаторов железа наряду с числом трансфузий и концентрацией ферритина необходимо оценивать такой показатель, как насыщение трансферрина железом, при уровне которого 80 % и более в сыворотке появляется ЖНСТ [11]. Дополнительными факторами в пользу начала хелаторной терапии могут быть интенсивность трансфузионной терапии, темп прироста концентрации ферритина, наличие в анамнезе сердечной патологии, предрасположенность к накоплению железа в связи с гетерозиготностью по полиморфизму генов *HFE*, *HFE2*, *HAMP* [26]. Ожидание изменений в сердце по результатам T2-взвешенных МРТ недопустимо: они обусловлены отложением депозитов железа в миокардиоцитах, сопровождаются тяжелыми нарушениями ритма и выраженной сердечной недостаточностью и свидетельствуют о далеко зашедшем процессе [21, 27]. Раннее присоединение хелаторов позволяет предохранить миокард от повреждающего действия продуктов СРО и снизить риск сердечных событий, которые могут привести к смерти пожилых больных. Более того, эффективность хелаторов железа во многом зависит от срока их назначения [30].

Из существующих препаратов для решения целей хелаторной терапии в наибольшей степени подходит деферазирокс (Эксиджад, Novartis), отличительными свойствами которого служат длительный период полувыведения и приемлемый профиль токсичности [31, 32]. Возможность приема 1 раз в сутки делает препарат привлекательным для пациентов. Начальная доза деферазирокса выбирается по интенсивности трансфузионной терапии и запасам железа в организме и варьирует от 10 до 30 мг/кг/сут. Дальнейшая доза зависит от тяжести осложнений и эффективности терапии. Как было показано в ряде исследований, такая тактика позволяет существенно снизить запасы железа в организме через 6–12 мес. лечения [32, 33].

Примером, который демонстрирует значение мониторинга показателей содержания железа в организме у больных МДС и целесообразность раннего назначения хелаторов железа, может быть следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная М.И., 67 лет. С начала 2008 г. у больной появились симптомы анемического характера. В апреле того же года было проведено обследование, в ходе которого онкологическое заболевание не выявлено. В связи с анемией получила 2 дозы эритроцитарной массы. С июня 2008 г. наблюдается в гематологической клинике РНИИГТ.

В анамнезе есть указание на перенесенный в 6-летнем возрасте инфекционный миокардит. На учете у ревматолога и кардиолога не состоит. Сердечные препараты не принимает.

При первичном осмотре состояние больной расценено как удовлетворительное. Отмечается бледность кожи и слизистых оболочек, геморрагий и отеков нет. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 90 ударов в

минуту. Относительные границы сердца в норме, приглушен I тон. В легких везикулярное дыхание. Печень и селезенка не пальпируются. В анализе крови: гемоглобин — 86 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 100×10^9 /л, бластов нет. В миелограмме: бласты — 1,2 %, кольцевых сидеробластов нет. В нейтрофильном и эритроидном ростках обнаружены клетки с морфологическими признаками дисплазии, количество которых было более 10 %. В гистологических препаратах костного мозга выявлены нормальная клеточность, признаки дисплазии в клетках нейтрофильного и эритроидного ростков. Кариотип нормальный — 46,XY. По результатам обследования был диагностирован МДС, рефрактерная анемия с мультилинейной дисплазией. Вариант прогноза был установлен по трем шкалам: промежуточный-1 по IPSS [34], низкий по WPSS [35] и промежуточный по MDAS [36].

Показатели обмена железа в этот период изучены не были. Учитывая, что концентрация эндогенного эритропоэтина была 256 ЕД/л, с июля 2009 г. больной была начата антицитокиновая терапия по схеме РСД (пентоксифиллин + цiproфлоксацин + дексаметазон) [37] в сочетании с подкожным введением эпоэтина- α по 10 000 ЕД 3 раза в неделю. Из-за сохраняющейся анемии через 8 нед. доза эпоэтина- α была увеличена до 20 000 ЕД 3 раза в неделю. Тем не менее ответа получено не было, показатели крови не менялись, терапия признана неэффективной и была отменена через полгода. За этот период больной было перелито 6 доз донорских эритроцитов из-за снижения концентрации гемоглобина до 72 г/л. Целью трансфузионной терапии было поддержание гемоглобина на уровне 85–90 г/л.

В феврале 2010 г. больная впервые пожаловалась на одышку, которая сочеталась с повышенной утомляемостью, отеком стоп и сердцебиением. Интенсивность указанных симптомов значительно уменьшалась после трансфузий донорских эритроцитов. При изучении препаратов костного мозга данных за прогрессию МДС не получено. Концентрация ферритина в сыворотке составила 978 нг/мл, насыщение трансферрина — 74 % (определены впервые). Признаков воспаления и данных за наличие инфекции не было, показатели белковых фракций, иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов находились в пределах нормальных величин.

При эхокардиографическом исследовании была выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила 54 %. Было сделано заключение, что причина сердечной недостаточности — анемия вследствие недостаточной интенсивности трансфузий эритроцитной массы, и рекомендовано увеличить пороговое значение концентрации гемоглобина при назначении переливаний до 100–110 г/л. От предложенной терапии децитабином больная отказалась.

С февраля 2010 г. частота переливаний донорских эритроцитов составила в среднем 2 дозы в месяц. Это послужило основанием для изменения варианта прогноза с низкого на промежуточный по WPSS [35]. В дни трансфузий больной внутривенно вводился дефероксамин (Десферал) 1 г в течение 4–6 ч.

В сентябре 2010 г. на фоне улучшения субъективного состояния у больной были зафиксированы единичные суправентрикулярные экстрасистолы, выявлено снижение ФВЛЖ до 47 %. К этому времени больная получила 24 дозы эритроцитной массы. Концентрация ферритина в сыворотке увеличилась до 1890 нг/мл, уровень насыщения трансферрина — до 89 %.

Снижение сократительной функции миокарда и появление экстрасистол были расценены как результат негативного воздействия избытка посттрансфузионного железа на фоне рефрактерной анемии и перенесенного миокардита.

В октябре 2010 г. больной назначен деферазирокс (Эксиджад) в дозе 20 мг/кг/сут и бетаксолол. В связи с болью в животе, возникшей в течение 1 мес. лечения, доза деферазирокса была снижена до 10 мг/кг/сут. Нарушений функций печени и почек не зафиксировано. С января 2011 г. доза препарата была увеличена до 20 мг/кг/сут, эта доза сохраняется по настоящее время.

При контрольном обследовании в декабре 2011 г. состояние больной удовлетворительное. Признаков сердечной недостаточности нет. Отмечает редкие эпизоды умеренной одышки при снижении концентрации гемоглобина до менее 85 г/л. Концентрация ферритина в сыворотке 1360 нг/мл, уровень насыщения трансферрина 78 %. По данным ЭхоКГ констатируется повышение ФВЛЖ до 57 %. Экстрасистолы не зафиксированы. Частота трансфузий донорских эритроцитов не изменилась и составляет в среднем 2 дозы в месяц. Рекомендовано продолжить прием деферазирокса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай наглядно иллюстрирует особенности ведения больных МДС низкого риска с зависимостью от переливаний компонентов крови. Во-первых, обязательным элементом первичного обследования больных МДС должно быть изучение показателей уровня железа в организме. Не установлено, сопровождается ли повышенная концентрация ферритина в сыворотке, выявляемая до первой трансфузии эритроцитной массы, накоплением железа во внутренних органах. Спорным представляется и вопрос о необходимости назначения хелаторов железа в этой ситуации. Но вне всякого сомнения, знание исходных показателей уровня железа позволяет при проведении лабораторного мониторинга достаточно рано установить момент появления в организме агрессивных форм посттрансфузионного железа. Во-вторых, интенсивность переливаний компонентов крови должна быть ориентирована на поддержание определенного уровня качества жизни больного, а не на концентрацию гемоглобина, которая нередко бывает недостаточной для предупреждения сердечных событий. И наконец, эффективность хелаторной терапии во многом зависит от срока ее начала. Возможно, при отсутствии значительных запасов железа в миокарде и печени для поддержания баланса между поступлением и выведением железа из организма потребуется меньшая доза деферазирокса. Достижимое у некоторых больных снижение интенсивности трансфузионной терапии [38], в свою очередь, позволит существенно снизить стоимость лечения больных МДС низкого риска с зависимостью от переливаний донорских эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. de Swart L., Smith A., Fenaux P. et al. Transfusion-dependency is the most important prognostic factor for survival in 1000 newly diagnosed MDS patients with low- and intermediate-1 risk MDS in the European LeukemiaNet MDS registry. *Blood* 2011; 118: Abstr. 2775.
2. Sanz G., Nomdedeu B., Such E. et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008; 112: Abstr. 640.
3. www.NCCN.com.
4. Porter J.B. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(Suppl. 1): 1136–9.
5. Gattermann N., Rachmilewitz E.A. Iron overload in MDS — pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann. Hematol.* 2011; 90: 1–10.

6. *Jacobi N., Grosse R., Aktas T. et al.* Measurement of liver iron concentration by quantum interference device biosusceptometry (SQUID) validates serum ferritin as prognostic parameter for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118: Abstr. 1018.
7. *Park S., Sapena R., Vassilief D. et al.* Correlation between serum ferritin level at diagnosis and survival in lower risk, non-transfusion dependent, MDS patients. A report by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies. *Blood* 2010; 116: Abstr. 2916.
8. *Bergamaschi G., Villani L.* Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. *Haematologica* 2009; 94: 1631–3.
9. *Cazzola M., Della Porta M.G., Malcovati L.* Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2008: 166–175.
10. *Evens A.M., Mehta J., Gordon L.* Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 561–71.
11. *Sahlstedt L., von Bonsdorff L., Ebeling F. et al.* Non-transferrin-bound iron in haematological patients during chemotherapy and conditioning for autologous stem cell transplantation. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83: 455–9.
12. *Fritsch A., Langebrake C., Nielsen P. et al.* Deferasirox (Exjade) given during conditioning regimen (FLAMSA/Busulfan/ATG) reduces the appearance of labile plasma iron in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118: Abstr. 3023.
13. *Komrokji R.S., Al Ali N.H., Corrales-Yepes M. et al.* Impact of iron overload in higher risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2011; 118: Abstr. 2777.
14. *Gattermann N., Kuendgen A., Kellermann L. et al.* Increased cytogenetic testing and prognostic assessment do not translate into higher active treatment of elderly MDS patients in Germany. *Blood* 2011; 118: Abstr.510.
15. *Lyons R.M., Marek B.J., Sharma S. et al.* 24-month analysis of the impact of chelation on clinical outcomes in a 600 patient registry of lower-risk MDS patients. *Blood* 2011; 118: Abstr. 2800.
16. *Komrokji R.S., Al Ali N.H., Padron E. et al.* Impact of iron chelation therapy on overall survival and AML transformation in lower risk MDS patients treated at the Moffitt Cancer Center. *Blood* 2011; 118: Abstr. 2776.
17. *Oliva E.N., Dimitrov B.D., Benedetto F. et al.* Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leuk. Res.* 2005; 29: 1217–9.
18. *Delea T.E., Hagiwara M., Phatak P.D.* Retrospective study of the association between transfusion frequency and potential complications of iron overload in patients with myelodysplastic syndrome and other acquired hematopoietic disorders. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 139–47.
19. *Lee N.R., Park J.H., Rhee K.S.* Acquired long QT syndrome and sudden cardiac death due to secondary hemochromatosis with multitransfusions for severe aplastic anemia. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 933–5.
20. *Takatoku M., Uchiyama T., Okamoto S. et al.* Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 487–94.
21. *Wood J.C., Tyszka J.M., Carson S. et al.* Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 1934–6.
22. *Rollison D.E., Howlander N., Smith M.T. et al.* Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112: 45–52.
23. *Sekeres M.A.* The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010; 24: 287–94.
24. *Garcia-Manero G.* Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 491–8.
25. *Ambati R., Randolph R., Mennitt K. et al.* monitoring cardiac siderosis in patients with beta-thalassemia major on various chelation regimens. *Blood* 2011; 118: Abstr. 3177.
26. *Roy N.B.A., Myerson S., Schuh A.H. et al.* Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 521–4.
27. *Puliyel M., Bush A., Berdoukas V. et al.* Trends in ferritin can be dramatically different from trends in total body iron and could lead to erroneous decisions in iron chelation management and discourage adherence in chronically transfused patients. *Blood* 2011; 118: Abstr. 3203
28. *Konen E., Ghoti H., Goitein O. et al.* No evidence for myocardial iron overload in multitransfused patients with myelodysplastic syndrome using cardiac magnetic resonance T2 technique. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 1013–6.
29. *Chacko J., Pennell D.J., Tanner M.A. et al.* Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Br. J. Haematol.* 2007; 138: 587–93.
30. *Ho P.J., Tay L., Teo J. et al.* A study of magnetic resonance imaging assessment of cardiac and liver iron load in patients with haemoglobinopathies, myelodysplastic syndromes or other anaemias treated with deferasirox (the MILE study C1CL670AAU01) — results of an interim analysis at a planned sample size reassessment. *Blood* 2011; 118: Abstr. 3181.
31. *Ladis V., Drossou M., Vini D. et al.* Deferasirox safety profile in patients with transfusion-dependent anaemias: results from the interim analysis of a Helenic study. *Blood* 2011; 118: Abstr. 3183.
32. *Greenberg P.L., Koller C.A., Cabantchik Z.I. et al.* Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* 2010; 34: 1560–5.
33. *Gattermann N., Finelli C., Porta M.D. et al.* Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk. Res.* 2010; 34: 1143–50.
34. *Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–88.
35. *Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. et al.* Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3503–10.
36. *Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S. et al.* A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22: 538–43.
37. *Абдулкадыров К.М., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. и др.* Антицитотоксическая терапия больных миелодиспластическим синдромом. *Вопр. онкол.* 2003; 4: 464–6.
38. *Cillon D., Messa E., Biale L. et al.* High rate of erythroid response during iron chelation therapy in a cohort of 105 patients affected by hematologic malignancies with transfusional iron overload: an Italian multicenter retrospective study. *Blood* 2011; 118: Abstr. 611.