

Krzysztof Gutkowski^{1,2}, Bartłomiej Siwiec¹, Michał Żorniak³, Marek Hartleb³

Hepatosplenomegalia w przebiegu pierwotnego włóknienia szpiku u 49-letniej pacjentki – opis przypadku

Hepatosplenomegaly in the course of the primary myelofibrosis in 49-year-old female patient – a case report

¹ Z Oddziału Gastroenterologii i Hepatologii z Pododdziałem Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

² Z Instytutu Fizjoterapii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

³ Z Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Pierwotne włóknienie szpiku (*primary myelofibrosis* – PMF) należy do grupy rzadkich, Filadelfia-ujemnych nowotworów mieloproliferacyjnych. Istotą choroby jest włóknienie szpiku kostnego, któremu towarzyszy pojawienie się pozaszpikowych ognisk hemopoety. Ogniska krwiotworzenia mogą lokalizować się w obrębie każdego narządu, jednak zdecydowanie najczęściej zajmują wątrobę i śledzionę. Tworzenie alternatywnych centrów hemopoety w tych narządach prowadzi do powiększenia ich rozmiarów wraz z rozwojem nadciśnienia wrotnego i jego powikłań. W pracy przedstawiamy rzadki przypadek hepatosplenomegalii w przebiegu pierwotnego włóknienia szpiku u 49-letniej pacjentki.

Słowa kluczowe: Hepatomegalia, splenomegalia, pierwotne zwłóknienie szpiku, nadciśnienie wrotne

ABSTRACT

Primary myelofibrosis (*primary myelofibrosis* – PMF) belongs to group of rare, Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. The essence of the disease is a bone marrow fibrosis, which is accompanied by the appearance of extramedullary hemopoiesis foci. Hematopoietic foci may be located within various organs, but by far the most occupied the liver and spleen. Creating alternative centers of hemopoiesis in these organs leads to increase their size with the development of portal hypertension and its complications. We present a rare case of hepatosplenomegaly in the course of primary myelofibrosis in 49-year-old female patient.

Key words: Hepatomegaly, splenomegaly, primary myelofibrosis, portal hypertension

Wstęp

Powiększenie wątroby (hepatomegalia) i śledziony (splenomegalia) stanowi złożony problem i wyzwanie diagnostyczne dla lekarzy różnych specjalności. W praktyce klinicznej przydatne jest odróżnienie izolowanego powiększenia rozmiarów obu tych narządów od powiększenia równoczesnego określanego mianem hepatosplenomegalii. Powiększenie rozmiarów wątroby jest w większości przypadków konsekwencją schorzeń pierwotnie lokalizujących się w tym narządzie o etiologii toksycznej, wirusowej, bakteryjnej, grzybiczej, pasożytniczej oraz metabolicznej, autoimmunizacyjnej i spichrzeniowej. W diagnostyce

różnicowej należy brać pod uwagę także choroby hematologiczne, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz pierwotne i przerzutowe zmiany nowotworowe (tabela 1).

Izolowane powiększenie śledziony przyjmuje zazwyczaj charakter wtórny, a czynniki sprawcze są niemal identyczne z tymi, które powodują hepatomegalię. Do przyczyn pierwotnych splenomegalii zalicza się łagodne nowotwory, głównie naczylniaki, torbiele i zejściowe zmiany pourazowe (torbiele wtórne). Spektrum przyczyn splenomegalii przedstawiono w tabeli 2.

Obecność lub brak biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby stanowi ważny element ukierunko-

wujący diagnostykę różnicową, szczególnie u chorych bez zmian ogniskowych w powiększonej wątrobie i śledzionie. Łagodny wzrost lub zupełnie prawidłowe aktywności aminotransferaz i enzymów cholestatycznych nakazują wzmożenie czujności onkologicznej ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń hematologicznych mogących przebiegać z zajęciem wątroby i śledziony.

W pracy przedstawiamy rzadki przypadek hepatosplenomegalii w przebiegu pierwotnego włóknienia szpiku kostnego u 49-letniej pacjentki.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 49, zgłosiła się do Poradni Lekarza Rodzinnego z powodu utrzymujących się od około miesiąca dolegliwości dyspeptycznych z towarzyszącym uczuciem pełności poposiłkowej. W wykonanym w warunkach ambulatoryjnych badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wymiarów wątroby i śledziony bez obecności zmian ogniskowych w mięszu obu narządów, a także kamicę pęcherzyka żółciowego. Celem poszerzenia diagnostyki hepatosplenomegalii chorą skierowano do Oddziału Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie.

Przy przyjęciu stan ogólny chorej był dobry. Pacjentka nie była przewlekle leczona. Negowała nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu. W badaniu fizykalnym, poza powiększeniem wątroby i śledziony oraz obecnością żyłaków kończyn dolnych nie stwierdzono istotnych odchył od stanu prawidłowego. W podstawowych badaniach laboratoryjnych odnotowano w surowicy krwi nieznacznie podwyższoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (γ -GTP) do 84 U/l [n: 12–58 U/l] i podwyższone stężenie bilirubiny – 35 μ mol/l [n: 3–22 μ mol/l], przy braku wzrostu aktywności fosfatazy alkalicznej, transaminaz i wykładników stanu zapalnego. Parametry morfotyczne krwi obwodowej także nie wykazały istotnych odchył od zakresu wartości referencyjnych.

W badaniu USG jamy brzusznej zwracało uwagę powiększenie wątroby do 240 mm w wymiarze podłużnym i 166 mm w wymiarze AP prawego płata (linia środkowo-obończykowa) oraz śledziony (180 mm x 90 mm). Mięsz obu narządów był jednorodny, z miernie podwyższoną echogenicznością wątroby. Pęcherzyk żółciowy cienkościenny zawierał liczne drobne złogi. Drogi żółciowe wewnątrz i zewnątrzwątrobowe nie były poszerzone. W badaniu metodą Dopplera nie stwierdzono cech zakrzepicy w naczyniach układu wrotnego. Trzustka widoczna w zakresie głowy, trzonu i ogona zmian patologicznych nie wykazywała. Przestrzeń zaotrzewnowa okołonaczyniowa była prawidłowa, natomiast przywątrobowo stwierdzono obecność śladowej ilości wolnego płynu. Diagnostykę obrazową poszerzono o badanie tomograficzne jamy brzusznej, w którym potwierdzono powiększenie wątroby i śledziony oraz

poszerzenie średnicy żył wrotnej do 18 mm i śledzionowej do 16 mm. W przestrzeni zaotrzewnowej nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych. Wykonano badania wykluczające chorobę Wilsona, hemochromatozę i niedobór alfa-1-antytrypsyny. W oparciu o wyniki testów serologicznych wykluczono zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B, C, cytomegalii i wirusem Ebsteina-Barr. W panendoskopii nie stwierdzono cech nadciśnienia wrotnego, uwidoczniono natomiast cechy refluksowego zapalenia przełyku (stopień A wg klasyfikacji Los Angeles).

W wykonanych dodatkowo badaniach uzupełniających stwierdzono nieznaczny wzrost aktywności fosfatazy zasadowej granulocytów (FAG) do 106 [10–100 pkt] i aktywności dehydrogenazy mleczanowej, LDH – 1788 U/l [n: od 313–618 U/l] oraz wydłużenie czasu kaolino-kefalinowego (APTT) do 41,8 s [n: 25,9–36,6 s].

Ze względu na brak podstaw do rozpoznania mięszonej lub cholestatycznej choroby wątroby, która mogłaby stanowić przyczynę obserwowanych nieprawidłowości podjęto decyzję o poszerzeniu diagnostyki o trepanobiopsję. Obraz histopatologiczny uzyskanego materiału potwierdził obecność zaawansowanego pierwotnego włóknienia szpiku kostnego (stadium 3 wg Kryteriów Kolońskich), będącego przyczyną hepatosplenomegalii u naszej pacjentki. Aktualnie chora jest w trakcie kwalifikacji do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego.

Omówienie

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF) jest Filadelfia ujemnym, mieloproliferacyjnym nowotworem, cechującym się włóknieniem szpiku kostnego, powiększeniem śledziony i wątroby oraz pozaszpikową hemopoezą mogącą lokalizować się w różnych narządach [1, 2]. Zapadalność w skali roku według różnych źródeł szacuje się na 0,4 do 1,5/100 000 mieszkańców ze szczytem przypadającym na 6–7 dekadę [3]. Choroba rzadko występuje przed 50 rokiem życia, jakkolwiek znane są przypadki zachorowania u pacjentów znacznie młodszych [4]. Dane epidemiologiczne dowodzą, że 5% i 17% zachorowań jest zdiagnozowanych odpowiednio przed 40 i 50 rokiem życia [5].

PMF należy do najgorzej rokujących spośród zespołów mieloproliferacyjnych. Międzynarodowa grupa do spraw badań i leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych (*The International Working Group on Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; IWG-MRT*) opracowała dynamiczny model prognostyczny przewidywania całkowitego przeżycia dla chorych z PMF nazwany Zmodyfikowanym Dynamicznym Międzynarodowym Wskaźnikiem Rokowniczym (*Modified Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis; DIPSS-plus*). Model ten uwzględnia:

- wiek powyżej 65 roku życia,
- poziom hemoglobiny poniżej 10 g/dl,

Tabela 1. Najważniejsze przyczyny powiększenia wątroby
Table 1. The most important causes of liver enlargement

Przyczyny hepatomegalii
Infekcyjne
Ropień wątroby
Dur powrotny
Bąblowica
Schistosomatoza
Leiszmanioza
Zapalne i autoimmunizacyjne
Alkoholowe zapalenie wątroby
Wirusowe zapalenia wątroby
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
Pierwotna marskość żółciowa wątroby
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Sarkoidoza
Choroby serca
Niewydolność serca
Zaciskające zapalenie osierdzia
Stenoza zastawki trójdzielnej
Choroby rozrostowe
Nowotwory pierwotne wątroby
Nowotwory przerzutowe wątroby
Choroby o podłożu genetycznym/ spichrzeniowym
Hemochromatoza
Choroba Wilsona
Choroba Gauchera
Amyloidoz
Inne
Marskość wątroby
Zwyrodnienie wielotorbielowate wątroby
Zespół Budd-Chiari
Polekowe uszkodzenie wątroby

— obecność objawów ogólnych (osłabienie, gorączka, świąd skóry, utrata masy ciała, ból brzucha, duszność).

— zapotrzebowanie na koncentrat krwinek czerwonych,

— liczbę krwinek białych powyżej 25 G/l

— liczbę płytek krwi poniżej 100 G/l,

— odsetek blastów we krwi obwodowej powyżej 1%.

Średnia przeżycia wynosi zależnie od liczby czynników ryzyka odpowiednio dla chorych z jednym czynnikiem 135, z dwoma 95, z trzema 48 i z czterema 27 miesięcy [4, 6, 7].

Obraz kliniczny choroby jest wysoce zróżnicowany, a przebieg w początkowej fazie bywa asymptomatyczny. W zaawansowanych stadiach pojawiają się objawy ogólne, takie jak osłabienie (50–70%), utrata masy ciała (5–20%), wzmożona nocna potliwość, brak łaknienia i stany podgorączkowe. Objawami, które budzą niepokój chorych są splenomegalia (>90%) i hepatomegalia (40–70%) oraz rzadziej powiększenie węzłów chłonnych (2–10%). Dane z piśmiennictwa dowodzą, że 15–30% chorych nie zgłasza

Tabela 2. Najważniejsze przyczyny powiększenia śledziony
Table 2. The most important causes of spleen enlargement

Przyczyny splenomegalii
Infekcyjne
Wirusy zapalenia wątroby, cytomegalii, Eestein- Barr
Salmonelloza, bruceloza, gruźlica
Malaria, schistosomatoza, toksoplazmoza, leishmanioza
Infekcyjne zapalenie wsierdzia
Grzybicze
Zapalne i autoimmunizacyjne
Sarkoidoza
Choroba posurowicza
Toczeń rumieniowaty układowy
Reumatoidalne zapalenie stawów
Choroby hematologiczne i rozrostowe
Chłoniaki
Ostra białaczka szpikowa
Przewlekła białaczka szpikowa
Czerwienica prawdziwa
Szpiczak mnogi
Pierwotne nowotwory śledziony
Nowotwory przerzutowe
Choroby o podłożu genetycznym/spichrzeniowe
Choroba Gauchera
Choroba Niemann-Picka
Mukopolisacharydozy
Amyloidoz
Choroby układu sercowo-naczyniowego
Niewydolność serca
Patologie naczyń układu wrotnego
Inne
Marskość wątroby
Ostra i przewlekła anemia hemolityczna o różnej etiologii z splenomegalią
Polekowe

żadnych dolegliwości, mimo znacznego zawansowania choroby, co znacznie opóźnia rozpoznanie i wdrożenie leczenia [3, 8]. Do głównych powikłań wynikających z postępującej niewydolności szpiku kostnego należą zakażenia, natomiast krwotoki są konsekwencją małopłytkowości i nadciśnienia wrotnego. Według różnych źródeł, u około 5–10% osób z PMF dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę szpikową.

W obrazie morfotycznym krwi obwodowej stwierdza się niedokrwistość normocytową oraz odmłodzenie układu granulocytarnego, natomiast w trepanobiopsie rozrost zatok szpikowych, pogrubienie oraz przebudowę beleczek kostnych, włóknienie retikulinowe i zwiększenie liczby włókien kolagenowych.

Z badań molekularnych wynika, że u około 50% chorych z PMF obecne są mutacje w obrębie genu kodującego cytoplazmatyczną kinazę Janusa (JAK). Mutacja punktowa JAK2V617F powoduje nadwrażliwość komórek macierzystych na cytokiny, które warunkują manifestacje fenotypowe choroby. Ponadto, wykazano

obecność różnych aberracji chromosomowych zlokalizowanych w obrębie chromosomów 1, 7, 8, 9, 13 i 20 [9].

Podstawowym czynnikiem będącym przyczyną zmian w narządach pozaszpikowych jest włóknienie w obrębie szpiku kostnego. Mechanizm tworzenia pozaszpikowych ognisk hemopoezy nie został w pełni wyjaśniony, jakkolwiek postuluje się, że jest on skutkiem kompensacji upośledzonej funkcji szpiku i mobilizacji komórek macierzystych pnia CD34⁺ [10]. We krwi obwodowej chorych z PMF zwiększa się liczba komórek CD34⁺, które prawdopodobnie pełnią znaczącą rolę w wytwarzaniu pozaszpikowych ognisk hemopoezy, migrując do wątroby i śledziony [11]. Co więcej, komórki CD34⁺ wykazują zmniejszoną ekspresję receptorów chemokinowych CXCR4, które w dużej liczbie występują na powierzchni „uśpionych” (nieaktywnych) komórek macierzystych znajdujących się w prawidłowym szpiku kostnym [12]. Aktualnie uważa się, że populacja krążących komórek macierzystych „zasiedla” narządy obwodowe, wykazując szczególną predylekcję do wątroby i śledziony, gdzie proliferuje i tworzy ogniska hemopoezy pozaszpikowej. Ponadto wykazano, że w przewodnikach żółciowych wątroby są obecne komórki z markerami charakterystycznymi dla komórek macierzystych zasiedlających szpik kostny takimi jak, c-kit, flt-3 i KLIP-1. Jest wysoce prawdopodobne, że komórki te także mogą brać udział w procesie pozaszpikowego krwiotworzenia [13, 14].

Występowanie pozaszpikowych ognisk hemopoezy w wątrobie stymuluje włóknienie, prowadząc w konsekwencji do rozwoju marskości i nadciśnienia wrotnego [15, 16, 17]. W przewlekłych chorobach wątroby strefa włóknienia obejmuje zazwyczaj hepatocyty, natomiast w przypadku rozrostu ognisk hemopoezy, włóknienie lokalizuje się głównie w okolicy naczyń zatokowych [18].

Decyzję o rozpoczęciu leczenia i wyborze jego formy należy indywidualizować. W przypadku braku niedokrwistości i uznawanych za źle rokujące objawów ogólnych można przyjąć postawę wyczekującą, a leczenie ograniczyć wyłącznie do postępowania objawowego. W takich przypadkach średnia przeżycia przekracza 10

lat. U większości chorych z obecnymi objawami ogólnymi (osłabienie, gorączka, utrata masy ciała, bóle brzucha, bóle kostne), średni czas przeżycia ulega skróceniu do 12 miesięcy. Jedyną formą terapii dającą szansę na trwałą remisję choroby jest allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. Dostępność tej formy leczenia ogranicza jednak brak odpowiedniej liczby dawców zgodnych w układzie HLA. Ponadto, jest ona obciążona wysokim wskaźnikiem śmiertelności i nie jest dostępna dla chorych starszych [19]. Inne formy leczenia mają wyłącznie charakter paliatywny i cechuje je różna skuteczność i różny odsetek powikłań. W przypadku chorych z niedokrwistością, jako objawem dominującym, zaleca się podjęcie próby leczenia androgenami (danazol) lub przetoczeniami masy erytrocytarnej. W niektórych ośrodkach preferuje się połączenie talidomidu z prednizonem. Stosowanie erytopoetyny budzi kontrowersje z powodu możliwości zwiększenia ryzyka transformacji białaczkowej. Leczenie cytoredukcyjne z zastosowaniem hydroksymocznika czy melfalanu rekomenduje się u chorych z nadpłytkowością, leukocytozą i splenomegalią. Pacjentów z dolegliwościami bólowymi spowodowanymi znacznym powiększeniem śledziony można poddać celowanej radioterapii [20]. Napromienianie miejscowe stosuje się także u chorych, u których ogniska hemopoezy pozaszpikowej lokalizują się w odcinku piersiowym kręgosłupa, węzłach chłonnych, płucach, opłucnej i mięśniu sercowym [21]. Na uwagę zasługują również pozostające w fazie badań klinicznych substancje, takie jak pomalidomid czy inhibitory kinaz JAK-1/JAK-2 [22].

Wnioski

1. Powiększenie rozmiarów wątroby i śledziony wymaga wnikliwej diagnostyki, szczególnie w przypadkach przebiegających z prawidłowymi aktywnościami aminotransferaz.
2. Brak ewidentnych podstaw do rozpoznania schorzenia wątroby, jako przyczyny hepatosplenomegalii, nakazuje ujęcie w diagnostyce różnicowej schorzeń hematologicznych ze szczególnym uwzględnieniem pierwotnego włóknienia szpiku kostnego.

Piśmiennictwo / References

1. Koch CA, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. *Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment*. Mayo Clin. Proc. 2003; 78:1223.
2. Georgiades CS, Neyman EG, Francis IR, Sneider MB, Fishman EK. *Typical and atypical presentations of extramedullary hemopoiesis*. AJR Am J Roentgenol 2002; 179:1239.
3. Tefferi A. *Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management*. Am J Hematol. 2011;86:1017-26.
4. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R i wsp. *One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience*. Mayo Clin Proc. 2012;87:25-33.
5. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P i wsp. *Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients*. Br J Haematol. 1990;75:4-9.
6. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S i wsp. *DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status*. J Clin Oncol. 2011;29:392-7.

7. Vaidya R, Siragusa S, Huang J, Schwager SM, Hanson CA, Hussein K i wsp. *Mature survival data for 176 patients younger than 60 years with primary myelofibrosis diagnosed between 1976 and 2005: evidence for survival gains in recent years.* Mayo Clin Proc. 2009;84:1114-9.
8. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N i wsp. *Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients.* Br J Haematol. 1990;75:4-9.
9. Bench AJ, Nacheva EP, Champion KM, Green AR. *Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders.* Bailliere's Clin Haematol 1998;11:819-48.
10. Craig CE, Quaglia A, Dhillon AP. *Extramedullary haematopoiesis in massive hepatic necrosis.* Histopathology 2004;45:518-25.
11. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. *Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients.* Blood 2000;95:2226-33.
12. Lataillade JJ, Pierre-Louis O, Hasselbalch HC, Uzan G, Jasmin C, Martyré MC i wsp. *Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence.* Blood 2008 15;112:3026-35.
13. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H, Iwai S, Kawada N, Hayashi Y i wsp. *Expression of progenitor cell markers in livers with fulminant massive necrosis.* Hepatol Res. 2003;25:149-57.
14. Prost S, LeDiscorde M, Haddad R, Gluckman JC, Canque B, Kirszenbaum M. *Characterization of a novel hematopoietic marker expressed from early embryonic hematopoietic stem cells to adult mature lineages.* Blood Cells Mol. Dis. 2002;29:236-48.
15. Roux D, Merlio JP, Quinton A, Lamouliatte H, Balabaud C, Bioulac-Sage P. *Agnogenic myeloid metaplasia, portal hypertension, and sinusoidal abnormalities.* Gastroenterology 1987;92:1067-72.
16. Tsao MS. *Hepatic sinusoidal fibrosis in agnogenic myeloid metaplasia.* Am J Clin Pathol 1989;91:302-05.
17. Wanless IR, Peterson P, Das A, Boitnott JK, Moore GW, Bernier V. *Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: A clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy.* Hepatology 1990;12:1166-74.
18. Doki N, Irisawa H, Takada S, Sakura T, Miyawaki S. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis.* Intern Med. 2007;46:187-90.
19. Sacha T, Wąclaw J. *Postępy w leczeniu samoistnego włóknienia szpiku.* Hematologia 2012;3:1-7.
20. Pardanani A, Brown P, Neben-Wittich M, Tobin R, Tefferi A. *Effective management of accelerated phase myelofibrosis with low-dose splenic radiotherapy.* Am J Hematol. 2010;85:715-6.
21. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M i wsp. *Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet.* J Clin Oncol. 2011 20;29:761-70.
22. Helbig G. *Inhibitory JAK-czy jesteśmy świadkami przełomu w leczeniu włóknienia szpiku?* Hematologia 2012;3:193-200.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Krzysztof Gutkowski
Oddział Gastroenterologii i Hepatologii
z Pododdziałem Chorób Wewnętrznych
Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów
tel: 17 866 61 31
e-mail: kgutski@intertele.pl