

*BARTOSZ CHYŻYŃSKI, BARBARA SIKORSKA-FIC, EDYTA NIEWIADOMSKA, MICHAŁ MATYSIAK

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w ostrych białaczkach – patofizjologia, obraz kliniczny, diagnostyka oraz leczenie

Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia – pathophysiology, clinical picture, diagnostics and treatment

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

Summary

Disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) is a syndrome characterized by generalized intravascular activation of the coagulation system. This syndrome is not an isolated clinical syndrome, but is always secondary to other diseases. It is particularly often observed in neoplastic diseases, and in particular in haematopoietic malignancies such as acute leukemia. The risk of DIC depends on the type and subtype of acute leukemia. DIC is most often observed in the course of acute myeloid leukaemia with particular emphasis on the subtype M3 and M5 according to FAB. The basic treatment for DIC remains the treatment of the underlying disease and substitution treatment. Depending on the disease underlying the development of DIC, the substitution procedure may differ significantly. Knowledge of the pathomechanism of disorders occurring in DIC is the key to early diagnosis and rapid implementation of treatment.

Keywords

disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC, acute leukemias, acute promyelocytic leukemia, APL

WSTĘP

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation* – DIC) jest stanem charakteryzującym się uogólnioną wewnątrznaczyniową aktywacją układu krzepnięcia prowadzącą do wytworzenia dużej ilości fibryny. Konsekwencją tego procesu jest formowanie się mikrozakrzepów, które upośledzają przepływ krwi w mikrokrążeniu, doprowadzając do niewydolności narządowej. Dodatkowo, w wyniku masywnego i postępującego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego dochodzi do stopniowego zużycia płytek krwi oraz osoczowych czynników krzepnięcia, co może doprowadzić do objawów skazy krwotocznej pod postacią krwawień. DIC nie jest izolowanym zespołem klinicznym, lecz zawsze towarzyszy innym jednostkom chorobowym (tab. 1) (1, 2). Może on przebiegać w sposób jawny klinicznie, a w sposób szczególnie nasilony np. u krytycznie chorych pacjentów. W wielu przypadkach zaburzenie to nie daje jednak objawów ani też odchyień w standardowo wykonywanych

badaniach laboratoryjnych. DIC może być wtedy wykryte jedynie za pomocą czułych i specyficznych testów badających układ krzepnięcia. Znajomość patomechanizmu zaburzeń charakterystycznych dla tego zespołu jest kluczem do wdrożenia szybkiej diagnostyki i skutecznego leczenia pacjentów z grup ryzyka wystąpienia DIC (tab. 1).

PATOFIZJOLOGIA

Podłożem zaburzeń obserwowanych w DIC jest nadmierne pobudzenie trombogenezy z jednoczesnym upośledzeniem funkcji układu fibrynolizy.

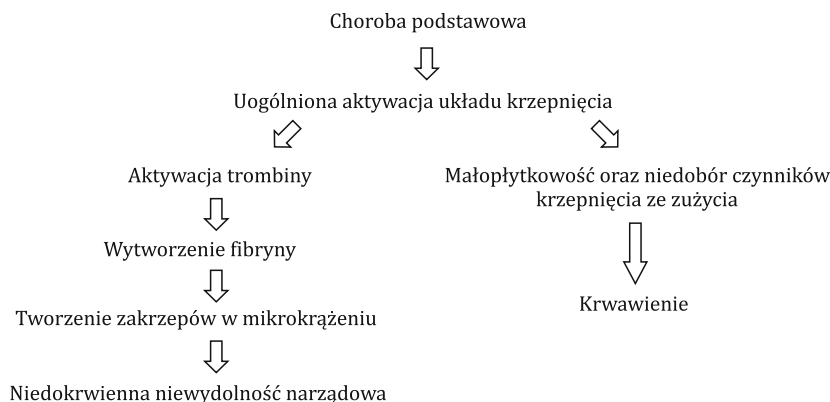
W przebiegu DIC kluczowym mechanizmem obserwowanych zaburzeń okazuje się aktywacja układu krzepnięcia na drodze zewnętrznej. Pod wpływem takich czynników, jak: interleukiny, czynnik martwicy nowotworów (TNF), endotoksyny, prokoagulant rakowy (CP), dochodzi do wzmożonej aktywacji trombiny w szlaku zależnym od czynnika tkankowego (TF), co prowadzi do zwiększonej produkcji fibryny. Droga wewnętrzna aktywacji układu krzepnięcia

Tab. 1. Stany chorobowe przebiegające z DIC (na podstawie (3))

| |
|--|
| Sepsa, ciężkie infekcje |
| Uraz, oparzenie, złamanie |
| Nowotwory |
| – Guzy lite |
| – Ostre białaczki |
| Schorzenia położnicze |
| – Zatory wodami płodowymi |
| – Oddzielenie łożyska |
| – Zespół HELLP (hemoliza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, małopłytkowość) |
| Nieprawidłowości naczyniowe |
| – Zespół Kasbach-Meritt |
| – Malformacje naczyniowe |
| – Tętniak aorty |
| Ciężkie reakcje alergiczne |
| Ciężkie reakcje immunologiczne, np. reakcja poprzetoczeniowa |

wyduje się nie odgrywać istotnej roli w aktywacji trombogenezы w DIC (4, 5). W DIC stwierdza się zmniejszenie aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia. Często obserwuje się obniżenie stężenia antytrombiny III (AT III), które wynika zarówno ze zużycia w przebiegu globalnej aktywacji trombiny, jak również z jej rozkładu przez elastazy i proteazy wytwarzane przez neutrofile, a także z zaburzonej produkcji inhibitora trombiny (2, 6). Innym białkiem, którego niedobór stwierdzany jest w procesie uogólnionej aktywacji krzepnięcia, jest białko C. Jego zmniejszona produkcja wynika z upośledzonej ekspresji trombomoduliny na komórkach śródbłonna naczyniowego pod wpływem cytokin prozapalnych, co dodatkowo potęguje stan prozakrzepowy (7). Kolejną przyczyną DIC jest zahamowanie funkcji układu fibrynolizy. Obserwuje się znaczną aktywację procesów hamujących fibrynolizę w wyniku zwiększonej produkcji inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) (2, 8). W przebiegu DIC istnieje

dwukierunkowa zależność między cytokinami prozapalnymi a elementami układu krzepnięcia. Z jednej strony interleukiny TNF- α prowadzą do aktywacji układu krzepnięcia w mechanizmie opisanym powyżej, a jednocześnie procesy krzepnięcia aktywują komórki śródbłonna naczyniowego, pobudzając je do produkcji cytokin prozapalnych, prowadząc do wytworzenia samonapędzającego się błędnego koła (2, 5). Uogólniona aktywacja układu krzepnięcia prowadzi do stopniowego zużycia płytek krwi, osoczowych czynników krzepnięcia, inhibitorów krzepnięcia, co w konsekwencji może powodować rozwój powikłań krwotocznych, w tym ciężkie zagrażające życiu krwawienia, np. do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przyczyną DIC w ostrej białaczce szpikowej (AML) jest uwalnianie z blastów substancji prokoagulacyjnych, takich jak: czynnik tkankowy, prokoagulant rakowy, oraz cytokin, np. interleukiny 1 (IL-1), TNF- α , czynnika przepuszczalności naczyń (VPF). Cytokiny mogą stymulować monocyty do produkcji TF i modulują właściwości hemostatyczne komórek śródbłonna, przyczyniając się dodatkowo do aktywacji układu krzepnięcia. Odpowiedzią na aktywację kaskady krzepnięcia jest wtórna fibrynoliza. Nieco inny mechanizm zaburzeń krzepnięcia stwierdzany jest w przebiegu ostrej białaczki promielocytowej (APL), gdzie koagulopatia wynika z dwóch współistniejących procesów: aktywacji układu krzepnięcia indukowanego przez czynnik tkankowy i prokoagulant rakowy oraz z nadmiernej aktywacji pierwotnej fibrynolizy. Ta ostatnia uważana jest za główną przyczynę obserwowanych zaburzeń krzepnięcia w momencie rozpoznania APL i jednocześnie krwawień, będących główną przyczyną wczesnej śmiertelności w przebiegu tego podtypu ostrej białaczki szpikowej. Powodem aktywacji układu fibrynolitycznego jest nadmierna ekspresja aneksyny II na powierzchni zmienionych nowotworowo promielocytów. Aneksyna II jest receptorem dla plazminogenu, jak również dla jego aktywatora tkankowego (tPA) (9, 10). Wiążąc te cząsteczki, jednocześnie potęguje około 60-krotnie produkcję plazminy, co prowadzi do nasilonej degradacji fibryny (11, 12). W ten sposób dochodzi do tzw. spadku stężenia fibrynogenu w osoczu i wynikających z tego częstych powikłań krwotocznych (ryc. 1).

**Ryc. 1.** Patofizjologia DIC (na podstawie (3))

OBRAZ KLINICZNY

Zespół DIC może przebiegać w postaci ostrej (jawny zespół DIC) lub przewlekłej (utajony zespół DIC). Obraz zaburzeń zależy od choroby podstawowej, w przebiegu której zespół DIC jest obserwowany oraz od wydolności mechanizmów kompensacyjnych, tj. wzmożonej syntezy czynników krzepnięcia w wątrobie, nasilonej trombopoety w szpiku, jak również zwiększonego klirensu produktów degradacji fibryny (1). W postaci jawnej DIC obserwowane są często krwawienia z miejsc wkluc obwodowych, nasilone krwawienia ze śluzówek jamy ustnej, przewodu pokarmowego, dróg oddechowych oraz w skrajnych przypadkach do OUN. Jednocześnie rozsiane zmiany zakrzepowe prowadzić mogą do niewydolności wielonarządowej (niewydolność wątroby, niewydolność oddechowa, niewydolność nerek, zaburzenia funkcji OUN). W postaci utajonej mamy do czynienia z miernie nasilonymi objawami skazy krwotocznej w postaci nawracających krwawień z nosa i/lub śluzówek jamy ustnej oraz tendencją do łatwego powstawania wylewów podskórnych. Ta postać DIC przebiega niejednokrotnie całkowicie bezobjawowo, a jedynym dowodem na trwające wykrzepianie wewnątrznaczyniowe są obserwowane zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych.

ROZPOZNANIE

Nie ma jednego specyficznego badania, którego wynik potwierdza lub wyklucza rozpoznanie DIC. Diagnostyka powinna być oparta na obrazie klinicznym oraz wynikach badań laboratoryjnych wykonywanych w sposób regularny celem oceny dynamiki zmian. W 2001 roku Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy (International Society of Thrombosis and Hemostasis – ISTH) przedstawiło algorytm mający na celu ułatwienie klinicyście rozpoznanie i ocenę ciężkości DIC (tab. 2). Warunkiem *sine qua non* podejrzenia DIC i zastosowania tej skali jest potwierdzenie choroby związanej z ryzykiem wystąpienia wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Należy jednak pamiętać, że wszystkie ujęte w tabeli kryteria mają swoje ograniczenia. Spadek liczby płytek poniżej wartości referencyjnych lub ich trend spadkowy są parametrem cechującym się wysoką czułością, lecz nie swoistością. Liczba płytek krwi jako pojedynczy parametr nie jest pomocna w diagnostyce DIC. Ich spadek w przebiegu DIC wynika ze zużycia w procesie wytwarzania zakrzepów w mikrokrazeniu. Trzeba jednak pamiętać, że zarówno małopłytkowość, jak i ich stopniowy spadek mogą wynikać z choroby podstawowej, np. białaczki. Proces wzmożonej trombogenezy i następowej fibrynolizy ma swoje odzwierciedlenie w stężeniu produktów rozkładu fibryny (FDP, D-Dimery). Parametry te mogą być jednak podwyższone także w innych sytuacjach klinicznych, takich jak: ciężkie urazy, okresy pooperacyjne, zakrzepica żylna. Należy pamiętać, że produkty rozkładu fibryny są metabolizowane w wątrobie i wydalane przez nerki, dlatego też upośledzenie funkcji tych narządów może mieć bezpośrednie przełożenie na wyniki pomiarów stężenia produktów rozkładu fibryny. Przejawem stopniowego zużycia osoczowych czynników krzepnięcia w przebiegu DIC jest wydłużenie czasów krzepnięcia: czasu protrombinowego (PT), czasu kaolinowo-

Tab. 2. Skala ryzyka wystąpienia DIC wg Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH Diagnostic Scoring System for DIC) (3)

| |
|--|
| 1. Określenie ryzyka: Czy u pacjenta stwierdzana jest choroba związana z rozwojem DIC |
| a) Tak – można zastosować algorytm |
| b) Nie – nie można zastosować algorytmu |
| 2. Wykonaj badania oceniające hemostazę (liczba płytek krwi, PT, aPTT, fibrynogen, FDP/D-Dimery) |
| 3. Oceń ilość punktów na podstawie wykonanych badań |
| a) Liczba płytek krwi: |
| – $> 100 \times 10^9/l = 0$ |
| – $50-100 \times 10^9/l = 1$ |
| – $< 50 \times 10^9/l = 2$ |
| b) Stężenie produktów degradacji fibryny |
| – niepodwyższone = 0 |
| – umiarkowanie podwyższone = 2 |
| – znacznie podwyższone = 3 |
| c) Czas protrombinowy |
| – $< 3 \text{ s} = 0$ |
| – $3-6 \text{ s} = 1$ |
| – $> 6 \text{ s} = 2$ |
| d) Stężenie fibrynogenu |
| – $> 1 \text{ g/l} = 0$ |
| – $< 1 \text{ g/l} = 1$ |
| 4. Podlicz punkty |
| a) ≥ 5 – rozpoznanie ostrego DIC – powtórz algorytm codziennie |
| b) < 5 – możliwość subklinicznego DIC; powtórz algorytm za 1-2 dni |

-kefalinowego (APTT), które stwierdzane jest w 50-60% przypadków DIC. Zaburzenia w koagulogramie mogą wynikać także z upośledzenia funkcji wątroby, niedoboru witaminy K, jak również utraty osoczowych czynników krzepnięcia w przebiegu masywnego krwotoku. Prawidłowe wyniki czasów krzepnięcia APTT i PT nie wykluczają DIC. U części pacjentów PT oraz APTT w początkowym okresie pozostają w normie lub są nawet skrócone, dlatego tak ważne jest wielokrotne ocenianie koagulogramu celem śledzenia dynamiki zmian. Parametrem, który budził duże nadzieje w diagnostyce DIC, było stężenie fibrynogenu. Jednakże stężenie fibrynogenu jako białka ostrej fazy w wielu sytuacjach klinicznych przebiegających z DIC może być podwyższone lub też pozostawać w granicach normy, pomimo innych wykładników świadczących o uogólnionej aktywacji wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Pomimo iż udowodniono silną korelację między ilością punktów uzyskaną w ISTH DIC risk score a śmiertelnością, należy zawsze mieć na uwadze ograniczenia wartości parametrów ujętych w tej skali. Przy podejrzeniu DIC i szacowaniu ryzyka jego wystąpienia należy zawsze oceniać całokształt obrazu klinicznego w połączeniu z wynikami badań laboratoryjnych oraz oceną ich dynamiki (3). Różnice pomiędzy APL a innymi podtypami AML występują nie tylko w zakresie mechanizmu powikłań

krwotocznych, ale dotyczyć mogą również stopnia odchylenia w koagulogramie (np. stężenia fibrynogenu i D-Dimerów) oraz momentu normalizacji parametrów układu krzepnięcia.

Stężenie fibrynogenu u pacjentów z APL w porównaniu z innymi podtypami AML opisywane jest jako szczególnie niskie, a stężenie D-Dimerów przewyższa te stwierdzone w innych postaciach AML (13). Ustępowanie objawów DIC u pacjentów z nie-APL koreluje z szybkim spadkiem blastozy we krwi obwodowej i szpiku, tj. dobrą reakcją na zastosowane leczenie (14). Natomiast u chorych z APL ustępowanie zaburzeń w układzie krzepnięcia jest stopniowe i trwa nawet do kilku tygodni (12, 13).

DIC W OSTREJ BIAŁACZCE SZPIKOWEJ

Spośród chorych na AML, DIC towarzyszy najczęściej APL i ujawnia się aż u 75-90% pacjentów dorosłych z tym rozpoznaniem (15, 16). Przebieg DIC w APL jest wyjątkowo gwałtowny, a masywne zaburzenia krzepnięcia z towarzyszącymi objawami klinicznymi w postaci krwotoków obserwowane są najczęściej już przy rozpoznaniu. Krwawienie aż w 65-80% przypadków dotyczy OUN. W dalszej kolejności obserwuje się krwawienie z dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego (3). W innych podtypach AML zespół DIC występuje rzadziej i dotyczy 7-32% pacjentów. Wśród AML innych niż APL objawy DIC pojawiają się najczęściej u chorych z ostrą białaczką monoblastyczną (AML-M5), u których częstość DIC w zależności od źródła wynosi 26-60% (17). W tej grupie pacjentów obserwuje się częściej, w porównaniu do chorych z APL, wystąpienie objawów klinicznych i laboratoryjnych DIC dopiero po zastosowaniu chemioterapii (14). W AML-M0, -M1, -M2 czy -M4, DIC opisywane jest rzadziej, tj. w 9-13% przypadków, a w AML-M6 i -M7 jedynie sporadycznie (17, 18). W badaniu opublikowanym w 2007 roku przeanalizowano 181 pacjentów z AML o podtypach M0-M6 (17). Nie stwierdzono w nim istotnych statystycznie różnic w częstości występowania DIC w zależności od wieku i płci. Znamienne statystycznie różnice stwierdzono w zakresie wyjściowej liczby leukocytów, stężenia fibrynogenu, czasu protrombinowego (PT), stężenia produktów rozkładu fibryny (FDP), białka C-reaktywnego (CRP), aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz odsetka blastów w szpiku przy rozpoznaniu wśród chorych z DIC i tych bez DIC (17). Czynniki ryzyka wystąpienia DIC w grupie pacjentów z nie-APL okazały się: wysoki odsetek blastów w szpiku, hiperleukocytoza, typ FAB M5, obecność rearanżacji MLL, brak ekspresji HLA-DR i CD13 na komórkach blastycznych. Zbliżone obserwacje zostały opisane w pracy Libourel i wsp., w której analizowano 272 pacjentów z nowo rozpoznaną AML pod kątem występowania laboratoryjnych wykładników DIC przy rozpoznaniu i częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie leczenia (18). Podobnie jak w cytowanym powyżej badaniu, stwierdzono tu istotną statystycznie korelację między wysoką liczbą leukocytów i wysokim odsetkiem blastów w szpiku przy rozpoznaniu a częstością występowania DIC. Odnotowano również istotną statystycznie zależność między występowaniem laboratoryjnych wykładników DIC przy rozpoznaniu AML (DIC score ≥ 5) a częstością występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych po zastosowaniu chemioterapii, z wyróżnieniem poziomu D-Dimerów jako parametru

o największym związku z rozwojem zakrzepicy żyłnej (ang. *venous thromboembolism* – VTE) oraz tętniczej (ang. *arterial thromboembolism* – ATE) (18).

DIC W OSTREJ BIAŁACZCE LIMFOBLASTYCZNEJ

W ostrej białaczkę limfoblastyczną (ALL) w porównaniu z AML zespół DIC obserwowany jest zdecydowanie rzadziej. Wśród populacji osób dorosłych laboratoryjne wykładniki DIC stwierdzone są u ok. 10% pacjentów z ALL już przy rozpoznaniu i u ok. 30-40% tuż po rozpoczęciu leczenia indukcyjnego (19). U pacjentów leczonych w ośrodkach Hematologii i Onkologii Dziecięcej wartości te przedstawiają się odpowiednio 5 i 15% (19). Jako przyczynę występowania zaburzeń krzepnięcia charakterystycznych dla DIC w ALL przyjmuje się uwalnianie z komórek blastycznych substancji prokoagulacyjnych, takich jak: prokoagulant rakowy oraz czynnik tkankowy, aktywujących kaskadę krzepnięcia. Jak wynika z badania przeprowadzonego przez Higuchi i wsp. (19) wśród populacji dorosłej, DIC obserwowano częściej u pacjentów z rozpoznanym ALL typu L2 według FAB, czego nie zaobserwowano wśród populacji dziecięcej. W obu grupach nie stwierdzono zależności między częstością występowania DIC a wyjściową liczbą leukocytów, stężeniem hemoglobiny, aktywnością LDH oraz immunofenotypem i kariotypem komórek nowotworowych (19).

LECZENIE KOAGULOPATII W APL

Ostra białaczka promielocytowa jest podtypem ostrej białaczki szpikowej charakteryzującym się znacznymi zaburzeniami krzepnięcia już przy rozpoznaniu. Krokiem miłym w terapii APL było wprowadzenie w latach 80. XX wieku do leczenia kwasu all-trans retinowego (ATRA), który spowodował zmniejszenie wczesnej śmiertelności (ang. *early death* – ED) z około 40% do około 10% oraz zwiększenie całkowitej przeżywalności (ang. *overall survival* – OS) (20, 21). Niestety od czasu zastosowania ATRA nie wprowadzono nowych rozwiązań, które doprowadziłyby do zmniejszenia wczesnej śmiertelności z powodu powikłań krwotocznych poniżej granicy 10%. Przypuszcza się, że utrzymujący się na tym poziomie odsetek wczesnych zgonów związany jest w pewnym stopniu z opóźnionym zastosowaniem ATRA (22, 23). Obecne wytyczne zalecają podanie ATRA już w momencie podejrzenia APL, bez oczekiwania na udokumentowanie rozpoznania wynikiem badania genetycznego potwierdzającego obecność t(15;17) (24). Każdy dzień opóźnienia w zastosowaniu ATRA w leczeniu APL zwiększa w sposób istotny statystycznie ryzyko zgonu z powodu powikłań krwotocznych (23). ATRA poprzez pobudzenie różnicowania promielocytów do dojrzałych komórek powoduje zmniejszenie ekspresji aneksyny II, prokoagulantu rakowego oraz czynnika tkankowego na ich powierzchni, redukując zaburzenia w koagulogramie (11, 24). Jednocześnie zwraca się uwagę na potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w APL, które wynosi od 2,09 do 8,6%. Powikłania te mogą być dodatkowo nasilane poprzez zastosowanie ATRA, który wykazuje efekt prokoagulacyjny (23). Poza leczeniem choroby podstawowej ważne jest również postępowanie substytucyjne. Sposób profilaktycznego leczenia substytucyjnego u chorych z APL i DIC odróżnia również ten podtyp

AML od innych. W APL ze względu na duże ryzyko krwawień, sposób i granice wyrównywania stwierdzanych zaburzeń krzepnięcia, jak również uzupełniania krwinek płytkowych są ściśle określone. Obecnie zaleca się, przy braku aktywnego krwawienia, profilaktyczne przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych w celu utrzymania liczby płytek krwi na poziomie $30\text{--}50 \times 10^3/\mu\text{l}$, a przetoczenia krioprecypitatu, świeżo mrożonego osocza (FFP) lub koncentratu fibrynogenu tak, aby utrzymać stężenie fibrynogenu powyżej $1\text{--}1,5 \text{ g/l}$. W przypadku aktywnego krwawienia liczbę płytek należy utrzymać powyżej $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ (24, 25). Na chwilę obecną brak jest danych uzasadniających zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w leczeniu koagulopatii w APL (24–26). Istnieją doniesienia na temat korzystnego wpływu użycia aktywowanego czynnika VII (aVII) w przypadku aktywnego krwawienia (27). Warto jednak podkreślić, iż według Yilmaz i wsp. użycie aVII może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka powikłań zakrzepowych (28). Na chwilę obecną skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania rVIIa nie zostały potwierdzone w badaniach z randomizacją (ang. *randomized control trials* – RCTs), dlatego jego zastosowanie nie zostało ujęte w obecnie obowiązującym schemacie postępowania dotyczącym rozpoznania i leczenia DIC (3). Od około 10 lat pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem rekombinowanej trombomoduliny (12, 29). Trombomodulina jest cząsteczką naturalnie występującą na powierzchni śródbłonna naczyniowego, która wiąże trombinę, umożliwiając aktywację białka C. Białko C poprzez rozszczepienie aktywowanego czynnika V (aV) i aktywowanego czynnika VIII (aVIII) przerywa kaskadę krzepnięcia. Ponadto dane z badań *in vitro* na komórkach NB4 pokazują, że trombomodulina ma zdolność do zmniejszenia ekspresji aneksyny II na powierzchni blastów (12, 30).

LECZENIE DIC W PRZEBIEGU POZOSTAŁYCH BIAŁACZEK

Podobnie jak w przypadku APL, podstawą leczenia DIC w przebiegu innych podtypów białaczek pozostaje leczenie choroby podstawowej, które może doprowadzić do samistnego wycofania się zaburzeń krzepnięcia. Jednak zastosowanie chemioterapii samo w sobie może spowodować nasilenie DIC na skutek uwolnienia czynników prokoagulacyjnych z rozpadających się blastów i wymaga leczenia wspomagającego. W przeciwieństwie do ostrej białaczki promielocytowej, ryzyko krwawień w przebiegu DIC w innych podtypach białaczek, gdzie przeważają procesy zakrzepowe nad fibrynolitycznymi, jest mniejsze. Leczenie zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w przebiegu ostrych białaczek zasadniczo nie różni się od ogólnie przyjętego schematu postępowania.

Leczenie substytucyjne

Zarówno obniżona liczba krwinek płytkowych, jak i niedobór czynników krzepnięcia zwiększają ryzyko krwawienia. Decyzja o korekcie stwierdzonych niedoborów powinna być podjęta nie tylko w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych, ale także o aktualny stan pacjenta. U pacjentów z DIC i aktywnym krwawieniem lub będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia, przetoczenia koncentratu krwinek

płytkowych (KKP) powinno się zastosować przy stwierdzeniu liczby płytek poniżej $50 \times 10^3/\mu\text{l}$. W przypadku braku aktywnego krwawienia transfuzje KKP powinny być rozważane przy ilości płytek $10\text{--}20 \times 10^3/\mu\text{l}$. Niedobory czynników krzepnięcia, których odzwierciedleniem są wydłużone czasy krzepnięcia aPTT, PT korygowane są również w oparciu o stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych. Źródłem czynników krzepnięcia jest FFP, które przetacza się w ilości $15\text{--}30 \text{ ml/kg/12-24 h}$ w przypadku współistnienia aktywnego krwawienia lub u pacjentów, u których planowane są procedury inwazyjne. Źródłem czynników krzepnięcia są także ich koncentraty, np. koncentrat aktywowanych czynników protrombiny (PCC). W sytuacji, w której istnieją przeciwwskazania do przetoczenia FFP (ryzyko przeładowania płynami), można rozważyć podanie PCC. Należy jednak pamiętać, że transfuzja PCC nie wyrównuje deficytu wszystkich czynników krzepnięcia, np. czynnika V, którego znaczny niedobór jest stwierdzany w przebiegu DIC. Niedobór fibrynogenu należy wyrównywać za pomocą krioprecypitatu w dawce $1\text{--}3 \text{ g/10 kg m.c.}$ lub koncentratu fibrynogenu (1, 3).

Heparyna

Koncepcja zastosowania heparyny w leczeniu zespołu DIC została oparta na jego podstawowym mechanizmie, tj. wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym.

Rola heparyny w leczeniu DIC pozostaje nadal nierozstrzygnięta. Potencjalnymi wskazaniami do zastosowania heparyn mogą być powikłania zakrzepowo-zatorowe, takie jak: zatorowość płucna, *purpura fulminans*, ostre niedokrwienie kończyn. W tych przypadkach zastosowanie heparyny w dawce terapeutycznej może być rozważone. W sytuacjach, kiedy istnieje ryzyko krwawienia, można rozważyć zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH) ze względu na jej krótki okres półtrwania i łatwą odwracalność działania.

Stosowanie powinno odbywać się pod ścisłą obserwacją cech krwawienia.

Brak jest jednak dotychczas badań z randomizacją jednoznacznie potwierdzających skuteczność zastosowania heparyny w leczeniu DIC (1, 3).

Inhibitory fibrynolizy

Ze względu na fakt, że w przebiegu DIC podstawowym mechanizmem jest nadmierne wytwarzanie fibryny z następowym tworzeniem mikrozakrzepów, nie zaleca się stosowania leków antyfibrynolitycznych, takich jak kwas traneksamowy (3). W sytuacjach, kiedy u podłoża zaburzeń krzepnięcia leży wzmożona hiperfibrynoliza (APL, rak prostaty), zastosowanie inhibitorów fibrynolizy mogłoby wydawać się uzasadnione (3, 31). Jednak zastosowanie inhibitorów fibrynolizy w APL nie zmniejszyło częstości ED, a co więcej opisywane były przypadki powikłań zakrzepowych po jednoczesnym zastosowaniu ATRA i kwasu traneksamowego (3, 32).

PODSUMOWANIE

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego jest powikłaniem, które może wystąpić w przebiegu wielu jednostek chorobowych. Jego istotą jest powstawanie zakrzepów w naczyniach mikrokrążenia prowadzące do niewydolności narządowej. Jednocześnie dochodzi do zużycia płytek

krwi oraz czynników krzepnięcia, co skutkuje objawami skazy krwotocznej. Nie ma jednego specyficznego badania, którego wyniki potwierdzają lub wykluczają rozpoznanie DIC, a jego rozpoznanie powinno być postawione na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych i śledzenia ich dynamiki. DIC może przebiegać w sposób gwałtowny z nasilonymi krwawieniami, występującymi już przy rozpoznaniu, nierzadko zagrażającymi życiu (np. w APL) lub może wystąpić po rozpoczęciu leczenia choroby podstawowej, np. w innych niż APL ostrych białaczkach. Niekiedy

DIC przebiega w sposób subkliniczny, a jedynymi dowodami na jego występowanie są charakterystyczne zmiany w badaniach laboratoryjnych. Podstawą leczenia DIC nadal pozostaje leczenie choroby podstawowej.

W sytuacjach, kiedy pomimo leczenia choroby podstawowej występują zaburzenia w koagulogramie z towarzyszącymi objawami klinicznymi, wymagane jest zastosowanie leczenia substytucyjnego pod postacią przetoczeń koncentratów krwinek płytkowych oraz wyrównywanie deficytu czynników krzepnięcia.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Bartosz Chyżyński
Katedra i Klinika
Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-96-21
bartosz.chyzynski@spdsk.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Windyga J: Patofizjologia, rozpoznawanie i leczenie rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. *Hematologia* 2011; 2(4): 326-331.
2. Levi M: Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; 124(5): 567-576.
3. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009; 145(1): 24-33.
4. van der Poll T, Buller HR, ten Cate H et al.: Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322(23): 1622-1627.
5. van der Poll T, de Jonge E, Levi M: Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(6): 639-651.
6. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R et al.: Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996; 88(3): 881-886.
7. Conway EM, Rosenberg RD: Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol* 1988; 8(12): 5588-5592.
8. Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H et al.: Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88(5): 587-594.
9. Liu Y, Wang Z, Jiang M et al.: The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 2011; 35(7): 879-884.
10. Cesarman GM, Guevara CA, Hajjar KA: An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator (t-PA). II. Annexin II-mediated enhancement of t-PA-dependent plasminogen activation. *J Biol Chem* 1994; 269(33): 21198-21203.
11. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ: The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 156(1): 24-36.
12. Ikezoe T: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* 2014; 100(1): 27-37.
13. Lee HJ, Park HJ, Kim HW, Park SG: Comparison of laboratory characteristics between acute promyelocytic leukemia and other subtypes of acute myeloid leukemia with disseminated intravascular coagulation. *Blood Res* 2013; 48(4): 250-253.
14. Sikorska-Fic B, Chyżyński B, Matysiak M: Two children with different clinical course for disseminated intravascular coagulation (DIC) on acute monoblastic leukemia (AML-M5) diagnosis. *Pediatr Pol* 2017; 92(3): 325-329.
15. Chojnowski K: Hemostasis disorders in acute leukemias. *Acta Haematol Pol* 2002; 33(2): 139-151.

16. Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A et al.: International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013; 30(1): 478.
17. Uchiyama H, Matsushima T, Yamane A et al.: Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2007; 86(2): 137-142.
18. Libourel EJ, Klerk CP, van Norden Y et al.: Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for both arterial and venous thrombosis in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 128(14): 1854-1861.
19. Higuchi T, Toyama D, Hirota Y et al.: Disseminated intravascular coagulation complicating acute lymphoblastic leukemia: a study of childhood and adult cases. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(8): 1169-1176.
20. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G et al.: Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 108(4): 689-695.
21. Fenaux P, Castaigne S, Dombret H et al.: All-transretinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases. *Blood* 1992; 80(9): 2176-2181.
22. Altman JK, Rademaker A, Cull E et al.: Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. *Leuk Res* 2013; 37(9): 1004-1009.
23. Breccia M, Lo Coco F: Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2014; 133 (suppl. 2): S112-116.
24. Stein E, McMahon B, Kwaan H et al.: The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22(1): 153-163.
25. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al.: Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113(9): 1875-1891.
26. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G et al.: Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75(11): 2112-2117.
27. Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M: Use of Novoseven for arsenic trioxide-induced bleeding in PML. *Am J Hematol* 2006; 81(9): 720.
28. Yilmaz D, Karapinar B, Balkan C et al.: Single-center experience: use of recombinant factor VIIa for acute life-threatening bleeding in children without congenital hemorrhagic disorder. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25(4): 301-311.
29. Takezako N, Sekiguchi N, Nagata A et al.: Recombinant human thrombomodulin in the treatment of acute myeloid leukemia patients complicated by disseminated intravascular coagulation: retrospective analysis of outcomes between patients treated with heparin and recombinant human thrombomodulin therapy. *Thromb Res* 2015; 136(1): 20-23.
30. Ikezoe T, Yang J, Nishioka C et al.: Thrombomodulin enhances the antifibrinolytic and antileukemic effects of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Exp Hematol* 2012; 40(6): 457-465.
31. Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR, Mandelli F: Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1989; 2(8655): 122-124.
32. Hashimoto S, Koike T, Tatewaki W et al.: Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Leukemia* 1994; 8(7): 1113-1115.

nadesłano: 20.07.2018

zaakceptowano do druku: 10.08.2018