

R A D O V I

KNJIGA LXXX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 22

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ



SARAJEVO
1984

MIDHAT HARAČIĆ

KLINIČKI EFEKTI HEMOFEREZE KOD HEMOBLASTOZA, INHIBITOR HEMOFILIJ I MIASTENIJE GRAVIS

U V O D

Alteracija složene morfološke i funkcionalne strukture hemopoeznog tkiva u smislu leukemičkog procesa, pojava kako morfološki tako i funkcionalno promijenjenih leukocita u periferiji, praćena nizom poremećaja koji se više ili manje manifestuju u radu svih funkcionalnih sistema organizma, predstavlja veoma kompleksan i do danas nedovoljno proučen problem. Zavisno od vrste ćelija koje su zahvaćene malignim procesom te „nivoa” njihove fiziološke potentnosti, opšte reakcije organizma na maligni proces, te mogućnosti terapijskih mjera kojima su upliće u komplikovane procese malignih ćelija, izdiferencirane su pojedine forme leukoza. Usvojenu terminologiju, koju rutinski koristimo pri označavanju pomenutih kvaliteta malignog procesa, ne bismo smjeli smatrati oštrom ogradom između pojedinih formi; no, u većini slučajeva, znatan dio do danas dobro proučenih oblika posjeduje više ili manje jasnija patološka svojstva, koja se „tipično” manifestiraju (npr. splenomegalija, limfomi itd), što ima veliki značaj u dijagnostici, terapiji i prognozi pomenutog stanja.

Standardne laboratorijsko-kliničke metode kojima se služimo u dijagnostici (objektivni pregled, punkcija koštane srži i malignog tkiva, periferna krvna slika, citohemijske metode itd.), vrlo često nisu u stanju da nam daju dovoljno podataka o suštinskom biološkom poremećaju, te nerijetko, ionako nedovoljne terapijske mjere kasne, što je jedan od uzroka lošeg terapijskog uspjeha.

Tretman moćnim kombinacijama citostatika kao i korištenje zračenja u pojedinim fazama određenih formi ovih oboljenja, predstavlja konvencionalnu terapiju ovih stanja, sa osnovnim ciljem da se pacijent uvede u stanje remisije, te da ona što duže traje. Jasno, korištenje ovih diferentnih terapijskih mjera ne predstavlja kauzalni tip terapije, koji, s obzirom na naša znanja o malignom procesu, nije ni moguće provesti. Prolazni uspjesi, niz komplikacija (od kojih su osnovne rezultat

sekundarne, provocirane mijelosupresije — leukopenija i trombocitopenija), razlog su da se svaka nova terapijska mjera proučava sa osobitim interesovanjem.

Ako je leukocitoza (i to leukocitoza patoloških, izmijenjenih formi) u perifernoj krvi vodeći nalaz nekih formi leukemičnog procesa, te ako je prisutan enorman broj patoloških fenomena, onda bi periodično uklanjanje pomenutih elemenata iz periferne cirkulacije bilo veoma značajan dio ukupnog tretmana tih pacijenata. Dakle, leukofereza (tako označavamo proces separacije leukoelemenata iz periferne krvi) u ovakvim stanjima bila bi terapijski tretman.

Mada leukofereza ne predstavlja nov medicinski zahvat, pojam terapijske leukofereze razvijao se u posljednjih desetak godina, a u posljednje vrijeme osobit značaj pridaje joj se pronalaskom centrifuga sa protočnim djejtvom, tzv. separatora, koji na principu ekstrakorporalnog separisanja pojedinih elemenata krvi u potpuno zatvorenom sistemu plastičnih i teflonskih cijevi ostvaruju vanredne učinke, kako u pogledu klasične tako i u pogledu terapijske leukofereze.

Korištenje ovih složenih aparata, kako to navodi niz eminentnih autora koji se bave ovom problematikom (Perry, Morse, Yankee, Graw, Freireich, Buchner i dr.), izašlo je iz okvira eksperimentalnog rada, te danas predstavlja rutinsku terapijsku mjeru u indiciranim slučajevima.

LEUKOFEREZA U TRETMANU HRONIČNE MIJELOIČNE LEUKOZE (CML)

Ciklične oscilacije u broju perifernih leukocita, u okviru kojih se u pojedinih pacijenata zapažaju i enormne leukocitoze i relativno dugi tok ovog oboljenja, osnovni su faktori dobrog efekta ove terapije. Principi kojih se treba pridržavati pri izboru pacijenata za leukoforetski vid terapije, na žalost, nisu jasni ni univerzalni. Kriterijumi koje u literaturi iznose pojedini autori rezultat su ličnih zapažanja a ne dugotrajnih iskustava u bavljenju ovom problematikom. No, većina naglašava da je osnovni preduslov za sprovođenje ovog vida terapija brižljivo i pedantno praćenje broja leukocita i diferencijalne krvne slike, te verificiranje pomenute ciklične fluktuacije. Nije preporučljivo započinjanje ovog tretmana u prvoj pomenutoj (kompenziranoj) fazi oboljenja. Povećanje broja leukocita, u periferiji iznad 100 000/ml, pojava manifestnih znakova i splenomegalije, tj. faza početka dekompenzacije osnovnog oboljenja, pravi je momenat za početak ovoga vida liječenja.

Intenzivni leukoforetski tretman podrazumijeva 4 do 6 leukofereza sedmično i trebalo bi da traje 3 do 4 sedmice. Za taj period trebalo bi da se ne samo djelomično ili potpuno normalizuje broj elemenata u periferiji nego da se koriguje i eventualna splenomegalija, te da se kliničko stanje pacijenata usmjeri ka remisiji. Pojedini autori (Höcker i sar., 1974) opisuju i stanja kompletnih remisija nakon samo jedne serije terapijskih leukofereza.

U slučaju da se za pomenuti period ne primijete nikakva klinička poboljšanja (ili čak nastupi period egzacerbacije), smatra se da tretman treba prekinuti i zamijeniti ga konvencionalnom citostatskom šemom ili zračenjem.

O dužini sprovođenja leukoferetske terapije takode nema jasnih stavova. Opšte poznata činjenica da ukoliko pacijent dobro reagira na terapiju, a ova ne izaziva (ili ne favorizuje) neželjene efekte — terapiju treba nastaviti, upućuje nas da u „pogodnih“ pacijenata ova terapija može biti sprovedena neograničeno dugo. S obzirom da leukoferetskim tretmanom separišemo patološke elemente iz periferije (u ovom slučaju granulocite), ovaj vid ne bi, teorijski, izazivao komplikacije kao

što su granulocitopenija i trombocitopenija, što bi ujedno i bila osnovna prednost ovog načina nad terapijom diferentnim šemama citostatika ili zračenjem.

CML je oboljenje u kojem su postignuti najbolji efekti kolekcioniranja. Kad to kažemo, mislimo na broj elemenata separisanih iz periferne krvi oboljelog u toku jedne leukofereze, tj. za oko 4 časa. Taj broj dosta varira i zavisi od niza faktora (vrste centrifuge, stanja pacijenta, obučenosti osoblja itd.), ali, u prosjeku, iznosi oko $4,5 \times 10^{11}$ leukocita u jednoj leukoferezi. Prema proračunima, ovaj broj izdvojen iz periferije oboljelog od CML u prosjeku bi uslovio sniženje za 20 do 30 posto od broja prije leukofereze. Zapažena je mogućnost za kolekcioniranja, tj. više koncentracije postižu se ako je broj leukocita viši u početku separacije. No, serijske leukofereze pokazale su da je efikasnost svake leukofereze u prosjeku niža što je veći broj leukofereza. Drugim riječima, mnogo bolji efekti postižu se u toku prvih, dok kasnije leukofereze bivaju sve manje efikasne. Rezultati vlastitih istraživanja prezentirani su na tabeli 1.

Tabela 1

KLINIČKI EFEKTI LEUKOFEREZA — TRETMANA KOD 10 PACIJENATA SA HRONIČNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM (CML)

Pac.	Pre-tretman	Broj Leukofef.	Leukociti ($10^3/\text{mm}^3$)		Ukupno separis. leukocita ($\times 10^{11}$)	Prosječno odsrtani tromboc. (%)*	Prosječno odsrtani eritroc. (ml)**	Veličina slezene	Post-tretman
			Prije	Nakon					
			Leukof.-tret.						
B.A.	citostatika	6	320	220	29,5	10,4	35,0	nepromij.	citostatika
T.U.	—	12	260	88	11,8	25,5	64,5	nepromij.	citostatika
P.N.	citostatika	3	272	11,5	34,6	18,0	32,5	smanjena	citostatika
R.F.	—	4	133	34	14,5	12,8	33,4	nepromij.	citostatika
O.R.	citostatika	3	225	115	17,5	19,5	68,5	nepromij.	citostatika
Z.K.	citostatika	1	98	88	6,2	24,5	43,5	nepromij.	citostatika
P.B.	citostatika	4	215	27	25,5	16,5	12,5	nepromij.	citostatika
V.K.	citostatika	9	205	44	9,5	12,5	38,0	nepromij.	citostatika
S.Z.	citostatika	2	165	95	2,5	7,5	29,5	nepromij.	citostatika
K.B.	citostatika	6	145	65	—	14,2	39,5	nepromij.	citostatika

* Broj separisanih trombocita $\times 100/\text{vrijednost trombocita prije leukofereze} \times 10^3 \times \text{vol. krvi}$

** Volumen eritro-mase u „Buffy coat-u”

LEUKOFEREZA U TRETIRANJU PACIJENATA SA HRONIČNOM LIMFATIČNOM LEUKOZOM (CLL)

Veoma dobre rezultate serijska terapijska leukofereza dala je i u liječenju hronične limfatične leukoze. Ovaj tretman koristi se u pacijenata koji u periferiji imaju više od 150 000 /ml limfocita, čija koštana srž sadrži više od 50 posto lim-

focita i manje od 10 posto blastnih formi. Mada se u kolekcioniranju limfocita iz periferne krvi oboljelih od CLL postižu slabiji rezultati, ipak se kod tehnički dobro izvedenog tretmana u trajanju od 2 do 4 časa ostvaruju koncentracije od 10×11 limfocita.

Serijskom leukoferezom pacijenta moguće je uvesti u parcijalne remisije, koje traju, u prosjeku, oko 3 mjeseca.

Slično kao i u CML, prvih 4 do 6 leukofereza su znatno efikasnije u smislu obaranja broja limfocita u periferiji oboljelog, dok se na sljedeće (produženi tretman) pojavljuje „rezistentnost”, koja pokazuje izrazitu individualnost, kako u pogledu pojavljivanja tako i u pogledu intenziteta.

Da li je tome uzrok laganija mobilizacija tkivnih limfocita ili je mobilisanoj populaciji onemogućen promptan prodor u periferiju, ne može se utvrditi. U svakom slučaju, za obje tvrdnje danas postoje dokazi, te se obje uzimaju u obzir i predmet su intenzivnog proučavanja.

Pad apsolutnog broja mitogen antigen-reaktivnih limfocita, do kojeg dolazi u toku ove terapije, sugerira da se leukoferetskim tretmanom ne separišu samo patološki leukociti nego i oni koje nazivamo normalnim formama. To ukazuje na brže stvaranje normalnih formi limfocita za vrijeme leukoferetskog tretmana, njihov brži ulazak u cirkulaciju i slabije uklanjanje iz krvi, što je u skladu sa teorijom o ćelijskim populacijama u oboljelih od CLL.

Korištenje centrifuga sa protočnim djelstvom u svrhu terapijskih, serijskih leukofereza, izašlo je iz okvira eksperimentalne upotrebe, te se u nizu centara u svijetu koristi kao vrlo moderan i efikasan vid terapije. No, zbog veoma skupe opreme, potrebe educiranog kadra i timskog rada, ovaj vid terapije moguće je sprovesti u dobro opremljenim, specijaliziranim institucijama. U poređenju sa citostatskom i terapijom zračenja, ovaj vid terapije je znatno skuplji (D. C. Hadlock i sar., 1975), što takođe predstavlja ne mali problem. Rezultati vlastitih istraživanja prezentirani su na tabeli 2.

LEUKOFEREZA U TRETMANU PACIJENATA SA AKUTNOM LEUKOZOM (AL)

Pacijenti sa akutnom leukozom i visokim brojem blasta u periferiji zahtijevaju urgentno sprovođenje citoredukcione terapije u svrhu prevencije nastanka i razvoja infiltrata i vaskularnih depozita. Leukostaza u cerebralnim krvnim sudovima može uzrokovati i nekrozu krvnog suda, intraparenhimalno krvarenje i smrt. Stoga pacijente sa enormnim brojem blasta te neurološkom simptomatologijom ne bi trebalo podvrgavati agresivnom citostatskom protokolu sve dok se ne koriguje enorman broj blastnih formi u periferiji i konsektivna simptomatologija.

Donedavno su se ćelijski separatori koristili u svrhu dopunskog tretmana hroničnih (CML, CLL) leukoza, međutim, novija saopštenja upućuju na korištenje ovih separatora i u akutnim formama, a u svrhu navedene redukcije blastnih formi prije započinjanja citostatskog protokola. Pri tome je primijećeno da brza citoredukcija blastnih formi ne samo da iskoriguje leukokrit i viskoznost krvi nego i adekvatne i brze korekcije subjektivnog stanja. Broj leukoelemenata ostvaren citoreduk-

Tabla 2

KLINIČKI EFEKTI LEUKOFEREZA-TRETMANA KOD 10 PACIJENATA SA
HRONIČNOM LIMFATIČNOM LEUKEMIJOM (CLL)

Pac.	Pre-tretman	Broj Leukofer.	Leukociti (10 ⁹ /mm ³)		Ukupno separis. leukocita (x10 ¹¹)	Prosječno odstranj. tromboc. (%)*	Prosječno odstanj. eritroc. (ml)**	Limf. čvor. i veličina slezene nakon Leukofereze	Post-tretman
			Prije	Nakon					
			Leukof.-tret.						
P.M.	citostatika	14	106	30	14,4	9,5	42,5	nepromij.	citostatika
Đ.Š.	—	29	247	48	24,7	8,0	49,0	smanjena	citostatika kortikoster.
C.M.	—	6	88	70	2,8	15,5	55,5	nepromij.	citostatika
D.S.	—	4	390	60	22,0	14,0	56,0	nepromij.	citostatika
B.I.	citostatika	9	114	65	6,2	9,0	48,5	smanjena	—
L.A.	—	4	237	90	14,4	19,0	65,5	smanjena	citostatika kortikoster.
O.R.	—	19	158	38	9,1	25,5	62,5	smanjena	—
V.S.	citostatika	7	128	33	85,7	15,0	38,5	nepromij.	—
B.M.	—	3	144	64	2,4	12,5	49,5	nepromij.	citostatika i
P.B.	—	4	210	72	11,1	8,7	43,5	nepromij.	citostatika kortikoster.

* Broj separisanih trombocita x 100/vrijednost trombocita prije leukofereze x 10⁹ x vol. krvi

** Volumen erythro-mase u „Buffy-coat-u”

cijom blastnih formi, u pravilu se nekoliko dana (ili sedmica!) zadržava na razini postignute redukcije, čime se ostvaruju adekvatni uslovi za započinjanje citostatskog protokola.

Indikacije za korištenje ćelijskog separatora u tretmanu akutnih leukoza nisu striktno ni definitivno postavljene. Međutim, cjelovito praćenje ove problematike dozvoljava da se izdvoje grupe kod kojih bi ovaj tretman u pravilu trebalo primijeniti:

— To je, u prvom redu, grupa pacijenata koja veoma slabo (bolje reći, sporo) reagira na citostatsku terapiju kao inicijalni tretman.

— Tu je, također, grupa pacijenata kod kojih citostatika primijenjena kao inicijalni tretman dovode do komplikacija (u glavnom drastične trombocitopenije sa manifestnom hemoragijom). Rezultati vlastitih istraživanja prezentirani su na tabeli 3.

Tabela 3

KLINIČKI EFEKTI LEUKOFEREZA — TRETMANA KOD 3 PACIJENATA SA AKUTNOM LIFMATIČNOM LEUKEMIJOM (ALL)

Pacijent	Broj Separacija	Centrifugirani volumen krvi	Broj leukocita u periferiji (mm ³)		Broj trombocita (mm ³)		Broj separisanih leukocita (x 10 ¹¹)	Post-tretman
			Prije	Nakon	Prije	Nakon		
			Lekofereze		Leukofereze			
Š.I.	4	8,5	68000	1800	80000	70000	1,25	citostatika
H.F.	4	6,5	162000	1400	50000	35000	1,35	citostatika
S.S.	3	5,2	170000	70000	180000	145000	1,2	citostatika

REZULTATI

Selekcija pacijenata

Osnovni kriterijumi pri selekciji pacijenata u svrhu započinjanja leukoferetskog tretmana bili su:

- broj leukoelemenata u perifernoj cirkulaciji pacijenata,
- broj trombocita pri započinjanju tretmana,
- rezultati citostatskog tretmana, — i
- opšte stanje pacijenta.

METODE

Vodeći se navedenim kriterijumima, izvršili smo selekciju pacijenata i leukoferezom tretirali 23 pacijenta (3 sa ALL, 10 sa CML i 10 sa CLL). Obavili smo ukupno 154 ekstrakorporalne separacije (11 kod ALL, 99 kod CLL i 44 kod CML) u periodu od tri godine istraživačkog rada (tabele 1, 2, 3 i 4).

Pri radu su korištene obje forme ćelijskih separatora, tj:

- kontinuirani protok — aparat „AMINCO-CELLTRIFUGE”,
- diskontinuirani protok — aparat „HAEMONETICS” M30.

Kontinuiranim protokom iz ove grupe tretirano je 9 posto pacijenata, dok je diskontinuirani protok korišten kod svih preostalih, tj. 91 posto pacijenata.

Korišten je kovencionalni sistem aplikacije, tj. ekstrakorporalna cirkulacija je ostvarena preko dvije venepunkcije u kubitalnim jamama (sistem vena-vena).

Kod kontinuiranog protoka (aparati „AMINCO-CELLTRIFUGE”) leukofereze su obavljene na bazi protoka krvi od 40 ml/min, u trajanju od 4 časa. Kao antikoagulans korišten je heparin i to 40 I. J. heparina min., a kao sedimentacioni agens korišten je HES (Hydroxyethyl starch) koji je uveden kontinuirano u cirku-

laciju pacijenata u dozi od 500 do 1 000 ml po jednoj separaciji. Za neutralizaciju heparinske aktivnosti u krvi, nakon završetka separacije aplicirana je adekvatna doza protamin-sulfata (dvostruko jača od doze heparina u ukupnoj količini).

Kod diskontinuiranog protoka (aparati „HAEMONETICS” M30) korišteni su ulošci (bowl) od 225 ml i 385 ml, zavisno od opšteg stanja pacijenta, a obavljeno je 4 do 6 separacija u jednodnevnoj seansi, koja je trajala oko 4 časa. Kao antikoagulan korišten je ACD, koji je uveden kontinuirano u dozi od 500 ml u jednoj seansi, a kao sedimentacioni agens korišten je HES (Hydroxyethyl starch) na bazi kontinuiranog uvođenja u dozi od 500 do 1.000 ml.

U slučaju dva pacijenta iz ove grupe separacije su obavljene na bazi samo jedne venepunkcije (mono-ago) zbog insuficijentnosti venskog crteža.

Kod svih pacijenata obavljene su tri serijske leukofereze (tri uzastopna dana). Ovim načinom redovno smo postizali adekvatne separacije, što je prikazano na tabelama. Nakon završetka tri uzastopne separacije uslijedila bi pauza (najkraća u ovoj seriji iznosila je 9 dana, a najduža 218 dana), diktirana opštim, kliničkim stanjem pacijenta i verifikovana kontinuiranim praćenjem osnovnih laboratorijskih parametara u vlastitom laboratoriju.

ZAKLJUČAK

Na bazi navedenih vlastitih rezultata, te njihovog poređenja sa rezultatima drugih autora koji se neposredno bave ovom problematikom (Curtis, Höcker, Lowenthal, Fortuny, Vallejos, Hadlock, Goldman, Stacher), možemo zaključiti da serijske leukofereze mogu biti efektivna terapijska mjera kod pacijenata sa akutnim i hroničnim leukemijama. To se odnosi naročito na sljedeća stanja:

— Kad se konvencionalni tretman (citostatici, radio-terapija zbog negativnih nuzefekata ne može adekvatno primijeniti ili je njegova primjena već dovela do manifestnih komplikacija (ujedno, na bazi iznesenog, ovaj vid terapije je i terapija izbora kod trudnica koje boluju od navedenih oboljenja).

— S obzirom na činjenicu da navedeni vid terapije uklanja (deplecija!) a ne razara patološke elemente u cirkulaciji (za razliku od ekstrakorporalne iradijacije krvi ili ekstrakorporalne iradijacije limfe), ovaj vid terapije ne dovodi do sekvestriranja elemenata i njihovog ponovnog vraćanja u biološki predodređena tkiva i onemogućuje pokretanje imunološkog odgovora i njegovih posljedica.

— Adekvatnim separacijama reduciramo enormno visoki broj patoloških leukoelemenata u cirkulaciji, snižavamo leukokrit, korigujemo leukostazu i hiperviskozitet krvi, te reduciramo komplikacije koje su kod ovih pacijenata česte (nerijetko i fatalne!) a koje su posljedica i sekundarni fenomeni navedenog stanja.

— Pri ovom vidu terapije sekundarni efekti su minimalni (lakša anemija, trombocitopenija, alteracija imunog odgovora, poremećaji hemostatskog, plazmatskog mehanizma, poremećaji acido-bazne ravnoteže, statusa metabolizma proteina) i veoma se lako koriguju pravilnim izvođenjem i adekvatnom supstitucijom.

— Ovaj vid terapije gotovo u pravilu dovodi do subjektivnog poboljšanja kod pacijenta, redukcije limfnih čvorova i slezene, te do potpune korekcije hiperviskoznog sindroma, njegove simptomatologije i konsekvenci koje iz njega proizilaze.

— Redukcijom enormnog broja blastnih formi u periferiji (akutne leukemije) ostvaruju se bolji uslovi za sprovođenje citostatske terapije.

— Leukoferezom kod hroničnih formi leukemija (u prvom redu CML) dobivamo visoke koncentracije leukoelemenata koje možemo koristiti kao suportivni

vid tretmana kod leukopeničnih pacijenata sa prijetećom ili manifestnom infekcijom (najčešće gram-negativnim uzročnicima). Deplecijom blastnih formi dobivamo blastne koncentrate koje možemo koristiti za potrebe imunoterapije u kasnijoj fazi oboljenja.

— Obje forme ovih koncentrata adekvatan su supstrat za sprovođenje svih morfoloških, citohemijskih i drugih naučnih ispitivanja.

— U toku procesa separacije nismo primijetili signifikantnu razliku u efektima sa oba aparata, tj. oba aparata veoma su podobna za izvođenje serijskih, terapijskih leukofereza. Međutim, iz naših iskustava nameće se zaključak da se bolji efekti separacije mogu ostvariti kod pacijenata sa CML nego kod pacijenata sa CLL. No, te razlike nisu osobito velike niti bitne jer na kvalitet separacije bitno utiče i niz drugih faktora (premedikacija, volumen cirkulirajućeg pula, volumen krvi iz koje se vrši separacija, tehnički postupak i sl.).

PLAZMAFEREZA U TRETMANU MIASTENIJE GRAVIS (MYASTHENIA GRAVIS) HEMOFILIJE A (HEMOPHILIA A) SA PRISUTNIM INHIBITORIMA

Pod plazmaferezom podrazumijevamo otklanjanje većih ili manjih količina autohtone plazme, uz njenu adekvatnu supstituciju. Terapeutska plazmafereza je forma kod koje je odstranjivanje znatnijih količina plazme terapijska mjera, tj. ona se sprovodi u želji da se odstranjenjem autohtone plazme i njenom supstitucijom izazovu povoljni klinički efekti.

MIASTENIJA GRAVIS

Novija histohemijska i elektrofiziološka ispitivanja ovog oboljenja ukazuju na postsinaptička oštećenja kao osnovnu patološku karakteristiku. Otkriće antitijela afinitetnih prema acetilholinskim receptorima (anti-AChR) kod oboljelih, te činjenica da se u sklopu oboljenja gotovo redovno susreće više ili manje izražena tiroidna bolest, bili su osnova za tvrdnju o humoralnoj bazi autoimunog oboljenja.

Miastenija samo kod malog broja oboljelih pokazuje tendenciju spontanih remisija. Simptomatska terapija ne utiče na autoimuni proces, a terapija imunosupresivima može se smatrati formom kauzalne terapije. Uprkos relativno dobrih rezultata ove terapije izdiferencirane su forme koje zahtijevaju „agresivniji” i djelotvorniji tretman. U tu svrhu najprije je korištena deplecija antitijela drenžom ductus thoracicus, što je davalo stanovite kliničke efekte. Pronalaskom ćelijskih separatora stvorene su optimalnije mogućnosti za korištenje deplecione metode, što ujedno predstavlja i najadekvatniji put za testiranje navedene tvrdnje o značaju humoralnog faktora u patogenezi miastenije gravis.

Pri tome plazmafereza ima dvostruku ulogu:

— terapijski efekat (na bazi deplacije antitijela na acetilholinske receptore) za proučavanje humoralnih faktora u nastanku i razvoju oboljenja. U tom sklopu neophodno je napomenuti da se zamjenom autohtone plazme ne „odstranjuju” samo antitijela nego i inflamatorni posrednici, kao i produkti inflamacije.

Rezultati plazmafereza-tretmana kod oboljelih od miastenije su dobri, tako da se ovaj tretman u nizu centara već smatra rutinskim. Međutim, neophodno je napomenuti da se u liječenju težih formi miastenija češće nego prosječno javljaju izvjesne komplikacije.

Najčešće su one koje se javljaju kao rezultat „upliva” u imuni sistem pacijenta i njih treba očekivati jer predstavljaju logičan odgovor organizma. Prisutne su, jasno, i druge komplikacije (loša vene-punkcija, neadekvatna supstitucija i sl.). Međutim, one se mogu prevenirati dobrom edukacijom kadra, praćenjem kliničkog stanja pacijenta, izborom, dozom i frekvencijom supstitucije i sl.

Kod pacijenata kod kojih je plazmafereza korištena kao dugotrajan, hroničan tretman takode su zapaženi povoljni klinički efekti.

Iz toga se može izvući zaključak da se serijskim plazmaferezama mogu postići signifikantna klinička poboljšanja, kako kod akutnih formi tako i kod hroničnih aplikacija. U poređenju sa drugim formama terapije povoljni rezultati pojavljuju se vrlo brzo, što je veoma značajno kod teških formi i akutnih napada. Veoma dobri rezultati plazmafereze opisani su kad je ista korištena kao pretretman za timektomiju. Takode je uočeno da su efekti kratkotrajni, stoga većina autora preporučuje ovaj tretman kao nastavak konvencionalne terapije i kao terapiju „održavanja”. Pri tome se ne isključuje i sinergično djelovanje ovih dviju formi. U toku izvođenja plazmafereza-tretmana primijećeno je:

Sprovođenje cca 1.500 ml. plazmafereze 3–5 dana, a potom je ponavljanja iste procedure (npr., za 15–20 dana), u pravilu je dovodilo do kliničkog poboljšanja, i to na karakterističan način.

Prvih 2–3 dana nakon plazmafereze nisu zapaženi bilo kakvi klinički efekti, a potom bi se u pravilu javili znaci signifikantnog poboljšanja (korekcija mišićnog statusa, respiratornog statusa i sl.). Kulminacija ovih pozitivnih znakova obično bi se javila 2–3 dana nakon završetka kompletne procedure serijskih plazmafereza i trajala bi nekoliko sedmica pa i duže. Istovremeno je zapaženo: da su sve mišićne grupe reagirale poboljšanjem na ovaj tretman, ali i da su neke od njih reagirale brže a neke sporije, i to: Vitalni kapaciteti su obično dostizali donje granice pacijentovih predviđenih mogućnosti (vrijednosti oko 1 litar), testovi pruženih ruku „porasli” bi za nekoliko minuta, gutanje i artikulacija poboljšani tako da su i teži – nepokretni pacijenti bili osposobljeni za kraće šetnje (3–20 puta duže nego prije separacije). Ilustrativan je opis korekcije stanja nakon plazmafereze dao jedan pacijent: „... nisam mogao završiti ni jedan ples, a sad bih mogao plesati cijelu noć...”

Dakle, plazmafereza se pokazala kao efektivna terapijska mjera kod oboljelih od miastenije gravis, a time je data još jedna potvrda o značaju humoralnog faktora kao osnovnog u razvoju oboljenja i njegovoj progresiji.

U tom sklopu mi smo tretirali 14 pacijenata sa verificiranom miastenijom. Rezultati su prikazani i na tabeli br. 4.

Naša grupa pacijenata kod koje smo primijenili plazmafereza-tretman sadrži teške, uznapredovale forme sa prevashodnom bulbarnom simptomatologijom. Kod svih je tretman započet u fazi pogoršanja nakon dužih ili kraćih remisija postignutih timektomijom, te konvencionalnom, medikamentoznom terapijom. Kod pacijentice P.S. kriza je bila izrazito teška, praćena kompletnom blokadom disajne muskulature uz disfagične smetnje i totalan gubitak GMS. Plazmafereza je započeta uz istovremenu trajnu asistenciju disanja (arteficijelna respiracija), te ishranu putem gastrične sonde. Nakon tri uzastopne plazmafereze i aplikacije multiplicitarnih doza kortikosteroida stanje se u potpunosti korigovalo.

Kod svih pacijenata zapazili smo poboljšanje ugrožene mišićne funkcije, što je potvrđeno i na bazi objektivnih pretraga (korekcije vitalnog kapaciteta pluća, testovi mjerenja GMS i praćenja elektromiografskog statusa).

Iako se radi o relativno malom broju pacijenata, uvjerali smo se u efikasnost, ovog tretmana. To potvrđuje da se i u našim uslovima, uz timski organizovan rade

Tabela 4
PACIJENTI SA VERIFICIRANOM MIASTENIJOM

Ime i prezime	Pol	Klinička klasifik.	Timus	Ukupan br. separacija	Ukupno eliminisano plazme u —ml.	Efekat
L.R.	ž.	III	Timekt.	6	19.000	c
Đ.M.	ž.	III	Timekt.	6	18.000	c
P.S.	ž	IV	Timekt.	3	9.000	A
D.S.	ž	III	Timekt.	3	8.000	c
L.R.	ž	III	Timekt.	3	9.000	A
K.M.	ž	III	Timekt.	6	18.000	c
H.S.	ž	III	Timekt.	6	16.000	c
P.S.	ž	IV	Timekt.	8	19.000	A
S.A.	m	III	Timekt.	3	7.500	c
I.Lj.	ž	III	Timekt.	3	7.500	c
S.M.	ž	III	Timekt.	6	18.500	c
H.S.	ž	III	Timekt.	6	18.000	c
M.M.	ž	III	Timekt.	3	9.000	A
Đ.M.	ž	III	Timekt.	6	14.500	c

Napomena: Svi pacijenti primali su i standardne doze medikamentozne terapije

* Klasifikacija po Ossermanu

A — kompletna remisija

c — umjereno poboljšanje

ova savremena metoda može primijeniti i kod ovih veoma teških pacijenata. Time su stvorene nove mogućnosti za adekvatniji terapijski režim, te, jasno, i bolji rezultate i liječenju ovih pacijenata.

Praćenjem nivoa antitijela na acetilholinske receptore (anti-AChR) uočili smo signifikantnu redukciju ovih specifičnih antitijela u preko 75 posto testiranih slučajeva. Anti-acetilholin — receptor-antitijela rađena su u: Hospital London (Prof. Dr. Newson-Davis Department of Neurology, Royal Free).

PLAZMAFEREZA KOD HEMOFILIČARA SA PRE-FORMIRANIM ANTITIJELIMA NA F VIII

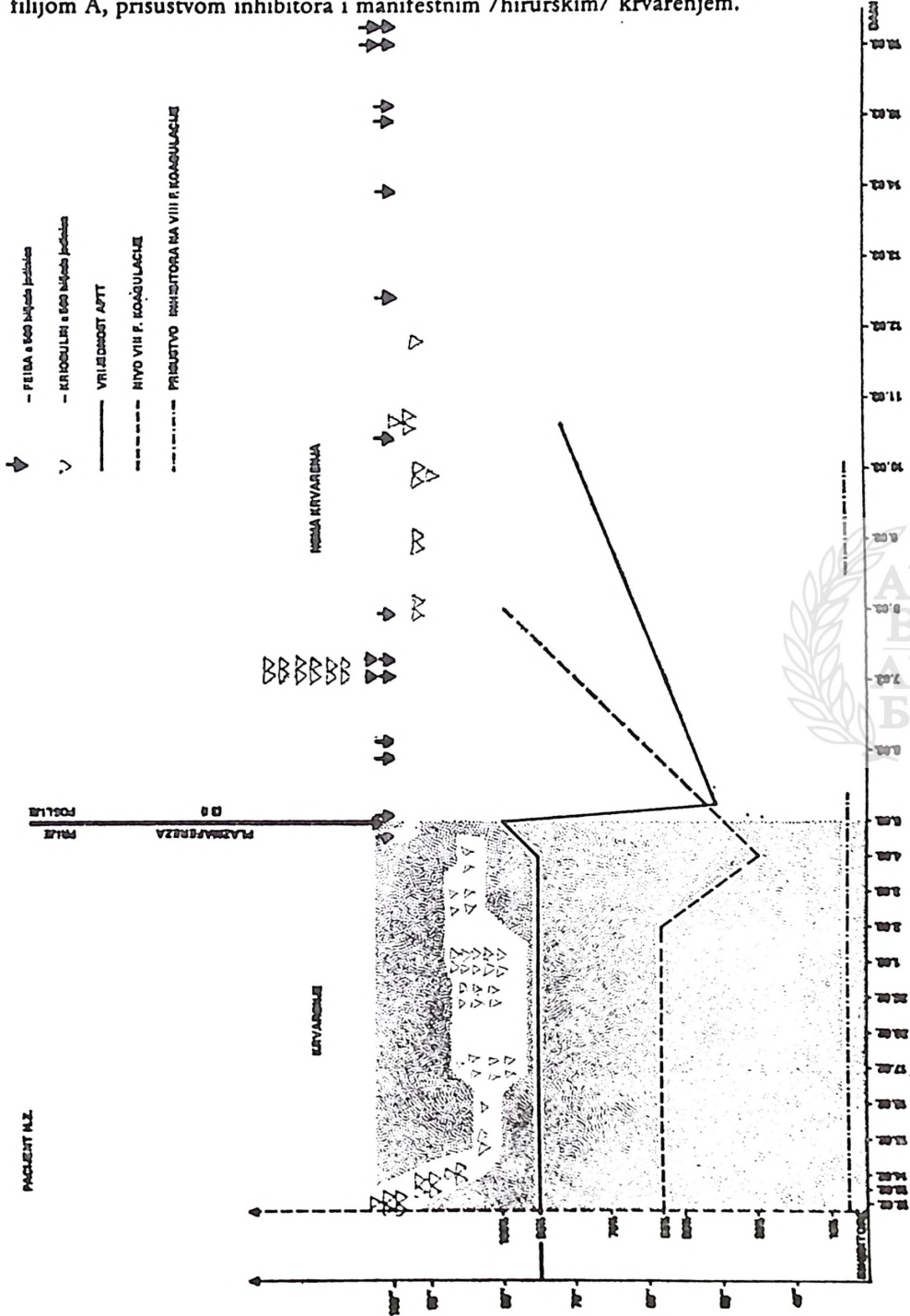
Cilj terapijske plazmafereze kod ovih pacijenata jeste sniženje inhibitorne aktivnosti u serumu pacijenata kako bi deficit bio korektibilan hemoderivatima (supstituentima).

Poznato je da prisustvo inhibitora u serumu ovih pacijenata predstavlja veoma veliku i značajnu komplikaciju, koja se često (redovno?) sreće u sklopu hronične supstitucije i aplikacije hemoderivata. Neefikasnost supstituenta (npr., konc. VIII F.) u takvim slučajevima može biti uzrokom profuznih krvarenja (uprkos „adekvatnom terapijskom režimu”), a i letalnom ishodu.

Intenzivna plazmafereza koja treba da prethodi adekvatnoj supstituciji, može biti jako djelotvorna, bilo da dovede do uspostavljanja mogućnosti za aplikaciju

GRAFIKON 18

Na grafikonu 18 predstavljen je efekat terapijske plazmafereze kod pacijenata sa hemo-filijom A, prisustvom inhibitora i manifestnim /hirurškim/ krvarenjem.



supstituenta i prestanak krvarenja kod pacijenata koji krvare ili da pad inhibitorne aktivnosti „omogućiti” izvođenje operativnog zahvata zbog vitalne ugroženosti. Pri tome je ovim putem moguće smanjiti inhibitornu aktivnost za više od 70 posto (korištenjem samo dviju uzastopnih 2-litarskih plazmafereza). Uočeno je da inhibitorna aktivnost nakon plazmafereze ponovo polako raste. No, rijetko se dostignu vrijednosti od prije tretmana za manje od 3 mjeseca.

Višelitarska plazmafereza kombinirana sa adekvatnim dozama F-VIII koncentrata ponovljena uzastopno nekoliko dana, može dovesti do zadovoljavajućeg efekta (prestanak krvarenja) u toku perioda 5—7 dana. U suštini efektivitet ove terapije zavisi od brzine sinteze Ig, tj. ona limitira ili omogućuje korištenje ovog tretmana. Ako je sinteza sporija od mogućnosti deplecije, terapija plazmaferezom je indicirana. No, u slučajevima veoma brzih sinteza ovaj vid terapije nije u stanju da izazove povoljne efekte. Na toj osnovi u indiciranim slučajevima stvore se uslovi za izvođenje više ili manje urgentnih operativnih zahvata kod ovih pacijenata (pre-tretman) ili sinhrona aplikacija specifičnih hemoderivata, uz intenzivnu plazmaferezu dovede do zaustavljanja krvarenja. Jasno, u slučajevima sprovođenja intenzivnih plazmafereza kod ovih pa ijenata strogo se mora voditi računa o što adekvatnijoj korekciji proteinskog i koagulacionog statusa i na vrijeme poduzeti specifičnu supstituciju.

Koristeći se plazmafereza-tretmanom kod ovih urgentnih stanja uvjerali smo se u njegovu efikasnost i time ostvarili vlastita iskustva za rutinsko korištenje ove dopunske metode liječenja kod pacijenata oboljelih od miastenije gravis i hemofiličara sa pre-formiranim antitjelima na F-VIII.

U realizaciji izvođenja terapijske hemofereze aktivno su participirali: prof. dr Dž. Rezaković, prof. dr S. Obradov (Hematološka klinika), prof. dr R. Bokonić prim. dr Dž. Kantardžić i dr V. Deletis, kao i ostali ljekari Hematološke klinike i Centra za mentalno zdravlje, Sarajevo.

Detekcija anti-acetilholin — receptor antitjela obavljena je sukcesivno u: Department of Neurology, Royal Free Hospital London od strane prof. dra Newson-Davisa.

Svima navedenima autor se najtoplije zahvaljuje.

Napomena:

Prezentirani rezultati realizirani su kao dio projekata broj 0206-1329-1/79. i broj 0407/2-1785-1/81. sufinansiranih od strane Republičke zajednice za naučni rad.

S U M M A R Y

CLINICAL EFFECTS OF HAEMOPHERESIS IN HAEMOBLASTOSES, HEMOPHILIA INHIBITOR AND MIASTENIA GRAVIS

Application of haemopheresis in treatment of a series of diseases for a few years already has played a significant role. The paper presents and discusses results of leucopheresis application in 3 patients with ALL, 10 patients with CML and 10 patients with CLL. The study, which lasted for 2 years, came to its own conclusions, compared with the results of other authors and thus formed the basis for our own indicative area and the evaluation of the efficiency of this additional aspect of treatment.

The second part of the paper presents the use of plasmapheresis in treatment of 2 urgent immunologically mediated diseases: miasthenia gravis and haemophilia with the preformed antibodies to factor VIII. The good effects that we had applying this kind of treatment suggest utilisation of this as a routine aspect of treatment in the diseases mentioned.

LITERATURA

- Höcker, P., Pittermann, E., Gobets, M., Haist, B., Gazda, M., Stacker, A. (1974): *Therapeutische, funktionelle und kinetische Aspekte der Leukopherese therapie chronischer lymphatischer Leukamien*. Blut 28: 396—410.
- Höcker, P., Pitterman, E., Gobets, M., Stacher, A. (1975): *Treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) by leucapheresis with a continuous flow blood cell separator*. In: *Leucocytes: Separation, Collection and Transfusion*. EDS. Goldman, J. M., Lowenthal, R. M. Academic Press, London, pp. 510—518.
- Morse, E. E., Carbone, P. P., Freireich, E. J., Bronson, W., Kliman, A. (1966): *Repeated leucapheresis of patients with chronic myelocytic leukemia*. Transfusion 6: 175—182.
- Morse, E. E., Freireich, E. J., Carbone, P. P., Bronson, W., Frei E., III (1966): *The transfusion of leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia to patients with leukopenia*. Transfusion 6: 183—192.
- Hadlock, D. C., Fortuny, I. E., McCullough, J., Kennedy, B. J. (1975): *The role of continuous flow centrifuge leucapheresis in the management of chronic myelogenous leukaemia*. In: *Leucocytes: Separation, Collection and Transfusion*. Eds. Goldman, J. M. Lowenthal, R. M. Academic Press, London pp. 525—536.
- Freireich, E. J. (1968): *Leukocyte collection by an in vivo continuous-flow centrifuge*. J. Clin. Invest. 47; 36a.
- the NCI-IBM blood cell separator from leukemic and normal donors. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 10: 32.
- Graw, R. G. Jr., Bucker, C. D. Eisel, R. (1969): *Leukocyte collection with*
- Freireich, E. J., Curtis, J. E., Hersh, E. M. (1970): *Use for the blood cell separator to collect lymphocytes: characteristics of the collection and effects on the donor*. In: *Les transfusion de globules blanc*. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, pp. 259—275.
- Newson-Davis, J., Wilson, SG., Vincent, A. et al. (1979): *Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis* Lancet, 1: 464—468.

Dr med. sci. Midhat Haračić,
Zavod za transfuziologiju, Sarajevo — Jugoslavija