

DIAGNOSTA

ROK XIII
NR 2(38)
MARZEC
2015

ISSN 2084-1663

laboratoryjny

BEZPŁATNA GAZETA KRAJOWEJ IZBY DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH



**Diagnostyka
laboratoryjna
wieku rozwojowego**





3 Pierwsze miesiące
dr Elżbieta Puacz

4 Interpelacja w sprawie roli i zadań diagnostyki laboratoryjnej w efektywnym funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia
dr n. med. Jerzy Ziętek

DIAGNOSTYKA

6 Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny i diagnostyka laboratoryjna
dr hab. n. med., prof. nadzw. Elżbieta Smolewska

10 Alloimmunologiczna małopłytkowość płodów/norowodków – nowoczesna diagnostyka i profilaktyka
mgr Agnieszka Wróbel, dr Katarzyna Guz

13 Wrodzona niedoczynność tarczycy noworodków
dr n. farm. Grażyna Sygitowicz

17 Miopatie zapalne u dzieci
dr n. med. Zbigniew Żuber

21 Dwa wymazy i do bazy!

22 Wprowadzenie tromboplastyn nowej generacji (tromboplastyny rekombinowanej) do oznaczania PT/INR w laboratoriach
dr n. med. Anna Raszeja-Specht, docent

24 Znaczenie badań laboratoryjnych w diagnostyce chorób autoimmunologicznych układu nerwowego u dzieci
Joanna Rybacka-Mossakowska, Sławomir Michalak

28 Nadwrażliwość na mleko
Michał Podkalicki

NADZWYCZAJNIE ZWYCZAJNI

31 Dr Leszek Bergier – pasją „zaraża” innych wokół siebie

OKIEM PRAWNIKA

33 Działalność Wojewódzkich Komisji ds. Orzekania o Zdarzeniach Medycznych

34 Informator o uchwałach organów Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Życzenia świąteczne

Drogie Koleżanki i Koledzy!

Wielkanoc to czas otuchy i nadziei, podczas którego odradza się wiara w siłę Chrystusa i wiara w drugiego człowieka. Z okazji zbliżających się Świąt Wielkanocnych składamy Wam najserdeczniejsze życzenia. Niech tegoroczne Świąta przyniosą Wam i Waszym Bliskim zdrowie, radość oraz wzajemną życzliwość stając się źródłem niegasnącej motywacji w czynieniu dobra. Niech Zmartwychwstanie Pańskie symbolizujące triumf dobra nad złem napętni Was pokojem i wiarą, które przynosząc siłę w pokonywaniu trudności pozwolą z ufnością patrzeć w przyszłość.

Prezydium KRDL
i pracownicy Biura KIDL



BEZPŁATNA GAZETA KRAJOWEJ IZBY DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH

Wydawca:
KRAJOWA IZBA DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH
03-428 Warszawa; ul. Konopacka 4
tel. 22 741 21 55, 22 741 21 57,
22 741 11 60, faks: 22 741 21 56

Numer rachunku:
72102010420000880200105692
Bank PKO BP IV Oddział Warszawa

Redakcja:
Elżbieta Puacz – Prezes KRDL
Mariusz Lis – Dyrektor ds. Finansowych i Rozwoju KIDL
Grzegorz Szych – konsultacja techniczna

Skład i przygotowanie do druku:
Paweł Kaniuk – www.thorgstudio.pl

Nakład: 11 700 egz.



DR ELŻBIETA PUACZ
PREZES KRAJOWEJ
RADY DIAGNOSTÓW
LABORATORYJNYCH

Pierwsze miesiące

Pierwsze miesiące nowej, IV kadencji, były czasem wzmożonych działań nad powstającymi ustawami dotyczącymi ochrony zdrowia, w tym informatyzacji w placówkach działalności leczniczej.

Wiele czasu i pracy poświęciliśmy omawianiu Centralnego Rejestru Medycznych Badań Laboratoryjnych, który wyrokiem Trybunału Konstytucyjnego nie może być powołany rozporządzeniem, tylko aktem wyższym, tj. ustawą.

Sejmowa Komisja Zdrowia w sprawie diagnostyki laboratoryjnej

Ważnym wydarzeniem dla naszego środowiska było posiedzenie sejmowej Komisji Zdrowia, w dniu 4 lutego 2015 r., poświęcone efektywnemu wykorzystaniu diagnostyki laboratoryjnej w ochronie zdrowia. Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych reprezentowałam ja i Anna Lipnicka (sekretarz KRDL) oraz Wojciech Powroźnik (mecenas KRDL). Zaproszeni byli także: Krajowy Konsultant ds. Diagnostyki Laboratoryjnej – prof. dr hab. Maciej Szmítkowski oraz reprezentant Centralnego Ośrodka Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej w Łodzi – dr Barbara Przybył-Hac. Minister Igor Radziwiż-Winnicki przedstawił sytuację prawną diagnostyki laboratoryjnej, ukazując w bardzo optymistycznym świetle nadzór nad jej jakością i dostępnością do jej świadczeń. Poproszono mnie o zabranie głosu w tej sprawie i przedstawienie stanowiska reprezentowanego przeze mnie środowiska na efektywne wykorzystanie diagnostyki laboratoryjnej w Polsce. Następnie profesor Szmítkowski przedstawił finansowanie diagnostyki laboratoryjnej w Polsce na tle Europy, a także – wyniki kontroli jakości badań organizowanych przez COBfWDL.

Posłowie aktywnie włączyli się w dyskusję, wykazując Ministerstwu całkowity brak nadzoru publicznego nad diagnostyką laboratoryjną, utrudnienia we współpracy lekarza z diagnostą laboratoryjnym, brak rejestru badań laboratoryjnych, brak wyceny badań oraz brak konsekwencji z tytułu niezlecenia badań. Obecni na sali posłowie-lekarze przedstawili swoje negatywne doświadczenia, które były spowodowane złą organizacją, złym ułożeniem diagnostyki laboratoryjnej w obecnym systemie zdrowia, a także brakiem nadzoru nad rejestracją diagnostycznych labora-

toriów i transportem materiałów do badań oraz utrudnionym kontaktem z diagnostą wykonującym badania. Posłowie jednogłośnie zadecydowali o wystosowaniu dezyderatu nawołującego Ministerstwo Zdrowia do podjęcia natychmiastowych działań legislacyjnych polepszających sytuację diagnostyki laboratoryjnej w Polsce. Minister w swoich końcowych wypowiedziach zgodził się z przedmówcami. Zapisy z posiedzenia są dostępne na stronie KIDL.

Debata o przyszłości służby zdrowia

W kolejnym dniu lutego, jako Prezes, reprezentowałam diagnostów na konferencji organizowanej przez kandydata na prezydenta – Andrzeja Dudę, o tym, jak zmienić służbę zdrowia, żeby pacjent czuł się bezpieczny. Ku mojej radości wielu uczestników zwracało uwagę na konieczność poprawy dostępności pacjenta do wysokiej jakości diagnostyki laboratoryjnej. Wyrazili też swoje zaniepokojenie ekspansywną, nienadzorowaną prywatyzacją wszystkich podmiotów działalności leczniczej i niestety utrudnionym dostępem do świadczeń medycznych. Obecnie w polskiej ochronie zdrowia liczy się pieniądz, a nie pacjent.

50 lat PTDL

W dniach 6-7 lutego 2015 roku w Kielcach odbyły się uroczyste obchody 50-lecia powstania Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. Oprócz ciekawych wykładów naukowych wielkie zainteresowanie wzbudziła sesja poświęcona wspomnieniom o historii PTDL-u i ludziach, którzy swoje zawodowe życie z nim związali.

Interpelacja dr. Jerzego Ziętka, Pośła na Sejm RP

Po posiedzeniu Komisji Zdrowia dr Ziętek wystosował do Ministra Zdrowia interpelację poselską z prośbą o wyjaśnienie obecnej sytuacji diagnostyki laboratoryjnej w ochronie zdrowia w Polsce. Dołączmy treść interpelacji.

Katowice, dn. 16 lutego 2015 r.

Szanowna Pani Elżbieta Puacz Prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych

„Nie ma medyka bez diagnostyka” – to stwierdzenie zawsze będzie aktualne, dlatego tak ważna jest rola i zadania diagnostyki laboratoryjnej w efektywnym funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia.

Jako lekarz dostrzegam wielką wartość diagnostyki w obu jej paradygmatach – zarówno naprawczym, jak i prewencyjnym. Troska o prawidłowe funkcjonowanie diagnostyki laboratoryjnej winna być dla rządzących sprawą istotną i traktowaną bardzo poważanie.

W związku z powyższym skierowałem na ręce ministra zdrowia Bartosza Arłukowicza *Interpelację poselską w sprawie roli i zadań diagnostyki laboratoryjnej w efektywnym funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia*. Treść interpelacji pozwałam sobie przesłać do wiadomości Pani Prezes oraz członków Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.



dr n. med. Jerzy Ziętek
Posel na Sejm RP

Interpelacja w sprawie roli i zadań diagnostyki laboratoryjnej w efektywnym funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia

Szanowny Panie Ministrze!

„Nie ma medyka bez diagnostyka” – to stwierdzenie zawsze będzie aktualne, dlatego tak ważna jest rola i zadania diagnostyki laboratoryjnej w efektywnym funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia.

Każdy wie, że bez względu na wiek powinniśmy regularnie kontrolować stan swojego zdrowia. Musimy pamiętać, że ma on decydujący wpływ zarówno na długość, jak i jakość naszego życia.

Badania diagnostyczne powinny być wykonywane nawet wtedy, gdy nie jesteśmy zaniepokojeni naszym samopoczuciem. Dzięki nim lekarz może określić stan naszego zdrowia, odpowiednio wcześniej rozpoznać objawy choroby, podjąć leczenie lub zalecić kolejne badania, niezbędne do postawienia właściwego rozpoznania.

Warto pamiętać o tym, że badania laboratoryjne dotyczą nie tylko medycyny naprawczej – wykrywania i rozpoznawania chorób oraz monitorowania leczenia – ale także medycyny zapobiegawczej – są stosowane jako jedna z form badań przesiewowych.

Wyniki badań laboratoryjnych dostarczają informacji pomocnych do oceny stanu zdrowia pacjenta, badania stanu fizjologicznego, wczesnego wykrywania i rozpoznawania choroby; odzwierciedlają także zaburzenia na poziomie komórkowym i subkomórkowym zanim wystąpią objawy na poziomie narządowym.

Ponadto diagnostyka laboratoryjna w medycynie naprawczej służy do oce-

ny zaawansowania choroby, monitorowania efektywności zastosowanego leczenia, a również wykrycia skutków ubocznych w trakcie powikłań. Diagnostyka laboratoryjna służy także kontroli po leczeniu. Należy pamiętać, że coraz więcej jednostek chorobowych można zdiagnozować tylko na podstawie badań laboratoryjnych.

Należy stanowczo podkreślić, że badania laboratoryjne stanowią bardzo ważny i niejednokrotnie decydujący element procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Szacuje się, że w około 60 proc. (niektóre źródła podają, że nawet w około 80 proc.) stanowią zasadniczą podstawę decyzji lekarskich. Źródła Ministerstwa Zdrowia podają, że badania diagnostyczne generują ok. 10 proc. kosztów opieki zdrowotnej. Ale czy to są koszty, czy inwestycja w zdrowie Polaków?!

W Polsce jest 1658 laboratoriów. Jakość ich pracy jest kontrolowana między innymi przez Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej w Warszawie oraz Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej w Łodzi.

W Polsce jest obecnie ok. 14 tys. diagnostów (a dokładnie – 14 509 diagnostów laboratoryjnych), z czego ok. 3,5 tys. posiada tytuł specjalisty z 14 dziedzin medycyny laboratoryjnej.

Jaką mamy obecnie sytuację medycznych laboratoriów diagnostycznych (MLD) w Polsce? Przytoczę kilka faktów.

1. Obserwujemy brak nadzoru nad diagnostyką laboratoryjną w Polsce. Mi-

nisterstwo Zdrowia uważa, że nadzór nad jakością w diagnostyce laboratoryjnej ma pełnić Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL), ale nie ma ona uprawnień do zamknięcia źle funkcjonującego medycznego laboratorium diagnostycznego (MLD), a jedynie może powiadomić o tym fakcie wojewodę. KIDL nie ma też żadnego dofinansowania. Działania Zespołu Wizytatorów KIDL dotyczą jedynie kontroli czynności wykonywanych przez diagnostę laboratoryjnego, a nie funkcjonowania laboratorium. W związku z tym w przypadku braku obecności bądź w ogóle niezatrudniania diagnosty laboratoryjnego kontrola nie jest możliwa.

2. W Polsce badania laboratoryjne są włączone w świadczenia medyczne lekarskie, przez co w praktyce laboratoria stają się podwykonawcami dla świadczeniodawców mających umowę z NFZ. Natomiast w większości krajów Unii Europejskiej badania laboratoryjne są bezpośrednio kontraktowane jako świadczenia medyczne i są wykonywane na zlecenie lekarzy.
3. NFZ wymaga zgłoszenia od medycznego laboratorium diagnostycznego (MLD), że jest ono podwykonawcą dla danego świadczeniodawcy, natomiast nie kontroluje, czy rzeczywiście w tym MLD są wykonywane badania i ile badań dany świadczeniodawca wykonuje, a ponadto czy MLD spełnia wymogi prawne.

4. Brak wyceny badania przez Ministerstwo Zdrowia lub NFZ powoduje, że działające na rynku laboratoria komercyjne proponują ceny dumpingowe. (Może teraz wyceną zajmie się Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji?).
5. W wielu laboratoriach stwierdza się, że badania diagnostyczne zostały wykonane przez osoby do tego nieuprawnione. Mamy więc do czynienia z całkowitą dowolnością i brakiem kontroli. Na przykład, jak czytamy w dokumencie *Podsumowanie kontroli jakości badań etapu diagnostycznego realizowanego w ramach „Populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy”* w roku 2013 w odniesieniu do roku 2012 *aż 27 proc. badań wykonywanych zostało właśnie przez osoby do tego nieuprawnione!*
6. Niestety należy również stanowczo stwierdzić, że w Polsce mamy do czynienia tylko z paradygmatem naprawczym – diagnostyka jest stosowana tylko w procesie terapeutycznym. Natomiast paradygmat prewencyjny (zapobiegawczy, profilaktyczny) praktycznie jest szczątkowy, co znacząco „wyróżnia” (w sposób negatywny) nasz kraj od reszty krajów Unii Europejskiej.
7. W Polsce nie prowadzi się kontroli nad transportem materiału biologicznego, gdyż nie posiadamy standardów postępowania z materiałem biologicznym

w czasie długiego transportu. Bardzo często transport materiału do badań odbywa się na odległości kilkudziesięciu, a nawet kilkuset kilometrów od pobrania, często nawet poza granice kraju (do nieznanych często laboratoriów) – w warunkach, które doprowadzają do tego, że materiał, który dociera do danego laboratorium, nie nadaje się do jakiegokolwiek oceny diagnostycznej.

Szanowny Panie Ministrze, jestem przekonany, że w takich warunkach (a przedstawiłem tylko nieliczne problemy) nie ma możliwości prawidłowego rozwoju polskiej medycznej diagnostyki laboratoryjnej – tak bardzo cenionej na świecie.

W związku z tym kieruję do Pana Ministra kilka pytań i nie tylko oczekuję odpowiedzi na nie, ale przede wszystkim zdecydowanego i szybkiego działania zmieniającego opisany stan rzeczy:

1. Czy Minister Zdrowia może odnieść się do wyżej przedstawionych przeze mnie punktów oceniających stan funkcjonowania polskiej diagnostyki laboratoryjnej i określić, czy ma zamiar, a jeśli tak, to kiedy, opracować i wprowadzić Program Poprawy Funkcjonowania Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej (PPFMDL) w Polsce?
2. Czy planuje się wprowadzenie Programu Ewidencjonowania Laboratoriów przy jednoczesnym prowadzeniu nad-



zoru nad jakością wykonywanych badań? Jaka jest koncepcja nadzoru nad jakością wykonywanych badań? Czy obecne mechanizmy kontroli są wystarczające i wydolne?

3. Czy Ministerstwo nie widzi potrzeby możliwości kontraktowania badań laboratoryjnych jako odrębnego świadczenia medycznego, czy może jednak rozważy taką możliwość?
 4. Czy są, a jeżeli tak, to czy są wystarczające, standardy dotyczące zasad transportu materiału biologicznego do laboratoriów diagnostycznych?
 5. Czy Ministerstwo widzi potrzebę, a jeżeli nie, to dlaczego, konieczności powiązania ceny z jakością wykonywanych badań w laboratoriach medycznych?
 6. Czy nie należałoby powołać jednego ośrodka, który nie tylko rejestrowałby laboratoria diagnostyczne, ale także stałby na straży kontroli jakości wykonywanych badań?
- Proszę o pilną odpowiedź.

*Z poważaniem,
dr n. med. Jerzy Ziętek
Poseł na Sejm RP*

II POSIEDZENIE PREZYDIUM KRDL IV KADENCJI STANOWISKO NR 1

Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 25 lutego 2015r. w sprawie doniesień medialnych o wynikach badań laboratoryjnych

Z uwagi na ostatnie doniesienia medialne dotyczące przedstawienia wyników krajowej kontroli jakości badań w diagnostyce laboratoryjnej i stwierdzenia nieprawidłowości w kontrolowanych badaniach laboratoryjnych, Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych oświadcza, co następuje:

- kontrole prowadzone przez Centralny Ośrodek Jakości Badań w Diagnostyce Laboratoryjnej mają charakter edukacyjny, a ich celem jest osiągnięcie wysokiej jakości wykonywanych badań laboratoryjnych. Dążeniem środowiska jest otrzymanie 100% zgodności wyników;
- problem stanowi brak mechanizmów prawnych umożliwiających egzekwowanie wysokiej jakości świadczeń diagnostycznych i eliminowanie z rynku medycznych laboratoriów diagnostycznych niespełniających norm jakościowych;

- w dniu 19 lipca 2012 roku Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych przedłożyła w Ministerstwie Zdrowia projekty aktów prawnych dotyczących jakości diagnostyki laboratoryjnej.

Do dnia dzisiejszego Ministerstwo Zdrowia nie podjęło dalszych działań legislacyjnych. Zaproponowane przez samorząd diagnostów laboratoryjnych zmiany w prawie mają bezpośredni wpływ na jakość świadczeń z zakresu diagnostyki laboratoryjnej oraz przyczynią się do zmniejszenia liczby błędów w badaniach laboratoryjnych.

Sekretarz KRDL
(-) Anna Lipnicka

Prezes KRDL
(-) Elżbieta Puacz



DR HAB. N.MED., PROF. NADZW. **ELŻBIETA SMOLEWSKA**
KLINIKA KARDIOLOGII I REUMATOLOGII DZIECIĘCEJ
UM W ŁODZI

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny i diagnostyka laboratoryjna

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) stanowi najczęstszą przewlekłą artropatię zapalną wieku rozwojowego. W wyniku długotrwałego procesu zapalnego może dojść do trwałej destrukcji stawów, co w efekcie prowadzi do niepełnosprawności tej grupy dzieci i młodzieży, która często (ok. 50% przyp.) towarzyszy im w życiu dorosłym.

Dzięki znacznym postępom w diagnostyce i leczeniu rokowanie w tej chorobie uległo znacznej poprawie, jednak nadal mogą wystąpić istotne powikłania (kalectwo narządu ruchu, skrobiawica, zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka gałki ocznej, zahamowanie wzrostu oraz psychologiczne następstwa choroby, takie jak: depresja, lęk, izolacja społeczna).

Definicja choroby

MIZS stanowi heterogenną grupę chorób o nieznannej etiologii charakteryzujących się wystąpieniem objawów przed 16. rokiem życia pod postacią zapalenia stawów trwającego powyżej 6 tygodni, przy czym znane przyczyny zapalenia stawów zostały wykluczone. Według obecnie obowiązującej klasyfikacji ILAR (ang. *International League of Associations for Rheumatology*) wyróżnia się 6 podtypów choroby, które charakteryzują się odmiennym obrazem klinicznym, laboratoryjnym oraz rokowaniem (Tab.I).

Etiopatogeneza

Etiologia MIZS dotychczas nie została wyjaśniona. Uważa się, że w patogenezie choroby odgrywają rolę czynniki genetyczne,

środowiskowe oraz zaburzenia immunologiczne. W zależności od postaci klinicznej MIZS w patogenezie dominują różne czynniki. W MIZS o początku uogólnionym (UMIZS) istotną rolę odgrywają za-

burzenia wrodzonego układu odporności. Głównymi komórkami efektorowymi są aktywowane monocyty, neutrofile i makrofagi. Chorobę charakteryzuje uwalnianie cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-18, białek S100 i jednocześnie aktywowana odpowiedź przeciwapalna z udziałem IL-10. UMIZS jest obecnie zaliczane do chorób autozapalnych.

W MIZS o początku nielicznostawowym i wielostawowym występują zaburzenia nabytego układu odporności. Pod wpływem nie do końca poznanych czynników następuje aktywacja limfocytów T. W wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy autoreaktywnymi komórkami Th1/Th17 i limfocytami Treg, produkowane są cytokiny prozapalne: INF- γ , IL-17, czynnik martwicy nowotworów α - (ang. Tumour necrosis factor α , TNF- α), IL-6, przy obniżonym stężeniu cytokiny przeciwapalnej – IL-10. W wyniku stymulacji kolejnych komórek efektorowych – fibroblastów i chondrocytów następuje uwalnianie metaloproteinaz i destrukcja chrząstki stawowej.

W postaci MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych istnieje silny związek z obecnością antygenu HLA-B27. Zakłada się, że jego elementy mogą

Tabela I. Klasyfikacja MIZS wg *International League of Associations for Rheumatology* (Edmonton, 2001)

1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym (układowym)
2. Zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (skąpostawowe)
 - a) przetrwałe
 - b) rozszerzające się
3. Zapalenie wielostawowe
 - a) z obecnością czynnika reumatoidalnego (RF+)
 - b) z nieobecnością czynnika reumatoidalnego (RF-)
4. Łuszczykowe zapalenie stawów
5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien
6. Inne zapalenia stawów
 - a) niespełniające kryteriów ww. rozpoznań
 - b) posiadające cechy więcej niż jednego rozpoznania

Źródło: Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., et al., *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001*, J Rheumatol 2004, 31.

być miejscem reakcji krzyżowych z antygenami bakteryjnymi patogenów przewodu pokarmowego (*Klebsiella*, *Salmonella*, *Yersinia*). Dominującymi komórkami efektorowymi są limfocyty T. Główną rolę prozapalną przypisuje się TNF- α , natomiast transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) uczestniczy w procesach włóknienia.

Obraz kliniczny i diagnostyka laboratoryjna choroby w zależności od postaci klinicznej

1. MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW O POCZĄTKU UOGÓLNIONYM

Stanowi ok. 10% wszystkich przypadków MIZS. Zachorowanie jest możliwe w każdym wieku. Rozpoznanie ustala się, gdy występuje zapalenie jednego lub więcej stawów i/lub gorączka trwająca minimum 2 tygodnie udokumentowana przez co najmniej 3 dni oraz stwierdza się przynajmniej jeden spośród poniższych objawów:

- przemijająca, zwieniona wysypka rumieniowa (Ryc.1).
- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
- powiększenie wątroby i/lub śledziony
- zapalenie błon surowiczych.

Diagnostyka

1. Badania laboratoryjne

Wysokie wartości wskaźników stanu zapalnego (OB i CRP)

Podwyższone stężenie ferrytyny

W morfologii krwi: niedokrwistość, nadpłytkowość, leukocytoza z przewagą granulocytów obojętnochłonnych

Niskie stężenie albumin

Zwiększona aktywność aminotransferaz i dehydrogenazy mleczanowej

Czynnik reumatoidalny – nieobecny

Przeciwciała przeciwjądrowe – nieobecne

2. Badania obrazowe

Badanie RTG klatki piersiowej – powiększenie sylwetki serca

Badanie USG jamy brzusznej – powiększenie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych brzusznych, płyn w jamie otrzewnowej

Badanie RTG stawów – zanik kostny okołostawowy; zwężenie szpar stawowych, nadżerki; wczesne powstanie kościostrostów

Badanie ECHO – wysięk w osierdziu

Biopsja szpiku – należy wykonać w każdym przypadku

W leczeniu tej postaci choroby dużą skuteczność wykazuje hamowanie szlaków IL-1 i IL-6 za pomocą leków biologicznych.

Najcięższym, zagrażającym życiu powikłaniem UMIZS może być zespół aktywacji makrofagów – MAS (ang. *Macrophage Activation Syndrome*).

2. MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW O POCZĄTKU NIELICZNOSTAWOWYM

Stanowi ok. 50% wszystkich chorych na MIZS. Znacznie częściej chorują dziewczęta. Szczyt zachorowań przypada na 2–4 rok życia.

a. Postać nielicznostawowa przetrwała

Zapalenie dotyczy 1–4 stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby.

b. Postać nielicznostawowa rozszerzająca

Zapalenie obejmuje więcej niż 4 stawy obserwowane po pierwszych 6 miesiącach choroby.

Objawy kliniczne

Zapalenie stawów dotyczy 1 (50% przyp.) – 4 stawów. Najczęściej proces chorobowy obejmuje stawy kolanowe (Ryc. 2), rzadziej skokowe, nadgarstki lub łokcie. Nie występują objawy ogólne.

W tej postaci choroby występuje duża skłonność do rozwoju przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka. W szczególności grupę wysokiego ryzyka (do 85%) stanowią małe dziewczynki, najczęściej z jednostawową lokalizacją choroby i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

Diagnostyka

1. Badania laboratoryjne

Wskaźniki zapalenia: OB, CRP – prawidłowe lub nieznacznie podwyższone
Morfologia – prawidłowa lub mierna niedokrwistość i/lub leukocytoza, i/lub nadpłytkowość

Czynnik reumatoidalny – nieobecny
Przeciwciała przeciwjądrowe – często obecne

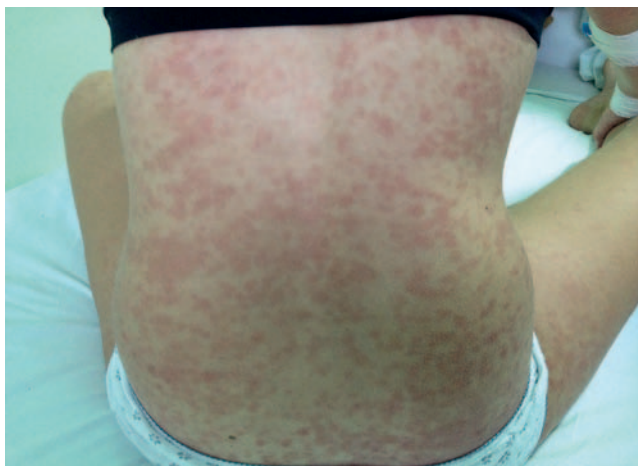
Płyn stawowy ma charakter zapalny

2. Badania obrazowe

Badanie RTG stawów – zanik kostny okołostawowy; zwężenie szpar stawowych, możliwość występowania nadżerek

Szacuje się, że do 50% pacjentów z postacią przetrwałą osiąga remisję kliniczną. Postać rozszerzająca w dalszym przebiegu przypomina wielostawowy przebieg choroby. Postać nielicznostawowa nie ma swojego odpowiednika u osób dorosłych. ➡

Ryc. 1. Wysypka w przebiegu UMIZS



Ryc. 2. Zajęcie stawu kolanowego w skapostawowej postaci MIZS



3. MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW O POCZĄTKU WIELOSTAWOWYM

a) z obecnością czynnika reumatoidalnego (ang. *Rheumatoid factor*, RF+)

Ta postać choroby występuje u ok. 5% wszystkich chorych na MIZS. Zdecydowanie częściej chorują dziewczęta, początek choroby zwykle ma miejsce po 10-tym roku życia. Cechuje się zapaleniem 5 lub więcej stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania choroby oraz obecnością RF stwierdzonego 2-krotnie w odstępie 3 miesięcy.

Objawy kliniczne

Występują obrzęki i bóle stawów, przy czym najczęściej zajęte są drobne stawy rąk. (Ryc. 3). Nasilenie objawów ma miejsce w godzinach porannych (sztywność poranna); objawy narastają stopniowo. Zapalenie stawów jest symetryczne, mogą wystąpić guzki reumatoidalne. Jeśli początek objawów ma miejsce we wczesnym dzieciństwie i agresywny przebieg, zapalenie stawów daje obraz nadżerkowy i pojawiają się charakterystyczne deformacje stawów (palce typu „łabędziej szyjki”, palce typu „butonierki”), może dojść do zajęcia stawów skroniowo-żuchwowych oraz kręgosłupa szyjnego. Możliwy jest ostry początek choroby z osłabieniem, brakiem łaknienia, zmniejszeniem masy ciała.

Badania pracowniane

1. Badania laboratoryjne

Wskaźniki zapalenia: OB, CRP – podwyższone
Morfologia – niedokrwistość i/lub leukocytoza z prawidłowym wzorem odsetkowym, i/lub nadpłytkowość

RF – obecny

Przeciwciała anti-CCP (ang. *anti-cyclic citrullinated peptide*) – czasem obecne
Przeciwciała przeciwjądrowe – często obecne

Obecny antygen HLA-DR4 (HLA-DRB1*0401,*0404,*0408,*0405)

Płyn stawowy: charakter zapalny, RF w płynie stawowym – obecny

2. Badania obrazowe

Obraz RTG stawów – zanik kostny okołostawowy; zwężenie szpar stawowych, geody, nadżerki, zrosty kostne

Badanie USG stawów umożliwia wcześniejsze niż badanie RTG wykrycie nadżerek oraz pozwala na ocenę grubości błony maziowej i obecności wysięku.

Dzieci z tą postacią choroby wymagają wieloletniego leczenia, remisje występują zaledwie do 5% przypadków. U części chorych ostry początek może wywołać wczesną destrukcję stawów.

Obecność RF oraz przeciwciał anti-CCP stanowią, obok zapalenia stawu biodrowego i odcinka szyjnego kręgosłupa, czynniki złego rokowania.

Wielostawowa, seropozytywna postać MIZS swoim obrazem, przebiegiem, odpowiedzią na leczenie i rokowaniem jest najbardziej podobna do reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u osób dorosłych.

b) bez obecności czynnika reumatoidalnego (RF-)

Postać ta występuje z częstością 11–27%, częściej u dziewcząt. Zapalenie dotyczy co najmniej 5 stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby przy braku RF. Występują dwa szczyty zachorowań w 2–4 oraz 7–12 roku życia. Początek

choroby może być ostry z bólami i obrzękami stawów oraz objawami ogólnymi lub podstępny ze stopniowo narastającymi objawami stawowymi i sztywnością poranną.

Objawy kliniczne

Zapalenie ma charakter wielostawowy, zwykle symetrycznie zajęte są małe i duże stawy. Istnieje możliwość wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka, zwłaszcza u pacjentów, u których obecne są przeciwciała przeciwjądrowe.

Badania pracowniane

1. Badania laboratoryjne

Wskaźniki zapalenia: OB, CRP – umiarkowanie podwyższone

Morfologia – niedokrwistość hipochromiczna i/lub leukocytoza z prawidłowym wzorem odsetkowym, i/lub nadpłytkowość
RF – nieobecny

Przeciwciała anti-CCP – rzadko obecne
Przeciwciała przeciwjądrowe – często obecne (niskie i umiarkowane miano)

Płyn stawowy o charakterze zapalnym

2. Badania obrazowe

Badanie RTG stawów – zanik kostny okołostawowy; zwężenie szpar stawowych, geody, nadżerki, zrosty kostne; w późniejszym przebiegu radiogramy ujawniają zaburzenia rozwojowe

Badanie USG stawów umożliwia wykrycie zapalenia błony maziowej, obecności płynu i pozwala na wykrycie nadżerek wcześniej niż w badaniu RTG

W dalszym przebiegu ta postać MIZS przypomina seronegatywne RZS, bądź przebiega jako tzw. „suche zapalenie stawów”.

Ryc. 3. Deformacja stawów rąk u dziecka z wielostawową RF+ postacią MIZS



4. ŁUSZCZYCOWE MŁODZIEŃCZE ZAPALENIE STAWÓW (ŁMIZS)

ŁMIZS częściej występuje u dziewcząt i stanowi 2–11% wszystkich postaci MIZS. Występują dwa szczyty zachorowań: 2–4 i 9–11 rok życia. Jest to zapalenie stawów trwające co najmniej 6 tygodni u dziecka z łuszczycą lub zapalenie stawów i co najmniej dwa z poniższych objawów:

- *dactylitis*
- zmiany płytki paznokciowej (naparstkowe zagłębienia, oddzielenie płytki paznokciowej – *onycholysis*)
- łuszczycy u krewnego pierwszego stopnia.

Objawy kliniczne

ŁMZS przebiega jako asymetryczne zapalenie dużych i małych stawów obwodowych. Cechą charakterystyczną jest zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych, *dactylitis* (20–40% pacjentów) oraz zapalenie przyczepów ścięgien.

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych występuje u 10–30% chorych, rzadziej zapalna choroba odcinka lędźwiowego kręgosłupa, przeważnie u starszych dzieci.

Łuszczyca u dzieci daje mało charakterystyczny obraz kliniczny, u części pacjentów zmiany mogą dotyczyć jedynie paznokci. Zmiany łuszcycowe mogą wyprzedzać, pojawiać się jednocześnie lub dołączyć w trakcie choroby stawów. Może wystąpić ostre zapalenie błony naczyniowej oka.

Badania pracowniane

1. Badania laboratoryjne

Wskaźniki stanu zapalnego (OB i CRP) – w zależności od aktywności choroby RF – nieobecny

Przeciwciała przeciwjądrowe – mogą być obecne (młodszy pacjenci – 60% wyników pozytywnych, starsi – 30%)

2. Badania obrazowe

Badanie RTG stawów – asymetryczne zajęcie stawów, w tym międzypaliczkowych dalszych; zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych, najczęściej asymetryczne

Badanie MRI służy do oceny stawów krzyżowo-biodrowych.

ŁMZS ma przebieg zróżnicowany; najczęściej daje obraz zapalenia nielicznostawowego. Pomimo stosownego leczenia możliwa jest przetrwała aktywność choroby.

5. MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW Z TOWARZYSZĄCYM ZAPALENIEM PRZYPŁCÓW ŚCIĘGNIEN (*ang. enthesitis related arthritis – ERA*)

Dotyczy 3–11% wszystkich chorych na MIZS. Częściej występuje u chłopców. Zachorowanie ma miejsce w późnym dzieciństwie lub okresie młodzieńczym. Postać MIZS-ERA rozpoznaje się w przypadku zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgien lub wystąpienia zapalenia stawów lub przyczepów ścięgnistych i co najmniej dwóch z poniższych objawów:

- bolesność/tkliwość stawów krzyżowo-biodrowych lub zapalny ból pleców
- obecność antygenu HLA-B27



- dodatni wywiad w kierunku chorób związanych z obecnością antygenu HLA-B27 u co najmniej jednego krewnego pierwszego lub drugiego stopnia
- ostre zapalenie przedniego odcinka oka, z objawami bolesności, zaczerwienienia i nadwrażliwości na światło
- początek zapalenia stawów u chłopców w wieku powyżej 8 lat

Objawy kliniczne

Początek choroby może być podstępny. Choroba przeważnie objawia się zapaleniem obwodowych stawów kończyn dolnych (84%). Często występuje zapalenie stawu biodrowego. U młodzieży może występować zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych. Typową lokalizacją *enthesitis* jest zapalenie przyczepu ścięgna Achillesa do guza kości piętowej. Czasem obserwuje się zapalenie stawu mostkowo-obojęzycznego czy stawu śródstopno-paliczkowego. Spośród objawów pozastawowych może wystąpić ostre zapalenie błony naczyniowej oka.

Badania pracowniane

1. Badania laboratoryjne

Wskaźniki stanu zapalnego (OB i CRP) są zwykle podwyższone

Morfologia krwi: łagodna niedokrwistość, podwyższona liczba płytek

RF – nieobecny

Przeciwciała przeciwjądrowe – nieobecne

Antygen HLA-B27 obecny u większości pacjentów

2. Badania obrazowe

Badanie RTG ujawnia ewolucję zmian zapalnych stawów obwodowych i ścięgien, w obrazie RTG stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa – ewolucja zmian zapalnych typowych dla spondyloartropatii

Badanie MRI jest bardzo przydatne w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych

U większości pacjentów choroba rozpoczyna się nielicznostawowym zapaleniem stawów obwodowych, a w późniejszych latach choroby dochodzi do zapalenia sta-

wów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa, co w rezultacie daje obraz powoli postępującej spondyloartropatii. Ograniczenie ruchomości kręgosłupa rozwija się powoli, po wieloletnim czasie trwania choroby.

6. NIEZRÓŻNICOWANE MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW

Stanowi typ początku, który nie jest odrębną postacią choroby; w tej grupie znajdują się pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów danego typu lub spełniają kryteria więcej niż jednego typu początku MIZS. W dalszym przebiegu u części pacjentów można zdefiniować typ zapalenia stawów bądź inną układową chorobę tkanki łącznej.

Leczenie MIZS

Jest ono uzależnione od postaci choroby i jej aktywności. Obejmuje stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów, leków modyfikujących przebieg choroby (Metotrexat, Sulfasalazyna, Hydrochlorenchina), leków immunosupresyjnych (cyklosporyna A) oraz terapii najnowszej generacji tzw. leków biologicznych skierowanych przeciwko cytokinom prozapalnym (anty-TNF, anty-IL6). Pomocne są także miejscowe wstrzyknięcia steroidów oraz kompleksowa rehabilitacja narządu ruchu.

Podsumowanie

W ciągu ostatnich 20 lat dokonał się istotny przełom zarówno w podejściu do diagnostyki, rozpoznawania, jak i leczenia MIZS. Choć nie ma w pełni specyficznych markerów choroby to jednak znajomość obrazu klinicznego poszczególnych postaci choroby, szeroka diagnostyka różnicowa z zastosowaniem badań laboratoryjnych, w tym immunologicznych (ANA, RF, anty-CCP) i obrazowych (usg, NMR), pozwalają na szybsze ustalenie rozpoznania oraz ocenę aktywności choroby za pomocą wskaźników klinicznych i laboratoryjnych (OB, CRP, poziom płytek krwi i in.). Przekłada się to na zastosowanie odpowiednio agresywnej formy terapii. Dzięki temu nastąpiła radykalna poprawa rokowania i zmniejszenie ryzyka niekorzystnych odległych następstw tej choroby.

Piśmiennictwo u Autora



MGR AGNIESZKA WRÓBEL¹ (na fot.), DR KATARZYNA GUZ²

INSTYTUT HEMATOLOGII I TRANSFUZJOLOGII

ZAKŁAD IMMUNOLOGII HEMATOLOGICZNEJ I TRANSFUZJOLOGICZNEJ

¹PRACOWNIA IMMUNOLOGII LEUKOCYTÓW I PŁYTEK KRWI

²PRACOWNIA GENETYKI KOMÓREK KRWI I CHIMERYZMU

Alloimmunologiczna małopłytkowość płodów/norodków – nowoczesna diagnostyka i profilaktyka

Alloimmunologiczna małopłytkowość płodów/norodków (AIMP/N, ang. fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia, FNAIT) jest spowodowana niszczeniem płytek płodu lub noworodka przez przeciwciała wytwarzane przez matkę (alloprzeciwciała) w wyniku tzw. konfliktu płytkowego. Jest chorobą występującą stosunkowo rzadko, bo jej częstość oceniana jest na 1/600 do 1/2000 żywo urodzonych dzieci. Może jednak prowadzić do bardzo poważnych następstw, w tym do wylewów do centralnego układu nerwowego, zakończonego śmiercią płodu lub noworodka, do czego dochodzi w ok. 10% przypadków.

Inne manifestacje choroby to: wybroczyny na ciele (90%), krwaki (66%), smoliste stolce (30%), krwiotłucie (8%), krwawienie do siatkówki oka (7%) i krwimocz (3%). Choroba płodu jest nieoczekiwana, a u matki nie ma żadnych objawów związanych chorobą płodu. AIMP/N może też przebiegać bezobjawowo, a zmanifestować się dopiero u kolejnego dziecka w następnej ciąży, stąd jej prawidłowe zdiagnozowanie ma bardzo istotne znaczenie.

Przeciwciała prowadzące do małopłytkowości u dziecka są wynikiem pobudzenia układu immunologicznego matki antygenami HPA (ang. *human platelet antigens*) obecnymi na płytkach krwi dziecka, a odziedziczonymi od ojca, w przypadku gdy matka tego antygenu nie posiada. Choroba wynika więc z konfliktu matczyno-płodowego, analogicznego do konfliktu w zakresie antygenów krwinek czerwonych, prowadzącego do choroby hemolitycznej noworodków (ChHN).

AIMP/N jest tylko jedną z przyczyn małopłytkowości płodów i noworodków, obok takich jak małopłytkowość występująca

w przebiegu infekcji, wcześniactwa/dystrofii wewnątrzmacicznej, ciężkiego stanu ogólnego (RDS, DIC), wad wrodzonych, konfliktu RhD czy małopłytkowości u matki. Częstość małopłytkowości u noworodków wynosi około 5/1000 przypadków; spośród nich 1/5 jest spowodowana alloimmunizacją.

Diagnostyka AIMP/N jest skomplikowana i wieloetapowa, stąd prowadzą ją głównie referencyjne laboratoria immunohematologiczne. Ważnym aspektem jest natomiast podnoszenie świadomości środowiska medycznego na temat zagrożenia, jakie niesie za sobą zupełne pominięcie lub niepoprawne zdiagnozowanie tej choroby.

Patogeneza AIMP/N

Dotychczas opisano w literaturze 33 antygeny HPA, uporządkowane w 27 układów (6 biallelicznych z immunogennym antygenem „a” i „b”, pozostałe „bw”), ale za najbardziej immunogenne w przypadku rasy kaukaskiej uważany jest antygen HPA-1a. Immunizacja wobec tego antygenu odpowiada za 75% przypadków AIMP/N, mimo że kobiety HPA-1a ujemne (o genotypie

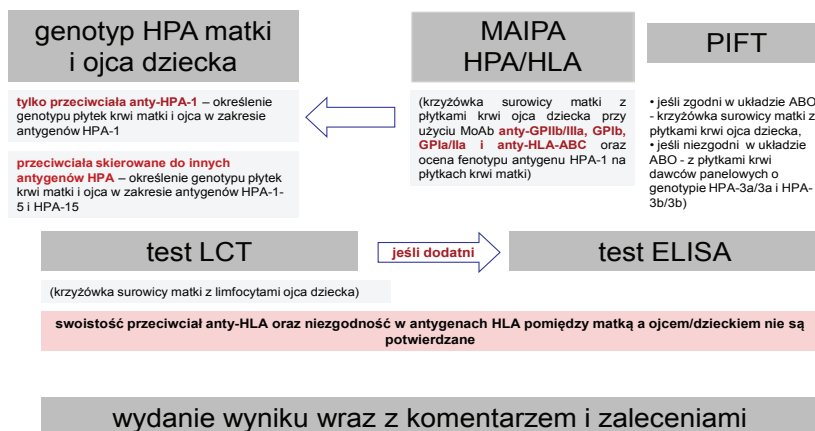
HPA-1b/1b) stanowią ok. 2% w populacji, a tylko 10% z nich uczula się wobec antygenu HPA-1a płodu, odziedziczonego po ojcu (o genotypie HPA-1a/1a lub HPA-1a/1b). Za pozostałe 10% przypadków AIMP/N odpowiada niezgodność w zakresie antygenu HPA-5b (matka HPA-5a/5a, ojciec HPA-5a/b lub HPA-5b/5b). Jeszcze rzadziej dochodzi do AIMP/N na skutek immunizacji pozostałymi antygenami HPA z układów HPA-2, 3 lub -15.

Ekspresja antygenów płytkowych u płodu pojawia się około 16 tygodnia ciąży. Nie do końca jasne jest, czy powstawanie przeciwciał jest spowodowane wyłącznie przedostaniem się do krwiobiegu matki płytek płodu w wyniku przecieku matczyno-płodowego, czy w procesie immunizacji matki uczestniczą też antygeny HPA-1a obecne na mikroskawkach syncytiotrofoblastu łożyska. Wiadomo, że do AIMP/N może dojść już w pierwszej ciąży (u ok. 25-50%).

Diagnostyka AIMP/N

Diagnostyka AIMP/N jest skomplikowana i wieloetapowa. Zarówno w Polsce jak

Ryc. 1 Algorytm badań w AIMP/N



i na świecie prowadzi się ją naogół dopiero u kobiet, które urodziły dziecko z objawami choroby. Powodem wdrożenia diagnostyki jest też niekiedy stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym zmian, świadczących o możliwości wystąpienia u dziecka wylewu do OUN – wtedy też wdrażana jest odpowiednia diagnostyka i leczenie.

Badania diagnostyczne w przypadkach AIMP/N prowadzi się dwutorowo: metodami serologicznymi wykrywa się przeciwciała skierowane do płytek krwi w surowicy matki, a metodami biologii molekularnej bada się allele genów kodujących antygeny płytkowe rodziców dziecka. W Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, który jest jedynym w Polsce ośrodkiem referencyjnym wykonującym pełną diagnostykę konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenów płytek krwi, algorytm badań AIMP/N wygląda następująco:

Swoiste przeciwciała przeciwpłytkowe wykrywa się w surowicy matki za pomocą testu immunoenzymatycznego MAIPA (ang. *monoclonal antibody immobilization of platelet antigens*), który dotychczas pozostaje złotym standardem w badaniu tego typu przeciwciał. W teście wykorzystuje się płytki krwi ojca dziecka oraz przeciwciała monoklonalne skierowane do glikoprotein płytek krwi będących nośnikami antygenów HPA: GPIIb/IIIa, GPIb, GPIa-IIa oraz HLA kl. I, które pozwalają na wykrycie przeciwciał w surowicy matki. Test MAIPA pozwala również zbadać fenotyp HPA-1a matki – dzięki zastosowaniu surowicy z przeciwciałami anti-HPA-1a można dowiedzieć się, czy na płytkach krwi matki jest obecny antygen HPA-1a i wychwycić

ewentualne różnice w wynikach badań serologicznych i genetycznych (np. brak ekspresji antygenu mimo obecności kodującego go allele).

Dalsze badania przeciwciał przeciwpłytkowych w surowicy matki wykonuje się w immunofluorescencyjnym teście PIFT (ang. *platelet immunofluorescence test*), który pozwala wykryć głównie przeciwciała skierowane do antygenów z układu HPA-3 oraz przeciwciała anti-HLA kl.I. W teście PIFT również wykorzystuje się płytki krwi ojca dziecka (pod warunkiem, że matka nie posiada przeciwciał grupowych z układu ABO skierowanych do antygenów ABO ojca, które mogłyby wpływać na zafałszowanie wyników testu. Jeśli rodzice są niezgodni grupowo, w teście PIFT używa się płytek krwi dawców panelowych grupy O).

W surowicy matki wykrywa się także przeciwciała anti-HLA w teście limfocytotoksycznym (LCT), w którym wykorzystuje się limfocyty wyizolowane z krwi obwodowej ojca dziecka. Jeżeli przeciwciała anti-HLA klasy I zostaną wykryte w teście MAIPA, natomiast będą nieobecne w teście LCT, surowicę pacjentki bada się w komercyjnym teście ELISA, który wykrywa przeciwciała anti-HLA klasy I i II niewiążące dopełniacza.

Równolegle z badaniami serologicznymi wykonywana jest diagnostyka molekularna alleli kodujących antygeny HPA rodziców dziecka z podejrzeniem AIMP/N. W zależności od wyników testu MAIPA wykonuje się podstawową (HPA-1) lub rozszerzoną (HPA-1, -2, -3, -5 i -15) genetyczną diagnostykę konfliktu matczyno-płodowego. Od kilku lat do tego rodzaju diagnostyki używa się techniki PCR-SSP.

Ryc. 2 Stacja pipetująca Hamilton



W oparciu o otrzymane wyniki wszystkich badań diagnostycznych oraz znajomość stanu klinicznego i objawów występujących u dziecka, wydaje się wynik wraz z zaleceniami dotyczącymi zarówno postępowania w następnej ciąży, jak i stanu samej matki (jeśli posiada ona rzadki genotyp antygenów płytkowych, opisuje się ją jako *nietypowego biorcę krwi* i wydaje zalecenia dotyczące ewentualnych transfuzji).

Na rynku dostępne są również firmowe zestawy do wykrywania przeciwciał anti-HPA, nie są one jednak wystarczająco czułe i swoiste, aby rozróżnić wszystkie rodzaje przeciwciał HPA, w tym najczęściej odpowiedzialne za AIMP/N przeciwciała anti-HPA-1a. Zestawy takie można traktować raczej jako podstawowe narzędzie w badaniach przesiewowych pacjentów z małopłytkowością.

Profilaktyka AIMP/N w Polsce

W ramach działań profilaktycznych w ciągu ostatniego roku wdrożono w Polsce program badań przesiewowych dla kobiet w ciąży w kierunku wykrywania konfliktu płytkowego. Nosi on nazwę PREVFNA-IT, finansowany jest ze środków Programu Polsko-Norweska Współpraca Badawcza, prowadzonego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach Norweskiego Mechanizmu Finansowego na lata 2009-2014, w ramach Umowy Projektu nr Pol-Nor/203111/69/2013. W jego ramach każda kobieta w ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentek do 20 tygodnia ciąży, może w całej Polsce wykonać bezpłatne badanie przesiewowe antygenu HPA-1a (więcej informacji na stronie internetowej <http://konfliktplytkowy.ihit.waw.pl>).

Badania przesiewowe wykonywane są dwiema w pełni zautomatyzowanymi metodami. W zależności od czasu jaki upłynął od pobrania, krew pacjentek (4-5 ml na EDTA) badana jest metodą cytome-

Ryc. 3 Cytometr przepływowy FACS Canto II, Becton Dickinson



Ryc. 4 Płytki 96-dółkowa z wynikami testu MAIPA do wykrywania przeciwciał anti-HPA



trii przepływowej zgodnie z metodą Killie i wsp. z modyfikacjami własnymi lub metodą biologii molekularnej. Badania metodą cytometrii przepływowej wykonywane są na cytometrze FACS Canto II firmy Becton Dickinson z przystawką HTS (ang. *High Throughput Sampler*) dla płytek 96- i 384-dółkowych. Metoda ta charakteryzuje się dużą przepustowością (do 94 próbek w jednym badaniu) i krótkim czasem wykonania – sam odczyt trwa 15 min, a poprzedzony jest godzinnym etapem automatycznego porcjowania osocza na płytce 96-dółkowej i inkubacją z przeciwciałem na pokładzie stacji pipetującej. Badanie polega na rozróżnianiu fenotypu antygenu HPA-1a za pomocą przeciwciała monoklonalnego anti-CD61, sprzężonego z FITC. Zawieszone w osoczu bogatopłytkowym płytki krwi z ekspresją antygenu HPA-1a wiążą na swojej powierzchni przeciwciało, co skutkuje świeceniem całej ich populacji w świetle lasera cytometru. Płytki pozbawione antygenu HPA-1a nie mają natomiast zdolności długotrwałego wiązania się z przeciwciałem, dzięki czemu możliwe jest ich szybkie odróżnienie. W celu potwierdzenia wyniku badania serologicznego, każda pacjentka o HPA-1a ujemnym fenotypie płytek badana jest również genetycznie, z nowej próbki krwi. Poważnym ograniczeniem metody jest fakt, że badane metodą cytometryczną próbki krwi nie mogą być starsze niż 7 dni – po upływie tego czasu płytki zaczynają obumierać i zanika ekspresja antygenów HPA-1 – można wtedy uzyskać wynik fałszywie HPA-1a ujemny.

Automatyzacja metody genotypowania antygenów HPA-1 rozpoczyna się procesem naniesienia przez biorobota krwi do 96-dółkowych płytek, przeznaczonych do izolacji DNA. Proces izolacji DNA także prowadzony jest na pokładzie stacji pipetującej, zestawem odczynników Chemagic DNA Blood Kit LH (Chemagen). Dyskryminacji alleli HPA-1 dokonuje się metodą real-time PCR z sondami MGB wg doniesienia wg Ficko i wsp., na aparacie Lightcycler 480II (Roche Diagnostics). Metodę biologii molekularnej wykorzystuje się rutynowo dla próbek krwi starszych niż 7 dni, lecz można ją także traktować jako metodę z wyboru dla próbek świeżych. Metoda ta ma ponadto zastosowanie w badaniu genotypu antygenów HPA-1 ojców dzieci matek HPA-1a ujemnych co pozwala oszacować ryzyko niezgodności antygenowej płodu. Każda kobieta HPA-1a ujemna jest również badana na obecność allelu *HLA DRB3*01:01*, który predysponuje do tworzenia przeciwciał anti-HPA-1a. Inny protokół real-time PCR, z pośrednim etapem wytrawiania allelu *HPA*1b* matki enzymem restrykcyjnym, służy do nieinwazyjnego wykrywania allelu *HPA*1a* płodu w osoczu kobiety ciężarnej. Metoda prawidłowo określa genotyp płodu, co jest weryfikowane na bieżąco oznaczaniem genotypu HPA-1 z krwi rodzących się noworodków bądź z próbek krwi pępowinowej, jeśli dochodzi do kordocentezy diagnostycznej u matek immunizowanych wobec HPA-1a, przygotowywanych do leczenia.

Pacjentki z grupy ryzyka AIMP/N (czyli HPA-1a ujemne) poddawane są następnie w czasie całej ciąży czterokrotnemu bada-

niu przeciwciał anti-HPA-1a metodą MAIPA. Przeciwciała badane są także u ich dzieci (badanie wykonuje się z krwi pępowinowej) oraz kolejny raz u matek, 6 tygodni po porodzie. W ramach programu PREVFNAIT wykonuje się u pacjentek także dwukrotne badanie przeciwciał anti-HLA (metodą LCT i metodą ELISA), tak aby wykryć wszystkie czynniki, które ewentualnie mogłyby wpływać na wystąpienie AIMP/N.

Podsumowanie

Mimo że problem AIMP/N nie jest tak powszechnie znany jak problem choroby hemolitycznej noworodków i profilaktyki konfliktu w zakresie antygenu RhD, istotna jest świadomość, że nie można pomijać go podczas diagnostyki noworodków z małopłytkowością, płodów ze stwierdzonym podczas badania ultrasonograficznego wylewem do OUN lub kobiet z niepowodzeniami położniczymi (szczególnie z poronieniami po 15 tygodniu ciąży). Ważna jest zarówno profilaktyka tej choroby (poprzez przesiewowe badanie kobiet ciężarnych w całej Polsce, jak i wiedza, że AIMP/N można diagnozować i leczyć jeszcze w czasie ciąży (podawanie dożyłnej immunoglobuliny, leczenie sterydami, ewentualnie transfuzje dopłodowe koncentratu płytkowego od matki lub HPA-1a ujemnego dawcy). Laboratoria, zwłaszcza w szpitalach z oddziałami położniczymi, mogą także wydawnie przyczyniać się do szerzenia wiedzy na temat AIMP/N oraz wprowadzać podstawową diagnostykę przeciwciał przeciwpłytkowych przy użyciu metod komercyjnych u kobiet z podejrzeniem tej choroby.

Literatura dostępna u Autorki



DR N. FARM. GRAŻYNA SYGITOWICZ

ZAKŁAD LABORATORYJNEJ DIAGNOSTYKI MEDYCZNEJ KATEDRY BIOCHEMII
I CHEMII KLINICZNEJ

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Wrodzona niedoczynność tarczycy noworodków

Układ dokrewny, w tym gruczoł tarczowy, zapewnia homeostazę organizmu w zmieniających się warunkach zewnętrznych i wewnętrznych ustroju. Choroby związane z zaburzoną wydzielaniem hormonów gruczołu tarczowego są jednym z najczęściej spotykanych w społeczeństwie zaburzeń.

Symptomatologia chorób tarczycy ma przeróżne oblicza. Stąd też pacjenci z zaburzeniami endokrynologicznymi, zanim trafią do endokrynologa, często poszukują pomocy u lekarzy innych specjalności z powodu ich prawdopodobnych dolegliwości związanych z przewodem pokarmowym, układem krążenia czy też zaburzeniami miesiączkowania. Ustalenie właściwego rozpoznania zaburzeń gruczołu tarczowego, opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym pacjenta, a parametry laboratoryjne uzupełniają proces diagnostyczny i terapeutyczny. Zatem trafne rozpoznanie choroby zawsze powinno opierać się na kompleksowym ujęciu problemu klinicznego chorego oraz umożliwić wdrożenie odpowiedniej i skutecznej terapii przyczynowej.

Znajomość podstaw fizjologii układu podwzgórze-przysadka-tarczyca, regulowanego na zasadzie wzajemnych sprzężeń zwrotnych, daje możliwość prawidłowej interpretacji wyników badań laboratoryjnych, które pozwolą ocenić konkretne zaburzenie gruczołu tarczowego. Wśród najczęściej spotykanych zaburzeń tego narządu na pierwszym planie zaznacza się niedoczynność tarczycy.

Postacie niedoczynności tarczycy

Niedoczynność tarczycy (hipotyreoza) jest zespołem chorobowym, o charakterze zwykle przewlekłym, charakteryzującym się niedoborem hormonów tarczycy (ty-

roksyny (T_4 , ang. *thyroxin*) i trijodotyroniny (T_3 , ang. *triiodothyronin*)), będących poniżej poziomu pokrywającego aktualne potrzeby organizmu. Innym powodem stanu niedoborowego jest oporność obwodów tkanek na działanie powyższych hormonów. Objawy kliniczne zależą od stopnia niedoboru hormonów tarczycy oraz okresu życia, w którym choroba się ujawniła. Działanie hormonów tarczycy w ustroju zapewnia prawidłową czynność wszystkich tkanek, zaś w okresie rozwojowym warunkuje odpowiedni rozwój organizmu. Ponadto, regulują one podstawową przemianę materii, zwiększają produkcję ciepła oraz zużycie tlenu, szczególnie w wątrobie, nerkach, mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym.

Wyróżniamy postać pierwotną choroby (dotyczącą zaburzeń samego gruczołu tarczowego) oraz wtórną (związaną z nieprawidłową regulacją czynności tarczycy przez przysadkę mózgową lub podwzgórze). W przypadku wtórnej postaci choroby – hipotyreoza może być spowodowana deficytem hormonu tyreotropowego (TSH, ang. *thyreotropin*) lub hormonu uwalniającego (TRH, ang. *thyrotropin-releasing hormone*). Jeżeli przedstawione stany kliniczne mają swoje źródło w okresie życia płodowego, wtedy mówimy o wrodzonej niedoczynności tarczycy (WNT). WNT może mieć charakter trwały, gdy utrzymuje się przez okres całego życia chorego lub przejściowy, kiedy niedoczynność tarczycy występuje w pierwszych miesiącach życia, a po ustaniu działania czynników wywołujących stan hipotyreozy – funkcja tarczycy ulega normalizacji.

Częstotliwość i przyczyny hipotyreozy

Częstotliwość występowania tego zespołu jest różna, a zróżnicowanie to może być wynikiem położenia geograficznego, bądź też może mieć charakter rasowy. Średnia częstość występowania WNT w krajach europejskich wynosi 1 przypadek na 3000–4000 żywych urodzeń. Biorąc pod uwagę chorobowość z ostatnich lat można szacować, że w Polsce rocznie rodzi się ok. 120 noworodków chorych na WNT.

Istnieje wiele potencjalnych przyczyn, prowadzących do powstania wrodzonej niedoczynności tarczycy (tabela I). Nieprawidłowości rozwojowe gruczołu tarczowego, według danych literaturowych, są odpowiedzialne za powstanie aż 75–

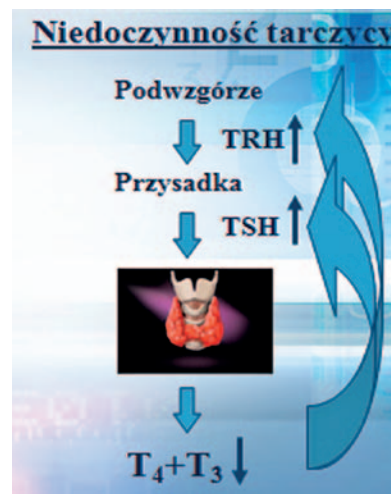


Tabela I. Postacie wrodzonej niedoczynności tarczycy.

WRODZONA NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY				
		PIERWOTNA	WTÓRNA	
Dysgeneza tarczycy	Dyshormonogeneza	Zespół oporności na hormony tarczycy	Przejściowa niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy podwzgórzowo-przysadkowa
Ageneza	Defekt receptora TSH	Oporność tkanek obwodowych na działanie hormonów tarczycy (T_3 i T_4)	Niedobór lub nadmiar jodu	Wrodzone nieprawidłowości podwzgórzowo-przysadkowe
Hipoplazja	Defekt wychwytu jodu	↓	Obecność przeciwciał blokujących receptor TSH	Wielohormonalna niedoczynność przysadki
Ektopia	Defekt peroksydazy (zaburzenia organifikacji)		Niedoczynność polekowa: tyreostatyki, sulfonamidy oraz preparaty zawierające kobalt – stosowane w ciąży	Wielohormonalna niedoczynność przysadki
	Zaburzenia sprzęgania MIT i DIT			Wielohormonalna niedoczynność przysadki
	Defekt dejodynazy (zaburzenia w procesie odjodowania jodotyrozyn)			Wielohormonalna niedoczynność przysadki
	Zaburzenia w syntezie tyreoglobuliny	Upośledzenie/ brak receptorów T_3 w komórkach – dotyczy przysadki mózgowej lub tkanek obwodowych z wyłączeniem przysadki		Wielohormonalna niedoczynność przysadki

➤ 93% wszystkich przypadków WNT. Geneza tych zaburzeń sięga okresu embrionalnego. Skutkiem wymienionych zaburzeń może być niewykształcenie się tkanki tarczycowej jako całego narządu (ageneza), niedorozwój (hipoplazja) bądź niewłaściwe położenie gruczołu pod względem anatomicznym (ektopia). Dysgeneza tarczycy dwukrotnie częściej dotyka dziewczynki niż chłopców. Wada rozwojowa tarczycy może powstać w okresie tworzenia się i zstępowania zawiązka tarczycy, jak również wówczas gdy pierwotnie prawidłowo rozwinięta tarczyca ulegnie zanikowi na skutek procesów autoimmunologicznych lub różnych infekcji.

Istotną przyczyną rozwoju hipotyreozy jest występowanie tzw. zespołu oporności tkanek na działanie hormonów tarczycy. Jest to rzadko występujące zaburzenie, zależne od uszkodzenia lub braku receptorów T_3 w komórkach. Obraz kliniczny tego zaburzenia, a z tym związane odchylenia w badaniach hormonalnych są różnorodne i mogą dotyczyć wyłącznie przysadki mózgowej albo też dotyczyć tkanek obwodowych z wyłączeniem przysadki bądź też mieć charakter uogólniony.

Wrodzona niedoczynność tarczycy o charakterze podwzgórzowo-przysadkowym (postać wtórna) ma przebieg znacznie łagodniejszy i rzadziej występuje aniżeli postać pierwotna. Wrodzone nieprawidłowości dotyczące podwzgórza, przysadki mózgowej lub obu narządów jednocześnie mogą być związane z obecnością wad rozwojowych lub z uszkodzeniem powyższych struktur w wyniku infekcji, procesów autoimmunologicznych czy też niedotlenienia w okresie życia płodowego, prowadząc do deficytu odpowiednio: TRH lub TSH.

Zdecydowanie częściej występuje wielohormonalna niedoczynność przysadki mózgowej w porównaniu z upośledzeniem funkcji podwzgórza.

W rzadkich przypadkach wrodzona niedoczynność tarczycy noworodków może mieć również charakter przejściowy. Głównym powodem tej postaci hipotyreozy jest nieprawidłowa podaż jodu w czasie ciąży. Niedobór jodu u ciężarnej, a także jego nadmiar są dla płodu niekorzystne ze względu na brak mechanizmów autoregulacyjnych. Stąd też, obszary ubogie w jod są ściśle związane z niedoczynnością tarczycy oraz wolem noworodkowym. Zaburzenie jakiegokolwiek etapu biosyntezy prowadzi do zmniejszenia produkcji tyroksyny i trijodotyroniny, co powoduje wzrost wydzielania tyreotropiny przez przysadkę mózgową i w efekcie rozwój wspomnianego wola. Warto też pamiętać, że z powodu słabo lub w ogóle jeszcze niewykształconych mechanizmów chroniących przed nadmiarem jodu, w warunkach nadmiernej ekspozycji na jod, może również wystąpić zahamowanie syntezy hormonów tarczycy. Zatem poziom jodu w ustroju matki jest niezwykle ważnym czynnikiem, regulującym prawidłowe funkcjonowanie gruczołu tarczowego zarówno dla matki, jak i jej przyszłego potomstwa.

Okres płodowy

W okresie płodowym prawidłowe stężenie jodotyronin jest niezbędne do prawidłowego rozwoju mózgu i mózdzku u dziecka, przebiegu procesów związanych z migracją i dojrzewaniem komórek układu nerwowego oraz rozwój układu kostnego i zawiązków zębów. Ponadto, niedobór hormonów tarczycy może prowadzić do nieodwra-

calnego uszkodzenia mózgu, a co za tym idzie, do upośledzonego rozwoju psychofizycznego dziecka.

Łożyisko kobiety ciężarnej pełni istotną rolę w kształtowaniu się czynności płodowej tarczycy oraz w transporcie i metabolizowaniu hormonów, a także innych substancji, które mają wpływ na procesy rozwoju oraz czynność gruczołu tarczowego płodu. Do substancji, które mogą migrować przez łożysko (na zasadzie dyfuzji) należą jodki, ale i inne substancje, tj. leki przeciwtarczycowe (*metimazol*, *metizol*, *propyltiouracyl*), leki blokujące receptory b układu adrenergicznego (*propranolol*) czy też przeciwciała blokujące lub stymulujące tarczycę (*anti-TPO*, czyli przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej oraz *anti-Tg*, czyli przeciwciała przeciw tyreoglobulinie). Warto pamiętać, że przyjmowane w czasie ciąży tyreostatyki hamują syntezę hormonów tarczycy u płodu, pogłębiając stan pierwotnej hipotyreozy. Może pojawić się wole (u nawet 5% noworodków). U takiego noworodka stwierdza się często wysokie stężenie TSH oraz niskie stężenia wolnych hormonów tarczycy (fT_4 i fT_3) w surowicy krwi. Wywołana działaniem tyreostatyków niedoczynność u noworodka zazwyczaj mija po kilku dniach. Jeżeli zaś, utrzymuje się zbyt długo (szczególnie w obecności wola) wskazane jest podanie dziecku L-tyroksyny.

Stwierdzono, że płód przed 10. tygodniem ciąży korzysta z matczynych hormonów tarczycy, które w znikomych ilościach mogą migrować przez trofoblast. Mechanizm sprzężenia zwrotnego regulujący wydzielanie hormonów pomiędzy tarczycą a układem podwzgórzowo-przysadkowym wykształca się ok. 18–22 tygodnia życia płodowego. W pierwszym trymestrze

ciężcy jedynie matczyne T_4 mogą być substratem do syntezy T_3 miejscowo w obrębie komórek mózgu. Transport trijodotyroniny jest uzależniony od okresu ciąży oraz od stanu czynnościowego tarczycy. Zaś, przez cały okres ciąży tyroksyna ma zdolność przechodzenia przez łożysko, dzięki czemu u płodów z atyreozą nie dochodzi do ciężkiego upośledzenia rozwoju układu nerwowego. Tyreotropina nie przenika przez łożysko, zaś hormon uwalniający (TRH) może przenikać barierę łożyskową, ale nie wywiera żadnego działania na tarczycę płodu. Ponadto wiadomo, że w pierwszym trymestrze ciąży dochodzi do obniżenia poziomu TSH, co wiąże się z niewielkim wzrostem stężenia fT_4 . Autorzy zajmujący się tym zagadnieniem są zgodni co do faktu, że w drugim i trzecim trymestrze ciąży – poziomy fT_3 i fT_4 w surowicy zmniejszają się do wartości 20–40% poniżej wartości średniej. Ów spadek poziomu hormonów jest silniej zaznaczony w przypadku niedoboru jodu u matki. Zauważono, że u niektórych ciężarnych stężenie fT_4 ulega obniżeniu poniżej dolnej wartości referencyjnej dla osób niebędących w ciąży. Jeżeli przed zajściem w ciążę pacjentki z powodu hipotyreozy były poddawane terapii L-tyroksyną, to w ciąży często konieczne jest zwiększenie stosowanej dawki L-tyroksyny w celu utrzymania prawidłowej czynności gruczołu tarczowego. Czynność tarczycy u tych kobiet jest oceniana w każdym trymestrze ciąży na podstawie oznaczeń stężeń zarówno TSH, jak i fT_4 .

Okres noworodkowy

Po porodzie tarczyca płodu przystosowuje się do warunków pozamacicznych oraz niższej temperatury otoczenia, które to wraz ze stresem porodowym są impulsem do wydzielania przez przysadkę mózgową hormonu tyreotropowego u noworodka, ze szczytem tego wydzielania ok. 30 min. po urodzeniu (wówczas stężenie TSH wynosi nawet kilkadziesiąt mIU/L). W odpowiedzi na stymulację tarczycy przez TSH dochodzi do znacznego wzrostu (nawet do wartości przekraczających prawidłowy poziom u osób dorosłych) obydwu hormonów tarczycy oraz nasila się proces obwodowej konwersji T_4 do T_3 . Następnie, w czasie 3–6 doby po porodzie spada stężenie TSH, osiągając wartości zbliżone do prawidłowych u osób dorosłych. Niektóre noworod-



ki, mogą wykazywać dłużej podwyższone stężenie TSH, co wynika z dojrzewania układu regulacji hormonalnej. Wartości te normalizują się w ciągu pierwszych miesięcy życia dziecka. Warto zatem pamiętać, że u dzieci oś podwzgórze-przysadka-tarczyca podlega ciągłym procesom dojrzewania i modulacji czynnościowej.

Niedoczynność tarczycy matki

Szczególnie niebezpieczna dla rozwoju płodu jest niedoczynność tarczycy u matki. W okresie ciąży może dojść do ujawnienia subklinicznej hipotyreozy, co może wynikać z niedoboru jodu w organizmie, a także ze zwiększonego zapotrzebowania matki na jodotyroniny.

U ciężarnej z niedoczynnością tarczycy istnieje zwiększone prawdopodobieństwo

wystąpienia: poronienia, nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości, przedwczesnego porodu, a także hamowania wzrostu płodu. Jeśli w pierwszym trymestrze ciąży stężenie hormonów tarczycy będzie zbyt niskie, to może dojść do nieodwracalnego upośledzenia rozwoju mózgu dziecka. Wśród objawów można wyróżnić: zaburzenia mowy, problemy ze skupieniem uwagi, upośledzone zdolności poznawcze oraz trudności w nauce. Może być to również jedna z przyczyn rozwoju encefalopatii u noworodków. Dostępność matczynych hormonów tarczycy dla płodu jest zatem kluczowa dla właściwego rozwoju struktur nerwowych we wczesnej fazie ciąży, wówczas gdy tarczyca zarodka nie jest jeszcze w pełni czynna. Na podstawie danych literaturowych wiemy o zwiększonej częstotliwości utraty ciąży i niższym ilorazie inteligencji dzieci matek z nierozpoznaną niedoczynnością tarczycy, niskimi stężeniami fT_4 czy też podwyższonymi poziomami przeciwciał przeciw TPO. Wczesne rozpoznanie i odpowiednia terapia nawet łagodnej (subklinicznej) postaci hipotyreozy u matki daje możliwość zapobiegania niekorzystnemu wpływowi niskich stężeń hormonów tarczycy na układ psychomotoryczny oraz narząd słuchu noworodka.

Objawy kliniczne wrodzonej hipotyreozy noworodka

Noworodki z WNT niejednokrotnie pochodzą z ciąży przenoszonej do 42. tygodnia, przy zazwyczaj leniwej akcji porodowej u tych matek i przy słabych ruchach płodu. Często u takiego noworodka stwier-

Ryc. 1. Wczesne objawy wrodzonej hipotyreozy noworodków.



Ryc. 2. Późne objawy wrodzonej hipotyreozy noworodków.



➤ dza się wielowodzie, a w ciągu pierwszych tygodni życia stopniowo ujawniają się kolejne cechy hipotyreozy (ryc. 1). U około 30% chorych dominującym objawem jest przedłużająca się żółtaczka noworodków, występuje sucha marmurkowa skóra, przepuklina pępkowa, zmniejszona ruchliwość, niechęć do ssania, a także zaparcia. Dzieci z WNT sprawiają wrażenie raczej spokojnych, niezbyt płaczących, a ich głos jest niski i lekko zachrypnięty. W pierwszym miesiącu życia uwidacznia się powiększenie języka, co może być przyczyną zaburzeń oddychania. Obserwuje się obniżenie napięcia mięśniowego, brzuch u tych dzieci jest duży, rozlany, a także mogą występować obrzęki, zwłaszcza na twarzy. Wczesnymi objawami hipotyreozy, wskazującymi na niedobór hormonów tarczycy u płodu są również zmiany w układzie kostnym, gdzie zauważono: opóźnione dojrzewanie kości widoczne w badaniach radiologicznych (u noworodka brak jąder kostnienia w nasadzie dalszej kości udowej i nasadzie bliższej kości piszczelowej), niezarośnięte szerokie szwy czaszkowe oraz otwarte tylne ciemiączko.

Stopień niedoboru hormonów tarczycy u płodu oraz pourodzeniowy czas trwania hipotyreozy determinują objawy uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Ważne jest wczesne zastosowanie leczenia substytucyjnego, które wpływa na przebieg rozwoju psychoruchowego dziecka. W ciężkich przypadkach, zwłaszcza tych zbyt późno rozpoznanych, ujawnia się różnego stopnia upośledzenie umysłowe. W okresie niemowlęcym widoczne jest opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, dzieci są spowolnione, późno zaczy-

nają siadać i chodzić. Natomiast u dzieci starszych mogą wystąpić zaburzenia mowy oraz obniżona sprawność intelektualna. Częstym objawem hipotyreozy wrodzonej jest uszkodzenie mózdzku, w postaci drżenia zamiarowego, niezborności ruchów aż do obrazu ataksji mózdkowej. Tak więc, dziecko z nieleczoną wrodzoną hipotyreozą jest dzieckiem poważnie chorym, a występujące zmiany, w większości, są nieodwracalne. Należy też pamiętać, że u niektórych dzieci, nawet pomimo wczesnego wprowadzenia właściwego leczenia, mogą utrzymywać się cechy specyficznych zaburzeń w rozwoju mózgu, których wyrazem są zaburzenia równowagi, niezręczność, trudności w uczeniu się. Natomiast wśród późnych objawów wrodzonej hipotyreozy możemy zaobserwować, takie jak: bradykardię i powiększenie sylwetki serca, nietolerancję zimna, obrzęki, nieprawidłowości w budowie ciała, niedokrwistość, zaburzenia w gospodarce wapniowo-fosforanowej i tłuszczowej czy też zmniejszoną filtrację kłębuskową nerek (ryc. 2).

Modelowe badanie skринingowe

Wrodzona niedoczynność tarczycy, obok mukowiscydozy i fenylketonurii, należy do zaburzeń, w kierunku których prowadzona jest, w naszym kraju, diagnostyka skринingowa. Badania w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy noworodków stały się obowiązkowe i powszechne. Ich podstawą prawną jest art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.). Stąd też, wszystkie

noworodki są obecnie poddawane obowiązkowym badaniom przesiewowym w czasie pomiędzy 3. a 7. dobą ich życia. W tym celu krew włośniczkowa od noworodka jest pobierana z nakłucia pięty jeszcze w szpitalu po 72. godzinie życia noworodka, optymalnie w 4–5. dobie życia. W przypadku wczesnego wypisu noworodka ze szpitala dopuszcza się pobranie krwi po 48 godzinach od urodzenia, a jeżeli wypis był przed 48. godziną od urodzenia to krew poza szpitalem jest pobierana przez położną środowiskową w 4–7. dobie życia noworodka. Schemat strategii badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy obejmuje oznaczanie poziomu TSH przy pomocy testu bibułowego z suchej kropli krwi włośniczkowej dziecka. Wynikiem prawidłowym dla noworodka jest wartość TSH < 15 mIU/L. Jeżeli wynik TSH (pomiar pomiędzy 72. a 120. godziną życia) przekracza lub jest równy 35 mIU/L to dziecko jest wzywane do Poradni endokrynologicznej w celu dalszej diagnostyki w kierunku WNT. Jeżeli wynik TSH jest podejrzany i mieści się w zakresie 15–35 mIU/L, to dziecko jest wzywane telefonicznie (lub telegraficznie) na ponowne pobranie, nowej próbki (drugiej próbki krwi na bibule). Próbką ta ma przypisany ten sam kod, identyfikujący konkretne dziecko, które w pierwszym badaniu miało podejrzany wynik TSH. Za wynik nieprawidłowy z drugiej bibuły przyjęto poziom TSH z krwi włośniczkowej przekraczający lub równy 15 mIU/L. Z powodu konieczności potwierdzenia podejrzanego wyniku TSH (z pierwszego pobrania) termin potwierdzenia diagnozy (czyli drugie pobranie) w kierunku wrodzonej hipotyreozy przedłuża się często do drugiego lub trzeciego tygodnia życia. Zaś optymalny wiek noworodka dla ustalenia rozpoznania wrodzonej niedoczynności tarczycy to 12–16. dzień życia. W ramach diagnostyki WNT podczas pierwszej wizyty w Poradni endokrynologicznej – noworodek powinien mieć pobraną krew, a następnie w trybie pilnym powinny być wykonane oznaczenia stężeń: TSH i fT_4 w surowicy krwi. O wskazaniach do terapii substytucyjnej i jej dawce decyduje lekarz przyjmujący chore dziecko w Poradni.

Piśmiennictwo dostępne u Autorki.

DR N. MED. ZBIGNIEW ŻUBER

ODDZIAŁ DZIECI STARSZYCH Z PODODDZIAŁAMI NEUROLOGICZNYM,
REUMATOLOGICZNYM, REHABILITACYJNYM SZPITAL ŚW. LUDWIKA, KRAKÓW

Miopatie zapalne u dzieci

Młodzieńcze idiopatyczne miopatie zapalne (MIMZ) to rzadkie, przewlekłe choroby autoimmunologiczne, charakteryzujące się osłabieniem mięśni proksymalnych oraz często występującymi typowymi zmianami skórными.

MIMZ to niejednorodna grupa chorób o różnych rodzajach autoprzeciwciał określających występowanie odmiennych predyspozycji demograficznych, objawów klinicznych, przebiegu choroby, wyników laboratoryjnych i różnym rokowaniu.

Przebieg miopatii u dzieci z reguły jest monocykliczny, po burzliwym początku choroby następuje złagodzenie objawów, niekiedy stała aktywność choroby może utrzymywać się przez wiele lat.

Po ustąpieniu objawów choroby możliwe są nawroty, typowo po infekcjach lub zbyt pochopnie odstawionym leczeniu. Nawroty objawów choroby są złym czynnikiem rokowniczym.

Zapalne miopatie w wieku rozwojowym to przede wszystkim zapalenie skórno-mięśniowe, pozostałe miopatie występują zdecydowanie rzadziej i są to:

- zapalenie wielomięśniowe,
- zespół nakładania,
- zapalenie skórno- lub wielomięśniowe skojarzone z nowotworem złośliwym,
- zapalenie skórno-mięśniowe bez objawów zapalenia mięśni (postać amiopatyczna - amyopathic DM).

Epidemiologia

Początek zachorowania na zapalne miopatie to u około 20% pacjentów okres przed ukończeniem 18 r.ż.

W wieku rozwojowym częstość zachorowania na MIMZ jest niewielka 0,2–0,7/100.000/rok, częściej chorują dziewczynki niż chłopcy (3:1), szczyt zachorowań przypada pomiędzy 5–11 r.ż.

Etiologia

Etiologia pozostaje nie w pełni wyjaśniona, wiadomo, że podłożem choroby jest mar-

twicza waskulopatia w tkance mięśniowej oraz w wielu narządach wewnętrznych u osób podatnych genetycznie, prawdopodobnie w odpowiedzi na czynniki środowiskowe.

Patogeneza

Kluczową rolę w zainicjowaniu i podtrzymywaniu procesu zapalnego w przebiegu zapalnych miopatii odgrywają cytokiny prozapalne, główną rolę odgrywa nadrodzina TNF. Stężenie IL-18 w surowicy jest w istotny sposób podwyższone u pacjentów z MZSM, zwłaszcza tych z cechami wysokiej aktywności choroby i powikłaniem w postaci choroby śródmiąższowej płuc (interstitial lung disease-ILD). IL-18 jest istotnym mediatorem rozwoju stanu zapalnego w ZSM, prowadzącym do groźnego powikłania, jakim jest ILD.

Duże znaczenie dla oceny obrazu klinicznego, przebiegu choroby i rokowania ma wykrycie autoprzeciwciał narządowo swoistych, stanowi ono także istotny wgląd w patogenezę miopatii zapalnych.

Objawy kliniczne

Dominującym objawem klinicznym zapalnych miopatii jest osłabienie mięśni ksobnych, głównie obręczy barkowej i biodrowej, mięśni grzbietu i karku. Trwałe osłabienie mięśni dotyczące około 40% pacjentów stwarza trudności w poruszaniu się, wstawianiu z pozycji leżącej, unoszeniu kończyn i głowy, może doprowadzić do całkowitego unieruchomienia chorego. Ciężkie uszkodzenie mięśni występuje u kilku procent chorych.

W młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym (MZSM) występują charakterystyczne zmiany skórne w postaci rumieni, osutek i obrzęków.

Najbardziej typowe zmiany skórne to: heliotropowy obrzęk powiek, rumień okularowy (niekiedy w kształcie motyla), obrzęk wargi górnej i nasady nosa, objaw szala oraz typowy objaw Gottrona. Charakterystycznym objawem jest obrzęk i rumień wałów okołopaznokciowych, z żywą bolesnością na ucisk. U części chorych na MZSM w miejscach zmian skórnych rozwijają się troficzne trudno gojące się owrzodzenia. Ich zejściem są gładkie okrągłe lub owalne bliznki.

Przebieg choroby

Ciężkość przebiegu zapalnych miopatii warunkuje stopień zajęcia mięśni. W około 40% przypadków następuje umiarkowane obniżenie możliwości funkcjonalnych organizmu, natomiast w stopniu ciężkim u około 6% pacjentów. Proces zapalny mięśni obejmuje zarówno włókna mięśniowe, jak i zrąb łącznotkankowy. W obrazie histopatologicznym mogą być różnorodne zmiany od nieznacznego uszkodzenia do ciężkiej martwicy. Oprócz mięśni poprzecznie prążkowanych mogą być zajęte mięśnie gładkie: zwieracz pęcherza moczowego, mięśnie przełyku, oskrzeli i jelit. U około 50% chorych dzieci objawy mięśniowe i skórne są poprzedzane bólami stawów, rzadziej zapaleniem stawów. Często jest natomiast występowanie ograniczeń ruchomości i przykurczów stawów i ścięgien.

Uogólnienie procesu chorobowego z zajęciem narządów wewnętrznych jest znacznie częstsze u dzieci niż u chorych dorosłych, może sięgać nawet 61–69% chorych. Najczęściej dochodzi do zajęcia przewodu pokarmowego zarówno na skutek waskulopatii, jak i zajęcia mięśni, najbardziej charakterystyczne są zaburzenia połykania. ➤

Tab.1. Objawy kliniczne i ich lokalizacja w przebiegu młodzieńczego zapalenia skóromięśniowego [3].

Zmiany mięśniowe Muscles	osłabienie mięśni ksoonych weakness of adduct muscles	
	bóle mięśni / myalgia	
	męczliwość / fatigue	
	przykurcze / contractures	
	zaniki / atrophy	
Zmiany skórne Skin	dysfagia i/lub dysfonia dysphagia and/or dysphonia	
	rumień heliotropowy lub wysypka heliotrope rash or eruption	wokół oczu, nosa, okolice łokci, kolan, drobnych stawów rąk, szyi around the eyes, on the nose, elbows, knees, knuckles, neck
	obrzęk tkanki podskórnej subcutaneous edema	nasada nosa i wargi górnej nasal base and upper lip
Zmiany narządowe Organs	zmiany troficzne i owrzodzenia trophic lesions and ulcerations	nad drobnymi stawami, miejsce narażone na uraz small joints, sites exposed to injury
	bóle i/lub obrzęki stawów joint pain and/or swelling	
	zajęcie przewodu pokarmowego gastrointestinal involvement	bóle brzucha, zaburzenia trawienia, owrzodzenia i perforacje abdominal pain, dyspepsia, ulcerations and perforations
	zajęcie serca cardiac involvement	zaburzenia rytmu i przewodzenia arrhythmias and conduction disorders
	zmiany w płucach lesions in lungs	niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa respiratory failure, aspiration pneumonia, interstitial disease
	zmiany w nerkach lesions in kidneys	krwimocz, białkomocz, wałeczkomocz hematuria, proteinuria, cast formation
Wapnica Calcinosis	zmiany naczyniowe lesions in blood vessels	pętle drzewkowate w kapilaroskopii arborized loops in capillaroscopy
	odkładanie się w postaci grudek, guzków, litej powierzchni (płytkowej) formation of papules, nodules, solid surfaces (plaques)	w tkance podskórnej, mięśniach szkieletowych, powięziach, ścięgnach subcutaneous tissue, skeletal muscles, fasciae, tendons

Do rzadkich powikłań dochodzi w obrębie układu krążenia i oddechowego.

Do często obserwowanych (u blisko 1/3 chorych) objawów należą zwapnienia w skórze, tkance podskórnej, ścięgnach i mięśniach. Lipodystrofia występuje u blisko 10% chorych.

Diagnostyka

W badaniach biochemicznych najbardziej typowe jest podwyższenie wartości enzymów mięśniowych, kinazy fosfokreatyninowej (CPK), aminotransferaz (AlAT, AspAT), aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej, przy miernie podwyższonych wskaźnikach laboratoryjnych stanu zapalnego (WSZ) (OB, CRP, leukocytoza). Stężenia enzymów mięśniowych nie są czułyymi markerami aktywności choroby w ZSM u dzieci i dorosłych, zwłaszcza w aktywnej fazie leczenia.

Często wykrywane są przeciwciała przeciwjądrowe (PPJ) obecne u 30–80% chorych, z reguły w niskich mianach, rzadko wykrywane są specyficzne autoprzeciwciała Jo-1 i Mi-2 i PL-7. Stężenie w surowicy IL-6, IL-8 i TNF α koreluje dodatnio ze

zmianami w zakresie oceny aktywności choroby (VAS global) oraz oceną zmian w zakresie mięśni, jak i zmianami pozamięśniowymi.

Konieczne jest wykonanie szerokiej diagnostyki biochemicznej, serologicznej i immunologicznej celem wykluczenia innych przyczyn miopatii w tym czynników infekcyjnych, pasożytniczych, hormonalnych, toksycznych, metabolicznych oraz wykluczenia neurogennego pochodzenia miopatii.

Badanie elektromiograficzne (EMG) ma istotne znaczenie dla oceny zmian mięśniowych, przede wszystkim w celu wykluczenia neurogennego pochodzenia miopatii.

U dzieci z podejrzeniem miopatii, biopsja mięśnia jest często badaniem umożliwiającym postawienie właściwego rozpoznania, badanie histopatologiczne jest ważnym elementem potwierdzenia nieswoistego przewlekłego zapalenia mięśni.

Celem oceny stanu funkcjonalnego pacjenta niezbędna jest diagnostyka obrazowa i czynnościowa, w tym ocena radiologiczna przełyku, spirometria, badanie radiologiczne (RTG) płuc, gastroscopia, densytometria. Badanie ultrasonograficzne (USG) słu-

ży do oceny narządów wewnętrznych jamy brzusznej i serca. USG służy także do oceny zmian obrzękowych tkanek miękkich a także zmian wapnicowych.

W praktyce klinicznej wykorzystywane są kwestionariusze służące do oceny zajęcia mięśni szkieletowych, stopnia ich uszkodzenia, stanu czynnościowego chorego oraz zmian pozamięśniowych, zestawu testów wg International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMASC), ocena siły mięśniowej Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) lub Manual Muscle Testing of 8 muscles (MMT).

Badanie kapilaroskopowe gęstości naczyń (nailfold capillary density - NCD) jest użyteczne jako potencjalny marker aktywności choroby w korelacji z innymi metodami diagnostycznymi oceniającymi aktywność choroby. NCD jest dobrym wskaźnikiem zmian skórnych i mięśniowych oraz aktywności choroby, stanowi dobre narzędzie oceny krótkoterminowej stanu pacjenta. Oznaczanie gęstości naczyń włosowatych może być przydatne przy podejmowaniu decyzji o zmianie sposobu leczenia. Zmniejszenie gęstości kapilar

Tab.2. Kryteria Bohan i Peter z roku 1975 [3]

1. Symetryczne osłabienie mięśni proksymalnych Symmetrical proximal muscle weakness	+/- objawy dysfagii, +/- zajęcie mięśni oddechowych +/- symptoms of dysphagia, +/- involvement of respiratory muscles
2. Zwiększona aktywność enzymów mięśniowych Elevated muscle enzyme activities	kinazy kreatynowej, aldolazy, aminotransferazy alaninowej (AIAT), dehydrogenazy mleczanowej creatine kinase, aldolase, alanine aminotransferase (AIAT), lactate dehydrogenase
3. Zmiany w zapisie EMG EMG abnormalities	cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni signs of primary myopathy
4. Typowy wynik biopsji mięśnia Typical muscle biopsy findings	nacieki zapalne, zmiany degeneracyjne lub regeneracyjne, zaniki wokół wiązek mięśniowych inflammatory infiltrates, degenerative or regenerative lesions, atrophy around muscle fascicles
5. Typowe zmiany skórne Typical dermatologic features	objaw gottrona, rumień heliotropowy oraz obrzęk powiek, rumień nad wyprostnymi powierzchniami stawów gottron's sign, heliotrope rash and eyelid edema, erythema on extensor surface of joints
Pewne rozpoznanie ZWM Definite diagnosis of PM	spełnione 4 kryteria 1–4 4 criteria 1–4
Prawdopodobne rozpoznanie ZWM Probable diagnosis of PM	spełnione 3 kryteria z kryteriów 1–4 3 criteria 1–4
Możliwe rozpoznanie ZWM Possible diagnosis of PM	spełnione 2 kryteria z kryteriów 1–4 2 criteria 1–4
Pewne rozpoznanie ZSM Definite diagnosis of DM	spełnione kryterium 5 i 3 kryteria z 1–4 criterion 5 and 3 criteria 1–4
Prawdopodobne rozpoznanie ZSM Probable diagnosis of DM	spełnione kryterium 5 i 2 kryteria z 1–4 criterion 5 and 2 criteria 1–4
Możliwe rozpoznanie ZSM Possible diagnosis of DM	spełnione kryterium 5 i 1 kryterium z kryteriów 1–4 criterion 5 and 1 criterion 1–4

Rozpoznanie można postawić po wykluczeniu zakaźnego, toksycznego (polekowego), metabolicznego, endokrynnego i dystroficznego tła miopatii / With prior exclusion of infectious, toxic (drug-induced), metabolic, endocrine, and dystrophic cause of myopathy

w NCD może być uznane za jedno z istotnych kryteriów diagnostycznych MZSM ze względu na wysoką czułość badania.

Coraz istotniejsze znaczenie w procesie diagnostycznym ma badanie rezonansu magnetycznego (MRI) w ocenie aktywności zmian zapalnych mięśni, ponadto ważnym i przydatnym narzędziem diagnostycznym w ocenie pacjentów z zapalnymi miopatiami może stać się badanie rezonansu całego ciała (whole-body MRI). Badanie to może być szczególnie przydatne dla oceny zapalenia mięśni w przypadku intensywnego leczenia przeciwzapalnego i immunosupresyjnego przy niskich wskaźnikach aktywności choroby zarówno biochemicznych, jak i w testach funkcjonalnych.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie młodzieńczych idiopatycznych miopatii stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego i wykonanych badań diagnostycznych. Nie ma osobnych kryteriów rozpoznania dla dzieci i młodzieży. Podobnie jak u dorosłych używane są do postawienia rozpoznania kryteria Bohana i Petera z roku 1975.

Częściej w praktyce pediatrycznej używane są kryteria Tanimoto z 1995 r., w których uwzględniono obecność swoistych autooprzeciwciał oraz markery enzymatyczne uszkodzenia mięśni.

Do pewnego rozpoznania ZSM konieczne jest spełnienie jednego kryterium z zakresu zmian skórnych i 4 kryteriów spośród zmian mięśniowych.

Do pewnego rozpoznania ZWM bez zmian skórnych konieczne jest spełnienie 4 kryteriów spośród zmian mięśniowych.

W 2013 roku badacze amerykańscy zaproponowali zastosowanie zmodyfikowanych kryteriów Bohan i Peter, badanie MRI zostało uznane jako dopuszczalna metoda diagnostyczna.

Kryteria rozpoznania MZSM na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Bohan i Peter:

Zmiany skórne typowe dla MZSM oraz co najmniej 3 z następujących objawów:

1. osłabienie mięśni
2. podwyższenie stężenia enzymów mięśniowych
3. zmiany w EMG odpowiadające miopatii zapalnej
4. zmiany w biopsji mięśnia odpowiadające miopatii zapalnej
5. zmiany w MRI odpowiadające zapaleniu mięśni

Diagnostyka różnicowa

W przypadkach izolowanych miopatii bez zmian skórnych konieczne jest wykluczenie neurogennego pochodzenia uszkodzenia mięśni (dystrofie mięśniowe) oraz zaburzeń miastenicznych, ponadto należy rozważyć

miopatie poinfekcyjne wirusowe, bakteryjne, pasożytnicze, miopatie w wyniku zaburzeń hormonalnych, zatrucia lekami oraz zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne układowe choroby tkanki łącznej (UCHTŁ) szczególnie tocen i twardzinę oraz układowe zapalenia naczyń i zespoły nakładania.

W przypadku MZSM zmiany skórne należy różnicować z łuszczycą, fotodermatozą i atopowym zapaleniem skóry.

W diagnostyce różnicowej MIMZ należy uwzględnić możliwość wystąpienia procesu nowotworowego w przebiegu choroby. Najczęściej rozpoznawane są różne nowotwory układu krwiotwórczego. Opisywane są także u dzieci przypadki guzów litych w przebiegu których objawy zapalnej miopatii były maską reumatyczną choroby nowotworowej. Trwają prace nad wykryciem markerów molekularnych chorób nowotworowych w przebiegu zapalnych miopatii.

Ocena aktywności choroby w MZSM

Podstawowe skale oceny aktywności zapalenia mięśni to: MMT (manual muscle test) oraz CMAS (childhood myositis assessment scale). Zmodyfikowany test MMT ocenia 8 grup mięśni mięśni proksymalnych, dystalnych i osiowych jednostronnie,

Tab.3. Kryteria Tanimoto. dla zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego (1995r.) [3].

Zmiany skórne Skin	1. Objaw Gottrona – rumień z hiperkeratozą, zmiany zanikowe lub grudkowe nad drobnymi stawami palców Gottron's sign – erythema with hyperkeratosis, atrophic or papular lesions on knuckles
	2. Rumień heliotropowy oraz obrzęk powiek / Heliotrope rash and eyelid edema
	3. Rumień nad wyprostnymi powierzchniami stawów łokciowych i kolanowych / Rash on extensor surface of elbows and knees
Zmiany mięśniowe Muscles	1. Osłabienie mięśni ksozbnych (obręcz barkowa, biodrowa, grzbiet) / Weakness of adductor muscles (shoulder girdle, pelvic girdle, dorsum)
	2. Podwyższone stężenie CPK lub aldolazy / Elevated concentration of CPK or aldolase
	3. Bóle mięśni / Myalgia
	4. Zmiany w EMG – zapis miogeny / Myogenic pattern in EMG
	5. Obecność przeciwciał Jo-1 / Jo-1 antibodies present
	6. Zapalenie lub bóle stawów (nienadżerkowe) / Arthritis or arthralgia (nonerosive)
	7. Wskaźniki zapalne: temperatura > 37°C, OB > 20, CRP podwyższone / Markers of inflammation: temp. > 37°C, ESR > 20, elevated CRP
	8. Badanie histopatologiczne typowe dla zapalenia mięśni, zmiany morfologiczne / Histopathology findings typical for myositis

jest punktowany w skali 0–80. Stwierdzono, że wyniki zastosowania zmodyfikowanego w powyższy sposób testu MMT, pokrywają się z wynikami z pełnego testu MMT 26 badanych grup mięśni wykonywanego dwustronnie. Skrócony test MMT jest zdecydowanie łatwiejszy do zastosowania w warunkach klinicznych, ponadto trwa krócej niż 5 minut. Test CMAS wymaga użycia 14 manewrów (wynik 0–52) do pomiaru siły mięśni, sprawności fizycznej i wytrzymałości i ma bardzo dobrą korelację ze stopniem aktywności choroby.

Według IMACS (International Myositis Assessment & Clinical Studies Group) test CMAS wraz z CHAQ stanowią najlepszą ocenę sprawności fizycznej dzieci z miopatiami zapalnymi CHAQ. Stężenia enzymów mięśniowych w surowicy według IMACS są oceniane jako klinicznie przydatne, ale nie są istotne dla skali oceny wg PRINTO ponieważ uznano, że mają niską korelację z aktywnością zapalenia mięśni. Globalna aktywność choroby w MZSM jest mierzona według DAS (Disease Activity Score) oraz MDAAT (Myositis Disease Activity Assessment Tool). DAS ocenia mięśnie, zmiany skórne oraz objawy waskulopatii, podczas gdy MDAAT obejmuje pozamięśniowe manifestacje choroby, ocenia aktywność choroby w narządach wewnętrznych. Skala oceny skóry - CAT (Cutaneous Assessment Tool) ocenia pełny zakres skórnych objawów MZSM i zapewnia zarówno pomiar aktywności zmian skórnych, jak również stopień uszkodzenia skóry.

W 2012 przedstawiono definicję stanu nieaktywnej choroby w MZSM (w trakcie lub bez leczenia). Wymagane jest spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:

1. CPK ≤ 150 U/l,
2. CMAS ≥ 48 pkt,
3. MMT ≥ 78,
4. Całościowa ocena lekarza ≤ 0,2.

Podobieństwa i różnice w ZSM u dorosłych i MZSM u dzieci

Młodzieńcze idiopatyczne miopatie zapalne istotnie różnią się od postaci zapalenia mięśni u dorosłych:

- częstotścią występowania,
- wysoką aktywnością przebiegu choroby,
- odmiennym przebiegiem choroby,
- tendencją do uogólniania procesu chorobowego,
- zajęciem narządów wewnętrznych,
- bardzo rzadkim współistnieniem z chorobą nowotworową.

Znacznie częściej w wieku rozwojowym dochodzi do: zaników i przykurczów mięśni, częściej występują zwąpnienia, więcej jest waskulopatii, telangiectazji okołopaznokciowych i owrzodzeń dziąseł.

Rzadziej u dzieci wykrywane są autoprzeciwciała przeciwmieśniowe, lepsze jest długoterminowe rokowanie z lepszą jakością życia.

Różnice te mogą odzwierciedlać różne czynniki wyzwalające wystąpienie choroby, odmienne u dzieci i dorosłych. Jednak dane na temat infekcji wirusowych i czynników środowiskowych odgrywających istotną rolę w tym procesie są niejednoznaczne.

Leczenie

Celem leczenia jest opanowanie zapalenia mięśni oraz zapobieganie i/lub leczenie po-

wikłań (przykurczów i zwąpnień). Opóźnienie rozpoczęcia leczenia może prowadzić do ciężkiego przebiegu choroby oraz powikłań, głównie zwąpnień.

W przypadku braku poprawy po zastosowanym standardowym leczeniu należy zastosować agresywne leczenie immunosupresyjne, które może poprawić rokowanie. System leczenia jest uwarunkowany rozległością i nasileniem zapalenia mięśni. Standardowo leczenie dzieli się na 3 etapy:

- indukcji,
- leczenia podtrzymującego,
- i długoterminowego.

Podstawowymi lekami są glukokortykosteroidy (GKS), podawane doustnie jak i we wlewach dożylnych. W okresie ostrym, z dużym nasileniem zmian mięśniowych, leczeniem z wyboru jest podawanie megadawk (pulsów) metylprednisolonu przez kilka miesięcy (w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie).

Przy mniejszej aktywności choroby stosowane są GKS podawane doustnie (prednison), oraz w przerwach pomiędzy pulsami z metylprednisolonu i po ich zakończeniu. Po uzyskaniu poprawy klinicznej i biochemicznej należy stopniowo redukować dawki GKS, leczenie powinno być utrzymane w dawkach podtrzymujących przez 2–3 lata. Należy pamiętać o możliwości nawrotu objawów choroby przy zbyt szybkiej redukcji dawek hormonów sterydowych oraz z drugiej strony o działaniach niepożądanych po długotrwałym leczeniu GKS.

Równolegle z zastosowaniem GKS do leczenia włączane są leki immunosupresyjne. Podstawowe leki to: metotrexat (MTX), cyklosporyna A (CsA), azatiopryna.

Podkreślana jest rola MTX jako leku o dużej skuteczności w leczeniu objawów zapalnych miopatii. W ciężkich przypadkach, przy braku poprawy po zastosowanym leczeniu podstawowym, należy dołączyć cyklofosamid, ewentualnie mykofenolan mofetylu (MMF).

Standardem postępowania w przypadkach o ciężkim przebiegu jest podawanie dożylnie preparatów immunoglobulin (IVIG). Należy rozważyć włączenie leczenia IVIG w większości przypadków zapalnych miopatii ze względu na bardzo korzystne efekty leczenia zarówno w zakresie zmian mięśniowych, jak i skórnych, a także ustępowanie zwapnień. Podkreślana jest także korzystna rola leczenia IVIG w celu zmniejszania lub wcześniejszego zakończenia leczenia GKS celem minimalizacji ich działań niepożądanych.

Warto odnotować doniesienia opisujące korzystne wyniki leczenia pacjentów z MZSM bez zastosowania dożylnie lub doustnie GKS.

Uzyskano obiecujące wyniki leczenia pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali GKS, natomiast byli leczeni IVIG i MTX, z dobrą odpowiedzią na zastosowane leczenie.

Leczenie biologiczne nie przyniosło spodziewanych efektów w przypadku zapalnych miopatii u dzieci. Dane z zastosowania blokerów TNF nie są przekonujące, trwają próby zastosowania innych leków biologicznych, głównie rituxymabu.

Zwapnienia są częstym problemem w przebiegu MZSM, występują u ponad 30%

chorych. W leczeniu zwapnień stosowane są różne leki: wodorotlenek glinu, diltiazem, probenecid, alendronat. Żaden z tych leków nie uzyskał istotnej skuteczności w eliminacji zwapnień. Dobry efekt redukcji zwapnień obserwowany jest w trakcie leczenia IVIG. Pozytywny efekt leczenia zwapnień u dzieci zanotowano także w przypadku zastosowania pamidronatu.

Standardy leczenia: (oparte jedynie na opisach przypadków) to agresywne leczenie stanów zapalnych z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin (IVIG), anty-TNF, talidomidu, komórek macierzystych. Wydaje się, że agresywne leczenie p-zapalne istotnie pomaga w leczeniu podstawowej choroby, jak również zmniejsza częstości powikłań, takich jak wapnica.

W przypadku uporczywych, nieustępujących zmian skórnych w przebiegu MZSM, oprócz standardowego leczenia, należy rozważyć podanie leków przeciwwrzecznych (chlorochina/ hydroksychlorochina), a także preparatów miejscowo działających. Dobre efekty odnotowano po zastosowaniu pimekrolimus.

Rokowanie

Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia, u około 50–60% pacjentów przebieg choroby jest monocykliczny, u tych pacjentów jest dobra odpowiedź na standardowe leczenie i dobre rokowanie.

Przewlekły przebieg choroby to prognoza gorszego rokowania i tendencji do zajęcia narządów wewnętrznych, rozwo-

ju wapnicy, a także do postępującego osłabienia i narastania ograniczeń ruchowych prowadzących do inwalidztwa.

Czynniki złego rokowania to:

- wczesny wiek zachorowania,
- stała aktywność choroby,
- nawroty choroby,
- znaczny stopień uszkodzenia mięśni,
- masywna wapnica,
- zajęcie narządów wewnętrznych.

Podsumowanie

Postęp w leczeniu zapalnych miopatii jest hamowany z powodu trudności w projektowaniu badań klinicznych, a także niskiej zachorowalności i chorobowości w populacji.

Cytokiny i chemokiny są czynnikami związanymi z procesem zapalnym w ZWM/ ZSM i potencjalnymi celami terapeutycznymi w przyszłości. Ze względu na niejednoznaczne rezultaty zastosowania w leczeniu zapalnych miopatii blokerów TNF poszukiwane są nowe opcje terapeutyczne. Terapia blokerami limfocytów B również może być cenną opcją terapeutyczną w przypadku miopatii zapalnych opornych na konwencjonalne schematy terapeutyczne.

Oczekiwane są rezultaty zastosowania terapii anty-interferon alfa w zapalnych miopatiach, podobnie jak wyniki innych terapii anty-cytokinowych i anty-chemokinowych.

Piśmiennictwo dostępne u Autora

Dwa wymazy i do bazy!

26 i 27 listopada odbyła się ogólnopolska akcja rejestracji potencjalnych dawców komórek macierzystych szpiku. Członkowie organizacji studenckiej Kreatywny Diagnosta Laboratoryjny Białystok działającej na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku aktywnie włączyli się w tę inicjatywę. Ambasadorkami projektu zostały Klaudia Markowska, Klaudia Cicha oraz Anna Palejko. Szczegółne zaangażowanie wykazali również tegorocznymi wolontariusze, którym z tego miejsca należą się brawa. Chcielibyśmy również podziękować za wsparcie ze strony Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

Główne wydarzenie poprzedzone zostało akcją promocyjną, której celem było dotarcie do jak największej liczby osób.

Podczas happeningu w centrum miasta studenci rozdawali ulotki informacyjne, zachęcające do zarejestrowania się w bazie. Wolontariusze po odbyciu szkolenia z zakresu podstawowej wiedzy na temat procesu rejestracji potencjalnych dawców szpiku odpowiadali na wszystkie pytania, które nurtowały przechodniów.

Byliśmy pozytywnie zaskoczeni faktem, że coraz więcej Białostoczan wie o inicjatywie Fundacji i czynnie włącza się w szerzenie idei dawstwa szpiku. Dla nas, jako współorganizatorów, jest to szczególnie ważne, zwłaszcza że naszą pracą i zaangażowaniem przyczyniamy się do ratowania ludzkiego życia. W bieżącym roku dodatkową motywacją do działania była informacja o sukcesie, jaki odnieśliśmy w poprzedniej edycji projektu – dwie zarejestrowa-



ne przez nas osoby znalazły swojego bliźniaka genetycznego.

Podczas finału akcji udało nam się zarejestrować 85 potencjalnych dawców komórek macierzystych szpiku. Jest to 85 nowych szans na życie. Uważamy to za wielki sukces, jednak nie zamierzamy na tym poprzestać i już myślimy o realizacji kolejnej edycji.

Klaudia Cicha

DR N. MED. ANNA RASZEJA-SPECHT, DOCENT

ZAKŁAD MEDYCyny LABORATORYJNEJ, KATEDRA BIOCHEMII KLINICZNEJ,
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Wprowadzenie tromboplastyn nowej generacji (tromboplastyny rekombinowanej) do oznaczania PT/INR w laboratoriach

Pacjenci leczeni doustnymi antykoagulantami, antagonistami witaminy K (VKA), monitorowani są poprzez regularną kontrolę czasu protrombinowego (PT) wyrażanego w postaci INR (PT/INR). Pełen efekt działania antykoagulantów zaczyna być widoczny w 4-5 dobie od włączenia leczenia, ponieważ PT zależy od zahamowania produkcji i tym samym aktywności czynników z grupy protrombiny, o różnym okresie półtrwania:

Czynnik	Czas półtrwania (h)
VII	4-6
IX	20-24
X	48-76
II	72-100

Pomiar PT, mimo ogromnej zmienności osobniczej i populacyjnej, jest jednym z najlepiej wystandaryzowanych badań w koagulologii i podlega szczegółowej kontroli w postaci porównań międzylaboratoryjnych w systemach krajowych i międzynarodowych.

Zakresy terapeutyczne INR są wynikiem badań wielośrodkowych i w zależności od wskazań klinicznych i fazy terapii (wdrażanie leczenia, stabilna antykoagulacja) mieszczą się w zakresie 2.0 do 3.0, a w wyjątkowych sytuacjach klinicznych mogą osiągnąć wartość INR 3.5. Wartości niższe wskazują na nieskuteczność leczenia i ryzyko zakrzepicy, natomiast wyższe niosą w sobie ryzyko krwawień.

Wyniki oznaczeń PT wyrażane jako INR są między sobą porównywalne w zakresie wartości referencyjnych oraz wartości terapeutycznych, uzyskiwanych w okresie stabilnej terapii (INR 2.0-3.0). Wartości INR powyżej zakresu terapeutycznego, w okresie wprowadzania lub modyfikacji leczenia (zmiana dawki antykoagulantu, włączenie innych leków itp.), mogą różnić się o kilka do kilkunastu procent. Wynika to głównie ze zmienności biologicznej, diety i stanu klinicznego poszczególnych pacjentów, a także z różnic odczynnikowo-aparaturowych.

Zalecenie wprowadzenie do użycia tromboplastyn nowej generacji, czyli rekombinowanych tromboplastyn ludzkich wzbogaconych fosfolipidami - jako standardu w miejsce dotychczas stosowanej tromboplastyny nierekombinowanej, pojawia się już w zaleceniach NCLS, WHO i Towarzystw Amerykańskich w latach 1994-8. Użycie tromboplastyn nowej generacji zmienia nieco warunki pomiaru PT/INR, ze względu na zwiększenie wrażliwości pomiaru na labilne poziomy czynnika VII. Dlatego pacjenci w okresie niestabilnej antykoagulacji mogą uzyskiwać wyższe wartości INR w porównaniu do stosowanych dotychczas nierekombinowanych tromboplastyn ludzkich, a uzyskiwane **wartości INR w przypadku niektórych pacjentów mogą być nawet 1.5-krotnie wyższe niż poprzednio**. Każda z obserwowanych sytuacji wymaga od lekarza indywidualnej analizy przyczyn, nie mniej jednak wskazane jest przestrzeganie zakresów

terapeutycznych odpowiednich dla poszczególnych wskazań klinicznych, zalecanych przez towarzystwa kardiologiczne, angiologiczne i hematologiczne.

Najnowsze wytyczne publikowane są regularnie w Medycynie Praktycznej. Przykładowo: w profilaktyce leczenia migotania przedsionków wymieniono następujące opcje leczenia przeciwkrzepliowego: warfarynę z utrzymywaniem INR 2.0-3.0 (w Stanach Zjednoczonych nie stosuje się innych antagonistów witaminy K [VKA]) oraz nowe doustne antykoagulanty (NDA), czyli dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban (zalecenie klasy I). Wybór konkretnego antykoagulantu powinien uwzględniać: czynniki ryzyka, koszty, tolerancję leczenia, preferencje pacjenta, potencjalne interakcje lekowe i inne dane kliniczne, w tym dotychczasowy (przy przewlekłym stosowaniu VKA) odsetek czasu, gdy INR utrzymywał się w przedziale terapeutycznym. Alternatywą dla NDA są wciąż antagoniści witaminy K (VKA), tj. w Polsce acenokumarol lub warfaryna, jeśli stosowanie NDA nie jest możliwe (np. ze względu na koszty terapii) lub niewskazane (np. z powodu sztucznej zastawki serca, niewydolności nerek, uczulenia na lek itp.).

W zaleceniach dla lekarzy, szczegółowo przedstawionych w Medycynie Praktycznej 2012, znalazły się dokładne wytyczne dotyczące prowadzenia chorych z ZŻG kończyny dolnej i/lub zatorowości płucnej, otrzymujących VKA. Zalecano raczej utrzymanie zakresu terapeutycznego INR 2.0-3.0 (docelowy INR 2.5) niż mniejsze-

go (INR <2,0) lub większego (INR 3,0–5,0), niezależnie od czasu trwania leczenia [zalecenie klasy 1B]. Również u chorych z zespołem antyfosfolipidowym i z przebytą zakrzepicą tętniczą lub żylną sugerowano raczej leczenie VKA z intensywnością odpowiadającą INR 2,0–3,0 niż 3,0–5,0 [klasa 2B]. U chorych przyjmujących VKA w stałej dawce (po jej ustaleniu) sugerowano pomiar INR nie rzadziej niż co 4–8 tygodni [klasa 2C]. U chorych przyjmujących VKA w stałej dawce, u których wartości INR się wahają, sugerowano częstsze pomiary INR [klasa 2C].

Problemem są tzw. wartości krytyczne INR, które można zdefiniować jako wynik

badania laboratoryjnego przemawiający za obecnością zagrażającego życiu stanu patofizjologicznego, wymagającego podjęcia, jeśli to możliwe, szybkich i skutecznych działań leczniczych. Laboratorium jest zobowiązane do weryfikacji wartości krytycznej, czyli do sprawdzenia, czy uzyskana wartość INR nie jest wynikiem niezgodności występującej w fazie przedanalizycznej lub analitycznej. To działanie laboratorium ma na celu zmniejszenie liczby fałszywych wartości krytycznych. Każde laboratorium ustala samodzielnie własne granice krytyczne, uwzględniając lokalne uwarunkowania i sugestie lekarzy. W przypadku INR najczęściej stosowaną jest war-

tość INR 5.0. Wartości wyższe mogą wskazywać na zagrożenie krwawieniem, stąd konieczność wdrożenia działań korekcyjnych, polegających na szybkim poinformowaniu lekarza i pacjenta.

Reasumując, rola laboratorium w monitorowaniu skuteczności leczenia antagonistami witaminy K polega jedynie na wiarygodnym wykonywaniu badań laboratoryjnych, natomiast ustalenie zakresu terapeutycznego zależy wyłącznie od lekarza. Dlatego utrzymanie zalecanego zakresu INR w przypadku wprowadzenia trombotoplastyn nowej generacji może spowodować u niektórych pacjentów konieczność modyfikacji dawki stosowanego leku.

TEKST PROMOCYJNY

PIŚMIENNICTWO

- Jastrzębska M. (red.): Diagnostyka laboratoryjna w hemostazie. OINPHARMA Warszawa 2009, 287-290
- Raszeja-Specht: Badania układu hemostazy w praktyce laboratoryjnej. BioKsel Grudziądz 2008
- Raszeja-Specht A., Golański J.: Postępowanie przedanalizyczne w laboratoryjnej diagnostyce zaburzeń hemostazy. Zalecenia Sekcji Laboratoryjnej Diagnostyki Zaburzeń Hemostazy Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. Diagn. Lab. 2014; 50, 1: 65–70.
- Raszeja-Specht A.: Diagnostyka laboratoryjna chorób układu krzepnięcia. W: Diagnostyka laboratoryjna (Solnica B. red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 251–281.
- Remijn JA, B. Wildeboer i wsp.: Recombinant Thromboplastins vs Tissue-Extract. Thromboplastins in patients on unstable Oral Anticoagulant Therapy, Clinical Chemistry 2011, 57, 6, 916–916
- Undas A.: Komentarz. W: Nowe doustne antykoagulanty, w porównaniu z warfaryną, u chorych z migotaniem przedsionków – metaanaliza. Med. Prakt., 2014; 6: 110–111
- Trusz-Gluza M.: Nowe wytyczne amerykańskie poświęcone migotaniu przedsionków – czy powinniśmy coś zmienić w postępowaniu? Med. Prakt., 2014; 6: 45–49
- Zawilska K., M. Bała, P. Błędowski, D.W. Chmielewski, Z. Dobrowolski, M. Frączek, M. Frołow, P. Gajewski, T. Guzik, R. Jaeschke, T. Korman, J. Kotarski, W. Kozubski, M. Krawczyk, W. Kruszewski, J. Kulikowski, H. Kutaj-Wąsikowska, E. Mayzner-Zawadzka, P.M. Mroziakiewicz, J. Musiał, R. Niżankowski, T. Pasierski, R. Poręba, W. Tomkowski, A. Torbicki, A. Undas, T. Urbanek, M.Z. Wojtukiewicz, J. Woron, J. Wronski: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: aktualizacja 2012. Med. Prakt., wyd. specj., 2012



KOAGULOMETRY:

- bioksel 6000**
pełen automat koagulologiczny
- Coag Chrom - 4000**
koagulometr półautomatyczny
- Coag Chrom - 3003**
koagulometr półautomatyczny
- Chrom - 7**
koagulometr do mniejszych laboratoriów

ODCZYNNIKI: Bio-Ksel System Bio-Ksel Eko

Bio - Ksel Sp. z o.o.
ul. Kaliowa 3, 86 300 Grudziądz

tel. 56 462 24 24, fax 56 462 33 33
biuro@bio-ksel.pl, www.bio-ksel.pl



LEK.MED. JOANNA RYBACKA-MOSSAKOWSKA¹,DR HAB. N. MED. SŁAWOMIR MICHALAK^{1,2}¹ ZAKŁAD NEUROCHEMII I NEUROPATOLOGII,

KATEDRA NEUROLOGII

UNIwersytet Medyczny

IM. K. MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

² ZESPÓŁ BADAWCZO-LECZNICZY CHORÓB

NEUROIMMUNOLOGICZNYCH

INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ

I KLINICZNEJ IM. M. MOSSAKOWSKIEGO PAN



Znaczenie badań laboratoryjnych w diagnostyce chorób autoimmunologicznych układu nerwowego u dzieci

Rozwój dostępnych w praktyce klinicznej metod laboratoryjnych umożliwił w ostatniej dekadzie postęp w diagnostyce autoimmunologicznych chorób układu nerwowego. Dzięki temu rozpoznawanie autoimmunologicznych zapaleń mózgu, zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, zespołu Guillain-Barre oraz neurologicznych zespołów paranowotworowych pozwoliło na wdrażanie specyficznych metod leczenia modyfikujących naturalny przebieg chorób.

Poniżej przedstawiono przegląd badań laboratoryjnych znajdujących obecnie zastosowanie w diagnostyce chorób autoimmunologicznych układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem postaci występujących u dzieci.

Autoimmunologiczne zapalenia mózgu

Autoimmunologiczne zapalenia mózgu powodują zaburzenia funkcji poznawczych, świadomości, objawy psychiatryczne, zaburzenia ruchowe i mowy, zaburzenia autonomiczne oraz napady padaczkowe (Kim i wsp. 2014). W wywiadzie i w wynikach badań serologicznych stwierdza się przebyte zakażenie *Mycoplasma pneumoniae*, która wydaje się być czynnikiem inicjującym reakcję immunologiczną prowadzącą do autoimmunologicznego zapalenia mózgu.

Z drugiej strony jednak jest ona częstą przyczyną infekcji u dzieci i nierzadko stwierdza się dodatnie odczyny serologiczne skierowane przeciw niej. Dlatego jej współwystępowanie z zapaleniem mózgu może być przypadkowe (Suleiman i wsp. 2013a). Rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia mózgu ma znaczenie zwłaszcza w kontekście padaczki, którą w takich przypadkach określa się jako autoimmunologiczną. Jedną z postaci klinicznych autoimmunologicznego zapalenia mózgu jest zapalenie układu limbicznego. Może ono mieć charakter paranowotworowy (patrz poniżej) lub nieparanowotworowy. Zapalenie układu limbicznego jest dość częstą postacią autoimmunologicznego zapalenia mózgu występującego u dzieci. Najczęściej związane jest z występowaniem przeciwciał anty-VGKC (kanały potasowe bramkowane na-

pięciem, voltage gated potassium channel [VGKC]) oraz anty-GAD (glutamic acid decarboxylase) (Haberlandt i wsp. 2011).

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u większości chorych stwierdza się nieznaczny pleocytozę, wzrost stężenia białka i IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych. W diagnostyce laboratoryjnej autoimmunologicznych zapaleń mózgu wyróżnia się dwa typy autoprzeciwciał. Są to przeciwciała skierowane przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym: anty-Hu, anty-Ma/Ta, anty-GAD (Haberlandt i wsp. 2011) oraz przeciwciała skierowane przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym („neuronal surface antibodies” (NSAbs), czyli anty-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor), anty-AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), anty-GABA B

(γ -aminobutyric acid B) i skierowane przeciw podjednostkom VGKC: anti-CASPR2 (contactin-associated protein-like 2), anti-LGI (leucine rich glioma inactivated 1).

U dzieci często obserwuje się autoimmunologiczne zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDA. Zapalenia mózgu o podłożu autoimmunologicznym przewyższają częstością występowania zapalenia mózgu o etiologii wirusowej. Około 40% chorych z rozpoznaniem zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDA stanowią dzieci (Goldberg i wsp. 2014). Warto podkreślić, że w przypadku wykrycia przeciwciał anti-NMDA zawsze należy wykluczyć guz jajnika, gdyż często nawet w pediatrii przeciwciała te współistnieją z rozwijającym się procesem nowotworowym, a zapalenie mózgu może mieć charakter paraneoplastyczny.

Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego może być prawidłowy, występują jednak także niespecyficzne zmiany, takie jak nieznaczna pleocytoza, podwyższenie stężenia białka i obecność prążków oligoklonalnych (Kim i wsp. 2014).

Warto także zaznaczyć, że u dzieci z obecnością przeciwciał anti-NMDA wiązać się może występowanie napadów padaczkowych bez innych objawów zapalenia mózgu. Używa się w tych przypadkach określenia „autoimmunologiczne padaczki”, które związane są z autoprzeciwciałami anti-NMDA oraz innymi przeciwciałami przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym: anti-VGKC (Sulejman i wsp. 2013a) oraz anti-CASPR2 (Sulejman i wsp. 2013b).

Kryteria rozpoznania autoimmunologicznych padaczek przedstawiono w Tabeli 1.

Wykrycie w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym obecności przeciwciał przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym oraz odpowiedź na leczenie immunomodulujące pozwala na pewne rozpoznanie autoimmunologicznej padaczki (Sulejman i wsp. 2013a).

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO, neuromyelitis optica), nazywane początkowo chorobą Devica, jest ostrą chorobą demielinizacyjną, która objawia się występowaniem zapalenia nerwów wzrokowych oraz zapalenia rdzenia kręgowego, które rozdzielone mogą być okresem remisji. Choroba ta głównie dotyczy kobiet z średnim wiekiem, niemniej w ostatnich latach coraz częściej rozpoznawana jest u dzieci. (Gokce i wsp. 2013). Do objawów NMO należą również uporczywe wymioty, trudna do opanowania czkawka, drętwienia twarzy, podwójne widzenie, układowe zawroty głowy, dysfagia, nerwoból nerwu trójdzielnego, napady padaczkowe ogniskowe złożone, drżenie, ataksja, niedosłuch, niedowład połowiczny lub encefalopatia. U dzieci NMO często poprzedzone jest infekcją wirusową (Dembinski i wsp. 2013). Początkowo NMO było uważane za postać stwardnienia rozsianego, jednak od czasu wykrycia przeciwciał przeciw akwaporynie 4 i opracowania kryteriów diagnostycznych jest uznawane za odrębną jednostkę chorobową.

Obecne kryteria diagnostyczne zawierają występowanie ostrego zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego oraz 2 z 3 kryteriów wspomagających

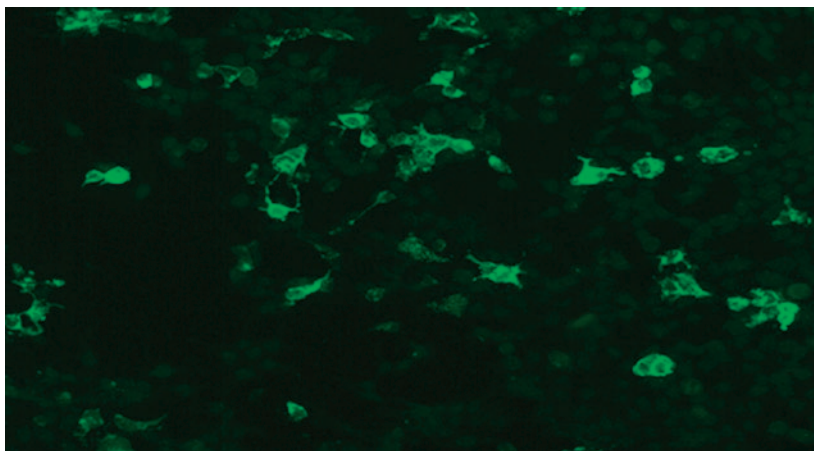
tj. zmiany w MRI rdzenia kręgowego rozciągające się na przestrzeń >3 segmentów kręgowych, zmiany w MRI mózgu nie spełniające kryteriów dla rozpoznania stwardnienia rozsianego oraz obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (NMO-IgG) (Gokce i wsp. 2013). Szczególnie istotnym było odkrycie autoprzeciwciał przeciwko akwaporynie-4, która jest głównym kanałem wodnym w ośrodkowym układzie nerwowym. Zlokalizowana jest ona głównie w wypustkach astrocytów położonych okołonaczyniowo i pod oponą miękką, a znaczną ekspresję stwierdza się również w obrębie nerwów wzrokowych, podwzgórza, pnia mózgu, okolic okołokomorowych i istoty szarej rdzenia kręgowego. Zmniejszenie ekspresji akwaporyny-4 może prowadzić do demielinizacji i uszkodzenia aksonów (Absound i wsp. 2014). Wykrycie przeciwciał przeciw akwaporynie-4 w surowicy odróżnia NMO od innych chorób demielinizacyjnych. Niemniej jednak obecność tych autoprzeciwciał może być powiązana z występowaniem innych chorób autoimmunologicznych tj. zapalenie tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy czy zespół Sjögrena (Gokce i wsp. 2013). Występują one w około 70% przypadków NMO, a także w około 15% przypadków stwardnienia rozsianego. Przeciwciała przeciw akwaporynie-4 można obecnie wykrywać techniką ELISA, jednakże najbardziej czułe metody (do 80%) oparte są na testach wykorzystujących komórki transfekowane akwaporyną-4 (Cell – Based Assay, CBA) (Rycina 1).

U chorych z NMO stwierdza się również zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniu ogólnym może występować niewielka pleocytoza, nieznacznie pod-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania autoimmunologicznych padaczek u dzieci z przeciwciałami przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym i anti-GAD (Sulejman i wsp. 2013a)

Kryteria kliniczne	Ostry lub podostry (< 12 tygodni) początek objawów Wykluczenie innych przyczyn (zapalenie mózgu, uraz, uszkodzenia toksyczne, guzy mózgu, zaburzenia metaboliczne, choroba mózgu w wywiadzie)
Cechy wspomagające rozpoznanie (przynajmniej jedna)	Określony zespół objawów klinicznych odpowiadający zapaleniu mózgu z przeciwciałami anti-NMDA lub zapaleniu układu limbicznego Cechy zapalenia mózgu wykazane przez co najmniej jedno z poniższych: Pleocytoza w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (>5 komórek/mm ³) lub obecność prążków oligoklonalnych, podwyższenie indeksu IgG lub podwyższenie stężenia neopteryny (>30 nM) Zmiany w MRI odpowiadające autoimmunologicznemu zapaleniu mózgu Wykładowiki zapalenia w biopsji mózgu Wywiad dotyczący innych chorób związanych z obecnością autoprzeciwciał (np. miastenia), narządowo specyficznych lub innych chorób autoimmunologicznych 4. Odpowiedź na leczenie immunomodulujące

Rycina 1. Dodatni wynik obecności przeciwciał przeciw akwaporynie-4.



► wyższe stężenie białka. W badaniu immunologicznym występuje obecność prążków oligoklonalnych 15–30% (Gokce i wsp. 2013), oraz wyznaczniki wewnątrzoponowej produkcji immunoglobulin IgG.

Zespół Guillain-Barre

Zespół Guillain-Barre jest autoimmunologiczną poliradykuloneuropatią, która prowadzi do wiotkich porażań kończyn i zniesienia odruchów ścięgniastych. Obraz kliniczny u dzieci może różnić się od postaci obserwowanych u osób dorosłych. Wśród obserwowanych u dzieci postaci zespołu Guillain-Barre wyróżnia się: ostrą zapalną poliradykuloneuropatię demielinizacyjną (AIDP, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy), ostrą ruchową neuropatię aksonalną (AMAN, acute motor axonal neuropathy), ostrą ruchowo-czuciową neuropatię aksonalną (AMSAN, acute motor and sensory axonal neuropathy) oraz przebiegający z zajęciem nerwów czaszkowych zespół Miller Fishera. U dzieci zespół Guillain-Barre rozwija się najczęściej po 3. roku życia (Aicardi 1998), chociaż obserwowano go już w przedziale od 7. miesiąca do 14. roku życia (van der Linden i wsp. 2010). Zapadalność na zespół Guillain-Barre poniżej 18. roku życia szacuje się na 0.5 do 1.5 na 100,000 mieszkańców (Sladky 2004). W 60–75% przypadków wystąpienie objawów poprzedzone jest infekcją (Ryan i wsp. 2005; van der Linden i wsp. 2010), którą stanowić może zakażenie *Campylobacter jejuni* lub infekcje górnych dróg oddechowych. Obserwowano również przypadki rozwijające się po szczepieniach.

W diagnostyce laboratoryjnej istotne znaczenie ma badanie płynu mózgowo-

-rdzeniowego, w którym stwierdza się rozszczepienie białkowo-komórkowe. Liczba komórek nie przekracza 50/ml, natomiast stężenie białka całkowitego jest istotnie podwyższone. Jednakże wzrost stężenia białka całkowitego w płynie mózgowo-rdzeniowym uzależniony jest od czasu wykonania nakłucia lędźwiowego. W ciągu pierwszej doby od wystąpienia objawów podwyższenie stężenia białka całkowitego stwierdza się u 49% chorych, a największy ich odsetek (88%) ma podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym pobranym po 14 dniach trwania choroby (Fokke i wsp. 2014).

Obecnie wśród patomechanizmów rozwoju zespołu Guillain-Barre uwzględnia się zjawisko immunologicznej mimikry, którym odpowiedź immunologiczna skierowana pierwotnie przeciw lipooligosacharydom drobnoustrojów (np. *Campylobacter jejuni*) krzyżowo reaguje z gangliozydami osłonki mielinowej nerwów obwodowych chorego. Z tego powodu znaczenia diagnostycznego nabiera w surowicy chorych obecności przeciwciał przeciw gangliozydom. Wykrywa się je u 44% dzieci z zespołem Guillain-Barre. Najczęściej stwierdza się obecność przeciwciał anty-GM1 (34%), anty-GM1b (22%), anty-GD1a (25%), anty-GaINAc-GD1a (13%) (Nishimoto i wsp. 2008). Dzieci z zespołem Guillain-Barre, u których wykryto obecność przeciwciał przeciw gangliozydom częściej miały biegunkę w wywiadzie (71%), rozwijały postać AMAN (64%) i rzadziej powracały do pełnej sprawności ruchowej (29%) w porównaniu z przypadkami seronegatywnymi. Wykazano podobieństwo cech

klinicznych dzieci z obecnością przeciwciał przeciw gangliozydom z seropozytywnymi dorosłymi z zespołem Guillain-Barre (Nishimoto i wsp. 2008). Podkreśla się znaczenie wykrycia obecności przeciwciał anty-GQ1b, które występują w postaci Miller Fishera zespołu Guillain-Barre, ale również u chorych z zapaleniem pnia mózgu Bickerstaffa. Przeciwciała anty-GQ1b wiążą się one silnie z nerwem okoruchowym, blokowym lub odwodzącym, słabiej z głębokimi jądrami mózdzku, istotą szarą pnia mózgu, rdzeniem kręgowym, niektórymi komórkami zwojów korzeni grzbietowych i wrzecionami mięśniowymi. Dlatego wysunięto ostatnio hipotezę wspólnego patomechanizmu prowadzącego do rozwoju tych zapalnych patologii układu nerwowego, a stwierdzenie obecności przeciwciał anty-GQ1b pozwala rozpoznać zespół Fishera-Bickerstaffa (Shahrazila i wsp. 2013).

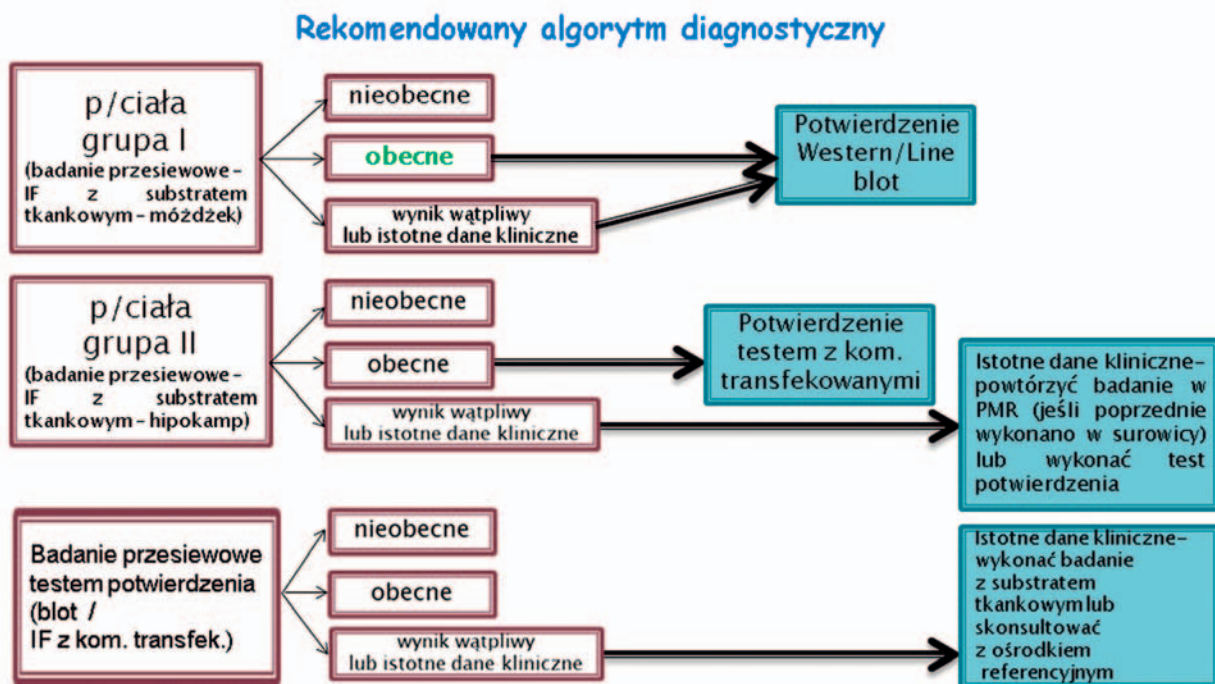
Dostępne metody oznaczeń obecności przeciwciał przeciw gangliozydom w surowicy obejmują technikę ELISA oraz Line blot.

Neurologiczne zespoły paranowotworowe

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZP) rozwijają się w wyniku pośredniego wpływu choroby nowotworowej na ośrodkowy lub obwodowy układ nerwowy, złącze nerwowo-mięśniowe lub mięśnie szkieletowe. Ich rozpoznawanie opiera się obecnie o rekomendowane algorytmy diagnostyczne, których podstawowym elementem jest obraz kliniczny. Przyjmować on może postać klasycznego lub nieklasycznego NZP. Klasyczne NZP obejmują: zapalenie układu limbicznego, paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zespół opsoklonie/mioklonie, neuropatię czuciową, zespół Lamberta-Eatona i zapalenie skórno-mięśniowe. Inne postacie NZP takie jak, między innymi: zapalenie pnia mózgu, podostra martwiczka mielopatia, zespół sztywnego człowieka, choroba neuronu ruchowego, neuromiotonia, czy zapalenie wielomięśniowe ze względu na przyczyny często niezwiązane z chorobą nowotworową nie są zaliczane do klasycznych NZP. U dzieci NZP najczęściej przyjmują postać zespołu opsoklonie/mioklonie oraz zapalenia układu limbicznego.

Zespół opsoklonie / mioklonie (lub zespół Kinsbourne'a) objawia się opsokloniami, czyli zaburzeniami ruchów gałek

Rycina 2. Oznaczanie obecności przeciwciał onkoneuronalnych i antyneuralnych



ocznych polegającymi na występowaniu stałych, nieregularnych sakad we wszystkich kierunkach spojrzenia oraz miokloniami (zrywaniem mięśniowymi). U dzieci zespół opsoklonie/mioklonie ma najczęściej charakter paranowotworowy i związany jest w około 50% z występowaniem nisko zróżnicowanego rdzeniaka zarodkowego (I lub II stopień). Objawy występują niemalże wyłącznie między 6. miesiącem a 3. rokiem życia (Harel i wsp. 1987).

W badaniu **płynu mózgowo-rdzeniowego** jedynie u części chorych stwierdza się pleocytozę i zwiększenie stężenia białka całkowitego.

Spośród przeciwciał onkoneuronalnych u chorych z zespołem opsoklonie/mioklonie wykrywa się obecność anti-Hu, anti-Ri i anti-amfifizyna (Bataller i wsp., 2001).

Objawy zapalenia układu limbicznego obejmują zaburzenia osobowości, niepokój, napady padaczkowe i zaburzenia funkcji poznawczych. U dzieci najczęściej współwystępującymi nowotworami są ziarnica złośliwa, guzy jajnika i jąder. Opisywano przypadki rdzeniaka zarodkowego (Haberlandt i wsp. 2011).

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazuje nieznacznie nasilony, niespecyficzny odczyn zapalny.

Do innych neurologicznych zespołów paranowotworowych obserwowanych u dzieci należy paranowotworowe zwy-

rodnienie mózdzku rozwijające się w przebiegu ziarnicy złośliwej oraz zespół miasteniczny Lamberta-Eatona w przebiegu rdzeniaka zarodkowego.

Diagnostyka NZP obejmuje oznaczenia w surowicy obecności dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych: anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma/Ta oraz anti-amfifizyna. Termin „dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne” wprowadzony został przez grupę ekspertów (Graus i wsp. 2004) i oznacza ich wykrywanie za pomocą rekomendowanych i opisanych poniżej metod.

Zalecenia i rekomendacje dotyczące oznaczania przeciwciał onkoneuronalnych i antyneuralnych

Rekomendowane jest oznaczanie przeciwciał onkoneuronalnych oparte o dwuetapową procedurę analityczną (Rycina 2). Testem przesiewowym jest w niej immunofluorescencja pośrednia z wykorzystaniem substratów tkankowych, a testem potwierdzenia – technika Western blotting/Line blot oparta o reakcję surowicy chorego z rekombinowanymi białkami stanowiącymi antygeny w odpowiedzi autoimmunologicznej. Specyficzność tak przeprowadzonych analiz przeciwciał onkoneuronalnych wynosi od 95 do 98%. Wprowadzenie nowych technik diagnostycznych opartych o metodę im-

munofluorescencji pośredniej z wykorzystaniem komórek z hodowli transfekowanych receptorami (NMDA, AMPA, GABA) lub podjednostkami bramkowanych napięciem kanałów potasowych – LGI-1 i CASPR oraz akwaporyną-4 pozwoliło na rozszerzenie możliwości diagnostycznych autoimmunologicznych zapaleń mózgu oraz zaburzeń z kręgu NMO. Zalecanymi metodami wykrywania przeciwciał przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym: anti-NMDA, anti-AMPA, anti-GABA, anti-LGI-1 i anti-CASPR oraz przeciw akwaporynie-4 **są testy wykorzystujące** transfekowane komórki (CBA).

Pomimo rozwoju metod diagnostycznych nadal w praktyce klinicznej i podczas interpretacji wyników badań laboratoryjnych zachodzą trudności mające swe źródło na poziomie analitycznym i związane ze zmiennością antygenów stosowanych do wykrywania/wiązania autoprzeciwciał, z ograniczonym dostępem do materiału referencyjnego i standaryzacji, zmiennością powinowactwa i awidności autoprzeciwciał oraz zmiennością stosowanych metod diagnostycznych. Z tego powodu postępowanie diagnostyczne powinno opierać się przede wszystkim na obrazie klinicznym, a procedury laboratoryjne wykorzystywać rekomendowane procedury analityczne.

Piśmiennictwo dostępne u Autorów

MICHAŁ PODKALICKI, PRODUCT MANAGER DS. ALERGOLOGII,
EUROIMMUN POLSKA SP. Z O.O.

Nadwrażliwość na mleko

Mleko krowie, pierwszy obcy antygen wprowadzany do diety dziecka, jest jedną z **najczęstszych przyczyn IgE-zależnych alergii pokarmowych** u małych dzieci. U dzieci poniżej 3 roku życia jej częstość występowania szacuje się nawet na 8%, a u osób dorosłych na ok. 2% całej populacji. Pojawia się zwykle w pierwszych 6 miesiącach życia i w większości przypadków ulega spontanicznemu zanikowi pomiędzy 2, a 5 rokiem życia. Jest to związane z wytworzeniem naturalnej tolerancji organizmu i dojrzewaniem układu odpornościowego. Badania epidemiologiczne wskazują jednak, że ok. 15% **dzieci utrzymuje nadwrażliwość alergiczną na składniki mleka krowiego w późniejszym wieku**.

Alergia na mleko krowie jest niekorzystną reakcją układu immunologicznego polegającą na produkcji przeciwciał klasy IgE przeciwko białkom mleka. Do najczęstszych objawów alergii na mleko należą: pokrzywka (56%), atopowe zapalenie skóry (51%), astma (27%), objawy związane z układem pokarmowym: wymioty, biegunka, kolka (23%), alergiczny nieżyt nosa (13%), reakcja anafilaktyczna (1%).

Alergenne składniki mleka

Mleko krowie składa się z ok. 30 różnych białek stanowiących 3%-3,5% jego masy. Część z nich zaliczana jest do tzw. alergenów głównych, czyli takich, które uczulają ponad 50% pacjentów w danej grupie, jak: kazeina, α -laktoalbumina (ALA) czy β -laktoglobulina (BLG). Drugą grupę stanowią słabe alergeny mleka, czyli uczulające mniej niż 50% pacjentów, jak surowicza albumina wołowa (BSA) czy laktoferyna. Białka mleka można podzielić na dwie frakcje:

- kazeinę – 80% białek mleka
- białka serwatkowe (m. in.: ALA, BLG, BSA, laktoferyna) – 20% białek mleka.

Kazeina stanowi główną frakcję mleka. Podstawową funkcją kazein jest wiązanie jonów wapnia, żelaza i cynku oraz stabilizacja mleka. Mleko kobyce nie posiada w swym składzie chemicznym homologu zwierzęcej α_{s1} -kazeiny, co może być główną przyczyną immunogenności tego białka w stosunku do organizmu ludzkiego i rozwoju alergii na mleko krowie. Ponadto kazeina jest bardzo stabilnym białkiem w wysokiej temperaturze. Obróbka termiczna (gotowanie, pasteryzacja, UHT etc.) nie powoduje zmniejszenia jej immunogenności. Dzieci uczulone na kazeinę, często wykazują bardzo silną reakcję alergiczną na mleko i produkty zawierające kazeinę jako dodatek spożywczy (czekolada, mięso, chipsy ziemniaczane i inne).

β -laktoglobulina występuje w największym stężeniu i należy do jednych z najsilniejszych alergenów spośród wszystkich białek serwatkowych. Fizjologiczną funkcją BLG jest wiązanie cząsteczek tłuszczów nasyconych i nienasyconych, witaminy A czy β -karotenu. Podobnie jak α_{s1} -kazeina nie występuje w mleku kobyliczym. BLG nie jest stabilna w wysokich temperaturach. Poddanie BLG obróbce termicznej znacząco zmniejsza jej immunogenność. Jest jednak bardzo odporna na działanie kwasów i enzymów proteolitycznych, dlatego zostaje jedynie częściowo strawiona przez układ pokarmowy.

α -laktoalbumina podobnie jak BLG należy do najsilniejszych alergenów białek serwatkowych i jest również wrażliwa na działanie wysokich temperatur. Jest składnikiem regulującym systemu enzymatycznego galaktozylotransferazy odpowiedzialnej za syntezę laktozy.

Surowicza albumina wołowa bierze udział w transporcie i ochronie przed wolnymi rodnikami. Jest niestabilna w wysokich temperaturach. W mniejszym stopniu odpowiada za występowanie reakcji alergicznych w porównaniu do alergenów głównych. Badania naukowe wykazały, że osoby z przeciwciałami IgE anty-BSA mogą rozwinąć również alergię na wołowinę. BSA oprócz mleka występuje również we krwi wołowej.

Laktoferyna występuje w mleku krowim w śladowych ilościach. Jej fizjologiczną funkcją jest obrona organizmu przed infekcjami i stanem zapalnym. Znacznie większa ilość laktoferyny występuje w mleku kobiet, w szczególności w sianie. Laktoferyna jest częściowo odporna na działanie wysokich temperatur i relatywnie odporna na działanie enzymów proteolitycznych w jelitach.

Do najczęstszych uczuleń na składniki mleka należą tzw. **uczulenia poliwalentne**, czyli na więcej niż jeden składnik mleka – dotyczą ok. 75% wszystkich przypadków. Alergia na mleko związana jest z produkcją przeciwciał IgE przeciwko głównym alergenom mleka, jednak dużą rolę w rozwoju alergii mają również białka obecne w mleku w małych (BSA) czy nawet śladowych ilościach (laktoferyna). W ok. 50% przypadków są one jedynymi wykrywanymi przeciwciałami u osób z objawami alergii na mleko krowie.

Alergia a nietolerancja mleka

Alergia na mleko jest często mylona z nietolerancją mleka. **Termin nietolerancja (właściwie nadwrażliwość niealergiczna), odnosi się do nieimmunologicznych, czyli niezwiązanych z produkcją przeciwciał,**

Tabela 1. Porównanie alergii IgE-zależnej na kazeinę, białka serwatkowe z pierwotną nietolerancją laktozy

	Alergia IgE-zależna na kazeinę	Alergia IgE-zależna na białka serwatkowe (ALA, BLG, BSA, laktoferyna)	Pierwotna nietolerancja laktozy (mutacja genu LTC)
Ryzyko wystąpienia objawów	Wysokie ryzyko po spożyciu mleka i produktów mlecznych w każdej postaci (świeże i gotowane). Wysokie ryzyko po spożyciu produktów zawierających kazeinę jako dodatek spożywczy (m. in.: czekolada, wędliny, chipsy)	Ryzyko po spożyciu świeżego mleka i nie-gotowanych produktów mlecznych. Ryzyko alergii na wołowinę w przypadku anty-BSA IgE) Możliwa tolerancja na gotowane mleko i przetworzone termicznie produkty mleczne	Wysokie ryzyko po spożyciu produktów z dużą zawartością laktozy Niskie ryzyko po spożyciu produktów z niską zawartością laktozy (sery twarde, jogurty, kefir)
Rodzaj objawów	Szerokie spektrum objawów ze strony układu pokarmowego, oddechowego, skóry	Zwykle jedynie dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunki, wzdęcia)	
Czas wystąpienia objawów	Bardzo szybko (minuty do kilku godzin po posiłku)	Po dłuższym czasie	
Zależność objawów od ilości spożytego mleka	Nawet niewielkie ilości	Im większa dawka, tym cięższe objawy, po małej dawce objawy mogą nie występować	
Wiek	U małych dzieci (zwykle poniżej 5 r. ż.), czasem ustępują z wiekiem	U dzieci powyżej 5 r. ż. i osób dorosłych. Zwykle nasilają się z wiekiem	

niekorzystnych reakcji organizmu. Objawia się zaburzeniami trawienia, przyswajania czy metabolizmu. W przeciwieństwie do nietolerancji, alergia jest zawsze związana ze ściśle określonymi mechanizmami immunologicznymi, przede wszystkim z produkcją przeciwciał klasy IgE.

Objawy nietolerancji są zwykle opóźnione, mogą wystąpić nawet po kilku godzinach od spożycia pokarmu. Manifestacja alergii IgE-zależnej występuje w bardzo krótkim czasie od kontaktu z alergenem, maksymalnie do kilku godzin. W przypadku

alergii nawet śladowe ilości alergenu mogą wywołać reakcję alergiczną. Natomiast nietolerancja jest często zależna od dawki przyjętego alergenu, która może się kumulować w czasie. Mała ilość spożytego pokarmu może w ogóle nie wywołać objawów.

EUROIMMUN POLSKA Sp. z o.o.



SPAC Mleko

Diagnostyka alergii na białka mleka

Technologia SPAC (ang. **S**ingle **P**urified **A**llergen **C**omponents) – pojedyncze, oczyszczone komponenty alergenowe - lepsza standaryzacja i powtarzalność wyników.

5 najważniejszych alergenów + pełen ekstrakt mleka.

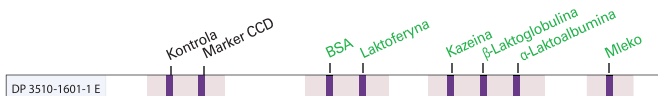
Laktoferyna – unikalny alergen mleka w testach typu profil.

Marker CCD (ang. **C**ross-reactive **C**arbohydrate **D**eterminants) – reagujące krzyżowo determinanty węglowodanowe - weryfikacja reakcji krzyżowych.

Indywidualny profil uczulenia na białka mleka (istotne przed odczulaniem).

Więcej informacji:

mgr Michał Podkalicki - Product Manager ds. Alergologii
tel: 71/373 08 08 wew.116, e-mail: m.podkalicki@euroimmun.pl





► Typy nietolerancji laktozy

Najczęstszą przyczyną nietolerancji na składniki mleka jest **nietolerancja laktozy**, która może dotyczyć nawet do 37% polskiego społeczeństwa. Nietolerancja może wynikać z różnych przyczyn, jednak najczęściej ma podłoże genetyczne, związane z polimorfizmem genu *LCT* laktazy (**pierwotna nietolerancja laktozy**). Przyczyną pierwotnej nietolerancji laktozy jest pogłębiający się z wiekiem niedobór laktazy – enzymu znajdującego się w jelicie cienkim odpowiedzialnego za trawienie laktozy. Pierwotna nietolerancja laktozy może rozwinąć się w każdym wieku. U dzieci do 3 roku życia, z powodu dużej aktywności tego enzymu, bardzo rzadko stwierdza się jednak nietolerancję na laktozę. U małych dzieci główną przyczyną niepożądanych reakcji organizmu na składniki mleka jest alergia pokarmowa, wynikająca z produkcji przeciwciał IgE. **Pierwotna nietolerancja laktozy rozwija się zwykle powyżej 5 roku życia u osób z predyspozycją genetyczną.**

Wtórna (nabyta) nietolerancja laktozy ma zwykle charakter przejściowy. Jej przyczyną jest zmniejszenie aktywności laktazy z powodu ostrych zakażeń żołądkowo-jelitowych, celiakii, alergii pokarmowych oraz wskutek ubocznego działania leków bądź alkoholu. Może być również wynikiem niedożywienia, mu-

kowiscydozy, choroby Leśniowskiego-Crohna, enteropatii i innych.

Z kolei **wrodzona nietolerancja laktozy (alak-tazja)** to bardzo rzadkie wrodzone zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się całkowitym niedoborem laktazy, a tym samym niezdolnością do trawienia laktozy od momentu narodzin. Pacjenci z tym schorzeniem muszą stosować dietę bezlaktozową przez całe życie, ponieważ nie tolerują nawet niewielkich ilości laktozy w pożywieniu.

Diagnostyka alergii na mleko krowie

Diagnostyka alergii IgE-zależnej na składniki mleka krowiego opiera się przede wszystkim na dokładnym wywiadzie lekarskim dotyczącym objawów, ich nasilenia i zanikania w zależności od diety. Kolejnym etapem jest poddanie pacjenta testom eliminacyjnym i prowokacji pokarmowej, których celem jest określenie wycofania się objawów po eliminacji mleka z diety oraz pojawienie się objawów po powtórным wprowadzeniu mleka do jadłospisu. W diagnostyce alergii na mleko wykorzystuje się również testy skórne oraz testy serologiczne. **Testy serologiczne wykrywają swoiste IgE przeciwko składnikom mleka.** Wynik testu serologicznego powinien być potwierdzony testem eliminacji i prowokacji oraz oceniony w odniesieniu do manifestacji klinicznych Pacjenta.

W **serologicznych testach diagnostycznych** jako źródło antygenów wykorzystywany jest przede wszystkim pełen ekstrakt mleka krowiego. Zapewnia to obecność wszystkich potencjalnie alergizujących składników mleka, ale nie wska-

zuje przeciwko któremu dokładnie białko chory wytwarza przeciwciała. Część testów umożliwia dodatkowo określenie poziomu przeciwciał IgE przeciwko najważniejszym antygenom odpowiedzialnym za powstanie reakcji alergicznej: kazeinie, β -laktoglobulinie, α -laktoalbuminie, BSA czy laktoferynie. Taka informacja pozwala na stworzenie indywidualnego profilu uczulenia każdego pacjenta, który może być przydatny przed planowaną immunoterapią swoistą. Dodatkowo można z dużym prawdopodobieństwem wskazać, czy alergia występuje wyłącznie po spożyciu świeżego, nieprzetworzonego termicznie mleka (świadczy o tym obecność przeciwciał przeciwko termolabilnym białkom: β -laktoglobulinie, α -laktoalbuminie, BSA, laktoferynie), czy też mamy do czynienia z alergią na mleko pod każdą postacią (obecność przeciwciał przeciwko termostabilnej kazeinie). Kazeina jest również powszechnie stosowana w przemyśle spożywczym jako dodatek do mięs, czekolad, chipsów ziemniaczanych. Identyfikacja swoistych przeciwciał pozwala na unikanie przez alergika również tych produktów. Z kolei przeciwciała IgE anty-BSA mogą wskazywać również na reakcję alergiczną na wołowinę.

Alergia w wieku niemowlęcym rozpoczyna często tzw. marsz alergiczy, czyli ewolucję narządowej manifestacji alergii. Polega on na ustępowaniu objawów skórnych i pokarmowych, a pojawianiu się objawów ze strony układu oddechowego (alergiczny nieżyt nosa, astma). Dlatego prawidłowa diagnostyka alergii jest niezwykle istotna dla Pacjenta, gdyż pozwala na szybką identyfikację alergenu oraz jego unikanie przez osobę uczuloną, a tym samym zapobieganie dalszym manifestacjom klinicznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review, L. Monaci et al., European Food Research and Technology, 2006, 223(2), 149-179
2. Bovinemilkallergenicity, J.M. Wal, Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 Nov; 93(5 Suppl 3):S2-11.
3. Effect of technological modification on the immunoreactive properties of cow milk proteins, B. Wróblewska, L. Jędrzychowski, Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(4), 157-164
4. Structure and function of milk allergens, J. M. Wal, Allergy. 2001;56 Suppl 67:35-8.
5. The predictive value of specific immunoglobulin E on the outcome of milk allergy, M. Rottem et al., Isr Med Assoc J. 2008 Dec;10(12):862-4.
6. Lactose intolerance – causes, symptoms, diagnosis. P. Zatwarnicki, Piel. Zdr. Publ. 2014, 4, 3, 273-276
7. World Allergy Organization, Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy Guidelines, A. Fiocchi et al., WAO Journal, 2010 April, 57-161

Dr Leszek Bergier – pasją „zaraża” innych wokół siebie

Każdy z nas pamięta w życiu takie kroki milowe jak pierwszy dzień w szkole, matura, pierwsza praca. Każdy pamięta również spotkania z ludźmi ciekawymi, stanowiącymi swoim autorytetem ślad na linii czasu. Takim człowiekiem dla mnie jest dr Leszek Bergier – lekarz medycyny z wykształcenia, a z zamiłowania diagnosta laboratoryjny. O takich ludziach mówi się „człowiek renesansu”. Pasja poprowadziła go do wielu dziedzin i tą pasją „zaraża” innych wokół siebie.

Chciałabym Państwu opowiedzieć jak wyglądała ścieżka życiowa Leszka Bergiera zanim podjął pracę jako kierownik w laboratorium medycznym w V Wojskowym Szpitalu Klinicznym w Krakowie – gdzie skrzyżowały się nasze drogi, oraz jak wyglądał jego późniejszy rozwój zawodowy.

Dr Leszek Bergier pochodzi z Zawiercia. Jako absolwent Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, zaliczał „wszelkie rubieże kraju jako wojskowy młody lekarz”. Był w Lublinie, a potem dwa lata w Jednostce Wojskowej na skraju Puszczy w okolicach Białowieży. Tam po raz pierwszy zetknął się z pracą w małym laboratorium (Stary Szpital w Siemiatyczach), na tyle skutecznie, że zaowocowało to w roku 1973 specjalizacją z diagnostyki laboratoryjnej pod kierunkiem dr. med. Norberta Symonowicza znanego jako autora pierwszego w Polsce opisu badania nasienia. Już wówczas doktor zainteresował się diagnostyką męskiej płodności, a dziś jest ekspertem w tej dziedzinie. W 1974 r. dr Leszek Bergier rozpoczął pracę na kierowniczym stanowisku w medycznym laboratorium diagnostycznym w Szpitalu Wojskowym w Elku.

Dzięki mundurowi mógł on brać udział w projektach wojskowych m.in. uczestniczył w misji ONZ w Egipcie. Kierował wtedy laboratorium w Szpitalu ONZ w Ismailii oraz w strefie buforowej na Synaju. Był to okres ciężkiej

pracy w laboratorium, ale i poznawania obcych krajów i kultur. Niezapomniane piramidy, Sfinks, Nil i Tama Asuańska, miasta Kair i Aleksandria, Port Said i Suez, i pola walk pod El Alamein to miejsca, które rozbudziły zaciekawienie światem i stały się inspiracją dzisiejszych podróży. W roku 1986



miała miejsce ostatnia bliskowschodnia przygoda doktora jako kierownika laboratorium zlokalizowanego obok Damaszku w regionie wzgórz Golan, w Siłach Rozjemczych ONZ w Syrii. Wówczas odskocznią od ciężkiej pracy było zwiedzanie takich miejsc jak miasto Ugarit, stolica Damaszek ze słynnym meczetem Umajjadów – gdzie przechowywane są relikwie św. Jana Chrzciciela, z historyczną doliną raju, wzgórze, gdzie Kain zabił Abła, Mallulą - miastem na skałach, gdzie do dzisiaj mówi się językiem, jakim posługiwał się Chrystus. Z pracą z tego okresu wiąże się wiele wspomnień, również tych dotyczących współpracy z ciekawymi ludźmi m.in. miał przyjemność poznać szefa operacyjnego polskiego kontyngentu Franciszka Gągora - późniejszego generała, szefa Sztabu Generalnego WP, który zginął w katastrofie pod Smoleńskiem

W 1985 roku doktor otrzymał propozycję prowadzenia laboratorium

w Przemysłu. Siedem lat w tym szczególnym mieście na stanowisku kierownika to dla niego ważny okres: zakończenie specjalizacji z diagnostyki laboratoryjnej, jeszcze wtedy dwustopniowej, i uzyskanie specjalizacji z chorób wewnętrznych oraz obrona doktoratu (pod kierunkiem prof. W. Jędrzejczaka) z dziedziny hematologii to owoce tych lat. Okres ten to także prowadzenie poradni hematologicznej (wykonanie ponad 1000 biopsji szpiku i ich ocena). Dr Leszek Bergier do 1990 roku pełnił także funkcję konsultanta ds. diagnostyki laboratoryjnej dla dawnego województwa przemyskiego.

Ostatni etap wojskowej drogi zawodowej to praca w Krakowie w V Wojskowym Szpitalu Klinicznym. I tu zbiegły się nasze ścieżki. Energiczny kierownik przejmując zespół laboratoryjny i doprowadza wszystkich swoich asystentów do obowiązującego wówczas II-go stopnia specjalizacji. Wiemy i mamy świadomość swojej pracy, która zaowocowała tym, że dziś wszyscy asystenci dr Leszka Bergiera są kierownikami laboratoriów. W tym czasie on pełnił również obowiązki Głównego Specjalisty WOW ds. diagnostyki laboratoryjnej. Przez okres 5 lat prowadził m.in. wykłady i szkolenia z zakresu hematologii na kursach specjalizacyjnych w Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie.

Po zakończeniu ścieżki wojskowej rozpoczęła się jego kariera menadżerska w firmie Analco. W tym czasie doktor poznał z jak olbrzymim problem w skali kraju borykają się laboratoria, poznał ich problemy szkoleniowe, lokalowe i kadrowe.

14 grudnia 1998 roku (będąc już członkiem Polskiego Towarzystwa Andrologicznego) dr Leszek Bergier zorganizował zebranie, na którym utworzono Sekcję Andrologiczną PTDL, której został przewodniczącym. Sekcja ta do



► chwili obecnej działa pod tym samym przewodnictwem i organizuje wiele konferencji PTDL i PTA przy współudziale Sekcji Andrologicznej. W tym okresie doktor ponownie rozpoczął praktykę lekarską w zakresie andrologii. Brał udział w wielu szkoleniach andrologicznych (Białystok, Łódź, Salzburg–Austria), zjazdach i konferencjach krajowych i zagranicznych. Od 2000 r. do chwili obecnej prowadzi wykłady z zakresu andrologii w CMPK w Warszawie. Zaangażowanie w rozwój andrologii owocuje podjęciem przez dr. Leszka Bergiera pierwszej próby usprawnienia badania nasienia poprzez wspomaganie komputerowe przy pomocy wysokospecjalistycznej aparatury z Izraela.

W 1999 r. dr Leszek Bergier współpracował z dr. Jakubem Swadźbą w tworzeniu krakowskiej firmy Diagnostyka sp. z o.o., w której początkowo doktor kierował laboratorium, a po utworzeniu sieci laboratoriów w Polsce, pełnił obowiązki dyrektora NZOZ Diagnostyka.

W 2008 r. powołano pod patronatem PTA „Komisję do spraw konsensu lekarsko-diagnostycznego” w sprawie badania seminologicznego. Na przewodniczącego (przedstawiciela PTA i PTDL reprezentujący różne ośrodki akademickie w Polsce wykonujące badanie nasienia) wybrano dr. Leszka Bergiera. Komisja opracowała rekomendacje pt. „Badanie nasienia – metoda manualna. Standardy według wytycznych WHO z 2010, które zostały opublikowane w „Diagnostyce Laboratoryjnej” Vol.46 N 2 z 2010 r. W oparciu o rekomendacje i pozytywne opinie prof. Kulpy,

prof. Jakiela, prof. Kulę, Sitkiewicz i dr. Owczarka zostały zorganizowane profesjonalne kursy badania nasienia metodą manualną, a przeszkolone osoby (124) otrzymały certyfikaty. Organizatorem kursów była Fundacja Akademia Nowoczesnej Diagnostyki, w której nota bene doktor pełnił funkcję wiceprezesa przez okres 6 lat.

Dr Leszek Bergier jest obecnie na emeryturze ale w dalszym ciągu współpracuje z Katedrą Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jest członkiem ZG (druga kadencja) PTA, członkiem PTDL (w kadencji 2004–2007 – w ZG), członkiem założycielem Kolegium Medycyny Laboratoryjnej w Polsce a także członkiem Zespołu Ekspertskiego w zakresie badania nasienia (seminogramu) – powołanego przez Dyrektora Departamentu Organizacji Ochrony Zdrowia MZ. Nadal bierze udział w licznych szkoleniach, zjazdach krajowych i zagranicznych.

Równie imponujący jest dorobek doktora, który opracował 30 publikacji w dziedzinach diagnostyki laboratoryjnej, andrologii i hematologii. Jest również współtwórcą opracowania jednego z rozdziałów najnowszej

książki z dziedziny andrologii „Układ płciowy męski” pod redakcją doc. Małgorzaty Piaseckiej. Do dnia dzisiejszego jest aktywnym członkiem KIDL i członkiem Izby Lekarskiej.

„Spełnienie i satysfakcja” tak mówi o swoim życiu. Satysfakcja – bo połączył udaną i zarazem „spełnioną” pracę diagnosty laboratoryjnego z pracą lekarza. Jego zaangażowanie i praca przyniosły korzyści nie tylko pacjentom ale i wielu szkolonym diagnostom i lekarzom.

Życie zawodowe miało wpływ również na rozwój jego pasji do podróży (szczególnie samochodem) i robieniem niezliczonych zdjęć przyrody. Jego ulubionym regionem jest Toskania, a zajęciem, które pozwala na całkowite wyłączenie to ogród i jego pielęgnacja. Spełnienie czerpie również z życia rodzinnego, obecnie oczekując na zostanie w niedalekiej przyszłości pradiadkiem.

”Starzenie się jest czymś naturalnym, ale czucie się starym czy młodym jest kwestią wyboru”. To piękna sentencja, którą kończymy szybką podróż przez życiorys doktora Leszka Bergiera. Jestem mu wdzięczna, że zaraził mnie podobnym spojrzeniem na mój zawód – diagnosty laboratoryjnego.

Danuta Kozłowska

LEKCJA ANGIELSKIEGO – Słówka

Juvenile Idiopathic Arthritis – młodzieńcze idopatyczne zapalenie stawów

Dermatomyositis – zapalenie skórno-mięśniowe

Arthritis – zapalenie stawów

Inflammation – zapalenie

Autoimmune – autoimmunologiczny

Rheumatoid factor – czynnik reumatoidalny

Autoantibodies – autoprzeciwciała

Flu-like symptoms – objawy podobne do grypy

Mutation – mutacja

Genetical testing – testy genetyczne

Miopathy – miopatia

Fatigue – zmęczenie

genetic predisposition – predyspozycja genetyczna

connective tissue – tkanka łączna

biological therapy – leczenie biologiczne

autoantibody titer – stężenie autoprzeciwciał

vasculitis – zapalenie naczyń

inherited metabolic disorders – dziedziczne zaburzenia metabolizmu

inborn errors of metabolism – wrodzone błędy metabolizmu

gene therapy – terapia genowa



Działalność Wojewódzkich Komisji ds. Orzekania o Zdarzeniach Medycznych



Na mocy nowelizacji ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta z dnia 1 stycznia 2012 r. (Dz.U. Nr 113, poz. 660) powołane zostały wojewódzkie komisje ds. orzekania o zdarzeniach medycznych. Komisje te umożliwiły pacjentom, którzy w wyniku działań medycznych doznali uszczerbku na zdrowiu np. stali się osobami niepełnosprawnymi lub zostali zakażeni w szpitalu wirusem żółtaczką, dochodzenia swoich roszczeń na drodze innej, niż ścieżka sądowa. Ustawodawca powołał wojewódzkie komisje w celu odciążenia sądów i przyspieszenia przyznania osobom uprawnionym ewentualnego odszkodowania za wadliwie przeprowadzone leczenie. Ten tryb postępowania ma zarówno swoje zalety, jak i wady, które w niniejszym artykule postaram się Państwu przedstawić.

Celem postępowania przed wojewódzka komisją jest ustalenie, czy zdarzenie, którego następstwem była szkoda majątkowa lub niemajątkowa, stanowiło zdarzenie medyczne. Osoba, która chce skorzystać z tej ścieżki dochodzenia roszczeń musi jednak pamiętać, że komisje mogą zająć się jedynie rozpatrzeniem tych zdarzeń, do których doszło po 1 stycznia 2012 roku a sprawę do komisji można skierować najpóźniej rok od dnia, w którym pacjent dowiedział się np. o zakażeniu czy uszkodzeniu ciała i trzy lata od błędnej diagnozy lub operacji. Musi dotyczyć to również takiego zdarzenia medycznego, które było skutkiem udzielania świadczeń zdrowotnych wyłącznie w szpitalu (a nie np. przez pogotowie ratunkowe).

Samo zdarzenie medyczne zostało zdefiniowane w art. 67a ust. 1

ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. Z 2012 r. poz. 159, dalej zwana ustawą), jako zakażenie pacjenta biologicznym czynnikiem chorobotwórczym, uszkodzenia ciała lub rozstrój zdrowia pacjenta albo jego śmierć będące następstwem niezgodnych z aktualną wiedzą medyczną:

- 1) diagnozy, jeżeli spowodowała ona niewłaściwe leczenie albo opóźniła właściwe leczenie, przyczyniając się do rozwoju choroby,
- 2) leczenia, w tym wykonania zabiegu operacyjnego,
- 3) zastosowania produktu leczniczego lub wyrobu medycznego.

Komisje działają w każdym województwie przy danym urzędzie wojewódzkim. Wniosek należy złożyć do komisji właściwej ze względu na siedzibę szpitala, wraz z potwierdzeniem wniesienia opłaty w wysokości 200 zł. Istotne znaczenie ma fakt, iż złożenie wniosku, w wyniku którego komisja wydała orzeczenie o zdarzeniu medycznym, przerywa bieg przedawnienia roszczeń określonych w przepisach kodeksu cywilnego wy-

nikających ze zdarzeń objętych wnioskiem (art. 67 j ust. 1 ustawy).

Każda komisja składa się z 16 osób, z czego wojewoda powołuje 14 członków: 4 członków na wniosek samorządów zawodów medycznych mających siedzibę na terenie województwa (lekarzy, lekarzy dentyistów, pielęgniarek i położnych, diagnostów laboratoryjnych), 4 jako przedstawiciele samorządów adwokatów i radców prawnych, 6 reprezentujących organizacje społeczne działające na rzecz praw pacjenta. Po 1 członku powołuje Rzecznik Praw Pacjenta i Minister Zdrowia. Skład orzekający komisji liczy natomiast 4 osoby.

Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta w sposób precyzyjny reguluje kwestię limitów łącznej kwoty odszkodowania i zadośćuczynienia, która w przypadku zakażenia, uszkodzenia ciała lub rozstroju zdrowia pacjenta wynosi 100 000 zł, natomiast w przypadku śmierci pacjenta - 300 000 zł.

Jeżeli wniosek spełnia wymagania formalne oraz jest należycie opłacony komisja przekazuje go podmiotowi prowadzącemu szpital, a także jego ubezpieczycielowi. W ciągu 30 dni podmioty te powinny przekazać komisji swoje stanowisko. Nieprzedstawienie stanowiska jest równoznaczne z akceptacją wniosku w zakresie dotyczącym okoliczności w nim wskazanych oraz proponowanej wysokości odszkodowania i zadośćuczynienia. Po otrzymaniu stanowiska komisja zawiadamia wnioskodawcę, szpital i ubezpieczyciela o terminie swojego posiedzenia - a następnie orzeka o zdarzeniu medycznym ➡



albo o jego braku. Procedura wydania orzeczenia powinna zakończyć się w ciągu czterech miesięcy od dnia złożenia wniosku.

Zarówno od orzeczenia o braku zdarzenia medycznego, jak i od orzeczenia o zdarzeniu medycznym służy wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy. Na jego wniesienie jest 14 dni od doręczenia orzeczenia wraz z uzasadnieniem. Komisja w ciągu 30 dni od otrzymania stosownego pisma powinna rozpatrzyć ponownie sprawę.

Dodatkowo przewidziana jest możliwość złożenia skargi. Podmiot składający wniosek, podmiot leczniczy prowadzący szpital oraz ubezpieczyciel mogą, w terminie 30 dni od dnia bezskutecznego upływu terminu na złożenie wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy bądź otrzymania orzeczenia wydanego w wyniku wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy - wnieść skargę o stwierdzenie niezgodności z prawem orzeczenia wojewódzkiej komisji. Skargę można oprzeć wyłącznie na naruszeniu przepisów dotyczących postępowania przed komisją. W sprawie skargi wojewódzka komisja orzeka w powiększonym tj. 6-osobowym składzie, w terminie 30 dni od dnia jej otrzymania.

Po wyczerpaniu trybu odwoławczego, a po zapadnięciu orzeczenia o zdarzeniu medycznym, ubezpieczyciel albo szpital powinien przedsta-

wić propozycję odszkodowania lub zadośćuczynienia. Ustawa nie określa niestety minimalnej wysokości odszkodowania a jedynie jej górny pułap. Na przedstawienie propozycji szpital bądź ubezpieczyciel ma 30 dni od otrzymania od komisji zawiadomienia o bezskutecznym upływie terminu do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy (a jeśli został wniesiony - od otrzymania orzeczenia wydane go w wyniku ponownego rozpatrzenia sprawy). Od chwili złożenia propozycji podmiot składający wniosek ma 7 dni na złożenie za pośrednictwem wojewódzkiej komisji - oświadczenia ubezpieczycielowi o jej przyjęciu albo odrzuceniu. Przyjęcie propozycji odszkodowania bądź zadośćuczynienia zamyka postępowanie przed wojewódzką komisją. W przypadku negatywnego wyniku postępowania przed komisją bądź odrzuceniu przez wnioskodawcę proponowanej kwoty, osoba uprawniona może zawsze wystąpić na drogę postępowania sądowego, które toczyć się będzie niezależnie od ustaleń poczynionych przez wojewódzką komisję.

Wraz z decyzją kończącą postępowanie komisja ustala także jego koszty. Analizując kwestię kosztów wskazać należy, że składają się na nie opłata za wniosek i wydatki takie jak: zwrot kosztów podróży i noclegu oraz utraconych zarobków lub dochodów osób

wezwanym przed komisję, koszty opinii. Wnioskodawca poniesie je jedynie w przypadku orzeczenia o braku zdarzenia medycznego (art. 67l ust. 3 pkt 1 ustawy). Komisja jednak w przypadkach szczególnie uzasadnionych może w całości lub części odstąpić od obciążania wnioskodawcę kosztami.

W przypadku orzeczenia o istnieniu zdarzenia medycznego koszty postępowania ponosi podmiot leczniczy a ubezpieczyciel, gdy nie przedstawi w terminie 30 dni propozycji odszkodowania i zadośćuczynienia (art. 67k ust. 2 i 3 ustawy).

Podsumowując, warto zrobić zestawienie zalet oraz wad postępowania przed wojewódzką komisją. Do niewątpliwych zalet tej ścieżki dochodzenia roszczeń należy:

- szybkość postępowania
- niskie koszty postępowania
- odformalizowanie postępowania
- od wnioskodawcy wymaga się jedynie uprawdopodobnienia a nie udowodnienia zdarzenia medycznego

Główne wady to:

- wysokość maksymalnych kwot, jakich mogą żądać osoby uprawnione
- brak możliwości przyznania przez komisję comiesięcznych rent
- brak organu nadzorującego działalność wojewódzkich komisji

Aleksandra Sobisz
Prawnik KIDL

Informator o uchwałach organów Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Informujemy, iż Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych IV Kadencji w dniu 25 lutego 2015 roku podjęło następujące uchwały:

1. Uchwała Nr 4/1-P/IV/2015 do Nr 4/10-P/IV/2015, w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
2. Uchwała Nr 5/1-P/IV/2015 do Nr 5/14-P/IV/2015 w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
3. Uchwała Nr 6/1-P/IV/2015 do Nr 6/60-P/IV/2015 w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych;
4. Uchwała Nr 7/1-P/IV/2015 do Nr 7/3-P/IV/2015 w sprawie skreślenia z listy diagnostów laboratoryjnych;
5. Uchwała Nr 8/1-P/IV/2015 do Nr 8/2-P/IV/2015 w przedmiocie udzielenia rekomendacji dla szkolenia podyplomowego w celu realizacji obowiązku doskonalenia zawodowego diagnostów laboratoryjnych.

Krajowa Rada Diagnostów Laboratoryjnych informuje, iż przesyła diagnostom żądane przez nich uchwały w formie papierowej, na wniosek złożony w formie pisemnej na adres: Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, ul. Konopacka 4, 03-428 Warszawa lub na adres e-mail: biuro@kidl.org.pl



Zapraszamy do współtworzenia naszego magazynu „Diagnosta Laboratoryjny”. Zachęcamy do współpracy wszystkich, którzy chcą się podzielić swoimi opiniami na temat spraw diagnostycznych. Jeżeli lubicie Państwo podróżować, odwiedzacie ciekawe miejsca lub chcecie pochwalić się swoim niecodziennym hobby, zapraszamy do kontaktu.

NA ZGŁOSZENIA CZEKAMY POD ADRESEM: redakcja@kidl.org.pl

NIEZAWODNOŚĆ



I ZAUFANIE OD 1948

PRODUCENT WIRÓWEK LABORATORYJNYCH

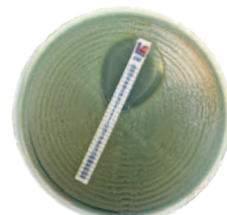
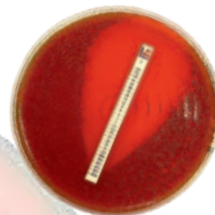


MPW MED. INSTRUMENTS
UL. BOREMŁOWSKA 46 04-347 WARSZAWA

TEL. 22 610 56 67, 22 740 20 25
FAX 22 610 81 01 MPW@MPW.PL, WWW.MPW.PL



MIC Test Strip



Paski gradientowe firmy Liofilchem do oznaczania wartości MIC

- 93 antybiotyki w różnych konfiguracjach
- 10 leków przeciwgrzybiczych
- 3 leki przeciwgruźlicze
- 3 kombinacje do oznaczania ESBL
- 3 kombinacje do oznaczania MBL
- 3 kombinacje do oznaczania KPC
- 2 kombinacje do AmpC
- 1 kombinacja do GRD

Razem **117** różnych konfiguracji

- każdy pasek zapakowany pojedynczo w saszetkę
- opakowanie zbiorcze po 10 szt., 30 szt., 100 szt.
- paski MIC Test Strip posiadają pozytywną opinię Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów
- do pomocy szeroka baza instrukcji, zestawień i tabel z rekomendacjami oraz przewodników do nastawiania i odczytu



Argenta
Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Polska 114, 60-401 Poznań

tel. 48 61 / 847 46 37, 848 30 58, 843 26 19
fax. +48 61 / 848 34 77, 843

email: argenta@argenta.com.pl

www.argenta.com.pl

 www.facebook.com/firma.argenta