

Přetížení železem – novinky v patogenezi a léčbě

J. Čermák^{1,2}

¹ Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, zastupující ředitel prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

² Česká hematologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, předseda doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Souhrn: Nadbytek železa v organismu může vznikat v důsledku jeho nadměrného přívodu, při poruše transportu železa či při poruše jeho utilizace. V našich podmínkách jde nejčastěji o dědičnou hemochromatózu či anémii s vysokým stupněm inefektivní erythropoézy s nutností podávání opakovaných transfuzí erytrocytů (např. myelodysplastický syndrom). Klíčovým momentem v patofyziologii toxicity nadbytku železa je jeho zvýšený výdej do cirkulace. Při překročení saturace transferinu železem stoupá v plazmě množství tzv. netransferinového železa, jehož součástí, tzv. labilní plazmatické železo, je oxidačně aktivní a může iniciovat peroxidaci lipidů vedoucí k zániku buněk. V laboratorní diagnostice nadbytku železa se uplatňuje vyšetření feritinu v séru a saturace transferinu, mezi neinvazivní metody sloužící ke kvantifikaci obsahu železa v tkáních patří NMR jater a srdce. V léčbě dědičné hemochromatózy se uplatňuje kombinace erythrocytoferéz a chelatační léčby. Ta je metodou volby u anémií s přetížením železem. V současné době jsou k dispozici 3 chelatační přípravky: desferioxamine, deferiprone a deferasirox a cílem jejich podávání není jen odstranění již vzniklého přetížení železem, ale prevence jeho vzniku a toxického působení volného železa.

Klíčová slova: železo – nadbytek železa v organismu – dědičná hemochromatóza – saturace transferinu – labilní plazmatické železo – feritin v séru – chelatační léčba

Iron overload – recent advances in pathogenesis and treatment

Summary: Iron overload may result as a consequence of increased iron income or deffective iron utilization. The most common reason in our region is hereditary hemochromatosis or red blood cell transfusions dependent anemias with a high rate of ineffective erythropoiesis (eg. myelodysplastic syndrome). A key moment for the development of the toxicity caused by iron overload is increased iron release into circulation. An exceeded transferrin saturation leads to increased amount of non-transferrin bound iron in circulation and one of its components, so called labile plasmatic iron may initiate lipid peroxidation resulting in cellular destruction. Basic laboratory investigations for the diagnosis of iron overload are serum ferritin and transferrin saturation. NMR of liver or myocardium serves as a useful tool for non-invasive quantification of tissue iron. The treatment of hereditary hemochromatosis is based on combination of erythrocytopheresis and chelation therapy. Administration of iron chelators represents the treatment of choice in iron loaded anemias. Desferioxamine, deferiprone and deferasirox are the three currently available iron chelators. The aim of chelation therapy should be not only removal of increased body iron stores but also a prevention of development of iron overload and toxic effect of „free“ iron.

Key words: iron – iron overload – hereditary hemochromatosis – transferrin saturation – labile plasmatic iron – serum ferritin – chelation therapy

Úvod

K přetížení železem dochází v důsledku jeho nadměrného hromadění v organismu. Obdobně jako u nedostatku železa můžeme při rozvoji nadbytku železa rozlišovat z didaktického hlediska 3 fáze: **prelatentní**, kdy dochází k postupnému zvyšování obsahu železa v buňkách, **latentní**, kdy je již překročena zásobní kapacita buňky pro železo, ale ještě nedochází k jejímu poškození, a **manifestní** přetížení železem, které je spojeno s poškozením organismu.

Příčiny nadbytku železa v organismu

Nadbytek železa v organismu může vznikat v důsledku jeho nadměrného přívodu, při poruše transportu železa či při

poruše jeho utilizace. Základní příčiny nadbytku železa jsou shrnuty v tab. 1.

Nadměrný přívod železa může být důsledkem vrozeného defektu některého

Tab. 1. Příčiny nadbytku železa.

A. Nadměrný přívod

- dědičná hemochromatóza (mutace HH, HJV, HAMP, TRF-2, ferroportin-1 genu)
- mutace DVMT1
- zvýšená resorpce u stavů s relativním nedostatkem železa při hyperplastické erythropoéze (thalasemie a jiné dědičné hemolytické anémie, myelodysplastický syndrom)
- nadměrný parenterální přívod (thalasemie, myelodysplastický syndrom, aplastická anémie, dědičné hemolytické anémie)
- nadměrný obsah v potravě + genetické mechanismy (africká nutriční hemochromatóza)

B. Porucha transportních mechanismů

- vrozená atransferinemie
- dědičná aceruloplazminemie

C. Porucha utilizace

- dědičná sideroblastická anémie
- idiopatická získaná sideroblastická anémie (MDS-RARS)
- porfyria cutanea tarda

Tab. 2. Jednotlivé typy dědičné hemochromatózy.

1. mutace genu pro HH (HFE) protein (HH I. typ)
 - a) C282Y – cystein → tyrosin v pozici 282
 - b) H63D – histidin → asparagin v pozici 63
 - c) S65C – serin → cystein v pozici 65
2. juvenilní hemochromatóza – mutace HJV genu (HH II. A typ)
3. mutace hepcidinu – HAMP gen (HH II. B typ)
4. mutace transferinového receptoru 2 – TRF2 gen (HH III. typ)
5. mutace ferroportinu 1 – SCLIA2 gen (HH IV. typ)

z mechanismů, jež se uplatňují v regulaci příjmu a výdeje železa buňkou. Konečným důsledkem většiny těchto poruch je defektní stimulace tvorby hepcidinu, jenž představuje jeden z klíčových peptidů ovlivňujících metabolismus železa v organismu [1]. Hepcidin indukují degradaci ferroportinu-1, jenž je zodpovědný za transport železa přes buněčnou membránu extracelulárně. Nekontrolovaný výdej železa do cirkulace při deficitu hepcidinu vede na jedné straně k jeho nadbytečnému odsunu do zásobních tkání (hepatocytů, monocytů-makrofágového systému), na druhé straně vzniká jeho deficit zejména v buňkách střevní sliznice, což vede druhotně ke stimulaci resorpce železa z trávicího traktu. Při překročení vazebné kapacity transferinu pro železo pak stoupá množství tzv. netransferinového železa v plazmě, jež může velmi dobře pronikat do tkání a jehož komponentou je tzv. labilní plazmatické železo, do značné míry zodpovědné za toxické účinky nadbytku železa v organismu [2] (viz níže). Dnes se pod označení dědičná hemochromatóza vesměs zahrnuje řada defektů, jež vedou k obdobnému klinickému obrazu a které se většinou liší především rychlostí vzniku a stupněm přetížení železem, ke kterému může dojít (tab. 2). Nejdéle je známa dědičná hemochromatóza vznikající jako důsledek deficitu tzv. proteinu dědičné hemochromatózy (tzv. HH či HFE proteinu) [3], v tab. 2 jsou uvedeny nejčastější mutace genu pro HH protein, přičemž zdaleka nejčastěji bývá přítomna záměna tyrosinu za cystein v pozici 282 (C282Y), jež v homozygotní formě vede k obrazu závažného

stupně přetížení železem. HH protein vytváří spolu s transferinovým receptorem 2 a hemojuvelinem (HJV) tzv. transdukční komplex stimulující tvorbu mRNA pro hepcidin. Vzácně byly popsány mutace HJV, vedoucí k obrazu těžké hemosiderózy v časném věku (tzv. juvenilní hemochromatóza) [4] a též mutace transferinového receptoru 2. Rovněž mutace samotného genu pro hepcidin může vést k obrazu juvenilní hemochromatózy, stejně tak jako mutace genu pro ferroportin 1, které jsou spojeny se zvýšenou stabilitou mRNA či se sníženou citlivostí na hepcidin [5]. Obraz jatrní siderózy a mikrocytární anémie je přítomen při defektu proteinu DMT-1, zodpovědného za přestup železa ze střevního traktu do enterocyty a za uvolnění železa vázaného na transferin do cytoplazmy pro potřeby buňky.

U nemocných s thalasemia major a jinými dědičnými hemolytickými anemiemi a stejně tak zřejmě u nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS) se na vzniku přetížení do určité míry podílí rovněž zvýšená resorpce železa z trávicího traktu při vystupňovaných nárocích v důsledku přítomnosti hyperplastické inefektivní erytropoézy. V poslední době byly přineseny důkazy, že významnou roli v tomto procesu může opět hrát pokles syntézy hepcidinu, jenž je indukován inhibičním působením tzv. dřevového faktoru GDF 15 [6]. Tvorba tohoto faktoru je pravděpodobně stimulována tkáňovou hypoxií vznikající v důsledku anémie. U těchto onemocnění (a dále též např. u útlumu krvetvorby) se na vzniku přetížení železem většinou rovněž významně

podílí dodávání železa do organismu opakovanými krevními převody. Vezmeme-li v úvahu, že 1 TU erytrocytární masy obsahuje 200–250 mg železa a že organismus má velmi omezené možnosti, jak se zbavit dodaného železa (denní odpad Fe činí v průměru u mužů 1,3 mg, u žen 1,8–2,0 mg), může dojít k rozvoji latentního přetížení železem již po podání 20–25 TU erytrocytů [7]. V naší studii jsme pozorovali rozvoj závažného stupně přetížení železem u nemocných s časnými formami MDS, kteří dostávali více než 2 TU erytrocytů měsíčně po podání asi 60 TU v období 30–40 měsíců [8].

U tzv. africké nutriční hemochromatózy se zřejmě kromě nadbytečného příjmu železa uplatňují i určité genetické mechanismy (polymorfismus genu pro ferroportin?), poměrně vzácné defekty transportních proteinů železa (atransferinemie) či proteinů s feroxidázovou aktivitou umožňujících vazbu Fe^{3+} na transferin (aceruloplazminemie) mohou vést k těžkému stupni přetížení železem. K hromadění železa v organismu dochází při poruše jeho utilizace pro tvorbu hemu při nedostatku protoporfyrinu v důsledku defektu ALA2 syntetázy u kongenitální sideroblastické anémie. U získané sideroblastické anémie (ve většině případů jde o myelodysplastický syndrom typu refrakterní anémie s nadbytkem sideroblastů – RAS) je příčinou retence železa získaný defekt enzymatických systémů umožňujících jeho redukci na dvojmocnou formu, jež je poté využívána v dýchacím řetězci mitochondrií [9]. Přetížení železem je popisováno i u porfyria cutanea tarda.

Patofyziologie toxicity nadbytku železa

Klíčovým momentem v patofyziologii toxicity nadbytku železa je jeho zvýšený výdej do cirkulace. Při překročení saturace transferinu železem stoupá v plazmě množství tzv. netransferinového železa, část tohoto železa je vázána na albumin, část může být přítomna ve formě komplexů s citrátem a fosfátem

jako tzv. labilní plazmatické železo, jež velmi dobře proniká do tkání a je oxidačně aktivní. Výsledkem kaskády oxidačně-redukčních reakcí iniciovaných „volným“ železem je tvorba volných hydroxylových radikálů uplatňujících se v peroxidativním štěpení lipidů, což ve svém důsledku vede k poškození řady buněčných struktur a v končeném stadiu k zániku buňky účinkem hydroláz uvolněných z poškozených lysozomů [10]. Současně dochází ke zvýšené syntéze kolagenu v důsledku indukce tvorby transformačního růstového faktoru $\beta 1$ (TGF $\beta 1$). Hlavními cílovými orgány jsou při poškození nadbytkem železa játra, kde dochází k rozvoji cirhózy, srdce, kde se může rozvinout kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání, a endokrinní orgány, postižení pankreatu vede k rozvoji diabetu, důsledkem poškození gonád je hypogonadismus a neplodnost, poruchy růstu jsou důsledkem postižení epifyzy. Zvýšená pigmentace kůže vede k charakteristickému bronzovému zabarvení.

Diagnostika nadbytku železa

V diagnostice nadbytku železa se uplatňují laboratorní metody včetně molekulárně genetických vyšetření a dále řada invazivních či neinvazivních metod kvantifikujících obsah železa v tkáních, přehled diagnostických metod je uveden v tab. 3. Základními laboratorními vyšetřeními používanými k depistáži nemocných s nadbytkem železa jsou vyšetření hladiny feritinu v séru a saturace transferinu, jež je dána poměrem hladiny železa v séru a celkové vazebné kapacity transferinu pro železo. V tab. 4 jsou uvedeny hodnoty feritinu a saturace transferinu, které svědčí s velkou pravděpodobností pro přítomnost heterozygotní či homozygotní formy dědičné hemochromatózy a jejichž přítomnost je indikací pro molekulárně genetické vyšetření HH genu. V poslední době doporučuje Evropská pracovní skupina pro dědičnou hemochromatózu jako dostačující screeningové vyšetření pro odhalení možné dědičné hemochromatózy vyšetření sa-

Tab. 3. Metody uplatňující se v diagnostice nadbytku železa.

A. Laboratorní metody

- hladina feritinu v séru
- saturace transferinu
- stanovení netransferinového a „volného“ plazmatického železa
- stanovení hepcidinu

B. Kvantifikace obsahu železa v orgánech

- invazivní metody: jaterní biopsie
sternální punkce a trepanobiopsie (semikvantitativní stanovení)
- neinvazivní metody: nukleární magnetická rezonance jater a srdce
magnetická susceptibilita jater (SQUID)

C. Molekulárně genetické metody

- vyšetření HH genu
- vyšetření mutací mitochondriální DNA (sideroblastické anémie)

Tab. 4. Screeningová diagnostika dědičné hemochromatózy.

A. Vyšetření zásob železa

• heterozygoti	feritin v séru:	muži > 300 $\mu\text{g/l}$ ženy > 250 $\mu\text{g/l}$
	saturace transferinu:	muži > 50–55 % ženy > 45–50 %
• homozygoti	feritin v séru:	muži > 400–500 $\mu\text{g/l}$ ženy > 300–400 $\mu\text{g/l}$
	saturace transferinu:	muži > 60–65 % ženy > 55–60 %

B. Molekulárně genetické vyšetření

Při zjištění výše uvedených hodnot.

turace transferinu, kdy při hodnotách vyšších než 50–55 % u mužů a 45–50 % u žen má být provedeno molekulárně genetické vyšetření HH genu [11]. U nemocných s thalasemií či MDS se orientujeme především podle výše hladiny feritinu v séru a neinvazivních metod kvantifikujících obsah železa v tkáních [12]. Vyšetření hladiny labilního plazmatického železa je stále do značné míry vázáno na klinické studie.

Pro kvantifikaci orgánových zásob železa je stále nejspolehlivější metodou jaterní biopsie se stanovením obsahu železa v sušině jaterní tkáně. Vyšetření železa v bioptickém vzorku kostní dřeně dává jen semikvantitativní obraz. Vzhledem k tomu, že jaterní biopsie je spojena s určitým rizikem zejména u nemocných s MDS a trombocytopenií, byly hledány neinvazivní metody, jejichž výsledek by co nej přesněji koreloval s výsledky jaterní biopsie.

U nemocných s β thalasemií a masivním přetížením železem byla popsána korelace obsahu železa v játrech s hladinou feritinu v séru [13], u nemocných s MDS nebyla tato korelace jednoznačně potvrzena. Nejcitlivější neinvazivní metodou korelující s nálezy při jaterní biopsii se ukázalo být vyšetření tzv. magnetické susceptibility jater. Vyšetření však vyžaduje velmi nákladné přístrojové vybavení, a je proto ve světě dostupné jen na několika pracovištích. V posledních letech se dává přednost měření nukleární magnetické rezonance jater pomocí tzv. R2 metody využívající měření transversálního relaxačního času jaterní tkáně, u thalasemických nemocných byla i u této metody prokázána dobrá korelace s nálezy získanými při jaterní biopsii [14]. Vzhledem k tomu, že myokard je kritickým orgánem při rozvoji přetížení železem, byla i zde hledána optimální

Tab. 5. Srovnání jednotlivých chelatačních přípravků.

Vlastnost	Desferioxamine	Deferiprone	Deferasirox
dávka (mg/kg/den)	25–60	75	20–30
cesta	s.c., i.v. (8–12 hod, 5 dní v týdnu)	per os 3krát denně	per os 1krát denně
poločas	20–30 min	3–4 hod	8–16 hod
vyučování	moč, stolice	moč	stolice
nejčastější vedlejší účinky	lokální reakce, zrak, sluch, retardace růstu, anafylaxe	GIT obtíže, agranulocytóza/ neutropenie, artralgie, zvýšení jaterních testů	GIT obtíže, vyrážka, zvýšení hodnot kreatininu, zvýšení jaterních testů, zrak, sluch

neinvasivní metoda, jež by spolehlivě odhalila rozvíjející se nadbytek železa v srdci. Na základě korelace s obsahem železa v myokardu při endomyokardiální biopsii bylo do praxe zavedeno vyšetření nukleární magnetické rezonance myokardu pomocí tzv. T2* metody [15]. Zkrácení relaxačního času srdečních chlopní pod 20 ms může svědčit pro přetížení myokardu železem, zkrácení pod 10 ms bývá u thalasemických nemocných spojeno s významným poklesem ejekční frakce levé komory.

Léčba přetížení železem

V současné době se mění náhled na indikaci a cíle chelatační léčby. Namísto odstraňování již přítomného nadbytečného železa je kladen důraz na včasné zahájení chelatace a prevenci hromadění železa v tkáních a minimalizaci účinku potenciálně toxického volného železa. U dědičné hemochromatózy zůstává základní léčebnou metodou provádění venepunkcí, resp. erythrocytoferéz. V počátečním stadiu jsou většinou prováděny 1krát týdně za účelem urychlené mobilizace nadbytečného železa pro erytropoézu, udržovací léčba je individuální dle hodnot krevního obrazu a snášenlivosti opakovaných feréz, optimální léčba by měla vést k udržování hladiny feritinu v séru pod 50 µg/l. Při nedostatečném efektu erythrocytoferéz je třeba tuto léčbu kombinovat s podáváním chelátorů.

U anemických nemocných se známky přetížení železem nelze provádět erythrocytoferézy a základem léčby je podávání chelátorů. V současné době

jsou na našem trhu dostupné 3 chelatační přípravky, jejich charakteristika je uvedena v tab. 5. Desferioxamine (Desferal®, Novartis Pharma AG, Švýcarsko) je nejdéle užívaným chelátorem, ale vzhledem k jeho malé resorpci ze střeva a krátkému plazmatickému poločasu je nutné kontinuální parenterální podávání, což je spojeno s řadou potenciálních nevýhod pro nemocné. Desferal je dnes podáván většinou v 12–16hodinové kontinuální infuzi s.c. či i.v. pomocí přenosné pumpy, v preventivním podávání v dávkách od 2 g/den, terapeutická dávka je výrazně vyšší a dle iniciální hladiny feritinu činí 3–8 g/denně. Desferioxamine je stále indikován jako lék první řady k odstranění nadbytečného železa u nemocných s anémií závislou na podávání transfuzí [16]. Železo je při podávání Desferalu vylučováno močí a částečně i stolicí, k vedlejším účinkům patří především možný vznik anafylaktické reakce. Vzhledem k potížím spojeným s aplikací desferoxaminu jsou již po více než 30 let vyvíjeny perorální chelatační látky. Prvým komerčně dostupným perorálním chelátorem na našem trhu byl deferiprone (Ferriprox®, Apotex Europe Ltd, Velká Británie). Dle charakteristiky přípravku udané výrobcem je Ferriprox indikován jako lék druhé řady k léčbě přetížení železem u nemocných s β thalasemií, u nichž je léčba Desferalem kontraindikována či nedostatečná. Preventivní dávka přípravku činí 50 mg/kg/den, terapeutická dávka je v rozmezí 75–100 mg/kg/den. Vzhledem k tomu, že poločas deferipronu je 3–4 hod, je nutno denní dávku rozdělit

na 3 dílčí dávky, železo je při podávání deferipronu vylučováno močí. Deferiprone se ukázal být efektivní u nemocných s β thalasemií, zejména byl prokázán jeho příznivý účinek na odstranění depot železa z myokardu, což bylo spojeno se signifikantním zlepšením ejekční frakce levé srdeční komory [17]. Nežádoucím vedlejším účinkem bývají zažívací obtíže spojené s podáváním přípravku, což mnohdy limituje zvyšování dávek na efektivní hodnoty. Nejzávažnějším popsaným nepříznivým efektem při léčbě deferipronem je agranulocytóza, její incidence je 1–4% a zpravidla je reverzibilní po vysazení léku a nasazení granulocytárního růstového faktoru. U thalasemických nemocných s těžkým stupněm přetížení železem se ukazuje jako výhodné současné podávání desferioxaminu, jenž působí na extracelulárně lokalizované železo, a deferipronu, jenž velmi dobře proniká intracelulárně.

Deferasirox (Exjade®, Novartis Pharma AG, Švýcarsko) je nejnovějším perorálním chelátorem na trhu, dle udání výrobce je deferasirox indikován k léčbě chronického přetížení železem u nemocných s anémií závislou na podávání transfuzí u dospělých a dětí starších 2 let. Má poměrně dlouhý poločas (8–16 hod), což umožňuje podávání v 1 denní dávce, železo je po podání deferasiroxu vylučováno stolicí. V našem regionu jsou k léčbě indikováni zejména nemocní s časnými formami MDS bez nadbytku blastů, aplastickou anémií a paroxysmální noční hemoglobinurií, preventivní dávka činí 10–20 mg/kg/den, terapeutická dávka

je 30 mg/den, dávky jsou modifikovány dle hladiny feritinu v séru a stupně dependence na transfuzích. Mezi nežádoucí účinky patří gastrointestinální obtíže, jež mohou být limitující pro podávání léku, vzestup hladiny kreatininu, jenž se většinou stabilizuje po redukci dávky léku a alergické kožní reakce. U nemocných s MDS a těžkým stupněm přetížení železem vedlo ve studiích dlouhodobé podávání deferasi-roxu k signifikantnímu poklesu hladiny feritinu v séru, k redukci orgánových zásob železa a k normalizaci hodnot labilního plazmatického železa [18]. Nejnovější výsledky ukazují, že u nemocných s MDS může včasná a řádná chelatační léčba ovlivnit i délku přežití nemocných a možná i incidenci transformace do leukemie [19]. Proto je u polytransfundovaných anemických nemocných dnes kladen velký důraz na prevenci rozvoje závažného stupně přetížení železem a je doporučováno začít s chelatací již při hodnotách feritinu v séru 1 000–1 200 µg/l a po podání asi 20–25 TU erytrocytární masy [20].

Literatura

1. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 251–254.
2. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G et al. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 277–287.
3. Ajioka RS, Kushner JP. Hereditary hemochromatosis. *Semin Hematol* 2002; 39: 235–241.
4. Camaschella C, Roetto A, De Gobbi M. Juvenile hemochromatosis. *Semin Hematol* 2002; 39: 242–248.
5. Ponka P. Rare causes of hereditary iron overload. *Semin Hematol* 2002; 39: 249–262.
6. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica* 2006; 91: 727–732.
7. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115: 239–252.
8. Čermák J, Kačírková P, Mikulenkova D et al. A prognostic impact of transfusion dependency on survival of patients with early myelodysplastic syndrome. *Blood Reviews* 2007; 21: S78.
9. Gattermann N. From sideroblastic anemia to the role of mitochondrial DNA mutations in myelodysplastic syndromes. *Lek Res* 2000; 24: 141–151.
10. Gutteridge JM, Halliwell B. Iron toxicity and oxygen radicals. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 195–256.
11. Robson KJH, Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ et al. Diagnosis and management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene: a European experience. *Br J Haematol* 2000; 108: 31–39.
12. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998; 83: 447–455.
13. Taher A, Nathan D, Porter J. Evaluation of iron levels to avoid the clinical sequelae of iron overload. *Semin Hematol* 2007; 44: S2–S6.
14. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusom W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855–861.
15. Mavrogeni SI, Markussis V, Kaklamanis L et al. A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol* 2005; 75: 241–247.
16. Hershko CM, Link GM, Konijn AM et al. Iron chelation therapy. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 110–116.
17. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998; 339: 417–423.
18. List AF, Baer MR, Steensma D et al. Iron chelation with deferasirox (Exjade®) improves iron burden in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2008; 112: 236. Abstract 634.
19. Sanz G, Nomdedeu B, Sach H et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008; 112: 238. Abstract 640.
20. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88: 24–29.

doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
www.uhkt.cz
e-mail: cermak@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 4. 5. 2009

www.urologickelisty.cz