

# **AUTOREFERAT**

**dr n. med. Andrzej Ryszard Mital**

**Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny**



**Gdańsk 2018**

**1. Imię i nazwisko:** Andrzej Ryszard Mital

**2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:**

- 21 września 1992 r.: dyplom lekarza uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny),
- 27 października 1995 r.: dyplom specjalisty I stopnia w zakresie chorób wewnętrznych; Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej w Gdańsku (kierownik specjalizacji: dr n. med. Hanna Ciepluch),
- 23 listopada 1998 r.: dyplom specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych; Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie (kierownik specjalizacji: prof. dr hab. Andrzej Hellmann),
- 12 czerwca 2003 r.: stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Wpływ amifostinu na układ hemopoezy u pacjentów z rozpoznaniem zespołów mielodysplastycznych”, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku (promotor: prof. dr hab. med. Anzelm Hoppe),
- 22 listopada 2006 r.: dyplom specjalisty w dziedzinie hematologii; Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi (kierownik specjalizacji: prof. dr hab. Andrzej Hellmann).

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych**

- 1993-1994: asystent w Klinice Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku
- 1994-2004: asystent w Katedrze Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku
- 2004 do chwili obecnej: asystent/adiunkt/starszy wykładowca w Katedrze i Klinice Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

**4. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):**

**a. tytuł osiągnięcia naukowego**

Cykl 7 publikacji na temat:

**Nabyty zespół von Willebranda w zespołach mieloproliferacyjnych i nabyta hemofilia jako niedoceniane problemy diagnostyczno-kliniczne**

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem powiązanych tematycznie publikacji odzwierciedlających doświadczenie autora w diagnostyce i leczeniu nabytego zespołu von Willebranda i nabytej hemofilii.

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi trzy prace oryginalne, doniesienie naukowe, dwa opisy przypadków oraz artykuł przeglądowy (załącznik 7). **Łączny IF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 11.392 (liczba punktów KBN/MNiSzW: 140)**. Wszystkie artykuły zostały opublikowane po uzyskaniu przez autora stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

**b) (autor/autorzy, tytuł/ tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),**

1. **Mital Andrzej** (2016) *Acquired von Willebrand syndrome*. Advances in Clinical and Experimental Medicine 25: 1337-1344, DOI: 10.17219/acem/64942

IF: 1.179, KBN/MNiSzW: 15, udział własny: 100%

2. **Mital Andrzej**, Prejzner Witold, Świątkowska-Stodulska Renata, Hellmann Andrzej (2015) *Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera- retrospective analysis of 142 consecutive cases*. Thrombosis Research 136: 754-757. DOI.org/10.1016/j.thromres.2015.07.029

IF: 2.32, KBN/MNiSzW: 25, udział własny: 80%

3. **Mital Andrzej**, Prejzner Witold, Bieniaszewska Maria, Hellmann Andrzej (2015) *Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients*. Polish Archives of Internal Medicine 125: 914-920.

IF: 2.054, KBN/MNiSzW: 25, udział własny: 80%

4. **Mital Andrzej**, Prejzner Witold, Hellmann Andrzej (2015) *Acquired von Willebrand syndrome during the course of myelofibrosis: analysis of 32 cases*. Advances in Clinical and Experimental Medicine 24: 1001-1006. DOI: 10.17219/acem/52361

IF: 1.127, KBN/MNiSzW: 15, udział własny: 90%

5. **Mital Andrzej**, Prejzner Witold, Hellmann Andrzej (2018) *Acquired von Willebrand syndrome during the course of systemic mastocytosis – analysis of 21 cases*. Polish Archives of Internal Medicine 128 (7-8): 491-493.  
DOI:<http://dx.doi.org/10.20452/pamw.4295>  
IF: 2,658, KBN/MNiSzW: 30, udział własny: 90%
6. Hellmann Andrzej, Hać Stanisław, Kostro Justyna, Śledziński Zbigniew, **Mital Andrzej** (2015) *Severe complication of acquired hemophilia active bleeding into the gallbladder resulting in cholecystitis requiring surgery*. Polish Archives of Internal Medicine 125: 299-300.  
IF: 2.054, KBN/MNiSzW: 25, udział własny: 25%
7. Cuszyńska Zenobia, **Mital Andrzej**, Zdrojewski Zbigniew (2011) *Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus*. Reumatologia 49 (1): 66-70.  
IF: (-), KBN/MNiSzW: 5, udział własny: 30%

Oświadczenia współautorów publikacji, określające indywidualny wkład każdego z nich w powstaniu poszczególnych publikacji przedstawiono w załączniku 8.

**c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

## **Wprowadzenie**

Nabyty zespół von Willebranda jest rzadką skazą krwotoczną, w której objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych są podobne do wrodzonej postaci choroby von Willebranda. Cechami charakterystycznymi nabytego zespołu von Willebranda są brak wcześniejszych objawów skazy, występowanie w późniejszym wieku oraz negatywny wywiad rodzinny dotyczący skaz krwotocznych. Nabyty zespół von Willebranda występuje najczęściej w przebiegu innych chorób, w tym schorzeń limfoproliferacyjnych, mieloproliferacyjnych, sercowo-naczyniowych i autoimmunologicznych; ponadto może pojawiać się w przebiegu niektórych nowotworów niehematologicznych i po zastosowaniu niektórych leków. Patogeneza nabytego zespołu von Willebranda jest złożona i nie do końca poznana. Niedobór lub nieprawidłowa aktywność czynnika von Willebranda mogą być



następstwem produkcji specyficznych autoprzeciwciał, jego absorpcji na powierzchni komórek nowotworowych, uszkodzenia mechanicznego lub proteolizy. Rozpoznanie stawia się w oparciu o pomiar osoczowego stężenia i aktywności czynnika von Willebranda oraz analizę jego multimerów. Leczenie nabytego zespołu von Willebranda obejmuje terapię choroby podstawowej w przebiegu której doszło do jego rozwoju oraz kontrolę bądź zapobieganie krwawieniom. Do najczęściej przepisywanych leków należą: desmopresyna, osoczopochodne koncentraty zawierające czynnik von Willebranda, rekombinowany aktywny czynnik VII, dożylnie immunoglobuliny oraz wspomagająco preparaty antyfibrynolityczne. Ponadto, w niektórych przypadkach konieczna może okazać się plazmafereza.

### **Występowanie nabytego zespołu von Willebranda w przebiegu czerwienicy prawdziwej**

Spośród schorzeń mieloproliferacyjnych, nabyty zespół von Willebranda występuje najczęściej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Choć nabyty zespół von Willebranda występuje też u chorych na czerwienicę prawdziwą, doniesienia na temat współistnienia tych dwóch jednostek chorobowych są nieliczne. Tymczasem jednym z elementów leczenia czerwienicy prawdziwej jest profilaktyka przeciwzakrzepowa, która może nasilać objawy nierozpoznanej skazy krwotocznej, a nawet doprowadzić do zagrażającego życiu krwotoku. Z tego względu identyfikacja pacjentów z czerwienicą prawdziwą należących do grupy ryzyka nabytego zespołu von Willebranda pozwoliłaby na indywidualizację podejścia terapeutycznego i poprawę wyników leczenia. Celem badania, którego wyniki przedstawiłem w pracy *“Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera- retrospective analysis of 142 consecutive cases”* było określenie, czy chorzy na czerwienicę prawdziwą, u których doszło do rozwoju nabytego zespołu von Willebranda, różnią się pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych od pacjentów z czerwienicą, u których nie wystąpiła ta skaza krwotoczna. Badaniem objęto 142 kolejnych pacjentów z rozpoznaną czerwienicą prawdziwą. Nabyty zespół von Willebranda diagnozowano na podstawie obniżonej w stosunku do wartości referencyjnych aktywności czynnika von Willebranda jako kofaktora ristocetyny (vWF:RCo) i w oparciu o wyniki innych rutynowo oznaczanych parametrów laboratoryjnych: stężenia czynnika von Willebranda (vWF:Ag), zdolności przyłączania czynnika von Willebranda do kolagenu (vWF:CB) oraz wartości współczynników vWF:RCo/vWF:Ag i vWF:CB/vWF:Ag. Pacjentów, u których rozpoznano nabyty zespół von Willebranda porównano z pozostałymi chorymi na czerwienicę prawdziwą pod względem charakterystyk demograficznych, danych z wywiadu oraz parametrów laboratoryjnych.

Wśród chorych na czerwienicę prawdziwą znalazło się 17 pacjentów (12,0%), u których rozpoznano nabyty zespół von Willebranda. U chorych z nabytym zespołem von Willebranda rozpoznanie czerwienicy postawiono w znamienne młodszy wiek niż u pozostałych pacjentów. W momencie wykonania badania w kierunku nabytego zespołu von Willebranda, pacjenci, u których dało ono wynik dodatni, istotnie rzadziej niż chorzy z wynikiem ujemnym znajdowali się w remisji. U większości chorych z nabytym zespołem von Willebranda (58,8%) występowały typowe objawy skazy krwotocznej. Ponadto, u chorych z tej grupy stwierdzono znamienne wyższą liczbę krwinek czerwonych, białych i płytek krwi, nieprawidłowości profilu krzepnięcia odpowiadające defektowi w zakresie pierwotnej hemostazy oraz nieprawidłowe wartości wszystkich parametrów wykorzystywanych w diagnostyce nabytego zespołu von Willebranda.

Wyniki niniejszego badania wskazują, że do rozwoju nabytego zespołu von Willebranda może dochodzić u nawet co dziesiątego pacjenta z czerwienicą prawdziwą. Potencjalnymi czynnikami ryzyka nabytego zespołu von Willebranda, które należy uwzględnić w wywiadzie, są młody wiek w momencie rozpoznania czerwienicy prawdziwej oraz nieadekwatna odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie. Pojawienie się objawów skazy krwotocznej w przebiegu czerwienicy prawdziwej powinno stanowić bezwzględne wskazanie do diagnostyki w kierunku nabytego zespołu von Willebranda.

### **Występowanie nabytego zespołu von Willebranda w przebiegu nadpłytkowości samoistnej**

Spośród schorzeń mieloproliferacyjnych, nabyty zespół von Willebranda występuje najczęściej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Tak jak w czerwienicy prawdziwej poza leczeniem choroby podstawowej u większości chorych stosowana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa, która szczególnie w grupie chorych z nabytym zespołem von Willebranda może wywołać objawy ciężkiej skazy krwotocznej. Z tego względu identyfikacja pacjentów z nadpłytkowością samoistną należących do grupy ryzyka nabytego zespołu von Willebranda pozwoliłaby na indywidualizację podejścia terapeutycznego i poprawę wyników leczenia. Celem przeprowadzonego przeze mnie badania, którego wyniki zostały przedstawione w pracy „*Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients*” było określenie częstości występowania nabytego zespołu von Willebranda u chorych na nadpłytkowość samoistną oraz wyjaśnienie czy pacjenci z tym defektem krzepnięcia różnią się od pozostałych chorych pod względem wyjściowych parametrów klinicznych.

Badaniem objęto 170 kolejnych pacjentów z nadpłytkowością samoistną. Nabyty zespół von Willebranda rozpoznawano w oparciu o obniżoną aktywność czynnika von Willebranda oraz nieprawidłowe wyniki innych rutynowo wykonywanych testów. Chorych z nabytym zespołem von Willebranda i pozostałych pacjentów porównywano pod względem ich charakterystyk demograficznych, aktualnie i w przeszłości stosowanego leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych.

Nabyty zespół von Willebranda wykryto u 34 pacjentów (20%). U osób z nabytym zespołem von Willebranda rozpoznanie nadpłytkowości samoistnej stawiano w znamienne młodszym wieku niż u pozostałych pacjentów. Ponadto chorzy z tej grupy istotnie rzadziej znajdowali się w remisji w momencie badania, wykazywali znamienne wyższą liczbę krwinek czerwonych i płytek krwi, nieprawidłowości profilu krzepnięcia odpowiadające zaburzeniom pierwotnej hemostazy oraz nieprawidłowe wartości większości parametrów oznaczanych rutynowo w diagnostyce nabytego zespołu von Willebranda.

Wyniki niniejszego badania wskazują, że do rozwoju nabytego zespołu von Willebranda może dojść u nawet co piątego chorego na nadpłytkowość samoistną. Potencjalne czynniki ryzyka nabytego zespołu von Willebranda, które należy uwzględnić w trakcie leczenia nadpłytkowości samoistnej, to młody wiek w momencie rozpoznania choroby podstawowej oraz brak odpowiedzi na leczenie. U wszystkich pacjentów z nadpłytkowością samoistną i objawami skazy krwotocznej, niezależnie od liczby płytek krwi, należy wykonać badania w kierunku nabytego zespołu von Willebranda.

### **Występowanie nabytego zespołu von Willebranda w przebiegu mielofibrozy**

Prowadzone przeze mnie badania, których wyniki podsumowano powyżej, wykazały że nabyty zespół von Willebranda może występować u znaczącego odsetka pacjentów z dwoma najczęstszymi postaciami nowotworów mieloproliferacyjnych – czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną. Jednak wyniki dotychczasowych badań wskazują, że nabyty zespół von Willebranda może również występować w przebiegu mielofibrozy – rzadko występującego, przewlekłego schorzenia mieloproliferacyjnego, które nierzadko pojawia się wtórnie do nadpłytkowości samoistnej lub czerwienicy prawdziwej. Jednak dostępne dane na temat współwystępowania nabytego zespołu von Willebranda pochodzą głównie z prac kazuistycznych i analiz niewielkich serii przypadków. Mając dostęp do relatywnie dużej grupy chorych z rozpoznaną mielofibrozą, u których wykonano badania w kierunku nabytego zespołu von Willebranda, podjęliśmy próbę określenia rzeczywistej

częstości współwystępowania tych schorzeń oraz możliwych implikacji klinicznych tego zjawiska.

W badaniu, wyniki którego przedstawiono w pracy „*Acquired von Willebrand syndrome during the course of myelofibrosis: analysis of 32 cases*” uwzględniono dane 32 kolejnych chorych na mielofibrozę. Nabyty zespół von Willebranda rozpoznawano w oparciu o obniżoną aktywność czynnika von Willebranda oraz nieprawidłowe wyniki innych rutynowo wykonywanych testów. Chorych z nabytym zespołem von Willebranda i pozostałych pacjentów porównywano pod względem ich charakterystyk demograficznych, aktualnie i w przeszłości stosowanego leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych.

Nabyty zespół von Willebranda rozpoznano u 5 pacjentów z mielofibrozą (15,6%). U 1 spośród 5 chorych z nabytym zespołem von Willebranda oraz u 8 spośród 27 pacjentów bez tej skazy krwotocznej mielofibroza rozwinęła się wtórnie do czerwienicy prawdziwej (n=7) lub nadpłytkowości samoistnej (n=2). U 4 spośród 5 chorych na nabyty zespół von Willebranda występowały typowe objawy skazy krwotocznej. Ponadto, pacjenci z nabytym zespołem von Willebranda cechowali się istotnie niższą aktywnością czynnika von Willebranda (vWF:RCo) oraz znamienne niższymi wartościami współczynnika vWF:RCo/vWF:Ag.

U wszystkich chorych na mielofibrozę należy wykonywać zestaw rutynowych badań w kierunku nabytego zespołu von Willebranda. Nabyty zespół von Willebranda powinien być również pierwszym rozpoznaniem brany pod uwagę w przypadku pojawienia się objawów skazy krwotocznej u pacjenta z mielofibrozą.

### **Występowanie nabytego zespołu von Willebranda w przebiegu mastocytozy**

Mastocytoza jest rzadką chorobą mieloproliferacyjną charakteryzującą się monoklonalnym rozrostem mastocytów oraz zwiększonym uwalnianiem ich mediatorów. Ostatnio zwraca się uwagę na fakt, że oprócz typowego spektrum objawów związanych z anafilaksją, w przebiegu mastocytozy może dochodzić również do zaburzeń pierwotnej i wtórnej hemostazy oraz kaskady krzepnięcia krwi. Wiadomo, że niektóre spośród mediatorów uwalnianych przez mastocyty, przede wszystkim tryptaza i heparyna, mogą działać jako naturalne antykoagulanty. W kontekście patogenezy nabytego zespołu von Willebranda kluczowego znaczenia nabiera tu heparyna, która wiążąc się z czynnikiem von Willebranda uniemożliwia adhezję i agregację płytek krwi. Jednak fakt, że doniesienia na temat występowania nabytego zespołu von Willebranda u chorych na mastocytozę pojawiają się jedynie sporadycznie mogłyby sugerować, że problem ten ma marginalne znaczenie. Celem



przeprowadzonego przeze mnie badania, którego wyniki przedstawiłem w pracy „*Acquired von Willebrand syndrome during the course of systemic mastocytosis – analysis of 21 cases*”, była analiza faktycznej częstości występowania nabytego zespołu von Willebranda w przebiegu mastocytozy oraz potencjalnych implikacji klinicznych współwystępowania tych dwóch schorzeń.

Badaniem objęto 21 kolejnych pacjentów leczonych z powodu mastocytozy. Nabyty zespół von Willebranda rozpoznawano w oparciu o obniżoną aktywność czynnika von Willebranda oraz nieprawidłowe wyniki innych rutynowo wykonywanych badań w tej chorobie. Chorych z nabytym zespołem von Willebranda i pozostałych pacjentów porównywano pod względem ich charakterystyk demograficznych, aktualnie i w przeszłości stosowanego leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych.

W grupie 21 chorych na mastocytozę znalazło się 8 osób (38%), u których rozpoznano nabyty zespół von Willebranda. W jednym przypadku nabyty zespół von Willebranda wykryto synchronicznie z mastocytozą, a w pozostałych – po upływie 1-10 lat od rozpoznania choroby podstawowej. W momencie wykonania badań w kierunku nabytego zespołu von Willebranda, żaden spośród chorych, u których mastocytoza układowa współistniała z tą skazą krwotoczną, nie znajdował się w remisji, a u sześciu pacjentów występowały typowe objawy zaburzeń krzepnięcia. W porównaniu do pozostałych chorych na mastocytozę, pacjenci ze współistniejącym nabytym zespołem von Willebranda cechowali się istotnie niższą aktywnością czynnika von Willebranda (vWF:RCo), niższymi wartościami współczynnika vWF:RCo/vWF:Ag, mniejszą zdolnością przyłączania czynnika von Willebranda do kolagenu (vWF:CB) oraz znamienne wyższymi wartościami współczynnika vWF:CB/vWF:Ag.

Przedstawione powyżej wyniki sugerują, że nabyty zespół von Willebranda może występować nawet u około 40% chorych na mastocytozę układową. Dlatego u wszystkich pacjentów z mastocytozą układową należy rutynowo wykonywać badania w kierunku zaburzeń nabytego zespołu von Willebranda.

### **Nabyta hemofilia jako problem interdyscyplinarny**

Nabyta hemofilia – skaza krwotoczna o charakterze autoimmunologicznym, jest ciężkim schorzeniem związanym z wysoką śmiertelnością. Objawy kliniczne nabytej hemofilii obejmują samoistne krwawienia w obrębie skóry, mięśni i tkanek miękkich, a także masywne krwotoki podczas zabiegów chirurgicznych. W około 50% przypadków, nabyta hemofilia ma charakter idiopatyczny, a w pozostałych 50% może być związana z ciążą, chorobami z autoagresji, nowotworami, chorobami zakaźnymi czy ze stosowaniem niektórych

leków. Jednak patogenezę nabytej hemofilii wciąż nie została do końca wyjaśniona. Leczenie ma charakter objawowy i obejmuje kontrolę krwawień, eliminację inhibitora czynnika krzepnięcia oraz terapię choroby podstawowej. Rekomendowanym postępowaniem pierwszego rzutu jest leczenie omijające za pomocą rekombinowanego aktywnego czynnika VII lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny. Eliminacja inhibitora wymaga zastosowania immunosupresji, a w przypadkach opornych – także immunoabsorpcji i plazmaferezy. U około 80% pacjentów wczesnymi objawami nabytej hemofilii są krwawienia do tkanek miękkich, krwawienia z błon śluzowych, krwotoki z nosa, krwawienia podskórne, krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg rodnych i dróg moczowych.

W pracy „*Severe complication of acquired hemophilia active bleeding into the gallbladder resulting in cholecystitis requiring surgery*” przedstawiliśmy opis przypadku 63-letniego mężczyzny z ciężkimi powikłaniami nabytej hemofilii typu A. Rozpoznanie potwierdzono w oparciu o izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji oraz podwyższone miano inhibitora czynnika VIII (33 jednostki Bethesda). Choremu podawano co 8 godzin rekombinowany aktywny czynnik VII (90 µg na kg) oraz leki immunosupresyjne. W dziesiątej dobie po przyjęciu do szpitala, u pacjenta pojawił się ostry ból w dolnej części brzucha oraz wymioty. Tomografia jamy brzusznej oraz USG wykazały objawy krwawienia do pęcherzyka żółciowego. Pomimo występującej skazy krwotocznej, chory został niezwłocznie zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego w związku z rozpoznaniem ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego z krwawieniem do jego światła. Na kilka minut przed wykonaniem cięcia skórno, a następnie w odstępach dwugodzinnych, choremu podawano profilaktycznie rekombinowany aktywny czynnik VII (90 µg/kg). U pacjenta przeprowadzono konwencjonalną cholecystektomię. Po upływie czterech dni od zabiegu nie stwierdzono objawów krwawienia ani podrażnienia otrzewnej. Powyższe doświadczenia wskazują, że jeśli u chorego z nabytą hemofilią zachodzi konieczność wykonania zabiegu inwazyjnego, powinien on zostać przeprowadzony w koordynacji wielu doświadczonych specjalistów mających doświadczenie w stosowaniu leków hemostatycznych. Niezbędny jest również dostęp do leków omijających inhibitor, rekomendowanych jako pierwsza linia terapii u wszystkich chorych z nabytą hemofilią i aktywnym krwawieniem.

W pracy „*Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus*” przedstawiliśmy opis przypadku 27-letniej kobiety, od ośmiu lat chorującej na toczenia rumieniowatego układowego, u której doszło do rozwoju nabytej hemofilii w związku z obecnością inhibitora czynnika VIII. U pacjentki występowały rozległe podskórne wylewy

krwawe. Rozpoznanie postawiono w trakcie aktywnej choroby, w oparciu o wysokie miano przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA, niskie wartości składowych dopełniacza, niedokrwistość oraz białkomocz (>1,3 g na dobę). W badaniach laboratoryjnych wykazano izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (98 s, wartość referencyjna: 26-37 s). Wykluczono obecność krążącego antykoagulantu tocznia. Stwierdzono znacznie obniżoną aktywność czynnika VIII (0,3%) oraz bardzo wysokie miano jego inhibitora (49 jednostek Bethesda). Zastosowano intensywne leczenie glikokortykoidami i cyklofosfamidem w pulsach, uzyskując pełną remisję nabytej hemofilii, normalizację aktywności czynnika VIII oraz stopniowe obniżenie miana jego inhibitora. Łącznie podano 6 g cyklofosfamidu. Następnie kontynuowano leczenie doustne cyklosporyną (150 mg na dobę) i prednizonem (10 mg na dobę). Powyższe doświadczenia wskazują, że u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i objawami ciężkiej skazy krwotocznej należy kontrolować czas częściowej tromboplastyny po aktywacji i w razie jego wydłużenia, przy nieobecności antykoagulantu tocznia, podejrzewać hemofilię nabytą i prowadzić diagnostykę w tym kierunku. Bardzo ważna jest umiejętność szybkiego rozpoznania tych zaburzeń, ponieważ każde opóźnienie we wdrożeniu odpowiedniej terapii może wiązać się z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu krwawień.

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.**

Moje zainteresowania naukowo-badawcze, zarówno przed doktoratem jak i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, dotyczyły trzech grup problemów: 1) diagnostyki i leczenia zaburzeń krzepnięcia, w szczególności hemofilii i zespołu von Willebranda, 2) diagnostyki i leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych, oraz 3) zaburzeń hematologicznych jako powikłań/schorzeń współistniejących u pacjentów z innymi jednostkami chorobowymi.

### **5.1. Diagnostyka i leczenie zaburzeń krzepnięcia, w szczególności hemofilii i zespołu von Willebranda**

Od początku mojego zatrudnienia w Klinice Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (wcześniej: Gdańskiej Akademii Medycznej), głównym obszarem moich zainteresowań klinicznych była szeroko rozumiana diagnostyka i terapia zaburzeń krzepnięcia. Badania z tego obszaru stanowiły trzon opisanego powyżej osiągnięcia naukowego, jednak uczestniczyłem również w szeregu innych badań z tego zakresu.

W mojej opinii, jednym z moich najważniejszych osiągnięć w zakresie diagnostyki zaburzeń krzepnięcia była identyfikacja nowej mutacji nonsensownej związanej z występowaniem hipofibrynogenemii. Mutację tą wykryliśmy u 29-letniego pacjenta, który zgłosił się do naszej kliniki w związku z utrzymującą się przez całe życie skłonnością do krwawień. U chorego rozpoznano hipofibrynogenemię. Zaburzenie to stwierdzono również u rocznego syna pacjenta. Także u 24-letniej siostry chorego w wywiadzie występowała skłonność do krwawień i podbiegnięć krwawych, przedłużone krwawienie po płytkich zranieniach i niewielkich urazach, a także masywny krwotok po chirurgicznej resekcji torbieli jajnika. Utrzymującą się od dzieciństwa skłonność do krwawień i siniaczenia, wydłużony czas krzepnięcia po urazach, a także historię masywnego krwotoku po ekstrakcji zęba stwierdzono również u 62-letniego ojca probanta. Pomimo długotrwałego podawania witaminy K, u ojca chorego nie odnotowano istotnej poprawy i nadal obserwowano wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji oraz hipofibrynogenemię. Po uzyskaniu świadomej zgody probanta, jego siostry i ojca, pobraliśmy od nich próbki krwi w celu ekstrakcji DNA. Analizie poddaliśmy gen *FGA*, w obrębie którego stwierdza się większość mutacji odpowiedzialnych za występowanie afibrinogenemii/hipofibrynogenemii. U wszystkich trzech członków rodziny ze skłonnością do krwawień w wywiadzie i potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych hipofibrynogenemią stwierdzono występowanie nowej heterozygotycznej mutacji nonsensownej c.391c.T>C p.Ser 131Pro w eksonie genu *FGA* (Ser112Pro w łańcuchu  $\alpha$  bez peptydu sygnałowego). Choć nie byliśmy w stanie potwierdzić związku przyczynowo skutkowego pomiędzy obecnością tej dotychczas nieopisywanej substytucji (nazwanej przez nas „fibrinogen Gdańsk”) a występowaniem hipofibrynogenemii, z dużym prawdopodobieństwem zależność taka występowała. Przedstawiony powyżej przypadek opisaliśmy szczegółowo w artykule pt. „Fibrinogen Gdansk: hypofibrinogenemia associated with a novel missense mutation in FGA (Ser112Pro)”, opublikowanym w czasopiśmie „Thrombosis Research”.

Ponadto uczestniczyłem w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rekombinowanych czynników krzepnięcia w leczeniu i profilaktyce krwawień w przebiegu hemofilii. W jednym z tych badań, przeprowadzonym w siedmiu ośrodkach europejskich, ocenialiśmy skuteczność pojedynczej dawki (270  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) rekombinowanego aktywnego czynnika VII w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem. W analizie retrospektywnej uwzględniono dane ośmiu pacjentów, w tym sześciu dorosłych i dwójki dzieci (w wieku od 19 miesięcy do 40 lat), którzy otrzymali pojedynczą dawkę rekombinowanego aktywnego czynnika VII w leczeniu



bądź profilaktyce krwawień dostawowych i krwawień do innych tkanek. We wszystkich ośmiu przypadkach leczenie okazało się skuteczne; u większości pacjentów pojedyncza dawka rekombinowanego aktywnego czynnika VII okazała się wystarczająca do powstrzymania krwawienia. Nie odnotowano ani jednego przypadku powikłań zakrzepowych ani innych działań niepożądanych. Zarówno chorzy jak i ich lekarze prowadzący preferowali pojedynczą dawkę rekombinowanego aktywnego czynnika VII zamiast wielokrotnych iniekcji. Wśród głównych korzyści związanych z zastosowaniem takiego schematu dawkowania wymieniano polepszenie jakości życia, zwiększenie wygody i łatwości stosowania, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, możliwość uzyskania szybszej kontroli krwawienia oraz zmniejszenie bólu w miejscu podania leku. W oparciu o powyższe dane stwierdziliśmy, że zastosowanie pojedynczej dawki rekombinowanego aktywnego czynnika VII jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia i profilaktyki krwawień, przyczyniającą się do poprawy jakości życia i zwiększenia komfortu pacjentów; może się to okazać szczególnie korzystne w przypadku chorych z utrudnionym dostępem do żył lub hematofobią. Uzyskane przez nas wyniki przedstawiliśmy w pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie "Haemophilia".

W kolejnym badaniu, realizowanym w Klinice Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego we współpracy z ośrodkiem pediatrycznym z Warszawy ocenialiśmy skuteczność pojedynczej dużej dawki rekombinowanego aktywnego czynnika VII (270 µg/kg) w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem. W badaniu wzięło udział siedmiu chorych z krwawieniami dostawowymi i do tkanek miękkich, w tym trzy osoby dorosłe w wieku 23-33 lat i czworo dzieci w wieku 3-14 lat. Oceniano skuteczność i tolerancję pojedynczej dużej dawki rekombinowanego aktywnego czynnika VII w leczeniu domowym umiarkowanych i ciężkich krwawień. We wszystkich przypadkach po podaniu rekombinowanego czynnika VII uzyskiwano hemostazę, nie stwierdzając przy tym żadnych działań niepożądanych. W większości przypadków, zastosowanie rekombinowanego aktywnego czynnika wzrostu w pojedynczej dawce 270 µg/kg cechowało się wyższą skutecznością w leczeniu krwawień i mniejszą urazowością (szczególnie u pacjentów pediatrycznych) niż podanie tego samego leku w 3-4 mniejszych dawkach (90 µg/kg). W oparciu o przedstawione powyżej wyniki stwierdziliśmy, że pojedyncza dawka rekombinowanego aktywnego czynnika VII jest skuteczna i dobrze tolerowana w leczeniu krwawień dostawowych u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem. Powyższe rezultaty przedstawiliśmy w pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie „Advances in Clinical and Experimental Medicine”.

W 2003 r. zostałem powołany w skład Grupy ds. Hemostazy przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów – grupy eksperckiej zrzeszającej specjalistów w dziedzinie diagnostyki i terapii zaburzeń krzepnięcia. Nasza współpraca w ramach Grupy zaowocowała publikacją szeregu rekomendacji i zaleceń odnośnie leczenia hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia. Jako członek Grupy, brałem aktywny udział w opracowaniu następujących wytycznych: 1) „Zasady postępowania w hemofilii A i B. Cz. 1” („Acta Haematologica Polonica” 2008), 2) „Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. Cz. 2” („Acta Haematologica Polonica” 2008), 3) „Postępowanie w chorobie von Willebranda: zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008” („Medycyna Praktyczna” 2008), 4) „Zasady postępowania we wrodzonych zaburzeniach czynności płytek krwi” („Acta Haematologica Polonica” 2009), 5) „Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A” („Medycyna Praktyczna” 2011), 6) „Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia” („Hematologia” 2011), 7) „Polskie zalecenia dotyczące leczenia antagonistami witaminy K” („Journal of Transfusion Medicine” 2013), 8) „Część I: wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)” („Acta Haematologica Polonica” 2016), oraz 9) „Część II: wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie)” („Acta Haematologica Polonica” 2017).

W ramach wieloosrodkowej współpracy z ekspertami w dziedzinie leczenia zaburzeń krzepnięcia, brałem również udział w projekcie HemoRec. HemoRec jest międzynarodowym rejestrem wrodzonych skaz krwotocznych, utworzonym w 2006 r. w sześciu krajach europejskich. W projekcie bierze udział 15 ośrodków z Polski, które dostarczyły danych około 1 100 chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi. Strukturę polskich danych uwzględnionych w Rejestrze zaprezentowaliśmy w artykule pt. „The HemoRec database as an example of a rare diseases registry”, opublikowanym w 2011 r. w czasopiśmie „European Oncology & Hematology”. W kolejnym artykule, który ukazał się w 2011 r. w czasopiśmie „Haemophilia”, przedstawiliśmy charakterystyki demograficzne i kliniczne polskich pacjentów włączonych do Rejestru (n=1 102) i porównaliśmy je z danymi z krajowego rejestru wrodzonych skaz krwotocznych utworzonego w 1991 r. przy Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (łącznie 4 294 chorych). Ponadto przeanalizowaliśmy aktualną sytuację oraz określiliśmy perspektywy leczenia hemofilii w Polsce. W wyniku analizy porównawczej stwierdziliśmy, że dane zawarte w rejestrze HemoRec są reprezentatywne dla populacji polskich pacjentów z hemofilią, w szczególności powikłaną inhibitorem.

Wykazaliśmy jednak również, że określona na podstawie danych z Rejestru liczba polskich pacjentów z chorobą von Willebranda jest w znacznym stopniu zaniżona. Przeżycia polskich pacjentów z hemofilią są gorsze niż w populacji ogólnej. Ponieważ liczba chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem okazała się być stosunkowo duża, wśród wniosków końcowych z badania znalazł się postulat o celowości poprawy dostępności terapii mających na celu indukcję tolerancji immunologicznej.

Oprócz wspomnianych powyżej prac oryginalnych, opisów przypadków, wytycznych i rekomendacji, swoje doświadczenia w zakresie diagnostyki i terapii nabytych skaz krwotocznych przedstawiłem również w dwóch podręcznikach: „Praktyka hematologiczna: praca zbiorowa” (red. W. Jędrzejczak, T. Robak, M. Podolak-Dawidziak, rozdział pt. „Nabyty zespół von Willebranda i inne skazy krwotoczne z autoimmunizacji”) oraz „Hematologia” (red. T. Robak, K. Warzocha, rozdział pt. „Nabyte osoczowe skazy krwotoczne”), a także w kilku artykułach przeglądowych opublikowanych w czasopismach „Hematologia”, „Acta Haematologica Polonica” i „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej”.

## **5.2. Diagnostyka i leczenie nowotworów mieloproliferacyjnych, mielodysplastycznych i limfoproliferacyjnych**

Kolejnym obok zaburzeń krzepnięcia wiodącym tematem mojej aktywności klinicznej jest leczenie chorób mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych. W związku z powyższym, brałem udział w szeregu badań wielośrodkowych realizowanych w ramach działalności Polish Adult Leukemia Group.

Celem badania wielośrodkowego zrealizowanego w oparciu o dane z pierwszego polskiego rejestru zespołów mielodysplastycznych utworzonego przez Polish Adult Leukemia Group, było sprawdzenie czy uzależnienie od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych i przeładowanie żelazem wpływają niekorzystnie na przeżycia pacjentów z rozpoznanymi zespołami mielodysplastycznymi. W analizie retrospektywnej uwzględniono dane 819 chorych na zespoły mielodysplastyczne, w tym 58% mężczyzn, o medianie wieku wynoszącej 70 lat. Badanie wykazało, że przeładowanie żelazem (powyżej 1000 ng/l) może być istotnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu zespołów mielodysplastycznych. Obserwacja ta jest dość istotna zważywszy, że anemia jest najczęstszą formą cytopenii występującą u chorych na zespoły mielodysplastyczne, a w około 40% przypadków jedyną opcją terapeutyczną są regularne transfuzje preparatów krwinek czerwonych. Powyższe wyniki zostały przedstawione w pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie „Advances in Clinical and Experimental Medicine.”

W kolejnym badaniu zrealizowanym w ramach działalności Polish Adult Leukemia Group, analizowaliśmy charakterystyki demograficzne, hematologiczne i kliniczne polskich pacjentów uwzględnionych w pierwszym krajowym Rejestrze Zespołów Mielodysplastycznych. Ponadto sprawdzaliśmy czy narażenie na toksyczne związki chemiczne wpływało na parametry hematologiczne i wyniki leczenia u tych chorych. W badaniu wzięło udział 966 pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi rekrutowanych w 24 ośrodkach (12 szpitalach akademickich i 12 placówkach pozaakademickich). Uczestników badania obserwowano przez okres 55 miesięcy. Odsetek osób w wieku powyżej 80 lat (16%) był wyższy niż w krajach Europy Wschodniej, ale mniejszy niż w ośrodkach zachodnioeuropejskich. Wśród chorych w wieku poniżej 55 lat znalazło się więcej kobiet niż mężczyzn. Kobiety cechowały się wyższą liczbą płytek krwi niż mężczyźni. U pacjentów którzy byli w przeszłości narażeni na szkodliwe związki chemiczne do zachorowania dochodziło w znamienne młodszym wieku niż u osób nieeksponowanych. Stężenia hemoglobiny i liczba płytek krwi u palaczy tytoniu były istotnie niższe niż u osób niepalących. Wyniki niniejszego badania, będącego pierwszą tak szczegółową analizą polskich pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, zostały opublikowane w czasopiśmie „Acta Haematologica”.

Kolejnym badaniem wieloośrodkowym, w którym uczestniczyłem była retrospektywna analiza wyników leczenia lenalidomidem u chorych z zespołami mielodysplastycznymi niskiego ryzyka z izolowaną delecją del(5q). W badaniu wzięło udział 36 pacjentów uzależnionych od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych. Chorzy ci otrzymywali lenalidomid w dawce 10 mg/dzień w dniach 1-21 trwającego przez 28 dni cyklu. Na leczenie odpowiedziało 91,7% pacjentów; w tej grupie znalazło się 72,2% chorych, u których stwierdzono odpowiedź erytroidalną szpiku kostnego. Czynniki determinującymi odpowiedź na leczenie okazały się liczba wcześniejszych linii terapii, stan chorego oceniany przy użyciu klasyfikacji rokowniczej IPSS oraz częstość transfuzji koncentratów krwinek czerwonych. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi klinicznej wyniosła 16 miesięcy (zakres 6-60 miesięcy). Tolerancja leczenia była dobra. Toksyczność 3 i 4 stopnia w postaci neutropenii i trombopenii wystąpiła u odpowiednio 44,4% i 25% pacjentów. U dwóch chorych (5,5%) stwierdzono progresję do zespołu mielodysplastycznego wysokiego ryzyka, a u dwóch kolejnych pacjentów – do ostrej białaczki szpikowej. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł  $79.0 \pm 8.8\%$ . Powyższe dane wskazują, że lenalidomid może być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi niskiego ryzyka, uzależnionych od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych. Te istotne

z klinicznego punktu widzenia obserwacje przedstawiliśmy w pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie „BMC Cancer”.

Uczestniczyłem również w dwóch kolejnych badaniach zrealizowanych przez Polish Adult Leukemia Group. Celem pierwszego z nich było porównanie efektów pobierania komórek hematopoetycznych szpiku kostnego i krwi obwodowej u chorych u których doszło do remisji po leczeniu indukcyjnym daunorubicyną i cytarabiną z dodatkiem kladrybiny (schemat DAC-7) bądź bez (schemat DA-7). W badaniu wzięło udział 66 chorych w wieku od 17 do 58 lat, w tym 33 randomizowanych do ramienia DAC-7 i kolejnych 33 przydzielonych do ramienia DA-7. Komórki hematopoetyczne szpiku kostnego i krwi obwodowej pozyskiwano metodą cytaferazy po mobilizacji AraC (w dniach 1, 3, 5) i G-CSF (poczynając od dnia 7). Liczba komórek CD34+ pobranych z krwi obwodowej i szpiku kostnego po leczeniu schematami DAC-7 i DA-7 była podobna. Jednak odsetek pacjentów, u których uzyskano wystarczającą ilość materiału do przeprowadzenia autologicznego przeszczepu szpiku kostnego okazał się wyższy w grupie leczonej schematem DAC-7. Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że dodatek kladrybiny do rutynowo stosowanego schematu leczenia indukcyjnego (DA) nie wpływa niekorzystnie na możliwość pozyskania komórek hematopoetycznych i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem odrzucenia przeszczepu. Rezultaty te przedstawiliśmy w pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie „Transplantation Proceedings”.

W kolejnym badaniu wieloośrodkowym przeprowadzonym przez Polish Adult Leukemia Group ocenialiśmy wpływ kladrybiny (2-CdA) i chlorambucylu na występowanie małopłytkowości immunologicznej u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W analizie retrospektywnej uwzględnione zostały dane 777 chorych którzy uczestniczyli w dwóch badaniach randomizowanych przeprowadzonych w przeszłości przez Polish Adult Leukemia Group. Małopłytkowość immunologiczna wystąpiła u 55 spośród 777 chorych (7,1%). Choć nie stwierdziliśmy znamienych różnic w częstości występowania tej skazy krwotocznej u pacjentów leczonych kladrybiną i chlorambucylem, miała ona cięższy przebieg w grupie otrzymującej 2-CdA. Ponadto, w grupie otrzymującej kladrybinę małopłytkowość pojawiała się znamienne wcześniej niż u chorych leczonych chlorambucylem, co mogłoby wskazywać na możliwość występowania zależności przyczynowo skutkowej. Uzyskane przez nas wyniki przedstawiliśmy w pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie „European Journal of Haematology”.

Ponadto, brałem udział w dwóch badaniach jednoośrodkowych realizowanych w Klinice Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W pierwszym



z tych badań ocenialiśmy wyniki leczenia przy użyciu chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych u chorych na szpiczaka plazmocytozy, a w drugim analizowaliśmy skuteczność tego samego schematu terapeutycznego u pacjentów z oporną i nawrotową ziarnicą złośliwą. Wyniki obu wspomnianych badań zostały opublikowane w czasopiśmie "Nowotwory: Journal of Oncology".

Moje doświadczenia kliniczne związane z diagnostyką i terapią zespołów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych znalazły również odzwierciedlenie w kilku opublikowanych opisach przypadków, których byłem współautorem. W mojej opinii, najważniejszą publikacją z tej grupy jest opis dobrej odpowiedzi na imatinib u chorej na białaczkę mastocytową związaną z mutacją genu *KIT* w eksonie 9. U 56-letniej pacjentki z aleukemiczną białaczką mastocytarną nie stwierdziliśmy obecności typowej mutacji *KIT-D816V*, lecz mutację somatyczną w eksonie 9 (p.A502\_Y503dup). Występowanie tej mutacji opisywano wcześniej u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego. Chora odpowiedziała dobrze na terapię imatinibem; po leczeniu doszło do zmniejszenia nacieku mastocytarnego w szpiku kostnym, normalizacji stężenia tryptazy w surowicy oraz ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. Powyższe doświadczenia wskazują, że w przypadku braku mutacji *KIT-D816V*, u pacjentów z chorobami układowymi przebiegającymi z nadmierną proliferacją komórek tucznych wskazane jest badanie w kierunku innych anomalii genetycznych, najlepiej na drodze sekwencjonowania całego genu *KIT*. Wykrycie obecności innych mutacji może mieć wpływ na wybór schematu terapeutycznego. Mutacja p.A502\_Y503dup w eksonie 9, stwierdzana u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, nie była dotychczas opisywana u chorych z agresywnymi postaciami mastocytozy. Być może właśnie w związku z obecnością tej mutacji, nasza pacjentka odpowiedziała dobrze na leczenie imatinibem, lekiem o udokumentowanej skuteczności w terapii nowotworów podścieliskowych. Te istotne z klinicznego punktu widzenia obserwacje przedstawiliśmy w artykule opublikowanym w czasopiśmie „European Journal of Haematology”.

Inne opublikowane opisy przypadków dokumentujące moje doświadczenia w diagnostyce i terapii zespołów mielodysplastycznych i mieloproliferacyjnych obejmują prace na temat transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej w ziarnicę złośliwą u chorych ze współistniejącym rakiem płuca („Onkologia w Praktyce Klinicznej” 2008), indukowanej ibrutinibem piodermii zgorzelinowej („Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 2016),

oraz anafilaksji na seler jako pierwszej manifestacji mastocytozy (opublikowana w 2017 r. monografia „Analiza przypadków klinicznych w alergologii” pod redakcją J. Kruszewskiego).

Ponadto jestem autorem dwóch prac przeglądowych, w których przeanalizowałem wyniki leczenia pacjentów z czerwieńcą prawdziwą („Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1996) oraz przedstawiłem moje doświadczenia w zakresie leczenia mastocytozy układowej („Pneumologia i Alergologia Polska” 2005).

Potwierdzeniem mojego doświadczenia w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych jest również fakt, że począwszy od 2006 r., wraz z prof. dr n. med. Andrzejem Hellmannem jesteśmy zapraszani do przygotowania rozdziałów na temat mastocytozy i przewlekłej białaczki mielomonocytozowej do kolejnych wydań renomowanego podręcznika „Interna Szczeklika”. Ponadto jestem autorem rozdziału o agresywnych postaciach mastocytozy opublikowanego w podręczniku pt. „Mastocytoza: rozpoznanie i leczenie” (red. Niedożytko M., Jassem E. i Kruszewski J.).

### **5.3. Zaburzenia hematologiczne jako powikłania/schorzenia współistniejące u pacjentów z innymi jednostkami chorobowymi**

W okresie mojego zatrudnienia w Klinice Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego byłem wielokrotnie proszony o konsultacje przez kolegów z innych klinik, u których pacjentów w trakcie leczenia schorzeń pierwotnych ujawniły się zaburzenia hematologiczne. Ta wielodyscyplinarna współpraca zaowocowała moim zainteresowaniem zaburzeniami hematologicznymi pojawiającymi się jako powikłania/schorzenia współistniejące w przebiegu innych jednostek chorobowych. Znalazło to odzwierciedlenie w szeregu publikacji, tak prac oryginalnych jak i opisów przypadków, przygotowanych we współpracy ze specjalistami z innych dziedzin medycyny.

Moja współpraca z kolegami z Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zaowocowała dwoma publikacjami na temat występowania zaburzeń krzepnięcia w przebiegu różnych schorzeń endokrynologicznych. W pierwszej z tych publikacji, pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie „Endokrynologia Polska”, przedstawiliśmy wyniki naszego badania porównującego aktywność płytek krwi u pacjentów z endogenną hiperkortyzolemią i zdrowych ochotników. Dotychczas opublikowane dane wskazują, że glikokortykoidy mają znaczący wpływ na hemostazę. Jednakże znacznie mniej wiadomo na temat oddziaływaniu tych hormonów na funkcję płytek krwi, kluczową dla pierwotnej hemostazy. W przeprowadzonym przez nas badaniu wzięło udział 25 pacjentów z hiperkortyzolemią, w tym 12 z jawnym zespołem Cushinga i 13 z podkliniczną postacią tego

schorzenia, a także 30 zdrowych ochotników. Nie wykazaliśmy statystycznie znamiennych różnic międzygrupowych w agregacji płytek krwi indukowanej ADP i kolagenem, wynikach testu IMPACT-R (procent powierzchni płyty testowej pokrytej płytkami krwi i średnia wielkość agregatów płytkowych w  $\mu\text{m}^2$ ) oraz czasie okluzji po aktywacji płytek agonistami. Powyższe rezultaty sugerują, że u pacjentów z hiperkortyzolemią nie występują zaburzenia pierwotnej hemostazy. Efektem mojej współpracy z naukowcami z Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego jest również praca przeglądowa na temat współwystępowania zaburzeń hemostazy z gruczolakami przysadki: guzem kortykotropinowym, somatotropinowym, prolaktynowym, gonadotropinowym i tyreotropinowym. W artykule tym, opublikowanym w czasopiśmie „Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes,” dokonaliśmy przeglądu aktualnej wiedzy odnośnie parametrów krzepnięcia i hemostazy u chorych z gruczolakami przysadki, a także przeanalizowaliśmy rolę profilaktyki przeciwzakrzepowej u osób z endogenną hiperkortyzolemią.

Współpracowałem również z kolegami z Kliniki Chirurgii mojej Uczelni, z którymi opublikowałem artykuł ilustrujący problemy w leczeniu operacyjnym pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami hematologicznymi. W pracy tej, opublikowanej w czasopiśmie „International Journal of Hematology”, skoncentrowaliśmy się na występowaniu martwiczego zapalenia jelit, ciężkiego powikłania chemioterapii wysokodawkowej u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Przedstawiliśmy serię pięciu przypadków dokumentujących występowanie powikłań śródbrzuszych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i w oparciu o doświadczenia własne, zaproponowaliśmy algorytm postępowania w przypadku pojawienia się u pacjentów hematologicznych objawów tzw. ostrego brzucha. Potencjalnych powikłań zabiegów chirurgicznych u chorych na hemofilię oraz działań zapobiegawczych które powinny zostać wdrożone u pacjentów z tej grupy dotyczył również kolejny opis przypadku, którego byłem współautorem – praca pt. „Knee arthroplasty in a with severe hemophilia A with inhibitors: a case report” opublikowana w czasopiśmie „Chirurgia Narządu Ruchu i Ortopedia Polska”. Znaczeniu hemostazy w trakcie inwazyjnych zabiegów stomatologicznych poświęcona była również praca mojego współautorstwa pt. „Extraction of teeth in patients being treated with anticoagulants, in the light of the newest studies”, która została opublikowana w czasopiśmie „Magazyn Stomatologiczny”. Moje opisane powyżej doświadczenia znalazły również odzwierciedlenie w zbiorze wytycznych pt. „Recommendations for the management of trauma or surgery-related massive blood loss”, opublikowanym w „Polskim Przeglądzie Chirurgicznym”.



Choroby autoimmunologiczne są specyficzną grupą schorzeń układowych, w skład których nierzadko wchodzi komponenta hematologiczna. Zaowocowało to w sposób naturalny moją współpracą z kolegami z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jej efektem było szereg wspólnie opublikowanych opisów przypadków ilustrujących różnorodne klinicznie istotne problemy, takie jak katastrofalny zespół antyfosfolipodowy z towarzyszącym wstrząsem kardiogennym - dodatkowo ze współpracą z Kliniką Kardiologii GUM („Kardiologia Polska” 2009), chłoniak strefy brzeżnej z komórek typu B z licznymi lokalizacjami pozawęzłowymi u pacjentki z zespołem Sjögrena („Reumatologia” 2014), oraz nefropatia w przebiegu toczenia układowego i zespołu antyfosfolipidowego („Forum Nefrologiczne” 2018). Moje doświadczenia w zakresie współwystępowania zaburzeń krzepnięcia z chorobami reumatycznymi przedstawiłem również w rozdziale opublikowanym w podręczniku „Diagnostyka laboratoryjna chorób reumatycznych: wybrane zagadnienia” (red. Fischer K. i Brzosko M.).

Lista opublikowanych przeze mnie artykułów obejmuje również opisy przypadków przygotowane we współpracy ze specjalistami z innych dziedzin medycyny: dermatologii (czerniak skóry w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej), pulmonologii (nabyta hemofilia w przebiegu gruźlicy płuc) oraz kardiologii (zawał serca z uniesieniem odcinka ST u młodej kobiety z trombofilią złożoną).

Ponadto, jako jeden z nielicznych specjalistów z województwa pomorskiego, od lat konsultuję kobiety ciężarne z zaburzeniami krzepnięcia i innymi schorzeniami hematologicznymi. Moje obserwacje wskazują, że problemy z tej grupy są częstym powikłaniem ciąży, nie zawsze jest odpowiednio diagnozowanym i kontrolowanym przez ginekologów i położników. Swoje doświadczenia w tej kwestii przedstawiłem w artykule przeglądowym pt. „Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u kobiet w ciąży”, opublikowanym w suplemencie do czasopisma „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej”.

### **Analiza bibliometryczna**

Mój dorobek naukowy obejmuje 106 opublikowanych prac pełnotekstowych o łącznej wartości IF równej 34,408 i łącznej liczbie punktów KBN/MNiSzW wynoszącej 461 (wyłączając publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe). Łączna liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 107 (po wyłączeniu autocytowań: 102), a indeks Hirscha według bazy Web of Science jest równy 6.

Analiza bibliometryczna została przedstawiona w załączniku 6.

5/10/18 Andzej Mital