Paroxysmální noční hemoglobinurie

Jaroslav Čermák^{1,2}

¹Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK, Praha

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Souhrn

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) vzniká v důsledku deficitu inhibičních systémů aktivovaného komplementu, jenž vede k intravaskulární hemolýze indukované komplementem s vysokým rizikem vzniku trombotických komplikací díky aktivaci koagulačního systému a se známkami selhávání kostní dřeně. Molekulárně genetickým podkladem PNH je somatická mutace *PIG-A* genu, jenž je zodpovědný za tvorbu glykosylfosfatidylinositolu, jenž váže k buněčné membráně řadu antigenů včetně CD59 a CD55 antigenů, jež jsou inhibitory aktivovaného komplementu. Průkaz deficitu CD59 a CD55 na povrchu buněk pomocí průtokové cytometrie je základním vyšetřením v diagnostice PNH. Základem léčby PNH je podávání transfuzí deplektovaných erytrocytů, folátů a antikoagulační profylaxe. U forem s převažujícím selháváním kostní dřeně a těžkou cytopenií je možno provést transplantaci krvetvorných buněk či podat kombinovanou imunosupresi. Nemocní s převažující těžkou hemolýzou nebo trombotickými komplikacemi jsou indikováni k léčbě ekulizumabem – inhibitorem C5 složky komplementu.

Klíčová slova: diagnostika – ekulizumab – imunosuprese – léčba – paroxysmální noční hemoglobinurie – patogeneze – transplantace

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Summary

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) results from a deficiency in inhibitors of activated complement. This lack leads to complement mediated intravascular hemolysis, to activation of coagulation system with increased risk of thrombotic complications and to various degree of bone marrow failure. A molecular basis of PNH is a somatic mutation of *PIGA* gene causing a lack of glycosyl phosphatidyl inositol which binds many important antigens to cell surface membrane including inhibitors of activated complement CD59 and CD55 antigens. Presence of CD59 and CD55 deficient cells in peripheral blood detected by flow cytometry is essential for diagnosis of PNH. Standard treatment of PNH includes transfusions of leukocyte depleted red blood cells, anticoagulation prophylaxis and administration of folic acid. PNH patients with predominant signs of bone marrow failure and profound cytopenia may be candidates for stem cell transplantation or combination immunosuppression. Patients with severe hemolysis and/or thrombotic complications are indicated for administration of eculizumab – a monoclonal antibody against C5 part of complement.

Key words: diagnosis – eculizumab – immunosuppression – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – pathogenesis – transplantation – treatment

Úvod

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) patří mezi vzácná onemocnění krvetvorby s incidencí 0,2–0,5/100 000 obyvatel. Deficit inhibičních systémů komplementu vede u nemocných s PNH k intravaskulární hemolýze indukované komplementem s vysokým rizikem vzniku trombotických komplikací díky aktivaci koagulačního systému a se známkami selhávání kostní dřeně.

Etiologie a patogeneze

Molekulárně genetickým podkladem choroby je somatická mutace tzv. *PIG-A* genu, jenž je lokalizován na krát-

kém raménku X chromosomu a který je zodpovědný za iniciální fázi tvorby glykosylfosfatidylinositolu (GPI) [1]. GPI tvoří určitou kotvu sloužící ke zprostředkování vazby řady proteinů s antigenní strukturou k buněčné membráně (tzv. GPI-anchored proteins – GPI-Aps), včetně antigenů CD59 a CD55, jenž představují inhibitory aktivovaného komplementu. Deficit CD59 je kritický pro rozvoj intravaskulární hemolýzy s následnou hemoglobinurií a současnou aktivací koagulačního systému (schéma 1) [2]. Mutací mohou být postiženy kmenové buňky různých vývojových řad, proto deficit GPI-APs můžeme nalézt nejen na erytrocytární membráně, ale i na dalších

buňkách periferní krve (granulocyty, monocyty, trombocyty a lymfocyty). Vzácně byly popsány případy PNH s nemutovaným *PIG-A* genem, v nichž je příčinou choroby zárodečná mutace tzv. *PIG-T* genu, jenž je lokalizován na 20. chromosomu a který kóduje tvorbu transamidázy vážící C konec příslušného proteinu ke GPI kotvě.

Vztah selhání kostní dřeně k následnému rozvoji PNH je neustále zkoumán a pro pochopení patogeneze choroby je zásadní. Přítomnost PNH klonu byla popsána u 60–70 % nemocných s aplastickou anémií (AA) a 20–40 % pacientů s AA má více než 1 % PNH buněk. Mutace *PIG-A* genu byla nalezena i u asi 40 % zdravých nemocných a základní otázkou se tedy jeví, jakým podnětem a jakými mechanismy dochází ke ztrátě regulačních mechanismů, jež umožní proliferaci a dominanci patologického PNH klonu. Předpokládá se, že PNH klon nějakým způsobem uniká imunitní reakci, jež za normálních okolností vede k destrukci buněk exprimujících cizorodé antigeny a že defekt může být v chybném rozpoznání cizorodých antigenů, či v rezistenci na apoptózu [3,4]. Jinou možností je, že u PNH klonu chybí některý z efektorových mechanismů, kterými se uplatňuje toxický efekt noxy na kmenovou krvetvornou buňku. Tyto hypotézy jsou podpořeny nálezy, které ukazují, že některé proteiny, hrající důležitou roli v aktivaci NK buněk a dalších buněk imunitního systému (UL-16 vážící proteiny), jsou poutány k buněčné membráně GPI kotvou. V poslední době byla publikována studie prokazující u PNH vysoké procento autoreaktivních CD8⁺ T-lymfocytů namířených proti kmenovým krvetvorným buňkám exprimujícím antigeny vázané pomocí GPI (CD1d) [5]. Klíčovou roli defektní imunitní odpovědi u PNH podporuje i již výše popsaná vysoká incidence rozvoje PNH u nemocných s AA léčených podáváním antitymocytového globulinu (ATG).

V současnosti je stále přijímána teorie postupného několikastupňového rozvoje PNH definovaná Kinoshitou a Inoue v letech 2002 a 2006 [6], která předpokládá v první fázi vznik GPI deficitního klonu, jenž může být přítomen bez jakýchkoli příznaků velmi dlouho před manifestací choroby. Imunologický inzult pak vede k favorizaci patologického klonu a následná další mutace je nutná pro nastartování proliferace tohoto klonu.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Pro diagnostiku PNH je klíčový průkaz přítomnosti **CD59 a CD55 deficitních krvinek**. Hamův test je klasický sérologický test využívající k detekci PNH klonu zvýšenou hemolýzu séra nemocných v kyselém prostředí po přidání komplementu. Test umožňuje spolehlivý průkaz přítomnosti asi 3 % PNH buněk a je dnes používán jen jako hrubý orientační test a v případech, v nichž je třeba odlišit mezi přítomností hemolýzy ve vlastním a dárcovském séru, jako je tomu u nemocných s kongenitální dyserytropoetickou anémií II. typu. Sérologické testy byly v diagnostice PNH dnes již zcela nahrazeny vyšetřením pomocí **průtokové cytometrie** (flow cytometry – FCM), která umožňuje přímo kvantitativně detekovat deficit CD59 a CD55 antigenů na povrchu různých buněčných subpopulací. FCM vyšetření užívající inaktivovanou formu aerolyzinu, jež specificky rozeznává GPI kotvu a následně lyzuje non-PNH buňky (tzv. FLAER metoda) má vysokou specifitu pro detekci PNH subpopulací a citlivost < 0,01 %. Je však otázkou, jaký klinický význam má nález minoritního PNH klonu (< 1% PNH buněk) [7]. Molekulárně genetické vyšetření s průkazem mutace či delecí *PIG-A* genu může potvrdit diagnózu PNH, nicméně mutace *PIG-A* genu bývá nalézána i u zdravých jedinců (viz výše).

Schéma 1. Aktivace komplementu: absence antigenu CD59 umožňuje vazbu C9 složky a amplifikaci tvorby terminálního efektorového komplexu C5b-9

V krevním obraze je krom anémie se zvýšeným počtem retikulocytů přítomen i různý stupeň cytopenie v dalších krevních řadách [8]. Je zvýšena hladina přímého a nepřímého bilirubinu a hodnota laktátdehydrogenázy (LD) v séru. Přítomnost hemoglobinu (Hb) v moči může být velmi variabilní, aktivace koagulačního systému se vzestupem hodnot D-dimerů závisí do značné míry na stupni hemolýzy. Hodnota kreatininu v séru většinou bývá zvýšena až jako důsledek rozvíjející se chronické renální insuficience po delším trvání choroby s opakovanými hemolytickými krizemi a trombotickými komplikacemi v mikrocirkulaci ledvin. Zásoby Fe mohou být sníženy díky jeho opakovaným ztrátám močí, postupně se však může rozvinout přetížení železem jako důsledek opakovaného podávání transfuzí erytrocytů.

Sternální punkci (včetně vyšetření karyotypu) a trepanobiopsii kostní dřeně provádíme v rámci diferenciální diagnostiky zejména k odlišení **aplastické anémie** a **myelodysplastického syndromu (MDS)**.

Klinické nálezy

Intravaskulární hemolýza, trombotické komplikace a selhání kostní dřeně jsou hlavními klinickými projevy PNH [9]. Příznaky mohou být velmi pestré, někteří nemocní mohou mít jen minimální chronickou hemoglobinurii bez diurnální variability, hemolýza a selhávání kostní dřeně však jsou do různé míry vyjádřeny u všech nemocných. Podle převažujících laboratorních a klinických příznaků rozlišujeme hemolytickou („klasickou“) formu PNH, u níž převažují příznaky vyplývající z opakovaných různě závažných hemolytických krizí a ev. trombotických komplikací, a formu, u níž PNH vzniká u stavů, ve kterých převažují klinické i laboratorní projevy selhávání kostní dřeně, nejčastěji různě těžká cytopenie u aplastické anémie, méně často u MDS či myelofibrózy. Zvláštní skupinu tvoří tzv. subklinická forma PNH, ve které je často přítomen pouze minimální PNH klon (< 1 % PNH buněk). **Schéma 2** znázorňuje stavy, u kterých by nemocný měl být v rámci diferenciální diagnostiky vždy vyšetřen na možnou přítomnost PNH klonu. Krom již zmíněné aplastické anémie (u které je třeba vyšetření pravidelně opakovat v intervalu nejméně 6 měsíců) a MDS se jedná

zejména o přítomnost hemolytické anémie s negativním nálezem při vyšetření Coombsova testu, všechny nálezy nejasné cytopenie a výskyt venózní či arteriální trombózy, zejména u nemocných v mladším věku. Na diagnózu PNH je třeba myslet u všech nemocných s nejasnou hemolytickou anémií, zejména při současné přítomnosti granulocytopenie nebo trombocytopenie, dále též u všech nemocných se známkami renální insuficience či plicní hypertenze bez zjevné příčiny a také při nejasných opakujících se bolestech břicha či dušnosti. Stejně tak je třeba zvážit diagnózu PNH při jinak nevysvětlitelně vysoké hodnotě LD v séru [8].

Nejčastější klinické příznaky PNH znázorňuje **tab. Anémie** je nejčastějším příznakem onemocnění a bývá přítomna prakticky u všech nemocných. Hemolýza je hlavní příčinou anémie u nemocných s PNH. Dalšími faktory mohou být snížená produkce v důsledku snížené buněčnosti kostní dřeně, snížená produkce erytropoetinu (EPO) u nemocných s přítomností chronického renálního selhání a indukce extravaskulární hemolýzy vychytáváním erytrocytů s navázanou C3b složkou komplementu v monocyto-makrofágovém systému.

Trombotické příhody představují nejzávažnější komplikaci PNH [10]. Jsou přítomny asi u 40 % nemocných, při vyšetření nemocných pomocí nukleární magnetické rezonance jsou ale nalézány až u 60 % případů PNH. Je

Tab. Nejčastější klinické příznaky u PNH

klinické příznaky a symptomy	incidence (%)
trombóza	40%
dušnost	66%
chronické selhání ledvin (stupeň 1-5)	65%
bolest břicha	57%
anémie	až do 100%
únava, zhoršení kvality života	96%
hemoglobinurie	26 %
dysfagie	41%
erektilní dysfunkce	47%

Schéma 2. Stavy, u kterých je třeba indikovat laboratorní vyšetření na přítomnost PNH klonu

důležité vědět, že u více než 20 % nemocných může jít o první příznak dosud zcela asymptomaticky probíhající choroby a že trombózy mohou mít atypickou lokalizaci (mezenterální či plicní řečiště, CNS). Patogeneze vzniku trombózy u PNH je komplexní. Hlavním činitelem je abnormální aktivace trombocytů, na které se uplatňuje jednak absence CD59 antigenu na povrchu destiček umožňující formování terminálního komplexu komplementu s lytickou aktivitou na povrchu trombocytů, jednak účinek volného hemoglobinu vznikající při intravaskulární hemolýze erytrocytů. Volný Hb vede k aktivaci trombocytů jednak svým přímým účinkem, jednak deplecí hladiny NO, ke které dochází v důsledku zvýšené konzumace NO volným Hb. Podpurným momentem vzniku trombu je aktivace trombinu a dysfunkce endotelu spolu se zvýšeným množstvím volných hydroxylových radikálů vznikajících v systému redoxních reakcí katalyzovaných Fe uvolněným z Hb. Obecně se uznává zvyšující se riziko vzniku trombózy v závislosti na velikosti PNH klonu (zejména při přítomnosti > 20 % PNH erytrocytů či > 50 % PNH granulocytů s kompletním deficitem CD59 antigenu), byl však popsán výskyt trombóz i u nemocných s malým PNH klonem a minimální transfuzní závislostí.

Více než 60 % nemocných s PNH má známky různého stupně **renálního selhávání**, které může být příčinou úmrtí u 10–15 % nemocných. Příčinou poškození ledvin je jednak expozice tkáně účinkům volného Hb, jednak trombotické komplikace v mikrocirkulaci ledvin.

Únava a nevykonnost, které nejsou zcela závislé na hodnotě Hb, rovněž představují významnou komplikaci PNH a výrazně přispívají ke snížení kvality života nemocných.

Léčba

Standardní – tradiční léčba PNH spočívá v podávání transfuzí erytrocytů, substituci kyselinovou listovou, podávání antikoagulancií a v kontrole parametrů zásob Fe s jeho substitucí v případě deplece či s podáváním chelátorů při známkách přetížení Fe v důsledku opakovaného podávání transfuzí [11].

Při substituční léčbě podáváme deleukotizované **transfuze erytrocytů**, efekt deleukotizace je dostatečný pro odstranění komplementu, takže není nutné transfuze promývat. Podávání transfuzí erytrocytů koriguje vzniklou anémii a zpětnovazebným účinkem tlumí produkci PNH klonu. Počet transfuzí je individuální a řídí se klinickým a laboratorním nálezem u každého nemocného. U nemocných s těžkou trombocytopenií podáváme koncentráty trombocytů. Podávání kyseliny listové je nutné díky její zvýšené spotřebě při zvýšeném obratu erytropoézy. V léčbě nadbytku železa se dnes uplatňují perorální **chelatační látky**, vzhledem k průvodní cytopenii u nemocných s PNH není většinou indikován deferron a je třeba podávat deferasirox (Exjade®, Novartis) v dávce 20–40 mg/kg/den.

Význam profylaktického **podávání antikoagulancií** u nemocných s PNH je stále diskutován. Indikace je obecně

Schéma 3. Současná léčebná doporučení u PNH

uznávána a je podpořena pracemi ukazujícími vysokou efektivitu profylaxe na incidenci trombóz zejména u nemocných s velkým PNH klonem ($> 50\%$ PNH granulocytů) [12]. Nicméně, práce skupiny z Leedsu ukázala významně vyšší vznik trombotických komplikací oproti kontrolní skupině i u PNH nemocných, kterým byla podávána dlouhodobá antikoagulační profylaxe a recentní retrospektivní analýza registru PNH z tohoto pracoviště neprokázala statisticky významný rozdíl v incidenci trombóz mezi nemocnými a PNH a antikoagulační profylaxí a bez této profylaxe [13]. V současné době existuje shoda, že profylaktické podávání antikoagulantů je indikováno u nemocných s PNH s již proběhlou trombotickou komplikací, u nemocných s dalšími rizikovými trombofilními faktory a při přítomnosti významného PNH klonu ($> 20\%$ CD59 deficitních erytrocytů či $> 50\%$ CD59 deficitních granulocytů), zejména pokud jsou přítomny opakované epizody závažné hemolýzy.

Význam dlouhodobého podávání **kortikosteroidů** v monoterapii či v kombinaci s cyklosporinem A nebyl jednoznačně potvrzen (i když u PNH like MDS může být tato léčba efektivní), proto se dnes dlouhodobé podávání kortikosteroidů u PNH nedoporučuje [11]. Výjimkou je jednorázová aplikace vysokých dávek kortikosteroidů i.v. při masivní hemolýze, pro niž je ale indikací prevence rozvoje šoku. Kombinovaná **imunosupresivní léčba** identická jako u SAA (ATG + prednison + CS-A) je léčebnou metodou u nemocných s převažujícími známkami selhávání hypoplastické kostní dřeně, pokud není indikována transplantace [14].

Transplantace krvetvorných buněk (SCT) je metodou volby u mladších nemocných se známkami hypoplazie kostní dřeně a těžkou periferní pancytopenií, zejména pokud jsou přítomny opakované infekční či krvácivé komplikace [15]. U nemocných transplantovaných od HLA identického příbuzného dárce se pohybuje 5leté přežití po SCT mezi 65–70 %, při užití štěpu od nepříbuzného či částečně příbuzného dárce je efektivita činí 5leté přežití 55–60 %. Rizikovými faktory pro výsledek SCT jsou krom vyššího věku a dlouhotrvající choroby též masivní hemolýza a prodělaná trombotická komplikace, a proto se u nemocných s trombotickými komplikacemi dnes SCT nedoporučuje a u nemocných se závažnou hemolytickou formou se indikuje většinou až při selhávání léčby inhibitory aktivovaného komplementu.

V současné době jsme svědky nástupu **inhibitorů komplementů** do léčby PNH. Eculizumab (Soliris®, Alexion) je humanizovanou myší monoklonální protilátkou proti C5 složce komplementu. Zavedení eculizumabu do léčby PNH dramaticky změnilo průběh choroby zejména u nemocných s opakovanými závažnými hemolytickými epizodami. Podávání eculizumabu vedlo u nemocných k zástavě či významné redukci počtu a intenzity hemolytických příhod, zlepšení hodnot Hb a k nezávislosti na podávání transfuzí či k výraznému snížení počtu podaných transfuzí erytrocytů [13,16]. Současně došlo k prakticky úplnému vymizení trombotických příhod a zlepšení funkce ledvin [17,18]. Výrazně se zvýšila i kvalita života nemocných. Přípravek inhibuje příznaky choroby vyplývající z hemolýzy,

ale nemá vliv na produkci patologického klonu – jeho vysazení může proto vést k novému vzplanutí velmi závažné hemolýzy. Díky tomu je nutno eculizumab podávat v trvalé udržovací léčbě v i.v. infuzi 1krát za 2 týdny. V současné době proto probíhá několik studií s inhibitory komplementu, jež by bylo možno podávat subkutánně či perorálně či s kombinací několika látek působících inhibičně na různých místech aktivace komplementu a synergismus jejich společného efektu by mohl zvýšit efektivitu léčby a umožnit nižší frekvenci podávání udržovacích dávek. Stejně tak je v současnosti vyhodnocována účinnost a bezpečnost podávání eculizumabu v těhotenství [19]. **Schéma 3** uvádí současné doporučované schéma léčby PNH.

Literatura

1. Bessler M, Mason PJ, Hillmen P et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J* 1994; 13(1): 110–117.
2. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev* 2008; 22(2): 65–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2007.10.002>>.
3. Young NS, Ogawa S. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1675–1676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1509703>>.
4. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood* 2016; 128(3): 337–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-636381>>.
5. Gargiulo M, Papaionnaou L, Sica M et al. Glycosylphosphatidylinositol-specific, CD1d-restricted T cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121(14): 2753–2761. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-11-469353>>.
6. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2006; 108(13): 4232–4236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-05-025148>>.
7. Marinov I, Luxova A, Tkacova V et al. Common, standardized and recommended approaches in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using flow cytometry. *Vnitř Lék* 2012; 58(1): 31–37.
8. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2015; 124(18): 2804–2811. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>>.
9. Parker C, Omine M, Richards S et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106(12): 3699–3709. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717>>.
10. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121(25): 4985–4996. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381>>.
11. Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol* 2011; 153(6): 709–720. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08690.x>>.
12. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2003; 102(10): 3587–3592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-01-0009>>.
13. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117(25): 6786–6792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>>.
14. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for

Blood and Marrow Transplantation. Blood 2011; 117(17): 4434–4441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-304071>>.

15. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2012; 97(11): 1666–1673. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2012.062828>>.

16. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355(12): 1233–1243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061648>>.

17. Hillmen P, Muus P, Dührsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110(12): 4123–4128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646>>.

18. Hillmen P, Elebute M, Kelly R et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010; 85(8): 553–559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21757>>. Erratum in Am J Hematol 2010; 85(11): 911.

19. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J et al. Eculizumab in pregnant patients with Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. New Engl J Med 2015; 373(11): 1032–1039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502950>>.

doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

✉ cermak@uhkt.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

www.uhkt.cz

Doručeno do redakce 28. 12. 2017

Přijato po recenzi 15. 3. 2018

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ
SPOLOČNOSŤ PRE OSTEOPORÓZU A METABOLICKÉ OCHORENIA KOSTÍ
 a
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
SPOLEČNOST PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU

**21. KONGRES SLOVENSKÝCH
 A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV**

13. – 15. 9. 2018
**DoubleTree by Hilton
 Košice**