

Žilní trombózy u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií

Cingrošová L.¹, Zdráhalová K.¹, Šrámková L.¹, Suková M.¹, Hadačová I.², Procházková D.³, Starý J.¹

¹Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Oddělení klinické hematologie, FN Motol, Praha

³Dětská klinika IPVZ, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

Souhrn

V letech 2005–2010 byla symptomatická žilní trombóza diagnostikována na našem pracovišti u 6 pacientů (3,9 %) z celkového počtu 154 dětí léčených pro akutní lymfoblastickou leukemii. Rozvoj žilní trombózy jsme ve 4 případech zaznamenali v indukci, 1x v reindukční fázi léčby a 1x po 4. bloku chemoterapie při léčbě relapsu. Ze 38 pacientů, u kterých byla indikována preventivní aplikace nízkomolekulárního heparinu, prodělali žilní trombózu 2 pacienti (5,3 %). U všech pacientů jsme v období rozvoje žilní trombózy dokumentovali kombinaci rizikových faktorů – centrální žilní katétr in situ, podávání L-asparaginázy a kortikoterapii. Význam geneticky podmíněných trombofilních stavů z hlediska rizika rozvoje žilní trombózy nebyl v našem souboru přesvědčivě prokázán. Naše data korespondují s literárními údaji o výskytu žilní trombózy a její incidenci typicky v indukční fázi léčby ALL.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukemie v dětském věku, hluboká žilní trombóza, trombofilní stav

Summary

Cingrošová L., Zdráhalová K., Šrámková L., Suková M., Hadačová I., Procházková D., Starý J.: Venous thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia

In 2005-2010, six patients (3.9%) out of total 154 children treated for acute lymphoblastic leukaemia developed symptomatic venous thrombosis. Venous thrombosis occurred in 4 cases during induction, once during re-induction and once after the 4th block of chemotherapy for ALL relapse. Out of the 38 patients who received preventive anticoagulant treatment, 2 (5.3%) developed venous thrombosis. In all cases of venous thrombosis, a combination of risk factors such as central venous line, corticosteroids and L-asparaginase was present. Inherited thrombogenic risk factors did not appear to represent relevant risk factors for venous thrombosis in this group of children with acute lymphoblastic leukaemia treated at our centre. Our data correspond to those relating to deep venous thrombosis cited in literature and their incidence is typical for the induction phase of ALL treatment.

Key words: acute lymphoblastic leukaemia in children, deep venous thrombosis, genetic risk factors of thrombosis

Transfuzní Hematol. dnes, 18, 2012, No. 1, p. 19–24.

Úvod

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je spojená s vysokým rizikem rozvoje žilní trombózy (VT) v dětském věku (1). Výskyt VT je podle literárních zdrojů popisován u 1–36 % dětských pacientů s ALL v závislosti na zařazení pouze symptomatických nebo i asymptomatických VT (2). Meta-analýza 17 prospektivních studií léčby ALL prokázala 5,2 % výskyt trombózy u 1752 hodnocených dětí (3). Mezi obecně uváděné rizikové faktory VT patří kombinace asparaginázy a kortikoidů v indukční a reindukční fázi léčby a řada dalších faktorů, např. centrální žilní katétr (CŽK), geneticky podmíněný trombofilní stav, imobilizace, sepe a další (1, 3, 4).

V analýze VT u pacientů na našem pracovišti jsme se zaměřili na výskyt rizikových faktorů jejího vzniku, četnost výskytu, časovou souvislost vzniku VT s konkrétní fází léčby ALL a na preventivní efekt aplikace nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Současně jsme podrobně monitorovali geneticky podmíněné trombofilní stavy.

Soubor vyšetřených a metodika

Na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol jsme v období 2005–2010 léčili 154 pacientů pro ALL. Jednalo se o 88 chlapců a 66 dívek. V tomto šestiletém období byla u výše uvedeného počtu pacientů celkem 172x stanovena diagnóza ALL – ve 139 případech se jednalo o léčbu primární ALL, 24x jsme léčili první relaps ALL, 8x byl léčen druhý případně další relaps ALL a léčili jsme jednu pacientku se sekundární ALL. Celkem v daném období proběhlo 170 ALL terapií, u dvou pacientů se třetím relapsem ALL nebyla chemoterapie s kurativním záměrem zahájena.

Celkem 61 pacientů v primární léčbě pro ALL bylo léčeno protokolem ALL IC-BFM 2002. U dvou pacientů s diagnózou kojenecké ALL byla terapie vedena podle protokolu Interfant 99, u dalších deseti pacientů s kojeneckou leukémií podle protokolu Interfant 06. Od listopadu 2007 byla terapie nekojenecké ALL vedena podle léčebného protokolu ALL BFM 2000 Interim a to u 63 pacientů. Tři pacienti s Ph pozitivní ALL pokračovali po in-

dukční fázi léčby schéma protokolu EsPhALL s imatinibem. Indukce podle ALL IC-BFM 2002 i ALL BFM 2000 Interim a EsPhALL zahrnovala prednizonovou předfázi den 1–7 a poté pokračování prednizonu v dávce 60 mg/m² do dne 28 s následným vysazováním kortikoidů až do dne 37. V případě protokolu ALL BFM 2000 Interim byl u pacientů standardního a středního rizika po prednizonové předfázi jako kortikoid používán dexametazon v dávce 10 mg/m² (17 pacientů).

Součástí 1. fáze protokolu I bylo také osm podání *E. coli* L-asparaginázy v dávce 5000 U/m², dále vinkristin 4 x 1,5 mg/m² a daunorubicin 2–4x 30 mg/m² v závislosti na protokolu a stupni rizika. Pozdní intenzifikaci léčby (protokol II nebo 2–3x Protokol III) absolvovaly děti přibližně 6 měsíců od diagnózy. 1. fáze protokolu II obsahuje dexametazon v dávce 10 mg/m² po dobu 21 dní s následným postupným vysazením během 9 dnů. *E. coli* asparagináza byla podána 4x v dávce 10 000 U/m², vinkristin 4 x 1,5 mg/m² a adriamycin 4 x 30 mg/m². 1. fáze Protokolu III se skládala ze 14 dní dexametazonu 10 mg/m² s následným 9denním vysazováním, dále dostávali pacienti 4x asparaginázu 10 000 U/m², vinkristin 2 x 1,5 mg/m² a doxorubicin (adriamycin) 2 x 30 mg/m². Pacienty s prvním relapsem onemocnění jsme léčili podle protokolu ALL REZ BFM 2002. Léčba dětí s druhým, případně třetím relapsem ALL se lišila s přihlédnutím k individuální toleranci předchozí cytostatické léčby a časnosti relapsu – zpravidla jsme zahajovali léčbu podle protokolu ALL REZ BFM 2002 a dle odpovědi jsme ji intenzifikovali podáním bloku FLA (fludarabin 5 x 30 mg/m², cytosinarabinosid 5 x 2 g/m²) nebo DxFLA (daunoxome 3 x 60 mg/m², fludarabin 5 x 30 mg/m², cytosinarabinosid 5 x 2 g/m²) ve snaze dosáhnout remise a dovést pacienta k transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Pacientka, která rozvinula sekundární ALL po onkologické léčbě akutní myeloidní leukemie, absolvovala terapii podle protokolu ALL IC-BFM 2002, HR rameno.

V letech 2005–2008 byl u všech pacientů s nově diagnostikovanou ALL součástí vstupního vyšetření screening na přítomnost geneticky podmíněných trombofilních stavů – Leidenská mutace, mutace protrombinového genu (stanovení pomocí RQ-PCR a následně analýzy křivek tání, používané detekční kity firmy Roche, prováděno na přístroji LightCycler firmy Roche), u pacientů nově diagnostikovaných v roce 2005 jsme vyšetřovali také MTHFR 677 a MTHFR 1298 (stanovení pomocí PCR a následně metodou RFLP). Stanovili jsme rovněž hladinu homocysteinu (CMIA) a lipoproteinu (a) (nephelometrie) a aktivitu antitrombinu (AT) (chromogenní metoda, BIOPHEN AT, F. Hyphen), proteinu C (chromogenní metoda, BIOPHEN Protein C F. Hyphen) a proteinu S (LIA metoda, COAMATIC Protein S-Free, F. Chromogenix). Za rizikové z hlediska rozvoje VT byly považovány vstupní hodnoty proteinu C pod 65 % a proteinu S pod 50 % normy pro daný věk, hodnota homocysteinu nad 50 μmol/l a lipoproteinu (a) nad 1000 mg/l. Snížené hladiny proteinu C a S a antitrombinu a zvýšené hodnoty homocysteinu a lipoproteinu (a) jsme kontrolovali s časov

vým odstupem v průběhu další léčby. Za vrozené rizikové faktory jsme považovali mutaci faktoru V (Leidenskou mutaci G1691A) nebo faktoru II (mutaci protrombinového genu G20210A) v heterozygotní nebo homozygotní konstituci. Dále mutaci MTHFR 677 v homozygotní konstituci, nebo MTHFR 677 i 1298 – obě v konstituci heterozygotní. Vzhledem k tomu, že MTHFR polymorfismus přestal být pokládán za trombofilní stav, ukončili jsme od roku 2006 screening mutací MTHFR a vyšetřovali je pouze u pacientů s vysokou hladinou homocysteinu.

Pacientům se zvýšeným rizikem VT byl v rizikových fázích léčby aplikován LMWH v preventivní dávce při současné monitoraci hodnot antiXa s cílovou hodnotou antiXa 0,2–0,4 U/ml, nadroparin v jedné denní dávce 100 IU/kg/24 hod s.c., s následnou úpravou dávky podle hodnoty antiXa. Za rizikové fáze léčby z hlediska žilních trombóz jsme považovali současnou léčbu kortikoidy a L-asparaginázou, sepsi, event. febrilní neutropenii a operační výkony včetně zavedení CŽK. V případě zavedení dlouhodobého tunelizovaného CŽK, jeho typ (Porth nebo Hickmann/Broviac) byl volen s ohledem na typ resp. očekávanou intenzitu léčby. Převahu katétrů představovaly porty, způsob a cesta zavedení byla otázkou operujícího dětského kardiochirurga. V případě preventivního podávání LMWH byla první dávka podávána pooperačně a další dávka následující den.

V případě koagulopatie s prodlouženým APTT (více než dvojnásobek normální hodnoty), Quick pod 50 % a hladinou fibrinogenu pod 1 g/l (obvykle stav vzniklý po nebo na léčbě L-asparaginázou) jsme deficit faktorů řešili substitucí mraženou plazmou v dávce 10–15 ml/kg. Hladiny AT pod 60 % jsme substituovali podle vzorce (120 % – aktuální hodnota AT) hmotnost pacienta / 2.

Od roku 2009 nebyl vstupní laboratorní screening vrozených trombofilních stavů prováděn – v identifikaci rizika rozvoje VT jsme se zaměřili především na podrobnou rodinnou a osobní anamnézu. Při anamnestickém údaji o výskytu VT v rodině nebo v případě konkrétního podezření na VT byli pacienti podrobně laboratorně vyšetřeni.

U všech ostatních pacientů se zavedeným CŽK byl za hospitalizace podáván kontinuálně nefrakcionovaný heparin v dávce 125 j/kg/den, byl-li pacient na infuzní terapii (5), s cílem zachovat dobrou průchodnost katétru a zabránit kompletní i částečné okluzi CŽK. Po dobu ambulantní léčby se CŽK proplachoval nejméně 2x týdně v případě CŽK typu Hickman nebo Broviac a v intervalech maximálně 3 týdny v případě použití typu Porth, vždy heparinovým roztokem (1400 j. heparinu v 7 ml fyziologického roztoku).

Mezi nejčastější příčiny podezření na VT patřila neprůchodnost CŽK, bolestivost, otok a zarudnutí končetiny, případně porucha vědomí při trombóze nitrolebních splavů. Výskyt VT jsme na základě klinického stavu a typických symptomů verifikovali laboratorně (pozitivita D-dimerů), sonograficky (kompresivním dopplerovským vyšetřením zejména v případě VT dolních končetin), echo-

kardiograficky (v případě velkých nitrohrudních cév), event. včetně skiaskopického vyšetření CŽK s kontrastní látkou u jeho neprůchodnosti, a dále pomocí MRI vyšetření (v případě podezření na trombózu v oblasti CNS).

V případě rozvoje VT byli pacienti standardně léčeni LMWH s cílovou hodnotou antiXa 0,5–1,0, po rekanalizaci v preventivním dávkování s cílovou hodnotou antiXa 0,2–0,4 (6, 7).

Výsledky

Žilní trombóza byla diagnostikována u šesti ze 154 (3,9 %) analyzovaných pacientů v rámci celkem 170 podaných chemoterapeutických režimů (3,5 %). Leidenskou mutaci a mutaci protrombinového genu jsme vyšetřili u 106 pacientů. Heterozygotní forma Leidenské mutace byla potvrzena u šesti dětí (5,7 %), homozygotní formu jsme odhalili u jednoho pacienta (0,9 %). Mutace protrombinového genu v heterozygotní formě byla dokumentována u čtyř ze 106 vyšetřených (3,8 %), homozygot pro mutaci protrombinového genu nebyl diagnostikován. Hyperhomocysteinemie se vstupní hodnotou homocysteinu nad 50 $\mu\text{mol/l}$ se vyskytla u jednoho pacienta z 90 vyšetřovaných (1,1 %) a to konkrétně 110 $\mu\text{mol/l}$. U čtyř z 83 analyzovaných pacientů (4,8 %) jsme zaznamenali vstupní hodnoty lipoproteinu (a) nad 1000 mg/l – respektive 1054, 1190, 1230 a 2160 mg/l. V rámci screeningu trombofilních stavů byly u 96 dětí vyšetřeny vstupní hodnoty proteinu C a proteinu S – deficit proteinu C tj. snížení hodnoty proteinu C pod 65 % jsme dokumentovali u 45 pacientů (46,9 %) a to v rozmezí hodnot 27–64 %, medián snížené hodnoty proteinu C byl u těchto dětí 50,5 %. Hodnotu proteinu S pod 50 % jsme zaznamenali u 24 pacientů z 96 vyšetřených (25 %). Hodnoty proteinu S pod 50 % byly v rozpětí 19–49 %, respektive medián 47 %. Řada pacientů měla v době zahájení léčby vysoké hladiny faktoru VIII, pravděpodobně sekundárně, a jejich hodnota se v průběhu léčby normalizovala.

V analýze jsme se zaměřili na pacienty, kterým byl preventivně podáván LMWH z důvodu zvýšeného rizika rozvoje VT. Jednalo se o 38 dětí v léčbě ALL, což z celkového počtu 88 pacientů v letech 2005–2008 představovalo 43 %. Nejčastější příčinou preventivní aplikace LMWH bylo:

- 1) zjištění vrozeného nebo získaného trombofilního stavu (Leidenská mutace, mutace protrombinového genu nebo současný výskyt více laboratorně diagnostikovaných trombofilních faktorů, deficit proteinu C nebo S) – celkem v 35 případech.
- 2) významná rodinná a osobní anamnéza (stav po VT, opakovaný výskyt VT u příbuzných první linie, vícečetné aborty v rodině) – čtyři případy.
- 3) prokoagulační stav (výraznější zvýšení koagulačních faktorů – faktor VIII 384 % v indukci – u jednoho dítěte).
- 4) tumor mediastina a riziko VT z útlaku velkých cév – u dvou pacientů.

Preventivní podávání LMWH bylo nejednou indikováno z důvodu kombinace výše uvedených příčin.

Ze skupiny 38 pacientů na LMWH v preventivní dávce prodělali VT dva pacienti (5,3 %). Ve skupině 116 dětí, které nebyly primárně léčeny LMWH, prodělali VT 4 pacienti (3,4 %). Všichni pacienti s diagnostikovanou VT měli CŽK in situ. Okolnosti rozvoje 6 VT byly následující:

U sedmnáctileté *pacientky č. 1* jsme diagnostikovali **trombózu sinus sagitalis a sinus transversus** v období prednizonové předfáze protokolu ALL IC-BFM 2002 a to 2 týdny po vysazení hormonálních kontraceptiv. V rámci vstupního screeningu trombofilních stavů byly výsledky vyšetření vrozených trombofilních parametrů negativní, stejně jako rodinná anamnéza z hlediska rozvoje VT, vstupní hodnota homocysteinu byla 6,2 $\mu\text{mol/l}$. Preventivní LMWH nebyl pacientce v indukci aplikován. Trombóza splavů se manifestovala náhlou kvantitativní poruchou vědomí s nutností umělé plicní ventilace na klinice anesteziologie a resuscitace. MRI vyšetření mozku prokázalo nejen rozsáhlou trombózu, ale současně dvě ložiska intraparenchymatózního krvácení v CNS. Byla provedena dekompresní kraniektomie a zahájen LMWH, vzhledem k současnému krvácení do CNS zpočátku v redukováné dávce. Po stabilizaci celkového stavu pokračovala dívka chemoterapii, den 33 dosáhla remise ALL. Pacientka podstoupila několikaměsíční intenzivní rehabilitaci – počáteční motorický deficit se zvolna zlepšoval, nález na MRI mozku prokázal opakovaně částečnou rekanalizaci nitrolebních splavů. Pacientka absolvovala hematologickou léčbu v plném rozsahu. Dlouhodobě přetrvává frustrní hemiparéza a MRI nález neúplné rekanalizace v oblasti nitrolebních splavů.

Pacientka č. 2 zahájila léčbu ALL ve třinácti letech věku podle protokolu ALL IC-BFM 2002. Žilní **trombóza** u ní byla dokumentována v **oblasti sinus transversus a sigmoideus** – trombózu rozvinula dívka v první fázi protokolu II. Vstupní screening trombofilních stavů byl negativní, LMWH nebyl u této pacientky v průběhu protokolu I ani protokolu II preventivně podáván. Trombóza splavů se projevila kvalitativní a následně kvantitativní poruchou vědomí. Dívka měla při stanovení diagnózy ALL hyperlipoproteinemii (Lp(a) 1190 mg/l), hodnoty ale postupně normalizovala a v době trombózy už měla hladinu Lp(a) v normě. Nicméně před rozvojem trombózy měla na léčbě L-asparaginázou a kortikoidy v rámci protokolu II výraznější koagulopatii řešenou substitucí mraženou plazmou a AT a následně prodělala sepsi, krátce po trombóze byla zjištěna i vysoká hladina FVIII (337 %). Léčba probíhala s použitím LMWH v terapeutickém dávkování. Není bez zajímavosti, že tato pacientka byla už od novorozeneckého věku sledována pro lehkou formu Arnold Chiariho malformace CNS.

Šestnáctiletý *pacient č. 3* s relapsem ALL byl od začátku léčby relapsu na preventivních dávkách LMWH pro anamnézu trombózy vena subclavia l. dx. v místě zavedení katétru v období primární léčby ALL. Léčbu relapsu ALL zahájil pacient po zavedení nového CŽK do ob-

lasti vena subclavia l. sin. I přes preventivní aplikaci LMWH rozvinul chlapec **trombózu v oblasti vena bra-
chiocephalica l. sin.**, opět v místě aktuálně zavedeného CŽK. Trombózu jsme dokumentovali sonograficky a to po čtvrtém (R1) bloku chemoterapie podle protokolu ALL REZ BFM 2002, měsíc po zavedení CŽK. U tohoto pacienta nebyl vstupně zaznamenán trombofilní stav, rodinná anamnéza byla z hlediska VT taktéž negativní.

Pacient č. 4 léčený pro ALL od sedmnácti let věku rozvinul VT pátý den indukce v oblasti **vena femoralis a pá-
nevních žil** i přes preventivní aplikaci LMWH – tento byl podáván pro vstupní hodnotu proteinu C pod 65 % (63 %) a kombinovanou heterozygocii MTHFR 677 a 1298 při normální hodnotě homocysteinu 9,4 $\mu\text{mol/l}$. Při diagnóze ALL jsme u chlapce zaznamenali hyperleukocytózu přes $200 \times 10^9/\text{l}$, v den rozvoje VT měl pacient nadále v krevním obraze více než $100 \times 10^9/\text{l}$ leukocytů. Trombóza levé dolní končetiny se projevila otokem a bolestivostí. Po úspěšné terapii trombózy LMWH v terapeutickém dávkování (2 týdny) byl pacient indikován k trvalé aplikaci LMWH v preventivní dávce po celou dobu léčby protokolem ALL IC-BFM 2002.

Čtyřletá *pacientka č. 5* byla léčena podle protokolu ALL BFM 2000 Interim a jakožto prednison good responder pokračovala indukcí s dexametazonem. Dívka rozvinula VT 31. den indukce v **oblasti vena femoralis a ve-
na poplitea l. sin.** Preventivní aplikaci LMWH v prvních týdnech indukce nezahájila vzhledem k normální rodinné anamnéze a normálním laboratorním hodnotám koagulačních vyšetření, vstupní screening taktéž nepotvrdil vrozenou trombofilii. Trombóza žil levé dolní končetiny se manifestovala progredujícím otokem a bolestmi. Při diagnóze VT jsme u pacientky zaznamenali vysokou hodnotu faktoru VIII (341 %) a výraznou v.s. L-asparaginázou indukovanou hypertriacylglycerolemii (max. 12,6 mmol/l). Pro nedostatečný efekt léčby LMWH na rekanalizaci trombózy pokračovala dívka krátkodobě terapii nefrakcionovaným heparinem (UFH) v o něco vyšší dávce jako léčbu druhé volby. Na UFH došlo postupně k ústupu klinických obtíží a částečné rekanalizaci žilního řečiště dolní končetiny verifikované sonograficky. Pacientka poté byla převedena zpět na terapeutické podávání LMWH a zůstala dál po celou chemoterapii na preventivním LMWH, na němž postupně docházelo k dalšímu zlepšování rekanalizace trombotizovaných cév. Triacylglyceroly i vysoká hodnota FVIII se postupně normalizovaly.

Patnáctiletý *pacient č. 6* byl léčen nízkomolekulárním heparinem v průběhu indukce pro výrazný tumor mediastina s **trombózou v. jugularis l. dx.** při útlaku trachey a okolních cév. Chlapce s T-ALL jsme léčili protokolem ALL BFM 2000 Interim, absolvoval indukcí s prednizolem. Vrozený trombofilní stav nebyl u pacienta vstupním screeningem zaznamenán. Po skončení indukce a echokardiograficky potvrzené rekanalizaci vena jugularis byla léčba LMWH ukončena. U téhož pacienta jsme v období před pokračováním chemoterapie pátým HR blokem zaznamenali náhodně standardním echokardiografickým

vyšetřením VT pravděpodobně staršího data v oblasti vena subclavia l. sin. a vena cava superior – klinicky se trombóza nemanifestovala, laboratorní hodnoty byly trvale v mezích normy, pacient byl proto ponechán bez terapie pouze na preventivní dávce LMWH v průběhu podávání Erwinase (asparagináza z *Erwinia chrysathemi* používaná při alergii na *E. coli* asparaginázu a z hlediska rozvoje trombózy méně riziková (2)). Tento pacient rozvinul v aplazii po pátém HR bloku těžkou sepsi s neutropenickou enterokolitidou a následně obraz transverzální léze míšni s poruchou čítí a s retencí moči – sonograficky a MRI vyšetřením jsme dokumentovali rozsáhlou trombózu v oblasti bifurkace abdominální aorty. Pacient exitoval v progresi multiorgánového selhání při sepsi – post mortem byla kultivačně zjištěna infiltrace střeva *muco-*
corem (*Rhizopus microsporus*) šířící se expanzivně do okolí dutiny břišní a do velkých cév.

Mezi dětmi v léčbě ALL s diagnostikovanou VT byly tři dívky a tři chlapci. Ve skupině těch, kteří prodělali VT, nebyl jediný heterozygot nebo homozygot Leidenské mutace ani mutace protrombinového genu. Pouze v jednom ze 6 případů VT (pacientka č. 2) byl prokázán trombofilní stav ve smyslu hyperlipoproteinemie (a) s hodnotou lipoproteinu (a) nad 1000 mg/l, v době trombózy byla ale hodnota lipoproteinu (a) už v normě. U jedné pacientky byla krátká časová souvislost s vysazením hormonální antikoncepce. Ze 6 VT byly čtyři (66,7 %) diagnostikovány během indukční chemoterapie, jeden pacient rozvinul trombózu v průběhu reindukce v protokolu II a jeden v průběhu léčby relapsu po bloku obsahujícím kortikoidy i asparaginázu. U jednoho pacienta byla kromě trombózy CŽK diagnostikována epizoda arteriální trombózy v oblasti aorta adominalis – tato se manifestovala v období mezi HR bloky chemoterapie v souvislosti s angioin vazivní mucormykózou. Mezi pacienty, kteří prodělali VT, byla jedna pacientka s VT vyvolanou pravděpodobně L-asparaginázou indukovanou hypertriacylglycerolemií. Tato dívka byla současně jedinou pacientkou ze 17 dětí na indukcí s dexametazonem, která rozvinula VT (5,9 %).

Diskuse

Mitchell et al definovali zvýšené riziko vzniku VT u pacientů s ALL v situaci současné léčby *E. coli* L-asparaginázou a kortikoidy, se zavedeným CŽK a průkazem trombofilních genetických abnormalit (8). Asparagináza redukuje cirkulující hladiny některých hemostatických proteinů včetně *plasminogenu*, *fibrinogenu* a *antitrombinu* kombinací jejich snížené produkce v játrech a zvýšené spotřeby. Schopnost generovat trombin je zachována (pacienti nekrvácejí), ale schopnost inhibovat trombin je snížena (zvýšené riziko trombózy) (2). S rizikem trombózy koreluje délka expozice asparaginázou (nikoliv dávka). Nejvyšší deplece asparaginu je v 5.–6. týdnu indukce, kdy je rovněž nejvyšší riziko VT. Prednizon a dexametazon zvyšují hladinu faktoru VIII, vWf, protrombinu a antitrombinu. Podávají-li se asparagináza a kortikoidy

samostatně, je riziko trombózy nízké. Použijí-li se v kombinaci, stoupá riziko VT 10x (9). Riziko vzniku VT je po dexametazonu nižší než po prednizonu (10), což jsme ale v našem souboru při malém počtu pacientů na dexametazonové indukci nemohli prokázat (1 VT ze 17 terapií s dexametazonem v indukci oproti 5 VT ze 153 chemoterapií s prednizonem).

Vrozené trombofilní stavy zvyšují riziko VT u ALL 8x, s nejvyšším rizikem jsou spojeny deficity proteinu C, proteinu S a antitrombinu, kombinované deficity mají vyšší riziko VT než deficity jednotlivé (11).

90 % VT vzniká v indukční fázi léčby, 50 % trombóz postihuje žilní splavy v CNS, 50 % se nachází mimo CNS, nejčastěji ve spojení s ČŽK. Riziko úmrtí na VT je 1–2 %, posttrombotický syndrom se vyvíjí u 50 % dětí.

Symptomatická žilní trombóza postihla v pětiletém období 4 % našich pacientů, což odpovídá průměrnému výskytu této komplikace v souboru dětských pacientů s ALL. Výsledky analýzy dětských pacientů s ALL na našem pracovišti nepřinášejí z hlediska identifikace rizikových faktorů VT jednoznačný závěr. Vstupní screening trombofilních stavů provedený u pacientů s ALL v letech 2005–2008 umožnil vysledovat pacienty s geneticky podmíněnou trombofilií a u vybrané části z nich zahájit preventivní aplikaci LMWH ve snaze předejít vzniku VT. Z celkového počtu 38 dětí na LMWH prodělaly trombózu 2 z nich (5,3 %) – VT jsme dokumentovali u čtyř pacientů (4,5 %) z 88, kteří byli ponecháni v průběhu léčby ALL bez preventivní aplikace LMWH pro nepřítomnost trombofilního stavu. Účinek aplikace LMWH z hlediska prevence VT je v našem souboru sporný. Nicméně nelze vyloučit, že by bez preventivního LMWH byl výskyt VT v této rizikové skupině pacientů vyšší. Mitchell et al signifikantně snížili výskyt VT u rizikových pacientů preventivní aplikací LMWH ve srovnání se skupinou neléčených. Nicméně nejednalo se o randomizovanou studii, preventivní aplikace LMWH byla rozhodnutím ošetřujícího lékaře (8).

Dva případy VT ze šesti zjištěných byly lokalizované v místě zavedeného katétru – ani jeden z těchto dvou pacientů neměl geneticky podmíněný trombofilní stav či pozitivní rodinnou anamnézu z hlediska výskytu trombózy. Nicméně u vzniku trombózy v oblasti konce ČŽK může hrát roli nejen vrozený či získaný prokoagulační stav, ale i poloha ČŽK, lokalizace a technika jeho zavedení, traumatizace při jeho inserci apod. (12), navíc může být obtížné odlišit neprůchodnost z důvodu malfunkce-malpozice od skutečné byt' jen drobné trombózy (13, 14). Účinnost podávání malé dávky nefrakcionovaného heparinu v kontinuální infuzi do katétru jakožto prevence vzniku trombózy v místě zavedení ČŽK nelze v našem souboru posoudit. Preventivní antikoagulační léčba při přítomnosti ČŽK bez jiného trombofilního rizika není už v současnosti doporučována (7).

Výsledky vstupního screeningu trombofilních stavů u dětských pacientů s ALL nekorrespondují s výskytem VT – u jediné pacientky s trombózou jsme diagnostikovali laboratorními metodami trombofilní stav, konkrétně hyperlipoproteinemii (a), ale pouze v době diagnózy ALL,

v době trombózy měla už hodnotu lipoproteinu (a) v normě. Iniciální elevace hodnoty lipoproteinu (a) a homocysteinu nebo naopak vstupní deficit proteinu C a proteinu S mohou být způsobeny stejně jako abnormalita řady jiných laboratorních parametrů floridní leukemií v době diagnózy (15). U většiny pacientů byly v pozdějších fázích léčby už hodnoty proteinů C a S normální, nicméně pacienti nebyli systematicky vyšetřeni po skončení intenzivní chemoterapie s ohledem na event. zhodnocení možnosti hereditárního deficitu. Leidenská mutace ani mutace genu pro protrombin nebyla u žádného pacienta s prodělanou VT vstupním screenem odhalena. Na druhou stranu, vzhledem k tomu, že tyto pacienti s dokumentovanou trombofilií byli v rizikových obdobích léčby zajištěni preventivním LMWH, je obtížné tyto skupiny pacientů srovnávat a vyvozovat jednoznačné závěry.

Od roku 2006 jsme přestali screeningově vyšetřovat mutace MTHFR u všech pacientů a vyšetřovali je pouze u pacientů s vysokou hladinou homocysteinu. Důvodem k tomuto rozhodnutí byla skutečnost, že homozygotní konstituce MTHFR C677T nebo heterozygotní konstituce obou mutací MTHFR C677T a A1298C nekorelovaly s hyperhomocysteinemií a byly zjištěny v předchozím sledovaném období přibližně u třetiny pacientů, které jsme následně preventivně heparinizovali LMWH. To vedlo k všestranné zátěži při nejistém přínosu tohoto postupu. Podle posledních souhrnných publikací není navíc jasný kauzální vztah mezi mírnou až střední hyperhomocysteinemií a rizikem trombózy s tím, že existuje i hypotéza, podle které je vyšší hladina homocysteinu důsledkem, nikoliv příčinou trombózy (16, 17).

Jednoznačným rizikovým faktorem vzniku VT se jeví být indukční a reindukční fáze léčby čili kombinované podávání kortikosteroidů a L-asparaginázy. Čtyři případy VT z celkových šesti jsme dokumentovali v protokolu I, jeden pacient rozvinul trombózu v úvodu protokolu II a poslední pacient vyvinul VT po bloku terapie relapsu obsahujícím asparaginázu a kortikoidy.

Krátká časová souvislost mezi vznikem VT a vysazením hormonální antikoncepce u pacientky 1 je jistě dalším významným rizikovým faktorem. Prokoagulační vliv kombinované hormonální antikoncepce trvá nejen v průběhu jejího podávání, ale i několik cyklů po jejím vysazení.

Za pozornost stojí i vliv věku na riziko vzniku trombózy. Pět ze 6 (83 %) našich pacientů s tromboembolicou příhodou bylo starších 10 let, přitom v celkovém souboru pacientů tvořily děti starší 10 let jen 36 % (56 ze 154). Tento rozdíl v incidenci trombózy u dětí nad a pod 10 let je signifikantní (věk < 10 let: VT u 1 z 98 pacientů, věk ≥ 10 let: VT u 5 z 56 pacientů, $p = 0,015$). To je v souladu s publikovanými výsledky jiných pracovišť (18), kde relativní riziko vzniku trombózy u dětí nad 10 let léčených pro ALL bylo 4,2x větší než u dětí mladších 10 let. Toto vyšší riziko bylo i potvrzeno laboratorně, kdy v indukční části léčby ALL při současném podávání L-asparaginázy a kortikoidů u dětí nad 10 let dochází k hlubšímu poklesu antikoagulačních a fibrinolytických parametrů oproti dětem mladším (19).

Vzhledem k technické i ekonomické náročnosti vstupního screeningu trombofilních stavů i preventivní léčby u nových pacientů s ALL, který po čtyřech letech nepřinesl jednoznačný návod k identifikaci dětí se zvýšeným rizikem VT, byl tento k 31. 12. 2008 ukončen. K tomuto rozhodnutí přispěl rezervovaný přístup k této formě profylaxe VT na řadě jiných zahraničních pracovišť (2). Od začátku roku 2009 je novým pacientům s ALL vyšetřován vstupně pouze základní koagulační panel včetně antitrombinu. V průběhu indukce ani při jiné fázi léčby s kombinovaným podáváním kortikoidů a L-asparaginázy nejsou koagulační parametry kontrolovány. Od roku 2009 do konce sledovaného období jsme nezaznamenali na našem pracovišti ani jeden případ symptomatické VT v souboru 66 léčených dětí.

Závěr

Zkušenost našeho pracoviště z období let 2005–2008 podpořená literárními údaji vedla k závěru neprovádět rutinně vstupní screening trombofilních stavů při diagnóze ALL. Nejrizikovějším faktorem z hlediska rozvoje VT se jeví pozitivní osobní a rodinná anamnéza a kombinované podávání kortikoidů a L-asparaginázy. V průběhu indukční a reindukční fáze léčby neprovádíme od roku 2009 pravidelné kontroly koagulačních parametrů. Aplikaci LMWH v preventivních dávkách zahajujeme s důrazem na individuální zátěž s přihlédnutím na podrobně odebranou anamnézu stran rizika rozvoje trombózy. U hospitalizovaných pacientů při podávání kapacích infuzí do CŽK pokračujeme v aplikaci kontinuálního nefrakcionovaného heparinu v dávce 125 j/kg/den jako v předchozích letech. Pozornost soustředíme především na včasnou diagnostiku VT na základě klinických příznaků a na včasné zahájení léčby VT. Očekáváme výsledky probíhajících mezinárodních prospektivních kontrolovaných studií preventivní léčby LMWH, které mohou náš současný přístup k prevenci VT změnit.

Literatura

1. Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22(1): 103–114.
2. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 138(4): 430–445.
3. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216–2222.
4. Skinner R, Koller K, Pizer B. Prevention and management of central venous catheter occlusion and thrombosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 826–830.
5. Molinari AC, Castagnola E, Mazzola C, et al. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/haematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer* 2001; 9(7): 539–544.

6. Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 645S–687S.
7. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 887S–968S.
8. Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010; 115(24): 4999–5004.
9. Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, et al. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia. Impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res* 2001; 103: 165–172.
10. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleishack G, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia: prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 2003; 101(7): 2529–2533.
11. Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999; 93(5): 1595–1599.
12. Male C, Chait P, Andrew M, et al. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003; 101(11): 4273–4278.
13. Molinari AC, Castagnola E, Mazzola C, et al. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/haematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer* 2001; 9(7): 539–544.
14. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011; 154(2): 196–207.
15. Korte W, Greiner J, Feldges A, Riesen WF. Increased Lipoprotein(a) levels are not a steady prothrombotic defect. *Blood* 2001; 98(6): 1993–1994.
16. Blom HJ. Genetic determinants of hyperhomocysteinaemia: the roles of cystathionine beta-synthase and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Eur J Pediatr* 2000; 159(Suppl 3): S208–S212.
17. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(11): 1367–1375.
18. Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, Barr RD, Chan AK. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 2005; 129(6): 803–810.
19. Appel IM, Hop WC, van Kessel-Bakvis C, Stigter R, Pieters R. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost* 2008; 100(2): 330–337.

Poděkování: Autoři děkují ing. K. Mužíkové z Laboratorního centra Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol za vyšetření Leidenské mutace a mutací protrombinového genu a RNDr. B. Rypáčkové z Trombotického centra Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky (ÚKBLD) Všeobecné fakultní nemocnice za vyšetření MTHFR polymorfismu.

Studie byla podpořena VZ MZOFNM2005.

MUDr. Lucie Cingrošová
Klinika dětské hematologie a onkologie
2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84
150 06 Praha 5
lucie.cingrosova@fnmotol.cz

Doručeno do redakce: 26. 10. 2011
Přijato po recenzi: 12. 12. 2011