Kapitola 9

Klinická péče o gastrointestinální potíže u Fanconiho anémie

Úvod

Fanconiho anémie (FA) a její léčba často vedou k významným gastrointestinálním a nutričním komplikacím. Tyto problémy, pokud nejsou správně řešeny, mohou závažně narušit každodenní život a bránit zdravému růstu a vývoji pacientů. Tato kapitola se bude zabývat spektrem gastrointestinálních potíží, které běžně postihují jedince s FA, od strukturálních anomálií, jako je atrézie jícnu a tracheoezofageální píštěl, až po funkční poruchy, jako je opožděné vyprazdňování žaludku a gastroezofageální reflux. Budou rovněž řešeny nutriční výzvy, včetně nedostatečného přírůstku výšky a hmotnosti, podvýživy a složitosti zvládání nadváhy nebo obezity u této populace pacientů. Zahrnuta je také léčba onemocnění jater, screening gastrointestinálních nádorů a gastrointestinální komplikace, které mohou nastat po transplantaci krvetvorných buněk (HCT).

K efektivnímu řešení těchto mnohostranných výzev by se gastrointestinální péče měla skládat z dětského nebo dospělého gastroenterologa se zkušenostmi s péčí o jedince s FA.

A odbornost dietologa je rovněž nezbytná k zajištění toho, aby nutriční intervence byly pečlivě v souladu s celkovým léčebným plánem pacienta. Tento tým musí úzce spolupracovat s dalšími specialisty na FA a podporovat komplexní, kooperativní přístup k péči, který je kritický pro optimalizaci výsledků u této komplexní skupiny pacientů.

-Kapitola aktualizována v roce 2026-

ANATOMICKÉ ABNORMALITY GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

Přibližně 7 % pacientů s FA se rodí s anatomickými abnormalitami v gastrointestinálním traktu [1]. Mezi nejčastější abnormality patří atrézie jícnu (EA), EA s tracheoezofageální píštělí (TEF), atrézie duodena (DA) a další anorektální malformace. Většina anomálií je diagnostikována a léčena v raném dětství, často ještě před diagnózou FA. Abnormality gastrointestinálního traktu se mohou vyskytovat izolovaně nebo se objevovat s jinými vrozenými vadami, včetně spektra poruch VACTERL-H (obratlové vady, anální atrézie, srdeční vady, tracheoezofageální píštěl, atrézie jícnu, renální vady, vady horních končetin a hydrocefalus) (popsáno v kapitole 2). Léčba těchto poruch vyžaduje multidisciplinární přístup za účasti gastroenterologa a dětského chirurga.

Atrézie jícnu a tracheoezofageální píštěl

Atrézie jícnu (odhaduje se, že se vyskytuje u 1,4 % jedinců s FA), s tracheoezofageální píštělí nebo bez ní (vyskytuje se u 3,5 % jedinců s FA), je obvykle diagnostikována během těhotenství [2]. Příznaky EA/TEF u novorozenců mohou zahrnovat nadměrné slinění, nesnášenlivost krmení nebo dýchací potíže. Kojenci s EA/TEF, kteří váží při narození více než 1500 g a nemají závažné srdeční vady, mají 98% míru přežití do dětství a dále [3]. Nedávné pokyny pro léčbu tohoto stavu byly publikovány jinde a lze se na ně pro další podrobnosti odkázat [4].

Závažnost vady EA/TEF a kvalita opravy určují dlouhodobé komplikace, které může pacient zažít. Atrézie s dlouhým odstupem – definovaná jako délka mezery mezi horním a dolním segmentem jícnu > 3 cm, nebo více než dva obratle – je obtížně opravitelná a zvyšuje riziko, že se jícen zúží (nebo vytvoří strikturu), což vede k dalším komplikacím. Závažnější forma EA/TEF se nazývá atrézie s ultradlouhým odstupem, definovaná jako mezera v jícnu, která pokrývá pět nebo více obratlů. U dlouhých a ultradlouhých forem EA jsou segmenty jícnu velmi krátké a je pravděpodobné, že nastanou významné komplikace. Osvědčené postupy pro léčbu EA/TEF s ultradlouhým odstupem jsou stále předmětem diskusí [3,5]; pacienti však mohou vyžadovat pokročilé chirurgické techniky, včetně etapové opravy, rekonstrukce jícnu pomocí tkáně z tlustého střeva nebo žaludku, nebo operací, které vyvolávají růst jícnu. Tyto zákroky mohou být spojeny s mnoha komplikacemi, včetně úniku z opravených spojení jícnu a problémů s polykáním, jako je bolest při konzumaci tuhé stravy, častý reflux a zvracení.

Existuje také dlouhodobé riziko rakoviny v tkáni tlustého střeva použité k rekonstrukci jícnu [6].

Oprava EA/TEF v dětství často vede k gastroezofageální refluxní chorobě (GERD), potížím s polykáním a dýchacím problémům v dospělosti [7]. Diagnostika a léčba GERD je nezbytná ke snížení nepohodlí, krvácení a zúžení jícnu. U některých pacientů může být nutná antirefluxní operace. Respirační problémy, včetně kašle, zápalu plic a sípání, mohou naznačovat potřebu bronchoskopie. Pokud se po období relativně dobrého zdraví vyvine aspirační pneumonie, je třeba zvážit recidivující TEF. Recidivující TEF může vést k nevratnému poškození plic s bronchiektáziemi a přetrvávající atelektázou [8].

Atrézie duodena

Atrézie duodena se vyskytuje méně často než EA/TEF. Více než 50 % pacientů s atrézií duodena má jiné vrozené vady. Přibližně 90 % kojenců přežije chirurgickou opravu střev a bude normálně růst a vykazovat jen málo příznaků. Nicméně 12–15 % pacientů vyvine v měsících a letech po operaci komplikace, včetně bolesti břicha, opožděného vyprazdňování žaludku, peptického vředu, megaduodena, refluxu tekutin ze střev do žaludku a jícnu a syndromu slepé kličky. Pacienti s atrézií duodena často zažívají pomalý pohyb potravy trávicím traktem nad střevní pasáží vytvořenou operací. Zvětšení duodena se může objevit až 18 let po operaci a je spojeno se špatným přírůstkem hmotnosti, zvracením, bolestí břicha a syndromem slepé kličky a obvykle vyžaduje další operaci [9].

Anorektální malformace

Anorektální malformace jsou spektrem vrozených vad, při nichž je gastrointestinální trakt uzavřen a není spojen s řitním otvorem, nebo se naopak otevírá na nesprávném místě, jako je močové ústrojí, reprodukční systém nebo jiná oblast perinea. Dlouhodobý výhled pro pacienty s anorektálními malformacemi se liší a závisí na typu malformace, chirurgické technice použité k opravě malformace, přítomnosti dalších poruch, probíhající lékařské péči a následném sledování. Dlouhodobé problémy mohou zahrnovat fekální inkontinenci a zácpu s enkoprézou nebo bez ní. Ve většině případů lze kontrolu střev obnovit pomocí léků, i když někteří pacienti mohou vyžadovat antegrádní kontinentní klystýr [10].

GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍZNAKY

Mnoho pacientů s FA zažívá gastrointestinální příznaky, včetně nevolnosti, bolesti břicha a/nebo průjmu. Tyto příznaky způsobují značné nepohodlí a mohou přispívat ke špatnému příjmu potravy a špatnému přírůstku hmotnosti u pacientů s FA. K identifikaci příčiny těchto příznaků je nutná důkladná anamnéza a vyšetření. Je třeba zvážit přínos neopravené anatomické abnormality (nebo anamnézu opravené abnormality).

Psychologický stres, úzkost a deprese mohou také vést ke gastrointestinálním příznakům tím, že způsobují poruchy interakce střevo-mozek (DGBI), jako je syndrom dráždivého tračníku a funkční bolest břicha. Tato skupina poruch je charakterizována přítomností chronických gastrointestinálních příznaků při absenci strukturálních abnormalit nebo zánětu. Patofyziologie těchto stavů je špatně pochopena, ale současný výzkum naznačuje, že k rozvoji těchto poruch může přispívat souhra mezi gastrointestinální motilitou, imunitním systémem, vnímáním bolesti v GI traktu, autonomním nervovým systémem a psychosociálními faktory [11]. Diagnostika a léčba těchto poruch je přizpůsobena na základě prezentovaných příznaků a v této kapitole nebude pokryta. Rome Foundation je nezisková organizace, která vede výzkum týkající se DGBI. Nejnovější publikace od Rome Foundation, „Rome IV", byla publikována v roce 2016 [12] a obsahuje kritéria pro pomoc při diagnostice těchto poruch. Aktualizované pokyny pro lékaře, „Rome V", se očekávají k publikaci v roce 2026.

Iniciální vyšetření gastrointestinálních příznaků

Ve všech případech začíná počáteční vyšetření gastrointestinálních příznaků u pacientů s FA lékařskou anamnézou a fyzikálním vyšetřením. Většinu problémů lze diagnostikovat na této úrovni bez nutnosti dalšího testování. Někdy může být užitečné vyšetření na důkazy nejasného zánětu nebo infekce. Infekci nebo systémový zánět lze identifikovat pomocí laboratorních studií, včetně kultivace moči, měření sérového C-reaktivního proteinu a rychlosti sedimentace červených krvinek. Pacienti s průjmem by měli podstoupit vyšetření stolice na vajíčka a parazity (včetně antigenu giardia a cryptosporidium) a další oportunní infekční agens. K diagnostice podezření na přemnožení bakterií v tenkém střevě lze využít vodíkový dechový test nebo empirický pokus s antibiotiky. Zobrazovací studie mohou být užitečné, zejména při pokusu o vyloučení komplikace ze strukturální abnormality.

Nevolnost

Nevolnost může být důsledkem infekcí, opožděného vyprazdňování žaludku způsobeného infekcí, léky nebo jako komplikace anatomické abnormality. Nevolnost je obvykle dočasná a ustoupí, jakmile infekce odezní nebo je vysazen vyvolávající lék. Poruchy interakce střevo-mozek mohou někdy způsobit nevolnost.

Bolest břicha

Ta může být důsledkem částečného zablokování trávicího traktu, které může být způsobeno komplikacemi strukturálních vad v gastrointestinálním systému. Bolest břicha může také vyplynout z abnormální gastrointestinální motility, zánětu gastrointestinálního traktu, infekcí, přemnožení bakterií v tenkém střevě, onemocnění žlučníku, zácpy nebo poruchy interakce střevo-mozek.

Průjem

Ten se může vyskytnout z různých důvodů, včetně zánětu gastrointestinálního traktu, oportunní infekce gastrointestinálního traktu, přemnožení bakterií v tenkém střevě, léků a syndromu krátkého střeva. Zácpa s náhodným únikem stolice (enkopréza) může být zaměněna za průjem. Určité poruchy interakce střevo-mozek mohou také vést k průjmu.

Gastroezofageální reflux

Nedávná studie osmi pacientů s FA, kteří podstoupili endoskopii, prokázala přítomnost zánětu jícnu (ezofagitidy) souvisejícího s refluxem u všech pacientů na začátku, přičemž pět z osmi pacientů mělo středně závažné nebo závažné onemocnění [13]. Všichni pacienti se středně závažným nebo závažným onemocněním pociťovali příznaky refluxu, včetně potíží s polykáním. Věk při první endoskopii se pohyboval od 10 do 39 let. Dva jedinci s nejtěžší ezofagitidou, včetně dítěte ve studii, vyvinuli spinocelulární karcinom jícnu během dvou let. Tato studie zdůrazňuje důležitost sledovacích endoskopií a doporučuje zvážit každoroční endoskopii ke screeningu ezofagitidy a rakoviny jícnu u pacientů s FA. Pokyny pro osvědčené postupy pro hodnocení a léčbu GERD u pacientů v běžné populaci byly publikovány jak pro dospělé, tak pro děti [14, 15]. U pacientů s FA je třeba se na příznaky refluxu dotazovat při každé návštěvě. Typické příznaky refluxu zahrnují pálení žáhy a regurgitaci. Další příznaky zahrnují bolest na hrudi, zvracení, bolest břicha v epigastrické oblasti, říhání, škytavku a dysfagii. Extraezofageální příznaky, které jsou často připisovány refluxu, zahrnují chronický kašel, bolest v krku a změnu hlasu. Děti s GERD lze léčit bez dalšího testování, pokud jsou dostatečně staré na to, aby spolehlivě vysvětlily své příznaky. Nicméně u pacienta s neklasickými příznaky nebo pouze extraezofageálními příznaky může být obezřetné provést další potvrzující objektivní testování před zahájením léčby předpokládaného GERD. Léčba začíná inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol nebo lansoprazol nebo podobný lék). H2-antagonistům je třeba se vyhnout, protože tyto léky zvyšují riziko útlumu kostní dřeně [16, 17]. V dospělé populaci došlo k posunu paradigmatu směrem k dřívějšímu získání objektivních dat, aby se předešlo zbytečnému používání dlouhodobých antirefluxních léků [14, 18, 19]. Objektivní testování zahrnuje horní endoskopii, bezdrátové pH testování, katetrové 24hodinové pH impedanční testování a manometrii jícnu s vysokým rozlišením.

Opožděné vyprazdňování žaludku

Opožděné vyprazdňování žaludku by mělo být podezřelé u pacientů, kteří pociťují nevolnost, cítí se plní dříve než obvykle a zvracejí jídlo snědené před několika hodinami. Testem nejčastěji používaným k diagnostice opožděného vyprazdňování žaludku v běžné populaci je nukleárně medicínská studie vyprazdňování žaludku. Ačkoliv pediatrické parametry vyprazdňování žaludku založené na věku a hmotnosti ještě nebyly definovány a validovány, často se používají normální hodnoty pro dospělé [20]. Aby se předešlo radiační zátěži ze studie vyprazdňování žaludku u pacientů s FA, může být toto vyšetření zcela vynecháno a může být zahájen pokus o léčbu, za předpokladu, že pacient má klasické příznaky, normální fyzikální nález a žádné důkazy o obstrukci v trávicím traktu. Pokud je k dispozici, lze použít ultrazvukovou diagnostiku opožděného vyprazdňování žaludku.

Pacienti, kteří hlásí příznaky, jako je nevolnost nebo bolest břicha do 30 minut od zahájení jídla, mohou mít narušenou žaludeční akomodaci, stav, při kterém se žaludek nedokáže uvolnit a přijmout potravu. Těmto pacientům může prospět léčba lékem cyproheptadin. V případech závažné, nekontrolovatelné nevolnosti bez zjistitelné příčiny může být oprávněný pokus s lékem ondansetron, pokud nedojde ke zlepšení po cyproheptadinu.

První linií a základem terapie opožděného vyprazdňování žaludku je dietní změna. Pacient by měl podstoupit dietní poradenství s dietologem, aby upravil obsah a frekvenci jídel: měla by být upřednostňována malá a častá jídla, která omezují tuky a nestravitelnou vlákninu při zachování adekvátního kalorického příjmu. Pokud jsou zahájeny dietní změny, doporučuje se konzultace s klinickým odborníkem na výživu.

Další terapeutické možnosti pro gastroparézu zahrnují prokinetika, 5-HT4 agonisty a antiemetika. Případy opožděného vyprazdňování žaludku, které se nezlepší léky, mohou vyžadovat chirurgické zákroky, jako je endoskopická terapie s dilatací pyloru a injekcí botulotoxinu, gastrická perorální endoskopická myotomie (G-POEM), jejunostomie nebo gastrojejunostomie. Lékaři se často spoléhají na pokyny pro léčbu gastroparézy u dospělých. Ačkoliv podobné pediatrické pokyny neexistují, zkušenosti jednotlivých center jsou publikovány v lékařské literatuře a lze se na ně odkázat [21, 22]. Důležitý je hloubkový rozhovor mezi pacientem a gastroenterologem o rizicích a přínosech těchto léčebných strategií.

NUTRIČNÍ PORUCHY/OBAVY

Mnoho dětí s FA zažívá špatný přírůstek hmotnosti a růst. Hmotnost a výška by měly být měřeny při každé klinické návštěvě pomocí metod vhodných pro věk dítěte a vyneseny do grafu nazývaného růstová křivka. U dětí mladších dvou let by měla být vynesena měření hmotnosti vzhledem k výšce a u dětí starších dvou let by měla být vynesena měření indexu tělesné hmotnosti (BMI) vzhledem k věku. Byly vyvinuty růstové grafy specifické pro FA, na které by se mělo odkazovat při hodnocení dětského pacienta s FA z hlediska nutričních poruch [23]. Je důležité poznamenat, že BMI nemusí poskytovat nejpřesnější posouzení nutričního stavu pro všechny jedince s FA. Předběžné důkazy z jednoho centra naznačují, že jedinci s FA mohou mít normální BMI, zatímco mají nadměrné množství viscerálního tuku. Je známo, že viscerální tuk zvyšuje riziko metabolické dysfunkce a rakoviny u jedince [24]. Proto se doporučuje provést analýzu tělesného složení, která pomůže pochopit nutriční stav jedince a povede následnou intervenci.

Pomalý růst do výšky/malý vzrůst

Děti s FA mohou být menší, než se očekávalo na základě samotného genetického stavu, genetiky (nesouvisející s FA) přispívající k růstovým vzorcům v jejich rodinách, četných hormonálních abnormalit [25] nebo růstové suprese v důsledku zánětu spojeného s infekcí. Přibližně 60 % dětí s FA má malý vzrůst jako součást genetického onemocnění. U dětí s FA, které vykazují špatný růst do výšky/lineární růst, může být nutné vyšetření dětským endokrinologem.

Normální/očekávané růstové parametry u dětí s FA byly studovány a nedávno publikovány [26].

Špatný přírůstek hmotnosti/podvýživa

Špatný přírůstek hmotnosti, ať už je výsledkem špatného příjmu potravy, vysokého energetického výdeje nebo malabsorpce, zpočátku vede k růstové křivce vykazující nízkou hmotnost vzhledem k výšce nebo nízké BMI vzhledem k věku. Nakonec může chronicky nízká hmotnost vést k zakrnění nebo špatnému růstu do výšky. Jedna studie zjistila, že 22 % pacientů s FA mělo podváhu, což svědčí o podvýživě [25]. Celkový nutriční stav pacientů s FA lze určit při každém rutinním fyzikálním vyšetření kontrolou/ sledováním měření hmotnosti a výšky, posouzením svalové hmoty, úrovně energie a aktivity.

Protože malý vzrůst je u dětí s FA běžný a tito jedinci budou mít proporcionálně nižší hmotnost, měli by poskytovatelé zdravotní péče s rodiči pacientů s FA prodiskutovat vzorec růstových křivek jejich dítěte, zejména změny hmotnosti vzhledem k výšce od narození do dvou let věku a BMI po druhém roce věku. Pokud je to možné, měly by být použity růstové grafy specifické pro FA. Agresivní snaha o zvýšení příjmu potravy dítěte nezvýší jeho výšku ani celkové zdraví a může vytvořit poruchy příjmu potravy.

Patný příjem potravy může být důsledkem mnoha faktorů, včetně komplikací anatomických gastrointestinálních abnormalit (zúžení trávicího traktu nebo komplikace opravy), chronického zánětu, infekce, vedlejších účinků léků nebo neurologických/ behaviorálních problémů. Doporučuje se důkladné vyšetření těchto příčin s gastroenterologem. Rodiče dětí s FA se často obávají špatného přírůstku hmotnosti a vybíravého/restriktivního stravování svého dítěte. Analýza 3denního dietního záznamu pacienta může naznačit nedostatečný příjem bílkovin a kalorií. U některých pacientů může být nutné dietní poradenství, s vyšetřením odborníkem na výživu nebo bez něj, ke zlepšení orálního příjmu. Někdy lze zvážit zvýšení kalorického příjmu. Při snaze o zvýšení kalorického příjmu jedinců s FA se doporučuje zvláštní pozornost. Předběžná data z Cincinnati Children's Hospital naznačují, že jedinci s FA mají změněnou schopnost detekovat a metabolizovat glukózu. Tato změněná schopnost se zdá být spojena se sekrecí inzulínu a vede k tomu, že tito jedinci mají vyšší hodnoty glukózy v krvi, než se očekávalo. To je obzvláště znepokojivé, protože je známo, že glukóza je primárním zdrojem energie pro většinu rakovinných buněk. Proto se na základě této práce a připravované publikace doporučuje, aby jedincům s FA byly podávány potraviny obsahující více bílkovin, tuků a komplexních sacharidů, spíše než ty, které obsahují jednoduché cukry, pokud je to možné, aby se zabránilo zvýšeným hodnotám glukózy v krvi. Protože většina doplňků stravy ve formě umělé výživy má vysoký obsah jednoduchých sacharidů, může být nutná konzultace s dietologem (ideálně v centru pro FA) ke zvýšení kalorického příjmu.

Dětem, které jsou vybíravé nebo restriktivní ve stravování, mohou prospět behaviorální terapie ke zvýšení rozmanitosti konzumovaných potravin. Tyto terapie nebyly studovány u pacientů s FA, ale byly účinné u jiných populací pacientů se špatným příjmem potravy. Například u pacientů s cystickou fibrózou prokázala behaviorální modifikace dlouhodobé zlepšení příjmu potravy [25]. Přehled těchto intervencí je mimo rozsah této kapitoly.

Pokud je kalorický příjem jedince považován za dostatečný, je třeba zvážit malabsorpci živin. K provedení této diagnózy může být nutné další testování (krevní testy a testy stolice).

Doplňková výživa u dětí s Fanconiho anémií

Doplňková výživa může být nutná k dosažení zdravého nutričního stavu u jedinců, kteří jsou chronicky podvyživení nebo kteří po dobu tří až šesti měsíců nepřibrali na váze. Doplňková výživa pomocí vyživovací sondy, známá jako enterální suplementace, je vhodnější než suplementace intravenózní infuzí, známá jako parenterální výživa. Doplňková parenterální výživa vyžaduje zavedení centrálního katetru a je spojena s významnými riziky, jako je život ohrožující infekce a onemocnění jater. Proto by parenterální výživa měla být zvažována pouze u těch pacientů, kteří nejsou schopni pokrýt své potřeby orální nebo enterální nutriční suplementací.

Enterální suplementace může být podávána nasogastrickou (NG), nasojejunální (NJ), gastrostomickou (G) nebo gastrojejunostomickou (GJ) sondou. Doporučuje se, aby pacienti s FA podstoupili pokus s nasogastrickou sondou před přistoupením ke gastrostomii. Nosní cesta je nejlepší pro pacienty, kteří vyžadují doplňkovou výživu po dobu kratší než tři měsíce.

Gastrostomické sondy poskytují trvalejší přístup do gastrointestinálního traktu pro podávání enterální výživy. Komplikace gastrostomických sond jsou omezeny na lokální podráždění a/ nebo infekci. Kromě toho, pokud je hladina krevních destiček pacienta v době operace velmi nízká, je rizikem nadměrné krvácení. Někdy může pacient zažít nesnášenlivost enterální výživy. Lékař nebo dietolog může provést úpravy režimu výživy, aby pomohl tyto příznaky zmírnit, nebo zvážit výživu do tenkého střeva pomocí nasojejunální (NJ) nebo gastrojejunostomické (GJ) sondy.

Stimulanty chuti k jídlu

Před předepsáním stimulantů chuti k jídlu musí lékaři nejprve vyšetřit a vhodně léčit diagnostikovatelné příčiny špatné chuti k jídlu a nedostatečného přírůstku hmotnosti u pacientů s FA. Stimulanty chuti k jídlu nebudou léčit opožděné vyprazdňování žaludku, infekci, zánět, strukturální anomálie nebo jiné léčitelné příčiny nedostatečného přírůstku hmotnosti a růstu. Několik léků má účinky stimulující chuť k jídlu (např. cyproheptadin, megestrol-acetát a atypická antipsychotika, olanzapin a mirtazapin). Ačkoliv tyto léky nebyly původně formulovány nebo předepisovány jako stimulanty chuti k jídlu – a žádný nebyl testován u pacientů s FA – byly použity k pokusu o prevenci nechtěného úbytku hmotnosti u pacientů s rakovinou, HIV/ AIDS a cystickou fibrózou [27, 28].

Megestrol-acetát prokázal zvýšení chuti k jídlu a přírůstek hmotnosti v malých studiích po relativně krátkou dobu [29]. Má vysoký potenciál pro závažné vedlejší účinky, včetně adrenální insuficience [30, 31]. I když je možná vhodný pro situace, kde je nutná krátkodobá léčba (například během chemoterapie, paliativní terapie), nedoporučuje se pro jedince s FA, kteří mohou potřebovat dlouhodobou stimulaci chuti k jídlu.

Cyproheptadin, antihistaminikum používané k léčbě alergických reakcí, je oblíbeným stimulantem chuti k jídlu, protože má jen málo vedlejších účinků kromě dočasné ospalosti. Nedávný systematický přehled dospěl k závěru, že cyproheptadin je bezpečný, dobře tolerovaný a pomáhá usnadnit přírůstek hmotnosti [32]. Kromě toho mohou pacienti těžit z cyproheptadinu, protože snižuje dyspepsii a dávení [33].

Bylo prokázáno, že kanabinoidy snižují nevolnost a zvracení v mnoha okolnostech [34]. Ačkoliv někteří pacienti zkoušejí různé formy kanabinoidů ke stimulaci chuti k jídlu, jejich použití by mělo být omezeno na výzkumné studie, dokud se nedozvíme více.

Nadváha nebo obezita

Stejně jako v běžné populaci, někteří pacienti s FA mají nadváhu nebo jsou obézní. V jedné studii mělo 27 % pacientů s FA nadváhu nebo obezitu; navíc tito pacienti s nadváhou nebo obezitou měli také tendenci k diabetu [26]. Děti, které mají BMI vyšší než 85. percentil a nižší než 95. percentil pro věk, jsou považovány za děti s nadváhou, a ty, které mají BMI vyšší než 95. percentil pro věk, jsou považovány za obézní. Obě diagnózy musí být potvrzeny fyzikálním vyšetřením. Z nadváhy a obezity mohou vyplynout závažné komplikace, včetně zvýšených hladin tuků a cholesterolu v krvi, diabetu, obstrukční poruchy spánku a dalších aspektů metabolického syndromu.

Ačkoliv úplná diskuse o léčbě nadváhy a obezity je mimo rozsah této kapitoly, úprava životního stylu je základním výchozím bodem. Lékaři by měli pacienty požádat, aby si vedli deník stravy a denní aktivity, což obojí poskytuje základ pro poradenství ohledně dietních a cvičebních změn. Většina rodin bude vyžadovat časté poradenské sezení, aby bylo zajištěno dosažení odpovídající hmotnosti. Psychologické poradenství může také pomoci, zejména pokud je podezření na poruchu příjmu potravy. Pacienti by měli být nabádáni, aby se vyhnuli módním dietám a volně prodejným doplňkům na hubnutí a aby se zaměřili na zdravé úpravy životního stylu.

Pacient s obezitou by měl být vyšetřen na primární zdravotní následky obezity. Minimálně by měření měla zahrnovat krevní tlak pomocí manžety odpovídající velikosti, profil lipidů nalačno, orální glukózový toleranční test s hladinami inzulínu a hladiny jaterních enzymů aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) v krvi. Obézní pacienti s poruchami spánku nebo chrápáním budou vyžadovat studii spánku a mohou potřebovat echokardiogram k posouzení funkce srdce.

VITAMÍNOVÉ A MINERÁLNÍ DOPLŇKY

Pacienti s FA mohou mít také deficity nebo zvýšenou potřebu specifických vitamínů a minerálů. Vzhledem k jejich často omezené rozmanitosti příjmu potravy mohou děti s FA těžit z vitamínového/minerálního doplňku, a to i přes adekvátní růstové parametry. Konzultace s dietologem a laboratorní testy vitamínů/minerálů pomohou identifikovat potřebu suplementace. Jakýkoliv vitamín, zejména ty, které jsou rozpustné v tucích (vitamíny A, D, E a K), může být při nadměrném užívání toxický. Obecně by měl být použit doplněk bez železa (pokud je indikován), aby se snížilo riziko přetížení železem, které může vyplynout z vícenásobných transfuzí.

Vitamín D

Všichni pacienti s FA by měli být vyšetřeni na deficit vitamínu D alespoň jednou ročně, nejlépe během zimy, kontrolou hladin aktivní formy vitamínu D v krvi, známé jako 25-hydroxyvitamín D. Pokud je hladina 25-hydroxyvitamínu D nízká, je indikována suplementace orálním vitamínem D. Hladiny vitamínu D by měly být znovu zkontrolovány po osmi týdnech, aby byla zajištěna odpovídající reakce na léčbu.

Antioxidanty, rybí olej a další mikroživiny

V současné době žádné studie neprokázaly, že velké dávky vitamínů, antioxidantů nebo jiných mikroživin jsou účinné při léčbě FA nebo prevenci rakoviny. Působení proti oxidačnímu poškození pomocí antioxidantů může být pro pacienty s FA důležité [35]; výzkum však přesvědčivě neprokázal, že suplementace orálními antioxidanty mění průběh onemocnění. Bylo prokázáno, že některé antioxidanty mohou vést ke zdravotním rizikům [36].

Ačkoliv velké dávky omega-3 mastných kyselin, běžně obsažených v doplňcích z rybího oleje, mohou vést k inaktivaci krevních destiček, nebylo prokázáno, že by to zvyšovalo riziko krvácení [37]. Přesto, protože pacienti s FA mají snížený počet krevních destiček, produktům, které narušují funkci krevních destiček, je třeba se vyhnout nebo je užívat s opatrností. Neexistují žádné studie prokazující bezpečnost doplňků z rybího oleje u pacientů s FA.

Suplementace mikroživinami pro prevenci rakoviny u pacientů v běžné populaci může snížit riziko rakoviny u populací s deficitem živin, ale populace se zdravými hladinami živin nevidí žádný účinek nebo v některých případech zvýšené riziko rakoviny [38]. Kromě toho nedávný systematický přehled ukázal, že suplementace vitamínem A byla spojena se zvýšeným rizikem některých druhů rakoviny [39]. Proto, dokud další výzkum neukáže jinak, pacienti s FA by se měli vyhnout dodatečné suplementaci mikroživinami, pokud není považována za lékařsky nezbytnou po důkladném posouzení, které zahrnuje dietologa a laboratorní vyšetření.

V současné době probíhá klinická studie, která zkoumá, zda orální podání kvercetinu, přirozeně se vyskytujícího antioxidantu, snižuje reaktivní formy kyslíku a poškození DNA v buňkách pacientů s FA, čímž předchází spinocelulárnímu karcinomu. Výsledky této studie fáze II ještě nebyly publikovány [40].

JATERNÍ ONEMOCNĚNÍ

Ačkoliv zvýšení jaterních enzymů u některých pacientů s FA bylo popsáno z nejasných důvodů [41], onemocnění jater je obecně komplikací léčby FA. Androgenní terapie je spojena s komplikacemi jater. Tyto komplikace jsou přezkoumány níže.

Screening onemocnění jater zahrnuje měření hladin jaterních enzymů v krvi – aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT), a biliárních enzymů – alkalické fosfatázy, gama-glutamyltranspeptidázy (GGT). Pro screening biliárního poškození u dětí je měření GGT preferováno před alkalickou fosfatázou, protože alkalická fosfatáza může být zvýšena poškozením kostí nebo růstem kostí. Cholestáza (zvýšený přímý nebo konjugovaný bilirubin) může být také známkou onemocnění jater.

Cholestáza může vést ke špatnému vstřebávání vitamínů A, D, E a K rozpustných v tucích; proto by hladiny těchto vitamínů měly být monitorovány, aby se určilo, zda je nutná suplementace vitamíny. Hladiny vitamínů A, D a E lze měřit pomocí krevních testů a hladiny vitamínu K lze odvodit měřením tendence krve ke srážení kontrolou protrombinového času a mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Obecná ochranná opatření pro pacienty s FA ohrožené onemocněním jater zahrnují screening onemocnění jater (zejména v situaci rizikových faktorů, jako je expozice androgenům, po HCT a obezita), očkování proti infekcím, které mohou postihnout játra, a vyhýbání se látkám, které mohou být pro játra toxické.

Pacienti by měli být očkováni proti viru varicella zoster (pokud nejsou kontraindikovány živé virové vakcíny), viru hepatitidy A a viru hepatitidy B. Hladiny protilátek proti těmto virům by měly být měřeny, aby se zajistilo, že pacient získal imunitu.

Lékům, které jsou toxické pro játra, včetně alkoholu (i když je použit jako přísada při přípravě jídla), je třeba se pokud možno vyhnout. Hladiny vitamínů rozpustných v tucích by měly být u pacientů s většinou forem onemocnění jater monitorovány na roční bázi, zejména u těch s cholestázou.

Pacienti, u nichž je podezření na onemocnění jater, by měli podstoupit úplné vyšetření hepatologem nebo dětským hepatologem. V některých případech může být k diagnostice a posouzení závažnosti onemocnění jater vyžadována biopsie jater. Následující části poskytují přehled nejčastějších problémů souvisejících s játry, které postihují pacienty s FA.

Jaterní komplikace spojené s androgeny

Androgenní steroidy používané k léčbě nízkého počtu krvinek u pacientů s FA mohou způsobit četné jaterní komplikace, včetně vzácného onemocnění zvaného peliosis hepatis, subcelulárních změn v jaterních buňkách/hepatocytech a benigních jaterních nádorů známých jako hepatocelulární adenomy [42]. Jedna studie pacientů s FA zjistila pětinásobné zvýšení hladin jaterních enzymů u pacientů s anamnézou androgenní terapie ve srovnání s těmi, kteří androgenní terapii v anamnéze neměli; navíc se u tří z 20 pacientů léčených androgeny vyvinuly jaterní nádory [41]. Někdy lze pozorovat cholestázu. Proto je nezbytné pečlivé sledování jaterních komplikací androgenní terapie. Pokud jsou zjištěny, doporučuje se okamžité odeslání ke gastroenterologovi/hepatologovi za účelem provedení dalšího vyšetření a léčby jaterního onemocnění pacienta.

Peliosis hepatis

Peliosis hepatis (PH) nastává, když se krevní cévy v játrech zvané sinusoidy nadměrně rozšíří a vytvoří velké prostory naplněné krví, podobné cystám, které jsou rozptýleny po celých játrech. Tento stav se může vyskytnout při jakékoli dávce androgenní terapie a kdykoli během léčby. Ačkoli mnoho případů PH je asymptomatických, příznaky mohou zahrnovat abnormální zvětšení jater a bolest a citlivost v pravé horní části břicha. Tento stav může být život ohrožující, pokud sinusoidy prasknou. Pacienti s PH vykazují normální hladiny jaterních enzymů, bilirubinu a výsledky testů jaterních funkcí. Tento stav se nejlépe diagnostikuje pomocí jaterní biopsie, i když zobrazovací techniky (např. ultrazvuk, angiografie a výpočetní tomografie) mohou být také přínosné. Jaterní biopsie může být nemožná u pacientů, kteří mají vysoké riziko krvácení. Léze mohou po ukončení androgenní terapie regredovat [43].

Hepatocelulární adenomy

Androgenní terapie může také vést k hepatocelulárnímu adenomu. Adenom je benigní nádor, který neinvaduje do okolní tkáně; může však prasknout, což vede k život ohrožujícímu krvácení. Existuje také riziko maligní transformace, zejména u některých podskupin adenomů [44]. Riziko krvácení u hepatocelulárních adenomů je zvýšené u pacientů s trombocytopenií. U pacientů s FA se mohou hepatocelulární adenomy vyvinout rychle, často během 3 měsíců od zahájení androgenní terapie [45,46,47]. Hepatocelulární adenomy jsou obecně diagnostikovány ultrazvukem. CT vyšetření s kontrastní látkou a MRI jsou při detekci hepatocelulárních adenomů citlivější než ultrazvuk. Důrazně se doporučuje, aby jedinec podstoupil zobrazení jater před transplantací hematopoetických buněk (HCT), pokud již dříve podstoupil androgenní terapii, aby se předešlo komplikacím [48]. Může se jednat o dynamickou MRI s kontrastní látkou a případně CT břicha (navzdory rizikům spojeným se zářením). Hepatocelulární adenomy mohou po ukončení androgenní terapie regredovat, ale pokud přetrvávají, může být nutné chirurgické odstranění nebo radiofrekvenční ablace, zejména před HCT.

Hepatocelulární karcinom

Hepatocelulární karcinom (HCC), neboli maligní rakovina jater, je příležitostně hlášen v souvislosti s užíváním androgenů. Některé studie naznačují, že pacienti s FA mohou mít zvýšené riziko HCC v důsledku užívání androgenů. HCC spojený s androgenní terapií se vyznačuje absencí α-fetoproteinu v krvi, což jej odlišuje od jiných forem HCC [49]. Pacienti, u kterých se vyvine HCC, by měli androgenní terapii ukončit.

Hepatoblastom

Dosud byl popsán jediný případ hepatoblastomu u pacienta s FA [50].

GASTROINTESTINÁLNÍ A JATERNÍ KOMPLIKACE TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK

K léčbě krevních abnormalit spojených s Fanconiho anémií (FA) podstupuje mnoho pacientů HCT, což je postup, při kterém jsou abnormální kmenové buňky nahrazeny zdravými kmenovými buňkami. Před HCT musí pacienti podstoupit kompletní gastrointestinální, jaterní a nutriční vyšetření. Pokud existuje nediagnostikovaná chronická bolest břicha, může být vyžadována endoskopie k detekci potenciálních zdrojů krvácení nebo infekce. Pacienti, kteří mohou vyžadovat doplňkovou výživu prostřednictvím gastrostomické sondy, by ji měli mít ideálně zavedenou nejméně tři měsíce před HCT, aby bylo zajištěno úplné zhojení místa zavedení. Infekce nebo podráždění v místě zavedení by měly být léčeny před HCT. Kromě toho by průjem měl být vyšetřen k detekci oportunních organismů; před transplantací by mělo být dosaženo optimálního nutričního stavu a mělo by být vyšetřeno podezření na onemocnění jater. Pacienti, kteří dříve dostávali androgeny, musí být vyšetřeni na adenomy pomocí zobrazovacích studií. To lze provést pomocí ultrazvuku a MRI, podle uvážení gastroenterologa/hepatologa/specialisty na FA.

Přehled celého spektra jaterních a gastrointestinálních komplikací HCT přesahuje rámec této kapitoly. Další podrobnosti lze nalézt v kapitole, která pojednává o HCT.

Historicky měli pacienti s FA, kteří podstoupili HCT, zvýšené riziko reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), při které transplantované buňky považují tělo příjemce za cizí a napadají ho, čímž poškozují střeva, kůži a játra [51]. Pacienti s FA, u kterých se vyvine akutní GvHD střev, mohou pociťovat průjem, nevolnost a zvracení. Pacienti s chronickou GvHD mohou také pociťovat průjem se špatným vstřebáváním živin z potravy, což vede k potížím s udržením hmotnosti. Příležitostně se střevní trakt zúží, což způsobí obstrukci střevního obsahu. Pankreatická insuficience je neobvyklá, ale měla by být zvážena u pacientů se špatným vstřebáváním tuků.

SCREENING RAKOVINY GASTROINTESTINÁLNÍHO SYSTÉMU

Rakovina gastrointestinálního systému je potenciální komplikací FA a HCT.

Předpokládá se, že pacienti s FA mají zvýšené riziko rakoviny jícnu [13]. Jak bylo dříve uvedeno v části o gastroezofageálním refluxu, v sérii 8 pacientů byl při základní endoskopii u všech pacientů zjištěn zánět jícnu (neboli ezofagitida) související s refluxem. U dvou z těchto pacientů se vyvinul Barrettův jícen (předrakovinný stav jícnu) a u dvou pacientů se vyvinula rakovina jícnu. Tato série pacientů demonstruje vyšší prevalenci rakoviny jícnu a Barrettova jícnu u pacientů s FA. I když všech těchto 8 pacientů mělo při předchozí endoskopii zánět jícnu související s refluxem, stojí za zmínku, že pouze jeden z těchto pacientů měl TEF/EA, což naznačuje, že refluxní ezofagitida a progrese k Barrettovu jícnu/rakovině jícnu se u jedinců s FA vyskytuje bez ohledu na anamnézu TEF/EA. Nepublikovaná data z University of Minnesota podrobně popisují vysoký výskyt abnormalit jícnu u jedinců s FA. Tyto abnormality sahaly od Barrettova jícnu až po dysplazii a karcinom. Tato zjištění podporují použití rutinní screeningové endoskopie v této populaci.

Ačkoli rakovina žaludku obvykle není pro pacienty s FA problémem, byly hlášeny případy adenokarcinomu žaludku [52, 53].

Existuje několik kazuistik kolorektálního adenokarcinomu u mladých dospělých s FA spojenou s FANCD1/BRCA2 [54, 55]. Fanconi Cancer Foundation v současné době vyhodnocuje, zda je screening rakoviny tlustého střeva pro lidi s FA oprávněný nad rámec toho, co se doporučuje pro běžnou populaci [56]. Dokud nebudou k dispozici další důkazy, nutnost kolonoskopie pro účely screeningu rakoviny nejlépe určí specialista na FA, přičemž vezme v úvahu jedinečnou genetickou výbavu a klinický obraz jednotlivého pacienta. Pacienti s FA a jejich rodiny jsou vyzýváni, aby potřebu kolonoskopie projednali se svým specialistou na FA.

Jak bylo uvedeno dříve, u pacientů užívajících androgeny se doporučuje zobrazení jater ke screeningu hepatocelulárního karcinomu. Každoroční ultrazvuk jater může pomoci odhalit znepokojivé léze. Za nejlepší praxi se považuje provádění screeningových procedur a vyšetření v centrech excelence pro FA.

Shrnutí

Pacienti s Fanconiho anémií (FA) pociťují gastrointestinální příznaky, jako je snížená chuť k jídlu, nevolnost, bolest břicha a průjem. Tyto příznaky ve spojení s anatomickými abnormalitami gastrointestinálního traktu mohou vést ke špatnému přibývání na váze nebo podvýživě, nebo v některých případech k nadváze či obezitě. Běžná léčba FA, včetně transplantace hematopoetických buněk (HCT), může způsobit závažné gastrointestinální komplikace včetně onemocnění jater, reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a potenciálně rakoviny. Gastrointestinální abnormality jsou obvykle diagnostikovány a léčeny chirurgicky v kojeneckém věku; k adekvátnímu vyhodnocení gastrointestinálních příznaků však může být nezbytné komplexní fyzikální vyšetření a vyšetření. Podobně by posouzení špatného růstu mělo být hodnoceno v kontextu špatného příjmu potravy versus malabsorpce. Pacienti s FA, kteří jsou léčeni androgeny, by měli být sledováni z hlediska onemocnění jater a rozvoje hepatocelulárního karcinomu. Prevence onemocnění jater by měla zahrnovat screening a vyhýbání se látkám, které způsobují toxicitu jater. K podpoře zdravého růstu, vývoje a vysoké kvality života je nezbytná komplexní a integrovaná klinická péče, která adekvátně řeší gastrointestinální problémy pacientů s FA.

Fanconi Cancer Foundation uznává následující příspěvky autorů:

Vikram Christian, MD, CNSC*; Neelam Giri, MD, MBBS; Theo Heller, MD; Anjali Rai, MD; Lindsey Romick, PhD; Sharon Savage, MD; Joshua Sloan, DO

*Předseda výboru kapitoly

Reference

1. Alter, B.P., Dědičné syndromy selhání kostní dřeně, v Hematologii kojenců a dětí, D.G.N.e. al., Editor. 2003, Harcourt Health Sciences: Philadelphia, PA. s. 280-365.
2. Y Perel, O.B., A Carrere, R Saura, M Fayon, T Lamireau, P Vergnes, Atrézie jícnu, VACTERL asociace: Spektrum anomálií souvisejících s Fanconiho anémií. Archives of Disease in Childhood, 1998. 78(4): s. 375-376.
3. Shaun M Kunisaki, J.E.F., Chirurgické pokroky u plodu a novorozence: Atrézie jícnu. Clinics in Perinatology, 2012. 39(2): s. 349-361.
4. Usha Krishnan, H.M., Luigi Dall'Oglio, Nusrat Homaira, Rachel Rosen, Christophe Faure, Frédéric Gottrand, Pokyny ESPGHAN-NASPGHAN pro hodnocení a léčbu gastrointestinální a nutriční tracheoezofageální píštěle. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2016. 63(5): s. 550-570.

5. N.F. Tepeneu, K.K., M. Bogovic, J. Weber-Eibel, K.A. Hausegger, T.C. Pranzl, D. Penicka, G. Fasching, Úspěšná etapová léčba atrézie jícnu s dlouhým odstupem. Journal of Pediatric Surgery Case Reports, 2022. 85.
6. Madan Raj Aryal, N.R.M., Leena Jalota, John F Altomare, Pokročilý adenokarcinom v segmentu kolon interpozice. BMJ Case Reports, 2013.
7. Saara J Sistonen, M.P.P., Risto J Rintala, Dlouhodobé výsledky atrézie jícnu: Helsinská zkušenost a přehled literatury. Pediatric Surgery International, 2011. 27(11): s. 1141-1149.
8. Irim Salik, M.P., Tracheoezofageální píštěl. 2023, Treasure Island, FL: StatPearls.
9. Mauricio A Escobar, A.P.L., Jay L Grosfeld, Karen W West, Frederick J Rescorla, L R Scherer 3rd, Scott A Engum, Thomas M Rouse, Deborah F Billmire, Duodenální atrézie a stenóza: Dlouhodobé sledování po dobu 30 let. Journal of Pediatric Surgery, 2004. 39(6): s. 867-871.
10. Garza, J.M.a.A.K., Anorektální malformace, v Pediatrické neurogastroenterologii: Gastrointestinální motilita a funkční poruchy u dětí, C.D.L. C. Faure, a N. Thapar, Editor. 2013, Springer Science: New York, NY.
11. Atkins, M., H. Burton Murray, a K. Staller, Hodnocení a léčba poruch interakce střevo mozek u pacientů s poruchami příjmu potravy. J Eat Disord, 2023. 11(1): s. 20.
12. Drossman, D.A., Chang, L., Chey, W.D., Kellow, J., Tack, J., Whitehead, W.E., Rome IV: Funkční gastrointestinální poruchy: Poruchy interakce střevo-mozek. Sv. 4. 2016: The Rome Foundation.
13. David Itskoviz, H.T., Tanya Krasnov, Joannae Yacobovich, Nadav Sahar, Noam Zevit, Raanan Shamir, Offer Ben-Bassat, Yaara Leibovici Wiseman, Ram Dickman, Yehuda Ringel, Iris Dotan, Yael Goldberg, Sara Morgenstern, Zohar Levi, Endoskopické nálezy a výskyt rakoviny jícnu mezi pacienty s Fanconiho anémií účastnícími se endoskopického sledovacího programu. Digestive and Liver Disease, 2019. 51(2): s. 242-246.
14. Philip O Katz, K.B.D., Felice H Schnoll-Sussman, Katarina B Greer, Rena Yadlapati, Stuart Jon Spechler, Klinické pokyny ACG pro diagnostiku a léčbu gastroezofageální refluxní choroby. American Journal of Gastroenterology, 2022. 117(1): s. 27-56.
15. Rachel Rosen, Y.V., Maartje Singendonk, Michael Cabana, Carlo DiLorenzo, Frederic Gottrand, Sandeep Gupta, Miranda Langendam, Annamaria Staiano, Nikhil Thapar, Neelesh Tipnis, Merit Tabbers, Klinické pokyny pro pediatrický gastroezofageální reflux: Společná doporučení Severoamerické společnosti pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii, a výživu a Evropské společnosti pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2018. 66(3): s. 516-554.
16. Dihia Meghnem, S.A.O., Ian D. Haidl, Lisa Barrett & Jean S. Marshall, Blokáda histaminového receptoru 2 selektivně ovlivňuje B a T buňky u zdravých subjektů. Scientific Reports, 2021.
17. J P Aymard, B.A., P Netter, B Bannwarth, P Trechot, F Streiff, Hematologické nežádoucí účinky antagonistů histaminových H2-receptorů. Medical Toxicology Adverse Drug Exposure, 1988. 3(6): s. 430-448.
18. C Prakash Gyawali, P.J.K., Edoardo Savarino, Frank Zerbib, Francois Mion, André J P M Smout, Michael Vaezi, Daniel Sifrim, Mark R Fox, Marcelo F Vela, Radu Tutuian, Jan Tack, Albert J Bredenoord, John Pandolfino, Sabine Roman, Moderní diagnostika GERD: Lyonský konsenzus. Gut, 2018. 67(7): s. 1351-1362.
19. Rena Yadlapati, M.M., C Prakash Gyawali, Dustin A Carlson, Peter J Kahrilas, Billy Darren Nix, Anand Jain, Joseph R Triggs, Michael F Vaezi, Leila Kia, Alexander Kaizer, John E Pandolfino, Ambulantní monitorování refluxu vede k vysazení inhibitorů protonové pumpy u pacientů s příznaky gastroezofageálního refluxu: Klinická studie. Gastroenterology, 2021. 160(1): s.174-182.
20. Thomas S C Ng, N.P., Neha S Kwatra, Laura A Drubach, Rachel Rosen, Frederic H Fahey, Alejandro Flores, Samuel Nurko, Stephan D Voss, Pediatrická scintigrafie vyprazdňování žaludku pevnou stravou: Pokyny pro normativní hodnoty a alternativy nestandardních jídel. American Journal of Gastroenterology, 2020. 115(11): s. 1830-1839.
21. Michael Camilleri, B.K., Linda Nguyen, Vida M Vaughn, Jessica Petrey, Katarina Greer, Rena Yadlapati, Thomas L Abell, Klinické pokyny ACG: Gastroparéza. American Journal of Gastroenterology, 2022. 117(8): s. 1197-1220.
22. Lorenzo, P.L.L.a.C.D., Gastroparéza u pediatrického pacienta: Děti nejsou malí dospělí. Gastrointestinal Disorders, 2020. 2(2): s. 86-95.
23. Crystal Barbus, A.R., Bradley S Miller, Mica J Jenkins, O Yaw Addo, Ahmad Rayes, Natasha Ahrweiler, Alisha Olson, Zachary Pohlkamp, John E Wagner, Margaret L MacMillan, Vývoj specifických růstových grafů pro děti s Fanconiho anémií. American Journal of Medical Genetics, 2024: s. 1-12.

24. Erika Aparecida Silveira, G.V., Annelisa Silva de Carvalho Santos, Nathalie Kliemann, Farzad Masoudkabir, Matia Noll, Noushin Mohammadifard, Nizal Sarrafzadegan, Cesar de Oliveira, Viscerální obezita a její sdílená role u rakoviny a kardiovaskulárních onemocnění: Přehledová studie patofyziologie a farmakologické léčby. International Journal of Molecular Sciences, 2020. 21(23).
25. M P Wajnrajch, J.M.G., Z Huma, J Popovic, K Lin, P C Verlander, S D Batish, P F Giampietro, J G Davis, M I New, A D Auerbach, Hodnocení růstu a hormonálního stavu u pacientů odeslaných do Mezinárodního registru Fanconiho anémie. Pediatrics 107, 2001(4).
26. Giri, N., et al., Endokrinní abnormality u pacientů s Fanconiho anémií. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): s. 2624-31.
27. Mattox, T.W., Léčba neúmyslného úbytku hmotnosti u pacientů s rakovinou. Nutrition in Clinical Practice, 2005. 20(4): s. 400-410.
28. Samya Z Nasr, D.D., Použití stimulantů chuti k jídlu u cystické fibrózy. Pediatric Pulmonology, 2008. 43(3): s. 209-219.
29. Lori D Wazny, S.N., Cali Orsulak, Lori Giles-Smith, Navdeep Tangri, Účinnost a bezpečnost megestrol-acetátu při protein-energetické podvýživě v důsledku chronického onemocnění ledvin: Systematický přehled. Journal of Renal Nutrition, 2016. 26(3): s. 168-176.
30. Geoff D E Cuvelier, T.J.B., Elaine F Peddie, Linda M Casey, Pascal J Lambert, Dianne S Distefano, Marlene G Wardle, Beth A Mychajlunow, Marcel A Romanick, David B Dix, Beverly A Wilson, Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie megestrol-acetátu jako stimulantu chuti k jídlu u dětí s úbytkem hmotnosti v důsledku rakoviny a/nebo léčby rakoviny. Pediatric Blood & Cancer, 2013. 61(4): s. 672-679.
31. A R Chidakel, S.B.Z., J R Schlosser, P Homel, J W Schappert, A M Fleckman, Vysoká prevalence suprese nadledvin během akutního onemocnění u hospitalizovaných pacientů užívajících megestrol-acetát. Journal of Endocrinological Investigation, 2014. 29: s. 136-140.
32. Megan E Harrison, M.L.N., Amy Robinson, Wendy Spettigue, Morgan Morrissey, Leanna Isserlin, Použití cyproheptadinu ke stimulaci chuti k jídlu a přírůstku tělesné hmotnosti: Systematický přehled. Appetite, 2019. 137: s. 62-72.
33. Leonel Rodriguez, J.D., Samuel Nurko, Bezpečnost a účinnost cyproheptadinu při léčbě dyspeptických příznaků u dětí. The Journal of Pediatrics, 2013. 163(1): s. 261-267.
34. Ana Isabel Fraguas-Sánchez, A.I.T.-S., Lékařské využití kanabinoidů. Drugs, 2018. 78(16): s. 1665-1703.
35. G Pagano, L.G.K., Vyhlídky nutričních intervencí v klinické léčbě Fanconiho anémie. Cancer Causes & Control, 2000. 11(10): s. 881-889.
36. Goran Bjelakovic, D.N., Lise Lotte Gluud, Rosa G Simonetti, Christian Gluud, Antioxidantní doplňky pro prevenci úmrtnosti u zdravých účastníků a pacientů s různými onemocněními. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012.
37. Katrine Munk Begtrup, A.E.K., Anne-Mette Hvas, Žádný vliv doplňků rybího oleje na riziko krvácení: systematický přehled. Danish Medical Journal, 2017. 64(5).
38. Susan T Mayne, L.M.F., Brenda Cartmel, Ponaučení z randomizovaných klinických studií suplementace mikronutrienty pro prevenci rakoviny. Annual Review of Nutrition, 2012. 32: s. 369-390.
39. Elizabeth A. O'Connor, P., Corinne V. Evans, MPP, Ilya Ivlev, MD, PhD, MBI, Megan C. Rushkin, MPH, Rachel G. Thomas, MPH, Allea Martin, MPH, a Jennifer S. Lin, MD, MCR, Suplementace vitamíny, minerály a multivitamíny pro primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny: Systematický přehled důkazů pro U.S. Preventive Services Task Force. 209. vydání. Evidence Synthesis. 2021, Rockville, MD: Kaiser Permanente Evidence-Based Practice Center, Kaiser Permanente Center for Health Research.
40. Mehta, P.A., et al., Studie fáze 1 kvercetinu, přírodního antioxidantu pro děti a mladé dospělé s Fanconiho anémií. Blood Adv, 2025. 9(8): s. 1927-1939.
41. Caroline Masserot-Lureau, N.A., Françoise Degos, Cédric de Bazelaire, Jean Soulier Sylvie Chevret, Gérard Socié, Thierry Leblanc, Incidence jaterních abnormalit u pacientů s Fanconiho anémií. American Journal of Hematology, 2012. 87(5): s. 547-549.
42. Katrine Lyndolph Søe, M.S., Christian Gluud, Jaterní patologie spojená s užíváním anabolicko-androgenních steroidů. Liver International, 1992. 12(2): s. 73-79.
43. Ismaeel A Siddiqui, N.G., Peliosis Hepatis. 2024: StatPearls Publishing LLC. 8.
44. Torbenson, M., Jaterní adenomy: Klasifikace, kontroverze a konsenzus. Surgical Pathology Clinics, 2018. 11(2): s. 351-366.
45. R L Touraine, Y.B., P Foray, J Gilly, N Philippe, Jaterní nádory během androgenní terapie u Fanconiho anémie. European Journal of Pediatrics, 1993. 152(8): s. 691-693.
46. Isela Velazquez, B.P.A., Androgeny a nádory jater: Fanconiho anémie a stavy nesouvisející s Fanconiho anémií. American Journal of Hematology, 2004. 77(3).

47. D Westaby, B.P., R Williams, Primární jaterní nádory související s androgeny u pacientů bez Fanconiho anémie. Cancer, 1983. 51(10): s. 1947-1952.
48. Ashish R Kumar, J.E.W., Arleen D Auerbach, James E Coad, Charles A Dietz, Sarah J Schwarzenberg, Margaret L MacMillan, Fatální krvácení z jaterního adenomu souvisejícího s androgeny po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Journal of Pediatric Hematology/ Oncology, 2004. 26(1): s. 16-18.
49. Violaine Ozenne, V.P., Marie-Pierre Vullierme, Valérie Vilgrain, Thierry Leblanc, Jacques Belghiti, Audrey Imbert, Dominique C Valla, Françoise Degos, Jaterní nádory u pacientů s Fanconiho anémií: zpráva o třech případech. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2008. 20(10): s. 1036-1039.
50. Sascha Kopic, K.E., Beatrice Schuster, Helmut Hanenberg, Raymonda Varon-Mateeva, Olaf Rittinger, Günther Schimpl, Detlev Schindler, Neil Jones, Hepatoblastom u čtyřleté dívky s Fanconiho anémií. Acta Paediatrica, 2011. 100(5): s. 780-783.
51. Philippe Guardiola, G.S., Xiaxin Li, Patricia Ribaud, Agnés Devergie, Hélène Espérou, Patrice Richard, Richard Traineau, Anne Janin, Eliane Gluckman, Akutní reakce štěpu proti hostiteli u pacientů s Fanconiho anémií nebo získanou aplastickou anémií podstupujících transplantaci kostní dřeně od HLA-identických sourozeneckých dárců: Rizikové faktory a vliv na výsledek. Blood, 2003. 103(1): s. 73-77.
52. Tsutomu Namikawa, T.T., Masato Utsunomiya, Keiichiro Yokota, Masaya Munekage, Hiromichi Maeda, Hiroyuki Kitagawa, Yusuke Kurioka, Hironaga Satake, Michiya Kobayashi, Kazuhiro Hanazaki & Satoru Seo, Rakovina žaludku u adolescenta a mladého dospělého pacienta s Fanconiho anémií diagnostikovaná komplexním genomovým profilováním pomocí sekvenování nové generace. Clinical Journal of Gastroenterology, 2023. 17: s. 12-17.
53. L.S. Hill, P.M.D., a S.A. Fairham, Adenokarcinom žaludku a Fanconiho anémie. Postgraduate Medical Journal, 1981. 57.
54. Emilia Ip, C.M., Peter Grimison, Tahlia Scheinberg, Emma Tudini, Gladys Ho, Rodney J Scott, Christina Brown, Charbel Sandroussi, Pascale Guitera, Amanda B Spurdle, Annabel Goodwin, Katastrofická toxicita chemoterapie vedoucí k diagnóze Fanconiho anémie v důsledku mutace FANCD1/BRCA2 v dospělosti: Popis vznikajícího fenotypu. Cancer Genetics, 2022. 59: s. 912-915.
55. Emilie Degrolard-Courcet, J.S., Marie-Martine Padeano, Séverine Guiu, Myriam Bronner, Carole Chery, Fanny Coron, Côme Lepage, Caroline Chapusot, Catherine Loustalot, Jean-Louis Jouve, Cyril Hatem, Emmanuelle Ferrant, Laurent Martin, Charles Coutant, Amandine Baurand, Gérard Couillault, Alexandra Delignette, Salmia El Chehadeh, Sarab Lizard, Laurent Arnould, Pierre Fumoleau, Patrick Callier, Francine Mugneret, Christophe Philippe, Thierry Frebourg, Philippe Jonveaux, Laurence Faivre, Rozvoj primárních kolorektálních karcinomů s časným nástupem v důsledku bialelických mutací genu FANCD1/BRCA2. European Journal of Human Genetics, 2013. 22(8): s. 979-987.
56. Dorothy A. Shead, M.L.J.H., PsyD; Susan Kidney NCCN pokyny pro pacienty s kolorektálním karcinomem Screening. 2021. 1-50.