

## **How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia**

*Zuzckerman T, Ganzel C, Tallman MS et al., Blood 2012, 120, 1993-2002*

### Tumor lysis syndrom

Tumor lysis syndrom (TLS) se může objevit před zahájením léčby následkem vysokého obratu maligních buněk (primární TLS) nebo až krátce po zahájení terapie (sekundární TLS). Laboratorně je definován přítomností dvou a více abnormálních hodnot kyseliny močové, draslíku, fosfátu a kalcia, nebo jejich zvýšením o 25% oproti vstupní hodnotě. Klinicky je definován přítomností laboratorních známek TLS, renální dysfunkcí, arytmiemi anebo náhlou smrtí. Prevence a léčba spočívá v agresivní hydrataci (4-5tis ml i.v. 24-48 hodin před zahájením chemoterapie dle věku a komorbidit), snížení sérové hladiny kyseliny močové (alopurinol, rasburikáza 0,15mg/kg) a korekce hyperkalémie a hyperfosfatémie (restrikce fosfátu ve stravě, p.o. vazače fosfátů). Alkalizace moči není doporučována pro zvýšené riziko precipitace xantinu a kalcium fosfátu v renálních tubulech. U ALL pacientů s počtem bílých krvinek (WBC) >100tis/μL je riziko TLS vysoké. Pokud má takovýto pacient známky TLS, je vhodné neprodleně zahájit indukční léčbu nízkou dávkou kortikosteroidů (prednison 40mg denně) až do poklesu WBC pod 20tis/μL.

### Hyperleukocytóza

Hyperleukocytóza je u AML definována počtem WBC >100tis/μL. Pokud dojde vlivem intravaskulární akumulace blastů k okluzi cévy (s anebo i bez přítomnosti fibrinu), hovoří se o leukostáze. Nejčastěji postihuje CNS, oči a plíce, vzácněji i srdce, ledviny, penis. Na leukostázu je třeba myslet u AML pacientů s WBC >100tis/μL, dyspnoe anebo poruchou vědomí, u kterých není jasná jiná etiologie potíží. V některých případech nemusí být klinický obraz natolik typický a u pacientů s rychle narůstajícím počtem blastů či u monocytické varianty AML může být i počet WBC pod 100tis/μL. Indikace k leukaferéze se liší u jednotlivých typů leukémií dle počtu bílých krvinek. Asymptomatictí AML pacienti jsou indikováni k jejímu provedení v případě hodnoty WBC >100tis/μL, symptomatictí již při hodnotě >50tis/μL. U asymptomatických ALL pacientů je indikací hodnota WBC >300tis/μL, v případě výskytu symptomů >150tis/μL. Pokud jsou přítomny projevy leukostázy u pacientů s CML, provádí se leukaferéza při hodnotě WBC >150tis/μL, u CLL při WBC >500tis/μL, u asymptomatických pacientů s CML a CLL se neprovádí vůbec. Stejně tak není leukaferéza indikována u pacientů s APL. V případě nutnosti transfuze u hyperleukocytárních pacientů je vzhledem k vysoké viskozitě krve vhodné podání v průběhu anebo po provedení leukaferézy.

### Cytarabinem indukovaná cerebrální toxicita

Chemoterapie vysoko dávkovaným cytarabinem je běžně užívanou postremisní léčbou AML a je součástí i mnoha protokolů pro léčbu ALL, kde je využíváno její prostupnosti přes hematoencefalickou bariéru. Vysoké dávky cytarabinu ale mohou být neurotoxické. Tato toxicita se projevuje ataxií, nystagmem, dysmetrií a dysartrií. Příznaky se vyskytují nejčastěji mezi 3. - 8. dnem od zahájení chemoterapie. Nejúčelnější je prevence, efektivní léčba neexistuje. Z retrospektivních studií vyplývá, že hlavními rizikovými faktory jsou vzrůstající věk a kumulativní dávka. Dalšími rizikovými faktory jsou předcházející CNS patologie,

některé léky (antiemetika) a předchozí cytarabinem indukovaná neurotoxicita. Vhodná je redukce dávky o 50% u pacientů s hodnou sérového kreatininu 1.5-2mg/dL, případně vzestupem o 0,5mg/dL oproti vstupní hodnotě.

### APL diferenciační syndrom

Diferenciační syndrom (DS) je život ohrožující komplikace, která se manifestuje horečkou, plicními infiltráty, perikardiálními či pleurálními výpotky, epizodami hypotenze a občas renálním selháním. Medián jeho výskytu je 11. den od zahájení chemoterapie (2-47 dní). Vyskytuje se u 25% pacientů léčených ATRA v monoterapii a 15% pacientů, u kterých je podávána ATRA v kombinaci s chemoterapií. Preventivně se podává dexamethason u každého pacienta s nově diagnostikovanou APL a WBC >100tis/ $\mu$ L. V případě vážných klinických projevů DS (dyspnoe, tachypnoe, hypoxemie) se okamžitě přerušuje terapie ATRA i arsenik trioxidem, v případě mírnějších projevů se v jejich podávání pokračuje a současně je podáván dexamethason.

### Trombohemoragický syndrom u APL

Trombohemoragický syndrom je spojen s aktivací koagulace, která ústí v lokalizované trombózy, rozsáhlé krvácení anebo obojí. Hladina trombocytů by neměla prvních pár dní poklesnout pod 50tis/ $\mu$ L a fibrinogenu pod 150mg/dL. Incidence fatálních hemoragií je u APL 5%, nejčastěji se jedná o intrakraniální krvácení (65%) a krvácení do plic (35%). Rizikovými faktory jsou vysoký počet WBC, přítomnost koagulopatie, věk, performance status a vysoký kreatinin. Incidence trombóz u APL se pohybuje od 4,5% do 5,6%, nejčastější jsou hluboké žilní trombózy (57%) a mozkové mrtvice (22%).

### Trombóza po L-asparagináze

L-asparagináza je součástí kombinované chemoterapie pro ALL pacienty již od roku 1970. Incidence výskytu trombóz v souvislosti s jejím podáním je 6%. Vznik trombózy je způsoben deplecí asparaginu čímž je narušena syntéza proteinů účastnících se hemostázy (plasminogen, fibrinogen, protein C, protein S a antitrombin III). Nejčastější jsou trombózy CVK, ale mohou vznikat i v CNS, plicích, srdci anebo hlubokých žilách. Terapie je komplexní, spočívá v antikoagulační léčbě (LMWH 40mg denně ještě týden po ukončení terapie či heparin) a substitucí antitrombinu III při hladině <60% a fibrinogenu při <100mg/dL. Čerstvě zmražená plazma se podává v dávce 20mL/kg pouze v případě život ohrožující trombózy nebo nedostupnosti AT III. Důležitá je monitorace INR, aPTT a fibrinogenu. Trombózy v CNS oblasti se léčí plnou dávkou heparinu s podporou transfúzí destiček a substitucí fibrinogenu. Trombóza sagitálního sinu je často doprovázena zvýšením intrakraniálního tlaku a sekundárním hemoragickým infarktem. I v tomto případě je doporučováno pokračovat v podávání heparinu s podpůrnou a substituční terapií.

### Leukemická meningitida

Incidence CNS postižení u pacientů s AML je nízká (3-7%). Riziko postižení CNS stoupá se zvyšující se hodnotou WBC, cirkulujících blastů, laktát dehydrogenázy a mladším věkem. Rovněž je častěji asociovaná s inv(16)(p13q22), abnormalitami 11 chromosomu nebo trisomií

8. chromosomu. Klinická manifestace CNS postižení může zahrnovat příznaky ze zvyšujícího se intrakraniálního tlaku (bolesti hlavy, nauzea, zvracení, rozmazané vidění či alterace vědomí), parézy hlavových nervů či motorický deficit. Diagnóza se stanoví na základě cytologického, imunofenotypizačního, a PCR vyšetření likvoru a MRI mozku a páteře. Léčba zahrnuje intrathékální cytarabin a/nebo metotrexát podávaný dvakrát týdně až do té doby než bude nález v likvoru 3x negativní. Po intrathékální terapii je podávána chemoterapie vysokodávkovaným cytarabinem a/nebo kraniospinální ozáření.

### Febrilní neutropenie

The Infectious Disease Society of America publikovala podrobné guidelines pro léčbu febrilní neutropenie. Iniciální ATB terapie by měla ve svém spektru pokrývat *Pseudomonas aeruginosa* a další G- bakterie i přesto, že v dnešní éře centrálních venózních katetrů je více než 50% bakteriemií u neutropenických pacientů způsobeno G+ bakteriemi. Léčba může zahrnovat  $\beta$ -laktamové ATB jako je cefepim, karbapenem nebo piperacilin/tazobaktam v monoterapii. U těchto pacientů je doporučováno v případě rizika infekce karbapenem rezistentními enterobakteriemi přidání kolistinu či tigecyklinu. U pacientů s infekcí měkkých tkání, katérovou infekcí, hemodynamickou nestabilitou a předchozí kolonizací G+ bakteriemi se přidává do kombinace vankomycin.

### Neutropenická enterokolitida

Incidence neutropenické enterokolitidy je u dospělých pacientů 6,5%. Charakteristický klinický obraz zahrnuje horečku, bolest břicha a neutropenii, častá je i nauzea (75%), zvracení (67%), abdominální distenze a vodnatý či krvavý průjem. Hlavním diagnostickým kritériem je ztlustění stěvních stěn >4mm. ( $\geq 10$ mm je již spojeno s 60% mortalitou). Zobrazovací metody (CT, UZV břicha) zobrazí ztlustělou stěvních stěnu, intramurální edém, který bývá doprovázen tekutinou parakolicky, volným vzduchem či pneumatózou střev. Terapie spočívá v úplném vyloučení perorálního příjmu, odvodné nasogastrické sondě, parenterální výživě a hydrataci. Rovněž je nutná včasná chirurgická konzultace s event. intervencí (při nekontrolovatelném krvácení, ischemii střev, perforaci) a širokospektrá antibiotická léčba. Bakteriémie je totiž často polymikrobiální, nejčastějšími původci jsou pseudomonády, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Staphylococcus aureus* a  $\alpha$ -streptokoci. Pouze u 15% pacientů je infekce fungální, nejčastěji kandidová.

### Transfúze asociovaná GvHD

GvHD po transfuzi je vzácná komplikace u pacientů s imunitním deficitem, která se ale může vyskytnout i u imunokompetentních pacientů po podání alogenních lymfocytů od HLA kompatibilního dárce, zejména se stejným haplotypem. Celková mortalita je vyšší než 95%. Klinické projevy (horečka, vyrážka, raš, průjem) jsou podobné jako u GvHD po alogenní transplantaci. Transfúze asociovaná GvHD se obvykle objeví mezi 1 a 4 týdnem po transfuzi. Spolehlivou prevencí je ozáření transfúzních přípravků nejméně 25Gy či deleukotizace.