

## Zaburzenia hemostazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Opis dwóch przypadków

Monika Duś, Magdalena Samborska, Katarzyna Derwich

*Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci jest obarczone dużym ryzykiem wystąpienia różnorodnych powikłań. Efekty uboczne terapii obejmują między innymi powikłania zatorowo-zakrzepowe i krwotoczne, obserwowane głównie podczas fazy indukacji i konsolidacji protokołu leczniczego, jako że związane są z zastosowaniem L-Asparaginazy w połączeniu z kortykosteroidami oraz obecnością kontaktów centralnych. W pracy opisano dwa przypadki pacjentów z ALL, leczonych według schematu ALL IC BFM 2002, u których podczas leczenia wystąpiły zaburzenia hemostazy, pomimo monitorowania parametrów układu krzepnięcia.*

### Haemostasis disturbances in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) – report of two cases

*The therapy of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children may be accompanied by numerous treatment-related complications of various etiology and severity. Possible adverse effects include thromboembolic and haemorrhagic events, which occur mainly during the induction or consolidation therapy, since as they are associated with the administration of L-Asparaginase (L-ASP), steroids and central venous access insertion. The aim of this report is to present haemostatic disturbances which occurred in 2 children with ALL, treated according to the ALL IC BFM 2002 regimen, despite prophylactic measures during intensive chemotherapy.*

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka limfoblastyczna, dzieci, powikłania zatorowo-zakrzepowe

**Key words:** childhood acute lymphoblastic leukemia, thromboembolic complications, haemorrhagic complications

#### Wstęp

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) to najczęstsza choroba nowotworowa występująca u dzieci. Dzięki postępowi medycyny możliwe stało się skuteczne leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej – w chwili obecnej osiąga się 95% całkowitych remisji i 80% wyleczeń [1]. Leczeniu towarzyszą jednak często poważne powikłania, które najczęściej pojawiają się podczas terapii indukcyjnej, to znaczy początkowej, najbardziej intensywnej fazy leczenia. Do możliwych objawów ubocznych należą epizody zakrzepowo-zatorowe oraz krwotoczne. Wśród czynników predysponujących do zaburzeń ze strony układu krzepnięcia zalicza się: leczenie L-asparaginazą (L-ASP) oraz sterydami, obecność kaniuli centralnych oraz zaburzenia genetyczne predysponujące do nadkrzepliwości (mutacja G1691A czynnika V, wrodzony niedobór białka C, wrodzony niedobór białka S). Poniżej przedstawiono dwa przypadki dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, u których podczas intensywnej chemioterapii wystąpiły istotne zaburzenia hemostaticzne.

#### Przypadek pierwszy

9-letni chłopiec z postacią pre-B ostrej białaczki limfoblastycznej został zakwalifikowany do grupy wysokiego ryzyka z powodu ekspresji BCR/ABL oraz słabej odpowiedzi na prednizon. W związku z kwalifikacją włączono leczenie zgodnie z protokołem ALL IC BFM 2002, uzyskując remisję cytologiczną (tj. mniej niż 50% blastów w szpiku kostnym) w terminie, tj. w 33. dniu od włączenia chemioterapii indukcyjnej. W trakcie leczenia konsolidacyjnego (metotreksat, L-ASP, winkrystyna, deksametazon, ifosfamid) po pierwszej dawce L-ASP (25000 U/m<sup>2</sup> na dawkę) w okresie pancytopenii, przy hemoglobinie (Hb) 7,3 g% (zakres normy (ZN): 12,0-15,5 g%); czerwonych krwinkach (RBC) 2,48 T/l (ZN 4,5-5,5 T/l); białych krwinkach (WBC) – 1,8 G/l (ZN 4,0-12,0 G/l) oraz płytkach krwi (PLT) 45 G/l (ZN 400-500 G/l) pacjent doznał epizodu utraty świadomości ze zwrotem gałek ocznych na prawo i ku górze. Jednocześnie kilkakrotnie wystąpiły drgawki kloniczno-toniczne. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano następujące odchylenia: Hb 10,3 mmol/l; RBC 2,48 T/l; WBC 2,2 G/l, PLT 64 G/l oraz CRP (białko C reaktywne) – 14,3 mg/l. Nie obserwowano żadnych cech infekcji poza podwyższeniem temperatury

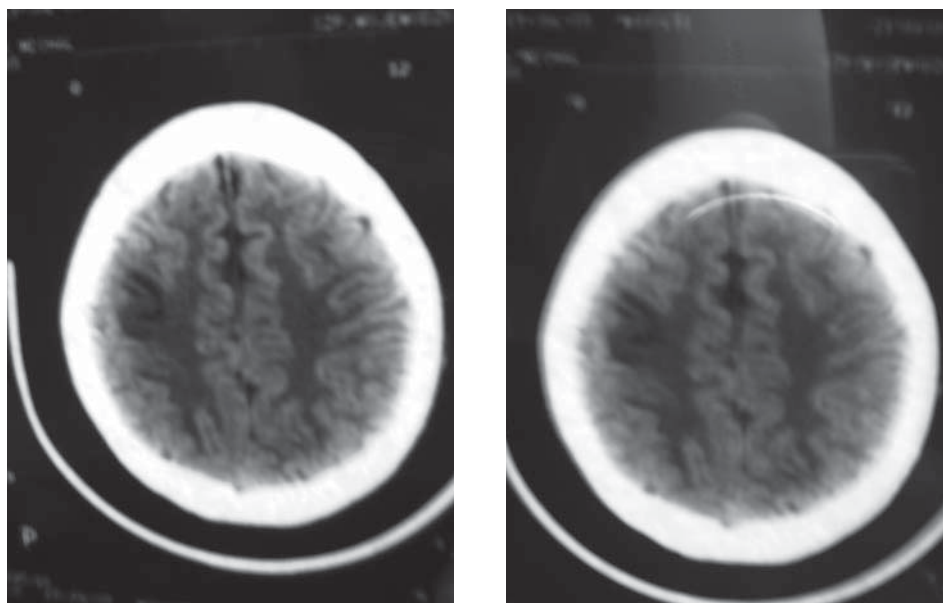
(37,9 st. C). Rozszerzony koagulogram wykazał obniżenie poziomu ATIII (13,5 mg%) (ZN 19-31 mg%) oraz INR w normie (1,05) (ZN 0,85-1,25) i fibrynogen w normie (381 mg/dl) (ZN 250-700 mg/dl). Tomografia komputerowa głowy wykonana w dniu wystąpienia epizodu neurologicznego wykazała niewielkie obszary niedokrwienia w płatach czołowych oraz w lewym płacie potylicznym. Wdrożono leczenie z zastosowaniem świeżo mrożonego osocza, koncentratu krwinek płytkowych, G-CSF, klonazepamu, kwasu walproinowego oraz asparaginianu ornityny. Ze względu na gorączkę, podwyższenie poziomu CRP oraz dodatnie wyniki wymazów pobranych z gardła (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*) włączono leczenie antybiotykami i lekami przeciwgrzybiczymi. W kolejnym CT głowy, wykonanym po 10 dniach, stwierdzono obecność rozległych obszarów hipodensyjnych w płatach czołowych i potylicznych, co mogło odpowiadać naciekom białaczkowym. W badaniu z zastosowaniem rezonansu magnetycznego, wykonanym po kolejnych 10 dniach, uwidoczniło umiarkowanego stopnia poszerzenie systemu komorowego podnamiotowo oraz regresję zmian opisywanych w poprzednich badaniach obrazowych. W kolejnych dniach obserwowano poprawę stanu klinicznego, drgawki nie powracały i nie obserwowano żadnych ubytków neurologicznych. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badania płynu mózgowo-rdzeniowego wykluczono obecność nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Pacjent został wypisany ze szpitala w dobrym stanie ogólnym i od czterech lat pozostaje w całkowitej remisji po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

### Przypadek drugi

Jako drugi przedstawiamy przypadek 17-letniego chłopca z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej z koekspresją CD 13. Ponieważ pacjent przekroczył barierę 10. roku

życia, został zakwalifikowany do grupy pośredniego ryzyka. Po postawieniu rozpoznania wprowadzono kaniulę do żyły głównej górnej z dostępu przez żyłę podobojczykową i rozpoczęto leczenie zgodnie z protokołem ALL IC BFM 2002. W +20. dniu terapii indukcyjnej (L-ASP, prednizon, daunorubicyna, winkrystyna) po trzeciej dawce L-ASP (5000 U/m<sup>2</sup> na dawkę) pacjent zaprezentował kilka epizodów drgawek i rozwinął postępujące porażenie połowicze lewostronne. Objawy te sugerowały ostre niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w związku z czym natychmiast przeprowadzono dalszą diagnostykę. W badaniach laboratoryjnych, wykonanych na dwa dni przed opisanym epizodem, stwierdzono następujące odchylenia: Hb – 8,5 g% (ZN : 14,0–18,0 g%), RBC – 3,09 T/l, WBC – 0,9 G/l (ZN : 4,0–10,0 G/l), PLT – 77 G/l. W dniu wystąpienia opisywanego epizodu: Hb – 8,1 g%, RBC – 3,0 T/l, WBC – 0,7 G/l, PLT – 105 G/l. Poziomy AT III były nieco niższe w dniu wystąpienia epizodu (16,5 mg%). Inne wyniki testów koagulologicznych pozostawały w zakresie normy, a w szczególności INR – 1,09; APTT – 29,9 s, (ZN: 26–36 s) oraz poziom produktów degradacji fibryny (FDP) <10 µg/ml.

Badanie CT głowy wykonane w dniu wystąpienia epizodu neurologicznego wykazało obecność małego obszaru hipodensyjnego w prawej półkuli mózgu. Ognisko mogło odpowiadać zarówno udarowi niedokrwieniemu, jak i naciekom białaczkowym (Ryc. 1, 2). Badanie MRI, wykonane po upływie jednego dnia od wystąpienia epizodu neurologicznego, potwierdziło niedokrwienno charakter zmiany, niemniej po kolejnym badaniu MRI, wykonanym po tygodniu, ponownie wysunięto podejrzenie nacieków białaczkowych. Kolejne badanie MRI, wykonane po upływie miesiąca od wystąpienia epizodu neurologicznego. Opisano w nim znamienne wycofanie się obserwowanych wcześniej zmian i potwierdzono rozpoznanie udaru niedokrwienno. Postępowanie terapeutyczne obejmowało przetoczenia AT III i FFP,



Ryc. 1, 2. Hipodensyjny podkorowy obszar w prawej półkuli, z towarzyszącym obrzękiem kory

klonazepam, furosemid oraz rehabilitację. Stan chorego poprawił się w ciągu kilku dni i po upływie dwóch tygodni można było ponownie rozpocząć podawanie chemioterapii. Niemniej w trakcie chemioterapii reindukcyjnej protokół II (prednizon, L-ASP, winkrystyna, doksorubicyna), po czwartej dawce L-ASP (10000 U/m<sup>2</sup> na dawkę) pacjent zaprezentował kilka epizodów drgawek oraz epizod utraty świadomości, tym razem bez porażenia połowicznego. Badania laboratoryjne wykonane w przeddzień tego kolejnego epizodu wykazały następujące odchylenia: leukocytoza – 1,1 G/l, płytki krwi – 85 G/l, fibrynogen – 74 mg/dl, APTT – 16,1 s. W dniu tego epizodu wyniki badań koagulologicznych były w granicach normy: fibrynogen – 298 mg/dl, APTT – 26,1 s, INR – 0,84. Poziom ATIII, oznaczany w dwa dni po kolejnym epizodzie, był w granicach normy – 22 mg%. Wykluczono trombofilię wrodzoną. Natychmiast wykonano kolejne badanie MRI głowy, które wykazało rozległe zmiany w lewej półkuli mózgu, mogące odpowiadać zarówno krwawieniu śródmózgowemu, jak i naciekowi białaczkowemu. Wyniki kolejnego badania MRI, biopsji tkanki mózgowej oraz badania płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdziły krwotoczny charakter opisywanych zmian. Pacjent otrzymał koncentrat krwinek płytkowych, świeżo mrożone osocze, cyklonaminę (etamsylat), kwas walproinowy, furosemid i mannitol. Ze względu na podwyższone wartości CRP dodatkowo włączono antybiotyki i leki przeciwgrzybicze. Dalsze leczenie przebiegało bez powikłań. W chwili obecnej pacjent od dwóch lat pozostaje w stanie pierwszej całkowitej remisji i nie obserwuje się u niego jakichkolwiek neurologicznych konsekwencji pierwszego epizodu neurologicznego.

## Dyskusja

Pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej mają podwyższone ryzyko zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych. Potencjalne przyczyny zaburzeń ze strony układu krzepnięcia obejmują u tych chorych leczenie L-ASP i sterydami, obecność kaniul w żyłach centralnych, sam proces białaczkowy oraz, w przypadku niektórych chorych, genetycznie uwarunkowane predyspozycje w kierunku nadkrzepliwości.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe występujące u dzieci związane są z leczeniem preparatami L-ASP i sterydami. Po zastosowaniu leczenia skojarzonego L-ASP i sterydami obserwuje się obniżone stężenia osoczowe większości inhibitorów krzepnięcia. Największe znaczenie ma w tym przypadku obniżony poziom AT III, jako że przekłada się on na zwiększenie ilości trombin [2, 3]. Z tego powodu konieczne jest monitorowanie poziomu AT III i fibrynogenu, zwłaszcza w trakcie lub bezpośrednio po leczeniu L-ASP. Celem zapobieżenia incydentom zakrzepowo-zatorowym należy profilaktycznie podawać AT III i świeżo mrożone osocze.

Obecność kaniuli w żyłę centralnej to kolejny czynnik predysponujący do wystąpienia powikłań zakrzepowych i zatorowych [4, 5]. Wprowadzenie kaniuli cen-

tralnej w drugim zamiast w pierwszym etapie leczenia indukcyjnego stanowi samo w sobie element profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, wiadomo bowiem, że większość incydentów wynikających z nadkrzepliwości ma miejsce podczas realizowania pierwszego protokołu chemioterapii indukcyjnej, kiedy stosowana jest L-ASP i sterydy. W drugim z opisywanych przypadków włączenie centralne wprowadzone zostało w trakcie podawania leków według pierwszego protokołu, co może stanowić jedną z potencjalnych przyczyn powikłań o charakterze zakrzepowo-zatorowym.

Proces chorobowy charakterystyczny dla ostrej białaczki limfoblastycznej, zwłaszcza w połączeniu z terapią, jest jednym z mechanizmów prowadzących do zwiększenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wiadomo, że u chorych z nowotworami, w tym również o charakterze limfoproliferacyjnym, obserwuje się pobudzenie układu krzepnięcia. Mechanizmy odpowiedzialne za podwyższoną gotowość zakrzepową obejmują: prokoagulant rakowy (CP), aktywację czynnika tkankowego (TF) oraz kompleksy TF-VII. Spośród tych trzech czynników w ostrej białaczce limfoblastycznej potwierdzono tylko obecność wzmożonej aktywacji czynnika tkankowego.

Istnieje wiele rodzajów predyspozycji genetycznych, zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Najważniejsze spośród nich to: mutacja G1691A czynnika V, niedobór białka C i niedobór białka S. Stany przebiegające z niedoborem lub dysfunkcją antytrombiny III, plazminogenu lub fibrynogenu również bywają związane z podwyższonym ryzykiem powstawania zakrzepów. Z tego powodu przed rozpoczęciem chemioterapii należy wykonać badania na obecność dziedzicznej trombofilii, jako że u wszystkich chorych z czynnikami ryzyka konieczne jest włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej [5]. W przypadku drugiego z przedstawionych chorych badania genetyczne zostały wykonane, ale nie znaleziono żadnych zaburzeń.

Różnicowanie pomiędzy przyczynami objawów neurologicznych w toku leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej może być trudne i wymaga zastosowania nowoczesnych technik obrazowania. Powikłania dające objawy neurologiczne obejmują działania uboczne chemioterapii lub napromieniania OUN, takie jak krwotoki, powikłania zakrzepowo-zatorowe, leukoencefalopatie lub zakażenia [6, 7]. W celu przeprowadzenia oceny wstępnej wykonuje się, typowo, tomografię komputerową bez kontrastu [8]. Alternatywą dla CT jest badanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego, przy czym dane badawcze potwierdziły, że przy różnicowaniu zmian o charakterze niedokrwienia MRI może być bardziej skuteczne niż CT [9]. Wydaje się również, że MRI może być równie skuteczne co CT w przypadku konieczności wykrycia ostrego krwawienia u chorych z ostrym zespołem objawów udaru ośrodkowego układu nerwowego i jest dokładniejsze niż CT w zakresie wykrywania przewlekłych krwawień śródczaszkowych [10]. W obu przedstawionych przypadkach badanie MRI umożliwiło postawienie rozpoznania ostatecznego.

Warto zaznaczyć, że w przypadku jednego chorego doszło do wystąpienia zarówno epizodu zakrzepowozatorowego, jak i krwotocznego. Oznacza to, że w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej u tego samego chorego występują różne mechanizmy zaburzeń hemostazy, prowadzące do różnych powikłań.

Podstawową metodą leczenia w obu przypadkach były przetoczenia świeżo mrożonego osocza i koncentratu krwinek płytkowych oraz wlewy antytrombiny III, a w przypadku krwawienia śródczaszkowego – koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza oraz cyklonaminy (etamsylatu). W obu przypadkach stosowano również leczenie przeciwdrgawkowe. Wydaje się celowe przeprowadzenie badań mających na celu wypracowanie standardów w zakresie zapobiegania tego typu powikłaniom i ich leczenia.

Podsumowując, stwierdzono, że częste monitorowanie poziomu płytek krwi oraz kontrolowanie parametrów układu krzepnięcia, takich jak poziom fibrynogenu oraz stężenie antytrombiny III są niezbędne u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną celem zapobieżenia opisowanymi komplikacjom. Profilaktyczne podawanie antytrombiny III i świeżo mrożonego osocza powinno zaowocować zmniejszeniem liczby powikłań zakrzepowozatorowych i krwotocznych.

**Monika Duś, Magdalena Samborska,**  
**dr med. Katarzyna Derwich**  
 Klinika Onkologii, Hematologii  
 i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego  
 im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
 Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań  
 e-mail: khod@xmail.sk5.am.poznan.pl  
 e-mail: samborska.magda@gmail.com

9. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM i wsp. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293-298.
10. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL i wsp. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823-30.

Otrzymano: 9 maja 2008 r.

Przyjęto do druku: 4 lipca 2008 r.

## Piśmiennictwo

1. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in Pediatric Leukemia – Acute Lymphoblastic Leukemia. *MedGenMed* 2005; 7: 23.
2. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K i wsp. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer* 2003; 97: 508-16.
3. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR i wsp. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in LAsparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood* 1994; 83: 386-391.
4. Male C, Chait P, Andrew M i wsp. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003; 101: 4273-8.
5. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation* 2006; 113: e12-e16.
6. Vázquez E, Lucaya J i wsp. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis. *Radiographics* 2002; 22: 1411-28.
7. Chana MSM, Roebuckc DJ, Yuenb MP i wsp. MR Imaging of the Brain in Patients Cured of Acute Lymphoblastic Leukemia – the Value of Gradient Echo Imaging. *American J Neuroradiol* 2006; 27: 548-52.
8. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A i wsp. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-06.