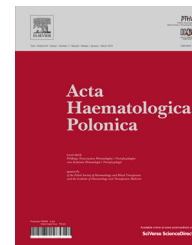




Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe w ostrych białaczkach



## Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia

Krzysztof Chojnowski\*

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 02.03.2015

Słowa kluczowe:

- rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
- ostra białaczka
- ostra białaczka promielocytowa
- krwawienia
- zakrzepica

Keywords:

- Disseminated intravascular coagulation
- Acute leukemia
- Acute promyelocytic leukemia
- Bleeding
- Thrombosis

#### ABSTRACT

An overt DIC is diagnosed in 10% to 20% of patients with acute leukemia, and bleeding manifestations prevail over thrombosis, with the highest and most harmful clinical impact in acute promyelocytic leukemia (APL). Pathogenic mechanisms include a series of intrinsic properties of malignant cells, able to directly activate the coagulation system or to stimulate prothrombotic effects by the host cells. Moreover, chemotherapy or concomitant infections play an important concurrent role. The most characteristic feature of coagulopathy in APL is excessive fibrinolysis. In this review the coagulation abnormalities, clinical manifestations, and the presently known pathophysiologic mechanisms of DIC in patients with acute leukemia are discussed, focusing on the most extensively studied condition of APL. Current approaches and open issues for the management and treatment of these patients are also reviewed.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (*disseminated intravascular coagulation*; DIC) jest nabytym zespołem charakteryzującym się systemową aktywacją krzepnięcia krwi, (krzepnięcie traci lokalizację) powodowaną różnymi przyczynami [1]. Proces ten prowadzi do powstania mnogich zakrzepów w mikrokrążeniu i niedokrwienego uszkodzenia

narządów oraz do skazy krwotocznej związanej ze zużyciem płytek krwi i czynników krzepnięcia. DIC nie jest oddzielną jednostką chorobową, ale zespołem wtórnym do różnych stanów klinicznych. Pojęcie DIC wprowadzili Hardaway i McKay w 1959 roku [2]. Zespół ten określano również mianem koagulopatii ze zużycia, nabytej afibrinogenemii

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, WSS. im. M. Kopernika, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, Polska.

Adres email: [krzysztof.chojnowski@umed.lodz.pl](mailto:krzysztof.chojnowski@umed.lodz.pl)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.014>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

lub zespołu odwłóknienia. Częstość występowania DIC określa się na 1:1000 chorych hospitalizowanych w szpitalu wieloprofilowym. Do najczęstszych chorób oraz stanów klinicznych prowadzących do DIC należą: uogólnione zakażenia, ostre białaczki i guzy lite, urazy, w tym zabiegi operacyjne, powikłania ciąży i porodu, czynniki toksyczne i immunologiczne, choroby naczyń krwionośnych i choroby wątroby.

## DIC w ostrej białaczce

Zaburzenia krzepnięcia są drugą obok małopłytkowości ważną przyczyną krwawień u chorych na ostre białaczki. Związek hipofibrinogenemii ze śmiertelnym krwotokiem u pacjenta z białaczką został po raz pierwszy opisany w 1935 roku, 20 lat przed wprowadzeniem pojęcia „roziane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe” [3]. W późniejszym okresie stwierdzono, że zagrażające życiu krwawienia w ostrej białaczce promielocytowej (OBP) są związane z DIC. Następnie udowodniono, że ta koagulopatia może wystąpić w innych podtypach ostrej białaczki szpikowej oraz w ostrej białaczce limfo blastycznej [3, 4].

W czasie rozpoznania ostrej białaczki DIC wykrywa się u około 10–20% chorych [5]. Częstość występowania tego powikłania zależy od rodzaju i podtypu białaczki. Ostrość postaci DIC częściej występuje w ostrej białaczce szpikowej (OBSz) niż OBL, dotyczy przede wszystkim chorych na ostrą białaczkę promielocytową (OBP), a następnie na ostre białaczki M4 i M5. Odsetek pacjentów z DIC zwiększa się w czasie leczenia indukującego remisję, ale brak jest dokładnych danych epidemiologicznych [6]. U chorych na ostrą białaczkę powikłaną DIC częściej występują groźne dla życia krwawienia i powikłania zakrzepowo-zatorowe. U części chorych, zwłaszcza z OBL, nie występują objawy kliniczne zaburzeń hemostazy pomimo laboratoryjnych cech DIC [4].

Ostra białaczka promielocytowa wyróżnia się spośród innych podtypów OBSz występowaniem ciężkich krwawień u ok. 90% chorych. Przed wprowadzeniem tretynoiny – kwasu retinowego (*all-trans retinoid acid*; ATRA) do leczenia OBP, śmiertelność z powodu krwawień we wczesnym okresie choroby sięgała 56%, a całkowitą remisję (CR) choroby uzyskiwano tylko u 30–50% chorych [7]. Najczęstszą przyczyną zgonu były krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, a następnie z układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Obecne programy leczenia oparte na ATRA i antracyklinie pozwalają osiągnąć CR u 90–95% chorych. Jednak w dalszym ciągu 5–10% chorych na OBP umiera z powodu powikłań krwotocznych we wczesnym okresie choroby. W opublikowanej analizie 792 śmiertelnych krwawień śródczaszkowych w przebiegu ostrej białaczki aż 44% dotyczyło OBP [8]. Niebezpieczne dla życia są również rozległe krwawienia w obrębie pęcherzyków płucnych. Mogą być one trudne do różnicowania z zespołem po tretynoinie.

Wykazano, że stopień ciężkości krwawień jest związany z podwyższoną liczbą leukocytów, nie koreluje natomiast z żadnym z badanych parametrów krzepnięcia. Nasilenie skazy krwotocznej i odsetek wczesnych zgonów z powodu krwawień są większe w drobnociąstkowej postaci OBP, która charakteryzuje się wyższą leukocytozą [9].

Powikłania zakrzepowe, chociaż występują rzadziej niż krwawienia, należą również do objawów koagulopatii w OBP. ATRA może prawdopodobnie przyczynić się do zwiększenia ryzyka rozwoju zakrzepicy w czasie leczenia indukującego.

## Patogeneza DIC w ostrej białaczce

Czynnikami inicjującymi DIC są substancje o aktywności prokoagulacyjnej pochodzące z komórek białaczkowych. W komórkach tych zidentyfikowano dwa prokoagulanty: czynnik tkankowy (*tissue factor*; TF) i prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant*; CP) [3]. Zasadnicze znaczenie ma TF, który poprzez aktywację zewnątrzpo pochodnego szlaku krzepnięcia prowadzi do generacji trombiny. Aktywność TF w białaczkowych promielocytach została po raz pierwszy wykazana w 1967 r. W następnych latach potwierdzono obecność TF w komórkach białaczkowych chorych z innymi podtypami OBSz oraz u niektórych chorych na OBL zwłaszcza T-komórkową. Najwyższe wartości antygenu i aktywności TF obserwowano w homogenatach białaczkowych promielocytów. W innych podtypach OBSz były one z kolei większe niż w OBL. Wykazano korelację pomiędzy aktywnością, antygenem i współczynnikiem aktywności/antygen TF w homogenatach komórek białaczkowych a występowaniem DIC [10].

Prokoagulant nowotworowy jest proteinazą cysteinową, która bezpośrednio aktywuje czynnik X, bez udziału fosfolipidów, czynnika VII i czynnika VIII. W izolowanych komórkach białaczkowych wykazano zmienną ekspresję CP w zależności od rodzaju i podtypu ostrej białaczki. Najwyższe wartości stwierdzono w OBP [11].

Aktywacja krzepnięcia w ostrej białaczce może być wywołana przez cytokiny pochodzące z komórek białaczkowych. Interleukina-1 $\beta$ , czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) i czynnik przepuszczalności naczyń mogą inicjować krzepnięcie przez stymulację monocytów do produkcji TF i modulację właściwości hemostatycznych komórek śródbłonka [12]. Pod wpływem cytokin prozapalnych dochodzi do zwiększonej ekspresji TF na powierzchni śródbłonka i jednoczesnego zahamowania trombomoduliny.

Istotne znaczenie w rozwoju DIC u chorych na ostre białaczki ma chemioterapia [13]. Cytostatyki mogą pośrednio indukować DIC, powodując uwalnianie prokoagulantów z ulegających lizie komórek białaczkowych. Podkreśla się również rolę apoptozy związanej z chemioterapią w aktywacji krzepnięcia. Zasadnicze znaczenie dla generacji trombiny ma ekspresja fosfatydyloseryny na powierzchni komórek ulegających apoptozie. W przebiegu apoptozy mogą być również uwalniane do krwi mikrocząstki bogate w TF. W czasie skojarzonej chemioterapii może zmniejszać się aktywność naturalnych inhibitorów krzepnięcia oraz mogą ulegać uszkodzeniu komórki śródbłonka. Zaburzenia te sprzyjają utrzymywaniu się patologicznej aktywacji krzepnięcia.

Patogeneza koagulopatii związanej z ostrą białaczką promielocytową jest złożona i wykracza poza ramy DIC. Podstawowe znaczenie w jej rozwoju mają białaczkowe promielocyty, które zawierają substancje prokoagulacyjne, jak i o działaniu fibrynolitycznym i proteolitycznym. Podkreśla

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328116>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328116>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)