

Nové poznatky v patogenezi a léčbě stavů se změněnými zásobami železa

doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

V posledních dvaceti letech byla publikována řada poznatků objasňujících mechanismy uplatňující se v patogenezi nedostatku a nadbytku železa. Byl popsán mechanismus regulace obsahu Fe v buňce cestou působení volného cytoplazmatického Fe na syntézu proteinů uplatňujících se v metabolismu železa cestou vazby regulačního proteinu (IRP) na odpovídající strukturu RNA (IRE). Dále byl popsán hepcidin, základní hormon uplatňující se v regulaci výdeje Fe do cirkulace. V léčbě nedostatku železa je stále základním přístupem podávání přípravků železa, v současné době je diskutována indikace podávání Fe při léčbě některých typů anémie při chronickém onemocnění, zejména v kombinaci s erythropoetinem. Velký pokrok v léčbě nadbytku železa znamenají perorální chelatační přípravky. V současné době je tendence přechodu od léčby přetížení Fe k profylaxi jeho vzniku u stavů s dlouhodobým nadměrným přívodem Fe.

Klíčová slova: nadbytek železa, nedostatek železa, patogeneze, léčba.

New insights in pathogenesis and treatment of iron deficiency nad iron overload

New mechanisms involved in pathogenesis of iron deficiency nad iron overload has been reported within past twenty years. A regulation of intracellular iron level caused by control of synthesis of proteins involved in iron metabolism by labile free cytoplasmic iron via binding of IRP on mRNA IRE has been described. Hepcidin represents an essential regulator of iron output from cells to circulation. Substitution of iron still represents the main treatment approach to patients with iron deficiency. A concomitant administration od iron in patients with anemia of chronic disease treated with erythropoetin has been recently discussed. New oral iron chelators represent a significant improvement in the treatment of iron overload and their administration enabled a switch from the treatment to effective prophylaxis of iron overload.

Key words: iron overload, iron deficiency, pathogenesis, treatment.

Interní Med. 2012; 14(12): 461–464

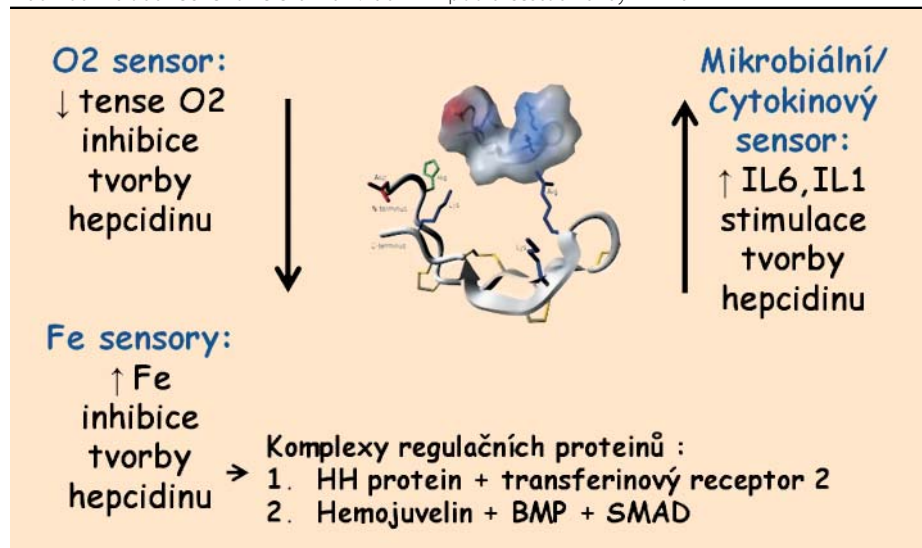
Nové poznatky v patogenezi metabolismu železa

Pro lidský organismus může být nebezpečný jak nedostatek, tak nadbytek železa. Nadbytek železa může dokonce vést k daleko závažnějším důsledkům než sideropenie. V posledních 20 letech byly přineseny zásadní poznatky týkající se regulace metabolismu železa a tím se ozřejmila řada patogenetických mechanismů uplatňujících se u stavů se změněnými zásobami železa. Na přelomu 80. a 90. let minulého století byl popsán mechanismus, jakým se samotné železo podílí na regulaci objemu železa, které je přijímáno buňkou, a jaká část tohoto množství je ukládána do zásobní formy a kolik železa je k dispozici pro metabolické pochody. V nepřepisované části mRNA pro tvorbu řady proteinů uplatňujících se v metabolismu železa byla popsána konstantní sekvence nukleotidů nazvaná IRE (iron regulatory element – okresek regulovaný železem), na níž se váže tzv. IRP 1 či IRP 2 (iron responsive proteins – proteiny odpovídající na železo), vazba proteinu na regulační úsek na RNA je závislá na cytoplazmatické hladině železa v tzv. labilním poolu, vazba je pevná jen při jeho nízké hladině, při stoupající hladině Fe se vytváří kubická struktura obsahující Fe-S,

která vazbě brání (1). Přítomnost komplexu IRE s navázaným IRP v iniciální nepřepisované 5. oblasti mRNA blokuje iniciaci translace. Tímto způsobem je tlumena syntéza feritinu (zásobního proteinu pro Fe), ferroportinu (proteinu zodpovědného za transport Fe extracelulárně) či δ aminolevulát syntetázy (klíčového enzymu pro tvorbu hemu) při nedostatku Fe v organi-

smu. Naopak, přítomnost komplexu IRE/IRP v koncové 3. nepřepisované oblasti mRNA zvyšuje stabilitu RNA a tím stimuluje translaci. Takto je zvyšována tvorba transferinového receptoru (zodpovědného za přívod Fe do buňky) a divalentního transportéru kovů 1 (DMT 1, jenž přenáší Fe do nitra buňky ze střeva a rovněž transportuje do cytoplazmy Fe uvolněné z vazby

Obrázek 1. Schéma regulace tvorby feritinu, transferinového receptoru, ferroportinu a DMT-1 hladinou nitrobuněčného železa v tzv. labilním poolu cestou vazby IRP na IRE



na transferinový receptor) při nedostatku Fe. Při nadbytku Fe naopak stoupá tvorba feritinu a feroportinu a snižuje se syntéza transferinového receptoru a DMT 1 (2, 3) (obrázek 1).

V roce 2000 byl objeven hepcidin, polypeptid syntetizovaný v játrech, jenž hraje klíčovou úlohu v regulaci metabolismu železa. Úlohou hepcidinu je degradace feroportinu-1, jenž zprostředkovává přenos Fe extracelulárně, důsledkem stoupající hladiny hepcidinu je tedy snížení výdeje Fe z buňky. Na regulaci tvorby hepcidinu se podílí řada faktorů, tzv. protein dědičné hemochromatózy (HH či HFE protein) se váže v buňce na transferinový receptor kompetitivně s Fe uvolněným z transferinu, volný HFE protein se váže transferinovým receptorem 2 a tento komplex indukuje tvorbu hepcidinu, tímto způsobem je citlivě regulován výdej železa z monocyto-makrofágového systému do cirkulace a druhotně resorpce Fe ze střeva při stoupající intracelulární hladině Fe. Obdobně stimuluje tvorbu hepcidinu hemojuvelin a též zvýšená hladina některých cytokinů (IL-1, IL-6) při zánětu, jedná se o starý fylogenetický proces s cílem snížit obsah potenciálně toxického železa v plazmě a nabídku snížení nabídky Fe pro mikroorganismy a nádorové buňky, tento mechanismus je základním patogenetickým momentem při rozvoji anémie při chronickém onemocnění. Anémie s hypoxií a vystupňovaná erytropoéza naopak tlumí tvorbu hepcidinu, cílem je zvýšení výdeje Fe do cirkulace za účelem přesunu do funkčního poolu v kostní dřeni. Tento moment se spolupodílí na rozvoji přetížení železem u některých anémií s vystupňovanou inefektivní erytropoé-

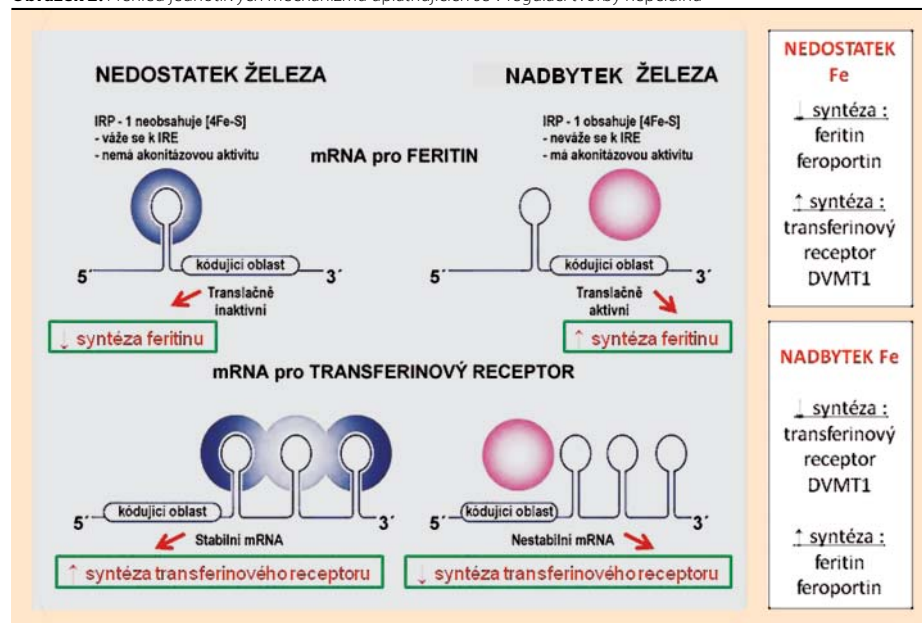
zou (thalasémie, myelodysplastický syndrom) (obrázek 2) (4).

Příčiny nedostatku železa jsou obecně známy, nejčastěji jde o jeho nadměrné ztráty z organismu (gynekologické ztráty, ztráty z GIT, ztráty močí, arteficiálně u dárců krve), méně často o snížený přívod (u nás většinou při poruše resorpce, vzácně nedostatkem v potravě), relativní nedostatek Fe se může rozvinout při jeho zvýšené potřebě (těhotenství, růst). V poslední době byl blíže charakterizován defekt metabolismu Fe u některých nemocných s hypochromní mikrocytární anémií nereagující na přívod Fe (tzv. IRIDIA – iron resistant iron deficiency anemia). U těchto pacientů byl popsán defekt tzv. matriptázy-2 (TMPRSS6). Tento enzym proteolyticky štěpí hemojuvelin, čímž umožňuje aktivaci jedné ze signálních drah tlumících tvorbu hepcidinu. Defekt matriptázy-2 je proto spojen se zvýšenou hladinou hepcidinu, s retencí Fe v buňkách a druhotně se sníženou resorcí Fe (5). Ke kom-
supenci Fe s jeho následným nedostatkem může vést i infekce *Helicobacter pylori*.

Nadměrný přívod železa může být důsledkem vrozeného defektu některého z mechanismů, jež se uplatňují v regulaci příjmu a výdeje železa buňkou. Konečným důsledkem většiny těchto poruch je defektní stimulace tvorby hepcidinu. Nekontrolovaný výdej železa do cirkulace při deficitu hepcidinu vede na jedné straně k jeho nadbytečnému odsunu do zásobních tkání (hepatocytů, monocyto-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. Dnes se pod označení dědičná hemochromatóza 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 (6). Nejdéle je známa dědičná hemochromatóza vznikající jako důsledek deficitu HH (HFE) proteinu dědičné hemochromatózy. Vzácně byly popsány mutace hemojuvelinu, vedoucí k obrazu těžké hemosiderózy v časném věku (tzv. juvenilní hemochromatóza) a též mutace transferinového receptoru 2. Rovněž mutace samotného genu pro hepcidin může vést k obrazu juvenilní hemochromatózy, stejně tak jako mutace genu pro feroportin 1, které jsou spojeny se zvýšenou stabilitou mRNA, či se sníženou citlivostí na hepcidin. Obraz jaterní siderózy a mikrocytární anémie je přítomen při defektu proteinu DMT-1. U nemocných s thalasemia major a jinými dědičnými hemolytickými anémiemi a stejně tak zřejmě u nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS) se na vzniku přetížení železem do určité míry podílí rovněž zvýšená resorpce železa z trávicího traktu při vystupňovaných nárocích v důsledku, přítomnosti hyperplastické inefektivní erytropoézy a rovněž snížená syntéza hepcidinu (viz výše). 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 dodaného železa zbavit (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. 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 prsténčitých sideroblastů – RARS) je příčinou retence železa získaný defekt enzymatických systémů umožňujících jeho redukci na dvojmocnou formu, jež je poté využívána v dýchacím řetězci mitochondrií.

Obrázek 2. Přehled jednotlivých mechanismů uplatňujících se v regulaci tvorby hepcidinu



Přetížení železem je popisováno i u porfyria cutanea tarda.

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 redoxních 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 končném stádiu k zániku buňky účinkem hydroláz uvolněných z poškozených lyzozomů (7). 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 cirhozy, 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.

Léčba nedostatku železa

Základem léčby sideropenie je odstranění vyvolávající příčiny. Substituce přípravky železa by při správně vedené léčbě měla umožnit vzestup hodnot hemoglobinu o 2 g/l denně. To vyžaduje, aby ze střeva bylo vstřebáno cca 50–60 mg Fe denně, což u současných přípravků železa umožňujících zlepšení resorpce postupným uvolňováním Fe z tablety představuje dodání cca 100–200 mg elementárního Fe denně. V tabulce 1 je uveden přehled nejčastěji užívaných přípravků železa, podávání kombinovaných přípravků s vitaminy B řady má význam pouze při prokázaném společném deficitu (např. při zhoršení resorpce z GIT) či profylakticky v těhotenství. Porucha resorpce Fe ze střeva je dnes jedinou jednoznačnou indikací pro parenterální podávání železa. V poslední době je doporučováno podávání přípravků železa u některých forem anémie při chronickém onemocnění (ACD) (8). Samotné onemocnění může vést ke ztrátám železa v důsledku krvácení z GIT či z ledvin, kromě toho může chronické onemocnění cestou zvýšené sekrece cytokinů stimulovat tvorbu hepcidinu a vést k retenci Fe

v zásobní formě v monocyto-makrofágovém systému. Jak již bylo uvedeno výše, snížený výdej do cirkulace představuje u ACD určitý obranný mechanismus, a proto je třeba Fe do organismu dodat pouze při jeho prokázaném skutečném deficitu. Hladina feritinu bývá u ACD nespécificky zvýšena díky retenci Fe v monocyto-makrofágovém systému, a proto má pro detekci přítomnosti deficitu Fe u ACD malý význam. Citlivějším ukazatelem je vyšetření hladiny cirkulujících transferinových receptorů (CTFR), její zvýšení odráží zvýšenou syntézu transferinového receptoru v buňce při nedostatku可利用ného železa (viz výše popsané regulační mechanismy). Ještě přesnějším je stanovení poměru hladiny hepcidinu v séru může svědčit pro převahu distribučních změn, zatím se však toto vyšetření rutinně neprovádí. Kombinace podávání rekombinantního erythropoetinu (rHuEPO) s i.v. přípravky železa je doporučována při léčbě chronické renální insuficience, kde se kromě možných ztrát Fe močí předpokládá progredující deficit可利用ného železa v důsledku jeho retence v zásobárnách při současně zvýšených nárocích na jeho dodávku pro erythropoetinem stimulovanou krvetvorbu (9). Výsledky některých studií však ukazují, že i podávání samotného rHuEPO může mít mobilizační účinek na zásobní Fe u nemocných s anémií při chronické renální

insuficienci (10), současná doporučení pro podávání rHuEPO uvádějí jako indikaci pro současně nasazení přípravků Fe hodnoty feritinu v séru mezi 100–150 $\mu\text{g/l}$, sami jsme pozorovali efekt podávání přípravků Fe u nemocných s chronickou renální insuficiencí léčených rHuEPO při hodnotách hladiny feritinu v séru mezi 50–80 $\mu\text{g/l}$ (10). Vyšetření doporučovaná k odhalení skutečného deficitu Fe u ACD jsou shrnuta v tabulce 2.

Léčba nadbytku železa

Léčba nadbytku železa v organismu prodělala v posledních 10 letech zásadní obrát díky zavedení perorálních chelátorů do klinické praxe. V současné době vidíme přechod od málo efektivního léčebného parenterálního podávání deferioxaminu k efektivní léčbě a profylaxi přetížení železem právě pomocí perorálních chelatačních látek. U dědičné hemochromatózy zůstává základní léčebnou metodou provádění venepunkcí, resp. erythrocytaferéz, jež jsou pro nemocného efektivnější a šetrnější, ale finančně náročnější. V počátečním stádiu jsou většinou výkony prováděny 1x týdně za účelem urychlené mobilizace nadbytečného železa pro erythropoézu, udržovací léčba je individuální dle hodnot krevního obrazu a snášenlivosti opakovaných aferéz, optimální léčba by měla vést k udržování hladiny feritinu v séru pod 50

Tabulka 1. Přípravky používané v léčbě nedostatku železa

Název (výrobce)	léková forma	složení	obsah látky v lékové formě
Aktiferrin (Rathiofarm, SRN)	cps.	síran železnatý, serin	34,5 mg
Aktiferrin (Rathiofarm, SRN)	sir.	síran železnatý, serin	6,8 mg/ml
Aktiferrin (Rathiofarm, SRN)	gtt.	síran železnatý, serin	9,3 mg/ml
Ferlecit (Nattermann, SRN)	inj.	komplex Fe^{3+} s glukonátem sodným	62,5 mg
Ferinject (Vifor, Francie)	inj.	komplex Fe^{3+} s glukonátem sodným	500 mg
Venofer (Vifor, Francie)	inj.	komplex Fe^{3+} s glukonátem sodným	100 mg
Aktiferrin comp. (Rathiofarm, SRN)	cps.	síran železnatý, serin, Ac. folicum, B_{12}	34,5 mg
Ferro-folgamma (Worwag, SRN)	cps.	síran železnatý, Ac. folicum, B_{12}	100 mg
Maltofer (Vifor, Švýcarsko)	sir.	komplex Fe^{3+} s polymaltózou	10 mg/ml
Maltofer (Vifor, Švýcarsko)	gtt.	komplex Fe^{3+} s polymaltózou	50 mg/ml
Sorbifer durules (Egis, Maďarsko)	tab	síran železnatý, kyselina askorbová	100 mg
Tardyferon (Robapharm, Švýcarsko)	drg	síran železnatý, mukoproteáza	80 mg

Tabulka 2. Vyšetření používaná k zjištění přítomnosti skutečného deficitu železa u anémie při chronickém onemocnění

Index cTFR/logFERITIN			
cTFR/logFERITIN > 2 + feritin v séru < 30 $\mu\text{g/l}$	je přítomen absolutní deficit Fe	podávání Fe je vhodné	
cTFR/logFERITIN < 2 + feritin v séru $\geq 30 \mu\text{g/l}$	je přítomen relativní deficit Fe	podávání Fe je možné	
cTFR/logFERITIN < 1 + feritin v séru $\geq 30 \mu\text{g/l}$	není přítomen deficit Fe	podávání Fe není vhodné	

Tabulka 3. Charakteristika jednotlivých komerčně dostupných chelatačních přípravků

Parametr	Desferioxamine	Deferiprone	Deferasirox
Dávka (mg/kg/den)	25–60	75	20–30
Cesta podání	s.c., i.v. (8–12 hodin, 5 dní v týdnu)	Per os 3× denně	Per os 1× denně
Poločas	20–30 minut	3–4 hodiny	8–16 hodin
Vylučování	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

µg/l. Při nedostatečném efektu erythrocytoferézy je třeba tuto léčbu kombinovat s podáváním chelátorů, event. s podáváním erythropoetinu k stabilizaci určitých hodnot Hb, aby mohl být dodržen pravidelný venepunkční režim.

U anemických nemocných se známkami 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 tabulce 3. 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 2g/den, terapeutická dávka je výrazně vyšší a dle iniciální hladiny feritinu činí 3–8 g/denně. Železo je při podávání Desferalu vylučováno močí a částečně i stolicí, k vedlejším účinkům patří především možný vznik anafylaktické reakce. Vzhledem k potíží 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 (11). 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 hodiny, je nutno denní dávku rozdělit na 3 dílčí dávky, železo je při podávání deferipronu vylučováno močí. Deferiprone se ukázal být efektivní u nemocných s beta-thalasemií, zejména byl prokázán jeho příznivý účinek na odstranění depot železa z myokardu, což bylo spojeno se signifikantním zlepšením ejekční frakce levé srdeční komory

(12). Nežádoucím vedlejším účinkem bývají zažívací obtíže spojené s podáváním přípravku, což mnohdy limituje zvyšování dávek na efektivní hodnoty. Nejzávažnějším popsáním 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 hodin), což umožňuje podávání v 1 denní dávce, železo je po podání deferasiroxu vylučováno stolicí. V našem regionu jsou k léčbě indikovány zejména nemocní s časnými formami MDS s nízkým rizikem 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 deferasiroxu k signifikantnímu poklesu hladiny feritinu v séru, k redukci orgánových zásob železa a k normalizaci hodnot labilního plazmatického železa (13). Nejnovější výsledky ukazují na to, že efektivní chelatace může mít u části nemocných příznivý efekt i na hodnoty Hb i dalších parametrů krevního obrazu (14). Významné je i pozorování, že u nemocných s MDS může včasná a řádná chelatační léčba ovlivnit i délku

přežití nemocných a možná i incidenci transformace do leukémie (15). Proto je u polytransfuzovaných 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 cca 20–25 TU erytrocytární masy (16).

Literatura

1. Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nature Chemical Biology* 2006; 2: 406–414.
2. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*. 2000; 96: 4020–4027.
3. Eisenstein RS, Blemings KP. Iron Regulatory Proteins, Iron Responsive Elements and Iron Homeostasis. *J. Nutr.* 1998; 128: 2295–2298.
4. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783–788.
5. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106: 3710–3717.
6. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 290: G199–G203.
7. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianculli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Practice & Res Clin Haematol* 2005; 18: 277–287.
8. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews* 2010; 24: 30–47.
9. Davis SL, Littlewood TJ. The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Reviews* 2012; 26: 65–71.
10. Čermák J, Gregora E, Lachmanová J, Brabec V. Sledování zásob železa u nemocných s chronickým selháním ledvin léčených rekombinantním lidským erythropoetinem. *Vnitř. Lék.* 1994; 40: 174–178.
11. Hershko K, Link G, Konijn AM, Cabantchik ZI. Iron chelation therapy. *Curr Haematol Rep* 2005; 4: 110–116.
12. 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.
13. 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.
14. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M et al. Hematologic responses in myelodysplastic syndromes (MDS) patients treated with deferasirox. An EPIC post-hoc analysis using international working group (IWG) 2006 criteria. *Blood* 2011; 118: 661.
15. Sanz G, Nomdedeu B, Sach, et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008; 112: 238.
16. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation in patients with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2008; 88: 24–29.

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2012

doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze,

U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

cermak@uhkt.cz