

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Kazuistyka/Case report

Różny przebieg kliniczny rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) w okresie ustalania rozpoznania ostrej białaczki monoblastycznej (AML-M5) u 2 dzieci

Two children with different clinical course for disseminated intravascular coagulation (DIC) on acute monoblastic leukemia (AML-M5) diagnosis

Barbara Sikorska-Fic*, Edyta Niewiadomska, Bartosz Chyżyński, Michał Matysiak

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 25.11.2016

Zaakceptowano: 13.01.2017

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- zaburzenia hemostazy
- zaburzenia krzepnięcia

Keywords:

- Acute myeloid leukemia
- Hemostasis disorders
- Coagulopathy

A B S T R A C T

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is usually observed in acute promyelocytic leukemia (AML-M3). DIC is diagnosed in other types of acute myeloid leukemia less frequently, but among them, the largest percentage applies to patients with acute monoblastic leukemia (AML-M5), with the release of procoagulation substances and cytokines from blasts. Laboratory and clinical symptoms of DIC appeared at the time of diagnosis of leukemia or just after initiation of induction treatment.

We present two children with AML-M5 and rearrangement of the MLL gene, treated according to BFM AML 98 Interimphase 2004 and BFM AML 2012 protocol. The first patient had laboratory signs of DIC as undetectable (below quantifiable levels of) coagulation parameters without any clinical symptoms diagnosed at the same time as leukemia and persistent during the induction chemotherapy. The second patient had changes first in the coagulogram on the second day of induction chemotherapy. In the subsequent days, major bleeding from mucous membranes of the oral cavity, requiring intensive substitute treatment, was observed. The highest concentration of D-dimers with the lowest concentration of fibrinogen was observed on day 5 of chemotherapy in both the cases. Coagulation parameters were within normal levels on the last day, e.g. on Day 8 of induction chemotherapy, despite intensive substitution therapy.

© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Pediatric Society.

* Adres do korespondencji: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, ul. Żwirki i Wigury 63A, 01-092 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 317 9486.

Adres email: basiasf@poczta.onet.pl (B. Sikorska-Fic).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2017.01.004>

0031-3939/© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Pediatric Society.

Wstęp

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC; disseminated intravascular coagulation) zwane koagulopatią ze zużycia, jest zespołem charakteryzującym się uogólnioną wewnątrznaczyniową aktywacją układu krzepnięcia. Konsekwencją tego procesu jest formowanie się zakrzepów w mikrokrażeniu prowadzące do niedokrwiennego uszkodzenia narządów. Jednocześnie wraz z progresją procesu wykrzepiania dochodzi do zużycia osoczowych czynników krzepnięcia oraz płytek krwi, co ostatecznie prowadzi do wystąpienia objawów skazy krwotocznej. Warunkiem niezbędnym do rozpoznania DIC jest stwierdzenie stanu chorobowego doprowadzającego do uogólnionej aktywacji krzepnięcia [1, 2]. W celu ułatwienia diagnostyki ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) opracowało algorytm rozpoznawania ostrego DIC [2].

Wśród chorób nowotworowych, w przebiegu których może rozwinąć się DIC, ważne miejsce zajmują białaczki. Zarówno u dzieci, jak i u pacjentów dorosłych, kliniczne i laboratoryjne objawy DIC obserwowane są znacznie częściej przy rozpoznaniu ostrej białaczki szpikowej (AML) niż w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) [3–6]. U chorych na AML DIC występuje najczęściej w ostrej białaczce promielocytarnej (AML-M3) i ujawnia się aż u 75–90% dorosłych z tym rozpoznaniem [7, 8]. Rzadziej rozwija się w innych typach AML. Łącznie we wszystkich AML nie-M3 występuje w 7–32% przypadków. Wśród białaczek AML nie-M3 objawy DIC pojawiają się najczęściej u chorych na ostrą białaczkę monoblastyczną (AML-M5), u których częstość DIC w zależności od źródła wynosi 26–60% [6, 9]. W innych podtypach AML nie-M3 (AML-M0, M1, M2, M4) DIC opisywane jest rzadziej, tj. w 9–13% przypadków, a w M6 i M7 jedynie sporadycznie [9, 10].

Przyczyną DIC w AML jest uwalnianie z blastów substancji prokoagulacyjnych, takich jak czynnik tkankowy (TF), prokoagulant rakowy (CP), oraz cytokin, jak np. interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów (TNF), czynnik 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 [1, 7, 11].

W AML-M3, w odróżnieniu od innych podtypów AML, dodatkową oprócz DIC przyczyną powikłań krwotocznych jest występowanie pierwotnej fibrynolizy. Mechanizm tego zjawiska w AML-M3 wyjaśnia wysoka ekspresja anneksyny II na powierzchni promielocytów. Anneksyna II jest receptorem dla plazminogenu i jednocześnie dla jego tkankowego aktywatora (t-PA). Powstające w ten sposób na promielocytach w AML-M3 zwielokrotnione ilości plazminy powodują fibrynolizę niezależną od aktywacji kaskady krzepnięcia [11–13]. Różnice pomiędzy AML-M3 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 wskaźników układu krzepnięcia [14].

AML-M3 cechuje się wysokim odsetkiem zgonów wczesnych spowodowanych głównie krwawieniem do ośrodkowego układu nerwowego (65–80%) [8, 11].

Sposób profilaktycznego postępowania u chorych z AML-M3 i DIC odróżniają również ten podtyp AML od innych [11, 15, 16].

Laboratoryjne i kliniczne wykładniki DIC w AML zarówno w postaci poważnych powikłań krwotocznych, jak i zakrzepowo-zatorowych, mogą wystąpić w okresie rozpoznania białaczki lub wkrótce po zastosowaniu leczenia indukcyjnego. U niektórych pacjentów pomimo laboratoryjnych wykładników DIC można nie stwierdzić żadnych objawów klinicznych [7, 9, 10].

Prezentujemy dwa przypadki dzieci z AML-M5 interesujące z powodu odmiennego obrazu klinicznego i czasu wystąpienia objawów DIC. Opisy te stanowią także przykład trudności diagnostycznych i terapeutycznych będących wyzwaniem dla hematologa.

Opis przypadków

Pacjent 1

6-letni chłopiec przyjęty został do Kliniki z powodu niedokrwistości i leukocytozy, z podejrzeniem białaczki. Od około 2 tygodni przed hospitalizacją występowały u niego bóle stawu barkowego i biodrowego prawego, utrata łaknienia, ubytek masy ciała. Przy przyjęciu do kliniki w badaniu przedmiotowym poza niewielkiego stopnia splenomegalią nie było innych odchyśleń od normy. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość (Hb – 7,9 g/dl, E – $2,64 \times 10^6/\mu\text{l}$), leukocytozę $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ (w rozmazie 66% blastów) oraz liczbę płytek $151 \times 10^3/\mu\text{l}$. W mielogramie opisano nacieczenie szpiku komórkami o charakterze monoblastów, które stanowiły 88% utkania szpikowego. W badaniu cytochemicznym blastów: peroksydaza – 100% (-), sudan – 100% (-), PAS – 85% drobnoziarnisty (+), esteraza – 100% (+++). Wynik badania immunofenotypu komórek szpiku wykazał obecność antygenów zarówno linii mielo-, jak i monoidalnej (HLA-DR – 97,8%, CD4 – 94,7%, CD64 – 94,4%, CD13 – 39,4%, CD33 – 96,7%, CD65 – 68,8%, CD14 – 2,3%, CD117 – 0%, MPO – 0,4%). W badaniu cytogenetycznym szpiku opisano prawidłowy kariotyp męski z obecnością rearanżacji MLL w 85% analizowanych jąder interfazowych. Przy braku objawów klinicznych zaskoczeniem dla nas były nasilone zaburzenia w koagulogramie. Stwierdzono bowiem laboratoryjne wykładniki DIC – przy próbie oznaczenia czasu koalinowo-kefalinowego, wskaźnika INR, krew nie krzepła, stężenie fibrynogenu było nieoznaczalne, stężenie D-dimerów podwyższone, a antytrombiny III (AT III) w normie.

Na podstawie danych z wywiadu, badania przedmiotowego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano u chłopca ostrą białaczkę szpikową (AML-M5) oraz DIC w oparciu jedynie o wyniki badań dodatkowych.

Rozpoczęto chemioterapię indukcyjną wg protokołu AML-BFM 98 – Interimphase 2004. W trakcie pierwszych 6 dni chemioterapii utrzymywały się opisane laboratoryjne wykładniki DIC z narastaniem stężenia D-dimerów do maksimum 49 000 $\mu\text{g/l}$ w 5. dobie. W 8., tj. ostatniej dobie

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8579698>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8579698>

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