

*BARBARA CHOIŃSKA^{1,2}, PAWEŁ ŁAGUNA^{1,2}, KAROL SCIPIO DEL CAMPO^{1,2}, MICHAŁ MATYSIAK^{1,2}

Zastosowanie laseroterapii i rVIIa w leczeniu krwawienia do tkanek miękkich w trombastenii Glanzmanna

The use of laser therapy and rVIIa in the treatment of soft tissue bleeding in Glanzmann's thrombasthenia

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

²Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bożena Werner

Summary

Glanzmann's thrombasthenia (GT) is a rare thrombocytopathy. It is an autosomal recessive disorder. This disease is caused by the quantitative or qualitative defect of the α IIb β 3 membrane integrin, which is the receptor binding the adhesion proteins to the platelet surface in the initial stage of the coagulation process. Abnormal platelet aggregation associated with the α IIb β 3 mutation is the cause of serious and challenging bleeding. The first-line treatment for severe bleeding is transfusion of platelet concentrate or recombinant factor VIIa (rFVIIa) in case of refractoriness to transfusion. The primary objective of this study was to describe clinical effects observed in laser treatment of muscle bleeding in patients with coagulation disorders. We present the case of a 13-year-old boy with TG who was admitted to the hospital with quadriceps muscle hematoma after falling from the bicycle. Due to the lack of response to a platelet concentrate we used rFVIIa with a good effect. Due to the presence of a large painful muscle hematoma, we started laser therapy. Significant pain reduction and rapid hematoma regression were observed.

Keywords

Glanzmann's thrombasthenia, bleeding, rVIIa, laser therapy

Trombastenia Glanzmanna (TG) to jedna z rzadkich wrodzonych skaz płytkowych charakteryzująca się pierwotnym defektem agregacji płytek. Istotą tej choroby jest ilościowy lub jakościowy defekt integryny α IIb β 3, będącej receptorem wiążącym białka adhezyjne w początkowym etapie procesu krzepnięcia (1). W efekcie dochodzi do nieprawidłowej agregacji płytek krwi, czego skutkiem są ciężkie krwawienia, nierzadko stanowiące wyzwanie w praktyce klinicznej (2). TG rozpoznajemy u pacjentów z objawami skazy krwotocznej,

u których wykluczono: małopłytkowość, niedobór czynników krzepnięcia oraz stwierdzono brak agregacji płytek krwi pod wpływem ADP, adrenaliny i kolagenu. Leczenie krwawień u pacjentów z TG polega na podawaniu koncentratu krwinek płytkowych. Istotny problem stanowią pacjenci, u których obserwujemy zjawisko alloimmunizacji, czego efektem jest brak reakcji na transfuzje koncentratu krwinek płytkowych KKP. Obecność przeciwciał przeciwplateletowych i/lub brak reakcji na KKP stanowią wskazanie do zastosowania rVIIa.

Nieodłącznym elementem leczenia krwawień u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia jest odpowiednio prowadzona rehabilitacja.

Przedstawimy przypadek skutecznego zastosowania rFVIIa, wraz z terapią wspomagającą za pomocą lasera biostymulującego, w leczeniu krwawienia do mięśnia u pacjenta z TG, u którego transfuzje KKP były nieskuteczne.

OPIS PRZYPADKU

Niespełna 16-letni chłopiec choruje na TG od 7. miesiąca życia. Choroba rozpoczęła się wylewami podskórnymi. Z tego powodu wykonano morfologię krwi obwodowej oraz podstawowe badania oceniające układ krzepnięcia, takie jak: APTT, INR oraz poziom fibrynogenu. W badaniach tych nie stwierdzono odchyłań od normy. Po pobraniach krwi obserwowano przedłużone niewielkie krwawienie z miejsca wkłucia, ustępujące po ucisku stosowanym przez około godzinę po iniekcji.

Z podejrzeniem zaburzeń krzepnięcia chłopiec został skierowany do Poradni Skaz Krwotocznych. Przedmiotowo stwierdzano wtedy liczne wylewy podskórne na kończynach dolnych. W wykonanych badaniach dodatkowych ponownie stwierdzono prawidłowy poziom płytek krwi. Poziom czynników krzepnięcia VII, VIII, IX, XI, aktywność oraz antygen czynnika von Willebranda były w normie. Wobec utrzymywania się objawów skazy krwotocznej kontynuowano diagnostykę zaburzeń krzepnięcia, stwierdzając brak agregacji płytek krwi pod wpływem ADP.

Pozwoliło to na rozpoznanie TG, które zostało potwierdzone oceną ekspresji glikoprotein płytek metodą immunofluorescencyjną.

Wśród przyczyn późniejszych licznych hospitalizacji tego pacjenta dominowały krwawienia z nosa.

Łącznie z tego powodu chłopiec był hospitalizowany 6 razy. W leczeniu krwawień stosowano spongostan oraz KKP, uzyskując zatrzymanie krwawienia.

Ostatnia hospitalizacja w maju 2016 roku, w wieku 13 lat, spowodowana była upadkiem z roweru, w wyniku którego doszło do bardzo intensywnego wylewu do mięśnia czworogłowego uda prawego. Chłopiec został przekazany do Katedry i Kliniki Pediatrii Hematologii i Onkologii WUM z innego szpitala, gdzie obserwowano narastanie krwawienia pomimo stosowania transfuzji KKP. W badaniu przedmiotowym w momencie przyjęcia do Kliniki stwierdzono rozległy wylew do mięśnia czworogłowego uda prawego oraz zwiększenie jego obwodu o 15 cm w stosunku do uda lewego. Klinicznie poza wylewem podskórnym stwierdzano wybroczyny na skórze całego ciała.

Skóra nad miejscem wylewu była napięta. Stwierdzono ograniczenie ruchomości czynnej i biernej kończyny dolnej prawej oraz silne dolegliwości bólowe w badaniu palpacyjnym.

W leczeniu zastosowano bezwzględne leżenie, uniesienie kończyny, chłodzenie oraz okłady z sody.

Do leczenia włączono rVIIa w jednorazowej dawce 90 mcg/kg. Leczenie to kontynuowano przez 3 doby.

W pierwszej dobie podano 4 dawki, 90 mcg/kg w schemacie 3 dawki co 2 godziny i ostatnia 3 godziny po 3 dawce, a następnie w 2. i 3. dobie po 4 dawki, 90 mcg/kg co 6 godzin, co pozwoliło na opanowanie krwawienia.

Łącznie dziecko otrzymało 12 dawek rVIIa. Obwód kończyny przestał powiększać się, co uznano za opanowanie krwawienia.

W 13. dobie hospitalizacji w badaniu przedmiotowym wciąż wyczuwalna była bolesna zmiana w okolicy urazu. Badaniem USG w obrębie głowy przyśrodkowej m. czworogłowego uda stwierdzono obszar hipoechogeniczny o wym. ok. 27 x 10 x 59 mm, odpowiadający krwiakowi. Od 14. doby po urazie rozpoczęto rehabilitację. Z zakresu fizykoterapii stosowano zabiegi laseroterapii wykonywane codziennie (jeden zabieg dziennie) laserem biostymulującym, generującym wiązki monochromatycznego światła o długości fali 635 nm, moc lasera wynosiła 10 mW.

Przed zabiegiem skórę oczyszczono środkiem myjącym i osuszono. Zabiegi wykonywano techniką kontaktową, w której utrzymywany jest stały kontakt sondy zabiegowej z naświetlaną tkanką.

Do zabiegów wykorzystano sondę prysznicową o powierzchni 16 cm². Stosowano emisję ciągłą światła o długości fali 635 nm. Dawka wynosiła 2 J/cm². Podczas zabiegu oczy chłopca chronione były okularami ochronnymi do zabiegów laseroterapeutycznych. Łącznie wykonano 8 zabiegów laseroterapii, uzyskując poprawę stanu klinicznego pod postacią zmniejszenia dolegliwości bólowych, które obserwowano już po pierwszym zabiegu, a także stopniowe zwiększenie ruchomości czynnej i biernej kończyny. W badaniu USG miejsca urazu, wykonanym w 17. dobie hospitalizacji i w 3. dobie laseroterapii, stwierdzono znaczną regresję krwiaka w obrębie głowy przyśrodkowej m. czworogłowego uda (18 x 2 x 35 mm). Początkowo rehabilitację wykonywano w osłonie czynnika rVIIa w jednej dawce przed rozpoczęciem ćwiczeń. Łącznie, w trakcie rehabilitacji chłopiec otrzymał 6 dodatkowych dawek rVIIa.

W czasie wykonywania dalszych zabiegów laseroterapii średnia redukcja obwodu kończyny wynosiła 1 cm dziennie. Nie obserwowano przy tym żadnych objawów ubocznych.

OMÓWIENIE

Trombastenia Glanzmanna to rzadka wrodzona choroba płytek dziedziczająca się w sposób autosomalny recesywny (3). Choć brakuje dokładnych danych na temat częstości jej występowania, potwierdzono, że jest ona znacznie częstsza w rejonach, gdzie dopuszczalne jest zawieranie małżeństw między osobami spokrewnionymi (4).

Według danych Instytutu Hematologii w Warszawie z 2016 roku w Polsce zarejestrowanych jest 17 pacjentów z TG.

Objawy tej choroby to przede wszystkim skaza krwotoczna, która może mieć przebieg umiarkowany albo ciężki. Obserwowana jest ona u pacjentów najczęściej już przed 5. rokiem życia. Wśród bardzo wielu objawów trombastenii Glanzmanna najczęstsze są krwawienia z nosa. Nasilenie objawów trombastenii zmniejsza się z wiekiem pacjenta, choć u części z nich krwawienia utrzymują się przez całe życie (1, 2).

W przypadku krwawień łagodnych i umiarkowanych w leczeniu stosuje się leki antyfibrynolityczne, a także miejscową hemostazę (5).

Ciężkie zagrażające życiu krwawienia leczone są za pomocą transfuzji koncentratu krwinek płytkowych (KKP), choć

ich ilość staramy się ograniczyć, gdyż częste transfuzje KKP zwiększają ryzyko immunizacji, a tym samym mogą prowadzić do oporności na leczenie (5, 8).

U pacjentów, u których wykryte są przeciwciała przeciw płytkowe, a także u chorych z brakiem reakcji na przetaczanie KKP, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, wskazane jest zastosowanie rekombinowanego czynnika rVIIa (rVIIa) (6).

Aktualnym wskazaniem do zastosowania rVIIa w krwawieniach u osób z trombastenią Glanzmanna jest stwierdzenie obecności przeciwciał anti- α IIb β 3 i/lub HLA lub brak reakcji na KKP. U pacjentów tych zaleca się podawanie rVIIa w dawce 90 μ g/kg dożylnie, co 2 godziny, najczęściej 3 dawek lub kontynuowanie leczenia do momentu zatrzymania krwawienia (7). Skuteczność i bezpieczeństwo rVIIa w dawce 90 μ g/kg zostało potwierdzone u pacjentów z TG zarówno w populacji dorosłych, jak i u dzieci (8).

Rajpurkar i wsp. na podstawie analizy dwóch dużych badań oraz 40 opisów przypadków zastosowania rVIIa u pacjentów z TG przedstawili średnią dawkę rVIIa równą 90 μ g/kg jako skuteczną i bezpieczną w leczeniu krwawień oraz jako zabezpieczenie zabiegów operacyjnych lub procedur stomatologicznych (8).

Według Alamelu i Liesner w leczeniu dużych krwawień u pacjentów z TG skuteczne jest także zastosowanie desmopresyny (DDAVP) jako leczenia uzupełniającego (9).

Wskazania do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku są ograniczone do pacjentów z nawracającymi i trudnymi do opanowania intensywnymi krwawieniami (10).

Samo opanowanie krwawienia to tylko jeden z elementów leczenia pacjentów z TG. Bardzo ważne jest poprawienie ukrwienia obwodowego, mikrokrążenia krwi, wzrost czynności i pobudliwości włókien nerwowych, a także pobudzenie angiogenezy w miejscu wylewu. To do tych celów wykorzystuje się biostymulację z wykorzystaniem promieniowania laserowego. Metoda ta znajduje aktualnie coraz większe zastosowanie w medycynie.

Dawkę promieniowania ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta. Obok licznych wskazań do zastosowania terapii laserem wymieniane są urazy tkanek miękkich. W tym przypadku wykorzystuje się działanie przeciwbólowe, regeneracyjne, a także poprawiające obwodowe krążenie krwi, w tym przyspieszenie wchłaniania krwiaków (11).

Tak też było w przypadku opisanego przez nas pacjenta, u którego zastosowanie laseroterapii po urazie i krwawieniu do mięśnia przyczyniło się do szybkiego powrotu do zdrowia. Zabiegi te były w pełni bezpieczne, co pozwoliło na wysunięcie wniosku, że laser biostymulujący jest sposobem zwiększającym skuteczność leczenia krwawień domięśniowych, poprzez przyspieszenie regresji zmian, tak jak rekombinowany czynnik VIIa w leczeniu krwawień u pacjentów z trombastenią Glanzmanna.



Ryc. 1. Wylew do mięśnia czworogłowego uda prawego (14. doba hospitalizacji, przed rozpoczęciem laseroterapii)



Ryc. 2. Efekt leczenia po 22 dobach hospitalizacji (8. doba laseroterapii)

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Piśmiennictwo

1. Nurden AT: Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 10.
2. George JN, Caen JP, Nurden AT: Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood* 1990; 75: 1383-1395.
3. Perutelli P, Mori PG: Biochemical and molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia. *Haematologica* 1992; 77: 421-426.
4. Fiore M, Nurden AT, Nurden P, Seligsohn U: Clinical utility gene card for: Glanzmann thrombasthenia. *Err J Hum Genet* 2012; 20: 1102.
5. Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M et al.: Principles of inherited platelet function disorders management. *Acta Haematologica Polonica* 2009; 40(3): 731-752.

Adres do korespondencji

*Barbara Choińska
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii
i Onkologii Dziecięcej UCKDSK
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa
barbara.choinska@spdsk.edu.pl

6. Markis M, Conlon C, Watson H: Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9: 541-546.
7. Novo seven RT (package insert). Bagsvaerd, Denmark: NovoNordisk A/S; 2015.
8. Rajpurkar M, Chitlur M, Recht M: Use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia: a review of the literature. *Haemophilia* 2014; 20(4): 464-471.
9. Alamelu J, Liesner R: Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Hematol* 2010; 149: 813-823.
10. McColl MD, Gibson BE: Sibling allogeneic bone marrow transplantation in a patient with type I Glanzmann's thrombasthenia. *Br J Hematol* 1997; 99: 58-60.
11. Sieroń A, Pasek J, Mucha R: Lasery w medycynie i rehabilitacji. *Rehabilitacja w praktyce* 2006; 2: 26-30.

nadesłano: 8.01.2019

zaakceptowano do druku: 29.01.2019