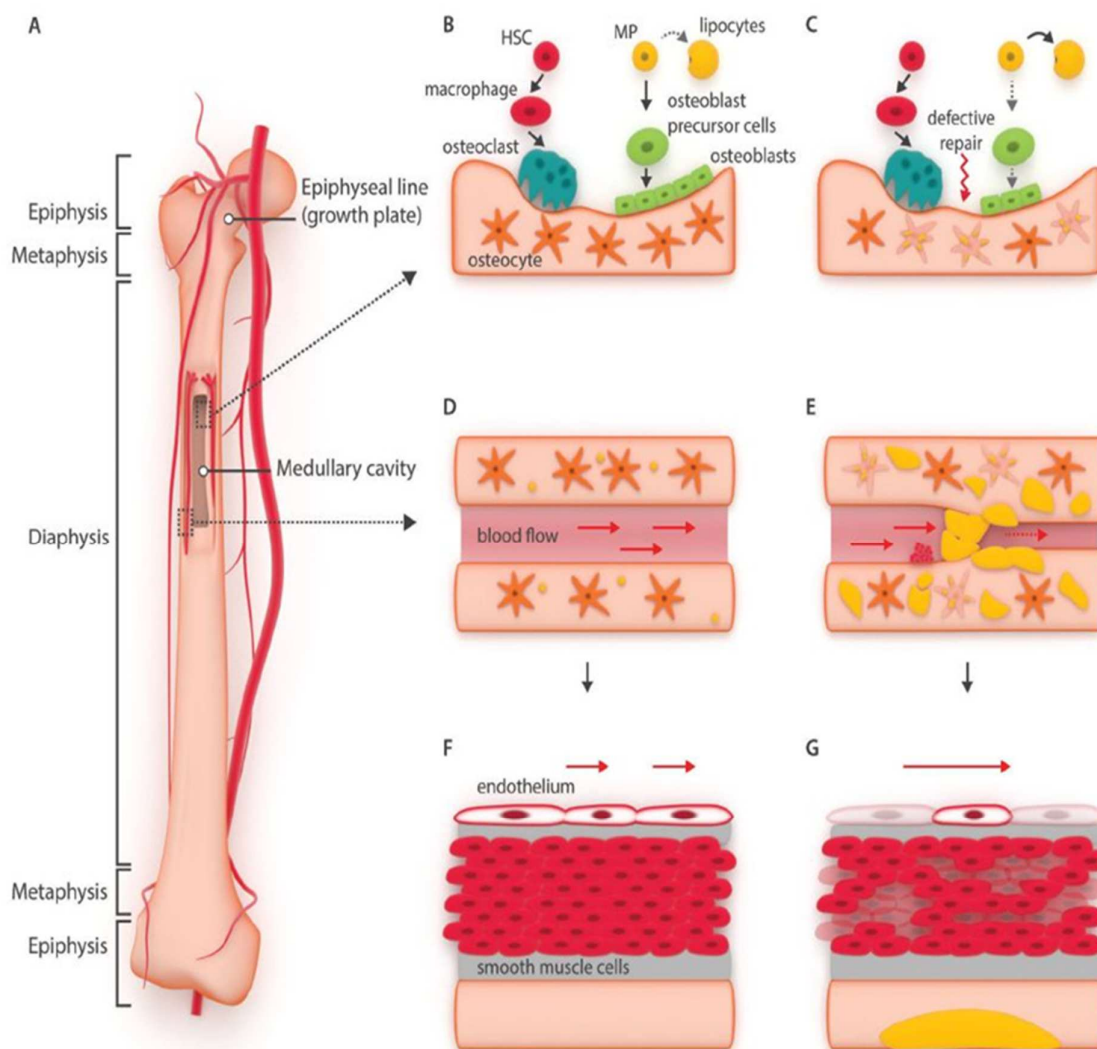


Osteonekróza (ON) postihuje cca 20% dětí starších deseti let léčených pro ALL a LBL, ve zvýšené míře se rovněž vyskytuje u dětí léčených dlouhodobě kortikoidy pro GVHD po HSCT. V patogenezi jejího vzniku se uplatňuje nerovnováha mezi potřebnou a skutečnou perfúzí kosti v důsledku obliterace cév a jejich poškození léky. Detailní popis změn je na obrázku. Z léků se kromě kortikoidů na vzniku ON uplatňuje asparagináza.



Schematic illustration of osteonecrosis pathogenesis.

(A) Blood supply of bone is delivered by the nutrient arteries, which enter in the dia- and epiphysis and branch into marrow sinusoids. The growth plate receives its blood supply from dia- and epiphyseal vessels and anastomoses in the perichondrium, respectively.

(B-C) Bone growth occurs by endochondral bone formation and bone modeling. The bone tissue is continuously turning over, with osteoclasts and osteoblasts being fundamentally involved in this process. In the context of osteonecrosis development, osteoblast differentiation from mesenchymal progenitor cells is disturbed by gradual lipid accumulation within osteoblasts and osteocytes and

increased cell death, both mainly induced by GCs (glucocorticosteroids), and results in defective bone repair. (

D-E) Bone perfusion is disturbed by intraluminal obliteration induced by lipid emboli and intravascular coagulation and extraluminal obliteration induced by intramedullary lipocyte proliferation and lipid hypertrophy. **Intraosseous compartment syndrome may develop**, increasingly reducing intramedullary blood flow and predisposing for coagulation in the intraosseous blood vessels. (F-G) Direct blood vessel injury and disruption of the vascular supply to the bone is mainly mediated by damaging effects on the endothelial and smooth muscle cells of nutrient arteries and venous vessels. HSC: hematopoietic stem cell; MP: mesenchymal progenitor cell.

Jednou z podmínek pokroku v diagnostice a léčbě ON je jednotná radiologická a klinická klasifikace. Nejvíce respektovanou radiologickou klasifikací je v současnosti systém navržený finskými autory.

The new radiological osteonecrosis classification system. T. Niinimäki et al. / Clinical Radiology 70 (2015) 1439e1444

Location of osteonecrosis				
Weight-bearing bone*		Non-weight-bearing bone		
		Long bone	Short bone	
Grade				
0	No osteonecrosis	No osteonecrosis	No osteonecrosis	No osteonecrosis
I	—	—	Diaphysis or metaphysis (0%)	Body (0%)
II	Diaphysis or metaphysis (0%)	Body (0%)	Epiphysis (<30%)	Surface (<30%)
III	Epiphysis (<30%)	Surface (<30%)	Epiphysis (≥30%)	Surface (≥30%)
IV	Epiphysis (≥30%)	Surface (≥30%)	—	—
V	Deformation of Joint**	Deformation of Joint**	Deformation of Joint**	Deformation of Joint**

The area of articular surface involvement (in percentage) is presented in parentheses.

*Weight-bearing bones comprise the lower extremities, the pelvis and lumbar vertebrae.

** Includes any deformation of the bone from sub-chondral local collapse to total destruction of the joint.

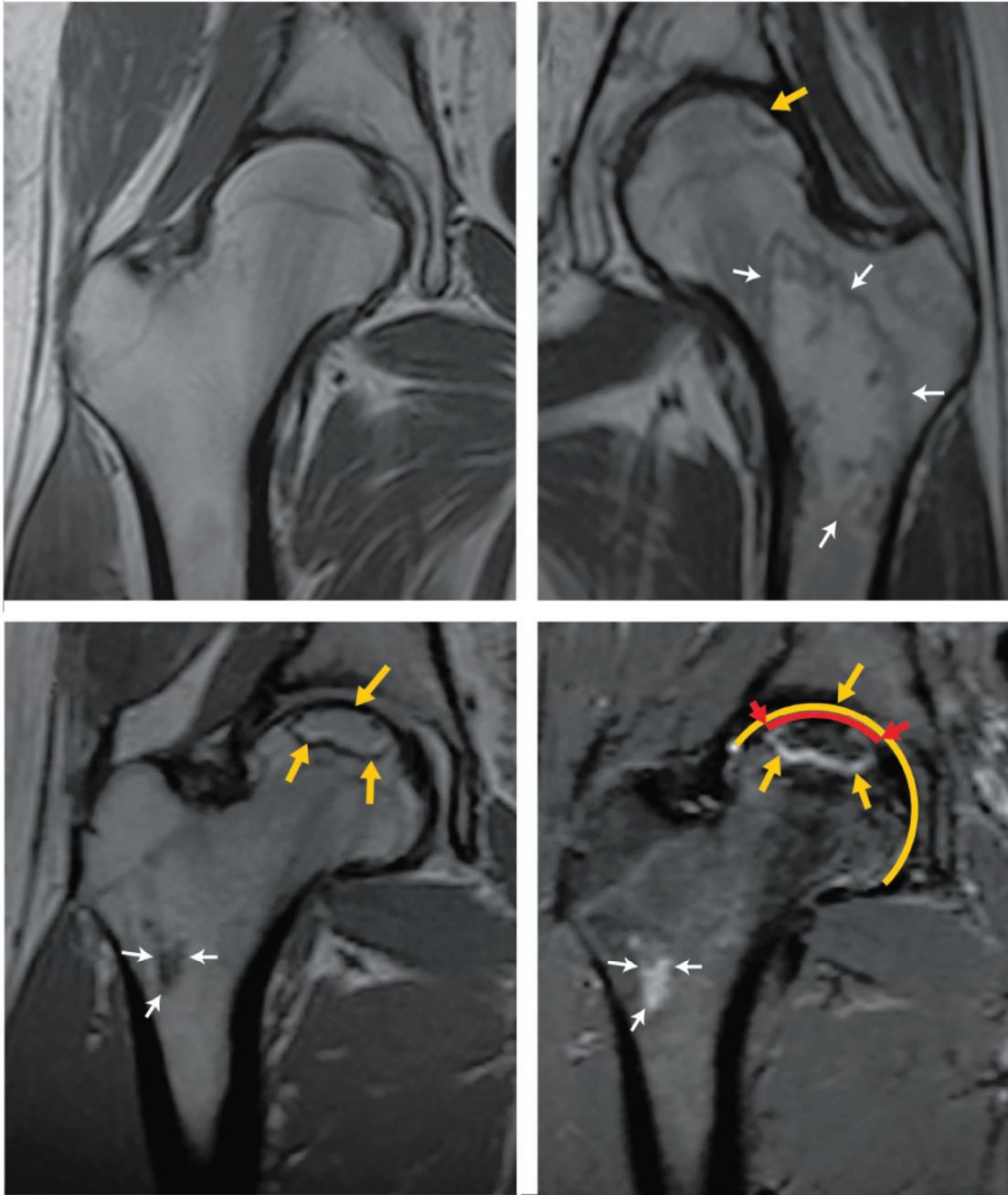
If there is multiple separate osteonecrotic lesions around a single joint, the overall grading is based on the grading assigned to the most severe lesion.

Definition of the location of osteonecrosis:

In *diaphysis or metaphysis of long bone*, the location of osteonecrosis is named by the affected bone.

In *epiphysis of long bone*, the location of osteonecrosis is named by the closest joint.

In *short bone*, the location of osteonecrosis is named by the affected extremity, except the location of osteonecrosis in *vertebra*, which is classified as "spine".



Magnetic resonance images (MRIs) showing a normal hip and hips with clinically significant osteonecrosis in an asymptomatic patient. Arrows indicate the border of the osteonecrotic lesions. Thick arrows mark epiphyseal osteonecrosis, and thin arrows mark metaphyseal lesions. These (A to C) coronal noncontrast T1-weighted and (D) short tau inversion recovery-weighted MRIs show **(A) a normal hip, (B) a hip with a small (< 30%) epiphyseal osteonecrotic lesion and involvement of the femoral neck and proximal diaphysis, and (C and D) a more than 30% lesion of the femoral head along**

with involvement of the femoral neck. Panel D shows how the percentage involvement of the epiphyseal surface is measured. The yellow circumference shows the entire epiphyseal surface, and the red line shows the length of the epiphyseal surface affected by the lesion (delimited by red arrows).

Klinická klasifikace stupně postižení je v současnosti používána buď dle Schmiegelowa (Lancet Oncology 2015) nebo dle ARCO (Association Research Circulation Osseous) nebo podle CTCAE.

Grading (Schmiegelow K, Lancet Oncology 2015)

1. Asymptomatic with findings only by MRI.
2. Symptomatic, not limiting or only slightly limiting self-care activity of daily living. Lesions only outside joint lines in non-weight-bearing bones.
3. Symptomatic, not limiting or only slightly limiting self-care activity of daily living. Lesions in weight-bearing bones or affecting joint lines in non-weight-bearing bones.
4. Symptomatic with deformation by imaging of one or more joints and/or substantially limiting self-care activity of daily living.

Klasifikace ARCO:

Stage	Findings	Techniques	Subclassification	Quantitation
0	None	Radiography, computed tomography, scintigraphy, magnetic resonance imaging	No	No
1	Radiography and computed tomography normal. At least ONE of the other techniques is positive	Scintigraphy, magnetic resonance imaging	Location of lesion Medial Central Lateral	Area of involvement (percentage) A: Minimal (< 15%) B: Moderate (15 to 30%) C: Extensive Length of crescent A: < 15% B: 15 to 30% C: > 30% Surface collapse and dome depression A: < 15% and < 2 mm B: 15 to 30% and 2 to 4 mm C: > 30% and > 4 mm
2	Sclerosis, osteolysis, focal osteoporosis	Radiography, computed tomography, scintigraphy, and magnetic resonance imaging	Same as stage 1	Same as stage 1
3	CRESCENT SIGN and/or flattening of articular surface	Radiography and computed tomography	Same as stage 1	Same as stage 1
4	Osteoarthritis, acetabular changes, joint destruction	Radiography only	No	No

CTCAE v 4.0:

Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Abdominal soft tissue necrosis	-	Local wound care; medical intervention indicated (e.g., dressings or topical medications)	Operative debridement or other invasive intervention indicated (e.g. tissue reconstruction, flap or grafting)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the soft tissues of the abdominal wall.					
Arthralgia	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in a joint.					
Arthritis	Mild pain with inflammation, erythema, or joint swelling	Moderate pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling; limiting instrumental ADL	Severe pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling; irreversible joint damage; disabling; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by inflammation involving a joint.					
Avascular necrosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by necrotic changes in the bone tissue due to interruption of blood supply. Most often affecting the epiphysis of the long bones, the necrotic changes result in the collapse and the destruction of the bone structure.					
Back pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-

Vysvětlivky: **Activities of Daily Living (ADL)**

**Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.*

***Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.*

Rizikovým faktorem vzniku ON je **hyperlipidémie**. Kombinací kortikoidů s asparaginázou výskyt hyperlipidémie významně stoupá. Pacienti s hypertriglyceridemií nad 18 mmol/l mají incidenci ON 54%, pacienti s hypercholesterolémií nad 7,7 mmol/l 46%. 70% pacientů, kteří v NOPHO ALL 2008 studii vyvinulo ON mělo TG a/nebo cholesterol nad touto hodnotou (Mogensen SS, Haematologica 2017; 102:e175). Delší expozice hyperlipidémii zvyšuje riziko vzniku ON. Prevencí podílu lipidů na vzniku ON může být farmakologické snižování jejich hladiny v krvi.

ON může být výjimečně diagnostikována při diagnóze leukémie, před zahájením léčby (cca 10% adolescentů), je ale většinou asymptomatická, zachycená při MRI skříninkovém vyšetření, její průběh je nepredikovatelný (Krull K, Leukemia Lymphoma 2019). 80% pacientů, kteří vyvinou symptomatickou ON tak učiní do 1 roku od diagnózy. Symptomatická ON do 6 měsíců od diagnózy je vzácná. HR léčba zvyšuje riziko ON pro vyšší expozici kortikoidům a asparagináze. MRI skříninkem jsou zachyceny ON i u asymptomatických pacientů. Pokud postihují nad 30% povrchu epifyzy se u dětí starších 10 let jejich rozsah v čase většinou nezlepší a stanou se symptomatickými, zatímco u dětí mladších 10 let je šance na zlepšení cca 50% (Kaste SC, JCO 2015, Ianaba H PBC 2020). Pacienti s větším rozsahem ON (> 30% epifyzy) mají většinou postiženo více kloubů současně (medián 6)

(Inaba H, PBC 2020). Dospívající dívky mají 2x vyšší výskyt ON než chlapci a medián věku při její manifestaci je nižší než u chlapců. Bolest v rameni může znamenat ON ramenního kloubu, která se prakticky vždy sdružuje s ON DK. Bolest a limitace pohybu mohou být i zde indikací k dekompresní operaci (Kaste SC, J Pediatr Orthop 2019). Závažné ON jsou zdrojem sekundární osteoartritidy.

Klinickým problémem je obtížná predikce vývoje ON. Průběh ON může být transientní a reverzibilní a některá poškození mohou ustoupit bez rozvoje klinických obtíží. Zlepšení (ustoupení klinických obtíží, zlepšení rtg změn) může nastat i u pacientů s klinickými obtížemi a radiologickými změnami. Identifikovat pacienty v riziku závažných pozdních následků ze zhoršené funkce kloubu tak nadále není jednoduché. Z tohoto důvodu byla v Německu zahájena studie OPAL (**ON** in **P**ediatr **PA**tients with **ALL**), která prospektivně vyšetřuje děti starší 10 let sérií MRI za účelem lepšího poznání průběhu poškození kloubů. Obdobnou studii BONES (**British OsteoNEcrosis Study**) realizují Britové.

Léčba a prevence: Hlavním problémem z pohledu dlouhodobých následků jsou epifyzeální léze nosných kloubů dolních končetin. Neexistuje konsensus o optimálním léčebném postupu. Neexistují přesvědčivá data o efektu farmakologické léčby (bifosfonáty, denosumab, analoga prostacyklinů za účelem vasodilatace). LMWH může příznivě ovlivnit intravaskulární srážení krve, jeho vliv na rozvoj ON ale prokázán není. Fenofibrát může snížením lipidémie snížit výskyt/stupeň ON. Tyto postupy ale nejsou potvrzeny kontrolovanými studiemi.

Prevenčí ON je intermitentní podávání dexametazonu v pozdní intenzifikaci ALL léčby u adolescentů, které ale zhoršuje výsledky léčby leukémie (Mattano L, Lancet Oncology 2012).

Z chirurgických řešení je široce využívána dekompresní operace, zejména kyčelního kloubu, která má za cíl snížit zvýšený intraoseální tlak v důsledku edému, snížené cévní perfuse a zánětu a tím obnovit normální průtok krve s následnou reparací poškozené kosti. Do poškozené nekrotické kosti se vyvrtá 1 velká nebo několik menších děr za účelem zpomalení progresu ON. Lze o ní uvažovat u symptomatického ARCO stupně 2 a 3, je-li rozsah poškození epifýzy pod 30%. Současná aplikace mesenchymálních buněk za účelem zrychlit hojení je metoda kontroverzní, v důsledku kortikoidů je jejich kvalita snížena, nicméně některá pracoviště ji používají.

Pokročilé a symptomatické změny kosti (rtg grade 5) jsou zejména v případě kyčelního kloubu indikací k jeho totální náhradě (ARCO stadium 3 a 4).