

10. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hcpidin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:20990-3.
11. Papanicolaou G, Samuels ME, Ludwing EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2004;36:77-82.
12. Babitt J, Huang F, Wrighting D, Xia Y, Sidis Y, Samad T, et al. Bone morphogenetic protein signalling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006;38:531-9.
13. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patient with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13:399-408.
14. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidine is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2003;33:21-2.
15. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*. 2001;28:213-4.
16. Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. Tfe gene Tfr2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*. 2000;25:14-5.
17. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis J, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Hepcidine in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105:4103-5.
18. Recalcati S, Alberghini A, Campanella A, Gianelli U, De Camilli U, Conte D, et al. Iron regulatory proteins 1 and 2 human monocytes, macrophages and duodenum: expression and regulation in hereditary hemochromatosis and iron deficiency. *Haematologica*. 2006;91:303-10.
19. Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cell Molec Dis*. 2003;30:288-97.
20. Vokurka M, Krijij J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006; feb 23 (Epub ahead of print).

SOBRECARGA FÉRRICA Y MORBIMORTALIDAD DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

A. ALTES¹ Y A.F. REMACHA²

¹Departamento de Hematología. Hospital Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. ²Departamento de Hematología. Hospital Sant Pau. Barcelona.

A pesar de las mejoras conseguidas en el manejo del trasplante hematopoyético (TPH), la morbilidad de este procedimiento todavía es muy elevada. A parte de los problemas derivados de la enfermedad del injerto contra el huésped, la toxicidad en diversos órganos generada por el tratamiento de acondicionamiento y las infecciones secundarias a la inmunosupresión son las causas principales de dicha morbilidad.

El exceso de hierro puede incrementar las complicaciones del TPH por dos mecanismos. Por una parte, la presencia de hierro libre en situación de hipersaturación de la transferrina propicia la catálisis de especies químicas reactivas del oxígeno (radicales libres). Dichos radicales pueden mediar una toxicidad tisular generalizada. Por otra parte el hierro constituye un

elemento esencial para nuestra vida, pero también para la de cualquier bacteria u hongo patógeno. La biodisponibilidad de grandes cantidades de hierro en los pacientes inmunocomprometidos no hace más que propiciar y acelerar la génesis de infecciones oportunistas que pueden causar la muerte del paciente. Abordaremos estos temas dividiendo la cuestión en tres preguntas:

1. ¿Es frecuente la sobrecarga férrica durante el TPH?
2. ¿Aparece hierro libre durante el TPH, con o sin sobrecarga férrica?
3. ¿Existe evidencia clínica de un impacto de las alteraciones férricas sobre la morbilidad del TPH?

¿Es frecuente la sobrecarga férrica durante el TPH?

La importancia de la sobrecarga de hierro presente en pacientes jóvenes, trasplantados por talasemia u otras anemias ligadas a sobrecarga férrica transfusional, está fuera de toda duda y no la consideraremos en este documento. Disponemos de datos más escasos y mucho más confusos en el caso del TPH indicado por enfermedad oncohematológica. La mayoría de estos datos proceden de estudios basados en los niveles de ferritina sérica. Sin embargo, la cuantificación bioquímica del hierro hepático mediante biopsia constituye el test de referencia para valorar los depósitos férricos del paciente¹. Dado que se trata de una prueba cruenta, no exenta de morbilidad, su uso ha sido muy limitado en los pacientes expuestos a TPH (pacientes con importantes problemas en la hemostasia). No obstante se ha analizado esta cuestión en 2 series necrópsicas post-TPH. En la serie de Strasser et al² se analizó el contenido de hierro hepático de 10 pacientes que murieron entre los días 50 y 100 post-TPH alogénico. Todos ellos presentaron concentraciones de hierro hepático correspondientes a los de pacientes afectados de hemocromatosis hereditaria. En dicho estudio se comprobó además la utilidad de la evaluación citológica del hierro en aspirado medular como marcador del hierro corporal. En un estudio posterior, Altés et al³ analizaron el hierro hepático de 59 pacientes procedentes de estudio necrópsico tras trasplante alogénico (24) o autólogo (35). La concentración mediana de hierro hepático fue de 138 µmol/g peso seco, con un índice de hierro hepático superior a 1,9 (criterio mayor de hemocromatosis hereditaria) en 49 pacientes (83 %). No se apreciaron diferencias entre los pacientes autotrasplantados y alotrasplantados. Otros 2 estudios han analizado el problema en pacientes vivos. Azar et al⁴ hallaron sobrecarga de hierro hepática grave en el 76 % de los pacientes biopsiados tras TPH. Miceli et al⁵ han evaluado el hierro corporal en un grupo de 367 pacientes trasplantados por mieloma múltiple. Dicha evaluación no ha seguido cánones ortodoxos, y se ha basado en la evaluación del hierro en médula ósea según el método previamente

validado por el ya mencionado grupo de Strasser. Los autores valoraron que el hierro medular se hallaba muy incrementado en 139 de estos pacientes. De todos estos estudios podemos concluir que efectivamente, el hierro corporal suele estar elevado o muy elevado en los pacientes pre-TPH y post-TPH. Las causas de la sobrecarga férrica hallada en estos pacientes deben buscarse en el alto ritmo transfusional pretrasplante y peritrasplante y a la presencia frecuente de anemia que conlleva una hiperabsorción férrica mantenida.

¿Aparece hierro libre en el TPH con o sin sobrecarga férrica?

Los átomos de hierro no suelen presentarse libres en el organismo. La afinidad de la transferrina por el hierro es tan alta que, en condiciones basales, garantiza una concentración de hierro libre de 10^{-18} M. Sin embargo, esta situación varía en condiciones de saturación máxima de la transferrina o elevada acidez del

medio. Durante el TPH se produce una intensa elevación de la saturación de la transferrina⁶ que conlleva una situación de "sobrecarga aguda plasmática de hierro". Este fenómeno se da en todo tipo de trasplante y es una consecuencia directa del *stop* eritropoyético⁷. La duración del fenómeno concuerda pues con la duración de dicho *stop* (fig. 1). La mencionada hipersaturación se produce pocos días antes de la infusión de progenitores y cede con la aparición de reticulocitos. Dos grupos han demostrado la aparición de hierro no unido a transferrina (hierro libre) durante los episodios de hipersaturación. Dürken et al⁸ detectaron por primera vez hierro libre en pacientes post-TPH. Posteriormente, Sahlstedt et al⁹ detectaron hierro libre en el 88 % de las muestras con una saturación de la transferrina superior al 80 % y en el 8 % de las muestras con saturación inferior a esta cifra, todo ello en el contexto de trasplante alogénico acondicionado con ciclofosfamida/irradiación corporal total. En un estudio posterior realizado en nuestro país con 81 pacientes seguidos durante el TPH, el 97 % presentaron valores de saturación superiores al 80 % en el día 0 del trasplante⁷. Dicha hipersaturación no siguió relación con

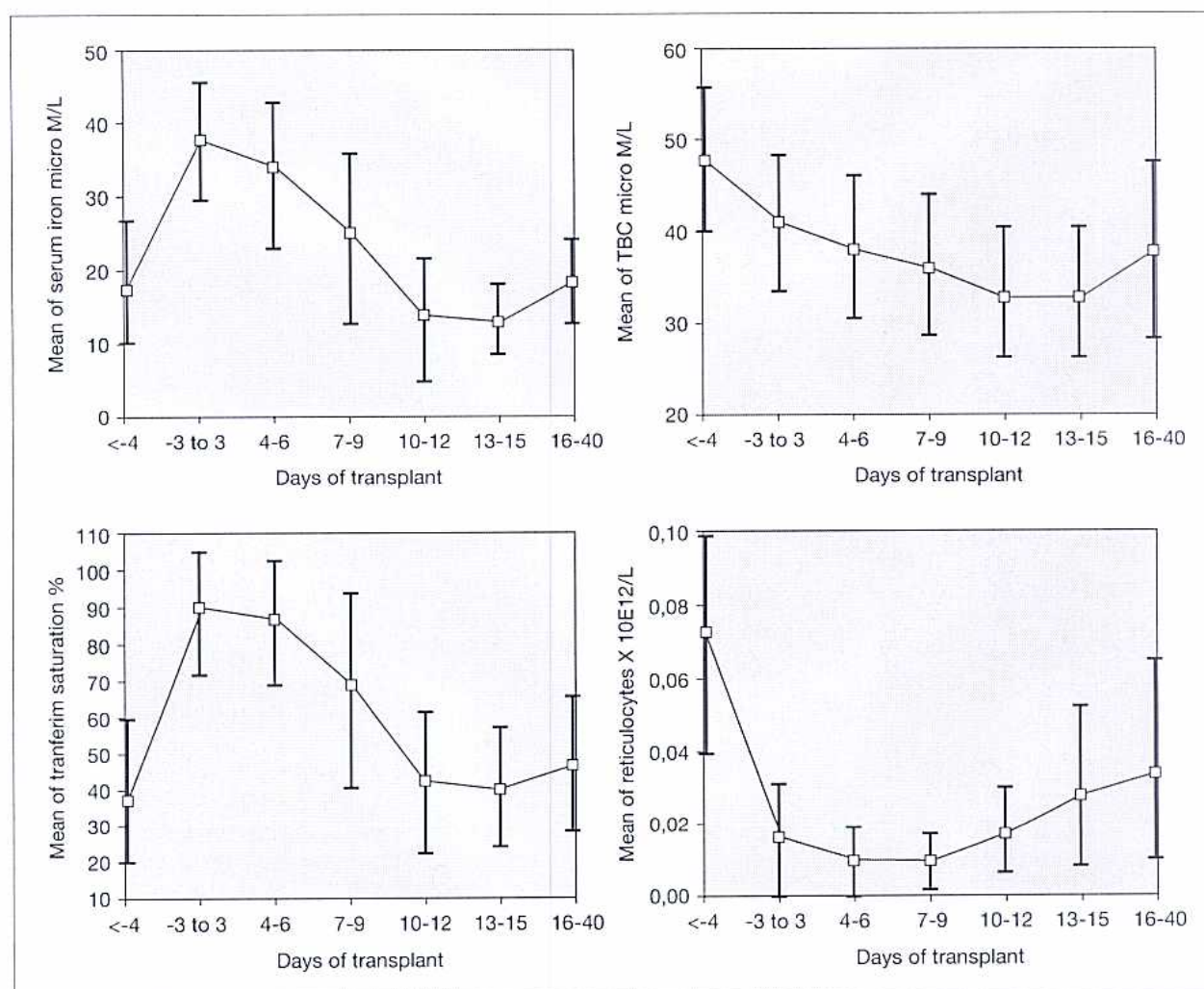


Figura 1. Niveles de sideremia capacidad total de transporte del hierro, saturación de la transferrina y reticulocitos durante el TPH.

los depósitos férricos del organismo. Por tanto, "hipersaturación" y "sobrecarga corporal de hierro" no siempre son situaciones relacionadas en el TPH. Concluimos pues que la presencia de hipersaturación de la transferrina y hierro libre es usual en diversas fases del TPH.

¿Existe evidencia clínica de un impacto de las alteraciones férricas sobre la morbimortalidad del TPH?

La sobrecarga férrica se ha relacionado con múltiples complicaciones del TPH. Se ha comunicado que el único parámetro predictor de enfermedad hepática en 25 pacientes post-TPH fue la sobrecarga férrica⁴. En otro estudio, el 52 % de 121 pacientes post-TPH (58 alo, 63 auto) presentaron resultados anormales en la analítica hepática y en 16 de los 19 a los que se realizó biopsia hepática presentaban sobrecarga férrica significativa¹⁰. En aquella serie la sobrecarga férrica constituyó el hallazgo más frecuente en los pacientes en que se realizó biopsia hepática. Por otra parte, Angelucci et al¹¹ hallaron que el riesgo de progresión de la enfermedad hepática post-TPH en los pacientes con talasemia se relacionaba con la sobrecarga férrica y la presencia de hepatitis C. En España, Tomás et al¹² demostraron que la sobrecarga férrica influye en la enfermedad hepática crónica en la mitad de los pacientes. Hasta ahora no parece que esta complicación provoque importantes trastornos a corto o mediano plazo, pero es dudoso si puede producirlos a largo plazo. Por último, también se ha comunicado que el genotipo mutado del gen *HFE* puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad venooclusiva hepática, pero no se ha podido precisar si dicha asociación se debe a una mayor sobrecarga férrica en estos pacientes¹³.

Existen diversos artículos en los que se describen casos concretos de pacientes en que la sobrecarga férrica parece íntimamente relacionada con sucesos infecciosos. En este sentido se ha asociado la sobrecarga férrica con la infección por *Pseudomonas*¹⁴, *Staphylococcus*¹⁵, *Mucormycosis*^{16,17}, *V. vulnificus*¹⁸, *L. monocytogenes*¹⁹ y *Y. enterocolitica*²⁰. En estudios de infección experimental se ha demostrado que la virulencia bacteriana se incrementa con la adición de hierro libre en el medio. También se ha demostrado que la sobrecarga férrica contribuye a la infección fúngica en pacientes con enfermedades hematológicas²¹. No obstante, todavía existen pocas evidencias de la influencia de este parámetro en la aparición de infecciones durante el TPH.

En la serie necrópsica previamente citada⁵, hallamos que la aspergilosis invasiva contribuyó a la muerte en 4 de 32 pacientes (12 %) con concentración de hierro hepático inferior a 150 $\mu\text{mol/g}$, mientras que 10/27 pacientes con una concentración superior presentaron esta infección ($p = 0,035$). En el estudio multivariante el riesgo relativo de presentar aspergilosis invasiva fue nueve veces mayor en los pacientes con concentración igual o superior a 150 $\mu\text{mol/g}$; $p = 0,012$. Recien-

temente, el grupo de trasplante en mieloma de Arkansas ha investigado el papel de la sobrecarga férrica en la aparición de infección grave en un grupo de 367 pacientes autotrasplantados por mieloma múltiple mediante un protocolo unitario⁵. La conclusión de dicho estudio ha sido que la presencia de depósitos de hierro incrementados en la médula ósea constituye (junto al ser o no fumador) la variable pretrasplante más importante para predecir la presentación de infección grave en el postrasplante. En el análisis multivariado los pacientes con hierro medular incrementado presentaron un riesgo 2,7 veces mayor de presentar infección grave que aquellos con hierro más bajo ($p < 0,0001$).

Recientemente realizamos un estudio prospectivo en el que estudiamos la relación entre algunas variables del metabolismo férrico medidas secuencialmente (saturación de transferrina y ferritina pretrasplante y duración de la hipersaturación de la transferrina durante el trasplante) con la presencia de toxicidad o infección durante los primeros 3 meses (mucositis grados III-IV, días febriles y número de episodios de bacteriemia)²². No hallamos ningún impacto de la saturación de la transferrina o su duración con las variables clínicas estudiadas. Sin embargo, un nivel de ferritina superior a 1.500 $\mu\text{g/l}$ predice una mayor incidencia de mucositis grave (42 % frente a 18 %; $p = 0,03$), un mayor número de días febriles (5,7 % frente a 3,6 %; $p = 0,03$) y un mayor número de hemocultivos positivos ($p = 0,03$). Las diferencias se mantuvieron en el análisis multivariante ($p = 0,003$, $p = 0,002$ y $p = 0,006$, respectivamente). Por tanto, mientras que la sobrecarga "plasmática" de hierro no parece influir en los episodios tóxico-infecciosos a corto plazo, sí parece hacerlo la sobrecarga corporal de hierro.

Hasta ahora, un solo trabajo ha valorado el papel de la sobrecarga férrica en la supervivencia del TPH en un pequeño grupo de 25 pacientes (15 TPH autólogos y 10 alogénicos)²³. Todos ellos fueron acondicionados con irradiación corporal total y ciclofosfamida. En dicho estudio se comprobó que los niveles preacondicionamiento de ferritina superiores a 3.000 $\mu\text{g/l}$ y de saturación de la transferrina superiores a 100 % en el día -4 (día con máximo nivel de saturación según estudios previos) se asociaban con inferior supervivencia global en el análisis multivariado ($p = 0,03$ y $p = 0,02$, respectivamente). Esta mayor mortalidad era debida a un incremento de la TRM secundaria a infecciones (fig. 2).

A la vista de todo lo expuesto es evidente el interés que el estudio de este tema debe suscitar en los equipos de trasplante. La aparición de nuevas metodologías para la medida precisa y no invasiva del hierro corporal mediante resonancia magnética ayudarán enormemente al esclarecimiento de este tema y al seguimiento de objetivos terapéuticos²⁴. Entre éstos tenemos el uso de los nuevos quelantes del hierro²⁵, la eritroaféresis pretrasplante con soporte con eritropoyetina²⁶ y la infusión de transferrina²⁷ purificada a partir de plasma humano. Otra posibilidad será el empleo de terapia antioxidante, como N-acetilcisteína²⁸ o captopril²⁹ en grupos seleccionados de pacientes.

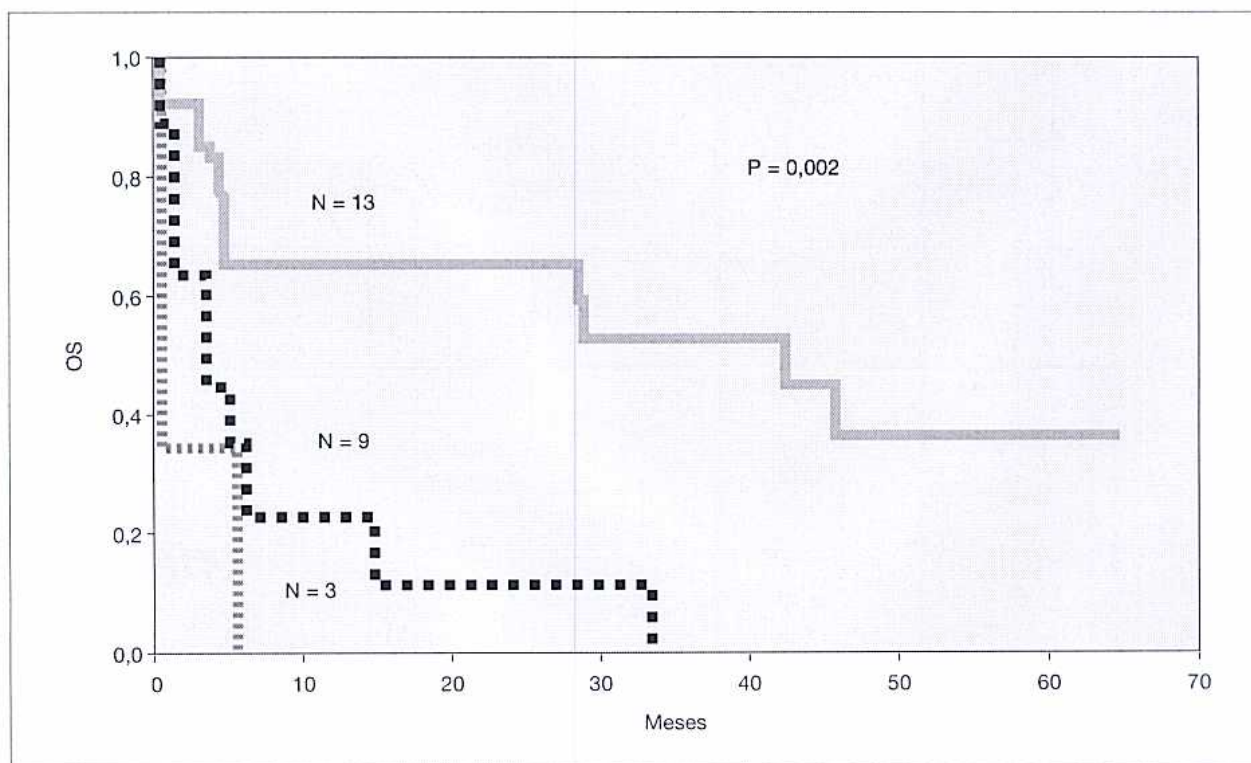


Figura 2. Probabilidad de supervivencia global en 25 pacientes tras TPH según sus parámetros de sobrecarga férrica. La línea clara representa pacientes sin alteraciones significativas de los parámetros férricos. La línea discontinua en negrita corresponde a pacientes con un solo parámetro alterado (nivel de ferritina $\geq 3.000 \mu\text{g/l}$ en el día -7 o ST $\geq 100\%$ en el día -4), y la línea a puntos representa los pacientes con ambos parámetros alterados.

Agradecimientos

Este trabajo está parcialmente financiado por las becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI-04/1120) y de la Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica (005/29/2004)

Bibliografía

1. Brissot P, Bourel M, Herry D, et al. Assessment of liver iron content in 271 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology*. 1981;80:557-65.
2. Strasser SI, Kowdley KV, Sale GE, McDonald GB. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:167-73.
3. Altes A, Remacha AF, Sarda P, Sancho FJ, Sureda A, Martino R, et al. Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:505-9.
4. Azar N, Valla D, Abdel-Samad, et al. Liver dysfunction in allogeneic bone marrow transplantation recipients. *Transplantation*. 1996;62:56-61.
5. Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Tertulien R, Van Rhee F, et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2006 Mar 13 [Epub ahead of print].
6. Gordon LJ, Brown SG, Tallman MS, et al. Sequential changes in serum iron and ferritin in patients undergoing high-dose chemotherapy and radiation with autologous bone marrow transplantation: possible implications for treatment related toxicity. *Free Radic Biol Med*. 1995;18:383-9.
7. Altes A, Remacha AF, Sarda P, Baiget M, Canals C, Sierra J. Increased transferrin saturation during stem cell transplant; a direct consequence of transitory erythropoietic arrest. *Haematologica*. In press.
8. Durken M, Nielsen P, Knobel S, et al. Nontransferrin-bound iron in serum of patients receiving bone marrow transplants. *Free Radic Biol Med*. 1997;22:1159-63.
9. Sahlstedt L, Ebeling F, Von Bonsdorff L, et al. Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001;113:836-8.
10. Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:157-62.
11. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:17-21.
12. Tomás JF, Pinilla I, García-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:649-55.
13. Kallianpur AR, May LD, Yadav M, Byrne DW, Speroff T, Dittus RS, et al. The hemochromatosis C282Y allele: a risk factor for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1155-64.
14. Hunter RL, Bennett B, Towns M, Vogler WR. Transferrin in disease II: defects in the regulation of transferrin saturation with iron contribute to susceptibility to infection. *Am J Clin Pathol*. 1984;81:748-53.
15. Von Bonsdorff L, Sahlstedt L, Ebeling F, et al. Apotransferrin administration prevents growth of *Staphylococcus epidermidis* in serum of stem cell transplant patients by binding of free iron. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;37:45-51.

16. Gaziev D, Baronciani D, Galimberti M, et al. Mucormycosis after bone marrow transplantation: report of four cases in talasemia and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:409-14.
17. Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:307-12.
18. Barton JC, Coghlan ME, Reymann MT, et al. *Vibrio vulnificus* infection in a hemodialysis patient receiving intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e63-7.
19. Lee AC, Ha SY, Yuen KY, Lau YL. *Listeria* septicemia complicating bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995;12:295-9.
20. Blei F, Puder DR. *Yersinia enterocolitica* bacteremia in a chronically transfused patient with sickle cell anemia. Case report and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1993;15:430-4.
21. Iglesias-Osma C, González-Villaron L, San Miguel JF, et al. Iron metabolism and fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Clin Pathol.* 1995;48:223-5.
22. Altes A, Remacha AF, Sarda P, Baiget M, Sureda A, Martino R. Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. Comunicación aceptada en la XLVIII Reunión Nacional de la AEHH.
23. Altes A, Remacha AF, Sureda A, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:937-9.
24. St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105:855-61.
25. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2003;361:1597-602.
26. De la Serna J, Bornstein R, García-Bueno MJ, Lahuerta-Palacios JJ. Iron depletion by phlebotomy with recombinant erythropoietin prior to allogeneic transplantation to prevent liver toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:95-7.
27. Von Bonsdorff L, Tolo H, Lindeberg E, et al. Development of a pharmaceutical apotransferrin product for iron binding therapy. *Biologicals.* 2001;29:27-37.
28. Ringden O, Remberger M, Lehmann S, et al. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:993-6.
29. Bagchi D, Prasad R, Das DK. Direct scavenging of free radicals by captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;27:52-7.