

## Leczenie upustami krwi przeładowania żelazem u pacjenta z zespołem mielodysplastycznym w trakcie skutecznego leczenia azacytydyną

Phlebotomy as a treatment of transfusion related iron overload in a patient on effective treatment of myelodysplastic syndrome with azacytidine

Hanna Ciepluch

Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

### Streszczenie

*Przedstawiono przypadek 75-letniego pacjenta leczonego azacytydyną z powodu zespołu mielodysplastycznego RAEB-2 (refractory anemia with excess of blasts 2). Początkowo stosowano leczenie azacytydyną, erytropoetyną i przetoczeniami krwi (w sumie 13 j. kkc). Po 4 cyklach leczenia doszło do normalizacji obrazu krwi obwodowej. Rozpoczęto wtedy program regularnych upustów krwi (11 ×), uzyskując obniżenie stężenia ferrytyny z 879 µg/l do 471 µg/l. Leczenie azacytydyną kontynuowano do 27 cykli, gdy doszło do transformacji do ostrej białaczki szpikowej. Dzięki leczeniu azacytydyną pacjent przeżył 3 lata od momentu rozpoznania choroby, a zastosowanie upustów krwi zapobiegło wystąpieniu objawów związanych z przeładowaniem żelazem i prawdopodobnie opóźniło transformację do ostrej białaczki.*

**Słowa kluczowe:** zespół mielodysplastyczny, azacytydyna, przeładowanie żelazem, upusty krwi

**Hematologia 2019; 10, supl. B: B7–B10**

### Abstract

*We present the case of 75 year-old-man who was treated with azacitidine because of myelodysplastic syndrome RAEB-2 (refractory anemia with excess of blasts 2). The treatment was started with azacitidine, erythropoietin and regular blood transfusion (13 units in total). After 4 courses of treatment the blood picture has normalized and the program of regular venesections was implemented. The patient underwent 11 phlebotomy sessions which resulted in ferritin level decrease from 879 µg/mL to 471 µg/mL. After 27 cycles of azacitidine treatment the disease transformed to acute myeloblastic leukemia. The patient survived 3 years from the diagnosis of MDS. We believe that significant reduction of ferritin level prevented the development of iron overload symptoms and delayed transformation to acute leukemia.*

**Key words:** myelodysplastic syndrome, azacitidine, iron overload, phlebotomy

**Hematologia 2019; 10, supl. B: B7–B10**

**Adres do korespondencji:** Hanna Ciepluch, Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku, Podmiot Leczniczy „Copernicus”, Aleja Zwycięstwa 31/32, 80–219 Gdańsk, e-mail: ciepluch@gumed.edu.pl

## Wprowadzenie

Przeładowanie żelazem jest bardzo częstym powikłaniem u chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, *myelodysplastic syndromes*) leczonych przetoczeniami krwi. Kliniczne konsekwencje przeładowania żelazem wynikają z akumulacji żelaza w wątrobie, komórkach narządów wydzielania wewnętrznego i sercu, co w konsekwencji doprowadza do zwłóknienia i marskości wątroby, hipogonadyzmu, niedoczynności tarczycy, cukrzycy i uszkodzenia mięśnia sercowego [1]. Zapobieganie przeładowaniu żelazem wydłuża czas przeżycia i obniża ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej [2].

Wysokie stężenie ferrytyny (> 1000 ng/ml) uznano za niezależny, niekorzystny czynnik prognostyczny w tej grupie chorych [3] i powinno być leczone lekami chelatującymi. Obecnie dostępne są trzy chelatory żelaza. Deferoksamina (preparat *Desferal*) jest podawana w powolnym 12-godzinym wlewie podskórnym przez 5 dni w tygodniu. Deferypron (preparat *Ferriprox*) ze względu na swój profil toksyczności nie jest zalecany u chorych na MDS. Deferozyroks (preparat *Exjade*) podaje się doustnie i jest dobrze tolerowany, ale to drogi lek i w Polsce trudno dostępny dla tej grupy pacjentów.

W niniejszej pracy opisano przypadek pacjenta, u którego w czasie skutecznego leczenia azacytydyną, po normalizacji obrazu krwi, stosowano jednocześnie regularnie upusty krwi, co doprowadziło do obniżenia stężenia ferrytyny w surowicy.

## Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 75 lat, emerytowany stolarz, dotychczas poważnie niechorujący, w październiku 2012 roku z powodu osłabienia był hospitalizowany w szpitalu specjalistycznym, gdzie stwierdzono pancytopenię, przetoczono 2 j. masy koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) i z podejrzeniem MDS skierowano do Poradni Hematologicznej Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyłeń. W morfologii krwi wykazano pancytopenię (stężenie hemoglobiny [Hb] 8,5 g/dl, liczba leukocytów 1,88 G/l, liczba neutrocytów 0,33 G/l, liczba płytek krwi 54 G/l). W cytologicznym obrazie szpiku stwierdzono trójliniową dysplazję ze zwiększonym odsetkiem komórek blastycznych (10%) spełniającą kryterium RAEB-2 (*refractory anemia with excess of blasts 2*); ryzyko pośrednie według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS, *International Prognostic*

*Scoring System*) wynosiło 2. Cytogenetycznego badania szpiku nie wykonano. Leczenie azacytydyną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> przez 7 dni co 4 tygodnie rozpoczęto 25 marca 2013 roku. Do chemioterapii dołączono darbepoetynę alfa (preparat *Aranesp*<sup>®</sup>) w dawce 500 µg co 4 tygodnie. Do czasu rozpoczęcia leczenia pacjent był uzależniony od regularnych przetoczeń krwi; łącznie otrzymał 11 transfuzji masy erytrocytarnej. Ostatnie przetoczenie kkc (2 j.) odbyło się po 3. cyklu azacytydyny.

Po 5. cyklu leczenia, przy stężeniu Hb wynoszącym 11,3 g/dl, odstąpiono od podawania erytropoetyny, pacjent był niezależny od transfuzji i obserwowano dalszą stopniową poprawę parametrów krwi obwodowej, aż do całkowitej normalizacji. Wartość Hb przekroczyła 13 g/dl. Obraz szpiku również uległ poprawie; odsetek blastów zmniejszył się do 5,5% (19.09.2013 r. — po 4. cyklu).

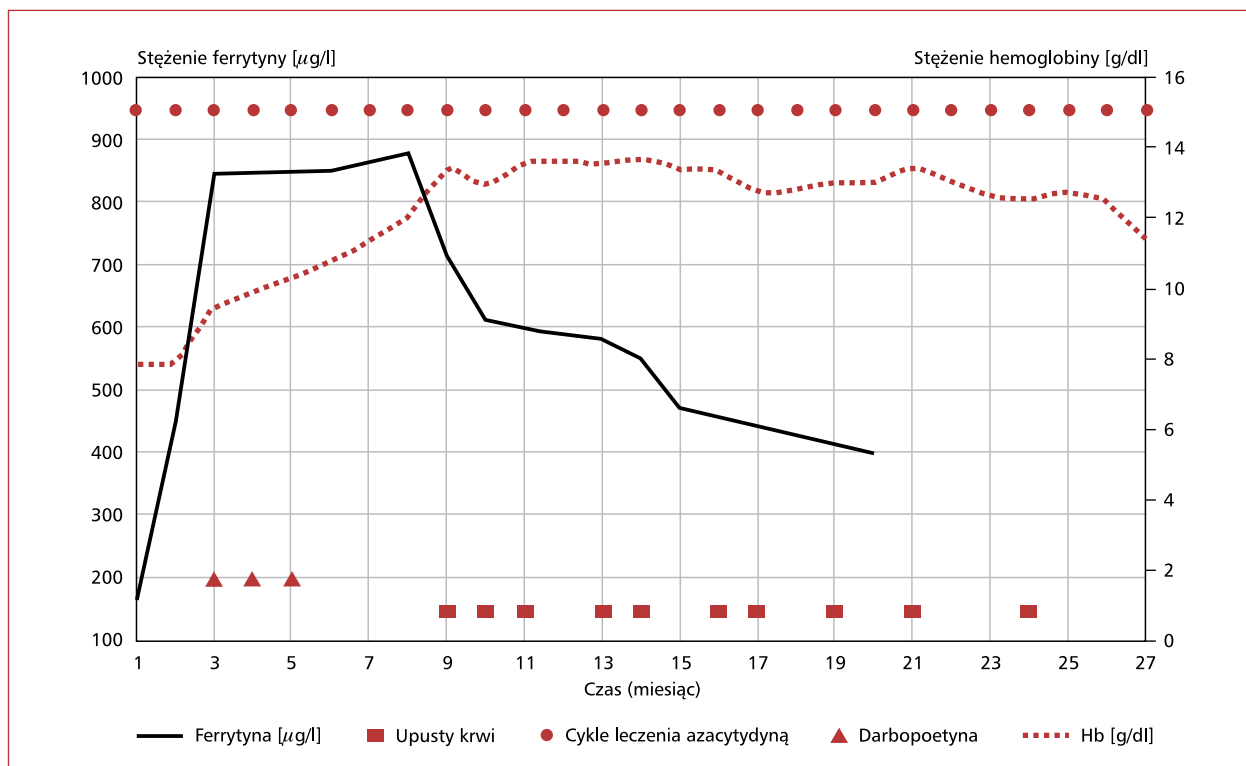
W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższone stężenie ferrytyny, co przy prawidłowych parametrach krwi obwodowej i braku dostępu do dostępnych leków chelatujących skłoniło do wdrożenia regularnych upustów krwi. Zabieg powtarzano co 4 tygodnie, regularnie monitorując stężenie ferrytyny. Ostatni upust krwi wykonano w styczniu 2015 roku przy wartości Hb 13,3 g/dl. W sumie wykonano 11 upustów krwi, jednorazowo upuszczając około 300 ml. Stężenie ferrytyny obniżyło się z 879 µg/l do 471 µg/l.

Leczenie azacytydyną kontynuowano do kwietnia 2015 roku (27 cykli leczenia). W tym czasie pacjent aktywnie uczestniczył w życiu rodzinnym i społecznym.

W marcu 2015 roku pojawiła się małopłytkowość, następnie neutropenia i niedokrwistość. Obraz szpiku potwierdził transformację do ostrej białaczki szpikowej. Stwierdzono 49% komórek blastycznych. Pacjent został przekazany do Kliniki Hematologii w Gdańsku. Otrzymał 1 cykl indukujący DA (daunorubicyna, arabinozyd cytozyny) powikłany gorączką neutropeniczną i rzekomobłoniastym zapaleniem jelit w przebiegu infekcji *Clostridium difficile*. Po 1 cyklu indukującym nie stwierdzono cech remisji (blasty 33%). Dodatkowo w kontrolnej kolonoskopii uwidoczniono nowotwór złośliwy jelita grubego i chorego zdyskwalifikowano z dalszej chemioterapii.

## Dyskusja

Azacytydyna uzyskała status leku z wyboru u chorych na MDS wyższego ryzyka w wieku powyżej 75 lat, w dobrym stanie ogólnym. Jako lek hipometylujący DNA azacytydyna prowadzi do aktywacji



**Rycina 1.** Stężenia hemoglobiny i ferrytyny w trakcie leczenia azacytydyną, erytropoetyną i upustami krwi  
**Figure 1.** Levels of hemoglobin and ferritine during azacitidine, erythropoietin and venesection treatment

genów supresorowych i regulujących cykl komórkowy [4]. Dzięki niej 2-letnie przeżycie u tych chorych przekracza 55%, w porównaniu z 15% w przypadku stosowania najlepszego leczenia wspomagającego [5]. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji lub wystąpienia objawów nietolerancji, ponieważ zaprzestanie leczenia powoduje utratę aktywacji genów supresorowych, utratę kontroli nad proliferacją i apoptozą krwiotwórczych komórek nowotworowych. Prowadzi to do gwałtownej utraty odpowiedzi i progresję choroby [6]. Z tego powodu leczenie azacytydyną w opisywanym przypadku prowadzono przez ponad 2 lata, przerywając dopiero wtedy, gdy wystąpiły kliniczne cechy transformacji do ostrej białaczki. Jest to zgodne z obowiązującymi standardami i przyjętą praktyką.

Wydaje się, że wartym zwrócenia uwagi jest sposób, w jaki w opisywanym przypadku potraktowano problem przeładowania żelazem. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia przeładowania żelazem za pomocą upustów krwi (zazwyczaj dotyczy to hemochromatozy pierwotnej, ale również wtórnej) zabieg można wykonywać przy stężeniu Hb powyżej 12 g/dl, co 4–8 tygodni do czasu normalizacji wartości ferrytyny [7, 8]. Upust krwi jest tanim, a ponadto wykorzystującym fizjologiczne

mechanizmy uruchamiania zapasów zmagazynowanego żelaza. W opisywanym przypadku program regularnych upustów krwi rozpoczęto przy dobrym stanie ogólnym pacjenta, gdy wartość Hb przekraczała 13 g/dl. Powtarzane upusty krwi pozwoliły znacząco obniżyć stężenie ferrytyny i zapobiegły późnym powikłaniom związanym z przeładowaniem żelazem. Pacjent przeżył 3 lata od czasu wystąpienia objawów choroby i 32 miesiące od czasu rozpoczęcia leczenia azacytydyną.

## Piśmiennictwo

1. Dwilewicz-Trojaczek J. Przeładowanie żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne. *Acta Haematol Pol.* 2009; 40: 475–479.
2. Zeidan AM, Pullarkat VA, Komrokji RS. Overcoming barriers to treating iron overload in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 117: 57–66, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.07.002, indexed in Pubmed: 28807236.
3. Waszczuk-Gajda A, Mądry K, Machowicz R, et al. Red blood cell transfusion dependency and hyperferritinemia are associated with impaired survival in patients diagnosed with myelodysplastic syndromes: results from the first Polish MDS-PALG Registry. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25(4): 633–641, doi: 10.17219/acem/62397, indexed in Pubmed: 27629836.
4. Gil L, Mądry K, Komarnicki M. Mechanizmy działania leków hipometylujących w zespołach mielodysplastycznych. *Hematologia.* 2012; 3: 120–126.

5. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ( $\geq 75$  years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; 76(3): 218–227, doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.005, indexed in Pubmed: 20451404.
6. Voso MT, Breccia M, Lunghi M, et al. Rapid loss of response after withdraw of treatment with azacytydine: a case series in patient with higher-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2013; 90: 345–348.
7. Moxey H. Venesection guidelines. Oxford University Hospital, Oxford 2015.
8. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54(1): 328–343, doi: 10.1002/hep.24330, indexed in Pubmed: 21452290.