

# Význam Downova syndromu v hematologii

## Importance of Down syndrome in haematology

Kolařík L.<sup>1,2</sup>, Zůnová H.<sup>3</sup>, Kollárová H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické hematologie, FN Motol, Praha

<sup>2</sup> Ústav veřejného zdravotnictví, LF UP, Olomouc

<sup>3</sup> Oddělení Lékařské cytogenetiky, Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF a FN Motol, Praha

**SOUHRN:** Downův syndrom (DS) patří mezi nejčastější vrozené syndromy vyskytující se v lidské populaci. Příčinou DS je úplná nebo částečná trizomie chromozomu 21. Onemocnění je provázeno typickým fenotypovým projevem a vyšším rizikem zdravotních komplikací, vč. hemato-onkologických onemocnění. Mezi nejzávažnější hematologické komplikace patří tranzientní myeloproliferativní onemocnění (TMD), myelodysplastický syndrom a akutní leukemie. TMD postihuje až 10 % novorozenců s DS. Ve většině případů dochází ke spontánní remisi onemocnění, avšak ve 20–30 % případů dojde k rozvoji akutní leukemie. Akutní leukemie spojená s DS bývá nejčastěji myeloidního původu a vzácně lymfoidního původu. TMD není definováno jednoznačnými morfologickými kritérii. Jedná se o tranzientní stav přítomnosti blastů megakaryocytární linie v periferní krvi u dětí s trizomií chromozomu 21.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** Downův syndrom – periferní krev – blastické elementy – leukemie – *GATA1* mutace – tranzientní myeloproliferativní onemocnění – chromozom 21

**SUMMARY:** Down syndrome (DS) is one of the most common congenital syndromes in humans. The cause of DS is complete or partial trisomy of chromosome 21. The disease is associated with a typical phenotypic manifestation and a higher risk of health complications, including haemato-oncological diseases. The most serious haematological complications include transient myeloproliferative disease (TMD), myelodysplastic syndrome and acute leukaemia. TMD affects up to 10% of new-borns with DS. While spontaneous remission occurs in most cases, 20–30% of cases develop into acute leukaemia. Acute leukaemia associated with DS is most often of myeloid origin, rarely of lymphoid origin. TMD is not defined by unambiguous morphological criteria and characterised by the transient presence of megakaryocyte lineage blasts in the peripheral blood of children with chromosome 21 trisomy.

**KEY WORDS:** Down syndrome – peripheral blood – blastic elements – leukaemia – *GATA1* mutation – transient myeloproliferative disease – chromosome 21

### ÚVOD

Downův syndrom (DS) patří mezi nejčastější vrozené syndromy vyskytující se v lidské populaci. Příčinou DS je v 95 % úplná trizomie chromozomu 21, zbývající případy jsou způsobeny částečnou trizomií nebo mozaikou chromozomu 21 [1]. Onemocnění je charakterizováno komplexním fenotypovým projevem. Ten je kromě typické faciální dysmorfie provázen vyšším rizikem výskytu zdravotních komplikací, postihující více orgánových systémů: centrální nervový systém, kardiovaskulární systém, muskulo-skeletární systém, senzorický systém, respirační a imunitní systém [2]. Významnou zdravotní kom-

plicací DS z oblasti hematologie je vyšší riziko výskytu hemato-onkologických onemocnění zahrnujících tranzientní myeloproliferativní onemocnění, myelodysplastický syndrom a akutní leukemie.

### GENETICKÁ PODSTATA DS

DS patří mezi jeden z nejčastějších a nejznámějších syndromů. Syndrom byl poprvé definován anglickým lékařem Johnem Langdonem Downem v roce 1866 [3]. Genetická podstata onemocnění, spočívající v přítomnosti nadbytečného genetického materiálu, a sice nadpočetného chromozomu 21, však byla odhalena o téměř 100 let později (1959).

DS spadá mezi tzv. numerické chromozomové aberace (aneuploidie). Vyskytovat se může v několika podobách karyotypu, a to buď jako volná (prostá) trizomie nebo ve formě translokace. Volná trizomie je důsledkem chybného rozchodu chromozomů při I. či II. meiotickém buněčném dělení, tzv. nondisjunkce [4]. K nondisjunkci nejčastěji dochází ve fázi oogeneze, tedy na straně matky. Při translokační formě DS je nadbytečný chromozom 21 translokován a fúzován s jiným, zpravidla akrocentrickým chromozomem (tzv. robertsonská translokace). Nejčastěji je popisována translokace mezi chromozomy 21 a 14 [5]. Robertsonská translo-

**Tab. 1. Biochemické markery, UZ parametry a jejich změny u plodu s trizomií 21.**

**Biochemické markery a UZ parametry u plodu s trizomií 21**

marker	Downův syndrom
free $\beta$ hCG	↑
PAPP-A	↓
AFP	↓
uE3	↓
Inhibin A	↑
NT	↑
NB	nepřítomna
UZ – ultrazvuk	

kace jako taková však představuje balancovanou formu aberace a nositel je zcela bez klinických projevů. Problémem je následný přenos derivovaného chromozomu 21 na potomky, kdy je předán společně derivovaný chromozom i normální chromozom 21 od nosiče translokace a další chromozom 21 od druhého rodiče. Výsledkem je plod, jehož chromozomová konstituce je představována dvěma normálními chromozomy 21 a třetím, derivovaným chromozomem 21. Vzácněji pak může být popsána také mozaiková forma DS. V tomto případě je nadbytečný chromozom 21 přítomen pouze v některých buňkách, zatímco ostatní buňky mají fyziologický počet chromozomů [6]. Celkový fenotyp těchto jedinců je pak odrazem procentuálního zastoupení aberantní, tedy trizomické buněčné linie.

## PRENATÁLNÍ SCREENING V ČR

Prenatální diagnostika neboli vyšetření tkáně plodu v průběhu těhotenství představuje významný bod v záchytu těhotenství s DS. Právě DS patřil mezi první sledovanou chromozomovou abnormalitu v oblasti prenatální diagnostiky. Existují dva základní přístupy – invazivní prenatální testování a neinvazivní prenatální testování, které zpravidla předchází invazivnímu testování.

Neinvazivní prenatální testování je primárně založeno na hodnocení biochemických a ultrazvukových markerů (UZ). Základy tohoto testování položili vědci Brock a Sutcliffe [7]. Mezi sledované biochemické markery patří lidský choriový gonadotropin (cg, resp. free  $\beta$ hCG), volný estriol (uE3), specifický těhotenský protein A (PAPP-A), inhibin A a placentární růstový faktor (PIGF). V rámci UZ se primárně hodnotí temeno-kostrční délka (CRL), nuchální translucence (NT) a přítomnost/nepřítomnost nosní kůstky (NB). Změna koncentrace biochemických ukazatelů a UZ markerů jsou pro přehlednost shrnuty v tab. 1. [8–12]. Na kombinaci markerů jsou založeny screeningové testy v těhotenství. V základní rovině rozlišujeme screening prvotrimestrální a druhotrimestrální. Prvotrimestrální screening je prováděn mezi 10. a 14. týdnem těhotenství (tt) a kombinuje vyhodnocení hodnot PAPP-A, free  $\beta$ hCG a NT. Pokud je hodnocení rozšířeno o další UZ parametry, hovoříme o tzv. kombinovaném, kontingenčním testu [13]. Druhotrimestrální screening je založen čistě na hodnocení biochemických markerů a je prováděn v 15.–22. tt. Výsledkem screeningu je pak vyjádření míry rizika narození plodu s DS. V případě positivity screeningu je těhotné doporučeno podstoupit invazivní prenatální testování. Cílem je odběr tkáně plodu a jeho následné genetické testování za účelem potvrzení diagnózy. Mezi metody invazivního testování patří odběr choriových klků (choriocentéza), plodové vody (amniocentéza), případně odběr pupečníkové krve (kordocentéza).

## FENOTYPOVÉ PROJEVY DS

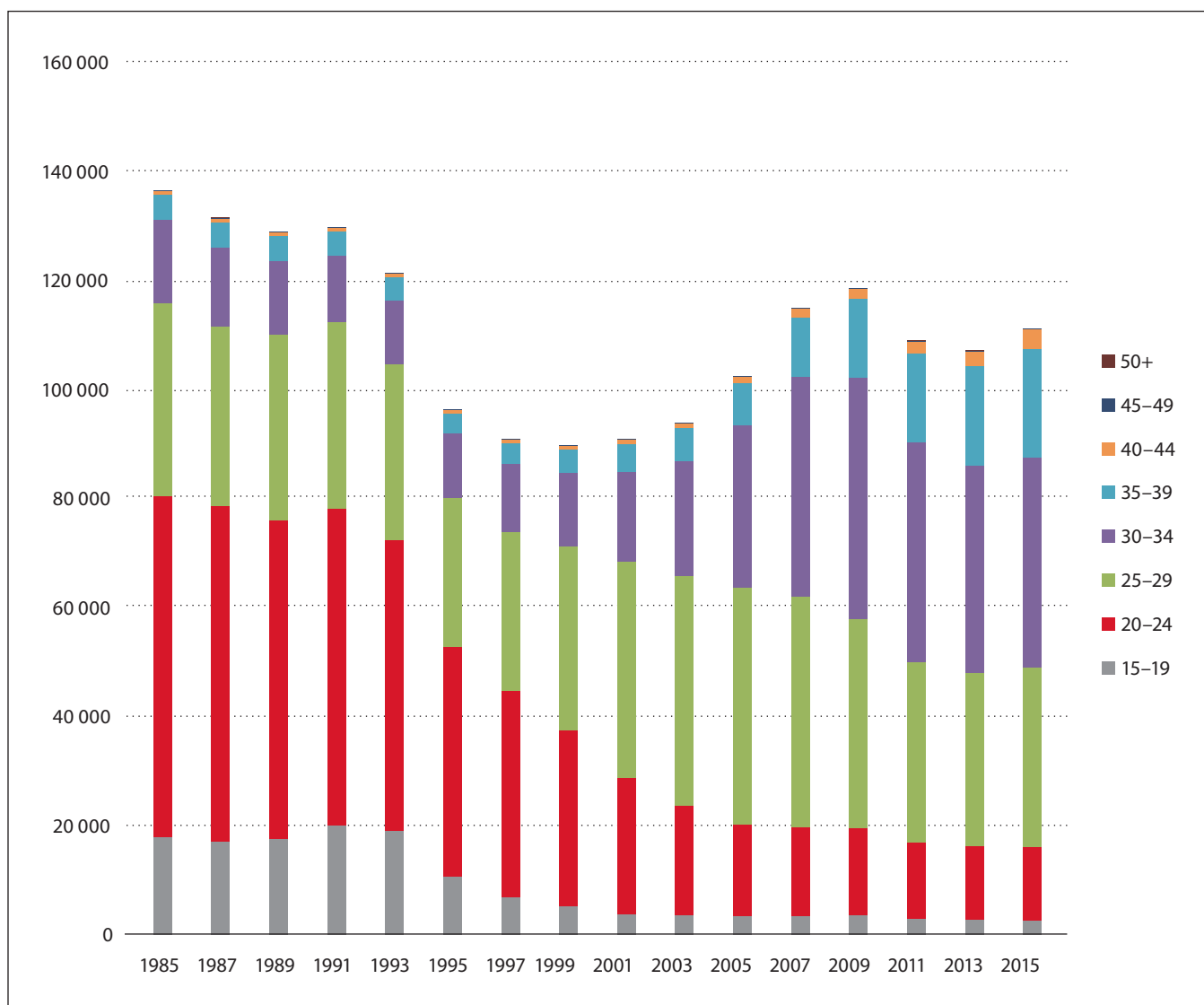
U jedinců s DS je popsán charakteristický komplexní fenotypový projev. Pacienti s DS jsou nejčastěji diagnostikováni na základě velmi specifické faciální dysmorfie zahrnující mongoloidní směr očních štěrbin, níže posazené uši, makroglosii, kratší nos a široký kořen nosu. Na duhovce mohou být patrné skvrny označované jako Brushfieldovy linie. Další mor-

fologické změny lze pozorovat na ruce a nohou. Ruce bývají široké se zkrácenými prsty, charakteristická je také tzv. čtyřprstá rýha na dlaních. V oblasti chodidel bývá širší mezera mezi palcem a ukazovákem, označovaná jako sandálová mezera [14]. U jedinců s DS jsou kromě nápadných fenotypových znaků pozorovány také různé orgánové vady, postihující nejčastěji kardiovaskulární a nervový systém. Změny v oblasti kardiovaskulárního systému jsou pozorovány u 40 % jedinců s DS. Mezi vadu s největší prevalencí patří prolaps mitrální chlopně [15,16]. U jedinců s DS jsou popsány také různé strukturální a funkční abnormality gastrointestinálního traktu či endokrinního systému [17,18]. Postižení nervového systému má spíše funkční než morfologický charakter. Psychomotorický vývoj těchto dětí bývá opožděný, provázený také poklesem intelektových funkcí. U dětí je často pozorována porucha motoriky a koordinace. U některých jedinců byla popsána epilepsie, s nástupem prvních záchvatů před ukončením 1. rokem života [19,20]. Po 35. roce života vzrůstá riziko rozvoje neuropatických změn a zvýšené riziko rozvoje Alzheimerovy choroby [21].

## EPIDEMIOLOGIE

K nejčastěji sledovaným ukazatelům u DS patří incidence. Na incidenci můžeme nahlížet dvěma způsoby: **Celková incidence DS a Incidence DS u živě narozených dětí.** Incidence může být vyjádřena relativně nebo absolutně, kdy je hodnota nejčastěji vztažena na 10 000 živě narozených dětí.

V celkové incidenci jsou zahrnuti jedinci narození s DS i případy, kdy byl DS prokázán prenatálně s následným ukončením těhotenství [22]. V současné době pozorujeme rostoucí trend u celkové incidence DS. Vysvětlení nalezneme v metodách prenatálního screeningu, kdy vývoj těchto metod zvýšil jejich účinnost a diagnostika onemocnění byla možná v časné fázi těhotenství. Dalším důležitým faktorem zvyšujícím celkovou incidenci je rostoucí věk rodiček (*advanced*



Graf 1. Počet živě narozených novorozenců dle věku rodičky v ČR za období 1985–2015, zdroj ÚZIS, vlastní zpracování.

maternal age – AMA), definovaný jako (věk  $\geq 35$  let v době porodu). S rostoucím věkem ženy pozorujeme zvyšující se riziko výskytu vrozených vad. Primární příčinou je snižující se kvalita oocytů [23]. Kromě DS je v souvislosti s AMA popisováno zvýšené riziko rozvoje trizomie chromozomu 18 (Edwardsův syndrom) a trizomie chromozomu 13 (Patauův syndrom) [23]. Problematika věkového složení rodiček není omezena jen na Českou republiku, ale jedná se o celosvětový fenomén [24]. Počty narozených novorozenců dle věkového složení rodiček v České republice znázorňuje graf 1 [25].

Další epidemiologickou charakteristikou je pohlaví. Incidence DS u jed-

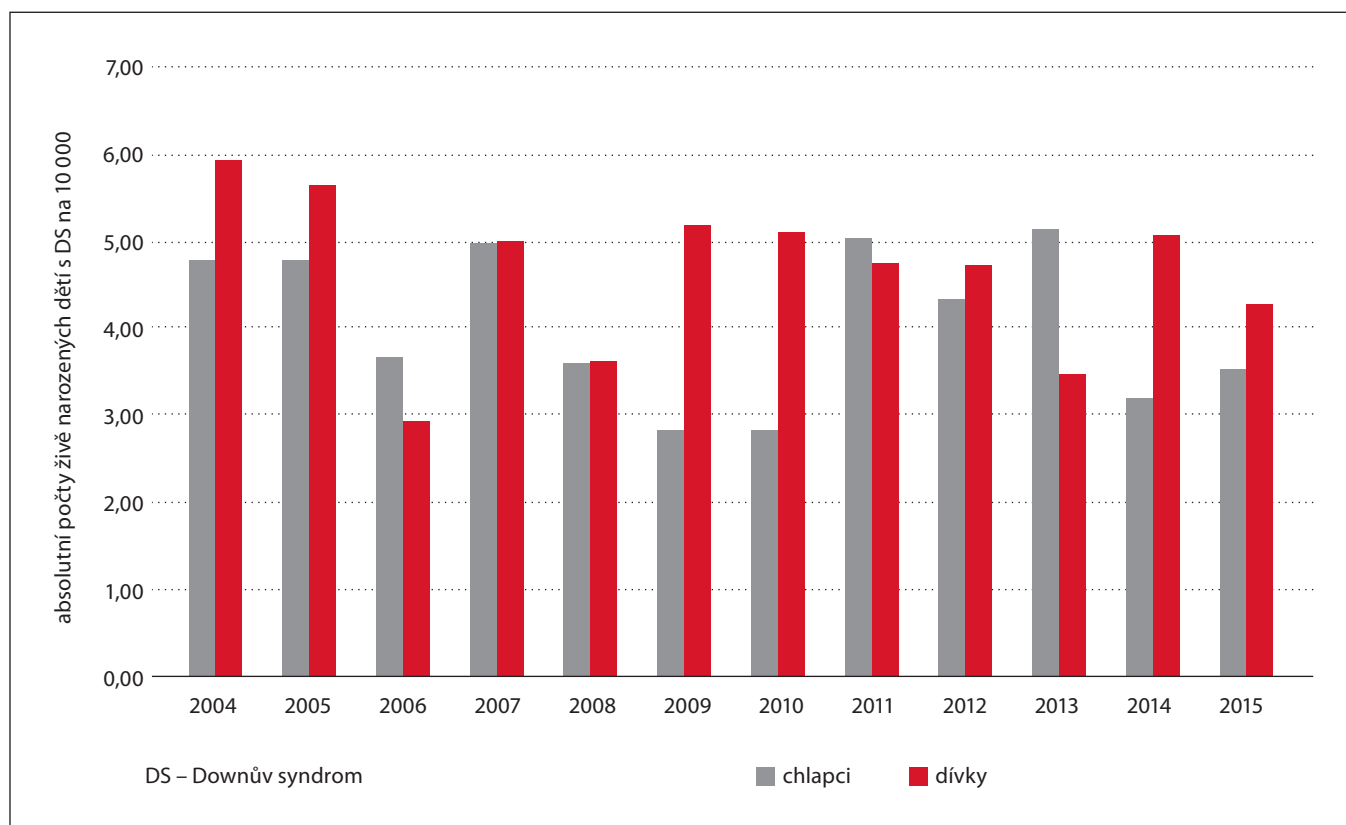
notlivých pohlaví je přibližně shodná. Incidenci DS dle pohlaví v podmínkách České republiky znázorňuje graf 2 [26–37]. V České republice byl v letech 2004–2015 poměr zastoupení chlapců a dívek s DS průměrně 1 : 1,1.

Opačný trend pozorujeme u incidence DS u narozených dětí, kdy je zásluhou prenatalní diagnostiky trend klesající viz. graf 3.

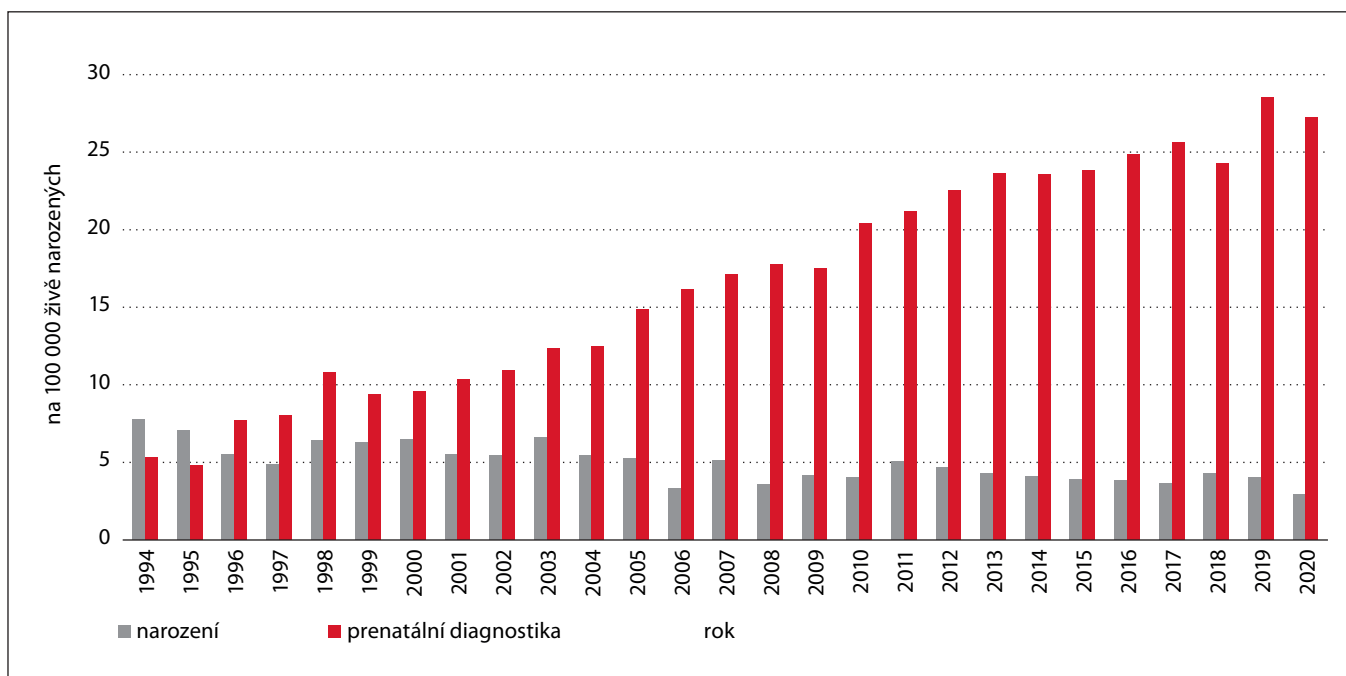
### HEMATOLOGICKÉ KOMPLIKACE

DS je spojován s řadou hematologických onemocnění, a to zejména v dětském věku. Nespecifické hematologické abnormality u novorozenců s DS

zahrnují neutrofilii (80 %), trombocytopenii (66 %), polycytémii (33 %) a koagulopatii (9 %) [38,39]. Mezi specifické hematologické abnormality u DS patří tranzitní myeloproliferativní onemocnění (TMD/TAM tranzitní abnormální myelopoéza), vyšší riziko rozvoje myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní leukemie (AL) [40]. Klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) pro myeloidní novotvary a akutní leukemie obsahuje jednotku „Myeloidní proliferace související s Downovým syndromem“, která se následně dělí na dvě podjednotky: Přechodná abnormální myelopoéza a Myeloidní leukemie spojená s Downovým syndromem [41].



Graf 2. Incidence DS dle pohlaví v ČR v období 2004–2015, zdroj ÚZIS, vlastní zpracování.



Graf 3. Vývoj prenatální diagnostiky a narozených novorozenců s DS, zdroj: [www.vrozene-vady.cz](http://www.vrozene-vady.cz).

Tranzientní myeloproliferativní onemocnění můžeme podle WHO definovat jako stav, při kterém dochází k přítomnosti myeloidních blastických elementů v nátěru

periferní krve u novorozenců s DS [42–44]. Na základě provedených studií byla kritéria různými autory doplňována o podmínku pozitivitu blastických elementů na mutaci

GATA-vazebného proteinu 1 (*GATA1*) u dětí s DS mladších 3 měsíců [18,45].

První zmínku o tomto onemocnění přinesli Schunk a Lehman v roce 1954 [46].

Patogeneze TMD začíná již *in utero* (v hepatolienálním období) [44,47], jako následek nadbytečného genetického materiálu chromozomu 21. Pro rozvoj TMD je u naprosté většiny případů nezbytné získání somatické mutace v genu kódujícím hematopoetický transkripční faktor *GATA1* (OMIM \*305371) [48,49].

Trizomie chromozomu 21 při prenatální hematopoéze v játrech vede k expanzi megakaryocytárních a erytroidních prekurzorů (MEP) a snížení prekurzorů pro granulocyty a makrofágy. Populace MEP vyznačující se zvýšenou proliferační aktivitou je citlivá na získání *GATA1* mutace. Získání *GATA1* mutace má za následek hyperproliferaci megakaryocytární linie [47]. Hyperproliferace blastů megakaryocytární linie může být jednou z příčin vedoucí ke klinickým obtížím, provázející TMD. Při hyperproliferaci megakaryoblastů může docházet k infiltraci tkání megakaryoblasty, zejména k infiltraci jater anebo kůže. Následkem infiltrace jater dochází k hepatomegálii a tvorbě výpotků v pleurálních a perikardiálních prostorech. Postižení jater je provázeno zvýšením transamináz s konjugovanou hyperbilirubinémií. Při infiltraci kůže se u pacienta objevuje papulární nebo vezikopustulózní vyrážka [48]. Žádné ze zmíněných příznaků nejsou zcela specifické pro TMD, ale u pacientů s TMD se vyskytují s vyšší frekvencí než u DS bez *GATA1* mutace. Tranzientní myeloproliferativní onemocnění postihuje přibližně 5–10 % dětí s DS [2,44]. Nález v periferní krvi (PK) je variabilní – od přítomnosti/nepřítomnosti leukocytózy, anémie a trombocytopenie. V nátěru PK pozorujeme výskyt blastických elementů myeloidního původu, morfologicky vzhledu megakaryoblastů. Počet blastických elementů v periferní krvi ve většině případů dosahuje vyššího procentuálního zastoupení než v kostní dřeni [44,50]. Nález v kostní dřeni je též variabilní, pozorujeme normální či snížený počet megakaryocytů. Megakaryocyty mohou vykazovat poruchu zrání s přítomností dysplastických změn, může být přítomna i dyse-

rytropoéza [50]. Postižení kostní dřene nekoreluje se závažností onemocnění [48]. Pro stanovení diagnózy TMD není nutné provádět vyšetření kostní dřene. Tranzientní myeloproliferativní onemocnění ve většině případů spontánně ustoupí, avšak u 20–30 % případů dojde k rozvoji AL, obvykle do 5. roku života [45]. I přes spontánní remisi onemocnění provází TMD v 15–23 % předčasné úmrtí pacienta [48]. Mezi nejčastější příčiny vedoucí k předčasnému úmrtí pacienta patří: progresivní hepatopatie vedoucí k fulminální jaterní fibróze, diseminovaná intravaskulární koagulopatie a multiorganové selhání [48]. Z důvodu rizika rozvoje MDS a AL se doporučuje sledování v ordinaci dětského hematologa [44,51].

Jedinci s DS mají 10–20× vyšší riziko rozvoje AL [52]. Akutní leukemie spojená s DS bývá nejčastěji myeloidního, vzácněji lymfoidního původu. Subtyp akutní myeloidní leukemie (AML) vyskytující se u DS je ve většině případů akutní megakaryoblastická leukemie [53,54]. Akutní megakaryoblastická leukemie představuje relativně vzácný subtyp AML. U dětí s DS je riziko rozvoje tohoto subtypu AML až 500× vyšší v porovnání se zdravou populací bez DS [40,45]. Akutní lymfoblastická leukemie u dětí s DS jsou téměř vždy B-prekurzorové [55]. Retrospektivní studie provedená autory Buitenkamp et al ukazuje, že ze souboru 708 ALL u DS pouze 5 případů tvořilo akutní lymfoblastickou leukemii z T buněk [56]. Riziko rozvoje akutní lymfoblastické leukemie u dětí s DS je přibližně 20× vyšší než u dětí bez DS [40,52].

Odpověď na léčbu akutní megakaryoblastické leukemie u dětí s DS dosahuje lepších výsledků než léčba u dětí bez DS. Vyšší úspěšnost léčby je částečně způsobena zvýšenou *in vitro* citlivostí blastických elementů na cytosin arabinosid a daunorubicin a vyšší generací ara-C trifosfátu [57]. Míra relapsu AML u dětí s DS je o 20 % nižší než u dětí bez DS [57]. Opačně je tomu u akutní lymfoblastické leukemie, kde je prognóza u dětí s DS horší než u dětí bez DS [52].

Důvodem tohoto trendu je vyšší mortalita související s léčbou a vyšší počet relapsů onemocnění [56].

## METODIKA

Přiložené kazuistiky demonstrují možnosti průběhu a vývoje tranzientního myeloproliferativního onemocnění. Kazuistiky doplňují laboratorní výsledky popisující danou fázi onemocnění (TMD/AML). Kazuistiky 1 a 2 demonstrují novorozence s TMD, u kterých došlo k samovolnému odeznění onemocnění. V kazuistice číslo 3 je zachycena progresse TMD do akutní megakaryoblastické leukemie.

Data obsažená v kazuistikách byla zpracována a anonymizována dle zásad GDPR se souhlasem etické komise FN Motol v rámci výzkumu incidence hematologických onemocnění v ČR EK-1278/21.

Hematologická vyšetření byla provedena na oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Motol, analýza krevních obrazů byla provedena na analyzátoch Sysmex XE-5000 (Japonsko) a Sysmex XN-1000 a XN-3000 (Japonsko). Morfologické hodnocení nátěru periferní krve bylo provedeno pomocí digitální morfologie na přístroji CellaVision™ DM96 Sysmex (Japonsko).

Sběr dat o incidenci Downova syndromu v ČR byl proveden z reportu *Vrozené vady u narozených v roce 2004–2015* pod správou Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR, dostupné na: <https://www.uzis.cz/>.

Sběr dat o počtu narozených dětí v ČR byl proveden z reportu *Rodička a novorozenec v letech 1985–2015* pod správou Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR, dostupné na: <https://www.uzis.cz/>.

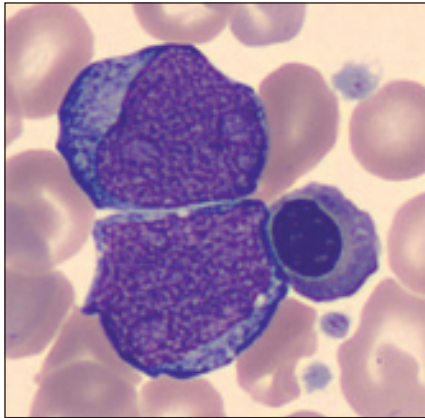
Stanovení karyotypu bylo provedeno na Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol pomocí metody G-pruhování.

## KAZUISTIKY

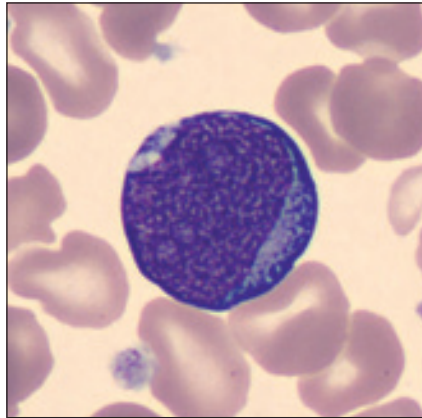
### Kazuistika 1

Pacient ročník 2015 přijat 8. 6. 2015 z novorozeneckého oddělení s diagnózou

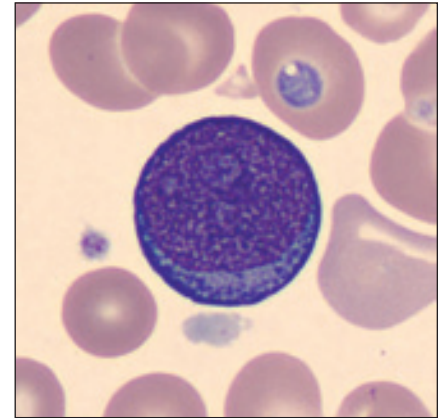




Obr. 1. Dvě blastické buňky a ortochromní normoblast.



Obr. 2. Blastická buňka.

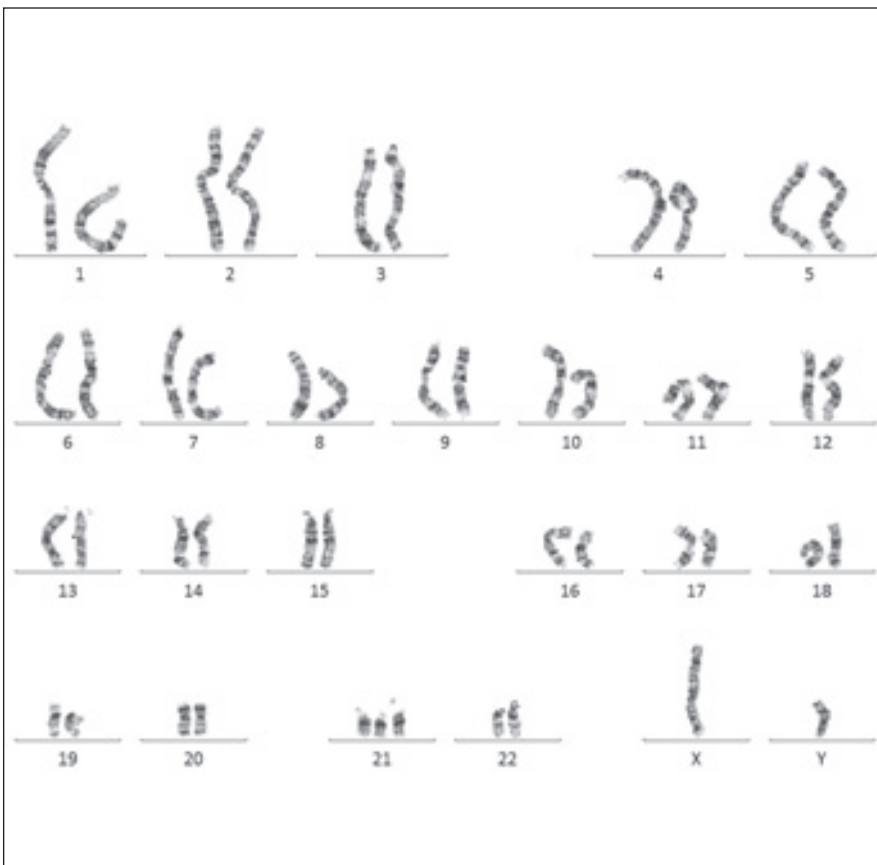


Obr. 3. Blastická buňka.

Tab. 2. Vybrané hodnoty krevního obrazu a počet blastických buněk, pacient 1.

**Vybrané hodnoty krevního obrazu a počet blast. b., pacient 1**

Datum	Postnatální věk	WBC ( $\times 10^9/l$ )	Hgb (g/l)	PLT ( $\times 10^9/l$ )	Blast. b. (%)	Blast. b. (abs. počet)
8. 6. 2015	0 dní	41,1	219	174	0,0	0,000
11. 6. 2015	3 dny	25,2	199	213	13,1	3,301
27. 7. 2015	49 dní	8,5	115	323	0,0	0,000



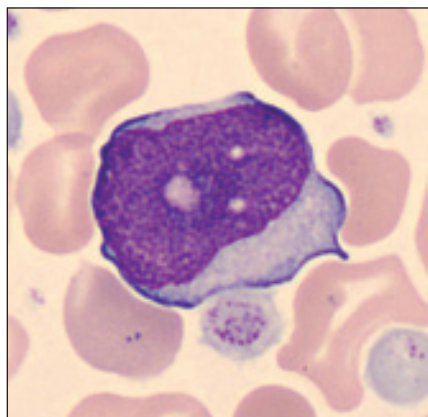
Obr. 4. Karyotyp pacienta č. 1 – volná trizomie chromozomu 21.

jiné předčasně narozené dítě. V krevním obraze významná leukocytóza (WBC  $41,1 \times 10^9/l$ ), nátěr periferní krve bez přítomnosti blastických buněk. Dne 11. 6. 2015 přetrvávající mírná leukocytóza, v nátěru periferní krve přítomno 13,1 % blastických buněk (obr. 1–3).

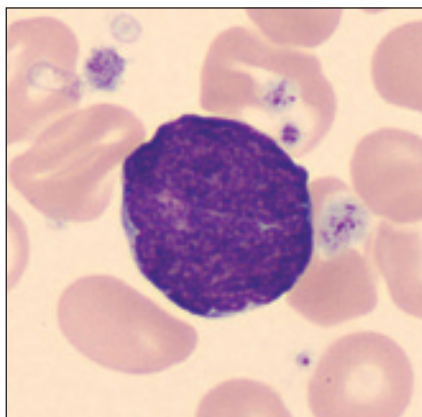
Vyšetřením karyotypu byla zjištěna volná trizomie chromozomu 21: 47,XY,+21 (obr. 4). Dne 27. 7. 2015 byl proveden kontrolní odběr, s normálními hodnotami krevního obrazu a bez přítomnosti blastických buněk. Hodnoty krevního obrazu a výsledky hodnocení nátěru periferní krve viz v tab. 2. Pacient byl následně předán do pozorování dětskému hematologovi.

#### Kazuistika 2

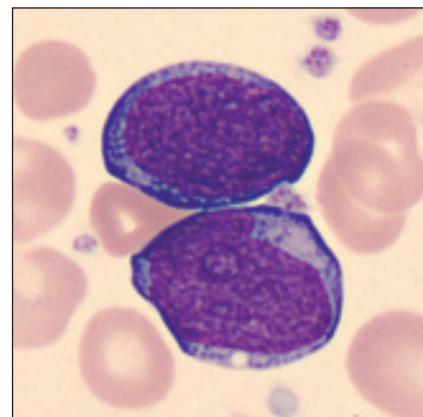
Pacient ročník 2011 přijat 20. 11. 2011 z Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol s diagnózou kvalitativní poruchy trombocytů. Ve vstupním krevním obraze výrazná leukocytóza (WBC  $59,6 \times 10^9/l$ ), mírná anémie (Hgb 132 g/l) a výrazná trombocytóza (PLT  $1464 \times 10^9/l$ ), v nátěru periferní krve přítomno 71 % blastických buněk vzhledu megakaryoblastů (obr. 5–7). Vyšetření karyotypu vedlo k průkazu translokační formy DS 46,XY,t(21;21)(q10;q10),+21 viz (obr. 8). V průběhu kontrolních odběrů postupný pokles počtu blastických buněk v nátěru periferní krve viz tab. 3, dne 2. 2. 20218 již bez nálezu blastických buněk. Pacient byl následně předán k pozorování dětskému hematologovi.



Obr. 5. Blastická buňka vzhledu megakaryoblastu, dále anizocytoza trombocytů s makrotrombocyty a poruchou granulace trombocytů.



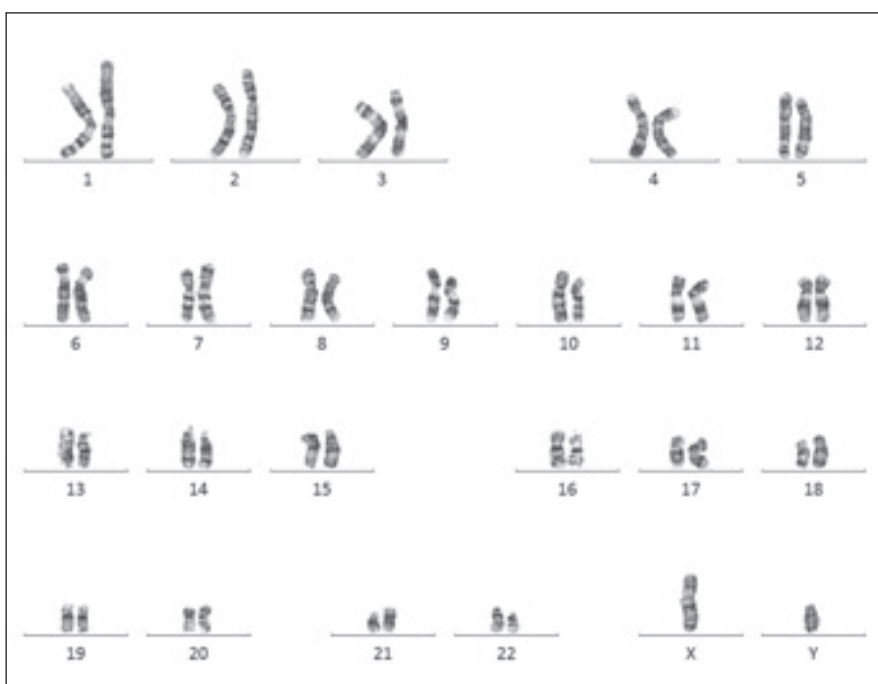
Obr. 6. Blastická buňka vzhledu megakaryoblastu.



Obr. 7. Dvě blastické buňky vzhledu megakaryoblastu.

### Kazuistika 3

Pacient ročník 2018 přijat 1. 2. 2018 (postnatální věk 2 dny) z Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol s diagnózou DS. Ve vstupním krevním obraze výrazná leukocytóza ( $WBC\ 52,2 \times 10^9/l$ ), mírná anémie (Hgb 129 g/l) a trombocytóza ( $PLT\ 613 \times 10^9/l$ ), v nátěru periferní krve 46,4 % blastických buněk vzhledu megakaryoblastů (obr. 9–11). Dne 25. 2. 2018 (postnatální věk 26 dní) již bez nálezu blastických buněk v nátěru periferní krve. Dne 27. 11. 2019 pacient přijat na urgentní příjem pro děti a dorost ve FN Motol s diagnózou horečka, v krevním obraze leukocyty  $2,8 \times 10^9/l$ , hemoglobin 66 g/l, trombocyty  $13 \times 10^9/l$ , v nátěru pe-

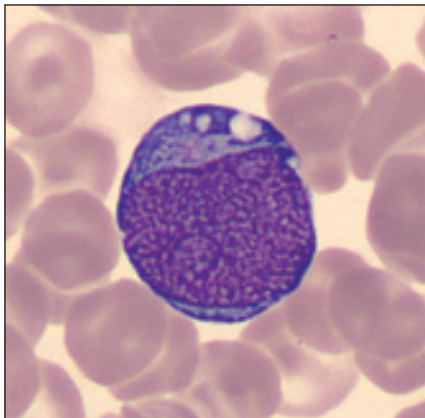


Obr. 8. Karyotyp pacienta č. 2 – translokační forma DS.

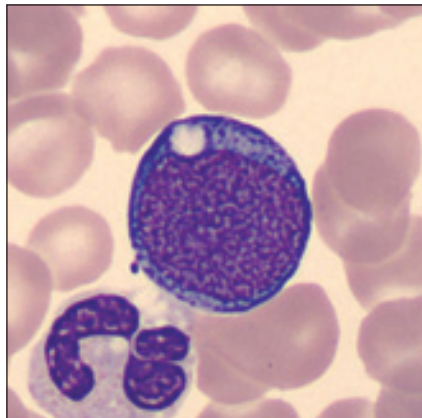
Tab. 3. Vybrané hodnoty krevního obrazu a počet blastických buněk, pacient 2.

#### Vybrané hodnoty krevního obrazu a počet blast. b., pacient 1

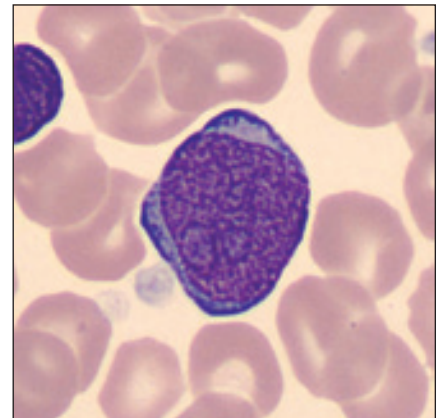
Datum	Postnatální věk	WBC ( $\times 10^9/l$ )	Hgb (g/l)	PLT ( $\times 10^9/l$ )	Blast. b. (%)	Blast. b. (abs. počet)
20. 11. 2011	1 den	59,6	132	1 464	71,0	42,316
21. 11. 2011	2 dny	38,2	95	1 332	63,2	24,142
22. 11. 2011	3 dny	44,9	100	1 392	54,8	24,605
23. 11. 2011	4 dny	22,6	134	1 018	51,1	11,549
03. 01. 2012	45 dní	5,6	78	391	0,5	0,028
18. 01. 2012	60 dní	6,2	104	415	1,0	0,062
02. 02. 2012	75 dní	6,2	88	475	0,0	0,000
09. 02. 2012	82 dní	5,2	88	406	0,0	0,000



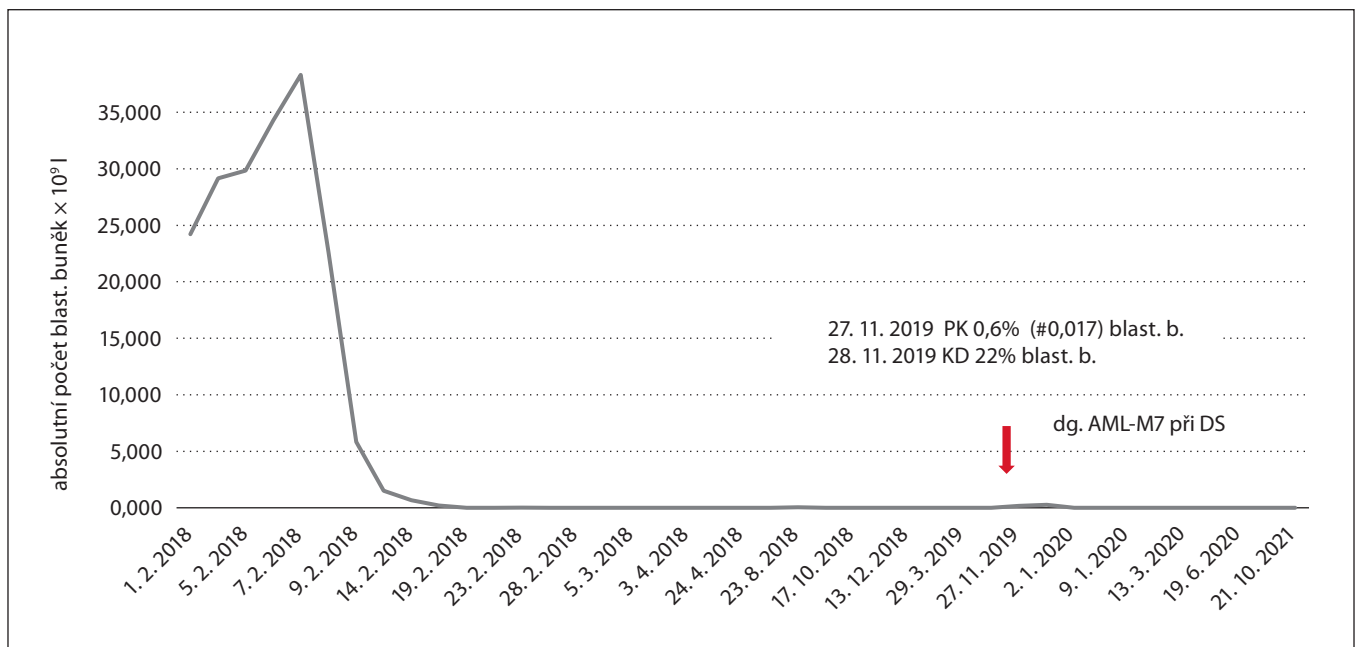
Obr. 9. Blastická buňka vzhledu megakaryoblastu.



Obr. 10. Blastická buňka vzhledu megakaryoblastu, segmentovaný neutrofilní granulocyt s vakuolizací cytoplazmy.



Obr. 11. Blastická buňka vzhledu megakaryoblastu.



Graf 4. Vývoj absolutního počtu blastických buněk v PK.

blast. – blastických, b. – buněk, DS – Downův syndrom, KD – kostní dřeň, PK – periferní krev

riferní krve 0,6 % blastických buněk. Následující den provedeno vyšetření kostní dřeně z pravé kyčle – 22 % atypických buněk, stanovení dg. akutní megakaryoblastické leukemie při DS. Kontrolní vyšetření KD: D+28, D+30 a D+84 bez nálezu blastických buněk. Vývoj absolutního počtu blastických buněk viz. graf 4.

## DISKUZE

Stanovení diagnózy tranzientního myeloproliferativního onemocnění je dle WHO je založeno na výskytu blastických

elementů v nátěru periferní krve u novorozenců s DS. V současné době však neexistuje doporučení, které by určovalo minimální procentuální zastoupení blastických elementů potřebných pro stanovení diagnózy TMD [42]. Z tohoto důvodu je ve světě napříč odborníky používána hranice nejméně 1–10 % blastických elementů potřebných ke stanovení TMD u DS [58]. Goemans et al. [58] doporučují hodnotu 5 % blastických elementů v nátěru periferní krve (pomocí morfologického vyšetření nebo průtokové cytometrie), pro stanovení diagnózy TMD anebo

přítomnost *GATA1* mutace. Pětiprocentní hranice v jejich sledovaném souboru vedla k 58% senzitivitě a 100% specificitě pro imunofenotypizaci. Výsledky studie Goemans et al. dále zmiňují roli screeningového vyšetření *GATA1* mutace v diagnostice TMD a ML-DS. Vyšetření *GATA1* mutace vykazuje 95% senzitivitu a 100% specificitu při kombinaci metod klasického Sangerova skenování (Ss) a cíleného hlubokého sekvenování (NGS). Výsledky studie uvádí dva benefity plynoucí ze screeningového stanovení *GATA1* mutace u novorozenců s DS.



Prvním benefitem je možnost identifikace rizikové skupiny pacientů s DS, u které hrozí rozvoj akutní myeloidní leukemie. Všichni pacienti, u kterých došlo k rozvoji akutní myeloidní leukemie při DS, měli přítomnou *GATA1* mutaci. Druhý benefit screeningového stanovení se zaměřuje na nepřítomnost *GATA1* mutace, kdy pacienti bez *GATA1* mutace mají riziko rozvoje akutní myeloidní leukemie velmi nízké [58].

Přínos screeningového vyšetření *GATA1* mutace potvrzují Roberts et al. [42]. Z důvodu klasifikace TMD dle WHO založené pouze na přítomnosti neurčitěho množství blastických elementů v periferní krvi u novorozenců s Downovým syndromem autoři využívají přítomnost *GATA1* mutace jako druhé kritérium pro stanovení diagnózy. Pro stanovení diagnózy TMD navrhují přítomnost  $\geq 10\%$  blastických elementů a zároveň pozitivní vyšetření na *GATA1* mutaci. Detekce *GATA1* mutace při využití metod cíleného hlubokého sekvenování vede k vyšší záchytnosti a pomáhá identifikovat pacienty s nízkým počtem buněčných klonů s *GATA1* mutací. Pomocí této metody byli identifikováni novorozenci s původně negativním nálezem *GATA1* mutace, vyšetření pomocí méně citlivých metod, a dále novorozenci bez klinických a hematologických známek TMD [42].

Závěry obou studií však poukazují především na informativní či diagnostickou hodnotu screeningového vyšetření *GATA1* mutace u novorozenců s Downovým syndromem. Klinická hodnota screeningového testování je ovlivněna absencí doporučení zahrnující péči o pacienty s „pre-leukemickým“ stavem. Jediný klinický benefit vycházející ze znalosti *GATA1* mutace spočívá v častějších kontrolách u dětského hematologa, s možným včasným zachytem rozvoje akutní myeloidní leukemie a zahájením příslušné léčby [42,58].

U všech pacientů v přiložených kazuistikách probíhalo klinicky a hematologicky zjevné TMD. Pacienti zároveň splňovali doporučení obou autorů

na hodnotu procentuálního zastoupení blastických elementů v nátěru periferní krve a prokázání *GATA1* mutace. V případě kazuistiky č. 1 byla vstupní hodnota blastických elementů 13,1 %, kazuistika 2 – 71 % a kazuistika 3 – 46,6 % blastických elementů. Kazuistika 1 a 2 demonstrují průběh TMD s postupným samovolným vymizením onemocnění. Pacienti jsou i nadále v péči dětského hematologa s pravidelnou observací. Kazuistika číslo 3 popisuje TMD s progresí do akutní megakaryoblastické leukemie. U pacienta došlo k progresi do akutní megakaryoblastické leukemie za 22 měsíců od stanovení diagnózy TMD. Při automatickém morfologickém hodnocení nátěru periferní krve (pomocí digitální morfologie CellaVision DM96 Sysmex) bylo u pacienta zastiženo pouze 0,6 % „podezřelých buněk“ tj. 1 buňka na 179 hodnocených leukocytů. Tento případ též poukazuje, že hodnocení nátěru periferní krve u pacientů s DS by měl provádět laboratorní pracovník se zkušenostmi s hodnocením nátěrů periferních krví u novorozenců a dětí, vč. infekčních a septických stavů. Morfologické odlišení mladších forem leukocytů při infekčním či septickém stavu od mladších forem leukocytů při patologickém procesu může být v řadě případů složité, obzvláště v případech, kdy je přítomnost patologických buněk v nátěru periferní krve jen ojedinělá.

V České republice se vyšetření *GATA1* mutace provádí až v případech, kdy je pacient s Downovým syndromem v péči dětského hematologa. Přínosnost screeningového stanovení této mutace u všech novorozenců s Downovým syndromem se mezi oslovenými odborníky v České republice liší. Je potřeba se zamyslet, zda má vyšetření *GATA1* mutace pozitivní přínos pro pacienta. V případě klinicky a hematologicky „zjevného“ TMD dojde k diagnostice tohoto stavu v rámci několika dní po porodu. Otázkou je, bude-li u pacienta probíhat klinicky a hematologicky „tichý“ TMD, bude znalost této informace využitelná

pro následnou lékařskou péči? V současné době neexistují klinické postupy, které by upravovaly péči u „pre-leukemických stavů“. I v případě nepřítomnosti *GATA1* mutace jsou děti s DS nadále ohroženy vyšším rizikem rozvoje akutní lymfoblastické leukemie [58].

## ZÁVĚR

Z důvodu vyššího výskytu MDS a AL u pacientů s DS představuje tento syndrom jak důležitou součást práce dětského hematologa, tak výzvu v oblasti laboratorní hematologie. V případě podezření/prokázání DS u novorozence by mělo být provedeno hodnocení nátěru periferní krve maximálně do tří až sedmi dnů po porodu. Hodnocení by měl provádět zkušený laboratorní pracovník se znalostmi nátěrů periferních krví od novorozenců, vč. předčasně narozených novorozenců či novorozenců v septickém stavu.

Definice WHO je založena pouze na průkazu přítomnosti neurčitěho množství blastických elementů v PK u novorozence s DS. Průkaz výskytu blastických elementů může být zatížen schopnostmi hodnotitele či jiným stavem nesouvisejícím s DS. Řada případů TMD proběhne bez zjevných klinických projevů nebo detekovatelných odchylek hematologických parametrů. Z tohoto důvodu vyvstává otázka budoucí aktualizace a revidace klasifikace dle WHO. Nová klasifikace by měla jasně stanovovat kritéria pro diagnózu TMD a měla by být rozšířena o další kritéria, než je pouze přítomnost neurčitěho množství blastických elementů u pacientů s DS. Mezi další rozšiřující kritéria by mohla být zařazena přítomnost, či nepřítomnost *GATA1* mutace. Otázka screeningového stanovení *GATA1* mutace u všech novorozenců s DS je otázkou, která by mohla být předmětem dalšího zkoumání, zvláště ve spojení s klinickým benefitem pro pacienta. V tuto chvíli je screeningové stanovení *GATA1* mutace spojeno spíše s diagnostickým nežli klinickým benefitem.

## Literatura

1. Coppédé F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016;90(12):2917–2929.
2. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nature Rev Dis Primers.* 2020;(6):1–49.
3. Down JH. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. In: *London Hospital Reports*, 3: 1866: 259–262.
4. Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet.* 1992;50(3):544–550.
5. Muntau AC. Autozomální aberace autozomů. In: Muntau AC. *Pediatric. 6. vyd.* Praha, Grada Publishing, 2009: 39–42.
6. Niikawa N, Kajii T. The origin of mosaic Down syndrome: four cases with chromosome markers. *Am J Hum Genet.* 1984;36(1):123–130.
7. Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet.* 1972;2(7770): 197–199.
8. Wald N, Stone R, Cuckle HS, et al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ.* 1992;305(6844):28.
9. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet.* 1984;1(8383):926–929.
10. Bashore RA, Westlake JR. Plasma unconjugated estriol values in high-risk pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;128(4):371–380.
11. David M, Merksamer R, Israel N, et al. Unconjugated estriol as maternal serum marker for the detection of Down syndrome pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 1996;11(2):99–105.
12. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1231–1236.
13. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7(11): 1–77.
14. Stark A. Down syndrome: Advances in biomedicine and behavioral science. In: Püschel SM, Rynders JE. *Dentistry.* Cambridge, 1982: 198–203.
15. Goodman RM., Gortin JR. Down Syndrome (mongolism). In: Goodman RM., Gortin JR. *The malformed infant and child: an illustrated guide*, New York, Oxford University, 1983: 122–123.
16. Barnett ML, Friedman D, Kastner T. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with Down's syndrome: implications for dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(4):445–447.
17. Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(6):327–334.
18. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. *StatPearls*, publikováno elektronicky 12. prosince 2021. PMID 30252272.
19. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord.* 2011;13(1):1–7.
20. Pueschel SM, Louis S, McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol.* 1991;48(3):318–320.
21. Janicki MP, Dalton AJ. Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. *Ment Retard.* 2000;38(3):276–288.
22. Downův syndrom, Vrozené vady [Online]. [http://www.vrozene-vady.cz/vrozene-vady/index.php?co=downuv\\_syndrom](http://www.vrozene-vady.cz/vrozene-vady/index.php?co=downuv_syndrom). Citováno dne: 20.11.2021
23. Šídlo L, Štastná A, Kocourková J, et al. Vliv věku matky na zdravotní stav novorozenců v Česku. *Demografie.* 2019;61: 154–174.
24. Šípek A., Gate2Biotech. Proč se zvyšuje četnost Downova syndromu? [Online] <http://www.gate2biotech.cz/proc-se-zvysuje-cetnost-downova-syndromu/>. Citováno dne: 20.11.2021
25. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vývoj počtu živě narozených podle věku matky. *Rodička a novorozenec 2014-2015.* 2017:36–37.
26. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2004. *Zdravotnické ročenka ČR 2005.* 2006: 74.
27. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2005. *Zdravotnické ročenka ČR 2006.* 2007: 74.
28. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2006. *Zdravotnické ročenka ČR 2007.* 2008: 74.
29. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2007. *Zdravotnické ročenka ČR 2008.* 2009: 74.
30. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2008. *Zdravotnické ročenka ČR 2009.* 2010: 74.
31. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2009. *Zdravotnické ročenka ČR 2010.* 2011: 76.
32. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2010. *Zdravotnické ročenka ČR 2011.* 2012: 76.
33. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2011. *Zdravotnické ročenka ČR 2012.* 2013: 76.
34. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2012. *Zdravotnické ročenka ČR 2013.* 2014: 76.
35. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2013. *Zdravotnické ročenka ČR 2014.* 2016: 63.
36. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2014. *Zdravotnické ročenka ČR 2015.* 2016: 63.
37. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady rok 2015. *Zdravotnické ročenka ČR 2016.* 2017: 60.
38. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, et al. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: Data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Gen Part A.* 2007;143A(1): 42–50.
39. Gamis AS, Smith FO. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder. *Br J Haematol.* 2012;159(3):277–287.
40. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Translat Pediatr.* 2015;4(2):76–92.
41. Vardiman JW, Thiele J, Arber AD, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5): 937–951.
42. Roberts I, Alford K, Hall G, et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood.* 2013;122(24):3908–3917.
43. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Myeloid proliferations associated with Down syndrome. In: Arber DA, Beumann I, Niemyer CM. *WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon, IARC, 2017: 169–170.
44. Brink DS. Transient leukemia (transient myeloproliferative disorder, transient abnormal myelopoiesis) of Down syndrome. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(5):256–262.
45. Hasaart KAL, Bertrums EJM, Goemans BF, et al. Increased risk of leukaemia in children with Down syndrome: a somatic evolutionary view. *Exp Rev Mol Med.* 2021;23:e5.
46. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood.* 2006;107(12): 4606–4613.
47. Grimm J, Heckl D, Klusmann J-H. Molecular mechanisms of the genetic predisposition to acute megakaryoblastic leukemia in infants with Down syndrome. *Front. Oncology.* 2021;11: 1–14
48. Tunstall O, Bhatnagar N, Beki J, et al. Guidelines for the investigation and management of transient leukaemia of Down syndrome. *Br J Haematol.* 2018;182(2):200–211.
49. Caldwell JT, Yubin GE, Taub JW. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Exp Rev Hematol.* 2014;7(6):831–840.
50. Hayashi Y, Eguchi M, Sugita K, et al. Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Blood.* 1988;72(1): 15–23.
51. Ropper AH, Bull MJ. Down Syndrome. *New Engl J Med.* 2020;382(24):2344–2352.
52. Brown AL, Smith AJ, Gant V, et al. Inherited genetic susceptibility to acute lymphob-

lastic leukemia in Down syndrome. *Blood*. 2019;134(15):1227–1237.

53. Mast KJ, Taub JW, Alonzo TA, et al. Pathologic features of Down syndrome myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group Protocol AAML0431. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(4):466–472.

54. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol*. 2000;110(3):512–524.

55. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol*. 2014;167(5):587–599.

56. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014;123(1):70–77.

57. Taub JW, Huang X, Matherly LH, et al. Expression of chromosome 21-localized genes in acute myeloid leukemia: Differences between Down syndrome and non-Down syndrome blast cells and relationship to in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Blood*. 1999;94(4):1393–1400.

58. Goemans BF, Noort S, Blink M, et al. Sensitive GATA1 mutation screening reliably identifies neonates with Down syndrome at risk for myeloid leukemia. *Leukemia*. 2021;35(8):2403–2406

## SEZNAM ZKRATEK

AL – akutní leukemie  
 AMA – pokročilý věk matky (*advanced maternal age*)  
 CRL – temeno-kostrční délka (*crown rump length*)  
 DS – Downův syndrom  
 Hgb – hemoglobin  
 MDS – myelodysplastický syndrom  
 MEP – megakaryocytární a erytroidní prekurzory  
 ML-DS – myeloidní leukemie při Downově syndromu  
 NB – vyšetření přítomnosti/nepřítomnosti nosní kůstky  
 NGS – cílené hluboké skenování (*next generation sequencing*)  
 NRBC – normoblast  
 NT – nuchální translucence  
 PAPP-A – specifický těhotenský protein A (*pregnancy associated plasma protein-A*)  
 PIGF – placentární růstový faktor (*placental growth factor*)  
 PK – periferní krev  
 PLT – trombocyty (*platelets*)  
 Ss – Sangerovo skenování  
 TMD – tranzientní myeloproliferativní onemocnění (*transient myeloproliferative disease*)  
 tt – týden těhotenství  
 uE3 – volný estradiol  
 UZ – ultrazvukové markery/metody

WBC – leukocyty (*white blood cells*)  
 WHO – Světová zdravotnická organizace (*World Health Organization*)

## PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

KL – koncept, kazuistiky a příprava rukopisu  
 ZH – příprava rukopisu  
 KH – revize rukopisu, konečné schválení

## ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

## PODĚKOVÁNÍ

Rádi bychom poděkovali vážené paní prim. MUDr. Jitce Segethové z OKH FN Motol, za umožnění přístupu k datům potřebných pro zpracování jednotlivých kazuistik a za podporu během zpracovávání článku.

Doručeno do redakce dne: 3. 2. 2022.

Přijato po recenzi dne: 14. 3. 2022.

Mgr. Lukáš Kolařík, DiS.

Oddělení klinické hematologie  
 FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: lukas.kolarik@fnmotol.cz

# KLOUBNÍ ZDRAVÍ A NEFAKTOROVÁ PROFYLAXE HEMOFILIE A. CO VÍME A CO SE DOMNÍVÁME?

V rámci 8. národního kongresu České společnosti pro trombózu a hemostázu proběhlo sympozium společnosti Roche s názvem „Kloubní zdraví a nefaktorová profylaxe hemofilie A. Co víme a co se domníváme?“. Panel odborníků složený ze specialistů v oblasti hematologie, ortopedie, fyzioterapie a matky malého hemofilika – rehabilitační lékařky, se zabýval různými aspekty kloubního zdraví se zvláštním důrazem na profylaxi krvácivých příhod v kontextu nefaktorové terapie. Diskusi moderovala MUDr. Ester Zápotočká (FN Motol, Praha).

## Definice kloubního zdraví

V úvodu zaznělo od všech účastníků jejich pojetí definice kloubního zdraví. Panelisté uváděli různé definice kloubního zdraví, všichni se však shodli na anatomicky a fyziologicky normálním kloubu bez krvácení, bolesti, omezení v rozsahu pohybu a aktivitách, které si pacient přeje dělat.

Jak souhrnem uvedla MUDr. Zápotočká, přesná definice kloubního zdraví neexistuje<sup>1</sup>, jedná se o velmi komplexní entitu. Pro posuzování kloubního zdraví se v klinické praxi nejčastěji používá nástroj HJHS (Hemophilia Joint Health Score), zobrazovací metody a hodnocení úrovně aktivity a kvality života související se zdravím podle WHO.<sup>2-4</sup>

## Cíle profylaktické léčby hemofilie<sup>5</sup>

Hlavním cílem profylaktické léčby hemofilie je předcházet krvácivým epizodám, zvláště do kloubů, a umožnit lidem s hemofilií žít zdravý a aktivní život včetně fyzických a společenských aktivit, a tím dosáhnout kvality života srovnatelné s běžnou populací.

## Kazuistika pacienta s hemofilií a kloubním krvácením

MUDr. Věra Geierová (ÚHKT, Praha) popsala 38letého muže s těžkou formou hemofilie A bez přítomnosti inhibitoru FVIII, který zahájil profylaktickou léčbu ve 23 letech, kdy už za sebou měl převážně ponáhamová a pouřazová krvácení do hlezna a lokte. Postupně se dávka koncentráту FVIII eskalovala pro opakovanou spontánní krvácení do pravého hlezna. Klinicky manifestovaná hemofilická artropatie hlezenních kloubů byla

potvrzena na magnetickou rezonanci v roce 2018. Pacient odmítá intenzivnější profylaxi, v současném léčebném režimu se necítí omezený v běžném životě. MUDr. Študentová (Viscerum, Plzeň), jež je matkou tříletého dítěte s hemofilií, doplnila svůj pohled a popsala velmi těžkou situaci rodičů, kteří se museli naučit ošetřovat klouby poškozené krvácením a zároveň se vyrovnávat s úzkostí z dalšího vývoje onemocnění dítěte.

## Kloubní krvácení z pohledu ortopeda

MUDr. Radovan Kubeš (FN Bulovka, Praha) uvedl, že neexistuje definitivní limit počtu přípustných hemartróz, kvůli individuálním rozdílům mezi pacienty v zánětlivé odpovědi na krvácení. Mění se paradigma léčby – již nestačí jen snižovat počet hemartróz, cílem by mělo být dosažení nulového počtu hemartróz.<sup>6</sup> Dále vysvětlil odlišnost v patofyziologii hemofilické a nehemofilické artropatie.

## Komplikace operačních výkonů<sup>7</sup>

Je známou skutečností, že totální endoprotézy jsou u hemofiliků zatíženy mnohem větším počtem infekčních komplikací včetně komplikací pozdních, a to i v odstupu několika let od výkonu. Např. riziko periprotetických kloubních infekcí (PJI) po totální artroplastice kolene (TKA) v běžné populaci je méně než 1 %, avšak průměrná míra infekce po TKA u pacientů s poruchami krevního srážení představuje 7,1 %. Někteří autoři dokonce uvádějí míru PJI až 17 %. Intravenózní aplikace bílkoviny třikrát týdně u hemofilika může být zatěžující pro imunitní systém. Samotný žilní vstup je pak jedním z rizikových faktorů pro rozvoj bakteriémie. Tyto faktory jistě sehrály významnou roli ve vývoji inovativních léků překonávajících limity intravenózního podání.

**Reference:** 1. Ribeiro, T., et al. (2019). "Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1." *Res Pract Thromb Haemost* 3(3): 405-411. WFH Guidelines 2020. 2. Guedes, V. G., et al. (2021). "Monitoring the joint health of patients with haemophilia in a middle-income country: Considerations on the use of the Haemophilia Joint Health Score." *Haemophilia* 27(2): e267-e269. 3. Smejkal P. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofiliického programu (ČNHP) pro dia gnostiku a léčbu pacientů s hemofilií. vydání 3., rok 2021. 4. Gooding, R., et al. (2021). "Asymptomatic Joint Bleeding and Joint Health in Hemophilia: A Review of Variables, Methods, and Biomarkers." *J Blood Med* 12: 209-220. 5. SRIVASTAVA, Alok, Elena SANTAGOSTINO, Alison DOUGALL, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* [online]. [cit. 2020-08-04]. DOI:10.1111/hae.14046. ISSN 1351-8216. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14046>. 6. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A, et al. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too Haemophilia 2014;20:459-463. 7. Mortazavi, S. J., et al. (2020). "Total Knee Arthroplasty in Patients with Hemophilia: What Do We Know?" *Arch Bone Jt Surg* 8(4): 470-478. 8. CALLAGHAN, Michael U. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with/without FVIII inhibitors from the HAVEN 14 studies. *Blood* [online]. 2020. 1-39 [cit. 2021-01-15]. Dostupné z: doi:10.1182/blood.202009217/1794713/blood.202009217. 9. Pitukcheewanont P, Panyasavatsut N, Feuille M. Physical activity and bone health in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010 Mar-Apr;7(3):275-82. PMID: 20526241. 10. Weaver PS, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-1386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3. 11. Manco-Johnson M., et al. ISTH 2021: ústní prezentace OC 49.2.

**HEMLIBRA 30 mg/ml injekční roztok, HEMLIBRA 150 mg/ml injekční roztok – Zkrácená informace o přípravku** • Účinná látka: emicizumab. Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. Registrační číslo: EU/1/18/1271/001-004. **Indikace:** Přípravek Hemlibra je indikován k rutinní profylaxi krvácivých epizod u pacientů s hemofilií A s inhibitorem faktoru VIII a u pacientů s těžkou hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII < 1 %) bez inhibitoru faktoru VIII. Přípravek Hemlibra mohou používat všechny věkové kategorie. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s léčbou hemofilie a/nebo krvácivých poruch. Před prvním dávkem přípravku Hemlibra musí být ukončena léčba (včetně rutinní profylaxe) bypassovými přípravky. Profylaxe faktorem VIII (FVIII) může pokračovat během prvních 7 dnů léčby přípravkem Hemlibra. Doporučená dávka je 3 mg/kg jednou týdně během prvních 4 týdnů (nasycovací dávka), po kterých následuje udržovací dávka buď 1,5 mg/kg jednou týdně, nebo 3 mg/kg každé dva týdny, nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny, všechny dávky podávané formou subkutánní injekce. Režim nasycovací dávky je vždy stejný bez ohledu na režim udržovací dávky. Při sestavování celkového objemu dávky pro podání nesmíte různé koncentrace roztoku Hemlibra (30 mg/ml a 150 mg/ml). Nepodávejte objem větší než 2 ml na injekci. Přípravek Hemlibra je určen k dlouhodobé profylaktické léčbě. N nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování přípravku Hemlibra. Přípravek Hemlibra je určen pouze k subkutánnímu použití a musí být aplikován pomocí vhodné aseptické techniky. Během léčby přípravkem Hemlibra mají být jiné léčivé přípravky k subkutánní aplikaci aplikovány přednostně v jiných místech. Přípravek Hemlibra je určen k používání pod vedením zdravotnického pracovníka. Po důkladném zaškolení v aplikaci subkutánní injekce jej může aplikovat pacient nebo pečovatel, uzná-li to lékař za vhodné. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Imunogenita:** U pacientů s klinickými projevy ztráty účinnosti (např. nárůst počtu průlomových krvácivých příhod) je třeba okamžitě zhodnotit etiologii a při podezření, že příčinou jsou neutralizující protilátky proti emicizumabu, je třeba zvážit jiné možnosti léčby. **Významné interakce:** Nebyly provedeny žádné adekvátní ani dostatečně kontrované interakce. Klinické zkušenosti naznačují, že emicizumab interaguje s aPCC. Emicizumab zvyšuje koagulační potenciál; dávka FVIIa nebo FVIII potřebná k zajištění hemostázy může být proto nižší než bez profylaxe přípravkem Hemlibra. Zkušenosti se současným podáváním antifibrinolytik s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených emicizumabem jsou omezené. Při podávání systémových antifibrinolytik v kombinaci s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených emicizumabem je však třeba vzít v úvahu možnost trombotických příhod. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejzávažnější nežádoucí účinky hlášenými v klinických studiích s přípravkem Hemlibra byly trombotická mikroangiopatie (TMA) a trombotické příhody včetně trombózy kavernózního svalu (CST) a trombóza povrchových žil s kožní nekrózou. Nejčastější nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Hemlibra byly reakce v místě vpichu, bolest kloubů a bolest hlavy. Celkem tři pacienti na profylaxi přípravkem Hemlibra v klinických studiích ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům, ke kterým patřila TMA, kožní nekróza současně s povrchovou tromboflebitidou a bolest hlavy. **Druh obalu a dostupná balení:** Injekční lahvička 3ml. Hemlibra s koncentrací 30 mg/ml obsahuje emicizumabum 30 mg v 1 ml injekčního roztoku. Injekční lahvička 3ml. Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml obsahuje emicizumabum 60 mg v 0,4 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje emicizumabum 105 mg v 0,7 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje emicizumabum 150 mg v 1 ml injekčního roztoku. Balení obsahuje vždy jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Neotevřená injekční lahvička lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 7 dnů kumulativně. Chraňte před mrazem a před světlem. **Datum poslední revize textu:** 10.3.2022.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz/](http://www.sukl.cz/) nebo na [nahlasit-nezadouc-ucinek](mailto:nahlasit-nezadouc-ucinek@roche.com).

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek Hemlibra je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz/). Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Hemlibra, nebo na adrese Roche s.r.o., Sokolovská 685/136f, 18600 Praha 8, Tel: +420 220382111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 383 111, [www.roche.cz](http://www.roche.cz)



IM-02-00002339



MUDr. Študentová potvrdila velkou výhodu podkožního podávání léčiva pro rodiče dítěte trpícího hemofilií. I když dítě utíká, vždy se dá chytnout kožní řasa a je možno lék podat. Další výhodou vidí ve stabilní koncentraci emicizumabu, která je dle jejího názoru naprosto dostatečná pro ochranu před krvácením při běžných aktivitách.

### Fyzioterapie hemofilických pacientů

Mgr. Marie Katzerová (Dětská FN Brno) uvedla, že pohyb je třeba vnímat jako důležitou součást života celé populace včetně pacientů s hemofilií. Nové léčebné postupy přinášejí více bezpečí pro děti nejen v pohybových aktivitách a snižují úzkost rodičů.

Co se týče rehabilitace po operačních výkonech, jsou mezinárodní doporučení bohužel velmi opatrná a uvádí se, že k zahájení rehabilitace po operaci by mělo dojít cca až po 5 dnech od výkonu. Pokud jsou však pacienti dobře profylakticky zaléčeni, mohou být považováni z hlediska rehabilitace za zdravé a rehabilitace může probíhat de facto stejně jako u běžné populace.

MUDr. Geierová doplnila své zkušenosti z pracoviště ÚHK, kde je proškolený fyzioterapeut přítomen přímo na pracovišti a je v kontaktu s pacienty, kteří docházejí na pravidelnou fyzioterapii a jsou instruováni k samostatnému cvičení.

Diskusi na toto téma uzavřel MUDr. Kubeš, který uvedl, že rehabilitaci hemofiliků lze rozdělit v podstatě na tři oblasti: bezprostřední pooperační rehabilitaci, rehabilitaci po akutní hemartroze a kondiční rehabilitaci. Zásadní podmínkou úspěšné rehabilitace je vždy adekvátní hematologická léčba.

### Inovativní terapie v léčbě hemofilie A

MUDr. Zápotocká nastínila směr a cíle inovativních terapeutických postupů, což je ještě větší snížení počtu krvácivých příhod, nižší frekvence a pohodlnější způsob podání. Léčba již dostupnou nefaktorovou léčbou vede k dosažení dobré hemostázy bez nutnosti podávání chybějícího faktoru.<sup>8</sup> Další výzkum léčby je zaměřen na nalezení dalších alternativních cílů pro obnovení srážlivosti a genovou terapii.

### ▼ Emicizumab – data z následné analýzy registračních studií<sup>8</sup>

MUDr. Věra Geierová uvedla, že emicizumab byl registrován na základě výsledků studií HAVEN 1–4. V loňském roce byla publikována souhrnná analýza těchto studií (N = 400), která prokázala, že většina pacientů dosáhla nulové míry léčených krvácení (82,4%). Medián doby expozice byl více než 2 roky.

Jedna ze subanalýz byla zaměřena i na hodnocení kloubního zdraví. Celkově bylo hodnoceno 226 pacientů s postižením alespoň jednoho cílového kloubu při vstupu do studie. Emicizumab byl užíván profylakticky nejméně 52 týdnů. Kloubní obtíže odezněly u 95,1 % cílových kloubů a 89,4 % pacientů mělo nulový počet krvácení do cílových kloubů. Odeznění kloubních obtíží bylo definováno jako  $\leq 2$  spontánní nebo traumatické případy krvácení během 12 měsíců.

### Vliv fyzické aktivity na stav pohybového aparátu<sup>9</sup>

MUDr. Ester Zápotocká zdůraznila, že je nezbytné podporovat pohybovou aktivitu u dětí a dospívajících tak, aby bylo dosaženo maxima v kostní hmotě, aby kosti zůstávaly silné i po ztrátě hustoty v pozdějším životě. Pro správný rozvoj kostní hmoty jsou naprosto zásadní první dvě dekády života.<sup>10</sup> V dřívějších dobách bylo běžné omezování hemofiliků v pohybu, což mohlo vést k suboptimální denzitě kostní hmoty. Podávání inovativních léků by se mělo zahájit co nejdříve, aby byla umožněna pravidelná fyzická aktivita.

Nedávno publikovaná práce (Manco-Johnson, ISTH 2021)<sup>11</sup> věnující se metabolismu kostí pacientů užívajících emicizumab přináší první náznaky odpovědi na otázku, zda bude emicizumab pro metabolismus kostí postačovat. Byly porovnávány hodnoty kostních biomarkerů před podáním emicizumabu a po převedení na emicizumab. Výsledky potvrzují, že kostní markery při léčbě emicizumabem nejsou přinejmenším horší než při profylaktickém podávání faktoru VIII, a mohou být v některých parametrech i o něco lepší.

### Shrnutí a závěr

Udržení co nejlepšího kloubního zdraví u pacientů s hemofilií není nedostižným cílem, protože máme k dispozici účinnou preventivní léčbu, která může být zahájena již v časném věku a může pokračovat až do stáří. Nový léčebný režim také podporuje adherenci pacienta, která je pro úspěšnost léčby klíčová.

Efektivní profylaxe umožňuje aktivnější životní styl s prevencí narušení kostního zdraví spojeného s inaktivitou. U již poškozených kloubů nastaví příznivou výchozí situaci pro optimální rehabilitaci. Snižuje výskyt kloubního krvácení a všech komplikací s ním spojených a díky ní může být naplněna nová WFH definice přínosu profylaxe pro běžný život hemofiliků.



# HEMLIBRA® – CESTA K NULOVÉMU KRVÁCENÍ