

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 04.08.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 04.11.2023

© Akademia Medycyny

Izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) – „dr Jekyll i mr Hyde” diagnostyki zaburzeń krzepnięcia***Isolated Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) – “dr Jekyll and mr Hyde” diagnostics of coagulation disorders*****Waldemar Iwańczuk^{1,2}, Piotr Guźniczak², Paweł Iwańczuk²**¹ Uniwersytet Kaliski² Oddział Intensywnej Terapii, Szpital Wojewódzki w Kaliszu**Streszczenie**

APTT należy do podstawowych badań hemostazy. Przedłużenie APTT przy prawidłowych pozostałych parametrach układu krzepnięcia określamy jako izolowane przedłużenie APTT. Występuje ono w przebiegu wielu stanów klinicznych. Wykrycie przyczyny tej nieprawidłowości nabiera szczególnego znaczenia w medycynie zabiegowej. Zdecydowane częściej izolowane przedłużenie APTT towarzyszy chorobom, które nie są skazą krwotoczną. Najczęstszą przyczyną izolowanego przedłużenia APTT jest anomalia Hagemana lub obecność antykoagulantu tocznia. Anomalia Hagemana przebiega bezobjawowo i nie predysponuje do krwawienia, nie wymaga też leczenia, nie jest także przeciwwskazaniem do przeprowadzenia procedur zabiegowych i wykonania blokad centralnych. Obecność antykoagulantu toczniowego także nie zwiększa skłonności do krwawień, wręcz przeciwnie- predysponuje do zakrzepicy. Rzadziej przyczyną izolowanego przedłużenia APTT jest wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna. Szczególne znaczenie ma nabyta hemofilia. Jest to zagrażająca życiu choroba, w przebiegu której dochodzi do masywnych krwawień. Na podstawie odpowiednio ukierunkowanego badania podmiotowego i przedmiotowego, uzupełnionego testem mieszania osocza można w większości przypadków wykryć przyczynę tej nieprawidłowości.. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 254-265. doi:10.53139/AIR.20231733*

Słowa kluczowe: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, izolowane przedłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, diagnostyka różnicowa, test korekcji

Abstract

Isolated APTT prolongation occurs in many clinical conditions. Most often isolated APTT prolongation accompanies diseases that are not strictly bleeding disorders. An isolated, prolonged APTT is detected in patients with lupus anticoagulants, treated with anticoagulants, mainly heparin, as well as those, who suffer from deficiencies of specific coagulation factors. The most common cause of this abnormality is Hageman's anomaly and the presence of lupus anticoagulant. Hageman's anomaly is asymptomatic and does not predispose to bleeding, does not require treatment and isn't a contraindication to surgical procedures and central blockade. Neither the presence of lupus anticoagulant increases bleeding tendency, on the contrary, it predisposes to thrombosis. Less frequently, the cause of isolated prolongation is congenital or acquired hemorrhagic diathesis. The rarest is congenital hemophilia. It is a life-threatening disease manifested by a severe hemorrhage. Based on a medical history and physical examination, followed by a plasma mixing test,

the cause of this abnormality can be found in most cases. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 254-265. doi:10.53139/AIR.20231733*

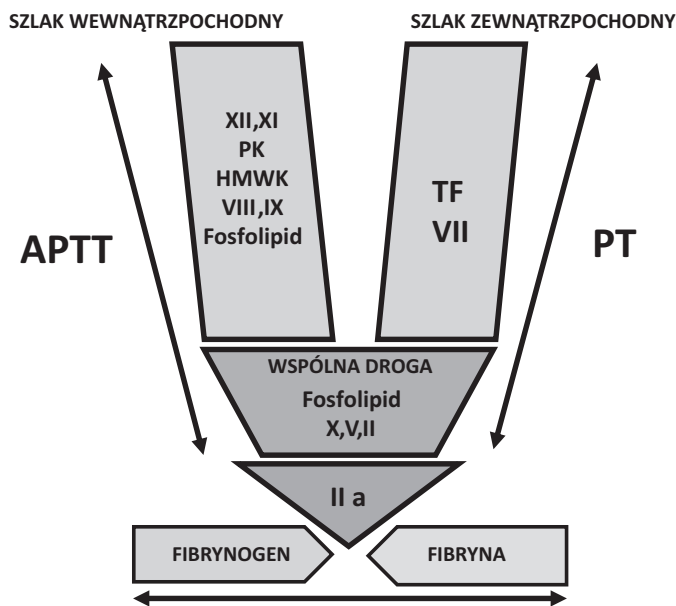
Keywords: activated partial thromboplastin time, isolated activated partial thromboplastin time, differential diagnosis, mixing test

Wprowadzenie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT: *activated partial thromboplastin time*) należy do podstawowych badań układu hemostazy. Jego wprowadzenie było przełomowym wydarzeniem w diagnostyce skaz krwotocznych, a jednocześnie zwińczeniem prac nad poszukiwaniem testu wykrywającego zaburzenia krzepnięcia u chorych na hemofilię. Langdell, Wagner i Brinkhous w 1953 r. zaobserwowali, że krew chorych na hemofilię nie krzepnie po dodaniu odpowiednio rozcieńczonej, otrzymanej w postaci wyciągu z mózgu królika tromboplastyny tkankowej [1]. Badanie to z tego powodu nazwano testem „częściowej” tromboplastyny w odróżnieniu od „całkowitej”, nierozcieńczonej tromboplastyny, która aktywowała krzepnięcie u chorych na hemofilię. Dzięki temu badaniu stało się możliwe odróżnienie zaburzeń krzepnięcia spowodowanych brakiem czynników toru tradycyjnie nazy-

wanego „wewnątrzpochodnym” od skazy krwotocznej związanej z deficytem czynników toru „zewnątrzpochodnego”, chociaż stan wiedzy w tamtym czasie nie pozwalał jeszcze na ich dokładne rozróżnienie. W 1961 roku Proctor i Rapaport opracowali ostateczną metodologię testu, która jest używana do dzisiaj. Do aktywacji krzepnięcia użyto kaolinu, dzięki któremu uzyskano skrócenie czasu krzepnięcia, powtarzalność testu, a do jego nazwy dodano przymiotnik „aktywowany” PTT [2].

APTT definiuje się jako czas krzepnięcia osocza po maksymalnej aktywacji czynników kontaktu XI i XII w obecności stałego stężenia fosfolipidów. Test ten jest wykonywany w osoczu ubogopłytkowym, do którego dodawany jest aktywator czynnika kontaktu w postaci kaolinu oraz fosfolipidy, najczęściej kefalina, następnie mieszanina jest inkubowana przez okres od 3 do 5 minut w temperaturze 37 °C, po czym podaje się chlorek wapnia i mierzy się czas do powstania włókien



Rycina 1. Testy hemostazy. APTT (Activated Partial Thromboplastin Time - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji), PT (Prothrombin Time- czas protrombinowy), TT (Thrombin Time – czas trombinowy)

Figure 1. Diagnosis of hemostasis

fibryny [3]. APTT służy do diagnostyki sprawności drogi „wewnętrznej” i wspólnej drogi krzepnięcia. Do przedłużenia APTT dochodzi przy niedoborze czynników XII, XI, IX, VIII oraz w mniejszym stopniu czynników II, V, X i fibrynogenu. Największe wydłużenie APTT obserwuje się przy niedoborach czynników kontaktu: XII, prekalikreiny oraz wielkocząsteczkowego kininogenu. APTT stosuje się w diagnostyce wrodzonych i nabytych skaz krwotocznych, podczas kontroli substytucyjnego leczenia hemofilii, w celu ustalenia optymalnego dawkowania podczas wlewów niefrakcjonowanej heparyny oraz jako badanie przesiewowe w diagnostyce zespołu antyfosfolipidowego. Oznaczenie APTT jest także rutynowo stosowane przed zabiegiem operacyjnym jako jeden z testów sprawności układu krzepnięcia [4].

Cel pracy

Celem tego artykułu jest przedstawienie sposobu postępowania u chorych z izolowanym wydłużeniem APTT.

Izolowane wydłużenie APTT

W każdym przypadku przedłużenia APTT należy dążyć do wykrycia przyczyny tej nieprawidłowości. Wymóg ten nabiera szczególnego znaczenia w medycynie zabiegowej. Należy wykluczyć stany chorobowe potencjalnie zagrażające życiu, które mogą być przyczyną krwotoku podczas zabiegu i w okresie pooperacyjnym. Należą do nich niewykryte wcześniej wrodzone skazy krwotoczne oraz nabyta hemofilia. Trzeba jednak mieć świadomość, że w przypadku nagłych bądź pilnych zabiegów, możliwości przeprowadzenia pełnej diagnostyki są ograniczone, a kluczowe znaczenie w wyjaśnieniu istoty tej nieprawidłowości ma wnikliwa interpretacja danych uzyskanych z wywiadu oraz badania przedmiotowego w powiązaniu z możliwymi do przeprowadzenia testami [3-5].

Przedłużenie APTT przy prawidłowej wartości pozostałych parametrów hemostazy (czas trombinowy i protrombinowy, stężenie fibrynogenu, liczba płytek krwi) określa się mianem izolowanego przedłużenia APTT [4]. Paradoksalnie, izolowane wydłużenie APTT niekoniecznie musi świadczyć o zaburzeniach krzepnięcia, a zdecydowanie częściej towarzyszy stanom innym niż skaza krwotoczna [6-8]. Są to: wrodzone niedobory czynników kontaktu- XII czynnika krzepnięcia, prekalikreiny lub wielkocząsteczkowego kininogenu oraz obecność antykoagulantu toczniowego. Niedobór czynników kontaktu przebiega bezobjawowo i nie powoduje podczas procedur inwazyjnych zwiększonej skłonności do krwawienia, z kolei antykoagulant toczniowy także nie powoduje skazy, wręcz przeciwnie ma działanie prozakrzepowe [4-13]. Postępowanie w przypadku izolowanego przedłużenia APTT powinno uwzględniać dokładny zebrany wywiad rodzinny, wywiad osobniczy w kierunku krwawień, badanie przedmiotowe i laboratoryjne, wśród których największe znaczenie ma test korekcji osoczem prawidłowym [14-19].

Wywiad i badanie przedmiotowe

Wywiad rodzinny i osobniczy ma kluczowe znaczenie w diagnostyce skaz krwotocznych, tylko u niewielkiej części chorych, szczególnie na łagodną postać choroby von Willebranda, może być on ujemny. Opracowano w tym celu wiele kwestionariuszy, charakteryzujących się dość dużą czułością, przy zdecydowanie mniejszej swoistości. Jednym z nich jest przedstawiona poniżej, godna polecenia szczegółowa ankieta opracowana przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów.

Skargi na nadmierne krwawienie odnotowano także u osób z prawidłową hemostazą, jednak zdecydowanie rzadziej niż u osób z zaburzeniami krzepnięcia. Przykładowo w przypadku krwawienia z nosa było to 5-23% versus 38-63%, krwotocznych miesiączek

Tabela I. Przyczyny izolowanego przedłużenia APTT

Table I. Causes of isolated APTT prolongation

- Błędy przedlaboratoryjne i laboratoryjne.
- Wrodzone niedobory czynnika VIII, IX, XI, XII, prekalikreiny, wielkocząsteczkowego kininogenu.
- Choroba von Willebranda.
- Inhibitory czynników krzepnięcia
 - leki: heparyna niefrakcjonowana
 - inhibitory niespecyficzne: antykoagulant toczniowy.
 - inhibitory specyficzne: nabyta hemofilia, nabyta choroba von Willebranda.

Tabela II. Ukierunkowany wywiad w kierunku skazy krwotocznej opracowany przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów [19]

Table II. Questionnaire for hemorrhagic diathesis developed by the Polish Society of Hematologists and Transfusiologists [19]

Pytania podstawowe

1. Czy wymagał(a) Pani/Pan kiedykolwiek pomocy medycznej z powodu krwawienia lub czy sugerowano, że ma Pani/Pan gorszą krzepliwość krwi?
2. Czy ktoś w Pani/Pana rodzinie wymagał kiedykolwiek pomocy medycznej z powodu krwawienia?
3. Czy wystąpiło u Pani/Pana kiedykolwiek obfite, przedłużające się lub nawracające krwawienie po operacji, zabiegu stomatologicznym lub urazie?
4. Czy na Pani/Pana skórze łatwo tworzą się rozległe siniaki?
5. Czy przyjmuje Pani/Pan leki upośledzające krzepliwość krwi?

Pytania szczegółowe (w przypadku twierdzącej odpowiedzi na jedno lub więcej pytań podstawowych)

1. Czy ktoś w Pani/Pana rodzinie choruje na skazę krwotoczną, taką jak np. hemofilia lub choroba von Willebranda?
2. Czy zauważył(a) Pani/Pan przedłużone, obfite lub nawracające krwawienia po niewielkich zranieniach, trwające dłużej niż 15 minut albo nawracające bez wyraźnej przyczyny w ciągu 7 dni od zranienia?
3. Czy wystąpiło u Pani/Pana kiedykolwiek obfite, przedłużające się lub nawracające krwawienie po zabiegach operacyjnych, takich jak na przykład usunięcie migdałków?
4. Czy zauważył(a) Pani/Pan łatwe tworzenie się siniaków (po niewielkim urazie lub bez żadnego urazu), w obrębie których można wyczuć podskórne guzki?
5. Czy wystąpiło u Pani/Pana kiedykolwiek bez wyraźnej przyczyny krwawienie z nosa, które trwało dłużej niż 10 minut lub wymagało porady lekarskiej?
6. Czy wystąpiło u Pani/Pana kiedykolwiek obfite, przedłużające się lub nawracające krwawienie po usunięciu zęba?
7. Czy wystąpiło u Pani/Pana kiedykolwiek krwawienie z odbytu bez wyraźnej przyczyny (takiej, jak wrzód żołądka, obecność polipów w jelicie grubym lub żyłaków odbytu), które wymagało udania się do lekarza?
8. Czy cierpiał(a) Pani/Pan kiedykolwiek na niedokrwistość, która wymagała leczenia lub przetaczania krwi?
9. Czy miała Pani kiedykolwiek obfite miesiączki (tj. wymagające wymiany podpaski lub tamponu częściej niż co godzinę, będące przyczyną anemii z niedoboru żelaza lub zawierające skrzepy krwi o średnicy większej niż 2,5 cm)?

23-68% versus 47-60%, krwawień po ekstrakcjach zębów 5-42% versus 29-52%, krwawień z niewielkich ran i otarć skóry 0,2-33% versus 36-50%, krwawień z dziąseł 7-47% versus 56% [20,21]. Następnie należy poszukiwać objawów skazy. Niedobory czynników krzepnięcia prowadzą do krwawienia i powstania krwiaków w obrębie różnych narządów, mięśni i stawów. Rzadziej występują krwawienia w obrębie błon śluzowych i skóry, oraz z nosa i dziąseł. Są one raczej charakterystyczne dla skaz związanych z defektem budowy ściany naczyń krwionośnych i z powodu małopłytkowości.

Badania laboratoryjne

Po pierwsze należy wykluczyć błędy przedlaboratoryjne, na które oznaczenie APTT jest wyjątkowo czułe. Do najczęstszych z nich należą: nieprawidłowe pobranie, przechowywanie i transport próbki krwi. Należy pamiętać o tym, aby nie pobierać próbek krwi z cewników przepłukiwanych heparyną oraz przez które przetaczano preparaty krwi lub preparaty czynników krzepnięcia. Niezwykle istotne są proporcje

roztworu 3,2% cytrynianu sodu i krwi w próbowce. Zależą one od hematokrytu badanego. Standardowo stosunek objętościowy cytrynianu do krwi powinien wynosić 1:9. Zmienia się on w przypadku poliglobulii, gdy hematokryt przekracza 55% należy użyć indywidualnych probówek z odpowiednio dobraną, mniejszą dawką antykoagulantu, większą w przypadku niedokrwistości. Użycie standardowych probówek może dać fałszywe przedłużony wynik APTT [4]. Ponadto próbki krwi należy przechowywać i transportować w temperaturze pokojowej, bez wstrząsania oraz dostarczyć do laboratorium możliwie najszybciej, nie później niż do 4 godzin od pobrania. Następnie należy wykluczyć stosowanie niefrakcjonowanej heparyny oraz niektórych leków z grupy DOAC, np. dabigatran powoduje przedłużenie APTT i czasu trombinowego.

Kolejnym krokiem jest wykonanie testu korekcji prawidłowym osoczem (test mieszania osocza) [14,15]. Jest to badanie przesiewowe różnicujące przyczyny wydłużenia APTT. Ma ono decydujące znaczenie diagnostyczne i jest możliwe do wykonania w każdym laboratorium. Pozwala ono zróznicować, czy wydłużone APTT jest spowodowane obecnością inhibitora,

Tabela III. Interpretacja wyniku testu korekcji (mieszania) [14,15]

Table III. Interpretation of the correction (mixing) test result [14,15]

	APTT			
Osocze prawidłowe	Prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowy
Osocze chorego	Prawidłowy	Wydłużony	Wydłużony	Wydłużony
Mieszana inkurowana 2 godz. 37°C	Prawidłowy	Korekcja	Brak korekcji	Brak korekcji
Mieszana bez inkubacji	Prawidłowy	Korekcja	Brak korekcji	Korekcja
Interpretacja wyniku testu	Wynik prawidłowy	Brak czynników krzepnięcia	Inhibitor natychmiastowy	Inhibitor zależny od czasu

czy też niedoborem czynnika krzepnięcia. Polega ona na zmieszaniu i inkubacji osocza badanego z osoczem prawidłowym w proporcjach 1:1. W przypadku całkowitego braku jednego z czynników krzepnięcia po zmieszaniu osocza badanego z osoczem prawidłowym uzyskuje się stężenie czynnika krzepnięcia wynoszące około 50%, jest to wartość zapewniająca prawidłową hemostazę. Istotne skrócenie lub normalizacja APTT świadczy o niedoborze jednego z czynników krzepnięcia, natomiast brak korekcji jest dowodem na obecność inhibitora krzepnięcia. Ponieważ istnieją dwa rodzaje inhibitorów krzepnięcia o różnej kinetyce, test korekcji wykonuje się w inkubowanej i nieinkubowanej mieszaninie. Pozwala to odróżnić inhibitor o działaniu natychmiastowym, którym jest antykoagulant toczniowy, od inhibitora o wolnej dynamice działania, którym są przeciwciała skierowane przeciwko VIII lub IX czynnikowi krzepnięcia. Podczas testu korekcji APTT jest oznaczany w prawidłowym osoczu, osoczu badanym, w mieszaninie osocza badanego i prawidłowego w stosunku 1:1. Te trzy oznaczenia są wykonywane po inkubacji próbek w temperaturze 37 °C przez 2 godziny. Czwarte oznaczenie jest wykonywane bezpośrednio po zmieszaniu prawidłowego osocza i osocza badanego. Jeśli w obydwu mieszaninach doszło do korekcji APTT to prawdopodobnie przyczyną wydłużonego APTT u chorego jest niedobór czynnika z układu wewnątrzpochnego. Jeśli do korekcji doszło tylko w mieszaninie bez inkubacji, a w mieszaninie po inkubacji brak korekcji APTT to prawdopodobnie przyczyną tego jest obecność inhibitora zależnego od czasu. Jeśli zaś w obydwu mieszaninach nie doszło do korekcji to prawdopodobnie w osoczu chorego występuje inhibitor niezależny od czasu. Inhibitorem niezależnym od czasu, reagują-

cym prawie natychmiast po zmieszaniu z osoczem prawidłowym jest antykoagulant toczniowy, będący przeciwciałem skierowanym przeciwko fosfolipidom. Ujawni on swoje działanie zaraz po zmieszaniu osocza zdrowego z badanym i spowoduje wydłużenie APTT w mieszaninie. Zdecydowanie wolniejsze działanie ma inhibitor zależny od czasu, którym najczęściej są przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi VIII. Jeżeli mieszymy osocze prawidłowe z osoczem badanym zawierającym inhibitor zależny od czasu i natychmiast oznaczymy APTT to nie ulegnie on wydłużeniu. Przeciwciała inhibitora zależnego od czasu należą do dwóch różnych klas, auto i alloprzeciwciała. Autoprzeciwciała są charakterystyczne do nabytej hemofilii, alloprzeciwciała powstają u chorych na hemofilię leczonych wielokrotnym przetaczaniem preparatów krzepnięcia, których układ immunologiczny zidentyfikował czynnik VIII lub IX jako „obce” białko i wytworzył przeciwko niemu przeciwciała. Hemofilia nabyta jest ostrą, niezwykle niebezpieczną skazą krwotoczną, do której dochodzi w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych, nowotworowych, szczególnie u starszych osób oraz wyjątkowo w okresie połogu. Nierozpoznana może być przyczyną śmiertelnego krwotoku podczas przeprowadzania procedur inwazyjnych.

Przydatnym do oceny uzyskanego wyniku może okazać się Indeks Rosnera (RI) [15].

APTT mieszanina -APTT zdrowe osocza

APTT osocze badane

RI<12% korekcja, RI>15% brak korekcji, RI 12-15% to wynik niepewny.

Wyniki testu korekcji należy interpretować łącznie z obrazem klinicznym [15-20]. Wówczas występują cztery różne sytuacje [3,4,14,15].

- Dodatni test korekcji (normalizacja APTT) z objawami skazy lub bez objawów skazy.
- Ujemny test korekcji (brak normalizacji APTT) z objawami skazy lub bez objawów bez skazy.

Izolowane wydłużenie APTT, dodatni test korekcji, objawy skazy krwotocznej

Przedłużenie APTT towarzyszy niektórym wrodzonym skazom krwotocznym. Są to hemofilia A, B oraz C (odpowiednio niedobór czynników krzepnięcia VIII, IX i XI) oraz choroba von Willebranda [15-17]. Wymienione wyżej niedobory czynników krzepnięcia są chorobami wrodzonymi, dziedziczonymi w sposób zależny od płci w przypadku hemofilii A i B lub od niej niezależny w razie zachorowania na hemofilię C lub chorobę von Willebranda. Częstość występowania hemofilii w Polsce została oszacowana 1/12 300 mieszkańców, występowanie choroby von Willebranda jest znacznie częstsze, gdyż dotyczy 0,6-1,3% populacji [16,18]. APTT ulega przedłużeniu dopiero przy zmniejszeniu aktywności czynników krzepnięcia <30%. Przedłużony APTT zawsze występuje u chorych z typem 3 choroby von Willebranda (aktywność czynnika VIII <10%, stężenie czynnika vWF nieoznaczalne), u części chorych z typem 2 (obniżona aktywność czynnika vWF nieproporcjonalnie do czynnika VIII), niezmiernie rzadko w typie 1 tej choroby (aktywność czynnika VIII prawidłowa lub nieznacznie zmniejszona) [15]. W chorobie von Willebranda sam deficyt vWF nie wpływa na wartość APTT, jego wydłużenie zależy od stopnia niedoboru czynnika VIII, wtórnego do niedoboru czynnika vWF. Prawidłowy wynik APTT pozwala wykluczyć tylko ciężką i umiarkowaną postać hemofilii (w której aktywność czynnika krzepnięcia wynosi odpowiednio <1% oraz od 1 do 5% normy). Natomiast znaczna część chorych na łagodną

postać hemofilii (aktywność czynnika krzepnięcia 30-40% normy) ma prawidłowy wynik APTT, objawy krwotoczne nie występują lub są bardzo dyskretne, a krwawienie może się objawić dopiero po zaistnieniu sprzyjających warunków, podobnie zresztą, jak w łagodnej postaci choroby von Willebranda [16-19]. Także wywiad u tych osób w kierunku krwawień w przeszłości może być ujemny. Jediną istotną wskazówką może być informacja o nadmiernych krwotokach pourazowych u członków rodziny.

Izolowane wydłużenie APTT, dodatni test korekcji, brak objawów skazy krwotocznej

Jedną z najczęstszych przyczyn bezobjawowego, znacznego przedłużenia APTT jest wrodzony niedobór czynnika XII, określane jako anomalia Hegemana. Czynniki ten został opisany po raz pierwszy w 1955 roku. Niedobór dziedziczy się jako autosomalna cecha recesywna. W postaciach homozygotycznych niedoboru czynnika XII aktywność czynnika jest niewykrywalna, u heterozygot waha się w granicach 20-60% [5]. Opisano występowanie postaci heterozygotycznej tego niedoboru u 2% krwiodawców.

Fizjologiczna rola tego czynnika nie jest do końca wyjaśniona. Czynniki XII jest proteazą serynową inicjującą krzepnięcie w szlaku tradycyjnie nazywanym „wewnątrzpochodnym” po kontakcie z ujemnie naładowanymi powierzchniami, w tym sztucznymi, na przykład ze szkłem. Zgodnie z nową koncepcją kaskady krzepnięcia fizjologicznym aktywatorem czynnika XI jest przede wszystkim trombina, a nie czynniki XII. Momentem inicjującym krzepnięcie jest ekspozycja czynnika tkankowego na powierzchni fibroblastów lub monocytów, a następnie aktywacja czynnika X przez kompleks czynników tkankowego (TF- tissue factor)

Tabela IV. Objawy kliniczne hemofilii A lub B zależnie od stężenia czynnika VIII [18]

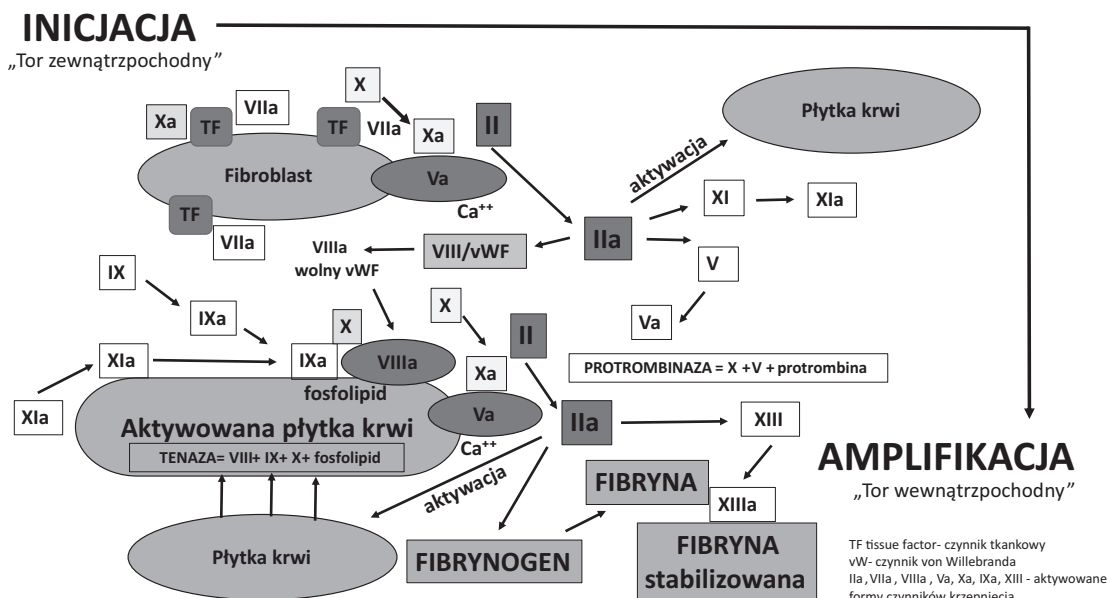
Table IV. Clinical manifestations of hemophilia A or B depending on factor VIII concentration [18]

Aktywność czynnika VIII lub IX	Postać	Objawy
<1% normy (<1 IU/dl)	Ciężka	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni, nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.
1-5% normy (1-5 IU/dl)	Umiarkowana	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach, rzadko samoistne; nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.
>5%≤40% (5-40 IU/dl)	Łagodna	Wyjątkowo obserwuje się samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

i VII. Czynniki X z kolei z czynnikiem V i jonami wapnia powoduje powstanie niewielkiej ilości trombiny. Ta faza krzepnięcia określana etapem inicjacji aktywuje drogę zewnątrzpochođną, jednak nie na tyle silnie, aby wytworzyć dostateczną ilość fibryny. Większa ilość fibryny powstaje dopiero na drodze wewnątrzpochođnej w fazie wzmocnienia (amplifikacja). Droga ta jest uruchamiana przez czynnik IX, aktywowany na powierzchni płytek krwi także przez czynnik tkankowy (TF) i czynnik VII. Czynniki IX, VIII, X oraz TF z fosfolipidami powierzchni płytek krwi tworzą kompleks nazywany tenazą, który przy współdziałaniu czynnika V i jonów wapnia generuje powstanie ostatecznej ilości trombiny. Kluczowy dla wspólnej drogi czynnik X jest aktywowany na dwa sposoby- przez kompleks czynnika tkankowego i VII (szybka aktywacja) i czynnika IX z VIII (wolna aktywacja). Według tej koncepcji czynnik XII nie odgrywa pierwszoplanowej roli w aktywacji drogi wewnątrzpochođnej [22,23]. Tłumaczy to fakt, że nawet całkowity jego brak nie powoduje skazy krwotocznej. Ostatnie obserwacje przemawiają za zaangażowaniem czynnika XII w proces aktywacji dopełniacza i układu krzepnięcia w stanie zapalnym oraz podczas infekcji. Anomalia Hagemana powoduje przedłużenie APTT zależne od stopnia niedoboru czynnika XII, w całkowitym niedoborze APTT jest przedłużony w bardzo dużym

stopniu, tzw. trzycyfrowe APTT (często >150 s.) lub nawet nieoznaczalne. Stan ten jest niemy klinicznie i nie stanowi jakiegokolwiek zagrożenia dla chorego, nie jest przeciwwskazaniem do wykonania procedur inwazyjnych, w tym blokad centralnych. Nie stanowi także przeciwwskazania do stosowania leków przeciwplatekowych, przeciwzakrzepowych i przeciwkrzepliwych. Jedyńa niedogodnością związaną z istnieniem anomalii Hagemana jest brak możliwości monitorowania leczenia heparyną za pomocą APTT, w tym celu należy stosować aktywowany czas krzepnięcia (ACT) lub aktywność anty-Xa. Tym niemniej nierozpoznana wcześniej anomalia Hagemana niejednokrotnie jest powodem trudności diagnostycznych, szczególnie w razie konieczności wykonania pilnego zabiegu operacyjnego. Pewną wskazówką w tej sytuacji, nasuwająca podejrzenie anomalii Hagemana może być występowanie bezobjawowego, przedłużonego APTT u członków rodziny pacjenta. Ostateczne rozpoznanie wymaga oznaczenia stężenia czynnika XII, co jest możliwe dopiero w specjalistycznym laboratorium.

Występującymi sporadycznie przyczynami izolowanego wydłużenia APTT jest niedobór pozostałych czynników kontaktu- wysokocząsteczkowego kininogenu i prekalikreiny. W przypadku podejrzenia niedoboru prekalikreiny można wykonać prosty test polegający na oznaczeniu APTT po przedłużonej do



Rycina 2. Proces krzepnięcia [22,23]
Figure 2. Coagulation process [22,23]

15 minut inkubacji osocza badanego z aktywatorem i fosfolipidem. U osób z niedoborem prekalikreiny po tym czasie dojdzie do normalizacji APTT z powodu autoaktywacji czynnika XII [4]. Stężenie wysoko-cząsteczkowego kininogenu oznaczają w Polsce tylko niektóre wyspecjalizowane laboratoria.

Izolowane wydłużenie APTT, ujemny test korekcji, brak skazy krwotocznej

Taka konfiguracja występuje przy obecności inhibitora krzepnięcia w postaci antykoagulantu tocznia. Jest to specyficzna sytuacja z tego powodu, że nie wiąże się ona ze skłonnością do krwawień, a predysponuje do zakrzepicy. Obok anomalii Hagemana jest to najczęstsza przyczyna izolowanego wydłużenia APTT (wg różnych statystyk co najmniej 40% przypadków izolowanego przedłużenia APTT). Wydłużone izolowane APTT jest testem przesiewowym w kierunku zespołu antyfosfolipidowego. W jego przebiegu powstaje duża grupa autoprzeciwciał antyfosfolipidowych, do których należą: przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie oraz antykoagulant toczniowy. Tylko antykoagulant tocznia powoduje przedłużenie APTT. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych wiąże się ze zwiększoną skłonnością do zakrzepicy żyłnej i tętniczej. Antykoagulant toczniowy jest także obecny u chorych na choroby autoimmunizacyjne np. w toczniu rumieniowatym układowym, czy też reumatoidalnym zapaleniu stawów, jak również u prawie 10% osób zdrowych.

Zespół antyfosfolipidowy charakteryzuje się różnorodną i bogatą symptomatologią, do której należą zakrzepy w układzie tętniczym i żylnym, manifestujące się zatorowością płucną, zespołem Budd-Chiari, zawałem mózgu, krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych, ostrym zespołem wieńcowym, niedokrwieniem jelit, zawałem nerki, czy też niedrożnością naczyń siatkówki prowadząca do ślepoty [24]. Często konsekwencją obecności przeciwciał antyfosfolipidowych są niepowodzenia położnicze pod postacią obumarcia płodu, poronień lub porodów przedwczesnych. Wyróżnia się pierwotny zespół antyfosfolipidowy, niezwiązany z innymi chorobami i wtórny, współistniejący z inną patologią, najczęściej toczniem rumieniowatym układowym (30-40% przypadków). Zapadalność na ten zespół wynosi 4-5 przypadków/100 000/rok. Rozpoznaje się go na podstawie wytycznych przedstawionych

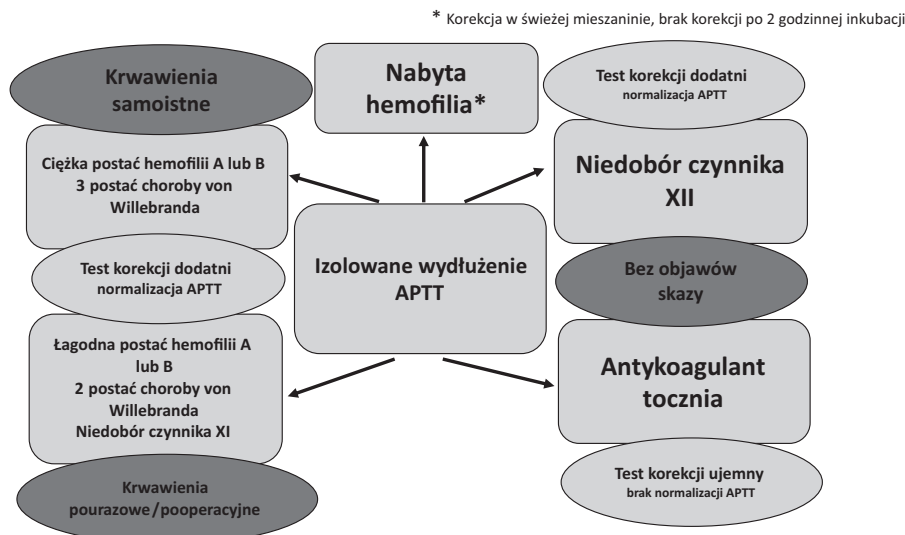
w Sydney zawierających kryterium kliniczne obejmujące zakrzepicę naczyń lub niepowodzenie położnicze oraz kryterium laboratoryjne, do których należy wykrycie co najmniej dwukrotnie w 12 tygodniowym odstępie podwyższonego miana jednej z klasy p/ciał: antykardiolipinowych, przeciwko β_2 -glikoproteinie lub antykoagulantu toczniowego [24,25]. Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy jest najcięższą postacią tej choroby. Charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem i śmiertelnością sięgającą 30-50%. Jego przyczyną jest rozsiana zakrzepica małych naczyń, obejmująca jednocześnie wiele narządów. Stanowi on tylko 1% wszystkich postaci zespołu antyfosfolipidowego, ale może wystąpić jako jego pierwsza manifestacja. Klinicznie przejawia się niewydolnością wielonarządową, wśród której dominuje ostre uszkodzenie nerek. Zakrzepica może dotyczyć naczyń mózgowych, wieńcowych, nadnerczy, a także płucnych [25].

Izolowane wydłużenie APTT, brak korekcji, objawy skazy krwotocznej

Izolowane przedłużenie APTT u osoby, u której nagle rozwinęła się skaza krwotoczna, jest najczęściej spowodowane nabytym inhibitorem czynnika VIII [26,27]. Choroba ta zaliczana jest do ciężkich skaz krwotocznych, masywne krwawienia występują u 70% chorych. Zdecydowanie rzadziej może przebiegać ona bezobjawowo. Wówczas izolowane przedłużenie APTT może poprzedzać jej kliniczną manifestację. Zapadalność na tą chorobę jest oceniana na 1,5/mln/ rok. Prawdopodobieństwo nabytej hemofilii jest szczególnie duże, jeśli objawy skazy dotyczą starszego pacjenta (> 65. roku życia), kobiety w połogu, chorego na nowotwór złośliwy, najczęściej lity guz lub pacjenta z chorobą autoimmunologiczną. Rzadką przyczyną hemofilii nabytej może być reakcja na leki. U połowy chorych nie udaje się ustalić choroby predysponującej- jest to jej idiopatyczna postać. W jej przebiegu dochodzi do ciężkiej skazy krwotocznej manifestującej się masywnymi krwotokami podskórnymi, do mięśni, śluzówkowymi, w tym z przewodu pokarmowego, dróg moczowych i rodnych. Bardzo rzadko nabyta hemofilia występuje w czasie porodu i w okresie połogu (1/350 000 porodów). Nierozpoznana może prowadzić do śmiertelnego krwawienia podczas procedur inwazyjnych. Istotą tej choroby jest wytworzenie przeciwciał należących do grup IG1 i IG4 neutralizujących koagulacyjną aktywność czynnika VIII.

Są to autoprzeciwiactwa, które w odróżnieniu od alloprzeciwiactw wytworzonych podczas substytucyjnego leczenia hemofilii nie znoszą całkowicie aktywności czynnika VIII. Nie wiążą one także dopełniacza i nie wywołują reakcji alergicznych. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii nie obserwuje się zależności

między stężeniem czynnika VIII a nasileniem skazy. W leczeniu ostrego okresu choroby używa się leków omijających etap kaskady krzepnięcia związany z działaniem czynnika VIII. Są to rekombinowany aktywowany czynnik VII (preparat NovoSeven) i aktywowane czynniki grupy protrombiny (np. preparat



Rycina 3. Wynik testu korekcji zależnie od sytuacji klinicznej

Figure 3. Interpretation of the correction (mixing) test

Tabela V. Charakterystyka stanów prowadzących do izolowanego przedłużenia APTT

Table V. Characteristics of conditions leading to isolated aPTT prolongation

	APTT	PT	TT	Płytki krwi	Test korekcji	Inhibitor	Obraz kliniczny
Hemofilia A	↑	N	N	N	korekcja	nieobecny	wrodzona skaza
Nabyta hemofilia	↑	N	N	N	brak korekcji*	przeciwno cz. VIII zależny od czasu	nagle wystąpienie skazy
Hemofilia A powikłana inhibitorem	↑	N	N	N	brak korekcji*	przeciwno cz. VIII zależny od czasu	brak skuteczności dotychczasowego leczenia
Hemofilia B	↑	N	N	N	korekcja	nieobecny	wrodzona skaza
Hemofilia B powikłana inhibitorem	↑	N	N	N	brak korekcji*	przeciwno cz. IX zależny od czasu	brak skuteczności dotychczasowego leczenia
Hemofilia C	↑	N	N	N	korekcja	nieobecny	wrodzona skaza
Choroba von Willebranda	↑	N	N	N	korekcja	nieobecny	wrodzona skaza (brak vWF)
Anomalia Hagemana	↑	N	N	N	korekcja	nieobecny	bez objawów skazy
Antykoagulant tocznia	↑	N	N	N	brak korekcji	przeciwiactwa antyfosfolipidowe natychmiastowy	bez objawów skazy możliwa zakrzepica

* korekcja w świeżej mieszance, brak korekcji po 2 godzinnej inkubacji- przeciwiactwa zależne od czasu z klasy autoprzeciwiactw i alloprzeciwiactw

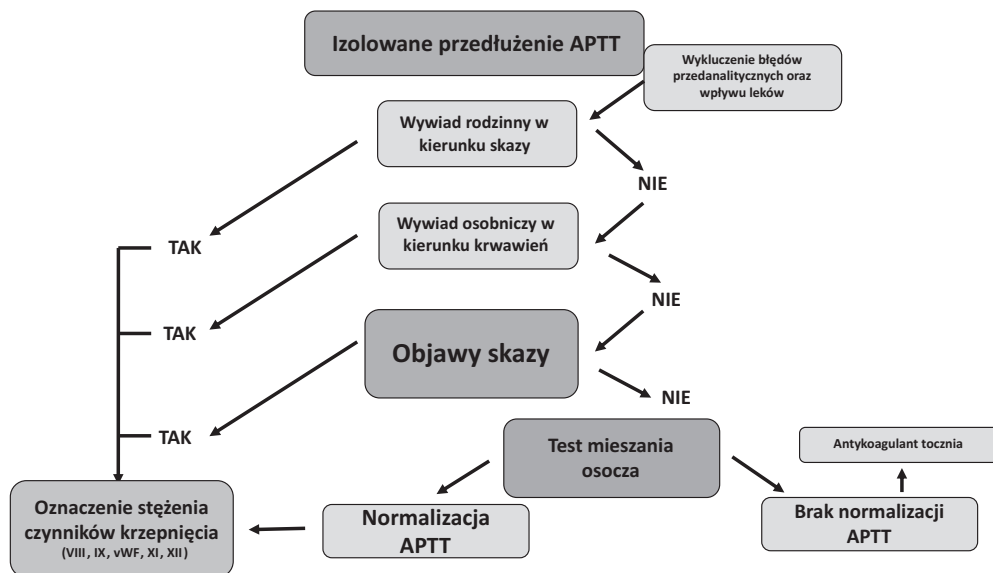
Octaplex). W późniejszym okresie w celu eradykacji przeciwciał stosuje się sterydy i leki immunosupresyjne. W celu rozpoznania inhibitora czynnika VIII należy w pierwszej kolejności wykonać test korekcji.

Ponieważ aktywność inhibitora czynnika VIII zależy od czasu i temperatury, badanie należy przeprowadzić zarówno bezpośrednio po pobraniu krwi, jak i po 2 godzinach inkubacji. W przypadku obecności nabytego inhibitora czynnika VIII otrzymujemy większe przedłużenie APTT (brak korekcji) mieszaniny osocza poddanej inkubacji. Dla pełnej diagnostyki należy jeszcze oznaczyć aktywność czynników krzepnięcia: VIII, IX, XI i XII, a także wykluczyć obecność antykoagulantu tocznia, który może być przyczyną fałszywie obniżonej aktywności czynników VIII i IX. Autoprzeciwciała mogą także powstać w niezwykle rzadkiej, nabytej postaci choroby von Willebranda [26]. Jest to zespół chorobowy, który z reguły powstaje w przebiegu innych chorób, szczególnie limfo i mieloproliferacyjnych, litych nowotworach i chorobach autoimmunizacyjnych.

Podsumowanie

Izolowane przedłużenie APTT towarzyszy stanom będącym na przeciwnych biegunach zaburzeń procesu krzepnięcia- zakrzepicy lub skazie, nieistotnym klinicznie, jak anomalia Hagemana lub potencjalnie

śmiertelnym, jak nabyta hemofilia. Jest to nieprawidłowość która nie występuje często, ale u bezobjawowego chorego jest trudna do zinterpretowania [28]. Według różnych statystyk dominującymi przyczynami izolowanego przedłużenia APTT, powodującymi co najmniej 60-80% przypadków tej nieprawidłowości są obecność antykoagulantu tocznia lub niedobór czynnika XII, a tylko u około 1% badanych jest to nabyta hemofilia [7-13,27,28]. Pozostałe kilka procent stanowią łagodne postaci hemofilii i choroby von Willebranda (wg Chng 6,2%, wg Balboni około 1%) [13, 28]. U części chorych pomimo starannej diagnostyki nie udaje się ustalić przyczyny izolowanego przedłużenia APTT. Pewne wyobrażenie o częstości występowania i przyczynach izolowanego przedłużenia APTT daje praca Balboni [13]. U 1433 osób przed planowaną operacją oznaczono APTT. U wszystkich z nich wywiad rodzinny i osobniczy w kierunku krwawień był ujemny, a w badaniu przedmiotowym nie obserwowano jakichkolwiek objawów skazy. Izolowane przedłużenie APTT wykryto u 76 badanych (5,3%), przy czym 55 osób przyjmujących leki przeciwzakrzepowe nie poddano już dalszej diagnostyce. U pozostałych 21 osób wykonano test mieszania osocza. U 5 badanych, u których nie doszło do korekcji APTT wykryto antykoagulant tocznia. U 16 uzyskano normalizację APTT. U 7 z nich wykryto anomalię Hagemana (aktywność czynnika XII 29-68%), u 2 łagodną postać hemofilii C (czynnik



Rycina 4. Algorytm postępowania w izolowanym przedłużeniu APTT [13]

Figure 4. Isolated APTT prolongation diagnostic algorithm [13]

XI obniżony do 47% i 51%), u 5 nieistotne obniżenie 1 lub 2 czynników. U 2 badanych nie wykryto ewidentnej przyczyny przedłużenia APTT. Autorzy tej pracy proponują następujący schemat postępowania (rycina 4).

Decydujące znaczenie w tym algorytmie odgrywa wywiad rodzinny, osobniczy i wynik badania przedmiotowego. Dodatni wywiad rodzinny, osobniczy, bądź objawy skazy są wskazaniem do oznaczenia stężenia czynników krzepnięcia drogi wewnątrzpochodnej i vWF. Objawy skazy świadczą, że mamy do czynienia z umiarkowaną bądź ciężką postacią hemofilii lub choroby von Willebranda. Jest mało prawdopodobne, aby u dorosłego wrodzona postać skazy krwotocznej o tym nasileniu przez tyle lat pozostała nierozpoznana. U bezobjawowych osób z ujemnym wywiadem wykonuje się test mieszania osocza co pozwala odróżnić obecność antykoagulantu tocznia (brak korekcji APTT) od anomalii Hagemana (korekcja APTT). W razie prawidłowego stężenia czynnika XII należy oznaczyć stężenie pozostałych czynników wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia: VIII, IX, XI i vWF w poszukiwaniu łagodnych postaci hemofilii

bądź choroby von Willebranda.

Na koniec warto wspomnieć, że w wielu wytycznych u osób z ujemnym wywiadem osobniczym i rodzinnym oraz bez objawów skazy nie rekomenduje się przed zabiegiem operacyjnym rutynowego oznaczania parametrów hemostazy, niezależnie od rozległości i rodzaju zabiegu, rodzaju znieczulenia, klasy ASA oraz wieku, z wyjątkiem dzieci, które jeszcze nie chodzą [29].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

ORCID

Waldemar Iwańczuk 0000-0002-7656-7252

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Waldemar Iwańczuk

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala

Wojewódzkiego w Kaliszu

62-800 Kalisz, ul. Poznańska 79

☎ (+48) 606-271-017

✉ iwanczuk.waldemar@gazeta.pl

Piśmiennictwo/References

- Higgins RA, Kitchen S, Chen D. Hemostasis. [w] Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 6th edn. Boston, MA: Elsevier; 2017:1732.e1-1732.e56.
- Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol.* 1961;36:212-9.
- Odnoczek E, Baran B, Windyga J. Zasady rozpoznawania skaz krwotocznych ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki laboratoryjnej. *Hematologia* 2016;7(4):303-11.
- Chojnowski K, Podolak-Dawidziak M, Windyga J. Diagnostyka przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). *Hematologia* 2010;1(8):81-6.
- Zawilska K, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. *Hematologia* 2011;2(4):303-10.
- Rasmussen K, Phillips M, Tripodi A, Goetze JP. Unexpected, isolated activated partial thromboplastin time prolongation: A practical mini-review. *Eur J Haematol.* 2020;104:519-25.
- Czempik P, Żurawska E, Krzych Ł. Isolated prolongation of activated partial thromboplastin time in intensive care unit patients: a practical diagnostic algorithm and management options. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020;52(2):165-70.
- Loizou E, Myhew DJ, Martlew V, Murthy BVC. Implications of deranged activated partial thromboplastin time for anaesthesia and surgery. *Anaesthesia* 2018;73:1557-63.
- van Veen JJ, Spahn DR, Makris M. Routine preoperative coagulation tests: an outdated practice? *British Journal of Anaesthesia* 2011;106(1):1-3.
- Nizamoglu M, Alexander KS, Anwar U, Bhandari S. Isolated APTT prolongation—not always a bleeding risk in acute paediatric burns surgery. *Eur J Plast Surg* 2014;37:695-6.
- Zamudio D, Bartolome A, Cancho D, et al. Preoperative unexpected prolongation of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time in adults. Do we need to pursue abnormal results? A retrospective analysis. *Perioperative Care and Operative Room Management* <https://doi.org/10.1016/j.pcorm.2021.100204>
- Vries M, Meijden P, Kuiper G, et al. Preoperative screening for bleeding disorders: A comprehensive laboratory assessment of clinical

- practice. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:767-77.
13. Balboni F, Lippi G. How can we deal with an unexpected preoperative prolongation of the activated partial thromboplastin time (APTT)? —a real world experience. *J Lab Precis Med* 2018;3(79):1-6.
 14. Chang S, Tillema V, Scherr D. A „Percent Correction” Formula for Evaluation of Mixing Studies, *Am J Pathol* 2002;117:62-73.
 15. Rosner E, Pauzner R, Lusky A, et al. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 1987;57:144-7.
 16. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2022. *Journal of Transfusion Medicine* 2022;15(2):100-26.
 17. Klukowska A, Łaguna P. Wrodzone zaburzenia krzepnięcia. *Przegląd Pediatryczny* 2019;48(3):144-151.
 18. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane) *Acta Haematologica Polonica* 2016;47:86-114.
 19. Zdziarska J, Chojnowski K, Anna Klukowska A, Łętowska M, Andrzej Mital A, Maria Podolak-Dawidziak M i wsp. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. *Medycyna Praktyczna* 2008.
 20. Nosek-Cenkowska, B, Cheang, M.S, Pizzi J. Bleeding/Bruising Symptomatology in Children with and without Bleeding Disorders. *Thromb Haemost* 1991;65,237-241. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1647491>.
 21. Srámek A, Eikenboom JC, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Usefulness of patient interview in bleeding disorders. *Arch Intern Med*. 1995;155(13):1409-15.
 22. Rapaport SI, Rao LVM. Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1111-21.
 23. Rapaport SI, Rao VM. The tissue factor pathway: How it become a “Prima Ballerina”. *Thrombosis and Haemostasis* 1995;74(1):7-17.
 24. Ostanek L. Zespół antyfosfolipidowy. *Reumatologia* 2016;1:36-44.
 25. Szturmowicz M. Zespół antyfosfolipidowy- wspólczesne kryteria rozpoznania i zasady leczenia. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009;77:460-8
 26. Mital A. Nabyty zespół von Willebranda. *Hematologia* 2011;2(4):318-25.
 27. Windyga J, Beata Baran B, Odnoczek E, Buczman A, Drews K, Laudański P, i wsp. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2018;3(4):231-44.
 28. Chng WJ, Sum C, Kuperan P. Causes of isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an acute care general hospital. *Singapore Med J* 2005;46(9):450-6.
 29. French Anaesthetic and Intensive Care Committee on Evaluation of Routine Preoperative Testing Pre-interventional haemostatic assessment *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:142-62.