

Metabolismo do Ferro, Biomarcadores, Sobrecarga de Ferro e Quelação: Recomendações em Síndromes Mielodisplásicas

Iron Metabolism, Biomarkers, Iron Overload and Chelation: Consensus in Myelodysplastic Syndromes

Dialina Brilhante¹ (<https://orcid/0000-0001-8198-9292>), Carlos Aldeia² (<https://orcid/0000-0002-5794-8471>),
Maria de Fátima Ferreira Gonçalves³ (<https://orcid/0000-0001-7102-4833>),
Celina Afonso⁴ (<https://orcid/0000-0002-0283-4039>), Susana Rodrigues¹ (<https://orcid/0000-0001-9802-872X>),
Jorge Ferreira¹ (orcid/0000-0003-0008-6505), Carmen Rey⁵ (<https://orcid/0000-0001-9700-9404>),
Diana Sousa-Mendes⁴ (<https://orcid/0000-0001-7299-7549>),
Alexandra Santos⁶ (<https://orcid/0000-0001-7829-836X>), Maria José Teles³ (<https://orcid/0000-0001-8281-1146>),
José Cortez¹ (<https://orcid/0000-0003-0576-6331>), António Robalo Nunes⁷ (<https://orcid/0000-0001-9384-7080>)

Resumo

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogéneo de neoplasias mielóides caracterizadas por citopenias decorrentes de hematopoiese ineficaz e por risco aumentado de progressão para leucemia mieloide aguda. Afetam 5/100 000 pessoas por ano em Portugal, dos quais mais de 60% se tornará dependente de transfusões ao longo do curso de doença. As citopenias podem levar a uma morbidade significativa, sendo a sua gestão um dos pontos-chave para a melhoria da qualidade de vida destes doentes. Este documento compila o resultado do debate promovido pelo *Anemia Working Group* Portugal com peritos reconhecidos sobre a abordagem de suporte dos doentes com SMD de risco mais baixo, focando os efeitos a médio e longo prazo das transfusões recorrentes e da sobrecarga de ferro. Para o diagnóstico das SMD, recomenda-se a aplicação da classificação da Organização Mundial de Saúde 2016. O *score International Prognosis Scoring System* continua a ser a referência para definição de prognóstico e estratégia terapêutica. A terapêutica de suporte é um pilar fundamental do tratamento dos doentes em qualquer estágio da sua doença e inclui antibióticos, transfusão de concentrado eritrocitário e plaquetas, fatores de crescimento hematopoiético, agentes antifibrinolíticos e terapêutica quelante.

Em doentes transfundidos com ≥ 20 unidades de concentrado eritrocitário ou com ferritina sérica $\geq 1\ 000$ ng/mL, deve-se considerar terapêutica com quelantes de ferro. Os doentes candidatos a terapêutica quelante devem fazer ressonância magnética ao fígado e pâncreas com periodicidade semestral ou anual. As opções terapêuticas devem ter em conta as características da doença e a qualidade de vida do doente, de acordo com as linhas orientadoras internacionais.

Palavras-chave: Consenso; Quelantes de Ferro; Síndromes Mielodisplásicas; Sobrecarga de Ferro; Terapia por Quelação; Transfusão de Sangue

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a diverse group of myeloid neoplasias, characterized by cytopenias stemming from ineffective hematopoiesis and by an increased risk of progression to acute myeloid leukemia. They affect 5/100 000 people per year in Portugal, among which more than 60% will become transfusion-dependent during the course of the disease. Cytopenias may lead to significant morbidity and their correct management is the key to maintain these patients' quality of life. This document gathers the result of the debate promoted by the Anemia Working Group Portugal with experts on the management of patients with lower risk MDS, addressing the medium- and long-term effects of recurrent transfusion and iron overload. For the diagnosis of MDS, the group recommends the use of World Health Organization classification published in 2016. The International Prognosis Scoring System score is still the reference score to define both the prognosis and the therapeutic strategy. Support therapy is a fundamental cornerstone in the management of MDS patients at any stage of the disease, and includes antibiotics, transfusion of erythrocytes and platelets, hematopoietic growth factors, antifibrinolytic agents and chelators. Chelation therapy should be considered in patients trans-

¹Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE, Lisboa, Portugal

²Hospital do Litoral Alentejano, Santiago do Cacém, Portugal

³Hospital de São João, Porto, Portugal

⁴Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Hospital De São Francisco Xavier, Lisboa, Portugal

⁵Hospital de Portimão, Portimão, Portugal

⁶Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital de São José, Lisboa, Portugal

⁷Hospital das Forças Armadas - Polo de Lisboa, Lisboa, Portugal

<https://revista.spmi.pt> - DOI:10.24950/rspmi/Revisao/225/18/3/2019

fused with ≥ 20 units of erythrocytes or with serum ferritin ≥ 1000 ng/mL. Patients who are candidates to chelation should be submitted to periodic magnetic resonance imaging to the liver and the pancreas. Therapeutic options should take into account the individual characteristics of the disease for every patient and preserve the quality of life, in accordance with international guidelines.

Keywords: Blood Transfusion; Chelation Therapy; Consensus; Iron Chelating Agents; Iron Overload; Myelodysplastic Syndromes

Introdução

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogéneo de neoplasias mielóides com origem na *stem cell* hematopoiética, caracterizadas por citopenias decorrentes de hematopoiese ineficaz e por risco aumentado de progressão para leucemia mielóide aguda (LMA).¹⁻⁴ As SMD incluem doenças com um curso muito variável,² manifestando-se predominantemente nas faixas etárias mais avançadas³ – a idade mediana ao diagnóstico é de 69 anos.⁴ Em Portugal as SMD afetam 5 em cada 100 000 indivíduos, estimando-se uma incidência anual de aproximadamente 500 doentes, a maioria com mais de 65 anos.⁵ No momento do diagnóstico, cerca de 80% dos casos de SMD apresentam anemia de gravidade variável, e 60% dos doentes apresentará anemia grave durante o curso da doença.⁴⁻⁶ Estima-se que mais de 60% dos doentes com SMD esteja dependente de transfusões.⁶ A anemia crónica pode levar a uma morbilidade significativa, sendo a sua gestão um dos pontos-chave para a melhoria da qualidade de vida destes doentes.⁴

O tratamento recomendado para doentes com SMD de risco IPSS alto ou intermédio-2 e não elegíveis para transplante baseia-se em agentes hipometilantes. No entanto, ainda não existe consenso nacional para a abordagem dos doentes com SMD de risco IPSS baixo ou intermédio-1. O tratamento destes inclui suporte transfusional (concentrados eritrocitários e de plaquetas), agentes estimuladores da eritropoiese, granulopoiese e trombopoiese, e ainda agentes quelantes do ferro.

Este documento resulta da discussão multidisciplinar entre vários especialistas na área de diagnóstico e tratamento destes doentes, onde foram analisados os pontos-chave na abordagem dos doentes com SMD de risco mais baixo, focando os efeitos a médio e longo prazo do suporte transfusional prologado. Esta iniciativa, levada a cabo pelo Anemia *Working Group* Portugal, tem como objetivo compilar a evidência que suporta o atual paradigma fisiopatológico da sobrecarga de ferro nos doentes com SMD e enquadrar as estratégias quelantes de ferro na abordagem terapêutica, de forma a maximizar os benefícios em termos de sobrevivência e prevenção de complicações.

Terapêutica de suporte em doentes com SMD

Está recomendado que o tratamento dos doentes com SMD de risco IPSS alto ou intermédio-2 não elegíveis para transplante inclua também agentes hipometilantes ou, nos casos com del5q, a lenalidomida.^{2,3} Há ainda casos de SMD hipoplásico que poderão beneficiar de tratamento com agentes imunossu-

pressores, como como soro anti-linfocitário com ou sem ciclosporina.^{2,3} No entanto, não há evidência que sustente o uso destes agentes modificadores de doença nas SMD de risco IPSS baixo ou intermédio, pelo que o tratamento destes doentes tem como objetivos a preservação da qualidade de vida e deve pautar-se pelos princípios gerais da terapia de suporte, que inclui antibióticos, transfusões de concentrados eritrocitários ou plaquetários, quelação de ferro, ácido aminocaprónico, fatores recombinantes estimulantes da eritropoiese e/ou agonistas dos recetores da trombopoietina.^{1-3,7-16}

Sobrecarga de ferro nas SMD

Dado que a anemia é o sinal clínico mais frequente em doentes com SMD, a transfusão de concentrado eritrocitário e o uso de agentes estimulantes da eritropoiese são, também, as intervenções frequentes. A dependência transfusional está associada a mau prognóstico e diminuição da sobrevivência, o que pode refletir uma doença mais avançada, mais agressiva ou o efeito deletério da sobrecarga de ferro decorrente das transfusões repetidas.^{17,18} Por sua vez, foi demonstrando em diversos estudos prospetivos que a sobrecarga de ferro está associada a pior prognóstico dos doentes com SMD, reduzindo em 50% a sobrevivência global.¹⁹ O ferro em excesso circula livremente na corrente sanguínea e acumula-se no fígado, na medula óssea, no pâncreas e no coração.²⁰ A principal consequência clínica de sobrecarga de ferro não tratada ou inadequadamente tratada em doentes com SMD é a disfunção dos órgãos de depósito e a redução da sobrevivência devido a falência cardíaca e hepática, e ainda devido a infeções ou transformação leucémica.²¹

A sobrecarga de ferro nos doentes com SMD resulta de dois mecanismos paralelos:

- Transfusões recorrentes: cada unidade de concentrado eritrocitário aporta cerca de 200-250 mg de ferro, o que ultrapassa em larga escala a capacidade de excreção do organismo a curto prazo. Estima-se que após 20 unidades de concentrado eritrocitário transfundidas, a quantidade de ferro acumulada – cerca de 6 g – possa afetar a função de órgãos como o fígado, o coração, o pâncreas e a medula óssea.²²
- Hematopoiese ineficaz: este processo, subjacente à fisiopatologia da SMD, conduz à destruição precoce dos precursores eritrocitários e à libertação de ferro neles contido, contribuindo para a sua acumulação. Por outro lado, a anemia crónica que daí resulta, induz um aumento da absorção de ferro através de mecanismos que envolvem a redução da hepcidina, agravando, assim, a sobrecarga.¹⁷

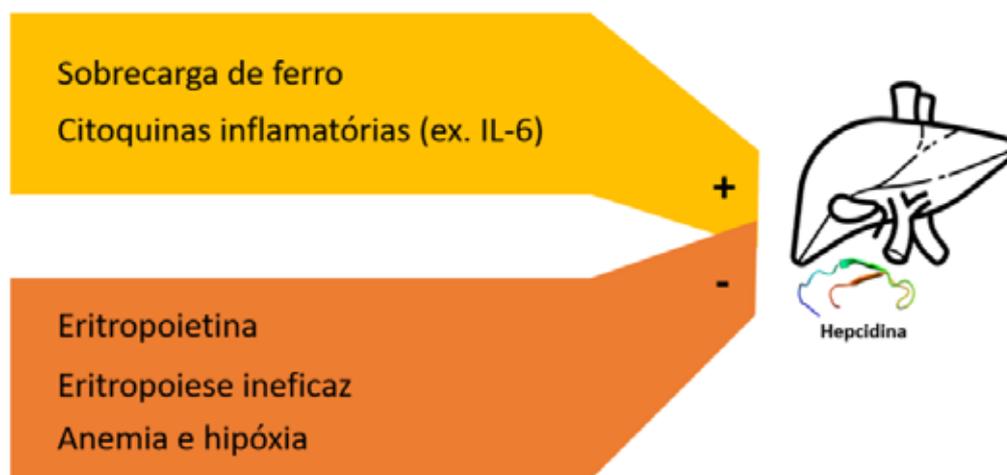


Figura 1: Mecanismos de controlo da produção de hepcidina (adaptado com permissão de Santini V, *et al.* Hepcidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes. PLoS One. 2011;6):e23109.¹⁷)

A dependência transfusional parece ser o maior responsável pela acumulação de ferro nas SMD, mas muitos doentes entram em sobrecarga em estádios precoces da doença. Esta observação parece ser explicada pela sub-regulação da hepcidina, uma hormona que regula a homeostase do ferro, controlando a absorção intestinal de ferro e a libertação do ferro das células de reserva. A regulação da hepcidina é complexa e mediada por diferentes estímulos com efeitos opostos. O aumento de ferro hepático ou plasmático, bem como a inflamação, induz a síntese de hepcidina, enquanto a diminuição do ferro hepático ou plasmático, ou um aumento da atividade eritropoética, induz a síntese de eritroferona e suprime a síntese hepática de hepcidina.²³ Tal é particularmente importante em doenças associadas a eritropoiese ineficaz, nas quais os precursores dos eritrócitos são fortemente expandidos mas sofrem apoptose intra-medular. Os estudos clínicos da hepcidina em humanos têm sido condicionados pela dificuldade de desenvolvimento de ensaios fiáveis para a sua medição em laboratório. No que diz respeito às SMD, os dados são escassos, mas o uso de métodos baseados em espectrometria de massa (método de referência) permitem elucidar, pelo menos parcialmente, o papel da hepcidina nesta patologia¹⁷ – Fig. 1.

Independentemente do mecanismo subjacente, os casos de SMD com sobrecarga de ferro estão associados a maior morbidade e disfunção orgânica.²⁴ Por norma, quando a saturação de transferrina atinge 60% - 70% observa-se o aparecimento do NTBI (ferro não ligado à transferrina) ou ferro lábil plasmático.²⁵ O ferro lábil acede ao interior das células através de canais dependentes de cálcio do tipo L e desencadeia a formação de radicais livres de oxigénio, muito tóxicos, que provocam danos a nível mitocondrial, das proteínas e do DNA, assim como peroxidação lipídica.^{25,26} Destes processos resulta dano celular dos órgãos de deposição. Por isso é imperativo conhecer a relevância dos principais marcadores de sobrecarga e fazer a sua monitorização de forma a antecipar o risco de toxicidade.

Marcadores bioquímicos de sobrecarga de ferro

Na avaliação do metabolismo do ferro devemos considerar os diversos compartimentos orgânicos de distribuição do ferro (Fig. 2).

Avaliação do compartimento funcional

A avaliação do compartimento funcional pode fazer-se pela determinação da concentração de hemoglobina em circulação, dos índices eritrocitários (volume globular médio, hemoglobina globular média, concentração de hemoglobina globular média e amplitude de distribuição dos eritrócitos [RDW]), doseamento do recetor solúvel da transferrina (sTfR) e zincoprotoporfirina eritrocitária. Os índices eritrocitários clássicos estão bem estabelecidos na prática clínica para avaliação do défice de ferro, mas são pouco sensíveis no contexto das SMD e não são úteis na avaliação da sobrecarga. Mais recentemente, a concentração de hemoglobina reticulocitária (CHr) tem demonstrado o potencial de se tornar um valioso biomarcador do metabolismo do ferro. Nos doentes com doenças inflamatórias, a CHr é particularmente útil pois é independente da ferritina, a qual, sendo um marcador de fase aguda, está muitas vezes aumentada nestes doentes, mesmo quando há deficiência de ferro. A principal vantagem deste marcador reside na rapidez da avaliação, pois os reticulócitos refletem qualquer variação da eritropoiese e do metabolismo de ferro em cerca de 24 horas.²⁷ Assim, a CHr pode ser utilizada para monitorizar a resposta à terapêutica de forma mais rápida (em 24 a 48 horas) enquanto o doseamento da hemoglobina só permite essa avaliação após cerca de 1 mês. Por outro lado, a CHr tem um baixo índice de variação e é mais específica do que o doseamento da ferritina, particularmente em crianças.²⁸⁻³⁰

O doseamento do sTfR é um reflexo do nível de expressão do recetor da transferrina na superfície celular, nomeadamente nos precursores eritróides, e permite, juntamente com a ferritina sérica, distinguir entre doentes com anemias ferropénicas (sTfR elevado/ferritina baixa) e doentes com anemias de doenças crónicas (sTfR normal/ ferritina normal ou elevada).³¹

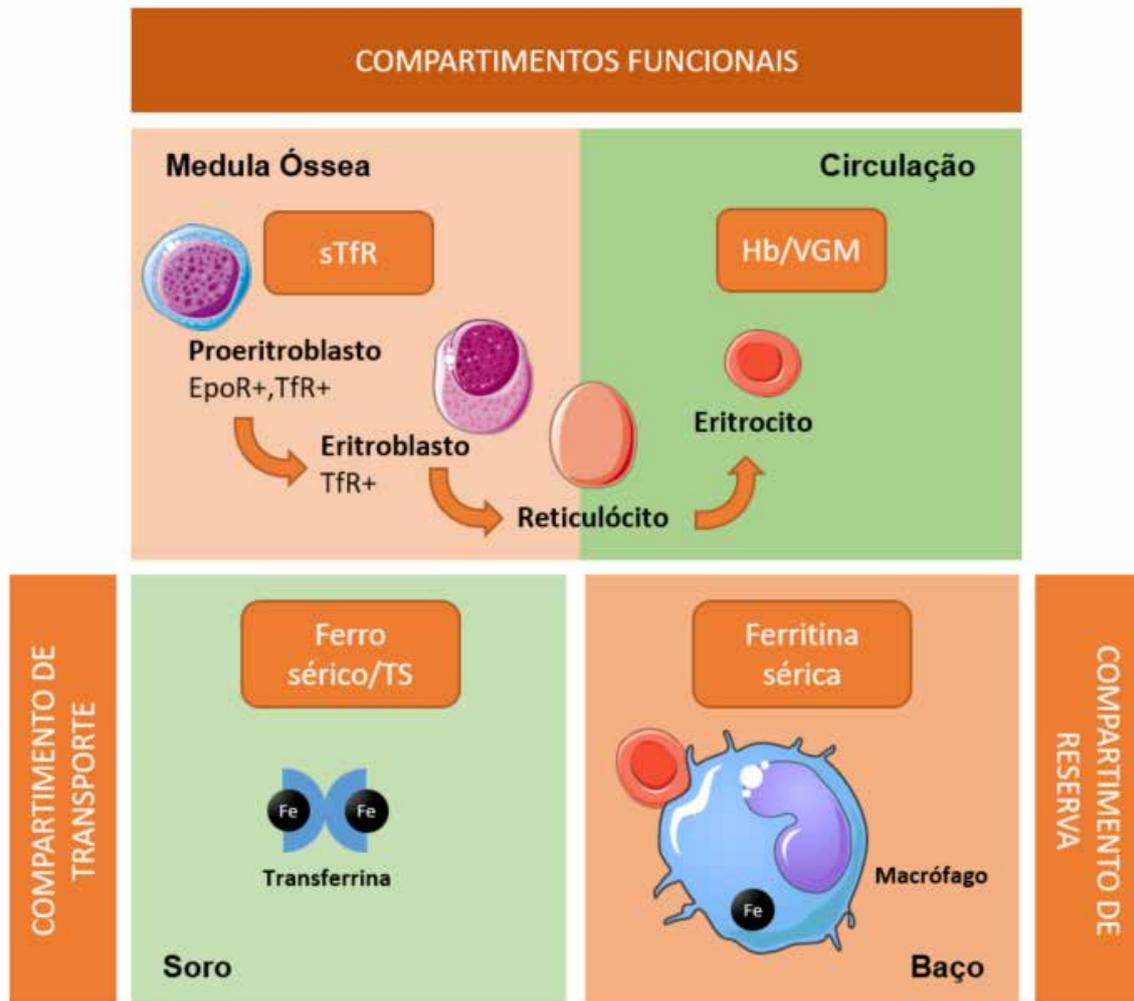


Figura 2: Compartimentos do ferro

sTfR: recetor solúvel da transferrina; EpoR: recetor da eritropoietina; TfR: recetor da transferrina; Hb: hemoglobina; VGM: volume globular médio; TS: transferrina sérica

No entanto, o sTfR pode estar aumentado em situações de expansão do compartimento eritróide, como no caso de anemias hemolíticas, SMDs ou uso de agentes estimulantes da eritropoiese. Chama-se ainda a atenção para o facto de que os doentes sob terapia com quelantes de ferro deverão suspendê-la para avaliação do recetor da transferrina.

A coloração de Perl's na medula continua a ser o método de referência para determinação do ferro medular mas obriga a técnicas invasivas.⁷ Outros métodos invasivos incluem biópsias hepáticas e biópsias cardíacas, atualmente preteridas face aos exames imagiológicos, discutidos abaixo.³²

Avaliação do compartimento de transporte

No compartimento de transporte, pode-se medir o ferro e transferrina séricos, a capacidade total de fixação do ferro (CTFF), a saturação da transferrina, a ferritina sérica e o ferro não ligado à transferrina (NTBI). A saturação da transferrina é constante ao longo da vida pelo que qualquer flutuação deverá ser avaliada com exames complementares.³³ Os valores normais de saturação de transferrina situam-se entre 20% e 45%.³⁴

Os valores de referência da ferritina variam de acordo com o género ao longo da vida, devendo ser interpretados de acordo com o quadro clínico e hábitos do doente.³³ Torna-se, assim, importante que a ferritina sérica seja avaliada conjuntamente com a proteína C reativa (PCR) e outros marcadores de inflamação, uma vez que as situações inflamatórias ou o consumo etílico elevam a ferritina mesmo na ausência de sobrecarga.^{35,36} A ferritina sérica é constituída por 24 subunidades de cadeias L e H, codificadas por diferentes genes. A razão H/L é variável, sendo que um predomínio de cadeias L está associado ao fígado e baço enquanto um predomínio de cadeias H está associado ao coração e rim. A distinção das duas isoformas em termos laboratoriais poderá ser importante no desenvolvimento futuro de biomarcadores e aumentar a especificidade da ferritina enquanto marcador.

O NTBI ou ferro lábil apresenta-se como a fração de ferro circulante não ligado a proteínas de transporte e, por isso, associado à indução de dano celular. Um doseamento de NTBI elevado pode ter como origem uma sobrecarga primária de ferro, como por exemplo na hemocromatose hereditária, ou poderá

ser secundário a sobrecarga transfusional ou eritropoiese ineficaz. Há também uma correlação positiva entre a saturação de transferrina e o aumento do NTBI em doentes com talassémias dependentes de transfusões. Nas talassémias intermédias não dependentes de transfusões, a presença de NTBI está associada a maior risco de sobrecarga cardíaca.³⁷

Sendo uma área em investigação ativa e onde não existe um biomarcador ideal, podem ainda identificar-se vários desafios futuros na avaliação laboratorial do ferro:

- Dever-se-ão realizar doseamentos por rotina de hepcidina e NTBI?
- Qual a relevância de estudos genéticos que incluam mutações em genes como os da ferritina ou da hepcidina e como deverão ser interpretados?
- Dever-se-á valorizar a CHr num contexto clínico-laboratorial para além da deficiência de ferro?
- Para quando a determinação das duas isoformas da ferritina, H e L, separadamente?

A CHr poderá permitir avaliar tanto o défice como a sobrecarga de ferro e ajudar a prever a necessidade de flebotomias ou quelação, não havendo, no entanto, ainda limites clinicamente validados para avaliação de sobrecarga. A CHr está disponível na maioria dos centros como um dos parâmetros padrão avaliado pelos contadores automáticos na realização do hemograma, recomendando-se a sua solicitação quando o hemograma for pedido, devendo a sua interpretação ser feita de forma integrada com os restantes parâmetros.

Recomendações para avaliação bioquímica da sobrecarga de ferro nas SMD

- Em doentes adultos sem comorbilidades a ferritina elevada é um marcador útil de sobrecarga de ferro. Nestes casos, pode considerar-se que um doente tem sobrecarga de ferro significativa nos casos em que a ferritina sérica seja superior a 1000 ng/mL. No entanto, na presença de comorbilidades ou em crianças, a ferritina perde a especificidade e não pode ser considerado um marcador fiável.

Monitorização imagiológica da sobrecarga de ferro nos doentes com SMD

Nos doentes com SMD e sobrecarga de ferro, o principal órgão de deposição é o fígado, cujos valores totais de deposição apresentam uma boa correlação com o risco de fibrose hepática e o risco de deposição cardíaca. A medição não invasiva do ferro hepático não deve ser realizada por tomografia computadorizada (TC), um método pouco sensível e associado à exposição a radiação. O método imagiológico ideal é a ressonância magnética (RM).^{7,32} A RM tem a vantagem de não expor o doente a radiação, ser rápida – cerca de 10 minutos – e pouco dispendiosa, com um custo de aproximadamente 90€/avaliação. No entanto, a técnica apresenta ainda diversas limitações relacionadas com o nível de atenuação de sinal nos casos de grande sobrecarga (que aproxima o sinal do nível de ruído) e a falta de padronização inter-equipamentos e inter-centros que torne os resultados comparáveis. Com o intuito de ultrapassar algumas destas limi-

tações, Gandon *et al* publicou em 2004 cinco sequências que funcionam em todos os equipamentos de RM, e que permitem a avaliação da sobrecarga de ferro hepática, pancreática e esplénica.³⁸ Este é um modelo robusto e versátil, bem validado pela prática clínica. Apresenta como limitações a necessidade de o doente estar em apneia 15 segundos (o que nem todos os doentes conseguem) e o facto de a posição do cursor no momento da análise ser fundamental para garantir que se mede a quantidade de ferro apenas no tecido do órgão-alvo e não em órgãos adjacentes. Apresenta também como limitação importante, a interferência da esteatose hepática, que pode não permitir uma correta quantificação do ferro hepático. Considera-se valores normais de ferro hepático <36 µmol Fe/g e valores clinicamente significativos de sobrecarga >170 µmol Fe/g. Para valores entre 60 µmol Fe/g e 170, o diagnóstico permanece incerto.³⁹

Em doentes com elevada carga transfusional, está recomendada a determinação cardíaca por RM T2*.^{7,32} No entanto, a medição de ferro cardíaco é tecnicamente difícil, pelo que o pâncreas pode ser uma excelente alternativa, uma vez que tem um valor preditivo positivo de 100% para a sobrecarga de ferro cardíaca.

A avaliação imagiológica deve ser integrada na avaliação e monitorização da sobrecarga de ferro, apresentando uma moderada correlação com os parâmetros bioquímicos clássicos – Tabela 1. Algumas limitações da RM são a existência de próteses antigas de ferro, *pacemakers* antigos ou claustrofobia. Nestas circunstâncias, em alternativa, a biópsia hepática percutânea poderá ser utilizada para quantificação do ferro hepático, usando técnicas histoquímicas semi-quantitativas baseadas na coloração de Perl's.⁴⁰ Assinala-se que, além de ser um procedimento invasivo, a variabilidade da amostragem pode limitar a aplicabilidade e utilidade do método.

Em termos gerais, as recomendações atuais para avaliação imagiológica de sobrecarga de ferro são a determinação de ferro hepático e/ou cardíaco por ressonância magnética, com uma periodicidade que varia de 6 a 12 meses, dependendo do grau de deposição de ferro demonstrada inicialmente.^{7,32} Apesar de relação entre a avaliação imagiológica e o número de unidades transfundidas não ter sido consistentemente demonstrada nas SMD, considera-se que a partir das 20 unidades de CE transfundidas existe risco de dano orgânico.⁷

Recomendações para avaliação imagiológica da sobrecarga de ferro nas SMD

- Todos os doentes com SMD com indicação para iniciar terapêutica quelante devem fazer RM ao fígado e pâncreas. A ressonância cardíaca pode ser substituída pela ressonância pancreática, que apresenta um valor preditivo positivo de 100% com a primeira.
- A RM hepato-pancreática deve ser repetida com periodicidade anual ou semestral em função do nível de sobrecarga demonstrado inicialmente e da terapêutica instituída.
- Chama-se a atenção para o facto de numa fração importante de doentes com sobrecarga hepática significativa, as provas

Tabela 1: Parâmetros que podem ser utilizados para avaliar a sobrecarga de ferro e monitorizar o tratamento com quelantes e sua relação com risco de complicações/doença cardíaca (adaptado com permissão de Taher AT, *et al.* Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. Hemoglobin. 2009;33 Suppl 1:S46-57.⁵⁶).

Parâmetro	Normal	Sobrecarga de Ferro		
		Ligeiro	Moderada	Grave
LIC (mg Fe/ps)	< 1,2	03-jul	> 7	> 15
Ferritina sérica (ng/mL)	< 300	300 – 2500		> 2500
Saturação de transferrina (%)	20 – 50	> 50		
T2* miocárdica (ms)	> 20	8 – 20		< 8
ALT (U/L)	< 50	> 50		
LPI, µM	0 – 0,4	> 0,4		



Risco aumentado de complicações/doença cardíaca

LIC: concentração de ferro hepático; ALT: alanina aminotransferase; LPI: ferro lábil plasmático

de lesão hepática poderem não estar alteradas. O doseamento das enzimas hepáticas não pode, assim, ser usado como marcador sensível de lesão hepática.

Estratégias de quelação: Quando e como quelar

Até 80% dos doentes com SMD tornam-se dependentes de transfusões regulares. É comum a transfusão de 2 unidades de concentrado eritrocitário por mês o que se pode traduzir em 24 unidades por ano. Uma vez que cada unidade contém cerca de 200-250 mg de ferro, estes doentes podem chegar a receber mais de 10 g de ferro ao longo de 2 anos. Uma vez que não existem mecanismos fisiológicos de excreção de ferro nos seres humanos e sabendo que a capacidade fisiológica de reserva de ferro no ser humano é cerca de 3-4 g, estes doentes estão em risco de sobrecarga de ferro.⁴¹ Na realidade, e como regra geral, estes doentes ficam com sobrecarga de ferro após a transfusão de 20-30 unidades de concentrado eritrocitário, ou seja, durante os primeiros 18 meses de dependência transfusional.^{2,4,6,9,20,42} Uma vez que o tratamento da sobrecarga de ferro por flebotomia não é viável nos doentes anémicos. A crescente evidência dos efeitos da sobrecarga de ferro na morbidade e mortalidade dos doentes com SMD levou à incorporação da quelação de ferro em várias recomendações internacionais. Os doentes com SMD que se tornam dependentes de transfusões e têm uma esperança de vida superior a 1 ano vão eventualmente precisar de quelação, havendo pequenas variações nas recomendações internacionais quanto aos critérios para iniciar quelação.^{2-4,6,9,20,42,43} Assumem-se como fatores essenciais para início de quelação:

- Ferritina sérica > 1000 ng/mL
- Histórico transfusional > 20 UCE
- Sobrecarga hepática demonstrada por RM

Nos doentes candidatos a transplante a quelação de ferro também pode ser importante, antes e após o transplante, pois níveis de ferritina mais baixos estão associados a uma significativa redução da mortalidade pós-transplante.^{10,11,43}

O objetivo da quelação de ferro é prevenir a disfunção orgânica e possivelmente aumentar a sobrevivência.⁹ Apesar de estar recomendada pela generalidade das linhas orientadoras, as abordagens quelantes são tendencialmente específicas de cada região, pelo que é fundamental que os profissionais de saúde que tratam estes doentes estejam a par da prática clínica no seu país.⁴²

Estratégias atuais de quelação

As estratégias de quelação de ferro atualmente disponíveis incluem a desferroxamina (DFO) e o deferasirox (DFX), cujas características estão resumidas na Tabela 2. A deferriprona (DFP) não tem indicação aprovada nas SMD.

A utilização de cada fármaco deve ser adequada ao perfil individual do doente. A DFO, comercializada desde 1962, é um quelante muito eficaz e representou um avanço significativo na melhoria da sobrevivência de doentes talassémicos. Em contexto de ensaio, as taxas de eficácia são elevadas, com redução significativa dos marcadores de sobrecarga de ferro e melhorias de eventual lesão hepática e endócrina em doentes com SMD e hemoglobinopatias.^{44,45} Doentes com um nível de ferritina abaixo de 2000 ng/mL requerem aproximadamente 25 mg/kg/dia. Os doentes com um nível de ferritina entre 2000 e 3000 ng/mL requerem cerca de 35 mg/kg/dia e doentes com níveis de ferritina sérica superiores podem necessitar de doses até 55 mg/kg/dia. Não é aconselhável exceder regularmente uma dose média diária de 50 mg/kg/dia. No entanto, em contexto de prática clínica corrente, a DFO está limitado pela necessidade de infusão contínua durante 6-8 horas, 4-5 vezes por semana, o que leva a má adesão terapêutica e, conseqüentemente, ineficácia numa

Tabela 2: Características dos três quelantes de ferro disponíveis.

	Quelantes			
	Ideal	DFO	DFP	DFX
Via de administração	Oral	SC/IV	Oral 3id	Oral1x/dia
Eficácia quelante de ferro	Alta	1:01	3:01	2:01
Dose habitual (mg/kg/d)	-	20-50	75-100	20-40
Semi-vida	Longa	20-30 min	3-4h	12-16h
Excreção	Fácil	Urinária/fecal	Urinária	Fecal
Cobertura nas 24h	Sim	Não	Não	Sim
Penetração tecidual	+++	+	++	++ a +++
Remoção de ferro hepático	+++	+++	+	+++
Remoção ferro cardíaco	+++	++ (alta dose)	++ a +++	++ a +++
Adesão à terapêutica	+++	+	++ a +++	+++

SC/IV: subcutâneo ou intravenoso. DFO: desferroxamina. DFP: deferriprona. DFX: deferasirox.

fração muito significativa de doentes.⁴⁶ Tem como efeitos adversos principais reações locais, anomalias oculares e auditivas e reações alérgicas.⁴⁷

O DFX é um quelante oral, lançado em 2006, que tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento da sobrecarga de ferro em doentes com hemoglobinopatias e SMD.⁴⁸⁻⁵² Além da redução da ferritina sérica e hepática, pode ter como efeito adicional o aumento das contagens eritrocitária, plaquetária e neutrófila e, em até 20% dos doentes, permitir independência transfusional. Adicionalmente, avaliações em estudos retrospectivos e de registo mostram que a instituição de um protocolo de quelação, nomeadamente com DFX, está associada de forma independente à melhoria da sobrevivência dos doentes com SMD.^{46,53,54} A formulação revestida por película permite que o fármaco seja tomado com refeições leves com uma pequena quantidade de água, tornando-o mais conveniente.

A dose recomendada para doentes com SMD é de 14 mg/kg/dia, tendo como alvo valores de ferritina entre 500 e 1000 ng/ml. Deverão ser feitos ajustes de 3,5 - 7 mg/kg/dia, até um máximo de 28 mg/kg/dia, nos casos em que a ferritina se mantenha > 2500 ng/mL. Recomenda-se os mesmos patamares para redução nos casos em que a ferritina atinja valores < 1000 ng/mL. Em doentes que transitam entre quelantes, a dose de deferasirox deverá ser 30% da dose de deferoxamina.

Os efeitos adversos mais comuns são perturbações gastrointestinais, sendo a diarreia a mais comum.^{41,49,51,55} Devido à nefrotoxicidade, os quelantes devem ser utilizados com precaução e sob monitorização regular em doentes com algum grau de insuficiência renal. O deferasirox está contra-indicado em doentes com depuração da creatinina estimada < 60 mL/min. Regra geral, a função renal deve ser monitorizada e devem ser aplicados ajustes posológicos de acordo com o resumo das características do medicamento. Recomenda-se uma monitorização bioquímica mensal que inclua parâmetros de eficácia (ferritina sérica) e de segurança (creatinina sérica, ALT e AST).

Recomendações para quelação de ferro em doentes com SMD

- Os doentes com IPSS de risco baixo ou risco intermédio-1 ou candidatos a transplante, transfundidos com ≥ 20 unidades de concentrado eritrocitário ou com ferritina sérica ≥ 1000 ng/mL, devem iniciar terapêutica com quelante de ferro.
- A terapêutica a administrar deve ter em conta a eficácia do fármaco, a sua adequação aos recursos reais da prática clínica, assim como a comodidade para o doente.
- A taxa de filtração glomerular deve ser monitorizada durante o tratamento com DFO ou DFX. Uma taxa de filtração glomerular <60 mL/min é contra-indicação para o tratamento com DFX.

Registos

Por último, realça-se que a uniformização da prática clínica é essencial para assegurar a qualidade e comparabilidade de resultados. Nesse sentido é desejável que clínicos e instituições mantenham registos agregados do percurso clínicos dos seus doentes. Na ausência de registos locais, o registo MIDIS ou EUMDS podem ser ferramentas importantes, que amplificam a rede de colaboração entre clínicos nacionais e permitem comparar práticas e resultados. Considera-se importante o registo de doentes, assim como a participação Portuguesa em registos nacionais ou internacionais.

Sumário Executivo

As SMD são um grupo heterogéneo de neoplasias mielóides que afetam 5 em cada 100 000 pessoas em Portugal, predominantemente nas faixas etárias mais avançadas, caracterizando-se por citopenias recorrentes e risco aumentado de progressão para LMA. Estando bem estabelecido o tratamento do doente com SMD de risco IPSS alto ou intermédio-2, a abordagem dos doentes com SMD de risco IPSS baixo ou intermédio-1, é um

assunto cuja discussão permanece atual e baseia-se exclusivamente em terapêutica de suporte – incluindo transfusões, agentes estimulantes da eritropoiese e da granulopoiese, e agentes quelantes do ferro.

Este documento compila o resultado do debate sobre os pontos-chave na abordagem dos doentes com SMD de risco mais baixo, focando os efeitos a médio e longo prazo das transfusões recorrentes e da sobrecarga de ferro. Neste contexto, as recomendações do AWGP são:

- Para o diagnóstico das SMD, recomenda-se a aplicação das ferramentas descritas no documento de classificação da OMS, publicado em 2016.
- O IPSS é o *score* de referência para definição de prognóstico e estratégia terapêutica.
- As opções terapêuticas devem ter em conta as características da doença e a qualidade de vida do doente, de acordo com as linhas orientadoras internacionais.
- A utilização de escalas de comorbilidade e fragilidade é encorajada desde que validadas na população nacional.
- Os doentes geriátricos deverão ser tratados e seguidos por uma equipa multidisciplinar, capacitada do ponto de vista do diagnóstico, terapêutica e gestão de comorbilidades. Considera-se que o protocolo mínimo deverá incluir interação entre os Serviços de Imunohemoterapia, Hematologia Clínica, Patologia Clínica e Imagiologia.
- A terapêutica de suporte é um pilar fundamental do tratamento dos doentes com SMD em qualquer estágio da sua doença, sendo essencial para a preservação da sua qualidade de vida e inclui transfusão de concentrado eritrocitário e plaquetário, fatores de crescimento hematopoético, agentes antifibrinolíticos, antibióticos e terapêutica quelante.
- Os doentes transfundidos com ≥ 20 unidades de concentrado eritrocitário ou com ferritina sérica ≥ 1000 ng/mL, devem iniciar terapêutica com quelantes de ferro.
- Em doentes adultos sem comorbilidades, a ferritina elevada é um marcador útil de sobrecarga de ferro. No entanto, na presença de comorbilidades ou em crianças, a ferritina perde a especificidade e não pode ser considerado um marcador fiável.
- Todos os doentes candidatos a terapêutica quelante devem fazer RM ao fígado e pâncreas, a qual deve ser repetida com periodicidade semestral ou anual. O doseamento das enzimas hepáticas não deve ser usado como marcador único de lesão hepática.
- Os registos, locais, nacionais ou internacionais, são ferramentas essenciais para um conhecimento atualizado dos resultados da prática clínica e devem ser utilizados por todos os clínicos de forma regular. ■

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à Dra. Irina Duarte da X2SS pelo suporte ao trabalho enquanto Medical Writer. Agradecem ainda a todos os participantes na reunião de debate sobre os pontos aqui apresentados (por ordem alfabética do sobrenome): Carlos Costa, Unidade de Hematologia do Hospital das Forças Armadas – Lisboa; Departamento Médico da Novartis Oncology Portugal

Gisela Fragoso, Instituto Português de Oncologia do Porto
Ana Freixo, Serviço de Imunohemoterapia, Hospital de São João
Sofia Gouveia, Serviço de Imunohemoterapia, Hospital Curry Cabral

Maria Céu Lobo, Serviço de Imunohemoterapia, Hospital São Francisco Xavier, Lisboa

Raquel Lopes, Serviço de Imunohemoterapia, Hospital São Francisco Xavier, Lisboa

Catarina Nunes, Serviço de Imunohemoterapia, Hospital São Francisco Xavier, Lisboa

Graça Porto, Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António (CHUP), Porto

Rodica Postolachi, Serviço de Imunohemoterapia, Hospital Garcia de Orta

Graça Rodrigues – Serviço de Imunohemoterapia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures

Maria da Anunciação Ruivo, Serviço de Imunohemoterapia, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa

Joaquim Varandas – Serviço de Imunohemoterapia, Hospital de Santa Cruz

Teresa Varela, Serviço de Imunohemoterapia, Centro Hospitalar de Setúbal

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Conflicts of Interest: *The authors have no conflicts of interest to declare.*

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Financing Support: *This work has not received any contribution, grant or scholarship*

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and Peer Review. *Not Commissioned; externally peer reviewed*

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence/Correspondência:

Dialina Brilhante – dbrilhante@ipolisboa.min-saude.pt
Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE, Lisboa, Portugal
R. Prof. Lima Basto, 1099-023, Lisboa

Received/Recebido: 03/10/2018

Accepted/Aceite: 11/06/2019

Publicado / Published: 20 de Setembro de 2019

REFERÊNCIAS

1. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122:2943-64. doi:10.1182/blood-2013-03-492884
2. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:60-87.
3. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C, ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii57-69. doi:10.1093/annonc/mdu180.

4. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2003;120:187-200. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.03907.x
5. ROR Centro. Registo Oncológico Nacional 2008. Coimbra: RORC; 2008.
6. Wells RA, Leber B, Buckstein R, Lipton JH, Hasegawa W, Grewal K, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leuk Res.* 2008;32:1338-53. doi:10.1016/j.leukres.2008.02.021
7. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2014;164:503-25. doi:10.1111/bjh.12694
8. Onida F, Barosi G, Leone G, Malcovati L, Morra E, Santini V, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica.* 2013;98:1344-52. doi:10.3324/haematol.2013.084020
9. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2008;83:858-61. doi:10.1002/ajh.21269
10. Deeg HJ, Spaulding E, Shulman HM. Iron overload, hematopoietic cell transplantation, and graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1566-72.
11. Platzbecker U, Bornhäuser M, Germing U, Stumpf J, Scott BL, Kröger N, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1217-25. doi:10.1016/j.bbmt.2008.08.006
12. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003;120:1037-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648074>.
13. Erickson-Miller CL, Kirchner J, Aivado M, May R, Payne P, Chadderton A. Reduced proliferation of non-megakaryocytic acute myelogenous leukemia and other leukemia and lymphoma cell lines in response to eltrombopag. *Leuk Res.* 2010;34:1224-31. doi:10.1016/j.leukres.2010.02.005
14. Kalota A, Gewirtz AM. A prototype nonpeptidyl, hydrazone class, thrombopoietin receptor agonist, SB-559457, is toxic to primary human myeloid leukemia cells. *Blood.* 2010;115:89-93. doi:10.1182/blood-2009-06-227751
15. Roth M, Will B, Simkin G, Narayanagari S, BarreYRO L, Bartholdy B, et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood.* 2012;120:386-94. doi:10.1182/blood-2011-12-399667
16. Sugita M, Kalota A, Gewirtz AM, Carroll M. Eltrombopag inhibition of acute myeloid leukemia cell survival does not depend on c-Mpl expression. *Leukemia.* 2013;27:1207-10. doi:10.1038/leu.2012.310
17. Santini V, Girelli D, Sanna A, Martinelli N, Duca L, Campostriani N, et al. Hepcidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes. *PLoS One.* 2011;6:e23109. doi:10.1371/journal.pone.0023109
18. Steensma D, Gattermann N. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26:431.
19. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes — coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med.* 2005;352:536. doi:10.1056/NEJMp048266
20. Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol.* 2008;88:30-5. doi:10.1007/s12185-008-0119-y
21. Lyons R, Marek B, Paley C, Esposito J, McNamara K, Richards PD, et al. Relationship between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome (MDS): registry analysis at 5 years. *Blood.* 2014;124:1350.
22. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Durán MS, Hermosín L, de Paz R, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol.* 2015;94:779-87. doi:10.1007/s00277-014-2274-y
23. Coffey R, Ganz T. Erythroferrone: An erythroid regulator of hepcidin and iron metabolism. *HemaSphere.* 2018;2.
24. Pullarkat V, Blanchard S, Tegmeier B, Dagis A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:799-805. doi:10.1038/bmt.2008.262
25. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:277-87. doi:10.1016/j.beha.2004.10.003
26. Porter JB, de Witte T, Cappellini MD, Gattermann N. New insights into transfusion-related iron toxicity: Implications for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:261-71. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.017
27. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145. doi:10.1053/j.ajkd.2006.03.010
28. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA.* 1999;281:2225-30.
29. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingarter S, Brugnara C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA.* 2005;294:924-30. doi:10.1001/jama.294.8.924
30. Ribeiro-Alves MA, Gordan PA. Diagnosis of anemia in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2014;36. doi:10.5935/0101-2800.2014S003
31. Wians FH, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:112-8. doi:10.1309/6L34-V3AR-DW39-DH30
32. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematol Am Soc Hematol Educ J Proc.* 2014;2014:210-15. doi:10.1182/asheducation-2014.1.210
33. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J.* 2000;140:98-104. doi:10.1067/mhj.2000.106646
34. Brandão M, Oliveira JC, Bravo F, Reis J, Garrido I, Porto G. The soluble transferrin receptor as a marker of iron homeostasis in normal subjects and in HFE-related hemochromatosis. *Haematologica.* 2005;90:31-37.
35. Thurnham DI, Northrop-Clewes CA. Inflammation and biomarkers of micronutrient status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19:458-63. doi:10.1097/MCO.0000000000000323
36. Porto G, Vicente C, Fraga J, da Silva BM, de Sousa M. Importance of establishing appropriate local reference values for the screening of hemochromatosis: a study of three different control populations and 136 hemochromatosis family members. *Hemochromatosis Clinical and Research Group. J Lab Clin Med.* 1992;119:295-305.
37. Piga A, Longo F, Duca L, Roggero S, Vinciguerra T, Calabrese R, et al. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol.* 2009;84:29-33. doi:10.1002/ajh.21317
38. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004;363:357-62. doi:10.1016/S0140-6736(04)15436-6
39. Alustiza Echeverría JM, Castiella A, Emparanza JI. Quantification of iron concentration in the liver by MRI. *Insights Imaging.* 2012;3:173-80. doi:10.1007/s13244-011-0132-1
40. Rowe JW, Wands JR, Mezey E, Waterbury LA, Wright JR, Tobin J, et al. Familial hemochromatosis: characteristics of the precirrhotic stage in a large kindred. *Medicine.* 1977;56:197-211.
41. Schmid M. Iron chelation therapy in MDS: what have we learnt recently? *Blood Rev.* 2009;23:S21-5. doi:10.1016/S0268-960X(09)70006-2
42. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol.* 2008;88(1):24-9. doi:10.1007/s12185-008-0118-z
43. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood.* 2009;114:5251-5. doi:10.1182/blood-2009-07-234062
44. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477202>.
45. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1994;331:567-73. doi:10.1056/NEJM1994091310310902
46. Langemeijer S, De Swart L, Yu G. Impact of Treatment with Iron Chelators in Lower-Risk MDS Patients Participating in the European Leukemianet MDS (EUMDS) Registry. *Blood.* 2016;128:3186 LP-3186.
47. Goldberg SL. Novel treatment options for transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2007;31 Suppl 3:S16-22. doi:10.1016/S0145-2126(07)70462-9
48. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol.* 2009;82:458-65. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01228.x
49. Gattermann N, Finelli C, Porta M Della, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res.* 2010;34:1143-50. doi:10.1016/j.leukres.2010.03.009
50. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassaemia major. *Haematologica.* 2012;97:842-8. doi:10.3324/haematol.2011.049957
51. Nolte F, Höchsmann B, Giagounidis A, Lübbert M, Platzbecker U, Haase D, et al. Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol.* 2013;92:191-8. doi:10.1007/s00277-012-1594-z
52. List AF, Baer MR, Steensma D. Iron chelation with deferasirox (Exjade) improves iron burden in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood.* 2008;112:634 LP-634.
53. Parmar A, Leitch HA, Wells RA, et al. Iron Chelation Is Associated with Improved Survival Adjusting for Disease and Patient Related Characteristics in Low/Int-1 Risk MDS at the Time of First Transfusion Dependence: A MDS-CAN Study. *Blood.* 2015;126:1701 LP-1701.
54. Neukirchen J, Fox F, Kündgen A, Nachtigal K, Strupp C, Haas R, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy – A matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res.* 2012;36:1067-70. doi:10.1016/j.leukres.2012.04.006
55. Gattermann N, Schmid M, Della Porta M. Efficacy and Safety of Deferasirox (Exjade®) during 1 Year of Treatment in Transfusion-Dependent Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results from EPIC Trial. *Blood.* 2008;112:633.
56. Taher AT, Musallam KM, Inati A. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. *Hemoglobin.* 2009;33 Suppl 1:S46-57. doi:10.3109/03630260903346676