

Rozvoj multifokální osteonekrózy obou hlezenních kloubů u dospívajícího chlapce v průběhu agresivní léčby akutní lymfoblastické leukemie

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Zbyněk Novák², MUDr. Petr Kamínek, Ph.D.³,
MUDr. Jan Hrbek⁴, MUDr. Kamila Michálková⁴

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP, Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

³Ortopedická klinika LF UP a FN v Olomouci

⁴Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Osteonekróza (ON) je významnou komplikací agresivní chemoterapie u dětí a dospívajících s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). Představujeme 13letého chlapce s ALL, u kterého došlo v průběhu udržovací léčby ke komplikaci ON obou tibií a talů. Podle kritérií protokolu AIEOP-BFM ALL 2009 mu byla diagnostikována vysoce riziková ALL. V průběhu udržovací léčby (59. týden) si začal stěžovat na bolest kolem obou kotníků. Vyšetření pomocí magnetické rezonance prokázala ON obou tibií a talů. Chůze bez zátěže po dobu jednoho roku vedla ke stabilizaci osteonekrotických ložisek. U pacienta jsme prokázali většinu nedávno identifikovaných rizikových faktorů pro ON, včetně vyšší kumulativní dávky glukokortikoidů (GC), věk nad 10 let, kombinovanou léčbu dexametazonem a PEG-L-asparaginázou a dlouhotrvající působení hyperlipidemie.

Klíčová slova: multifokální osteonekróza, hlezenní kloub, akutní lymfoblastická leukemie, léčba podle vysokého rizika, hyperlipidemie, věk nad 10 let.

Development of multifocal osteonecrosis of both ankles in a adolescent boy during the aggressive treatment of acute lymphoblastic leukemia

Osteonecrosis (ON) is a significant complication of aggressive chemotherapy in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL). We present a 13-year-old boy with ALL complicated during maintenance therapy by ON of bilateral tibiae and tali. He was diagnosed as having high risk ALL according to the criteria of AIEOP-BFM ALL 2009 protocol. During maintenance treatment (week 59), he began complaining of pain around both ankles. Magnetic resonance imaging study demonstrated osteonecroses of bilateral tibiae and tali. Nonweight-bearing over 1 year led to stabilization of osteonecrotic lesions. He had most of the recently identified risk factors for ON, including higher cumulative dose of glucocorticosteroids (GC), age over 10 years, treatment with combination of dexamethasone and PEG-L-asparaginase and prolonged exposure to hyperlipidemia.

Key words: multifocal osteonecrosis, ankle joint, acute lymphoblastic leukemia, treatment according to high-risk, hyperlipidemia, age over 10 year.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., vladimir.mihal@fnol.cz
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
Puškinova 5, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(1): 69–72
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2021
Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2021

Úvod

Dlouhodobé přežití ALL se za posledních 40 let neustále zvyšuje a očekávaná míra vyléčení je dnes u dětí a mladistvých větší než 90 %. Tento pokrok posouvá celé paradigma léčby tak, aby cílem úspěšné terapie byl návrat vyléčených dětí do plnohodnotného života (1).

Největší bariérou i břemenem agresivní léčby je v mnoha případech její nadměrná toxicita. Proto se mezinárodní pozornost začíná soustřeďovat na tuto problematiku. ON (dříve označovaná jako ischemická nekróza nebo aseptická nekróza) je jednou z vážných komplikací léčby u starších dětí a může být příčinou dlouhodobé nemoci a někdy až invalidity (2, 3). Nekonzistentní míra výskytu (1,6–17,6 %) a různé rizikové faktory rozvoje ON byly zkoumány v mnoha studiích, ale výsledky se mezi studiemi s odlišnými terapeutickými režimy podstatně lišily. Prospektivní studie založené na screeningu pomocí magnetické rezonance (MR) prokázaly významně vyšší výskyt ON (15,5 %) bez ohledu na kumulativní dávky GC (4).

Talus je náchylný k ON kvůli ischemii v důsledku své jedinečné struktury extraoseálních arteriálních zdrojů a intraoseálnímu přívodu krve. Na RTG snímcích se ON talu obvykle projevuje sklerózou kopule talu a v pozdním stadiu až deformací kloubu a v závažných případech kloubním kolapsem a fragmentací kosti (5).

Zobrazovací techniky hrají klíčovou roli pro identifikaci a stanovení lézí ON, protože klinické příznaky pro včasné odhalení jsou nespolehlivé pro značnou latenci projevů. Magnetická rezonance je nejcitlivější technikou pro průkaz ON, a pokud je silné podezření na ON, je MR doporučována i přes zjištění normálního rentgenového nálezu (6). Prokáže ji také počítačová tomografie (CT), kterou lze použít i k potvrzení rentgenových nálezů, ale vzhledem k vysoké radiační zátěži je u dětí méně vhodná.

Popis klinického případu

Na kliniku jsme přijali 13letého pacienta 59. týden léčby ALL podle protokolu AIEOP-BFM 2009. Pro MRD detekovanou pomalou časovou odpověď byl léčen protokolem pro vysoké riziko. Pro intoleranci na PEG-L-Asparaginázu (Oncaspar) byl převeden na E. coli L-Asparaginázu (Erwinase). Po ukončení indukční léčby jsme zaznamenali několikaměsíční dyslipidemii se vzestupem hodnot triacylglycerolů v séru až na hodnoty 16,2 mmol/L (N= 0,45–1,7)

a cholesterolu 9,95 mmol/L (N=2,9–5,0). V průběhu závěrečné udržovací části léčby si začal stěžovat v krátkém odstupu několika dnů na bolest a ztuhlost v oblasti obou kotníků. Chůze byla bolestivá, nohy ale zbytečně nezatažoval. Pro bolesti obou hlezenních kloubů byl vyšetřen dětským ortopedem, který doporučil provedení MR vyšetření obou hlezenních kloubů. Při MR vyšetření byla popsána ložiska ON distální tibie a talu bilaterálně, vpravo navíc včetně intraartikulárního výpotku. Kloubní plochy byly bez kolapsu a artikulární postavení skeletu bylo hodnoceno jako zvyklé (Obr. 1 a 2). Ortoped doporučil vhodné odlehčování k zabránění kolapsu, dlouhodobě berle a další kontroly. Kontrolní MR vyšetření obou hlezenních kloubů bylo provedeno za 7 měsíců. Rozsah ON byl oboustranně bez výraznějších změn. V patních kostech a v kostech nártu přibyla hypersignální ložiska. Kloubní plochy byly bez kolapsu. Při kontrolním vyšetření ortopedem za 2 roky byl pacient při běžné zátěži bez trvalých obtíží. Při chůzi bez napadání, hybnost v hlezenním kloubu byla oboustranně bez omezení a bez otoku. I dále doporučoval přiměřenou zátěž, ve škole bez TV. Další kontrola za rok. V současné době, 5 let od diagnózy ALL, byl pacient v primární remisi základ-

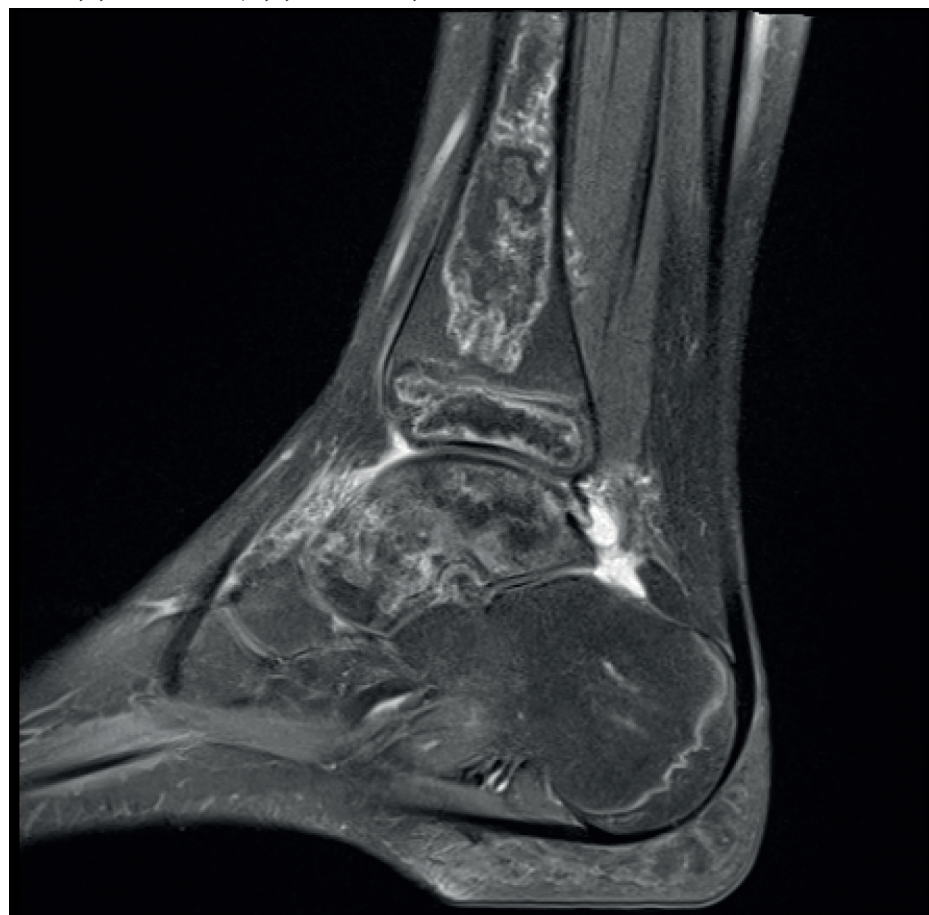
ního onemocnění, pravidelné kontroly probíhaly v odborné hematologické ordinaci.

Chlapec žije sám s matkou v slabších sociálních poměrech, před diagnózou ALL prodělal laryngitidu, byl operován pro akutní flegmonózní apendicitidu a experimentoval s návykovými látkami.

Diskuze

Patogeneze ON je pravděpodobně multifaktoriální a komplexní a svou roli v ní může hrát potlačení růstu osteoblastů, apoptóza osteocytů, hypertrofie intramedulárních lipocytů a jejich negativní vliv na výživné tepny. Proto kromě nadměrné toxicity glukokortikoidů mezi příčiny vzniku ON zahrnujeme i jiné faktory, jakými jsou vyšší věk (> 10 let), ženské pohlaví, vysoký index tělesné hmotnosti, genetické faktory a kavkazskou rasu. Všechny mechanismy, které nakonec vedou k nerovnováze mezi prokrvením kostí, intravaskulární koagulaci nebo embolizaci, zvýšenému tlaku uvnitř dřeně nebo přímému poškození krevních cév, vedou k rozvoji ON. I samotné přímé toxické účinky chemoterapie na kostní dřeň a kostní

Obr. 1. MR pravého hlezenního kloubu, sekvence pd tse fs sagitálně. Osteonekróza distální diafýzy a metafýzy tibie, distální epifýzy tibie a talu. Synovialitida TC kloubu



buňky mohou narušit integritu kostí, a rovněž tak přispět k rozvoji ON.

Rizikové faktory ON

Glukokortikoidy mohou významně přispívat k rozvoji ON, přičemž kumulativní dávka přijatých GC koreluje s rizikem ON. Jednu z prvních zpráv o možném vztahu mezi ON a kortikosteroidy publikoval již v roce 1957 Pietrogrande (7). Navzdory značnému počtu vědeckých zpráv nebyla dodnes jejich příčinná souvislost jednoznačně potvrzena. Většina studií neprokazuje žádné zjevně zvýšené riziko ON při podávání dexametazonu ve srovnání s prednisonem, a to ani v rizikové skupině starších pacientů (výskyt ON u pacientů léčených s dexametazonem byl 14 % oproti 19 % s prednisonem). GC mohou ovlivnit hladiny antitrombinu a proteinu S a jejich hladina se dále může zhoršit dalším podáním L-asparaginázy, což vede k hyperkoagulaci. Glukokortikoidy mohou přispět k rozvoji ON mnoha způsoby (vytvořením hyperkoagulačního stavu s apoptózou endoteliálních buněk a rozvojem mikrotrombů; potlačením vývoje osteoblastů a apoptózou osteocytů narušují kostní reparační procesy; stimulací intramedulární proliferace lipocytů, která vede ke zvýšení intraoseálního tlaku). Role hyperkoagulability je nejasná. Některé studie ukázaly prokoagulační abnormality u pacientů s ON, ale běžné trombofilie nebyly identifikovány jako rizikové faktory pro ON (8, 9, 10).

Vzhledem k různým frekvencím ON v různých režimech léčby ALL mohou L-asparagináza (ASP) a methotrexát (MTX) upravit riziko ON. Léčba asparaginázou vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím dexametazonu, zatímco alergie na L-ASP je spojena se sníženou systémovou expozicí ASP a se sníženým rizikem ON. Tyto účinky mohou být dále ovlivněny různým původem ASP (nativní versus pegylovaná asparagináza). Vysoká dávka MTX může poškodit růstovou ploténku a primární kost a dlouhodobě použití MTX může snížit tvorbu primární kosti.

Věk je nejvíce důsledně identifikovaným a nejvýznamnějším rizikovým faktorem, přičemž u pacientů ve věku ≥ 10 let je nejvyšší riziko napříč léčebnými režimy a studijními skupinami. Zvyšující se koncentrace pohlavních hormonů a zejména koncentrace estrogenů během puberty má prokoagulační účinky, a proto je dospívání spojeno s nejvyšším rizikem rozvoje

Obr. 2. MR levého hlezenního kloubu, sekvence pd tse fs sagitálně. Osteonekróza distální části diafýzy tibie a distální metafýzy tibie, osteonekróza celého talu. Synovialitida TC kloubu



venózního tromboembolismu. Riziko trombózy mohou dále zvyšovat další rizikové faktory, jako je trombofilie nebo hypofibrinolýza. Vysoce riziková ALL pacienti s ON však měli o 17,6 % lepší přežití bez událostí než pacienti bez ON. Proto musí být v budoucích studiích pečlivě sledována úprava léčby zejména z tohoto hlediska. Celková pětiletá kumulativní incidence osteonekrózy byla $7,7 \pm 0,9\%$ (143/2056). Incidence silně korelovala s věkem pacientů s diagnózou ALL ($p < 0,0001$). Míra ON byla vyšší u pacientů ve věku 16–21 oproti 10–15 let ($20,0 \pm 4,3\%$ oproti $9,9 \pm 1,5\%$; $p < 0,0001$) (3). Kunstreich a spol. analyzovali nedávno 22 klinických studií s dětskou ALL z hlediska výskytu ON a rizikových faktorů. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem ve všech studiích byl věk adolescentů, přičemž nejvyšší riziko vzniku ON měli pacienti starší než 10 let. Protože věk pacienta dominuje všem ostatním rizikovým faktorům, naznačuje to, že základní patofyziologii pro rozvoj ON je pravděpodobně třeba připsat faktorům specifickým pro věk, které v konečném důsledku ovlivňují morfolologii kostí, metabolismu a výživu. Částečně to ale může být způsobeno i zvýšenou citlivostí

koncových orgánů na zvýšenou rychlost růstu a specifických hormonálních změn v tomto období života (2). Akcelerace růstu v období dospívání probíhá v koordinaci růstových faktorů a pohlavních steroidů v prostředí přiměřené biomechanické zátěže a výživy. Poruchy pohybového aparátu jsou u dětí s ALL dobře známy při diagnóze, během léčby a mohou i po ukončení léčby přetrvávat dlouho jako její nežádoucí následek. Radiologické abnormality při diagnóze ALL připisované procesu leukemie pozorujeme u dětí až u 70 % dětí a někdy mohou přispět k časně definitivní diagnóze. Osteotoxická chemoterapie, expozice steroidům, špatná výživa, nízký obsah vitamínu D a špatná svalová hmota přispívá během léčby k rozvoji nebo zhoršování kostní patologie, která může vést k osteoporóze, patologickým zlomeninám nebo ON. Transplantace kmenových buněk, radiace neurokrania, endokrinní abnormality mohou rovněž přispívat k onemocnění kosterního systému.

Hyperlipidemie je zdánlivě dalším rizikovým faktorem pro rozvoj ON, ale pouze několik studií se touto otázkou zabývalo a výsledky jsou

neprůkazné (4, 11, 12). Kvůli farmakokinetické interakci jsou však změny lipidů nejvýraznější v průběhu současné léčby PEG-ASP s dexametazonem (3). Proto načasování a závažnost hyperlipidemie zdánlivě závisí na rozvržení dexametazonu a PEG-ASP. V průběhu protokolární léčby NOPHO ALL 2008 provedla pracovní skupina randomizovanou studii zkoumající kontinuální vs. nekontinuální podání kombinace PEG-ASP a dexametazonu. Byly navrženy intervenční studie s použitím antihyperlipidemik, fyzické aktivity a stravy zaměřené na snižování TG a CH u hyperlipidemických dětí a mladých dospělých. Autoři uzavřeli, že hypertriglyceridemie a hypercholesterolemie jsou důležitými rizikovými faktory pro rozvoj ON. K objasnění, zda snížení TG a CH během kombinované léčby PEG-ASP s dexametazonem může snížit riziko ON, jsou zapotřebí intervenční studie. V poslední studii této pracovní skupiny v roce 2020, do které zařadili 127 dětí (ve věku 1,0–17,9 let) s ALL, léčených protokolem NOPHO ALL 2008 byla dyslipidemie identifikována již při diagnóze ALL (až u 99 % dětí), přičemž dominovaly snížené hladiny HDL (98 %) a mírná hypertriglyceridemie (61 %). Hypertriglyceridemie nebyla spojena s indexem tělesné hmotnosti. Uvedené závěry by však měly být interpretovány opatrně kvůli nízkému počtu probandů v této studii (4).

Zachování funkce kloubů a zmírnění bolesti jsou důležité cíle léčby ON. U pediatrických pacientů je ale klíčová obava z celoživotního narušení funkce kloubů (13). ON klinicky zůstává dlouhou dobu asymptomatická nebo spojená s pouze minimálními,

nespecifickými příznaky, až dokud nedojde k jejímu plnému rozvinutí (14). Je tedy nutné odhalit léze v rané fázi, kdy implementace intervencí může zlepšit závažnost a zachovat integritu kloubu. Velikost léze ON nekonzistentně koreluje s intenzitou bolesti. Příznaky se mohou objevit až v pozdní fázi vývoje ON, kdy je většina kloubního povrchu nenávratně zničena. V tomto okamžiku jsou terapeutické možnosti omezené a pacienti obvykle vyžadují chirurgický zákrok (16). Předpokládá se, že ON vzniká v souvislosti s intenzitou chemoterapie. Mogensen a spol. ale nedávno publikovali dvě pacientky s přítomností ON již v době diagnostiky ALL. Obě dívky byly diagnostikovány s ALL ve věku 8 a 14 let. Ve druhém případě byly příznaky i radiologicky ověřené ON na obou kolenou stále přítomné i po ukončení léčby ALL (11). I když se jedná pouze o dvě první publikované kazuistiky a výsledky jsou do jisté míry překvapující, je žádoucí, aby byly potvrzeny v dalších studiích.

Závěr

U našeho pacienta s ALL ve věku dospívání jsme identifikovali většinu dnes diskutovaných rizikových faktorů s možným podílem na rozvoji ON. Pro pomalou včasnou odpověď na chemoterapii musel pokračovat léčbou s vysokým rizikem recidivy, a proto s vyšší kumulativní dávkou dexametazonu kombinovaného s PEG-L-asparaginázou. Po ukončení indukční fáze léčby jsme zaznamenali několikátý denní období dyslipidemie, která byla léčená nižším přívodem tuků. První klinické příznaky se ob-

jevily až v udržovací fázi cytostatické léčby, 59. týden od zahájení protokolární terapie. Doporučená ortopedická léčba byla namířena k odlehčování dolních končetin k zabránění kolapsu hlezenních kloubů a chůzi s pomocí berlí. Po třech letech konzervativní léčby k další progresi ON nedošlo, bolesti se zmírnily a chlapec je nadále v hematologické i ortopedické dispenzarizaci.

Novým a inovativním přístupem ke snížení morbidit spojené s ON by mohl být systematický a včasný screening ON plánovaným opakovaným vyšetřením pomocí MR zejména pro pacienty s rizikovými faktory v období dospívání. V této fázi poznání ale nelze doporučit nekritickou úpravu nebo dokonce výrazné snížení dávek glukokortikoidů a dalších cytostatik, jelikož tato věková skupina (> 10 let) nepatří do skupiny s nízkým rizikem recidivy.

Stojí za zapamatování:

- ON je relativně častou komplikací agresivní chemoterapie u dětí a dospívajících s ALL.
- Patogeneze ON je pravděpodobně multifaktoriální s vyšším výskytem u pacientů v období dospívání.
- U dospívajících pediatrických pacientů je klíčovou rolí včasná diagnóza a léčba se zachováním funkce kloubů.

Tato práce byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (LO1304).

LITERATURA

1. Te Winkel ML, Pieters R, Wind EJ, Bessems JH, van den Heuvel-Eibrink MM. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2014; 99(3): 430–436.
2. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(11): 1295–1305.
3. Mattano LA Jr, Devidas M, Nachman JB, Sather HN, Hunger SP, Steinherz PG, Gaynon PS, Seibel NL. Children's Oncology Group. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(9): 906–915.
4. Mogensen PR, Grell K, Schmiegelow K, Overgaard UM, Wolthers BO, Mogensen SS, Vaag A, Frandsen TL. Dyslipidemia at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0231209.
5. Bayram S, Şahin K, Polat G. Osteonecrosis of the talus of a child with acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Foot (Edinb)*. 2020; 42: 101649.

6. Inaba H, Varchetichou O, Neel MD, Ehrhardt MJ, Metzger ML, Karol SE, Ness KK, Ribeiro RC, Pui CH, Relling MV, Sandlund JT, Kaste SC. Whole-joint magnetic resonance imaging to assess osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(8): e28336.
7. Pietrogrande V, Monteleone M, Mollica Q. Natura e aspetti dell'osteopatia leucemica. *Ort Traum App Mot* 1960; 28: 383–387.
8. Badhiwala JH, Nayiager T, Athale UH. The development of thromboembolism may increase the risk of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(10): 1851–1854.
9. Barzilai-Birenboim S, Nirel R, Arad-Cohen N, Avrahami G, Ben Harush M, Barg AA, Bielora B, Elhasid R, Gilad G, Toren A, Weinreb S, Israeli S, Elitzur S. Venous Thromboembolism and Its Risk Factors in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Israel: A Population-Based Study. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(10): 2759.
10. Amin N, Kinsey S, Feltbower R, Kraft J, Whitehead E, Velangi M, James B. British Osteonecrosis Study (BONES) protocol: a prospective cohort study to examine the natural history of

- osteonecrosis in older children, teenagers and young adults with acute lymphoblastic leukaemia and lymphoblastic lymphoma. *BMJ Open* 2019; 22; 9(5): e027204.
11. Mogensen SS, Harila-Saari A, Frandsen TL, Lähteenmäki P, Castor A, Kohonen I, Schmiegelow K, Mäkitie O. Early presentation of osteonecrosis in acute lymphoblastic leukemia: Two children from the Nordic and Baltic cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(11).
12. Mogensen SS, Schmiegelow K, Grell K, Albertsen BK, Wehner PS, Kampmann P, Frandsen TL. Hyperlipidemia is a risk factor for osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017; 102(5): e175–e178.
13. Hutchinson L. Haematological cancer: Less is more for paediatric patients – it's ALL in the dosing. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9(10): 552.
14. Kaste SC, Karimova EJ, Neel MD. Osteonecrosis in children after therapy for malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(5): 1011–1018.
15. Vora A. Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011; 155(5): 549–560.