
Hematologie v intenzivní medicíně

D.Pohlreich

3 tematické okruhy

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Heparinem Indikovaná Trombocytopenie (HIT)

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

TTP - klasifikace

1. Familiární: raritní, syndrom Upshaw-Schulman, vznikající mutací genu pro ADAMTS13

2. Získaná: naprostá většina

a) Idiopatická 40-50%

b) Sekundární:

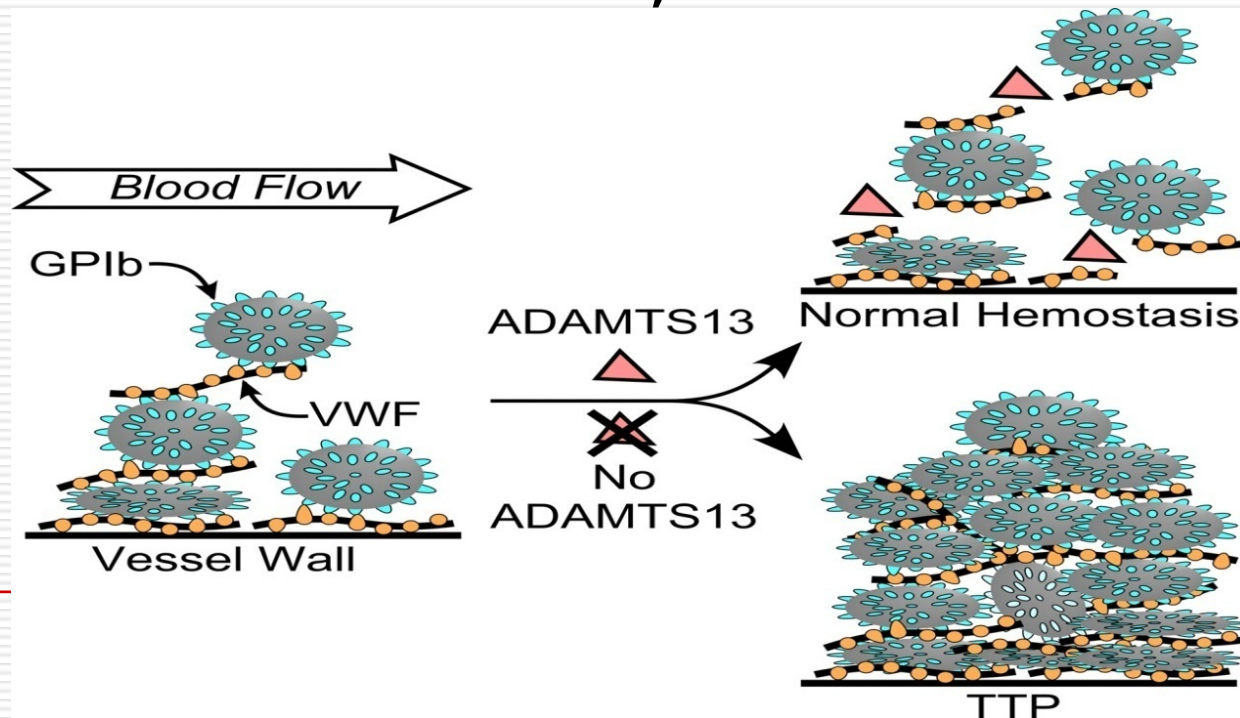
- těhotenská/po-porodní

- další onemocnění: postinfekční, SLE, další autoimunity, malignity

- poléková: chinin, chemoterapie, calcineurinové inhibitory

TTP

- V normálních hemostatických poměrech **multimery vWF** adherují na endotel cévní stěny.
- **Trombocyty** svým membránovým proteinem GPIb adherující na vWF. Aby nedocházelo k dalšímu narůstání trombu jsou multimery vWF **štěpeny metaloproteinázou ADAMTS13**.
- V případě deficitu ADAMTS13, pokračuje akumulace trombocytů, dochází k **trombotizaci v mikrocirkulaci, ischemizace tkání a rozvoj TTP**.



TTP získaná - patogeneza

Ve většině případů TTP dochází ke tvorbě **protilátek proti metaloproteináze ADAMTS 13** s jejím následným deficitem

Laboratorně:

+ vyšetření protilátek ELISA

+ 5-10% funkční aktivity ADAMTS 13

TTP

- často poddiagnostikovaná
 - bez terapie umírá 90% ptn.
 - výskyt: 3-7/1 mil/rok
 - průměrný věk při záchytu 35 let, častěji ženy
-

TTP - diagnóza

Klasická knižní diagnostická „pentáda“:

- 1- anemie,
- 2- trombocytopenie,
- 3- neurologické symptomy,
- 4- renální postižení,
- 5- horečky.

publikováno již před 50 lety **a platí...,**
ale pentádu společně naleznete **pouze u cca 5% pacientů**

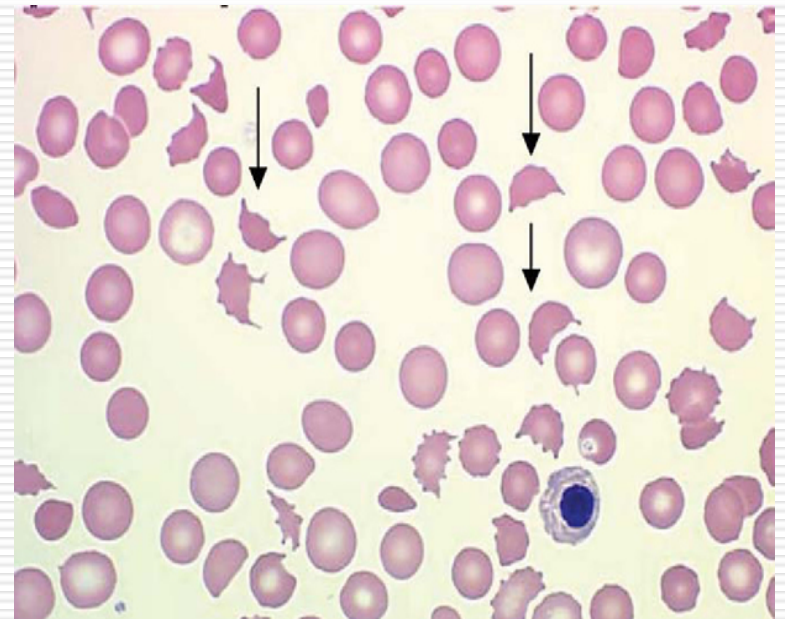
TTP - vysoce suspektní dg.

Pokud přítomna:

a) mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA):

- 1) Anémie
- 2) Laboratorní známky hemolýzy:
↑ bilirubin, ↑ LDH, ↓ haptoglobin
- 3) Negativní Coombsův test
- 4) ↑ počet schistocytů

(laborantka i ve službě v nátěru odečte zvýšený počet schistocytů a zároveň vyloučí shluky trombocytů při EDTA-pseudotrombocytopenii)



TTP - vysoce suspektní dg.

Pokud přítomna:

a) mikroangiopatická hemolytická anémie

b) trombocytopenie (většinou < 40 tisíc, průměr 16 tisíc)

c) +/- renální postižení

d) +/- neurologická symptomatologie

e) Možno vyloučit jinou příčinu MAHA

Dif. dg.: MAHA

a) Hemolyticko-uremický sy. (HUS) – E.coli:

- laboratorně i klinicky „zaměnitelné“ s TTP, ale je normální hladina ADAMTS13
- klinicky E.coli pozitivní enterokolitida
- hemolýza vzniká postižením endothelu shigatoxinem produkovaným některými serotypy E.coli (0157:H7)
- 90% pediatrie, více dominuje renální selhání.

b) Atypický HUS (aHUS):

je způsoben alterací funkce některých složek komplementu, kdy dochází k trvalé aktivaci jeho alternativní cesty

- vrozené nebo získané protilátky
- eculizumab (Soliris) – proti C5 složce komplementu

c) Maligní hypertenze – může způsobit mikroangiopatickou hemol. anémii, trombocytopenii, renální selhání i neurologické symptomy.

Dif. dg.: MAHA

d) Systémová infekce s DIC – septikémie jakékoliv etiologie (bakterie, plísně, viry) může vyvolat trombocytopenii a mikroangiopathickou hemolytickou anémii.

e) Systémová malignita – může způsobit trombocytopenii i anémii. Početní změny v leukocytech (nahoru/dolu) ozřejmí mikroskopický diferenciál event. punkce KD.

f) Preeklampsie/HELLP syndrom:

hypertenze, proteinurie a/nebo orgánová dysfce po 20.TT, + možná trombocytopenie.

HELLP rozvoj u 10% preeklamsií, navíc MAHA, elevace aminotrasferáz. Minimální renální insuficience a není přítomnost neurologických symptomů.

TTP – další klinika

J N George: Oklahoma TTP Registry 1995-2009, 304 ptn.

Gastrointestinální symptomatika **69%**

bolesti břicha, nauzea, zvracení, průjem

Neurologické symptomy **66%**

- velké (iktus, křeče, koma) 35%

- malé (zmatenost, bolesti hlavy) 31%

Slabost **63%**

Krvácivé projevy, hematurie, purpura **54%**

Dušnost **29%**

Horečka **23%**

Bolesti na hrudi **22%**

TTP – Léčba

Motto zahájení léčby:

Dokud TTP není vyloučena, tak pacienta léčím jako TTP.
Při váhání se může klinický i laboratorní stav rychle zhoršit a šance zemřít na TTP se zvyšují.

Ještě před zahájením léčby nutno provést odběry pro definitivní dg. TTP (tedy před podáním FFP)

TTP – Léčba

1. Výměnná plazmaferéza (PEX)

- dochází k substituci ADAMTS13 a zároveň odstranění autoprotilátok inhibujících její aktivitu.
- 1xdenně, 1-1,5x plazmatického objemu pacienta.
- náhradním roztokem je **čerstvě zmražená plazma**

2. Čerstvě zmražená plazma (pouze)

pokud není PEX dostupná ihned, je akceptovatelné její podání jako bridge k PEX, **v dávce 20-30 ml/kg/den.**

TTP – Léčba

3. Transfuze trombocytů

- dogma, že substituce trombocyty je absolutně kontraindikována, již neplatí.
 - při závažném krvácení se trombocyty substituují
 - při přípravě na invazivní výkon (například dialyzační kanyla) trombocyty profylakticky nepodávám, ale jsou v rezervě na TO k okamžitému podání v případě komplikací.
 - profylaktická substituce trombocyty neindikována i při velmi nízké hodnotě
-

TTP – Léčba

4. Kortikosteroidy

(inhibice tvorby autoprotilátek proti ADAMTS13)

Nejednoznačná doporučení stran dávkování, ale:

- pacienti v dobré kondici bez neurologických symptomů

Prednison 1mg/kg/den p.os.

- pacienti vyžadující intenzivní péči:

Methylprednisolon 5-10mg/kg/den iv., ve dvou dávkách

TTP – Hodnocení léčebné odpovědi

1. Dle hodnot **trombocytů**,
 - vzestup očekáváme 2.-3. den PEX
 - normalizace dosáhneme za cca 1 týden.
 - společně se vzestupem Trombo, klesají známky hemolýzy a počet schistocytů
 2. Zlepšení **neurologických** symptomů může být i prvním příznakem terapeutické odpovědi, plná reverzibilita neurolog. deficitu je pravděpodobná.
 3. Korekce **anémie** je významně pomalejší než u trombocytů
 4. Korekce **renálního selhání** také pomalejší, úplná recovery není jistá.
-

TTP – další postup po dosažení remise

1. pokud 2 dny stabilní trombocyty >150 tisíc:

- prodloužím interval PEX na obden, cca na 1 týden
- detrakce steroidů:
 - redukce denní dávky o 20% á 2 dny do dosažení ½ dávky zahajovací

2. pokud je počet trombocytů stabilní - cca 1 týden od zahájení redukce léčby

- pacient je k překladi na standardní oddělení
 - zde ukončujeme PEX, CŽK EX
 - převádím na steroidy p.os., jejich další redukce pomalejší á 1 týden
-

TTP – Refrakterní k 1. linii

1. po 4-7 dnech plné terapie bez vzestupu trombocytů
2. po přechodném zvýšení Trombo opět dochází k poklesu často s novými neurologickými symptomy

- Intenzifikace terapie:

- metylprednisolon 1000mg/den na 3 dny
- výměnná PEX 2xdenně s K-plazmou (zbytek při výrobě kryoprecipitátu), Octaplas (alergie)
- rituximab 375mg/qm 1xtýdně, 4 dávky

- Další možnosti:

- Imunoabsorbce na Stafylokokových A kolonách
 - posílení imunosuprese: CFA, CSA
-

TTP – Prognoza

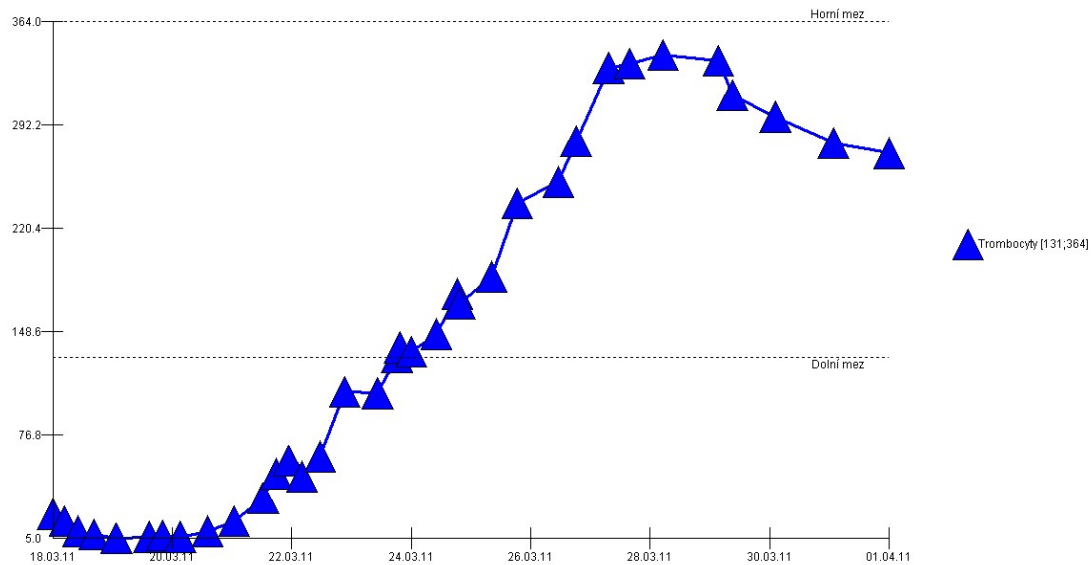
- Závažnost správné diagnostiky a terapie TTP vyplývá ze skutečnosti, že mortalita neléčených pacientů je 90%
 - V současnosti docílujeme CR v 75-85% léčených případů
 - Celkově dochází k cca 35% k relapsu v 5ti letech s nejvyšším rizikem relapsu 1. rok po ukončení terapie.
 - Polékové, těhotenské TTP většinou nerelabují
-

35 let, zdravá žena, přeložena na JIP pro 4 dny bolesti břicha a v bedrech pro susp. akutní pankreatitis.

- Amylaza 2xN, dle UZ, CT – pankreatitis nepravděpodobná
 - Klinicky:
 - afebrilní, dušnost, O₂ dependentní, norm. RTG,
 - oběh – sinus tachy jinak OK
 - zmíněné bolesti,
 - tmavá moč, oligurie
 - normální pasáž GIT.
 - bez neurologické symptomatologie
 - LAB:
 - KO: Hb 82g/L, Trombo 15 (bez krvácivých projevů), Schistocyty 50 o/oo
 - Koagulace: normální časy, Fbg, jen mírná elevace DD
 - Bioch: U 25, Kreat 390, Bili 55, LDH 8,5 mmol/L

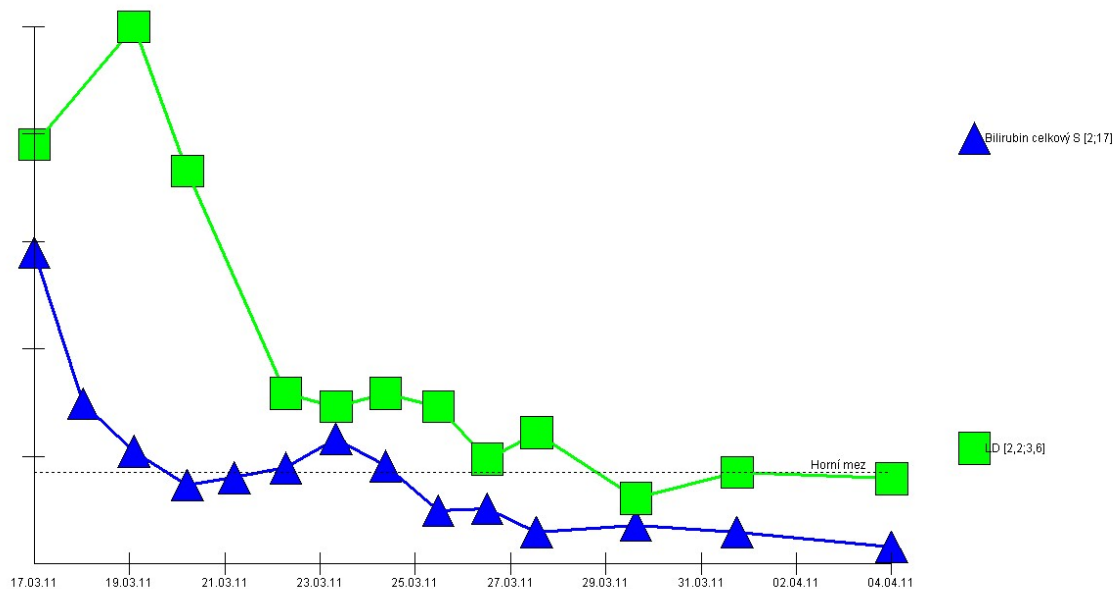
LAB po 6 hodinách: Coombs negativní
-

Vysoce suspektní Dg. TTP



- do 12 hodin po přijetí
zahájena PEX a SM 2x 125mg

- již 1. PEX komplikována
ARDS, kombinace TRALI po FFP
a hyperhydratace.
NIV+CCRT (2 dny) s efektem



- pokračováno v TTP terapii,
3.den vzestup Trombo
8.den Trombo nad 150.
Efekt PEX zřejmý i na poklesu
markerů hemolýzy.
Normalizace ren.fcí 10.den
celkem 15 PLF výkonů
V AMBULANCI -OK.

3 tematické okruhy

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Heparinem Indikovaná Trombocytopenie (HIT)

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

Heparinem Indikovaná Trombocytopenie (HIT)

HIT I. typu:

- 10-30% ptn. dostávajících heparin
 - pokles trombocytů, nikdy pod 100 tisíc,
 - většinou 4. den podávání heparinu
 - benigní průběh, spontánní úprava
 - heparin se neukončuje
-

HIT-II definice

HIT-II typu je klinicko-patologický syndrom definovaný:

1. trombocytopenií
 2. +/- trombózou
 3. v jasné časové souvislosti s podáním heparinu
 4. způsobený přítomností HIT protilátek
-

HIT-II - patfyzika

HIT II. typu:

- Heparin se váže na destičkový PF4, komplex PF4/heparin může být rozeznán jako cizorodý Ag a dojde ke tvorbě autoprotilátek: *anti-PF4/heparin complex IgG (HIT-Ab)*

HIT-protilátky způsobí:

- aktivaci trombocytů - vznikají **trombotické komplikace** v arteriálním i venózním systému a souběžně konsumpční **trombocytopenie**

HIT-II epidemiologie....

Incidence HIT:

- **UFH 1-5%, LMWH < 1%**
- **Kardiochirurgie 2,4%**
(Warkentin 2007, Hematol Oncol Clin North Am)
- **ICU celkově < 2%**
(Selleng 2007, Crit Care Med)

Dávkování heparinu

- i profylaktické dávkování zvyšuje riziko tvorby HIT-Ab,
 - klinická manifestace HIT je častější u heparinu v terapeutickém dávkování
-

HIT-II diagnóza

1. Trombocytopenie

- první projev HIT u 85% pacientů je pokles Trombo pod 150 tisíc nebo o 50% vstupní hodnoty
- typicky Trombo poklesnou na hodnoty **40-80 tisíc**
- pouze u 5-10% pacientů poklesnou pod < 20 tisíc

Zvláště u těžké trombocytopenie musíme pátrat po dalších možných příčinách!

Dif.dg. Trombocytopenie na ICU

- Pseudotrombocytopenie (shluky v EDTA)
 - DIC
 - Septické stavy, virové infekce (HIV, hepatitis, ...)
 - Imunitní trombocytopenie (ITP)
 - TTP
 - Poléková trombocytopenie:
 - imunitní s tvorbou Ab: odstup 1-2 týdny po nasazení:
Salicyláty a NSA, ATB (PNC, Vanko, Mero, Cotri), ticlopidin, clopidrogel, valproát...
 - útlum kostní dřeně: imunosuprese a chemoterapie (CFA, MTX...)
 - Diluční trombocytopenie (masivní transfuze, masivní tekutinová resuscitace)
 - Hypersplenismus (distribuční, sekvestrace ve slezině)
 - Infiltrace kostní dřeně malignitou
-

HIT-II diagnostika

2. Doba vzniku trombocytopenie:

- **typický průběh: 5-10 dní po zahájení heparinu**
 - **„rapid onset“ HIT:** v průběhu 24 hodin od zahájení heparinu, v důsledku již přítomných HIT-Ab u pacientů, kteří dostávali heparinu v posledních 100 dnech. Možno alergické projevy zimnice, třesavka, horečka.
-

HIT-II diagnóza

3. Trombotické komplikace

- u **30-70%** HIT jsou přítomné trombotické komplikace
 - v případě **vzniku trombózy po zahájení plné heparinizace, nelze vyloučit HIT**, i když nedošlo k poklesu trombocytů. Až 40% trombóz vzniká 3 dni před vznikem trombocytopenie.
-

HIT-II diagnóza

4. další komplikace

- i při poklesu trombocytů < 20 tisíc, **riziko závažného krvácení je nízké**
- u 10-20% pacientů se průměrně 8. den po nasazení heparinu vytváření **kožní léze** (např. v místě vpichu LMWH), od erytému po nekrozu.

5. Laboratorní dg.:

- a) **ELISA IgG-HIT Ab** – nespecifické protilátky
 - b) **FACS** – funkční test (VFN)
 - c) **Serotonin releasing test** – funkční, imunohematologie
UHKT
-

HIT-II: Skórovací systém „4T´s“

(Lo GK 2006, J Thromb Haemost)

určuje pravděpodobnost HIT-II, ještě před dokončením laboratorních testů: < 4 body: 0 - 1,6%, 4-5 bodů: 21% > 5 bodů: až 100%

4T kategorie	Score - 2	Score -1	Score - 0
Trombocytopenie	Pokles o > 50% n. Plt ≥ 20	Pokles o 30-50% n. Plt 10-19 tis	Pokles < 30% n. Plt < 10 tis
Time poklesu plt	5-10 den < 1 den pokud dostával heparin v posledních 100 nech	Nejistý 5-10 den (chybí odběr...) > 10 den	Pokles < 4 dni
Tromboza	Nová tromboza Kožní nekroza	Progrese nebo recidiva trombozy, Susp ale nepotvrzená tromboza, kožní leze	žádná
Další příčiny trombocytopenie	žádná	možná	Jistá

HIT-II léčba

1. Obecně:

- ukončit léčbu heparinem, vyloučit přítomnost heparinových zátek, heparin-coated katétrů nebo filtrů,
 - pokud není závažné krvácení, profylaktické podání trombokonzentrátů je nevhodné, zvyšuje riziko trombotických komplikací a vzestup počtu trombo je mizivý
 - použití antagonistů vitamínu K je kontraindikované do doby normalizace počtu trombocytů
 - výrazné zvýšení rizika trombozy (rychlý pokles proteinu C, versus delší poločas ff.II,VII,IX,X).
-

HIT-II léčba

2. Zahájení alternativní antikoagulační terapie

Nepřímé inhibitory faktoru Xa: Fondaparinox

(ARIXTRA 2,5mg, s.c.)

Byť se jedná o heparinový analog, je mizivé riziko zkřížené reakce u HIT.

Dávkování: 5-10mg/den s.c. terapeuticky
 2.5 mg/den s.c. profylakticky

Monitorace účinku – antiXa

Vylučován ledvinami, může se kumulovat

HIT-II léčba

2. Zahájení alternativní antikoagulační terapie

Přímé inhibitory trombinu: Lepirudin

(REFLUDAN 20mg, i.v., Avensis) již není v ČR registrován

Dabigatran (PRADAXA tbl.)

Nástup účinku do 2 hodin

3 tematické okruhy

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Heparinem Indikovaná Trombocytopenie (HIT)

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

AIHA – život ohrožující hemolýza

- DEF: tvorba protilátek proti vlastním erytrocytům s jejich následnou destrukcí.
- EPID:
 - je raritní onemocnění s incidencí 0.8/100 000/rok
 - život ohrožující akutní hemolýza u AIHA vyžadující péči JIP je ještě raritnější. (1 ptn./rok/nemocnici...)

Tato nemocného akutně ohrožuje na životě,
kde je nutná rozhodná taktika léčby

AIHA

- KLASIFIKACE:

: **primární**

: **sekundární**

- lymfoproliferativní onemocnění: CLL, B-NHL
- autoimunity: SLE a další
- parainfekční
- poléková: fludarabin, interferon, ...
- postvakcinační
- ABO inkompatibilní transfuze

: **s chladovými a/nebo tepelnými protilátkami**

AIHA – diagnóza

LABORATORNĚ:

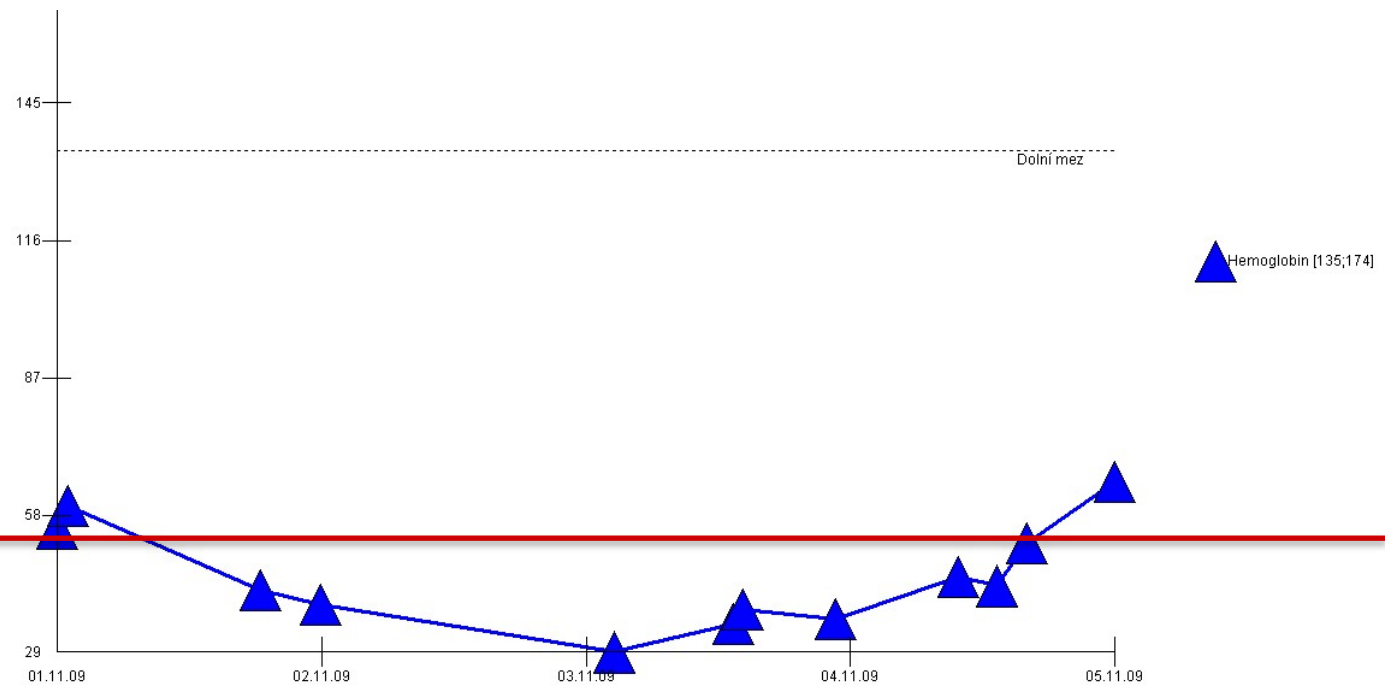
- normo/makro- cytární anémie
- +/- retikulocytoza
- ↑ LDH, ↑ nepřímý bilirubin
- ↓ až nulový haptoglobin
- pozitivní DAT (přímý Coombs)

KLINICKY:

- anemický syndrom...
 - bolesti břicha, v zádech
 - ikterus, tmavá moč
-

AIHA -

**Hemoglobin
50 gr/L**



30ti letý zdravý muž, několik dní po prodělané viroze s febriliemi
- kontrolován PL pro únavu – v KO těžká anémie

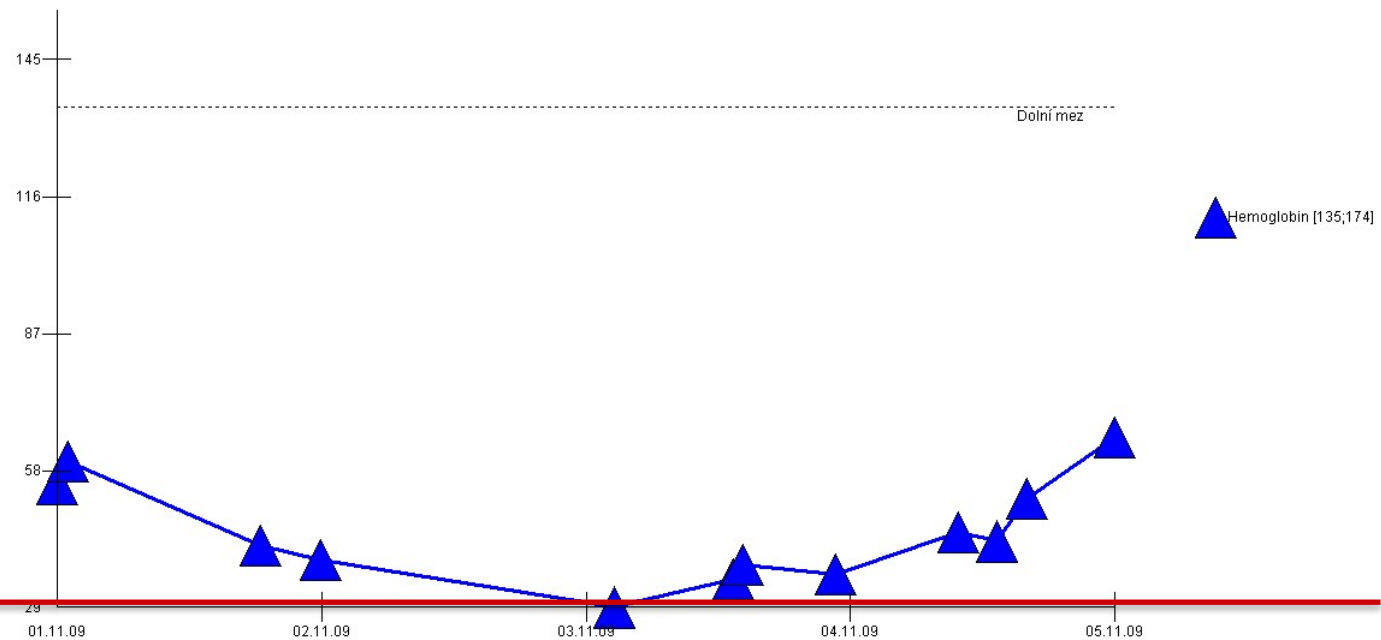
2 dny hospitalizován na stand. odd. hematologie:
vstupně Hb 50 gr/L, markery hemolýzy + silně pozitivní DAT,
dg.: **AIHA s chladovou autoprotilátkou IgM**

zahájeny steroidy (SMx125mg)

inkompatibilní ERY při „dobré“ klinice nepodány.

AIHA

Hb 29 gr/L



2 dny čekání na efekt steroidní terapie, další pokles Hb na 29 gr/L v laboratoři stále vysoké markery hemolýzy

Klinicky i laboratorně progrese do MOF (resp. insuficence, encefalopatie, myokardiální ischemie, renální insuficience, elevace transaminaz, laktátová acidoza) – překlad na JIP

TERAPIE AIHA na JIP

Transfuze inkompatibilních ERY (typovaných dle fenotypu), stále nebylo k dispozici vysycené sérum na TO, bez reakce

Navýšení imunosuprese:

- SM 2x 500mg
- rituximab 375mg/qm, 4 dávky á 1 týden (chladová AIHA obecně hůře odpovídá na IS terapii)

Imunomodulační léčba:

- intravenozní imunoglobuliny 4x 0,5gr/kg

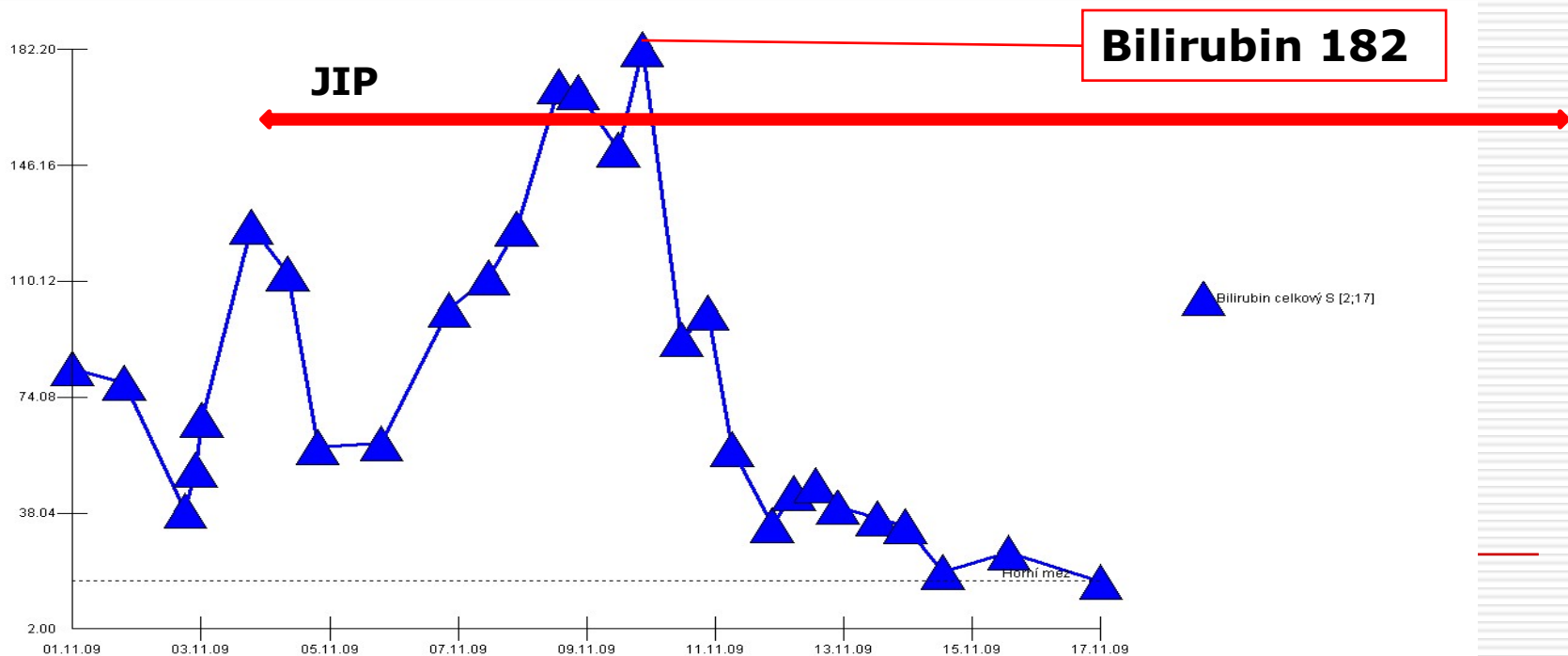
Plazmaferéza 2x denně

TERAPIE AIHA na JIP

UPV, CRRT, stabilizován.

Další průběh hemolýzy nehodnotitelný dle hladin Hb, v kritickém stavu byl substituován k 80 gr/L

Dle markerů hemolýzy však ataka další hemolýzy 7.den od zahájení léčby: nutnost dalšího navýšení imusuprese:
Cyklofosfamid 1x 200mg iv., 5 dní.



TERAPIE AIHA na JIP

Po navýšení IS (CFA) postupné vyhasnutí hemolýzy bez další ataky.

Kombinovaná IS terapie komplikována několika katérovými sepsemi, bronchopneumonií etc.

Celkově 8 dní UPV, 3 dny CRRT, 39 ICU dní.

Tč. v ambulantním sledování s normální kvalitou života.

AIHA take home message

1. Při akutní hemolýze s pozitivním Coombsem okamžitě kontaktuj transfuzní odd.:

- identifikace protilátky – chladová/tepelná a nejlépe stanovení jejího titru.
 - vysycení séra pacienta od autoproti látek pro zajištění kompatibilního křížového testu (1-2 pracovní dny, ne víkend)
-

AIHA take home message

2. Rozhodnutí zda transfundovat ERY?

- dle kliniky a rychlosti rozvoje anémie, i malé množství krve může zachránit život
 - **v urgentním případě** transfundujeme ERY **inkompatibilní v křížového testu z vitální indikace**, dle pravidla:
 - a) U žen které nebyly těhotné a transfundované a mužů kteří nebyli transfundováni máme skoro jistotu že nemají přítomnou alloprotilátku: stačí ABO a RhD kompatibilita
 - b) U ostatních v případě urgency vyžadují podrobnější výběr ERY dle shodnosti fenotypu navíc v C,c, E,e, Kell, Kid a S/s.
- Vždy biologický **in vivo test compatibility**:
po premedikaci steroidy, rychle podat 20ml krve a počkat 20 min., zda se nevyskytne rakce...
-

AIHA take home message

3. Jaká imunosupresní terapie u život ohrožující hemolýzy?

- **metylprednisolon** ve vysoké dávce (2x 0,5-1,0gr/den)
 - **Plazmaferéza**
 - **IVIG** – mají v terapii AIHA pouze krátkodobý efekt, ale v případě urgency mají své opodstatnění. (podávat po PLF)
 - **další:** rituximab, CFA – volejte hematologa
-

AIHA take home message

Poznámky:

- u chladové AIHA - odběry v termosce a okamžitě ke zpracování,
- okruhy na PLF/CRRT nutno zahřívat na 37 st,
- transfuze ERY musí přes ohřívač

Díky za pozornost
