

© Borgis

Zastosowanie leczenia chelatującego w terapii przeładowania żelazem u dziewczynki z niedokrwistością Diamonda-Blackfana – opis przypadku

***Michał Romiszewski, Sydonia Gołębiowska-Staroszczyk, Anna Adamowicz-Salach, Alicja Siwicka, Michał Matysiak**

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

THE USE OF CHELATION THERAPY IN THE TREATMENT OF IRON OVERLOAD IN A GIRL WITH DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA – A CASE REPORT

Summary

Iron overload indicates accumulation of iron in the body due to excessive intestinal iron absorption, because of congenital defects of its metabolic path or, what happens the most often due to increased parenteral iron intake, during chronic blood transfusions. The last group concerns transfusion-dependent disorders including dyserythropoetic, sideroblastic, hemolytic and aplastic anemias and myelodysplastic syndromes. Systemic iron overload may cause many life-threatening complications. Patients, for whom regular blood transfusions are lifesaving are at high risk for iron toxicity. Treatment of iron overload with chelation therapy decreases morbidity and mortality in this group of patients.

We are presenting the case of 4-year old girl with Diamond-Blackfan anemia (congenital hypoplastic anemia). Due to chronic blood transfusions, the girl developed secondary iron overload, that reflected in the increased serum ferritin concentration over 1000 ng/ml. Early diagnosis of iron overload and quickly initiation of iron chelation therapy let us effectively reduce the iron burden and prevent organ failure due to iron toxicity.

Key words: iron overload, Diamond Blackfan anemia, iron chelation therapy

WSTĘP

Żelazo (Fe) jest pierwiastkiem niezbędnym do życia większości organizmów żywych.

Dzięki właściwościom oksydoredukcyjnym żelazo bierze udział w transporcie tlenu, mitochondrialnej produkcji energii, procesie syntezy DNA oraz w inaktywacji leków i toksyn (1). Powszechnie znany jest fakt, iż niedobór żelaza jest najczęstszym niedoborem żywieniowym, który dotyczyć może nawet 40% populacji ludzkiej.

Z drugiej strony nadmiar żelaza w ustroju działa toksycznie, ma ono bowiem zdolności do katalizowania reakcji powstawania wolnych rodników tlenowych, które

w mechanizmie stresu oksydacyjnego uszkadzają kwasy nukleinowe i doprowadzają do śmierci komórki (2).

Istnieje wiele sprawnie działających mechanizmów chroniących tkanki przed szkodliwym wpływem żelaza. Tworzą je np. białka takie jak transferyna i ferrytyna, transportujące i magazynujące żelazo w postaci zredukowanej (Fe^{2+}), czyli nieaktywnej (2).

Po przekroczeniu zdolności wiązania żelaza przez transferynę gromadzi się ono w narządach wewnętrznych. Żelazo pochodzenia parenteralnego początkowo magazynowane jest w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby i śledziony. Następnie, w

miarę wzrostu jego zawartości w ustroju odkładane jest w komórkach mięsnych, które z kolei są pierwszym miejscem gromadzenia się nadmiaru żelaza pochodzącego z diety (3).

Najbardziej narażeni na przeładowanie żelazem są pacjenci wymagający częstych transfuzji krwi, zwłaszcza ci, u których upośledzone jest wykorzystanie żelaza w procesie erythropoezy. Przykładem takich chorych są pacjenci z niedokrwistością Diamonda-Blackfana. Jest to rzadkie schorzenie hematologiczne polegające na genetycznie uwarunkowanej hipoplazji układu czerwono-krwinkowego. Zwykle pierwsze objawy, w postaci głębokiej niedokrwistości makrocytarnej ze skrajną retikulocytopenią, obecne są bezpośrednio po urodzeniu, choć nierzadko choroba ujawnić się może również po kilku, kilkunastu miesiącach życia.

Wielokrotne transfuzje krwi u tych pacjentów są bezpośrednią przyczyną przeładowania organizmu żelazem. Przetoczenie już jednej jednostki KKCz dostarcza do ustroju 190-210 mg dodatkowego Fe (średnio 200 mg) (2). Ponieważ organizm ludzki nie posiada mechanizmów usuwających aktywnie jego nadmiaru, wolne żelazo, po wysyceniu białek je wiążących, odkłada się w różnych tkankach i narządach, a szczególnie w wątrobie, sercu i narządach endokrynych. Toksyczny efekt działania wolnego żelaza na te narządy, poprzez produkcję wysoce reaktywnych wolnych rodników tlenowych doprowadza do ich uszkodzenia i zaburzenia funkcji (4). Pacjenci otrzymujący ze wskazań życiowych liczne transfuzje krwi, tak jak opisywana przez nas chora, wymagają usuwania gromadzonego w nadmiarze żelaza za pomocą preparatów chelatujących. Leczenie chelatujące może być prowadzone parentalnie (deferoksamina), które ze względu na sposób podawania wymaga hospitalizacji, lub doustnie (deferazyroks). Z uwagi na dogodny, doustny sposób podawania leku, terapia deferazyroksiem znacznie poprawia rezultaty leczenia (4).

Obecnie jedyną możliwością uniknięcia ciężkich powikłań narządowych, związanych z toksycznym działaniem w nadmiarze zdeponowanego w organizmie żelaza, jest odpowiednio wcześnie wdrożona i prawidłowo prowadzona terapia chelatująca.

W pracy przedstawiamy opis historii choroby dziewczynki chorującej na niedokrwistość Diamonda-Blackfana, u której z powodu przeładowania żelazem zastosowano leczenie chelatujące.

OPIS PRZYPADKU

Obecnie 4-letnia dziewczynka urodziła się z ciąży III, porodu II, siłami natury, z masą urodzeniową 3,3 kg. Po porodzie została ona oceniona na 10 punktów w skali Apgar. Okres okołoporodowy przebiegał bez powikłań. Wywiad rodzinny nie był obciążony schorzeniami hematologicznymi. W pierwszym roku życia dziecka nie było większych problemów zdrowotnych.

W dwunastym miesiącu życia dziewczynka została przyjęta do szpitala rejonowego w trybie nagłym, z powodu skrajnej niedokrwistości. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wówczas woskowo blade powłoki, tachykar-

dię do 160/min, szmer skurczowy nad sercem, brzuch był miękki, bez hepatosplenomegalii; nie stwierdzono limfadenopatii. Dodatkowe badania laboratoryjne wykazały obniżenie stężenia hemoglobiny do 2,7 g/dl, liczby krwinek czerwonych 0,97 mln/ul, pozostałe parametry morfologii mieściły się w normie dla wieku. Badanie kału na krew utajoną dwukrotnie było dodatnie.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego uwidocznilo obecność nadżerki w okolicy podwustowej żołądka.

Na podstawie analizy histopatologicznej wycinków rozpoznano zapalenie przełyku II stopnia oraz przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka. Dziewczynka dwukrotnie otrzymała transfuzję uzupełniającą koncentratu krwinek czerwonych grupy jednoimiennej. Do leczenia włączono inhibitory pompy protonowej, z dobrym efektem.

W okresie kolejnych czterech miesięcy dziecko 5-krotnie hospitalizowane było w Klinice Gastrologii, gdzie wykonywano badania diagnostyczne przewodu pokarmowego: gastroscopię – wynik prawidłowy, kolonoskopię i pasaż przewodu pokarmowego – wyniki prawidłowe, badaniem scyntygraficznym wykluczono również uchyłek Meckela.

Nie obserwowano nawrotu krwawienia z przewodu pokarmowego. Mimo to dziewczynka anemizowała się (hemoglobina 6-7 g/dl) tak, że w tym czasie trzykrotnie wymagała uzupełniających transfuzji koncentratu krwinek czerwonych.

W badaniach morfologii krwi obwodowej uwagę zwracała głęboka retikulocytopenia. Wykonywane badania szpiku wykluczały chorobę rozrostową układu krwiotwórczego, wykazywały zaś wyraźne stłumienie układu czerwono-krwinkowego (2%), co było powodem przyjęcia dziecka do Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM w celu pogłębienia diagnostyki hematologicznej.

Przy przyjęciu do kliniki dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym, dobrze zaadaptowana do niedokrwistości. W badaniu przedmiotowym, poza bledością powłok nie stwierdzaliśmy odchyłań od stanu prawidłowego. W morfologii krwi obwodowej stężenie hemoglobiny było obniżone do 8,1 g/dl, liczba krwinek czerwonych do 2,67 mln/ul, liczba krwinek białych i płytek krwi była prawidłowa (tab. 1).

Mielogram i trepanobiopsja szpiku potwierdziły stłumienie układu czerwono-krwinkowego, który stanowił 2,2% ogółu komórek.

Badanie cytogenetyczne szpiku wykazało prawidłowy kariotyp żeński. Immunofenotyp komórek szpiku również był prawidłowy.

W oparciu o badanie łamliwości chromosomów wykluczaliśmy u pacjentki anemię Fanconiego. Biorąc pod uwagę w diagnostyce różnicowej przemijającą erytroblastopenię, wykluczaliśmy zakażenia wirusowe: CMV, EBV, PVB19, HSV, HIV. Badaniem PCR stwierdziliśmy obecność DNA HHV6,

Tabela 1. Zestawienie parametrów czerwonych krwinek oraz parametrów gospodarki żelazem u pacjentki.

Data	Ferrytyna (ng/ml) norma: 7-140	Fe (ug/dl) norma: 37-180	Hb (g/dl) norma: 10,5-14,5	E (mln/ul) norma: 3,5-5,3
XI 2007	460,27	66,0	8,1	2,67
XII 2007	422,78	225,0	7,5	2,35
I 2008	404,05	(-)	6,8	2,29
II 2008	480,91	194,0	7,0	2,36
III 2008	544,29	177,0	7,6	2,56
V 2008	869,88	180,0	8,4	2,67
VII 2008	1142,2	200,0	7,4	2,55

wobec czego dziewczynka otrzymała kurację Acyclovirem. Pomimo tego, nadal jednak parametry hematologiczne dziecka nie były stabilne (tab. 1). Utrzymywała się retikulocytopenia z odsetkiem retikulocytów poniżej 1 promila. W kolejnym mielogramie, wykonanym po sześciu miesiącach od pierwszego, szpik był nadal bogatokomórkowy z hipoplastycznym układem czerwonych krwinek i bogatym układem granulocytowym i chłonnym – układ erytroidalny stanowił tym razem jedynie 0,6% ogółu komórek. Biorąc pod uwagę dane z wywiadu, całokształt obrazu klinicznego oraz wyniki badań dodatkowych, rozpoznaliśmy niedokrwistość Diamonda-Blackfana. W ciągu półrocznej obserwacji, do czasu postawienia ostatecznego rozpoznania niedokrwistości Diamonda-Blackfana, dziewczynka wymagała transfuzji uzupełniających średnio co 4-5 tygodni. Łącznie otrzymała aż 110 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg masy ciała, co odpowiadało 8,8 ml KKCz/kg m.c. na miesiąc. W konsekwencji doszło do podwyższenia wartości parametrów gospodarki żelazem. Stężenie ferrytyny – wykładnika ustrojowych magazynów żelaza, aż 10-krotnie przekroczyło górną granicę normy (tab. 1). Nie stwierdzaliśmy natomiast zmian w narządach wewnętrznych – obrazy: wątroby, śledziony, płuc i serca w badaniach radiologicznych i ultrasonograficznych były prawidłowe. Aktywność transaminaz była w normie. Wskaźnik protrombinowy również był prawidłowy. Biorąc pod uwagę możliwość rozwoju przeładowania ustroju żelazem (ferrytyna > 1000 ng/ml), zdecydowano o rozpoczęciu terapii chelatującej. Pozwalała na to wiek

dziewczynki – ukończony drugi r.ż. Pacjentka otrzymała doustnie deferazyroks w dawce 20 mg/kg m.c./dobę. Leczenie prowadzono przez dwa miesiące, uzyskując normalizację stężenia ferrytyny (tab. 2). Terapia tolerowana była przez dziecko bardzo dobrze i przebiegła bez żadnych objawów ubocznych. Po ustaleniu ostatecznej diagnozy wrodzonej hipoplazji układu czerwonych krwinek do leczenia włączyliśmy prednison w dawce 2 mg/kg m.c./dobę, po dwóch miesiącach stopniowo, bardzo powoli redukując dawkę leku, do minimalnej skutecznej, tj. 0,5 mg prednisonu/dobę. Dzięki leczeniu przyczynowemu uzyskaliśmy stabilizację parametrów hematologicznych, tak że od momentu rozpoczęcia sterydoterapii dziewczynka nie wymagała już transfuzji uzupełniających (tab. 2). Stężenie ferrytyny wzrosło po zaprzestaniu podawania deferazyroksu i 3-4-krotnie przekraczało normę, wartości te jednak były dalej stabilne (bez tendencji do narastania) i nie kwalifikowały dziecka do kontynuowania leczenia chelatującego (tab. 3). Co więcej dziewczynka nie wymagała już transfuzji uzupełniających, a tym samym nie była w grupie pacjentów narażonych na wtórne przeładowanie żelazem.

OMÓWIENIE

U pacjentów wymagających ze wskazań życiowych wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) realnym zagrożeniem jest niekontrolowane gromadzenie podawanego parenteralnie żelaza (Fe). Organizm ludzki nie posiada bowiem mechanizmów wydalających aktywnie nadmiar żelaza, a przetoczenie już jednej jednostki KKCz dostarcza do ustroju 190-210 mg

Tabela 2. Zestawienie parametrów czerwonych krwinek oraz parametrów gospodarki żelazem u pacjentki po rozpoczęciu leczenia chelatującego (deferazyroks) i rozpoczęciu sterydoterapii.

Data	Ferrytyna (ng/ml) norma: 7-140	Fe (ug/dl) norma: 37-180	Hb (g/dl) norma: 10,5-14,5	E (mln/ul) norma: 3,5-5,3
VIII 2008	879,07	181,0	7,5	2,66
IX 2008	41,39	196,0	12,0 (po KKCz)	3,91 (po KKCz)

Tabela 3. Zestawienie parametrów czerwonych krwinek oraz parametrów gospodarki żelazem u pacjentki po zakończeniu leczenia chelatującego.

Data	Ferrytyna (ng/ml) norma: 7-140	Fe (ug/dl) norma: 37-180	Hb (g/dl) norma: 10,5-14,5	E (mln/ul) norma: 3,5-5,3
X 2008	612,59	103,0	10,7	3,19
V 2009	472,91	62,0	11,3	3,96
VII 2009	430,26	64,0	9,8	3,29
IX 2009	436,88	118,0	11,0	3,67
X 2009	599,03	30,0	11,6	3,94
XII 2009	649,63	57,0	12,0	4,21
II 2010	675,36	42,0	12,2	4,25

dotkowego Fe (średnio 200 mg) (2). Przeładowanie żelazem jest u tych chorych jednym z najistotniejszych problemów zdrowotnych, obniżającym jakość życia oraz prowadzącym do przedwczesnych zgonów.

Pierwsze kliniczne objawy wtórnego przeładowania ustroju żelazem w opisywanej grupie pacjentów pojawiają się dosyć szybko. Głównym narządem gromadzącym nadmiar żelaza jest wątroba. Hepatomegalię stwierdza się u 95% chorych z nadmiarem żelaza w organizmie. W miarę postępu choroby dochodzi do włóknienia, marskości i stopniowej niewydolności wątroby. Ostatecznie u pacjentów tych znacząco częściej rozwija się rak wątrobowokomórkowy (*carcinoma hepatocellulare*) (5). Najwcześniej jednak toksyczny efekt działania wolnego żelaza na komórki ujawnia się w gruczołach wydzielania wewnętrznego. Na skutek uszkodzenia komórek beta trzustki rozwija się nietolerancja glukozy, a następnie cukrzyca (4). Uszkodzenie osi podwzgórze-przysadka-gonady u dzieci wpływa na spowolnienie ich wzrostu i dojrzewania oraz prowadzi do wtórnego hipogonadyzmu (5). Niedoczynności tarczycy, przystarczyc oraz nadnerczy są kolejnymi, nie tak rzadko spotykanymi endokrynnymi powikłaniami przeładowania ustroju żelazem (3).

U pacjentów tych dodatkowo obserwuje się artropatię, dotyczącą głównie dużych stawów, osteopenię i osteoporozę oraz tzw. „diabetes bronze”, czyli powstawanie ciemnego zabarwienia skóry i przebarwień o cechach zanikowych, występujących w częściach ciała eksponowanych na promienie słoneczne (4).

Jednak do najpoważniejszych powikłań przeładowania organizmu żelazem należą zaburzenia kardiologiczne. Zgromadzona w sercu już niewielka ilość wolnego żelaza jest bardzo toksyczna dla kardiomiocytów. Dochodzi do rozwoju kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca oraz jego niewydolności. W efekcie istotnie wzrasta ryzyko nagłego zgonu sercowego. Stale rosnący na skutek powtarzanych transfuzji uzupełniających łądunek żelaza w organizmie prowadzi do postępującej niewydolności wielonarządowej, a w dalszej perspektywie do śmierci (3).

Jedyną możliwością uniknięcia przedstawionych wyżej powikłań jest szybka i efektywna eliminacja zdeponowanego w organizmie nadmiaru żelaza. Możliwość taką stwarza prawidłowo prowadzona i odpowiednio wcześniej wdrożona terapia chelatująca. Zaleca się, aby wprowadzić ją po przetoczeniu około 20 jednostek (tj. około 100 ml/kg/m.c.) koncentratu krwinek czerwonych lub gdy istnieją dane wskazujące na przewlekłe obciążenie żelazem, na przykład gdy stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 1000 ng/ml (4).

Zarówno jeden, jak i drugi warunek spełniała przedstawiana przez nas pacjentka. Otrzymała ona łącznie 110 ml KKCz/kg m.c., a stężenie ferrytyny – 1142 ng/ml, wskazywało na znaczne ryzyko rozwoju u niej wtórnych zmian narządowych. Ryzyko to podwyższała jeszcze perspektywa kolejnych transfuzji uzupełniających, bowiem w momencie wprowadzania terapii chelatującej nie wiedzieliśmy jak dziewczynka odpowie na stosowaną w niedokrwistości Diamonda-Blackfana sterydoterapię.

Do niedawna standardem w leczeniu chelatującym było podawanie deferoksaminy.

Deferoksamina (Desferal) wiąże wolne kationy Fe^{+3} , tworząc rozpuszczalną w wodzie ferrioksaminy, która następnie wydalana przez nerki zabarwia mocz na charakterystyczny czerwony kolor. Część ferrioksaminy przechodzi z żółcią do kału. Teoretycznie 1 gram deferoksaminy może związać 85 mg Fe^{+3} (5). Dawka początkowa deferoksaminy wynosi 20-60 mg/kg m.c. Podawana jest ona podskórnie lub wyjątkowo dożylnie. Czas trwania wlewu podskórnego powinien wynosić co najmniej 8-12 godzin. Skrócenie tego czasu znacząco obniża skuteczność leczenia (5). Zarówno droga podania, jak i konieczność wielogodzinnej iniekcji znacznie ograniczają zastosowanie tego leku, zwłaszcza w grupie najmłodszych pacjentów.

Wprowadzona od niedawno doustna forma terapii chelatującej za pomocą deferyzyroksu otworzyła nowe możliwości leczenia dzieci poniżej 3. roku życia. Deferyzyroks (Exjade) z dużym powinowactwem wiąże wolne formy żelaza trójwartościowego, które jest następnie

wydalane głównie z kałem. Stosuje się go w terapii chelatującej u pacjentów, u których, w wyniku częstych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc), doszło do przewlekłego obciążenia żelazem (4). Dotyczy to m.in. dzieci z niedokrwistością Diamonda-Blackfana w wieku 2-5 lat. Deferazyroks jest przyjmowany raz na dobę, w dawce 10-30 mg/kg m.c. Leczenie zwykle rozpoczyna się od dobowej dawki 20 mg/kg m.c. (4).

Taką też dawkę zastosowaliśmy u naszej pacjentki, nie obserwując żadnych objawów ubocznych.

W trakcie terapii chelatującej należy monitorować stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Jeżeli ulegnie ono obniżeniu poniżej 500 ng/ml, należy rozważyć zakończenie leczenia. Kontrolować trzeba również czynność nerek i wątroby (4).

U opisanej pacjentki leczenie chelatujące zakończyliśmy po dwóch miesiącach, przy prawidłowym stężeniu ferrytyny (41,39 ng/ml). Bezpośrednio po jego odstawieniu zaobserwowaliśmy wzrost jej stężenia do 400-600 ng/ml, przy czym wartości te w kolejnych oznaczeniach utrzymywały się już na podobnym poziomie, bez wyraźnej tendencji do narastania. Nie było więc wskazań do ponownego włączenia leczenia chelatującego, zwłaszcza że dziewczynka prawidłowo odpowiedziała na sterydoterapię i nie wymagała już dalszych uzupełniających przetoczeń KKCz. Monitorowane w czasie terapii chelatującej parametry nerkowe i transaminazy były w normie.

nadesłano: 01.12.2011

zaakceptowano do druku: 14.12.2011

WNIOSKI

1. Pacjenci zależni od transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, tak jak opisywana przez nas dziewczynka, wymagają bardzo uważnej kontroli parametrów gospodarki żelazem.
2. Bardzo ważne jest stałe monitorowanie stężenia ferrytyny u chorych z przewlekłymi niedokrwistościami, zależnych od transfuzji KKCz, tak aby możliwie wcześniej wprowadzić leczenie chelatujące.
3. Wczesne stwierdzenie nadmiaru żelaza w organizmie oraz szybka decyzja o wprowadzeniu terapii chelatującej pozwalają skutecznie zapobiec groźnym powikłaniom narządowym, wynikającym z toksycznego działania nadmiaru żelaza.
4. Deferazyroks (Exjade) jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w terapii chelatującej u dzieci. □

Piśmiennictwo

1. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T et al.: Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88: 7-15.
2. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT: Iron overload and toxicity. The hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis* 2009, 97: 185-197.
3. Siah CW, Ombiga J, Adams LA et al.: Normal iron metabolism and the pathophysiology of overload disorders. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 5-16.
4. Matysiak M, Kowalczyk J: Postępowanie w stanach nadmiaru żelaza w organizmie. *Onkohematologia dziecięca – co nowego?* 2009; 30-40.
5. Kirking MH: Treatment of chronic iron overload. *Clinical Pharmacy* 1991; 10: 775-783.

Adres do korespondencji:

*Michał Romiszewski

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM

ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa

tel.: +48 (22) 522-74-19

e-mail: romiszewski@yahoo.com