

Sobrecarga de hierro en el niño y TPH

6-7 de Octubre 2011

CENTRO DE CONVENCIONES CONFERENCE TOWN
REÑACA



DRA JULIA PALMA, DRA NIMIA VALLEJOS, DRA TAMARA INOSTROZA, DR PABLO SOFFIA, QF JORGE MORALES, TM LUCIA SALAS
TRASPLANTE DE MEDULA, ONCOLOGIA, FARMACIA CLINICA Y BANCO DE SANGRE HLCM
DEPARTAMENTO DE IMÁGENES CAS, HOSPITAL PADRE HURTADO

Hemocromatosis hereditaria

Siglo XIX



1937

Enfermedades

Hereditarias:

- Hemocromatosis
- Anemias refractaria
- Enfermedades crónicas
- Porfiria cutánea
- SH dietaria Africana
- Ingesta Fe
- **SF Transfusional**



Potenciales patologías con SF transfusional en pediatría

No Oncológicas

Síndrome Falla Medular

Adquirido

- AMS

Congénito

- Fanconi
- Blackfan-Diamond
- HPN
- Otros

Hemoglobinopatías

- Sickle cell
- Talasemia >
- Otros

IDP...

SMD

Citopenia refractaria

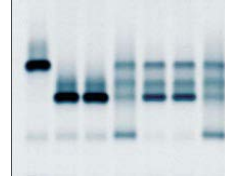
Citopenia refractaria + sideroblastos en anillo

Citopenia refractaria + exceso ó blastos en transformación

Leucemia Mielomonocítica Juvenil (JMML)



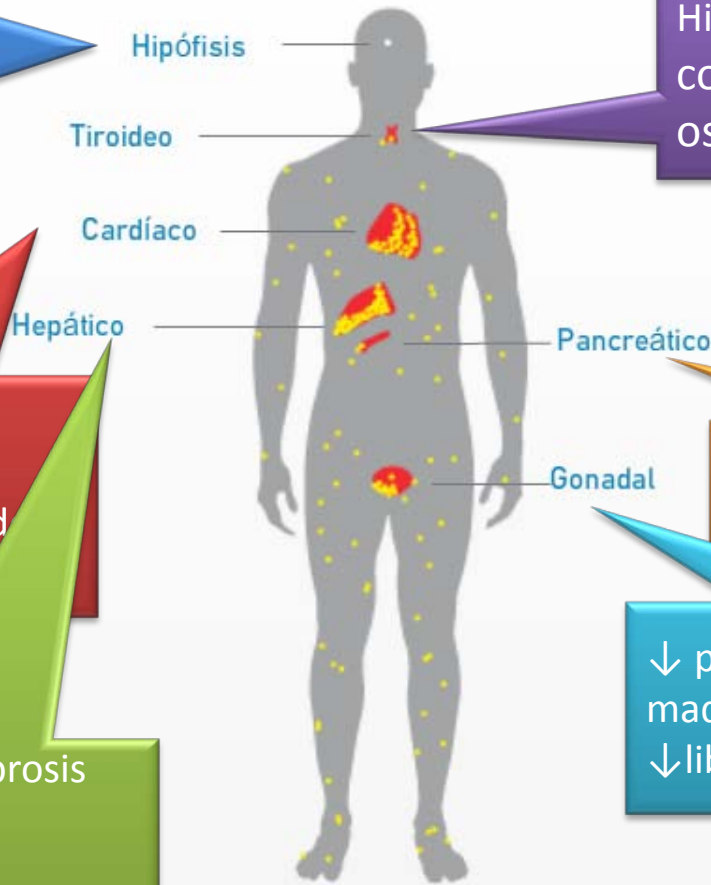
1981 TPH-Talasemia



Sensible a efectos tóxicos
iniciales
Retraso maduración
sexual
Retraso crecimiento
esterilidad

Daño miocárdico
Cardiomiopatía congestiva
Pericarditis, angina, defectos d
conducción

Depósito de colágeno y Fibrosis
portal (2 años)
Cirrosis 1ª década
Carcinoma hepatocelular

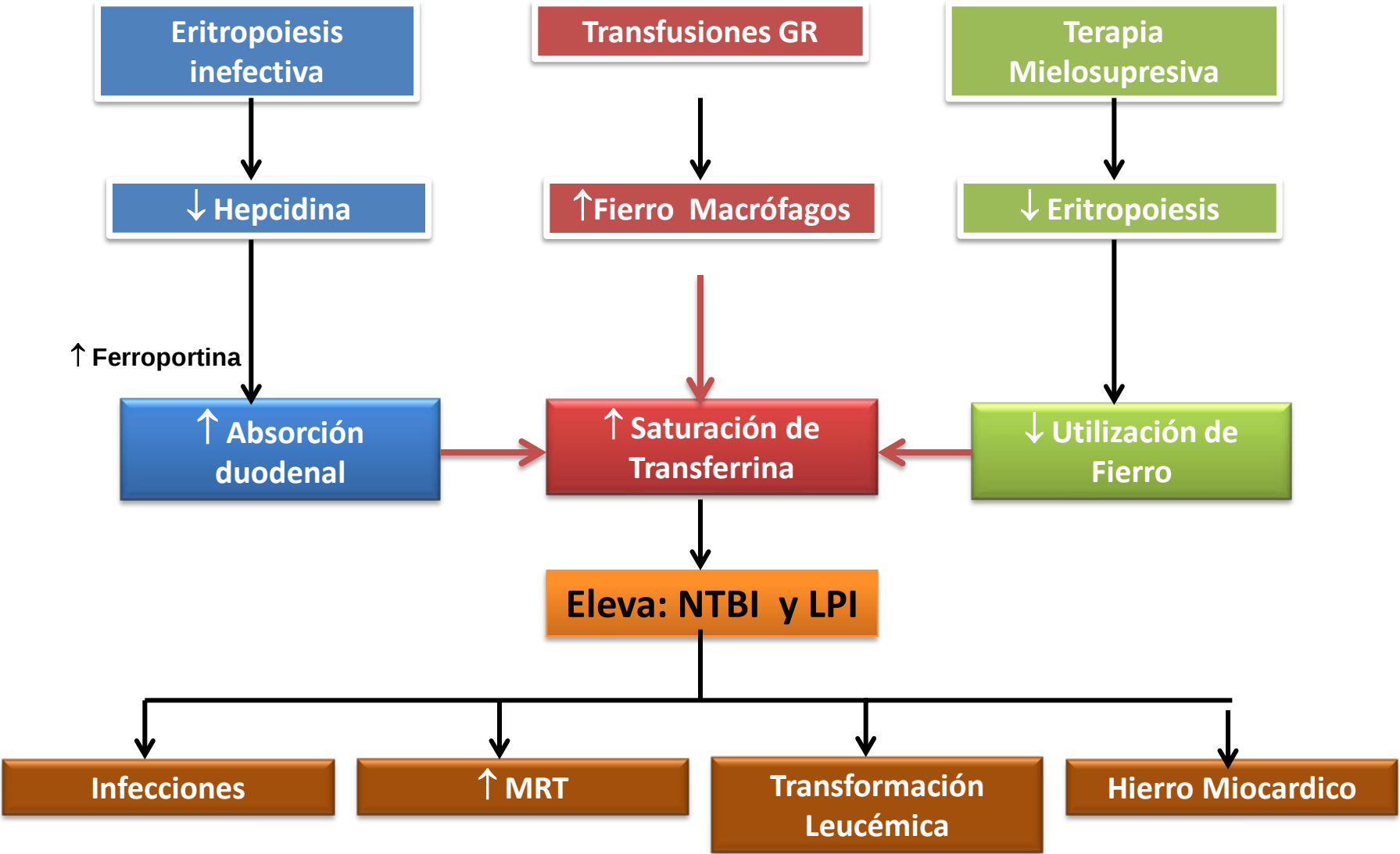


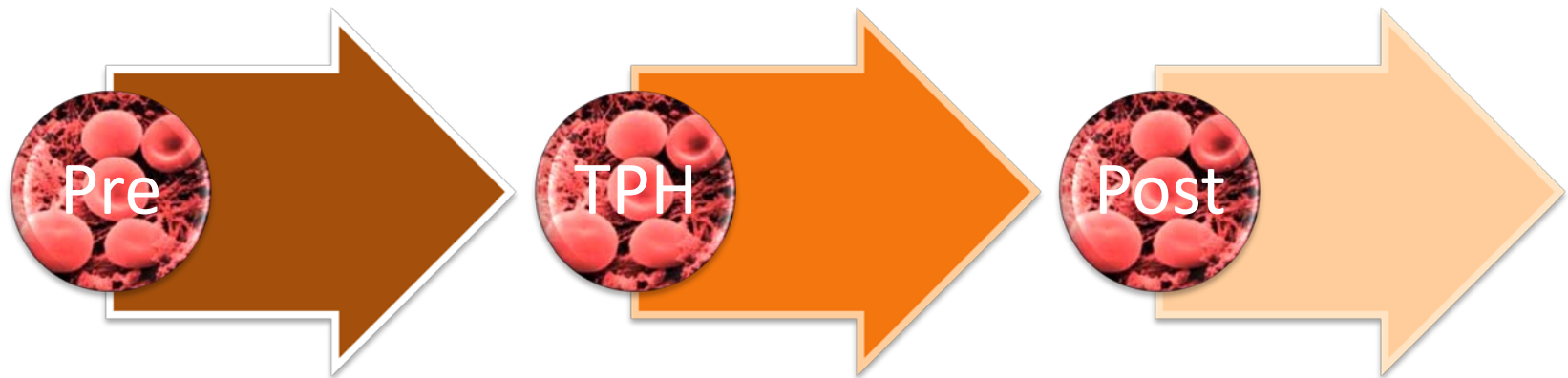
Hipoparatiroidismo → hipoCa y
complicaciones
osteomusculares

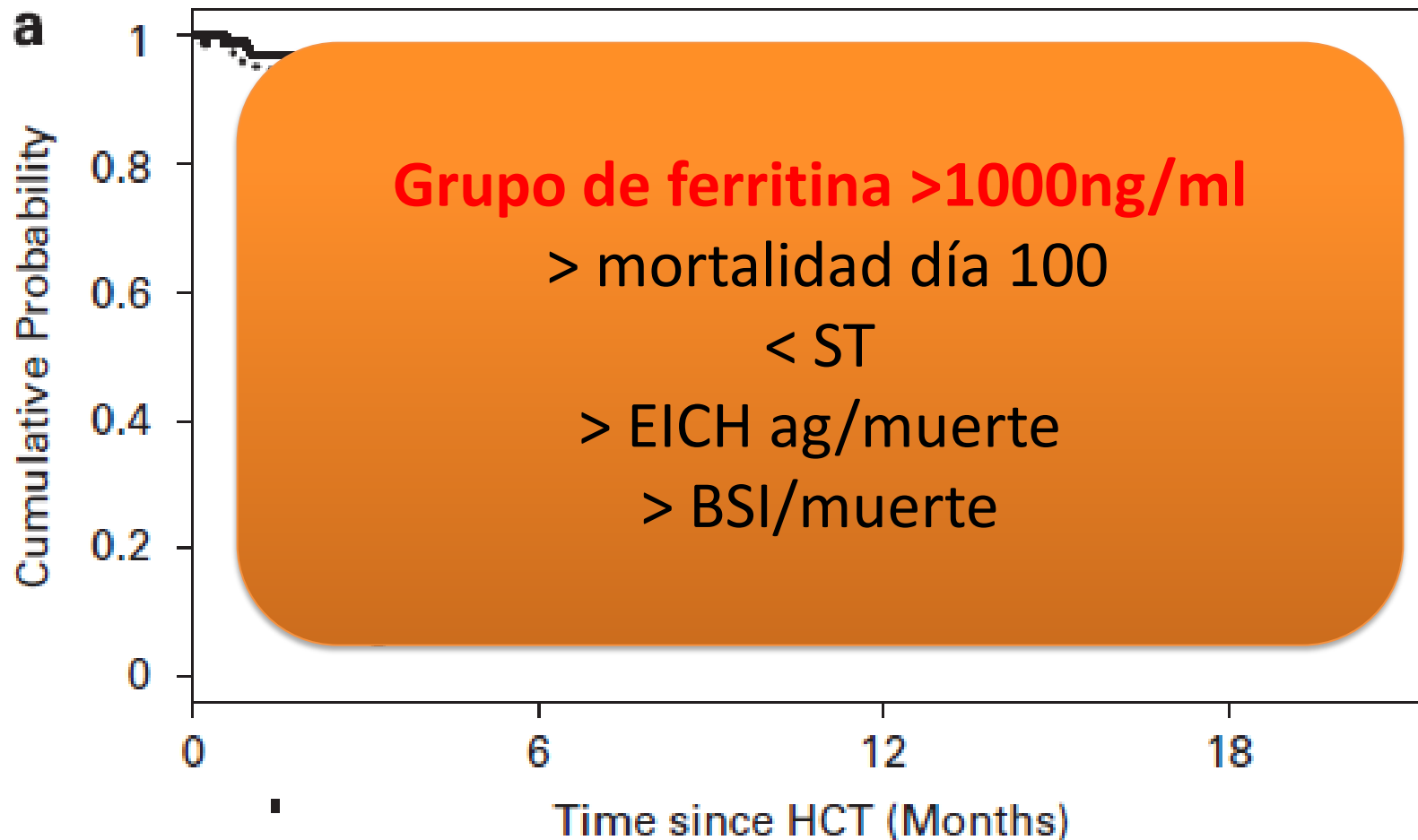
Insuficiencia pancreática:
resistencia insulina y DM

↓ producción esteroides → retraso
maduración sexual, crecimiento ,
↓ libido y esterilidad

Mecanismos que contribuyen a SH en SMD







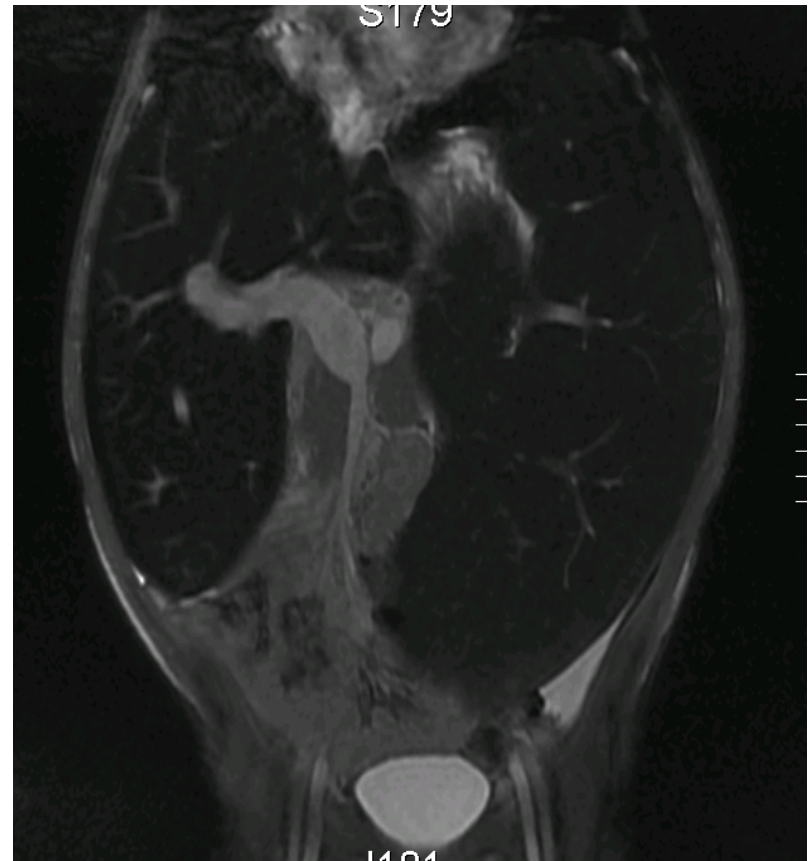
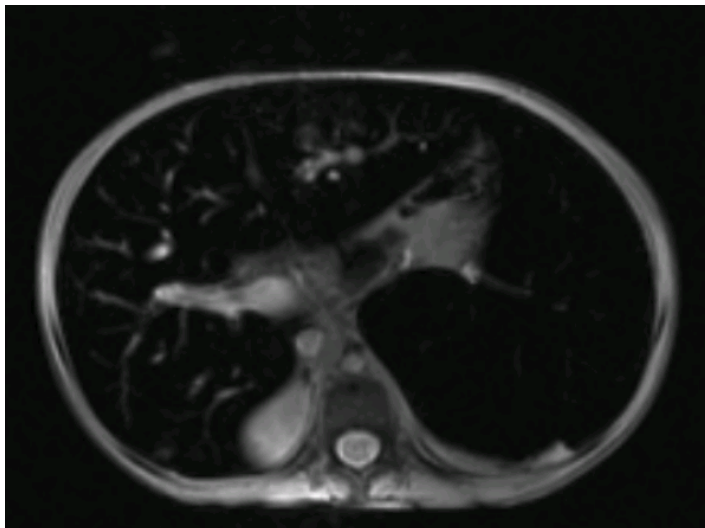
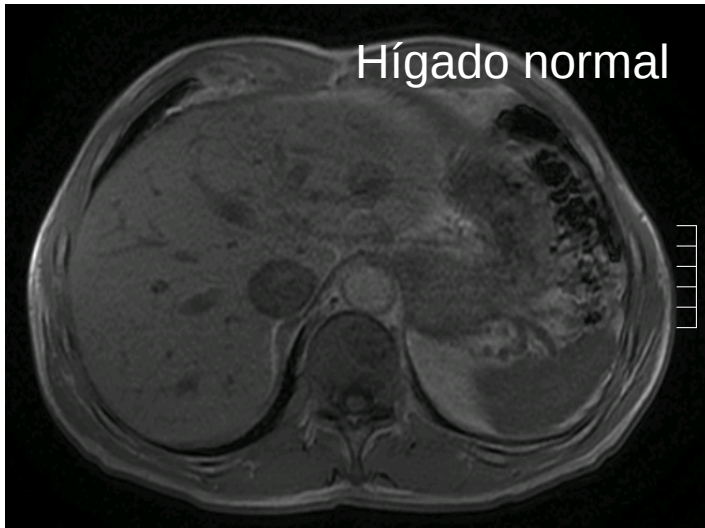
¿A quienes evaluar en el pre TPH y como?

1. Todos los pacientes candidatos a allo-SCT deben ser evaluados para IOL
 - Historia transfusional, quelación previa
 - +/- Cinética Fe: ferremia, TIBC, ferritina, %ST
2. Si hay signos clínicos de daño hepático y/o cardiaco
 - RM T2* para estudio cardiaco y RM R2 para hígado
3. Biopsia hepática???

Cuantificación de hierro con Resonancia magnética

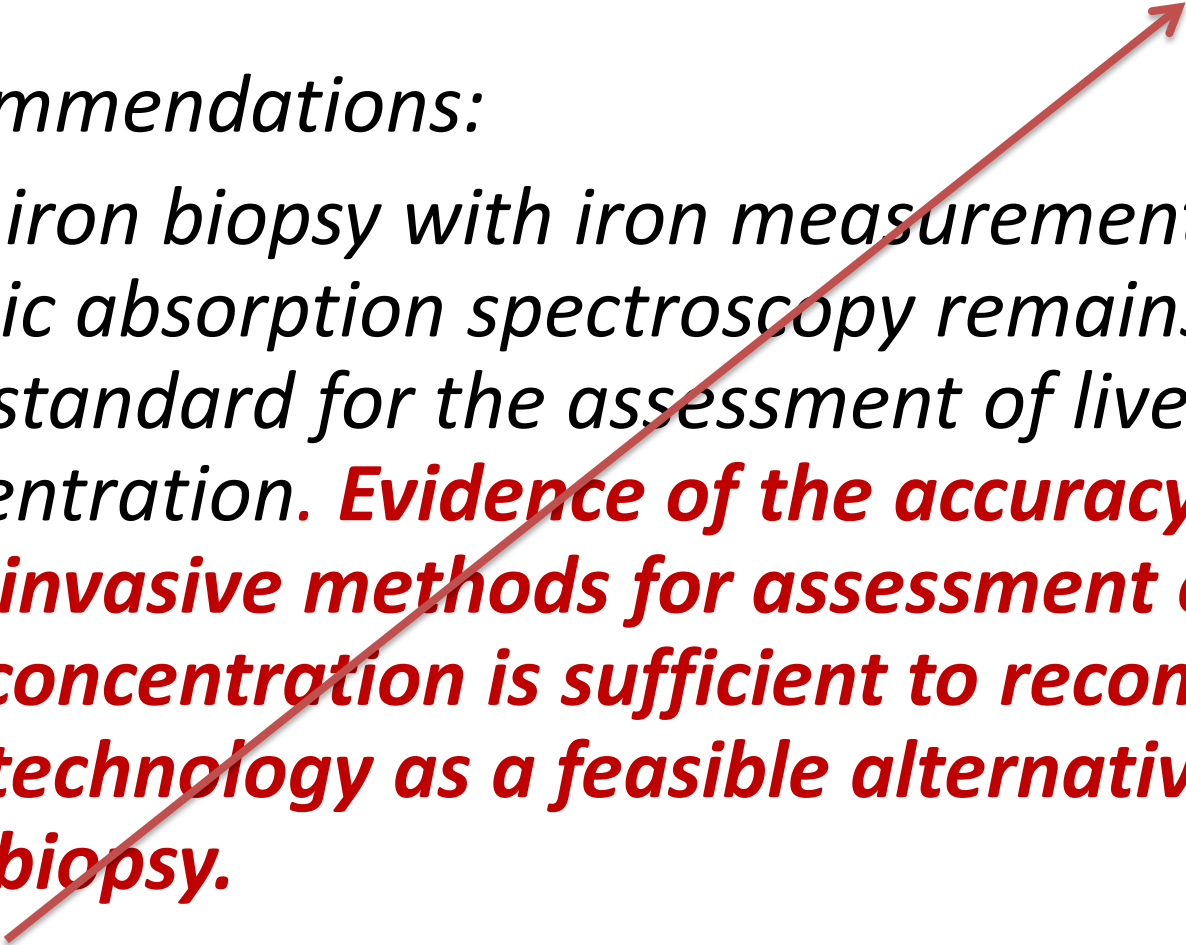
- **Las moléculas de hierro generan un artefacto paramagnético en RM**
- **El Fe en los tejidos produce un marcado acortamiento del T2 (imágenes negras)**
- **Este artefacto puede ser cuantificado computacionalmente**
- **Hay programas semiautomáticos y automáticos aplicables en cualquier resonador comercial**

Paciente con sobrecarga severa de Fe secundaria a politrasfusiones por LMMJ



Recommendations:

*Liver iron biopsy with iron measurement by atomic absorption spectroscopy remains the gold standard for the assessment of liver iron concentration. **Evidence of the accuracy of non-invasive methods for assessment of liver iron concentration is sufficient to recommend MRI technology as a feasible alternative to liver biopsy.***



Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders

Angelucci, Blood 2008



SF y VOD

374 niños, 4 centros Korea, 2005-2007,
15,4% VOD

Ferritina

≥ 2000 vs < 2000 ng/ml

VOD 22.9 vs 13.7%, p0.012

Pretransplant serum ferritin is associated with bloodstream infections within 100 days of allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies

Takayoshi Tachibana • Masatsugu Tanaka • Hirotaka Takasaki • Ayumi Numata • Satomi Ito • Reina Watanabe • Rie Hyo • Rika Ohshima • Maki Hagihara • Rika Sakai • Shin Fujisawa • Naoto Tomita • Hiroyuki Fujita • Atsuo Maruta • Yoshiaki Ishigatsubo • Heiwa Kanamori

Retrospectivo

Relación BSI-IOL a 100días

Allo-HSCT

114 adultos LMA-MDS

36 (32%) BSI

44 aislamientos

- 63% Gram+
- 32% Gram-
- 4% hongos

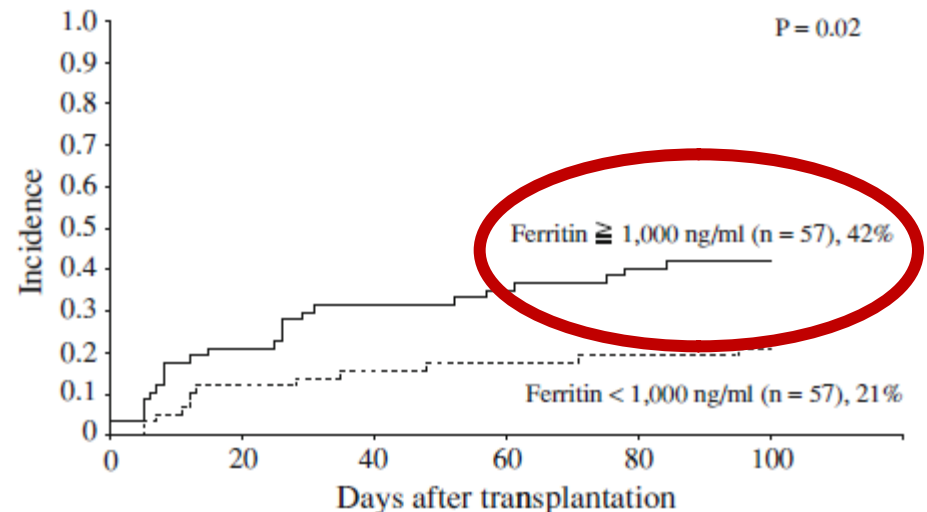


Fig. 2 Cumulative incidence of bloodstream infections within 100 days after transplantation

Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis

A Altes¹, AF Remacha¹, P Sarda¹, FJ Sancho², A Sureda¹, R Martino¹, J Briones¹, S Brunet¹, C Canals¹ and J Sierra¹

Table 2 Relationships between HIC and causes of TRM

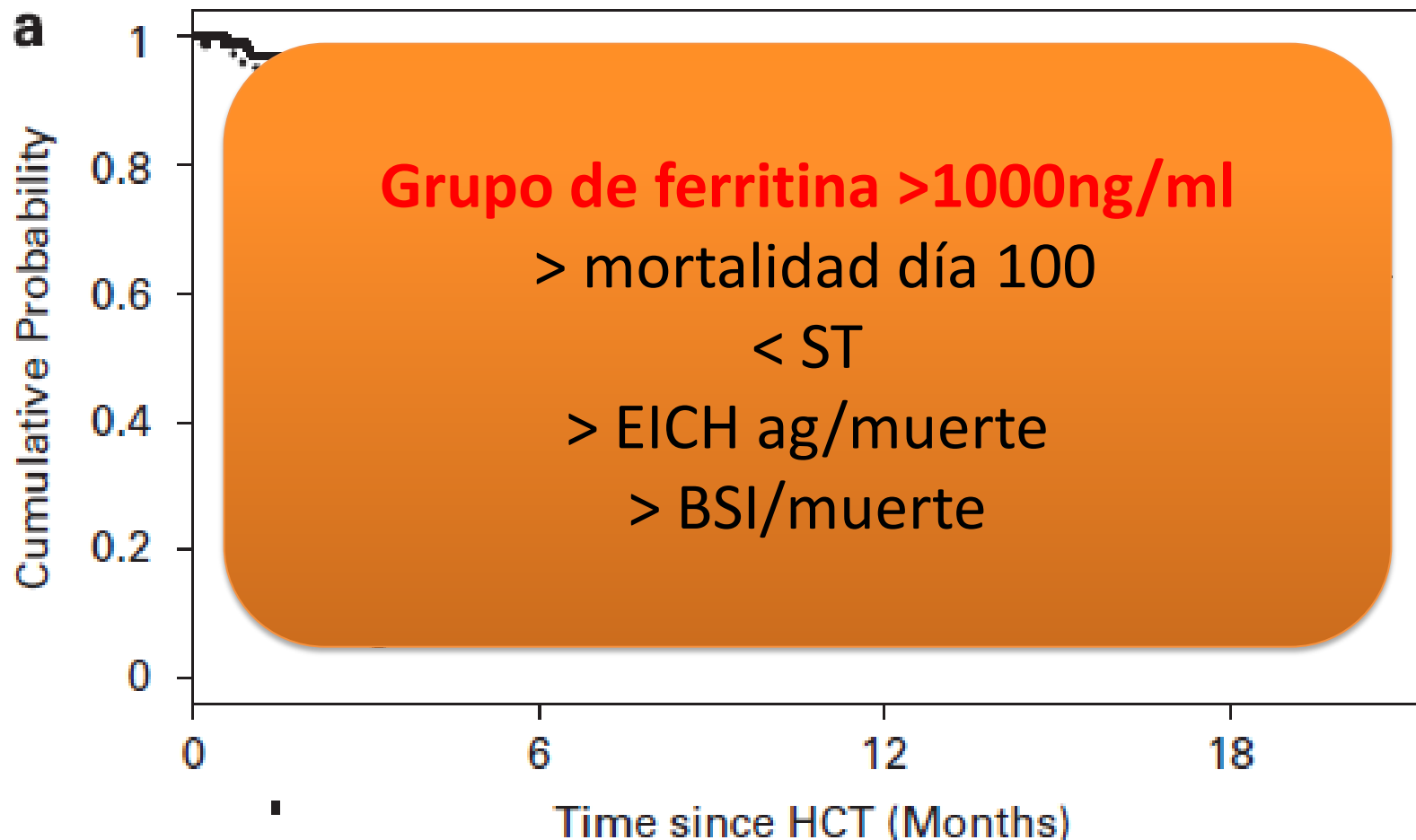
	<i>HIC < 150 µmol/g dw</i>	<i>HIC ≥ 150 µmol/g dw</i>	<i>P</i>
VOD	4/32 (12%)	0/27 (0%)	0.1
aGVHD III–IV	10/18 (55%)	9/17 (53%)	1
Ext cGVHD	3/8 (37%)	3/7 (43%)	1
Bacterial infection	8/32 (25%)	3/27 (11%)	0.2
Viral infection	13/32 (41%)	8/27 (30%)	0.4
CMV infection	11/32 (34%)	6/27 (22%)	0.4
<i>Candida</i> infection	3/32 (9%)	3/27 (11%)	1
<i>Aspergillus</i> infection	4/32 (12%)	10/27 (37%)	0.035
TRM 6 months	15/32 (47%)	14/27 (52%)	0.8

POST

Prospectivo

n:190 no talasémicos, >18 años

HCT mieloablativo, MSD/MUD, ferritina $\geq 1000\text{ng/ml}$



Conclusiones



- **Elevado nivel de ferritina pre-HSCT se relaciona con OS y complicaciones**

BMT (2008) 42, 799-805

- **Como contribuye al mal outcome requiere estudios prospectivos, multicéntricos**

- **Se considera un factor de riesgo independiente al menos en talasemia, MDS y leucemia aguda**

Blood. 2007;109:4586-4588
Advances in Hematology 2010
Int J Hematol (2011) 93:368–374
J. Hematol & Oncol 2009, 2:44

- **Se requiere desarrollar estrategias de manejo en pre, durante y post-HSCT para reducir complicaciones y mejorar sobrevida**

Advances in Hematology 2010

- **Se requiere un tratamiento individual basado en factores como la enfermedad de base, comorbilidades y distribución de Fe tisular**

Drugs 2011 71(2) 155-77
GITMO 2011

¿A quien tratar en el pre /post TPH?

1. Todos pacientes dependientes de transfusiones y potenciales candidatos a allo-SCT para prevención de acumulación de Hierro
2. **No retrasar SCT por SF**
3. Si persiste SF **post-HSCT** tratar una vez que el implante sea estable y se discontinúa inmunosupresores (6 - 18 meses post TPH)
4. El paciente no puede estar EICH y/o con tratamiento IS activo

Tratamiento SF más apropiado en TPH ...

Eficacia y seguridad trasladados desde talasemia

- **Grupo Italiano**
 - Deferoxamina 40 mg/kg/d BIC EV antes y hasta día +60 no afectaría parámetros del injerto y reduce ferritina 6m post-TPH
 - Con eritropoyesis normal usar flebotomía
- **Grupo europeo y americano trasplante**
 - Flebotomía es tratamiento de elección en LIC >7mg/g en SCT a largo plazo

Tratamiento quelante más apropiado

- **Flebotomía**
- Técnica efectivo para remover Fe corporal
- Compliance adecuada
- Datos en pre-HSCT limitados
- 1 vez/sem + EPO 3v/sem

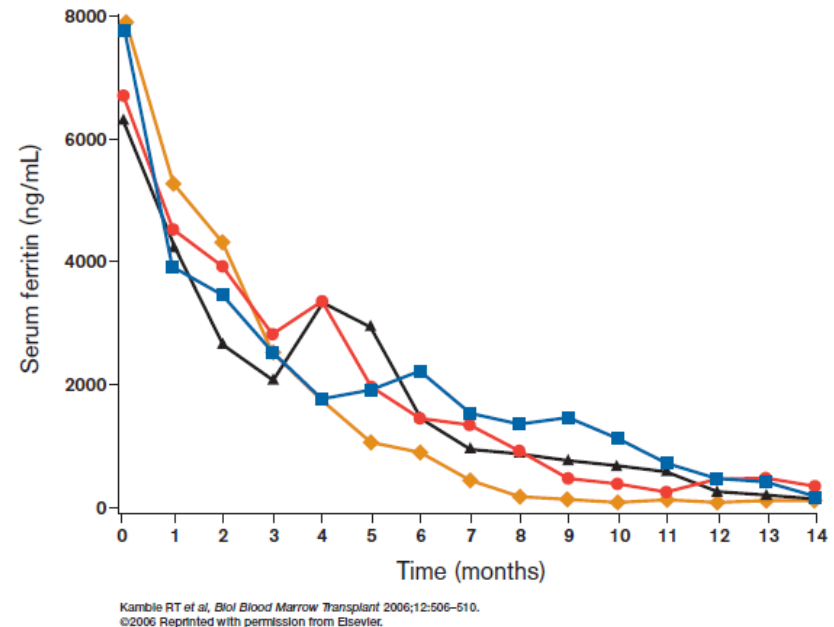


Figure 7. Normalization of serum ferritin levels with phlebotomy combined with erythropoietin³⁰



Tratamiento quelante más apropiado

Agente	Vía de Administración	T1/2 (hr)	Posología	Clearance	Toxicidad	FDA
Deferoxamina	SC, IV	0.5	8–24 hr x 5–7 d/wk	Renal y hepática	Sitio Infusión, Rx alérgica, ocular, auditiva	SI
Deferiprona, L1	Oral	2–3	tid	Renal	Neutropenia, agranulocitosis, nausea/vomito, artropatía	No
Deferasirox, ICL670	Oral	12–16	1/d	Hepática(80) y Renal(20%)	Nausea, diarrea, rash, toxicidad renal Aumenta solo si Cl creatinina < 33 ml/min	Si >2año

TABLE 2: Published data showing the impact of pretransplantation serum ferritin levels on survival in HSCT recipients.

	Patient type and number	Type of HSCT	Outcome measures	Key results
Armand et al. 2007 [24]	590 patients with a variety of disorders (primarily CML, AML, or MDS)	Allogeneic (myeloablative)	Retrospective evaluation of 5-year overall survival, treatment-related mortality, disease-free survival and relapse	(i) Elevated pre-transplantation serum ferritin strongly associated with lower overall- and disease-free survival (ii) Subgroup analysis showed association restricted to patients with AML or MDS
Mahindra et al. 2008 [25]	315 Hodgkin or nonHodgkin lymphoma patients	Autologous	Retrospective evaluation of 6-year overall survival and relapse mortality	(i) Pre-transplantation serum ferritin levels of >685 ng/mL associated with significantly lower overall and relapse-free survival ($P = .002$ and $.021$, resp.)
Pullarkat et al. 2008 [8]	190 patients with lymphoma/myeloma or acute leukemia/myeloid	Allogeneic (myeloablative)	Prospective evaluation of day 100 survival, acute GVHD and infection	Elevated serum ferritin (≥ 1000 ng/mL) associated with (i) increased mortality and decreased overall survival ($P = .038$ and $.004$, resp.), (ii) increased acute GVHD and infections
Platzbecker et al. 2008 [26]				not impact but by serum late GVHD in patients >1000 ng/mL
Kim et al. 2009 [27]				ival (35.8% ed (27% versus d group,
Kataoka et al. 2009 [28]				ther (01) n ferritin of infection and
				(iii) no significant difference in incidence of acute GVHD
Mahindra et al. 2009 [29]	64 patients with a variety of disorders (primarily AML, nonHodgkin lymphoma, or MDS)	Allogeneic (nonmyeloablative)	Prospective evaluation of 5-year survival	(i) Pre-transplantation serum ferritin levels of >1615 ng/mL associated with significantly lower overall survival ($P = .012$)
Lee et al. 2009 [30]	101 pediatric patients with a variety of disorders (primarily acute lymphoblastic/myeloid leukemia, and aplastic anemia)	Allogeneic (myeloablative)	Retrospective analysis of 5-year survival	(i) Serum ferritin levels of >1000 ng/mL associated with reduced overall and event-free survival ($P = .001$)
Mahindra et al. 2009 [31]	222 patients with myeloid or lymphoid leukemia, nonHodgkin lymphoma or MDS	Allogeneic (myeloablative)	Retrospective evaluation of survival and GVHD	Pre-transplantation serum ferritin levels of >1910 ng/mL resulted in (i) reduced overall and relapse-free survival ($P = .003$ and $.003$, resp.); (ii) reduced chronic GVHD ($P = .019$); (iii) increased nonrelapse mortality ($P = .042$)

Retrospectivos

↑ incidencia de complicaciones por SH

• ↓ sobrevida post-HSCT

• También en SMDy leucemia aguda

Se requieren estudios prospectivos....

Potenciales patologías con SF en pediatría

No Oncológicas

Síndrome Falla Medular

Adquirido

- AMS

Congénito

- Fanconi
- Blackfan-Diamond
- HPN
- Otros

Hemoglobinopatías

- Sickle cell
- Talasemia >
- Otros

IDP...

SMD

Citopenia refractaria

Citopenia refractaria +
sideroblastos en anillo

Citopenia refractaria +
exceso ó blastos en
transformación

Leucemia Mielomonocítica
Juvenil (JMML)

Oncológicas

LMA

LLA

Guías de SF

Participación en las primeras guías nacionales de quelación

Guías clínicas de SF y su manejo en pacientes pediátricos candidatos y sometidos a TPH

Julia Palma, Nimia Vallejos, Tamara Insotroza, Pablo Soffia, Jorge Morales, Lucia Salas

