

ZAKRZEPICA U DZIECI Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ – AKTUALNY PROBLEM KLINICZNY

THROMBOSIS IN CHILDREN WITH MALIGNANCIES – THE CURRENT CLINICAL ISSUE

Beata Zalewska-Szewczyk, Jerzy Bodalski

Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

Streszczenie: U dzieci z chorobą nowotworową występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy. Wynika to zarówno z obecności samego nowotworu, stosowanego leczenia, jak też współistnienia dodatkowych – wrodzonych i nabytych – czynników prozakrzepowych. Opisano liczne czynniki sprzyjające występowaniu choroby zakrzepowej w przebiegu nowotworów. Są to między innymi zaburzenia w osoczym układzie krzepnięcia i fibrylizacji, zaburzenia w liczbie i czynności płytek krwi, wytwarzanie przez komórki nowotworowe substancji o charakterze prokoagulacyjnym lub też miejscowa aktywacja krzepnięcia w obrębie guza nowotworowego. Niektóre leki cytostaticzne również wpływają na układ krzepnięcia i fibrylizacji, w pierwszym rzędzie należą do nich L-asparaginaza i glikokortykosteroidy. Do dodatkowych czynników ryzyka rozwoju zakrzepicy u dzieci z chorobą nowotworową zalicza się centralne cewniki dożylne, a także znane z kliniki chorych dorosłych rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie i ciężkie zakażenia. Coraz częściej podkreśla się znaczenie wrodzonej predyspozycji do rozwoju zakrzepicy. Wskazane jest sformułowanie standardów profilaktyki, diagnostyki i leczenia zakrzepicy u dzieci z chorobą nowotworową.

Słowa kluczowe: zakrzepica, choroby nowotworowe, dzieci]

Abstract: Children with malignancies are at higher risk of development of thrombotic disease. It is connected with the neoplastic disease alone, the anticancer treatment and the presence of additional – congenital and acquired – procoagulatory factors. Numerous prothrombotic factors in the course of malignancies have been described. These are disorders of plasma coagulation and fibrinolysis, abnormal numbers and/or function of platelets, the production of procoagulatory substances or local activation of coagulation in the tumor. Some anticancer drugs may also influence the coagulation and fibrinolysis system, especially L-asparaginase and glucocorticoids. Additional factors of thrombosis in children with neoplasms are central venous lines, extensive surgery, long term immobilizing and severe infections. Recently attention is paid to the congenital predisposition to thrombosis. More data is needed to create the prophylactic, diagnostic and therapeutical standards in the development of thrombosis in children with neoplasms.

Key words: thrombosis, malignancies, children

Wstęp

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w powszechnym mniemaniu dotyczy ludzi dorosłych. Jednak w ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o zwiększonej częstości zakrzepicy w populacji dzieci i młodzieży. Nie ma jednoznacznych danych, obiektywnie oceniających częstość choroby zakrzepowo-zatorowej u dzieci. Stwierdzono jednak, że

w okresie rozwojowym zwiększone ryzyko zakrzepicy występuje u noworodków i niemowląt do 4 miesiąca życia oraz w okresie okołopokwitaniowym. Wg różnych autorów prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego wynosi 0,7-1,9/100 000 dzieci; dane te są jednak niepełne (1, 2). Mimo narastającej częstości występowania zakrzepicy u dzieci, nadal jest to problem znacząco rzadszy niż u dorosłych, gdzie częstość jest szacowana na 2,5-5% populacji (3).

Znane są liczne czynniki sprzyjające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, określone na podstawie obserwacji klinicznych incydentów zakrzepowych u ludzi dorosłych. Zaliczamy do nich wiek powyżej 40. roku życia, przebyty uraz lub zabieg operacyjny, zwłaszcza ortopedyczny, otyłość, ciążę i okres połogowy, a także choroby nowotworowe, choroby układu krążenia, współistniejące żylaki żył kończyn dolnych, nadpłytkowość samoistną. Przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy znacznie zwiększa ryzyko ponownego wystąpienia zakrzepicy. Ostatnio podnosi się również znaczenie genetycznie uwarunkowanej trombofilii, związanej z niedoborami inhibitorów krzepnięcia, bądź zaburzającej proces fibrynolityczny. Należy również wspomnieć o zwiększonym ryzyku zakrzepicy w przebiegu chorób nerek i kolagenoz (1, 4-7).

Patogeneza zakrzepicy w chorobach nowotworowych

W 1865 roku Rudolf Virchow sformułował aktualne do dnia dzisiejszego trzy zasadnicze przyczyny prowadzące do powstania zakrzepu w świetle naczynia. Należą do nich zaburzenia przepływu krwi (spowolnienie), zmiany w integralności ściany naczyniowej i zmiany w składzie samej krwi (6).

Proces nowotworowy może w sposób bezpośredni lub pośredni modulować wszystkie elementy klasycznej triady Virchowa. Wg autorów amerykańskich zaburzenia krzepnięcia, usposabiające do powikłań zakrzepowych, występują u 90% pacjentów z przerzutową chorobą nowotworową, z kolei powikłania zakrzepowo-zatorowe stanowią drugą w kolejności przyczynę zgonów w tej grupie pacjentów. Należą do nich najczęściej: nadpłytkowość, podwyższone stężenie fibrynogeny, brak innych czynników krzepnięcia (V, VII, XI i XII) oraz podwyższone stężenie produktów degradacji fibrynogenu i fibryny. Zaburzenia dotyczyć mogą również układu fibrynolitycznego, jak np. obniżenie poziomu antytrombiny III, białek C i S oraz podwyższone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu. W przebiegu chorób nowotworowych obserwowano ponadto zarówno wydłużenie, jak i skrócenie czasu protrombinowego oraz APTT, a także obniżenie stężenia osoczowych czynników krzepnięcia (6, 8).

W badaniach histopatologicznych wycinków z nowotworów złośliwych, m. in. raka jajnika i żołądka, stwierdzono obecność miejscowego procesu zakrzepowego w obrębie samego guza. Przyczyną tego może być bezpośrednie naciekanie naczyń krwionośnych przez guz nowotworowy, a także aktywacja osoczowego układu krzepnięcia przez produkowane w komórkach nowotworowych substancje o charakterze prokoagulantów. Należą do nich: czynnik tkankowy (TF) - integralna glikoproteina błony komórkowej, stanowiąca kofaktor czynnika VIIa w aktywacji zewnątrzprochodnej drogi krzepnięcia, oraz prokoagulant nowotworowy CP, bezpośrednio aktywujący czynnik X (8-10). Naciekające nowotwór makrofagi również mogą być źródłem czynnika tkankowego oraz prokoagulatoryjnych cytokin, zwłaszcza interleukiny 1 i TNF. Te dwie cytokiny z jednej strony indukują produkcję i ekspresję TF na powierzchni komórek śródbłonna, a z drugiej strony hamują procesy wygaszające krzepnięcie poprzez obniżenie ekspresji trombomoduliny, obniżenie uwalniania tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz zwiększenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI) (6). Komórki nowotworowe mogą również aktywować płytki krwi, poprzez uwalnianie dwufosforanu adenozy (ADP), tromboksanów, a także pośrednio przez trombinę, powstałą na drodze aktywacji osoczowego układu krzepnięcia. Wskutek aktywacji płytek na ich powierzchni odkładają się białka wiążące się z komórkami nowotworowymi, np. selektyna P. Procesowi temu przypisuje się znaczenie w tworzeniu mikrozatorów i mikrozakrzepów z komórek nowotworowych, a także inwazyjność nowotworów. Udowodniono, że doświadczalnie wywołana małopłytkowość zapobiega powstawaniu przerzutów nowotworów u zwierząt. Guz nowotworowy może także powodować zaburzenia w przepływie krwi, poprzez ucisk na naczynia żyłne. Niekiedy spowolnienie przepływu jest wynikiem nadlepkości krwi,

wynikającej z nadmiaru krążących komórek (białaczka) lub białek osocza (szpiczak plazmocytowy).

W przebiegu białaczki, a zwłaszcza ostrej białaczki promielocytarnej często występuje jawny klinicznie zespół wykrępowania wewnątrznaczyniowego. W przypadku raka żołądka, a także innych narządów obserwuje się niekiedy współistnienie wędrującego zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych *thrombophlebitis migrans* (zespół Trosseau). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest przez niektórych autorów uważana za prodromalny objaw choroby nowotworowej (1, 6, 11-13).

Wpływ chemioterapii na ryzyko choroby zakrzepowej

Czynnikami mogącymi wywołać procesy zakrzepowe u chorych nowotworowych mogą być również stosowane leki. Spośród nich znaczenie to przypisuje się w najwyższym stopniu L-asparaginazie i glikokortykosteroidom, ale także bleomycynie, mitomycynie, dakarbazynie, 6-tioguaninie skojarzonej z metotreksatem lub arabinozydem cytozyny (11, 14-16). L-asparaginaza jest lekiem przeciwnowotworowym o specyficznym mechanizmie działania. Po podaniu parenteralnym powoduje rozpad obecnego w surowicy aminokwasu asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku. Asparagina nie jest dla człowieka aminokwasem niezbędnym, ponieważ w komórkach organizmu ludzkiego znajduje się syntetaza asparaginy, enzym katalizujący reakcję odwrotną. Aktywności tego ostatniego enzymu nie wykazują transformowane nowotworowo komórki szeregu limfatycznego, stąd asparaginaza jest skutecznym cytostatykiem stosowanym w ramach polichemioterapii w ostrej białaczce limfoblastycznej i niezłazniczych chłoniakach złośliwych. Z uwagi na bardzo szybką eliminację asparaginy w przestrzeni pozakomórkowej po zastosowaniu leku dochodzić może do objawów niepożądanych, zwłaszcza ze strony narządów, które charakteryzują się żywą produkcją białek (16). Spośród powikłań wymienić należy wpływ na osoczowy układ krzepnięcia. Może on wynikać z obniżenia wytwarzania czynników krzepnięcia (I-XII), ale i osoczowych inhibitorów krzepnięcia (ATIII, białko C i S). Opisywano również obniżenie poziomu plazminogenu i podwyższenie poziomu czynnika von Willebranda. Fakty te tłumaczą różnorodny obraz kliniczny zaburzeń hemostazy po asparaginazie. W badaniach Gugliotti i wsp. w grupie 238 dzieci i dorosłych leczonych asparaginazą częstość nieistotnych klinicznie krwawień wynosiła 2,1%. Zaobserwował on jeden przypadek śmiertelny, podczas gdy częstość incydentów zakrzepowych o różnym stopniu ciężkości wynosiła 4,2% (14). Dane dotyczące prozakrzepowego działania glikokortykosteroidów w chorobach nowotworowych nie są do końca jednoznaczne. W wielu wypadkach autorzy opierają się na zaburzeniach obserwowanych u chorych z zespołem Cushinga – podwyższenie aktywności czynnika VIII, XII i IX, kalikreiny, plazminogenu i α -2-antyplazminy oraz skrócenie czasu częściowej tromboblastyny (12, 15). Również inne cytostatyki mogą sprzyjać procesom zakrzepowym, co jest zwykle związane z uszkodzeniem ściany naczyń krwionośnych. Należy tutaj wymienić m.in.: zespół weno-okluzyjny (VOD) po stosowaniu bleomycyny i mitomycyny, zespół Budda-Chiarego opisywany po stosowaniu dakarbazyny w monoterapii lub w skojarzeniu, a także po stosowaniu 6-tioguaniny w skojarzeniu z metotreksatem lub arabinozydem cytozyny, fenomen Raynauda opisywany po podaży bleomycyny, udary mózgowie, obserwowane po podaży cisplatiny w połączeniu z L-asparaginazą oraz mikroangiopatyczną anemię hemolityczną po zastosowaniu cisplatiny i mitomycyny. Szczególnie często wystąpienie zespołu weno-okluzyjnego, a zwłaszcza jego postaci wątrobowej, związane jest z megachemioterapią z następowym przeszczepieniem szpiku kostnego z powodu chorób limfoproliferacyjnych. W badaniu histopatologicznym wycinków wątroby we wczesnych stadiach VOD opisywano uszkodzenie śródbłonna w obrębie żył i zatok wątroby oraz miejscowe wykrępowanie wewnątrznaczyniowe.

Cytostatyki mogą bezpośrednio uszkadzać śródbłonek naczyniowy, co ujawnia się podwyższeniem stężenia czynnika von Willebranda, trombomoduliny i PAI (17).

Centralne cewniki żyłne

Leczenie wszystkich bez mała nowotworów wieku dziecięcego opiera się na wielomiesięcznej chemioterapii, stosowanej przeważnie drogą dożylną. Z tego powodu od dawna poszukiwano możliwości uniknięcia licznych nakłuć żył u małych pacjentów. Odpowiedzią na te potrzeby stały się cewniki centralne do długotrwałego zastosowania (6 miesięcy – 3 lata), tunelizowane w tkance podskórnej i sięgające do wysokości żyły głównej górnej. To udogodnienie nie jest jednak wolne od wad. Zastosowanie opisanych cewników wiąże się z ryzykiem uogólnionych zakażeń i właśnie żyłnej zakrzepicy, której w tym przypadku sprzyja obecność płaszczyzny adhezyjnej w naczyniu, infuzji stężonych roztworów oraz ewentualne uszkodzenie śródbłonka naczyniowego przez cewnik (1, 6, 18, 19).

Inne czynniki ryzyka zakrzepicy u dzieci z chorobą nowotworową

W przebiegu chorób nowotworowych u dzieci i ich leczenia może dojść do wystąpienia dodatkowych czynników, potencjalnie sprzyjających żyłnej zakrzepicy. Spośród nich należy wymienić np. unieruchomienie, zabieg operacyjny, znieczulenie ogólne, przetoczenia preparatów krwiopochodnych, infekcje, zwłaszcza uogólnione. Ryzyko poopercyjnej zakrzepicy jest 2-3-krotnie wyższe u pacjentów z chorobą nowotworową w porównaniu z pacjentami bez no-

wotworu (6). Coraz częściej podkreśla się również problem wrodzonej predyspozycji do zakrzepicy związanej z niedoborem niektórych inhibitorów krzepnięcia (np. białka C, białka S, antytrombiny III), niedoborem plazminogenu lub genetycznie uwarunkowaną opornością na aktywne białko C (APCR), zależną od mutacji czynnika V FV506 Leiden (mutacja punktowa w genie czynnika V: Arg⁵⁰⁶->Gln); czy też hiperhomocystynemią. W przypadku homozygotyczności mutacji Leiden ryzyko incydentu zakrzepowego jest duże, jednak i u heterozygot może dochodzić do zakrzepicy przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka (1, 17, 20-22). Wykrywanie genetycznej skłonności do zakrzepicy jest więc szczególnie istotne w grupie dzieci z chorobą nowotworową.

Podsumowanie

Zakrzepica wieku dziecięcego stanowi rzadki, ale istotny problem kliniczny. Choroba nowotworowa sprzyja wystąpieniu zakrzepicy u dzieci. Konieczne są dalsze prace, które pomogą sformułować standardy profilaktyki, diagnostyki i leczenia u dzieci zagrożonych ryzykiem zakrzepicy.

Praca powstała w ramach prac własnych UM nr 663-11-502

PISMIENICTWO:

- Sutor A. H., Uhl M. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood. Seminar. Thromb. Hemostasis 1997, 23 (3), 237-246.
- Andrew M., David M., Adams M., Ali K., Anderson R., Barnard D., Berstein M., Brisson L., Cairney B., DeSai D. Venous thromboembolic complication (VTE) in children; first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994, 83, 1251-1257.
- Wise R. C., Todd J. K. Spontaneous, lower-extremity venous thrombosis in children. AJDC, 1973, 126, 826-830.
- Andrew M., Michelson A. D., Bovill T. Leaker M., Massicotte P., Marzinotto V., Brooker L. A. The prevention and treatment of thromboembolic disease in children. A need for thrombophilie programs. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1997, 19, 7.
- Marras L. C., Geerst W. H., Perry J. R. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. Cancer 2000, 89, 3, 640-646.
- Szczepański M. Etiopatogeneza zakrzepów. W: Zakrzepy i zatory, red. S. Łopaciuk, Warszawa, PZWL 1996.
- Andrew M., Michelson A. D., Bovill E., Leaker M., Massicote M. P. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. J. Pediatr. 1998, 132, 575-588.
- Goad K. E., Gralnick H. R. Coagulation disorders in cancer. Hematol./Oncol. Clin. North Am. 1998, 10 (2), 457-484.
- Allesio M. G., Falanga A., Consonni R., Bassan R., Minetti B., Dohati M. B., Barbui T. Cancer procoagulant in acute lymphoblastic leukemia. Eur. J. Haematol. 1990, 45, 78-81.
- Tanaka M., Yamanishi H. The expression of tissue factor antigen and activity on the surface of leukemic cells. Leuk. Res. 1993, 17, 103-111.
- Barbui T., Finazzi G., Falanga A., Battista R., Bassan R. Bleeding and thrombotic complications in acute lymphoblastic leukemia. Leuk. Lymphoma 1993, 11 (suppl.2), 43-47.
- Chojnowski K., Trelński J. The coagulopathy of acute lymphoblastic leukemia. Acta Haemat. Pol. 2000, 31 (40), 371-378.
- Cornuz J., Pearson S. D., Creager M. A., Cook E. F., Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. Ann. Int. Med. 1996, 125 (10), 785-793.
- Gugliotta L., Mazzucconi M. G., Leone G., Mattioli-Belmonte M., Defazio D., Tura S., Mandelli F. and the Gincene Group. Incidence of the thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukemia receiving L-asparaginase during induction therapy: a retrospective study. Eur. J. Haematol. 1992, 49, 63-66.
- Mall V., Thomas K. B., Sauter S., Niemeyer C. M., Sutor A. H. Effect of glucocorticoids, E.coli- and Ervinia L-asparaginase on hemostatic proteins in children treated with acute lymphoclastic leukemia. Klin. Paediatr. 1999, 211, 205-210.
- Novak-Göttl U., Ahlke E., Klosel K., Jürgens H., Boos J. Changes in coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia re-induction therapy using three different asparaginase preparations. Eur. J. Pediatr. 1997, 156, 848-850.
- Dahlback B. Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism. J. Intern. Med. 1995, 237, 221-227.
- Korones D. N., Buzzard C. J., Asselin B., Harris J. P. Right atrial Thrombi in children with cancer and indwelling catheters. J. Pediatr. 1996, 128, 841-846.

19. Massicotte M. P., Dix D., Monagle P. Adams M., Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J. Pediatr.* 1998, 133, 770-776.
20. Gurgey A. Clinical manifestation in thrombotic children with factor V Leiden mutation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol* 1999, 16, 233-237.
21. Inbal A., Kenet G., Zivelin A., Yermiyahy T., Bronstein T., Steinfeld T., Tamari H., Gitel S., Eshel G., Duchemin J., Aiach M., Seligsohn U. Purpura fulminans induced by disseminated intravascular coagulation following infection in 2 unrelated children with double heterozygosity for factor V Leiden and protein S deficiency. *Thromb. Haemost.* 1997, 77, 1086-1089.
22. Nowak-Göttl U., Wermes C., Junker R., Koch H-G., Schobess S., Fleischhack G., Schwabe D., Ehrenforth S. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the protrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999, 93, 1-6.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Beata Zalewska-Szewczyk
Klinika Chorób Dzieci
Instytut Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
ul. Śporna 26/50
91-738 Łódź
tel. +42 656 70 82
fax. +42 656 18 74
e-mail: bszewczyk@alef.umed.lodz.pl

