

## Ο ρόλος του σιδήρου στην παθολογία και αποτελέσματα θεραπείας αποσιδήρωσης σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου, Αργύρης Συμεωνίδης

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Ο σίδηρος, παρά το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει σε πλήθος βιολογικών λειτουργιών, μπορεί να αποβεί βλαπτικός μέσω επαγωγής οξειδωτικού stress. Στην περίπτωση των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων διαφαίνεται ο ρόλος του σιδήρου, όχι μόνον στη μη αποδοτική αιμοποίηση που χαρακτηρίζει τη νόσο, αλλά και στην επαγωγή/ανάπτυξη γονιδιωματικής αστάθειας και στη λευχαιμική εκτροπή. Η δημιουργία ελευθέρων-δραστικών ριζών  $O_2$  σε περιπτώσεις περίσσειας σιδήρου, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κυτταροτοξικότητας, λευχαιμογόνου και μεταλλαξιογόνου δράσης, όπως έχει ήδη διαπιστωθεί σε διάφορα προκλινικά μοντέλα ΜΔΣ και σε κυτταροκαλλιέργειες. Ο υπολογισμός της υπερφόρτωσης του οργανισμού σε σίδηρο, βασίζεται στη μέτρηση της τιμής της φερριτίνης, στον κορεσμό της τρανσφερρίνης, στη βιοψία ήπατος και στη μαγνητική τομογραφία ήπατος και καρδιάς. Δεν είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση βιοψίας ήπατος στους ασθενείς με ΜΔΣ. Η χρήση των χηλικών παραγόντων σε αιμοσιδηρωμένους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς αποτρέπει την πρόκληση κυτταρικής βλάβης από τον σίδηρο, ενώ υπάρχουν ενδείξεις βελτίωσης της αιμοποίησης με περιορισμό του ρυθμού μετάγγισης ή και πλήρη απεξαρτητοποίηση από μεταγγίσεις σε ορισμένους ασθενείς, και αναστολής της εκτροπής προς οξεία λευχαιμία. Κατευθυντήριες οδηγίες υπαγορεύουν την ανάγκη θεραπείας αποσιδήρωσης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με ΜΔΣ, με στόχο τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης, τη μείωση του κινδύνου λευχαιμικής εκτροπής, την αποτροπή της βλάβης που προκαλεί η υπερφόρτωση με σίδηρο σε ζωτικά όργανα, καθώς και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων, εφαρμόζοντας θεραπεία αποσιδήρωσης προ- και μετα-μεταμοσχευτικά.

Haema 2012; 3(2): 134-142 Copyright EAE

### Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – Ο ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Ο σίδηρος (Fe) αποτελεί σημαντικό βιοκαταλυτικό στοιχείο του οργανισμού λόγω της αναστρέψιμης μετατροπής του από δισθενή σε τρισθενή μορφή και ευρίσκεται σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο. Οι βιολογικές του λειτουργίες συνοψίζονται στη μεταφορά οξυγόνου δια της αιμοσφαιρίνης και της μυοσφαιρίνης, τη μεταφορά ηλεκτρονίων

δια των κυτοχρωμάτων, ενώ αποτελεί συνένζυμο ενζύμων που οξειδώνουν και υδροξυλιώνουν υποστρώματα (μεταλλοπρωτεΐνες, υπεροξειδάσες, καταλάσες, NADPH οξειδάση, ζανθινοξειδάση) και της ριβονουκλεοτιδικής ρεδοκτάσης. Παρά τον σημαντικό του ρόλο, ο σίδηρος μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα βλαπτικός, διότι επάγει κυτταρικό οξειδωτικό stress, δημιουργώντας ελεύθερες ρίζες  $OH^\cdot$  από  $H_2O_2$  και  $O_2^\cdot$ . Συγκεκριμένα, αρχικά ο  $Fe^{++}$  ανάγεται σε  $Fe^{3+}$  ( $Fe^{3+} + \bullet O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$ ). Ακολουθεί η αντίδραση Haber-Weiss σε 2 στάδια που απαιτούν την παρουσία  $Fe^{2+}$ :  $H_2O_2 + \bullet OH \rightarrow H_2O + O_2^- + H^+$  και  $\bullet O_2^- + H_2O_2 \rightarrow \bullet OH + HO^- + O_2$ . Ένα τρίτο στάδιο είναι η αντίδραση Fenton:  $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$ .<sup>1,2</sup> Το κύτταρο προστατεύεται από την τοξικότητα του ελεύθερου σιδήρου, αναπτύσσοντας μηχανισμούς προστασίας, που συνίστανται στην εξασφάλιση ασφαλών συστημάτων μεταφοράς σε μεγαλομοριακές πρωτεΐνες, τη διατήρησή

---

Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών  
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου, Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Ρίο Πατρών, Τ.Κ. 265 00, Τηλ.: 2610 999247, Fax: 2610 993950, E-mail: akourakli@hotmail.com

Αργύρης Συμεωνίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Ρίο Πατρών, Τ.Κ. 265 00, Τηλ.: 2610 999247, Fax: 2610 993950, E-mail: argiris.symeonidis@yahoo.gr

του στη λιγότερο δραστική τρισθενή μορφή, τη σταθερή εξαμερή συγκράτησή του σε δακτυλίους χρωστικών, τον περιορισμό των αντιδράσεων που εμπλέκεται σε συγκεκριμένα διαμερίσματα, τα μιτοχόνδρια, και τη δημιουργία αντιοξειδωτικών αποτοξινωτικών μηχανισμών.

## II. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΑ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

### Ο ρόλος του σιδήρου στη μη αποδοτική αιμοποίηση

Ενώ πολλές πτυχές της παθογένειας των ΜΔΣ έχουν αποσαφηνιστεί και επαρκώς μελετηθεί, η αναγνώριση του ρόλου του σιδήρου στην παθογένεια και την κλινική πορεία των νοσημάτων αυτών καθυστέρησε σημαντικά. Ο σίδηρος συμμετέχει στη μη αποδοτική αιμοποίηση, ενισχύοντας την απόπτωση των αιμοποιητικών κυττάρων, επιβαρύνει τη λειτουργία οργάνων και ιστών, λόγω της εναπόθεσής του σε αυτά, και ενοχοποιείται για επιδείνωση προϋπαρχουσών ή και πρόκληση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών, υποδηλώνοντας πιθανό παθογενετικό του ρόλο στη λευχαιμική εκτροπή. Σε κυτταρικό επίπεδο οι τοξικές επιδράσεις της υπερφόρτωσης σιδήρου δεν έχουν πλήρως αναγνωστεί. Έχει προταθεί ότι για τη συσσώρευση του σιδήρου στα μιτοχόνδρια των ασθενών με συγγενή και επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία υπεύθυνη είναι η δυσλειτουργία του γονιδίου ABCB7, στο οποίο δεν έχουν διαπιστωθεί μεταλλάξεις, αλλά σοβαρή υποέκφραση, στα CD34+ κύτταρα ειδικά των ασθενών με RARS και τα επίπεδα έκφρασης έχουν συσχετιστεί αντίστροφα με το ποσοστό των δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών.<sup>3</sup> Η αύξηση πάντως των επιπέδων του ενδομιτοχονδριακού σιδήρου διαταράσσει τη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας, προκαλεί βλάβη στην εσωτερική επιφάνεια της μιτοχονδριακής μεμβράνης, αναστέλλει τη δράση της οξειδάσης του κυτοχρώματος c και οδηγεί σε έξοδο κυτοχρώματος c στο κυτταρόπλασμα.<sup>4</sup> Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κασπάσης-9, και ακολούθως της εκτελεστικής κασπάσης-3 και την ολοκλήρωση της απόπτωσης. Η υπερφόρτωση Fe επάγει απόπτωση στα προδρομικά κύτταρα της ερυθράς σειράς.<sup>5</sup> Πράγματι, η ερυθροποίηση in vitro (αποικίες BFU-E) είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με MDS και υψηλή φερριτίνη.<sup>6</sup> Στην περίπτωση της RARS έχει βρεθεί ότι ο G-CSF αναστέλλει την απώλεια δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης, την εφεξής απελευθέρωση κυτοχρώματος c και την ενεργοποίηση των κασπασών, με αποτέλεσμα ελάττωση της απόπτωσης και ευόδωση της ερυθροβλαστικής διαφοροποίησης.

Τα μιτοχόνδρια των ερυθροβλαστών, ασθενών με

φυλοσύνδετη και επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία, σε αντίθεση με τους φυσιολογικούς ερυθροβλάστες, περιέχουν μια άτυπη ειδική μιτοχονδριακή φερριτίνη (MtF), με τη συσσώρευση της οποίας εξελίσσεται παράλληλα η απόπτωση. Το γονίδιο της MtF στερείται introns, περιέχει σήμα μιτοχονδριακής εντόπισης και εκφράζεται στη μιτοχονδριακή θεμέλια ουσία. Στους ερυθροβλάστες ασθενών με χαμηλού κινδύνου MDS έχει βρεθεί ανώμαλη κατανομή μιτοχονδριακού σιδήρου. Η έκφραση της MtF μετρήθηκε σε ερυθροκυτταρικές καλλιέργειες βραχείας διάρκειας ασθενών με ΜΔΣ και διαπιστώθηκε ότι μόνον οι ασθενείς με RARS είχαν σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση από την ημέρα 4, με συνεχή αύξηση μέχρι την ημέρα 14.<sup>7</sup>

Ο ρυθμός παραγωγής ATP στα μιτοχόνδρια CD34+ κυττάρων δεν βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, ούτε τροποποιείτο με την προσθήκη G-CSF, και τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονταν από την παρουσία ασκορβικού οξέος. Ακόμα διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση των προαποπτωτικών μορίων Bax και Bid και προοδευτική ελάττωση της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα GATA-1 με την πρόοδο της καλλιέργειας σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου MDS, εύρημα ενδεικτικό της αναστολής ωρίμανσης των ερυθροποιητικών κυττάρων.<sup>8</sup>

Ο παράγων αύξησης και διαφοροποίησης-15 (GDF-15) μια πρωτεΐνη που φυσιολογικά εκφράζεται μόνο στον πλακούντα, αλλά υπερεκφράζεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (τραυματισμός, φλεγμονή, νεοπλασία), ευρίσκεται αυξημένος μόνον στην RARS και αυτό αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου. Ανάμεσα στις λειτουργίες του περιλαμβάνονται η αναστολή του κυτταρικού κύκλου, η διαφοροποίηση και η αναστολή της αγγειογένεσης. In vitro η έκφραση του GDF-15 περιορίζεται μόνο στα ερυθροποιητικά κύτταρα, ενώ διάφορες κυτταροκίνες (Epo, IL-3, SCF, FasL) και το τριοξείδιο του αρσενικού αυξάνουν τα επίπεδά του μόνον στους ασθενείς με RARS. Η σύνθεση του GDF15 μπορεί να διεγείρεται από πλήθος αμυντικών μηχανισμών, όπως η ενεργοποίηση του p53. Η αυξημένη παραγωγή GDF-15 στους ασθενείς με RARS πιθανώς σχετίζεται με ελάττωση των MMPs στα φορτωμένα με σίδηρο μιτοχόνδρια των ερυθροβλαστών, και συνεπώς παριστάνει φαινόμενο τοξικότητας σιδήρου. Έχει προταθεί ότι ο GDF-15 ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην ερυθροποίηση, μέσω διέγερσης της παραγωγής επιδίνης από τα ηπατοκύτταρα.<sup>9</sup> Πράγματι η παραγωγή επιδίνης βρίσκεται κατεσταλμένη στους περισσότερους ασθενείς με ΜΔΣ, ανεξάρτητα αν έχουν υπερφόρτωση σιδήρου ή όχι. Μολονότι δε οι μεταγίσεις ερυθροκυττάρων αυξάνουν την αποβολή επιδίνης στα ούρα, τα επίπεδα ορού και ούρων εξακολουθούν να παραμένουν απρόσφορα χαμηλά και συσχετίζονται αντίστροφα με τα επίπεδα φερριτίνης.<sup>10</sup>

### Ο ρόλος του σιδήρου στην επαγωγή ή επιδείνωση νεοπλασματικού φαινοτύπου

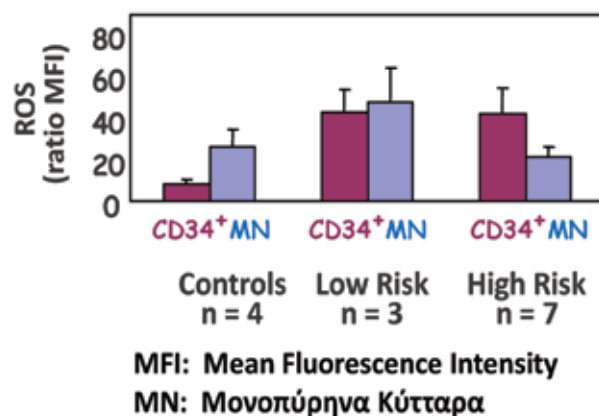
Η άθροιση σιδήρου έχει σαν συνέπεια την αύξηση του ενδοκυττάριου οξειδωτικού stress, όπως αυτό μπορεί να εκφραστεί με τα επίπεδα των δραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS). Οι ασθενείς με ΜΔΣ έχουν αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριων ROS και χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα και τα αιμοπετάλια τους, σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες και τα επίπεδα ROS συσχετίζονται ισχυρά με τα αντίστοιχα επίπεδα φερριτίνης ορού. Στα ουδετερόφιλα δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα ROS, αλλά τα επίπεδα γλουταθειόνης ήταν χαμηλά. Τα επίπεδα ROS ελαττώνονταν μετά από βραχεία επώαση των κυττάρων με χηλικούς παράγοντες σιδήρου ή αντιοξειδωτικές ουσίες όπως η Ν-ακετυλοκυστεΐνη.<sup>11,12</sup>

Η δημιουργία ROS σαν αποτέλεσμα της υπερφόρτωσης σιδήρου σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο προκαλείται από τον ελεύθερο κυτταρικό σίδηρο (Labile Cell Iron - LCI) και οδηγεί σε οξείδωση και μη αναστρέψιμη τροποποίηση μακρομορίων και καταστροφή των υποκυτταρικών οργανιδίων. Οι ROS έχουν μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση.<sup>13</sup> Η αύξηση των ενδοκυττάριων επιπέδων τους προκαλεί εμφάνιση ποικίλων βλαβών στο DNA και μάλιστα βλαβών που λείαν δυσχερώς επιδιορθώνονται, όπως τα θραύσματα διπλής έλικας (Double Strand Breaks - DSB), εγκαθιστώντας έτσι, ή αυξάνοντας τη γονιδιωματική αστάθεια και ευοδώνοντας τη δημιουργία κυτταρογενετικών ανωμαλιών και ανευπλοειδικών κυττάρων.<sup>14</sup>

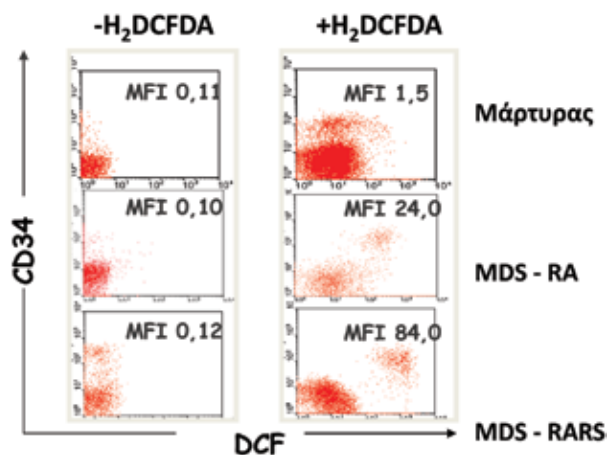
Οι Rassool και συν. αξιολογώντας τη γονιδιωματική αστάθεια και τη διαδικασία της λευχαιμικής εκτροπής σε ένα προκλινικό μοντέλο ΜΔΣ, επί διπλομεταλλαγμένων διαγονιδιωματικών ποντικών για τα γονίδια NRAS και BCL2, διαπίστωσαν ότι υπάρχει προοδευτική αύξηση της συχνότητας βλαβών του DNA, και ελάττωση της δραστικότητας δύο βασικών επιδιορθωτικών του μηχανισμών, στην αποκατάσταση DSB, που βαίνουν παράλληλα με τα ενδοκυττάρια επίπεδα των ROS και την εξέλιξη της νόσου σε λευχαιμία. Βρήκαν επίσης ότι τα επίπεδα ROS ήταν υψηλότερα στα μυελικής κατεύθυνσης διαφοροποίησης προγονικά κύτταρα, σε σύγκριση με τα λεμφικής κατεύθυνσης, και ότι ένας βασικός μεταβολίτης που συμμετέχει στην παραγωγή ROS είναι η πρωτεΐνη RAC1 μέλος της οδού ενεργοποίησης NRAS/MAPK που ενεργοποιεί την NADPH οξειδάση. Αναστολή της RAC1 πρωτεΐνης ή *in vivo* θεραπεία με αντιοξειδωτικά συνοδεύεται από μεγάλη ελάττωση των επιπέδων των ROS.<sup>15</sup> Οι ασθενείς με ΜΔΣ ανεξαρτήτως κατηγορίας παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ROS στα CD34+ κύτταρα του μυελού, αλλά και στα διαφοροποιημένα μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας (αδημοσίευτα στοιχεία, Εικόνα 1). Στα

ολικά κύτταρα του μυελού η αύξηση ήταν λιγότερο εμφανής και παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ και περισσότερο σε εκείνους με υψηλότερο φορτίο Fe όπως οι ασθενείς με RARS (Εικόνα 2). Η προσθήκη χηλικών ενώσεων σιδήρου ελαττώνει σημαντικά τον LCI και τα επίπεδα των ενδοκυττάριων ROS σε κυτταρικές σειρές ηπατοκυττάρων, μακροφάγων και μυοκαρδιακών κυττάρων και η ελάττωση αφορά όλες τις ενδοκυττάρια δεξαμενές σιδήρου στο κυτταρόπλασμα, τα μιτοχόνδρια και τα ενδοσώματα-λυσosώματα. Η διαδικασία είναι σχετικά ταχύτερη και αποτελεσματικότερη με τις μικρότερου μοριακού βάρους χηλικές ενώσεις σιδήρου.<sup>16</sup>

Τέλος ο σίδηρος παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Οι κυκλίνες και οι κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (Cdk) φωσφορυλιώνουν την πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (pRb), που ρυθμίζει τη μετάβαση από τη φάση G1 στην S. Αποστέρηση σιδήρου με



**Εικόνα 1.** Αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριων ROS στα CD34+ κύτταρα μυελού ασθενών με ΜΔΣ.



**Εικόνα 2.** Αυξημένη έκφραση ενδοκυττάριων ROS στον μυελό ασθενών με MDS και κυρίως με RARS.

προσθήκη στις καλλιέργειες χηλικών ενώσεων οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων του mRNA του αναστολέα *p21CIP1/WAF1*, με συνέπεια ελάττωση των επιπέδων της κυκλίνης D1 και της *cdk2*. Αυτό οδηγεί σε ελάττωση της φωσφορυλίωσης της *pRb* και εφεξής αναστολή της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 στην S, και ακολούθως ελάττωση της πρωτεΐνης *Bcl-2*, και αύξηση της *Bax*, που ενεργοποιούν την αποπτωτική διαδικασία (αύξηση *κασπασών-3,-8,-9*). Η ρύθμιση των συγκεντρώσεων του mRNA του *p21CIP1/WAF1* από τις ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις σιδήρου είναι δράση ανεξάρτητη του *p53*, και συντελείται με μετα-μεταγραφική ρύθμιση - αναστολή της μετακίνησης του mRNA από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα, και επαγωγή της αποδόμησης της πρωτεΐνης *p21CIP1/WAF1* από το πρωτεάσωμα.<sup>17</sup>

### III. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η μέτρηση της φερριτίνης του ορού αποτελεί εύκολη και οικονομική μέθοδο και αντανακλά ικανοποιητικά το συνολικό φορτίο σιδήρου του οργανισμού και τον βαθμό αιμοσιδήρωσης των οργάνων, με εξαίρεση την ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης, ηπατικής νόσου, αλκοολισμού και συνυπάρχουσας λοίμωξης, κοκκιωματώδους νόσου ή ενεργού συμπαγούς νεοπλασίας, που ψευδώς ανεβάζουν τα επίπεδά της.<sup>18</sup> Επιπλέον οι διαχρονικές της διακυμάνσεις επιτρέπουν την παρακολούθηση της πορείας της αιμοσιδήρωσης και της αποτελεσματικότητας της χηλικής θεραπείας του σιδήρου. Επίπεδα φερριτίνης >1000 ng/ml σε μεταγγισιοεξαρτημένους ασθενείς είναι όριο που υποδεικνύει την ανάγκη έναρξης θεραπείας αποσιδήρωσης, ανεξάρτητα αριθμού προηγηθεισών μεταγγίσεων. Τιμές φερριτίνης κάτω από το όριο αυτό θεωρείται, από την πλειοψηφία των ειδικών, ότι θα πρέπει να αποτελούν στόχο θεραπείας σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς.

Ο κορεσμός της τρανσφερρίνης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο όταν η υπερφόρτωση με σίδηρο δεν είναι πολύ υψηλή, δεδομένου ότι η τρανσφερρίνη και από τα αρχικά στάδια υπερφόρτωσης, κορέννεται πλήρως. Ο ελεύθερος, μη συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη σίδηρος (NTBI) καθώς και ο προσδιοριζόμενος στον ορό ελεύθερος σίδηρος (Labile Plasma Iron-LPI) είναι οι οξειδωτικά ενεργές μορφές σιδήρου, αποτελούν χρήσιμους δείκτες επικινδυνότητας του φορτίου σιδήρου, αλλά προσδιορίζονται μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια, και δεν αποτελούν μεθόδους ρουτίνας.

Η εκτίμηση της *συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ (LIC-liver iron concentration)*, που αντανακλά και το συνολικό φορτίο σιδήρου του οργανισμού, γίνεται με 3 μεθόδους:

1) Με *βιοψία ηπατικού ιστού*, είτε διαδερμικά με βελόνη, είτε ανοικτά κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (π.χ. σπληνεκτομής, χολοκυστεκτομής κ.λπ.). Η

μέθοδος είναι παρεμβατική και δύσκολα επαναλαμβανόμενη, ιδίως σε ασθενείς με ΜΔΣ και συνυπάρχουσα θρομβοπενία. Απαιτείται νοσηλεία για τη διεξαγωγή της και υπάρχει δυνητικά κίνδυνος για αιμορραγία ή χολοπεριτόναιο. Τα αποτελέσματα από τη μέτρηση της συγκέντρωσης σιδήρου ανά gr ξηρού ηπατικού ιστού μπορεί να επηρεασθούν από τη θέση της δειγματοληψίας, δεδομένης της ανισοκατανομής του Fe στις διαφορετικές περιοχές του ήπατος. Επίσης η μέθοδος δεν είναι στανταρισμένη και σε διαφορετικά εργαστήρια η μέτρηση γίνεται χρωματομετρικά ή με ατομική προσρόφηση, ενώ η αποπαραφίνωση αυξάνει τη συγκέντρωση Fe. Τέλος, το δείγμα συχνά είναι «ανεπαρκές», δεδομένου ότι απαιτείται >4 g νωπού ιστού, ενώ και η σχέση νωπού/ξηρού ιστού ποικίλει στα διάφορα εργαστήρια. Συγκέντρωση σιδήρου άνω των 7 mg/gr ξηρού ιστού θεωρείται κριτήριο σημαντικής αιμοσιδήρωσης του οργάνου και κατ'επέκταση όλου του οργανισμού. 2) Η μέθοδος SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) προσδιορίζει το βιομαγνητικό φορτίο σιδήρου του ήπατος, αλλά απαιτεί υποδομή διαθέσιμη προς το παρόν μόνο σε 4 κέντρα παγκοσμίως. 3) Τα τελευταία χρόνια ο υπολογισμός της συγκέντρωσης σιδήρου βασίζεται σε μη παρεμβατικές μεθόδους με χρήση τομογραφίας μαγνητικού συντονισμού ήπατος και μυοκαρδίου (MRI). Η μέθοδος βασίζεται στις παραμαγνητικές ιδιότητες του σιδήρου, εφαρμόζεται σταδιακά όλο και ευρύτερα, είναι ακριβής όταν πληρούνται οι τεχνικές προδιαγραφές, μπορεί να επαναλαμβάνεται όσο συχνά απαιτείται και το μόνο της μειονέκτημα είναι το σχετικά υψηλό κόστος.<sup>19</sup> Αποτελεί τη μόνη μέθοδο που δίνει πληροφορίες για την αιμοσιδήρωση του μυοκαρδίου.<sup>20</sup>

### IV. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΔΣ

Μολονότι υπάρχει αρκετή συσσωρευμένη εμπειρία από την εφαρμογή αποσιδήρωσης στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες είναι σαφές ότι οι ασθενείς με ΜΔΣ έχουν διαφορετικό κλινικό profile, διαφορετικό υπόστρωμα συνόδου νοσηρότητας και διαφορετικό προσδόκιμο επιβίωσης. Ωστόσο και σε αυτό τον πληθυσμό τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης σαν δείκτης υψηλού φορτίου σιδήρου, είτε προέρχονται από μεταγγίσεις είτε παριστούν συστατική εκδήλωση της ίδιας της νόσου, έχουν συνδεθεί με δυσμενή πρόγνωση. Στους ασθενείς με RA και RARS τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης συνδέονται με βραχύτερη συνολική επιβίωση.<sup>21</sup> Έτσι στους ασθενείς με νόσο χαμηλού ή ενδιάμεσου-1 κινδύνου κατά IPSS, η αποτροπή της πρόκλησης βλαβών στα όργανα, σαν αποτέλεσμα υπερφόρτωσης με σίδηρο φαίνεται λογική και επιβεβλημένη. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναδεικνύουν τον

αρνητικό αντίκτυπο του υψηλού φορτίου σιδήρου και τις ευνοϊκές συνέπειες της αποτελεσματικής αποσιδήρωσης στους ασθενείς με ΜΔΣ.<sup>22</sup> Από μια μεγάλη Ισπανική αναδρομική μελέτη αναγνωρίστηκε η αρνητική προγνωστική σημασία της υπερφόρτωσης σιδήρου για την εκτροπή σε ΟΜΛ, υποδηλώνοντας πιθανώς ρόλο στα επίπεδα ROS σαν επαγωγέα ή επιταχυντή της εκτροπής σε λευχαιμία.<sup>23</sup>

Η πρόκληση βλάβης οργάνων από το υψηλό φορτίο σιδήρου και τις μεταγγίσεις δεν μπορεί να αμφισβητηθεί, παρά το γεγονός ότι στους ασθενείς αυτούς σημαντικό ρόλο παίζει η συνοδός νοσηρότητα και ένα μεγάλο μέρος της βλάβης των τελικών οργάνων αποδίδεται σε προϋπάρχουσες ή συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις. Ειδικά για τη βλαπτική επίδραση της υπερφόρτωσης σιδήρου στο μυοκάρδιο υπάρχουν πολλές μελέτες με αντιφατικά δεδομένα. Χρησιμοποιώντας πάντως MRI-T2\* δεν διαπιστώθηκε σημαντική τοξική επίδραση του σιδήρου στο μυοκάρδιο των ασθενών και η επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας, όπου διαπιστούται, δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τα επίπεδα φερριτίνης ή το φορτίο σιδήρου του ήπατος.<sup>24-26</sup>

Σύμφωνα με μία Ιαπωνική μελέτη, που ανέλυσε τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα περίπου 300 πολυμεταγγισμένων ασθενών, το 97% των θανάτων καρδιακής και ηπατικής αιτιολογίας διαπιστώθηκαν επί ασθενών με επίπεδα φερριτίνης >1000 ng/ml.<sup>27</sup> Ανάλογη προγνωστική

σημασία για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα έχουν τα επίπεδα φερριτίνης και στους ασθενείς που υποβλήθηκαν ή πρόκειται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και για τον λόγο αυτό έχουν ήδη διαμορφωθεί σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>28</sup> Ειδικά για τους ασθενείς αυτούς προτάθηκε ότι χαμηλότερο φορτίο σιδήρου συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο λοιμώξεων, επιβραδύνει την εξέλιξη σε ΟΜΛ και βελτιώνει τις αιματολογικές παραμέτρους.<sup>29</sup> Είναι λοιπόν απαραίτητο να εφαρμόζεται θεραπεία αποσιδήρωσης, έστω και αν ακόμα οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν συμπεριληφθεί στις υποψήφιες ομάδες. Απαιτείται βεβαίως προσοχή στην επιλογή και του κατάλληλου φαρμάκου, δεδομένου ότι ορισμένα μπορούν να ευοδώσουν λοιμώξεις, ιδιαίτερα μυκητιασικές.<sup>30</sup> Σύμφωνα λοιπόν με τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας με χηλικούς παράγοντες σιδήρου, οι υποψήφιοι ασθενείς με ΜΔΣ για αυτού του είδους τη θεραπεία περιγράφονται στον Πίνακα 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για χορήγηση αποσιδήρωσης έχουν εκδοθεί από πολλές εθνικές ή συνεργατικές ομάδες.<sup>31-33</sup>

## V. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΔΣ

Η κλινική σημασία της υπερφόρτωσης σιδήρου στους

**Πίνακας 1.** Υποψήφιοι ασθενείς για χορήγηση θεραπείας αποσιδήρωσης

Παράμετρος αξιολόγησης	Συνθήκες που συνιστούν ένδειξη θεραπείας
Ρυθμός/Περίοδος μεταγγίσεων	≥2 μονάδες RBC/μήνα για ≥1 χρόνο
Συνολικός αριθμός μεταγγισμένων μονάδων	>20-25
Επίπεδα Φερριτίνης ορού	>1000 μg/L
Ταξινόμηση WHO	RA, RARS, 5q-, RCMD, RAEB-1 καλής πρόγνωσης
IPSS	0, 0.5 ή 1
WPSS	0, 1 ή 2
Προσδόκιμο επιβίωσης	>12 μήνες
Σχετικά με αλλογενή μεταμόσχευση	Και προ- και μετα-μεταμοσχευτικά
Σημαντικές συνοδές νοσηρές καταστάσεις	Όχι
Ανταπόκριση στους ESA	Όχι
Ασθενείς που έλαβαν ή λαμβάνουν ανοσοκαταστολή	Όχι
Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε αζακυτιδίνη	Ναι
Ασθενείς με έκπτωση λειτουργίας ζωτικών οργάνων	Ναι
Οφειλόμενη στον σίδηρο	
Αναμενόμενη ανταπόκριση σε θεραπεία που θα αυξήσει την επιβίωση (λεναλιδομίδη, αζακυτιδίνη)	Ναι
Liver Iron Concentration	>7mg Fe/gr ξηρού ιστού ήπατος
T2* μυοκαρδίου	<20msec
T2* ήπατος	<2msec

ασθενείς με ΜΔΣ, μάλλον καθυστέρησε να γίνει αντιληπτή σε όλο της το εύρος. Μεγάλο μέρος της κλινικής έρευνας πραγματοποιήθηκε μετά την εισαγωγή του νεότερου χηλικού παράγοντα deferasirox στην κλινική πράξη. Τα βασικά ερωτήματα προς απάντηση αφορούν το ποιοί ασθενείς είναι επιλέξιμοι για αποσιδήρωση, την αποτελεσματικότητα και κυρίως την ανοχή των χηλικών παραγόντων σιδήρου στους ασθενείς με ΜΔΣ, τα κατάλληλα δοσολογικά σχήματα και την προσαρμογή τους ανάλογα με τις ανάγκες και την ανοχή των ασθενών και την εξακρίβωση επιπλέον δράσεων της θεραπείας αποσιδήρωσης στη βελτίωση της αιμοποίησης και τη φυσική πορεία και εξέλιξη των ασθενών. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που είναι επιλέξιμοι για αποσιδήρωση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ωστόσο ακόμα και σήμερα η εφαρμογή θεραπείας αποσιδήρωσης στους ασθενείς με ΜΔΣ και υπερφόρτωση σιδήρου είναι χαμηλότερη των πραγματικών ενδείξεων.<sup>34,35</sup> Οι διαθέσιμοι χηλικοί παράγοντες σιδήρου είναι 3, η δεσφεριροξαμίνη (DFO), η δεφεριπρόνη (DFP) και το deferasirox (DFX). Δεν έχουν μέχρι σήμερα πραγματοποιηθεί συγκριτικές μελέτες μεταξύ των 3 αυτών φαρμάκων.<sup>36</sup> Η DFO χορηγείται μόνο παρεντερικά σε ημερήσιες δόσεις 40-60 mg/kg, αλλά δεν υπάρχουν καλά οργανωμένες προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες αξιολόγησης των αποτελεσμάτων χορήγησής της σε ασθενείς με ΜΔΣ. Στις περισσότερες αναφορές δεν υπάρχει συγκεκριμένο ή σταθερό δοσολογικό σχήμα, η συμμόρφωση των ασθενών δεν είναι καλή, αλλά το φάρμακο φαίνεται αποτελεσματικό. Σε ελάχιστες περιπτώσεις έχει χορηγηθεί σταθερά, με αντλία υποδόριας έγχυσης και συνήθως δίνεται IV, με την ευκαιρία νοσηλείας για άλλους λόγους ή για μεταγίσεις. Η DFP μέχρι πρόσφατα έχει χορηγηθεί πολύ περιορισμένα, λόγω του φόβου πρόκλησης ή επιδείνωσης της ουδετεροπενίας, με βάση ανάλογη εμπειρία σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Πρόσφατα μια Τσέχικη συνεργατική ομάδα αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε 48 ασθενείς με ΜΔΣ και σημαντική υπερφόρτωση σιδήρου. Με μέση διάρκεια θεραπείας 11 μηνών και ημερήσια δόση 40-90 mg/kg, σημαντική ελάττωση των επιπέδων φερριτίνης παρατηρήθηκε σε 28 ασθενείς, πιο συχνά (73%) σε αυτούς που είχαν αρχικά επίπεδα φερριτίνης <2000 μg/L, σε σύγκριση με 46% αποτελεσματικότητα επί ασθενών με αρχικά επίπεδα >2000 μg/L. Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα διαπιστώθηκε σε συγχορήγηση με ερυθροποιητίνη, ενώ παρουσιάστηκαν 5 περιστατικά επιβάρυνσης της ουδετεροπενίας και 2 περιστατικά ακοκκιοκυτταραιμίας, αναστρέψιμα με τη διακοπή του φαρμάκου και τη χορήγηση G-CSF.<sup>37</sup>

Το deferasirox είναι ο νεότερος από τους 3 χηλικούς παράγοντες και χορηγείται από το στόμα σε ημερήσια δόση 20-40 mg/kg. Το φάρμακο είναι γενικώς καλά ανεκτό με μέτριου βαθμού αναστρέψιμη γαστρεντερική τοξικότητα, και σε ποσοστό 30-35% αύξηση της κρεατινίνης

κατά 30% περίπου, δοσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη. Η αποτελεσματικότητά του στις αρχικές μελέτες είναι ικανοποιητική έως πολύ καλή<sup>38</sup> και αυτή τη στιγμή υπάρχουν τρεις σε εξέλιξη μελέτες φάσης III που αξιολογούν το φάρμακο σε ασθενείς με ΜΔΣ. Στη σημαντικότερη (EPIC), επί 341 ασθενών διαπιστώθηκε πολύ σημαντική ελάττωση των επιπέδων φερριτίνης μετά από 1 έτος, που συνοδεύεται και από μείωση του LPI. Από πλευράς ανεπιθυμητών ενεργειών υπήρξε επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας αναστρέψιμη με την ελάττωση της δόσης του DFX και στους 12 μήνες 51% των ασθενών συνέχισαν τη θεραπεία.<sup>39</sup> Στη μελέτη της GIMEMA από 123 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία 61 είχαν συμπληρώσει 12-μηνιαία διάρκεια και σε αυτούς η μέση τιμή φερριτίνης μειώθηκε από 2010 σε 1550 μg/L. Μόνο 11% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω δυσανεξίας ή τοξικότητας του DFX.<sup>40</sup> Τέλος μία τρίτη σε εξέλιξη Κορεατική μελέτη επί 97 ασθενών με ΜΔΣ ή ΑΑ αξιολογεί τις μεταβολές του LIC, παράλληλα με την κλινική αποτελεσματικότητα του DFX. Στους ασθενείς με ΜΔΣ μετά από 12 μήνες θεραπεία η δόση των 20 mg/kg οδήγησε σε ελάττωση των επιπέδων φερριτίνης κατά 437 μg/L και την LIC κατά 31.3% και η ελάττωση ήταν μεγαλύτερη στους περισσότερο αιμοσιδηρωμένους ασθενείς.<sup>41</sup>

Στόχοι της χηλικής θεραπείας θεωρούνται:

1. Η ελάττωση της τιμής φερριτίνης ορού <1000 μg/L και αν είναι δυνατόν <500 μg/L
2. Η διατήρηση αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου ανεξάρτητα αν οι μεταγίσεις ερυθροκυττάρων συνεχίζονται, με προσαρμογή της δόσης του χηλικού παράγοντα
3. Η βελτίωση της λειτουργίας των προσβεβλημένων τελικών οργάνων και μάλιστα του ήπατος, του μυοκαρδίου και των ενδοκρινών αδένων και
4. Η εξασφάλιση καλής ανοχής και συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία

Στα πλαίσια της αποκατάστασης της λειτουργίας των τελικών οργάνων έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αιμοποίησης και κυρίως της ερυθροποίησης, ήδη από την εποχή της DFO<sup>42</sup> και οι παρατηρήσεις αυτές έχουν πολλαπλασιαστεί με την εισαγωγή και χρήση του DFX, με το οποίο έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις ελάττωσης των αναγκών σε μεταγίσεις έως πλήρη απεξάρτηση από αυτές.<sup>43-46</sup> Συνοψίζοντας τις περιπτώσεις αυτές, έγινε φανερό ότι αφορούν κυρίως ασθενείς με πολυγραμμική δυσπλασία, μπορεί να εκδηλωθούν ακόμα και άμεσα μετά την έναρξη της αποσιδήρωσης, πριν να ελαττωθούν τα επίπεδα φερριτίνης του ορού, δεν εξαρτώνται από τη χορηγούμενη δόση του χηλικού παράγοντα και μπορούν να διατηρηθούν επί μακρόν (μέχρι και 40 μήνες) με πολύ μικρή δόση «συντήρησης» DFX. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει εμφανής βελτίωση των μορφολογικών ευρημάτων στον μυελό και άνοδος ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων. Σαν πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί θεωρούνται η ελάττωση του ενδοκυττάρου οξειδωτικού stress



στα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα και εφεξής η ελάττωση της μη αποδοτικής αιμοποίησης και της απόπτωσης και η βελτίωση των οδών κυτταρικής ωρίμανσης και διαφοροποίησης.<sup>47,48</sup> Τέλος από μια πολυκεντρική Γαλλική

μελέτη προτείνεται η επαρκής αποσιδήρωση ως ανεξάρτητος παράγοντας βελτίωσης της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με ΜΔΣ.<sup>49</sup>

## The role of iron in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes (MDS) and results of iron chelation treatment in patients with MDS

by Alexandra Kourakli–Simeonidou, Argiris Simeonidis

*Hematology Division, Dept of Internal Medicine, University of Patras Medical School, Patras*

**ABSTRACT:** Elementary iron, despite its pivotal role in many biological functions may become harmful, inducing oxidative stress. In the context of myelodysplastic syndromes (MDS), iron appears to contribute in the main biological features of these conditions, such as ineffective hematopoiesis, genomic instability and leukemic transformation. Intracellular excess of iron generates Reactive Oxygen Species (ROS), which have been implicated in the induction of cytotoxic, mutagenic, leukemogenic and proapoptotic effects, as it has been demonstrated in cell cultures and in many preclinical animal MDS models. Serum ferritin levels, transferrin saturation, liver iron concentration and magnetic resonance imaging T2\* of the heart and liver have been used as surrogate markers for the estimation of the total body iron overload. Liver biopsy is not a necessary intervention for patients with MDS. The use of iron chelating agents in iron overloaded transfusion-dependent patients with MDS, effectively prevents the induction of cellular and organ damage, whereas there is substantial evidence that hematopoiesis might also be improved, with the appearance of a reduced transfusion rate or of a complete transfusion independence, and in some cases with the inhibition of disease progression towards acute myelogenous leukemia (AML). Many official, national and international guidelines direct the application of iron chelation treatment in specific subgroups of MDS patients, aiming to improve the quality of life, prolong overall survival and reduce vital organ damage, and possibly the risk of leukemic transformation. Iron chelation has recently been proposed as an important part of supportive treatment for allo-transplanted patients in the pre- and post-transplantation setting.

## Βιβλιογραφία

1. Fenton HJH. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J Chem Soc.* 1894;65:899–910.
2. Graf E, Mahoney JR, Bryant RG, Eaton JW. Iron-catalyzed hydroxyl radical formation: stringent requirement for free iron coordination site. *J Biol Chem.* 1984;259:3620–3624.
3. Boulwood J, Pellagatti A, Nikpour M, et al. The role of the iron transporter ABCB7 in refractory anemia with ring sideroblasts. *Plos One.* 2008;3:e1970.
4. Matthes T, Rustin P, Trachsel H, et al. Different pathophysiological mechanisms of intramitochondrial iron accumulation in acquired and congenital sideroblastic anemia caused by mitochondrial DNA deletion. *Eur J Haematol.* 2006;77:169–174.
5. Chan LSA, et al. *Blood.* 2010;116: abstract 122.
6. Hartmann J, et al. *Blood.* 2008;112.
7. Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, et al. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. *Blood.* 2003;101:1996–2000.
8. Tehranchi R, Invernizzi R, Grandien A, et al. Aberrant mitochondrial iron distribution and maturation arrest characterize early erythroid precursors in low risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005;106:247–253.
9. Ramirez JM, Schaad O, Durual S, et al. Growth differentiation factor 15 is necessary for normal erythroid differentiation and is increased in refractory anemia with ring sideroblasts. *Brit J Haematol.* 2008;144:251–262.
10. Winder A, Lefkowitz R, Ghoti H, et al. Urinary hepcidin excretion in patients with myelodysplastic syndrome and myelofibrosis. *Brit J Haematol.* 2008;142:669–671.
11. Ghoti H, Amer J, Winder A, Rachmilewitz E, Fibach E. Oxidative stress in red blood cells, platelets and polymorphonuclear leukocytes from patients with myelodysplastic syndrome. *Europ J Hematol.* 2007;79:463–467.
12. Farquhar MJ, Bowen DT. Oxidative stress and the myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2003;77:342–50.
13. Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med.* 1996;20:553–566.
14. Mills KD, Ferguson DO, Alt FW. The role of DNA breaks in genomic instability and tumorigenesis. *Immunol Rev.* 2003;194:77–95.

15. Rassool FV, Gaymes TJ, Omidvar N, et al. Reactive oxygen species, DNA repair and error-prone repair: a model for genomic instability with progression in myeloid leukemia. *Cancer Res.* 2007;67:8762-8771.
16. Glickstein H, Ben El R, Shvartsman M, Cabantschik I. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. *Blood.* 2005;106:3242-3250.
17. Fu D, Richardson DR. Iron chelation and regulation of the cell cycle: 2 mechanisms of post-transcriptional regulation of the universal cyclin-dependent kinase inhibitor p21CIP1/WAF1 by iron chelation. *Blood.* 2007;110:752-761.
18. Brittenham GM, Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell disease and thalassemia major. *Am J Haematol.* 1993;42:81-85.
19. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Non-invasive assessment of tissue iron overload in the liver by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol.* 1994;87:171-184.
20. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2 star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2171-2179.
21. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2006; 91:1588-1590.
22. Leitch HA, Leger CS, Goodman TA, et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy. *Clinical Leukemia.* 2008; 2:205-211.
23. 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: article 640a.
24. 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. *Amer J Hematol.* 2007; 82:1013-1016.
25. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, et al. Myocardial iron overload assessment by T2 magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologica.* 2008; 93:1385-1388.
26. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2 in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Brit J Haematol.* 2007; 138: 587-593.
27. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al, for the Japanese National Research Group on Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *European J Hematol.* 2007; 78:487-494.
28. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109:4586-4588.
29. Pullarkat V, Blanchard S, Tegmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2008; 42:799-805.
30. Symeonidis A. The role of iron and iron chelators in zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(s5): 26-32.
31. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Amer J Hematol.* 2008; 83:858-861.
32. Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leukemia Res.* 2008; 32:1338-1353.
33. Valent P, Krieger O, Stauder R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) - diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. *Europ J Clin Invest.* 2008; 38:143-149.
34. Remacha AF, Arrizabalaga B, Del Cañizo C, Sanz G, Villegas A. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol.* 2010; 89:147-154.
35. Delforge M, Selleslag D, Triffet A, et al. Iron status and treatment modalities in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2011; 90:655-666.
36. Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD007461.
37. Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J, et al. Efficacy and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic syndrome. *Hemoglobin.* 2011; 35:217-227.
38. Gattermann N, Leismann O, Schlag R, et al. Deferasirox (Exjade®) treatment of chelation-naive and pre-chelated MDS patients with transfusional iron-overload in the medical practice: Results from the observational studies eXtend and eXjange. *Blood.* 2009; 114:abst 3805.
39. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al. EPIC study investigators. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res.* 2010; 34:1143-1150.
40. E Angelucci, V Santini, AA Di Tucci, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in transfusion-dependent myelodysplastic syndrome patients. Preliminary report from the prospective MDS0306 GIMEMA trial. *Blood.* 2010;116(21):abst 2928.
41. Min Y-H, Kim H, Lee, K-H et al. A Multi-Center, Open Label Study Evaluating the Efficacy of Iron Chelation Therapy with Deferasirox In Transfusional Iron Overload Patients with Myelodysplastic Syndromes or Aplastic Anemia Using Quantitative R2 MRI. *Blood.* 2010;116:abst 1125.
42. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haematopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol.* 1996; 94:288-299.
43. Okabe H, Suzuki T, Omori T, et al. Hematopoietic recovery after administration of deferasirox for transfusional iron overload in a case of myelodysplastic syndrome. *Rinsho Ketsueki.* 2009; 50:1626-1629.
44. Oliva EN, Ronco F, Marino A, Alati C, Praticò G, Nobile F. Iron chelation therapy associated with improvement of



- hematopoiesis in transfusion-dependent patients. *Transfusion*. 2010; 50:1568-1570.
45. Breccia M, Loglisci G, Salaroli A, Cannella L, Santopietro M, Alimena G. Deferasirox treatment interruption in a transfusion-requiring myelodysplastic patient led to loss of erythroid response. *Acta Haematol*. 2010; 124:46-48.
46. Nishiuchi T, Okutani Y, Fujita T, Yoshida K, Ohnishi H, Haba R. Effect of iron chelator deferasirox on chronic anemia and thrombocytopenia in a transfusion-dependent patient with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*. 2010; 91:333-335.
47. Guariglia R, Martorelli MC, Villani O, et al. Positive effects on hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndrome receiving deferasirox as oral iron chelation therapy: a brief review. *Leuk Res*. 2011; 35:566-570.
48. Badawi MA, Vickars LM, Chase JM, Leitch HA. Red blood cell transfusion independence, following the initiation of iron chelation therapy in myelodysplastic syndrome. *Adv Hematol*. 2010;2010:164045.
49. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al, GFM. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res*. 2010; 34:864-870.