

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Czech and Slovak
Pediatrics

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ



Jan Zrzavý: Krucemburk, 1920



INDEXACE

EMBASE/Excerpta Medica,
Chemical Abstracts
EBSCO – Academic Search
Complete

Bibliographia medica
Čechoslovaca, SCOPUS
Seznam recenzovaných
neimpaktovaných periodik
Rada pro výzkum,
vývoj a inovace

5

2022
ročník 77



ISSN 0069-2328

První lék schválený k terapii symptomatických inoperabilních plexiformních neurofibromů (PN) u neurofibromatózy typu 1 (NF1) u dětí od 3 let a dospívajících^{1,2}



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Koselugo 10 mg tvrdé tobolky, Koselugo 25 mg tvrdé tobolky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje selumetinibum 10 mg nebo 25 mg (jako selumetinibi sulfas). **Terapeutické indikace:** Přípravek Koselugo je v monoterapii indikován k léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Koselugo musí být zahájena lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou pacientů s nádory souvisejícími s NF1. Doporučená dávka přípravku Koselugo je 25 mg/m² plochy tělesného povrchu (BSA) užívaná perorálně dvakrát denně (přibližně každých 12 hodin). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na selumetinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těžká porucha funkce jater (viz body 4.2 a 5.2). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) - Před zahájením léčby má být LVEF vyhodnoceno echokardiogramem, aby se stanovily výchozí hodnoty. Před zahájením léčby selumetinibem mají mít pacienti ejekční frakci nad institucionální LLN. Oční toxicita - Pacienti je třeba poučit, aby hlásili jakékoli nové poruchy zraku. U pediatrických pacientů užívajících selumetinib bylo jako nežádoucí účinek hlášeno rozmazané vidění. V souladu s klinickou praxí se doporučuje oftalmologické zhodnocení před zahájením léčby a kdykoli pacient hlásí nové poruchy zraku. Abnormality jaterních testů - U selumetinibu se mohou objevit abnormality laboratorních hodnot jaterních testů, zejména zvýšení AST a ALT. Abnormality jaterních testů je třeba léčit přerušením dávky, snížením dávky nebo ukončením léčby. Suplementace vitamínu E - Pacienti mají být poučeni, aby neužívali žádný doplňkový vitamin E. Přípravek Koselugo 10 mg tobolky obsahují 32 mg vitamínu E jako pomocnou látku. Nebezpečí udušení - Selumetinib je dostupný ve formě tobolek, které se musí polykat celé. Někteří pacienti, zejména děti do 6 let, mohou být vystaveni riziku udušení tobolekou z důvodu vývojových, anatomických nebo psychologických. **Interakce:** Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace selumetinibu – silné/středně silné inhibitory CYP3A4 (např. itraconazol, erytromycin, ketokonazol, grapefruitový džus, klaritromycin), silné inhibitory CYP2C19/CYP2D6 (fluoxetin). Léčivé látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace selumetinibu – silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, třezalka tečkovaná). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby přípravkem Koselugo zabránily otěhotnění. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provést těhotenský test. Údaje o podávání selumetinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Pokud pacientka nebo partnerka pacienta mužského pohlaví, která(ý) užívá přípravek Koselugo, otěhotní, má být poučena o možném riziku pro plod.). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, proto má být kojení během léčby přípravkem Koselugo přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Koselugo může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby selumetinibem byla hlášena únava, astenie a poruchy zraku a pacienti, u kterých se tyto příznaky objeví, mají při řízení nebo obsluze strojů postupovat opatrně. **Nežádoucí účinky:** V pediatrickém souboru (n = 74; zahrnuje 50 pacientů z pilotního souboru dat studie SPRINT fáze II stratum 1 a 24 pacientů z podpůrného souboru dat studie SPRINT fáze I) byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně (výskyt ≥ 45 %) zvracení (82 %), vyrážka (80 %), zvýšená kreatinofosfokináza v krvi (76 %), průjem (77 %), nauzea (73 %), astenické příhody (59 %), suchá kůže (58 %), horečka (57 %), akneformní vyrážka (54 %), hypalbuminémie (50 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (50 %) a paronychie (45 %). Přerušování podávání a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo hlášeno u 78 %, respektive 32 % pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k úpravě dávky (přerušování dávky nebo snížení dávky) selumetinibu byly zvracení (26 %), paronychie (16 %), průjem (15 %) a nauzea (11 %). Trvalé vysazení z důvodu nežádoucích účinků bylo hlášeno u 12 % pacientů. Byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky: průjem (3 %), anémie (3 %), horečka (3 %), zvýšení CPK v krvi (3 %), zvýšení kreatininu v krvi (1 %). Velmi časté nežádoucí účinky – zvracení (82 %), průjem (77 %), nauzea (73 %), stomatitida (38 %), vyrážka (80 %), paronychie (45 %), suchá kůže (58 %), akneformní vyrážka (54 %), změny vlasů (39 %), horečka (57 %), periferní otok (12 %), astenické příhody (59 %), zvýšené CPK v krvi (76 %), hypalbuminémie (50 %), zvýšené AST (50 %), snížený hemoglobin (45 %), zvýšený kreatinin /28%), zvýšené ALT (36 %), snížená ejekční frakce (23 %), zvýšený krevní tlak (16 %). **Předávkování:** Neexistuje žádná specifická léčba předávkování. Pokud dojde k předávkování, pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků nežádoucích účinků a mají být léčeni podpůrnou léčbou a podle potřeby vhodně sledováni. Dialýza není při léčbě předávkování účinná. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Balení přípravku:** Plastová lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s bílým dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 60 tvrdých tobolek a silikagelové vysoušedlo. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1552/001, EU/1/21/1552/002. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.7.2022. **Referenční číslo dokumentu:** 18072022API. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

© AstraZeneca 2022

1. SPC Koselugo, datum poslední revize textu 18. 7. 2022. 2. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1552.htm>, od 1. 10. 2021.

AstraZeneca Czech Republic s. r. o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420222807111 | www.astrazeneca.cz

CZ-3502

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Czech and Slovak Pediatrics

Journal of Czech and Slovak pediatric societies

Published by Czech Medical Association of J. E. Purkyně

2022 | ROČNÍK/VOLUME 77 | ČÍSLO/NUMBER 5 | ZÁŘÍ/SEPTEMBER | ISSN 0069-2328



První číslo vyšlo 1. 4. 1946
pod názvem
PEDIATRICKÉ LISTY

ŠÉFREDAKTOR

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

ZÁSTUPKYNĚ ŠÉFREDAKTORA

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

VÝKONNÍ REDAKTOŘI

MUDr. Jan David, Ph.D.

MUDr. Radana Kotalová, CSc.

ŠÉFREDAKTOR EMERITUS

prof. MUDr. Hana Hrstková, CSc.

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

prof. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

MUDr. Hana Cabrnachová, MBA

doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc.

prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

MUDr. Martin Gregora

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

MUDr. René Hrdlička, Ph.D.

doc. MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

prof. Mgr. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Alexander Jurko, Ph.D.

doc. MUDr. Miriam Kolníková, Ph.D.

MUDr. Gabriel Kolvek, Ph.D.

prof. MUDr. Karol Kráľinský, Ph.D.

doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., mim. prof.

doc. MUDr. Martin Wagner, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.

MUDr. Ivan Peychl

prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

MUDr. Bohuslav Procházka

prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Trebatická, Ph.D.

prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.



Jan Zrzavý: Krucemburk

GALERIE UMĚNÍ KARLOVY VARY,
FOTO BOŘIVOJ HOŘÍNEK

Malíř, grafik, scénograf – to především byl Jan Zrzavý (1890–1977), výjimečný spoluvůdce české meziválečné avantgardy. Jeho jméno a některá díla zná každý člověk zájímající se, byť jen okrajově, o výtvarné umění.

Zrzavý byl vlastně samouk, studoval totiž pouze dva roky na UMPRUM, odkud byl vyloučen, a marně se pak několikrát pokoušel dostat na Akademii výtvarných umění. I přes tento neúspěch se věnoval dál výtvarnému umění a vytvořil si svůj velmi osobitý styl, který poznáme na první pohled. Je ovlivněn uměním 15. století, hlavně ale Leonardem da Vinci. Leonardovská tajemnost i šerosvit vstoupily do Zrzavého obrazů. K nim přidal zvláštní melancholii, pocit věčnosti v okamžiku, někdy pocit smutku. A vždy velkou procítěnost a osobní souznění s tématem. Jeho motivy a barvy bývají symbolické. Zrzavý byl ostatně jedním ze zakladatelů skupiny Sursum, která vycházela ze secesního symbolismu. Symbolismus Jana Zrzavého je

však individuální. Mimo to byl Zrzavý členem skupiny Tvrdšíjní, spolu s Kubištou a dalšími umělci, kteří prosazovali v tvorbě kubismus. Zrzavý ale přesto zůstal naprostým solitérem, nezařaditelným k určitému směru.

Ani on, jako většina českých umělců jeho generace, neopominul studijní cestu do Francie, samozřejmě do Paříže a poté do Bretaně, kde se na nějakou dobu usídlil a která se stala zdrojem inspirace pro jeho četné obrazy. Zrovna tak jako Bretaň si zamiloval Benátky. Tam, i později jako reminiscence na jejich neopakovatelnou atmosféru, vzniklo mnoho jeho děl.

Zrovna tak měl blízký vztah k některým místům české krajiny. Byl to hlavně Krucemburk, kde trávil u svého dědečka prázdniny. Na obrazu Krucemburk z Galerie umění Karlovy Vary si malíř vytvořil snovou vzpomínku, která není reálným zachycením místa, ale tichou poctou, s jistou dávkou záhadnosti, typickým měkkým rukopisem s hebkými přechody světla a stínu a se střídou barevností zelenavých a hnědavých tónů se stříbřitým nádechem.

Nesporným důkazem, že měl Jan Zrzavý ke Krucemburku citové pouto, je jeho přání mít místo posledního odpočinku právě tam. Na jeho pamětní desce v Krucemburku stojí: „... za svoje pravé rodiště pokládám Krucemburk.“

JULIANA BOUBLÍKOVÁ JAHNOVÁ

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Časopis České pediatrické společnosti
a Slovenskej pediatrickej spoločnosti
2022 | ročník/volume 77 |

číslo/number 5

ISSN 0069-2328 (PRINT)

ISSN 1805-4501 (ON-LINE)

Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Nakladatel: Galén, spol. s r. o., Na Popelce
3144/10a, 150 00 Praha 5, IČ 49356399

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Kuthanová,
e-mail: kuthanova@galen.cz

Sazba a zlom: Petra Veverková, DTP Galén
(G421006)

Autor fotografie na obálce Bořivoj Hořínek

Tisk: Printo, spol. s r. o., Gen. Sochora 1379, 708 00
Ostrava-Poruba

Inzerce: Lenka Příhonská, Galén,
Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5,
tel.: 724 350 610, e-mail: prihonska@galen.cz

Předplatné: Časopis vychází 6× ročně;
cena jednotlivého výtisku 100 Kč,
cena celoroční předplatné 600 Kč

Členové České pediatrické společnosti: předplatné
v rámci členského příspěvku. Dotazy, změny
v doručování a reklamace Lenka Příhonská, Galén,
tel.: 724 350 610, prihonska@galen.cz

Ostatní předplatitelé v České republice:
SEND Předplatné spol. s r. o., Ve Žlíbků 1800/77,
193 00 Praha 9.

Kontakt pro zákazníky (všední dny 8.00–18.00 h)
tel.: 225 985 225, 777 333 370, www.send.cz

Nové předplatné, dotazy a reklamace:
send@send.cz

Předplatitelé ve Slovenské republice:
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s.,
oddelenie inej formy predaja, Stará Vajnorská 9,
P.O.BOX 183, 830 00 Bratislava 3.
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk,
www.ipredplatne.sk

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerce odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Redakční uzávěrka pro toto číslo:

12. 9. 2022

Evidenční číslo MK ČR: E20795

Místo vydání: Praha

Číslo a datum vydání: 5/2022, 23. 9. 2022

© Česko-slovenská pediatrie, 2022

© Galén, 2022

www.galen.cz | www.pediatrics.cz | www.sls-sps.sk
www.cls.cz

Co jsme psali

Odkud jdeme a kam směřujeme? Cestu pediatrie od minulosti přes přítomnost do budoucnosti naznačí ohlédnutí prostřednictvím vybraných textů, které uveřejnil náš časopis před 75, 50 a 25 lety.

Co psal náš časopis před 75 lety, v roce 1947

Viščorová-Karlová B. NAŠE SKÚSENOSTI S LIEČBOU PENICILÍNOM VČASNEJ I POZDNEJ LUES CONGENITA

Na bratislavskej detskej klinike sme liečili penicilínom od novembra 1945 do novembra 1946 pätnásť prípadov lues congenita.

Kojencov s včasnou lues bolo 7, z nich najmladší mal 20 dní, najstarší 7 mesiacov. Ostatných 8 pacientov bolo vo veku od 16 mesiacov do 16 rokov. Zo siedmich prípadov včasnej Lu. cong. dva boli seropozitívne bez manifestných klinických príznakov, u troch pacientov bol pemphigus syphiliticus, u jedného pemphigus syphiliticus s osteochondritídou laketných zhybov a korýzou a u jedného pemphigus syphiliticus, osteochondritída kolenného zhybu a korýza. U všetkých bola seropozitívna a tumor pečene a sleziny. Ostatných 8 pacientov bolo v štádiu pozdnej Lu. cong. Z nich u šiestich išlo o asymptomatickú Lu. seropozitívnu, u jedného pacienta bola neurolues so spastickou hemiplegiou vľavo a imbecilitou, s pozitívnym nálezom v krvi i v likvoru. Jedno trojročné dievčatko malo mokvavé pláty ad anum a BWR v krvi pozitívnu.(...)

Penicilín sme pre našich pacientov dostávali zo štátnej penicilínovej akcie láskavosťou doc. MUDr. J. Ilavského, ktorý pre túto našu prácu javil veľké pochopenie. V dávkovaní, v spôsobe podávania, v intervaloch medzi jednotlivými injekciami penicilínu pridržiavali sme sa údajov amerických, nakoľko sme vlastných skúseností nemali. Celkové množstvo podaného penicilínu sme vyrátali pre všetky prípady štandardne, rátaúc 40 000 jednotiek na 1 kg váhy. (...)

PEDIATRICKÉ LISTY 1947; 2: 202–207.

Co psal náš časopis před 50 lety, v roce 1972

Kunze Ch, Lässker G. VÝSLEDKY PSYCHOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ U HYPOFYZÁRNÍHO MALÉHO VZRŮSTU A VÝCHOVNÉ SMĚRNICE

(...) Vyšetřili jsme psychologicky 14 takových nemocných, léčených na naší klinice. Byli ve věku 5 až 19 let. Jejich průměrné opoždění výškového věku ve srovnání s věkem chronologickým činilo 46 %.

Až na dva bratry šlo o sourozence, kteří rostli v kompletních rodinách. Anamnesticky bylo u 4 dětí udáváno skřípání zuby, dumlání palce, onanie, jaktace, enuréza a enkopresis. Vývoj v časném dětství proběhl u 9 normálně, u 5 byl zpomalen.

Polovina dětí byla intelektuálně vyvinuta přiměřeně věku, druhá polovina byla zčásti retardována při pravděpodobně normálním nadání, zčásti byla až na hranici debility. Pokud jde o vyzrávání osobnosti, byla zde nápadnější retardace než v oblasti inteligence: 9 bylo opožděných, 5 věku přiměřených. Podle úsudku rodičů a vychovatelů podařilo se dobré sociální zařazení u 11 probandů. Byli oblíbeni, přátelští, schopni prosadit se. U 3 dětí se sociální začlenění nezdařilo: dvě děti žily v izolaci, jedno dítě bylo těžko zvládnutelné, rádo kašpárkovalo. V některých případech, kdy se začlenění nepodařilo, trpěli rodiče tělesnou nápadností dětí.

ČESKOSLOVENSKÁ PEDIATRIE 1972; 27: 525.

Co psal náš časopis před 25 lety, v roce 1997

Koutecký J, Kavan P, Šmelhaus V. PROGRAM TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE. ZKUŠENOSTI A VÝSLEDKY ZA OBDOBÍ 1992–1996

Na Klinice dětské onkologie provádíme transplantaci kostní dřeně nebo PBPC u pacientů s některými typy nádorového onemocnění od ledna roku 1992. Zpočátku v prostorách transplantáční jednotky II. dětské kliniky a od června 1993 v prostorách Kliniky dětské onkologie jsme do října 1996 transplantovali 88 dětí a mladistvých.

V souboru je 54 chlapců a 34 děvčat ve věku 0,5–22,5 roku (průměr 11 let). Transplantovali jsme 29 nemocných maligními lymfomy, 23 neuroblastomem, 15 Ewingovým sarkomem, 12 rabdomyosarkomem a 9 jinými nádory vysokého stupně rizika (...).

Bez známek relapsu či progresu onemocnění přežívá z celé skupiny 88 nemocných 47 dětí, tj. 53,5 % (medián 2 roky, rozmezí 2 měsíce až 5 let). Pokles křivky „event-free survival“ (EFS) představuje ve sledovaném období úmrtí, relaps onemocnění nebo progresi onemocnění u pacientů transplantovaných v parciální remisi. V závislosti na zařazení celotělového ozáření (CTO) v přípravném režimu jsme nezjistili signifikantní rozdíl v EFS (...).

U onkologických onemocnění je HSCT metodou, která umožňuje především zvýšit agresivitu léčby. Ze známé farmakodynamiky některých, především alkylačních cytostatik je známo, že se vzrůstající dávkou chemoterapie nebo chemoradioterapie stoupá jejich protinádorový účinek. Většina cytostatik je účinná na mitoticky aktivní buňky. Tím se, bohužel, stávají velmi senzitivní i buňky hematopoetické (...). Význam HSCT proto v první řadě spočívá v záchraně a obnově krvetvorby po megadávkách chemo- nebo chemoradioterapie, která hematopoetické buňky kompletně likvidovala, nebo v urychlení obnovy krvetvorby po podání intenzivní chemoterapie, která zničila její podstatnou část, takže není možné v léčbě dostatečně rychle pokračovat.

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE 1997; 52: 267–272.

Obsah

258

ZE SBÍRKY MODERNÍHO
ČESKÉHO A SLOVENSKÉHO
UMĚNÍ

259

CO JSME PSALI

263

EDITORIAL

265–313

ODBORNÉ ČLÁNKY

314

OSOBNÍ ZPRÁVY

315

PEDIATRICKÁ POEZIE

265

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Nové léčebné postupy
v léčbě dětské akutní
lymfoblastické leukemie

*New therapeutic
modalities in the treatment
of childhood acute
lymphoblastic leukemia*

Lucie Šrámková

276

PŮVODNÍ PRÁCE

original article

Transplantace kmenových
buněk krvetvorby u dětí
s dědičnými metabolickými
poruchami a maligní infantilní
osteopetrózou

*Hematopoietic stem cell
transplantation in children with
inborn errors of metabolism and
malignant infantile osteopetrosis*

Renata Formánková, Petr Říha, Petra Keslová,
Pavel Ješina, Tomáš Honzík, Martin Magner, Jan Starý,
Petr Sedláček, Jiří Zeman

272

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Hodgkinův lymfom –
minulost a současnost

*Hodgkin lymphoma –
history and current
approach*

Michaela Čepelová

284

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

pediatric protocols in praxis

Algoritmus pro rozpoznání
vážně nemocného dítěte

*Algorithm for recognition
a seriously ill child*

Eva Klásková, Jan David

287

KAZUISTIKA

case report

Závažné vrozené krvácivé
poruchy s manifestací
v novorozeneckém období –
kazuistiky

*Severe congenital bleeding
disorders manifesting
in the neonatal period –
case reports*

Eva Jadvídková, Lucie Šrámková,
Vladimír Komrská, Jan Starý, Ester Zápotocká

293

KAZUISTIKA

case report

Infantile hepatic
hemangioendothelioma

*Jaterní infantilní
hemangioendoteliom*

Michal Unzeitig, Michal Hladík, Viera Bajčiová,
Jarmila Skotáková, Jiří Tůma, Marta Ježová,
Hubert Mottl

297

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Nové možnosti echokardiografie
v diagnostice subklinické formy
kardiotoxicity jako následku
léčby dětských onkologických
onemocnění

*New possibilities of
echocardiography in the diagnosis
of the subclinical form of
cardiotoxicity as a consequence
of the treatment of children's
oncological diseases*

Miroslava Burešová

303

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

chapters for specialization in pediatrics

Hemoragická nemoc
novorozence podmíněná
nedostatkem vitaminu K

*Hemorrhagic disease of the
newborn caused by vitamin K
deficiency*

Veronika Fiamoli, Jan Blatný

306

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

chapters for specialization in pediatrics

Syndrom diseminované
intravaskulární
koagulace u dětí

*Disseminated intravascular
coagulation in children*

Pavel Mazánek, Jan Blatný

310

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

chapters for specialization in pediatrics

Vrozené poruchy krevního
srážení

Inherited coagulation disorders

Jan Máchal, Ondřej Zapletal, Jan Blatný

Althéra.
HMO

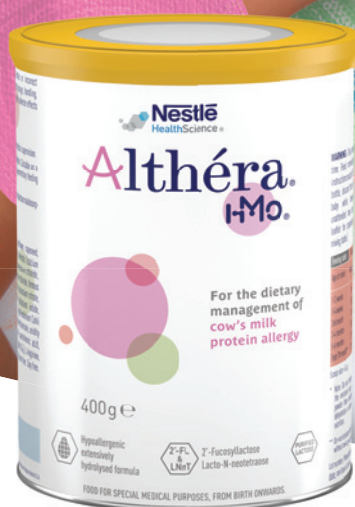
Alfamino.
HMO

Alfaré.
HMO

POKROK V ŘEŠENÍ ALERGIE NA BÍLKOVINU KRAVSKÉHO MLÉKA

NOVĚ všechny formule s obsahem unikátních oligosacharidů mateřského mléka HMO (2'FL a LNnT) pro podporu imunitního systému kojenců a snížení rizika infekcí.

Každé dítě je
jedinečné.
Stejně tak
☆ ☆ ☆ jsou
jedinečné
díky HMO.



NOVINKA



SEZNAM ZKRATEK:

2'FL 2'-fukosyllaktóza
LNnT Lakto-N-neotetraóza

DŮLEŽITÁ UPOZORNĚNÍ: Kojení je během prvních měsíců života dítěte nejlepší způsob výživy, proto mu dáváme přednost před výrobky náhradní kojenecké výživy. Musí být podáváno na základě doporučení lékaře nebo kvalifikovaného pracovníka v oblasti klinické výživy.

Althéra HMO, Alfaré HMO a Alfamino HMO/Junior jsou potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), určené pro řízenou dietní výživu při alergii na bílkovinu kravského mléka. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Výše uvedené přípravky jsou kompletní potraviny. Jsou vhodné jako jediný zdroj výživy od narození nebo jako součást smíšené stravy od ukončení 6. měsíce. Pokud bude přijato rozhodnutí o použití speciální formule určené pro kojení či batole, je důležité postupovat podle pokynů na etiketě.

Určeno výhradně pro odborné pracovníky ve zdravotnictví.

LITERATURA: Puccio Get al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(4):624-631.; Nestlé Health Science, data on file. CINNAMON study; Vandenplas Y et al. Abstract presented at PAAM. Florence, Italy, October 19, 2019.

© 2021 Nestlé. Všechna práva vyhrazena.

Pokud není uvedeno jinak, všechny obchodní značky jsou vlastnictvím společnosti Société des Produits Nestlé SA, Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, Švýcarsko – 11/2021.

www.nestlehealthscience.cz



Nestlé
HealthScience®

Prémiová řada BEBA COMFORT

založená na 60 letech Nestlé výzkumu

v oblasti kojenecké výživy

PŘES
155 LET VÝŽIVOVÝ
EXPERT



Oligosacharidy
2'FL
Imunita

L. reuteri
Střevní komfort

Bez
palmového oleje

OPTIPRO®
Správný vývoj

DHA
Správný vývoj mozku

Bez
rybího oleje

Materiál je určený pouze pro odbornou veřejnost.

Důležité upozornění: Kojení je nejlepší způsob výživy kojenců, proto mu dáváme přednost před výrobky náhradní kojenecké výživy. Způsob použití a další informace najdete na etiketách přípravku a www.nestlebabyandme.cz.

Editorial

Století profesora Hrodka v dětské hematologii a onkologii

prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc. (8. 10. 1922 – 4. 6. 2022)

Profesor Hrodek zemřel 4 měsíce před stými narozeninami a několik dní před oficiálním převzetím nejvyššího ocenění České lékařské společnosti – Purkyňovy ceny. Generace českých pediatriů, absolventů Fakulty dětského lékařství a později 2. LF UK, na něj vzpomínají jako na svého váženého a milovaného učitele. Na fakultě působil od padesátých let dvacátého století do odchodu do důchodu v devadesáti letech v roce 2012. Pro českou pediatrii mnoho vykonal i jako krajský odborník pro Středočeský kraj a člen redakční rady časopisu Česko-slovenská pediatrie. Na jejích stránkách jsme si jeho životní výročí opakovaně připomněli.

Profesor Hrodek byl zakladatelem české dětské hematologie, mezinárodně uznávaným vědcem, který v šedesátých letech publikoval prioritní výsledky výzkumu zvláštností koagulace v novorozeneckém období, působil v roli experta WHO pro dětskou onkologii a prožil a aktivně ovlivňoval celou fascinující éru pokroku v léčbě leukemie a hemofilie u dětí, od stoprocentně fatální nemoci, jakou byla leukemie v padesátých letech, k 90% šanci na vyléčení v současnosti, od invalidizujícího postižení chlapců s hemofilií k téměř normální kvalitě života.

V tomto čísle věnujeme památce profesora Hrodka několik sdělení z problematiky zvláště jemu blízké. Nové léky a cílená léčba jsou do dětské onkologie zaváděny složitěji a pomaleji, než je tomu u dospělých. Onemocněním s nejširší nabídkou nových léků a postupů včetně genové léčby je dětský zhoubný nádor nejčastější, akutní lymfoblastická leukemie. Docentka Šrámková představí tyto nové léčebné možnosti v přehledovém článku. Hodgkinův lymfom, nejčastější zhoubný nádor dospívajících, byl prvním nádorovým onemocněním s velkou šancí na vyléčení kombinovanou chemoterapií a zářením již v šedesátých a sedmdesátých letech. Daní za tento úspěch byl rozvoj závažných pozdních následků, zejména sekundárních nádorů a kardiovaskulárních onemocnění, zhoršujících kvalitu života a vedoucích k předčasným úmrtím ve středním věku. Není instruktivnější nemoci naplňující změnu motta dětské onkologie z „vyléčení za každou cenu“ ze šedesátých až osmdesátých let na současné „vyléčení samo o sobě nestačí“ – důležitá je i kvalita života vyléčených dětí v dospělosti. Jak píše dr. Čepelová ve svém přehledovém článku, stále větší procento dětí je díky moderním diagnostickým metodám a léčebným postupům ušetřeno záření, je zachována jejich plodnost a další velkou nadějí je perspektiva zavedení imunoterapie již do iniciační léčby.

Léčba hemofilie učinila obrovský pokrok. Jak ale ve svém sdělení připomíná dr. Jadvidžáková, děti s vrozenými

poruchami krvácivosti jsou při porodu a v novorozeneckém období ohroženy závažným krvácením, vyžadujícím včasnou diagnostiku a léčbu, v některých případech i účinnou prevencí rozvoje. Přes toto úsilí nelze u těchto velmi vzácných onemocnění všem život ohrožujícím krvácením zabránit ani je úspěšně zvládnout. Transplantace krvetvorných buněk dokáže zvrátit mimořádně nepříznivou prognózu některých vzácných vrozených onemocnění. Léčba osteopetrozy je závod s neúprosným časem, atrofie optického nervu z uzavírajících se kanálků hlavových nervů začíná již v nitroděložním životě, krvetvorba se přesouvá z uzavírající se kostní dřeně extramedulárně, dítě umírá kolem pátého roku života slepé a hluché. Včas provedená transplantace dokáže tomuto průběhu zabránit. V léčbě nejčastější mukopolysacharidózy, nemoci Hurlerové, se uplatňuje enzymoterapie. Podávaný enzym příznivě ovlivní mnohé projevy nemoci, nikoli ale nezvratné postižení mozku, které dokáže zastavit transplantace. I zde je její úspěšné provedení závislé na včasném referování postižených dětí do transplantačního centra. Adrenoleukodystrofie manifestující se v dětství je devastujícím onemocněním postižených chlapců bez možnosti účinné léčby. Správně indikovaná transplantace, na počátku rozvíjejících se změn na MR mozku, ale před rozvojem neurologického postižení, dokáže progresi nemoci zastavit. Dr. Formánková s profesorem Zemanem nás ve svém sdělní informují o těchto komplikovaných léčebných postupech, o nutnosti úzké spolupráce mezi Centrem metabolických vad a transplantační jednotkou, o tom, že u těchto diagnóz není vždy vyléčení bez následků nemoci možné a že úspěšná léčba závisí na klinickém citu pediatra, který včas zjistí, že s dítětem není vše v pořádku, a referuje ho do centra. V tomto čísle časopisu rovněž uveřejňujeme sérii edukačních článků docenta Blatného se spolupracovníky z Oddělení klinické hematologie Dětské fakultní nemocnice v Brně na témata atestačních otázek z pediatrie věnovaných poruchám srážlivosti a krvácivosti – problematice srdci profesora Hrodka obzvláště milé.



JAN STARÝ

Klinika dětské hematologie a onkologie,
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

ERDOMED®

erdosteine

LÉČÍ
DÝCHACÍ
CESTY

Antibakteriální mukolytikum

Bronchoprotektivum¹



Registr
ERICA²

Hlavní závěr:

95,6 %
sledovaných dětí s ARI nepotřebovalo
antibiotika při léčbě Erdomedem

Zkratky: ARI – akutní respirační infekce

Literatura: 1. Aktuální SPC přípravku. 2. Pokřiva F.: Sledování ATB léčby dětských pacientů s recidivujícími respiračními infekcemi v letech 2013–2015 a Erdosteinu, aneb co nám řekla „ERICA“. Vox Pediatr 2017;1.

Zkrácená informace ERDOMED: **S:** Erdosteineum 300 mg v 1 tvrdé tobolce, 35 mg v 1 ml perorální suspenze po naředění. **I:** Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích (bronchitidy, rinitidy, sinusitidy, laryngofaryngitidy, exacerbace chronické bronchitidy, CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, bronchiektázie). Stabilní chronická bronchitida i u kuřáků, prevence rekurentních infekčních epizod. K adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látky obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience (Cl_{cr} <25 ml/min), homocysteinurie. Tělesná hmotnost dětí <15 kg (suspenze). **ZU:** Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Suspenze obsahuje sacharózu. **NÚ:** Zřídka se vyskytuje pálení žáhy, nauzea, výjimečně průjem. V několika případech byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. **IT:** Erdosteineum potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu). Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. **TL:** Pro užívání přípravku v době těhotenství, zejména v 1. trimestru, a při laktaci musí být zvlášť závažné důvody. **D:** Dospělí 1 tobolka 2–3× denně. Suspenze: děti: 15–20 kg (3–6 let) 2,5 ml 2× denně, 21–30 kg (7–12 let) 5 ml 2× denně, nad 30 kg (nad 12 let) 5 ml 3× denně. Dospělí: 8,5 ml 2–3× denně. Před každým použitím je třeba suspenzi znovu protřepat. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg. č.:** tobolky: 52/045/96-C, suspenze: 52/046/96-C. **Uchovávání:** Tobolky při teplotě do 25 °C, suspenze před naředěním nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání, naředěnou suspenzi uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C po dobu maximálně 15 dnů. **Datum poslední revize textu SPC:** Tobolky: 1. 11. 2020, suspenze 10. 3. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE. **P:** Erdosteineum je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie A, která má fenotyp bronchitický a/nebo frekventní exacerbace a/nebo CHOPN s bronchiektáziemi, kteří dodržují zákaz kouření a současně splňují následující kritéria: FEV1 po podání bronchodilatancia dosahuje méně než 80 % náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před nasazením léčby erdosteinem. Léčba není nadále hrazena, pokud během 3 měsíců nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).



Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelinipharma.cz

SOUBORNÝ REFERÁT

Nové léčebné postupy v léčbě dětské akutní lymfoblastické leukemie

New therapeutic modalities in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia

Lucie Šrámková

Klinika dětské hematologie
a onkologie,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice
v Motole, Praha

SOUHRN

Šrámková L. Nové léčebné postupy v léčbě dětské akutní lymfoblastické leukemie

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) u dětí je onemocnění s dobrou šancí na vyléčení na současných moderních léčebných protokolech. Přesto 10–15 % dětí prodělá relaps onemocnění, část z nich je již rezistentní k chemoterapii a vyžaduje použití dalších léčebných modalit. Z těchto nových léčebných postupů se již v současné klinické praxi používá imunoterapie a další cílené léky, které mají velmi dobrý efekt i u výrazně předléčených pacientů a postupně mění koncept léčby ALL.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukemie, relaps, cílená léčba, imunoterapie

SUMMARY

Šrámková L. New therapeutic modalities in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children is a disease with a good chance of cure on current modern treatment protocols. Nevertheless, 10–15 % of children experience a relapse of the disease, some of them are already resistant to chemotherapy and require the use of additional treatment modalities. Of these new treatments, immunotherapy and other targeted drugs are already being used in current clinical practice, which have a very good effect even in significantly pre-treated patients and are gradually changing the concept of ALL treatment.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, relapse, targeted therapy, immunotherapy

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84
150 06 Praha 5-Motol
lucie.sramkova@fnmotol.cz

ÚVOD

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je nejčastější nádorové onemocnění dětského věku. Ročně je v České republice diagnostikováno 65–70 dětí. Na počátku šedesátých let minulého století byla kurabilita dětské ALL prakticky nulová, v současné době stoupla šance na vyléčení až na 90 %. Přesto jsou 2 % pacientů refrakterní na indukční chemoterapii a 10–15 % pacientů prodělá relaps onemocnění.⁽¹⁾ Tento zásadní pokrok byl dosažen díky intenzifikaci chemoterapie a trvalému zlepšování podpůrné léčby, která minimalizuje

život ohrožující komplikace. Důležitým momentem bylo i zavedení transplantace hematopoetických kmenových buněk včetně využití nepříbuzných dárců a postupné snižování mortality spojené s tímto výkonem. V neposlední řadě výsledky zlepšila přesnější stratifikace pacientů na základě molekulárních charakteristik a měření odpovědi na léčbu pomocí tzv. minimální reziduální nemoci (MRN). V posledních letech k dalšímu pokroku přispívá i zavádění nových cílených léků, zvláště imunoterapie.

KONVENČNÍ LÉČBA

Standardem léčby je kombinovaná chemoterapie, jejíž intenzita je přizpůsobena biologickému podtypu leukemie a odpovědi na léčbu. Léčba se skládá z několika základních částí. První je tzv. indukce, která slouží k navození remise onemocnění v trvání 1 měsíce, tato fáze zahrnuje prednison, vinkristin, daunorubicin a pegylovanou asparaginázu. Léčba pokračuje konsolidační fází, kdy je podáván cytosin-arabinosid, merkaptopurin, cyklofosfamid a vysokodávkový methotrexát, a přibližně 6 měsíců od zahájení terapie následuje pozdní intenzifikace, kdy je zopakována obdoba indukční fáze. Pacienti vysokého rizika mají v konsolidaci zařazeny bloky vysokodávkové chemoterapie a prodlouženou pozdní intenzifikaci. Nedílnou součástí terapie je i intratekální podávání methotrexátu k prevenci a léčbě leukemické infiltrace mozku, pro některé rizikové pacienty je zařazeno i ozařování neurokrania. Je snaha neustále zmenšovat skupinu pacientů, pro které je indikována profylaktická radioterapie neurokrania vzhledem k riziku pozdních komplikací (endokrinopatie, sekundární malignity). Po skončení intenzivní chemoterapie následuje udržovací léčba merkaptopurinem a methotrexátem do celkové délky terapie 2 roky. Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) v první remisi je využívána pouze pro přesně definovanou část pacientů ze skupiny dětí vysokého rizika. Léčba ALL náročnými chemoterapeutickými protokoly s sebou přináší řadu akutních i dlouhodobých toxických komplikací. Nejzávažnějším problémem je úmrtí na komplikace léčby, které v současnosti postihuje 2–4 % dětí, mortalita je nejčastěji způsobena bakteriálními a mykotickými infekcemi. Riziko úmrtí na komplikace léčby se zvyšuje u dětí nad 10 let věku, děti s Downovým syndromem a při léčbě ALL vysokého rizika. Mezi závažné akutní komplikace kromě infekcí patří neurologické komplikace, pankreatitidy a trombózy.⁽²⁾ Z dlouhodobého hlediska se sledování zaměřuje zvláště na osteonekrózy, endokrinologické poruchy, kardiovaskulární onemocnění a poruchy neurokognitivních funkcí. Závažnou vzácnou pozdní komplikací je rozvoj sekundární malignity, která postihuje 1–2 % dětí, vyšší incidenci zaznamenáváme u dětí po radioterapii a zvláště po celotělovém ozařování, které je součástí přípravného předtransplantačního režimu.^(3,4)

BIOLOGICKÉ PODSKUPINY ALL

ALL je heterogenní onemocnění, zahrnuje několik imunofenotypově a genotypově charakterizovaných podskupin. Jejich spektrum se s rozvojem možností molekulárně genetického vyšetření nadále rozšiřuje. Tyto podskupiny se liší i odpovědí na léčbu a prognózou. Prognosticky příznivé změny u B-prekurzorových (BCP) ALL jsou t(12;21) (ETV6::RUNX1) a vysoká hyperdiploidie (51–65 chromozomů). Nepříznivé chromozomální aberace jsou na všech používaných léčebných protokolech spojeny s vysokým rizikem relapsu, patří mezi ně přestavby *MLL* (*KMT2A*) genu, t(9;22)(*BCR::ABL*), t(17;19)(*TCF3::HLF*) a hypodiploidie pod 39 chromozomů. Asi 30 % dětských pacientů s BCP ALL

nemá přítomnu žádnou z výše uvedených změn a řadíme je do tzv. skupiny B-ostatní. Tato skupina je opět heterogenní, přibližně 30 % z ní tvoří leukemie s expresním profilem podobným *BCR::ABL* pozitivním ALL a je nazývána *BCR::ABL*-like.^(5,6) Část těchto pacientů má detekovatelné fúzní geny s kinázovou aktivitou, které mohou být léčebně ovlivněny tyrosinkinázovými inhibitory (TKI).⁽⁷⁾ Molekulárně genetické charakteristiky T-ALL, která představuje přibližně 15 % dětských ALL, jsou více studovány až v posledních letech. V současné době je známa řada rekurentních změn, z nichž část má i prognostický význam a některé jsou potenciálně léčebně ovlivnitelné. Nejčastějšími aberacemi jsou delece *CDKN2A/2B* (až u 70 % T-ALL), aktivační mutace *NOTCH1* (60 % T-ALL) a aberanční exprese transkripčních faktorů způsobená různými mechanismy, jako jsou *TAL1*, *TAL2*, *TLX1*, *TLX3*, *LMO1*, *LMO2*, *HOXA* a další.⁽⁸⁾ V nedávné době byly identifikovány biologicky mimořádně nepříznivé T-ALL s některou z následujících mutací: *p53*, *MSH6*, *USP7*, *KRAS*/*NRAS*, *IL7R*.⁽⁹⁾

DETEKCE MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOCI

Sledování minimální reziduální nemoci (MRN) dále zpřesnilo stratifikaci pacientů do rizikových skupin a umožnilo použití adekvátní léčby. Jako marker MRN se využívají pacient specifické přestavby imunoreceptorových genů *IgH*/*TCR* na klonální populaci lymfoblastů. Měření je prováděno z kostní dřeně kvantitativní polymerázovou řetězovou reakcí (qPCR) v daných časových bodech léčby (po indukci, týden 12 od zahájení léčby, event. v dalších časových bodech) s citlivostí až 10^{-5} , tedy 1 leukemická buňka mezi 100 000 zdravými. Hladina MRN je nezávislým prognostickým faktorem a dobře odráží senzitivitu onemocnění na podanou léčbu.^(10–12)

CÍLENÁ LÉČBA

Zahrnuje léky s různými mechanismy účinku, jejichž společnou charakteristikou je selektivnější působení přímo na leukemické buňky ve srovnání s chemoterapií.

Největší skupinu tvoří v současné době imunoterapie, tedy léky, které cílí na specifické povrchové znaky nádorových buněk a využívají následné destrukce imunitními buňkami. Mají podobu prostých protilátek, protilátek konjugovaných s toxinem, bispecifických protilátek, nebo dokonce biotechnologicky upravených autologních T lymfocytů.

IMUNOTERAPIE

Blinatumomab

Blinatumomab je bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19/anti-CD3 (obr. 1). Povrchový antigen CD19 je exprimován na více než 90 % B-prekurzorových ALL.¹³ Blinatumomab

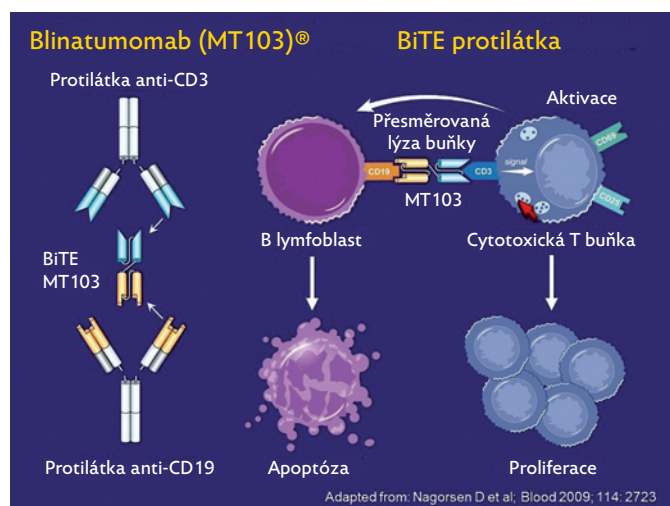
zprostředkovává vazbu CD3 pozitivních cytotoxických T buněk a CD19 pozitivních B buněk, což umožní, aby pacientovy endogenní T lymfocyty rozpoznaly a zničily CD19 pozitivní lymfoblasty.^(14–16) Vyznačuje se velmi krátkým poločasem, což vyžaduje podání v kontinuální infuzi velmi přesnou infuzní pumpou v 28denních cyklech s dvoutýdenní pauzou. Protilátka neproniká do centrálního nervového systému (CNS), proto je nutné současně podávat standardní intratekální profylaxi methotrexátem.

První zkušenosti s touto protilátkou byly publikovány u pacientů s B non-hodgkinským lymfomem.⁽¹⁷⁾ V prvních větších studiích u dospělých pacientů s ALL⁽¹⁸⁾ bylo dosaženo kompletní remise u přibližně 40 %, což je ve skupině pacientů rezistentních na mnoho linií léčby velmi dobrý výsledek. Ještě nadějnější jsou výsledky ve skupině pacientů, kde je tato léčba indikována před propuknutím hematologického relapsu v situaci perzistující MRN nebo molekulárního relapsu, kdy lze dosáhnout molekulární remise v 80 % případů.⁽¹⁹⁾ V následných pediatrických studiích bylo dosaženo podobných výsledků.⁽²⁰⁾ Nejčastějšími toxickými komplikacemi byly syndrom z uvolnění cytokinů (CRS – cytokine release syndrome) a neurotoxická. Tyto komplikace jsou častější u pacientů s velkou nádorovou masou a následnou masivní imunitní reakcí. Obvyklými projevy CRS je horečka, tachykardie, hyposaturace, otoky, mezi neurologické projevy patří třes, zmatenost nebo křeče. Ve většině případů jsou tyto nežádoucí projevy ovlivnitelné kortikoidy, event. anti-IL-6 terapií (tocilizumab), ve výjimečných případech však mohou vést až k život ohrožujícímu multiorgánovému selhání.

V České republice jsme u dětí začali blinatumomab používat v roce 2015, v období 2015–2022 jsme léčili blinatumomabem celkem 13 dětí (11 dětí bylo léčeno na našem pracovišti) v indikaci relapsu onemocnění po selhání předchozích linií chemoterapie nebo v případě perzistující vysoké MRN. Léčebné odpovědi dosáhlo 12 pacientů, 7 z nich dosáhlo i negativní MRN. Po léčbě blinatumomabem byli transplantováni všichni pacienti, kteří dosáhli léčebné odpovědi, 10 z nich žije v kompletní remisi. Toxicita léčby byla v rámci očekávaného rozmezí, cytokinový syndrom vyžadující přerušení infuze jsme zaznamenali u 2 pacientů, 2 pacienti vyvinuli křeče jako projev neurotoxicity. I přes jiné spektrum toxických komplikací je léčba blinatumomabem i u významně předléčených pacientů lépe tolerovaná než intenzivní chemoterapie a přináší zásadní posun v léčbě rezistentní ALL. Role tohoto léku je v současné době randomizovaně testována v primární léčbě ALL (protokol AIEOP BFM ALL 2017) ve skupině středního a vysokého rizika a očekává se, že sníží riziko relapsu.

Inotuzumab ozogamicin

Je humanizovaná monoklonální anti-CD22 protilátka konjugovaná s cytotoxickou látkou kalicheamicinem. Povrchový znak CD22 je silně exprimován u většiny dětských BCP ALL.⁽²¹⁾ Po navázání na CD22 je komplex antigen–protilátka rychle internalizován. Poté je kalicheamicin uvolněn uvnitř leukemické buňky, kde se váže na dvoušroubovici



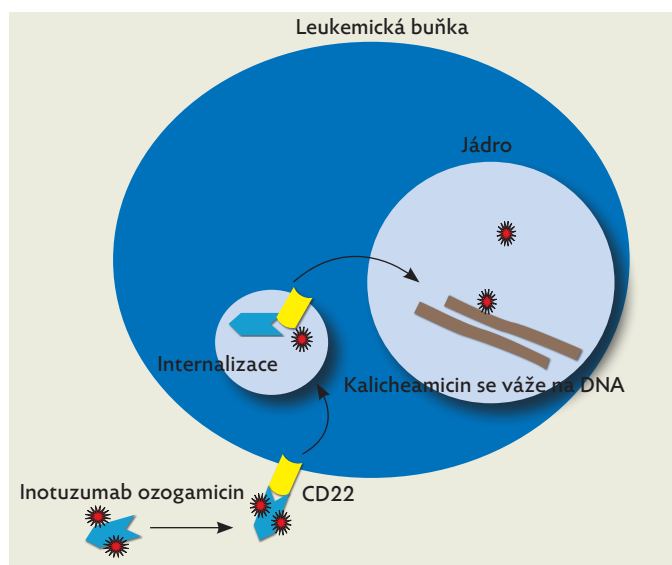
Obr. 1: Struktura a mechanismus účinku blinatumomabu

deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a způsobuje dvouvláknové zlomy DNA. Maligní buňky poté podléhají apoptóze. Mechanismus účinku je zobrazen na obr. 2.

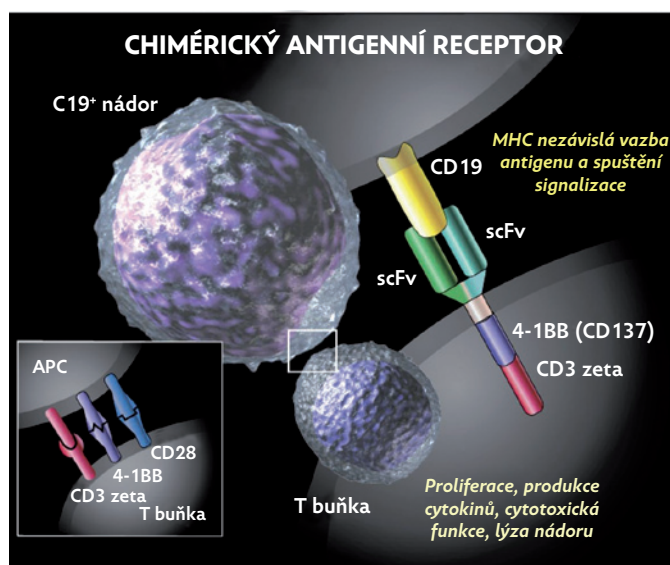
První zkušenosti s léčbou byly shrnuty ve studii fáze II Kantarjian et al.,⁽²²⁾ která byla prováděna v letech 2010–2011. Primárně byla určena pro mladé dospělé pacienty, po pilotní fázi v ní bylo léčeno i několik dětí. V dalších letech byl lék používán v pediatrii off-label v rámci tzv. compassionate access programu. Takto léčené pediatrické pacienty v Evropě, USA a Austrálii shrnula práce Bhowani et al.,⁽²³⁾ do které byla zahrnuta i pacientka léčená v našem centru. Tato retrospektivní analýza ukázala, že z 51 velmi předléčených dětí s rezistentní ALL dosáhlo kompletní remise 67 %, z nichž 71 % dosáhlo negativní MRN. Toxicita léčby byla vzhledem k této skupině pacientů přijatelná, kromě očekávaných infekčních komplikací dominovala hepatotoxicita s rizikem rozvoje venookluzivní nemoci jater po následné transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Tyto výsledky jsou nyní prospektivně ověřovány v akademické pediatrické studii, která probíhá i na našem pracovišti. V České republice jsme jako jediné pracoviště použili tento lék v klinické praxi u 3 dětí s ALL, u všech jsme zaznamenali odpověď na léčbu, u 2 dětí i dosažení negativní MRN, žije 1 dítě, 2 zemřely na potransplantační komplikace.

CAR T lymfocyty

Tento terapeutický přístup využívá cytotoxicity T lymfocytů, na kterých je biotechnologicky vytvořen tzv. chimérický antigenní receptor (CAR), ten může být teoreticky zaměřen vůči jakémukoliv povrchovému znaku jiné buňky. CAR T lymfocyty se pak specificky naváží na antigeny nádorové buňky a spouští cytotoxickou reakci T lymfocytu (obr. 3). Celý proces začíná separací lymfocytů pacienta pomocí leukaferézy, podmínkou je dostatečné množství a funkčnost T lymfocytů, což může být problém u pacientů krátce po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Následuje genetická modifikace (transdukce) T lymfocytů



Obr. 2: **Mechanismus účinku inotuzumab ozogamicinu** (upraveno dle Thomas X, et al. Profile of inotuzumab ozogamicin and its potential in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Blood Lymph Cancer Targets Ther 2014: 4).



Obr. 3: **Struktura a funkce chimérického antigenního receptoru** (upraveno dle Blood J 2015; 125: 4017–4023).

APC – antigen prezentující buňka.

CAR konstruktem, a to buď s použitím virového vektoru (retroviry, lentiviry), nebo transpozonovou technologií, kdy je plazmidová DNA elektroporací vpravena do buňky, kde se integruje do genomu. CAR T lymfocyty jsou kultivovány a expandovány. Před podáním musí pacient podstoupit lymfodepleční chemoterapii (nejčastěji režim fludarabin/cyklofosfamid), která usnadňuje přijetí a přežití CAR T lymfocytů. CAR T lymfocyty mohou přežívat po podání i několik let. Ideálním povrchovým znakem je takový, který se vyskytuje ve vysoké denzitě na nádorových buňkách a je minimálně exprimován na jiných tkáních. Takovým příkladem je např. znak CD19 nebo CD22, které jsou téměř exkluzivně exprimovány na B lymfocytech. Několik úspěšných studií prováděných na pracovištích v USA^(24–26) přineslo velmi dobré výsledky s dlouhodobým efektem u rezistentní ALL, včetně efektu u extramedulárního postižení zvláště v CNS.

Tak byly CAR T lymfocyty zaměřené proti CD19 antigenu první, které byly v roce 2017 schváleny jak americkou, tak evropskou lékovou agenturou k léčbě rezistentní ALL u dětí a mladých dospělých. Velmi účinná aktivace T lymfocytů s sebou přinesla obdobný typ komplikací jako po podání blinatumomabu. Je to jak tzv. syndrom uvolnění cytokinů (CRS), tak neurotoxita (ICANS – imune cell associated neurotoxicity syndrome). Syndrom uvolnění cytokinů se projevuje horečkou, hypotenzí, hyposaturací a otoky, způsobuje systémovou zánětlivou reakci s poškozením endotelu s následným orgánovým postižením, jehož důsledkem může být multiorgánové selhání s úmrtím pacienta.^(25–28) Neurotoxita asociovaná s CAR T lymfocyty zahrnuje různé klinické projevy, kterými mohou být zmatenost, afázie, poruchy pozornosti, třes, ztráta paměti, frontální příznaky, meningismus, dysartrie, slabost, ataxie, myoklonus nebo křeče.^(25–28) V některých případech dochází k hluboké poruše vědomí

vyžadující mechanickou ventilaci. Léčebně se uplatňuje anti-IL-6 léčba a kortikosteroidy. Dlouhodobým známým nežádoucím účinkem je deplece nejen maligních, ale i zdravých B lymfocytů, z čehož vyplývá nutnost dlouhodobé substituce imunoglobulinů.

Prvním dětským pacientem z České republiky léčeným tímto způsobem byl 6letý pacient naší kliniky s rezistentním CNS relapsem ALL po alogenní transplantaci. Prognóza pacienta byla v této situaci infaustní. Díky mezinárodní spolupráci byl léčen v akademické klinické studii CD19 CAR T lymfocyty v roce 2015 v USA v NIH (National Institute of Health, Bethesda). Po léčbě CD19 CAR T lymfocyty dosáhl remise a manifestoval středně těžký CRS bez potřeby plicní ventilace, pacient žije v dlouhodobé remisi. V roce 2020 se otevřel program léčby CAR T lymfocyty pro dětské pacienty z ČR na našem pracovišti, a to díky procesu akreditace aferézy, zpracování autologních T lymfocytů a zkušenostem s léčbou relapsu ALL. Zatím bylo v tomto programu léčeno 6 pacientů s relabující ALL, všichni žijí, 3 podstoupili následnou transplantaci pro relaps nebo časnou ztrátu CAR T lymfocytů. Přes všechna úskalí otevírá použití CAR T lymfocytů další pole možností. Nejrozsáhlejší a nejpokročilejší výzkum se týká všech hematologických malignit, ale rychlým tempem se rozvíjejí studie i u řady jiných nádorů (neuroblastom, glioblastom, rhabdomyosarkom atd.). Kromě využití autologních T lymfocytů se testuje i použití „univerzálních“ CAR T lymfocytů od dobrovolných dárců. Cena je zatím extrémně vysoká, ale lze předpokládat, že s rozvojem technologií bude klesat. U hematologických malignit má tato léčba potenciál nahradit v některých indikacích transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Daratumumab

Daratumumab je monoklonální humánní IgG1 protilátka cílená proti CD38 antigenu, je používána u pacientů s refrakterním mnohočetným myelomem. V posledních letech se zdá být nadějným přístupem pro léčbu rezistentní T-ALL v kombinaci s chemoterapií. T-ALL relabují obvykle časně a při relapsu jsou často významně chemorezistentní. Šance na vyléčení přes použití intenzivní chemoterapie a alogenní transplantace kostní dřeně se pohybuje kolem 10 %, spektrum dostupné cílené léčby je velmi omezené.

V roce 2018 byla publikována preklinická data, která prokazují výraznou expresi CD38 antigenu na T lymfoblastech a jeho stabilitu i po intenzivní chemoterapii a současně nízkou expresi na jiných normálních lymfoidních a myeloidních buňkách a v nehematopoetické tkáni.⁽²⁹⁾ I některé BCP ALL mají výraznou expresi CD38. V současné době probíhá několik studií fáze I/II u rezistentní BCP i T-ALL u dětí i dospělých, které testují daratumumab v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, a v následujících letech můžeme očekávat jejich výsledky. V České republice jsme zatím daratumumab použili u 4 pacientů s relapsem T-ALL v monoterapii nebo kombinaci s chemoterapií a u 1 pacienta s B-ALL, CD19 negat., kde nebylo možné použít anti-CD19 léčbu, u 3 pacientů jsme zaznamenali odpověď na léčbu.⁽³⁰⁾

OSTATNÍ CÍLENÉ LÉKY

Tyrosinkinázové inhibitory

Tyrosinkinázový inhibitor (TKI) imatinib byl vůbec prvním cíleným lékem použitým v onkologii. Je schopen zablokovat vazebné místo pro ATP v patologickém BCR::ABL proteinu a takto blokuje jeho konstitutivní tyrosinkinázovou aktivitu. Tento lék zásadním způsobem změnil osud pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML). Dříve používaná léčba dávala pacientům perspektivu několika let života, jedinou možnou kurativní léčbou byla transplantace hematopoetických kmenových buněk se všemi jejími riziky.

Vzhledem k tomuto efektu se začaly TKI využívat i u ALL s fúzním genem BCR::ABL nebo s jiným funkčně podobným fúzním genem (tzv. ABL class fúze). V dětském věku je tato skupina vzácná, představuje přibližně 3–5 % ALL. Léčba probíhá podle mezinárodního protokolu v kooperaci severoamerických a evropských zemí COG (Children Oncology Group) a EsPhALL (European intergroup study on post-induction treatment of Ph positive ALL). Tento protokol kombinuje intenzivní chemoterapii s tyrosinkinázovými inhibitory (TKI) podávanými od 15. dne chemoterapie kontinuálně po dobu 2 let. Tato kombinace intenzivní chemoterapie s TKI přinesla výrazné zlepšení výsledků léčby,⁽³¹⁾ přestože je spojena s vyšším rizikem toxicity, a to zejména hematologické a jaterní. V době před érou TKI byli transplantováni všichni pacienti, kteří měli dostupného dárce a dosáhli remise, v současnosti transplantaci podstupují pouze pacienti s nedostatečnou odpovědí měřenou MRN, což snižuje rizika akutních a dlouhodobých komplikací.

V případě rezistence nebo intolerance na imatinib jsou v klinickém použití další generace TKI (dasatinib, nilotinib, bosutinib). I přes dosažený pokrok zůstává Ph pozitivní ALL s pravděpodobností 5letého přežití 70 % a vysokou toxicitou léčby jedním z prognosticky méně příznivých podtypů nemoci u dětí. Do nové léčebné studie bude zařazen blinatumomab při současném snížení intenzity chemoterapie.

Proteasomové inhibitory

Prvním používaným lékem v této skupině byl bortezomib, který byl již testován ve studiích u dětských relabujících ALL a v současné době probíhají další studie fáze III v primární léčbě i u relapsu. Dostupná data potvrzují nejen přijatelnou toxicitu, ale také zajímavý synergistický efekt bortezomibu v kombinaci s chemoterapií.^(32,33) Bortezomib specificky inhibuje aktivitu proteasomu 26S reverzibilní kovalentní vazbou, tento velký proteinový komplex degraduje ubikvitinované proteiny. Systém ubikvitin–proteasom má klíčovou roli v regulaci proteinů, které ovlivňují buněčný cyklus, aktivaci transkripčních faktorů a apoptózu.^(34,35) Je prokázáno, že bortezomib zvyšuje citlivost maligních hematopoetických buněk k chemoterapii.^(36,37) Pravděpodobně je to ovlivněním poměru pro- a protiaoptotických proteinů a zvýšením senzitivity k apoptóze.⁽³⁸⁾ Roli bortezomibu ve zlepšení časné odpovědi na léčbu ověřujeme prospektivní randomizovanou akademickou studií.

BCL-2 inhibitory

Proteiny z BCL-2 rodiny patří k významným regulátorům apoptózy, mají antiapoptotický efekt a u řady nádorových buněk nacházíme jejich zvýšenou expresi. Venetoklax je perorální vysoce selektivní BCL-2 inhibitor, v současné době je již široce používán u dalších hematologických malignit, které se vyskytují výhradně nebo převážně u dospělých, jako je chronická lymfatická leukémie a akutní myeloidní leukémie. Po povzbudivých výsledcích u těchto onemocnění je nyní testován v monoterapii nebo v kombinaci s azacytidinem i u ALL, přes určitou gastrointestinální toxicitu (průjem, nevolnost) je dobře tolerován.⁽³⁹⁾ Další možností je kombinace s navitoklaxem (BCL-XL inhibitor), která je v počátcích testování.⁽⁴⁰⁾ Kombinaci venetoklaxu s azacytidinem jsme využili u 1 pacienta s rezistentní ALL, CD19 a CD22 negativní, kde nebylo možno použít dostupnou imunoterapii. Tato léčba byla zvolena na základě *in vitro* testování senzitivity nádorových buněk ve spolupráci se zahraniční laboratoří. Pacient dosáhl remise onemocnění a mohl podstoupit transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Vývoj dalších nových léků se zaměřuje také na inhibici patologicky aktivovaných kináz a onkoproteinů MEK inhibitory (selumetinib), m-TOR inhibitory (rapamycin, everolimus), JAK1/2 inhibitory (ruxolitinib), FLT3 inhibitory (lestaurtinib, midostaurin, sorafenib) nebo na ovlivnění transkripce: inhibitory histon-deacetylázy (vorinostat, panobinostat) a hypometylační látky (azacytidin). Většina těchto léků je v současné době testována ve studiích fáze I/II.

ZÁVĚR

Akutní lymfoblastická leukemie u dětí je bezpochyby jedno z onemocnění, kde byl dosažen v posledních desetiletích převratný pokrok v šanci na trvalé vyléčení, přesto zůstává mnoho dětí, jejichž nemoc je za současných znalostí nevyléčitelná, a právě ty představují velkou výzvu pro klinický

i laboratorní výzkum. Cílem je nalézt léky účinnější nebo minimálně stejně účinné, avšak s nižší akutní a dlouhodobou toxicitou. Pochopení biologie nádorové buňky a mechanismů její rezistence na léčbu je na této cestě klíčové a přináší již další viditelné zlepšení výsledků. |

LITERATURA

- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1541–1552. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
- Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): e231–e239. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30035-3.
- Gruen A, Exner S, Köhl J-S, et al. Total body irradiation as part of conditioning regimens in childhood leukemia-long-term outcome, toxicity, and secondary malignancies. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Röntgengesellschaft* 2022; 198(1): 33–38. doi: 10.1007/s00066-021-01810-4.
- Richards S, Pui C, Gayon P. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials of Central Nervous System Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2013: 185–195. doi: 10.1002/pbc.
- Irving J, Enshaei A, Parker C, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016; 128(7): 911–922. doi: 10.1182/blood-2016-03-704973.
- Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009; 10(2): 125–134. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70339-5.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 1005–1015. doi: 10.1056/NEJMoa1403088.
- Liu Y, Easton J, Shao Y, et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2017; 49(8): 1211–1218. doi: 10.1038/ng.3909.
- Richter-Pechańska P, Kunz JB, Hof J, et al. Identification of a genetically defined ultra-high-risk group in relapsed pediatric T lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2017; 7(2). doi: 10.1038/bcj.2017.3.
- van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet (London, England)* 1998; 352(9142): 1731–1738. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04058-6.
- Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115(16): 3206–3214. doi: 10.1182/blood-2009-10-248146.
- Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad S, et al. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: Is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia* 2008; 22(5): 989–997. doi: 10.1038/leu.2008.22.
- Raponi S, Stefania De Propriis M, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: Analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(6): 1098–1107. doi: 10.3109/10428194.2011.559668.
- Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer* 2005; 115(1): 98–104. doi: 10.1002/ijc.20908.
- Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer* 2002; 100(6): 690–697. doi: 10.1002/ijc.10557.
- Löffler A, Gruen M, Wuchter C, et al. Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct. *Leukemia* 2003; 17(5): 900–909. doi: 10.1038/sj.leu.2402890.
- Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science* 2008; 321(5891): 974–977. doi: 10.1126/science.1158545.
- Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 57–66. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
- Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell –Engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2493–2498. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7270.
- Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36). doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(6): 964–969. doi: 10.1002/pbc.25410.
- Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(4): 403–411. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70386-2.
- Bhojwani D, Spoto R, Shah NN, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019; 33(4): 884–892. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5). doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
- Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 449–459. doi: 10.1056/NEJMoa1709919.
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385(9967): 517–528. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368(16): 1509–1518. doi: 10.1056/NEJMoa1215134.
- Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(26). doi: 10.1182/blood-2014-12-580068.
- Bride KL, Vincent TL, Im SY, et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131(9): 995–999. doi: 10.1182/blood-2017-07-794214.
- Vakrmanová B, Nováková M, Říha P, et al. CD38: A target in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia-Limitations in treatment and diagnostics. *Pediatr Blood Cancer* 2022; e29779. doi: 10.1002/pbc.29779.
- Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014; 28(7): 1467–1471. doi: 10.1038/leu.2014.30.
- Horton TM, Pati D, Plon SE, et al. A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: A children's oncology group study. *Clin Cancer Res* 2007; 13(5): 1516–1522. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2173.

33. **Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al.** Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2012; 120(2): 285–290. doi: 10.1182/blood-2012-04-418640.
34. **Bonvini P, Zorzi E, Basso G, Rosolen A.** Bortezomib-mediated 26S proteasome inhibition causes cell-cycle arrest and induces apoptosis in CD-30+ anaplastic large cell lymphoma [16]. *Leukemia* 2007; 21(4): 838–842. doi: 10.1038/sj.leu.2404528.
35. **Gelman JS, Sironi J, Berezniuk I, et al.** Alterations of the Intracellular Peptidome in Response to the Proteasome Inhibitor Bortezomib. *PLoS One* 2013; 8(1). doi: 10.1371/journal.pone.0053263.
36. **Junk S, Cario G, Wittner N, et al.** Bortezomib treatment can overcome glucocorticoid resistance in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Klin Padiatr* 2015; 227(3): 123–130. doi: 10.1055/s-0034-1398628.
37. **Landis-Piwowar KR, Milacic V, Chen D, et al.** The proteasome as a potential target for novel anticancer drugs and chemosensitizers. *Drug Resist Updat* 2006; 9(6): 263–273. doi: 10.1016/j.drug.2006.11.001.
38. **Adams J.** Preclinical and clinical evaluation of proteasome inhibitor PS-341 for the treatment of cancer. *Curr Opin Chem Biol* 2002; 6(4): 493–500.
39. **Gibson A, Tratal A, McCall D, et al.** Venetoclax for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021; 14(1). doi: 10.3390/cancers14010150.
40. **Pullarkat VA, Lacayo NJ, Jabbour E, et al.** Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discov* 2021; 11(6): 1440–1453. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1465.

XXII. Hradecké pediatrické dny

&

11. mezioborové sympozium

Komplexní vyšetření ucha a sluchu v ambulantní
i klinické praxi pediatra a ORL lékaře

25.–26. listopadu 2022

Kongresové centrum ALDIS
Hradec Králové

Deadline zvýhodněné ceny registračního poplatku - 10. října 2022

www.pediatrichek.cz

SOUBORNÝ REFERÁT

Hodgkinův lymfom – minulost a současnost

Hodgkin lymphoma – history and current approach

Michaela Čepelová

Klinika dětské hematologie
a onkologie,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice
v Motole, Praha

SOUHRN

Čepelová M. Hodgkinův lymfom – minulost a současnost

Hodgkinův lymfom je systémové lymfoproliferativní onemocnění, které představuje zhruba 10 % všech lymfomů a postihuje zpravidla děti starší 10 let. V posledních desetiletích došlo k významnému pokroku v porozumění biologii Hodgkinova lymfomu a v souvislosti s tím i ke zlepšení léčebných výsledků u tohoto onemocnění, kdy 5leté celkové přežití přesahuje 95 %. V současné době se stává stále důležitějším nalezení rovnováhy mezi efektivitou protinádorové léčby a jejími riziky, včetně pozdních nežádoucích účinků, které u dlouhodobě přeživších významně ovlivňují kvalitu jejich života.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba

SUMMARY

Čepelová M. Hodgkin lymphoma – history and current approach

Hodgkin lymphoma is systemic lymphoproliferative disorder diagnosed mainly in older children and adolescents, which accounts for about 10% of all lymphomas. Over the past century, Hodgkin lymphoma has transformed from a fatal disease to one of the most curable cancers with estimated 5 year survival rates exceeding 95%. Current treatment strategies are aimed at identifying the optimal balance between maintaining overall survival and avoidance of the late effects of treatment with significant decrease in quality of life.

Key words: Hodgkin lymphoma, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy

Korespondenční adresa:

MUDr. Michaela Čepelová, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
michaela.cepelova@fnmotol.cz

Lymfadenopatie byla v minulosti považována pouze za příznak jiných onemocnění a nikoli za samostatné onemocnění. Přesto již v roce 1666 popsal Marcello Malphigi onemocnění, které se projevovalo zduřením mízních uzlin. V roce 1832 popsal Thomas Hodgkin ve své publikaci *On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen* detailně pitevní nálezy u 7 osob s nebolestivou lymfadenopatií a splenomegalií, léčených v Guy's Hospital v Londýně. Roku 1856 Samuel Wilks popsal podobné nálezy u svých nemocných v Guy's Hospital a následně ve své druhé práci *Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen* ve stejném roce pojmenoval toto onemocnění Hodgkinovou nemocí na počest svého předchůdce. Při revizi histologických nálezu z práce Thomase Hodgkina o více než 100 let později byla diagnóza Hodgkinova lymfomu potvrzena ve 3 případech,

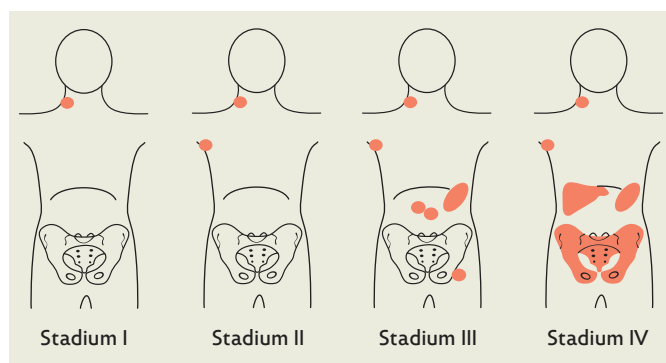
u ostatních nemocných se jednalo o non-hodgkinské lymfomy, tuberkulózu a syfilis. Carl Sternberg v roce 1898 a nezávisle na něm v roce 1902 Dorothy Reedová (*On the Pathological Changes in Hodgkin Disease, with Especial Reference to its Relation to Tuberculosis*) popsali pro toto onemocnění charakteristické mnohojaderné maligní buňky, které se nyní nazývají buňky Reedové–Sternbergovy. Carl Sternberg považoval Hodgkinovu nemoc za formu tuberkulózy, zatímco Dorothy Reedová tento názor vyvrátila. Etiologie i patogeneze onemocnění i poté zůstávala nejasná, o původu Reedové–Sternbergových buněk byla vyslovena řada teorií. Teprve na počátku 21. století byl potvrzen jejich neoplastický charakter a původ ze zralých preapoptických B lymfocytů germinálních center.⁽¹⁾ Dvou- a vícejaderné Reedové–Sternbergovy buňky vznikají z jednojaderných

Hodgkinových buněk procesem nekompletní cytokineze. Hodgkinovy Reedové–Sternbergovy (HRS) buňky jsou unikátní jednak ztrátou exprese většiny znaků B lymfocytů, jednak svým nízkým počtem v nádorové tkáni, kde představují pouze 0,1 až 10 % všech přítomných buněk. HRS buňky prostřednictvím cytokinů atrahují do svého okolí řadu nenádorových buněčných elementů s následnou tvorbou reaktivního zánětlivého mikroprostředí, které přispívá k přežití HRS buněk a chrání je před cytotoxickým účinkem NK buněk a T lymfocytů.⁽²⁾ Dosud nezodpovězenou otázkou zůstává, zda se u různých histologických podtypů klasické formy Hodgkinova lymfomu liší HRS buňky svými charakteristikami a stadiem diferenciací B lymfocytů, ze kterých pocházejí, a to především v souvislosti s překrývajícími se patologickými nálezy u primárního mediastinálního velkobuněčného lymfomu a podtypu nodulární sklerózy klasické formy Hodgkinova lymfomu.⁽³⁾ Rozsah a proměnlivost genomických aberací u Hodgkinova lymfomu ukazuje na značnou genomickou nestabilitu HRS buněk a ztěžuje identifikaci patogeneticky relevantních alterací. Řada detekovaných genetických alterací má za následek konstituční aktivaci NFκB, která je pro toto onemocnění charakteristická.

První klasifikace Hodgkinovy nemoci byla vytvořena roku 1944 Jacksonem a Parkerem a byly rozlišovány 3 podtypy onemocnění: paragranulom, granulom a sarkom. Na konferenci v Rye roku 1966 byla přijata klasifikace na 4 podtypy: lymfocytární predominance, nodulární skleróza, smíšená buněčnost a podtyp chudý na lymfocyty. Tato klasifikace byla snadno použitelná a reprodukovatelná, korelovala s klinickými nálezy. Teprve po 28 letech, v souvislosti s novými objevy v oblasti molekulární biologie byla Hodgkinova nemoc přejmenována na Hodgkinův lymfom a v rámci REAL klasifikace byly rozlišeny dva hlavní typy onemocnění: nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom (NLPHL) a klasická forma Hodgkinova lymfomu (CHL) se čtyřmi podtypy: nodulární skleróza, smíšená buněčnost, podtyp bohatý na lymfocyty a podtyp chudý na lymfocyty.

Základní principy stagingového systému u Hodgkinova lymfomu přijaté v minulém století zůstávají i v současné době v platnosti. Na konferenci v Rye roku 1966 byly dle histologických podtypů onemocnění určeny 4 prognostické skupiny. Na konferenci v Ann Arbor roku 1971 byl přijat systém 4 stadií dle rozsahu postižení uzlin na obou stranách bránice a postižení extralymfatických orgánů (obr. 1). Revize této klasifikace na jednání v Cotswolds roku 1988 umožnila hodnotit postižení podbráničních uzlin s využitím počítačové tomografie a zároveň bylo „bulky“ postižení zařazeno mezi rizikové faktory u tohoto onemocnění.

Základními zobrazovacími vyšetřeními byly zprvu předozadní a boční snímek hrudníku a ultrazvukové vyšetření dutiny břišní, následně byla prováděna počítačová tomografie (CT) hrudníku, břicha a pánve a bipedální lyfografie k posouzení strukturálních změn u nezvětšených paraaortálních a retroperitoneálních uzlin. V současnosti je základním stagingovým vyšetřením pozitronová emisní tomografie s podáním ¹⁸F-deoxyglukózy (FDG-PET) v kombinaci s počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí. Senzitivita při detekci postižených oblastí je u FDG-PET uváděna



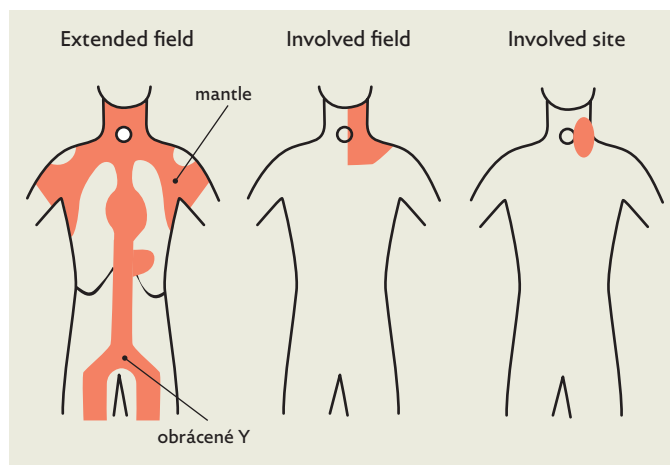
Obr. 1: Ann Arbor klasifikace

v rozmezí 75–91 %.^(4,5) Nenahraditelný význam má FDG-PET rovněž v hodnocení léčebné odpovědi.

Pokroky v diagnostice a znalosti biologie onemocnění vedly k pokroku v léčebných možnostech u tohoto onemocnění.

Léčebný efekt radioterapie u Hodgkinova lymfomu je znám od počátku dvacátého století, ale dosažené léčebné odpovědi byly často pouze částečné a krátce trvající.⁽⁶⁾ Koncem 30. let navrhl francouzský radioterapeut Gilbert ozáření sousedních polí, což vedlo k určitému zlepšení léčebných výsledků. Ozářování rentgenem bylo provázáno častými nežádoucími účinky a jeho protinádorový účinek byl omezený. Zavedení vysokoenergetických zdrojů záření (betatron) a posléze využití gama záření z cesiového nebo kobaltového ozařovače umožnily dosažení lepšího léčebného efektu, a to prostřednictvím většího poměru hloubkové dávky k dávce povrchové. V počátcích léčby Hodgkinova lymfomu radioterapií byla standardem extended field radioterapie, kdy byla ozářena nejen postižená oblast, ale i ostatní lymfatické oblasti stejné části těla a dávky záření se pohybovaly kolem 40 Gy. V případě nadbráničního lymfatického systému (mantle field) se jednalo o krční, mediastinální a axilární uzliny, u podbráničního lymfatického systému (pole obráceného Y) se jednalo o paraaortální, ilické, tříselné a horní stehenní uzliny. Teprve koncem 20. století došlo vzhledem k závažným časným i pozdním nežádoucím účinkům radioterapie ke zmenšení velikosti ozařovacích polí – involved field radioterapie, spolu s redukcí dávky na 20 Gy bez negativního ovlivnění dosahovaných léčebných výsledků.⁽⁷⁾ K další redukcii velikosti ozařovaného pole dochází při aktuálně používané involved site radioterapii (obr. 2) a v souvislosti s vyšší dostupností přichází u řady nemocných v úvahu rovněž protonová radioterapie s cílem ochrany zdravých tkání, a to především srdce při radioterapii na oblast mediastina.

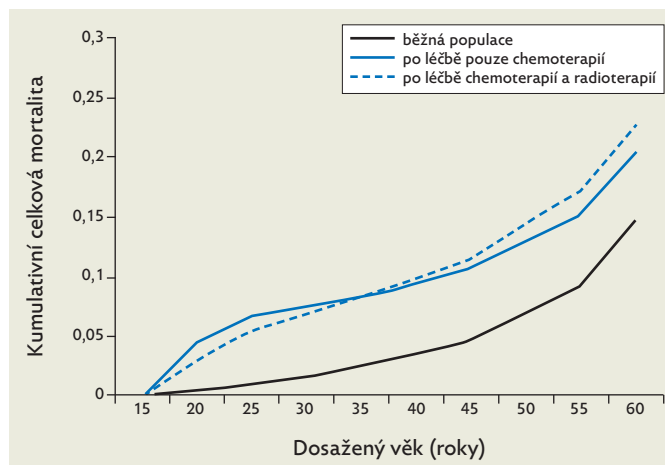
Ke změně v prognóze pacientů s Hodgkinovým lymfomem došlo po 2. světové válce podáním prvních cytostatik. Jednalo se nejprve o dusíkatý yperit, později cyklofosfamid a chlorambucil, koncem čtyřicátých let se začaly podávat kortikoidy a na počátku 60. let byly do praxe zavedeny vinka-alkaloidy. Zásadní zlom ale znamenalo zavedení kombinované chemoterapie. První kombinovanou chemoterapií u nemocných s Hodgkinovým lymfomem byl v roce 1964



Obr. 2: Srovnání velikosti ozařovacích polí u extended field, involved field a involved site radioterapie

režim MOPP (mustargen, vinkristin, prednison a prokarbazin), který se stal na mnoho let standardním léčebným postupem s dobrými léčebnými výsledky i u nemocných s pokročilým onemocněním. Po podání 6 až 8 cyklů chemoterapie MOPP bylo dosaženo kompletní remise onemocnění u 60 až 80 % nemocných a 10letého celkového přežití dosáhlo více než 50 % nemocných.⁽⁸⁾ Na počátku 70. let 20. století se jako další režim začala používat kombinace ABVD (adriamycin, bleomycin, vinkristin a dakarbazin), která svými léčebnými výsledky překonala režim MOPP,⁽⁹⁾ a je i v současné době standardním režimem první linie léčby u dospělých s časným stadiem klasické formy Hodgkinova lymfomu. Zavedení hematopoetických růstových faktorů do běžné praxe umožnilo plně využít protinádorový účinek cytostatických kombinací s omezením nežádoucích účinků souvisejících s granulocytopenií. V roce 1989 byl vytvořen režim Stanford V, zahrnující většinu agens použitých v režimu MOPP a ABVD. Jedná se o 12týdenní dávkově intenzivní režim střídající myelosupresivní (mustargen, doxorubicin, vinblastin, etoposid) a nemyelosupresivní cykly (vinkristin, bleomycin) v týdenních intervalech s velmi dobrými výsledky při snížení kumulativní dávky podaného doxorubicinu a bleomycinu.⁽¹⁰⁾ Zhruba ve stejném období přichází German Hodgkin Study Group (GHSG) s novým režimem BEACOPP, standardním pro časná stadia, a rovněž dávkově eskalovaným režimem pro intermediární a pokročilá stadia Hodgkinova lymfomu (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin a prednison).⁽¹¹⁾

Klasická forma Hodgkinova lymfomu u dětí a dospělých je v současnosti jedním z nádorových onemocnění s nejlepší prognózou, 5leté celkové přežití přesahuje 90 %. U dlouhodobě přeživších je však významně zvýšeno riziko sekundárních malignit, kardiovaskulárních onemocnění, endokrinopatií a poruch plodnosti s nezanedbatelnou morbiditou a časnou mortalitou (obr. 3). Hlavní pozornost je proto nyní věnována možnosti individuální optimalizace léčby s vyvarováním se nedostatečné nebo naopak nadměrné léčby.



Obr. 3: Kumulativní celková mortalita u dlouhodobě přeživších po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětském věku (upraveno dle Yeh JM, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short- and long-term mortality risks. Blood 2012; 120(11): 2195–202.)

Cílem je, aby nemocní, rozdělení do podskupin dle rozsahu onemocnění a dalších prognostických kritérií, dosahovali po odpovídajícím, ale zároveň minimálním rozsahu léčby stejných dlouhodobých léčebných výsledků.

European Network of Pediatric Hodgkin Lymphoma (EuroNet-PHL) se od roku 2004 zabývá optimalizací léčby u dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem. Standardem léčby je kombinovaná chemoterapie, která zahrnuje alkylační cytostatika (cyklofosfamid, dakarbazin), vinka-alkaloidy (vinkristin), antracyklinová antibiotika (doxorubicin) a kortikoidy. V rámci studie EuroNet-PHL-C1 byla u nemocných dle rozsahu postižení, přítomnosti B symptomů rozlišována časná, intermediární a pokročilá stadia Hodgkinova lymfomu. U všech nemocných byly podány dva intenzivní indukční cykly chemoterapie OEPA (vinkristin, etoposid, prednison a doxorubicin), u intermediárních a pokročilých stadií dva, resp. čtyři cykly konsolidační chemoterapie (COPDAC vs. COPP – vinkristin, cyklofosfamid, prednison, dakarbazin vs. prokarbazin). Zatímco v minulosti byla v návaznosti na chemoterapii standardem léčba radioterapií u všech nemocných s Hodgkinovým lymfomem, v rámci této studie byla radioterapie indikována pouze v případě nedostatečné časně léčebné odpovědi po dvou iniciálních indukčních cyklech chemoterapie, tj. při nedosažení parciální remise onemocnění (zmenšení postižených uzlin o méně než 50 %) a při přetrvávání zvýšené akumulace radiofarmaka v iniciálně postižených uzlinách (Deauville 3, 4 a 5). Výsledky studie EuroNet-PHL-C1 ukazují, že u většiny nemocných s dobrou citlivostí onemocnění na podávanou chemoterapii je možné se obejít bez ozáření původně postižených uzlin při zachování velmi dobrých léčebných výsledků a předpokládaném významném snížení rizika pozdních následků.⁽¹²⁾ V rámci studie EuroNet-PHL-C1 nebylo nutné indikovat radioterapii u 40 % nemocných s intermediárními a pokročilými stadii onemocnění při zachování 5letého event-free survival nad 90 %, což vzhledem k rozsahu ozařovacích polí u těchto osob znamená významný benefit z dlouhodobého hlediska.

Na tuto studii navázala studie EuroNet-PHL-C2 s podobným designem. K přesnějšímu zařazení nemocných do terapeutických úrovní byly v této studii využity navíc některé již dříve známé rizikové faktory (sedimentace erytrocytů nad 30 mm/h, „bulky“ postižení a přítomnost E lézí). Po pečlivém vyhodnocení předchozí studie EuroNet-PHL-C1 bylo přistoupeno rovněž ke změně PET kritéria při hodnocení časné léčebné odpovědi, kdy je za pozitivní nález považována pouze významně zvýšená perzistující akumulace v iniciálně postižených oblastech (Deauville 4 a 5).

U nemocných s relabujícím nebo refrakterním onemocněním CHL je podávána chemoterapie 2. volby, kdy se používají režimy založené na podávání cisplatiny nebo gemcitabinu, často s následnou konsolidací vysokodávkovanou chemoterapií s podporou autologních krvetvorných buněk (ASCT). U opakovaně relabujícího onemocnění po autologní transplantaci krvetvorných buněk se v případě chemosenzitivního onemocnění vzácně indikuje i alogenní transplantace krvetvorných buněk.⁽¹³⁾

Znalost interakcí v rámci nádorového mikroprostředí Hodgkinova lymfomu vedla k rozvoji cílené léčby. V současné době jsou k dispozici nové léčebné možnosti využívající monoklonální protilátky s navázaným cytostatikem (brentuximab vedotin – anti-CD30 protilátka s navázaným monomethylauristatinem) nebo imunoterapie za použití

tzv. checkpoint inhibitorů namířených proti povrchovému PD-1 receptoru na HRS buňkách či jeho ligandu PD-L1, které blokují mechanismy bránící aktivaci T lymfocytů. Podávání brentuximab vedotinu je indikováno v léčbě 3. volby při relapsu onemocnění po autologní transplantaci kostní dřeně a rovněž jako udržovací léčba po autologní transplantaci u vysoce rizikových nemocných. V současnosti rovněž probíhají klinické studie se zařazením checkpoint inhibitorů do 1. linie léčby u vysoce rizikových nemocných s pokročilým onemocněním a nedostatečnou časnou léčebnou odpovědí. U těchto nemocných by jejich přidání ke konsolidační chemoterapii opět mohlo redukovat nutnost následné radioterapie.

NLPHL byl v minulosti léčen stejnými postupy jako CHL. V současnosti je u dětí a dospívajících s NLPHL při lokalizovaném postižení a možnosti operačního odstranění postižených uzlin bez rizika poškození okolních tkání považován operační výkon za dostatečný léčebný postup a pacienti jsou dále jen sledováni bez nutnosti jiné léčby. Není-li operační odstranění možné, jsou pacienti léčeni třemi cykly nízké intenzivní chemoterapie v kombinaci cyklofosfamid, vinkristin, prednison po dobu 9 týdnů.⁽¹⁴⁾ Při výjimečně se vyskytujícím pokročilém NLPHL je indikována léčba jako u pokročilého stadia klasické formy Hodgkinova lymfomu. Radioterapie je u dětí a dospívajících s NLPHL indikována zcela výjimečně u opakovaně relabujícího onemocnění. |

LITERATURA

1. Kanzler H, Küppers R, Hansmann ML, et al. Hodgkin's and Reed–Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 1996; 184: 1495–505.
2. Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, et al. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2006; 118(8): 1853–61. doi: 10.1002/ijc.21716.
3. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102(12): 3871–9. doi: 10.1182/blood-2003-06-1841.
4. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86(3): 266–73. PMID: 11255273.
5. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(10): 1117–22. doi: 10.1023/a:1008486928190.
6. Pusey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposure to X-rays: preliminary report. *J Am Med Assoc* 1902; 38: 166–169.
7. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3601–8. doi: 10.1200/JCO.2003.03.023.
8. Devita Jr VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881–895. doi: 10.7326/0003-4819-73-6-881.
9. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A, et al. Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience with MOPP and ABVD. *Recent Res Cancer Res*. 1989; 117: 169–74. doi: 10.1007/978-3-642-83781-4_17.
10. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 630–7. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.630.
11. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.
12. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwiercz W, et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(1): 125–137. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8.
13. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere* 2020; 4(1): e329. doi: 10.1097/H59.0000000000000329.
14. Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma – an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012; 48(11): 1700–6. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.018.

PŮVODNÍ PRÁCE

Transplantace kmenových buněk krvetvorby u dětí s dědičnými metabolickými poruchami a maligní infantilní osteopetrózou

Hematopoietic stem cell transplantation in children with inborn errors of metabolism and malignant infantile osteopetrosis

Renata Formánková¹, Petr Říha¹, Petra Keslová¹, Pavel Ješina², Tomáš Honzík², Martin Magner², Jan Starý¹, Petr Sedláček¹, Jiří Zeman²

¹Klinika dětské hematologie a onkologie,
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

SOUHRN

Formánková R, Říha P, Keslová P, Ješina P, Honzík T, Magner M, Starý J, Sedláček P, Zeman J. Transplantace kmenových buněk krvetvorby u dětí s dědičnými metabolickými poruchami a maligní infantilní osteopetrózou

Cíl studie: Zhodnocení výsledků transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) u dětí s dědičnými metabolickými poruchami (DMP) a maligní infantilní osteopetrózou (MIOP) v České republice od začátku transplantačního programu v roce 1989 do současnosti.

Metody: V období 1/1993 až 12/2021 bylo ve FN v Motole provedeno celkem 31 alogenních HSCT u 22 pacientů s DMP a 5 pacientů s MIOP. Dárce kmenových buněk byl HLA identický sourozenec (MSD, matched sibling donor), nepřibuzný dárce (MUD, matched unrelated donor) nebo haploidentický rodinný dárce (MMFD, mismatched family donor). Zdrojem kmenových buněk byla kostní dřeň (KD), periferní kmenové buňky (PBSC, peripheral blood stem cells) nebo pupečnicková krev (UCB, umbilical cord blood). Předtransplantační přípravný režim byl použit v souladu s doporučením IEWP-EBMT (Evropská pracovní skupina pro transplantace vrozených onemocnění).

Výsledky: 1. alogenní HSCT podstoupilo 22 pacientů s DMP a 5 pacientů s MIOP. Medián věku v době HSCT byl 19,5 měsíce. Primární přihojení štěpu po 1. transplantaci bylo dokumentováno u 24 z 27 pacientů (89 %). U 3 pacientů byla z důvodu nepřihojení či odhojení štěpu nutná retransplantace. Akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) byla dokumentována u 11 pacientů (41 %), těžkou formu gr. III vyvinul pouze 1 pacient, chronickou GVHD 1 pacient. Zemřelo celkem 6 pacientů, 3 na komplikace spojené s transplantací, 2 na progresi základního onemocnění, 1 pacient po úspěšné transplantaci na komplikace neurochirurgického výkonu. Celkové přežití je 78 %, 21 z 27 pacientů žije s mediánem doby sledování 169 měsíců po transplantaci (12–347 měsíců), 20 pacientů se zlepšením/stabilizací projevů onemocnění.

Závěry: HSCT je v současné době standardní léčebnou metodou u vybraných DMP a MIOP. Naděje na úspěch transplantace vysoce převyšuje její rizika, zásadní je časně stanovená diagnóza a indikace k HSCT. Léčba pacientů vyžaduje komplexní přístup a spolupráci lékařů transplantačního a metabolického centra a dalších specialistů.

Klíčová slova: transplantace kmenových buněk krvetvorby, dědičné poruchy metabolismu, mukopolysacharidóza, adrenoleukodystrofie, maligní infantilní osteopetróza

SUMMARY

Formánková R, Říha P, Keslová P, Ješina P, Honzík T, Magner M, Starý J, Sedláček P, Zeman J. Hematopoietic stem cell transplantation in children with inborn errors of metabolism and malignant infantile osteopetrosis

Objective: Evaluation of the results of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with inborn errors of metabolism (IEM) and malignant infantile osteopetrosis (MIOP) in the Czech Republic from the beginning of the transplant programme in 1989 to the present.

Methods: In the period 1/1993 to 12/2021 a total of 31 allogeneic HSCTs were performed at the University Hospital Motol in 22 patients with IEM and 5 patients with MIOP. Patients were transplanted from HLA identical sibling (MSD), matched unrelated donor (MUD) or mismatched family donor (MMFD). The source of stem cells was bone marrow (BM), peripheral blood stem cells (PBSC) or umbilical cord blood (UCB). The conditioning regimen was used in accordance with the IEWP-EBMT (Inborn Errors Working party – European Bone Marrow Transplant).

Results: 22 patients with IEM and 5 patients with MIOP underwent the first allogeneic HSCT at the median age of 19,5 months. Engraftment after the first transplant was documented in 24 of 27 patients (89 %). Three patients

underwent retransplantation for primary or secondary graft failure. Acute graft-versus-host disease (GVHD) was documented in 11 patients (41 %), severe form of aGVHD gr. III in 1 patient and chronic GVHD in 1 patient, respectively. A total of 6 patients died, 3 patients due to transplant-related mortality, 2 patients from disease progression, respectively and 1 patient died after a successful transplant due to complications of neurosurgery. The overall survival is 78 %, 21 of 27 patients are alive with a median follow-up of 169 months after transplantation (12–347 months), 20 of them with improvement or stabilization of the disease.

Conclusions: HSCT is currently the standard therapy for selected IEM and MIOP. This procedure has become much safer during recent decades, timely diagnosis and indication for HSCT are essential. The treatment requires multidisciplinary management and continuous collaboration with other specialists.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, inborn errors of metabolism, mucopolysaccharidosis, adrenoleucodystrophy, malignant infantile osteopetrosis

Korespondenční adresa:

MUDr. Renata Formánková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
renata.formankova@fnmotol.cz

ÚVOD

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT) je úspěšně používána v léčbě řady maligních i nemaligních onemocnění. Počet alogenních HSCT uskutečněných v Evropě v roce 2018 dosáhl 19 630, z toho 4075 (21%) bylo provedeno u dětí.⁽¹⁾ V České republice byl program alogenních transplantací zahájen v roce 1989, celkový počet 1. alogenních HSCT do konce roku 2021 byl 693. Hlavní indikací u dětí jsou hematologické malignity, zejména akutní lymfoblastické leukemie, méně časté jsou myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom, z nemaligních hematologických onemocnění je to těžká aplastická anemie. Indikace zcela specifické pro dětský věk představují syndromy vrozeného selhání kostní dřeně, primární imunodeficiency a v raritním zastoupení dědičné metabolické poruchy (DMP) a maligní infantilní osteopetroza (MIOP).^(1,2)

Ve skupině DMP je HSCT možnou léčebnou metodou zejména u některých lysosomálních strádavých onemocnění (LSDs) a X-vázané adrenoleukodystrofie (X-ALD). Cílem transplantace je dodání chybějícího enzymu dárcovskými krví kolujícími buňkami poškozeným tkáním nebo průnik a připojení z makrofágů/monocytů generovaných gliových buněk v nervovém systému.^(2–4)

Pro některá onemocnění (např. mukopolysacharidóza (MPS)-I, -II, -IV, -VI, -VII, Gaucherova nemoc, Pompeho nemoc, Fabryho nemoc, Niemannova–Pickova choroba A/B) je v současné době dostupná enzymová substituční terapie (enzyme replacement therapy, ERT). Nevýhodou ERT je, že enzym neproniká hematoencefalickou bariérou, v porovnání s HSCT tedy nedochází k příznivému ovlivnění funkcí CNS.^(3,5)

Autologní HSCT s využitím genové terapie je dosud ve fázi výzkumu a klinických studií, v budoucnu by mohla představovat zlepšení léčebných možností v důsledku nižší toxicity a vyšší účinnosti v souvislosti s dosažením vyšších hladin chybějícího enzymu.^(3,4,6)

Největší počty léčených pacientů a nejperspektivnější dlouhodobé výsledky HSCT byly při její včasné indikaci

publikovány u MPS-I, X-ALD, α -mannosidózy a MIOP.^(7–14) Pro metachromatickou leukodystrofii (MLD), Krabbeho globoidní leukodystrofii (GLD) a mukolipidózu chybí přesvědčivé doklady o benefitu HSCT.^(3,15)

Mukopolysacharidóza I je autozomálně recesivně (AR) dědičné onemocnění, frekvence výskytu se udává přibližně 1 : 100 000 – 150 000. Příčinou je mutace v genu *IDUA*, kódujícím enzym α -L-iduronidázu. Nedostatek enzymu vede k poruše odbourávání heparansulfátu a dermatansulfátu, jejichž strádání se projevuje kraniofaciální dysmorfii, hepatosplenomegalií, zákalem rohovky, herniemi, drápotvorným postavením prstů na ruku, postižením srdečních chlopní, obstrukcemi dýchacích cest a poruchou růstu s deformitami hrudníku. Na rentgenovém vyšetření skeletu je patrná dysostosis multiplex. Jednotlivé formy – syndrom Scheieův (MPS I-S, pozdější manifestace, mírnější průběh), syndrom Hurlerově–Scheieův (MPS I-HS, středně těžká forma) a nejzávažnější syndrom Hurlerově (MPS I-H) představují kontinuální klinické spektrum. MPS-IH se vyznačuje rychlou progresí a neurologickým postižením, bez léčby dochází k úmrtí zpravidla v první dekádě života.^(7–9,17–21) Nejlepších výsledků HSCT je dosahováno u pacientů s MPS I-H mladších 2 let před rozvojem závažného neurokognitivního poškození.^(4,20) Indikace HSCT může být individuálně zvažována i u MPS I-HS, MPS I-S. Z ostatních MPS nahradila enzymová terapie HSCT u MPS VI (Maroteauxův–Lamyho syndrom), u dalších typů MPS není příznivý efekt HSCT prokázán.^(4,18)

Alfa-mannosidóza je AR dědičná porucha metabolismu glykoproteinů, příčinou je mutace genu *MAN2B1*, kódujícího enzym α -mannosidázu. Klinicky nejzávažnější forma se manifestuje již v prvních měsících života skeletálními abnormitami, progredující mentální retardací, poruchou sluchu, hydrocefalem, hepatosplenomegalií a recidivujícími infekcemi.⁽¹⁴⁾

X-vázaná adrenoleukodystrofie patří mezi tzv. peroxisomální onemocnění, jedná se o X-vázané onemocnění způsobené mutací genu *ABCD1*. V důsledku deficiency membránového proteinu ALD dochází k nedostatečné degradaci

mastných kyselin s velmi dlouhými řetězci (VLCFA) β -oxidací v peroxisomech, k jejich akumulaci v cytosolu a inkorporaci do různých lipidových komplexů buněk, z nichž nejzranitelnější jsou buňky CNS a nadledvin. Incidence X-ALD je přibližně 1 : 17 000. Klinicky nejzávažnější formou je v dětství se manifestující cerebrální ALD (childhood cerebral ALD, COCALD) asociovaná s rychlou progresí neurologické symptomatologie a bez léčby s časnou mortalitou. Tíže cerebrální formy X-ALD se hodnotí skórovacím systémem změn na magnetické rezonanci mozku – Loesovo skóre 0–34 bodů, velmi časnému a časnému stadiu odpovídá Loes < 4, respektive 4–8.^(10,11)

Mezi další vzácné DMP, jež mohou být za určitých okolností indikovány k HSCT a vyskytují se i v našem souboru pacientů, patří kongenitální erythropoetická porfyrie (CEP).

Kongenitální erythropoetická porfyrie je AR dědičný defekt uroporfyrinogen-III-syntázy vedoucí k zvýšené tvorbě porfyrinů v kostní dřeni a jejich hromadění zejména v erytrocytech. Mezi klinické projevy patří fotoreaktivita, tvorba puchýřů a jizvení kůže, citlivost očí, ztráta řas, anemie, splenomegalie, červené zbarvení zubů a tmavě červená moč.⁽²²⁾

Maligní infantilní osteopetróza je vzácné geneticky podmíněné AR onemocnění, jehož příčinou je porucha diferenciace a funkce osteoklastů vedoucí ke snížené kostní resorpci a postupnému narůstání kostní hmoty. Incidence se odhaduje na 1 : 400 000, molekulární podstatou je nejčastěji mutace v genu *TCIRG1*. První příznaky MIOP se objevují v kojeneckém věku – neprosívání, makrocefalie, postižení zraku. Kostní změny lebky vedou k hydrocefalu, zúžení nosních průduchů a kompresi kanálků zrakových nervů ústící v slepotu. Další klinické symptomy zahrnují mikrognatii, deformity hrudníku, patologické fraktury, hepatosplenomegalii, hypokalcemii, defekty dentice. Selhání funkce kostní dřene (KD) v důsledku útlaku dřeňových dutin kostní tkáně vede k těžké periferní cytopenii. Podstatou úspěšné alogenní HSCT je přihojení z makrofágů derivovaných osteoklastů dárce z jednoho původu. Dochází k remodelaci kostní struktury a obnově funkční hematopoézy.^(12,13,23–25)

PACIENTI A METODIKA

V období 1/1993 až 12/2021 bylo ve FN v Motole provedeno celkem 31 alogenních HSCT u 22 pacientů s DMP a 5 pacientů s MIOP. Diagnóza dětí s DMP byla stanovena na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze (dříve Klinika dětského a dorostového lékařství a Ústav dědičných metabolických poruch). Pacienti byli transplantováni na Transplantační jednotce kostní dřene Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol v Praze (do roku 2003 byla Transplantační jednotka součástí II. dětské kliniky 2. LF a FN Motol). Transplantační centrum je členem Evropské pracovní skupiny pro transplantace vrozených onemocnění (IEWP-EBMT) a postupuje podle aktuálně platných doporučení.

Metodou první volby byla transplantace KD od HLA identického sourozence (MSD). V případě absence MSD byl vybrán vhodný nepřibuzný dárce (MUD) pro transplantaci KD,

eventuelně periferních kmenových buněk (PBSC) či vhodná nepřibuzná pupečnicková krev (UCB).

Všechny HSCT byly provedeny po myeloablativním přípravném režimu. Jeho součástí bylo u všech pacientů před 1. HSCT alkylační cytostatikum busulfan. Cyklofosfamid používaný v kombinaci s busulfanem byl od roku 2013 nahrazen méně toxickým fludarabinem,^(2,3) výjimečně byly v kombinaci s těmito cytostatiky použity thiotepe, treosulfan a etoposid. U všech pacientů transplantovaných od MUD byla součástí přípravného režimu tzv. séroterapie – antithymocytární globulin (ATG, thymoglobulin), případně alemtuzumab. Prevencí reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) byl cyklosporin A v kombinaci s methotrexátem, mykofenolát mofetilem nebo methylprednisolonem.

Přihojení neutrofilů bylo definováno jako první ze tří po sobě následujících dnů, kdy absolutní počet neutrofilů byl nad $0,5 \times 10^9/l$, přihojení trombocytů jako 7. den, kdy byl počet trombocytů nad $20 \times 10^6/l$ bez předchozí substituce separovanými trombocyty.⁽²⁾

Buněčný chimérismus (podíl procentuálního zastoupení jaderných buněk periferní krve nesoucích genotyp dárce a genotyp příjemce) byl vyšetřován metodou analýzy sekvenčních polymorfismů pomocí elektroforézy a real-time PCR. Přítomnost genotypu dárce ve více než 95 % buněk periferní krve byla hodnocena jako kompletní dárcevský chimérismus (CC).^(2,7)

VÝSLEDKY

V období 1/1993–12/2021 podstoupilo 1. alogenní HSCT 22 dětí s DMP a 5 dětí s MIOP. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1. Medián věku v době HSCT byl 19,5 měsíce (M) (4–182), transplantováno bylo 16 chlapců a 11 dívek. Medián doby sledování byl 130 M (0,4–347). Dárce kmenových buněk byl nepřibuzný dárce pro 20 pacientů (74 %), HLA identický sourozenec pro 6 pacientů (22 %) a pro 1 pacienta HLA haploidentický rodinný dárce. Zdrojem kmenových buněk byla KD (n = 14, 52 %), PBSC (n = 7, 26 %) a UCB (n = 6, 22 %).

Primární přihojení štěpu po 1. transplantaci bylo dokumentováno u 24 z 27 pacientů (89 %). Medián přihojení granulocytů byl 20 dní po transplantaci (rozmezí 10–31 dní), medián přihojení trombocytů 24 dní (11–51). Pacient (Pt) 24 s MIOP zemřel časně po HSCT před přihojením štěpu. Primární selhání funkce štěpu (graft failure, GF) jsme dokumentovali u 2 dětí. U Pt 9 s MPS-I došlo k přihojení štěpu po retransplantaci jinou nepřibuznou UCB, další vývoj byl komplikován reaktivacemi virových infekcí a rozvojem EBV asociovaného lymfoproliferativního onemocnění (EBV-LPD). U Pt 25 s MIOP jsme dokumentovali stabilní přihojení štěpu až po 3. transplantaci T-depletovaného štěpu PBSC od haploidentického otce. K sekundárnímu selhání funkce štěpu došlo u Pt 13 s MPS-I den+71 po 1. transplantaci, dívka podstoupila úspěšnou retransplantaci od stejného MUD.

Akutní GVHD byla dokumentována u 11 pacientů (41 %). Mírnější forma gr. I–II se vyskytla u 10 pacientů, těžší formu akutní GVHD gr. III vyvinul pouze 1 pacient. Chronickou

Tab. 1: Soubor pacientů

Pt	Dg	Věk při dg	Věk při Tx	Rok Tx	Dárce	Štěp	Condit.	Chim.	Událost	Lan./Karn. skóre	Sledování
		(M)	(M)					(% dárce)			(M)
1	MPS I-HS	35,6	57,6	1993	MSD	KD	Bu,Cy	89		90%	347
2	MPS I-H	35,6	39,2	2001	MUD	UCB	Bu,Cy	100		80%	245
3	MPS I-H	1,5	3,9	2002	MUD	KD	Bu,Cy	100	exitus (seps)	0	2
4	MPS I-HS	9,9	12,9	2002	MUD	KD	Bu,Cy	100		100%	234
5	MPS I-H	13,8	16,3	2003	MSD	KD	Bu,Cy	91		80%	229
6	MPS I-H	13,2	16,3	2008	MUD	UCB	Bu,Cy	77		90%	170
7	MPS I-H	14,5	16,2	2008	MSD	KD	Bu,Cy	100		100%	162
8	MPS VI	41,8	47,6	2011	MUD	KD	Bu,Cy	100		90%	130
9	MPS I-H	36,5	41,2	2013	MUD	UCB	Bu,Flu	N.E.	primární GF	×	5
9/2			43,3	2014	MUD	UCB	Flu,Treo	100	exitus (EBV-LPD)	0	×
10	MPS I-H	24,0	27,2	2014	MUD	PBSC	Bu,Flu	100		90%	91
11	MPS I-H	5,9	8,5	2015	MUD	UCB	Bu,Flu	100		100%	81
12	MPS I-H	14,3	18,5	2021	MUD	KD	Bu,Flu	96		80%	14
13	MPS I-HS	52,4	57,2	2021	MUD	PBSC	Bu,Flu	N.E.	sekundární GF	×	12
13/2			61,3	2021	MUD	PBSC	Flu,Treo	100		70%	×
14	X-ALD	69,0	70,2	2000	MSD	KD	Bu,Cy	99	exitus (progrese)	0	12
15	X-ALD	6,0	127,7	2002	MUD	PBSC-TC	Bu,Cy, Thio	100		90%	241
16	X-ALD	17,3	71,5	2009	MUD	KD	Bu,Cy	73		100%	152
17	X-ALD	176,6	182,2	2013	MUD	KD	Bu,Cy	100		100%	110
18	X-ALD	22,3	68,3	2016	MUD	PBSC	Bu,Flu	100		100%	73
19	MLD	128,2	130,4	2008	MUD	KD	Bu,Cy	100	exitus (progrese)	0	108
20	I-CD	10,3	12,6	2008	MUD	UCB	Bu,Cy	100		30%	170
21	mannos	17,0	19,5	2020	MSD	KD	Bu,Flu	91		80%	21
22	CEP	0,7	8,4	2001	MUD	UCB	Bu,Cy	96		90%	255
23	MIOP	0,8	35,0	1993	MSD	KD	Bu,Cy	N.D.		80%	346
24	MIOP	1,0	11,9	1994	MUD	KD	Bu,Cy,VP	N.E.	exitus (seps)	0	0,4
25	MIOP	5,0	10,6	1999	MMFD	PBSC-TC	Bu,Flu, Thio	N.E.	primární GF	×	276
25/2			11,5	1999	MMFD	PBSC-TC	sine	N.E.	GR	×	×
25/3			12,3	1999	MMFD	PBSC-TC	Cy	56		80%	×
26	MIOP	9,5	12,1	2005	MUD	PBSC	Bu,Flu, Cy	100		100%	200
27	MIOP	15,0	17,0	2013	MUD	PBSC	Bu,Flu, Thio	100	exitus (NCH)	0	27

Pt – pacient; Dg – diagnóza; M – měsíc; Condit. – conditioning, přípravný režim; Chim. – chimérismus; Lan./Karn. – Lansky/Karnofsky; MPS I – mukopolysacharidóza I; H – Hurler; S – Scheie; X-ALD – X-vázaná adrenoleukodystrofie; MLD – metachromatická leukodystrofie; I-CD – I cell disease; mannos – mannosidóza; CEP – kongenitální erythropoetická porfyrie; MIOP – maligní infantilní osteopetroza; MSD – matched sibling donor, HLA-identický sourozenec; MUD – matched unrelated donor, nepříbuzný dárce; MMFD – mismatched family donor, neidentický rodinný dárce; KD – kostní dřev; PBSC – peripheral blood cells, periferní kmenové buňky; UCB – umbilical cord blood, pupečnicková krev; TCD – T-deplece štěpu; Bu – busulfan; Cy – cyklofosamid; Flu – fludarabin; Treo – treosulfan; Thio – thiotepa; GF – graft failure, selhání štěpu; GR – graft rejection, rejekce; LPD – lymphoproliferative disease, lymfoproliferativní onemocnění; NCH – neurochirurgický výkon; N.E. – not evaluable, nehodnotitelný; N.D. – not done, nevyšetřeno

GVHD jsme zaznamenali u 1 pacienta. Bezprostřední příčinou úmrtí nebyla GVHD u žádného pacienta.

Na komplikace spojené s transplantací zemřeli 3 pacienti (11%) (Pt 3, Pt 9, Pt 24). Příčinou úmrtí byla u 2 pacientů gramnegativní sepse den+55 a den+11 po transplantaci, u Pt 9 došlo po 2. alogenní transplantaci postupně k reaktivaci CMV, ADV a EBV a dívka zemřela den+85 na potransplantací EBV-LPD.

Dva pacienti (Pt 14, Pt 19) zemřeli na progresi onemocnění (ALD, MLD) 12M a 108M po transplantaci. Pt 27 (MIOP) zemřel 27M po úspěšně provedené transplantaci v souvislosti s neurochirurgickým výkonem (plastika baze lební pro rozsáhlou encefalokélu s liquoreou).

Celkové přežití je v našem souboru 78 %, 21 z 27 pacientů žije 12–347M po transplantaci (medián 169 M), 14 pacientů (67 %) s CC. Karnofského/Lanského skóre bylo hodnoceno u 13 pacientů 90–100 %, u 7 pacientů 70–80 %, pouze u 1 pacientky s mukolipidózou II žijící s progresí onemocnění 30 %.

Dědičné metabolické poruchy

Trináct dětí bylo transplantováno pro MPS, 12 pro MPS I (MPS I-H, n = 9; MPS I-HS; n = 3), 1 dívka pro MPS VI. Medián věku v době stanovení diagnózy byl 14,5 M (2–52), medián věku v době 1. HSCT 18,5 M (4–58). Diagnóza byla stanovena u všech pacientů na biochemické, enzymologické a molekulární úrovni. Enzymová substituční terapie rekombinantně připravenou α -L-iduronidázou byla indikovaná u všech pacientů transplantovaných po roce 2008 v období před transplantací a zpravidla ještě několik týdnů po transplantaci. 11/13 (85 %) pacientů žije 12–347M po transplantaci (medián 162 M). U všech byla dokumentována normalizace enzymatické aktivity v leukocytech, fyziologické hodnoty GAG v moči a regrese hepatosplenomegalie. Nedošlo k další progresi dysmorfických rysů, zákalu rohovky a střeďání v srdci, naopak progredovaly ortopedické komplikace. Všichni pacienti byli/jsou schopni absolvovat školní docházku. První transplantovaný pacient (Pt 1) ukončil učební obor elektrikář, je v invalidním důchodu, podstoupil opakované ortopedické korekční operace, keratoplastiku a transplantaci rohovky, jeho výška je 164 cm. Pt 2 a Pt 5 (transplantovaný v 39 M již s velmi pokročilým onemocněním) ukončili speciální školu, mají významnou poruchu zraku a sluchu, těžkou skoliózu, gibus, drápovitou ruku, jejich výška je 152 cm, IQ v pásmu oligofrenie. Pt 4 (obr. 1) podstoupila opakované korekční ortopedické operace, její finální výška je 153 cm, studuje vysokou školu, bez postižení sluchu a vizu (pouze brýlová korekce). U 5 dětí transplantovaných po roce 2008 a žijících více než 2 roky po HSCT postupuje psychomotorický vývoj (PMV) uspokojivě, navštěvují základní či mateřskou školu (2 s osobním asistentem). Jsou sledovány na ortopedii, 4 již podstoupily nějakou korekční operaci, 3 mají vizus bez postižení, u 2 je zašednutí rohovky stacionární.

Pět chlapců bylo transplantováno pro X-ALD. U Pt 14 se objevily obtíže ve formě psychologických změn v 5,5 letech s rychlým zhoršováním stavu, urgentně provedená HSCT nezabránila další progresi onemocnění a časnému úmrtí 12M po transplantaci. U 4 chlapců byla diagnóza stanovena



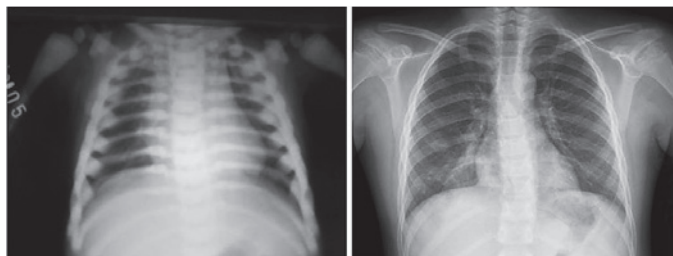
Obr. 1: Dívka s MPS I, fenotypem Hurlerové–Scheieho, 8 let po alogenní transplantaci (fotografie je uveřejněna se souhlasem rodičů)

na základě pozitivní rodinné anamnézy (RA). Pt 15 byl indikován k HSCT pro progresi demyelinizace na MR (Loes 4) a mírné klinické projevy onemocnění ve věku 10,5 roku, žije 20 let po transplantaci, se stacionárním postižením zraku a sluchu, vystudoval obchodní akademii a pracuje v administrativě. 2 chlapci byli indikováni ve stadiu incipientních mírných změn na MR (Loes skóre 1), třetí pacient pro suspektní mírné zhoršování sluchu a soustředění při dosud normálním nálezu na MR. Žijí 6, 9 a 12,5 roku po HSCT ve velmi dobrém klinickém stavu, studují bez problémů základní, střední a vysokou školu, hladiny VLCFA jsou stacionárně mírně zvýšené, kontrolní MR po transplantaci bez progresu demyelinizace.

Čtyři děti byly transplantovány pro jinou vzácnou DPM: juvenilní formu MLD, mukolipidózu II (I-CD, I-cell disease), α -mannosidózu, CEP. U Pt 19 (MLD) byla po transplantaci přes trvalý CC a normální aktivitu arylsulfatázy dokumentována progresse základního onemocnění, zemřel 108M po HSCT. Rovněž u Pt 20 (I-CD) je přes trvalý CC efekt transplantace na vývoj onemocnění nedostatečný. Celková úroveň intelektu je v pásmu lehkého vývojového opoždění, avšak omezení hybnosti kloubů při dysostosis multiplex a porucha růstu jsou výrazné. Dominujícím problémem je progredující neobstruktivní hypertrofická kardiomyopatie a závažná aortální insuficience, sekundární plicní hypertenze a chronická respirační insuficience s nutností tracheostomie a domácí ventilace, dlouhodobě je stav bez výraznějších změn. Pt 21 (α -mannosidóza) žije v dobrém klinickém stavu s uspokojivě postupujícím PMV 21M po HSCT. Pt 22 (CEP) žije 21 let po HSCT. Ukončil základní vzdělání, trvá CC, jizvy v obličeji jsou nenápadné, s měkkým podkožím, výraznější omezení vlivem jizev na končetinách a trupu nemá.

Maligní infantilní osteopetróza

Pět dětí podstoupilo HSCT pro MIOP ve věku 10,5–35M, 3 z nich žijí 29, 23 a 17 let po transplantaci. Pt 23, transplantovaná v r. 1993 ve věku 35M, je téměř nevidomá, přesto ukončila studium na VŠ pedagogické, její finální výška je 141cm. Pacient, který podstoupil v r. 1998 3 převody štěpu od haploidického otce, má pouze zbytky zraku, bilaterální nedoslýchavost a vyžaduje speciální ortodontickou péči, nicméně ukončil studium na SŠ veřejnoprávní, celková stigmatizace je minimální a finální výška 169 cm. Pt 26 je předmětem samostatné kazuistiky.



Obr. 2: Srovnání rentgenového nálezu u chlapce s MIOP v době stanovení diagnózy a 8 let po transplantaci

Kazuistika 1

Chlapec z III. fyziologické gravidity, rodiče a 2 starší nevlastní sourozenci zdraví, perinatální anamnéza nevýznamná. Sledován na neurochirurgii od 5 M pro zvětšení obvodu lbi a pomalu se uzavírající velkou fontanelu (VF), na CT atypický tvar lbi, hypertelorismus a rozšíření lebky kraniokaudálně i laterálně, klenutá VF, rozšíření subarachnoideálních prostorů, suspektní zevní hydrocefalus. V 8 M zjištěna hepatosplenomegalie, anémie a trombocytopenie, provedena aspirace KD, morfologicky buněčně chudá, bez nálezu atypických buněk. Pro leukocytózu ($31 \times 10^9/l$) a další progresi anémie (HGB 66 g/l) a trombocytopenie ($46 \times 10^9/l$) v 9 M opět vyšetřena KD, obtížná biopsie ze 3 míst vyloučila maligní hematologické onemocnění. Pro podezření na DMP přeložen na specializované pracoviště ve věku 9,5 M. Na rentgenových snímcích byla popsána významná sklerotizace tubulárních kostí, baze lebny i osového skeletu (obr. 2), spolu s klinickým nálezem (stigmatizace, hepatosplenomegalie) svědčící pro těžkou formu osteopetrozy. Retrospektivně byla potvrzena mutace v *TCIRG1* genu v homozygotní konstituci, oba rodiče jsou heterozygotní nosiči. Pacient podstoupil alogenní transplantaci PBSC od vhodného nepříbuzného dárce ve věku 12 M. Potransplantační průběh byl komplikován akutní GVHD gr. II a od 5 měsíců po HSCT při smíšeném chimérismu (10–15 % genotypu příjemce) recidivující autoimunní hemolytickou anémií s nutností opakovaného podání rituximabu. V předškolním věku měl chlapec častější respirační infekty, nyní na pravidelné aplikaci s.c. imunoglobulinů je nemocnost nezvýšená, dosáhl CC. Je sledován na očním, nález stacionární, mírná atrofie n. II a hypermetropie bilaterálně, klinicky bez obtíží. Studuje obchodní akademii, stigmatizace při základním onemocnění je minimální, výška 170 cm.

DISKUSE

Prezentujeme soubor 27 pacientů transplantovaných pro DMP a MIOP v České republice za uplynulých 28 let. Tyto indikace představují pouze 4 % našeho transplantačního programu, transplantace u těchto vzácných onemocnění patří ke komplikovanějším, každá diagnóza a často i jednotliví pacienti vyžadují zpravidla individuální přístup a pečlivou monitoraci.

Pouze 6 pacientů bylo transplantováno štěpem od MSD, většina pacientů (74 %) podstoupila HSCT od MUD.

Primárního přijetí štěpu bylo dosaženo u všech sourozeneckých transplantací. Dva pacienti s primárním GF po transplantaci od MUD dosáhli přijetí po 2. transplantaci. Transplantace od haploidentického rodinného dárce s T-deplecí štěpu jsou u DMP a MIOP komplikované,⁽²⁵⁾ pacient v našem souboru dosáhl stabilního přijetí až po 3. HSCT.

Lepších výsledků HSCT (primárního přijetí i celkového přežití) je dosahováno s použitím myeloablativního přípravku režimu.^(2,3,7,8) Od roku 2013 používáme dle doporučení IEWP-EBMT standardně kombinaci léků busulfan a fludarabin. Monitorování hladin busulfanu a eventuální úprava dávky vedou ke snížení dříve poměrně vysoké incidence venookluzivní nemoci jater (VOD), závažné potransplantační komplikace asociované s vyšší expozicí léku. Na druhé straně navýšení dávky v případě nedostatečné terapeutické hladiny je prevencí nepřijetí či rejekce štěpu. Zařazení fludarabinu místo dříve používaného cyklofosfamidu snižuje riziko toxicity a zároveň zkracuje délku neutropenie po transplantaci.⁽²⁶⁾ V našem souboru jsme zaznamenali VOD vyžadující léčbu defibrotidem pouze u 1 pacienta, žádný pacient nezemřel v souvislosti s toxicitou přípravku režimu.

Výhodou použití pupečníkové krve je vyšší pravděpodobnost dosažení CC, rychlá dostupnost, a tedy kratší interval od stanovení diagnózy k provedení transplantace, vyšší míra tolerance případné HLA neshody a u pacientů s MPS také dosažení vyšších hladin enzymu.^(2,3,7,8) I v případě UCB však může dojít k selhání štěpu s nutností retransplantace. V našem souboru bylo UCB transplantováno 6 pacientů s DMP, primární GF jsme dokumentovali u 1 pacientky, k přijetí štěpu došlo po retransplantaci jinou UCB.

Dokumentována byla nízká incidence akutní i chronické GVHD. Těžkou formu akutní GVHD gr. III vyvinul pouze 1 pacient a celkově nebyla GVHD příčinou úmrtí u žádného pacienta.

Na infekční komplikace zemřeli v časném potransplantačním období 3 pacienti, jeden z nich již v roce 1993 na sepsi *Pseudomonas aeruginosa* 11 dní po nepřibuzenské transplantaci. Na EBV-LPD zemřela dívka s prodlouženou imunitní rekonstitucí po dvou alogenních transplantacích UCB.

Celkové přežití v našem souboru je 78 % (21/27), 20 pacientů žije 12–347 měsíců po HSCT se zlepšením či stabilizací základního onemocnění. Z dlouhodobého pohledu jsou naše výsledky srovnatelné s dříve publikovanými zahraničními studiemi.^(7,8,13,19) Celkové přežití však není jediným kritériem úspěšnosti léčby HSCT, důležitá je zejména kvalita života po transplantaci. HSCT u řady onemocnění, zejména v případě, že enzym neproniká hematoencefalickou bariérou (např. MPS III), nevedla k významnějšímu pozitivnímu ovlivnění nepříznivého průběhu a není v současné době u těchto pacientů indikována.⁽³⁾

U pacientů s MPS I jsou časný věk v době transplantace a dostatečná produkce enzymu korelující s CC hlavními prediktory uspokojivého potransplantačního vývoje. Postižení srdce a zašednutí rohovek se u většiny pacientů po transplantaci stabilizuje, či dokonce zlepšuje,



Obr. 3: Dívka s MPS I, fenotypem Hurle-rové, v době stanovení diagnózy ve věku 2 let, sledována v odborných ambulancích (kardiologie, neurologie, rehabilitace, oční ambulance) pro blíže nezařazené patologické nálezy již od 6–12 měsíců (fotografie je uveřejněna se souhlasem rodičů)

naproti tomu ortopedické komplikace zpravidla progredují i po transplantaci a u většiny pacientů jsou nutné opakované operační zákroky. Potransplantační péče musí být multidisciplinární, zahrnující kromě lékařů transplantčního týmu a specialistů z centra metabolických vad rovněž kardiologa, endokrinologa, ortopeda, spondylochirurga, neurologa a psychologa.^(2–4,7–9) Ze 4 žijících pacientů transplantovaných pro MPS I v letech 1993–2003 se daří dobře 2 pacientům s MPS I-HS, u 2 pacientů s fenotypem MPS I-H je vývoj méně uspokojivý. Příznivějších výsledků bylo i v našem souboru dosaženo u dětí, jimž byla v předtransplantačním i peritransplantačním období podávána ERT (HSCT po roce 2008). U pacientů s MPS I-H je nejlepších výsledků dosahováno, pokud jsou transplantováni před dosažením 2–2,5 let věku.^(2–4,9) V našem souboru podstoupilo HSCT do 30 měsíců věku 7 z 9 dětí s fenotypem m. Hurler, 5/6 transplantovaných od roku 2008. Těchto 5 dětí žije v dobrém klinickém stavu 14–170 M po HSCT, dívka transplantovaná ve věku 36 měsíců zemřela na potransplantační komplikace. Je nezbytné, aby děti s dysmorfickými rysy a dalšími suspektními patologickými nálezy (obr. 3) byly co nejdříve indikovány praktickými lékaři či lékaři odborných ambulančí k vyšetření na specializovaném pracovišti.

Součástí péče o pacienty s X-ALD je substituce hormonů při adrenální insuficienci. Podávání tzv. Lorenzova a GTO oleje vede sice k úpravě hladin VLCFA v krvi, ale nemá vliv na progresi postižení nervového systému. V případě HSCT produkují dárcovské kmenové buňky chybějící enzym a předávají ho přímým kontaktem postiženým tkáním a neuronům. Tím je zajištěna regenerace membránových struktur a funkcí potřebných pro remyelinizaci a prevenci progresivní demyelinizace. Pacientům s X-ALD dává HSCT indikovaná časné na základě pozitivní RA a počínajících změn na MR, před rozvojem klinických symptomů, velkou šanci na zástavu progresu onemocnění.^(10,11) V našem souboru jsme

dosáhli u 4 takto transplantovaných chlapců velmi dobrých výsledků. K dalšímu zlepšení prognózy by přispěl novorozený screening X-ALD.⁽²⁷⁾

Transplantace u MIOP bývají komplikované, zatížené vysokým rizikem rejekce štěpu, rozvoje VOD a plicní hypertenze.^(12,24) Lepších výsledků je dosahováno v případě HLA-identického dárce (MSD i MUD), s 5letým přežitím po HSCT až 84 %.⁽²⁵⁾ Od počátku transplantčního programu bylo k HSCT indikováno pouze 5 pacientů s MIOP, z toho 1 dívka transplantovaná v roce 2003 byla ze Slovenska. Je velmi obtížné diagnostikovat onemocnění s extrémně nízkou incidencí (v případě MIOP cca 1 : 400 000). Domníváme se, že tito pacienti dlouhodobě pozornosti pediatričtů alespoň částečně unikají. Včasná indikace k HSCT před rozvojem ireverzibilního poškození zraku je zásadní pro kvalitu života po transplantaci. Také z tohoto důvodu prezentujeme stručnou kazuistiku chlapce po úspěšné transplantaci pro toto vzácné, bez léčby infaustní onemocnění.

Symptomatickou léčbou extrémně vzácné CEP, dříve Güntherovy choroby (incidence 1 : 2–3 000 000), je doživotní striktní ochrana před slunečním zářením a transfuze erytrocytů. Dlouhodobý efekt HSCT jako jediné možné kauzální léčby byl dosud popsán u minimálního počtu pacientů.⁽²²⁾ Chlapec v našem souboru žije 21 let po transplantaci, s dobrou kvalitou života bez významnějšího omezení.

Nepríznivý osud pacientů s MLD a I-CD po HSCT je v souladu s většinou publikovaných pozorování a zpochybňuje indikaci k této náročné léčbě.

ZÁVĚR

Prognóza pacientů se závažnými formami DMP a MIOP je bez léčby krajně nepříznivá, postižení trvale progreduje a onemocnění významně zkracuje délku života.

HSCT je v současné době považována u těchto onemocnění za standardní léčebnou proceduru. V důsledku používání novějších laboratorních technik, méně toxických přípravných režimů a komplexní podpůrné péče naděje na úspěch transplantace vysoce převyšuje její rizika.

Z hlediska efektivity je HSCT mnohem účinnější v prevenci progresu onemocnění než v léčbě již vzniklého orgánového poškození, časné provedená transplantace je spojena s významně lepší prognózou. HSCT u DPM a MIOP vyžaduje komplexní přístup a kontinuální úzkou spolupráci transplantčního týmu, lékařů metabolického centra a dalších mezioborových konziliářů v období před transplantací, v peritransplantačním období, a zejména v dlouhodobém sledování pacientů po transplantaci. |

LITERATURA

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon Ch, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1604–1713.
2. Boelens JJ, Orchard PJ, Wynn RF. Transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *British J Haematol* 2014; 167: 293–303.
3. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Front Pediatrics* 2019; 7: 433. doi: 10.3389/ped.2019.00433.
4. Cetkovský P, Mayer J, Starý J, et al. Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk. 1. vyd. Praha: Galén 2016: 1–413.

5. **De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al.** Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 55.
6. **Biffi A, Aubourg P, Cartier N.** Gene therapy for leukodystrophies. *Human Mol Genet* 2011; 20: R42–R53.
7. **Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, et al.** Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: Results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1106–1109.
8. **Taylor M, Khan S, Stapleton M, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis: past, present and future. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: e226–e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
9. **Parini R, Deodato F, Di Rocco M, et al.** Open issues in mucopolysaccharidoses type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 112. doi: 10.1186/s13023-017-0662-9.
10. **Miller W.** Stem cell-transplantation therapy for adrenoleukodystrophy: current perspectives. *J Neurorestoratol* 2017; 5: 5–19.
11. **Miller WP, Rothman SM, Nascene D, et al.** Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011; 118: 1971–8.
12. **Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood* 2015; 126(2): 270–6.
13. **Nesteh J, Drozdinsky G, Simanovsky N, et al.** Improved outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in patients with infantile malignant osteopetrosis using fludarabine-based conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(3): 535–40.
14. **Mynarek M, Tolar J, Albert MH, et al.** Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3): 352–9.
15. **Boucher AA, Miller W, Shanley R, et al.** Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 94. doi: 10.1186/s13023-015-0313-y.
16. **Grewal S, Shapiro E, Braunlin E.** Continued neurocognitive development and prevention of cardiopulmonary complications after successful BMT for I-cell disease: a long-term follow-up report. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 957–960.
17. **Ješina P, Magner M, Poupětová H, et al.** Mukopolysacharidóza I – klinické projevy u 24 dětí z České republiky a Slovenska. *Čes-slov Pediat* 2011; 66(4): 215–225.
18. **Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al.** Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 60. doi: 10.1186/s13023-020-01644-w.
19. **Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al.** Long term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic stem cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015; 125(13): 2116–72.
20. **Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML.** Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol* 2014; 76(5): 743–53.
21. **Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtil D, et al.** Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013; 121(19): 3981–7.
22. **Bernard C, Schmitt C, Galmiche-Rolland L, et al.** Bone marrow transplantation in congenital erythropoietic porphyria: Sustained efficacy but unexpected liver dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 704–711.
23. **Penna S, Villa A, Capo V.** Autosomal recessive osteopetrosis: mechanisms and treatments. *Dis Model Mech* 2021; 14(5): dmm048940. doi: 10.1242/dmm.048940.
24. **Stepensky P, Grisariu S, Avni B, et al.** Stem cell transplantation for osteopetrosis in patients beyond the age of 5 years. *Blood Advances* 2019; 3(6): 862–868.
25. **Zhu G, Wei A, Wang B, et al.** Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis and intermediate osteopetrosis: a retrospective analysis of a single centre. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 314. doi: 10.1186/s13023-021-01955-6.
26. **Bartelink IH, van Reij EM, Gerhard CE, et al.** Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 345–353.
27. **Zemanová M, Chrastina P, Dvorakova L, et al.** X-linked adrenoleukodystrophy: phenotypy-genotype correlation in hemizygous males and heterozygous females with ABCD1 mutations. *Neuro Endocrinol Lett* 2021; 42(5): 359–367.

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

Algoritmus pro rozpoznání vážně nemocného dítěte

Algorithm for recognition a seriously ill child

Eva Klásková¹, Jan David²

¹Dětská klinika, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého a Fakultní
nemocnice Olomouc, Olomouc

²Pediatrická klinika, 2. lékařská
fakulta Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole,
Praha

SOUHRN

Klásková E, David J. Algoritmus pro rozpoznání vážně nemocného dítěte

Rychlé zhodnocení závažnosti stavu akutně nemocného nebo zraněného dítěte má zásadní vliv na včasné stanovení diagnózy a zahájení odpovídající léčby. Sdělení se věnuje problematice prvního kontaktu s takto nemocným dítětem a nabízí jeden z klinicky ověřených algoritmů vhodných ke zhodnocení závažnosti stavu – pediatrický hodnoticí trojúhelník.

Klíčová slova: zhodnocení závažnosti stavu akutně nemocného nebo zraněného dítěte, BBB, pediatrický hodnoticí trojúhelník

SUMMARY

Klásková E, David J. Algorithm for recognition a seriously ill child

Rapid assessment of the severity of the condition of an acutely ill or injured child is essential for early diagnosis and initiation of appropriate treatment. This article addresses the issue of first contact with such a sick child and offers one of the clinically validated algorithms suitable for assessing the severity of the condition – the Paediatric Assessment Triangle.

Key words: assessing the severity of an acutely ill or injured child, BBB, Pediatric Assessment Triangle

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan David, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
jan.david@centrum.cz

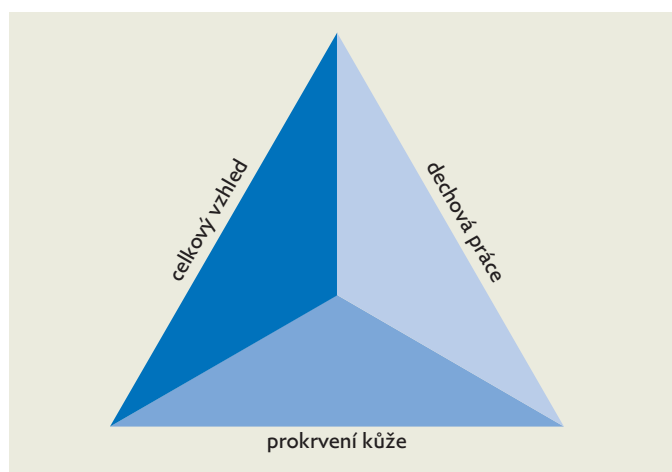
Nejdůležitějším aspektem v oblasti akutních stavů v pediatrii je především včas rozpoznat vážně nemocné dítě. Úvodem je nutno připomenout významné rozdíly, které odlišují děti od dospělých a také jedince samotné v závislosti na jejich věku. Z toho vyplývají některé konsekvence pro urgentní situace.^(1,2) Důležitým aspektem je schopnost odhadnout hmotnost dítěte (při její neznalosti) pro eventuální dávkování léků či výběr vhodné velikosti pomůcek (tab. 1).

Dále je nutné si uvědomit **rozdíly v anatomii a funkci dýchacího ústrojí**. Kojenci přibližně do šesti měsíců věku preferenčně dýchají nosem, tudíž jakákoli obstrukce (vrozená, zánětlivá i arteficiální) může rychle vést k respirační insuficienci. Děti mají relativně větší jazyk, který může snáze vést k obstrukci dýchacích cest. Nejužší místo respiračního traktu u dětí představuje subglotický prostor, na rozdíl od hrtanové štěrby u dospělých. U batolat a předškolních dětí se častěji setkáváme s hypertrofickou adenoidní vegetací, která může také způsobovat obstrukci. Rozdílná je u dětí

taktéž mechanika dýchání. Kojenci používají pomocné dýchací svaly již v časných fázích dušnosti, naopak větší děti až při progresi stavu. Z toho vyplývá, že přítomnost retrakce jugula, mezižebří či bránice je u větších dětí významnějším varovným příznakem. Děti mají také menší reziduální kapacitu plic (tedy menší respirační rezervy) a vyšší metabolický obrat.^(1,2) Výčet výše uvedených rozdílů není úplný, nicméně je vhodné mít alespoň některé na paměti.

Tab. 1: Orientační odhad hmotnosti dítěte dle věku

Věk dítěte	Odhadnutá hmotnost (kg)
Donošený novorozenec	3
6 měsíců	6
12 měsíců	10
2–10 let	2 × věk + 8 (nebo orientačně odhad 3 roky cca 15 kg, 6 let cca 20 kg, 10 let cca 30 kg)

Obr. 1: **Pediatrický hodnoticí trojúhelník, upraveno dle⁽³⁾**

Jedním z možných postupů, který je standardizován pro všechny úrovně zdravotnických pracovníků poskytujících péči dětem, je využití tzv. **pediatrického hodnoticího trojúhelníku** (PAT, paediatric assessment triangle) (obr. 1).⁽³⁾ Je určen pro zhodnocení stavu akutně nemocného nebo zraněného dítěte při prvním kontaktu se zdravotníkem. Stav dítěte je ohodnocen tzv. ode dveří ve třech krocích podobně jako u **metody BBB** (Behavior – Breathing – Body colour) na základě vizuálního a sluchového posouzení. Ve své podstatě kodifikuje intuitivní zhodnocení pacienta zkušeným zdravotníkem. Při zjištění jakékoli abnormality v této fázi okamžitě zahajujeme urgentní intervenci.⁽²⁾

Zhodnocení **celkového vzhledu** je prvním krokem při rozhodování, zda se jedná o zdravé, nebo závažně nemocné dítě. Tabulka 2 shrnuje nálezy typické pro zdravé dítě. Avšak pozornost vyžadují zejména ti jedinci, kteří nevykazují žádnou spontánní hybnost, nereagují na oslovení a následně ani na silnější algický podnět. Rizikové mohou být také děti, které nenavazují kontakt s okolím, slabě nebo naopak neztišitelně pláčou, vyhledávají abnormální polohu nebo nejsou schopny udržet se ve stoje či vsedě a mají snížený svalový tonus (obr. 2, zdroj vlastní).

Obr. 2: **Nemocně vypadající novorozenec s dehydratací** (z archivu Dětské kliniky Fakultní nemocnice Olomouc)Tab. 2: **Zhodnocení celkového vzhledu dítěte**

Hodnocený parametr	Normální nález
Tonus	Spontánní pohyb
	Negativní reakce na vyšetření
	Sed nebo stoj (podle věku)
Interakce s okolím	Čilost, navazování kontaktu
	Spolupráce, reakce na okolí
	Zájem o hračky a okolí
Utěšitelnost	Zklidnění v náručí rodiče
	Rozdílná reakce na rodiče a cizí osobu
Oční kontakt	Navazuje oční kontakt s vyšetřujícím
	Sleduje
Řeč/pláč	Silný hlasitý pláč
	Věku odpovídající slovní projev

Tab. 3: **Škála AVPU ke zhodnocení poruchy vědomí**

Věk dítěte	Odhadnutá hmotnost (kg)
A	Při plném vědomí (A lert)
V	Reaguje na oslovení (V erbal stimuli)
P	Reaguje na bolest (P ainful stimuli)
U	Nereaguje (U nresponsive)

Pozn.: Úroveň „P“ odpovídá zhruba Glasgow Coma Scale 8.

Ke zhodnocení **stavu vědomí** u dětí používáme pediatrickou Glasgow Coma Scale (GCS), nicméně v praxi se ukazují výhodnější hodnocení jen tzv. motorické složky GCS nebo škála AVPU (tab. 3). V rámci prvního kontaktu je nejprve nutné zajistit průchodnost dýchacích cest a včasné podat kyslík s cílem normoxemie. Současně nebo bezprostředně po zajištění dýchacích cest zavádíme cévní vstup pro podání adekvátní medikace. Důležité je nezapomenout změřit **glykémii** glukometrem.

Druhým hodnotným parametrem je **zhodnocení dechové práce dítěte**. Abnormální nálezy jsou shrnuty v tabulce 4.

Obr. 3: **Mramoráž kůže a cyanóza u kojence v septickém šoku** (z archivu Dětské kliniky Fakultní nemocnice Olomouc)

Tab. 4: Zhodnocení dechové práce dítěte

Hodnocený parametr	Abnormální nález
Abnormální dýchací šelesty	Chřívé dýchání
	Setřelá nebo sakadovaná řeč
	Stridor, grunting, wheezing – pískoty
Abnormální pozice při dýchání	Aktivně zaujímaná poloha v záklonu
	Aktivně zaujímaná poloha v předklonu s podepřenými pažemi
	Aktivně zaujímaná poloha v sedu
Zatahování	Supraklavikulární, interkostální a subster-nální prostory
	„Head bobbing“
Alární souhyb	Rozšiřování chřípí v nádechu

Zaměřujeme se na přítomnost abnormálních zvukových fenoménů při dýchání (stridor, dysfonie, grunting, pískoty), zatahování měkkých tkání hrudníku, alární souhyb, třes hlavy během dýchání (head bobbing), tachypnoi, bradypnoi či výrazně nepravidelné dýchání, cyanózu. Při pochybnostech lze změřit saturaci hemoglobinu kyslíkem metodou pulzní oxymetrie (avšak normální hodnota problém nevylučuje). Dušnost (dyspnoe) je subjektivní pocit nedostatku vzduchu. U dětí musíme aktivně pátrat po **objektivních známkách dušnosti**, jejichž výčet je uveden výše. Zde je opět nutné poznamenat, že přítomnost zatahování u kojenců bývá relativně častá i v počáteční fázi respirační insuficience, naopak u větších dětí bývá projevem již těžkého dechového úsilí.⁽⁴⁾

Pacienty si pak můžeme zjednodušeně didakticky rozdělit podle převažujícího typu dušnosti, eventuálně poslechového nálezu, na inspirační, expirační či inspiračně-expirační.

Třetím, posledním parametrem je prokrvení kůže. Varovnými známkami jsou bledost, mramorování a cyanóza (obr. 3, zdroj vlastní), které reflektují cirkulační stav organismu. Pozornost věnujeme **kapilárnímu návratu** (CRT, capillary refill time), jehož norma je 2 s po pětivteřinovém stlačení nehtového lůžka (eventuálně paty či hrudníku u novorozenců a kojenců). CRT umožňuje nepřímé posouzení mikrocirkulace.^(5–7) Nesmíme také zapomínat na hodnocení srdeční frekvence. Přítomnost tachykardie představuje kompenzační mechanismus při zvýšeném nároku na dodávku kyslíku. Naopak bradykardie v případě závažně nemocného dítěte bývá obvykle signum mali ominis. Pokud je dostupné, využijeme také vyšetření parametrů acidobazické rovnováhy (zejména pH a laktátu), které poukazují na schopnost organismu udržet či neudržet stabilní vnitřní prostředí. V opačném případě indikují případné vyčerpání kompenzačních mechanismů.

Závěrem tedy nezapomínejme na strukturovaný přístup k vyhledávání vážně nemocného dítěte (PAT, BBB) ani na základní postupy při kardiorepiračním selhání.⁽⁷⁾ Pacienty je nutné velmi dobře klinicky a eventuálně přístrojově monitorovat, a zejména u nejasných stavů zhodnocení závažnosti stavu opakovat. Velmi důležité je nepodceňovat údaje od rodičů nebo jiné pečující osoby, kteří jsou často jako první schopni rozeznat počínající změnu klinického stavu u svého dítěte. Důležitá jsou pravidelná školení a nácviky potenciálně kritických situací na pracovišti a zajištění adekvátního vybavení, včetně příslušné medikace. |

LITERATURA

1. Ševčík P, et al. Intenzivní medicína. Třetí, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén 2014.
2. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation 2021; 161: 1–60.
3. Dickmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The Pediatric Assessment Triangle, a novel approach for the rapid evaluation of children. Ped Med Care 2010; 26: 312–315.
4. Novák I, et al. Intenzivní péče v pediatrii. Praha: Galén 2008.
5. Mixa V, et al. Dětská přednemocniční a urgentní péče. Praha: Grada 2021.
6. Novák I. Urgentní stavy v pediatrické primární péči dříve a nyní. Pediatr pro praxi 2008; 9(5): 340–343.
7. Astapenko D, Černý V. Kapilární návrat – klinické vyšetření přítomnosti cirkulační koherence? Anest Intenziv Med 2019; 30: 190–191.
8. Pešková Š, Šibíková M, Jonáš J, et al. Akutní stavy v primární pediatrické péči. Pediatr pro praxi, 2022; 23(3): 175–178.

KAZUISTIKA

Závažné vrozené krvácivé poruchy s manifestací v novorozeneckém období – kazuistiky

Severe congenital bleeding disorders manifesting in the neonatal period – case reports

Eva Jadvidžáková, Lucie Šrámková, Vladimír Komrska, Jan Starý, Ester Zápotocká

Klinika dětské hematologie a onkologie,
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Jadvidžáková E, Šrámková L, Komrska V, Starý J, Zápotocká E. Závažné vrozené krvácivé poruchy s manifestací v novorozeneckém období – kazuistiky

Vrozené krvácivé choroby patří mezi vzácná onemocnění. V případě pozitivní rodinné anamnézy, zejména u hemofilie, je velmi důležitá příprava na porod dítěte, zohledňující zvýšené riziko krvácení. Po narození dítěte je klíčová spolupráce s hematologem při provedení potřebných laboratorních testů a dalších vyšetření dítěte. V řadě případů je však rodinná anamnéza němá a podezření na vrozenou krvácivou chorobu vzniká až při přítomnosti krvácení spojeného s invazivními výkony či například intrakraniálního krvácení. V tomto případě je nezbytná rychlá diagnostika se zohledněním případných abnormálních výsledků screeningových testů, ideálně ve spolupráci s hematologem. Cílená léčba koagulační poruchy může vést k zástavě krvácení a předejít těžšímu poškození, či dokonce úmrtí dítěte.

Klíčová slova: novorozenec, vrozené koagulační poruchy, krvácení do CNS

SUMMARY

Jadvidžáková E, Šrámková L, Komrska V, Starý J, Zápotocká E. Severe congenital bleeding disorders manifesting in the neonatal period – case reports

Congenital bleeding disorders are rare diseases. In case of a positive family history, especially in hemophilia, it is very important to prepare a plan for the birth of a child, taking into account an increased risk of bleeding. After birth of such a child, cooperation with a hematologist is key in performing necessary laboratory tests and other examinations. In a number of cases, however, the family history is silent, and the suspicion of a congenital bleeding disease arises only in the presence of bleeding associated with invasive procedures or, for example, intracranial bleed. In such case, rapid diagnosis is necessary, taking into account possible abnormal results of screening tests, ideally in collaboration with a hematologist. Replacement treatment of the coagulation disorder can stop the bleeding and prevent more severe damage or even death of the child.

Key words: newborn, inherited coagulation disorders, intracranial hemorrhage

Korespondenční adresa:

MUDr. Eva Jadvidžáková
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
eva.jadvidzakova@fnmotol.cz

ÚVOD

Krvácející novorozenec může představovat dramatickou situaci vyžadující rychlou diagnostiku a léčbu. V diferenciální diagnostice se kromě primárně hematologických příčin uplatňuje např. sepse s diseminovanou intravaskulární koagulopatií, chirurgické krvácení, nekrotizující enterokolitida

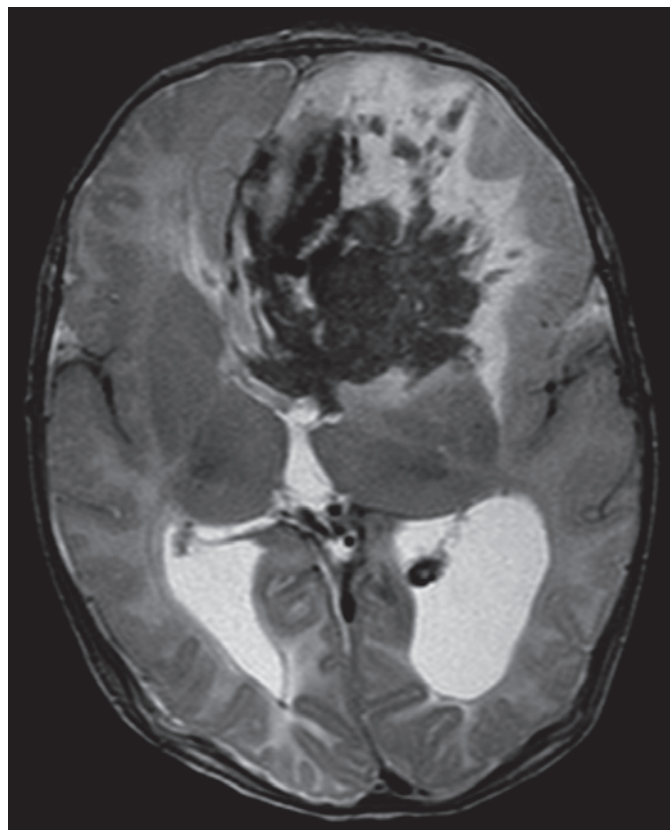
aj. Dále pak krvácivá nemoc novorozence, v literatuře nově popisovaná jako VKDB (vitamin K deficiency bleeding).⁽¹⁾

Krvácení z důvodu poruchy primární hemostázy má v případě trombocytopenie méně komplikovanou diagnostiku, problém může představovat trombocytopatie (množství potřebné krve k dalšímu testování). Pohled na koagulační

systém novorozence se vyvíjí a odlišnosti oproti starším dětem a dospělým se shrnují pod pojmem vývojové hemostázy.⁽²⁾ Opouští se statické vnímání běžných testů jako věrného obrazu stavu koagulace. APTT a PT jsou u novorozenců oproti dětem a dospělým prodloužené, problém je s dostupností referenčních rozmezí zejména pro méně zralé novorozence. Koagulační systém normálního novorozence je ve srovnání se starším dítětem a dospělým nastaven odlišně (nižší hladiny většiny koagulačních faktorů i přirozených antikoagulans, normální hladiny FVIII a FXIII, vyšší hladiny von Willebrandova faktoru, VWF), ale stále představuje velmi efektivní systém, který je celkově nastaven mírně prokoagulačně jako příprava na porodní trauma. Podávání čerstvé mražené plazmy pouze z důvodu prodloužení koagulačních časů je tedy neopodstatněné.⁽³⁾ Novorozenec má fyziologicky cca 50 % hladiny většiny koagulačních faktorů, velmi nezralý novorozenec cca 30 % hladiny a dospělých hodnot dosahují děti po 6. měsíci věku. Naproti tomu hladina fibrinogenu je obvykle vyšší (fetální varianta) a fibrinolytická aktivita je nižší. Hyporeaktivitu krevních destiček vyvažuje zvýšená aktivita VWF. Avšak zejména neočekávané krvácení spolu s prodloužením koagulačních testů nebo pozitivní rodinná anamnéza mají vést neprodleně k vyšetření hladin koagulačních faktorů, obvykle po poradě s dětským hematologem. Představujeme 3 kazuistiky pacientů, u nichž se vrozená porucha koagulace projevila časně postnatálně, se závažnými až fatálními následky.

KAZUISTIKA 1

Jedná se o dítě ze II./II gravidity, porod v termínu (40+2 g. t.), spontánní, záhlavím. Chlapec se narodil eutrofický, s dobrou poporodní adaptací. Rodinná anamnéza byla v té době bez pozoruhodností, zejména z pohledu krvácivých problémů, starší bratr byl zdravý. Matka zpětně udávala na cílený dotaz stran krvácivé anamnézy asi 3 hodiny trvající krvácení po vpichu do patičky při screeningovém vyšetření v porodnici a opakované „sáknutí“ z pupečnickového pahýlu. Dítě bylo propuštěno 3. den života. Ve 4 týdnech věku byl ambulantně vyšetřen pro opakované zvracení, sonograficky byla vyloučena pylorostenóza. V 5 týdnech věku náhle vzniká porucha vědomí, apatie, odmítání pití. Urgentně provedený ultrazvuk hlavičky ukázal velmi suspektní intrakraniální hemoragii (ICH), která byla potvrzena při CT vyšetření s nálezem rozsáhlé ICH frontálně vlevo a na bazi IV. komory, subarachnoidální krvácení, jednostranný hemoftalmus. V koagulačních odběrech bylo normální aPTT, významné prodloužení protrombinového času, PT (81,8 s, PT-R 6,8), což vedlo k podání mražené plazmy s částečnou korekcí. Neurochirurg zavedl zevní komorovou drenáž a po dohodě s hematologem bylo stanoveno již ve fázi substituce mraženou plazmou snížení hladiny koagulačního faktoru VII (FVII), což nás vedlo k vyjádření podezření na těžký deficit FVII. Z toho důvodu byla zahájena substituční léčba rekombinantním aktivovaným FVII (rFVIIa, NovoSeven) v dávce 100 µg (30 µg/kg) à 6 h, což vedlo ke kontrole krvácení. Při zavedené léčbě byla postupně zevní komorová drenáž změněna na VP shunt, byl



Obr. 1: Kazuistika 1, MR, T2 axiálně. Hypointenzní změny odpovídající prokrvácení v pravém frontálním laloku s perifokálním edémem. Širší okcipitální rohy postranních komor při vznikající obstrukci, výrazněji vlevo.

zaveden dlouhodobý centrální žilní katétr při předpokladu dlouhodobé léčby koncentrátem FVII. Současně byla při plné substituční léčbě řešena antikoagulační léčbou trombóza sinus sagitalis superior, rectus a transversus, jež byla popsána při následujícím kontrolním zobrazení mozku a z velké části na léčbě rekanalizována. Po stabilizaci stavu, při přechodu na již preventivní podávání koncentráty FVII (profylaxe) bylo možno stanovit bazální hladinu FVII, která byla pod 1%, což je v souladu s těžkou formou deficitu. Genetickým vyšetřením bylo zjištěno, že chlapec je složený heterozygot pro mutace v promotoru c.-62F7 a intronu 4 c.316+1G>T genu pro F7, jež byly prokázány u rodičů. Při kontrolních zobrazeních dochází k očekávanému vývoji posthemoragického ložiska vlevo frontálně s postmalatickou přestavbou, současně byla popsána vrozená odchylka typu polymikrogyrie. V necelých 2 letech věku se objevily první příznaky sekundární epilepsie, která je farmakorezistentní. Celková prognóza dítěte je nepříznivá, definovaná těžkým neurologickým postižením s významnou retardací psychomotorického vývoje.

Z pohledu těžkého deficitu FVII bylo po stabilizaci krvácení pokračováno v sekundární profylaxi koncentrátem FVII (plazmatickým), jenž je podáván vzhledem ke krátkému biologickému poločasu obden cestou původně tunelizovaného jednocestného centrálního žilního katétru, který byl

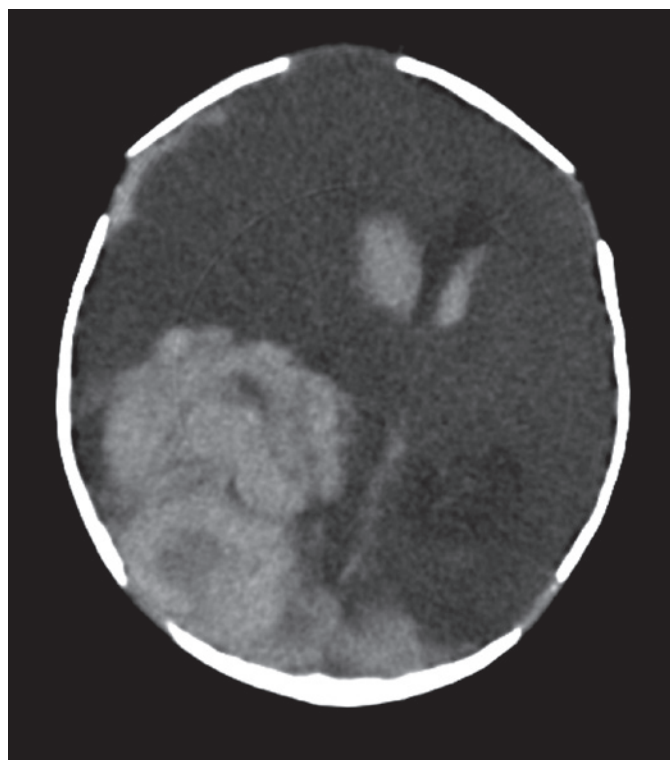
po 6 měsících pro dysfunkci zaměněn za implantofix. Profylaxe je podávána v dávce cca 33 IU/kg v domácím prostředí rodiči.

Faktor VII (prokonvertin) je glykoprotein patřící do rodiny serinových proteáz, vitamin K dependentní faktor, syntetizován výlučně v játrech. Jeho biologický poločas je velmi krátký: 4–6 hodin. Jako jediný faktor cirkuluje v plazmě v malém množství v aktivní podobě (FVIIa). K iniciaci koagulace je však nutná přítomnost tkáňového faktoru (TF). Vznik komplexu FVIIa + TF vede ke skokové aktivaci FIX a FX. Krvácivé projevy nejsou jasně závislé na hloubce deficitu. Gen *F7* je lokalizován na 13. chromozomu. Ze vzácných vrozených koagulačních poruch patří deficit FVII k těm častějším, většinou se jedná o mírný, autozomálně dominantně dědičný deficit, který může vést k lehkému prodloužení PT či na jeho délku nemá vliv, nositel je většinou bez významnějších krvácivých obtíží. Incidence těžší formy deficitu FVII (bazální aktivita pod 10 %) je asi 1 : 500 000, úplný deficit je ještě vzácnější, jedná se o autozomálně recesivně dědičnou poruchu. Klinicky zřejmý krvácivý stav nastává obvykle při aktivitě FVII nižší než 30 %, nicméně klinická manifestace je různorodá a nekoreluje vždy s aktivitou FVII, proto může být nesnadné nastavení dlouhodobé profylaxe nebo zajištění perioperační hemostázy. Izolované prodloužení PT v souvislosti s krvácivým stavem obvykle vede k vyšetření faktorů II, V, VII a X. Nízkou aktivitu FVII je možné potvrdit imunosejí, dědičnost pak genetickým vyšetřením (je popsáno asi 250 mutací vedoucích ke kvantitativnímu nebo kvalitativnímu deficitu). Péče o krvácivé komplikace a nastavení profylaxe u vrozeného nedostatku FVII zčásti kopíruje scénář hemofilický – k dispozici jsou z plazmy vyrobený koncentrát FVII či rekombinantní aktivovaný FVII (rFVIIa). Profylaxe je velmi limitovaná krátkým poločasem FVII, nicméně podávání minimálně 3× týdně či obden je u jedinců s krvácivými obtížemi běžná praxe.⁽⁴⁾

V tomto případě se jednalo o nejtěžší deficit FVII, přenašečství mutací genu *F7* u rodičů bylo doloženo až zpětně. Krvácení, často právě ICH, se obvykle nedá předjet, protože až krvácení samotné bývá důvodem k vyšetření koagulačních testů.

KAZUISTIKA 2

Jedná se o dítě matky přenašečky hemofilie typu A (inverze intronu 22 genu *F8*), která byla standardně sledována hematologem. Prenatální diagnostiku si rodina nepřála. Matce byl doporučen porod v centru s dostupností hematologa a koncentrátem FVIII. Zvolila porod v místě bydliště, stav přenašečství hemofilie nahlásila, ale v péči o novorozence k tomuto faktu nebylo dostatečně přihlédnuto. Dítě se narodilo ze III. gravidity (1 starší sestra zdráva), spontánním porodem, záhlavím, ve 38+1g. t., bez použití kleští či vakuumextraktoru. Plod byl eutrofický (porodní hmotnost 3350 g). Skóre dle Apgarové 9-10-10, poporodní adaptace proběhla bez komplikací, krvácivé projevy nebyly pozorovány. Od 3. dne života chlapec méně pil, byl apatičtější, 5. den vyvinul křeče se záškuby pravostranných končetin, stáčením do opistotonu,



Obr. 2: Kazuistika 2, vstupní CT: objemný intraparenchymový hematoma parietookcipitálně vpravo s provalením do komor, posun středoočárových struktur vlevo, tentoriální konus vpravo

byla přítomná anizokorie s mydriázou vpravo. Chlapec byl intubován a přeložen na novorozeneckou JIRP neonatologického centra s dostupností dětského hematologa, urgentně byl podán koncentrát FVIII. Při sonografickém vyšetření hlavičky bylo zjištěno rozsáhlé krvácení do komor s přetlakem doleva, CT mozku potvrdilo devastující ICH s rozsáhlým intraparenchymovým hematomem parietookcipitálně vpravo s provalením do komor, s přesunem středoočárových struktur doleva a tentoriálním konem vpravo. Neurochirurg provedl z vitální indikace kraniotomii temporoparietálně vpravo, evakuoval hematoma. Další odběry potvrdily těžkou formu hemofilie A s bazální hladinou FVIII pod 1%. Pooperační období bylo zajištěno pravidelnou substitucí koncentrátem rekombinantního FVIII. Na zobrazení MR v odstupu 14 dnů byl zřejmý nálezh rozsáhlých malatických změn obou hemisfér mozku, bez vzniku hydrocefalu. Neurologicky byla zřejmá porucha vědomí s alterací kmenových reflexů, anizokorie, centrální kvadruparéza s vývojem do spasticity, s pravostrannou převahou. V dalším vývoji byl osud dítěte nepříznivý, s těžkou kvadruparézou a psychomotorickou retardací. Substituci FVIII profylakticky nedostával z důvodu limitované mobility, pouze perioperačně k zavedení gastrostomie. Inhibitor FVIII nevyvinul ani po masivních substitucích při ICH v novorozeneckém věku. Zemřel ve věku 6 let.

Hemofilie je na X chromozom vázané krvácivé onemocnění dané deficitem FVIII u hemofilie A a FIX u hemofilie B. Dostupná léčba zlepšila významně kvalitu života těchto dětí

a jejich očekávaná délka života je dnes srovnatelná s obecnou populací. Problematika hemofilie byla podrobně zpracována v tomto časopise v čísle 3/2017. V aktuálním sdělení se autoři soustředí na možné neonatální komplikace spojené s těmito deficity.

Perinatální ICH je vzácným, ale závažným projevem hemofilie. Literární data uvádí výskyt v rozmezí 1–4 %.⁽⁵⁾ Intrakraniální krvácení se může také vyskytovat v kombinaci s extrakraniálním krvácením (kefalhematomy, subgaleální krvácení) a takováto krevní ztráta může novorozence ohrožit hypovolemií a v minulosti i vysokou mortalitou.⁽⁶⁾ V ČR se dlouhodobě rodí ročně 10–12 hemofiliků (z toho asi 3 s těžkou formou hemofilie). V letech 2011 až 2016 došlo v ČR k 5 krvácením do CNS u dětí s těžkou formou hemofilie typu A, z toho 3 u novorozenců.⁽⁷⁾

Kolem 50 % hemofiliků nemá rodinnou historii a na porod se nelze připravit. Ženám, známým přenašečkám, je nabídnuta možnost prenatální diagnostiky. Invasivní prenatální diagnostiku (biopsii choriových klků či amniocentézu) odmítá značná část gravidních přenašeček. Neinvasivní možnost zahrnuje vyšetření DNA plodu z krve matky, umožňující stanovení pohlaví. Aktuální doporučení pro porod předpokládá hemofilika zahrnují vždy komplexní péči včetně účasti dětského hematologa.^(8,9) Velmi důležité je zajistit v rámci péče následující: porod má být veden v centru s možností konzilia dětského hematologa a dostupností koncentrátu FVIII, resp. FIX. Může být veden vaginálně, ale ne instrumentálně (kleště, VEX). Vždy by se porodník měl vyhnout fetálnímu invazivnímu monitorování a odběrům z hlavičky. Měla by vždy být zvážena možnost plánované sekce, zejména při očekávaných možných komplikacích, pro nižší riziko ICH. U akutní sekce je riziko ICH stejné jako u vaginálního porodu. Stanovení hladiny FVIII u porozeného chlapce má proběhnout časně postnatálně – hladina FVIII je po porodu stejná jako u dospělého, vhodné je využití pupečnickové krve. Hladiny FIX jsou přirozeně nižší, s věkem stoupají, ale těžký deficit je stanovitelný již u novorozence. U mírných deficitů je diagnóza často stanovena až v pozdějším věku. U novorozenců těžkých hemofiliků se doporučuje časně ultrazvukové vyšetření hlavičky do 24 hodin po porodu a dále pak ještě před dimisí, společně s ultrazvukovým vyšetřením dutiny břišní. Pupečník se může odstranit obvyklým způsobem, krvácení je vzácné (asi 6 % hemofiliků). Vitamin K se má podat perorálně, zavedení kanylu preferenčně zkušeným personálem, screening metabolických vad odběrem z patičky je možný s následnou delší kompresí v místě odběru. Před dimisí je zásadní zajištění další specializované péče konzultací hematologa, včetně poučení o nutnosti myslet na krvácení jako příčinu možných obtíží po propuštění. Plánovaná vakcinace je možná dle kalendáře, dle možností subkutánně, ale v řadě center, včetně našeho, je umožněno vakcinovat intramuskulárně co nejtenčí jehlou s následným minimálně 10minutovým ledováním. V zemích, kde je běžnou praxí časná cirkumcize, může být krvácení po výkonu prvním příznakem krvácivé choroby.

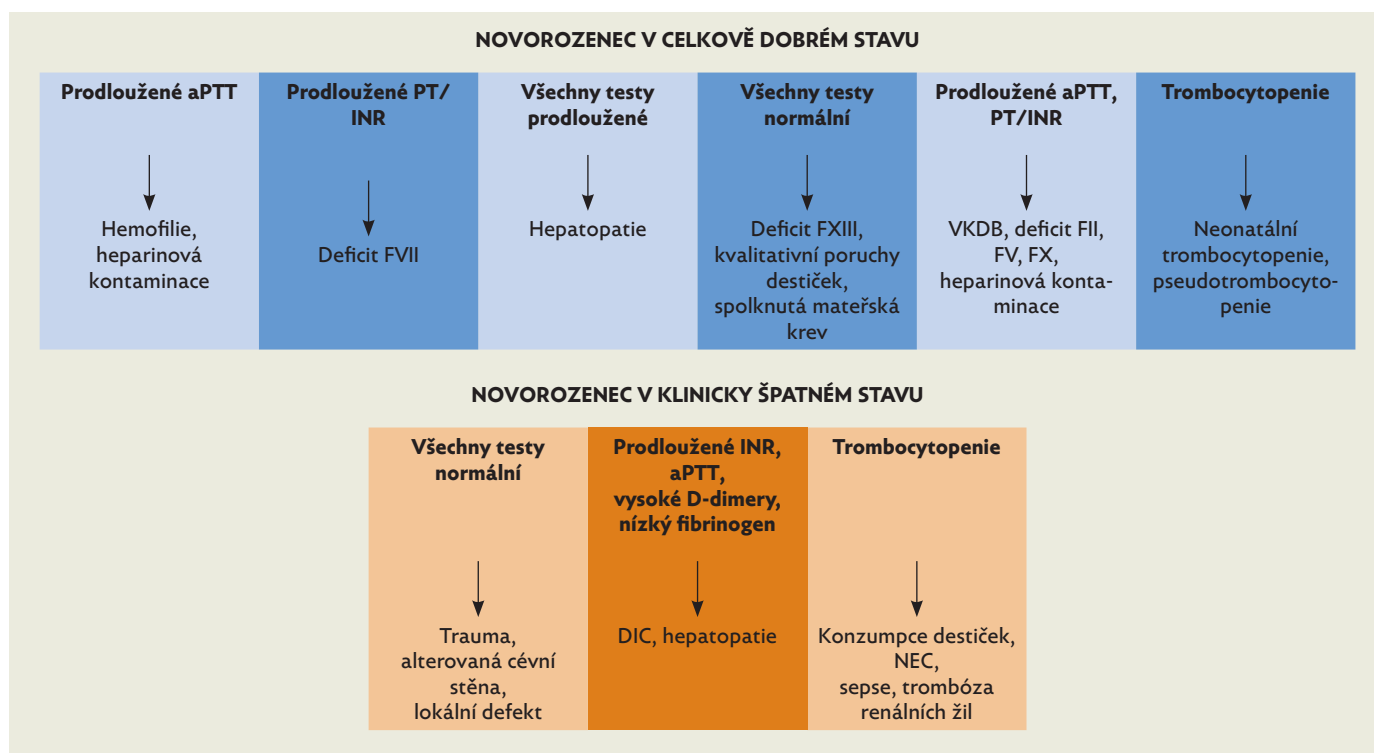
Obecně je snahou nepodávat koncentráty FVIII či FIX od časného novorozeneckého věku preventivně z důvodu traumatizace spojené s intravenózní aplikací a vyšším

rizikem rozvoje neutralizačních protilátek proti FVIII (inhibitoru), případně FIX. Při krvácení a nutnosti aplikace koncentrátů by neměla být překračována plazmatická hladina FVIII/FIX 100 % a je nutno velmi pečlivě monitorovat přítomnost inhibitoru, protože riziko jeho rozvoje je za těchto situací poměrně vysoké.

KAZUISTIKA 3

Jedná se o novorozence ženského pohlaví ze 4. gravidity (1× mimoděložní těhotenství, 1× UPT pro Turnerův syndrom, 1× UPT). Matka byla léčena pro hypofunkci štítné žlázy, v graviditě byla sledována genetikem. Dítě bylo narozené v termínu, spontánně, záhlavím, 3400 g. Ve 2. době porodní byly přítomné decelerace ozev plodu, při porodu byl zpozorován pupečník obtočený kolem krku. Skóre dle Apgarové bylo 7-9-9. Po porodu byla dívenka monitorována v inkubátoru 1 hodinu, krátkodobě s nutností oxygenoterapie. Pupečnickové pH bylo 7,336. Dítě bylo eutrofické, růžové, dobře prokrvené, svalový tonus byl přiměřený, břicho měkké, bez hmatné rezistence, pupečník podvázán, nekrvácel, bez zjevných vrozených vývojových vad či porodního poranění. Glykemie byla po adaptaci v normě, vitamin K byl podán perorálně.

Ve věku cca 23 hodin byly provedeny odběry pro nápadnou bledost, ublinkávání natrávené krve a příměs čerstvé krve ve stolici. Jinak byla dívenka bez makroskopických známek krvácení, měla pouze stagnační cyanózu v obličejí a petechie na čele. V odběrech byla přítomná těžká anemie (hemoglobin 76 g/l, hematokrit 0,236), počet trombocytů byl v normě, CRP nízké, lehce zvýšené renální a jaterní testy. APTT a INR nebylo vyšetřeno. Pro podezření na krvácení do trávicího traktu byl domluven překlad na vyšší pracoviště, byla kontaktována převozová služba, bohužel se opakovaně nedařilo zavést před převozem periferní žilní vstup a transfuze erymasy nestihla být podána. Cca ve věku 25,5 hodiny došlo při zavedené péči k dalšímu zhoršení stavu se známkami špatného prokrvení, dyspnoe, pro desaturace byla zahájena inhalační oxygenoterapie, později bylo dítě intubováno s ventilací 100 % kyslíkem ambuvakem, dítě krvácelo extenzivně ze všech vpichů. Přes kardiopulmonální resuscitaci dítě umírá ve věku 27 hodin. Patologicko-anatomická pitva prokázala makroskopické krvácení do střev, prokrvácení plic, hematoma v retroperitoneu kolem pravé ledviny a nadledviny, dále drobné petechie na pleure a na kůži na čele. Bakteriologické a virologické nálezy byly nepřínosné. Mikroskopicky nebyly patrné známky zánětu ani nádorové infiltrace. V játrech byla poměrně hojná extramedulární hematopoéza. Vzhledem k nejasnému úmrtí novorozence bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření DNA metodou next generation sequencing (NGS) ze zamražených vzorků. Bylo zjištěno, že dítě bylo složeným heterozygotem pro těžký deficit faktoru X (FX): missense varianty c.166G>A (p.Glu56Lys, rs756615469, NM_000504.4) v exonu 2 genu *F10* maternálního původu a terminační varianty c.837C>A (p.Tyr279Ter, rs1250509122, NM_000504.4) v exonu 7 genu *F10* paternálního původu. Obě varianty jsou v populaci velmi vzácné, nevyskytují se v klinických databázích ani nejsou



Obr. 3: **Krvácející novorozenec** (upraveno dle Blanchette VS, et al. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis)

popsány v dostupné literatuře. Obě varianty byly klasifikovány jako class 4 – pravděpodobně patogenní. U obou rodičů byla zjištěna snížená aktivita FX (u matky 44 %, koagulační časy v normě; u otce 49 %, PT-R mírně prodložené: 1,23). U rodičů není patrná zvýšená krvácivost (ani pooperační či poúrazová). Rodiče nejsou pokrevní příbuzní. Výsledky této analýzy byly důležité pro genetické poradenství, protože u neplánovaného dalšího těhotenství byla nalezena stejná genetická konstelace, což vedlo rodinu k souhlasu s ukončením těhotenství a plánu *in vitro* fertilizace s preimplantační diagnostikou.

Faktor X je vitamin K dependentní serinová proteáza. Je prvním enzymem ve společné cestě tvorby trombinu. Gen *F10* kóduje koagulační FX, který je klíčovou součástí koagulační kaskády. Patogenní varianty v homozygotní formě nebo jako složení heterozygoti způsobují autozomálně recesivní dědičnou deficienci faktoru X, způsobenou nefunkčním proteinem nebo jeho sníženou aktivitou. Deficit v homozygotní konstituci se vyskytuje v populaci s četností 1 na 1 milion dospělých, činí asi 10 % z celkové incidence vzácných krvácivých poruch. Klinické projevy jsou popisovány jako heterogenní, v novorozeneckém věku obvykle závažné, včetně ICH, krvácení z pupku, krvácení do GIT. Heterozygoti jsou většinou asymptomatictí. Faktor X je syntetizován převážně v játrech, gen je lokalizován na 13. chromozomu. Stanovení hladiny FX je ve specializovaných koagulačních laboratořích běžně dostupné. Terapie nedostatku FX není jednoduchá, protože v řadě zemí nejsou k dispozici koncentráty FX. Léčebně je možno podat čerstvě mraženou plazmu s nedefinovaným obsahem FX, s rizikem transfuzních reakcí

a objemového přetížení nebo koncentrát protrombinového komplexu (PCCs), který obsahuje přibližně ekvivalentní množství FIX/FX, dále faktory VI a II. Při opakovaném podávání existuje riziko tromboembolických příhod z důvodu kumulace FII.^(10,11)

I v tomto případě se jednalo o perinatální katastrofickou manifestaci nejspíše velmi hlubokého deficitu FX, jenž se na podkladě rodinné anamnézy nedal předvídat. Masivní krvácení do gastrointestinálního traktu může být prvním příznakem tohoto deficitu.

DISKUSE

Vrozené krvácivé choroby způsobené deficitem v sekundární hemostáze patří mezi vzácná onemocnění. Podezření na vrozenou krvácivou chorobu může být dáno rodinnou anamnézou. Může se však jednat o kombinaci neonatálního krvácení nejasné etiologie v kombinaci s alterací výsledků screeningových koagulačních testů (PT, aPTT) při negativní rodinné anamnéze. Při pátrání po příčině neonatálního krvácení je vrozená krvácivá porucha jedním z možných vysvětlení, zásadní je vždy celkový stav dítěte a možné jiné komplikace dané aktuálním stavem (obr. 3).

Von Willebrandova choroba (VWD) je nejčastějším z těchto onemocnění, s odhadovanou incidencí 1 : 1000, nicméně většinou se jedná o mírnější deficity, které se v novorozeneckém věku neprojevují a jejich diagnostika je většinou posunuta ideálně po 6. měsíci života. V případě velmi vzácné těžké formy VWD, typu 3, je přítomna také velmi nízká hladina

FVIII, diagnózu lze stanovit časně, fenotyp bývá podobný těžké hemofilii.

Nejčastěji se v neonatálním období projeví hemofilie, typicky iatrogenním krvácením (venepunkce, intramuskulární injekce, invazivní výkon) či ICH. Její diagnostika je postavena buď na známé rodinné anamnéze s matkou přenašečkou, nebo na selektivním stanovení hladiny FVIII či FIX při izolované prodloužené aPTT. Jak již bylo zmíněno, přirozeně je u novorozence hladina FVIII stejná jako u dospělého – deficit je tedy možno stanovit časně. Naopak u FIX se mírnější formy deficitu stanovují a potvrzují až později v raném dětství.

Ostatní deficity koagulačních faktorů s manifestací v neonatálním či velmi raném kojeneckém věku jsou velmi vzácné, častější v zemích s příbuzenskými sňatky. Nicméně v rámci diferenciální diagnostiky krvácivého stavu je nutno je zvažovat, optimálně ve spolupráci s dětským hematologem. Kromě deficitů diskutovaných v kazuistikách je namístě ještě zmínit deficit FXIII, jenž stabilizuje fibrin ve sraženině a jeho chybění se může projevit oddáleným krvácením z pupečnickového pahýlu. Zrádný pro diagnostiku je normální výsledek PT i aPTT a nutnost na tento deficit selektivně myslet a indikovat speciální test. Afibrinogenemie, deficit

FVII, FV a FX jsou spojené s prodloužením jak PT, tak i aPTT. Mohou se projevit krvácením do gastrointestinálního traktu, ICH, krvácením z pupečnickového pahýlu či krvácením spojeným s invazemi (včetně např. cirkumcize). Stanovení hladin jednotlivých koagulačních faktorů je možné buď v laboratorii dané nemocnice, pokud ne, pak ve specializovaných koagulačních laboratořích.

ZÁVĚR

Závažné vrozené koagulační poruchy jsou vzácné, ale mohou vést k život ohrožujícímu krvácení v neonatálním období s devastujícími následky. Někdy však ani rychlá diagnostika a léčba nezabrání fatálnímu průběhu nebo trvalým následkům. Spolupráce gynekologa a hematologa v přípravě porodu a následně neonatologa s dětským hematologem v péči o dítě v případě očekávané přítomnosti krvácivé poruchy jsou klíčové při interpretaci výsledků a samozřejmě také při zahájení terapie, která je v současné době v našich podmínkách obvykle cílená na deficit konkrétního faktoru, případně na navazující preventivní podávání přípravků, jež mohou deficit částečně zmírňovat. |

LITERATURA

1. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis, Thromb Haemost 1999; 81(3): 456–61.
2. Formoso VR, Mota RB, Soares H. Developmental hemostasis in the neonatal period, World J Pediatr 2022; 18: 7–15.
3. Keir AK, Stanworth SJ. Neonatal plasma transfusion: an evidence-based review. Transfus Med Rev 2016; 30: 174–182.
4. Kaczor DA, Depasse F, Sevenet PO. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. Clin Appl Thromb Hemost 2017; 23(7): 703–710.
5. Lee CA, et al. Textbook of hemophilia. 2nd ed. 2010: 110–114.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. Haemophilia 2020; 26(Suppl 6): 1–158.
7. Zapletal O, Blatný J, Ovesná P, et al. Intrakraniální krvácení u pacientů s hemofilií A. Čes-slov Pediat 2019; 74(4): 233–239.
8. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate, BJH 2011; 154: 208–215.
9. Kletzel M, et al. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates, Arch J Dis Child 1989; 143: 1107–10.
10. Tarantino MD. Occurrence and management of severe bleeding episodes in patients with hereditary factor X deficiency. Haemophilia 2021; 27: 531–543.
11. Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK, et al. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Rev 2021; 50.

KAZUISTIKA

Infantile hepatic hemangioendothelioma

Jaterní infantilní hemangioendotelium

Michal Unzeitig¹, Michal Hladík¹, Viera Bajčiová², Jarmila Skotáková³, Jiří Tůma⁴, Marta Ježová⁵, Hubert Mottl¹

¹Department of Pediatrics, Hemato-Oncology Unit, University Hospital Ostrava

²Department of Pediatric Oncology, Children's University Hospital Brno

³Department of Pediatric Radiology, Children's University Hospital Brno

⁴Department of Pediatric Surgery and Orthopedics, Children's University Hospital Brno

⁵Department of Pathology, Children's University Hospital Brno

SUMMARY

Unzeitig M, Hladík M, Bajčiová V, Skotáková J, Tůma J, Ježová M, Mottl H. Infantile hepatic hemangioendothelioma

Infantile hepatic hemangioendothelioma (IHH) is a rare, benign vascular tumor that originates from mesenchymal tissue in the liver. Although IHH is benign, it may develop life-threatening complications. We describe a 5-week-old female with a tumorous mass in the right hepatic lobe. Imaging methods pointed to an IHH diagnosis, but we could not rule out hepatoblastoma. Due to the risk of life-threatening complications, the tumor was surgically removed. Histological analysis confirmed the diagnosis of IHH.

Key words: hepatic hemangioendothelioma, hemangioendothelioma of the liver, infantile hemangioendothelioma, hemangioendothelioma in infants

SOUHRN

Unzeitig M, Hladík M, Bajčiová V, Skotáková J, Tůma J, Ježová M, Mottl H. Jaterní infantilní hemangioendotelium

Jaterní infantilní hemangioendotelium je vzácný benigní vaskulární tumor pocházející z mezenchymální tkáně jater. Přestože jde o nádor benigní, může způsobit až život ohrožující komplikace. V této kazuistice popisujeme případ 5týdenního kojence s tumorózním ložiskem v pravém jaterním laloku. Zobrazovací metody ukazovaly na diagnózu infantilního hemangioendotelium, ale přítomnost hepatoblastomu nebylo možné zcela vyloučit. Vzhledem k riziku život ohrožujících komplikací byl nádor chirurgicky odstraněn. Histologický rozbor potvrdil diagnózu infantilního hemangioendotelium.

Klíčová slova: jaterní infantilní hemangioendotelium, infantilní hemangioendotelium, hemangioendotelium jater

Corresponding author:

MUDr. Michal Unzeitig
Dr. Slabihoudka 6185/9
708 00 Ostrava-Poruba
michal.unzeitig@fno.cz

INTRODUCTION

Liver tumors are quite rare in children. Infantile hepatic hemangioendothelioma (IHH) is the most common benign liver tumor in infancy and the third most common liver tumor in children; however, it is rarely encountered in clinical practice. Although IHH is benign, it is also aggressive, and it may cause life-threatening complications, fulminant hepatic failure, or malignant transformation. Moreover, IHH can be readily mistaken for hepatoblastoma. Here, we describe the detection, diagnosis, and treatment of IHH in a 5-week-old infant.

CASE REPORT

A 5-week-old girl was admitted to the hospital for a suspected liver tumor detected on an abdominal ultrasound. The birth was a normal spontaneous delivery, after 36 + 6 weeks of gestation. The Apgar score was 8-9-10, and the birth weight was 3030 g. Prior to the physical examination, she showed no symptoms, but her parents had observed excessive weight gain. During a routine physical examination, the pediatrician discovered abdominal distension. The liver margin was palpable at 1 cm below the right costal margin. Nevus flammeus lesions were also found in the frontal and parietal areas of the head and on the right ear.

A routine blood examination showed moderate anemia (hemoglobin, 90 g/l) and the platelet count was within the normal range. Liver tests were normal, apart from slightly

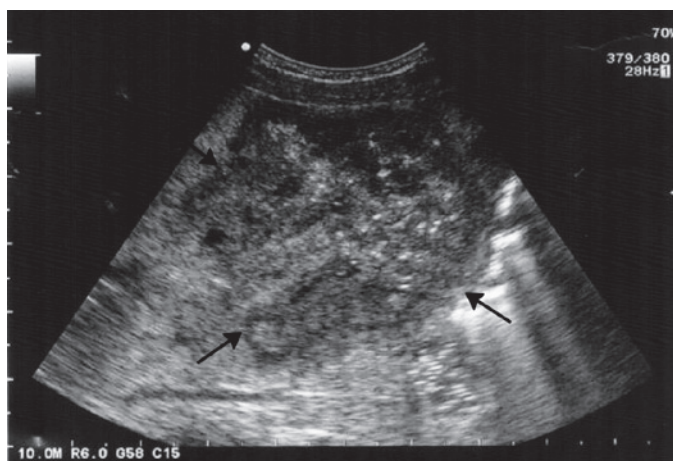


Fig. 1: Abdominal ultrasonogram shows heterogeneous hypoechoic mass (arrows) in the right lobe with numerous calcifications.

increased gamma-glutamyl transferase (1.91 μ kat/l). The thrombin time was extended to 23.2 s, and D-dimer levels were elevated to 5.88 mg/L. At 5 weeks, the alpha-fetoprotein (AFP) level was moderately elevated (8263 μ g/l).

Abdominal ultrasonography revealed extensive expansion in the right lobe of the liver. The image was dominated by a heterogeneously hypoechoic mass, and the expansion was bounded by a quite poorly defined hyperechoic rim. Numerous calcifications were also observed within the mass. Doppler imaging showed that the tumor was massively perfused with wide, regularly pulsating blood vessels (Fig. 1).

A contrast CT showed peripheral enhancement in the arterial phase and an irregular central density in the venous phase, probably due to calcifications, hemorrhage, and necrosis (Fig. 2).

An unenhanced MRI showed a bulky tumor located in the right lobe of the liver, which pressed caudally on the right kidney and medially on the inferior vena cava. After intravenous gadolinium administration, a dynamic MRI demonstrated early peripheral enhancement of irregularly-shaped nodes, with delayed centripetal filling in the central region (Fig. 3).

These images pointed to a diagnosis of IHH, but hepatoblastoma could not be ruled out. In hepatoblastoma, AFP levels are typically elevated, and this tumor showed moderate AFP elevation. A liver biopsy was considered unsafe, due to the high risk of life-threatening bleeding. Thus, we decided to perform a right-sided hemihepatectomy with cholecystectomy.

Histologically, the tumor was relatively poorly defined and infiltrative, and vascular spaces of varying sizes dominated. The vessels were lined with plump endothelial cells with no evidence of hyperchromasia. The vessels were supported by a hypocellular myxoid stroma that contained chaotically distributed bile ductules. Among the blood vessels, we observed plentiful calcifications, pockets of extramedullary hematopoiesis, signs of hemorrhage, and sporadic

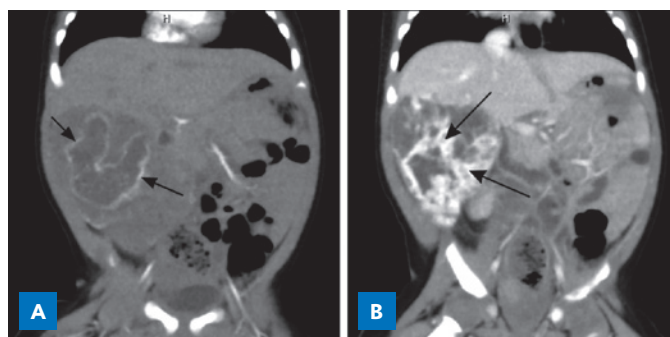


Fig. 2: CT images of infant abdomen. A – Contrast CT in the arterial phase shows hypodense liver mass with peripheral enhancement (arrows). B – In the venous phase, the central area of the mass is filled with hyperintense material (arrows), irregular due to calcifications, hemorrhage, and necrosis.

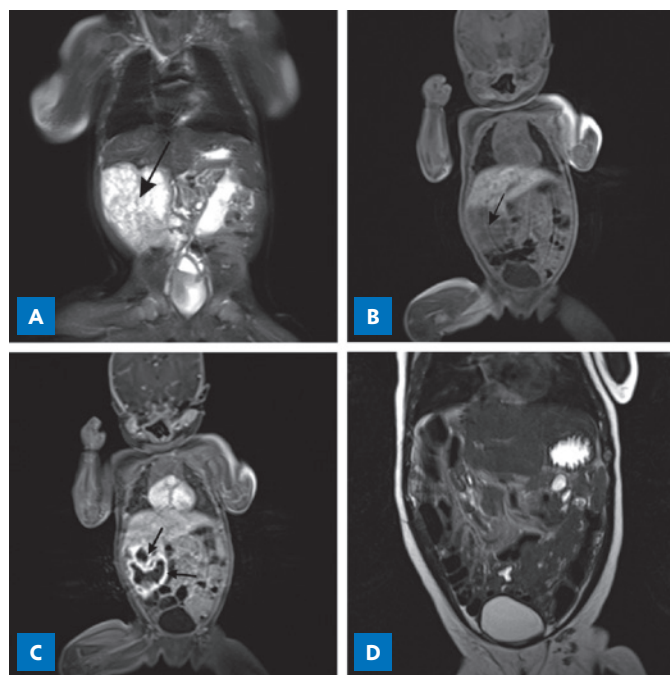


Fig. 3: MRI images of infant abdomen before and after treatment. A – T2-weighted MR image demonstrates a large hyperintense mass. B – Hypointense mass on T1-weighted images. C – MR imaging after administration of gadolinium shows peripheral enhancement with absence of gadolinium in the center of the mass. D – MR imaging month and a half after surgery shows no recurrence.

thrombosis. These vessels showed no GLUT1 (glucose transporter 1) immunoreactivity. Therefore, the histological analysis confirmed the diagnosis of IHH type 1 (GLUT1-negative; Fig. 4).

The infant recovered well post-operatively. A control MRI, performed one and a half month post-surgery, showed no recurrence.

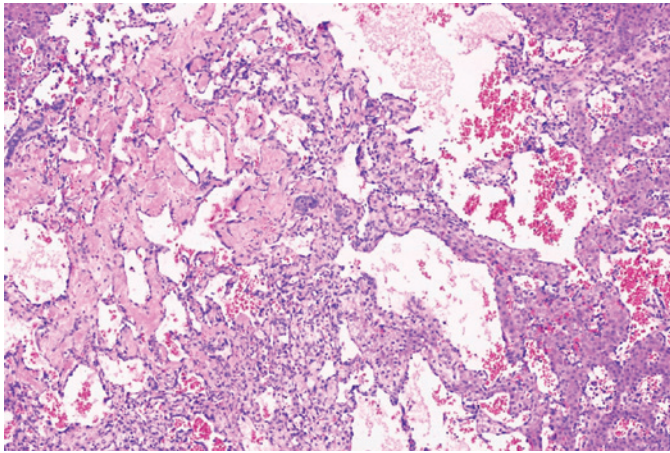


Fig. 4: Vascular lesion with indistinct margins. It is composed of capillary-type vessels and irregular dilated vessels within fibrotic scar-like stroma and entrapped hepatocytes and bile ducts (hematoxylin-eosin, 50×).

DISCUSSION

IHH is a benign tumor derived from the mesenchymal tissue of the liver, and it occurs in girls twice as often as it occurs in boys. In 85% of cases, the tumor manifests within the first six months of life.⁽¹⁾ The center of the tumor harbors areas of necrosis, thrombosis, and calcification.^(2,3) Clinical and laboratory findings are non-specific, and a liver biopsy is often not recommended, due to the risk of life-threatening bleeding.⁽⁴⁾

The most common symptoms of IHH are abdominal distension, a palpable mass, and hepatomegaly. Other symptoms include skin hemangiomas, anemia, thrombocytopenia, jaundice, hypothyroidism accompanied by elevated TSH levels, failure to thrive, poor feeding, and intestinal obstruction. Life-threatening complications can also develop, such as arteriovenous shunts within the tumor that lead to congestive heart failure and Kasabach-Merritt syndrome (consumptive coagulopathy caused by trapped thrombocytes).⁽⁵⁾ Other complications include tumor rupture with secondary shock, fulminant hepatic failure, or a malignant transformation into angiosarcoma.⁽⁶⁾

There are two types of IHH. Type I IHH comprises variable-sized vascular channels lined with a single layer of plump, immature endothelial cells. The supporting fibrous stroma contains chaotically distributed bile ductules.⁽⁷⁾ Often, calcification and pockets of extramedullary hematopoiesis are present. Type II IHH has a more disorganized appearance, and the vascular spaces are lined with larger, pleomorphic cells with hyperchromatic nuclei. No bile ductules are present in type II.^(8,9)

Mo et al.⁽¹⁰⁾ classified IHH according to positive and negative GLUT1 immunoreactivity in endothelial cells. GLUT1-positive IHH is characterized by multiple small nodules without vascular malformation, arteriovenous shunting, or

calcification. Moreover, in many cases, the tumor responds to corticosteroid and interferon treatment. GLUT1-negative IHH is characterized by a single large mass with central necrosis, large abnormal vessels, hemorrhagic areas, and calcification. Compared to GLUT1-positive IHH, GLUT1-negative IHH more frequently evolves to cardiomegaly, anemia, congestive heart failure, and coagulopathy. Conservative treatment typically has no effect, and surgical intervention is necessary.

The main imaging modalities for diagnosing IHH include abdominal ultrasonography, CT, and MRI. An abdominal ultrasound typically reveals a solid, well defined, hypoechoic or isoechoic lesion, accompanied by hyperechoic calcifications.⁽¹¹⁾ When substantial arteriovenous shunts are present, anechoic regions may be observed with detectable flow.⁽⁷⁾ MRIs reveal a hypointense mass on T1-weighted images and a hyperintense mass on T2-weighted images. After administering gadolinium, the periphery is enhanced during the arterial phase, and the central area is filled after variable delays during the venous phase. CT scans typically demonstrate a well-defined hypodense mass. Contrast-enhanced CTs show an enhancement pattern similar to that observed with contrast-enhanced MRI.^(2,12)

The differential diagnosis includes hepatoblastoma, metastatic neuroblastoma, mesenchymal hamartoma, cavernous hemangioma, and angiosarcoma.^(9,13)

Hepatoblastoma is the most common primary hepatic neoplasm that typically occurs in the first 2 years of life. This malignant, embryonic tumor typically forms a large solitary lesion in the right liver lobe, accompanied by highly elevated AFP levels.⁽¹⁴⁾ The imaging features and clinical findings of a hepatoblastoma and IHH may be similar, which makes differentiation difficult.⁽⁶⁾ For this tumor, surgical resection is the most important part of the treatment.

IHH treatment is based on imaging findings. Conservative therapy commonly includes steroids and α -interferon to accelerate the natural involution of the tumor. Surgical resection is typically indicated when life-threatening symptoms are present, or when the mass cannot be radiologically distinguished from malignancy. Xin Long et al.⁽⁴⁾ recommended a hepatectomy in patients with high AFP, even in the absence of symptoms. An unresectable IHH may become resectable after medical therapy. Hepatic artery embolization is considered for patients that fail to respond to medical treatment and are not candidates for surgery. A liver transplant is possible as a last resort.^(4,14,15)

In conclusion, solitary liver tumors in infants under 1 year old are not always associated with a hepatoblastoma. Symptoms and laboratory findings of IHH are typically non-specific, and life-threatening complications may appear. Imaging methods provide the basis for a differential diagnosis of this tumor. Lack of experience with this tumor leads to different treatment approaches. Conducting a GLUT1 immunoreactivity screening in endothelial cells could provide the needed insight in determining further treatment. |

REFERENCES

1. **Roos JE, Pfiffner R, Stallmach T, et al.** Infantile hemangioendothelioma. *Radiographics* 2003; 23(6): 1649–55.
2. **Halefoğlu AM.** Magnetic resonance imaging of infantile hemangioendothelioma. *Turk J Pediatr* 2007; 49(1): 77–81.
3. **Parmar RC, Bavdekar SB, Borwankar SS, et al.** Infantile hemangioendothelioma. *Indian J Pediatr* 2001; 68(5): 459–61.
4. **Long X, Wang Y, Zheng K, Zhang B.** Infantile hepatic haemangioendothelioma resection in a newborn: A case report and literature review. *J Int Med Res* 2020; 48(7): 300060520934325.
5. **Lu CC, Ko SF, Liang CD, et al.** Infantile hepatic hemangioendothelioma presenting as early heart failure: report of two cases. *Chang Gung Med J* 2002; 25(6): 405–10.
6. **Lu M, Greer ML.** Hypervascular multifocal hepatoblastoma: dynamic gadolinium-enhanced MRI findings indistinguishable from infantile hemangioendothelioma. *Pediatr Radiol* 2007; 37(6): 587–91.
7. **Pan FS, Xu M, Wang W, et al.** Infantile hepatic hemangioendothelioma in comparison with hepatoblastoma in children: clinical and ultrasound features. *Hepat Mon* 2013; 13(8): e11103.
8. **Dachman AH, Lichtenstein JE, Friedman AC, Hartman DS.** Infantile hemangioendothelioma of the liver: a radiologic-pathologic-clinical correlation. *Am J Roentgenol* 1983; 140(6): 1091–6.
9. **Zenge JP, Fenton L, Lovell MA, Grover TR.** Case report: infantile hemangioendothelioma. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(1): 99–102.
10. **Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE.** GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol* 2004; 35(2): 200–9.
11. **Chiorean L, Cui XW, Tannapfel A, et al.** Benign liver tumors in pediatric patients - Review with emphasis on imaging features. *World J Gastroenterol* 2015; 21(28): 8541–61.
12. **Feng ST, Chan T, Ching AS, et al.** CT and MR imaging characteristics of infantile hepatic hemangioendothelioma. *Eur J Radiol* 2010; 76(2): e24–9.
13. **Sari N, Yalçın B, Akyüz C, et al.** Infantile hepatic hemangioendothelioma with elevated serum alpha-fetoprotein. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23(8): 639–47.
14. **Moon SB, Kwon HJ, Park KW, et al.** Clinical experience with infantile hepatic hemangioendothelioma. *World J Surg* 2009; 33(3): 597–602.
15. **Kim EH, Koh KN, Park M, et al.** Clinical features of infantile hepatic hemangioendothelioma. *Korean J Pediatr* 2011; 54(6): 260–6.

SOUBORNÝ REFERÁT

Nové možnosti echokardiografie v diagnostice subklinické formy kardiotoxicity jako následku léčby dětských onkologických onemocnění

New possibilities of echocardiography in the diagnosis of the subclinical form of cardiotoxicity as a consequence of the treatment of children's oncological diseases

Miroslava Burešová

Dětské kardiologické oddělení,
Pediatrická klinika, Lékařská
fakulta Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Burešová M. Nové možnosti echokardiografie v diagnostice subklinické formy kardiotoxicity jako následku léčby dětských onkologických onemocnění

Nádorová onemocnění u dětí představují druhou nejčastější příčinu úmrtí hned za úrazy. Dramatický pokrok dosažený v léčbě nádorových onemocnění u dětí s sebou přináší i klinický problém maximalizovat benefit z protinádorové terapie a zároveň v co největší míře eliminovat pozdní následky. Velmi závažným nežádoucím efektem léčby nádorového onemocnění je kardiotoxicita. Metodou volby její detekce je echokardiografické vyšetření srdce. V klinické praxi jsou ke zhodnocení systolické funkce levé komory stále široce využívány konvenční echokardiografické modalitty, jako je např. měření ejekční frakce Teichholzovou metodou. V současné době však máme k dispozici nové echokardiografické parametry pro včasnou detekci změn kontraktilní funkce myokardu. Jedná se o tzv. speckle tracking echokardiografii, která je schopna hodnotit jak globální, tak regionální deformaci myokardu. Tato metoda je neinvazivní ultrazvukovou metodou a umožňuje detekci časného stadia dysfunkce levé komory v době, kdy je její ejekční frakce ještě normální. Především hodnota globálního longitudinálního strainu by měla být zásadní pro predikci změny ejekční frakce. Tato metoda vykazuje velký potenciál časně stratifikace rizikových pacientů na poli kardiatoonkologie.

Klíčová slova: speckle tracking echokardiografie, ejekční frakce levé komory, globální longitudinální strain, kardiotoxicita

SUMMARY

Burešová M. New possibilities of echocardiography in the diagnosis of the subclinical form of cardiotoxicity as a consequence of the treatment of children's oncological diseases

Cancer in children is the second most common cause of death after injuries. The dramatic progress achieved in the treatment of cancer in children also brings with it the clinical problem of maximizing the benefit of anticancer therapy and at the same time eliminating the late consequences as much as possible. Cardiotoxicity is a very serious side effect of cancer treatment. The method of choice for its detection is echocardiographic examination of the heart. In clinical practice, conventional echocardiographic modalities, such as the measurement of the ejection fraction by the Teichholz method, are still widely used to evaluate left ventricular systolic function. However, we currently have new echocardiographic parameters for early detection of changes in myocardial contractile function. It is a Speckle tracking echocardiography that is able to assess both global and regional myocardial deformity. This method is a non-invasive ultrasound method and detects early stages of left ventricular dysfunction at a time when its ejection fraction is still normal. In particular, the value of the global longitudinal strain should be crucial for predicting the change in ejection fraction. This method shows great potential for time stratification of high-risk patients in the field of cardiooncology.

Key words: speckle tracking echocardiography, left ventricular ejection fraction, global longitudinal strain, cardiotoxicity

Korespondenční adresa:

MUDr. Miroslava Burešová
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Dětská nemocnice
Černopolská 9
613 00 Brno
miroslava.buresova@fno.cz

ÚVOD

Nádorová onemocnění postihnou ročně přibližně 350 dětí a dospívajících v České republice. Nejčastěji se jedná o akutní leukemie a nádory mozku. Pokrok dosažený v léčbě nádorových onemocnění u dětí je velmi dramatický a patří k největším úspěchům medicíny vůbec. Velikým problémem a určitou komplikací dětské onkologie jsou pozdní následky vlastního onemocnění i proběhlé onkologické léčby, ať už v oblasti somatické, či psychické. Tyto stavy vyžadují trvalou pozornost nejen ze strany dětských onkologů, ale také dalších lékařů – specialistů.⁽¹⁾ Moderní onkologie dnes umožňuje při znalosti molekulární biologie nádoru zpřesňovat jednotlivé léčebné protokoly tzv. na míru konkrétní nemoci a pacienta. Stále však platí, že vyšší kumulativní dávka antracyklinů a mladší věk v době stanovení diagnózy jsou jen některé z mnoha rizikových faktorů, které identifikují děti se zvýšeným rizikem rozvoje kardiotoxicity. Nevratné poškození srdce, resp. kardiomyocytů, je výsledkem tvorby jak volných kyslíkových radikálů, tak poklesem endogenních anti-oxidantů. Rozvinutý oxidační stres způsobuje subcelulární změny, které zahrnují ztrátu myofibril a vakuolizaci buněk myokardu.⁽²⁾ Všechny tyto procesy pak vedou k dysfunkci dominantně levé komory srdeční, která může být dlouhodobě asymptomatická nebo se vyvíjí do klinického obrazu srdečního selhání. Mezi klinické manifestace kardiotoxicity protinádorové terapie patří: srdeční selhání, postižení koronárních tepen, postižení chlopní, arytmie, tromboembolismus, systémová hypertenze, plicní hypertenze a peri/myokarditida.⁽³⁾ Srdeční selhání se rozvíjí po aplikaci antracyklinů jako akutní toxicita v méně než jednom procentu případů a v dalším průběhu léčby jako subakutní. Změny funkce levé komory mohou být jen přechodné a v dalším období se normalizují. V období jednoho roku po ukončené léčbě je kardiotoxicita popisována jako chronická a její výskyt je udáván v rozmezí 1–5 % případů. V pediatrických studiích je popisována v období 10–20 let po terapii s incidencí 18–23 %.^(4,5) Po 30 letech od terapie je u 73 % probandů přítomen minimálně jeden abnormní kardiální nález dávající do souvislosti s onkologickou léčbou a u 43 % přeživších výskyt závažných život ohrožujících komplikací, event. i kardiálních úmrtí.⁽⁵⁾

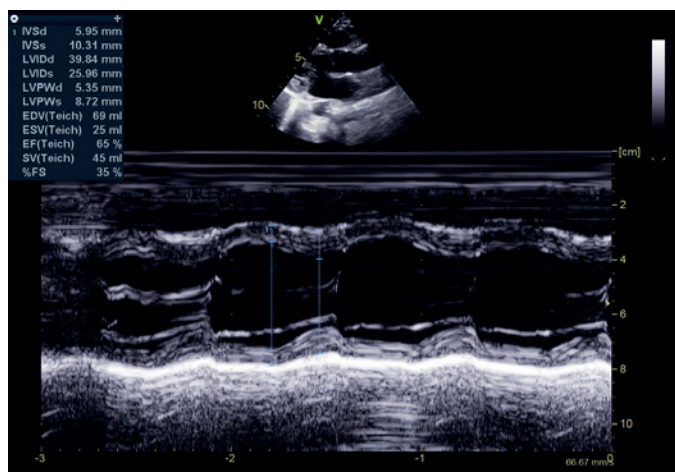
METODY DETEKCE KARDIOTOXICITY

Obecně nejzranitelnější složkou myokardu jsou podélná vlákna uložená převážně subendokardiálně, a proto jsou těmi, jejichž poruchu funkce zachytíme nejčasněji. Je nutné si uvědomit, že v časných fázích kardiotoxického působení léčby má i myokard, respektive jeho mechanická složka, určitou kompenzační schopnost. Tedy období, kdy ještě zachovaná mechanická funkce myokardu do jisté míry kompenzuje již alterovanou funkci longitudinálních vláken a globální funkce levé komory zůstává po jistou dobu zachována. Echokardiografické vyšetření je základní vyšetřovací metodou před zahájením léčby v rámci iniciální stratifikace rizika a v průběhu terapie je metodou surveillance u pacientů

s potenciálně kardiotoxickou terapií. Diagnostika kardiotoxicity je komplexní, založená na klinickém obraze v kontextu se stanovením kardiomarkerů. Frekvence vyšetření je závislá na rizikovosti terapie a také na rizicích ze strany pacienta. Jedním z nejčastějších projevů kardiotoxicity je porucha systolické, ale i diastolické funkce myokardu levé komory. Porucha systolické funkce myokardu související s terapií nádorového onemocnění se označuje cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD). Navrženo bylo několik definic srdeční dysfunkce související s onkologickou terapií. Odborný konsenzus publikovaný American Society of Echocardiography a European Association of Cardiovascular Imaging definuje CTRCD jako pokles ejekční frakce levé komory o více než deset procent od normální hodnoty EF na hodnotu EF levé komory pod 53 %.⁽⁴⁾ Pro potvrzení rozvoje systolické dysfunkce myokardu je nutná konfirmace, tj. opakování vyšetření v odstupu dvou až tří týdnů.

METODIKA ECHOKARDIOGRAFIE

V klinické praxi jsou ke zhodnocení systolické funkce levé komory stále široce využívány konvenční echokardiografické modalities, jako je dvourozměrné a jednorozměrné zobrazení, tzv. B-mód a M-mód. V rámci pediatrické problematiky hodnotíme – stejně jako u dospělé populace – velikost levé srdeční komory v M-módu z pohledu parasternální dlouhé osy nebo parasternální krátké osy. Tato technika je velmi závislá na přesném umístění kurzoru tak, aby směřoval kolmo na mezikomorové septum pod úroveň cípů mitrální chlopně a nad úroveň vrcholů papilárních svalů. Z užívaných postupů používáme konvenci dle American Society of Echocardiography, respektující princip vedoucího echa, tzn. značku umísťujeme na přední stranu měřeného rozhraní.⁽⁶⁾ Principem je to, že změříme příčný rozměr levé komory v diastole a v systole, jedná se o tzv. hodnocení podle Teichholze (obr. 1). Pro hodnocení M-módu je nezbytné provádět toto vyšetření přesně na stejném místě, protože komorová kontrakce není stejnoměrná. Měření end-diastoly a end-systoly by mělo být prováděno v korelaci s kontinuálně zaznamenávanou EKG křivkou. Normální hodnoty frakčního zkrácení (fractional shortening) u kojenců a dětí jsou obvykle mezi 28 a 46 %. Měření ejekční frakce levé komory těmito metodami se v současnosti stává pouze semikvantitativním hodnocením. Základním problémem stále zůstává závislost měření jednotlivých parametrů nejen na zkušenostech vyšetřujícího, ale i na kvalitě obrazu a geometrických předpokladech měřené komory. Proto mohou být výsledky obtížně reprodukovatelné a významně subjektivně zkreslené. Z výše uvedeného vyplývá, že stanovení ejekční frakce je sice standardizované, ale k jejímu přesnějšímu hodnocení by měla být využita metoda podle Simpsona než pouze metoda dle Teichholze.⁽³⁾ Planimetrická Simpsonova metoda se provádí alespoň ve dvou rovinách dvourozměrného zobrazení, a je proto daleko přesnější. Kromě systolické funkce levé komory se také zaměřujeme na hodnocení diastolických parametrů komory. Diastolická dysfunkce je popisována jako porucha plnění nebo relaxace levé komory bez ohledu na její

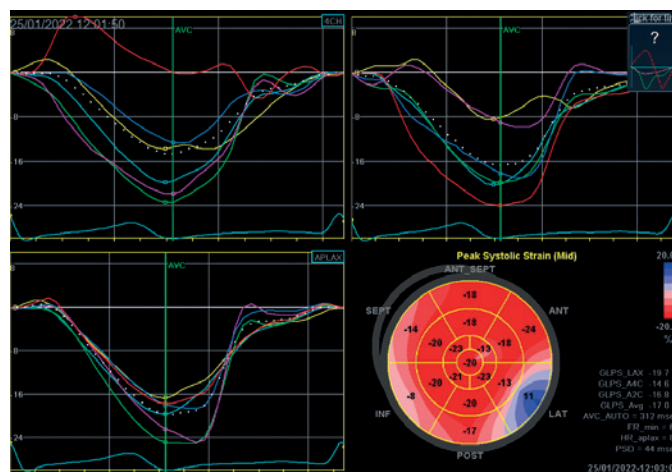


Obr. 1: 2D echokardiografie, zobrazení levé komory srdeční z parasternální dlouhé osy, kalkulace ejekční frakce levé komory pomocí Teichholzovy metody

ejekční frakci. Bohužel, pro posouzení diastolické funkce chybí takový jednoduchý parametr, jaký představuje ejekční frakce pro posouzení funkce systolické. Přesné hodnocení diastolické funkce levé komory je možné pouze invazivně. To je však postup složitý a rozhodně není použitelný v běžné klinické praxi. V klinice se k posouzení diastolických vlastností levé komory běžně používá echokardiografie v kombinaci s dopplerovským vyšetřením. Možností je celá řada – tou nejjednodušší a nejběžnější je hodnocení transmitrální dopplerovské průtokové křivky a stanovení poměru časné diastolické (E) a pozdně diastolické (A) rychlosti, tedy poměru E : A.⁽⁷⁾ Ke stanovení diastolické dysfunkce je nutné stanovit ještě další parametry, které pak musíme hodnotit komplexně a ve správných souvislostech.

ROZŠÍŘENÍ METODIKY ECHOKARDIOGRAFIE – SPECKLE TRACKING

Výše uvedené problémy vedly ke vzniku nové metody speckle tracking echokardiografie (STE), která je schopna neinvazivně hodnotit globální a regionální deformaci a rotaci myokardu relativně nezávisle na translačních pohybech srdce a insonančním dopplerovském úhlu. Principem této metody je identifikace velmi specifických ultrazvukových artefaktů vznikajících v důsledku odrazu ultrazvuku při průchodu tkání, interferencí s tkání myokardu a jejich odrazem. Tyto specifické obrazce (speckles – skvrny) jsou unikátní pro danou vyšetřovanou oblast zájmu a uchovávají si svůj specifický charakter během srdečního cyklu. Následně jsou semiautomaticky identifikovány a analyzovány pomocí speciálního softwaru (obr. 2).⁽⁸⁾



Obr. 2: Globální longitudinální strain je hodnocen z apikálních čtyřdutinové, třídutinové a dvoudutinové projekce. Vrcholové hodnoty jsou zobrazeny na grafu bull's eye v pravém dolním rohu.

PŘEHLED VÝSLEDKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ V OBLASTI SPECKLE TRACKING ECHOKARDIOGRAFIE

Aktuálnost STE je dána skutečností, že delší dobu chyběla neinvazivní, dostupná a přesná metoda hodnocení funkce myokardu. Většina ultrazvukových metod hodnotících funkci myokardu má závažné limitace. Speckle tracking je první echokardiografickou metodou, která dokáže během jednoho vyšetření posoudit a kvantifikovat všechny základní složky funkce myokardu, tedy jeho systolickou i diastolickou deformaci a rychlost deformace ve všech 3 rozměrech (deformace longitudinální, cirkumferenciální a radiální). Současně umožňuje posoudit rotaci a torzi levé komory a časové vztahy mezi jednotlivými funkčními komponentami. Všechny funkční složky vyjadřuje přesně definovanými parametry kvantifikovanými do značné míry nezávisle na vyšetřujícím. Nabízí tedy do této doby nekomplexnější informaci o funkci myokardu, využitelnou v každodenní klinické praxi. Serri et al. ve svém článku tuto skutečnost jednoznačně dokumentovali.⁽⁹⁾ Zajímavý výzkum subklinické doxorubicinem indukované kardiotoxicity u kryšního modelu pomocí speckle tracking echokardiografie prováděli Kang et al. Na zvířecím modelu jednoznačně prokázali, že radiální rychlosti deformace myokardu při hodnocení srdečního poškození je v rané fázi citlivější než klasické měření ejekční frakce levé komory metodou podle Teichholze.⁽¹⁰⁾ Toto bylo potvrzeno korelací s histologickým vyšetřením myokardu a sérovými hodnotami srdečního troponinu I (cTnI).⁽¹⁰⁾ Kardiotoxicita vyvolaná chemoterapií má charakteristiky jak globálního, tak především regionálního poškození myokardu, což by mohlo vysvětlovat zvýšenou citlivost metody speckle tracking echokardiografie při detekci časné kardiotoxicity ve srovnání s klasickým měřením ejekční frakce metodou podle Teichholze. Výsledky tohoto experimentu naznačují, že i radiální rychlost deformace myokardu by mohla přesněji predikovat závažnost kardiotoxicity.⁽¹⁰⁾

Kolektiv autorů pod vedením Calle v roce 2018 publikoval výsledky studie, ve které hodnotili speckle tracking echokardiografii jako možnou metodu vhodnou pro včasnou detekci subklinické kardiotoxicity.⁽¹¹⁾ Autoři sledovali skupinu pacientů s rakovinou prsu léčených kombinací antracyklin–trastuzumab. Podařilo se jim prokázat, že abnormální hodnoty funkce myokardu pomocí speckle tracking echokardiografie, kdy je ještě zcela zachována normální ejekční frakce levé komory srdeční, mohou předpovídat pokles dané ejekční frakce v budoucnosti. Především hodnota tzv. celkové podélné systolické deformace neboli zkrácení myokardu – globální longitudinální strain (global longitudinal strain, GLS) by měla být zásadní pro predikci změny ejekční frakce v budoucnu. Součástí této studie bylo sledování mechanických parametrů pravé komory, kde také dochází k významným změnám na subklinické úrovni. Tato studie měla omezení v retrospektivním provedení a malé velikosti vzorku. Kriticky si uvědomují nezbytnost dalšího výzkumu v této oblasti.⁽¹¹⁾ V roce 2019 provedli Oikonomou s kolektivem rozsáhlou metaanalýzu zaměřenou na prognostické hodnoty GLS pro včasnou predikci chemoterapií indukované kardiotoxicity.⁽¹²⁾ Kritickým závěrem této metaanalýzy je fakt, že stanovení optimální mezní hodnoty GLS predikující možný vývoj kardiotoxicity vyžaduje potřebu dalších prospektivních multicentrických studií. Skupina autorů pod vedením již výše zmíněného Kanga provedla další rozšířenou studii zaměřenou na sledování funkce myokardu metodou speckle tracking echokardiografie v korelaci s analýzou kardiogenní frakce troponinu T (cTnT) pro včasnou detekci a predikci kardiotoxicity.⁽²⁾ V článku publikovaném v roce 2013 prezentovali skupinu 85 pacientů ve věku $53,8 \pm 13,76$ roku léčených epirubicinem pro non-Hodgkinův lymfom. Stanovení hladiny cTnT a echokardiografické vyšetření byly provedeny na začátku léčby, 1. den po třetím cyklu a 1. den po ukončení terapie. Za 4–6 měsíců po ukončení chemoterapie bylo provedeno pouze echokardiografické vyšetření.⁽²⁾ Pacienti, kteří byli zahrnuti do této studie, vykazovali významný pokles maximální systolické longitudinální, cirkumferenciální a radiální rychlosti deformace myokardu již na konci třetího cyklu chemoterapie. Naproti tomu ejekční frakce levé srdeční komory zůstala stabilní a v normálních mezích po celou dobu léčby. Diastolické parametry levé komory srdeční nevykazovaly během chemoterapie žádné statisticky významné odchylky. V závěru této studie je kladen důraz na sledování časného poklesu parametru rychlosti longitudinální deformace myokardu levé komory nebo zvýšení vysoce citlivé hladiny cTnT, které mohou předpovědět pozdější kardiotoxicitu. Autoři podali důkazy o diastolické dysfunkci 4–6 měsíců po expozici epirubicinem, tj. nižší rychlost vlny E a prodloužení izovolumického relaxačního času levé komory. Tyto diastolické indexy však nepředpovídaly kardiotoxicitu, což bylo v souladu i s jinými studiemi.⁽²⁾

Co se týká vysoce citlivého cTnT, který samostatně není nezávislým prediktorem pozdější kardiotoxicity, v kombinaci s měřením globálního longitudinálního strainu myokardu se zvýšila citlivost predikce kardiotoxického poškození z 86 % na 93 %.⁽²⁾ Kombinace těchto metod mohou pomoci

identifikovat pacienty s vysokým rizikem kardiotoxicity, kterým by mohlo prospět pečlivější sledování nebo dřívejší zahájení kardioprotektivní léčby.⁽²⁾ Měření GLS v post hoc analýze má jednoznačně lepší reprodukovatelnost ve srovnání s ejekční frakcí levé komory. Několik studií jasně prokázalo výhody měření GLS zejména u mírné systolické dysfunkce levé komory ve srovnání s klasickým hodnocením ejekční frakce. Proto je hodnocení GLS stále více využíváno v klinické praxi. Pracovní skupina pro léčbu rakoviny a kardiovaskulární toxicitu při Evropské kardiologické společnosti navrhla v roce 2016 diagnostická kritéria pro detekci kardiotoxicity.⁽⁵⁾ Součástí těchto kritérií je měření GLS, kdy relativní redukce hodnoty GLS o více než 15 % může značit riziko kardiotoxicity.

Skupina autorů pod vedením S. Karlsena publikovala v roce 2019 výsledky své práce, jejímž cílem bylo porovnat reprodukovatelnost výsledků GLS a ejekční frakce levé komory.⁽¹³⁾ Autoři zjistili, že GLS je reprodukovatelnějším parametrem a měřítkem funkce levé komory než ejekční frakce měřená dle Teichholze bez ohledu na echokardiografické zkušenosti.

Nevýhodou metody dle Teichholze je, že předpokládá zachovaný tvar levé komory, který může být ovlivněn např. vrozenými srdečními vadami, při změnách zátěže (preload a afterload) a také může být ovlivněn dysfunkcí pravé komory kvůli vzájemné závislosti komor. Normální hodnoty ejekční frakce u dětí jsou mezi 56 % a 78 %. Množství proměnných, které mohou významně ovlivnit měření touto technikou a vést k nesprávné interpretaci, je veliké.

Araujo-Gutierrez a kolektiv publikovali v roce 2021 studii zabývající se predikcí kardiotoxicity vyvolané antracykliny pomocí GLS.⁽¹⁴⁾ Autoři prokázali, že snížené vstupní hodnoty GLS ještě před onkologickou léčbou mohou znamenat vznik mikrostrukturálních změn v myokardu s významnými prognostickými důsledky, a zůstává otázkou, zda by šlo toto riziko zmírnit vstupními kardioprotektivními strategiemi.

Budoucí studie by měly zkoumat kardioprotektivní strategie u pacientů s již vstupními abnormálními hodnotami GLS. Výše zmíněná publikace Araujo-Gutierrez a kolektivu předkládá význam v měření GLS před léčbou a má prediktivní hodnotu při identifikaci pacientů s nízkým až středním rizikem antracyklinové srdeční dysfunkce. Kromě toho může být snížená výchozí hodnota GLS spojena se zvýšenou úmrtností z kardiovaskulárních příčin u pacientů užívajících antracykliny. Výsledky této studie upřednostňují širší implementaci speckle tracking echokardiografie v kardi-onkologické praxi pro důkladnou stratifikaci rizika a identifikaci pacientů s vyšším rizikem rozvoje kardiotoxicity vyvolané např. antracykliny.⁽¹⁴⁾

V dětské kardi-onkologii máme omezené množství dat, která by jednoznačně potvrdila sledování GLS jako jediného parametru pro včasnou detekci dysfunkce myokardu. Jeden z hlavních problémů využití GLS v pediatrické populaci je stanovení tzv. normální hodnoty, které má zásadní význam pro rutinní aplikaci této modality u dětí. Jashari a kolektiv provedli metaanalýzu longitudinálního strainu ze 34 souborů dat s 1023 subjekty. Normální průměrné hodnoty se pohybovaly od –12,9 do –26,5. Metaregresní analýza ukázala,

že LVEDD (koncový diastolický průměr levé komory) a frekvence sondy byly jedinými významnými determinanty variací mezi uváděnými rozsahy měření longitudinálního strainu. Tato metaanalýza jednoznačně ukázala, že průměr levé komory na konci diastoly je významným determinan-tem variace pro longitudinální strain. Longitudinální systo-lická deformace byla pak významně určena věkem a typem použitého echokardiografického přístroje a softwaru. Dle analyzovaných dat se ukazuje, že deformální parametry jsou schopny odhalit časnou subklinickou dysfunkci LK u různých vrozených a získaných srdečních chorob u dětí. Většina studií uvádí longitudinální strain jako velmi citlivý parametr subendokardiální dysfunkce.

Závěrem této metaanalýzy je, že průměrná hodnota lon-gitudinálního strainu u zdravých dětí je $-20,5$. Ideálním ře-šením pro analýzu deformace myokardu u dětí by však byl software nezávislý na prodejci využívající snímky od růz-ných dodavatelů.⁽¹⁵⁾

V současné době je speckle tracking echokardiografie využívána k hodnocení funkce myokardu nejen u pacientů s tzv. pediatrickým multisystémovým zánětovým syndromem (PIMS-TS), který je vázán na předchozí infekci SARS-CoV-2, ale také u pacientů s Kawasakiho syndromem. Piccinelli a kolektiv prezentovali předběžné údaje, které ukázaly, že po 4 týdnech od nástupu symptomů měli všichni pacien-ti s PIMS-TS normální ejekční frakci levé komory, ale měli signifikantní snížení GLS a odlišné segmentální postižení ve srovnání s kohortou pacientů s Kawasakiho syndromem.⁽¹⁶⁾ Další zajímavou analýzu provedli Sirico a kolektiv u asym-ptomatických či lehce symptomatických dětských pacientů s pozitivním PCR testem na SARS-CoV-2 z nazofaryngeál-ního výtěru. Zjistili, že infekce SARS-CoV-2 může ovlivnit deformaci LK i u asymptomatických nebo jen mírně sympto-matických dětí ve srovnání s kontrolními subjekty. Ovšem klinický význam těchto nálezů je nejasný a bude nutné další sledování.⁽¹⁷⁾

Poteruche a kolektiv analyzovali změny longitudinální-ho napětí levé komory předcházející následnému snížení ejekční frakce levé komory u adolescentů, kteří podstou-pili chemoterapii antracykliny. Tato studie zahrnovala 19 prospektivně zařazených pediatrických pacientů podstu-pujících chemoterapii antracykliny (průměrná dávka, $296 \pm 103 \text{ mg/m}^2$) a 19 kontrol. V rámci skupiny s antracykliny byla zaznamenána změna v globálním podélném vrcholo-vém systolickém napětí levé komory ve srovnání s výchozí hodnotou po 4 měsících a 8 měsících, zatímco procentuální změna ejekční frakce levé komory ukázala statisticky vý-znamný pokles až po 8 měsících.⁽¹⁸⁾ Al-Biltagi provedl menší studii s 25 dětmi ve věku 5–15 let léčenými doxorubicinem pro nově diagnostikovanou akutní lymfoblastickou leuke-mii. Tato menší studie prokázala, že hodnocení podélného zkrácení je citlivější než konvenční 2D a pulzní tkáňová

dopplerovská echokardiografie při detekci časné doxorubi-cinem indukované kardiotoxicity u dětí s akutní lymfoblas-tickou leukemií. Tato studie má však sporné body, kterých si je sama plně vědoma a autoři je kriticky hodnotí.⁽¹⁹⁾

Ve světové literatuře můžeme najít jen velmi malý objem studií u dětí zaměřených na speckle tracking echokardio-grafii jako sledovaný nezávislý prediktor kardiotoxicity. Pu-blikované studie jsou pak s velmi malým počtem subjektů.

Co se týká studií, které by prokázaly klinický benefit čas-nější kardioprotekce založené na speckle tracking echokar-diografickém hodnocení oproti kardioprotekci vycházející z Teichholzovy metody, pak tyto v literatuře nelze s jistotou nalézt. Dle mého názoru je to jen otázka času a blízké bu-doucnosti, kdy tyto studie budou k dispozici. Speckle track-ing echokardiografie vyžaduje dobré teoretické a praktic-ké zkušenosti, a především adekvátní softwarové vybavení echokardiografického přístroje, což není vždy samozřej-mostí. Osobně se této problematice teoreticky věnuji již několik let, praktické hodnocení GLS provádím u dětských onkologických pacientů již více než rok. Samotná praktická analýza vyžaduje nejen dobré echokardiografické zkuše-nosti, ale především znalost samotné podstaty metody, její limitace jak ze strany analyzujícího softwaru, tak ze strany pacienta. Správné nastavení přístroje je zcela zásadní pro úspěšné hodnocení.

ZÁVĚR

Z dosud publikovaných dat je zřejmé, že naprostá většina shromážděných dat prokázala omezenou spolehlivost hod-nocení ejekční frakce levé komory pomocí 2D echokardio-grafie metodou Teichholze. Speckle tracking echokardio-grafie umožňuje prokázat časná stadia systolické dysfunkce v době, kdy je ejekční frakce levé komory ještě normální.⁽¹⁾ Dokonce může budoucí pokles ejekční frakce předpovídat.⁽¹¹⁾ STE u pacientů léčených chemoterapeutiky pravděpodob-ně lépe koreluje s cTnT a toto kombinované sledování pre-dikuje dříve alteraci systolické funkce než běžná 2D echo-kardiografie.⁽²⁾ Kombinace těchto metod mohou pomoci identifikovat pacienty s vysokým rizikem kardiotoxicity, kterým by mohlo prospět pečlivější sledování nebo dřívější zahájení kardioprotektivní léčby.⁽²⁾ STE a měření GLS má jednoznačně lepší reprodukovatelnost ve srovnání s klasic-kým měřením ejekční frakce levé komory. Budoucí studie by měly zkoumat kardioprotektivní strategie u pacientů, u kte-rých je zachycena abnormální hodnota GLS ještě před za-hájením potencionálně kardiotoxické terapie. Snahou bude identifikace pacientů s nízkým až středním rizikem srdeční dysfunkce. GLS vykazuje velký potenciál na poli kardioon-kologie s možností stratifikace rizika a zahájení včasné kar-dioprotekce. |

LITERATURA

1. Štěřba J. Obecná onkologie a podpůrná péče. Úvod do problematiky dětské onkologie. Dostupné z: <https://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-onkologie>.
2. Kang Y, Xu X, Cheng L, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Heart Failure* 2014; 16(3): 300–308.
3. Pudil R. Kardiotoxicita protinádorové terapie a současné možnosti diagnostiky. Dostupné z: <https://www.labor-aktuell.cz/0319>.
4. Bloom MW, Hemo CE, Cardinale D, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart* 2016; 9(1): e002661.
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–2801.
6. Pavlíček J, Strnadel J, Gruszka T, et al. Echokardiografické hodnocení srdeční struktury a funkce u dětí s hypertenzí. *Cor Vasa* 2016; 58(6): e615–e622.
7. Špinar J, Vítovec J. Co by měl internista vědět o diastolickém srdečním selhání? *Intern Med* 2005; 7(12): 527–532.
8. Hutyra H, Skála T, Kamínek M, et al. Speckle tracking echokardiografie – nová ultrazvuková metoda hodnocení globální a regionální funkce myokardu. *Kardiol Rev Int Med* 2008; 10(1): 8–13.
9. Serri K, Reant P, Lafitte M, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6): 1175–1181.
10. Kang Y, Wang W, Zhao H, et al. Assessment of subclinical doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model by speckle tracking imaging. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2): 132–139.
11. Calle MCA, Sandhu NP, Xia H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *J List BMC Cancer* 2018; 18(1): 1037.
12. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4(10): 1007–1018.
13. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17: 1–12.
14. Araujo-Gutierrez R, Chitturi KR, Xu J, et al. Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardio-Oncology* 2021; 7(4): 1–8.
15. Jashari H, Rydberg A, Ibrahim P, et al. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13(37): 1–16.
16. Piccinelli E, Herberg J, Kang H, et al. Segmental and global longitudinal strain differences between children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 pandemic and Kawasaki disease. *Eur Heart J* 2021; 22(Suppl 1).
17. Sirico D, Costenaro P, Di Chiara C, et al. Left ventricle longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic pediatric patients with recent SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J* 2021; 22(Suppl 1).
18. Poteruche JT, Kutty S, Lindquist SK, et al. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(7): 733–740.
19. Al-Biltagi M, Tolba O, El-Shanshory M, et al. Strain echocardiography in early detection of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int Scholar Res Not* 2012; ID 870549. Dostupné z: <https://doi.org/10.5402/2012/870549>.

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Hemoragická nemoc novorozence podmíněná nedostatkem vitaminu K

Hemorrhagic disease of the newborn caused by vitamin K deficiency

Veronika Fiamoli, Jan Blatný

Oddělení dětské hematologie
a biochemie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Fiamoli V, Blatný J. Hemoragická nemoc novorozence podmíněná nedostatkem vitaminu K

Hemoragická nemoc novorozence se projevuje neočekávaným krvácením většinou u jinak zcela zdravých novorozenců a kojenců a je způsobena nedostatkem vitaminu K, který vede ke snížené aktivitě vitamin K dependentních koagulačních faktorů. Příčinou je nízký obsah vitaminu K v mateřském mléce a nedostatečná syntéza vitaminu K střevní flórou novorozence. Existují tři formy tohoto onemocnění: časná (0–24 hodin), klasická (2.–7. den) a pozdní (2.–12. týden). Pro časnou a pozdní formu je typické riziko závažného intrakraniálního krvácení s až 50% mortalitou u pozdní formy. Diagnostickým standardem je vyšetření protrombinového času, který je minimálně čtyřnásobně prodloužen při normální hladině trombocytů a fibrinogenu. Léčbou již rozvinutého onemocnění je vitamin K, popřípadě čerstvě zmrazená plazma (u dětí optimálně HVLP Octaplas®). Od šedesátých let 20. století je celosvětově zavedeno profylaktické podání vitaminu K novorozencům. V rámci diferenciální diagnostiky je u novorozenců s intrakraniálním krvácením vždy nezbytné vyloučit úraz, vrozené poruchy krevního srážení, jako je hemofilie, ale také trombocytopatie či trombocytopenii.

Klíčová slova: hemoragická nemoc, novorozenec, vitamin K, profylaxe

SUMMARY

Fiamoli V, Blatný J. Hemorrhagic disease of the newborn caused by vitamin K deficiency

Hemorrhagic disease of a newborn is manifested by unexpected bleeding mostly in otherwise healthy newborns and infants and is caused by vitamin K deficiency, which leads to insufficient activity of vitamin K-dependent coagulation factors. The cause is the low level of vitamin K in breast milk and the insufficient synthesis of vitamin K by the neonatal bifid intestinal microflora. There are three forms of this disease, early-onset (0-24 hours), classic (2-7 days) and late-onset (2-12 weeks). Risk of severe intracranial bleeding is typical for the early and late forms, with up to 50% mortality in the late form. The diagnostic standard is the examination of the prothrombin time greater than 4 times the normal values in the presence of a normal level of platelets and fibrinogen. The treatment of an already developed disease is vitamin K, in severe cases also fresh frozen plasma (in children optimally Octaplas®). Since the sixties of the 20th century, the prophylactic administration of vitamin K has been recommended worldwide. As a part of the differential diagnosis in newborns with intracranial bleeding, it is always necessary to rule out trauma, hereditary bleeding disorders such as hemophilia, but also thrombocytopathy or thrombocytopenia.

Key words: hemorrhagic disease, newborn, vitamin K, prophylaxis

Korespondenční adresa:

MUDr. Veronika Fiamoli, Ph.D.
ODHB, DN FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
fiamoli.veronika@fnbrno.cz

ÚVOD

Hemoragické onemocnění novorozence bylo v literatuře poprvé popsáno před více než 100 lety.⁽¹⁾ Typickým projevem této nemoci je neočekávané krvácení většinou u jinak zcela zdravých novorozenců a kojenců způsobené nedostatkem vitamínu K, který vede ke snížené aktivitě vitamin K dependentních koagulačních faktorů.⁽²⁾ V roce 1943 Henrik Dam a Edward Doisy obdrželi Nobelovu cenu za objevení vitamínu K⁽³⁾ a o necelých 20 let později byla vydána první doporučení jeho profylaktického podávání novorozencům.⁽⁴⁾ Od roku 2003 je intramuskulární podávání vitamínu K považováno za standard péče o zdravého novorozence.⁽⁴⁾

Etiologie přechodného deficitu vitamínu K u novorozenců je multifaktoriální – nedostatečný transplacentární transport vitamínu K, nízký obsah vitamínu K v mateřském mléce⁽⁵⁾ a nedostatečná endogenní syntéza vitamínu K neonatální střevní flórou. Až kolem třetího měsíce věku dochází ke změně kolonizace střevní sliznice především *E. coli* a efektivnější produkci vitamínu K.^(6,7)

FORMY ONEMOCNĚNÍ A KRVÁČIVÉ PROJEVY

Hemoragická nemoc novorozenců se vyskytuje ve třech formách – časné, klasické a pozdní (tab. 1).

Časná forma se rozvíjí během prvních 24 hodin života, nejčastěji u dětí matek, které užívají léky ovlivňující metabolismus vitamínu K, jako jsou některá antibiotika (cefalosporiny), antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, barbituráty), antituberkulotika (izoniazid, rifampicin) a warfarin. Incidence této formy je 6–12 %.⁽⁸⁾ Klinicky je spojena s rizikem převážně těžkého intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení.⁽⁹⁾

Klasická forma se manifestuje mezi druhým až sedmým dnem života⁽⁴⁾ a je spojována s nedostatečným placentárním transferem vitamínu K, jeho nízkou koncentrací v mateřském mléce, nedostatečnou gastrointestinální flórou v trávicím traktu novorozenců a menším příjmem stravy na počátku kojení.⁽¹⁰⁾ Incidence klasické formy u zralých novorozenců, kteří nedostali profylaxi vitaminem K po narození, je 0,01–0,44 %.⁽¹¹⁾ Klinické projevy jsou většinou mírné – hematomy, krvácení ze vpichů, pupečníku a trávicího traktu. Nicméně i u této formy se vzácně popisuje intrakraniální krvácení.⁽¹²⁾

Pozdní forma se objevuje mezi druhým a dvanáctým týdnem života, nejčastěji mezi druhým a osmým týdnem.⁽²⁾ Je typická u kojených dětí, při malabsorpčních syndromech a u cholestázy, protože absorpce vitamínu K je závislá na přítomnosti žluči ve střevech.⁽¹⁰⁾ Klinické projevy mohou být u této formy závažné. Převážně se jedná o intrakraniální krvácení s 20–50% mortalitou a v mnoha případech s perzistentním neurologickým poškozením včetně hydrocefalu, dystrofie CNS, encefalopatie, epilepsie a opožděného vývoje.⁽¹¹⁾

Zvýšené riziko krvácivé nemoci mají zejména nedonošení novorozenci, novorozenci matek s rizikovou antiepileptickou a antikoagulační terapií, novorozenci s hepatopatií, zejména s cholestatickými rysy (atrezie žlučových

Tab. 1: **Formy hemoragické nemoci**

Forma	Doba vzniku	Klinické příznaky
Časná	0–24 hodin	Těžké intrakraniální a gastrointestinální krvácení
Klasická	2–7 dní	Hematomy, krvácení ze vpichů, pupečníku a trávicího traktu, vzácně intrakraniální krvácení
Pozdní	2–12 týdnů	Intrakraniální krvácení

cest), novorozenci po operaci střev či s prolongovanou žloutenkou, např. u podezření na deficit α -1-antitrypsinu, a dále novorozenci se závažnými malabsorpčními syndromy, jako je cystická fibróza. Zvýšené riziko je také u rodin s nízkým sociálním standardem.⁽¹³⁾

DIAGNOSTIKA

Diagnostickým standardem při tomto onemocnění je vyšetření protrombinového času, který je prodloužený minimálně čtyřnásobně při normálních hladinách trombocytů a fibrinogenu a jehož hodnota se normalizuje po podání vitamínu K. Diagnózu lze potvrdit vyšetřením vitamin K dependentních koagulačních faktorů (FII, FVII, FIX, FX). Při snížené aktivitě FIX a FX může být prodloužen i aPTT.⁽¹⁴⁾

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Při podezření na hemoragickou nemoc novorozence podmíněnou nedostatkem vitamínu K (VKBD – vitamin K bleeding disorder) je vždy nutné vyloučit trauma, vrozené poruchy krevního srážení, jako je například hemofilie, diseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytopenie a trombocytopenie.

LÉČBA

U pacientů s rozvinutou hemoragickou nemocí by měl být bezprostředně podán vitamin K (tab. 2). Jednorázové parenterální podání 1mg vitamínu K zlepší koagulační profil během 1 až 7 dní.⁽¹⁵⁾ Pokud již došlo k závažnému krvácení, je vhodné podat i čerstvě zmraženou plazmu (u dětí ideálně HVLP Octaplas®), popřípadě koncentrát protrombinového komplexu.⁽¹²⁾

PREVENTIVNÍ PODÁVÁNÍ VITAMINU K

Profylaktické podání vitamínu K by mělo být provedeno do 6 hodin po porodu. Dle doporučení České neonatologické společnosti by donošeným novorozencům ($\geq 37+0$) měl být po porodu podán vitamin K buď parenterálně – 1mg (0,1ml) intramuskulárně, nebo 2mg (2 kapky) per os. Předčasně narozeným novorozencům s porodní váhou vyšší než

Tab. 2: Vitamin K⁽¹⁸⁾

K1 (fylochinon)	Nachází se v zelené listové zelenině, luštěninách, sójových bobech, rostlinných olejích a mléčných výrobcích. Aktivuje koagulační faktory (FII, FVII, FIX, FX), protein C a protein S.
K2 (menachinon)	Produkován bakteriemi střevní flóry (zejm. <i>Bacteroides species</i> ; naopak <i>Lactobacilli</i> , které kolonizují střevo kojených dětí, vitamin K netvoří). Jeho funkcí je podpora kostního metabolismu a buněčného růstu.
K3 (menadion)	Syntetická, ve vodě rozpustná forma. V současné době se již nepoužívá pro možné riziko rozvoje hemolytické anémie, hyperbilirubinémie a jádrového ikteru.

1500 g podáváme buď 2 mg (2 kapky) per os, nebo 0,5 mg (0,05 ml) intramuskulárně či intravenózně. Nezralým novorozencům s porodní hmotností nižší než 1500 g by měl být vitamin K podán pouze intravenózně v dávce 0,5 mg (0,05 ml). Následně by všichni novorozenci bez ohledu na gestační

věk, kterým byl po narození podán vitamin K perorálně či intravenózně, měli mít profylaxi vitaminem K následujících 12 kalendářních týdnů v dávce 1 mg (1 kapka) per os. Pokud novorozenec po perorálním podání do hodiny zvrací, měla by být dávka opakována.⁽¹⁶⁾

ZÁVĚR

V současné době je celosvětově podávání vitaminu K po porodu, ať již formou parenterální, či perorální, akceptováno jako profylaxe časné a klasické hemoragické nemoci z nedostatku vitaminu K. U pozdní formy není ale jednorázové per os podání vitaminu K dostatečně efektivní a je vhodné pokračovat v jeho podávání následujících 12 týdnů.^(15–17) Výhodou intramuskulárního podávání vitaminu K po porodu je snížení rizika krvácení u dětí s nerozpoznanými malabsorpčními syndromy,⁽¹³⁾ nicméně je nezbytné vždy ke každému novorozenci přistupovat individuálně a v dnešní době rovněž respektovat i přání rodičů, kteří ne vždy s intramuskulárním podáním vitaminu K souhlasí. |

LITERATURA

1. **Towsend CW.** The hemorrhagic disease of the newborn. Arch Pediatr 1894;11: 559–65.
2. **Sutor AH.** Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. Semin Thromb Hemost 1995; 21(3): 317–29.
3. **Raju NT.** The Nobel chronicles 1943: Henrik Carl Peter Dam (1895–1976; and Edward Adelbert Doisy (1893–1986). Lancet 1999; 353(9154): 761.
4. **Hand I, Noble L, Abrams SA.** Vitamin K and the newborn infant. Pediatrics 2022; 149(3): e2021056036.
5. **Araki S, Shirahata A.** Vitamin K deficiency bleeding in infancy. Nutrients 202; 12(3): 780.
6. **Senn V, Bassler D, Choudhury R, et al.** Microbial colonization from fetus to early childhood—a comprehensive review. Front Cell Infect Microbiol 10: 573735.
7. **Lippi G, Franchini M.** Vitamin K in neonates: facts and myths. Blood Transfus 2011; 9: 4–9.
8. **Deblay MF, Vert P, Andre M, Marchal F.** Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother. Lancet 1982; 1: 1242.
9. **Pichler E, Pichle L.** The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – mini review. Wien Med Wochenschr 2008; 158: 385–95.
10. **Marchili MR, Santoro E, Marchesi A, et al.** Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. Italian J Pediatr 2018; 44: 36–41.
11. **Autret-Leca E.** Jonville-Béra APOD. Vitamin K in neonates. Pediatr Drugs 2001; 3: 1–8.
12. **Shearer MJ.** Vitamin K deficiency bleeding (VKBD). Blood Rev 2009; 23: 49–59.
13. **Hanzl M.** Prevence krvácení novorozenců a malých kojenců způsobené nedostatkem vitaminu K. Pediatr Praxi 2011; 12(1): 60–66.
14. **Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, et al.** ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee International Society on Thrombosis and Haemostasis. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. Thromb Haemost 1999; 81: 456–61.
15. **Puckett RM, Ofringa M.** Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD002776.
16. **Dokoupilová M.** Prevence deficitu vitaminu K. Doporučený postup České neonatologické společnosti 2021. Dostupné z: <https://www.neonatologie.cz/doporucene-postupy>.
17. **Van Winckel M, De Bruyne R, Van del Velde S, Van Biervliet S.** Vitamin K, an update for the paediatrician. Eur J Pediatr 2009; 168: 127–134.
18. **Behera MK, Kulkarni SD.** Vitamin K deficiency haemorrhagic disease of newborn and present controversies. Med J Armed Forces India 1998; 54(2): 143–145.

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Syndrom diseminované intravaskulární koagulace u dětí

Disseminated intravascular coagulation in children

Pavel Mazánek, Jan Blatný

Oddělení dětské hematologie
a biochemie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Mazánek P, Blatný J. Syndrom diseminované intravaskulární koagulace u dětí

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIK) je závažnou formou konsumpční koagulopatie. Jedná se o syndrom charakterizovaný nadměrnou intravaskulární aktivací koagulační kaskády, která vede jak ke krvácení, tak i tvorbě krevních sraženin. DIK je vždy sekundární proces způsobený celou řadou chorobných stavů (např. sepsy, trauma, maligní onemocnění...), které zapříčiní prokoagulační nastavení organismu a následně i spuštění koagulační kaskády. Klinický obraz syndromu DIK je charakterizovaný krvácivou diatézou doprovázenou mikrovaskulární trombózou a poškozením vnitřních orgánů, které může velmi rychle vyústit do multiorgánového selhání a smrti pacienta. Diagnóza probíhajícího syndromu DIK je založena na kombinaci klinických nálezů a abnormálních koagulačních testů. Vždy je nutné hodnotit dynamiku změn v laboratorních nálezech společně s měnícím se klinickým obrazem. Základem úspěšné léčby syndromu DIK je především včasné odhalení a odstranění primárního onemocnění, které dokázalo syndrom diseminované intravaskulární koagulace vyvolat. Podpůrná léčba při syndromu DIK se soustředí především na dodávku spotřebovaných krevních destiček a faktorů krevního srážení.

Klíčová slova: diseminovaná intravaskulární koagulace, konsumpční koagulopatie, trombocytopenie, krvácení, mikrotrombóza, multiorgánové selhání

SUMMARY

Mazánek P, Blatný J. Disseminated intravascular coagulation in children

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an acquired syndrome characterized by excessive systemic activation of coagulation, resulting in both hemorrhage and thrombosis. DIC can progress rapidly into life-threatening multiorgan failure. The diagnosis of overt DIC is based upon a combination of clinical findings and abnormal coagulation studies. The most important principle in managing a child with DIC is to identify and treat the underlying cause. DIC supportive therapy is focused on replacement of consumed platelets and clotting factors.

Key words: disseminated intravascular coagulation, consumptive coagulopathy, thrombocytopenia, bleeding, microthrombotization, multi organ failure

Korespondenční adresa:

MUDr. Pavel Mazánek
Oddělení dětské hematologie a biochemie FN
Brno a LF MU
Černopolní 9
613 00 Brno
mazanek.pavel@fnbrno.cz

ÚVOD

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIK) je získaný syndrom charakterizovaný nadměrnou intravaskulární (systémovou) aktivací koagulační kaskády, která vede jak ke krvácení, tak i tvorbě krevních sraženin. Syndrom

diseminované intravaskulární koagulace může velmi rychle progredovat a vyústit do život ohrožujícího multiorgánového selhání. DIK je vždy sekundární proces, a proto základem úspěšné léčby syndromu DIK je především včasné odhalení primárního onemocnění, které dokázalo DIK vyvolat.

PATOGENEZE

Za fyziologických podmínek je v těle proces tvorby i odbourávání krevních sraženin velmi komplexně a přísně regulován. V případě DIK nadměrná aktivace koagulačního systému vede k rozvoji konsumpční koagulopatie a mikrovaskulární trombotizaci. DIK je vždy sekundární proces způsobený celou řadou chorobných stavů (např. seps, trauma, maligní onemocnění), které zapříčiní poškození endoteliální tkáň, prokoagulační nastavení organismu a následně i spuštění koagulační kaskády.⁽¹⁾ Konečným produktem aktivované koagulační kaskády je fibrin. Při jeho neúměrné tvorbě dochází nejen ke zvýšené spotřebě faktorů krevního srážení a krevních destiček, zároveň je utlumen i systém přirozených inhibitorů krevního srážení a souběžně dochází i k aktivaci fibrinolýzy. Syndrom DIK je ve svém klinickém obraze pestrá mozaikou několika souběžně probíhajících procesů:

- **Intravaskulární aktivace koagulace:** při základním onemocnění se uvolní prokoagulační látky (např. lipopolysacharidy bakteriální stěny, fosfolipidy uvolněné z poškozeného cévního endotelu, fosfolipidy nebo tkáňové enzymy uvolněné při poranění nebo popáleninách) do krevního oběhu a dojde k intravaskulární aktivaci koagulační kaskády.
- **Formace fibrinu v oběhu:** tkáňové prokoagulační látky aktivují primární hemostázu interakcí s tkáňovým faktorem (TF) a faktorem VII (FVII), důsledkem je formace fibrinu v oběhu a jeho ukládání v mikrocirkulaci.
- **Fibrinolýza:** fibrin aktivuje fibrinolytickou kaskádu, jejímž finálním produktem je plasmin. Plasmin štěpí fibrinogen a fibrin na fibrin degradační produkty (FDP). FDP interferují s procesem polymerizace fibrinu a narušují také agregaci destiček.
- **Konsumpce koagulačních faktorů a destiček** při neustávající aktivaci koagulační kaskády.
- **Hemolýza:** intravaskulární vlákna fibrinu zapříčiňují mechanickou destrukci červených krvinek. Důsledkem je mikroangiopatická hemolytická anémie s možným mikroskopickým průkazem schistocytů v krevním obraze.
- **Poškození vnitřních orgánů:** depozita fibrinu a tvorba trombů v mikrovaskulatuře vnitřních orgánů vede ke tkáňové hypoxii, orgánovému poškození a při masivním postižení i k jejich selhání.

Výsledkem všech těchto dějů je typický klinický obraz DIK – krvácivá diatéza doprovázená mikrovaskulární trombotizací s poškozením vnitřních orgánů, které může vyústit v multiorgánové selhání.

ETIOLOGIE

Seps je nejčastější příčinou DIK.⁽²⁾ Typickým příkladem je meningokoková seps, kde je DIK důsledkem masivního poškození endoteliu při meningococcemii. DIK ale může provázet celou řadu jiných bakteriálních, virových, rickettsiových a mykotických infekcí. DIK byl popsán i v rámci multi-systémové zánětlivé reakce u dětí asociované s covidem-19

(MIS-C).⁽³⁾ DIK může být komplikací u traumat a popálenin, ale k rozvoji DIK může dojít i v důsledku hypotermie nebo úpalu. DIK může být asociován i s maligními onemocněními, nejen s akutní leukemií, ale i se solidními nádory.^(4,5) DIK byl popsán i u pacientů s akutním i chronickým onemocněním jater, včetně Reyova syndromu,⁽⁶⁾ při akutní hemolytické transfúzní reakci, po uštknutí hady nebo kousnutí exotickými pavouky.

DIK V NOVOROZENECKÉM VĚKU

Novorozenci jsou obzvláště zranitelnou skupinou dětí ohrožených rozvojem DIK. Rizikovými faktory pro rozvoj DIK v novorozeneckém věku jsou především prematurita, nízká porodní hmotnost a nízké Apgar skóre při porodu.⁽⁷⁾ Je to dáno i tím, že hladiny přirozených inhibitorů krevního srážení (ATIII, protein C, protein S) jsou v novorozeneckém věku fyziologicky nižší ve srovnání se staršími dětmi a dospělými.⁽⁸⁾ U pacientů s homozygotní deficiencí proteinu C nebo S může nerovnováha mezi generací trombinu a fibrinolýzou vést ke klinickému obrazu purpura fulminans. V novorozeneckém věku mohou DIK spustit virové infekce (např. rubeola, cytomegalovirus, enteroviry), systémová kandidiáza i bakteriální seps (hlavně infekce streptokoků skupiny B a gramnegativní bakterie). Kongenitální infekce (TORCH) mohou být také s DIK asociovány. Mimo infekce může být primárním onemocněním vedoucím k rozvoji DIK u novorozenců i perinatální asfyxie, hypotermie, syndrom respirační tísně novorozence (respiratory distress syndrome, RDS) a nekrotizující enterocolitis (NEC).

KLINICKÁ MANIFESTACE

Klinický obraz charakterizovaný krvácivou diatézou doprovázenou mikrovaskulární trombotizací a poškozením vnitřních orgánů se odvíjí od závažnosti syndromu DIK. U lehčích forem DIK se krvácivá diatéza projeví třeba jen jako prodloužené krvácení z místa venepunkce, u plně rozvinutého DIK může být jak extenzivní krvácení, tak i trombózy v oblasti ledvin, jater, plic, končetin a centrálního nervového systému. V kůži se DIK může projevit jako purpura a akralní gangréna (purpura fulminans). U novorozenců je nejčastějším místem krvácení trávicí trakt a místa po venepunkci,⁽⁹⁾ u závažných případů může dojít i k intrapulmonálnímu nebo intraventrikulárnímu krvácení.

DIK se může někdy manifestovat i chronickou formou, kdy je, např. u maligních nádorových onemocnění, organismus vystaven dlouhodobé přítomnosti prokoagulačních látek uvolňovaných do oběhu. V případě chronického DIK ale kompenzační mechanismy namířené proti probíhající konsumpční koagulopatii většinou převáží koagulační rovnováhu ve prospěch krevního srážení a pacienti s chronickým DIK jsou více ohroženi trombotickými příhodami než krvácivými projevy.

DIAGNOSTIKA

Diagnóza zjevně probíhajícího syndromu DIK je založena na kombinaci klinických nálezů (např. krvácení a/nebo trombóza či dysfunkce orgánů v důsledku vaskulární mikro-trombotizace při koexistenci primárního onemocnění predisponujícího ke vzniku DIK) a abnormálních koagulačních testů.

Základní panel vyšetření, který potvrdí možnost zjevně probíhajícího DIK u pacienta, musí vždy zahrnovat následující laboratorní vyšetření: kompletní krevní obraz včetně mikroskopického nátěru periferní krve, protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), vyšetření hladiny D-dimerů (DD) a fibrinogenu (Fbg). Pacient s DIK nemusí mít detekované laboratorní odchylky ve všech výše uvedených vyšetřeních, ani výrazná odchylka v jednotlivých vyšetřeních nemá dostatečnou senzitivitu a specifitu, aby diagnózu DIK pomohla jednoznačně stanovit.⁽¹⁰⁾ V klinické praxi mají zásadní význam především testy ukazující na probíhající fibrinolýzu, např. stanovení D-dimerů. Spíše než jednotlivé abnormální nálezy podporující podezření na syndrom DIK je důležité zhodnocení dynamiky změn při opakovaných vyšetřeních krevního obrazu a koagulací. Při stanovení diagnózy syndromu DIK mohou být nápomocné i skórovací systémy, jakým je např. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) skórovací systém (viz tab. 1). Vždy je nutné hodnotit dynamiku změn v laboratorních nálezech společně s klinickým obrazem.⁽¹¹⁾

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika syndromu DIK je široká. Pečlivá anamnéza, detailní zhodnocení klinického stavu a komplexní zhodnocení laboratorních vyšetření nás navede k jasnému odlišení DIK od ostatních patologických stavů spojených s krvácením, abnormálními koagulačními testy nebo trombocytopenií.

Jaterní selhání se v důsledku snížené syntetické funkce jater manifestuje snížením hladiny fibrinogenu, zvýšením PT i aPTT. Tyto nálezy mohou odpovídat i syndromu DIK, ale v rozlišení nám pomůže hladina krevních destiček, která je, až na terminální fázi jaterního selhání, normální. Diskriminační může být také vyšetření hladiny faktoru VIII, který je v případě DIK snížený, při jaterním selhání jsou jeho hladiny normální nebo zvýšené, protože jeho syntéza neprobíhá v játrech, ale zdrojem jeho syntézy jsou endoteliální buňky.

Deficit vitamínu K. Vitamin K je nezbytný pro tvorbu a správnou funkci faktorů krevního srážení II, VII, IX a X. Jeho nedostatek vede k prodloužení PT i aPTT podobně jako v případě syndromu DIK, ale diskriminační je opět normální počet krevních destiček. Hladina faktorů krevního srážení, které jsou na vitamínu K nezávislé, jako je faktor V a faktor VII, je normální, v případě DIK snižena.

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS) jsou spojeny s poklesem počtu krevních destiček a projevy mikroangiopatie pozorovatelnými mikroskopicky v nátěru periferní krve (schistocyty). Protože se

Tab. 1: International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) skórovací systém pro stanovení diagnózy syndromu DIK

1. Zhodnocení rizika: trpí pacient onemocněním, o kterém je známo, že může být asociováno s DIK?	
• ANO – pokračujte ve skórování pacienta • NE – dále nepoužívejte tento skórovací systém	
2. Proveďte následující laboratorní vyšetření.	
• Počet krevních destiček • Testy k průkazu možné probíhající fibrinolýzy (např. FDP, solubilní fibrinové monomery, D-dimery) • PT (protrombinový čas) • Fibrinogen	
3. Stanovte skóre pro každý z provedených laboratorních parametrů.	
Počet krevních destiček	Skóre
> 100 000	0
50 000 – 100 000	1
< 50 000	2
Testy k průkazu možné probíhající fibrinolýzy (např. D-dimery)	
Bez vzestupu	0
Mírný vzestup	2
Výrazný vzestup	3
PT	
Prodloužení o < 3 s	0
Prodloužení o 3–6 s	1
Prodloužení o > 6 s	2
Fibrinogen	
> 1 g/l	0
< 1 g/l	1
4. Vypočítejte celkové skóre.	
5. Zhodnoťte celkové skóre.	

Skóre ≥ 5 – nálezy odpovídají zjevnému syndromu DIK, opakujte skórování denně

Skóre < 5 – neodpovídá zjevně probíhajícímu syndromu DIK, zopakujte za 1–2 dny

v případě TMA nejedná ve své podstatě o konsumpční koagulopatii, koagulační časy (PT, aPTT) většinou nebývají prodloužené.

Imunitní trombocytopenie (ITP) je nejčastější příčinou nedostatku krevních destiček v dětském věku. Na rozdíl od DIK jsou ale děti s ITP většinou v dobrém klinickém stavu, bez závažnějších komorbidit a mají normální koagulační testy.

U novorozenců je v případě trombocytopenie nutné pomyslet na aloimunní neonatální trombocytopenii, materní idiopatickou trombocytopenii, možnou trombózu renální žíly a v neposlední řadě i na infekce.

Těžkou koagulopatii, někdy těžko odlišitelnou od DIK, může vyvolat i hypotermie nebo acidóza, případně kombinace obou těchto stavů. Při poklesu tělesné teploty o 1 °C dochází ke snížení aktivity prokoagulačních faktorů

o 10 %, hypotermie pod 33 °C snižuje aktivitu většiny faktorů pod 33 %.⁽¹²⁾

Závažná je i diluční koagulopatie, která vzniká následkem volumové resuscitace při těžkém krvácení (např. při porodu, traumatu), kdy dojde ke snížení koncentrace přirozených složek krve vlivem aplikace velkého množství náhradních roztoků.⁽¹³⁾

LÉČBA

Syndrom diseminované intravaskulární koagulace je vždy sekundární proces, a proto základem úspěšné léčby je především včasné odhalení a odstranění primárního onemocnění, které dokázalo syndrom DIK vyvolat. Pokud i po zahájení léčby primárního onemocnění DIK přetrvává, tak se podpůrná léčba při syndromu DIK soustředí především na dodávku spotřebovaných krevních destiček (transfuze trombocytů – TAD) a faktorů krevního srážení. Cílem substituční léčby není úplná normalizace laboratorních

parametrů, ale stabilizace klinického stavu a zástava krvácení. Substituční léčba by měla usilovat o dosažení hladiny destiček alespoň 50 000 / μ l a hladiny fibrinogenu > 1 g/l. K substituci faktorů krevního srážení se podávají koncentráty plazmatických proteinů (Octaplas), čerstvě mražená plazma – ČMP (angl. fresh frozen plasma – FFP) nebo fibrinogen.⁽¹⁴⁾ Koncentráty plazmatických proteinů (Octaplas) a ČMP jsou komplexní transfuzní přípravky, které slouží k dodávce jak prokoagulačních, tak antikoagulačních faktorů. Antikoagulační léčba hepariny (UHF; LMWH) není při léčbě DIK standardem, především z obavy ze zhoršení krvácivé diatézy. Heparin je potřeba použít především u pacientů s těžkou symptomatickou venózní nebo arteriální trombózou. Při probíhajícím syndromu DIK dochází i ke snížení hladiny přirozených inhibitorů krevního srážení (protein C – PC; antitrombin III – ATIII).⁽¹⁵⁾ I přesto, že podání ATIII a PC může napomoci v normalizaci jejich plazmatických hladin a stabilizaci klinického stavu, jejich dodávka zatím není obecným standardem v substituční léčbě DIK. |

LITERATURA

1. **Levi M.** Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007; 35: 2191.
2. **Okamoto K.** Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2016; 4: 23.
3. **Asakura H.** COVID-19 associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2020; 7: 1–13.
4. **Abshire TC, Gold SH, Odom LF, et al.** The coagulopathy of childhood leukemia. Thrombin activation or primary fibrinolysis? *Cancer* 1990; 66: 716.
5. **Ribeiro RC, Pui CH.** The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1212.
6. **Pegelow C, Goldberg R, Turkel S, Powars D.** Severe coagulation abnormalities in Reye syndrome. *J Pediatr* 1977; 91: 413.
7. **Woods WG, Luban NL, Hilgartner MW, Miller DR.** Disseminated intravascular coagulation in the newborn. *Am J Dis Child* 1979; 133: 44.
8. **Andrew M, Paes B, Milner R, et al.** Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165.
9. **Buchanan GR.** Coagulation disorders in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 203.
10. **Favaloro EJ.** Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 458.
11. **Penka M.** Neonkologická hematologie. 2. vyd. Praha: Grada Publishing a.s. 2009.
12. **Martini WZ.** Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009; 67: 202–209.
13. **Coats TJ, Brasil E, Heron M, MacCallum PK.** Impairment of coagulation by commonly used resuscitation fluids in human volunteers. *Br Med J* 2006; 23:846–849.
14. **Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG.** Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24.
15. **Hanada T, Abe T, Takita H.** Antithrombin III concentrates for treatment of disseminated intravascular coagulation in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985; 7: 3.

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Vrozené poruchy krevního srážení

Inherited coagulation disorders

Jan Máchal, Ondřej Zapletal, Jan Blatný

Oddělení dětské hematologie
a biochemie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Máchal J, Zapletal O, Blatný J. Vrozené poruchy krevního srážení

Poruchy krevního srážení jsou relativně vzácná onemocnění s různým stupněm klinické závažnosti, který závisí zejména na typu chybějícího koagulačního faktoru a jeho zbytkové aktivitě u konkrétního pacienta. Tento edukační článek přehledným způsobem pojednává o jednotlivých koagulačních poruchách s důrazem na hemofilii a von Willebrandovu chorobu, nastiňuje jejich etiopatogenezi, klinický obraz, diagnostiku, léčbu, komplikace a prognózu.

Klíčová slova: poruchy koagulace, hemofilie, von Willebrandova choroba, deficity ostatních faktorů

SUMMARY

Máchal J, Zapletal O, Blatný J. Inherited coagulation disorders

Blood coagulation disorders are relatively rare diseases with varying degrees of clinical severity, which mainly depends on the type of missing coagulation factor and its residual activity in a particular patient. This educational article in general summarised respective coagulation disorders with an emphasis on hemophilia and von Willebrand's disease. Their etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment and its complications and prognosis is outlined.

Key words: coagulation disorders, hemophilia, von Willebrand disease, other factor deficiencies

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan Máchal
Oddělení dětské hematologie a biochemie FN Brno a LF MU
Černoplní 9
613 00 Brno
machal.jan@fnbrno.cz

HEMOFILIE

Hemofilie je, hned po von Willebrandově chorobě, nejčastější vrozené krvácivé onemocnění. V závislosti na tom, který faktor chybí, se rozlišují dva subtypy – deficit faktoru VIII se označuje jako hemofilie A (cca 85 % případů) a deficit faktoru IX jako hemofilie B (cca 15 % případů), označení hemofilie C pro deficit faktoru XI se již nepoužívá. Incidence onemocnění je přibližně 1 : 5000 narozených chlapců v případě hemofilie A a 1 : 30 000 narozených chlapců v případě hemofilie B.⁽¹⁾ V ČR žije asi 1000 osob s hemofilií.

Etiopatogeneze

Hemofilie je způsobena defektem v genu pro tvorbu příslušného faktoru. Oba geny se nacházejí na pohlavním chromozomu X, proto se hovoří o tzv. X-vázané dědičnosti. Postiženými

jedinci jsou proto až na naprosté výjimky muži, ženy jsou přenašečky onemocnění. U přibližně 1/3 nemocných je negativní rodinná anamnéza – buď se jedná o mutaci *de novo*, anebo se v rodině delší dobu nemoc přenášela pouze v ženské linii.⁽¹⁾

U hemofilie A je nejčastější patogenní genetickou variantou inverze intronu 22 (cca 40 % všech případů), ostatní varianty jsou méně časté, nezřídka se vyskytují bodové mutace specifické pro konkrétního pacienta či konkrétní rodinu. U hemofilie B je genetický obraz pestrý, nevyskytuje se žádná predominantní mutace.⁽¹⁾

Klinické příznaky

Závažnost klinických příznaků souvisí se zbytkovou aktivitou koagulačního faktoru v plazmě. Rozlišujeme těžkou formu – aktivita faktoru pod 1 %, střední formu – aktivita faktoru 1–5 % a lehkou formu s aktivitou cca 5–30 (40) %.⁽¹⁾

Typické je pro hemofilii krvácení do pohybového aparátu – kloubů a svalů. Z kloubů bývají nejčastěji postiženy kotníky, kolena a lokty. Dále dochází ke snadné tvorbě hematomů, může se vykytovat hematurie, typické je pozdní krvácení při úrazech či operačních zákrocích (vč. zubních extrakcí), méně časté, ale závažné je intrakraniální krvácení. Krvácivé projevy se zejména u těžké formy onemocnění mohou vyskytovat již od narození, k prvním kloubním krvácením dochází obvykle mezi 1. a 3. rokem života.⁽¹⁾

U pacientů s lehkou a střední formou ke krvácení dochází při úrazech nebo operacích. U těžké formy onemocnění se hovoří o tzv. spontánním krvácení, které bývá spouštěno minimálním podnětem, jehož si pacient později není vědom.⁽¹⁾

Diagnostika

Základem diagnostiky je pečlivá rodinná a osobní anamnéza doplněná o klinické vyšetření. V laboratorním vyšetření pro hemofilii svědčí prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT), který může být u těžké formy až neměřitelný. V případě závažného podezření se pak doplňuje stanovení aktivity faktorů VIII a IX. Nedílnou součástí diagnostiky hemofilie je v současné době i genetické vyšetření sloužící k určení kauzální patogenní varianty. Genetické vyšetření se následně provádí i u příbuzných v pokolení přímém v rámci rodinné studie.⁽¹⁾

V diferenciální diagnóze je třeba vyloučit jiná onemocnění, která se mohou projevovat krvácením a/nebo prodloužením aPTT (von Willebrandova choroba, deficit FXI, FXII, přítomnost lupus antikoagulans), přítomnost získaného inhibitoru faktoru VIII či IX apod.⁽¹⁾

Léčba

Standardem léčby hemofilie je substituční terapie koncentrátem příslušného faktoru. U pacientů s lehkou či střední formou se choroba léčí intermitentně tzv. on-demand v případě krvácení či při invazivních zákrocích. U pacientů s těžkou formou je v dnešní době jednoznačně indikována profylaktická léčba spočívající v opakovaném podávání léku od časného batolecího věku (tzv. primární profylaxe) bez ohledu na to, zda pacient v dané chvíli krvácí, či ne. Cílem profylaktické léčby je u pacienta předejít opakovaným krvácením do kloubů, která v dlouhodobém horizontu vedou ke vzniku ireverzibilního poškození kloubu a invalidizaci pacienta – tzv. hemofilická artropatie.⁽¹⁾

Na trhu je aktuálně k dispozici velké množství koncentrátů faktorů pro léčbu hemofilie. Tyto lze rozdělit jednak podle způsobu, kterým se vyrábí, na plazmatické (získávané z krevní plazmy dárců krve, v současné době již méně časté) a rekombinantní (získávané z upravených buněčných kultur, tedy bez souvislosti s lidskou krví, v současné době častější). Dále lze preparáty rozdělit podle biologického poločasu na ty se standardním poločasem (standard half-life, SHL) a na modernější s prodlouženým poločasem (extended half-life, EHL), které umožňují pacientům lék aplikovat v delších intervalech a/nebo udržet jeho vyšší hladiny. Všechny koncentráty se podávají přísně nitrožilně.⁽¹⁾

Kromě výše zmíněné tzv. faktorové léčby lze k profylaxi u hemofilie A použít i jiné typy léků, tzv. nefaktorovou léčbu. V současné době je komerčně dostupný pouze emicizumab, další látky jsou v pokročilých fázích klinického zkoušení. Emicizumab je bispecifická monoklonální protilátka, která nemá žádnou strukturní homologii s faktorem VIII a která arteficiálně přemostuje/nahrazuje jeho funkci v koagulační kaskádě. Výhodou tohoto léku je subkutánní aplikace a dlouhý biologický poločas, který umožňuje podávání pouze jednou za několik týdnů.⁽¹⁾

Vzhledem k nutnosti častých aplikací (u hemofilie A na profylaxi koncentrátem FVIII i několikrát týdně) by bylo neúnosné, pokud by pacienti museli na každé podání léku docházet do nemocnice. Proto se v hemofilii ve velké míře uplatňuje domácí léčba, kdy pacient má léky doma a aplikuje si je sám (u malých dětí aplikují rodiče). Při správně vedené profylaktické léčbě může i těžký hemofilik vykonávat různé aktivity včetně vhodných sportovních.

Kauzální léčbou pro hemofilii by byla genová terapie, která je aktuálně ve fázi klinických studií s vysokou šancí pro uvedení na trh v následujících letech. V klinickém zkoušení jsou zejména preparáty využívající jako nosiče modifikované adenoviry (AAV, adeno-associated virus) vedoucí k episomální produkci daného faktoru (gen pro faktor se tedy neintegruje). Uvažuje se ale i o jiných možnostech genové léčby.

Při léčbě krvácení využíváme v některých případech také synergního působení antifibrinolytik a etamsylátu.

Péče o pacienty s hemofilii nespočívá pouze v podávání léků, ale je komplexní spoluprací zdravotnických pracovníků více odborností v hemofilických centrech, která jsou zřízena při velkých nemocnicích. Vzhledem k dominujícímu postižení pohybového aparátu jsou nedílnou součástí hemofilického týmu fyzioterapeuti a ortopedové, pro časté komplikace v orální oblasti stomatolog. Jde o onemocnění celoživotní, s dopady na psychiku pacienta i jeho rodiny, přičemž může být nezbytné i vedení odborníkem – psychologem, který je rovněž součástí multidisciplinárního týmu.⁽¹⁾

Komplikace

V minulosti byl nejzávažnější komplikací léčby hemofilie přenos onemocnění jako HIV a hepatitida B a C. Vzhledem k pokroku ve výrobě koncentrátů – nejprve virová inaktivace při výrobě plazmatických derivátů, později zavedení rekombinantních přípravků – již ve vyspělých zemích k přenosu těchto onemocnění na pacienty při podávání léků prakticky nedochází.⁽¹⁾

V současnosti je nejzávažnější komplikací léčby hemofilie vznik inhibitoru příslušného faktoru. Jedná se o protilátku obvykle třídy IgG, kterou část pacientů začne produkovat po setkání s podávaným faktorem VIII či IX, téměř ve všech případech dochází ke vzniku inhibitoru během prvních 50 podání léku. U hemofilie A je rozvoj inhibitoru častější (cca 25–35 % pacientů s těžkou formou choroby), u hemofilie B méně častý (do 5 %). V přítomnosti inhibitoru klesá účinnost podávané substituční léčby až k nule v závislosti na hladině přítomného inhibitoru.⁽²⁾

Standardním postupem je snaha o eradikaci inhibitoru v rámci procesu tzv. imunotolerance, kdy se podávají vysoké dávky faktoru, který vznik inhibitoru vyvolal, tento proces je v některých protokolech augmentován i podáváním imunosupresivní léčby. Vzhledem k tomu, že běžná profylaxe koncentrátem je při přítomnosti inhibitoru neúčinná, je třeba podávat jiný typ léku. Ještě nedávno byly k dispozici pouze rekombinantní aktivovaný FVII (Novoseven®) nebo koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (Feiba®) – tzv. by-passové preparáty. Profylaxe těmito léky byla pro pacienta velmi náročná (aplikace minimálně jednou denně) a výrazně méně efektivní než profylaxe koncentrátem faktoru. Prognóza pacientů s inhibitorem faktoru VIII se výrazně zlepšila s nástupem emicizumabu, který není blokován inhibitorem proti faktoru a poskytuje možnost účinné profylaxe krvácení bez ohledu na inhibitor.⁽²⁾

VON WILLEBRANDOVA CHOROBA

Von Willebrandova choroba (VWD – von Willebrand disease) je vrozené krvácivé onemocnění způsobené poruchou funkce von Willebrandova faktoru (vWF). Formy s krvácivými projevy postihují asi 125 osob obou pohlaví z milionu, těžká forma má pak incidenci jen 0,5–3 / 1 000 000. V ČR je evidováno asi 1500 osob s VWD.⁽³⁾

Etiopatogeneze

VWD je způsobena defektem v genu vWF, který se nachází na krátkém raménku chromozomu 12, dědičnost je převážně autozomálně dominantní. VWF je důležitý pro primární hemostázu (adhezi a agregaci krevních destiček) a také chrání FVIII před degradací. Při VWD jsou tyto funkce vWF v různé míře narušeny, což pak může vést ke krvácení. Rozlišujeme kvantitativní defekty parciální (typ 1) a úplný (typ 3) a kvalitativní defekty (typ 2), dále rozdělené do 4 podskupin 2A, 2B, 2M a 2N.^(3,4)

Klinické příznaky

Závažnost klinických krvácivých příznaků závisí na snížení aktivity vWF a na sekundárním deficitu FVIII. Typické je (na rozdíl od hemofilie) spontánní slizniční krvácení, zejména epistaxe, dále krvácení v dutině ústní, metroragie u žen, snadná tvorba hematomů a krvácení po úrazech a operacích, případně GIT krvácení. U typu 3 pak může docházet ke spontánním krvácením do kloubů a svalů jako u těžké hemofilie.⁽³⁾

Diagnostika

Vycházíme z rodinné a osobní anamnézy a klinického vyšetření. Laboratorně je potřeba vyšetřit mimo krevní obraz a základní koagulace i aktivitu a antigen vWF, FVIII a vysoce senzitivní screeningové vyšetření PFA (platelet function analyser). U lehkých forem, kde není aktivita FVIII příliš snížena, mohou být základní koagulační testy v normě (aPTT, PT, Fbg). Jsou dostupná i další speciální koagulační vyšetření

k upřesnění podtypů VWD. Genetickým vyšetřením určíme kauzální mutaci a v rodinné studii můžeme odhalit další nemocné v příbuzenstvu, kteří zatím krvácivé potíže neměli.⁽³⁾

V diferenciální diagnóze je třeba vyloučit jiná onemocnění, která se mohou projevovat krvácením převážně slizničním (trombocytopenie, různé trombocytopatie a jiné poruchy primární hemostázy, dále hemofilie a deficity dalších koagulačních faktorů, destičkový typ VWD a získaný defekt vWF).⁽³⁾

Léčba

Léčba VWD záleží na typu a tíži onemocnění. Většinou léčíme akutně vzniklá krvácení nebo připravujeme nemocné na operační zákrok (léčba „on demand“). U pacientů s typem 3 a opakovanými spontánními krváceními podáváme léčbu profylakticky jako u těžké hemofilie. U lehčích krvácení většinou postačují antifibrinolytika a etamsylát, při nedostatečném efektu je potřeba substituční léčby. K substituční léčbě se používají koncentráty vWF nebo koncentráty vWF a FVIII, plazmatické nebo rekombinantní, podávané nitrožilně. V některých případech (u malých zákroků u vhodných pacientů) lze podat DDAVP (analog vazopresinu) k uvolnění endogenního vWF z endotelu a přechodnému zvýšení hladin. U dívek a žen je často nutné regulovat menstruační cyklus pomocí hormonální léčby ke snížení míry krvácení. U těžkých forem VWD (zejm. typ 3) je nutná komplexní péče, tak jak je popsáno u hemofiliků. Zde se jí účastní kromě ortopedů, fyzioterapeutů, stomatologů a psychologů také gynekologové a ORL specialisté.

Komplikace

K přenosu infekcí substituční léčbou v současnosti nedochází. Problémem jsou krvácení v ORL oblasti, gynekologická krvácení a u nejtěžších forem i tzv. hemofilická artropatie zejména kotníků. V některých případech musíme zajistit pacienty pravidelnou profylaktickou léčbou koncentráty vWF + FVIII, což může narážet na problematiku kvalitního žilního přístupu.

DEFICITY OSTATNÍCH KOAGULAČNÍCH FAKTORŮ

Jedná se o vzácné, většinou autozomálně recesivně dědičné choroby způsobené sníženou koagulační aktivitou a/nebo nedostatkem daného faktoru. Velmi vzácné se vyskytují i kombinované deficity koagulačních faktorů.

Klinické projevy závisí na zbytkové koagulační aktivitě postiženého faktoru. Typickými krvácivými projevy jsou epistaxe, snadná tvorba hematomů, menoragie, krvácení po stomatologických výkonech či operacích a úrazech. Většinou se jedná o formy s mírnými krvácivými projevy, nebo dokonce bez spontánních krvácivých projevů, které se projeví pouze při chirurgickém zákroku nebo při poranění. Těžké formy (aktivita faktoru pod 10 %, nebo dokonce pod 1 %) pak mohou krvácet spontánně a jde o homozygoty nebo dvojité heterozygoty.⁽³⁾

Tab. 1: Přehled poruch faktorů krevního srážení

Faktor	Název	Typická lokalizace krvácení	Laboratoř, patologické hodnoty	Léčba
I	Afibrinogenemie, hypofibrinogenemie, dysfibrinogenemie	Pupek, CNS, měkké tkáně	Fbg, aPTT, PT, TT	Fibrinogen (Haemocomplettan®)
II	Deficit FII (protrombinu)	Není specifická lokalizace	aPTT, PT, FII	ČŽP, Octaplas®
V	Deficit FV (proakcelerinu)	Není specifická lokalizace	aPTT, PT, FV	ČŽP, Octaplas®
VII	Deficit FVII (prokonvertinu)	Není specifická lokalizace	PT, FVII	rFVIIa (Novoseven®), FVII (Factor FVII Baxalta®)
VIII	Hemofilie A	Klouby, svaly	aPTT, FVIII	FVIII (různé přípravky)
FIX	Hemofilie B	Klouby, svaly	aPTT, FIX	FIX (různé přípravky)
X	Deficit FX	Není specifická lokalizace	aPTT, PT, FX	FX (Coagadex®)
XI	Deficit FXI	Není specifická lokalizace	aPTT, FXI	ČŽP, Octaplas®
XII	Deficit FXII (Hagemanova faktoru)	Nevede ke krvácení	aPTT, FXII	Nesubstituuje se
FXIII	Deficit FXIII	Špatné hojení ran	FXIII	FXIII (Novothirteen®)
vWF	Von Willebrandova choroba	Sliznice, kůže, u těžkých forem klouby, svaly	aPTT +/-, PFA, vWF Ac, vWF Ag, FVIII +/-	vWF, FVIII+vWF (různé přípravky)

Diagnostika vychází z klinických potíží a pečlivě odebrané osobní a rodinné anamnézy krvácivých potíží (u AR dědičnosti může být rodinná anamnéza negativní). Laboratorně nacházíme při poklesu aktivity faktoru pod 30 % prodloužený příslušný skupinový test (aPTT při deficitu FXI a FXII; PT u deficitu FVII; aPTT i PT u deficitu FI, FII, FV a FX), přesná diagnóza je pak stanovena přímým vyšetřením aktivity daného faktoru. Vždy je potřeba vyloučit získaný inhibitor daného faktoru. Genetickým vyšetřením pak může být nalezena kauzální mutace v genu pro příslušný faktor.⁽³⁾

Léčba je substituční, k léčbě či prevenci krvácení (např. před operací) podáváme koncentráty daného faktoru (jsou dostupné koncentráty FI, FVII, FX a FXIII), u ostatních pak ČŽP (u dětí optimálně Octaplas®) nebo kombinované koncentráty koagulačních faktorů tzv. protrombinového komplexu, např. Prothromplex®, Beripex®, Octplex®.

ZÁVĚR

Hemofilie a VWD jsou nejčastější vrozená krvácivá onemocnění s různým stupněm závažnosti dle zbytkové aktivity

příslušného faktoru. Bez adekvátní léčby by vedla jejich těžká forma k trvalé invalidizaci pacienta zejména kloubním postižením, ev. může ohrozit jeho život závažným krvácením např. do CNS. V současnosti při dostupné a účinné léčbě však pacienti s hemofilií a VWD nemají odlišnou dobu dožití od běžné populace. Na správně vedené profylaxi mohou i osoby s těžkou formou nemoci vykonávat bez rizika běžné pracovní a volnočasové aktivity včetně sportu, cestování a podobně. Deficity ostatních koagulačních faktorů jsou velmi vzácné.

Péče o dětské i dospělé pacienty s vrozenými krvácivými chorobami patří do rukou hematologa ve spádovém hemofilickém centru – v ČR jsou to FN Motol, Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHK), FN Plzeň, Nemocnice České Budějovice, Nemocnice Ústí nad Labem, Nemocnice Liberec, FN Hradec Králové, FN Ostrava, FN Olomouc a FN Brno. Údaje o všech pacientech s vrozenými krvácivými chorobami jsou zařazeny v registru Českého národního hemofilického programu. ČNHP je celostátní aktivitou, jejímž cílem je neustálé zvyšování dobré úrovně péče o nemocné s hemofilií a dalšími vrozenými krvácivými stavy. ČNHP je rovněž autoritou, která vydává aktuální doporučení k diagnostice a léčbě pacientů s těmito onemocněními. Blíže viz <https://www.cnhp.cz/>. |

LITERATURA

1. Smejkal P, Blatný J, Hajšmanová Z, et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 3., rok 2021. Transfúze Hematol Dnes 2021; 27: 73–90.
2. Zápotocká E, Blatný J, Smejkal P, et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/FIX. Transfúze Hematol Dnes 2021; 27(2): 173–184.

3. Penka M, Bulíková A, et al. Neonkologická hematologie. 2., doplněné a zcela přepracované vyd. Praha: Grada Publishing, a. s. 2009.
4. Federici AB, et al. Von Willebrand disease: basic and clinical aspects. Blackwell Publishing Ltd 2011.

Historický rozhovor s legendou

prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc. (1922–2022)

Profesor Otto Hrodek založil českou dětskou hematologii. Jeho odkazu u příležitosti stého výročí narození je věnována převážná část tohoto čísla časopisu. Před pěti lety pan profesor obdržel cenu Neuron za medicínu a také zlatou pamětní medaili ČLS JEP. V té době poskytl rozhovor, jehož úryvky snad přiblíží neobyčejnou osobnost pana profesora i dnešním mladým lékařům.

Zám o medicínu měl Otto Hrodek od dětství, kdy pozoroval, kolik péče bylo potřeba, když onemocněl některý z jeho pěti sourozenců. Patřil ke generaci, která nemohla začít studovat po maturitě pro násilné uzavření českých vysokých škol. Po válce se šel ihned zařadit do zástupu zájemců o zápis ke studiu lékařství. „Skutečně nás tam stála fronta. Moje číslo začínalo až daleko za pětistovkou. Jako mladý lékař jsem pak po kratším působení v Chebu nastoupil v roce 1951 na II. dětskou kliniku v Praze a už jsem ji nikdy neopustil.“

Osudovou se pro něj stala návštěva Paříže, kam se odjel učit o léčbě leukemie.

„Všechny děti tehdy na leukemii dříve či později zemřely, bylo to velmi smutné. Snažil jsem se o maximum. Bylo mi trapné rodičům stále opakovat, že neumíme děti zachránit. Řekl jsem si, že se to přeci jednou musí povést. Tato víra mi dodávala sílu a naději.“

Zařídil jednoduchou výzkumnou laboratoř, která v mnohonásobně dokonalejší podobě funguje dodnes, a časem přišly alespoň dílčí úspěchy. Na světovém kongresu v roce 1973 dostal radu vytvořit v Československu systém specializovaných center.

„Když jsem začínal, byl nejmodernějším vybavením a nejlepším přítelem lékaře mikroskop. U mikroskopu jsem proseděl celé hodiny. Dnešní metody by se nám tehdy zdály jako sci-fi Julese Verna. Úspěch

léčebných postupů jsme měřili podle toho, kolik dětí po léčbě přežije pět let – a najednou jich bylo 65 procent. Toto číslo pak dále stoupalo.“

„Ale není to stále to, v co doufám, a to je stoprocentní šance na vyléčení nebo alespoň léčba bez vedlejších účinků. Doufám, že vývojové tendence se nezmění a stále budou přibývat kvalitní lékaři a vědci, kteří zasvěť svůj život zdraví pacientů.“

Během své kariéry pan profesor přednášel na světových univerzitách, včetně Oxfordu či Cambridge. Působil také jako poradce Světové zdravotnické organizace pro problematiku dětských nádorů. Jeho úkolem bylo objet špičková světová centra, využít jejich zkušeností a sepsat doporučení pro zlepšení péče v nově se rozvíjejících zemích. Jeho publikace vyšla v roce 1977 v angličtině a ve francouzštině.

Profesor Hrodek byl u toho, když první české dítě podstoupilo transplantaci kostní dřeně. Tehdy pětiletý chlapec ji v roce 1989 dostal od svého sourozence. Uzdravil se a po něm následovaly stovky dalších transplantací. Ottu Hrodkovi bylo 92 let, když klinika slavila 25 let od první transplantace kostní dřeně. Na velké slavnosti se sešlo mnoho někdejších pacientů, jejich rodičů a lékařů. „Když za mnou rodiče přišli a představovali mi své zdravé děti, tehdy jsem si řekl: I když se to vždy nepodaří, stálo to za to.“

Pokud byste měl studentům medicíny a mladým lékařům předat jedno poselství, které by to bylo?

„Doktor neléčí jen fyzické zranění či onemocnění, ale i celou duši. A je až obdivuhodné, co dokáže být jen jediné slovo útěchy.“

S využitím textů Medical Tribune a Hospodářských novin sestavil

JAN LEBL



Profesor Otto Hrodek dostává u příležitosti svých 95. narozenin v roce 2017 zlatou pamětní medaili České lékařské společnosti J. E. Purkyně z rukou docentky Vilmy Marešové. V pozadí je v seminární místnosti Pediatrické kliniky v Motole zachycena část galerie přednostů I. a II. dětské kliniky – prof. Hrodek jako přednosta II. dětské kliniky je v horní řadě druhý zprava.

Foto Jan Lebl

Pediatrická poezie



PŘEVZATO Z KNIHY
JIŘÍ ŽÁČEK: JAK ROZESMÁT MONU LISU

(Praha: Šulc–Švarc 2015: 14)
Publikováno se souhlasem autora.

Jiří Žáček



České moře, dárek od Shakespeara,
pohádkový omyl, který potěší,
cosi jako láska, naděje a víra,
moře pro neplavce, moře pro pěší,
moře bez vody a bez příboje,
nekonečné moře všeho, co bys chtěl,
moře mrtvých mýtů, moře nepokoje,
moře utonulé v hloubi našich těl,
moře sebeklamů, moře nebezpečí,
moře, které mumlá vyhynulou řečí,
zamořené moře, moře našich dob,
moře, z něhož zbyly útesy a břehy,
zkamenělé moře milosti a něhy,
moře hoře, naše kolébka i hrob.

PŘEVZATO Z KNIHY JIŘÍ ŽÁČEK: SONY

(Praha: Šulc–Švarc 2015: 33)
Publikováno se souhlasem autora.

Pokyny pro autory ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

(zkratka pro citování Ces-slov Pediat)

Uveřejňujeme původní vědecko-výzkumné práce, klinická pozorování a krátká původní sdělení z příslušných oborů, přehledné referáty, editoria, zprávy z vědeckých sjezdů a studijních pobytů, dopisy redakcí, úvodníky a osobní zprávy.

Náležitosti nezbytné k přijetí práce k publikování

- ▶ K publikaci v časopise Česko-slovenská pediatrie jsou přijímány příspěvky v českém, slovenském a anglickém jazyce. Autor souběžně s nabídnutou prací doručí na níže uvedenou e-mailovou adresu prohlášení, v němž potvrdí, že práce nebyla a nebude zadána k publikování v jiném časopise a že autor s jejím uveřejněním v Česko-slovenské pediatrii souhlasí. Užívaná odborná terminologie, zkratky a symboly musí odpovídat platným normám.
- ▶ Autor uveřejněného článku v rubrice „Oficiální stanovisko České nebo Slovenské pediatrické společnosti a jejich pracovních skupin (sekcí)“ musí písemně prohlásit, že článek je publikován s vědomím předsedy ČPS nebo SPS nebo vedoucího pracovní skupiny (sekce).

Posouzení nabízené práce

- ▶ Práce je po stránce formální a odborné posouzena 1–2 anonymními oponenty, a na základě jejich posudku rozhodne definitivně vedoucí redaktor o jejím přijetí či nepřijetí k uveřejnění.
- ▶ Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné úpravy, eventuálně zkrácení rukopisu. Autor je povinen reagovat na připomínky recenzního řízení. Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Forma dodání příspěvku

- ▶ Výhradně v elektronické podobě.
- ▶ Grafy a obrázky/fotodokumentaci je nutné umístit do samostatných souborů - ne vkládat do powerpointu a wordu!

Formát textu a příloh

- ▶ Text práce musí být napsán v některém z běžných textových editorů (v operačním systému Windows, ne Macintosh), nejlépe ve formátu .doc.

- ▶ Tabulky a grafy by měly být ve formátu .xls (MS Excel), v případě grafů včetně zdrojových dat.
- ▶ Fotodokumentace ve formátu .jpg nebo .tif, v potřebném tiskovém rozlišení minimálně 300 dpi; redakce zajistí vyretušování identifikačních údajů pacientů (jméno, RČ, páska přes oči), pokud není přiložen písemný souhlas rodičů s jeho zveřejněním.

Struktura původní práce

Délka prací

Rozsah abstraktu: 200–250 slov.

Rozsah původní práce (bez abstraktu, literárních odkazů a příloh): maximálně 3000 slov.

Rozsah krátkého sdělení: maximálně 1500 slov.

1. **Stručný, jasný a výstižný název článku**, podtitul pouze v případě nutnosti.
2. **Celé jméno autora/autorů** a přesný název a adresa pracoviště autora/autorů.
3. **Adresa, e-mail, mobilní telefon prvního autora** (nebo kontaktní osoby) pro komunikaci a korektury.
4. **U původních prací** se přikládá strukturovaný souhrn v českém/slovenském a anglickém jazyce – Název práce, Cíl studie (Objective), Metody (Methods), Výsledky (Results), Závěry (Conclusion); rozsah souhrnu by neměl přesahovat 250 slov.
5. **Klíčová slova** (key words) se uvádějí pod souhrnem na zvláštním řádku. Doporučený rozsah 3 až 10 slov, mají podat výstižně hlavní problematiku, o které se pojednává.
6. **Styl vlastního textu** by měl odpovídat zvyklostem v biomedicínských časopisech s následujícími kapitolami: Úvod, Metody, Výsledky, Diskuse, Závěry.
7. **Literatura** – uvádí se pouze literatura, z níž autor čerpal informace či podněty, a nebo s níž srovnává vlastní výsledky (předpokládá se nejvýše 30 citací, větší na ne starších pěti let); je vhodné omezit autocitace; smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává; odkazy na literaturu jsou v textu uváděny arabskou číslicí v kulatých závorkách v horním indexu a citovaná literatura v textu je v ozna-

mu citací („Literatura“) řazena podle pořadí výskytu v textu, nikoli podle abecedního pořadí jmen prvního autora.

a) monografická publikace

Kršek P, Zumrová A, et al. Základy dětské neurologie. 3. vyd. Praha: Galén 2021; 214.

Ogilvy-Stuart A, Midgley P. Practical Neonatal Endocrinology. Cambridge: University Press, 2006; 218.

b) příspěvek v monografické publikaci

Šumník Z, Souček O. Diagnostika a terapie rachitid. In: Lebl J, Šumník Z, Souček O, et al. Onemocnění skeletu u dětí. Motolské pediatrické semináře 4. Praha: Galén 2019: 15–23.

Yaffe SJ, Aranda JV. Pediatric pharmacology. In: Assael B, Rusconi F, eds. Aminoglycoside Antibiotics. 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1992: 244–251.

c) příspěvek ve sborníku

Dunovský J. Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003: 5–15.

e) článek v časopise

Lebl J, Koloušková S, Toni L, et al. Syndrom Noonanové a další RASopatie: Etiologie, diagnostika a terapie. Ces-slov Pediat 2020; 75(4): 219–226.

f) příspěvek na internetu

Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. [online]. Dostupné na: <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>.

8. **Přílohy s popisky** (tabulky, grafy, obrázky); přílohy je vhodné umístit až za text práce (tj. až za literaturu) v náležitém pořadí; v textu vyznačte místa, kam vložit grafické přílohy (obr. 1, graf 1, schéma 1...).
9. **Zkratky** užívejte v omezené míře, každou zkratku je třeba vysvětlit; fyzikální a biochemické hodnoty uvádějte v jednotkách SI.

Adresa vedoucího redaktora časopisu:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK

FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: jan.lebl@lfmotol.cuni.cz



POŘADÁ ODBORNOU KONFERCI

Česká neonatologická společnost ČLS JEP
a Neonatologické oddělení FN Plzeň

XXXVII. NEONATOLOGICKÉ DNY

2. – 4. listopadu 2022

Hotel Vienna House Easy Pilsen

www.neonatologie2022.eu



www.boosterevent.cz
tereza@boosterevent.cz



BOOSTER EVENT

ORGANIZACE SPOLEČENSKÝCH
UDÁLOSTÍ NA MÍRU

PROČ SPOLUPRACOVAT PRÁVĚ S NÁMI?

20+

LET ZKUŠENOSTÍ
V OBORU

50+

ČLENŮ
TÝMU

190+

EVENTŮ, KONGRESŮ
A KONFERENCÍ

56tis.

ÚČASTNÍKŮ
A KLIENTŮ

Organizace eventů na míru klientovi

Specializace na lékařské konference

Strategie a logistika

Know-how virtuálních i hybridních eventů

VYPADÁ TO JAKO KŘIVICE,
ALE NEODPOVÍDÁ NA LÉČBU KŘIVICE¹



Obraťte se na specialistu v oblasti dětské endokrinologie nebo nefrologie.

Máte pacienta, který nereaguje na léčbu nutriční křivice podle očekávání?
Pacienti mohou mít také malý vzrůst,¹⁻⁵ zubní abscesy,¹⁻⁵ abnormality lebky,¹⁻³
bolesti kostí, kloubů nebo svalů,¹⁻⁴ nebo hypofosfatemii.¹⁻⁵
Pro diagnózu a včasnou léčbu se neprodleně obraťte na specializovaného lékaře.

1. Haffner D et al. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435–455. 2. Beck-Nielsen SS et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:58.
3. Skrinar A et al. *J Endocr Soc* 2019;3:1321–1334. 4. Lo SH et al. *Qual Life Res* 2020;29:1883–1893.
5. Carpenter TO et al. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381–1388.

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.

Senovážné náměstí 992/8 | Praha 1 | Czech Republic 110 00 | Tel: +420 283 882 904

Nežádoucí události by měly být nahlášeny: e-mail: kki-cee-pv-longtermhold@kyowakirin.com

Kyowa KIRIN

KKI/CEE/XLH/0360 06/2022