

*MAREK W. KARWACKI, ANNA ADAMOWICZ-SALACH, MICHAŁ MATYSIAK, ALEKSANDRA PANKIEWICZ

Nocna napadowa hemoglobinuria u dzieci jako przykład rzadkich schorzeń ukrywających się pod różnymi maskami rozpoznań klinicznych. Dylematy kliniczne, etyczne i społeczne rozpoznawania chorób ultrarazadkich na kanwie przypadku

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children as a perfect example of rare disease hidden behind a mask of different clinical entities. Clinical, ethical and societal dilemma concerning diagnosis of ultrarare disorders based on case presentation

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

Summary

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an extremely rare disease in children resulted from clonal hematopoietic stem cell proliferation triggered by acquired somatic mutation of the *PIGA* gene. As a consequence, a deficiency of surface proteins, e.g. responsible for protection of the untouched myeloid progenitor cells from the complement aggression, is observed. It is characterized by intra and extravascular hemolysis, various degrees of bone marrow failure and a tendency to thrombophilia with multifocal thrombosis, especially affecting visceral circulation. The aim of the case description concerning a 16 years old boy with more than 4 years delay in proper diagnosis resulted from the abdominal mask of PNH, is to draw the attention of pediatrician to identifiable diagnostic problems, when the one has had to face with rare diseases. Many, even well-known and described disorders in adults had an unexpected course in children with significant differences resulting in various clinical masks leading to misdiagnosis. Overlapping symptomatology between popular and unique disorders of childhood may be responsible for misdiagnosis as well, what demand the specific clinical awareness and response. The other, but no less important aspect of presented case report, describing such a unique disease of childhood treated with one of the most expensive therapy in the world, is important question of the ethical and socio-economic borders of modern medical therapies. All the aspect of clinical and ethical problems comprises the subject of this publication.

Keywords

paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, diagnostic dilemmas

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* – PNH) to niezłśliwa klonalna choroba komórki macierzystej szpiku (KMS) wywołana zależną od mutacji somatycznych nieprawidłową syntezą białek połączonych z błoną komórkową za pomocą tzw. kotwicy glikozylfosfatydyloinozitolowej (GPI) (1-8). Białka kotwicy GPI fizjologicznie regulują m.in. procesy adhezji i zatrzymywania

komórek krwiotwórczych w szpiku, ale także pełnią funkcję inhibitorów dopełniacza (6). Najczęściej choroba powstaje wskutek mutacji somatycznej genu *PIG-A* (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*; locus X22 na chromosomie X), kodującego enzym pierwszego etapu syntezy GPI (1-8). Obecnie znane są także mutacje innych genów odpowiedzialnych za syntezę kolejnych, przynajmniej 10 etapów powstawania

kotwicy, powodujące kliniczne objawy PNH (1-8). Opisano homogenne, ale także heterogenne pod względem mutacji klony KMS, a przy tym obserwuje się naturalną propagację i ułatwienie immunologiczne rozwoju klonalnego rozrostu komórek zmutowanych w stosunku do prawidłowych (1-8). Poza PNH, obecność klonu komórek GPI-ujemnych obserwuje się również u 50-60% dorosłych pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oraz u 15-20% dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (1, 5, 7); epidemiologia takich zespołów u dzieci nie jest znana (8). Z tego powodu, w zależności od tego, czy klinicznie dominuje niedokrwistość hemolityczna, czy zahamowanie hematopoezy, wyróżniamy obecnie postać klasyczną PNH oraz postaci towarzyszące innym chorobom (tab. 1). Klasyczna postać PNH występuje w każdym wieku, choć najczęściej u młodych osób dorosłych i wyjątkowo u dzieci. Częstość choroby w populacji ogólnej szacuje się na 1,3/mln osób/rok (1-8).

Nabyta, niedziedzicząca się mutacja powoduje brak lub przynajmniej znaczące zmniejszenie ekspresji białek regulujących aktywność dopełniacza, którymi są m.in. antygeny różnicowania komórkowego CD55 (ang. *membrane inhibitor of reactive lysis* – MIRL) i CD59 (ang. *decay accelerating factor* – DAF), występujące na powierzchni wszystkich komórek linii mieloidalnej szpiku: prekursorów i dojrzałych erytrocytów, monocytów i granulocytów oraz płytek krwi (1-8). Konsekwencją zaburzonej ekspresji CD59 jest spontaniczna i niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza na drodze alternatywnej, z powstaniem typowego końcowego kompleksu atakującego błonę komórkową (ang. *membrane attack complex* – MAC), składającego się z aktywowanej enzymatycznie składowej C5b i dołączających się już spontanicznie C6, C7, C8 i polimerycznego C9. Kompleks ten prowadzi do lizy atakowanych komórek, a w PNH – do hemolizy wewnątrznaczyniowej ułomnych krwinek czerwonych. Z kolei brak CD55 ułatwia opsonizację erytrocytów przez fragmenty dopełniacza, głównie C3b. Takie erytrocyty aktywują układ siateczkowo-śródbłonkowy (zwłaszcza śledziony), co prowadzi do hemolizy zewnątrznaczyniowej.

Ten drugi proces maskowany jest przez dominującą hemolizę wewnątrznaczyniową (1-8).

Uszkodzenie płytek krwi powoduje, że PNH stanowi także jedną z najgroźniejszych chorób prozakrzepowych (1-8). Wielokierunkowa aktywacja i nadaktywność dopełniacza przy współdziałaniu ułomnych granulocytów i monocytów prowadzi u pacjentów z PNH do stymulacji procesów zapalnych z dyscytokinemią i przewagą cytokin prozapalnych (zwłaszcza IL-6, IL-8, TNF- α) oraz znacznego zmniejszenia stężenia tlenu azotu (NO). Fizjologicznie wywiera on działanie antyagregacyjne w stosunku do płytek krwi oraz odpowiada za relaksację mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Co więcej, niektóre białka kotwicy GPI fizjologicznie występujące na trombocytach regulują także procesy fibrynolizy. Wraz z innymi nieznanymi jeszcze czynnikami opisane zjawiska odpowiadają za predyspozycję do zakrzepicy u pacjentów z PNH, pomimo stale obserwowanej w tej chorobie trombocytopenii. Ryzyko występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych i zgonu pacjenta rośnie wraz ze wzrostem odsetka komórek klonu PNH.

Opisany mechanizm choroby ma wpływ na objawy kliniczne (1-8). U pacjentów dominują objawy (tab. 1):

- pełnoobjawowej hemolizy mieszanej (jednak z przewagą wewnątrznaczyniowej), z ciężką niedokrwistością wymagającą przetaczania koncentratów krwinek czerwonych oraz hiperbilirubinemią i hemoglobinurią,
- trombofilii obserwowanej u ok. 40% pacjentów w chwili rozpoznania, zwłaszcza dotyczącej krążenia trzewnego (przyczyny takiej swoistej preferencji do wykrzepiania w krążeniu trzewnym nie są znane), z najczęstszą zakrzepicą żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego powikłany marskością wątroby), a w drugiej kolejności – zakrzepicą żył wrotnej, krezkowej oraz żył mózgowych i skórnych; epizody zakrzepowo-zatorowe w pozostałych naczyniach organizmu występują znacznie rzadziej,
- pancytopenii oraz zaburzeń w morfologii i rozmazie zarówno krwi obwodowej, jak i szpiku kostnego, zależnych od postaci PNH,

Tab. 1. Postaci kliniczne nocnej napadowej hemoglobinurii według International PNH Interest Group (1-8)

Postać	Hemoliza wewnątrznaczyniowa*	Szpik kostny	Odsetek klonu PNH**
Klasyczna	Znaczna: duże stężenia LDH (2-10-krotność normy) w okresach napadowych, czasem epizody hemoglobinurii	Prawidłowy lub bogatokomórkowy z hiperplazją linii erytroidalnej	Duży (> 50%)
Klon PNH towarzyszący niewydolności szpiku	Łagodna: często z minimalnie podwyższoną wartością LDH (ok. 1,5 × normy)	Zespół niewydolności KKS: AA, MDS-RA, RCMD i inne	Umiarkowany (25-50%)
Subkliniczna	Brak cech klinicznych i biochemicznych PNH		Mały (< 25%; najczęściej < 1%)

*na podstawie makroskopowej oceny hemoglobinurii oraz biochemicznych markerów hemolizy (bardzo dużego stężenia LDH, dużego stężenia bilirubiny pośredniej i bardzo małego lub niewykrywalnego stężenia haptoglobiny w surowicy oraz dużej liczby retikulocytów)

**odsetek granulocytów GPI(-) oceniony metodą cytometrii przepływowej

LDH – dehydrogenaza mleczanowa; AA – niedokrwistość aplastyczna; MDS-RA (ang. *myelodysplastic syndrome – refractory anemia*) – zespół mielodysplastyczny – niedokrwistość oporna na leczenie; RCMD (ang. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją

- różnorodnych zaburzeń narządowych związanych z zaburzoną relaksacją ich mięśni gładkich, objawiające się szczególnie często bólami brzucha (57%), dysfagią (41%) czy zaburzeniami erekcji (47%) (1, 3, 5),
- nadciśnienia płucnego w wyniku przetrwałego skurczu naczyń w łożysku płucnym i zaburzeń relaksacji mięśni gładkich spowodowanej zmniejszonym stężeniem NO,
- przewlekłej choroby nerek (sześciokrotnie większe ryzyko niż w populacji ogólnej) stanowiącej powikłanie uszkodzenia kanalików nerkowych wskutek mikrozakrzepów w krążeniu włosniczkowym i wykrzepiania w żyłach nerkowych oraz związanej z bepośrednią toksycznością wolnej hemoglobiny, cząsteczki hemu i ostatecznie, także toksycznej postaci żelaza uwolnionego z erytrocytów, ale także zależnej od złogów hemosyderyny odkładającej się w kanalikach nerkowych.

Wprowadzenie do diagnostyki PNH techniki cytofluorometrii przepływowej umożliwiło nie tylko ilościową ocenę niedoboru inhibitorów dopełniacza i innych białek związanych z kotwicą GPI, ale zweryfikowało wcześniejsze poglądy na przebieg i symptomatologię PNH (1, 2). W badaniu tym określa się zarówno odsetek komórek z defektem kotwicy GPI, jak i analizuje stopień niedoboru tych białek na poszczególnych komórkach mielopoety. W ten sposób wyróżnia się komórki z całkowitym (typ III) lub częściowym (typ II) brakiem badanych białek. Dzięki tej technice badawczej współcześnie do lamusa powinna przejść nazwa choroby, bowiem hemoliza w PNH jest nie tylko napadowa, ale także przewlekła i może występować nie tylko w nocy, a hemoglobinuria objawia się raczej okresowo i nie u wszystkich pacjentów. Do tego, wskutek niewydolności KMS stanowiącej istotę PNH i różnego stopnia aplazji szpiku, poza niedokrwistością u pacjentów stale obserwuje się współistniejącą obwodową granulocytopenię, małopłytkowość lub pancytopenię, które dawniej nie były związane z PNH (1-8).

Znajomość patomechanizmu PNH umożliwiła wyprodukowanie i wprowadzenie do leczenia rekombinowanego i humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko składowej C5 dopełniacza (9-11). Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals) uniemożliwia rozpad C5 i tworzenie cząstki C5b zapoczątkowującej niespecyficzną już reakcję polimeryzacji i tworzenia MAC, hamując w ten sposób aktywację dopełniacza drogą alternatywną (9). Wprowadzenie tego leku spowodowało prawdziwy przełom

w leczeniu klasycznej postaci PNH (tab. 2), bowiem w ten sposób udało się opanować nie tylko dominujące objawy i powikłania hemolizy wewnątrznaczyniowej, ale przede wszystkim trombofilii, stanowiącej śmiertelne zagrożenie dla chorych (9-11). Wcześniej stosowane leczenie przeciwzakrzepowe i sterydoterapia, a nawet leczenie małymi dawkami androgenów (najskuteczniejsze) były i pozostają metodami dyskusyjnymi (1-8). Leczenie wyłącznie objawowe nie jest skuteczne i może prowadzić do wielu znanych powikłań, a zwłaszcza wtórnej, poprzetoczeniowej hemochromatozy lub krwotoków przy leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z małopłytkowością typową dla klasycznej postaci PNH (1-8). Pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem zgonu kwalifikowani byli w przeszłości do zabiegów allogenicznego przeszczepiania KKM, obarczonym jednak wyższym niż spodziewane ryzykiem zgonu wskutek powikłań procedury (12). Obecnie w badaniach klinicznych znajduje się kilka nowych przeciwciał monoklonalnych oraz innych, drobnocząsteczkowych lub białkowych substancji o właściwościach inhibitorów dopełniacza (13, 14).

Objawy nieklasycznej PNH, a zwłaszcza niedokrwistość i pancytopenia u chorych z pierwotną niewydolnością szpiku (np. w aplazji i zespołach mielodysplastycznych), wymagają odrębnego leczenia, bowiem eculizumab nie jest skuteczny w takich przypadkach (1-8).

Poniżej przedstawiamy przypadek znacznego odroczenia w czasie ostatecznego rozpoznania PNH u chłopca z bólami brzucha bezskutecznie diagnozowanego przez ponad 4 lata w różnych szpitalach. Napadowe bóle brzucha występują u ok. 1/3 pacjentów z PNH i związane są z wysokim ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych, a „maska brzuszna” choroby powoduje określone trudności diagnostyczne, znacząco opóźniające ostateczne rozpoznanie nie tylko w przypadku opisanego chłopca, ale także w różnych ośrodkach na całym świecie (15, 16). Tak rzadka choroba wieku dziecięcego podkreśla wagę procesu diagnostyki różnicowej, nawet wydawałoby się w sytuacjach jednoznacznych klinicznie, oraz konieczność włączania także niespotykanych rozpoznań do różnicowania nawet typowych dolegliwości, przebiegających jednak w odmienny od spodziewanego i zaskakujący sposób.

OPIS PRZYPADKU

Obecnie 16-letni chłopiec, od jesieni 2013 roku zaczął skarżyć się na pojawiające się nagle, napadowe, bardzo silne (VAS 6-9), skurczowe bóle brzucha, początkowo obejmujące

Tab. 2. Kryteria podejmowania decyzji o wprowadzeniu eculizumabu do terapii PNH według Luzzatto i wsp. (22)

Kryteria podejmowania decyzji o wprowadzeniu eculizumabu do terapii PNH
1. obecność przewlekłej hemolizy potwierdzonej klinicznie i biochemicznie, zwłaszcza poprzez wykazanie dużej retikulocytozy i dużej aktywności LDH oraz hemoglobinurii, wobec stwierdzenia dużego odsetka populacji erytrocytów GPI(-), wynoszącego $\geq 20\%$ stężenia hemoglobiny rzędu 10 g/dl albo mniej przez kilka miesięcy obserwacji chorego z klasyczną PNH
2. wyraźne pogłębienie się niedokrwistości wraz z pojawieniem się hemoglobinurii częściej niż raz w roku
3. objawy wewnątrznaczyniowej hemolizy i powikłań przewlekłego stanu zapalnego oraz trombofilii (ból brzucha, dysfagia, zaburzenia erekcji), które znacząco pogarszają jakość życia chorych
4. wola pacjenta do poddania się regularnym, dożylnym wlewoom leku dokładnie co 2 tygodnie (± 1 dzień)

Według autorów kryteria 1 oraz 5 muszą zostać spełnione bezwzględnie; pozostałe można traktować jako fakultatywne.

mujące całą jamę brzuszną, jednak z czasem trwania szybko lokalizujące się w nadbrzuszu, trwające maksymalnie do kilku dni. Wcześniej chłopiec rozwijał się i dojrzewał prawidłowo, zarówno fizycznie, jak i psychoruchowo, nie chorował, nie stwierdzano objawów mogących wskazywać na choroby atopowe lub inne schorzenia przewlekłe. Obserwowany jest przez ortopedę i rehabilitowany z powodu szewskiej klatki piersiowej o niewielkim stopniu deformacji. Wywiad rodzinny nie wniósł nic do anamnezy. Dolegliwości nie miały żadnego związku z dietą, jej błędami, wysiłkiem, stylem życia, znaczącymi zakażeniami, w tym przewodu pokarmowego; czasami występowały w trakcie nieżyty górnych dróg oddechowych lub bezpośrednio po nim. Napady takie charakteryzowały się niezwykłą sezonowością i występowały tylko na wiosnę i jesienią. W pozostałym okresie oraz pomiędzy epizodami napadów pacjent pozostawał w pełni zdrowia i sił, bez niepokojących objawów, męczliwości, ospałości, zaburzeń skupienia uwagi, trudności w nauce, zmiany sposobu życia wywołanego dolegliwościami. Początkowo występowały 1-2 epizody w sezonie, później ich liczba wzrosła do 3-5. Fizykalnie poza bólem brzucha z odczynem otrzewnowym (wybitna tkliwość), wymuszoną pozycją ciała, niechęcią i niemożnością podejmowania jakiegokolwiek aktywności, nie stwierdzano innych odchyień, a w szczególności oporów w jamie brzusznej czy hepatosplenomegalii, bledkości oraz żółtaczki. Podwyższone stężenie bilirubiny podczas napadu zaczęło pojawiać się od 2016 roku. Czasami stwierdzano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny, ale nie badano LDH i liczby retikulocytów.

W pierwszych dwóch latach trafiał na SOR różnych szpitali rejonowych, gdzie po wykluczeniu ostrego zapalenia wyrostka i innych zakażeń jelitowych, kolki żółciowej i nerkowej udzielano mu objawowej pomocy doraźnej. Pierwsza hospitalizacja (szpital powiatowy) miała miejsce w marcu 2016 roku, kiedy wykluczono podejrzenie zapalenia pęcherzyka i dróg żółciowych, a druga w październiku tego samego roku. Na podstawie gastrokopii wykluczono chorobę wrzodową, ale wysunięto podejrzenie nieswoistego procesu zapalnego z nadżerkami w żołądku. Chłopiec otrzymywał leczenie objawowe tak jak dla choroby wrzodowej. Ze względu na nieskuteczność takiej terapii, zwiększenie częstości napadów i niejasne podłoże dolegliwości został przekazany do ośrodka gastroenterologii dziecięcej III stopnia referencyjności.

Podczas 9 pobytów na oddziale gastrologicznym (diagnostyczne hospitalizacje planowane oraz w trybie nagłym, spowodowane napadem dolegliwości) wykonano liczne badania dodatkowe, w tym:

- wielokrotnie powtarzane USG jamy brzusznej, w którym albo nie wykazywano zmian, albo stwierdzano okresowo pogrubienie ściany jelita cienkiego o zmiennej lokalizacji,
- gastrofiberoskopię i kolonoskopię (11.2016, 04.2017), w których nie uwidoczniło zmian,
- endoskopię kapsułkową (05.2017 i 11.2017): w pierwszym badaniu nie uwidoczniło żadnych zmian, za to w drugim stwierdzono owrzodzenie na niezmiennionej błonie śluzowej w początkowym odcinku jelita cienkiego,

- scyntyografię w kierunku uchyłka Meckela (03.2017), która wykluczyła chorobę,
- TK jamy brzusznej (03.2017), gdzie potwierdzono „zmiany zapalne” w jelicie czczym,
- MRI z enterografią (11.2016, 10.2017), przy czym pierwsze badanie opisane było jako prawidłowe, natomiast w drugim stwierdzono odkładanie w nerkach produktów rozpadu hemoglobiny.

Chory był konsultowany także przez reumatologa, który nie stwierdził wskazań do poszerzenia diagnostyki w kierunku chorób tkanki łącznej, w tym SLE. Odbyły się także konsultacje nefrologiczne. Obserwowano podwyższone wartości wykładników stanu zapalnego, próba na krew utajoną w kale była okresowo dodatnia, jednak stężenie kalprotektyny w granicach normy. W trakcie nasilonych objawów bólowych pacjent niekiedy otrzymywał antybiotyki i metronidazol. Nie ma jednak pewności, czy objawy ustępowały pod wpływem leczenia, czy też samoistnie.

To właśnie ostatni wynik MRI oraz konsultacja nefrologiczna spowodowały zwrócenie uwagi na występującą podczas napadów niedokrwistość (i wielokrotnie wcześniej stwierdzaną hiperbilirubinemię o niejasnej etiologii – sugerowano zespół Gilberta), wcześniej traktowaną jako odczynową i towarzyszącą chorobie zapalnej (sugerowano chorobę Leśniowskiego-Crohna jako przyczynę dolegliwości), zwłaszcza że stwierdzano także sideropenię (wiązaną z potencjalnymi podkrwianiami ze zmian zapalnych w jelicie). Jesienią 2017 roku chłopiec wymagał już dwukrotnie uzupełniającej transfuzji krwinek czerwonych, a częstość napadów uległa znacznemu nasileniu (odstępy kilku-kilkunastodniowe). Wobec powyższego zorganizowano konsultację hematologiczną. W wykonanych wtedy badaniach dodatkowych z krwi (i anamnestycznie) potwierdzono okresowe występowanie niedokrwistości średniego stopnia (a ostatnio także głębokiej), ze znaczną retikulocytozą, towarzyszącym zmniejszeniem liczby płytek krwi, jednak nigdy poniżej 80 tys./ml (i tylko w okresach napadowych!), bez zaburzeń w zakresie krwinek białych. W badaniach biochemicznych zwracały uwagę: hiperbilirubinemia wolna, podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP, OB), duże stężenie LDH (kilka tysięcy). Ze względów organizacyjnych nie można było oznaczyć hemoglobinurii, jednak zwrócono uwagę (wywiad) na koincydencję pojawiania się bardzo ciemnej barwy moczu z napadami bólów brzucha, przy braku podwyższenia urobilinogenu w moczu. W listopadzie 2017 roku wykonano u chłopca biopsję szpiku, gdzie stwierdzono pobudzenie układu czerwono krwinkowego z nieco stłumionym układem granulocytarnym. Pozostałe układy nie wykazywały większych odchyień od normy.

Rozpatrując jako najbardziej prawdopodobną wewnątrzprzynajmniej niedokrwistość immunohemolityczną z przeciwciałami zimnymi, prawdopodobnie towarzyszącą chorobie z autoagresji uznawanej jednak jako podłoże obserwowanych zaburzeń, w grudniu 2017 roku przeniesiono chłopca do naszej Kliniki i rozpoczęto szeroko zakrojoną diagnostykę hematologiczną. W okresie od 29.11.2017 do 17.01.2018 roku w leczeniu stosowano typową sterydoterapię ogólnoustrojową z miernym skutkiem. Uzyskano co prawda poprawę stanu ogólnego i parametrów krwi w okre-

sach zaostrzeń, ale nie zapobiegało to kolejnym napadom hemolizy z bardzo silnymi bólami brzucha. To właśnie taka sekwencja i konstelacja dolegliwości, przy małopłytkowości dołączającej się do objawów hemolizy, i bardzo duże stężenia LDH oraz intensywnie ciemny moczu w okresach napadów (wielokrotnie obserwowany w naszej Klinice przy zaostrzeniu) stanowiły podstawę podejrzenia nocnej napadowej hemoglobinurii. Potwierdzenie (badania w IHiT) zaburzenia ekspresji białek kotwicy GPI (klonu PNH) w 93,8% granulocytów obojętnochłonnych typu III (całkowity brak GPI) oraz 82,55% erytrocytów stanowiło podstawę ostatecznego rozpoznania.

Możliwość rozpoczęcia najskuteczniejszego obecnie leczenia ekulizumabem, jaka pojawiła się w kwietniu 2018 roku w związku z wprowadzeniem programu terapeutycznego B.96 oraz darowizna od producenta leku, zapewniająca bezpłatne podawanie przeciwciała monoklonalnego w fazie indukcyjnej, umożliwiły zaplanowanie terapii. W okresie od połowy stycznia 2018 roku, kiedy ustalono ostateczne rozpoznanie, a marcem 2018 roku, gdy rozpoczęto leczenie, chłopiec został zaszczepiony przeciwko bakteriom otoczkowym (pneumokokom, meningokokom grup serologicznych A, C, Y, W135 i B oraz *Haemophilus influenzae* typu B). Szczepienia stanowią warunek niezbędny i konieczny rozpoczęcia terapii ekulizumabem, zważywszy na działanie leku – praktycznie pozbawienie pacjenta ważnej części układu odpornościowego, jaką zapewniają dopełniacz i jego wielokierunkowe oddziaływanie. Co ciekawe, za każdym razem podczas szczepienia dochodziło do kolejnego pełnoobjawowego przełomu hemolitycznego z wykrzepianiem w ścianie jelit (potwierdzone w angio-TK oraz wielokrotnie w USG). W przeciwieństwie do tego dawka przypominająca szczepionki podana podczas terapii ekulizumabem nie spowodowała już żadnej reakcji ustroju.

W marcu 2018 roku rozpoczęto leczenie ekulizumabem. Najpierw przez miesiąc podczas indukcji remisji chłopiec otrzymał 4 dawki leku w odstępach tygodniowych (lek pochodzący z darowizny producenta leku), a później rozpoczęto regularne leczenie podtrzymujące remisję, polegające na dokładnym co dwutygodniowym wlewie przeciwciała monoklonalnego. Remisję kliniczną uzyskano już po podaniu drugiej, a biochemiczną (normalizacja LDH) po trzeciej dawce leku. Od tamtej pory nie obserwowano napadów bóli brzucha ani objawowej hemolizy, a także klinicznych i ocenianych w badaniach obrazowych objawów wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W chwili pisania tego artykułu mija rok od rozpoczęcia terapii. Do tej pory nie obserwowaliśmy powikłań klinicznych i biochemicznych terapii. Badania obrazowe nie wykazują odchyłań. Ani kontrolne badanie szpiku po 6 miesiącach leczenia, ani odsetek granulocytów III typu praktycznie nie uległy zmianie (niewielkie zwiększenie do 98%), czego się spodziewano i co wynika z charakterystyki choroby i leczenia ekulizumabem. Wyniki badań biochemicznych, a zwłaszcza LDH, pozostają w normie poza utrzymującą się niewielką hiperbilirubinemią (hemoliza pozanaczyniowa niekontrolowana przez ekulizumab), a w morfologii utrzymuje się mierna pancytopeniami, stale na podobnym poziomie. Podczas leczenia nie doszło do wystąpienia żadnych cięż-

kich zakażeń, a zwłaszcza oportunistycznych, klinicznie nie stwierdzono także w ogóle nasilenia częstości jakichkolwiek zakażeń, w tym wirusowych. Zgodnie z ChPL oraz zaleceniami różnych towarzystw naukowych chory nie wymaga profilaktycznego leczenia przeciwwązkowego, natomiast jest świadom zagrożeń zakażeniami, w tym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i posocznicy, oraz posiada kartę pacjenta leczonego, zgodnie w którą wymaga wzmożonej uwagi i obserwacji lekarskiej oraz szybkiego wkraczania z leczeniem antybiotykami o szerokim spektrum w razie wystąpienia jakiegokolwiek infekcji. *Notabene*, podczas terapii jeden raz był hospitalizowany profilaktycznie z powodu infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych. Nie doszło wtedy do klinicznie jawnego zaostrzenia objawów PNH, jednak obserwowaliśmy krótkotrwałe, przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny i LDH, bez innych następstw.

DYSKUSJA

Obecna prezentacja przypadku nie ma na celu zaprezentowania „ciekawostki medycznej”, choć tak rzadka choroba i terapia lekiem stworzonym „na zamówienie” (i to jednym z najdroższych obecnie na świecie) w pełni by na to zasługiwała. Przedstawiamy ją dla opisu trudności diagnostycznych wynikających z niespecyficznych objawów choroby ultraradkiej oraz powodów opóźnienia rzeczywistego rozpoznania PNH u chłopca, spowodowanego „maską brzuszna” tuszującą objawy choroby hematologicznej. Jednak nie jest to cel główny. Jej rzeczywistym zamiarem jest zwrócenie uwagi czytelników na podstawowy problem integralnie związany z pediatrią jako specjalnością medyczną.

Poza powszechnie występującymi u dzieci chorobami zakaźnymi, stwarzającymi problemy epidemiczne i terapeutyczne, ale w mniejszym stopniu diagnostyczne, domeną pediatrii jest leczenie chorób rzadkich. Bo nawet doskonale znane choroby cywilizacyjne, rozpoznawane powszechnie na podstawie stworzonych dla nich algorytmów opartych na dowodach naukowych, jak nowotwory, cukrzyca typu 1 czy nadciśnienie, jeżeli występują u dzieci, to najczęściej spełniają kryteria definicji chorób rzadkich. Choroby rzadkie to choroby zagrażające życiu lub powodujące przewlekłą niepełnosprawność, występujące z częstością 1:2 tys. osób lub rzadziej. Choroby występujące z częstością 1:50 tys. lub mniejszą to choroby ultraradkie. Wiele ze schorzeń rzadkich nie jest nawet znanych lekarzom osób dorosłych, bowiem chore dzieci nie dożywają tego wieku. Dlatego lekarz pediatra w diagnostyce różnicowej zawsze musi brać pod uwagę choroby występujące niezwykle rzadko. W poszukiwaniach ostatecznego rozpoznania nie może ograniczać się do najczęstszych diagnoz, zwłaszcza z kręgu własnej specjalności, nawet jeżeli dominujące objawy wydają się jednoznacznie zawężać krąg poszukiwań. Co więcej, nawet po ustaleniu rozpoznania, w pediatrii należy zachować tzw. czujność diagnostyczną i weryfikować dotychczasowe postępowanie wtedy, kiedy obserwowane objawy przestają pasować do podstawionej diagnozy lub np. powikłania leczenia są na tyle odmienne od spodziewanych, że zmuszają do zmiany wcześniejszych ustaleń.

Opisywany przebieg choroby najlepiej tego dowodzi. Ponad 4-letnia diagnostyka prowadzona była w oparciu o dominujące objawy jelitowe przez lekarzy gastroenterologów. I nie chodzi o wskazanie, że popełnili lub nie popełnili błędu w swoim rozumowaniu, ale o przedstawienie skomplikowania procesu rozpoznawania chorób wieku dziecięcego. Oczywiście, że ostatni lekarz jest najmądrzejszy, bowiem otrzymuje pacjenta z ustalonym już rozpoznaniem. Jednak należy zwrócić uwagę, że skupienie myślenia diagnostycznego wokół dominującego problemu klinicznego może powodować opóźnienie w prawidłowej diagnostyce. W tym miejscu należy oddać honor lekarzom gastroenterologom, bowiem w szeroko zakrojonych i nieustających poszukiwaniach przyczyn objawów dręczących chorego, zwracali uwagę na kolejno pojawiające się dolegliwości, stanowiące jednocześnie odstępstwo od przyjętych założeń. To właśnie powiązanie napadowych bólów brzucha z narastającą, a później napadową niedokrwistością z żółtaczką i bardzo dużym stężeniem LDH oraz bezwzględną retykulocytozą stanowiło wskazanie do zasięgnięcia porady hematologa dziecięcego.

Jednak nawet na tym etapie diagnostyki, upierając się przy klinicznie uzasadnionych podejrzeniach i nietypowym przebiegu dolegliwości, łatwo można byłoby przyjąć, że objawy niedokrwistości hemolitycznej mogą stanowić dopełnienie obrazu choroby z autoagresji, jaką wydawała się być wstępnie rozpoznawana choroba Leśniowskiego-Crohna. Koronnym dowodem na tocząca się hemolizę wewnątrznaczyniową był brak powiększenia śledziona oraz złogi wolnej hemoglobiny odkładające się w obrębie kanałików nerkowych. Zdziwienie budziło natomiast występowanie wyraźnie cyklicznych, silnych bólów brzucha (8-9 pkt w skali VAS), pomimo niepotwierdzenia nieswoistych zapalnych chorób jelit (IBD), celiakii, choroby wrzodowej czy chorób dróg żółciowych oraz innych gastrologicznych lub jelitowych przyczyn takich dolegliwości. Zwracał także uwagę niejasny naciek ściany jelit wykazany w badaniach USG oraz naczyniowych (angio-TK i angio-MR), występujący praktycznie wyłącznie podczas napadów bólowych, a później ustępujący. Dopiero konieczność przetaczenia preparatów krwinek czerwonych skłoniła do konsultacji hematologa. A przecież z punktu widzenia gastroenterologa, który uparcie łączyłby występujące objawy nie z chorobą szpiku, a np. z IBD, do różnicowania pozostało wtedy jeszcze wiele chorób z zakresu tej dziedziny. Dlatego w naszej Klinice rozpoczęto intensywne badania mające na celu poszukiwanie zespołu chorobowego łączącego tak różne, nietypowe i niekomplementarne dolegliwości o wybitnie napadowym i okresowym charakterze. Dopiero wykonane badania fluorocytometrii przepływowej (jednego z ostatnich w toku diagnostyki) umożliwiło prawidłowe rozpoznanie choroby i wdrożenie skutecznego, celowanego leczenia; ale nastąpiło to ostatecznie po ponad miesiącu od przyjęcia chłopca do Kliniki.

Dlatego w podsumowaniu przedstawionych trudności w ustaleniu ostatecznego rozpoznania pragniemy zwrócić uwagę, że „maski kliniczne” spotykane w wielu chorobach, w tym opisana przez nas „maska brzuszna” PNH, mogą zwiścić na manowce diagnostyczne lekarza, który nie wykaże się

należyta starannością i czujnością kliniczną oraz nie będzie uparcie dążył do ostatecznego ustalenia diagnozy, nawet w oparciu o trudno dostępną wiedzę (15, 16). W tym momencie warto wspomnieć, że zgodnie z wiedzą autorów i informacjami uzyskanymi od Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, w ostatnim czasie w Polsce rozpoznano PNH zaledwie u trojga dzieci, z czego pierwszy i jak dotąd jedyny chory leczony ekulizumabem to opisany powyżej pacjent. Pozostali dwaj oczekują na kwalifikację właściwej Komisji Terapeutycznej do leczenia tym przeciwciałem monoklonalnym.

Opisem przypadku i tej specyficznej choroby, której leczenie pochłania ponad 300 tys. złotych miesięcznie, pragniemy także zwrócić uwagę na problemy natury etycznej i społecznej dotyczące kosztów nowoczesnych terapii i funkcjonowania systemów ochrony zdrowia na świecie. Podawanie ekulizumabu jest obecnie w pełni refundowane przez NFZ za sprawą programu terapeutycznego B.96: „Leczenie Nocnej Napadowej Hemoglobinurii (PNH) (ICD-10: D59.5)” wprowadzonego w kwietniu 2018 roku (17). Koszty leczenia PNH należą do jednych z najwyższych na świecie (13, 18, 19). Etycznie nie ulega wątpliwości, że leczenie takie powinno być refundowane z budżetu instytucji ubezpieczeniowej ochrony zdrowia (13, 19, 20), bowiem jest skuteczne, bezpieczne i zapewnia remisję kliniczną oraz biochemiczną i wybitną poprawę jakości życia pacjentowi obciążonemu wysokim ryzykiem zgonu w przypadku prowadzenia terapii wyłącznie objawowych (1-8). Jednak z punktu widzenia kosztów systemu ochrony zdrowia wydatkowanie ponad 3,5 mln złotych rocznie na jednego chorego w warunkach bardzo ograniczonego i skąpego budżetu ochrony zdrowia (OZ) w Polsce budzi uzasadnione społecznie wątpliwości, zwłaszcza że za tą kwotą można byłoby z powodzeniem leczyć rocznie kilkanaście razy więcej osób np. z chorobami cywilizacyjnymi. Pojawia się też wiele innych pytań, m.in. Czy mamy do tego prawo? Czy wobec tego mamy z kolei prawo odmawiać leczenia ze względu na koszty, wiedząc, że nieleczenie spowoduje nie tylko wieloletnie cierpienie i ostatecznie zgon pacjenta, ale także narazi budżet OZ na dodatkowe wydatki związane z terapią powikłań niewłaściwie leczonej choroby?

Do tych pytań bez odpowiedzi należy dołączyć także kwestię czasu prowadzenia terapii. Czy z punktu widzenia etyki mamy prawo narażać pacjenta na o wiele większe ryzyko zgonu w przebiegu powikłań allogenicznego przeszczepienia KMS (12), a jeżeli tak, to jakiego dawcę dopuszczać do procedury – czy tylko spokrewnionego, czy w pełni zgodnego dawcę niespokrewnionego, a może należałoby dopuścić także inne możliwości doboru dawców? A jeżeli nie ma na to zgody, to powraca pytanie – czy koszty wieloletniego leczenia dziecka z PNH (kilkanaście lub kilkadziesiąt lat) mogą stanowić społecznie (ale już nie etycznie) uzasadnioną decyzję o narażeniu budżetu OZ na takie wydatki, prawdopodobnie kosztem cierpienia, a nawet pogorszenia zdrowia lub śmierci innych chorych, dla których zabraknie środków na tańsze procedury lecznicze? Czy powinniśmy wobec tego postąpić nieetycznie, ale za to pragmatycznie, z większą korzyścią dla społeczeństwa jako całości i albo w ogóle nie refundować takiej terapii, albo dążyć do szybkiego (kiedy?) przeprowadze-

nia radyklanego przeszczepienia KMS, pomimo wysokiego w tej sytuacji ryzyka zgonu i rozwoju ciężkich uporczywych powikłań (12), np. w przebiegu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi?

Przeprowadzona dyskusja miała wskazać inne niż utylitarne, bowiem egalitarne podejście do leczenia chorób rzadkich i zwrócić uwagę czytelników na dylematy, które stają się coraz bardziej powszechne, zwłaszcza kiedy w praktyce codziennej wykorzystuje się już ekstremalnie drogie, personalizowane terapie lekowe (np. Ravicti czy Elaprase stosowane w ultraradkich chorobach metabolicznych, których roczny koszt le-

czenia wynosi odpowiednio > 700 i 500 tys. dolarów (18,19)), terapie oligonukleotydami antysensowymi (np. rdzeniowy zanik mięśni – SMA, ok. 540 tys. euro w pierwszym roku i 270 tys. euro w kolejnych latach (20)) lub rzeczywiste terapie genowe (np. jednorazowa terapia genowa w SMA kosztująca pomiędzy 4 a 5 mln dolarów (18,19) czy jednorazowa terapia genowa przeznaczona do leczenia pacjentów z utratą wzroku z powodu potwierdzonej dziedzicznej choroby siatkówki zależnej od biallelicznej mutacji genu *RPE65*; koszt ok. 450 tys. dolarów za terapię jednooczną i ok. 850 tys. dolarów za terapię obuoczną (21)).

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Marek W. Karwacki
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-96-16,
+48 (22) 317-96-21
fax: +48 (22) 621-53-62
marek.karwacki@spdsk.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI et al.: Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol* 2018; 101: 3-11.
2. Żupańska B, Spychalska J, Pyl H et al.: Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylfosfatydyloinozytolowej (GPI). *Acta Haematologica Polonica* 2012; 43: 75-82.
3. Spychalska J, Brojer E: Nocna napadowa hemoglobinuria – patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka. *Hematologia* 2013; 4: 301-320.
4. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S et al.: How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol* 2019; 102: 36-52.
5. Devos T, Meers S, Boeckx N et al.: Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol* 2018; 101(6): 737-749.
6. Taylor RP, Lindorfer MA: Mechanisms of Complement-Mediated Damage in Hematological Disorders. *Semin Hematol* 2018; 55: 118-123.
7. Cannizzo E, Raia M, De Propriis MS et al.: Features, reason for testing, and changes with time of 583 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones from 529 patients: a multicenter Italian study. *Ann Hematol* 2019. DOI: 10.1007/s00277-019-03644-8.
8. Halder R, Mishra P, Dhawan R et al.: Outcomes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the pediatric age group in a resource-constrained setting. *Pediatr Blood Cancer* 2019; e27712. DOI: 10.1002/pbc.27712.
9. Wijnsma KL, Ter Heine R, Moes DJAR et al.: Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. *Clin Pharmacokinet* 2019. DOI: 10.1007/s40262-019-00742-8.
10. Lee JW, Peffault de Latour R, Brodsky RA et al.: Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry. *Am J Hematol* 2019; 94: E37-E41.
11. Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R: Ten Years of Clinical Experience With Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol* 2018; 55: 124-129.
12. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA et al.: Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019. pii: S1083-8791(19)30091-6.
13. Beckett K, Berlyne D, Pagliuca S et al.: Aplastic Anemia & MDS International Foundation (AA&MDSIF): Bone Marrow Failure Disease Scientific Symposium 2018. *Leuk Res* 2019; 80: 19-25.
14. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N et al.: Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; pii: 201820892. DOI: 10.1073/pnas.1820892116.

15. Elias NS, Riedl J, Stouten K: Abdominal pain in combination with an unexplained hemolytic anemia are crucial signs to test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. *Clin Case Rep* 2018; 7: 175-179.
16. Mancuso S, Sucato G, Carlisi M et al.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: When delay in diagnosis and long therapy occurs. *Hematol Rep* 2018; 10: 7523. DOI: 10.4081/hr.2018.7523.
17. Zarządzenie Nr 44/2018/Dgl Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowej oraz w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowej, na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25, art. 146 ust. 1 oraz w związku z art. 48 ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.).
18. <https://farmacja.pl/oto-5-najdrozszych-lekow-swiata/>.
19. Kaufman, Michele B: Pharmaceutical Approval Update. P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management 2019; 44: 108-144.
20. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Bioetycznych Komisji Episkopatu Polski w sprawie leczenia dzieci z SMA, Warszawa, 19 marca 2019 roku (<http://kodr.pl/2019/03/zespol-ds-bioetycznych-kep-zadna-rodzina-z-dzieckiem-chorym-na-sma-nie-moze-czuc-sie-pozbawiona-pomocy/>) oraz założeńa PT B.102: „Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni”.
21. <https://www.mp.pl/kurier/201304,medycyna-2018-rok-oczekiwania.html>.
22. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica* 2010; 95: 523-526.

nadesłano: 11.01.2019

zaakceptowano do druku: 1.02.2019