



BIULETYN INFORMACYJNY

Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię

NR 1 (7)

ZIMA 2000/01

Wraz ze swoimi Czytelnikami "Biuletyn" wchodzi w nowy rok, nowy wiek i nowe tysiąclecie. Dołożymy starań, by ewentualne zmiany były tylko na lepsze.

Sporą część bieżącego numeru zajmuje artykuł o artropatii hemofilowej napisany przez kol. Marcina Nosala, studenta wydziału lekarskiego Akademii Medycznej w Katowicach. Z obszernego omówienia możemy wiele się dowiedzieć o zmianach, jakie pociągają za sobą wielokrotne wylewy dostawowe, a także o sposobach leczenia takich zmian [1].

Sądzymy, że zainteresowanie wzbudzi także artykuł o badaniach informacji genetycznej ludzkiego organizmu, które mogą mieć duże znaczenie przy określaniu nosicielstwa, a w dalszej przyszłości – również w badaniach prenatalnych, co pozwoli na zapewnienie dzieciom ze skazą krwotoczną leczenia już od samych narodzin. Artykuł opracowano na podstawie najnowszego numeru amerykańskiego kwartalnika "Hemalog" [2].

Dr Dzisław Grzelak uwagami na temat leków stosowanych przy schorzeniach wątroby nawiązuje do materiału o ziołach, jaki zamieściliśmy w poprzednim "Biuletynie" [3].

Odnotowujemy zjazd Światowej Federacji Chorych na Hemofilię, który odbył się w 2000 r. w Kanadzie [4]; o omawianych tam zagadnieniach szerzej napiszemy w następnym numerze.

Ponieważ nadchodzi okres rozliczania się z urzędem skarbowym, przypominamy, co można sobie odliczyć od podatku [6].

Adam Sumera

[1] ARTROPATIA HEMOFILOWA

Poniższy artykuł powstał pod opieką merytoryczną p. dr Teresy Migas-Kukli na podstawie schematu leczenia stosowanego przez nią u pacjentów chorych na hemofilię. Dr Teresa Migas-Kukla jest lekarzem specjalistą reumatologiem; pracuje na Oddziale Reumatologicznym oraz w Poradni Reumatologicznej w Katowicach.

Możliwość ruchu, będąca podstawą funkcjonowania człowieka, jest zależna od trzech głównych elementów: kości, stawów oraz mięśni. Niezwykle istotnymi składnikami układu ruchu są połączenia stawowe, które ze względu na delikatną budowę łatwo ulegają uszkodzeniu. Zmiany te nie pozostają jednak bez wpływu na pozostałe elementy tego układu – zaburzenie funkcji jednego z jego składników pociąga za sobą zmiany w pozostałych. Artropatia hemofilowa dotyka zatem nie tylko stawy, ale także związane z nimi kości i mięśnie.

Budowa stawów

Stawy, czyli połączenia maziowe kości, mają bardzo złożoną budowę, co jest jedną z przyczyn ich łatwego uszkodzenia przez zjawiska chorobowe. Połączenia te są wystarczająco wytrzymałe dla utrzymania zwartości konstrukcji szkieletu i zarazem umożliwiają jego ruchomość. Występują one w różnorodnych formach, a każdy z nich zbudowany jest zależnie od jego lokalizacji i pełnionych funkcji.

Podstawowymi elementami stawu są powierzchnie stawowe (pokryte chrząstką stawową końce kości), torebka stawowa (łącząca końce kości i odgraniczająca staw od otoczenia) oraz jama stawowa (szczelina pomiędzy powierzchniami stawowymi a torebką stawową wypełniona mazią). W stawach występują także więzadła (łączące kości i zapobiegające ich

przemieszczaniu), a w niektórych również takie struktury jak obrąbki, krążki, łąkotki oraz kaletki stawowe.

Dlaczego występują krwawienia dostawowe?

Aby odpowiedzieć na to pytanie, należy uświadomić sobie ogólną predyspozycję do krwawień dostawowych nawet u osób zdrowych. Przyczyna tych krwawień tkwi w błonie maziowej. Pełni ona w stawie rolę producenta wypełniającej jamę stawową mazi. Dokonuje tego poprzez transport różnych składników z naczyń krwionośnych maziówki do jamy stawowej i (w mniejszym stopniu) wchłanianie substancji z jamy stawu do naczyń krwionośnych. W organizmie, aby przez daną strukturę mogła zachodzić intensywna wymiana, musi ona spełniać pewne warunki. Główne to: duża powierzchnia, z czego maziówka wywiązuje się tworząc liczne uwypuklenia w postaci fałdów, kosmków i wypustek, oraz tworzenie jak najmniejszej bariery pomiędzy elementami wymieniającymi się danymi substancjami, co błona ta spełnia dzięki swej bardzo małej grubości oraz umieszczeniu naczyń krwionośnych prawie "na wierzchu".

Błona maziowa łatwo krwawi także u osób zdrowych. Przyczyną tego jest brak w niej tromboplastyny tkankowej. Składnik ten jest niezbędny w pierwszym etapie procesu krzepnięcia krwi, kiedy to czynnik VIII związany ze ścianami naczyń krwionośnych nie wykazuje jeszcze swej aktywności.

Naczyń tych jest bardzo dużo – tworzą one gęstą sieć zapewniającą dużą powierzchnię wymiany. Intensywny transport ułatwia także specyfika ich struktury – mają one specjalną nieciągłą (tzw. okienkową) budowę. Wymogi transportu sprawiają, że błona maziowa, by pełnić dobrze swe funkcje, musi ponosić koszty związane ze swoją delikatnością oraz kruchością swych naczyń krwionośnych. Łatwo ulega zatem urazom, a uszkodzona – obficie krwawi.

Wylew dostawowy i jego likwidacja

Krew wypełnia torebkę stawową do momentu wyrównania różnicy ciśnień między jamą stawową a naczyniem krwionośnym. Duże znaczenie ma tu prawidłowa obudowa mięśniowa stawu, która przyspiesza chwilę wyrównania ciśnień, dzięki czemu krew wolniej i w mniejszej ilości ulega wynaczeniu.

Likwidacja wylewu polega na wchłanianiu płynu oraz usuwaniu elementów komórkowych krwi. Krew ulega w ciągu około tygodnia całkowitemu wchłonięciu, a zmiany w pełni się cofają. Nie dochodzi zatem do zwyrodnienia stawu. Kolejne wylewy jednak powodują powstanie tendencji do krwawień w danym stawie. Coraz częstsze okresy ograniczenia czynności danego stawu pociągają za sobą zmiany zanikowe mięśni, które już nie chronią go tak dobrze. Staw po każdym następnym wylewie nie wraca już całkowicie do poprzedniego stanu, ale ulega coraz większemu "rozciągnięciu", stąd krwi coraz łatwiej jest wydostawać się do jamy stawowej. Wylewy są coraz większe, a mechanizmy likwidacji krwi coraz bardziej niewystarczające. Zmienia się również skład mazi stawowej – znajduje się w niej często świeża krew i pozostałości po starych wylewach.

Niszczenie struktur stawowych

Błona maziowa. Pozostająca w stawie krew i złogi czerwonych krwinek drażnią błonę maziową, która powiększa się, staje się jeszcze obficiej unaczyniona, włóknieje i traci sprężystość, co dodatkowo ułatwia uszkodzenie. Zmiany te powodują także utratę przez płyn stawowy własności smarowniczych oraz hamują wymianę substancji między naczyniami krwionośnymi a chrząstką szklistą. Płytki krwi (jeden z elementów krwi), trafiając do przestrzeni stawowej w czasie wylewu, zaczynają się łączyć z powierzchniami jamy stawu oraz zlepiać ze sobą, co wywołuje uwalnianie z ich wnętrza szeregu czynników niszczących błonę maziową oraz chrząstkę stawową.

Chrzątka stawowa. Chrzątka stawowa jest podobnie jak błona maziowa drażniona przez pozostającą w stawie krew i złogi krwinek czerwonych. Zmieniona wskutek powtarzających się krwawień błona maziowa nacieka brzegi chrząstki stawowej, co razem z czynnikami niszczącymi chrząstkę wydzielanymi przez składniki wynaczynionej krwi jest przyczyną jej degradacji. Uwalniane w tym procesie produkty trawienia chrząstki pobudzają komórki układu odpornościowego, które wędrują do błony maziowej, usadawiają się na niej i są jedną z przyczyn reakcji zapalnej. Ponadto chrząstka w wyniku zmian w maziówce i składzie płynu stawowego jest niedostatecznie odżywiona. W takiej chrząstce pojawiają się miejscowe zwłóknienia, nadżerki oraz martwice. Resztki chrząstki w stawie ulegają natomiast stopniowemu wapnieniu.

Przynasady kości. Obok zmian w błonie maziowej i chrząstce stawowej równocześnie dochodzi do zmian w częściach przystawowych kości. Wynikają one głównie z powstawania nadżerek oraz ze wzmożonego ciśnienia śródstawowego. Krew dostaje się do przyległej tkanki kostnej prowadząc do jej zniszczenia (mogą powstać torbiele wewnątrzkości). Ponadto zaznacza się zwiększony przepływ krwi w naczyniach torebki oraz przystawowej części kości, który powoduje rozwój osteoporozy przynasadowej, tzn. spadku gęstości części przystawowej kości.

Działanie wszystkich czynników mechanicznych, enzymatycznych, chemicznych, immunologicznych i zapalnych prowadzi do zmian bliznowatych maziówki, degradacji chrząstki stawowej oraz zmian zanikowo-wytwórczych tkanki kostnej powodujących osteoporozę przystawowych części kości. Zmiany te są objęte ogólną nazwą **artropatii hemofilowej**.

Pojęcie artropatii hemofilowej wprowadził König. Określa ono patologiczne zmiany w stawach (artropatia) spowodowane zaleganiem krwi w jamie stawowej wskutek powtarzających się krwawień (hemofilowa).

Obraz kliniczny artropatii

Liczne krwawienia do danego stawu powodują pogrubienie (także w okresie między wylewami) obrysu stawu, utrudnienie jego ruchów oraz zanik mięśni. W miarę powtarzania się krwawień występuje coraz większe niszczenie stawu z następczym utrwalaniem przykurczy, aż do całkowitego ograniczenia ruchomości. Krwawieniom stawowym w zaawansowanej artropatii mogą towarzyszyć krwawienia do mięśni, powięzi i kości. Poza dyskomfortem spowodowanym ograniczeniem ruchomości stawu, często na pierwszy plan wysuwają się dolegliwości bólowe o typowym charakterze bólów reumatycznych. Jest to związane z degeneracją stawu – zniszczeniem chrząstki stawowej oraz osteoporozą przynasadową. Najwcześniej pojawiają się chwilowe, ostre bóle występujące głównie po wysiłku. Wraz z rozwojem choroby pojawiają się one coraz częściej i zaczynają powstawać problemy z “rozruszaniem” stawu, tzn. po dłuższej chwili pozostawania stawu w odciążeniu (pozycja leżąca czy siedząca) nagłe obciążenie (wstanie) wywołuje bardzo silny ból. Ból ten znacznie utrudnia ruch w stawie, ustępuje jednak po przejściu kilku kroków. Wraz z nasilaniem się artropatii ból przy obciążeniu jest ciągły (nie ustępuje po próbach rozruszania), a po odciążeniu trwa jeszcze przez dłuższy okres (dopiero długi odpoczynek daje efekt ustąpienia objawów bólowych). Ból wywołuje oszczędny tryb życia, czego skutkiem jest postępujący zanik mięśni i osteoporoza (przewlekłe odwapnienie kości, powodujące zmniejszenie ich masy i gęstości). Osłabiona obudowa mięśniowa z kolei ułatwia krwawienia dostawowe, czego następstwem jest dalej postępująca degradacja chrząstki stawowej i osteoporoza. Powstaje efekt “błędnego koła”.

Stopnie zaawansowania zmian stawowych

I STOPIEŃ: obrzęk części miękkich. Nie stwierdza się w tym okresie zmian w układzie kostno-stawowym ani w chrząstkach. Może być widoczne poszerzenie szpar stawowych, co jest związane z obecnością wynaczynionej krwi w stawie.

II STOPIEŃ: osteoporoza. W okolicy stawu widoczny jest zanik utkania kostnego. Jest on połączony z obrzękiem części miękkich. Zwraca uwagę znaczna przejrzystość nasad.

III STOPIEŃ: zmiany kostne. Nieregularne obrysy i nadżerki kości oraz różnej wielkości torbiele. Szpara stawowa jest zwykle zachowana.

IV STOPIEŃ: uszkodzenie chrząstki. Zniszczenie chrząstki stawowej prowadzi do zwężenia szpary stawowej. Równocześnie występują zmiany kostne.

V STOPIEŃ: dezorganizacja stawu. Pojawiają się zmiany o charakterze nasilonej artropatii w postaci rozległych uszkodzeń chrząstki i kości. Widoczna jest bezładna przebudowa utkania kostnego nasad i znaczne zwężenie szpary stawowej. Występują nadżerki, nieregularne obrysy kości, liczne torbiele oraz wtórne zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze.

Obraz radiologiczny

Na zdjęciu RTG widoczne jest pogrubienie obrysu tkanek miękkich. W przystawowej części kości zwraca uwagę rzadsze utkanie kości (kość wygląda jak gąbka), co jest typowym obrazem osteoporozy. W miarę nasilenia artropatii dochodzi także do innych zmian kostnych – widoczne są zmiany zarysu i nadżerki kości. Zniszczeniu najbardziej ulegają części stawu pozbawione osłony chrząstki (np. dół międzykłykciowy kości udowej w kolanie czy dół wyrostka łokciowego kości ramiennej w łokciu). W stawie mogą także pojawiać się torbiele. W bardziej zaawansowanej artropatii widoczny jest obraz uszkodzenia chrząstki stawowej w postaci zwężenia szpary stawowej. W całkowitej dezorganizacji stawu występują duże deformacje części kostnych oraz całkowity zanik szczeliny stawowej.

Wylewy dostawowe przed osiągnięciem dojrzałości układu kostnego powodują ścienienie trzonów kości długich, oraz w przypadku stawu kolanowego przewagę wzrostu kłykcia przyśrodkowego kości udowej – powoduje to powstawanie kolana koślawego.

Diagnostyka artropatii

Rozpoznanie artropatii hemofilowej jest oparte na objawach klinicznych oraz wynikach badań radiologicznych – obrazie zdjęć rentgenowskich, które opisuje radiolog. Można ewentualnie przeprowadzić specjalistyczne badania jak densytometria – badanie gęstości masy kostnej - jednak zasadniczo nie wnoszą one informacji istotnych dla ustalenia rozpoznania i leczenia.

Profilaktyka i leczenie artropatii

Profilaktyka artropatii, a także zahamowanie już rozpoczętego procesu chorobowego, zależy oczywiście przede wszystkim od jak najszybszego podawania brakującego czynnika w razie krwawienia. Jest to podstawa leczenia i nie można tutaj przecenić znaczenia leczenia domowego. Istotna jest również szeroko pojęta rehabilitacja i rozwój ruchowy.

Kiedy mamy już jednak do czynienia ze zmianami w stawach, celowe jest leczenie stawów, aby jak najdłużej mogły pełnić swe funkcje. Najlepiej jest (po otrzymaniu skierowania od lekarza pierwszego kontaktu) udać się do lekarza reumatologa. Poniższe informacje dotyczące leczenia artropatii hemofilowej służą jedynie lepszemu zorientowaniu chorego w podjętych przez lekarza specjalistę działaniach. **Nigdy nie należy próbować leczyć się samemu!**

Leczenie osteoporozy przynasadowej

Kalcytonina. W zakresie leczenia osteoporozy przynasadowej najlepszym obecnie lekiem jest kalcytonina. Jest to hormon produkowany u człowieka przez gruczoł tarczowy (tarczycę). Pełni on w organizmie rolę regulatora gospodarki wapniowo-fosforanowej. Działa na tkankę kostną hamując osteoklasty (komórki kościogubne, które "pożerają" kości biorąc udział w ich przebudowie, uwalniają z nich wapń do krwi powodując kostną demineralizację) oraz pobudzając syntezę specjalnych białek wiążących wapń, wskutek czego zmniejsza się niszczenie kości. Początkowo kalcytonina pobudza także tworzenie kości poprzez aktywację osteoblastów (komórek kościotwórczych, które produkują nową tkankę kostną biorąc udział w przebudowie i odbudowie kości, wiążą w nich wapń z krwi powodując ich mineralizację), jest to jednak efekt krótkotrwały. Poza działaniem bezpośrednio wywieranym na kość, kalcy-

tonina ma również inne, istotne w leczeniu artropatii właściwości – powoduje zniesienie bólów artropatycznych. To przeciwbólowe działanie kalcytonina wykazuje poprzez pobudzenie produkcji i uwalniania w ośrodkowym układzie nerwowym specjalnych substancji – endorfin. Obecnie stosowana w leczeniu kalcytonina to uzyskana metodą inżynierii genetycznej kalcytonina łososiowa – jej zalety to głównie silniejsze i dłuższe działanie od innych (np. wieprzowej), słabsza immunogenność (rzadziej powoduje odpowiedź odpornościową organizmu), oraz jej sposób otrzymywania zapewniający wysoką czystość biologiczną preparatu. Zastosowanie w hemofilii ma kalcytonina podawana do nosa – w sprayu (postać domięśniowa nie może być oczywiście stosowana, inne – dożylna, podskórna – są kłopotliwe w podawaniu). Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kalcytoniny w stanach nieżytowych nosa (katar) – występuje bowiem wówczas zwiększone wchłanianie leku przez zmienioną zapalnie błonę śluzową jamy nosowej. Ważne jest zatem poinformowanie lekarza o trwającym katarze. Lek należy chronić przed światłem. Opakowanie nie otwarte należy przechowywać w lodówce (nie w zamrażalniku). Przed pierwszym zastosowaniem należy doprowadzić preparat do temperatury pokojowej. Po otwarciu lek trzymamy w temperaturze pokojowej (nie trzymamy go w lodówce), nie dłużej jednak niż przez 4 tygodnie od otwarcia. Kalcytoninę należy stosować razem z preparatami wapnia, gdyż powoduje ona spadek wchłaniania tego pierwiastka z przewodu pokarmowego. Obecnie na rynku dostępny jest jeden preparat kalcytoniny do stosowania donosowego – Miacalcic Nasal.

Miacalcic Nasal 100, 200 aerozol. Stosuje się go zazwyczaj 1 raz dziennie lub raz na 2 dni do nosa. Preparat ten znajduje się na liście leków refundowanych – lekarz powinien przepisać go na receptę z niebieskim paskiem.

Wapń. W leczeniu osteoporozy wraz z kalcytoniną stosuje się preparaty wapnia. Wapń jest jednym z najważniejszych jonów i podstawowym składnikiem mineralnym organizmu. Współtworzy tkankę kostną, jest również niezbędnym elementem procesu krzepnięcia krwi. Zmniejsza także przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych wykazując działanie przeciwwysiękowe i przeciwzapalne. Prawidłowe stężenie wapnia we krwi jest regulowane przez bardzo czuły układ hormonalny, w którym biorą udział parathormon, witamina D (podnoszą poziom wapnia we krwi, między innymi uwalniając go z kości) oraz kalcytonina (o przeciwnym działaniu, zatrzymując wapń w kościach). Zapotrzebowanie na wapń jest określane na 1000 mg na dzień u osób dorosłych, a u dzieci i do 24 roku życia na co najmniej 1200 mg na dzień. Także w stanach zaburzenia mineralizacji kości, w osteoporozie zapotrzebowanie to jest większe. Wchłanianie wapnia zwiększa się pod wpływem parathormonu i witaminy D, jednak podawanie tej ostatniej jest w zasadzie wskazane tylko w stanach niedoboru jej w organizmie. Podawanie wapnia w trakcie leczenia kalcytoniną jest niezbędne, gdyż hormon ten powoduje zmniejszone wchłanianie tego pierwiastka z przewodu pokarmowego. W osteoporozie podaje się od 500 do 2000 mg wapnia dziennie. W handlu są dostępne liczne preparaty zawierające wapń. Najlepiej jest przyjmować postać do stosowania doustnego.

Fosforan wapnia. W leczeniu stosowane są również preparaty zawierające fosforan wapnia. Jest on wskazany w leczeniu i profilaktyce osteoporozy ze względu na działanie antyresorbcyjne, hamujące “zjadanie” kości poprzez osłabienie działania parathormonu. Zapobiega to ubytkowi kości, zwłaszcza beleczkowej, znajdującej się m.in. w nasadach kości długich.

Laktoglukonian wapnia. Jest również stosowany w stanach zaburzeń mineralizacji kości.

Leczenie wspomagające chrząstkę stawową

Siarczan glukozaminy. W leczeniu wspomagającym chrząstkę stawową można stosować siarczan glukozaminy. Jest to składnik służący do syntezy proteoglikanów – związków chemicznych wchodzących w skład substancji podstawowej chrząstki stawowej. Dostarczenie siarczanu glukozaminy w postaci leku z zewnątrz wzmaga produkcję proteoglikanów, która w chorobach zwyrodnieniowych stawów jest zaburzona. Pobudzenie syntezy proteoglikanów wywiera zaś korzystny wpływ na odżywienie chrząstki stawowej i ułatwia syntezę kwasu chondroitynosiarkowego, co przeciwdziała niszczeniu chrząstki. Siarczan glukozami-

ny jest stosowany w zmianach zwyrodnieniowych stawów, szczególnie kolanowych. Przyjęty schemat leczenia trwa 6 tygodni, cykl leczenia powtarza się co 2 miesiące.

Praktycznie u wszystkich chorych na hemofilię dochodzi do krwawień dostawowych. Ich częstość i przebieg, a co za tym idzie szybkość degeneracji stawu, jest ściśle uzależniona od poziomu brakującego czynnika krzepnięcia – im jest go mniej, tym szybciej pojawiają się zmiany artropatyczne. Jak ważne są sprawne stawy – o tym żadnego chorego na hemofilię nie trzeba przekonywać. Dbajmy zatem o nie i zrobmy wszystko, by jak najdłużej dobrze nam służyły.

Marcin Nosal

[2] W POSZUKIWANIU ZMUTOWANEGO GENU

Dopiero w połowie lat osiemdziesiątych udało się określić, które z ludzkich genów są odpowiedzialne za wytwarzanie czynnika VIII i IX. Były to bardzo żmudne badania – szczególnie w przypadku genu czynnika VIII, ponieważ tworzące go białko ma duże rozmiary, występuje w bardzo małych ilościach i łatwo ulega rozkładowi. Trzeba też pamiętać, że nasz organizm zawiera prawdopodobnie ponad sto tysięcy różnych genów, a te z kolei składają się przynajmniej z 3,2 mld elementów tworzących "litery" kodu genetycznego. W ostatnich latach miał miejsce duży postęp w naszym rozumieniu mutacji genetycznych wpływających na wytwarzanie czynników krzepnięcia. Dużą rolę odegrało tu odkrycie w 1992 r. przez dr Jane Gitschier z uniwersytetu w San Francisco mutacji odpowiedzialnej za połowę przypadków ciężkiej postaci hemofilii A. Dr Gitschier stwierdziła, że gen był "odwrócony" (naukowcy nazywają to: "inwersja genu") – część DNA została odłączona, odwrócona i ponownie przyłączona. Odkrywczyńni objaśnia to tak: "Wyobraźmy sobie, że gen odpowiedzialny za wytwarzanie czynnika VIII to 12-calowa linijka. Rozcinamy tę linijkę przy oznaczeniu 7 cali. Część linijki z oznaczeniami od 0 do 7 odwracamy i z powrotem łączymy z resztą. Teraz nasza linijka wygląda tak: 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0, 9, 10, 11, 12. Kolejność uległa zakłóceniu, a to wpływa na funkcjonowanie genu".

Hemofilię A i B dzielimy na trzy kategorie – postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Taka klasyfikacja odnosi się jednak tylko do osób, u których obserwujemy objawy choroby. Natomiast istnieją całe setki rodzajów nieprawidłowości genetycznych, które mogą leżeć u podłoża każdej z tych kategorii. Odkrycie dr Gitschier pozwoliło jednak na określenie konkretnego uszkodzenia genu w ok. 50% przypadków ciężkiej hemofilii A, co stanowi ok. jednej czwartej wszystkich przypadków hemofilii.

"W większości przypadków – mówi dr Jane Gitschier – dana mutacja jest charakterystyczna dla konkretnego pacjenta i jego rodziny". Dr Gitschier określa takie zmiany nazwą "osobiste mutacje". Jednak ta reguła ma wyjątki; najważniejszym z nich jest odwrócony gen. "Ponieważ gen czynnika VIII jest szczególnie podatny na taką mutację, odwrócenie pojawia się w różnych rodzinach" – mówi dr Gitschier.

Klasyfikacja postaci hemofilii przenoszonych w danej rodzinie – ciężka, umiarkowana lub łagodna – nie ulega zmianie z tego samego powodu, który sprawia, że nosicielka niedoboru czynnika VIII nie będzie mieć dziecka z niedoborem czynnika IX – wszystkie kolejne pokolenia będą zagrożone tą samą mutacją genu, a dana mutacja wywiera bezpośredni wpływ na wytwarzanie czynnika, czyli określa, czy hemofilia u danej osoby będzie ciężka, umiarkowana czy łagodna. Co ciekawe, przenoszenie mutacji genu z pokolenia na pokolenie jest stosunkowo nowym zjawiskiem. Sto lat temu dana mutacja była przekazywana tylko przez jakieś dwa–cztery pokolenia. Do niedawna osoby z hemofilią nie miały dużej szansy osiągnięcia wieku, w którym mogły doczekać się dzieci; obecnie istnieje dużo większe prawdopodobieństwo, że mutacje będą przenoszone przez wiele pokoleń.

Znajomość mutacji genetycznej w obrębie danej rodziny może ułatwić jej członkom podejmowanie decyzji – zarówno bieżących, jak i dotyczących przyszłości.

Ustalenie nosicielstwa

Stwierdzenie, czy dana kobieta jest nosicielką, to właściwie proces dwuetapowy. Weźmy jako przykład rodzinę z dwójką dzieci – synem mającym niedobór czynnika VIII oraz córką. Dziewczyna chce się dowiedzieć, czy jest nosicielką (kobieta, której ojciec ma hemofilię, jest “oczywistą nosicielką”, tzn. nie ma wątpliwości, że przenosi gen hemofilii; jednakże w przypadku kobiety, której brat ma dziedziczny niedobór czynnika VIII lub IX, szansa na to, że jest nosicielką, wynosi 50%.

Pierwszym krokiem jest określenie genotypu (układu genów) chłopca, ponieważ wiadomo na pewno, że występuje u niego mutacja powodująca hemofilię. Po pobraniu krwi od syna badający wyodrębniają z krwi DNA i poddają je analizie. Najpierw sprawdzają, czy nie doszło do odwrócenia genu, ponieważ jest to najbardziej rozpowszechniona mutacja. Trwa to około dwóch tygodni. Jeżeli nie stwierdzono odwrócenia genu, podejmuje się dalsze badania, dotyczące 27 obszarów odpowiedzialnych za kodowanie informacji. Obecnie można zlokalizować mutacje u 95% chorych z hemofilią A lub B. W procedurach badawczych nastąpił znaczny postęp. Zaledwie trzy lata temu cały proces określania mutacji u osób, u których nie występuje odwrócenie genu, zajmował o wiele więcej czasu i wymagał przebadania kilku członków rodziny.

Kiedy znaleziono już mutację, dziewczynkę poddaje się badaniom mającym wykazać, czy jest ona nosicielką. Trwa to tylko około tygodnia, ponieważ badający mogą zająć się od razu właściwym miejscem mutacji. Jeżeli w historii danej rodziny nie ma hemofilii i chodzi o samoistną mutację u dziecka – jak to się zdarza w blisko jednej trzeciej wszystkich przypadków hemofilii – najpierw trzeba udokumentować występowanie hemofilii u dziecka. Następnie bada się matkę, żeby określić, czy jest nosicielką mutacji, czy też jej syn jest pierwszą osobą, u której doszło do takiej zmiany. Jeżeli stwierdzi się, że kobieta (matka lub siostra) nie jest nosicielką, to w jej organizmie nie ma mutacji, którą mogłaby przekazać swym przyszłym dzieciom; jest też bardzo mało prawdopodobne, by w tej samej rodzinie doszło do jeszcze jednej samoistnej mutacji.

Badania prenatalne

Dzięki postępom w badaniu informacji zawartej w genach badania prenatalne, czyli dokonywane podczas ciąży przed narodzinami dziecka, stały się dokładniejsze i o wiele bezpieczniejsze. – Dawniej, przed wprowadzeniem badań DNA – wyjaśnia dr Gitschier – trzeba było czekać do dwudziestego tygodnia ciąży, by pobrać krew z płodu i określić poziom czynników krzepnięcia. Była to niebezpieczna metoda. (Te badania przeprowadzano niezależnie od powszechnie stosowanego nakłucia owodni, pozwalającego na badanie komórek płodu przenikających do płynu owodniowego, zwanego też wodami płodowymi). Obecnie kobieta, która wie, że jest nosicielką i zna swój genotyp, może przebadać swój płód, by określić jego płeć i występowanie hemofilii; wykonuje się to przy zastosowaniu biopsji (to jest uzyskania wycinka tkanki) w 8–11 tygodniu ciąży. Taki test polega na pobraniu z macicy fragmentu rozwijającego się łożyska; choć krążą niesprawdzone informacje o ryzyku związanym z tą metodą, to uważa się ją za bezpieczniejszą i mniej inwazyjną od pobierania krwi z płodu. Na wyniki czeka się dwa tygodnie.

Jeżeli badanie wykaże, że płód jest płci męskiej, a rodzice chcą przeprowadzić test na występowanie hemofilii, próbkę tkanki wysyła się na badanie DNA, podczas którego można określić, czy w płodzie występuje taka sama mutacja jak u przyszłej matki.

Informacja, że nienarodzone jeszcze dziecko ma hemofilię, może okazać się bardzo istotną przy jego przyjściu na świat. Dobrze byłoby, gdyby lekarz przyjmujący poród skontaktował się z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu hemofilii, który może przekazać ważne sugestie – żeby unikać stosowania kleszczy podczas porodu i nie pobierać krwi przez wkłucie w żyły na główce dziecka. Zespół położniczy może również przygotować pewną ilość koncentratu czynnika krzepnięcia na wypadek, gdyby nacisk fizyczny towarzyszący porodowi spowodował jakiegokolwiek problemy u noworodka.

Wcześniejsza wiedza, że dziecko ma hemofilię, pozwala też rodzinom na przygotowanie się – zarówno praktycznie, jak i emocjonalnie.

Rzut oka w przyszłość

Terapia genowa ma szanse już niedługo stać się rzeczywistością. W tej sytuacji rośnie znaczenie metod określania genotypu. Kiedy sklasyfikujemy wszystkie mutacje, będziemy mogli wybrać taką metodę, która będzie najodpowiedniejsza dla danej osoby.

Określenie genotypu może też pozwolić na ustalenie, który z chorych jest zagrożony wytworzeniem się inhibitora (antykoagulantu). Jeżeli w organizmie chorego w ogóle wytwarzany jest dany czynnik krzepnięcia, nawet jeśli nie jest on czynny, to istnieje mniejsza szansa, że podawanie koncentratów może spowodować powstanie przeciwciał (inhibitora) – a taką informację można uzyskać jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, na podstawie materiału genetycznego pacjenta i jego rodziny. Być może za pięć lat będziemy dysponować odpowiednią wiedzą w tej dziedzinie. Obecnie brak jeszcze dostatecznych danych do stwierdzenia, że takie a takie mutacje powodują wytwarzanie inhibitora, a inne nie.

Kolejną ewentualność to wykorzystanie znajomości informacji genetycznej do terapii genowej jeszcze przed narodzeniem dziecka. To jednak wizja odległej przyszłości, ponieważ wszelkie niesprawdzone ingerencje w organizm płodu stanowią duże ryzyko.

Obecnie największe problemy w określaniu informacji genetycznej na większą skalę wynikają z aktualnego stanu techniki w tej dziedzinie – na wyniki trzeba czekać blisko miesiąc, a w badaniach trzeba nieraz uwzględnić 70 do 80 pacjentów. W stadium testów jest jednak nowa metoda, dająca wyniki już po kilku dniach.

Jak większość nowych procedur medycznych, określanie genotypu nie jest tanie – takie badania mogą kosztować nawet tysiąc dolarów. Jest to jednak nieporównanie mniej, niż wynoszą roczne wydatki na leczenie pacjenta ze skazą krwotoczną. Ponadto, ponieważ mutacja genów pozostaje niezmienną z pokolenia na pokolenie, jedno badanie zapewni informację dla następnych generacji w danej rodzinie.

Dziedziczenie hemofilii

Rodzice przekazują dziecku dwa chromosomy związane z płcią. Matka przekazuje chromosom X, a ojciec – X lub Y. To właśnie od tego zależy płeć dziecka (XX = kobieta, XY = mężczyzna). W przypadku hemofilii A i B błędny gen znajduje się w chromosomie X.

Schemat dziedziczenia genu hemofilii

		zdrowy ojciec		ojciec z hemofilią	
		X	Y	X ^h	Y
matka nosicielka	X ^h	X ^h X córka nosicielka	X ^h Y syn z hemofilią	XX ^h córka nosicielka	XY zdrowy syn
	X	XX zdrowa córka	XY zdrowy syn	XX ^h córka nosicielka	XY zdrowy syn

(opr. as na podst. artykułu Diane O'Connell *Tracking the Mutated Gene* w kwartalniku "Hemalog" 4/2000)

[3] LEKI DZIAŁAJĄCE NA MIAŻSZ WĄTROBY

Do tej grupy należy wiele leków, w tym preparaty pochodzenia roślinnego, którym przypisuje się działanie poprawiające czynność wątroby przez osłanianie hepatocytów, czyli komórek wątrobowych, przed szkodliwym wpływem różnych czynników. Opinie o działaniu terapeutycznym wszystkich leków z tej grupy oparte są zwykle na przesłankach teoretycznych lub na niekontrolowanych obserwacjach klinicznych. Nie ma natomiast nowoczesnie i prawidłowo przeprowadzonych badań dowodzących skuteczności tych środków w konkretnych chorobach wątroby u ludzi.

W wielu chorobach wątroby jedynym skutecznym działaniem leczniczym jest usunięcie czynnika uszkadzającego wątrobę (np. alkoholu) lub unikanie narażenia pacjenta na działanie czynników zwiększających istniejące już uszkodzenie wątroby (np. podawanie kortykosteroidów czyli hormonów kory nadnerczy w wirusowych zapaleniach wątroby nasila replikację czyli namnażanie wirusów i powiększa uszkodzenie narządu).

Sytuacje, w których lekarz i pacjent mają poczucie bezradności wobec choroby skutecznie wykorzystuje przemysł farmaceutyczny ze swymi ofertami. Łatwo można ulec reklamie i stosować leki o niepewnym działaniu osłaniającym wątrobę w przypadkach jej uszkodzenia bez względu na przyczynę, a często nawet bez pewnego rozpoznania. Nic więc dziwnego, że leki z tej grupy należą do najczęściej zapisywanych lub kupowanych bez recepty przez chorych z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego. Większość z tych środków pozbawionych działania terapeutycznego nie wykazuje (na szczęście) działań szkodliwych. Jak już wspomniałem, preparaty te od lat znajdują się na listach leków dopuszczonych do sprzedaży w wielu krajach, a nie potwierdzone opinie o ich skutecznym działaniu bezkrytycznie powielane są w kolejnych edycjach podręczników, lekospisów i poradników terapeutycznych. Z całą stanowczością należy stwierdzić, że leki z tej grupy nigdy nie mają pierwszoplanowego znaczenia w leczeniu chorób wątroby. Zaliczać je można do środków o co najwyżej nie udokumentowanym działaniu wspomagającym, najczęściej w toksycznych (poalkoholowych lub polekowych) uszkodzeniach wątroby. Przykładem może tu być lek ziołowy o nazwie Sylimarol, którego główną aktywną składową jest pochodna flawonololu otrzymywana z owoców ostropestu plamistego. Lek ten, jakże często i chętnie przepisywany przez lekarzy pacjentom z uszkodzonym mięszem wątroby, ma nieudowodnione działanie lecznicze na hepatocyty czyli komórki wątroby.

W ostatnich latach największe nadzieje wiąże się z wysoko oczyszczonym rekombinowanym lekiem o nazwie Interferon alfa. Jednakże skuteczność leczenia nim chorób wirusowych wątroby nie jest pełna. Mniej więcej w 50% przypadków po zakończeniu leczenia obserwuje się nawrót replikacji wirusów w wątrobie. Dla chorych na hemofilię ewentualna terapia Interferonem jest dodatkowo niebezpieczna, a właściwie prawie niedostępna z kilku względów. Po pierwsze musi ona być poprzedzona biopsją wątroby, tzn. diagnostycznym nakłuciem wątroby dla potwierdzenia faktu zakażenia wirusem B lub C (lub innym) i dla stwierdzenia rozmiarów i nasilenia tej infekcji. Po drugie samo leczenie polega na stosowaniu zastrzyków domięśniowych (przeciwwskazanych w hemofilii) co trzy dni przez okres 3–6 miesięcy w zapaleniu wątroby typu B, a nawet do 12 miesięcy w przypadku przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Po trzecie w przebiegu samego leczenia oprócz innych bardzo poważnych działań ubocznych występuje poważne obniżenie liczby płytek krwi.

Tak na dzień dzisiejszy wygląda stan leczenia wirusowego zapalenia wątroby. Niestety jak na razie nie jest on imponujący, efektywny i wystarczający. Nie należy jednak popadać w czarną rozpacz. U większości chorych na hemofilię zakażonych wirusem B lub C przebieg tej infekcji (o ile w ogóle jest aktywna) jest bardzo powolny i łagodny. Badania naukowe nad infekcjami wirusowymi trwają i rozwijają się dynamicznie, co daje nam nadzieję na przyszłe wyleczenie.

Zdzisław Grzelak

[4] ZJAZD FEDERACJI ŚWIATOWEJ

W lipcu 2000 r. w Montrealu odbył się kolejny, już dwudziesty czwarty zjazd Światowej Federacji Chorych na Hemofilię (WFH). Wzięło w nim udział 3500 osób z wszystkich kontynentów. Obecnie Federacja zrzesza 95 krajów (jednym z najmłodszych członków jest Wietnam). Przypomnijmy, że w 1963 r., gdy organizacja powstała, należało do niej zaledwie sześć państw.

Październikowy numer kwartalnika "Hemalog" przyniósł sporo informacji na temat zjazdu i poruszanych tam tematów. Ze względu na brak miejsca powrócimy do nich w następnym "Biuletynie".

(as)

[5] I BRYTYJCZYK POTRAFI...

Stereotypowe wyobrażenia o cechach poszczególnych narodów czasami okazują się całkowicie nietrafne. W Polsce, gdzie przez ponad pięćdziesiąt lat po wojnie wszystko trzeba było "organizować" i "załatwiać", uważamy, że mamy w tej dziedzinie wyjątkowy talent, a na obywateli innych państw, zwłaszcza z Europy Zachodniej, patrzymy z góry, uznając ich za niepraktycznych. Okazuje się jednak, że w pewnych warunkach nawet w tak praworządnym i zdyscyplinowanym państwie jak Wielka Brytania mogą się pojawić zachowania przypominające lata PRL-u.

Od pewnego czasu zmorą Wielkiej Brytanii jest zagrożenie chorobą Creutzfeldta-Jakoba, popularnie nazywaną chorobą szalonych krów. Choć jak dotąd nie ma żadnych dowodów, że priony wywołujące tę chorobę mogą zostać przeniesione za pośrednictwem krwi oddanej przez zakażoną osobę, władze brytyjskie zdecydowały się na daleko posunięte środki ostrożności. Preparaty krwiopochodne podawane chorym na hemofilię postanowiono w dużym stopniu zastąpić preparatami rekombinowanymi. W całym państwie dzieci do lat 16 otrzymują wyłącznie rekombinowane czynniki krzepnięcia. W Szkocji i Walii takie preparaty dostają też wszyscy pozostali chorzy. W Anglii natomiast dorośli mają dostęp tylko do tradycyjnych preparatów uzyskiwanych z osocza.

Jak pisze brytyjski "Guardian Weekly" (16–22 listopada 2000 r.), niektórzy hemofilicy ze Szkocji pobierają więcej preparatów i wysyłają je pocztą (!) do kolegów z Anglii. Czasopismo opatruje opis tej sytuacji z typowo brytyjskim dystansem: "taka praktyka jest niemal na pewno nielegalna". Wzmianka, że powstaje swego rodzaju czarny rynek, pozwala przypuszczać, iż nie chodzi tu wyłącznie o działalność opartą na solidarności. I jak się to ma do stereotypu szacownego dżentelmena, zawsze przestrzegającego zasad fair play?

* * *

Nie mogłem się powstrzymać przed potraktowaniem tej informacji choć przez chwilę jako zabawnej anegdoty, tym bardziej, że nasz Biuletyn jest na ogół strasznie serio.

Sprawa zasługuje jednak też na poważny komentarz. Po pierwsze, trzeba pomyśleć o problemach wynikających z takiego postępowania – brytyjska służba zdrowia ma na pewno kłopoty ze zbilansowaniem zapotrzebowania i zaopatrzenia, a odbiorcy preparatów, które nie są wydawane bezpośrednio przez lekarza i które mogły być przechowywane i transportowane (przy całym szacunku dla brytyjskiej poczty, bijącej naszą na głowę) w nieodpowiednich warunkach, ryzykują zdrowiem. Po drugie, warto zwrócić uwagę, że znaczna część brytyjskich hemofilików już teraz korzysta z preparatów rekombinowanych, podczas gdy w Polsce z wielką pompą stawia się w Mielcu zakład frakcjonowania osocza, mający stanowić naszą dumę przez najbliższe dziesięć lat (duży, miejmy nadzieję, że nadmiernie przejęskrawiony, artykuł na ten temat zamieścił tygodnik "Wprost", nr 52–53/2000). Naturalnie Polska jest dużo biedniejszym krajem i obecnie nie stać nas na czynnik rekombinowany. Kto jednak wie, jak potoczy się rozwój technologii produkcji tych preparatów i jak będą się kształtowały ceny powiedzmy za pięć lat?

Adam Sumera

[6] CO MOŻNA ODLICZYĆ?

Nadchodzi czas składania oświadczeń podatkowych za rok 2000. Przypominamy o pewnych odliczeniach przysługujących osobom niepełnosprawnym.

Wydatki na cele rehabilitacyjne, ponoszone przez podatnika będącego osobą niepełnosprawną lub podatnika, na którego utrzymaniu są osoby niepełnosprawne. Wydatki te **odliczamy od podstawy opodatkowania** (tzn. od dochodu przed opodatkowaniem). Wartość ulgi wyliczamy na podstawie faktycznej kwoty poniesionych wydatków. Nie ma tu górnego limitu ulgi, z wyjątkiem następujących przypadków:

- opłacenie przewodników osób z niepełnosprawnością narządu ruchu, zaliczonych do I grupy inwalidztwa – w 2000 r. odliczana kwota nie może przekroczyć **2010 zł**;

- używanie samochodu osobowego, stanowiącego własność osoby niepełnosprawnej zaliczonej do I lub II grupy inwalidztwa lub podatnika mającego na utrzymaniu osobę niepełnosprawną zaliczoną do I lub II grupy inwalidztwa oraz dzieci niepełnosprawne do lat 16, dla potrzeb związanych z koniecznym przewozem na niezbędne zabiegi leczniczo-rehabilitacyjne – w 2000 r. odliczana kwota nie może przekroczyć **2010 zł**.

Uwaga: zasadniczo musimy mieć rachunki, by móc dokonać jakichkolwiek odliczeń. Ta reguła nie obowiązuje jednak przy odliczaniu wydatków na przewodnika osoby z I grupą inwalidztwa oraz wydatków związanych z używaniem samochodu osobowego dla potrzeb wymienionych powyżej. Warto też pamiętać, że ulga "samochodowa" dotyczy osoby, a nie samochodu. Jeśli więc np. rozliczający się rodzic ma na utrzymaniu dwoje dzieci niepełnosprawnych, to może odliczyć 2010 zł **na każde z tych dzieci**, czyli łącznie 4020 zł. Podobnie jest, jeśli np. dwaj dorośli bracia są wpisani do tego samego dowodu rejestracyjnego – choć jest jeden samochód, każdy brat może sobie odliczyć kwotę 2010 zł.

Odliczyć możemy także **wydatki na leki**, jeżeli lekarz specjalista stwierdził, że osoba niepełnosprawna powinna stosować określone leki (stale lub czasowo). Odliczenie przysługuje, gdy miesięczne wydatki przekraczały kwotę **134 zł** – odliczeniu podlega kwota przekraczająca ten limit. Oczywiście musimy mieć stosowne zaświadczenie od lekarza i rachunki za leki.

Odpłatne świadczenia zdrowotne, wymienione w przepisach o zakładach opieki zdrowotnej – udzielane przez niepubliczne zakłady opieki zdrowotnej, działające na zasadach określonych w tych przepisach, a także

przez lekarzy i lekarzy dentyistów prowadzących praktykę indywidualną – na rzecz podatnika, a także na rzecz jego małżonka oraz dzieci własnych i przysposobionych, jeżeli małżonek lub dzieci nie uzyskały w roku podatkowym dochodów, z wyjątkiem dochodów zwolnionych (wolnych) od podatku dochodowego. Przy kosztach leczenia ulgę **odejmujemy od podatku**, a jej wartość uzyskujemy, obliczając 19% poniesionych wydatków; ulga może maksymalnie wynieść **327,36 zł**.

Uwagi: Wydatki powinny zostać udokumentowane rachunkiem od wykonującego usługę. Ulga nie obejmuje wydatków na zakup leków. Rachunek powinien zawierać między innymi imię, nazwisko i adres osoby korzystającej ze świadczenia zdrowotnego, tj. podatnika, jego małżonka lub dziecka. Jeśli oboje małżonkowie uzyskują dochody podlegające opodatkowaniu, ulga przysługuje odrębnie każdemu z nich.

Pamiętajmy, że I grupa inwalidztwa to w nowszym orzecznictwie znaczny stopień niepełnosprawności, a II grupa inwalidztwa to umiarkowany stopień niepełnosprawności.

Szerzej o ulgach pisaliśmy w "Biuletynie" nr 4, wydanym w pierwszym kwartale 2000 r.; od tego czasu zmianom uległy właściwie tylko kwoty maksymalne poszczególnych ulg.

Szczegółowe ustalenia można znaleźć w Rozporządzeniu Ministra Finansów z dnia 24 marca 1995 r. w sprawie wykonania niektórych przepisów ustawy o podatku dochodowym od osób fizycznych (paragraf 8 precyzuje rodzaje wydatków i limity odliczeń), a także w art. 27a ust. 1 pkt 3d Ustawy o podatku dochodowym od osób fizycznych. Informacje można też uzyskać w lokalnych urzędach skarbowych.

(opr. as i rp na podst. materiałów z Internetu)

BIULETYN INFORMACYJNY Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię. Do użytku wewnętrznego.

Opracował Adam Sumera. Współpraca: Robert Prenzel.

Korespondencję prosimy kierować pod następujący adres: Łódzkie Koło Terenowe Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, ul. Zarzevska 10/18, 93-184 Łódź.

Nasz kontakt internetowy: rpren@post.uml.lodz.pl