

# Casos clínics quelació

Rosario López

Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Sant Joan de Déu  
Althaia. Xarxa Assistencial de Manresa



**Curs Eritropatologia 2017**

# Introducció

- ✓ Transfusions repetides +/- hemòlisi crònica = sobrecarrega de ferro (SF)
- ✓ Sobrecarrega de ferro té impacte sobre supervivència
- ✓ La insuficiència cardíaca és una de les conseqüències més mortals de la SF
- ✓ Edat avançada + malalties associades fan que la toxicitat de la SF sigui més important (comparació amb nens amb talassèmia)
- ✓ El tractament quelant ha aconseguit millora la funció dels òrgans afectats per SF i millorar la supervivència

# Pacients candidats

- ✓ Anèmies cròniques que reben transfusions periòdiques
- ✓ Síndromes Mielodislàsiques que reben transfusions periòdiques amb una esperança de vida > de 1 a
- ✓ Síndromes Mielodislàsiques amb SF que siguin candidats a TPH
- ✓ Talassèmies sense TF

# Tractament quelant

- ✓ Les pautes de tractament iniciades en les Síndromes Mielodisplàsiques s'han extrapolat de la experiència en el tractament de pacients amb Talassèmia però hem de ser conscients que la situació és diferent, edat, malaltia, tolerància fàrmacs
- ✓ Deferoxamina, eficaç però mala adhesió al tractament per adm. sc
- ✓ Deferasirox (Exjade) Eficaç, via oral

# Objectiu del tractament

- ✓ Mantenir ferritina < 1500 ng/ml i ferro hepàtic per RM < 7 mg/g ( $\pm$  100 micromol/g)
- ✓ Si s'aconsegueix ferritines entre 500-1000 ng/ml ajustar dosi de exjade
- ✓ Quan s'arribi a ferritines < 500 ng/ml es podrà considerar la suspensió temporal, però si el pacient segueix en règim transfusional periòdic i la Sat.Transferrina > 60% potser és més adequat reduir la dosi i mantenir el tractament

# Inici tractament i monitorització sobrecarrega fèrrica

- ✓ Iniciar tractament quelant si pacient ha rebut > 20 concentrats d'hematies o la ferritina >1000 ng/ml
- ✓ Valorar inici PRECOÇ davant dependència transfusional últims 6 mesos amb >10 concentrats d'hematies
- ✓ La millor determinació de la sobrecàrrega fèrrica és la FERRITINA amb la Sat Transferrina cada 3 mesos
- ✓ RM hepàtica i cardíaca

# Monitorització efectes adversos deferasirox

- ✓ Control periòdic creatinina i perfil hepàtic, pell i símptomes GI, audició i cataractes
- ✓ Els efectes adversos són coneguts, reversibles amb la suspensió temporal del tractament, reinici a dosi menor i escalar de nou
  - . I. renal
  - . Rash cutani
  - . Trastorns GI
  - . Elevació transaminases

# El mismo principio activo, nueva formulación de administración una vez al día

## EXJADE comprimidos dispersables (DT)



Suspensión oral una vez al día



La preparación en varios pasos puede ser incompatible con las actividades cotidianas



Restricciones al tomar el medicamento con comida



Los problemas de palatabilidad pueden complicar la administración

## EXJADE comprimidos recubiertos (FCT)



Comprimidos de administración una vez al día



**No necesita preparación ni mezclas**

Los pacientes que no puedan tragar un comprimido entero, pueden tritularlo y mezclarlo con una comida blanda



**Se pueden tomar con el estómago vacío o con una comida ligera**





**No contiene lactosa ni lauril sulfato de sodio**



# Fórmulas farmacéuticas diferentes para el mismo objetivo terapéutico



**Equivalencia comprimidos**

  <b>125 mg</b>	→	  <b>90 mg</b>
 <b>500 mg</b>	→	 <b>360 mg</b>

*Los comprimidos no se muestran con su tamaño real*



**Equivalencia dosis**



 <b>10 mg/kg/día</b> <b>20 mg/kg/día</b> <b>30 mg/kg/día</b>	 <b>7 mg/kg/día</b> <b>14 mg/kg/día</b> <b>21 mg/kg/día</b>
--	---

**30% de reducción de dosis**

1703047921



# Equivalencia entre las dos formulaciones, 30% de reducción de dosis

	EXJADE DT	EXJADE FCT
Concentraciones de dosis disponibles	 125, 500 mg	 90, 360 mg
Dosis de inicio:	10 mg/kg/día	7 mg/kg/día
Si el paciente recibe:		
Transfusiones de concentrados de hematíes (unidades/mes)	<2 2 - 4 >4	7 mg/kg/día 14 mg/kg/día 21 mg/kg/día
Incrementos de los ajustes (mg/kg/día) Según se necesite cada 3-6 meses, según la tendencia de la ferritina sérica	5-10mg/kg/día	3,5-7 mg/kg/día
Dosis máxima (mg/kg/día)	40mg/kg/día	28 mg/kg/día

Las reducciones graduales de la dosis de 5 a 10 mg/kg (EXJADE DT) o de 3,5 a 7 mg/kg (EXJADE FCT) deberán considerarse cuando los niveles de ferritina sérica desciendan por debajo de los 1000 µg/L. El tratamiento deberá interrumpirse si los niveles de ferritina sérica continúan disminuyendo sistemáticamente por debajo de 500 µg/L.

CH = Concentrado de hematíes

Referencias: Ficha Técnica Exjade Comprimidos Recubiertos.

1703047921

**EXJADE**  
(deferasirox) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

# Cas clínic

## Primera visita abril 2008

### **Motiu Consulta**

Dona de 77 a enviada pel seu metge de capçalera per anèmia macrocítica

### **Antecedents**

Asma bronquial

DM, tto dieta

IQ conducte lacrimal D

Cataractes 2 ulls

Enol lleu

Tractament habitual: paracetamol, omeprazol.

### **EF**

Conscient, orientada. ACR rítmica, MVC. Abdomen: no VCMG. No lesions pell

## Exploracions complementàries

### **Analítica**

Hb 7,5 g/dl, VCM 110,4 fl, leucòcits 5.9.10<sup>9</sup>/l, fórmula normal, Reticulòcits 0.43 % (0.50-1.50), Reticulòcits 8.000 x10<sup>6</sup>L (25.000-85.000), plaquetes 432.10<sup>9</sup>/l.

Bilirubina 2,3, bil directa 0,8, LDH 549 (elevada), resta bioq. normal

ANA negatiu. FR negatiu

Folats i vit B12 normal

Siderèmia 257 (< 150) sat. transferrina 76,2%, ferritina 162 ng/ml (11-307)

Coombs D negatiu

Morfologia sang perifèrica: no displàsia evident

**Radiologia tòrax:** normal i **Eco abdominal:** esteatosis hepàtica

## **Estudi genètic Hemocromatosi: C282Y i H63D no mutats**

### **Estudi HPN negatiu**

### **Estudi medul·lar juliol 2008**

- Aspirat medul·lar: sec
- Biòpsia òssia: conservació de l'arquitectura trabecular, disminució de la cel·lularitat adiposa amb increment de la cel·lularitat hematocitopoiètica amb presència d'elements cel·lulars de les tres sèries amb maduració, increment de la trama reticulínica.
- Citogenètica: sense divisions

Diagnòstic ?

**Síndrome Mielodisplàsica amb fibrosis (DD SMPC tipo mielofibrosis )**

(no esplenomegàlia ni leucocitosi ni signes de fibrosis medul·lar en sp)

**Analítiques 2009** destaca trombopènia i neutropènia progressives

**Estudi medul·lar març 2009**

- Aspirat medul·lar : sec
- Biòpsia òssia: conservació de l'arquitectura trabecular amb increment de la cel·lularitat hematocitopoiètica i de la fibrosi reticulínica i col·làgena. La cel·lularitat mostra maduració amb presència d'elements cel·lulars de les tres sèries i no s'observen acúmuls limfoides en la mostra remesa.
- Citogenètica: sense divisions

**Estudi molecular** JAK 2 sp No mutat i BCR-ABL sp Negatiu



## **Estudi medul·lar març 2013 :**

- Aspirat medul·lar: Serie eritroide disminuïda i amb alguns elements displàsics, displàsia granulòcits però no displàsia megacariocítica. Blasts < 1%. Tinció Ferro: no es pot valorar ferro als sidroblastes per escassa representació, molt augmentat al SMNF
- Biòpsia òssia: mostra conservació de l'arquitectura trabecular amb fibrosi reticulínica i col·lagena
- Citogenètica: Cariotip normal
- FISH SMD: negativa para 5q-, 20q-, -7q i +8
- Citometria: alteracions immunofenotípiques compatibles amb SMD

## Tractament

- Juliol 2008: Transfusions hematies cada 2-3 setmanes, fins actualitat
- Octubre 2008 : EPO sc sense resposta
- Juny 2013: Ciclosporina vo sense resposta
- **Juny 2009: Quelació, exjade 1500 mg/dia, fins actualitat**

## Tractament Quelant

- **Inici** amb **Ferritina 2929ng/ml**, juny 2009
- Lleus molèsties gàstriques, no altres efectes adversos. Funció renal, hepàtica i cardíaca correctes
- Intervenció cataractes al 2009 i 2010
- Si ferritina <1000 baixem dosi i tornem a augmentar si ferritina > 1000
- **Maig 2017 nova formulació:**
  - ✓ De 2 comp. dispersables de 500 mg a 2 comp. de 360 mg
  - ✓ Tolerància: no epigastràlgies i millor qualitat de vida
- Resposta hematològica, normalització de trombopenia i neutropènia, octubre 2009, ferritina 1600 ng/ml

# Resposta hematològica durant quelació

L'administració de quelants s'associa amb disminució de requeriments transfusionals i millora de les citopènies en alguns pacients

No és específic de SMD, també existeixen casos en altres patologies

El mecanisme que produeix les respostes hematològiques podria tenir diverses explicacions:

- ✓ Efecte sobre el clon neoplàsic i/o sobre el microambient
- ✓ Reducció de estrès oxidatiu, millora hematopoiesi
- ✓ Inhibició de la activitat NF- $\kappa$ B, demostrada in vitro per deferasirox, comporta una reducció en la transcripció de factors anti-apoptòtics

*Breccia Acta Haematol 2010, Guariglia Leuk Res 2011, Messa Haematologica 2010, Gothi Haematologica 2010  
Gattermann N et al. Hematologic responses with deferasirox therapy in transfusion-dependent myelodysplastic syndromes patients Haematologica 2012, Ricco Abstract International symposium MDS 2013*

## Evolució hemograma i ferritina

### **Evolució hemoglobina g/dl**

Inicial (29/3/2008): 7.5

Més baixa (13/12/2011): 4.3

Actual (1/10/2017): 7.0

### **Evolució neutròfils 109/l**

Inicial (29/3/2008): 3.3

Més baixos (24/2/2009) : 0.7

Actual (1/10/2017) : 1.7

### **Evolució plaquetes 109/l**

Inicial (29/3/2008): 432

Més baixes (24/2/2009): 39

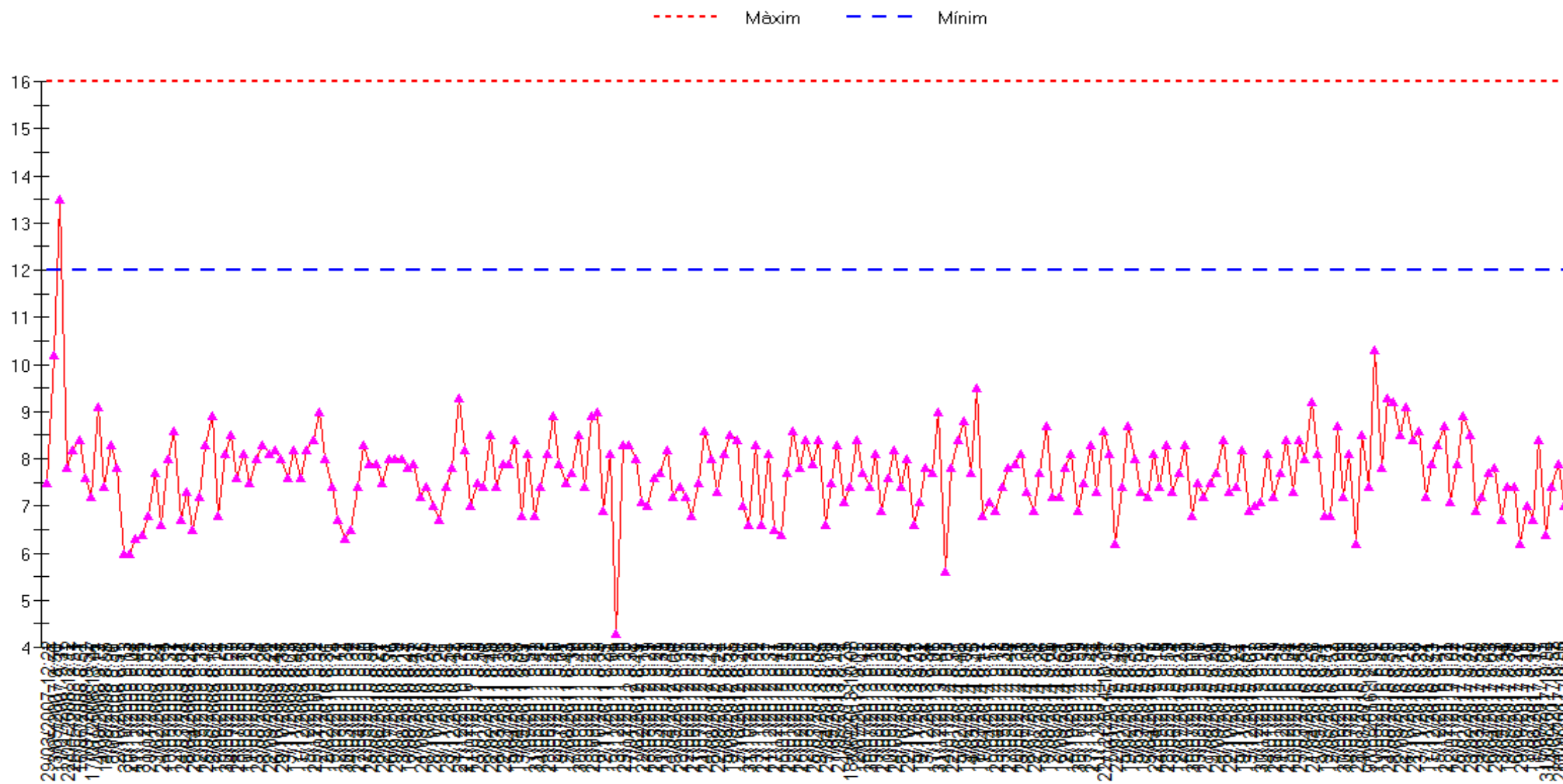
Actual (1/10/2017): 125

### **Evolució ferritina**

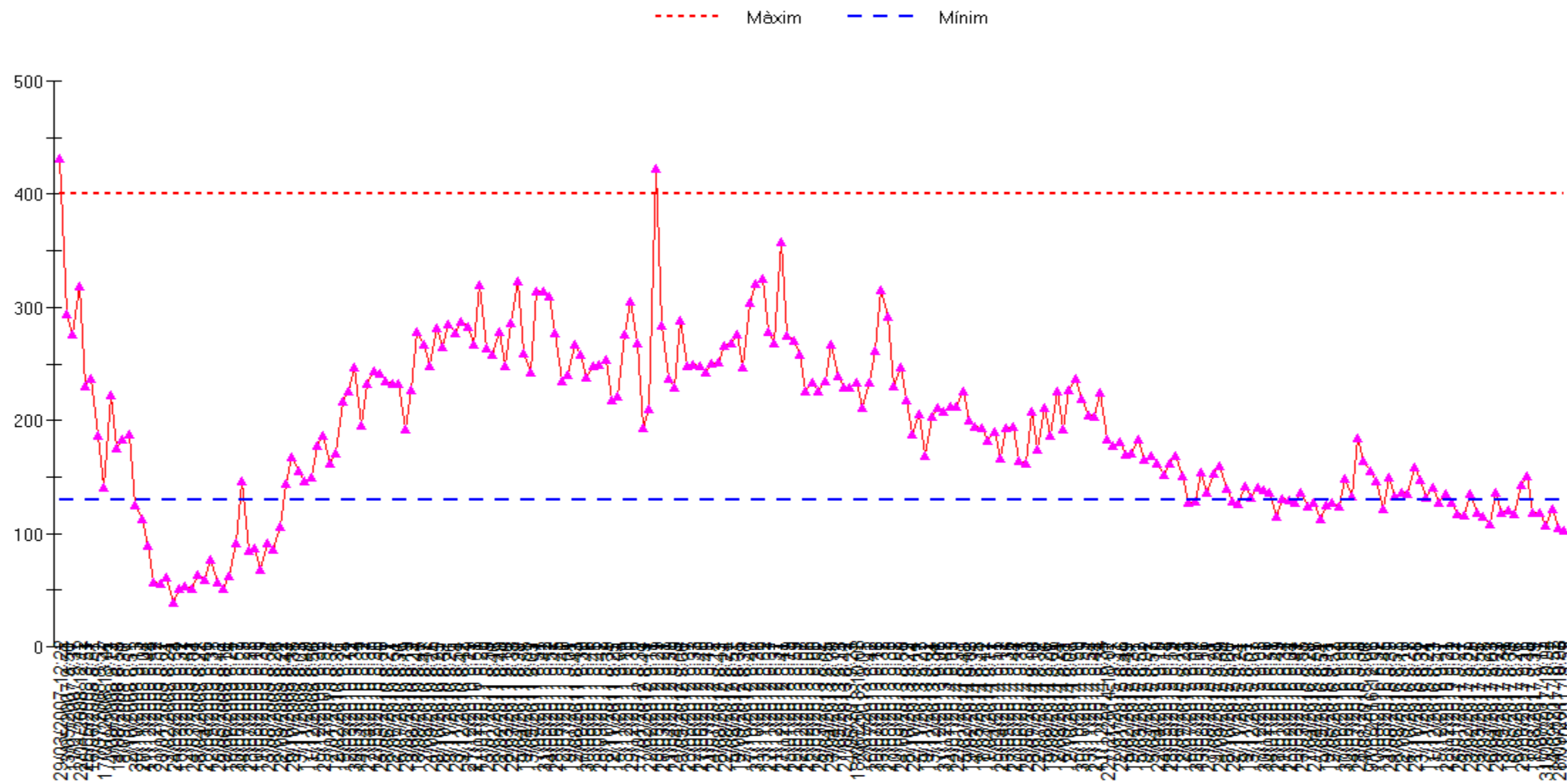
Inicial (29/3/2008): 162

Més alta (26/5/2009): 2929

Actual (1/9/2017): 1478

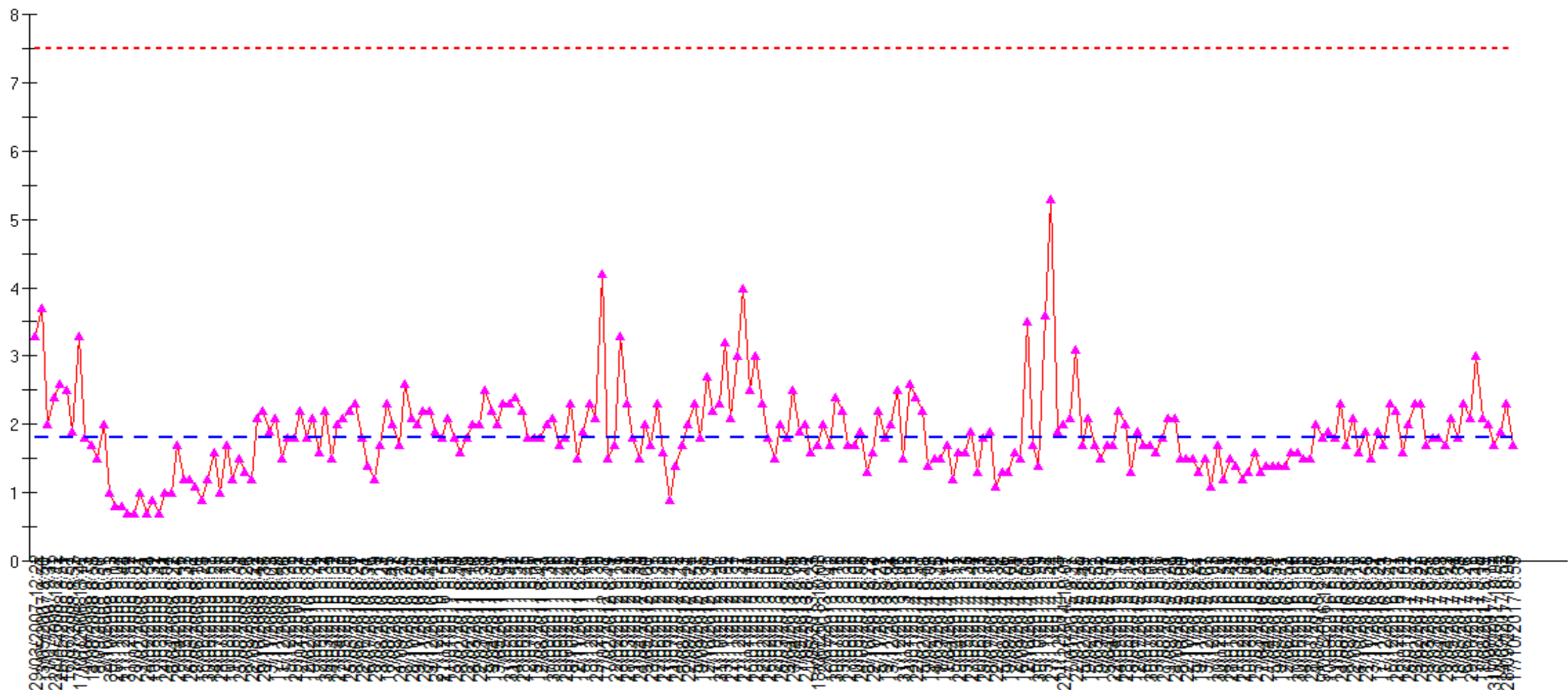


San-HEMOGLOBINA, p	29/03/2007 12:22	3/05/2007 9:50	11/07/2007 9:37	22/04/2008 12:12	26/05/2008 8:51	16/06/2008 8:57	7/07/2008 8:52	17/07/2008 13:47	4/08/2008 9:13	14/08/2008 9:13
	7.5	10.2	13.5	7.8	8.2	8.4	7.6	7.2	9.1	



San-PLAQUETES, c	29/03/2007 12:22	3/05/2007 9:50	11/07/2007 9:37	22/04/2008 12:12	26/05/2008 8:51	16/06/2008 8:57	7/07/2008 8:52	17/07/2008 13:47	4/08/2008 9:13	14/08/2008
	432	294	276	319	230	237	187	141	223	

----- Màxim      - - - - Mínim



San Lks-NEUTRÒFILS, C	29/03/2007 12:22	3/05/2007 9:50	11/07/2007 9:37	22/04/2008 12:12	26/05/2008 8:51	16/06/2008 8:57	7/07/2008 8:52	17/07/2008 13:47	4/08/2008 9:13	14/08/2008 9:13
	3.3	3.7	2.0	2.4	2.6	2.5	1.9	3.3	1.8	



# Cas clínic

## Valoració sobrecarrega fèrrica en anèmia crònica

Dona de 40 anys, al 2016 valoració sobrecarrega fèrrica

### Diagnòstic:

Anèmia hemolítica congènita per dèficit de piruvat quinasa

**Hb basal 8-9 g/dl**

Empitjorament anèmia en episodis concrets amb requeriments transfusionals, per infeccions orina, respiratòries, gastroenteritis, i tb durant embaràs

## **Antecedents**

- Diagnòstic als 2 a
- Esplenectomia als 8 a
- Colectomia als 8 a per colelitiasi com a complicació de la seva anèmia hemolítica crònica
- Còlics nefrítics de repetició
- Torsió ovàrica dreta confirmada per laparoscòpia quirúrgica amb extirpació de quist simple de 5 cm d' ovari 2002
- Primer embaràs 2003, cesària
- Segon embaràs 2009, cesària

## **Evolució**

Des de 2009 visites repetides a urgències per **dolors abdominals**

TAC 9/2016: Esplenectomia. En la regió posterior del múscul recte anterior esquerre de l'abdomen, de localització intrafascial, hi ha una massa de marges nodulars de 95 mm x 42 mm, que capta contrast iv, suggestiu de correspondre a **focus d'esplenosi**

Es va remetre a Hospital de Bellvitge per cirurgia, realitzada finalment al juliol 2017

# ESPLENOSI

Existència de teixit funcional esplènic fora de la localització anatòmica habitual i secundària, habitualment, a processos traumàtics, coneguts o no, que determinen proliferació de fragments viables i funcionalment actius, tant en presència com en absència de melsa

És diferent a ectòpia, aquesta es deu a alteracions en el desenvolupament embriològic

La via d'implantació de teixit pot ser per contigüitat, (per ex. localitzacions pleurals per traumatismes toracoabdominals amb ruptura diafragmàtica) i hematògena (casos d'esplenosi de localització intraparenquimatosos hepàtica, cerebral, pulmonar)

BD 05/10/1976 (40y)

Abdomen 5.0 B41f - Phase:2  
Zoom: 1.83

SD 19/04/2017  
SerT 15:55:40  
AcqT 15:55:26  
Img 30 | 86  
Ser 2 | 11

R



GT 0  
325 mAs  
100 KV

TP -162.5  
ST 5.0  
SD 5 mm

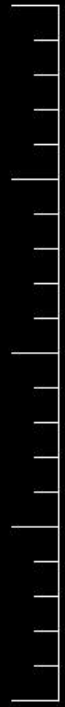
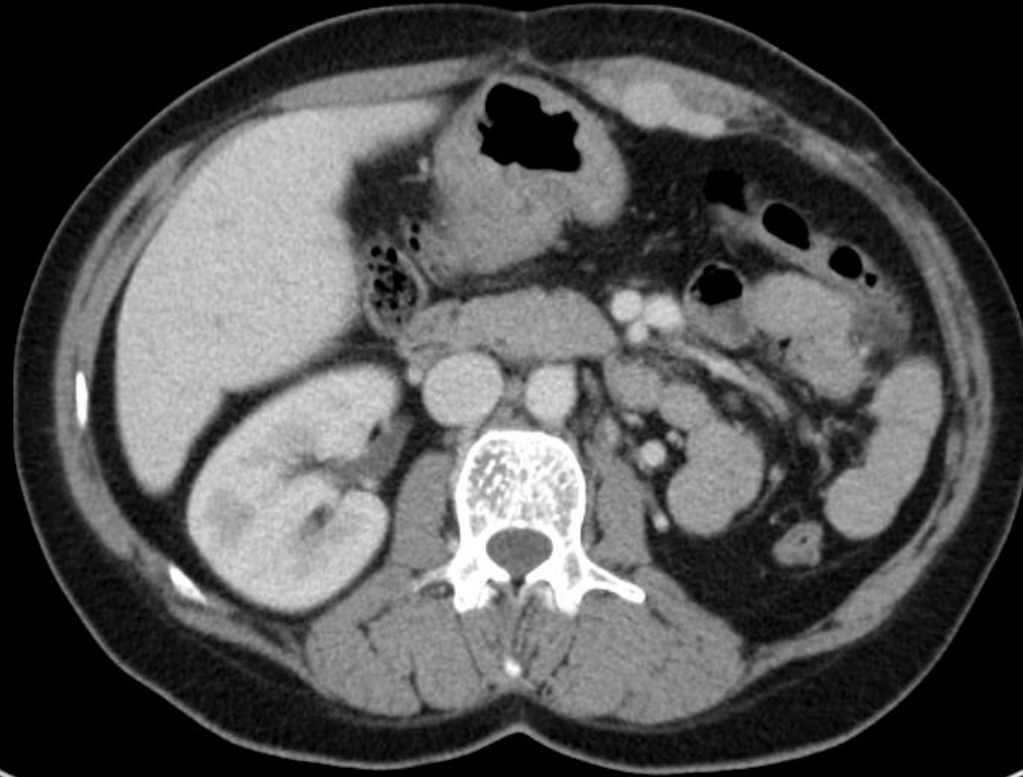
WINDOW1 (40,360)

135569B  
BD 05/10/1976 (39y)

SOMATOM Definition AS  
Zoom: 1.80  
Abdomen 5.0 B41f

SD 12/09/2016  
SerT 13:53:49  
AcqT 13:53:35  
Img 35 | 89  
Ser 3 | 4

R



GT 0  
C: APPLIED  
255 mAs  
100 KV

TP -660.5  
ST 5.0  
SD 5 mm

WINDOW1 (45,375)

135569B  
BD 05/10/1976 (39y)

SOMATOM Definition AS  
Zoom: 1.80  
Abdomen 5.0 B41f

SD 12/09/2016  
SerT 13:53:49  
AcqT 13:53:37  
Img 45 | 89  
Ser 3 | 4

R



GT 0  
C: APPLIED  
259 mAs  
100 KV

TP -710.5  
ST 5.0  
SD 5 mm

WINDOW1 (45,375)



## Valoració sobrecarrega fèrrica en anèmia crònica

- Analítica març 2016: ferritina 1860 ng/ml
- RM HEPÁTICA maig 2016: l'estudi específic quantitatiu mostra un contingut fèrric > 350 micromol/gr, quan el normal és inferior a 36 micromol/gr
- Inicia quelació amb exjade fins a dosis de 20 mg/Kg dia, 3 comp de 500 mg
- Agost 2017 canvi nova formulació exjade: 3 comp de 360mg, bona tolerància

## Valoració sobrecarrega fèrrica en anèmia crònica

FERRITINA      ng/ml:

* 1996	442	
* 3/2016	1860	EXJADE
* 9/2016	1700	
* 8/2017	3012	despres de cirurgia, transfusions repetides, suspensió transitòria quelació
		EXJADE NOVA FORMULACIO
* 10/2017	2600	

# Cas clínic

## Primera visita febrer 2011

### **Motiu Consulta**

Dona de 45 a enviada pel seu metge de capçalera per anèmia macrocítica

### **Antecedents**

Tractament habitual: NO

No hàbits tòxics

Cardiopatia congènita, IQ als 8 a tancament septum interventricular

### **EF**

Conscient, orientada. ACR rítmica, MVC. Abdomen: no VCMG. No lesions pell

## Exploracions complementàries

### **Analítica**

Hb 11.1 g/dL VCM 101.9 fL , Leucòcits  $4.3 \times 10^9/L$  , Neutròfils  $2.4 \times 10^9/L$

Plaquetes  $334 \times 10^9/L$

Morfologia de sang perifèrica: **anisopoiquilocitosi**

Reticulòcits 1.28 % (0.50-1.50), Reticulòcits  $40.000 \times 10^6/L$  (25.000-85.000)

Filtrat glomerular  $>60 \text{ mL/min}$  ( $>60-$ ), Bilirubina total 0.90 mg/dL (0.20-1.30),

Bilirubina directa 0.10 mg/dL (0.00-0.30), Ldh 446 U/L (260-500), Ferritina 68

ng/mL (11-160), vit b12 normal, Acid folic normal (3.0-20.0), Tsh normal

Coombs directe negatiu

## **Estudi medul·lar juny 2011**

- Aspirat medul·lar: cel·lularitat normal, diseritropoiesi, no altres series displàsiques, sideroblastes en anell 26%
- Citogenètica: sense alteracions, 46 xx
- FISH 5q- negativa

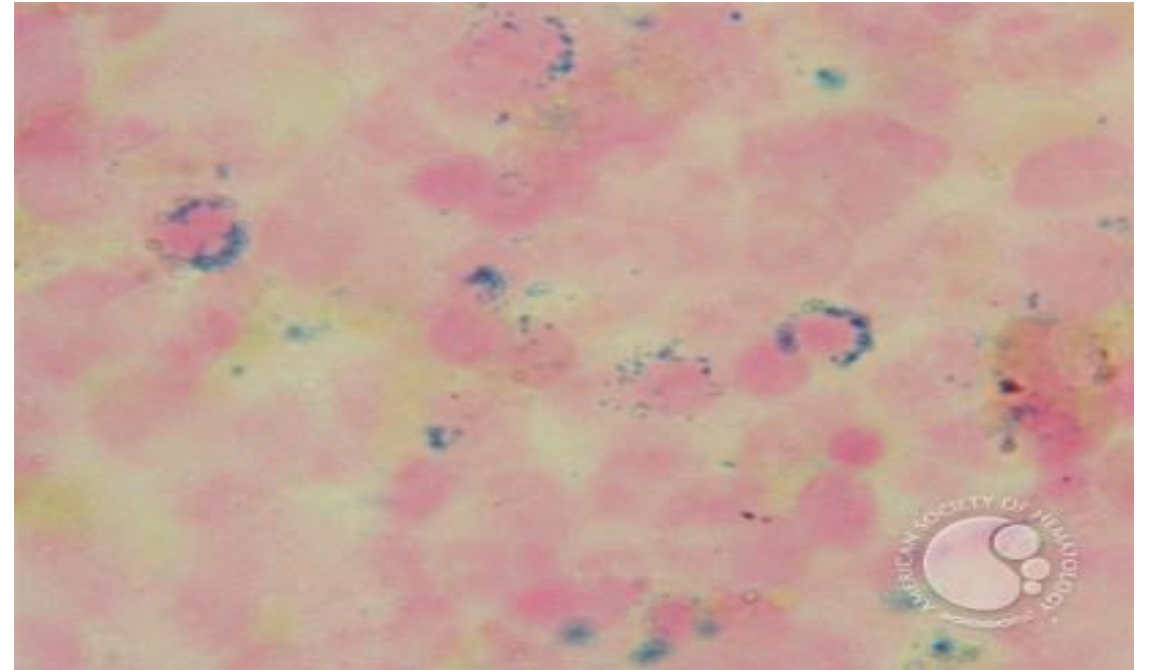
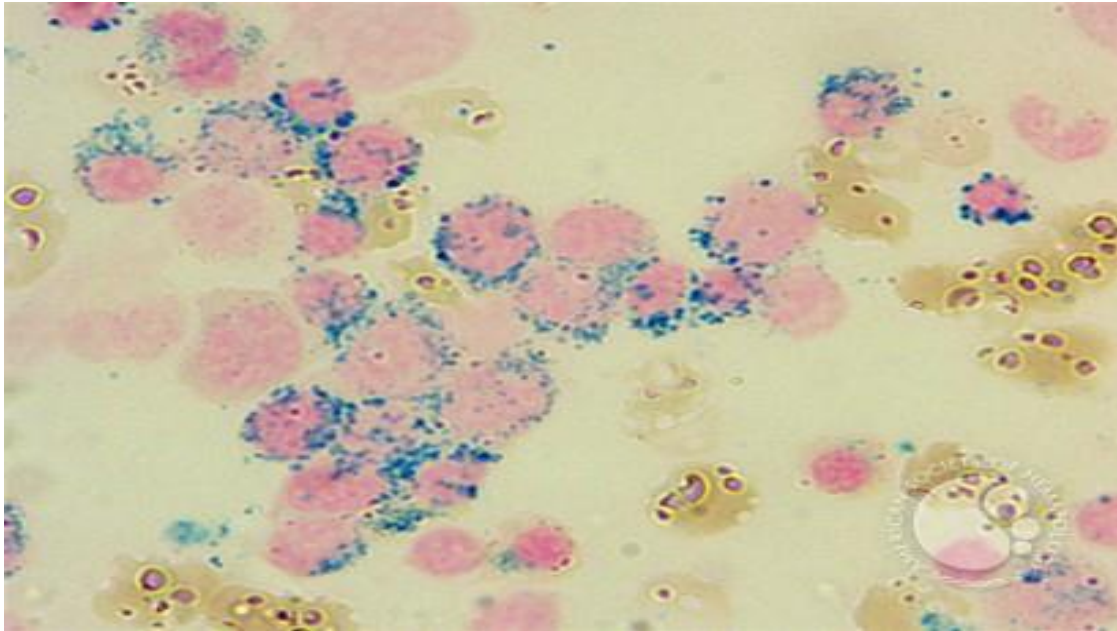
### Diagnòstic

**Síndrome Mielodisplàsica amb sideroblastes en anell (anèmia sideroblàstica)**

**Displàsia unilineal**

**IPSS 0**

# Tinción de Perls (ferro)



## **Evolució i tractament**

- No requereix cap tractament durant 8 m
- Oct. 2011 per Hb 9 g/dl: inicia Darbopoetina 150 microg/setm
- Agost 2013 per resposta insuficient: Darbopoetin 150 microg x 2 cops /setm  
+ GCSF 30 microg /setmana
- Abril 2016 pèrdua de resposta definitiva, Hb 8.1 g/dl, es suspèn tractament



## Revaloració abril-maig 2016

**Analítica:** Hemoglobina 8.1 g/dL VCM 102 fl Leucòcits 4.2 x10e9/L Neutròfils 2.4 x10e9/L  
Plaquetes 488 x10e9/L . Filtrat glomerular 78.56 mL/min. (60.0-120.0), Bilirubina total 0.68  
mg/dL (0.3-1.5-), Bilirubina directa 0.17 mg/dL (0.0-0.2), Ldh 401 U/L (208.0-378.0)  
Ferritina 293 ng/mL (15.0-147.0), Acid folic i Vitamina b 12 normal

**Estudi HPN** negatiu

### **Estudi medul·lar maig 2016**

- Aspirat medul·lar: cel·lularitat normal, diseritropoiesi, disgranulopoiesi, no dismegacariopoiesi, mieloblasts 0.5%,
- Citogenètica: sense alteracions, 46 xx
- FISH: 5q-, 7q-, +8, 20q- , negatiu

**Estudi molecular en sp gen SF3B1: MUTAT**

## Diagnòstic

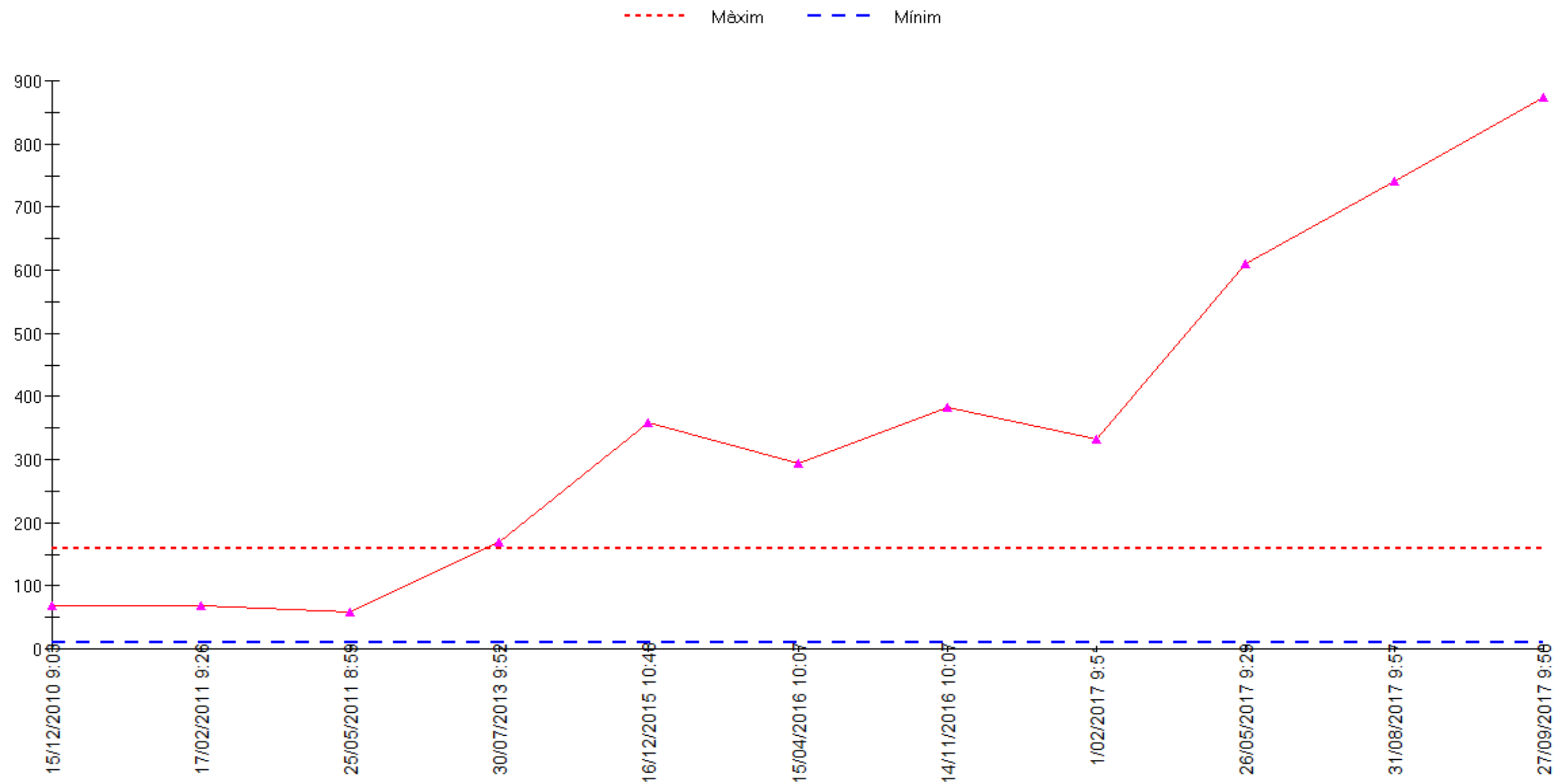
**Síndrome Mielodisplàsica amb sideroblastes en anell (anèmia sideroblàstica)**

**Displàsia multilineal**

**IPSS 0**

## Evolució i tractament

- Desembre 2016: **Hb 6.8 g/dL Ferritina 382 ng/mL** (15.0-147.0). Inicia tractament suport amb transfusions mensuals de 1 concentrat d'hematies.  
(moltes reticències personals a la transfusió)
- 2016-2017: valoració com a candidata a assaig clínic en diverses ocasions i en diferents hospitals, no accepta
- Octubre 2017: Hb 7.6 g/dL, Leucòcits  $5.0 \times 10^9/L$ , Neutròfils  $3.5 \times 10^9/L$ , Plaquetes  $468 \times 10^9/L$ , **Ferritina 873 ng/mL** (15.0-147.0). Es proposarà iniciar quelació



Srm-FERRITINA; c.massa	25/05/2011 8:59	30/07/2013 9:52	16/12/2015 10:48	15/04/2016 10:07	14/11/2016 10:07	1/02/2017 9:51	26/05/2017 9:29	31/08/2017 9:57	27/09/2017 9:50
	59	170	358	293	382	332	611	741	873

Gràcies

