

Raport z III Konferencji „Innowacje w Hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów Kazimierz Dolny, 25–26 września 2009 roku

W dniach 25 i 26 września 2009 roku odbyła się w Kazimierzu Dolnym nad Wisłą kolejna, trzecia już konferencja „Innowacje w Hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Składała się ona z dwóch części: pierwszej — szkoleniowej, przeznaczonej dla pielęgniarek, i drugiej — naukowej, przeznaczonej przede wszystkim dla lekarzy zajmujących się chorymi z zaburzeniami hemostazy. Część naukowa składała się z 4 sesji tematycznych, po których następowały prezentacje ciekawych przypadków klinicznych. W czasie sesji przedstawiono: różnicowanie małopłytkowości, ze szczególnym uwzględnieniem immunologicznych małopłytkowości polekowych i wskazań do stosowania immunoglobulin, aspekty wrodzonej trombofilii oraz nowości

dotyczące zakrzepicy żyłnej u dzieci i dorosłych, jak również problemy rozpoznawania jak również leczenia skaz krwotocznych. Tematyka Konferencji wzbogacona została wykładami o zwalczaniu bólu u chorych na skazy krwotoczne, roli sportu i rehabilitacji u pacjentów z ciężką postacią hemofilii, a także pomocy psychologicznej u tej grupy chorych.

Jak zwykle dużo emocji wywołały sesje interaktywne po prezentacji przypadków klinicznych, w których uczestnicy Konferencji brali żywy udział.

Poniżej znajdziecie Państwo obszernie streszczenia referatów plenarnych, a także opisy przypadków. Mam nadzieję, że zapoznanie się z tym materiałem wzbogaci Państwa wiedzę na temat szeroko pojętej hemostazy i zachęci do uczestniczenia w kolejnych konferencjach.

Magdalena Łętowska
Redaktor Naczelny

Maria Podolak-Dawidziak

Diagnostyka różnicowa małopłytkowości

Małopłytkowość rozpoznaje się, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000/ μ l. Jeśli małej liczbie płytek krwi nie towarzyszą objawy skazy krwotocznej, należy wykluczyć małopłytkowość rzekomą, która jest spowodowana obecnością przeciwciał przeciw płytkowych zależnych od EDTA (wersenian sodu), dlatego też konieczne jest oznaczenie liczby płytek w próbce krwi zawierającej inny antykoagulant (cytrynian sodu lub heparynę).

Wnikliwa ocena morfologii krwi wskaże, czy małopłytkowość jest izolowana, czy też wraz z nią występują zmiany w zakresie linii białokrwinkowej lub/i czerwono-krwinkowej.

W przypadku izolowanej małopłytkowości rozpoznanie ustala się na podstawie wykluczenia różnych stanów (ciąża), działania leków (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, abciksymab, chinina), zakażenia (HIV, HCV, parwowirus B19, CMV, *Helicobacter pylori*), chorób (toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy). Po wykluczeniu małopłytkowości wtórnej rozpoznaje się przewlekłą małopłytkowość samoistną. Badanie przeciwciał przeciw płytkowych nie jest konieczne do rozpoznania tej małopłytkowości ze względu na ograniczoną czułość

metody i brak potwierdzenia ich obecności u około 40% chorych. U chorych na izolowaną małopłytkowość powyżej 65. roku życia należy wykonać biopsję szpiku kostnego, co umożliwi zróżnicowanie z zespołem mielodysplastycznym. Współistnienie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i małopłytkowości może wskazywać na zespół Evansa. Pancytopenia przemawia za trójukładowym upośledzeniem szpiku kostnego, do potwierdzenia wymagana jest ocena mielogramu. Małopłytkowość wynika z naciekania szpiku towarzyszy chorobom nowotworowym układu krwiotwórczego (białaczki) i chłonnego (chłoniaki złośliwe, szpiczak mnogi) oraz niektórym guzom litym. Małopłytkowość często obserwuje się po leczeniu cytostatycznym lub napromienianiu (szczególnie gdy dotyczy znacznych obszarów, np. kości miednicy). Małopłytkowość może być skutkiem zaburzenia dystrybucji płytek krwi, na przykład w zwłóknieniu szpiku przy znacznie powiększonej śledzionie (na rozmazie krwi obwodowej występują krwinki czerwone w kształcie łań).

Adres do korespondencji:
 prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu, e-mail: 1111@hemat.am.wroc.pl

Krzysztof Chojnowski

Immunologiczne małopłytkowości polekowe

Związek leków z małopłytkowością jest znany od wielu lat. W 1865 roku Vipan opisał na łamach pisma *Lancet* plamicę krwotoczną po chininie. Podobne przypadki skazy krwotocznej u osób leczonych chininą z powodu malarii zostały opublikowane w XIX wieku również przez innych autorów. Następnie odkryto, że przyczyną krwawień po chininie jest małopłytkowość, która ustępuje kilka dni po odstawieniu leku. Od tego czasu ustalono związek małopłytkowości z wieloma różnymi lekami (tab. 1), jak i bliżej poznano mechanizmy prowadzące do zmniejszenia liczby płytek. Najczęściej izolowana małopłytkowość polekowa jest na tle immunologicznym.

Tabela 1. Lista leków najczęściej zgłaszanych jako przyczyna immunologicznej małopłytkowości

• Sole złota	• Chinina
• Abciksymbab	• Prednizon
• Cymetydyna	• Sulfametoksazol-trimetoprim
• Ryfampicyna	• Cefalosporyny
• Chinidyna	• Eptyfibatyd
• Kwas para-aminosalicylowy	• Interferon
• Karbamazepina	• Hydrochlorotiazyd
• Acyklowir	• Lotrafiban
• Fenytoina	• Prokainamid
• Kwas walproinowy	• Sulfasalazyna

Epidemiologia

Chociaż częstość występowania immunologicznych małopłytkowości polekowych (IMP) nie jest dokładnie określona, to dotychczas przeprowadzone badania epidemiologiczne wskazują, że występuje z częstością 10 przypadków na 1 mln mieszkańców w ciągu roku. Tak więc jest ona częstsza od immunologicznej niedokrwistości polekowej i neutropenii indukowanej lekami.

Patogeneza

Dotychczas zidentyfikowano 6 różnych mechanizmów immunologicznych, poprzez które leki mogą wywoływać małopłytkowość (tab. 2). Najlepiej poznana jest patogeneza małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*). Ze względu na specyficzną patogenезę i odmienne od innych IMP objawy kliniczne i leczenie, HIT klasyfikowany jest odrębnie i nie jest omawiany w tym artykule. Prawdopodobnie większość leków wywołuje immunologiczną małopłytkowość w tak zwanym mechanizmie chininowym. Chinina indukuje powstawanie przeciwciał, które wiążą się z glikoproteiną na błonie płytki krwi tylko w jej obecności. Dlatego po odstawieniu leku małopłytkowość szybko ustępuje.

Objawy kliniczne

Objawy pod postacią skazy krwotocznej skórno-słuzówkowej występują najczęściej po siedmiu lub więcej dniach od włączenia leku. U części chorych pojawiają się objawy ogólne: osłabienie, dreszcze, gorączka, spadek ciśnienia, które mogą sugerować inną przyczynę skazy krwotocznej. Małopłytkowości mogą, ale bardzo rzadko, towarzyszyć inne hematologiczne powikłania polekowe, takie jak niedokrwistość hemolityczna, neutropenia czy

Tabela 2. Patogeneza immunologicznej małopłytkowości polekowej

Mechanizm	Opis	Leki
Lek działający jako hapten	Lek (hapten) wiąże się kowalencyjnie z glikoproteiną błony płytki, tworząc neoepitop rozpoznawany przez przeciwciała	Penicylina, cefalosporyny?
Kompleks lek-glikoproteina	Lek niekowalencyjnie wiąże się z glikoproteiną błony płytki; przeciwciała wiążą się z kompleksem lek-glikoproteina	Chinina, chinidyna, sulfonamidy, NLPZ, leki przeciwdrgawkowe
Małopłytkowość indukowana RGD-mimetykami	Lek (ligand) indukuje zmiany konformacyjne GPIIb-IIIa rozpoznawane przez obecne we krwi przeciwciała	Eptyfibatyd, tirofiban
Przeciwciała swoiste dla leku	Naturalnie występujące lub indukowane przeciwciała swoiste dla fragmentu Fab przeciwciała mysiego	Abciksymbab
Autoprzeciwciała	Przeciwciała indukowane lekiem, reagujące z płytkami niezależnie od obecności leku we krwi	Sole złota, l-dopa, prokainamid
Kompleksy immunologiczne	Przeciwciała skierowane do kompleksu heparyna/czynnik płytkowy 4. Powstające kompleksy immunologiczne aktywują płytki przez receptory Fc	Heparyny

zakrzepowa plamica małopłytkowa. Skaza krwotoczna ustępuje zazwyczaj w ciągu 1–2 dni po odstawieniu leku, a liczba płytek wraca do wartości prawidłowych w ciągu 4–8 dni.

Rozpoznanie

IMP należy podejrzewać u każdego pacjenta z ostrą małopłytkowością o nieznannej etiologii. Dlatego bardzo ważne jest dokładne zebranie wywiadu dotyczącego stosowanych w ciągu ostatnich kilku dni-tygodni leków. W celu ustalenia związku pomiędzy lekiem a małopłytkowością możemy posłużyć się kryteriami opisanymi przez Georga i wsp., które przedstawiono w tabeli 3. Pomocne w rozpoznaniu IMP jest wykrycie w surowicy pacjenta przeciwciał reagujących z prawidłowymi płytkami w obecności leku, ale stosowane w tym celu testy nie są powszechnie dostępne. Ponadto w wielu przypadkach czynnikiem indukującym powstanie przeciwciał p/płytkowych nie jest lek, a jego metabolit.

Leczenie

Najważniejsze znaczenie ma wyeliminowanie czynnika wywołującego, czyli jak najszybsze odstawienie leku. W przypadku ciężkiej małopłytkowości przebiegającej z istotnymi krwawieniami stosuje się przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych, wysokie dawki dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidy.

Podsumowanie

IMP może mieć poważne konsekwencje kliniczne, zwłaszcza w przypadku opóźnionego rozpoznania. Należy ją podejrzewać w każdym przypadku nagle rozwijającej się małopłytkowości u pacjenta przyjmującego jednocześnie lek/leki. Rozpoznanie IMP opiera się w większości przy-

padków na wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości przy równoczesnym wykazaniu związku czasowego pomiędzy wystąpieniem małopłytkowości a włączeniem leku i normalizacji liczby płytek po odstawieniu leku.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Chojnowski,
Katedra i Klinika Hematologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
e-mail: krzycho17@yahoo.com

Magdalena Łętowska

Zastosowanie lecznicze dożylnych immunoglobulin IVIg

Immunoglobuliny (Ig) są glikoproteinami rozpoznającymi antygeny osocza i płynów tkankowych, dzięki czemu uczestniczą w swoistej odporności organizmu. Ig różnią się: rozmiarem, ładunkiem, składem aminokwasowym, zawartością oligosacharydów. Charakteryzuje je znaczna heterogenność w elektroforezie (od frakcji α -globulin do γ -globulin).

Budowa

Cząsteczka immunoglobuliny składa się z dwóch grupowo specyficznych ciężkich łańcuchów białkowych (IgG: γ , IgA: α , IgM: μ , IgD: δ , IgE: ϵ) oraz dwóch łańcuchów lekkich połączonych wiązaniami konwalencyjnymi i niekonwalencyjnymi. Ze względu na zmienność budowy łańcuchów ciężkich wyróżnia się podklasy, np. cztery podklasy IgG (IgG1 60%, IgG2 30%, IgG3 7%, IgG4 3%).

W zależności od budowy wyróżnia się:

1. Izotypy: łańcuchy H determinują klasy Ig (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM).
2. Allotypy: obecność dwóch lub więcej wariantów genu kodującego Ig (istnieją dowody, że cząsteczki przeciwciał tego samego izotypu, ale różnych allotypów, mogą mieć różną siłę aktywacji mechanizmów efektorowych).
3. Idiotypy: unikatowa struktura trzeciorzędowa miejsca wiążącego antygen specyficznego dla antygeny receptora; gdy przeciwciała wiążące specyficznego antygen występują jako antygeny, odpowiedź immunologiczna skierowana jest do regionów idiotypowych cząsteczek Ig (odpowiedź antyidiotypowa, odgrywająca ważną rolę w utrzymaniu immunologicznej hemostazy).

IgG zbudowana jest z 4 łańcuchów polipeptydowych (dwa lekkie-L i dwa ciężkie-H) połączonych mostkami S-S. Łańcuch lekki składa się z fragmentu zmiennego V (*variable*) zbudowanego ze 108–111aa oraz fragmentu stałego C (*constant*) zbudowanego ze 105aa. Łańcuch ciężki to domena V zbudowana z produktów 3 genów (*VH*, *D*, *JH*) i trzy domeny C (każda kodowana przez pojedynczy gen: *CH1*, *CH2*, *CH3*) połączone z *VH*. Jej stężenie w osoczu jest największe i wynosi od 7–15 g/l, a okres półtrwania IgG wynosi 21 dni (IgG3 7 dni). IgG łatwiej niż inne

Tabela 3. Kryteria rozpoznania związku przyczynowego leku z małopłytkowością

Kryteria	Opis
1	Małopłytkowość w czasie stosowania leku oraz całkowite i trwałe ustąpienie małopłytkowości po odstawieniu leku
2	Pacjent otrzymywał tylko podejrzany lek lub miał równocześnie stosowane inne leki, które były kontynuowane lub ponownie włączane po ustąpieniu małopłytkowości, a liczba płytek utrzymywała się w normie
3	Wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości
4	Małopłytkowość przy ponownej ekspozycji na lek

Rozpoznanie:

Pewne kryteria 1 + 2 + 3 + 4

Prawdopodobne 1 + 2 + 3

Możliwe 1

Mało prawdopodobne — niespełnione kryterium 1

immunoglobuliny może przechodzić przez barierę łożyskową (przekazywanie dziecku przez matkę). Jej podstawowym działaniem jest precypitacja antygenów; wykazuje aktywność antytoksyny (IgG1), przeciwciał antywirusowych (IgG1, IgG3), przeciwciał antybakteryjnych (IgG1, IgG2), jej fragment Fc odpowiedzialny jest za aktywację komplementu (droga klasyczna IgG3) i wiązanie IgG4 z powierzchnią bazofilów i komórek tucznych.

IgM stanowi 10% wszystkich immunoglobulin w surowicy, jest pierwszym przeciwciałem pojawiającym się w wyniku kontaktu z antygenem. Wykazuje najsilniejszą zdolność lizy antygeny, jego aglutynacji i aktywacji układu dopełniacza.

IgA stanowi 15–20% wszystkich immunoglobulin w surowicy, jest wydzielana przez gruczoły wydzielania zewnętrznego i obecna jest przede wszystkim w ślinie, pocie, wydzielinie drzewa oskrzelowego, płynach jelitowych. Zbudowana jest z dimeru Ig i polipeptydu sekrecyjnego.

IgD stanowi mniej niż 1% Ig surowicy, jej rola biologiczna nie jest poznana. Uważa się, że jest ważnym receptorem dla specyficznych antygenów na powierzchni limfocyta.

IgE stanowi mniej niż 1% Ig surowicy, a wzrost syntezy następuje w reakcjach alergicznych i w wyniku zakażenia pasożytami.

Farmakokinetyka

W zależności od drogi podania Ig osiągają maksymalne stężenie w osoczu w różnym czasie. Te własności farmakokinetyczne Ig wykorzystywane są w leczeniu różnych chorób. I tak, Ig do stosowania podskórnego (SCIg) T_{max} w osoczu osiąga po 60 h, a jej czas półtrwania wynosi 7 dni; Ig do stosowania domięśniowego (IMiG) T_{max} osiąga 5. dnia; Ig do podawania dożylnego (IVIg)-T_{max} osiąga w ciągu 30 min (na skutek przemieszczania się do przestrzeni pozanaczyniowej stężenie to spada w ciągu tygodnia o 40–50%; należy również pamiętać, że czas półtrwania wynosi 21–24 dni, a wysokie stężenie Ig, gorączka, hipermetabolizm skracać czas półtrwania, natomiast długotrwałe stosowanie IViG przedłuża czas półtrwania).

Mechanizm działania

Okazało się, że podawanie Ig drogą dożylną jest korzystne dla chorego, ponieważ można podawać większą dawkę leku, można szybko uzyskać wysoki poziom Ig w osoczu, unika się bolesnych wstrzyknięć domięśniowych, a także unika się gromadzenia Ig w tkankach i ich miejscowej proteolizy.

Stąd IViG znalazły zastosowanie w leczeniu wielu chorób, dzięki wykorzystaniu prawdopodobnych mechanizmów ich działania, do których należą:

1. Właściwość przeciwciał antyidiotypowych (wiązanie autoprzeciwciał i ich neutralizacja).
2. Hamowanie produkcji przeciwciał przez limfocyty B (przeciwciała antyidiotypowe mogą wiązać się z przeciwciałami związanymi z błoną limfocyta B i zahamować produkcję Ig).

3. Hamowanie komórek CD5+ (większość limfocytów T i część limfocytów B wykazuje ekspresję CD5+, produkują one polireaktywne autoprzeciwciała o niskiej swoistości, IViG zawiera przeciwciała przeciwko CD5).
4. Blokowanie receptorów Fc (niezmieniona IgG wiąże się z receptorami Fc komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego).
5. Modulacja aktywacji komórek T poprzez rozpuszczalne cząsteczki (zawarte w IViG rozpuszczalne cząsteczki CD4, CD8 i MHC są antagonistami receptora komórek T, blokując ich aktywację).
6. Antyidiotypowe działanie na receptory limfocytów T (przeciwciała przeciwko receptorowi łańcucha β limfocytów T blokują ich aktywację; ten efekt wykrywany jest w surowicy osób zdrowych).
7. Wzmocnienie funkcji limfocytów CD8+ supresorów.
8. Neutralizacja superantygenów.
9. Neutralizacja toksyn i czynników zakaźnych; modulacja produkcji cytokin przez komórki układu immunologicznego.
11. Bezpośrednie wiązanie cytokin.
12. Hamowanie działania dopełniacza
13. Wzrost katabolizmu Ig.
14. Działanie immunomodulujące według Sthiema:
 - hamowanie syntezy przeciwciał (bezpośredni wpływ na proliferujące komórki B);
 - bezpośrednie wiązanie autoprzeciwciał dzięki przeciwciałom antyidiotypowym;
 - hamowanie gromadzenia w wątrobie i śledzionie komórek opłaszczonych przeciwciałami;
 - osłabienie uwalniania lub aktywności prozapalnych cytokin;
 - wiązanie z bakteryjnymi superantygenami;
 - hamowanie uszkodzenia tkanek zależnego od układu dopełniacza.

U chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) mechanizm działania Ig może być albo **zależny od receptora Fc (FcR)** i polega na: blokowaniu układu siateczkowo-śródbłonkowego, sygnalizacji poprzez receptory FcRIIb, zmianach w wytwarzaniu cytokin, powstawaniu przeciwciał antyidiotypowych i kompleksów immunologicznych, blokowaniu aktywacji układu dopełniacza, przyspieszeniu usuwania patologicznych kompleksów przeciwciała-FcRn, modulacyjnym wpływie na funkcje limfocytów B i T, apoptozie komórek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i aktywacji komórek dendrytycznych, albo **niezależny od FcR** (przeciwciała antyidiotypowe i neutralizacja auto/alloprzeciwciał).

Otrzymywanie

IVIg otrzymuje się z ludzkiego osocza na drodze jego frakcjonowania. Już w 1946 roku otrzymano po raz pierwszy metodą Cohna frakcję II zawierającą IgG. W roku 1952 Bruton opisał nową chorobę — agammaglobulinemię i zastosował frakcję II. Niestety, jej stosowanie drogą dożylną

wywoływało u chorych ciężkie odczyny anafilaktyczne (agregaty Ig aktywowały układ dopełniacza) i zaprzestano tego sposobu leczenia. Dopiero w latach 1978–1979 wyprodukowano nowe IVIg pozbawione zdolności aktywacji układu dopełniacza i od tego czasu datuje się ich powszechne stosowanie w lecznictwie. Obecnie IVIg otrzymuje się albo metodą Cohna-Onclley’a, albo Kistlera i Nitschmanna z zastosowaniem zimnego alkoholu. Komercyjne preparaty IVIg składają się w ponad 95% z IgG (IgG1 55–70%, IgG2 0–6%, IgG4 0–2,5%), IgA poniżej 2,5%, dimery stanowią 40% leku, a monomery 60%. Jedna seria produkowana jest z puli osocza pochodzącej od 2000–5000 dawców.

Wskazania do stosowania

Wskazaniem do stosowania IVIg są pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz choroby, w leczeniu których wykorzystywany jest immunomodulacyjny efekt działania.

Pierwotne niedobory immunologiczne

1. Niedobory przeciwciał (PAD):
 - pospolite różne niedobory immunologiczne;
 - agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X;
 - niedobory podklas IgG u pacjentów z nawracającymi infekcjami;
 - niedobór przeciwciał z prawidłowym poziomem Ig;
 - selektywny niedobór IgA u pacjentów z niedoborem przeciwciał i nawracającymi infekcjami.

2. Złożone niedobory immunologiczne:
 - ciężkie złożone niedobory immunologiczne (SCID);
 - zespół Wiscott-Aldricha;
 - ataksja-teleangiektazja;
 - zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X.
3. Noworodki o niskiej wadze urodzeniowej.

Wtórne niedobory immunologiczne

1. Choroby hematologiczne: szpiczak, PBL.
2. Utrata białka w enteropatii wysiękowej i zespole nerczycowym.
3. Oparzenia, ciężkie urazy, zabiegi operacyjne.
4. Zakażenie HIV, B19.
5. Po przeszczepieniu KKM i narządów.

Działanie immunomodulacyjne (tab. 1)

Objawy uboczne

Podjmując decyzję o leczeniu chorych IVIg, należy pamiętać, że mimo nowoczesnych metod produkcji i zastosowania w procesie frakcjonowania wszystkich dostępnych metod inaktywacji czynników zakaźnych, u chorych mogą występować różne objawy uboczne od łagodnych, związanych ze wstrzyknięciem leku, do ciężkich, pojawiających się zależnie lub niezależnie od wielkości dawki.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Magdalena Łętowska, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, e-mail: letowska@ihit.waw.pl

Tabela 1. Działanie immunomodulacyjne

Wykazane korzystne działanie immunomodulacyjne IVIg (RCT, CR)	Prawdopodobne korzystne działanie immunomodulacyjne IVIG (doniesienia i wyniki niekontrolowanych badań są przekonujące)	Możliwe korzystne działanie immunomodulacyjne (wstępne badania zachęcające, ale niekompletne)	Nie wykazano korzystnego działania immunomodulacyjnego
Zespół Kawasaki ITP Zespół Guillain-Barré Zapalenie skórno-mięśniowe Przewlekłe zapalenie wielonerwowe z demielinizacją	Allo- lub autologiczna skaza małopłytkowa noworodków Skaza małopłytkowa w następstwie zakażeń Immunologiczna neutropenia (również noworodków) NAIH Miastenia Wielooogniskowa neuropatia ruchowa	Zespół przeciwciał antykardiolipinowych Zespół wstrząsu toksycznego Koagulopatia z obecnością inhibitora cz VIII Pemfigoid Zapalenie naczyń Churg-Straussa Inne rodzaje zapalenia naczyń Zapalenie gałki ocznej Gravesa Stwardnienie rozsiane	Epilepsja oporna na leczenie Asthma oskrzelowa sterydozależna Wyprysk (atopowe zapalenie skóry) RZS młodocianych Toczeń rumieniowaty Poronienia nawykowe Zespół hemolityczno-mocznicy Wirusowe zapalenie mięśnia serca Przewlekły zespół zmęczenia Zapalenie mózgu Rasmussena Płaszawica Sydenhama Cukrzyca typu I Zapalenie jelit Autyzm dziecięcy

Krystyna Zawilska

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — co nowego?

Nowe czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ)

Wynik badania *Atherosclerotic Risk in Communities* (ARIC), które objęło 10 505 osób w wieku 45–64 lat ze średnim czasem obserwacji 8,3 roku, wykazało 221 zachorowań na ŻChZZ, przy czym u 75 chorych była to zakrzepica idiopatyczna, a zachorowalność wynosiła 2,6/1000/rok. Średnie stężenie CRP było znacznie większe w grupie pacjentów z zakrzepicą w porównaniu z pozostałymi osobami — odpowiednio: 3,2 i 2,3 mg/L. Wykazano 2,7-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na ŻChZZ u osób, u których stężenie CRP wynosiło więcej niż 8,55 mg/L *v.* 90% niższych wartości (95% CI 1,47; 2,94), przy czym uwzględniono inne czynniki ryzyka zakrzepicy — wiek, płeć, rasę, masę ciała, cukrzycę i hormonalną terapię zastępczą. Z badania ARIC wynika, że zapalenie można uznać za stan prozakrzepowy, a zwiększone stężenie CRP, zaliczane dotąd do czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej, jest również czynnikiem ryzyka zakrzepicy żylnych (Folsom i wsp. *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 615–619). Podobny wniosek wynika z pracy Luxemburga i wsp. (*Thromb. Haemost.* 2009; 102: 668–675), którzy wykazali, że stężenie subklinicznych markerów zapalenia (fibrinogenu, czynnika VIII i hs-CRP) jest większe u chorych z samoistną ŻChZZ w porównaniu z objawową ŻChZZ, a u chorych z objawową ŻChZZ aktywność czynnika VIII jest większa niż w grupie kontrolnej. Wykazano też, że statyny zmniejszają ryzyko zachorowania na ŻChZZ — w badaniu JUPITER, które objęło 17 802 osób zdrowych, zażywanie 20 mg rozuwastatyny/dobę przez średnio 1,9 roku spowodowało zmniejszenie zachorowalności na ŻChZZ z 0,32/100 osób/rok w grupie kontrolnej do 0,18/100 osób/rok w grupie badanej ($p = 0,007$) (Glynn i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1851–1861).

Inwazyjne leczenie zakrzepicy żył głębokich

Miejscowe leczenie fibrynolityczne zakrzepicy w odcinku biodrowo-udowym (103 kończyny) zastosowano u chorych w wieku poniżej 60 lat, z pierwszym epizodem zakrzepicy, trwającym mniej niż 14 dni, bez przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego. Chorym podawano bolus 5–10 mg alteplazy i 1000–5000 j.m. heparyny, a następnie 1,2 mg alteplazy/h z heparyną do czasu całkowitej lizy zakrzepu. W przypadku rezydualnej stenozы wykonywano angioplastykę i stentowanie (u 56% chorych). W dalszym etapie terapii chorzy otrzymywali warfarynę (INR 2,0–3,0) przez co najmniej 12 miesięcy oraz nosili pończochy elastyczne. Przeprowadzona analiza odległych wyników leczenia wykazała drożność żył bez refluksu po 1 roku u 94% chorych (CI 87–97%), a po 5 latach — u 82% chorych (CI 71–89%). Powikłaniem był tylko 1 krwiak w miejscu nakłucia tętnicy (Jorgensen M. i wsp.

Thromb. Haemost. 2009; 7 (supl. 2): Abstr. AS-MO-008). Podobnie zachęcające wyniki uzyskano, stosując w proksymalnej zakrzepicy żył głębokich dodatkową lokalną trombolizę (CDT) u 50 chorych, a dla porównania leczenie konwencjonalne u 53 chorych. Ocena po 6 miesiącach wykazała całkowitą rekanalizację żył u 64% w grupie CDT, a tylko u 35,8% w grupie chorych leczonych w sposób konwencjonalny ($p = 0,004$) (Enden i wsp. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (supl. 2): Abstr. AS-MO-007).

Zapobieganie żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym w chorobie nowotworowej

W chorobie nowotworowej ryzyko ŻChZZ jest zwiększone 4,1-krotnie, a chemioterapia zwiększa to ryzyko dodatkowo 2-krotnie. U 20% chorych samoistna ŻChZZ jest związana z chorobą nowotworową. Powikłaniem zabiegów operacyjnych wykonywanych z powodu nowotworu jest u 25% chorych zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest główną bezpośrednią przyczyną zgonu u chorych na nowotwory. Według wytycznych *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) czynnikami zagrożenia zakrzepowego u chorych na nowotwory złośliwe są: starszy wiek, choroby współistniejące (otyłość, zakażenie, choroba nerek, choroby płuc, zakrzepowo-zatorowe choroby tętnic), przebyta ŻChZZ, liczba płytek krwi przed chemioterapią co najmniej 350 000/ μ L, wrodzona trombofilia, pierwotne umiejscowienie guza w przewodzie pokarmowym, mózgu, płucach, narządzie rodnym u kobiet, w nerkach oraz nowotwory hematologiczne, okres 3–6 miesięcy od rozpoznania, obecność przerzutów, a także zabiegi operacyjne, hospitalizacja, chemioterapia, leczenie hormonalne, stosowanie leków antyangiogennych (talidomid, lenalidomid, bewacyzumab), stosowanie leków stymulujących erytropoezę i cewnikowanie żył centralnych.

Wykazano, że przewlekłe przyjmowanie doustnego antykoagulantu zmniejsza ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową. W grupie badanej leczonych warfaryną było 3239 chorych (1635 kobiet i 1604 mężczyzn) w wieku powyżej 65 lat, a w grupie kontrolnej 87 735 osób (52 235 kobiet i 35 500 mężczyzn). Na nowotwory złośliwe zachorowało 13% osób z grupy badanej i 14,83% osób z grupy kontrolnej. W grupie leczonych warfaryną ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy po uwzględnieniu wieku i płci wynosiło 0,80 (95% CI 0,67–1,02) $p < 0,0001$ (Pengo i wsp. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (supl. 2): Abstr. OC-MO-015).

Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej razem z chemioterapią w raku płuca lokalnie zaawansowanym albo w postaci przerzutowej znacznie zmniejsza częstość żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wniosek ten wynika z badań PROTECH (nadroparyna 3800 j.m./d. przez 4 mies.) i TOPIC-2 (certoparyna 3000 j.m./d. przez 6 mies.); $n = 811$. Incydenty zakrzepowe wystąpiły u 3,2% chorych w grupie badanej i u 6,4% chorych z grupy kontrolnej (RR 0,50; 95% CI 0,25–0,96) (Verso i wsp. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (supl. 2): Abstr. OC-MO-018).

Nowe leki przeciwkrzepliwe

Do nowych leków przeciwkrzepliwych należą inhibitory czynnika Xa działające za pośrednictwem antytrombiny lub bezpośrednio na czynnik Xa oraz bezpośrednie inhibitory trombiny. Lekami zarejestrowanymi w Unii Europejskiej do profilaktyki przeciwzakrzepowej w dużych operacjach ortopedycznych i dostępnymi w Polsce jest bezpośredni inhibitor czynnika Xa — rywaroksaban (Xarelto) i bezpośredni inhibitor trombiny — eteksylan dabigatranu — Pradaxa. W trakcie badań jest doustny, selektywny, bezpośredni inhibitor czynnika Xa apiksaban. Jego okres półtrwania wynosi 9–14 h, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi — 3 h, istnieje wiele dróg eliminacji tego leku (~25% przez nerki). W 2009 r. opublikowano wyniki badania ADVANCE-2 — stosowania apiksabanu w profilaktyce ŻChZZ w alopastyce stawu kolanowego (Lassen i wsp. NEJM 2009; 361: 594–604). W badaniu uczestniczyło 3195 chorych, których zrandomizowano do grupy badanej (apiksaban 2,5 mg *p.o.* 2 × d. pierwsza dawka 12–24 h po operacji) albo do grupy kontrolnej (enoksaparyna 30 mg *s.c.* co 12 h, pierwsza dawka 12–24 h po operacji). Czas leczenia wynosił 12 ± 2 dni, skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej oceniano na podstawie flebografii i/lub tomografii komputerowej. Zbiórczym punktem końcowym była proksymalna zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zgon z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zbiórczy punkt końcowy wystąpił u 15,1% chorych w grupie apiksabanu i u 24,4% chorych z grupy kontrolnej ($p < 0,01$). Nie było różnic w częstości zachorowania na proksymalną zakrzepicę żył głębokich i/lub zatorowość płucną. Powikłania krwotoczne zdarzyły się znacznie rzadziej u chorych leczonych apiksabanem niż w grupie kontrolnej — odpowiednio: 3,5% i 4,3% ($p = 0,009$). Z badania wynika wniosek, że apiksaban jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w profilaktyce ŻChZZ u chorych poddawanych endoprotezowaniu stawu kolanowego.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska,
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia
w Poznaniu, e-mail: k.zawilska@interia.pl

Anna Klukowska

Zakrzepica żylna u dzieci — co nowego?

Zakrzepica nie jest częstym problemem wieku dziecięcego. Według rejestru kanadyjskiego stwierdzano ją w 5,3 przypadkach na 10 000 hospitalizacji w 1994 roku. Jednakże już w 2001 w badaniach wykonanych w kilkunastu szpitalach w Stanach Zjednoczonych AP liczba ta wzrosła do 35, a w 2007 do 59 na 10 000 hospitalizowanych dzieci. Wzrost ten obejmował dzieci we wszystkich grupach wiekowych. Czy jest to rzeczywisty wzrost zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci, czy większa wykrywalność związana z poprawą możliwości

diagnostycznych? Prawdopodobnie na oba te pytania można odpowiedzieć twierdząco, ale wymaga to dokładniejszych badań.

Rekomendacje dotyczące leczenia choroby zakrzepowej u dzieci są ekstrapolacją rekomendacji dla dorosłych i oparte są na badaniach niekontrolowanych, opisach przypadków, doświadczeniach *in vitro*, ponieważ nie udało się włączyć odpowiedniej liczby pacjentów w wieku rozwojowym do badań kontrolowanych z randomizacją. Poniższe zalecenia oparte są na stanowisku ekspertów *American College of Chest Physicians*.

W okresie noworodkowym dziecko szczególnie narażone jest na wystąpienie zmian zakrzepowych ze względu na zaburzenia okołoporodowe, intensywne leczenie oraz stosowanie cewników centralnych. W tym wieku zalecane jest leczenie heparyną niefrakcjonowaną (UFH) lub drobnocząsteczkową (LMWH) lub monitorowanie radiograficzne (2C) i leczenie przeciwzakrzepowe, jeżeli rozszerzy się zakrzep (1B). Nie zaleca się stosowania leczenia trombolitycznego, dopóki zamknięcie przepływu w dużych naczyniach nie spowoduje krytycznego pogorszenia funkcji narządów lub kończyn (2C). Jeśli jest konieczne włączenie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), należy uzupełnić plazminogen przed rozpoczęciem leczenia (2C) przez podanie świeżo mrożonego osocza (FFP).

Jeżeli wystąpienie zmian zakrzepowych związane jest z obecnością cewnika centralnego, usunięcie cewnika powinno nastąpić po 3–5 dniach leczenia antyzakrzepowego. Stosuje się LMWH 2 x dziennie w dawce umożliwiającej utrzymanie aktywności anty-Xa w granicach 0,5–1,0 j./ml lub UFH (anty-Xa 0,35–0,7 j./ml). Leczenie takie kontynuuje się przez 6 tyg. do 3 miesięcy.

Wstępne dawki LMWH to 150 j./kg mc, ale często muszą być wyższe, nawet powyżej 200 j./kg mc. Jeśli cewnik pozostawiono i obecny był w czasie zakończenia leczenia antykoagulacyjnego, to profilaktyczne dawki LMWH powinny być stosowane do czasu jego usunięcia.

W przypadku **choroby zakrzepowej u dzieci powyżej 2. miesiąca życia** zaleca się stosowanie UFH lub LMWH (1B). Kontynuowanie leczenia przy samoistnej zakrzepicy żyłnej (z.ż.) powinno trwać przynajmniej 6 miesięcy antagonistami wit. K (VKA) (utrzymując poziom terapeutyczny, kontrolując INR, który powinien mieścić się w granicach 2,0–3,0) lub LMWH (2C). Przy nawrotowej samoistnej zakrzepicy zaleca się nieokreślone długoterminowe leczenie VKA, INR 2,0–3,0 (1A) lub LMWH.

Po wystąpieniu wtórnej zakrzepicy po ustąpieniu czynnika ryzyka kontynuacja leczenia przeciwzakrzepowego VKA powinna trwać 3 miesiące.

Usunięcie zakrzepu zalecane jest, jeżeli zagraża życiu (2C). Po usunięciu wskazane jest rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego (2C). Jeżeli leczenie przeciwzakrzepowe jest przeciwwskazane, proponuje się czasowe **umieszczenie filtru** w żyłę główną dolną, gdy masa ciała dziecka jest wyższa niż 10 kg. Zaleca się usunięcie filtru jak najszybciej, gdy zakrzepica ustąpi i gdy

ryzyko leczenia antykoagulacyjnego zmniejszy się (2C). U dziecka z filtrem zalecane jest leczenie przeciwzakrzepowe, jak najszybciej, gdy ustąpią przeciwwskazania do jego stosowania.

Niezalecane jest profilaktyczne podawanie leków antykoagulacyjnych u dzieci z chorobami nowotworowymi. Postępowanie przy zakrzepicy zgodne jest z rekomendacjami ogólnymi dla dzieci. Stosowanie LMWH powinno być kontynuowane przez minimum 3 miesiące, dopóki nie zniknie czynnik powodujący zakrzepicę (np. leczenie asparaginazą).

Przy obecnym cewniku centralnym nie zaleca się stosowania rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej, z wyjątkiem długoterminowego całkowitego żywienia pozajelitowego, gdzie wskazana jest profilaktyka VKA (INR 2,0–3,0) (2C). Jeżeli wystąpi niedrożność cewnika, zaleca się tPA lub urokinazę (UK) miejscowo przez 30 minut i ewentualnie podanie drugiej dawki, jeśli nadal utrzymuje się niedrożność.

Zakrzepica zatok żylnych mózgu u noworodków występuje z częstością 2,6/100 000. Jej głównymi objawami są drgawki i senność. Przyczyny mogą leżeć po stronie matki (stan przedrzucawkowy, HELLP, infekcje) lub dziecka (niedotlenienie, wrodzona trombofilia: cz.V Leiden, mutacja cz. II, homocystynuria). Śmiertelność sięga 7%, padaczka występuje u 17%, a zaburzenia neurologiczne u 36–79% żywych.

W leczeniu przeciwzakrzepowym, jeśli nie ma znaczącego krwawienia, stosuje się UFH lub LMWH, następnie LMWH lub VKA przez minimum 6 tygodni. Jeżeli po tym czasie rekanalizacja jest niecałkowita, zaleca się dalsze leczenie przeciwzakrzepowe przez kolejne 6 tygodni (2C).

Jeżeli obecne jest znaczące krwawienie, zaleca się monitorowanie przez 5–7 dni i włączenie leczenia przeciwzakrzepowego, gdy nastąpi powiększenie zmian (2C).

Zakrzepica zatok żylnych mózgu u dzieci występuje z częstością 0,6/100 000. Wśród objawów występują bóle głowy, drgawki i objawy ogniskowe związane z obrzękiem mózgu. Śmiertelność dochodzi do 9–29%. Rekanalizacja następuje w ciągu 3 miesięcy u 30%, a w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania u 50% dzieci. Leczenie jest podobne jak u noworodków, ale stosuje się je dwukrotnie dłużej.

Do **plamicy piorunującej** dochodzi w przypadku homozygotycznego braku białka C lub S. W ciągu kilku godzin lub dni po urodzeniu pojawiają się zasinienia w skórze, głównie kończyn, następnie zmiany purpurowo-czarne z pęcherzami i martwica.

Leczenie musi być bardzo szybkie i intensywne, polegające na podawaniu osocza świeżo mrożonego w dawce 10–20 ml/kg mc. co 12 godz. lub koncentratu białka C w dawce 20–60 j./kg do zagojenia zmian. Stosuje się długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe VKA (2C), LMWH (2C), białko C (1B) lub przeszczep wątroby (2C).

Dawki leków przeciwzakrzepowych u dzieci są nieco inne niż u dorosłych.

Heparynę niefrakcjonowaną (UFH) stosuje się w bolusie w dawce 75–100 j./kg przez ponad 10 min, a na-

stępnie w dawce podtrzymującej: 28 j./kg/godz. do 2 mż. (skorygowanego do ciążowego), powyżej 1 rż. 20 j./kg/godz., a u starszych 18 j./kg/godz. Poniżej 3. miesiąca życia potrzebna jest korekcja obniżonej antytrombiny.

Przy leczeniu **LMWH** poziom terapeutyczny określa się aktywnością anti-Xa 0,5–1,0 j./ml po 4–6 godzinach po jej podskórnym podaniu. Leki stosuje się co 12 godzin. Reviparynę u dzieci z masą ciała poniżej 5 kg podaje się w dawce 150 j./kg mc. w leczeniu, a 50 j./kg mc. w profilaktyce. U dzieci z masą ciała powyżej 5 kg 100 j./kg mc jest dawką leczniczą, 30 j./kg mc. dawką profilaktyczną. Enoksaparyna podawana jest poniżej 2 mż. w dawce 1,5 mg/kg mc. leczniczo, a 0,75 mg/kg mc. profilaktycznie. Powyżej 2 mż. dawka lecznicza wynosi 1,0 mg/kg mc., a 0,5 mg/kg mc. profilaktyczna. Dalteparyna stosowana jest w dawce 120 ± 43 j./kg mc. leczniczo co 24 godz., a w dawce 92 ± 52 j./kg mc. profilaktycznie.

W leczeniu **doustnymi lekami antykoagulacyjnymi** stosuje się warfarynę w dawce początkowej 0,2 mg/kg przez 2–4 dni, następnie modyfikując dawkę tak, aby wskaźnik INR wynosił 2,5 (2,0–3,0). Przy dawce profilaktycznej INR powinien wynosić 1,7 (1,5–1,9). Średnia dawka warfaryny dla niemowląt to 0,33 mg/kg, a dla młodzieży 0,09 mg/kg.

W artykule przedstawiono wybrane aspekty leczenia. Pełne rekomendacje znajdują się w artykule Monagle i wsp. Antitrombotic therapy in neonates and children. Chest 2008; 133: 887S–968S.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Anna Klukowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, e-mail: aklukowska@poczta.onet.pl

Andrzej Mital

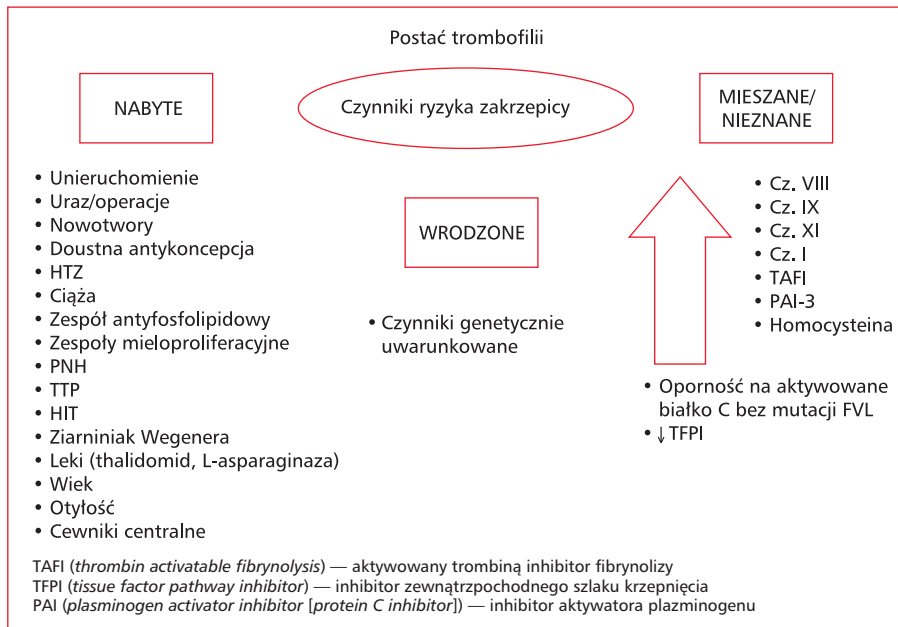
Wrodzone i nabyte trombofilie

Trombofilia to wrodzona lub nabyta skłonność do zakrzepicy, głównie żylniej. W Europie trombofilia wrodzona dotyczy około 8% populacji i stwierdzana jest u prawie połowy chorych, u których zakrzepica wystąpiła poniżej 50. roku życia. Postaci trombofilii przedstawiono na rycinie 1.

Do pewnych przyczyn wrodzonej trombofilii według częstości występowania w naszej populacji zalicza się:

- mutację Leiden;
- mutację genu protrombiny G20210A;
- niedobór białka C;
- niedobór białka S;
- niedobór antytrombiny (AT);
- homocystynurię.

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest różne w poszczególnych typach trombofilii i jest największe w przypadku niedoboru antytrombiny, białka C i S, a umiarkowane w mutacji Leiden i genu protrombiny G20210A.



Rycina 1. Postaci trombofilii

Niedobór AT

Wyróżniamy 2 typy: typ I klasyczny, gdzie dochodzi do ilościowego niedoboru AT poniżej 50% oraz typ II, gdzie stwierdza się tylko zaburzenia jakościowe. Do zakrzepicy dochodzi u 80% heterozygot, a pierwszy incydent dotyczy ponad 60% pacjentów poniżej 35. roku życia.

Niedobór białka C i S

Może mieć również charakter niedoborów ilościowych, jak i jakościowych. Należy pamiętać, że 60% białka S związana jest ze składową C4b dopełniacza i należy oznaczać również antygen wolnego białka S, szczególnie w przypadkach stanów zapalnych, gdzie składowa C4b jest białkiem ostrej fazy.

Należy pamiętać również o nabytych niedoborach tych białek w chorobach wątroby, niedoborze witaminy K. Obniżenie aktywności białka S można również obserwować w trakcie doustnej antykoncepcji i w ciąży.

Czynnik V Leiden

Jest to najczęstsza postać wrodzonej trombofilii u rasy kaukaskiej i dotyczy około 5% populacji. Rzadko występuje w Afryce i Azji. W wyniku mutacji dochodzi do oporności czynnika V na białko C.

Należy pamiętać również o nabytej oporności na aktywowane białko C w ciąży, w trakcie terapii lekami antykoncepcyjnymi i hormonalnej terapii zastępczej.

Mutacja genu protrombiny G20210A

Podobnie jak mutacja Leiden występuje głównie u rasy kaukaskiej i dotyczy 0,7–4% populacji. Mutacja ta prowadzi do zwiększenia generacji protrombiny w osoczu, co wiąże się z większym ryzykiem zakrzepicy.

Obraz kliniczny trombofilii może być zróżnicowany, co przedstawiono w tabeli 1.

Ryzyko pierwszej zakrzepicy żyłnej jest największe w niedoborze AT i przy obecności antykoagulantu tocznia (LA), a zakrzepicy tętniczej przy stwierdzeniu LA. Powikłania położnicze obserwujemy najczęściej w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego oraz w niedoborach białka S, C i AT, chociaż ryzyko zwiększa się również w mutacji Leiden i G20210A.

Dotychczas nie ustalono standardów postępowania dotyczących populacji pacjentów, u których należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku trombofilii, ale celowe wydają się takie badania w przypadku:

- idiopatycznej zakrzepicy u osób poniżej 50. roku życia;
- zakrzepicy nawracającej;
- zakrzepicy z obciążającym wywiadem rodzinnym;
- zakrzepicy o nietypowej lokalizacji;
- martwicy skóry w trakcie leczenia doustnymi antykoagulantami;
- plamicy piorunującej noworodków;
- powikłań położniczych.

Do względnych wskazań diagnostyki trombofilii należą:

- zakrzepica w ciąży;
- zakrzepica w trakcie doustnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej;
- badania przesiewowe bezobjawowych członków rodziny pacjentów z rozpoznaną trombofilią.

Przeprowadzając badania w kierunku niedoboru białka C, S, należy pamiętać o wpływie na wynik doustnych antykoagulantów i oznaczenia te wykonywać w odpowiednim czasie po odstawieniu leków z tej grupy.

Tabela 1. Trombofilia — obraz kliniczny

Zakrzepica żylna	Powikłania położnicze	Inne objawy
Zakrzepica żył głębokich, powierzchniowych kończyn dolnych Zatorowość płucna Zakrzepica żył mózgowych, wątrobowych, kręzkowych, żyły wrotnej, kończyn górnych	Poronienia Ograniczenie wzrostu płodu Przedwczesne odklejenie łożyska Urodzenie martwego płodu Stan przedrzucawkowy	Martwica skóry w czasie leczenia doustnymi antykoagulantami Jałowa martwica kości Zakrzepica tętnicza (udar niedokrwienny, zawał serca) Plamica piorunująca noworodków

Leczenie trombofilii

Profilaktyka pierwotna wskazana jest tylko w przypadku istnienia dodatkowych czynników ryzyka, takich jak zabieg operacyjny, uraz, ciąża, długa podróż.

Wskazania do profilaktyki wtórnej przedstawiono w tabeli 2.

Czas trwania terapii przeciwzakrzepowej we wrodzonej trombofilii wynosi 6–12 miesięcy w przypadku istnienia 1 czynnika, 12 miesięcy w złożonych trombofiljach oraz leczenie długoterminowe przy co najmniej dwukrotnym incydencie zakrzepicy oraz w zakrzepicy zagrażającej życiu.

Trombofilia a ciąża

W trakcie ciąży dochodzi do stanu „nadkrzepliwości”, ponieważ zwiększa się aktywność większości czynników krzepnięcia, co w połączeniu z wrodzoną lub nabytą trombofiliją znacznie zwiększa ryzyko zakrzepicy. Do możliwych powikłań zaliczamy zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną oraz powikłania położnicze, takie jak nawracające poronienia, zahamowanie wzrostu płodu, przedwczesne odklejenie łożyska, urodzenie martwego płodu czy stan przedrzucawkowy. Według amerykańskiego towarzystwa ACCP, w przypadku wystąpienia u ciężarnej opisanych powyżej powikłań położniczych, w pierwszej kolejności należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku

ku zespołu antyfosfolipidowego, a dopiero przy negatywnym wyniku obowiązuje dalsza diagnostyka innych rodzajów trombofilii.

W terapii i profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentek w ciąży preferowane są heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH). Doustne antykoagulanty są bezwzględnie przeciwwskazane w pierwszym trymestrze ciąży. W trakcie terapii LMWH celem ustalenia dawki terapeutycznej/profilaktycznej pomocne może być oznaczenie aktywności anty-Xa — pierwsze badanie zaleca się po tygodniu od rozpoczęcia terapii.

Adres do korespondencji:

dr med. Andrzej Mital, Katedra i Klinika Hematologii,
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku,
e-mail: amital@wp.pl

Lucyna Malendowicz-Portala

Skazy krwotoczne u kobiet

Skazy krwotoczne u kobiet pozostają bardzo często nierozpoznane. Ich objawy bywają bardzo dokuczliwe i obniżają komfort życia kobiet, a diagnostyka bywa skomplikowana, czasochłonna i kosztowna.

Charakteryzują się obecnością wybroczyn i podbiegnięć krwawych, przedłużającym się krwawieniem z ran,

Tabela 2. Profilaktyka wtórna w trombofilii

Terapia zakrzepicy w przebiegu trombofilii	
Profilaktyka wtórna	
Zakrzepica:	Stałe czynniki ryzyka
1. Samoistna	1. Niedobór białka C, S
2. Nawracająca	2. Niedobór AT
3. Zagrażająca życiu	3. ↑ czynnika VIII
	4. Złożone trombofilie (mutacja Leiden, G20210A)
	5. Wtórne trombofilie (APS, nowotwór, choroby neurologiczne)
	6. Hyperhomocysteinemia
	7. ↑ D-dimerów
	8. Brak rekanalizacji żył

krwawieniami z nosa, dziąseł, z dróg moczowych i po ekstrakcji zęba, obfitymi, przedłużającymi się miesiączkami, krwawieniami porodowymi i poporodowymi oraz poopercyjnymi. Rzadziej występujące objawy to krwawienia śródczaszkowe i samoistne wylewy do mięśni i stawów. Szczególną trudność sprawia określenie definicji „obfitych, przedłużających się miesiączek” — ustalono, iż są to miesiączki, które trwają ponad 7 dni, są przyczyną niedokrwistości z niedoboru żelaza, wymagają zmiany podpaski lub tamponu częściej niż co godzinę lub charakteryzują się obecnością skrzepów krwi o średnicy większej niż 2,5 cm.

Wyróżnia się wrodzone i nabyte skazy krwotoczne, a wśród nich skazy osoczowe, płytkowe i naczyniowe.

Najczęstszą wrodzoną osoczną skazą krwotoczną u kobiet jest choroba von Willebranda (vWD), która charakteryzuje się niedoborem lub zaburzeniem funkcji czynnika von Willebranda (vWF).

Czynnik von Willebranda jest glikoproteiną osoczną, która warunkuje prawidłową adhezję płytek krwi do uszkodzonej ściany naczynia oraz stabilizuje czynnik VIII. Wyróżnia się 3 typy vWD: typ 1 — niewielki ilościowy niedobór vWF (80% chorych), typ 2 — zaburzenia funkcji vWF, typ 3 — znaczny ilościowy niedobór vWF (< 5%, ciężka skaza krwotoczna). W drugim trymestrze ciąży u kobiet z vWD rozpoczyna się stopniowy wzrost stężenia vWF i czynnika VIII w osoczu, u większości kobiet z typem 1 vWD poród przebiega bez powikłań krwotocznych, po kilku tygodniach po porodzie aktywność vWF i czynnika VIII wraca do wartości sprzed ciąży. Jednak u niektórych kobiet chorych na łagodną lub umiarkowaną postać vWD (typ 1, 2A, 2B, 2N, 2M) niezbędne jest przygotowanie do porodu, a także kontrola w okresie poporodowym. W leczeniu łagodnej postaci vWD lekiem z wyboru jest desmopresyna, w wybranych przypadkach stosuje się koncentraty czynnika VIII i vWF oraz kwas traneksamowy. Nadmiernie obfitym miesiączkom zapobiega włączenie leków hormonalnych.

Inne osoczowe skazy krwotoczne to hemofilia A i B, hipo- i dysfibrynogenemia, niedobór czynnika XI, XIII, hipoprotrombinemia; 10–20% nosicieli hemofilii w wyniku przypadkowej inaktywacji jednego z pary chromosomów X ma obniżoną nawet do 5% aktywność czynnika VIII lub IX — obraz kliniczny może przypominać łagodną, klasyczną hemofilię. Podczas ciąży w okresie końcowym pierwszego trymestru wzrasta aktywność czynnika VIII i osiąga maksimum pod koniec ciąży — u większości nosicieli poród przebiega bez powikłań krwotocznych (jeżeli aktywność czynnika VIII przed porodem jest < 50% należy podawać desmopresynę lub koncentrat czynnika VIII). Należy pamiętać, że aktywność czynnika IX nie wzrasta podczas ciąży — jeśli aktywność czynnika IX u nosicielki wynosi mniej niż 50%, to inwazyjne zabiegi związane z diagnostyką prenatalną, poród drogami natury czy przez cięcie cesarskie wymagają substytucyjnego przetaczania koncentratu czynnika IX.

Nabyte skazy krwotoczne osoczowe są spowodowane niedoborem witaminy K, chorobami wątroby, DIC, obecnością patologicznych inhibitorów krzepnięcia, po masywnych przetoczeniach krwi.

Skazy krwotoczne u kobiet mogą być też spowodowane ilościowymi i jakościowymi zaburzeniami płytek krwi, które mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty. Do wrodzonych skaz krwotocznych płytkowych zaliczamy małopłytkowość (występują rzadko) oraz wrodzone zaburzenia czynności płytek krwi: anomalie błony płytkowej (zespół Bernarda-Souliera, trombostenia Glanzmanna), choroba puli magazynowej płytek krwi (wrodzony brak ziarnistości alfa — zespół szarych płytek, wrodzony niedobór ziarnistości gęstych delta), zaburzenia sekrecji płytkowej.

Nabyte skazy krwotoczne płytkowe są heterogenną grupą schorzeń; wśród nich wyróżniamy: immunologiczną plamicę małopłytkową, małopłytkowość poprzetoczeniową, małopłytkowość w przebiegu zakażeń, chorób autoimmunologicznych, małopłytkowość w ciąży, w przebiegu niedokrwistości aplastycznej, wybiórczą aplazję megakariocytową, małopłytkowość w zakrzepowej plamicy małopłytkowej i w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego. Przyczyną małopłytkowości jest też nacieczenie i zwłóknienie szpiku, promieniowanie jonizujące, leki mielosupresyjne, leki hamujące wytwarzanie płytek krwi (tiazdy), przewlekły alkoholizm, zakażenia wirusowe, niedobór witaminy B12 lub kwasu foliowego.

Objawy skazy krwotocznej mogą też wystąpić w przebiegu nadpłytkowości w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych, zwłaszcza w nadpłytkowości samoistnej.

Dużą grupę stanowią nabyte zaburzenia czynności płytek krwi. Wiele powszechnie stosowanych leków hamuje czynność płytek krwi, należą do nich: niesteroidowe leki przeciwzapalne, tiklopidyna i klopidoogrel, antybiotyki beta-laktamowe, prostacyklina, dekstrany, leki fibrynolityczne, leki kardiologiczne (nitrogliceryna, propranolol, nifedypina, werapamil, diltiazem), leki psychotropowe (imipramina, amitryptylina, chlorpromazyna), środki znieczulające (lidokaina, halotan), cytostatyki i inne (nitrofurantoina, radiologiczne środki kontrastowe). Inną przyczyną nabytych zaburzeń czynności płytek krwi mogą być takie schorzenia, jak mocznica, przewlekłe choroby wątroby, zespoły mieloproliferacyjne, ostre białaczki i zespoły mielodysplastyczne, dysproteinemie.

W leczeniu zaburzeń czynności płytek krwi stosujemy desmopresynę, koncentrat krwinek płytkowych i rekombinowany czynnik VIIa (rVIIa).

Ostatnią grupę skaz krwotocznych u kobiet stanowią skazy naczyniowe, w których również wyróżnia się skazy wrodzone i nabyte.

Wrodzone naczyniowe skazy krwotoczne występują w przebiegu choroby Rendu, Oslera i Webera (wrodzona naczyniakowatość krwotoczna), we wrodzonych chorobach tkanki łącznej (zespół Marfana, Ehlersa-Danlosa).

Znacznie większą grupę stanowią nabyte naczyniowe skazy krwotoczne: plamica Schonleina-Henocha, plamica starcza, plamica związana z nadmiarem glikokortykosteroidów, z awitaminozą C, plamica w dysproteinemiach i skrobiawicy, plamica w przebiegu zakażeń, polekowa, związana z urazami i oparzeniami słonecznymi.

Adres do korespondencji:

dr med. Lucyna Malendowicz-Portała, Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu, e-mail: limporta@poczta.onet.pl

Adam Mikstacki, Barbara Tamowicz

Zwalczanie bólu u chorych na skazy krwotoczne

Życie chorych na ciężką hemofilię, zarówno dorosłych, jak i dzieci, jest związane ze zmaganiem się z bolesnymi konsekwencjami krwawień do stawów i mięśni. Powtarzające się krwawienia do stawu prowadzą w określonym okresie czasu do przewlekłego zapalenia błony maziowej stawu oraz artropatii hemofilowej.

Hemofilia prowadzi do:

1. Bólu ostrego związanego z krwawieniem do stawów i mięśni.
2. Bólu przewlekłego związanego z uszkodzeniem struktury stawu na skutek przewlekłych krwawień.

Do metod leczenia bólu, wg wytycznych „The Hemophilia Society, London”, należą: farmakoterapia, fizjoterapia (hydroterapia, ćwiczenia), techniki relaksacyjne, wsparcie socjalne, psychoterapia, metody alternatywne i uzupełniające (TENS, akupunktura, aromaterapia, masaż, dieta).

Kompleksowe farmakologiczne leczenie bólu powinno uwzględniać 3 elementy: ocenę bólu, zastosowanie odpowiedniej strategii leczenia, zapewnienie ciągłości leczenia. Powszechnie stosowaną skalą do oceny natężenia bólu jest skala wizualno-analogowa (VAS).

Strategia farmakologicznego leczenia bólu przewlekłego oparta jest o schemat leczenia przeciwbólowego — drabinę analgetyczną („Cancer Pain Relief”), która w Polsce jest opublikowana jako instrukcja MZiOS. Proste analgetyki oraz/lub leki adiuwantowe stanowią pierwszy stopień drabiny. Jeśli ból nie ustępuje lub nasila się, należy przejść do drugiego stopnia drabiny analgetycznej, która obejmuje słabe opioidy, proste analgetyki oraz/lub leki adiuwantowe. Na trzeci stopień drabiny składają się silne opioidy, proste analgetyki oraz/lub leki adiuwantowe.

Podstawową zasadą standardu leczenia bólu przewlekłego wg WHO jest indywidualne dobieranie dawki dla chorego, stałe utrzymywanie poziomu terapeutycznego (podawanie środka w regularnych odstępach czasu, a nie w razie bólu), zmiana leku na silniejszy, gdy leczenie przestaje być skutecznym, kojarzenie różnych analgetyków o różnych mechanizmach działania, wybór doustnej drogi podania zawsze, gdy tylko jest to możliwe. Plan leczenia polega na stosowaniu coraz wyższych dawek leków okre-

ślonego stopnia, a po osiągnięciu dawek maksymalnych — zmiana na lek stopnia wyższego. Konieczność zmiany spowodowana jest zjawiskiem tolerancji oraz występowaniem efektu pułapowego.

Klasyczne NLPZ nie powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią. Zalecane są inhibitory COX-2, wśród nich preferencyjne: Nimesulid, Celekoksyb, Meloksykam, Etodolak oraz selektywne: Rofekoksyb, Waldekoksyb, Etorikoksyb. Lekiem z wyboru u chorych z hemofilią jest Paracetamol.

Do słabych opioidów należy kodeina oraz tramadol. W grupie silnych opioidów występuje morfina, fentanyl, buprenorfina. Drogi podania opioidów obejmują drogę doustną, dożylną, plastry, analgezję kontrolowaną przez pacjenta (PCA, *patient controlled analgesia*). Podczas długotrwałej terapii opioidami należy spodziewać się tolerancji i zależności fizycznej.

Adiuwanty obejmują trójcykliczne (1) leki przeciwdepresyjne (Amitryptylina), które aktywują zstępujące układy antynocycetywne: serotoninergericzny i noradrenergiczny, wzmacniają analgezję opioidową i działają antagonistycznie na receptor NMDA (receptor + kanał jonowy), zmniejszając natężenie doznań bólowych; (2) leki przeciwłękowe i nasenne; (3) leki przeciwwymiotne (Metoclopramid, Chlorpromazyna, Haloperidol, Torecan, Ondansetron); (4) leki przeczyszczające i rozkurczowe.

Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB) ustanowiło zasady i wytyczne stosowania opioidów u chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym. Leczenie opioidami może być rozważone, gdy inne możliwości skutecznego leczenia zawiodły.

Odpowiedzialność za leczenie przejmuje określony lekarz.

Wywiad wskazujący na nadużywanie leków lub substancji chemicznych stanowi względne przeciwwskazanie do leczenia opioidami.

Pacjent musi zostać w pełni poinformowany o projektowanym leczeniu i podpisać świadomą zgodę.

Wybrany lek powinien być stosowany wg ustalonego schematu, a jego efekt musi być regularnie oceniany. Ocena leku obejmuje zarówno działanie przeciwbólowe jak i wynikającą z tego poprawę fizyczną czynności organizmu oraz działania niepożądane.

Ocena działania leku powinna być prowadzona w co najmniej miesięcznych odstępach i szczegółowo rejestrowana w dokumentacji lekarskiej.

Niezbędne jest przyjęcie ustalenia, że opioidy zostają zastosowane wstępnie na określony i ograniczony okres terapii. Przedłużenie czasu leczenia możliwe jest tylko wtedy, gdy uzyskane zostaną założone wcześniej, pozytywne efekty terapeutyczne. Zastosowanie opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym nie może nigdy być substytutem niewłaściwej organizacji i niewystarczającej praktyki leczenia bólu przewlekłego.

Wdrożenie leczenia silnym opioidem w przewlekłym bólu nienowotworowym powinno być zainicjowane przez specjalistyczny ośrodek ds. leczenia bólu.

Występujący u pacjenta z hemofilią ból przewlekły powoduje znaczne upośledzenie wydolności fizycznej, społecznej i zawodowej, co w konsekwencji prowadzi do poważnych zaburzeń psychologicznych, takich jak lęk, depresja, bezsenność, utrata zdolności do radzenia sobie w życiu codziennym. Konieczna jest współpraca doświadczanego zespołu lekarskiego, psychologa, fizjoterapeuty, ortopedy, chirurga, stomatologa, genetyka.

Rolą lekarza jest zapewnienie optymalnego postępowania przeciwbólowego w oparciu o ośrodek specjalistyczny, z wykorzystaniem wyżej wymienionych sposobów leczenia. Opieka nad chorym na hemofilię z krwawieniami zagrażającymi życiu i z silnym bólem powinna być sprawowana w ośrodkach leczenia hemofilii (HCT, *Haemophilia Treatment Centres*).

Adres do korespondencji:

dr med. Barbara Tamowicz, Klinika Intensywnej Opieki Medycznej i Leczenia Bólu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, e-mail: tamowicz@esculap.pl

Jarosław Peregud-Pogorzelski

Znaczenie sportu i rehabilitacji dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii

Rehabilitacja u pacjentów z hemofilią włącza wszystkie możliwe cele, które redukują wpływ destabilizacji na wyrównanie szans pod warunkiem umożliwienia wyrównania niezdolności pacjentów z hemofilią do osiągnięcia socjalnej integracji. Rehabilitacja jest wielodyscyplinarnym problemem, który włącza fizykoterapię, zawodową terapię (ergoterapię) psychologów, zajęcia społeczne i edukację.

Dla dzieci, odpowiednio do wieku, atrakcyjne promowanie aktywności powinno odbywać się poprzez zaplanowanie treningów odczuwania bólu i czucia. Dla małych chłopców z inhibitorem zabawy z miękką piłką na trawiastym polu, pływanie w bezpiecznej części basenu i uczenie jazdy na rowerze z zabezpieczeniem w ochroniacze powinny odbywać się w obecności osoby dorosłej. Jednak ostatecznie najważniejsze jest to, że dzieci narażone są na aktywność i odpowiednio do wieku oraz sytuacji uczą się, jak oszacować możliwość uniknięcia ryzyka.

Uważa się, że wybór określonego rodzaju dyscypliny sportowej jest bardzo indywidualną materią. Czynniki, które wpływają na wybór, to: przyjemność, uzdolnienia, uleganie nowym przeżyciom, nastawienie i inne. Uzdolnienia, naturalne usposobienie, skłonności i budowa dziecka będą definiowały, czy ma ono większe, czy mniejsze ryzyko krwawień, uprawiając określony sport. Najlepszym sportem dla każdego dziecka z hemofilią jest pływanie. Inne bezpieczne sporty to: badminton, kręgle, jazda na rowerze, taniec, wędkarstwo, golf, turystyka piesza, żeglarstwo, nurkowanie z rurką, tenis stołowy, chód i joga. W każdej dyscyplinie, która zostanie wybrana, uprawiający powinien regularnie ćwiczyć, używając ochroniaczy wykonanych z prawidłowego materiału według nauko-

wych wskazań i reguł w sporcie. W przypadku dzieci trenujących w drużynach sportowych należy uwzględniać zawsze ich rozwój psychofizyczny, a dzieci trenujące w drużynach sportowych powinny dorównywać swoim rówieśnikom rozmiarem i rozwojem, a nie wiekiem.

Podsumowując, należy stwierdzić, że podstawowym celem rehabilitacji i fizycznej aktywności pacjentów z hemofilią, w tym hemofilii powiklanej inhibitorem, jest zapobieganie wylewom i ich konsekwencjom.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Jarosław Peregud-Pogorzelski, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, e-mail: peregud@tstd.pl

Joanna Zdziarska

Fizjologiczna rola czynnika XII — związek między krzepnięciem a stanem zapalnym

Czynnik XII krzepnięcia zajmuje jedną z początkowych pozycji w klasycznej kaskadzie krzepnięcia, którą opisali w 1964 roku niezależnie dwaj badacze: Oscar Davis Ratnoff w Stanach Zjednoczonych oraz Robert Macfarlane w Wielkiej Brytanii. Jest on elementem tak zwanego układu kontaktu, obejmującego cztery białka: czynnik XI (cz. XI), czynnik XII (cz. XII) i prekalikreinę (PK), które krążą w osoczu w postaci zymogenów, oraz nieenzymatyczny kofaktor: wielkocząsteczkowy kininogen (HMWK). Już w chwili, gdy światło dzienne ujrzała koncepcja „kaskadowej” aktywacji kolejnych czynników drogi wewnątrzpochodnej, naukowcy przeczuwali, że hipoteza ta wymaga modyfikacji. Opisano bowiem pacjentów z głębokimi niedoborami czynników kontaktu, którzy nie wykazywali żadnych objawów skazy krwotocznej. O ile część czynników drogi wewnątrzpochodnej niewątpliwie odgrywa istotną rolę w warunkach fizjologicznych (cz. VIII, IX i XI), ponieważ ich niedobór skutkuje krwawieniami, o tyle brak cz. XII, PK lub HMWK jest klinicznie niemy. W 1968 roku Oscar Davis Ratnoff opublikował historię pacjenta Johna Hagemana, którego nazwiskiem nazwał nowo odkryty element układu kontaktu, w późniejszych latach określony mianem czynnika XII. Czas krzepnięcia krwi Johna Hagemana w szklanej probówce był znacznie przedłużony. Nigdy nie występowały u niego żadne krwawienia, a operacje i ekstrakcje zębów przebiegały bez powikłań krwotocznych, co więcej, zmarł w 52. rż. z powodu rozległego zatoru płucnego w czasie hospitalizacji po skomplikowanym złamaniu miednicy.

Fenomen ten wyjaśniono dopiero w 1991 roku, kiedy odkryto, że głównym aktywatorem cz. XII w warunkach *in vivo* nie jest cz. XII, lecz trombina. Rozumienie procesu krzepnięcia uległo zmianie: za kluczowy w inicjacji krzepnięcia w warunkach fizjologicznych uznano układ zewnątrzpochodny, którego aktywacja ma doprowadzić do generacji niewielkich ilości trombiny, aktywującej z kolei cz. XI. Czynniki kontaktu, w tym cz. XII, stra-

ciły znaczenie w fizjologii krzepnięcia. Rozpoczęto intensywne badania zmierzające do wyjaśnienia roli tego białka w ustroju człowieka.

Już w latach 60. ubiegłego wieku wiadano, że aktywacja cz. XII pośrednio wywiera efekt wazodylatacyjny oraz sprzyja obrzękom. Wiedziano, że cz. XII ulega w warunkach *in vitro* autoaktywacji w kontakcie z anionowymi powierzchniami, takimi jak szkło, kaolin, kolagen, polietylen czy kwas elagowy. Stwierdzono, że aktywny cz. XII (jego tzw. forma α) poza aktywacją cz. XI powoduje również przekształcenie PK w kalikreinę, co w efekcie doprowadza do odszczepienia od HMWK prozapalnej bradykininy, odpowiedzialnej za wymienione wyżej efekty. Co więcej, kalikreina powoduje przekształcenie formy α aktywnego cz. XII w formę β , która nie wpływa na czynniki drogi wewnątrzpochodnej, lecz aktywuje pierwszą składową układu dopełniacza. Sama kalikreina bezpośrednio uaktywnia również składniki komplementu (C4 i C5). Główną substancją hamującą układ kontaktu jest inhibitor C1.

Aktywacja cz. XII może więc skutkować aktywacją krzepnięcia, aktywacją układu dopełniacza oraz uwolnieniem dużych ilości bradykininy. Podstawowym pytaniem pozostała kwestia fizjologicznych aktywatorów cz. XII. W kolejnych pracach badawczych identyfikowano potencjalne szlaki aktywacji cz. XII, istotne w procesach patofizjologicznych. Stwierdzono, że zachodzi ona na przykład na powierzchni zakrzepów tętnicznych, prawdopodobnie pod wpływem pozakomórkowego RNA i/lub uwalnianych przez bakterie oraz przez aktywowane płytki krwi, nieorganicznych, ujemnie naładowanych polifosforanów. Jednocześnie zauważono związek między aktywnością cz. XII a stopniem nasilenia fibrylizy, wykazując, że układ kontaktu w sposób pośredni (poprzez bradykininę i tkankowy aktywator plazminogenu) przyspiesza proces fibrylizy. Spekulacje na temat roli cz. XII w procesach zakrzepowych oraz ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych u osób z jego niedoborem trwają od wielu lat. Opublikowano na ten temat wiele prac, które nie dają jednak spójnych wyników i nie pozwalają ostatecznie rozstrzygnąć tej kwestii. Bardzo znamienne wyniki uzyskano w badaniach na myszach pozbawionych różnych elementów układu kontaktu, w których wykazano ochronny wpływ niedoboru cz. XII przed zakrzepicą tętniczą. Trudno jednak ocenić znaczenie tego odkrycia dla ludzi. Nadal trwają jednak poszukiwania szlaków aktywacji cz. XII w ustroju oraz jego znaczenia w mechanizmach fizjologicznych i patologicznych. W ostatnich kilku latach w piśmiennictwie pojawiła się bardzo interesująca hipoteza, w której cz. XII przypisano rolę w identyfikacji i usuwaniu z krwiobiegu białek o nieprawidłowej konformacji przestrzennej (*misfolded proteins*), które prawdopodobnie odgrywają rolę w patomechanizmie niektórych chorób (np. miażdżycy). Aktywacja cz. XII w kontakcie z tymi proteinami ma inicjować odpowiedź zapalną (bez aktywacji drogi wewnątrzpochodnej krzepnięcia). W bieżącym roku pojawiła się również praca wykazująca, że ekspresja cz. XII ulega

modyfikacji pod wpływem mediatora stanu zapalnego — interleukiny 6, co czyni go tak zwanym ujemnym białkiem ostrej fazy.

Niewątpliwie do jednego z najbardziej zaskakujących odkryć doprowadziły badania z udziałem osób z nowym typem obrzęku naczynioruchowego, w którym charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej objawy kliniczne nie wiązały się z ilościowym ani jakościowym defektem inhibitora C1. U części tych pacjentów wykryto mutację punktową w obrębie genu cz. XII, zwiększającą enzymatyczną aktywność tego białka.

Biorąc pod uwagę potencjalną rolę cz. XII w formowaniu zakrzepów, podjęto próbę stworzenia swoistych inhibitorów tego białka i ich zastosowania w leczeniu przeciwkrzepliwym. Wyniki tych badań powinny stać się dostępne w ciągu kilku najbliższych lat. Potencjalne zastosowanie terapeutyczne tych substancji mogłoby również dotyczyć leczenia obrzęków w przebiegu III typu obrzęku naczynioruchowego.

Anomalia Hagemana (niedobór cz. XII) jest jednostką chorobową, która bywa źródłem pewnych trudności w praktyce klinicznej. Osoby obciążone tym defektem nie prezentują żadnych objawów klinicznych i zwykle są kierowane do hematologa po wykryciu nieprawidłowości w zakresie rutynowych badań, wykonywanych np. przed zabiegiem chirurgicznym — przedłużenia aPTT, niekiedy nawet poza granice oznaczalności. Pełna diagnostyka różnicowa, nawet u osób z ujemnym wywiadem krwotocznym, obejmuje wykluczenie hemofilii A, B i C oraz, w zależności od wyniku testu korekcji osoczem prawidłowym, również obecności antykoagulantu tocznia oraz inhibitorów czynników krzepnięcia. W różnych sytuacjach klinicznych, zwłaszcza w sytuacjach nagłych, przedłużenie aPTT bywa przyczyną niepotrzebnego przetaczania osocza świeżo mrożonego lub dyskwalifikacji z procedur inwazyjnych. W przypadku operacji kardiochirurgicznych, które wymagają stosowania heparyny niefrakcjonowanej, kontrola aPTT lub ACT staje się niemożliwa, co wymaga zastosowania alternatywnych, gorzej dostępnych metod laboratoryjnych (np. monitorowania anty-Xa). Częstość anomalii Hagemana w populacji ogólnej jest dość istotna (w badaniu obejmującym 300 zdrowych dawców krwi oszacowano ją na 1,5–3%).

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Zdziarska, Katedra i Klinika Hematologii
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,
e-mail: joannaz@patio.strefa.pl

OPISY PRZYPADKÓW

Witold Krüger

Małopłytkowość o niezwyklej przebiegu u młodej kobiety

Chora lat 27, z rozpoznaniem małopłytkowości samoistnej w 1997 roku (w 15. roku życia). W wywiadzie:

nietolerancja mleka krowiego objawiająca się biegunkami (od dzieciństwa przyjmuje Aeries 5 mg/d.), od 1994 roku cukrzyca typu 1, obecnie leczona za pomocą pompy insulinowej, bielactwo. W marcu 1997 roku leczona przetoczeniami koncentratu krwinek płytkowych oraz immunoglobulinami, po których nastąpił wzrost liczby płytek z 7000/ μ l do 90 000/ μ l. W kwietniu tegoż roku ponowny spadek liczby płytek do 10 000/ μ l, leczona glikokortykosteroidami (GKS) w dawce 1 mg/kg mc., ale ze względu na brak odpowiedzi zakwalifikowana do splenektomii. Zabieg wykonano metodą laparoskopową, wynik badania histopatologicznego wycinków śledziony nie wykazał istotnych odchyśleń. Do sierpnia 1998 roku chora bez objawów skazy krwotocznej, bez leczenia, liczba płytek wynosiła w tym czasie od 399 000/ μ l do 556 000/ μ l. W sierpniu 1998 roku ponowny spadek liczby płytek krwi, leczona immunoglobulinami. Podobna sytuacja w grudniu 1998 roku (liczba płytek 3000/ μ l), leczona GKS z dobrym skutkiem. Prawidłowa liczba płytek krwi utrzymywała się przez około rok. W styczniu 2000 roku ponownie spadek liczby płytek do 3000/ μ l, początkowo stosowano endoksan w dawce 75 mg/dobę z prednizolonem w dawce 30 mg/dobę, a następnie immuran w dawce 2 \times 25 mg/dobę. W listopadzie 2000 roku liczba płytek krwi spadła do 4000/ μ l oraz pojawiły się objawy krwawienia z przewodu pokarmowego (z żołądka). Włączono wówczas winkrystynę w dawce 2 mg/tydzień/przez 3 miesiące oraz prednizolon 30 mg/dobę pod osłoną inhibitorów pompy protonowej. Użytkano wzrost liczby płytek krwi do 450 000/ μ l. Po dwóch miesiącach od zakończenia leczenia obserwowano kolejny spadek liczby płytek, zastosowano ponownie GKS.

W lutym 2004 roku chora trafiła do oddziału z liczbą płytek krwi 15 000/ μ l. W wykonanych wówczas badaniach (rozmasz szpiku i trepanobiopsja) wykazano obecność zwiększonej ilości megakariocytów. Kontynuowano leczenie GKS w małej dawce przez około 2 lata. W październiku 2006 roku ponownie odnotowano spadek liczby płytek krwi do 7000/ μ l. Kolejna biopsja szpiku oraz trepanobiopsja, tak jak i poprzednie badania, odpowiadały rozpoznaniu pierwotnej małopłytkowości samoistnej. Wykluczono zakażenie HCV, HIV i *Helicobacter pylori* oraz obecność przeciwciał antyfosfolipidowych. Na płytkach krwi nie stwierdzono przeciwciał skierowanych przeciw glikoproteinom IIb/IIIa, Ib lub Ia/IIa, wykazano natomiast obecność związanych z płytkami immunoglobulin klasy IgG i IgM¹. Stężenie immunoglobulin w surowicy było w normie, podobnie jak antygen i aktywność ADAMTS 13, nie wykazano obecności przeciwciał anti-ADAMTS 13². Stężenie antygeny czynnika von Willebranda i jego aktywność mieściły się w zakresie normy, aktywność czynnika VIII była zwiększona. Kontynuowano leczenie za pomocą GSK. W listopadzie 2006 roku, ze względu na

skrajnie małą liczbę płytek krwi (2000/ μ l), włączono rytuksymab w dawce 600 mg 1 raz w tygodniu przez miesiąc. Leczenie to przyniosło szybki, ale krótkotrwały wzrost liczby płytek krwi, a następnie gwałtowny spadek. W lutym 2008 roku chora trafiła do oddziału z objawami masywnej zakrzepicy lewej żyły udowej i biodrowej, przy liczbie płytek 3000/ μ l. W echokardiografii nie stwierdzono cech nadciśnienia płucnego, w tomografii komputerowej klatki piersiowej nie wykazano wykładników zatorowości płucnej. Ponownie wykonano badania w kierunku zespołu antyfosfolipidowego oraz wrodzonej trombofilii, których wyniki nie wykazały odchyśleń od normy. Chorą leczono początkowo heparyną niefrakcjonowaną w pompie *i.v.* i toczono koncentrat płytek krwi, a następnie podawano heparyną drobnocząsteczkową *i.s.* Do marca 2009 roku u chorej stosowano zależne od liczby płytek krwi dawki enkortonu.

W marcu 2009 roku została zakwalifikowana do programu leczenia preparatem romiplostym. Początkowe dawki preparatu (1 μ g/kg mc.), spowodowały gwałtowny wzrost liczby płytek krwi do ponad 900 000/ μ l oraz wystąpienie obrzęku obu kończyn dolnych, przy czym badanie USG wykluczyło zakrzepicę. W trzecim tygodniu leczenia liczba płytek krwi nagle obniżyła się do 5000/ μ l, zdecydowano o włączeniu małych dawek GKS. W czwartym tygodniu leczenia przy liczbie płytek 1000/ μ l pojawiły się objawy masywnego krwawienia z dróg rodnych i jamy ustnej, ze spadkiem stężenia hemoglobiny do 3,9 mmol/l. Zwiększono dawkę romiplostymu do 2 μ g/kg mc. Masywne krwawienie udało się opanować dzięki dwukrotnej dawce po 4,8 mg preparatu rVIIa. Po kolejnych siedmiu dniach zanotowano wzrost liczby płytek krwi do 1 100 000/ μ l, czemu towarzyszyło pojawienie masywnego obrzęku obu kończyn dolnych, spowodowanego rozległą w obrazie USG zakrzepicą w obrębie żyły głównej dolnej i żyłach biodrowych. Zdecydowano o leczeniu fibrynolitycznym preparatem Actylise w dawce 10 mg w bolusie oraz 90 mg we wlewie *i.v.* 2 h, następnie włączono heparynę niefrakcjonowaną w dawce zależnej od APTT. Po dwóch dniach leczenia obrzęk ustąpił, w kontrolnym badaniu USG pozostał tylko ślad po zrekanalizowanej skrzeplinie. Ze względu na nadpłytkowość (1 200 000–1 300 000/ μ l) nie podano dwóch kolejnych dawek romiplostymu. W 7. tygodniu leczenia nastąpił kolejny spadek liczby płytek krwi do 2000/ μ l, zastosowano wstępną dawkę romiplostymu (1 μ g/kg mc.) oraz podawano 24 mg prednizolonu/dobę. 8. i 9. tydzień przyniosły stabilizację liczby płytek krwi na poziomie około 100 000/ μ l. Nie obserwowano objawów skazy krwotocznej oraz powikłań zakrzepowych w układzie żylnym kończyn dolnych. Kolejne tygodnie leczenia przynosiły gwałtowne, krótkotrwałe wzrosty oraz szybkie spadki liczby płytek krwi. Preparat romiplostym stosowano wg obowiązującego protokołu leczenia. Chora wymagała również okresowej glikokortykosteroidoterapii.

Bardzo istotnymi okazały się dwa pytania: dlaczego u tej chorej występują tak duże wahania liczby płytek krwi,

¹Badania wykonano w Zakładzie Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

²Badania wykonano w II Katedrze Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

w tak krótkim okresie czasu, przy tej samej dawce leku? oraz dlaczego u chorej dwukrotnie doszło do zakrzepicy żył głębokich?

Adres do korespondencji:

dr med. Witold Krüger, Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu, e-mail: wkruger@interia.pl

Joanna Zdziarska

Niedobór czynnika VIII u ciężarnej kobiety — opis przypadku

Opis dotyczy 23-letniej kobiety z przypadkowo wykrytym w pierwszej ciąży niedoborem czynnika VIII (cz. VIII). Aktywność cz. VIII wynosiła 44% w pierwszym trymestrze oraz 58% w drugim trymestrze ciąży. Aktywność i stężenie czynnika von Willberanda (VWF) oznaczone w drugim trymestrze były prawidłowe. Pacjentka została skierowana do Poradni Hematologicznej w celu dalszej diagnostyki dopiero po cięciu cesarskim, wykonanym z przyczyn położniczych w 41. tygodniu ciąży. W wywiadzie nie stwierdzono objawów krwotocznych poza okresowymi plamieniami z nosa i dziąseł. Cięcie cesarskie oraz ekstrakcje zębów w przeszłości przebiegły bez powikłań krwotocznych. W kolejnych oznaczeniach stwierdzono zmniejszającą się aktywność cz. VIII, która rok po porodzie wynosiła 29%. Aktywność i stężenie VWF zmniejszyły się do 46 i 47%. Czas zamknięcia (PFA-100) był prawidłowy. U córki oraz u ojca pacjentki stwierdzono prawidłową aktywność cz. VIII oraz VWF i brak objawów krwotocznych. Pozostali krewni byli niedostępni do badań.

Przy użyciu dostępnych w Polsce metod laboratoryjnych nie jest możliwe rozróżnienie między łagodną hemofilią A a typem 2N choroby von Willberanda u opisywanej pacjentki. Grupa krwi 0 może być przyczyną nieznacznego zmniejszenia aktywności VWF w osoczu chorej, niemniej jednak nawet prawidłowa aktywność VWF i prawidłowy stosunek aktywności VWF do jego stężenia nie wykluczają typu 2N choroby von Willebranda. Zabezpieczono osocze do wykonania testu wiązania cz. VIII przez VWF (w miarę możliwości; test obecnie niedostępny w Polsce). Planowany jest test oceny odpowiedzi na desmopresynę z pomiarem aktywności cz. VIII w kilku punktach czasowych w celu oszacowania czasu półtrwania cz. VIII w osoczu, jak również zabezpieczenie krwi do badań genetycznych. Pacjentce udzielono porady co do ryzyka skazy krwotocznej u kolejnych dzieci (choroby von Willebranda lub hemofilii A, w tym ciężkiej postaci hemofilii A).

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Zdziarska, Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, e-mail: joannaz@patio.strefa.pl

Paweł Łąguna

Powikłania funkcjonowania portu żylnego — przerwanie ciągłości cewnika

Jednym z podstawowych sposobów leczenia pacjentów chorych na ciężką postać hemofilii jest profilaktyczne podawanie brakującego czynnika krzepnięcia krwi. W wielu przypadkach, zwłaszcza u małych dzieci, ograniczone jest ono z powodu trudności w dostępie do naczyń obwodowych. Pod koniec lat 80. ubiegłego wieku na podstawie doświadczeń z pacjentami onkologicznymi zaczęto zakładać dojścia centralne u dzieci z hemofilią.

Wskazaniem do założenia żylnego dojścia centralnego jest wywoływanie immunotolerancji u chorych na hemofilię z inhibitorem, trudności w dostępie do żył obwodowych u dzieci leczonych profilaktycznie lub często otrzymujących czynniki krzepnięcia z powodu krwawień.

W marcu 2009 roku do Kliniki Pediatrii Hematologii i Onkologii zadzwoniła matka dziecka chorego na hemofilię A postać ciężką z prośbą o informację, jaka jest objętość portu. Chłopiec w wieku 1 r. i 10 mc. miał założone dojście centralne (09/2008).

Obecnie po zebraniu wywiadu okazało się, że od 2 dni port jest niedrożny i podjęto decyzję w szpitalu rejonowym o udrożnieniu cewnika, podając Actilyse.

Ze względu na ewentualne niepowodzenie poproszono matkę o przyjazd do naszej Kliniki.

Przy przyjęciu stan ogólny chłopca był dobry, w badaniu przedmiotowym bez odchyłań. W wykonanym RTG kl. piersiowej z niewielką ilością kontrastu okazało się, że dojście centralne jest przerwane w okolicy podobojczykowej, a dystalny odcinek znajduje się w prawym przedsiionku i prawej komorze. Po przeprowadzeniu konsultacji kardiologicznej i kardiochirurgicznej i wykonaniu ECHO serca podjęto decyzję o wyjęciu tej części cewnika na sali cewnikowań.

Poinformowano zespół OIT, jak również przygotowano zespół kardiochirurgiczny w razie niepowodzenia lub przesunięcia w kierunku aorty, co mogłoby się skończyć tamponadą serca. W osłonie czynnika VIII 40 j./kg/ /mc. po znieczuleniu pacjenta przez żyłę udową przeprowadzono cewnik zakończony „lassem”.

Pod skopią dotarto do prawego przedsiionka i po wielu próbach zahaczono lassem część cewnika, a następnie stopniowo wysunięto go na zewnątrz. Po wyjęciu cewnika okazało się, że wielkość jego wynosi 10 cm. Następnego dnia usunięto pozostałą część dojścia centralnego i po przeciwnej stronie założono nowy port.

Na podstawie tego przypadku należy pamiętać, że przed podaniem leku do dojścia centralnego trzeba zawsze sprawdzić drożność cewnika, a w razie podejrzenia niedrożności wykonać badanie USG z oceną końcówki cewnika w celu wykluczenia skrzepliny, a następnie podać kontrast i wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej.

Adres do korespondencji:

dr med. Paweł Łąguna, Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego, e-mail: skazy@litewska.edu.pl

Danuta Pietrys, Walentyna Balwierz

**Zagrażające życiu krwawienie do jamy
brzuszej u 17-letniego chorego na ciężką
postać hemofilii A**

Przedstawiony przypadek dotyczy 17-letniego chłopca z ciężką postacią hemofilii A leczonego wcześniej metodą „na żądanie” z masywnym krwawieniem z przewodu pokarmowego. W wywiadzie nasilające się od dwóch dni bóle brzucha, wymioty treścią żołądkową w dniu przyjęcia, bez poprzedzającego urazu, infekcji. Przy przyjęciu chłopiec był w stanie skrajnie ciężkim z objawami wstrząsu hipowolemicznego i krwotocznego oraz zapalenia otrzewnej. Natychmiast przetoczono koncentrat czynnika VIII, a następnie koncentrat krwinek czerwonych (KKCz), świeżo mrożone osocze (FFP) oraz stosowano resuscytację płynową. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wielokrotnie zwiększone stężenie amylazy w surowicy. Tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała dużą ilość wolnego płynu w jamie otrzewnej i w miednicy oraz olbrzymi krwiak krezki dający efekt masy z utrudnieniem pasażu z żołądka. Ponadto stwierdzono nieprawidłowy obraz trzustki o nierównych obrysach z cechami obrzęku miąższu. Badanie endoskopowe żołądka nie uwidocznilo miejsca krwawienia, natomiast zaobserwowano dużą ilość zalegającej treści podbarwionej zhemolizowaną krwią oraz wpuklającą się przez ucisk z zewnątrz ścianę dwunastnicy, zamykającą jej światło.

Kontynuowano substytucję czynnika VIII, przetoczono ogółem 11 j. KKCz i 7 j. FFP. Ponadto stosowano antybiotykoterapię, blokery pompy protonowej, dopaminę, diuretyki, leki przeciwbólowe, żywienie pozajelitowe, tlenoterapię bierną. Z powodu objawów nadciśnienia w jamie brzusznej i niedrożności dwunastnicy założono drenaż jamy otrzewnej, który jednak nie spowodował wyraźnego zmniejszenia się krwiaka. Wobec utrzymującej się duszności i obecności dużej ilości płynu w jamach opłucnowych w następnej dobie wykonano nakłucie jam opłucnowych, uzyskując stopniową poprawę stanu ogólnego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono również obniżanie się wskaźników stanu zapalnego oraz stężenia amylazy w surowicy i moczu. Po 23 dniach hyperalimentacji rozpoczęto żywienie dojelitowe. W kolejnych miesiącach obserwowano stopniową, powolną resorpcję krwiaka krezki.

Wnioski: Przyczyną masywnego krwawienia w opisywanym przypadku było ostre, krwotoczne zapalenie trzustki. Krwawienie do jam ciała u chorego z ciężką postacią hemofilii może mieć bardzo gwałtowny przebieg i stanowić realne zagrożenia życia. Podstawą w opanowaniu krwawienia i profilaktyce jego następstw jest natych-

miastowa i odpowiednia substytucja czynnikiem krzepnięcia — optymalnie pod kontrolą jego aktywności w osoczu i z uwzględnieniem objawów klinicznych.

Adres do korespondencji:

lek. Danuta Pietrys, Oddział Onkologii i Hematologii
Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego
w Krakowie, e-mail: pietrys_d@tlen.pl

Wojciech J. Sydor, Małgorzata Rucińska,
Anna Łabza, Mamert Milewski, Jacek Musiał

**Zaburzenia krzepnięcia w przebiegu
zespołu aktywacji makrofagów (MAS)**

W lutym 2009 roku do Kliniki Alergii i Immunologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przyjęto 31-letniego mężczyznę z gorączką, neutropenią i zaburzeniami krzepnięcia o niejasnej etiologii. Chorego od 20 lat leczono z powodu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (postać uogólniona), a następnie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Z powodu złej kontroli choroby dotychczasową terapię immunosupresyjną (kortykosteroidy, metotreksat, sole złota) zmodyfikowano, wprowadzając we wrześniu 2008 roku do leczenia przeciwciało monoklonalne anti-TNF α (adalimumab). Pomimo bardzo dobrych efektów terapii konieczne było jej zakończenie w styczniu 2009 roku. Chorego przyjęto do miejscowego oddziału reumatologii z cechami infekcji górnych dróg oddechowych (gorączka do 39°C, suchy kaszel, ból gardła), *herpes labialis*, narastającą leukopenią z limfocytozą, cechami uszkodzenia wątroby (AspAT maks. 825 IU/ml, AlAT maks. 508 IU/ml, LDH 2200 IU/l). Próby leczenia antybiotykami o szerokim spektrum oraz acyklowirem nie przyniosły poprawy. Z powodu nasilających się zaburzeń krzepnięcia i podejrzenia DIC (nieoznaczalny fibrynogen, aPTT 51 sek, INR 1,28, znacznie podwyższone FDP i dimer D) chorego przeniesiono do naszego ośrodka. Przy przyjęciu chory skarżył się na silną bolesność w prawym podżebrzu oraz uporczywą gorączkę. W badaniu przedmiotowym zwracała uwagę niewielka hepatomegalia oraz objawy skazy krwotocznej ograniczonej do skóry. Wyniki badań podstawowych oraz poszerzonej oceny układu krzepnięcia przedstawiono w tabeli 1.

W diagnostyce różnicowej uwzględniono m.in. DIC w przebiegu sepsy (posiewy krwi ujemne), gorączkę neutropeniczną (290 neutrofilów/ μ l), infekcję oportunistyczną (wykluczono m.in. infekcję HBV, HCV, EBV, CMV, HIV) oraz działania niepożądane adalimumabu. Zmodyfikowano antybiotykoterapię, dołączono do leczenia filgrastym, gancyklowir oraz gammaglobuliny, nie uzyskując poprawy. Z uwagi na narastającą małopłytkowość oraz neutropenię wykonano biopsję szpiku kostnego, w której nie znaleziono podstaw do rozpoznania pierwotnej hemocytopenii („szpik ubogokomórkowy, układ erytrocytarny stanowi 27% komórkowości szpiku, reprezentowany głównie przez erytroblasty polichromatofilne i kwaso-

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu do Kliniki Alergii i Immunologii.

Badania podstawowe		Wartość
Hemoglobina	g%	9,9
Leukocyty	1/ μ l	1000
Limfocyty	%	64
Neutrofile	%	29
Płytki krwi	1/ μ l	200000
Retikulocyty	Promile	2
Badania biochemiczne		Wartość
AspAT	U/l	263
AlAT	U/l	116
LDH	U/l	7700
Układ krzepnięcia		Wartość
INR		1,30
APTT	s	55,60
Fibrynogen	g/l	Nieoznaczalny
Fibrynogen (metoda nefelometryczna)	g/l	0,7
Czas trombinowy	s	60,1
Dimer D	ng/ml	> 100 00
Czynnik II	%	45,9
Czynnik V	%	106,5
Czynnik VII	%	109,7
Czynnik VIII	%	39,8
Czynnik IX	%	94,6
Czynnik X	%	76,2
Czynnik XI	%	110,9
Czynnik XII	%	81,5

chłonne. Układ granulocytarny stanowi 46% komórkowości szpiku, wyraźnie zahamowane dojrzewanie, liczba mieloblastów — 6,3%. Zwiększony do 24,8% odsetek limfocytów”). Dopiero ponowna, ukierunkowana ocena aspiratu szpiku kostnego uwidoczniła liczne makrofagi stanowiące 10–15% komórek szpiku oraz obecności kilku hemofagocytów (ryc. 1). Ostatecznie rozpoznano zespół hemofagocytowy (zespół aktywacji makrofagów) jako powikłanie leczenia adalimumabem; tab. 2).

U chorego już w 6. dobie od przyjęcia do Kliniki Alergii i Immunologii CMUJ podjęto celowane leczenie MAS etopozydem, cyklosporyną i deksametazonem (zgodnie z protokołem HLH-2004), uzyskując szybkie ustąpienie gorączek oraz poprawę parametrów morfotycznych krwi i normalizację parametrów aktywności choroby (tab. 3). Bardzo dobre efekty leczenia potwierdzono kontrolną biopsją aspiracyjną szpiku kostnego.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest chorobą rzadką, należąca do grupy histiocytoz. Wyróżnia się następujące postaci HLH: wrodzona (dziedziczona autosomalnie recesywnie [zaburzenia wydzielania perforyn] lub towarzysząca wrodzonym niedoborom odporności), oraz nabyta (nabyte niedobory odporności, zakażenia [szczeg-

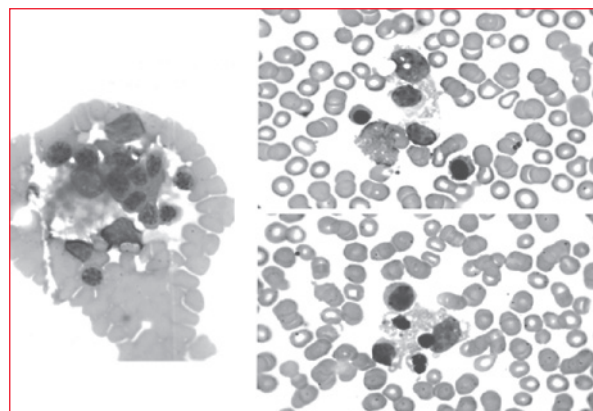

Rycina 1. Hemofagocyty w aspiracie szpiku kostnego

Tabela 2. Kryteria rozpoznania zespołu aktywacji makrofagów (reaktywnej postaci limfohistiocytozy hemofagocytarnej — HLH)

Kryteria rozpoznania HLH (konieczne 5 z 8)*:
Gorączka

Splenomegalia

Cytopenia (≥ 2 linie)
Hemoglobina < 9 g%

(albo < 12 g%, gdy trwa > 4 tyg.)

Neutrofile < 1000/ μ l

Hipertriglicydemia i/lub hipofibrynogenemia
TG ≥ 3 mmol/l,

Fbg < 1,5 g/l,

Ferrytyna ≥ 500 μ g/l

 sCD25 ≥ 240 j./ml†

Zmniejszona lub brak aktywności komórek NK†

Hemofagocytoza w szpiku kostnym, płynie mózgowo-rdzeniowym lub węzłach chłonnych

*Wskaźniki wspomagające rozpoznanie: umiarkowana pleocytoza i/lub zwiększone stężenie białek w PMR, zwiększona aktywność aminotransferaz i bilirubiny w surowicy, LDH 1000 j./l; kryteria spełnione zaznaczono pogrubionym drukiem

† Brak możliwości oznaczenia w naszym Ośrodku

gólnie EBV), choroby tkanki łącznej [postać układowa MIZS, choroba Stilla typu dorosłych, SLE, RZS, sklerodermia, *dermatomyositis*], sarkoidoza, nowotwory złośliwe [chłoniaki, gł. z komórek T i NK], guzy łite i inne [choroba Kawasaki, kłębuszkowe zapalenie nerek, *vasculitis*, choroba Hashimoto]. Termin zespół aktywacji makrofagów rezerwuje się dla postaci wtórnych do chorób tkanki łącznej. Dla MAS charakterystyczne są zaburzenia funkcji komórek NK (nabyty defekt cytotoksyczności). Wśród czynników indukujących MAS wymienia się infekcje (najczęściej wirusami EBV i CMV, *Mycobacterium tuberculosis*, grzybami, leiszmanią) oraz leki (NLPZ, metotreksat, leki przeciwdrgawkowe, sole złota, sulfasalazyna, żywnie pozajelitowe, etanercept, alemtuzumab). Dotychczas nie opisano przypadku MAS, w którym czynnikiem indukującym byłby adalimumab.

Tabela 3. Zmiany wybranych parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia schematem HLH-2004

Parametr	Wyściowo	Po 8 tyg. leczenia	Po 27 tyg. leczenia
Ferrytyna [ug/l]	> 20 000	1100	480
Fibrynogen [g/l]	Nieoznaczalne	3,0	6,1
Dimer D [ng/ml]	> 10 000	715	211
INR	1,59	0,94	0,90
Płytki krwi [103/u]	63	200	295
TG [mmol/l]	6,5	1,4	2,68

Tak nasilone zaburzenia krzepnięcia, jak w opisanym przypadku, obserwuje się rzadko, choć w literaturze zwraca się uwagę na HLH jako jedną z przyczyn DIC. Redukcja stężenia fibrynogenu, często do wartości niewykrywalnych metodą tradycyjną, wymaga zastosowania nefelometrii. Przyjmuje się, iż hipofibrynogenemia jest wynikiem hiperfibrinolizy spowodowanej aktywacją plazminogenu i działaniem plazminy.

Adres do korespondencji:

dr med. Wojciech J. Sydor, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Alergii i Immunologii, Klinika Hematologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, e-mail: wjsyodor@mp.pl

Jerzy Ratajczak

Ekstrakcja zębów w hemofilii powikłanej inhibitorem

Wstęp: Pojawienie się alloprzeciwciał stanowi poważne powikłanie leczenia chorych na hemofilię i dotyczy około 20–30% chorych z ciężką postacią hemofilii A oraz poniżej 5% chorych na ciężką postać hemofilii B. Leczenie i profilaktyka krwawień oraz przeprowadzenie niezbędnych zabiegów operacyjnych w grupie chorych z inhibitorem jest trudne, kosztowne i obciążone zwiększoną śmiertelnością. Podstawowym celem leczenia chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem jest trwała eliminacja inhibitora (uzyskanie stanu immunotolerancji). W przypadku braku możliwości uzyskania immunotolerancji bądź w doraźnym leczeniu i profilaktyce krwawień konieczne jest zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor. W chwili obecnej dysponujemy dwoma takimi koncentratami: koncentrat rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa) oraz koncentrat aktywnych czynników kompleksu protrombiny (aPCC). Wiedza, doświadczenie oraz coraz większy dostęp do koncentratów czynników sprzyjają rozszerzeniu wskazań do leczenia operacyjnego w tej grupie chorych. Należy jednak pamiętać, że w hemofilii powikłanej inhibitorem z pozoru mały zabieg operacyjny może przerodzić się w bardzo trudny problem kliniczny.

Opis przypadku: Dwudziestoczteroletni pacjent z hemofilią A powikłaną inhibitorem o najwyższym mianie

35 j. Bethesda został w 2005 roku zakwalifikowany do dłutowania korzeni zębów 36 (6 lewa dolna) i 46 (6 prawa dolna) z powodu czynnych ognisk zakażenia. Jednak do zabiegu nie doszło w zaplanowanym terminie z różnych pozamedycznych powodów.

Na początku 2009 roku pacjent zgłosił się do szpitala rejonowego z powodu masywnego krwiaka policzka prawego. Przyczyną wylewu był stan zapalny korzeni zęba 46. Wdrożono leczenie zachowawcze oraz antybiotykoterapię, wykonano badania obrazowe szczęk i ponownie zaproponowano choremu dłutowanie korzeni zębów 36 i 46. Zabieg dłutowania przeprowadzono w znieczuleniu miejscowym w osłonie rVIIa w dawce 7 mg (90 µg/kg). Po usunięciu korzeni zębodół zaopatrzono grubą warstwą spongostanu i zabezpieczono szwami chirurgicznymi. W dniu zabiegu pacjenta wypisano do domu. Trzy dni później pacjent został ponownie przyjęty do szpitala z powodu nieustającego krwawienia z zębodółów. Po przetoczeniu 6 mg rVIIa krwawienie ustąpiło. Trzy dni później stwierdzono nawrót krwawienia z zębodołu 46 i bez substytucji wykonano rewizję rany, usunięto skrzepy i założono szew wtórny. Tego samego dnia doszło do masywnego krwotoku z zębodołu 46. Zastosowano rVIIa w dawce 12 mg, a następnie przetoczono co 2 godziny 2-krotnie po 6 mg rVIIa. Stan pacjenta był stabilny, ale wobec gwałtownego narastania krwiaka dna jamy ustnej i języka chory wymagał intubacji dotchawiczej celem utrzymania drożności dróg oddechowych. Po intubacji pacjenta przeniesiono do oddziału intensywnej terapii (OIT), gdzie wdrożono sedację i oddech zastępczy respiratorem oraz żywienie przez sondę żołądkową. Kontynuowano leczenie czynnikiem rVIIa w dawce co 4 godziny po 7 mg do łącznej dawki 70 mg. Nadal jednak utrzymywało się krwawienie i w tej sytuacji w dziewiątej dobie po zabiegu i w trzeciej dobie po intubacji dotchawiczej podjęto decyzję o przekazaniu chorego do OIT Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT). Wobec wyczerpania zapasu czynnika rVIIa bezpośrednio przed transportem do IHiT przetoczono choremu 6000 j. aPCC.

Po przyjęciu do IHiT przez trzy dni pacjent otrzymywał leczenie czynnikiem rVIIa w dawce 7 mg co 4 godziny. Następnie wobec utrzymującego się krwawienia zastosowano leczenie sekwencyjne aPCC 7000 j. co 12 godzin na zmianę z czynnikiem rVIIa 7 mg co 12 godzin. W dwunastej dobie pobytu w OIT pacjenta ekstubowano

i odłączono od respiratora, a w trzynastej dobie przekazano do Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych celem kontynuacji leczenia. Kolejne 15 dni pacjent spędził w KZHiChW, gdzie powoli zmniejszano dawki aPCC i rVIIa. W trzydzieści sześć dni po zabiegu stomatologicznym pacjent został wypisany do domu. W czasie hospitalizacji pacjent otrzymał w sumie: 7 mg + 70 mg rVIIa + 6000 j. aPCC w Szpitalu Rejonowym oraz 226 mg rVIIa + 133 000 j. aPCC w IHiT. Obok koncentratów czynników krzepnięcia pacjent otrzymywał koncentraty krwinek czerwonych, szeroko spektralną antybiotykoterapię, kwas traneksamowy, żywienie dojelitowe oraz był przez 12 dni wentylowany respiratorem.

Wnioski: Groźnym powikłaniem po ekstrakcji zębów u chorych z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia jest wylew krwi do dna jamy ustnej i języka. Z uwagi na ryzyko niedrożności górnych dróg oddechowych wylewy takie stanowią stan zagrożenia życia.

Leczenie chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ w obecności inhibitora leczenie substytucyjne koncentratami czynników krzepnięcia jest bardzo często nieskuteczne.

Zgodnie z zasadami postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem opracowanymi przez Polską Grupę Roboczą ds. Hemostazy PTHiT podstawowym celem

leczenia jest trwała eliminacja inhibitora. Uzyskanie tolerancji immunologicznej poza problemem ekonomicznym nie zawsze jednak jest możliwe. W takich sytuacjach pozostaje stosowanie koncentratów omijających, czyli rVIIa lub aPCC. Niewątpliwym minusem leczenia koncentratami omijającymi jest brak wiarygodnych testów monitorowania leczenia i dlatego najpewniejszym wskaźnikiem jest ocena kliniczna. W leczeniu i zapobieganiu krwawieniom w tej grupie chorych można zastosować trzy drogi postępowania: leczenie koncentratem czynnika rVIIa lub koncentratem aPCC, a w przypadku braku skuteczności można zastosować leczenie sekwencyjne — czynnik rVIIa na przemian z aPCC. Z uwagi na trudności w leczeniu tej grupy chorych oraz z uwagi na wysokie koszty terapii zasadne jest zastosowanie zaleceń Polskiej Grupy Roboczej ds. Hemostazy — „Przeprowadzenie operacji chirurgicznych i leczenie krwawień zagrażających życiu w tej grupie chorych nadzoruje referencyjny ośrodek leczenia hemofilii”.

Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Ratajczak, Zakład Anestezjologii
i Intensywnej Terapii Centrum Onkologii
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie,
e-mail: doktorjerzy@poczta.onet.pl

Errata do *Journal of Transfusion Medicine* 2009, tom 2, numer 4, strona 209

Punkt 3. rozdziału „7.3. Właściwa próba zgodności” w artykule „Immunologia transfuzjologiczna krwinek czerwonych. Obowiązujący zakres badań wykonywanych u krwiodawców, chorych i kobiet ciężarnych” Bogumiły Michalewskiej, Haliny Seyfried, Grażyny Kuśnierz-Alejskiej i Magdaleny Łętowskiej otrzymuje następujące brzmienie:

3. Kontrola antygenu D u biorcy, a gdy biorca jest RhD ujemny, również kontrola antygenu D u dawcy. Dodatkowo, w przypadku RhD ujemnych biorców płci żeńskiej do okresu menopauzy weryfikuje się ujemny wynik antygenu D dawcy za pomocą odczynnika wykrywającego kategorię DVI.