

Dětská hematologická onemocnění a jejich léčba

Bohumír Blažek

Klinika dětského lékařství

Oddělení dětské hematologie a hematoonkologie

Fakultní nemocnice Ostrava



Dětská hematologie v ČR

- **Praha Motol**
- Brno
- České Budějovice
- Hradec Králové
- Olomouc
- Ostrava
- Plzeň
- Ústí nad Labem

Dětská hematologie - počátky oboru v České republice

- vznik Pracovní skupiny pro dětskou hematologii České republiky – 1985 – začátek moderní éry oboru u nás
- 1.7.1986 - první dítě v našem regionu léčené pro ALL dle protokolu BFM-83
- Listopad 1992 - I. konference Pracovní skupiny v Ostravě Zábřehu

Dětská hematologie dříve

- Diagnostika i léčba nejednotná, bez centralizace či konfirmace nálezů
- Chyběla zásadnější podpůrná léčba v hematoonkologii, problematické žilní vstupy
- Dětské hemofilie v péči hematologů pro dospělé na transfuzních stanicích, částečně v okresních městech
- Nedostupnost koncentrátů koagulačních faktorů
- Chybělo samostatné oddělení kliniky

Co se změnilo?

- Mimořádně rychlý rozvoj hematologie, imunologie, trasplantologie, transfuzní služby, farmakoterapie a dalších oborů
- 1993 - vznik stanice dětské hematologie v Krajské nemocnici v Ostravě Zábřehu
- Zkvalitnění péče - antiemetika, analgosedace, centrální žilní katetry, dlouhodobá přítomnost rodinných příslušníků nemocných dětí na oddělení
- Spolupráce v rámci Pracovní skupiny
- Vznik rodičovských organizací (HAIMA apod.)
- Dostupnost informací, kontakty s řadou našich i zahraničních pracovišť

Dětská hematologie dnes

- Národní hemofilický program a registr HEMIS
- Zdokonalení centralizace (AML, MDS),
konfirmace laboratorních nálezů
- Sdílená péče s KDO Brno a KDHO Praha
- Klinická spolupráce – konfrontace
diagnostických závěrů i výsledků léčby při
pravidelných setkáních členů Pracovní skupiny
- Registry a následné sledování pacientů
- Po sloučení kliniky s oddělením intenzivní a
resuscitační péče vzniklo 1.října 2009
samostatné Oddělení dětské hematologie na
Klinice dětského lékařství FN Ostrava

Některé ostravské priority

- První letní tábor pro děti s leukémiemi v Československu v června 1990
- 1992 - první celostátní konference PSDH ČR
- 1993 - první domácí léčba dětských hemofiliků
- 2005 - první použití rekombinantního F VIII v léčbě hemofilie v zemích střední a východní Evropy

Dětská hematologie v České republice - na prahu zítřka...

- Další rozšiřování sdílené péče (solidní nádory)
- Prohlubování mezinárodní spolupráce
- Centralizace a konfirmace
- Nové registry (vzácné choroby)
- Rozvoj léčby rekombinantními preparáty a profylaxe u hemofiliků
- XXII. Pracovní konference PSDH ČR a SR - Bratislava - říjen 2012
- XXIII. Pracovní konference PSDH ČR a SR - Ostrava - říjen 2013

Léčba v hematologii

- **Medikamentózní**
 1. chemoterapie a ovlivnění imunitního systému, podpůrná
 2. zejména koagulopatie, nutriční poruchy, hypovitaminosy
 3. podpůrná (ATB)
- **Transplantace** (kostní dřeň, pupeč. krev...)
- **Radioterapie**
- **Chirurgická léčba** (splenektomie)
- **Méně časté postupy** (aferézy, trombolýza, rehabilitace....spolupráce s mnoha obory)

Hematologie

- Choroby červené krevní složky
 - Choroby bílé krevní řady
 - Poruchy hemostázy

Choroby červené krevní složky

- Anémie - nutriční (u dětí zejména sideropenie, méně megaloblastické)
 - hemolytické (sférocyt., thalas., AIHA)
 - aplastické
 - anémie chronických chorob
 - posthemoragické akutní a chronické (léčba krvácení – ORL, chirurgie, gynekologie, onemocnění GIT)
- Polycytémie - u dětí primární vzácné, sekundární například u vrozených srdečních vad

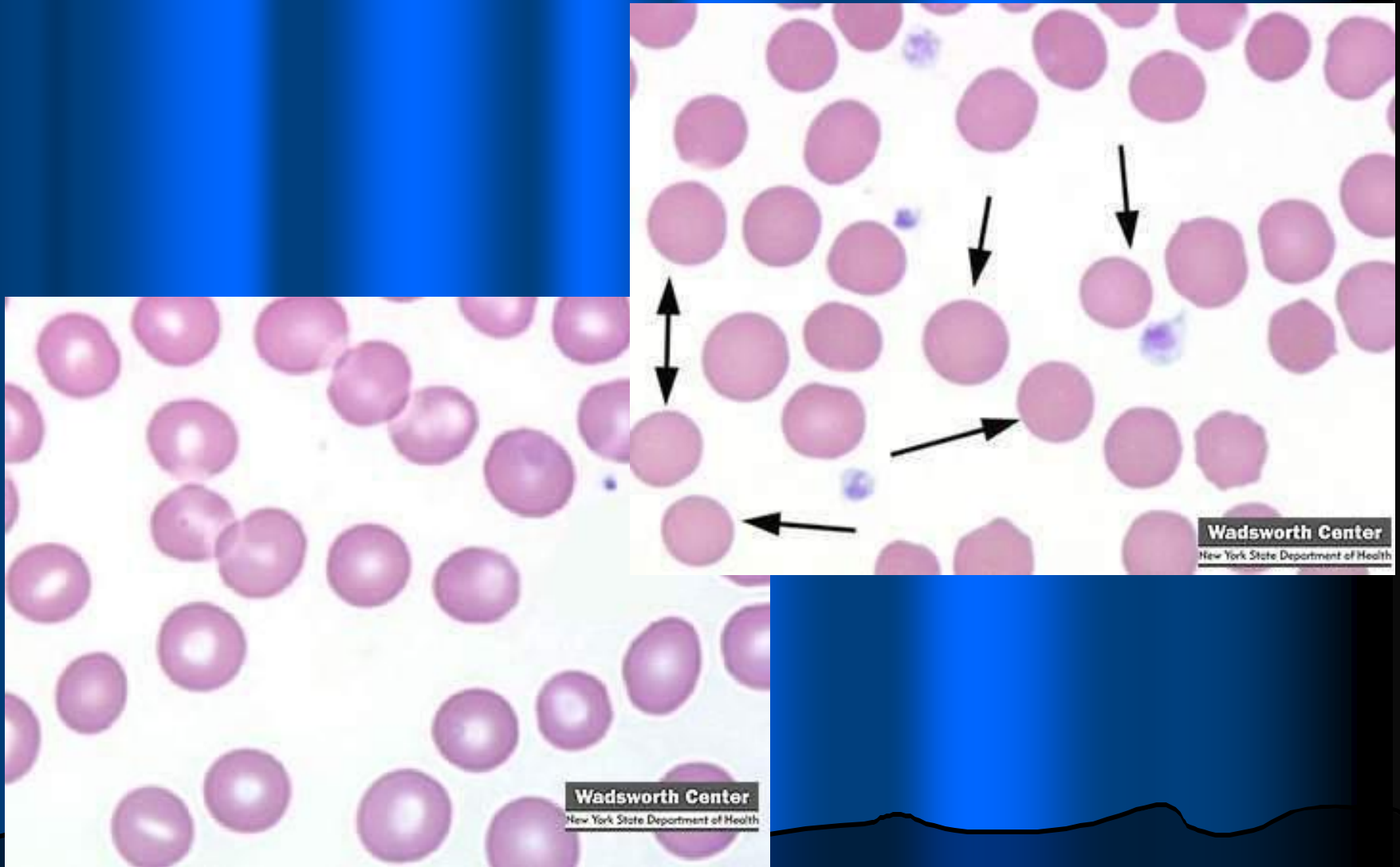
Sideropenická anémie

- **Příčiny:** zásoba - příjem - resorbce - ztráty
- **Diagnostika:** KO, hypochromie, MCV, ferritin, Fe a CVK, solubilní transferinový receptor, barvení berlínskou modří v kostní dřeni
- **Terapie:** perorální forma (Aktiferrin, Sorbifer)
parenterální forma (Ferinject, Ferlecit)
- **Praktické poznámky:** compliance – vztah k jídlu
- interakce – doba léčby

Parenterální léčba

- **Parenterální léčba** železem - prokazatelná významná sideropenie, není-li p.o. léčba možná - spolupráce s gastroenterology
- **Ferlecit** - glukonát sodno-železitý
 - možné reakce až cirkulační kolaps, alergie...
 - Dávka: max. 1,5 mg/kg a den
(5 ml = 62,5 mg)
- **Ferinject** - železitá karboxymaltóza
(1 ml = 50 mg)

Hereditární sférocytóza



Choroby červené krevní složky

- Anémie - nutriční (u dětí zejména sideropenie, méně megaloblastické)
 - hemolytické (sférocyt., thalas., AIHA)
 - aplastické
 - anémie chronických chorob
 - posthemoragické akutní a chronické
- **Polycytémie** – u dětí primární vzácné, sekundární u VCC...

Dnešní pohled na transfuzní léčbu

- Granulocyty
- Čerstvá zmražená plasma
- Trombocytární koncentráty
- Erytrocytární masa - deleukotizace
 - ozáření (snížení rizika GVH)
 - orientační hranice Hg 70 g/l
 - možné vedlejší účinky

Rizika transfuze

- Infekce – dnes již ne na prvním místě
- TRALI – nekardiogenní plicní edém (protilátky)
- Zhoršení reologických vlastností krve (perfuze)
- Suprese vlastní hemopoézy
- Objemové přetížení
- Přetížení železem
- Aloimunizace (trombo, leuko, méně ery)
- Sérokonverze virů (CMV, EBV)
- GVH reakce (imunosuprimovaný příjemce)
- Diluční koagulopatie
- Metabolické – hypokaliémie, hypotermie

Choroby bílé krevní řady

- Leukémie
 1. Akutní
 2. Chronické
 3. Myelodysplastický syndrom

- Poruchy počtu a funkce leukocytů

Akutní leukémie u dětí

- **Incidence** : ALL: 3 - 4 /100 tisíc dětí ročně
v ČR 60 - 80 nově dg. ročně, 80 % z AL
: AML: 15 %, 7/1 mil., nyní snad i více
- **Etiologie**: translokace, některé již prenatálně přítomné, často nutný další impuls
- **Diagnostika**: anamnéza a klinické vyšetření -
morfologie a cytochemie - imunofenotypizace
- cytogenetika - molekulární genetika -
- chemorezistence

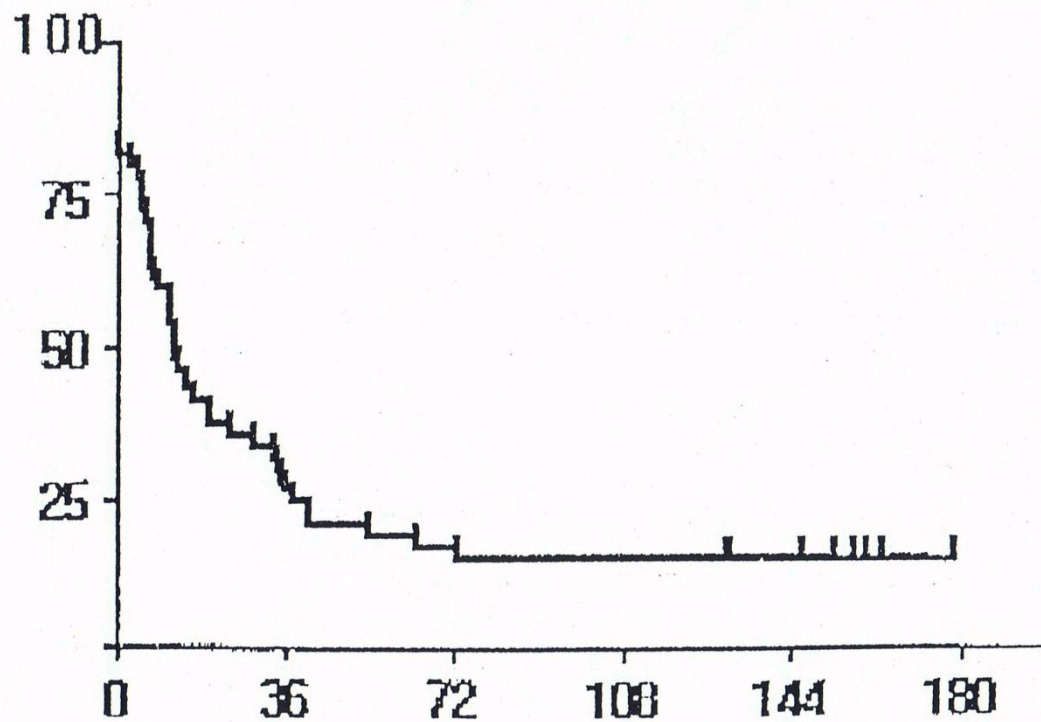
ALL - léčba

- Do 50. let - všechny onemocnění smrtelná
- 1962 - Donald Pinkel, Memphis, St. Jude
- 70. léta - BFM skupina
- 80. léta – moderní léčba v ČR

ALL – zlepšování výsledků léčby

- Krátkodobé remise se 100 % recidiv a smrtí
- Část pacientů vyléčených
- Intenzivnější léčba – více vyléčených, více komplikací a smrtí v remisi
- Zkvalitnění podpůrné léčby – snížení úmrtí v důsledků komplikací
- Zaměření na skupinu s rezistentní nemocí, nové postupy, BMT

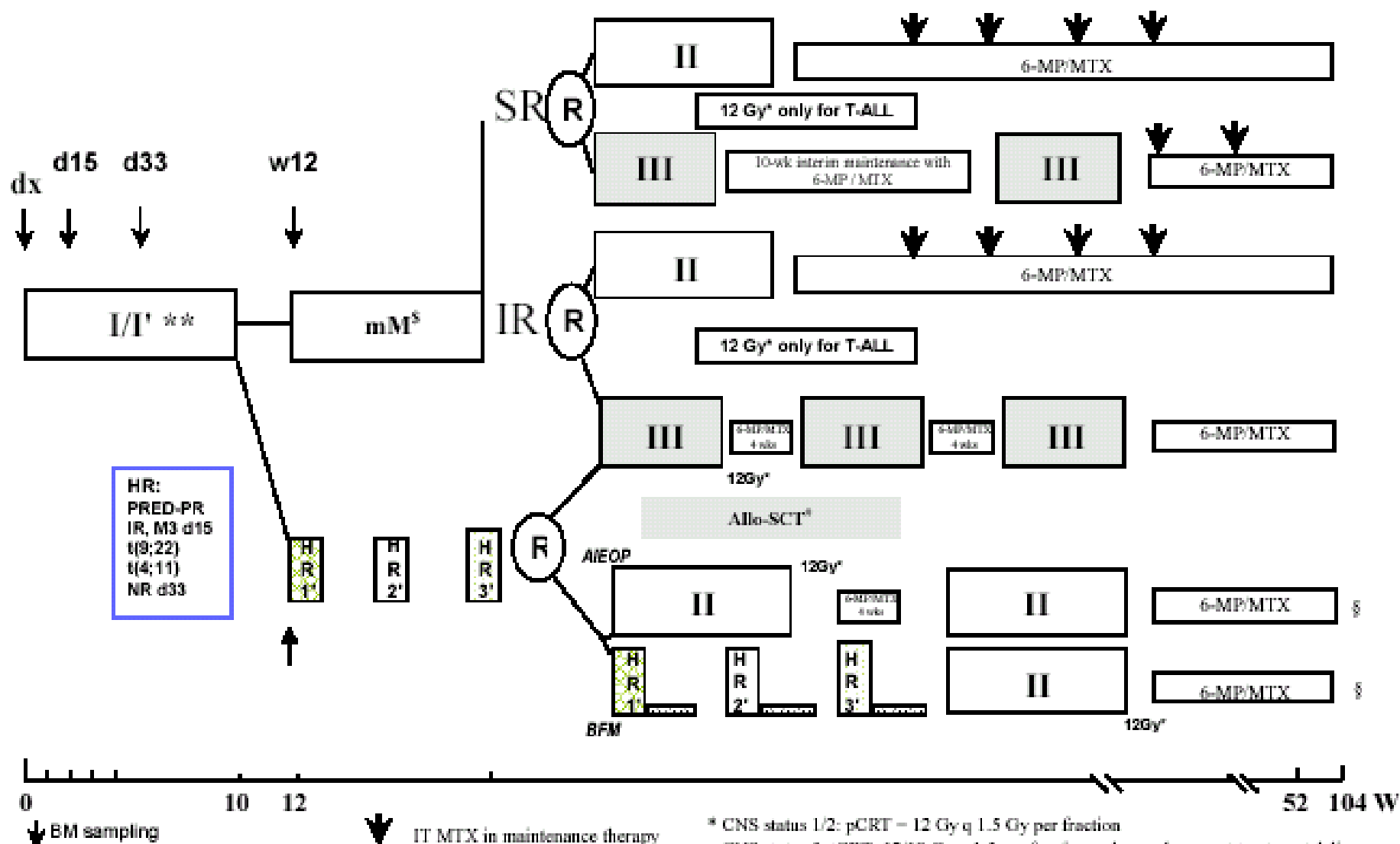
Akutní lymfoblastická leukémie – Ostrava – 1981 – 1985.
EFS 14,8 % (n – 54)



Léčba ALL a protokoly BFM

- ALL - BFM 83 (5-letý OS 73 %)
- ALL - BFM 90
- ALL - BFM 95
- ALL IC-BFM 2002
- Interim ALL-BFM 2000
- AIEOP-BFM ALL 2009

ALL IC-BFM 2002



** Prot. I (DNR 30mg/m² x2 only for SR patients with BCP-ALL)

[§] BCP-ALL: MTX 2g/m²/24h x4; T-ALL: MTX 5g/m²/24h x4

* CNS status 1/2: pCRT – 12 Gy q 1.5 Gy per fraction

CNS status 3: tCRT: 12/18 Gy q 1.5 per fraction – dosage by age at treatment delivery

Infants < 1 yr of age: neither pCRT nor tCRT

See text for definition of CNS status, indications, timing & technique of CRT

* Selected indications for allogeneic SCT in all strata of HR (See text)

[§] No randomization of AIEOP vs. BFM but choice by group according to previous experience with one of the two high-risk strategies in trial 95

Start Phase 1

ALL IC-BFM 2002: Protocol I

Weight = _____ kg Height = _____ cm

BSA = _____ m²PRED p.o. 60 mg/m²/d = _____ mgVCR i.v. 1.5 mg/m²/d = _____ mg
(maximum: 2.0 mg/SD)DNR p.i. (1h) 30 mg/m²/d = _____ mgL-ASP p.i. (1h) 5,000 U/m²/d = _____ U
(E.coli-MEDAGKYOWA)

Start Phase 2

Weight = _____ kg Height = _____ cm

BSA = _____ m²GPM p.i. (1h) 1,000 mg/m²/d = _____ mg
(+ MESNA; 400 mg/m² i.v. x3 at 0, 4, 8h)ARA-C i.v. 75 mg/m²/d = _____ mg6-MP p.o. (28 d) 60 mg/m²/d = _____ mg

MTX LT. = _____ mg

Dose age-adapted: <1 1 2 ≥3Y
MTX/IT (mg) 6 8 10 12* if CNS-2 or CNS-3 status, or traumatic LP:
additional MTX/IT on d 18/27

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? YES – NO

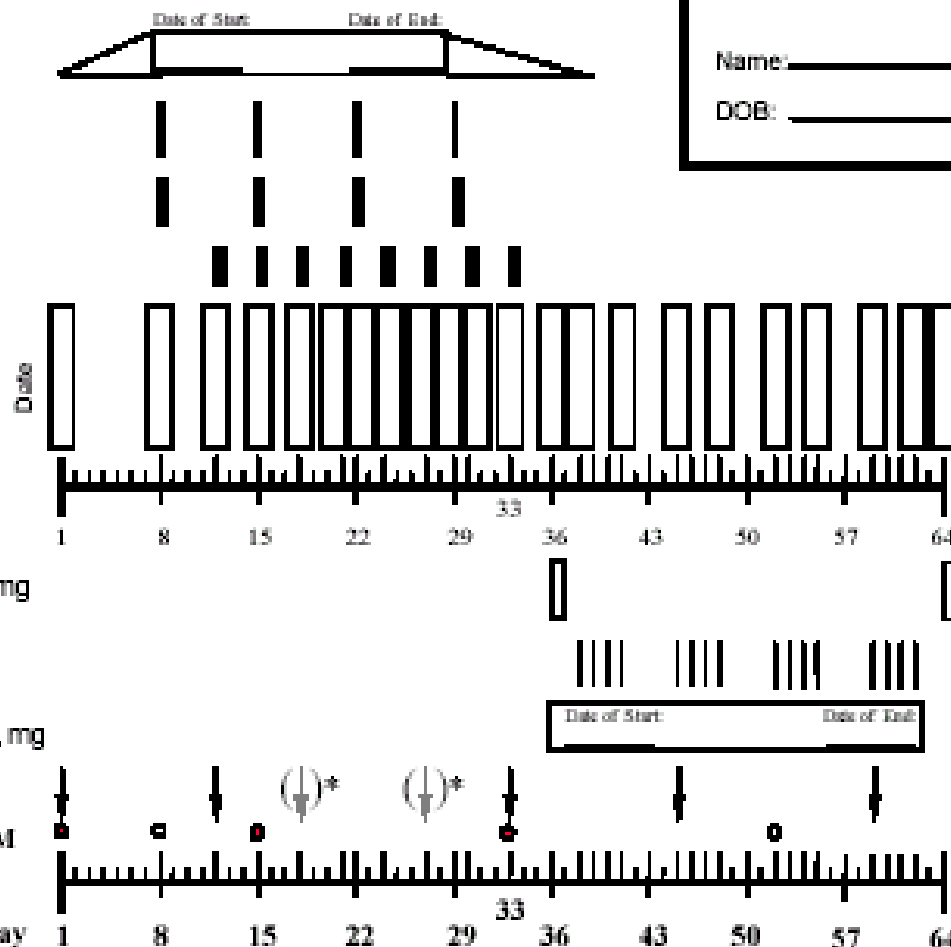
Description of modification(s) & reason(s):

Fill in additional toxicity forms for Phase 1 & 2 !

Center: _____

Name: _____

DOB: _____



Day 33: Remission?

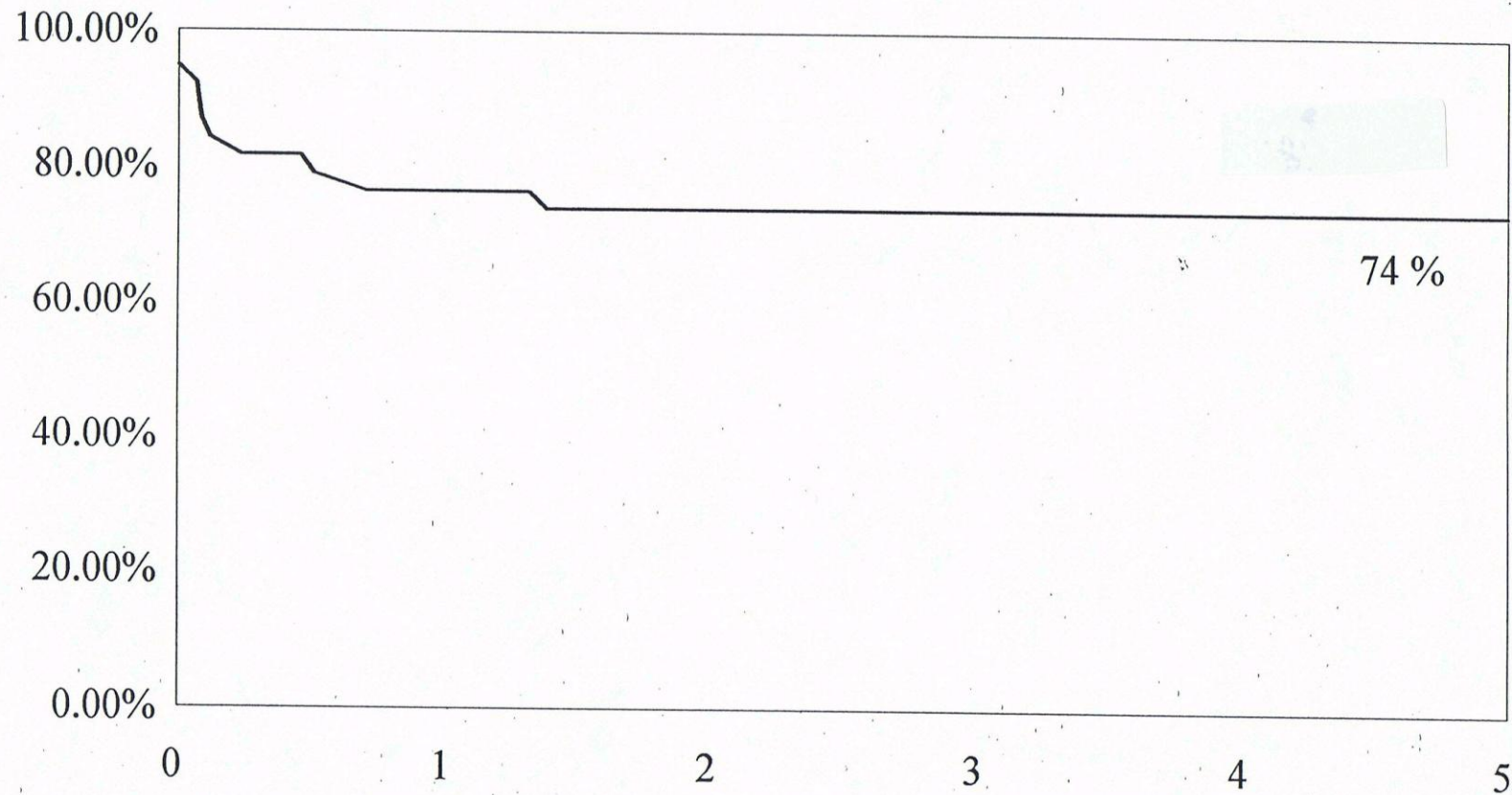
☐ yes☐ no ≥ 5% blasts in BM
Blasts in CSF
Mediastinal tumor
≥ 30% of initial size

Signature _____

Send copy on completion to national study coordinator

BFM 90 ALL - Ostrava

EFS ($n = 38$)



31.12.95

Treatment outcome according to ALL-BFM protocols

● Protocol	ALL-BFM 90	ALL-BFM 95
● Year	1990–1996	1996–2002
● No. of patients	350	380
● Living	267	306
● Induction failure	6	2
● Relapses		
● Hematological only	44	48
● Second cancer	5	2
● Infectious death in remission	17	8
● Other causes of remission deaths	2	6
● Ten-year event-free survival $\pm$ s.e. (%)	70.5 $\pm$ 2.4	72.1 $\pm$ 2.3
● Ten-year overall survival $\pm$ s.e. (%)	76.6 $\pm$ 2.3	80.2 $\pm$ 2.1

Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic Leukemia (2010) 24, 425–428.

AIEOP - BFM ALL 2009

Německo

Rakousko

Švýcarsko

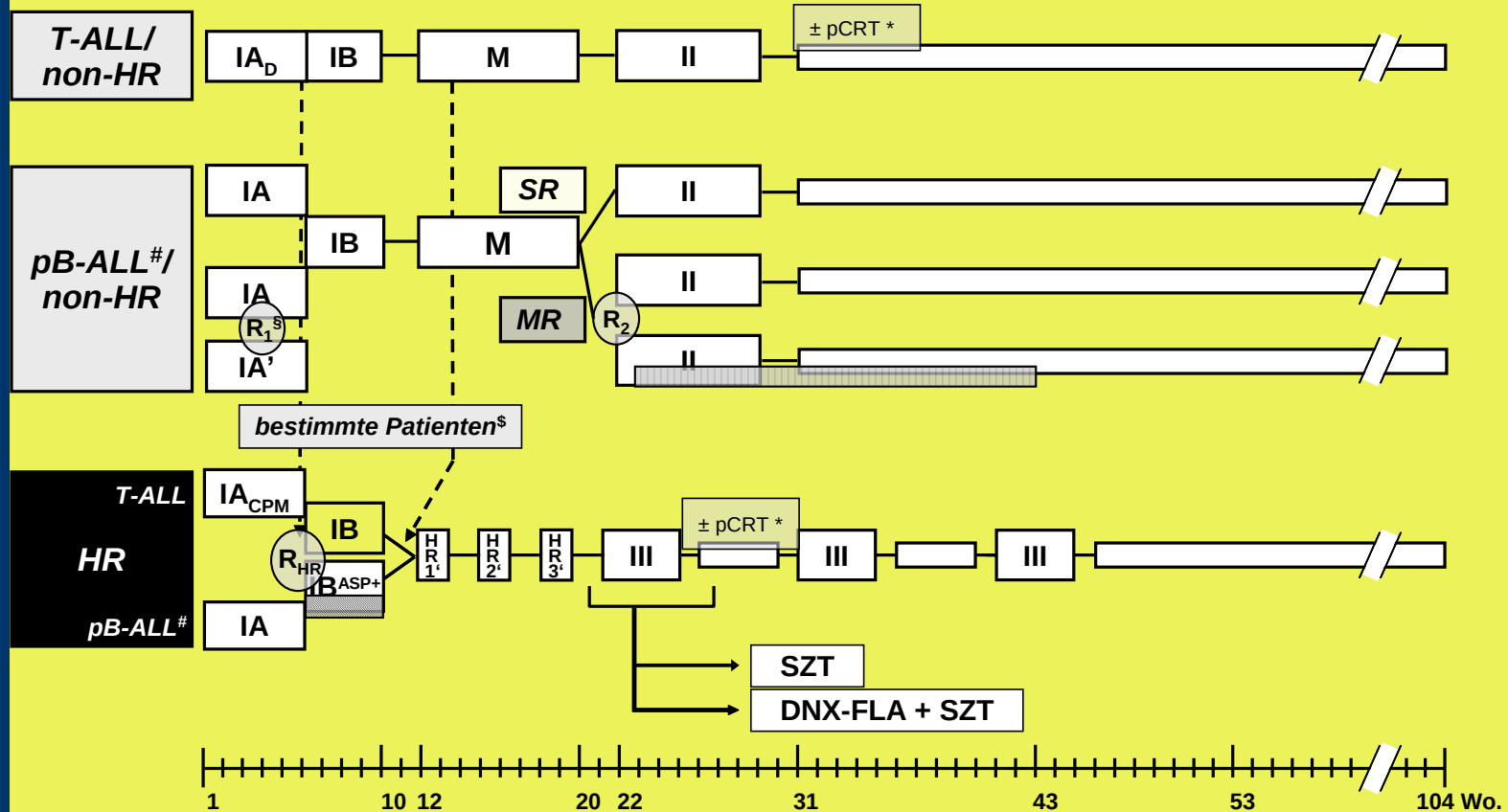
Itálie

Česká republika

Austrálie

Izrael

AIEOP-BFM ALL 2009



IA	Prot. IA mit Prednison und 4 DNR Gaben (Tag 8, 15, 22 und 29)	IA_D	Prot. IA _D mit Dexamethason und 4 DNR Gaben (Tag 8, 15, 22 und 29)
IA'	Prot. IA' mit Prednison und 2 DNR Gaben (Tag 8, 15)	IB_{ASP+}	IB-PEG: Prot. IB mit 4 x 2500 E PEG-L-ASP
IA_{CPM}	Prot. IA-CPM mit 1 Gabe CPM (Tag 10)		PEG-L-ASP, verabreicht über 20 Wochen

oder Immunphänotyp unklar

* pCRT 12 Gy wenn Alter ≥ 2 J. / in ausgewählten Subgruppen (siehe Protokoll) keine pCRT, aber 6x MTX i.th. in Erh.-Therapie / bei initialem ZNS-Befall (CNS 3) tCRT mit 12 bzw. 18 Gy (Dosis nach Alter)

\$ siehe Protokoll für Einschlusskriterien für Randomisierung
\$ Patienten, die erst nach Tag 8 als HR-Patienten identifiziert werden (siehe Protokoll)

Chemoterapie ALL

- **L-Asparaginase** (MEDAC, Oncaspar, Kidrolase, Erwinase)
- Snižuje zásobování nádorových buněk esenciální aminokyselinou asparaginem
- Alergické reakce, cerebrální dysfunkce s EEG změnami, nechutenství, pankreatitida, hyperbilirubinémii, poruchy koagulace a fibrinolýzy

Chemoterapie ALL

- Vincristin
- Vinca – alkaloid, blokátor mitózy
- GIT – obstipace, nechutenství, anorexie, hepatopatie, alopecie, neuropatie, lékové interakce...
- Cave! Intrathekální podání bývá letální!

Chemoterapie ALL

- **Daunorubicin** (cytotoxické antracyklinové antibiotikum)
- Kardiotoxicita – akutní, subakutní i chronická (kardiomyopatie), dermatitidy, stomatidy, lokálně těžké dermatitidy...

Chemoterapie ALL

- **Methotrexat**
- Antimetabolit – antagonist folátů, blokuje syntézu pyrimidinu a purinů
- Alopecie, poruchy CNS, GIT obtíže, hepatopatie, poruchy spermatogeneze a ovulace, imunosuprese, dermatitida, mukositida...

Chemoterapie ALL

- Cytosin-arabinosid (Alexan)
- Antimetabolit – blokuje syntézu pyrimidinu
- Alopecie, poruchy CNS a periferních nervů, GIT obtíže, hepatopatie, poruchy ovulace a spermatogenete, imunosuprese, mukositida...

Chemoterapie ALL

- **Dexamethazon, Prednison**
- Kortikoid (halogenovaný či nehalogenovaný)
- Strie, steroidní akné, svalová slabost, osteoporóza, aseptické kostní nekrózy (femur), deprese, euforie, agresivita, poruchy elektrolytů, endokrinní poruchy – poloměsíčitý obličej, DM, edémy z retence Na, trombózy, imunosuprese...

Poznámky k transplantacím kmenových buněk

- V 90. letech ještě experimentální metoda, nyní nedílná součást některých protokolů
- Metoda volby u většiny relapsů
- 5 – 8 % rezistentních ALL (OS 30%)
- Vyšetření rodiny, nepříbuzní dárce – registry
- Transplantace pupečnickové krve
- Kolik center potřebujeme?

Poruchy hemostázy

- Hypokoagulace - poruchy cévní stěny
- - poruchy destiček
- - vlastní koagulopatie
- Hyperkoagulace - trombózy a trombofilní stavy

Imunitní trombocytopenie

- Autoimunitní onemocnění
- Definice: trvalé či dočasné snížení počtu destiček a zvýšené riziko krvácení (obvykle pod $100 \times 10^9 / l$)
- Příčina: destrukce destiček v monocyto-makrofágovém systému, hlavně ve slezině, postižení megakaryocytů...porucha rovnováhy mezi tvorbou a zánikem destiček

Morbus maculosus Werlhofi

Paul Gottlieb Werlhof (1699 – 1767)
proslulá osobnost evropské medicíny,
německý lékař na dvoře v Hannoveru



Vývoj terapie

- Splenektomie: místo destrukce
- Kortikoidy: blokáda fagocytózy v RES
- Intravenózní imunoglobuliny: RES, vliv na cytokiny, protilátky, modulace Fc-receptorů
- Anti-D Ig (mechanismus jako u IVIG)
- Imunosuprese a imunomodulace
- Agonisté receptorů pro trombopoetin (TPO)

Zahájení léčby

- Obvykle při trombocytech **pod $20 - 30 \times 10^9 / l$**
- Nebo vyšší, ale s vážnými krvácivými projevy
- Pod $10 \times 10^9 / l$ vždy
- **Kontraindikován trombocytární koncentrát**
(relativně)

Terapie IVIG

- Vhodné u emergentní léčby – před punkcí KD
- Původně 5 dnů po sobě 0,4 g / kg váhy
- Nebo 1 g / kg váhy 2 dny po sobě
- V současnosti 0,8 g/ kg váhy 1 x, dle dalšího vývoje počtu trombocytů případně 2. dávka
- Vzestup obvykle ne hned následujícího dne
- Dodržet rychlost podání dle typů preparátu a jeho ředění

Terapie kortikoidy

- Pulsy Solu Medrolu 3 x 30...4 x 20 mg / kg
- Různá následná schémata
- Prednison 0,5 – 2,0 mg / kg a den 2 – 4 týdny
u chronické 4 – 6 měsíců (vedlejší účinky!)
- Předem punkci kostní dřeně

Splenektomie

- Individuální indikace
- Předem test přežívání destiček
- Laparoskopicky či z laparotomie
- 2 týdny před výkonem očkování proti kokům
- PNC diskutován (OPSI syndrom)

Imunosupresiva a imunomodulancia

- Azathioprim
- Cyclosporin A
- Cyclophosphamid
- Danazol
- Dapson
- Mykofenolát mofetil
- Vincristin
- Anti-D
- Rituximab

Rituximab

- monoklonální chimérická protilátka proti receptoru CD 20, váže se na B-lymfocyty a způsobuje jejich lýzu, tím i snížení množství protilátek
- pozorováno 40 – 60 % léčebných odpovědí dlouhodobě asi 15 – 20 % remisí

Agonisté TPO

- **Trombopoetin**: hematogenní růstový faktor, stimuluje produkci destiček - maturace, diferenciace)
- **Eltrombopag** – non-peptid, působí vazbou přes transmembránovou doménu TPO-Rs, kterou aktivuje ve spojení s nativním TPO
- **Romiplostin** – peptid, působí jako TPO analog, váže se přímo na aktivní místo a vstupuje do kompetice s přirozeným TPO.

Hemofilie A - léčba

- **Vývoj**
 - žádná léčba
 - FFP
 - kryoprotein
 - čištěné koncentráty
 - rekombinantní preparáty
- **Způsoby léčby**
 - on demand (krvácení, výkony)
 - domácí
 - profylaxe

Hemofilie A



Hemofilie A – léčba - pokračování

- **Dávkování** 20 – 60 I.U. F VIII /kg
delší poločas u F IX
dostatečně dlouhá zejména
u velkých kloubů
velmi významná včasnost!
- **Inhibitor** okolnosti vzniku
léčba: vysycení, CŽK, aferéza
- **Součásti péče** rehabilitace a ortopedie
- stomatologie
- mimonemocniční aktivity

Von Willebrandova choroba

- Problémem zejména typ III s výrazným krvácením. Řada pacientů asi neodhalena.
- Koncentráty F VIII, s výhodou ty, které obsahují vyšší koncentraci vW faktoru (Haemate P)
- Antifibrinolytika (Exacyl – kys. tranexamová)
- DDAVP – uvolňuje vWF a FVIII ze zásob – sami nepoužíváme

Rekombinantní FVIIa

- Charakteristika
 - : přímo v místě poranění dochází k vazbě na TF a aktivované trombocyty
 - : nezpůsobuje systémovou aktivaci koagulace
- Některé indikace
 - : přítomnost inhibitoru FVIII a FIX
 - : nedostatek F V a VII
 - : morbus Willebrand
 - : antidotum antikoagulační léčby
 - : chirurgické a traumatologické indikace
- Dávkování: 90 – 120 – 270 ug/kg

Trombózy u dětí – nejčastější vrozené trombofilní stavy

- Mutace Faktoru V Leiden G 1691A
- Protrombinová mutace G20210A
- Vysoká hladina homocysteinu při deficitu MTHFR G677T
- Deficit PC a PS
- Deficit antitrombinu
- Vysoká hladina F VIII

Poruchy hemostázy – získané trombofilie

- Dehydratace
- Přidružená onemocnění – např. onkologická
- Centrální žilní katetry
- Hormonální antikoncepce – 4-násobně zvyšuje riziko trombembolie v běžné populaci, u pacientek s vrozenou trombofilií 30-50 násobně. Vyšetření předem neznamená vždy nepřítomnost rizik (San Francisco, ASH 2009)
- Imobilizace a pooperační stavy
- Antifosfolipidové protilátky – ložiska infekce

Další společné problémy

- Preskripce, distribuce a zajišťování léků
- Úhrady a jejich úskalí (Seznam zdravotních výkonů 2011 – 7.2.4: „...musí být vykázána jeho poměrná část“)
- Klinické studie a granty
- Kde se nachází Česká republika?
- Vzdělávání mladých lékařů a farmaceutů
 - současná pozitiva a negativa