

# Sprawozdanie z 53. Kongresu *American Society of Hematology (ASH)*

Stany Zjednoczone, San Diego, 10–13 grudnia 2011 roku

Report from 53<sup>rd</sup> Annual Meeting  
of the American Society of Hematology (ASH),  
USA, San Diego, December 10–13, 2011

Ewa Stefańska-Windyga

Poradnia Zaburzeń Hemostazy, Instytut Hematologii i Transfuzjologii

W dniach 10–13 grudnia 2011 roku odbyła się w San Diego 53. Konferencja Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*). Wzorem lat ubiegłych, na sesjach edukacyjnych, satelitarnych, w prezentacjach ustnych i na sesjach plakatowych przedstawiano najnowsze osiągnięcia w dziedzinie hematologii, w tym standardy postępowania w różnych jednostkach chorobowych, nowe techniki laboratoryjne, a także opracowane w ostatnim czasie nowe substancje terapeutyczne.

Jednym z szerzej omawianych na konferencji ASH tematów jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Nie inaczej było w tym roku. Oprócz sesji plakatowych, zorganizowano 2 sesje „*Consultative hematology*”, obejmujące najczęstsze problemy związane z diagnostyką i leczeniem zakrzepicy u dorosłych oraz dzieci.

Ciekawym zagadnieniem poruszonym na konferencji (m.in. przez Saskia Middeldorp) była próba oceny wskazań do diagnostyki trombofilii oraz potencjalnych korzyści wynikających z przeprowadzania kosztownych testów laboratoryjnych. Terminem „trombofilia” określa się wrodzone lub nabyte zaburzenia w układzie krzepnięcia predysponujące do zakrzepicy. Do najczęściej wykonywanych badań należy oznaczanie inhibitorów krzepnięcia (białko C, białko S, antytrombina), poszukiwanie mutacji typu Leiden genu czynnika V (cVL) i mutacji genu protrombiny G2010A oraz badania przeciwciał antyfosfolipidowych (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciw b2glikoproteinie I). W ostatniej dekadzie zna-

cząco wzrosła liczba badań w kierunku trombofilii. Należy jednak zauważyć, że ponad połowa testów wykonywanych jest w innych wskazaniach niż żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — u kobiet z niepowodzeniami położniczymi, pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne oraz u osób z zakrzepicą tętniczą. Autor prezentacji podkreślał, że dotychczas udowodniono, iż wrodzona trombofilia zwiększa ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu oraz nawrotów żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, ale jej związek z powikłaniami położniczymi oraz zakrzepicą tętniczą nie jest udokumentowany. Ponadto obecność wrodzonego defektu nie zmienia zasad wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u osób z powikłaniami tętniczymi, tak więc diagnostyka wrodzonej trombofilii nie powinna być rutynowo zalecana u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. W przypadku wystąpienia zakrzepicy tętniczej uzasadniona jest jedynie diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego.

Wskazaniem do diagnostyki wrodzonej trombofilii jest najczęściej żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u młodych osób, zakrzepica o nietypowej lokalizacji oraz nawroty zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*). U osób obarczonych wrodzoną trombofilią ryzyko pojawienia się zakrzepicy żylnych jest uzależnione od rodzaju defektu stwierdzanego w układzie krzepnięcia. Z najmniejszym ryzykiem wystąpienia pierwszego epizodu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej wiąże się mutacja genu protrombiny G20210A [RR (*relative risk*): 2–3], zaś najczęściej występująca mutacja typu Leiden genu czynnika V (3–7% populacji) zwiększa

**Adres do korespondencji:** lek. Ewa Stefańska-Windyga, Poradnia Zaburzeń Hemostazy, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: [estef@ihit.waw.pl](mailto:estef@ihit.waw.pl)

ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej 3–5-krotnie. Osoby obciążone niedoborem białka S lub białka C mają istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu zakrzepicy żyłnej w porównaniu z osobami bez trombofilii (1–10 razy w niedoborze białka S oraz 4–6,5-krotnie w przypadku niedoboru białka C), ale nawroty DVT zdarzają się u nich z podobną częstością, jak u nosicieli cVL. Spośród wszystkich osób z wrodzoną predyspozycją do żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zakrzepica występuje najczęściej u pacjentów z niedoborem antytrombiny (5–10 razy częściej niż u osób bez trombofilii). W przedstawianym doniesieniu podkreślano fakt, że trombofilia w sposób istotny zwiększa ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu zakrzepicy. Obecność wrodzonych defektów hemostazy ma zdecydowanie mniejszy wpływ na częstość nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ocenia się, iż w ciągu 10 lat u około 55% osób z niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S oraz tylko u 25% z cVL oraz mutacją genu protrombiny G20120A dojdzie do nawrotu zakrzepicy. Dla porównania, „drugi” epizod zakrzepicy żyłnej w ogólnej populacji wystąpi u około 50% chorych (25% w ciągu 5 lat). Mniejsze ryzyko nawrotu obserwuje się u chorych z „przemijającymi” czynnikami ryzyka zakrzepicy (np. zabieg operacyjny, unieruchomienie). Tak więc zasadne wydają się wątpliwości, czy rzeczywiście należy wszystkich pacjentów po jednym epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zwłaszcza z dodatkowymi czynnikami ryzyka) kierować do diagnostyki trombofilii. Niewątpliwie istnieje konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych oceniających, u kogo spośród tej grupy chorych poszukiwanie trombofilii jest szczególnie uzasadnione, a także, czy przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego może zmniejszyć ryzyko nawrotu zakrzepicy u pacjentów z wrodzoną trombofilią.

Kolejnym omawianym zagadnieniem było rutynowe wykonywanie badań układu krzepnięcia u osób z rodzinnym obciążeniem zakrzepicą żylną (co najmniej u 1 osoby w pierwszym stopniu pokrewieństwa) i trombofilią. Szacuje się, iż spośród bezobjawowych członków rodzin obciążonych wywiadem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i niedoborami inhibitorów krzepnięcia (białka S, białka C lub antytrombiny) 1,5% dozna w ciągu roku zakrzepicy żyłnej, podczas gdy wśród nosicieli mutacji typu Leiden genu czynnika V oraz mutacji genu protrombiny G20120A zakrzepica wystąpi tylko u 5 osób na 1000. Co ciekawe, nawet w obecności dodatkowych czynników ryzyka, takich jak zabieg operacyjny, unieruchomienie, uraz, częstość występowania zakrzepicy w tej grupie chorych jest dość niska, a najistotniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakrzepicy u bezobjawowych nosicieli trombofi-

lii okazała się ciąża oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Biorąc pod uwagę te dane, wydaje się, iż badania rodzinne przyniosą największe korzyści i powinny być przeprowadzane przede wszystkim w rodzinach ze stwierdzonym niedoborem białka C, S lub antytrombiny, u rodzeństwa homozygot wobec mutacji typu Leiden genu czynnika V oraz u kobiet planujących ciążę lub przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Interesującą pracę przedstawiła grupa włoskich badaczy, oceniających związek między obecnością mutacji G1849T (V617F) w genie *JAK2* (szlak kinaz tyrozynowych JAK-STAT) a występowaniem zakrzepicy zatok żylnych mózgu. Jak wiadomo, obecność tej mutacji jest jednym z czynników warunkujących rozwój niektórych nowotworów mieloproliferacyjnych. W pracy włoskiej u 10 spośród 152 pacjentów (6,6%) z zakrzepicą zatok żylnych mózgu wykryto mutację genu *JAK2*, u 5 spośród nich stwierdzono także trombofilie. Kryteria rozpoznania nowotworu mieloproliferacyjnego spełniało 90% chorych z mutacją *JAK2* V617F. Autorzy opracowania sugerują, że być może u pacjentów z zakrzepicą zatok żylnych mózgu, podobnie jak u chorych z zakrzepicą zlokalizowaną w obrębie żył jamy brzusznej, badanie mutacji w genie *JAK2* powinno być wykonywane niezależnie od obrazu morfologii krwi obwodowej oraz współistniejących czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Umożliwiłoby to wcześniejsze zdiagnozowanie chorób mieloproliferacyjnych.

Spośród bardzo wielu doniesień dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciekawe obserwacje przedstawili autorzy badania Warfasa (abstrakt 543). U 205 pacjentów po pierwszym epizodzie zakrzepicy żył głębokich, którzy zakończyli leczenie przeciwzakrzepowe po 6–12 miesiącach od wystąpienia DVT, zastosowano kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg dziennie. Grupę kontrolną stanowiło 197 osób po zakończonym leczeniu przeciwzakrzepowym przyjmujących placebo; terapię stosowano w obu grupach przez 2 lata. Okazało się, iż kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotu zakrzepicy żyłnej o 40%, nie zwiększając przy tym skłonności do krwawień. Oczywiście niezbędne są dalsze obserwacje i badania randomizowane, ale być może ten sposób leczenia, nie wymagający laboratoryjnego monitorowania i łatwy do stosowania dla pacjenta, będzie w przyszłości alternatywą dla chorych wymagających dłuższej antykoagulacji po pierwszym epizodzie zakrzepicy żyłnej.

Podsumowując, należy stwierdzić, iż niezależnie od zagadnień, którymi zajmujemy się na co dzień, doniesienia przedstawiane na kongresie ASH wzbogacają wiedzę i są bardzo pomocne w codziennej praktyce lekarza hematologa.