GRADA

DĚTSKÁ HEMATOLOGIE

Lucie Šrámková
Jan Starý
Dagmar Pospíšilová
a kolektiv

TERAPEUTICKÉ INDIKACE | KYMRIAH® (tisagenlecleucel) je indikován k léčbě[1]:

- pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B lymfocytární akutní lymfoblastickou leukemií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu,
- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie,
- je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie.

KYMRIAH® (tisagenlecleucel) Dispersion for IV infusion

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Zkrácená informace o přípravku • Kymriah 1,2 × 10^8 – 6 × 10^8 buněk infuzní disperze • Složení: *Léčivá látka:* Tisagenlekleucel - autologní T-lymfocyty geneticky modifikované k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopné CAR pozitivní T-lymfocyty). **Indikace:** Přípravek Kymriah je indikován k léčbě pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukemií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu, k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie a k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie. **Dávkování:** Přípravek Kymriah musí být podáván ve zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě. Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou hematologických malignit a je vyškolen pro podání přípravku Kymriah a péči o pacienty léčené tímto přípravkem. Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici tocilizumab pro použití v případě syndromu z uvolnění cytokinů a vybavení pro emergentní péči. Zdravotnické zařízení musí mít v rozmezí 8 hodin přístup k dalším dávkám tocilizumabu. Přípravek Kymriah je učen pouze pro autologní použití. *Dávkování u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL:* Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg a méně: 0,2 až 5 × 10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů/kilogram tělesné hmotnosti. Pacienti s tělesnou hmotností nad 50 kg: 0,1 až 2,5 × 10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti). *Dávkování u dospělých pacientů s DLBCL a FL:* 0,6 až 6 × 10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti). Pro minimalizaci potenciální akutní reakce na infuzi se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni paracetamolem a difenhydraminem nebo jiným H1 antihistaminikem přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Kymriah. Kortikosteroidy se nemají nikdy užívat s výjimkou život ohrožujícího stavu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Musí být zváženy** kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění/opatření:** Aby se zlepšila sledovatelnost, má být uchováván název přípravku, číslo šarže a jméno pacienta po dobu 30 let. Infuze přípravku Kymriah má být pozdržena, pokud má pacient jakýkoliv z následujících stavů: nevyřešené závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, srdeční reakce nebo hypotenzi) z předchozích chemoterapií, aktivní nekontrolované infekce, akutní reakce štěpu proti hostiteli, významné klinické zhoršení nádorové zátěže leukemie nebo rychlá progrese lymfomu po lymfodepleční chemoterapii. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Kymriah, musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit. Pacienti léčení přípravkem Kymriah nemají darovat krev ani poskytovat svoje orgány, tkáně nebo buňky. Po podání infuze přípravku Kymriah byl často pozorován syndrom z uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících stavů. Ve většině případů došlo k rozvoji syndromu z uvolnění cytokinů mezi 1. až 10. dnem (medián doby nástupu 3 dny) po podání infuze přípravku Kymriah u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL, mezi 1. až 9. dnem (medián nástupu 3 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s DLBCL a mezi 1. až 14. dnem (medián nástupu 4 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s FL. Medián doby do vyřešení syndromu z uvolnění cytokinů byl 8 dnů u pacientů s B-lymfocytární ALL, 7 dní u pacientů s DLBCL a 4 dny u pacientů s FL. Při podávání přípravku Kymriah se často vyskytují neurologické nežádoucí účinky, zejména encefalopatie, stav zmatenosti nebo delirium. Většina neurologických nežádoucích účinků se objevila během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah a byly přechodné. Pacienti s aktivní nekontrolovanou infekcí nemají zahajovat léčbu přípravkem Kymriah, dokud není infekce zcela vyřešena. Po podání infuze přípravku Kymriah se u pacientů často vyskytly závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí. Pacienti mají být sledováni pro známky a příznaky infekce. Po podání infuze přípravku Kymriah byla u pacientů často pozorována febrilní neutropenie, která může probíhat souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů. Cytopenie se může projevovat po dobu několika týdnů následujících po lymfodepleční chemoterapii a podání infuze přípravku Kymriah. U pacientů léčených přípravkem Kymriah se mohou vyvinout sekundární malignity nebo recidiva jejich rakoviny. *Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Kymriah, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce.* Kvůli sekundárním malignitám mají být pacienti celoživotně sledováni. Hypogamaglobulinemie a agamaglobulinemie se mohou vyskytnout u pacientů po podání infuze přípravku Kymriah. Po léčbě přípravkem Kymriah je třeba monitorovat hladiny imunoglobulinů. Příležitostně byl pozorován TLS, který může být závažný. Pro minimalizaci rizika TLS mají pacienti se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo s vysokou nádorovou zátěží před podáním přípravku Kymriah dostat alopurinol nebo alternativní profylaxi. Nedoporučuje se, aby byl pacientům podán přípravek Kymriah během 4 měsíců od alogenní transplantace kmenových buněk. Leukaferézní materiál od pacientů pozitivně testovaných na HBV, HCV a HIV nebude akceptován pro výrobu přípravku Kymriah. Přípravek Kymriah se nedoporučuje, pokud má pacient relabující CD19-negativní leukemii po předchozí anti-CD19 terapii. Tento léčivý přípravek obsahuje pomocné látky dextran a dimethylsulfoxid (DMSO). Každá z těchto pomocných látek může po parenterálním podání způsobit anafylaktickou reakci po parenterálním podání. Pacienti, kterým nikdy dříve nebyl podán dextran a DMSO, mají být pečlivě sledováni během prvních minut infuze. **Interakce:** Vakcinace vakcínami se nedoporučuje alespoň 6 týdnů před začátkem lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Kymriah a do zotavení imunity po léčbě přípravkem Kymriah. **Těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem Kymriah je nutné ženám ve fertilním věku provést těhotenský test. Podávání přípravku Kymriah se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotenství po ukončení léčby přípravkem Kymriah má být diskutováno s ošetřujícím lékařem. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Kymriah má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možnému rozvoji neurologických nežádoucích účinků, včetně změněného duševního stavu nebo epileptických záchvatů, jsou pacienti, kteří dostávají přípravek Kymriah, vystaveni riziku změněného nebo sníženého vědomí nebo ztráty koordinace a musí se zdržet řízení nebo obsluhy těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů po dobu 8 týdnů po podání infuze. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce neznámého původu, virové infekce, bakteriální infekce, anemie, febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, hypogamaglobulinemie, snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypofosfatemie, bolest hlavy, encefalopatie, tachykardie, krvácení, hypertenze, arytmie, hypotenze, kašel, dyspnoe, hypoxie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, vyrážka, artralgie, muskuloskeletální bolest, akutní selhání ledvin, pyrexie, únava, otok, bolest, snížený počet lymfocytů, snížený počet leukocytů, snížená hladina hemoglobinu, snížený počet neutrofilů, snížený počet trombocytů, zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Časté: mykotické infekce, hemofagocytující lymfohistiocytóza, leukopenie, pancytopenie, koagulopatie, lymfopenie, reakce na infuzi, reakce štěpu proti hostiteli, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hyperglykemie, hyponatremie, hyperurikemie, hyperkalcemie, syndrom nádorového rozpadu, hyperkalemie, hyperfosfatemie, hypernatremie, hyperferitinemie, hypokalcemie, anxieta, delirium, poruchy spánku, závratě, periferní neuropatie, třes, motorická dysfunkce, epileptické záchvaty, poruchy řeči, neuralgie, zrakové postižení, srdeční selhání, srdeční zástava, fibrilace síní, trombóza, syndrom kapilárního úniku, orofaryngeální bolest, plicní edém, nazální kongesce, pleurální výpotek, tachypnoe, stomatitida, břišní distenze, sucho v ústech, ascites, hyperbilirubinemie, pruritus, erytém, hyperhidróza, noční pocení, bolest zad, myalgie, příznaky podobné chřipce, astenie, syndrom multiorgánové dysfunkce, zimnice, zvýšené hodnoty bilirubinu v krvi, snížená tělesná hmotnost, snížená hladina fibrinogenu v krvi, zvýšené hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru, zvýšená hladina D-dimerů, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, prodloužený protrombinový čas. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Přípravek uchovávejte a přepravujte při teplotě ≤ -120 °C, např. v nádobě pro kryogenní uchovávání v plynné fázi kapalného dusíku a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky. Po rozmrazení znovu nezmrazujte. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 1,2 × 10^8 – 6 × 10^8 buněk infuzní disperze (1 nebo více infuzních vaků (10 – 50 ml)) *Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* **Reg. číslo:** EU/1/18/1297/001. **Datum registrace:** 23.8.2018. **Datum poslední revize textu SPC:** 1.8.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Kymriah 1,2 × 10^8 – 6 × 10^8 buněk infuzní disperze. Souhrn údajů o léčivém přípravku, datum revize textu: 1. 8. 2024.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

CZ/FA-11260961/08/2024

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

GRADA®

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

Amgen s.r.o.
Novartis s.r.o.
Octapharma CZ, s.r.o.
Pfizer, spol. s r.o.
ROCHE s.r.o.
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Sysmex CZ s.r.o.

DĚTSKÁ HEMATOLOGIE

Lucie Šrámková
Jan Starý
Dagmar Pospíšilová
a kolektiv

GRADA Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude ***trestně stíháno.***
Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou ***bez souhlasu nositele práv zakázány****.*

doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D., prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.,
prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D., a kolektiv

Dětská hematologie

Editoři
doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Kolektiv autorů
MUDr. Petr Birke, doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D., MUDr. Michaela Čepelová, Ph.D., RNDr. Martina Divoká, Ph.D., doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D., MUDr. Renata Formánková, Ph.D., doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D., MUDr. Ivana Hadačová, doc. Mgr. Monika Horváthová, Ph.D., prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc., prof. MUDr. Jan Janota, Ph.D., Mgr. Magdalena Jelínková, doc. MUDr. Eva Karásková, Ph.D., MUDr. Edita Kabíčková, Ph.D., Mgr. Katarína Hlušičková Kapraľová, Ph.D., MUDr. Petra Keslová, Ph.D., Mgr. Lukáš Kolařík, Mgr. Pavla Kořalková, Ph.D., Mgr. Barbora Kráľová, MUDr. Barbora Ludíková, Ph.D., MUDr. Jan Máchal, MUDr. Pavel Mazánek, MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D., Mgr. Renáta Mojzíková, Ph.D., prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc., MUDr. Zbyněk Novák, prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D., prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc., MUDr. Petr Smíšek, prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., MUDr. Martina Suková, doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D., MUDr. Karel Švojgr, Ph.D., doc. MUDr. Jana Volejníková, Ph.D., MUDr. Tomáš Votava, Ph.D., MUDr. Ondřej Zapletal, Ph.D., MUDr. Ester Zápotocká, MUDr. Kateřina Zdráhalová

Recenzenti
prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.
Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.
Obrázky a fotografie dodali autoři. Obr. 8.1 překreslil Jiří Hlaváček.
Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 9840. publikaci
Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová
Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.
Sazba a zlom Lucie Koubová
Počet stran 508
1. vydání, Praha 2024
Vytiskla D.R.J. TISKÁRNA RESL, s.r.o., Příbram

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7706-6 (pdf)
ISBN 978-80-271-5143-1 (print)

Editoři

doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Kolektiv autorů

MUDr. Petr Birke
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Michaela Čepelová, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

RNDr. Martina Divoká, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.
Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

MUDr. Veronika Fiamoli, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Renata Formánková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Ivana Hadačová
Oddělení klinické hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

doc. Mgr. Monika Horváthová, Ph.D.
Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.
Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Jan Janota, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Mgr. Magdalena Jelínková
Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Edita Kabíčková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

doc. MUDr. Eva Karásková, Ph.D.
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Mgr. Katarína Hlušičková Kapraľová, Ph.D.
Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

MUDr. Petra Keslová, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Mgr. Lukáš Kolařík
Oddělení klinické hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Mgr. Pavla Kořalková, Ph.D.
Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Mgr. Barbora Kráľová
Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

MUDr. Barbora Ludíková, Ph.D.
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Jan Máchal
Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Pavel Mazánek
Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Mgr. Renáta Mojzíková, Ph.D.
Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.
Ústav patologické fyziologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

MUDr. Zbyněk Novák
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Petr Smíšek
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Martina Suková
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Karel Švojgr, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

doc. MUDr. Jana Volejníková, Ph.D.
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

MUDr. Tomáš Votava, Ph.D.
Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Ondřej Zapletal, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Ester Zápotocká
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Kateřina Zdráhalová
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Recenzenti

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.
Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Krvácivé epizody pod kontrolou – jednoduše a pohodlně[1]

Profylaktická léčba hemofilie A bez použití koagulačního faktoru.[2]

HEMLIBRA®
emicizumab

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

HEMLIBRA®
emicizumab

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, u pacientů s těžkou hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII < 1 %) bez inhibitoru faktoru VIII a u pacientů se středně těžkou hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII ≥ 1 % a ≤ 5 %) se závažným krvácivým fenotypem 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. Den před zahájením léčby přípravkem 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 od týdne 5 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 nesměšujte různé koncentrace roztoku Hemlibra (30 mg/ml a 150 mg/ml) v jedné injekční stříkačce. Nepodávejte objem větší než 2 ml na injekci. Přípravek Hemlibra je určen k dlouhodobé profylaktické léčbě. 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:** S emicizumabem nebyly provedeny žádné adekvátní ani dostatečně kontrolované studie interakcí. 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 souběžným 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:** Nejzávažnějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s přípravkem Hemlibra byly trombotická mikroangiopatie (TMA) a trombotické příhody včetně trombózy kavernózního splavu (CST) a trombóza povrchových žil s kožní nekrózou. Nejčastějšími nežádoucími 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 3 ml, Hemlibra s koncentrací 30 mg/ml obsahuje 12 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 30 mg emicizumabu v 1 ml injekčního roztoku. Injekční lahvička 3 ml, Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml obsahuje 60 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 105 mg emicizumabu v 0,7 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 150 mg emicizumabu v 1 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 300 mg emicizumabu ve 2 ml injekčního roztoku. Balení obsahuje vždy jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Neotevřené injekční lahvičky 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 registrace: 23.2.2018 **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 9.11.2023. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na https://www.sukl.cz, resp. https://www.roche.cz/cs/produkty-vpois/produkty-lekari.html**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek Hemlibra je v indikaci rutinní profylaxe krvácivých epizod u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII) s inhibitorem faktoru VIII a v indikaci rutinní profylaxe krvácivých epizod u pacientů s těžkou hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII < 1 %) bez inhibitoru faktoru VIII hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Léčivý přípravek zatím není hrazen u pacientů se středně těžkou hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII ≥ 1 % a ≤ 5 %) se závažným krvácivým fenotypem bez inhibitoru faktoru VIII.

Podmínky úhrady viz 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/.

Reference: 1. SKINNER, Mark W., Claude NÉGRIER, Ido PAZ-PRIEL, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia [online]. 2021, 27(5), 854-865 [cit. 2022-08-22]. ISSN 1351-8216. Dostupné z: doi:10.1111/hae.14363. **2.** Souhrn informací o přípravku HEMLIBRA.

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

M-CZ-00004311

Obsah

Předmluva 1

Kapitola I
Fyziologie a patofyziologie krvetvorby

1 Fyziologie a patofyziologie krvetvorby 5
1.1 Buňky v krvi a řízení jejich tvorby 5
1.2 Transkripční faktory a genová exprese v diferenciaci a funkční specializaci krevních buněk 6
1.3 Tkáně umožňující krvetvorbu 7
1.4 Prenatální hematopoeza 7
1.5 Postnatální hematopoeza 8
1.6 Kmenová krvetvorná buňka a progenitory pro vývojové větve hematopoezy 8
1.7 Myelopoeza a lymfopoeza 9

Kapitola II
Laboratorní vyšetření v hematologii

2 Laboratorní vyšetření v hematologii 23
2.1 Morfologická vyšetření 23
2.2 Hemokoagulační laboratorní vyšetření 33
2.3 Průtoková cytometrie 39
2.4 Molekulární genetika 48
3 Pediatrické normy hematologických parametrů 53
3.1 Doporučení ČHS ČLS JEP
Referenční meze krevního obrazu (KO), retikulocytů (RET), normoblastů (NRBC) a diferenciálního rozpočtu leukocytů (DIF) u dětí 53
3.2 Doporučená referenční rozmezí pro koagulační stanovení – děti + dospělí 56

Kapitola III
Onemocnění červené krevní řady

4 Anemie 63
4.1 Fyziologie erytropoezy a metabolizmu železa 63
4.2 Etiologie a diagnostika anemie u dětí 69
5 Sideropenická anemie (anemie z nedostatku železa) 79
5.1 Incidence a prevalence deficitu železa 80
5.2 Etiologie a patofyziologie 80
5.3 Klinický obraz 84
5.4 Diagnostika 85
5.5 Léčba 87
5.6 Sideroblastické (sideroblastové) anemie 90
6 Anemie při zánětu 93
6.1 Etiologie a patofyziologie 95
6.2 Klinické příznaky 98
6.3 Léčba 102
7 Makrocytární anemie, megaloblastické (megaloblastové) anemie 105
7.1 Etiopatogeneze 105

7.2 Klinické projevy . . . 107
7.3 Laboratorní vyšetření . . . 107
7.4 Léčba . . . 108
7.5 Prognóza . . . 108
8 Hemolytické anemie . . . 111
8.1 Patofyziologie hemolýzy . . . 111
8.2 Klinické příznaky . . . 111
8.3 Abnormality erytrocytární membrány . . . 112
8.4 Poruchy metabolizmu erytrocytů . . . 114
8.5 Autoimunitní hemolytická anemie, Evansův syndrom . . . 120
8.6 Paroxyzmální noční hemoglobinurie . . . 124
9 Hemoglobinopatie, methemoglobinemie . . . 131
9.1 Hemoglobinopatie: talasemie a strukturální hemoglobinové varianty . . . 131
9.2 Methemoglobinemie . . . 145
10 Erytrocytózy . . . 149
10.1 Etiologie . . . 149
10.2 Patofyziologie . . . 151
10.3 Klinický obraz . . . 154
10.4 Laboratorní vyšetření a diferenciální diagnostika . . . 155
10.5 Léčba . . . 158
10.6 Prognóza . . . 158
10.7 Erytrocytóza u novorozenců . . . 159
11 Tranzientní erytroblastopenie u dětí . . . 161
11.1 Definice . . . 161
11.2 Etiologie a patogeneze . . . 161
11.3 Klinické příznaky . . . 161
11.4 Laboratorní vyšetření . . . 161
11.5 Léčba a prognóza . . . 162

Kapitola IV
Poruchy bílé krevní řady
12 Leukocytóza, neutrofilie, eozinofilie, monocytóza, lymfocytóza . . . 165
12.1 Leukocytóza . . . 165
12.2 Neutrofilie . . . 165
12.3 Eozinofilie . . . 166
12.4 Monocytóza . . . 167
12.5 Lymfocytóza . . . 167
13 Leukopenie . . . 169
13.1 Neutropenie . . . 169
13.2 Lymfopenie . . . 181

Kapitola V
Poruchy hemostázy, krvácivé stavy . . . 185
14 Trombocytopenie a trombocytopatie . . . 187
14.1 Trombocytopenie . . . 187
14.2 Trombocytopatie . . . 210

15 Koagulopatie ... 215
15.1 Vývojová hemostáza ... 215
15.2 Vrozené poruchy krevního srážení ... 217
15.3 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace ... 224
15.4 Hemoragická nemoc novorozenců podmíněná nedostatkem vitaminu K ... 230
15.5 Život ohrožující krvácení ... 231
16 Krvácivé stavy z cévních příčin ... 237
16.1 Henochova–Schönleinova purpura ... 237
16.2 Alergická vaskulitida ... 237
16.3 Systémové vaskulitidy, vaskulitidy při revmatických onemocněních ... 238
16.4 Erythema nodosum ... 238
16.5 Hereditární hemoragická teleangiektazie ... 238
16.6 Vrozená onemocnění pojiva ... 239

Kapitola VI
Trombózy
17 Trombotické komplikace v pediatrii ... 243
17.1 Rizikové faktory spojené s VTE, trombofilie ... 243
17.2 Indikace k vyšetření vrozených trombofilních dispozic u dětí ... 247
17.3 Hormonální antikoncepce a trombofilie ... 248
17.4 Klinické symptomy ... 249
17.5 Diagnostika ... 250
17.6 Léčba hluboké žilní trombózy ... 251
17.7 Specifické situace v pediatrii ... 259
17.8 Tromboprofylaxe v dětském věku ... 261

Kapitola VII
Trombotická trombocytopenická purpura
18 Trombotická trombocytopenická purpura ... 267
18.1 Etiologie ... 267
18.2 Patofyziologie ... 267
18.3 Klinické příznaky ... 267
18.4 Vrozená (kongenitální) TTP ... 268
18.5 Získaná (imunitní) TTP ... 269
18.6 Terapie ... 270
18.7 Diferenciální diagnostika ... 271

Kapitola VIII
Selhání kostní dřeně
19 Získaná selhání kostní dřeně ... 275
19.1 Aplastická anemie ... 275
19.2 Tranzientní erytroblastopenie dětského věku ... 278
20 Vrozená selhání kostní dřeně ... 281
20.1 Vrozená selhání kostní dřeně s postižením všech tří krvetvorných linií ... 281
20.2 Selhání kostní dřeně s postižením jedné krvetvorné linie ... 288

Kapitola IX
Myelodysplastický syndrom
21 Myelodysplastický syndrom ... 299
21.1 Primární a sekundární MDS ... 299
21.2 Juvenilní myelomonocytární leukemie ... 306

Kapitola X
Leukemie
22 Akutní lymfoblastická leukemie ... 313
22.1 Etiopatogeneze ... 313
22.2 Detekce minimální reziduální nemoci ... 313
22.3 Klinický obraz ... 314
22.4 Diagnostika ... 315
22.5 Léčba ... 316
22.6 Prognóza ... 321
22.7 Prognóza pacientů s relapsem ALL ... 322
23 Akutní myeloidní leukemie ... 323
23.1 Etiopatogeneze ... 323
23.2 Klinické a laboratorní nálezy ... 324
23.3 Specializovaná diagnostika ... 325
23.4 Léčba ... 326
24 Chronická myeloidní leukemie ... 329
24.1 Klinické projevy ... 329
24.2 Vyšetření ... 330
24.3 Diferenciální diagnostika ... 333
24.4 Terapie ... 334
24.5 Prognóza ... 336
25 Myeloproliferativní onemocnění ... 337
25.1 Klinické projevy a nález ... 337
25.2 Léčba ... 339
25.3 Esenciální trombocytemie ... 340
25.4 Polycythaemia vera ... 341
25.5 Primární myelofibróza ... 342

Kapitola XI
Histiocytózy
26 Histiocytóza z Langerhansových buněk ... 347
26.1 Klasifikace ... 348
26.2 Diagnostika ... 349
26.3 Léčba ... 352
26.4 Závěr ... 354
27 Hemofagocytující lymfohistiocytóza ... 357
27.1 Patofyziologie ... 357
27.2 Klinické příznaky ... 360
27.3 Diagnostika ... 360
27.4 Laboratorní vyšetření ... 361

27.5 Diferenciální diagnostika . . . 362
27.6 Prognóza a léčba . . . 364
27.7 Klinické jednotky . . . 365
27.8 Shrnutí pro praxi . . . 370

Kapitola XII
Mastocytóza
28 Mastocytóza . . . 375
28.1 Etiopatogeneze . . . 375
28.2 Diagnostika . . . 376
28.3 Laboratorní vyšetření . . . 377
28.4 Léčba . . . 379
28.5 Prognóza . . . 379

Kapitola XIII
Lymfomy
29 Hodgkinův lymfom . . . 383
29.1 Etiologie a patogeneze . . . 383
29.2 Histologický obraz . . . 385
29.3 Klinické nálezy . . . 386
29.4 Diagnostika a staging . . . 386
29.5 Léčba . . . 387
29.6 Dispenzární péče . . . 390
30 Non-Hodgkinův lymfom . . . 393
30.1 Incidence, etiologie a patofyziologie . . . 393
30.2 Klasifikace NHL u dětí a dospívajících . . . 394
30.3 Klinické projevy . . . 395
30.4 Syndrom náhlého rozpadu nádoru . . . 398
30.5 Laboratorní a zobrazovací vyšetření . . . 399
30.6 Léčba . . . 401
30.7 Prognóza . . . 405

Kapitola XIV
Transplantace kmenových buněk krvetvorby
31 Transplantace kmenových buněk krvetvorby u hematologických onemocnění . . . 411
31.1 Hledání dárce . . . 412
31.2 Indikace k transplantaci u maligních onemocnění krvetvorby . . . 412
31.3 Indikace k transplantaci u nemaligních onemocnění krvetvorby nebo imunity . . . 414
31.4 Průběh transplantace . . . 415
31.5 Prognóza dětí po alogenní transplantaci . . . 416
31.6 Souhrn pro klinickou praxi . . . 416

Kapitola XV
Paliativní péče
32 Dětská paliativní péče v hematoonkologii . . . 421
32.1 Co je dětská paliativní péče a komu je určena . . . 421
32.2 Kontrola symptomů u dětí v paliativní péči . . . 422

32.3 Bolest . . . 422
32.4 Dušnost . . . 424
32.5 Komunikace s dítětem o smrti . . . 425

Kapitola XVI
Očkování
33 Očkování u hematologických pacientů . . . 431
33.1 Obecná doporučení . . . 431
33.2 Očkování netransplantovaných pacientů léčených pro hematologickou malignitu či jiná hematologická onemocnění . . . 432
33.3 Očkování pacientů po transplantaci krvetvorných buněk . . . 432
33.4 Bezpečnost používaných vakcín u hematologických a transplantovaných pacientů . . . 432
33.5 Očkování rodinných příslušníků a personálu zdravotnického zařízení . . . 432
33.6 Závěr . . . 434

Kapitola XVII
Hematologická onemocnění v novorozeneckém věku
34 Anemie v novorozeneckém věku (anemie z nezralosti) . . . 439
34.1 Diagnostika a diferenciální diagnostika . . . 440
34.2 Prevence . . . 441
34.3 Terapie . . . 441
34.4 Prognóza . . . 443
35 Polycytemie u novorozence . . . 445
35.1 Klinické a laboratorní příznaky polycytemie . . . 445
35.2 Příčiny polycytemie . . . 445
35.3 Diagnostika polycytemie . . . 446
35.4 Screening polycytemie . . . 446
35.5 Diferenciální diagnostika . . . 446
35.6 Terapie . . . 446
36 Trombocytopenie u novorozenců . . . 449
36.1 Klinický obraz . . . 449
36.2 Diagnostika . . . 449
36.3 Terapie . . . 451
36.4 Prenatální a porodnický management . . . 451

Kapitola XVIII
Diferenciální diagnostika splenomegalie, zvětšené lymfatické uzliny (včetně ALPS)
37 Vyšetření dítěte se splenomegalií . . . 455
38 Uzlinový syndrom u dětí . . . 459
38.1 Vyšetření pacienta s přetrvávající lymfadenopatií nejasné etiologie . . . 460
38.2 Indikace k exstirpaci a k histologickému vyšetření zvětšené uzliny . . . 460

Kapitola XIX
Hematologické projevy u jiných onemocnění
39 Hematologické projevy u jiných onemocnění . . . 463
39.1 Gastrointestinální trakt a výživa . . . 463
39.2 Játra . . . 463

39.3 Ledviny 464
39.4 Srdce 465
39.5 Plíce 465
39.6 Žlázy s vnitřní sekrecí 465
39.7 Kůže 466
39.8 Revmatická onemocnění 466
39.9 Kawasakiho nemoc 466
39.10 Infekce 467
39.11 Anemie chronických chorob 468
39.12 Poruchy příjmu potravy 468
39.13 Polékové změny 468
39.14 Gaucherova choroba 468
39.15 Wilsonova choroba 468

Zkratky 471
Souhrn 481
Rejstřík 483

Pfizer

Předmluva

Od vydání dosud jediné české monografie Dětská hematologie uplynulo v roce 2024 dlouhých 67 let. Trio tehdejších autorů Otto Hrodek, Jiří Janele a Miroslav Mitera zmiňuje v úvodu k monografii z roku 1957 vznik nového oboru dětská hematologie, který se částečně oddělil jak od pediatrie, tak od hematologie dospělých. Některé krevní choroby se vyskytují pouze v dětství, jiné naopak v této věkové kategorii zcela chybí nebo mají odlišnou biologii a prognózu ve srovnání se stejně se nazývajícím onemocněním dospělých. Padesátá léta minulého století, ve kterých byla zakladateli oboru dětská hematologie v České republice profesorem Hrodkem a docentem Janelem napsána první monografie, přinesla pokrok v morfologické a imunohistochemické diagnostice krevních onemocnění i v rozšiřujícím se portfoliu koagulačních vyšetření. Léčebné možnosti závažných krevních onemocnění byly u dětí omezené. Aplastická anemie se léčila transfuzemi krve, kortikoidy prodlužovaly intervaly nezbytných převodů. Vyléčení dosažením spontánní regenerace krvetvorby bylo výjimečné. U dětí s akutní lymfoblastickou leukemií byla již používána první objevená cytostatika, metotrexát a merkaptopurin i kortikoidy, vedoucí k transientním remisím, vyléčení prvních pacientů bylo ještě více než dekádu vzdálené. Prognóza nehodgkinských lymfomů (nazývaných lymfosarkomy a retotelosarkomy) byla „naprosto infaustní". V léčbě hemofilie „měly v období krvácení vedle úplného klidu na lůžku největší význam převody čerstvé krve a čerstvé nebo čerstvě zmražené či lyofilizované plazmy". Recidivující krvácení do kloubů zanechávalo těžké kloubní deformity vedoucí k invaliditě.

Co se za více než půl století od napsání první monografie v dětské hematologii změnilo? K mikroskopu a základním koagulačním vyšetřením přibyly počítače krvinek, generující řadu detailních informací o jednotlivých krevních elementech, automatizace zrychlila a rozšířila diagnostiku koagulačních poruch, metody imunofenotypizace, nádorové cytogenetiky a molekulární biologie detailně klasifikují nádorová onemocnění, detekují minimální reziduální nemoc, podle jejíž výše se řídí individuální léčebný postup, diagnostikují známá vrozená onemocnění a nacházejí nové varianty genů spojených s rozvojem krevních onemocnění či predisponujících ke vzniku krevních malignit. Portfolio nových léků se stále rozšiřuje. Cytostatika jsou v léčbě nádorů doplňována i nahrazována monoklonálními protilátkami a léky cíleně zasahujícími změněné buněčné dráhy. Transplantace krvetvorných buněk se stala rutinní, i když nadále velmi náročnou metodou léčby selhání kostní dřeně a leukemií, u kterých se uplatňuje i genová léčba. Děti s aplastickou anemií a akutní lymfoblastickou leukemií mají více než 90% šanci na úplné vyléčení. Šance na vyléčení dětí s nehodgkinskými lymfomy přesahuje 80 %, u pacientů s Hodgkinovými lymfomy se při příznivé reakci na iniciální chemoterapii opouští radioterapie s cílem snížit pozdní následky. Hemofilici prožívají stejné dětství jako zdravé děti, sportují, nemocnici navštěvují pouze k ambulantním kontrolám. Časně zahájená profylaktická léčba moderními rekombinantními faktory a monoklo-

nálními protilátkami je prevencí krvácení a změnila jejich životy.

Profesor Hrodek založil v roce 1985 pracovní skupinu dětské hematologie České republiky, která zavedla jednotné diagnostické a léčebné přístupy k vybraným onemocněním a setkává se na pravidelných seminářích a výročních konferencích. Předkládaná monografie je společným dílem kolektivu autorů z pracovišť v Praze, Olomouci, Brně a Plzni. Stejně jako autoři první monografie doufáme, že dáme studentům a pediatrům v praxi vodítko pro jejich práci a pro další rozvoj dětské hematologie.

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK
a FN Motol, Praha
Praha, květen 2024

Kapitola I

Fyziologie a patofyziologie krvetvorby

1 Fyziologie a patofyziologie krvetvorby

Emanuel Nečas

Hematopoeza (krvetvorba) je výsledkem činnosti krvetvorné tkáně, která stále obnovuje své buněčné složení. Stálá je jen populace kmenových buněk a podpůrné stroma.

Krev představuje „tekutý" orgán, který plní řadu funkcí. Propojuje vzájemně všechny části těla a zároveň prostřednictvím plic, trávicího ústrojí, ledvin a kůže je spojuje i se zevním prostředím. Mezi základní funkce buněčné části krve patří transport krevních plynů, účast na funkcích imunitního systému, udržování tekutosti krve a integrity cévního systému. Tyto funkce krve jsou závislé na činnosti cirkulačního aparátu. Při udržování tekutosti krve a integrity cévního systému má důležitou úlohu krevní plazma a játra, která jsou zdrojem většiny jejích proteinů.

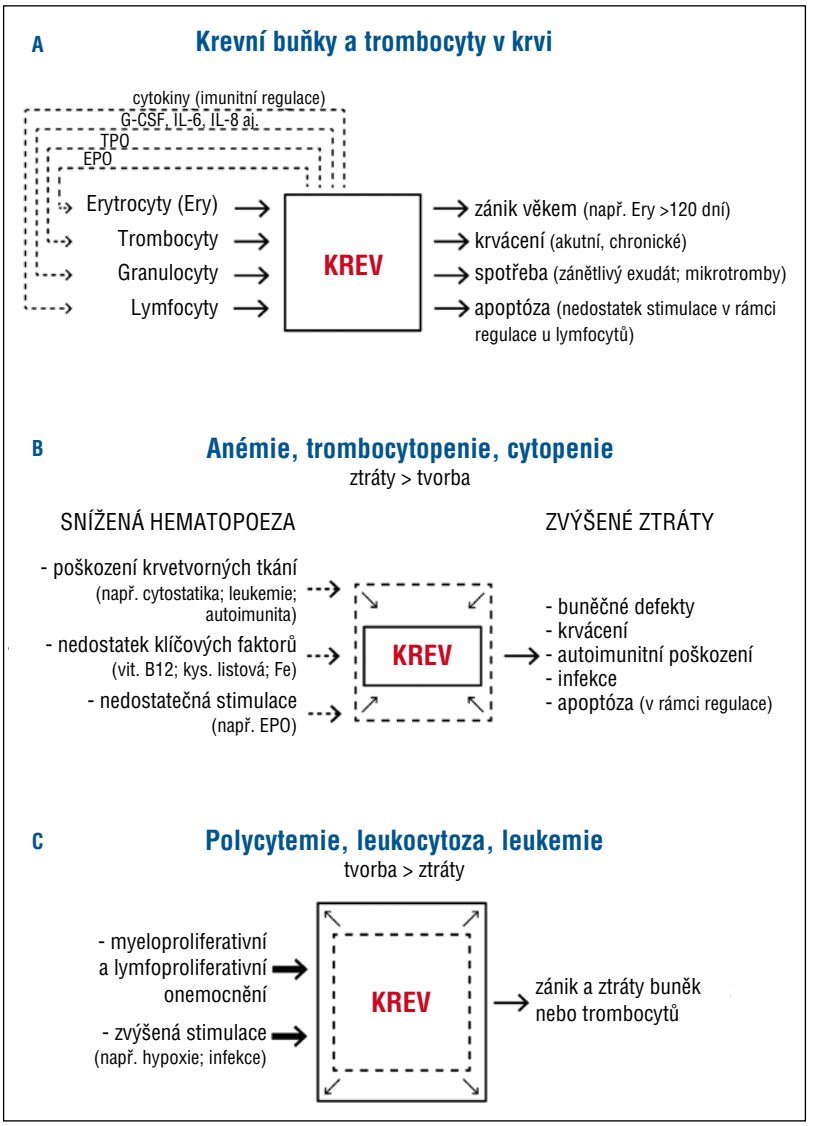
Poruchy funkce krve spočívají v nedostatku nebo nadbytku krevních buněk a proteinů plazmy nebo v jejich nedostatečné funkci. Příčinou jsou buď vrozené patologie, většinou geneticky podmíněné, nebo získaná onemocnění, ta buď v důsledku somatických mutací, nebo z jiných příčin, často pak jako sekundární důsledky jiných onemocnění. Protože je hematopoeza zdrojem buněk imunitního systému, jsou hematologická onemocnění úzce propojena s poruchami imunitních funkcí.

1.1 Buňky v krvi a řízení jejich tvorby

Počet krevních buněk a trombocytů v krvi je výsledkem rovnováhy mezi jejich zánikem a tvorbou (obr. 1.1A). U granulocytů a lymfocytů mohou změny počtu buněk v krvi způsobit také přesuny buněk mezi krví a jinými orgány. Regulace počtu krevních buněk se uskutečňuje zpětnovazebnými mechanizmy, které upravují jejich tvorbu. Nepoměr mezi zánikem a ztrátami krevních buněk a jejich tvorbou působí buď snížení jejich počtu, anemii, trombocytopenii a jiné cytopenie (obr. 1.1B), nebo zvýšení jejich počtu, polycytemii, trombocytemii či leukocytózu (obr. 1.1C). Zvýšený zánik a ztráty krevních buněk mohou být kompenzovány jejich zvýšenou tvorbou. Při chronických poruchách se tím většinou nastavuje nový rovnovážný stav, který je však náchylnější k narušení.

Tvorba krevních buněk je řízena jednak na úrovni mikroprostředí krvetvorných tkání, prostřednictvím cytokinů a chemokinů, a jednak systémově působícími faktory s vlastnostmi endokrinní regulace. Dobře je známa regulace erytropoezy hormonem erytropoetinem v závislosti na zásobení tkání kyslíkem a částečně regulace tvorby trombocytů hormonem trombopoetinem v závislosti na jejich počtu. Tvorba granulocytů a monocytů je řízena růstovými faktory – G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů, granulocyte colony stimulating factor) a GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, granulocyte-macrophage colony stimulating factor) a M-CSF (faktor stimulující kolonie makrofágů, macrophage colony stimulating factor) a cytokiny v souvislosti se zánětem. Udržování počtu lymfocytů, jejich různých druhů, je nejméně známé a uskutečňuje se v rámci imunitních reakcí.

Krevní a krvetvorné buňky mají morfologické charakteristiky, pomocí kterých je lze rozlišit v mikroskopických nátěrech a preparátech. Jejich rozlišení a charakterizaci významně rozšiřuje průtoková cytometrie.

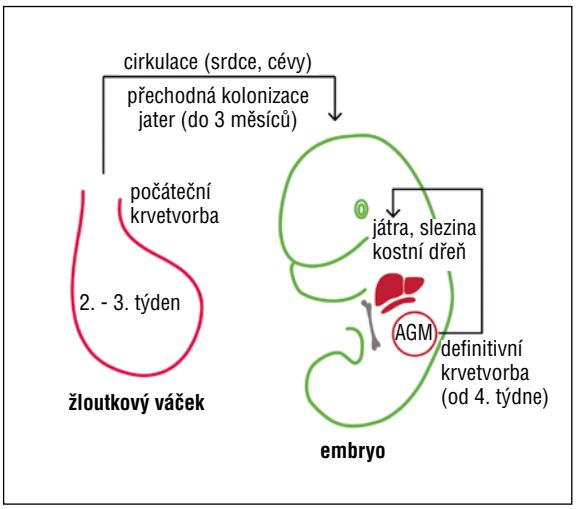


Obr. 1.1 Buňky a trombocyty v krvi
(na návrh autora graficky zpracovala Mgr. Kateřina Faltusová, Ph.D.)
EPO – erytropoetin; G-CSF – granulocytární kolonie stimulující faktor, granulocyte colony stimulating factor; IL – interleukin; TPO – trombopoetin

1.2 Transkripční faktory a genová exprese v diferenciaci a funkční specializaci krevních buněk

Tvorba krevních buněk spočívá v proliferaci, diferenciaci a funkční maturaci buněk. Tyto děje jsou výsledkem řízení exprese genů transkripčními faktory, specifickými proteiny, které spolu s dalšími proteiny a stavem chromatinu aktivují nebo tlumí specifické geny, jejichž produkty ovlivňují proliferaci, diferenciaci a maturaci progenitorů a prekurzorů krevních buněk. Transkripční faktory udržují i stav plně diferencovaných jaderných krevních

buněk a řídí jejich funkci v imunitních dějích a při hojení tkáňových poškození. Specifické transkripční faktory působí v různých fázích vzniku krevních buněk, přičemž záleží jak na jejich množství, vzájemném poměru i na trvání jejich působení. Zásadní význam působení transkripčních faktorů na stav jaderné buňky je demonstrován možností změny zralého lymfocytu v makrofág manipulací jeho transkripčních faktorů. Mutace genů, které kódují transkripční faktory významné pro proliferaci, diferenciaci a maturaci krevních buněk, jsou etiologickým a patogenetickým mechanizmem řady hematologických nemocí, především nemocí onkohematologických.



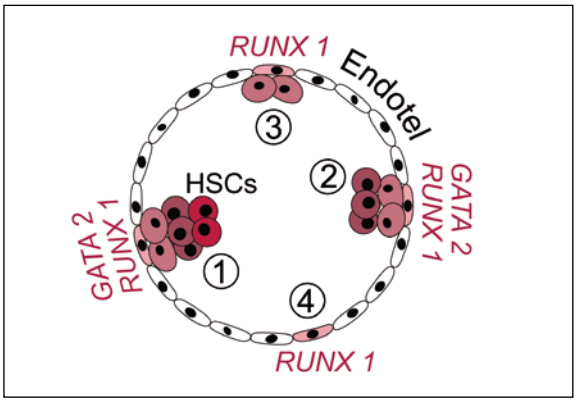
Obr. 1.2 Embryonální a fetální hematopoeza
(na návrh autora graficky zpracovala Mgr. Kateřina Faltusová, Ph.D.)
AGM – aorta-gonad-mesonephros

1.3 Tkáně umožňující krvetvorbu

Vznik krvetvorby, její orgánová distribuce během embryonálního, fetálního a postnatálního vývoje, jsou určovány tkáňovým mikroprostředím (stroma), které umožňuje kolonizaci kmenovými buňkami, podporuje a řídí jejich populaci, a umožňuje jejich diferenciaci a tvorbu krevních buněk, jakož i jejich přestup do krve. Vztah vlastní krvetvorby a stromatu krvetvorných tkání je specifický pro jednotlivý druh buněk a je oboustranný. Jeho současná znalost je omezena na znalost některých klíčových růstových faktorů a buněčných signalizací. Názorným příkladem vztahu stromatu a hematopoezy je embryonální a fetální krvetvorba a patologická krvetvorba extramedulární.

1.4 Prenatální hematopoeza

V embryu se krvetvorba vyvíjí paralelně s vývojem cévního a cirkulačního systému (obr. 1.2). První krevní buňky vznikají extra-embryonálně ve žloutkovém váčku v třetím týdnu vývoje embrya z mezodermu. Zdrojové buňky mohou mít hematogenní i vaskulogenní potenciál a představovat hemangioblasty. Prvními krevními buňkami jsou jaderné erytrocyty, v podstatě erytroblasty, obsahující embryonální hemoglobiny s vysokou afinitou ke kyslíku. Prvotní krvetvorba je také zdrojem makrofágů, potřebných pro remodelaci vznikajících tkání, a také trombocytů, potřebných k udržení integrity cévního systému. V tomto vývojovém období jsou zdrojem erytrocytů, megakaryocytů, monocytů/makrofágů a granulocytů buňky, které se diferencují z endotelu cév ve žloutkovém váčku. Krvetvorba ve žloutkovém váčku je přechodná, prostřednictvím cirkulace se rozšíří do embrya, zárodku jater, kde je zdrojem krevních buněk do třetího vývojového měsíce. Krvetvorba pocházející ze žloutkového váčku se označuje jako **krvetvorba embryonální**, též primitivní, oproti **krvetvorbě definitivní**, která vzniká nezávisle ve čtvrtém vývojovém týdnu v části embrya označované jako aorta-gonad-mesonephros (AGM). V oblasti AGM vzniknou prekurzory hematopoetických kmenových buněk z některých buněk endotelu aorty v důsledku aktivace genů, které jsou zdrojem specifických transkripčních faktorů, např. RUNX1. Tyto prekurzory se diferencují v buňky kmenové (hematopoie-



Obr. 1.3 Vznik hematopoetických kmenových buněk definitivní hematopoezy diferenciací buněk endotelu aorty v oblasti AGM embrya (na návrh autora graficky zpracovala Mgr. Kateřina Faltusová, Ph.D.)
Runx1, Gata 2 – geny pro transkripční faktory; 1–4 – klony kmenových buněk. AGM – aorta-gonad-mesonephros; HSCs – krvetvorné kmenové buňky, hematopoietic stem cells

tic stem cells, HSC), které budou zdrojem krevních buněk ve fetu a postnatálně během celého života. V krátkém vývojovém období vznikne paralelně několik klonů kmenových buněk (obr. 1.3), které kolonizují fetální játra, slezinu a thymus. V těchto orgánech jsou HSC zdrojem různých krevních buněk, přičemž udržují a zvětšují i svoje vlastní populace. Schopnost udržovat vlastní populaci při současné produkci diferencovaných buněk umožňuje dlouhodobou krvetvornou funkci těchto buněčných klonů během fetálního vývoje a následně i v celém postnatálním životě.

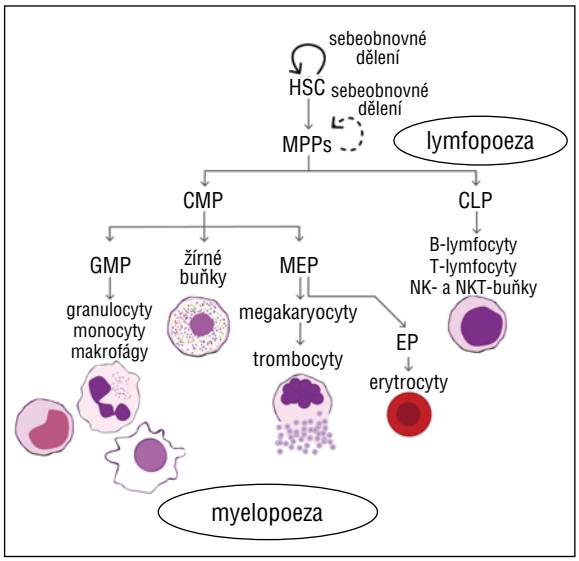
Ve třetím vývojovém měsíci se krvetvorba z fetálních jater a sleziny rozšíří i do dutin kostí v podobě kostní dřeně. Ve zralém novorozenci je zcela převažujícím zdrojem krevních buněk kostní dřeň a thymus. Erytrocyty ještě obsahují až 70 % fetálního hemoglobinu F s globinovými podjednotkami α, γ. V krvi je více nezralých forem granulocytů se sníženou výbavou cytoplazmatických granul oproti pozdějším životním obdobím a jsou přítomny i nezralé prekurzory granulocytů. Lymfocyty T i B jsou převážně naivní s individuálně specifickým receptorem T-buněk (T cell receptor, TCR) a receptorem B-buněk (B cell receptor, BCR). Většina těchto lymfocytů neprodělala klonální expanzi vyvolanou rozpoznáním cizorodého antigenu.

1.5 Postnatální hematopoeza

Tvorba krevních buněk je výsledkem proliferace a diferenciace buněk v několika stále se udržujících buněčných klonech v kostní dřeni. Tyto klony lze zjednodušeně považovat za rovnocenné: všechny produkují jak krevní buňky myeloidní (erytrocyty, granulocyty, makrofágy, megakaryocyty), tak i různé druhy buněk lymfoidních. Normální krvetvorba má proto **polyklonální charakter**. Rovnocennost krvetvorných klonů může být narušena dominancí některého klonu, který se stane převažujícím zdrojem krevních buněk. Typickým příkladem je nádorová krvetvorba, při které vznikne patologický buněčný klon, odvozený od nádorově změněné (mutované) buňky. Dominantní klon produkuje buňky paralelně s produkcí buněk z klonů normálních, avšak ve větším množství. Nádorová krvetvorba je, na rozdíl od normální krvetvorby, ve většině případů **monoklonální**. Nádorový klon potlačuje tvorbu krevních buněk z klonů normálních, ale neničí HSC. Po potlačení patologického klonu se proto může obnovit polyklonální krvetvorba.

1.6 Kmenová krvetvorná buňka a progenitory pro vývojové větve hematopoezy

Kmenové buňky jsou vývojově multipotentní schopné konečné diferenciace do kteréhokoliv druhu krevních buněk a tkáňových makrofágů. Jejich vývojový potenciál zahrnuje jak myelopoezu (tvorbu erytrocytů, granulocytů, monocytů, trombocytů), tak i lymfopoezu, tvorbu různých typů lymfocytů (obr. 1.4). Kmenové buňky současně udržují svoji vlastní populaci sebereprodukčním dělením bez diferenciace. Schopnost sebereprodukce HSC (bez diferenciace) je podstatou velké regenerač-



Obr. 1.4 Myelopoeza a lymfopoeza
(na návrh autora graficky zpracovala Mgr. Kateřina Faltusová, Ph.D.)
CLP – společný progenitor lymfoidních buněk, common lymphoid progenitor; CMP – společný progenitor myeloidních buněk, common myeloid progenitor; GMP – granulocyto-makrofágový progenitor; HSC – krvetvorná kmenová buňka, hematopoietic stem cells; MEP – megakaryocyto-erytroidní progenitor; MPP – multipotentní progenitor

ní schopnosti krvetvorné tkáně a možnosti její transplantace. Kmenové buňky však nejsou zcela stejné z hlediska produkovaných druhů krevních buněk. Vedle HSC, které stejně vytváří myeloidní a lymfoidní buňky, jsou i HSC, které jsou převážně zdrojem buněk myeloidních nebo lymfoidních. Vývojový potenciál HSC může být i užší – pro dva druhy krevních buněk nebo jen jeden.

Progenitory mají buď vývojový potenciál multipotentní, nebo specifický pro určitý druh krevních buněk, ale nejsou schopny časově neomezené sebereprodukce. Po transplantaci mohou být zdrojem krevních buněk jen po omezenou dobu na rozdíl od HSC, které podporují krvetvorbu dlouhodobě.

1.7 Myelopoeza a lymfopoeza

Myelopoeza a lymfopoeza jsou dvě větve hematopoezy oddělené po diferenciaci jejich progenitorů, kterému však předchází progenitory, které nejsou zcela vyhraněné a až vzájemná koncentrace určitých transkripčních faktorů a délka jejich působení nasměrují buňku do lymfoidní nebo myeloidní vývojové větve.

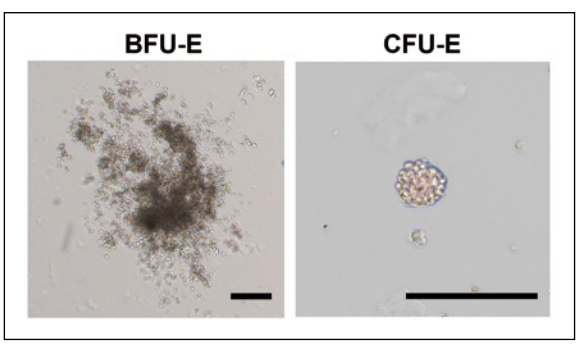
1.7.1 Myelopoeza

Myelopoeza zahrnuje tvorbu erytrocytů, trombocytů, granulocytů, monocytů / makrofágů / dendritických buněk a žírných buněk.

Erytropoeza a funkce erytrocytů

Tvorba červených krvinek (erytropoeza) je dominantní část hematopoezy. Erytropoeza produkuje asi 2 miliony erytrocytů každou sekundu, 20 ml erytromasy každý den. Erytrocyty jsou bezjaderné buňky prakticky vyplněné hemoglobinem. Během 120 dní přítomnosti v krvi projdou asi 200 000krát kapilárami, přičemž jsou mechanicky deformovány. Membrána erytrocytů je zpevněná spektrinem a jeho vazbou na cytoskelet. Erytropoeza je spojena se syntézou asi 6 gramů hemoglobinu během jednoho dne, která potřebuje asi 20 mg železa. Erytropoeza může být krátkodobě, ale i dlouhodobě několikanásobně zvýšená.

Zdrojem erytrocytů jsou buňky s bipotentním vývojovým potenciálem označované jako MEP (me-



Obr. 1.5 Kolonie (klony) erytroidních buněk z progenitoru BFU-E a progenitoru CFU-E
(mikrofotografie zhotovil Ing. Tomáš Heizer z kultivovaných buněk myší kostní dřeně; úsečka ukazuje 0,1 mm)
BFU-E – burst forming unit-erythroid; CFU-E – colony forming unit-erythroid

gakaryocyto-erytroidní progenitory), které se diferencují v unipotentní erytroidní progenitory BFU-E (burst forming unit-erythroid) a následně CFU-E (colony forming unit-erythroid) (obr. 1.5). CFU-E se již vývojově překrývají s proerytroblasty. Erytroidní vývojová řada zahrnuje:

HSC – MEP – BFU-E – CFU-E – proerytroblast – bazofilní erytroblast – polychromatofilní erytroblast – ortochromní erytroblast – retikulocyt – erytrocyt.

Buňky MEP jsou stimulovány růstovým faktorem SCF (stem cell factor), který je ligandem receptoru c-Kit. Zdrojem SCF je mikroprostředí krvetvorné tkáně, endotel krevních sinusoid, perisinusoidální buňky a osteoblasty. Mezi vývojovým stadiem BFU-E a CFU-E se na buňkách významně zvyšuje množství receptorů pro erytropoetin, a následně v proerytroblastech a bazofilních erytroblastech množství receptorů pro transferin. Hlavními transkripčními faktory, které řídí změny genové exprese podmiňující erytroidní diferenciaci, jsou GATA1, FOG1 (friend of GATA) a KLF1. V kostní dřeni je asi 25 % mikroskopicky rozpoznatelných jaderných prekurzorů erytrocytů, proerytroblastů až ortochromních erytroblastů.

Řízení erytropoezy erytropoetinem

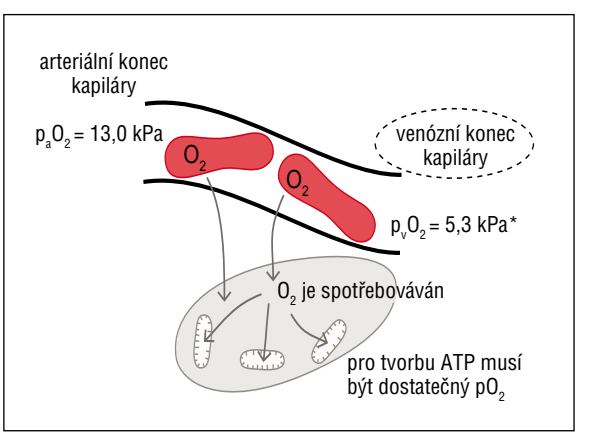
Erytropoeza je zcela závislá na erytropoetinu. Vytvoření neutralizačních protilátek proti erytropoetinu způsobí těžkou aplastickou anemii. Erytropoetin se váže na erytropoetinový receptor a nitrobuněčná signalizace využívá tyrozinkinázu JAK2 a transkripční faktory STAT 5 a STAT 3. Aktivována je i signalizace cestou PI3K/APT a RAS/MKK. Erytropoetin tím zvyšuje rezistenci buněk vůči apoptóze, zvyšuje buněčné dělení a podporuje erytroidní diferenciaci.

Regulace tvorby erytropoetinu tkáňovým obsahem kyslíku

Zdrojem erytropoetinu jsou prenatálně játra, v postnatálním životě pak ledviny (při značné hypoxii i hepatocyty), především intersticiální buňky podobné fibrocytům v oblasti stočené části proximálního tubulu v kůře ledviny. Zpětná resorpce velké části profiltrovaného natria v této části ledvinného tubulu je spojena s velkou spotřebou kyslíku. Výzkum řízení produkce erytropoetinu byl východiskem pro objev univerzálního mechanizmu, kterým buňky vnímají koncentraci („parciální tlak“) kyslíku v jejich cytoplazmě. Klíčovou úlohu mají specifické enzymy, prolylhydroxylázy, které v závislosti na koncentraci molekul kyslíku (O_2) hydroxylují protein HIF-1 nebo HIF-2 (hypoxia inducible factor 1/2). HIF jsou transkripční faktory, které po přestupu do buněčného jádra aktivují nebo utlumí několik desítek genů. Nedostatek kyslíku stabilizuje HIF tím, že nedochází k jeho hydroxylaci. Koncentrace HIF v cytoplazmě a buněčném jádře se proto při tkáňové hypoxii zvýší. V buňkách, ve kterých může být gen pro erytropoetin funkční, určuje koncentrace kyslíku v cytoplazmě jeho aktivitu především transkripčním faktorem HIF-2.

Funkce erytrocytu při transportu kyslíku z plic do tkání

Erytrocyty zvyšují schopnost krve přenášet kyslík asi 50krát oproti plazmě. Uvolňování kyslí-



Obr. 1.6 Erytrocyty udržují vysoký pO_2 na venózním konci kapiláry (na návrh autora graficky zpracovala Mgr. Kateřina Faltusová, Ph.D.)
* p_vO_2 je různý v závislosti na průtoku krve a intenzitě energetického metabolizmu tkáně

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy Dětská hematologie.
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.